

血清 CEA, ProGRP, NSE 和 CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断中的应用研究*

张 萍^a, 王红义^b, 杨迎桂^a, 赵 晋^a, 彭俊华^a

(兰州军区兰州总医院 a. 检验科; b. 动物实验科, 兰州 730050)

摘要:目的 研究血清癌胚抗原(CEA)、胃泌素释放前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)联合检测在肺癌诊断中的应用。方法 空腹取诊断明确的 133 例肺癌患者、67 例肺部良性病变患者及同期 66 例体检健康者(对照组)的静脉血,用化学发光法检测血清 CYFRA21-1, CEA, NSE 和 ProGRP 水平,并计算敏感度、准确度和特异度。结果 CYFRA21-1, CEA, NSE 和 ProGR 水平,肺癌患者血清分别为 6.31 ± 1.04 ng/ml, 20.58 ± 2.41 ng/ml, 32.74 ± 3.24 ng/ml 和 125.78 ± 15.32 pg/ml, 肺良性病变患者血清分别为 1.93 ± 0.52 ng/ml, 2.93 ± 0.82 ng/ml, 10.49 ± 1.93 ng/ml 和 48.32 ± 6.72 pg/ml, 对照组血清分别为 1.56 ± 0.45 ng/ml, 2.67 ± 0.74 ng/ml, 8.34 ± 1.2 ng/ml 和 35.78 ± 4.2 pg/ml, 肺癌患者血清 CEA, ProGRP, NSE, CYFRA21-1 水平均高于肺良性病变患者($t=1.48 \sim 2.78$, $P=0.13 \sim 0.25$)和对照组($t=1.981 \sim 2.371$, $P=0.21 \sim 0.41$), 差异均有统计学意义($P<0.05$)。CYFRA21-1, NSE, CEA 和 ProGRP 单项检测肺癌的敏感度分别为 61.65%, 45.86%, 52.63% 和 63.91%, 准确度为 72.36%, 63.81%, 67.34% 和 74.87%。联合两项、三项检测肺癌, 敏感度为 72%~89%, 准确度为 78.89%~89.44%。四项联合检测肺癌的敏感度(92.48%)、准确度(90.45%)最高。结论 血清标志物能较好地诊断肺癌, 联合多种血清学指标检测可提高肺癌诊断的敏感度、准确度。

关键词:神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白片段 19; 胃泌素释放前体; 肺癌; 诊断

中图分类号: R734.2; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2016)02-056-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.017

Clinical Application of Combined Detection of CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 in Diagnosis of Lung Cancer

ZHANG Ping^a, WANG Hong-yi^b, YANG Ying-gui^a, ZHAO Jin^a, PENG Jun-hua^a

(Department of Clinical Laboratory,

Lanzhou General Hospital of Lanzhou Command, PLA, Lanzhou 730050, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical application of combined detection of CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 in diagnosis of lung cancer. **Methods** Fasting venous blood samples were collected from 133 cases with lung cancer, 67 cases with benign pulmonary disease and 66 healthy volunteers (control), the serum level of CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 were detected by chemiluminescence method and the sensitivity rate, accuracy rate and specificity rate were calculate. **Results** The serum level of CYFRA21-1, CEA, NSE and ProGRP from lung cancer patients was 6.31 ± 1.04 ng/ml, 20.58 ± 2.41 ng/ml, 32.74 ± 3.24 ng/ml and 125.78 ± 15.32 pg/ml, respectively. The level of CYFRA21-1, CEA, NSE, and ProGRP from benign pulmonary disease was 1.93 ± 0.52 ng/ml, 2.93 ± 0.82 ng/ml, 10.49 ± 1.93 ng/ml and 48.32 ± 6.72 pg/ml, respectively. The level of CYFRA21-1, CEA, ProGRP and NSE and from control was 2.67 ± 0.74 ng/ml, 35.78 ± 4.2 pg/ml, 8.34 ± 1.2 ng/ml and 1.56 ± 0.45 ng/ml, respectively. The level of CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 from lung cancer were higher than that from benign pulmonary disease ($t=1.48 \sim 2.78$, $P=0.13 \sim 0.25$) and that from control ($t=1.981 \sim 2.371$, $P=0.21 \sim 0.41$), respectively, all of them was a statistical significance ($P<0.05$). The sensitivity rate of only CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 detection in diagnosis of lung cancer was 61.65%, 45.86%, 52.63% and 63.91%, respectively. The accuracy rate of only CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 detection was 72.36%, 63.81%, 67.34% and 74.87%, respectively. Combining detection of two or three serum tumor markers in diagnosis of lung cancer, the sensitivity rate was 72%~89%, the accuracy rate was 78.89%~89.44% and the sensitivity rate (92.48%) and accuracy rate (90.45%) of combined detection of four serum tumor markers was the highest. **Conclusion** Serum markers can better diagnosis of lung cancer, combined detection of serum tumor markers can increase the sensitivity rate and accuracy rate in diagnosis of lung cancer.

Keywords: proGRP; NSE; CYFRA21-1; lung cancer; diagnosis

* 作者简介: 张 萍(1983-), 女, 本科, 主管技师, 主要从事肿瘤标志物检测与研究。

通讯作者: 彭俊华, E-mail: junhua__p@126.com。

肺癌是一种发病率和死亡率高的恶性疾病,肺癌死亡率居各种肿瘤死亡率首位^[1],2010年资料显示肺癌在我国恶性肿瘤发病率最高^[2]。当前检查肺癌的方法较多,但是多数是检查人体细胞来诊断,敏感性、准确性不高,血清学肿瘤标志物在肿瘤的早期诊断、治疗效果及预后评估等过程中发挥了重要作用^[3]。本文探讨血清癌胚抗原(CEA)、胃泌素释放前体(ProGRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)在肺癌诊断中的临床应用,报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2014年1~12月来我院住院治疗的肺癌患者133例为肺癌组,其中鳞癌45例,腺癌53例,小细胞肺癌35例;其中男性79例,女性54例,年龄41~73岁;所有病例经CT或MRI检查,纤维支气管镜及病理检查等方法确诊,且所有病例无并发其他恶性肿瘤;按WHO(1981年)肺癌组织学分型标准,肺部良性病变组67例,包括肺炎31例,肺结核26例,肺血管平滑肌瘤7例,支气管囊肿3例,其中男性40例,女性27例,年龄40~71岁。对照组:取同期体检健康者66例,其中男性36例,女性30例,年龄39~69岁。上述三组人群中,排除孕产妇、哺乳期妇女,并发心、肝、肾功能障碍者及恶性肿瘤者。

1.2 仪器与试剂 罗氏E170全自动电化学发光分析仪(法国),雅培i2000全自动化学发光分析仪(美国),血清CEA、NSE电化学发光测定试剂盒及定标试剂(法国),ProGRP、CYFRA21-1化学发光

测定试剂盒及定标试剂(美国),质控试剂为Bio-Rad公司(美国)产品。

1.3 方法 空腹采集研究人群静脉血3ml,促凝后3000 r/min离心,分离血清-20℃保存。用罗氏E170仪检测CEA、NSE水平,用雅培i2000仪检测ProGRP、CYFRA21-1水平,所有测定在仪器定标后、质控结果合格后进行,严格按仪器及试剂盒说明操作。参考值:CYFRA21-1≤2.08 ng/ml, ProGRP≤63 pg/ml, CEA≤4.7 ng/ml, NSE≤16.3 ng/ml。

1.4 统计学分析 用SPSS17.0软件包进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异性用方差分析,两两比较用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清CYFRA21-1、NSE、CEA和ProGRP水平 见表1。肺癌患者血清CYFRA21-1、NSE、CEA和ProGRP水平明显高于对照组($P = 0.013 \sim 0.025$)和肺良性病变组($P = 0.021 \sim 0.041$),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对肺癌进行分组,小细胞肺癌组血清ProGRP、NSE水平明显高于鳞癌组(分别 $P = 0.024, 0.032$)和肺腺癌组(分别 $P = 0.012, 0.034$),而CEA明显低于鳞癌组及肺腺癌组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与肺鳞癌组比较,腺癌组CEA水平明显升高($t = 2.341, P = 0.036$),而CYFRA21-1水平明显降低($t = 2.107, P = 0.044$),见表2。

表1 肺部良性、恶性疾病患者血清CYFRA21-1、NSE、CEA和ProGRP水平($\bar{x} \pm s$)

项 目	A组($n=67$) (肺良性病变组)	B组($n=133$) (肺癌组)	C组($n=66$) (对照组)	A vs B		B vs C	
				t 值	P 值	t 值	P 值
CYFRA21-1(ng/ml)	1.93±0.52	6.31±1.04	1.56±0.45	2.198	0.029	2.745	0.018
CEA(ng/ml)	2.93±0.82	20.58±2.41	2.67±0.74	2.232	0.021	2.194	0.025
NSE(ng/ml)	10.49±1.93	32.74±3.24	8.34±1.25	2.048	0.041	2.303	0.023
ProGRP(pg/ml)	48.32±6.72	125.78±15.32	35.78±4.28	2.136	0.037	2.771	0.013

$F = 2.87$ 。

表2 肺癌患者血清中CYFRA21-1、NSE、CEA和ProGRP水平($\bar{x} \pm s$)

项 目	A组($n=53$) (腺癌组)	B组($n=35$) (小细胞癌组)	C组($n=45$) (鳞癌组)	A vs B		B vs C	
				t 值	P 值	t 值	P 值
CYFRA21-1(ng/ml)	6.15±1.15	5.36±1.18	7.25±1.56	1.648	0.145	2.019	0.039
CEA(ng/ml)	26.81±2.28	7.75±1.26	14.38±1.94	2.283	0.028	2.188	0.033
NSE(ng/ml)	23.48±2.57	43.72±5.68	20.62±2.18	2.105	0.034	2.103	0.032
ProGRP(pg/ml)	50.56±5.81	283.65±28.46	51.37±6.72	2.378	0.012	2.271	0.024

$F = 4.53$ 。

2.2 联合 CYFRA21-1, NSE, CEA 和 ProGRP 检测肺癌情况 见表3。

表3 联合 CYFRA21-1, NSE, CEA 和 ProGRP 检测肺癌的结果(%)

联检类型	敏感度	特异度	准确度
CEA	52.63	96.97	67.34
NSE	45.86	93.94	63.81
ProGRP	63.91	96.97	74.87
CYFRA21-1	61.65	93.94	72.36
CEA+NSE	72.18	92.42	78.89
CEA+ ProGRP	82.70	95.45	86.93
CEA+ CYFRA21-1	78.20	92.42	82.91
NSE+ CYFRA21-1	81.20	89.39	83.92
NSE+ ProGRP	83.45	92.42	86.43
ProGRP+ CYFRA21-1	84.96	90.90	86.93
NSE+ CYFRA21-1+CEA	86.47	87.88	86.93
NSE+ CYFRA21-1+ ProGRP	88.72	86.36	87.94
NSE+ CEA+ ProGRP	89.47	89.39	89.44
CEA+ ProGRP +CYFRA21-1	87.21	89.39	87.94
四项联合	92.48	86.36	90.45

单项检测肺癌的敏感度在 45%~64%, 特异度>90%; 联合两项、三项检测肺癌, 敏感度在 72%~89%, 特异度>86%, 与单项检测比较敏感度升高, 特异度降低; 联合四项检测肺癌的敏感度最高, 可达 92.48%。

3 讨论 肺癌是临床常见的恶性肿瘤, 且病死率高。肿瘤血清标志物是肿瘤细胞产生的特异性或非特异性的细胞因子, 在肿瘤发展不同阶段有不同的因子和不同的浓度, 随肿瘤恶性程度提高、肿瘤的转移, 肿瘤标志物在血中的浓度也会增高^[4]。

ProGRP 是小细胞肺癌(SCLC)的自主生长因子, 在 SCLC 患者中阳性率为 63%, 肺癌经治疗后血中 ProGRP 水平较治疗前会明显下降, 血中水平下降预示病情好转, 但患者肾功能、甲状腺和前列腺存在异常时, 血中 ProGRP 水平增高^[5]。NSE 是一种表达在神经及神经来源性细胞中的蛋白标志物, 广泛存在于小细胞肿瘤患者血清中, 主要用于非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肿瘤的鉴别^[6]。肺癌患者血清 NSE, CEA 和 ProGRP 水平高于肺部良性病变组, 表明检测血清 NSE, CEA 和 ProGRP 水平可用于肺良性疾病与恶性疾病的鉴别, 本组资料结果与此相似。小细胞肺癌组血清 ProGRP, NSE 高于肺鳞癌组, 表明检测患者血清

中 ProGRP, NSE 水平在诊断小细胞肺癌中更有积极意义, 与前人研究结果相似^[5,6]。

CYFRA2-1 主要表达于上皮细胞中的细胞角蛋白-19(CK-19)片段, 在鳞癌、腺癌中含量高, 临床用于检测鳞癌, 而小细胞肺癌主要表达 CK-18 片段。在肺鳞癌患者血清中 CYFRA2-1 水平明显增高, 其增高程度与病情进展相关, 在肿瘤的分期分型中具有重要价值。检测 CYFRA2-1 水平对鳞癌敏感, 与临床治疗效果及其临床反应有较好的相关性^[7]。癌胚抗原(CEA)是 1965 年在大肠癌组织中发现一种蛋白, 正常人血清中只有微量的 CEA, 当机体存在肿瘤细胞时, CEA 水平明显增加, 但 CEA 诊断肺癌的特异度、灵敏度不佳, 且在吸烟、心血管疾病、糖尿病等情况下 CEA 也呈阳性表达, 因此, 单项检验 CEA 诊断肿瘤能力有限。在经治疗的肺癌患者中, 发现 CEA, CA125, CYFRA21-1 水平较治疗前明显降低, 表明血清肿瘤标志物水平除诊断肺癌外, 还可以有效预测药物治疗肺癌的疗效及患者生存期^[4,8], 本组资料结果证实前人研究^[7,9], 表明单项血清 CYFRA21-1 增高在诊断肺鳞癌中有优势, 单项 CEA 增高在诊断肺腺癌中有优势。单项检测血清 CYFRA21-1, NSE, CEA 和 ProGRP 水平在诊断肺癌中各有其利弊, 如何提高肺癌检测的敏感度, 同时又不明显降低肺癌诊断准确度, 一直是临床医师探寻的问题, 多种血清肿瘤标志物联合应用是提高肿瘤检测敏感度常用方法之一^[4,10], 本组结果显示, 随着血清标志物联合应用, 诊断肺癌的敏感度从 45.86% 上升到 92.48%。因此, 选择合适的组合检测可以提高肺癌检测的敏感度和准确度, 改善肺癌患者的预后, 降低肺癌的死亡率, 但血清标志物的组合还需要大样本的研究, 才能有更佳的结果, 才能在临床中推广应用。

参考文献:

- [1] Kadaria D, Archie DS, Sultanali I, et al. Dual time point positron emission tomography/computed tomography scan in evaluation of intrathoracic lesions in an area endemic for histoplasmosis and with high prevalence of sarcoidosis[J]. Am J Med Sci, 2013, 346(5): 358-362.
- [2] Chen WQ, Zhang SW, Zou XN. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China[J]. Thoracic Cancer, 2010, 1(1): 35-40.
- [3] 高娜, 王建清. 血清学肿瘤标志物在肺癌诊断中的临床研究[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2014, 12(4): 21-24.
- Gao N, Wang JQ. The clinical research on the serum tumor markers in diagnosis of lung cancer [J]. J

- Yanan Univ(Med Sci), 2014, 12(4): 21-24.
- [4] 张 艳, 刘 晶, 杨梦迪. 非小细胞肺癌晚期靶向药物治疗中血清肿瘤标志物预测疗效的临床意义[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(5): 35-39.
- Zhang Y, Liu J, Yang MD. Clinical significance of serum tumor markers in predicting outcomes of targeted therapy in advanced non-small cell Lung cancer[J]. Clin Med J, 2014, 12(5): 35-39.
- [5] 金 欣, 陈健魁, 佟雅丽, 等. 血清 ProGRP, NSE, CYFRA21-1 联合检测对肺癌诊断和治疗的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(6): 1008-1009, 1022.
- Jin X, Chen JK, Tong YL, et al. Clinical significance of tumor marker ProGRP, NSE, CYFRA21-1 in lung cancer[J]. Chin J Health Lab Techno, 2007, 17(6): 1008-1009, 1022.
- [6] Yu D, Du K, Liu T, et al. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC in operable NSCLC patients[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 11145-11156.
- [7] 黄 芳, 耿 燕, 李婷婷, 等. 血清 CEA, CA125, NSE, CYFRA21-1 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(6): 97-99.
- Wang F, Gen Y, Li TT, et al. Diagnostic value of combined determinations of serum tumor markers (CEA, CA125, NSE and CYFRA21-1) levels in patients with lung cancer[J]. J Mod Lab Med, 2008, 23(6): 97-99.
- [8] Lin XF, Wang XD, Sun DQ, et al. High serum CEA and CYFRA21-1 levels after a two-cycle adjuvant chemotherapy for NSCLC: possible poor prognostic factors [J]. Cancer Biol Med, 2012, 9(4): 270-273.
- [9] Cedres S, Nunez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell Lung Cancer(NSCLC) [J]. Clinical Lung Cancer, 2011, 12(3): 172-179.
- [10] 万程彬. 研究血清多种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国医学创新, 2014, 11(36): 60-62.
- Wan CB. Study of serum tumor markers in diagnosis of lung cancer[J]. Med Innova Chin, 2014, 11(36): 60-62.
- 收稿日期: 2015-04-10
修回日期: 2015-11-12
-
- (上接 55 页)
- Gu CH, Wang Q, Wang FR, et al. Analysis of drug resistance surveillance in 340 cases of tuberculosis patients with first-line anti tuberculosis drugs[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2013, 35(1): 74-76.
- [7] 王 芝, 马如存, 卓 玛, 等. 青海地区结核分枝杆菌检测与 KatG, rpoB 及 gyrA 的突变特征分析[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(16): 15-17, 38.
- Wang Z, Ma RC, Zhuo M, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Qinghai area and analysis of gene mutation characteristics of KatG, rpoB and gyrA [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2013, 17(16): 15-17, 38.
- [8] 李君莲, 魏继虎, 綦迎成, 等. 新疆地区 1998~2008 结核分枝杆菌耐药情况分析[J]. 中华临床医师杂志, 2010, 4(7): 924-927.
- Li JL, Wei JH, Qi YC, et al. Analysis on drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* during 1998-2008 in Xinjiang[J]. Chin J Clinicians(Electronic Version), 2010, 4(7): 924-927.
- [9] 全国第五次结核病流行病学抽样调查指导小组, 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- Technical Guidance Group of the Fifth National TB Epidemiological Survey, the Office of the Fifth National TB Epidemiological survey. The fifth national tuberculosis epidemiological survey in 2010[J]. Chinese Journal of Antituberculosis, 2012, 34(8): 485-508.
- [10] Cavusoglu C, Turhan A, Akinci P, et al. Evaluation of the genotype MTBDR assay for rapid detection of rifampin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2006, 44(7): 2338-2342.
- 收稿日期: 2015-07-13
修回日期: 2016-01-21