

# 血清 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平在肺癌诊断与分型中的应用价值\*

赵车冬<sup>1</sup>, 闫玉珠<sup>2</sup>, 吴文婧<sup>1</sup>, 胡健<sup>1</sup>, 周萍<sup>1</sup>, 陈葳<sup>1</sup>

(1. 西安交通大学第一附属医院检验科, 西安 710061; 2. 西安市红会医院检验科, 西安 710054)

**摘要:**目的 探讨血清癌胚抗原(CEA), 细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1), 神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平在肺癌诊断、分型中的应用价值。方法 收集 79 例肺癌患者, 75 例肺部良性疾病患者和 163 例健康体检者的空腹血清, 采用电化学发光法检测血清 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平, 比较三项指标在肺癌诊断中的敏感度、特异度及阳性率, 并比较在发生转移和未发生转移的肺癌患者血清 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平。结果 与健康组和肺部良性疾病患者组相比, 肺癌患者血清 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平均明显升高, 差异具有统计学意义( $\chi^2=48.208\sim104.889$ ,  $P<0.01$ )。联合两项或三项血清标志物的检测能明显提高对肺癌诊断的敏感度, 但特异度有所下降。在不同病理类型的肺癌中, 血清 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平分别在腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌中的阳性率较高。发生转移的肺癌患者中的血清 CEA 水平高于未转移的肺癌患者( $Z=-3.056$ ,  $P=0.002$ )。结论 联合检测血清 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平在不同病理类型肺癌诊断及转移中具有一定临床价值。

**关键词:**肺癌; 癌胚抗原; 细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶; 联合检测

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)06-059-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.016

## Application Value of Serum CEA, CYFRA21-1 and NSE Levels in the Diagnosis and Typing of Lung Cancer

ZHAO Che-dong<sup>1</sup>, YAN Yu-zhu<sup>2</sup>, WU Wen-jing<sup>1</sup>, HU Jian<sup>1</sup>, ZHOU Ping<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory,

the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Honghui Hospital, Xi'an 710054, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the application value of serum CEA, CYFRA21-1 and NSE in the diagnosis and typing of lung cancer. **Methods** The CEA, CYFRA21-1 and NSE levels in fasting blood serum from 79 lung cancer patients, 75 pulmonary benign diseases and 163 healthy subjects were detected by electrical chemiluminescence immunoassay and the sensitivity, specificity and positive rate of these tumor markers were compared. The serum CEA, CYFRA21-1 and NSE levels were also compared between the lung cancer patients with metastasis and without metastasis. **Results** Compared to the healthy control group and pulmonary benign diseases patients, the serum CEA, CYFRA21-1 and NSE levels increased significantly in lung cancer patients ( $\chi^2=48.208\sim104.889$ ,  $P<0.01$ ). The joint detection of two or three tumor markers could improve the diagnostic sensitivity of lung cancer, while decrease specificity. In different pathological types of lung cancer, the positive rate of serum CEA was higher in adenocarcinoma, while CYFRA21-1 was higher in non-small cell lung cancer and NSE was higher in small cell lung cancer. The CEA level was higher in patients with metastasis than that without metastasis ( $Z=-3.056$ ,  $P=0.002$ ). **Conclusion** Joint detection of serum CEA, CYFRA21-1 and NSE could be considered in the early screen of lung cancer diagnosis and be valuable for typing and prognosis of lung cancer.

**Keywords:** lung cancer; CEA; CYFRA21-1; NSE; joint detection

最新的研究统计显示肺癌仍然是中国发病率和死亡率位居首位的肿瘤<sup>[1]</sup>。目前, 肺癌的主要诊断方式是依靠影像学 and 病理学检查, 但是往往确诊时已处于晚期, 失去最佳治疗时机。早期诊断和早期治疗仍然是目前医务工作者追求的目标。血清肿瘤标志物检测由于其非入侵性以及取材方便可

作为辅助的诊断方法。本研究比较了肿瘤标志物癌胚抗原(CEA), 细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)以及神经元特异性烯醇化酶(NSE)三项指标在肺癌患者、肺部良性疾病和健康体检者血清中的水平, 探索其联合检测在肺癌诊断中的应用价值。

### 1 材料与方法

\* 基金项目: 西安交通大学第一附属医院科研发展项目(YK201522)。

作者简介: 赵车冬(1985-), 硕士研究生, 检验师, 主要研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: dongzi0925@126.com。

通讯作者: 陈葳(1962-), 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 分子诊断学, E-mail: 2398023255@qq.com。

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 3 月~2016 年 3 月西安交通大学第一附属医院收治首次入院肺癌患者 79 例,均经 MRI 或 CT、临床病理证实确诊,无家族遗传史。其中,男性 58 例,女性 21 例,平均年龄  $59 \pm 10$  岁;包括鳞癌 25 例,腺癌 29 例,小细胞肺癌 13 例,其它类型 12 例。发生转移者 50 例,未发生转移者 29 例。另选肺部良性疾病患者 75 例,包括 15 例肺动脉高压患者,26 例肺炎患者,34 例肺间质纤维化患者,其中男性 35 例,女性 40 例,平均年龄  $60 \pm 15$  岁;本院健康体检者 163 例,其中男性 103 例,女性 60 例,平均年龄  $52 \pm 9$  岁。

1.2 仪器和试剂 所有血清标本 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平均采用电化学发光法检测,使用罗氏电化学发光全自动免疫分析仪,试剂为罗氏公司配套试剂,具体操作按试剂说明书操作。

1.3 方法 阳性界值判定方法:单项检测指标超过正常值便判断为阳性,联合检测其中一项指标出

现阳性变化则判断为此项阳性。敏感度=肺癌组测定指标的阳性例数/肺癌组总例数;特异度=对照组测定指标阴性例数/对照组例数。三项血清标志物的阳性界值定为:CEA  $\geq 3.4$  ng/ml, CYFRA21-1  $\geq 3.3$  ng/ml, NSE  $\geq 15.2$  ng/ml。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 软件对检测结果进行处理,部分资料呈偏态分布,故计量资料以中位数表示,组间比较采用秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平比较 见表 1。三组间血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.001$ )。与健康组相比,肺部良性疾病组的血清 CYFRA21-1, NSE 水平升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。与健康组和肺部良性病组相比,肺癌组血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平均升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 1 三组血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平比较[中位值(极小值~极大值)]

项 目	健康组(n=163)	肺良性疾病组(n=75)	肺癌组(n=79)	$\chi^2$	P
CEA(ng/ml)	1.87(0.44~11.26)	2.08(0.31~9.97)	3.62(0.7~8 998.00)	54.834	<0.001
CYFRA21-1(ng/ml)	2.05(0.77~13.73)	2.46(0.83~10.86)	3.76(0.91~897.70)	48.208	<0.001
NSE(ng/ml)	11.30(5.75~24.03)	14.46(6.21~39.90)	17.95(7.66~225.00)	104.889	<0.001

2.2 不同病理类型肺癌中 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平比较 见表 2。腺癌患者血清 CEA 水平明显高于鳞癌和小细胞肺癌,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。鳞癌中血清 CYFRA21-1 水平中位值

为 4.39 ng/ml,与小细胞肺癌相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。小细胞肺癌的血清 NSE 水平中位值为 21.23 ng/ml,虽然高于鳞癌和腺癌,但差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 不同病理类型肺癌患者 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平比较[中位值(极小值~极大值)]

项 目	鳞癌(n=25)	腺癌(n=29)	小细胞肺癌(n=13)	$\chi^2$	P
CEA(ng/ml)	3.24(0.70~17.26)	11.25(1.55~5 773.00)	1.84(1.00~8.91)	22.150	<0.001
CYFRA21-1(ng/ml)	4.39(0.91~184.10)	4.13(1.06~43.44)	2.68(0.95~5.53)	8.436	0.015
NSE(ng/ml)	16.13(8.87~43.31)	16.99(8.84~57.13)	21.23(7.66~101.60)	1.822	0.402

2.3 血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平与肺癌转移的关系 见表 3。发生转移的肺癌患者血清 CEA 水平高于未发生转移的肺癌患者,差异具有

统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组血清 CYFRA21-1 和 NSE 水平比较差异无统计学意义。

表 3 血清 CEA, CYFRA21-1, NSE 水平与肺癌转移的关系[中位值(极小值~极大值)]

项 目	未转移(n=29)	转移(n=50)	Z	P
CEA(ng/ml)	2.53(0.70~20.38)	6.37(1.0~8 998.00)	-3.056	0.002
CYFRA21-1(ng/ml)	3.35(0.91~184.1)	4.01(0.95~897.70)	-1.017	0.309
NSE(ng/ml)	15.56(8.84~101.6)	19.80(7.66~225.00)	-1.790	0.073

2.4 血清肿瘤标志物单项检测与联合检测的敏感

度和特异度比较 见表 4。联合两项或三项血清

标志物的检测对肺癌诊断的敏感度相对单项检测的敏感度都有所提高,尤其是三项血清标志物联合检测的敏感度最高,但是特异度却有所下降。在不同病理类型的肺癌中,三项肿瘤标志物的阳性率有所不同。在鳞癌组, CYFRA21-1 的阳性率高于

CEA 和 NSE(72.00% vs 48.00%, 56.00%);在腺癌组, CEA 的阳性率高于 CYFRA21-1 和 NSE(79.31% vs 62.07%, 62.07%),而在小细胞肺癌组, NSE 呈现出了较高的阳性率(84.62% vs 23.08%, 30.77%)。

表4 血清肿瘤标志物单项检测与联合检测的敏感度和特异度比较

项 目	敏感度(%)				特异度(%)
	肺癌组(n=79)	鳞癌组(n=25)	腺癌组(n=29)	小细胞肺癌组(n=13)	
CEA	54.43	48.00	79.31	23.08	87.12
CYFRA21-1	59.49	72.00	62.07	30.77	86.50
NSE	67.09	56.00	62.07	84.62	91.41
CEA+CYFRA21-1	70.89	80.00	82.76	30.77	75.46
CEA+NSE	84.81	76.00	93.10	84.62	80.98
CYFRA21-1+NSE	78.48	76.00	75.86	84.62	79.75
CEA+ CYFRA21-1+NSE	87.34	84.00	93.10	84.62	69.94

注:联合检测为肿瘤标志物任一项阳性即判断为阳性。

3 讨论 目前,单一用于筛查肺癌的血清标志物的敏感度和特异度不能满足临床要求,因此倾向于多种肿瘤标志物联合检测<sup>[2]</sup>。本研究中,以肺癌常见的血清标志物包括 CEA, CYFRA21-1, NSE 为研究对象,观察三项指标在健康人群、肺部良性疾病患者、肺癌患者中的水平差异以及对不同病理类型肺癌的敏感度,探讨多种肿瘤标志物联合检测对在肺癌诊断和分型中的临床应用价值。

CEA 是一个广谱性肿瘤标志物,在结肠癌、胰腺癌、胃癌等多种肿瘤中升高。本研究的结果显示肺癌患者血清 CEA 水平高于健康对照组和肺部良性病组,并且在腺癌组的阳性率较高,与之前的研究结果一致<sup>[3,4]</sup>。CEA 在小细胞肺癌组的阳性率较低,可能与入组例数较少有关。但总体而言,CEA 在肺癌中的敏感度仅有 54%,因此 CEA 并不是理想的肺癌特异性标志物,与其它标志物如 CYFRA21-1 和 NSE 联合检测可提高对肺癌诊断的敏感度。在本研究中,发生转移的肺癌患者中的血清 CEA 水平高于未发生转移的肺癌患者,提示高 CEA 水平可能作为预测肺癌转移的标志物。

当上皮细胞发生恶性病变时,启动细胞凋亡机制,角蛋白被降解,形成各种可溶性蛋白片段释放入血液。CYFRA21-1 即是角蛋白 19 的可溶性片段。研究表明 CYFRA21-1 大量存在于上皮起源的肿瘤细胞胞浆中,尤其在非小细胞肺癌的鳞癌、腺癌患者的外周血中含量丰富。在本研究中,血清 CYFRA21-1 水平在肺癌患者中明显升高,并且在腺癌和鳞癌这两种病理类型中的阳性率高于小细胞肺癌中。有研究显示 CYFRA21-1 在非小细胞

肺癌中的表达高于其在小细胞肺癌中的表达<sup>[5]</sup>,我们的结果与该研究结果一致。因此 CYFRA21-1 在非小细胞肺癌中具有一定的诊断意义。

NSE 为烯醇化酶的同工酶,存在于神经元及神经来源的细胞中。小细胞肺癌的癌细胞来源于神经内分泌细胞,因此血清 NSE 检测对小细胞肺癌的监测病情、疗效评价及预测复发具有重要的临床价值<sup>[6]</sup>。本研究数据显示 NSE 在肺癌中的水平高于肺部良性疾病组和健康对照组,尽管 NSE 在不同病理类型肺癌中的水平差异不具有统计学意义,但小细胞肺癌的中位值水平高于非小细胞肺癌,并且小细胞肺癌的阳性率高于鳞癌和腺癌,因此 NSE 在鉴别小细胞肺癌和非小细胞肺癌上具有一定的临床意义。在邸玉玮等<sup>[7]</sup>人的研究中,联合检测 NSE 不会显著提高肺癌的诊断效能,但其优势在于对小细胞肺癌辅助诊断效能最佳。陈燕等<sup>[8]</sup>人的研究显示治疗前 NSE 水平与非小细胞肺癌患者脑转移和预后有关,治疗前高水平 NSE 提示预后较差,可作为晚期非小细胞肺癌脑转移的预测因素。在本研究中,我们观察到肺部良性疾病组中的 CYFRA21-1 和 NSE 水平与健康对照组相比也有所升高,与之前的研究有所不同,可能与肺部良性疾病类型选择和入组例数不同有关。也有研究表明肺炎患者中 CYFRA21-1 水平升高,可能是支气管上皮细胞由于炎症的影响释放 CYFRA21-1,造成血清 CYFRA21-1 水平的升高<sup>[9]</sup>。

血清肿瘤标志物对恶性肿瘤的诊断具有重要作用。由于肿瘤具有多态性,同一种标志物可能在多种肿瘤中表达,而一种肿瘤也可能 (下转 65 页)

- genes of *Acinetobacter Baumannii*[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2015, 33(4): 210-214.
- [14] 杨正海, 李小宁. 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 OXA 酶基因研究[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(3): 203-207.
- Yang ZH, Li XN. Study on genes of oxacillinase in carbapenem-resistant *Acinetobacter Baumannii*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2015, 40(3): 203-207.
- [15] 卜劲松, 王 勇. 耐碳青霉烯类药物鲍曼不动杆菌的碳青霉烯酶、整合酶基因型研究[J]. 检验医学, 2015, 30(6): 626-630.
- Bu JS, Wang Y. Study on carbapenemase and integrase genotypes of carbapenem-resistant *Acinetobacter Bauman*[J]. Laboratory Medicine, 2015, 30(6): 626-630.
- [16] 余 清, 罗 君, 蒋 维. 院内鲍曼不动杆菌耐药谱分析及相关  $\beta$ -内酰胺酶基因分布情况调查[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 60-63.
- Yu Q, Luo J, Jiang W. Study on the characteristic of drug resistance and  $\beta$ -lactamase genes in *Acinetobacter baumannii*[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(6): 60-63.
- 收稿日期: 2016-07-26 修回日期: 2016-09-19

(上接 61 页)含有一种或多种肿瘤标志物,因此单项检测某一种肿瘤标志物可能缺乏特异度和灵敏度,容易出现漏诊和误诊。联合检测多种肿瘤标志物可以明显提高肿瘤阳性率的检出<sup>[10]</sup>。在本研究中,联合两项或三项肿瘤标志物检测诊断肺癌的敏感度明显提高,但同时造成特异度的降低。近来国内有学者对国内 13 种血清肿瘤标志物对肺癌的诊断价值进行了 Meta 分析,提出最优的联合诊断标志物为 CEA+CA125+CYFRA21-1<sup>[11]</sup>。值得注意的是,不同标志物在不同病理类型的肺癌中的水平和阳性率有所不同,因此采用何种组合的联合检测能够提高肿瘤检出率的同时也有较高的特异度,或是采用不同组合的联合检测能对不同病理类型的肿瘤进行初步鉴别诊断<sup>[7]</sup>,这些都还需要进一步的研究,从而为肺癌的诊断提供更有价值的临床依据。

#### 参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 朱金凤. 肺癌肿瘤标志物研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(3): 321-326.
- Zhu JF. The Advances in Lung Tumour Markers[J]. Journal of Practical Oncology, 2011, 26(3): 321-326.
- [3] Wang B, He YJ, Tian YX, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22): 9611-9614.
- [4] 张 萍, 王红义, 杨迎桂, 等. 血清 CEA, ProGRP, NSE 和 CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断中的应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 56-59.
- Zhang P, Wang HY, Yang YG, et al. Clinical application of combined detection of CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 in diagnosis of lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(2): 56-59.
- [5] 杨忠明, 丁显平, 梅 琳, 等. CEA, NSE, SCC-Ag 和 CYFRA21-1 在肺癌化疗前后表达水平的分析[J]. 四川大学学报(自然科学版), 2014, 51(1): 177-182.
- Yang ZM, Ding XP, Mei L, et al. Analysis of serum CEA, NSE, SCC-Ag and CYFRA21-1 expression level before and after chemotherapy in lung cancer[J]. Journal of Sichuan University (Natural Science Edition), 2014, 51(1): 177-182.
- [6] Zhao WX, Luo JF. Serum neuron-specific enolase levels were associated with the prognosis of small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5): 3245-3248.
- [7] 邸玉玮, 阳 霞, 段 玮, 等. ROC 曲线评价 NSE, CEA, CYFRA21-1 辅助肺癌诊断效能[J]. 循证医学, 2015, 15(4): 237-241.
- Di YW, Yang X, Duan W, et al. Diagnostic value analysis of serum NSE, CEA, CYFRA21-1 for lung cancer based on ROC curve and logistic regression[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(4): 237-241.
- [8] 陈 燕, 彭 伟, 黄艳芳, 等. 治疗前血清神经元特异性烯醇化酶水平在预测晚期非小细胞肺癌脑转移及预后中的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(7): 508-511.
- Chen Y, Peng W, Huang YF, et al. Significance of serum neuron-specific enolase before treatment in predicting brain metastases and prognosis of advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(7): 508-511.
- [9] 凌存保, 郭广宏, 向 荣, 等. 三种血清标志物在肺癌中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(4): 209-211.
- Ling CB, Guo GH, Xiang R, et al. Clinical significance of three serum tumor markers in lung cancer[J]. Labeled Immunoassays & Clinical Medicine, 2010, 17(4): 209-211.
- [10] Molina R, Marrades RM, Auge JM, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(4): 427-437.
- [11] 彭 瑛, 邓正华, 温先勇. 国内 13 种血清肿瘤标志物对肺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 96-100.
- Peng Y, Deng ZH, Wen XY. Diagnostic value of thirteen types of serum tumor markers for lung cancer in china: a meta-analysis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 96-100.
- 收稿日期: 2016-06-13 修回日期: 2016-11-10