

痰液基细胞学检查与血清 CYFRA21-1, CEA, NSE 联合检测对肺癌的诊断价值*

张利祥¹, 潘静², 赵洁¹, 叶英姿¹, 李中华¹ (1. 中国人民武装警察部队烟台特勤疗养中心, 山东烟台 264000; 2. 中国人民解放军陆军军医大学西南医院检验科, 重庆 400000)

摘要:目的 探究痰液基细胞学检查(sLCT)与血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合检测对肺癌的诊断价值。方法 选取西南医院确诊的肺癌患者 89 例为研究对象(鳞癌 29 例,腺癌 20 例,小细胞肺癌 32 例,大细胞癌 8 例),另取肺部一般性疾病患者 50 例为对照组。所有患者均进行血清三项肿瘤标志物(CEA, CYFRA21-1, NSE)和 3 次晨痰(sLCT)检测。根据数据分布采用相应统计学方法,运用受试者工作特征 ROC 曲线综合评价各项指标对肺癌的诊断价值。结果 CEA 在肺癌患者中普遍升高,此外,肺鳞癌、腺癌和大细胞癌的血清 CYFRA21-1 水平均高于对照组,小细胞肺癌的血清 NSE 水平亦高于对照组,差异均有统计学意义($t=2.144\sim7.467$, 均 $P<0.05$)。鳞癌的 CYFRA21-1,腺癌的 CEA,小细胞肺癌的 NSE 均高于其余各组水平,差异均有统计学意义($F=2.54\sim12.31$, $P<0.05$)。sLCT 诊断肺癌灵敏度和特异度分别为 0.696 和 0.960。CEA+CYFRA21-1+sLCT 组合对肺鳞癌和大细胞癌诊断的 ROC 曲线下面积最高(AUC 分别为 0.921 和 0.897),CEA+CYFRA21-1 和 CEA+NSE+sLCT 组合分别具有诊断肺腺癌和小细胞肺癌的最高 ROC 曲线下面积(AUC 分别为 0.853 和 0.907),且均高于同组其余检测结果($F=2.97\sim21.22$, $P<0.05$)。结论 CEA 是肺癌的广谱标志物,CYFRA21-1 和 NSE 可分别作为诊断肺鳞癌与小细胞肺癌的最佳血清指标。sLCT 与血清肿瘤标志物联合检测可有效提高中央型肺癌的诊断效能,其中 CEA+CYFRA21-1+sLCT 是诊断肺鳞癌和大细胞癌的最佳组合,CEA+CYFRA21-1 和 CEA+NSE+sLCT 分别是诊断肺腺癌和小细胞肺癌的最佳组合。

关键词:肺癌;痰液基细胞学检查;癌胚抗原;细胞角蛋白 19 片段;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号:R734.2;R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2019)03-099-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.024

Value of the Combined Determination of Sputum Liquid-Based Cytology and Serum CYFRA21-1, CEA, NSE for the Diagnosis of Lung Cancer

ZHANG Li-xiang¹, PAN Jing², ZHAO Jie¹, YE Ying-zi¹, LI Zhong-hua¹

(1. Yantai Special Care Center, the Chinese People's Armed Police Force,

Shandong Yantai 264000, China; 2. Department of Clinical Laboratory,

Southwest Hospital of PLA Army Medical University, Chongqing 400000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of the combined determination of sputum liquid-based cytology(sLCT) and serum cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1), carcinoembryonic antigen(CEA), neuron specific enolase (NSE) for the diagnosis of lung cancers. **Methods** Collected 89 patients with diagnosed lung cancer as the subject of our study(squamous carcinoma 29 cases, adenocarcinoma 20 cases, small cell lung cancer 32 cases, large cell carcinoma 8 cases) and 50 patients with lung common disease as control group from the Southwest Hospital. They all had to test serum tumor markers (CYFRA21-1, CEA, NSE) and 3 times of sputum liquid-based cytology. Corresponding statistics tests were used according to data distribution, receiver operating characteristic(ROC) curve were used to assess the diagnostic efficiency of each index. **Results** CEA generally increased in lung cancers, besides, the levels of serum CYFRA21-1 in squamous carcinomas, adenocarcinomas and large cell carcinomas were all higher than that of control group, NSE in small cell lung cancers was higher than that of control group ($t=2.144\sim7.467$, all $P<0.05$), respectively. The levels of CYFRA21-1 in squamous carcinomas, CEA in adenocarcinomas and NSE in small cell lung cancers were extremely higher than that of any other groups ($F=2.54\sim12.31$, all $P<0.05$), respectively. The sensitivity and specificity of sLCT were 0.696 and 0.960 for diagnosis of lung cancers. The area under ROC curve of CEA+CYFRA21-1+sLCT for the diagnosis of squamous carcinomas and large cell carcinomas was the largest (AUC were 0.921 and 0.897 in turn), the CEA+CYFRA21-1 and CEA+NSE+sLCT had its own largest area under ROC curve for diagnosis of adenocarcinomas and small cell lung cancers respectively (AUC were 0.853 and 0.907 in turn), they were apparently higher than other test indices in same group ($F=2.97\sim21.22$, all $P<0.05$). **Conclusion** CEA was a broad-spectrum of tumor marker in lung cancers, CYFRA21-1 and NSE can be used as best indicators in the diagnosis of squamous carcinomas and small cell lung cancers respectively. The efficiency of diagnosis of central type of lung cancers by

* 作者简介:张利祥(1992—),男,大学本科,临床检验医师,初级职称,主要从事临床生化检验工作, E-mail:1035583410@qq.com。

通讯作者:李中华(1977—),男,副主任医师,主要从事肺癌的早期诊断, E-mail:lizhonghua107@163.com。

sLCT can be improved with combining serum tumor markers, CEA+CYFR21-1+sLCT was the best combination for diagnosis of squamous carcinomas and large cell carcinomas, CEA+CYFRA21-1 and CEA+NSE+sLCT were the best combinations for diagnosis of adenocarcinomas and small cell lung cancers respectively.

Keywords: lung cancer; sputum liquid-based cytology test; carcinoembryonic antigen (CEA); cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1); neuron specific enolase (NSE)

近年来,肺癌的发病率和死亡率呈逐年上升趋势。目前,临床上对肺癌的诊断最便捷安全、最经济的方法就是痰脱落细胞学检查,但是传统常规涂片方法仍存在较高的假阴性率,随着液基薄层细胞学检查技术(liquid-based cytology test, LCT)的普及,催生出了一能有效提高传统痰脱落细胞学检查敏感度和特异度的一种新手段-痰液基细胞学检查技术(sputum liquid-based cytology test, sLCT),它去除了痰液中杂质对于检验结果造成的干扰,富集并维持上皮细胞的原始形态,保证了检验有效细胞的数量和质量要求^[1-2]。血清肿瘤标志物与肿瘤发生发展有着密切关系,它作为肿瘤患者的常规检查项目已在临床应用多年,其中血清细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)较多用于对肺癌的筛查与疗效评价^[3-4]。因此,本文就将探讨上述血清标志物与sLCT联合检测对不同肺癌类型的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取西南医院住院患者 139 例为研究对象,以肺部是否存在恶性肿瘤为分组依据,分为肺癌组和对照组。其中肺癌组 89 例,男性 62 例,女性 27 例,年龄 44~81 岁,平均年龄 59.3±4.2 岁,其中经病理证实腺癌 20 例,鳞癌 29 例,小细胞肺癌 32 例,大细胞癌 8 例;按解剖学分类,中央型肺癌为 74 例,周围型肺癌为 15 例;按照 TNM 肿瘤分期标准:I 期 6 例,II 期 17 例,III 期 66 例。排除身体虚弱、患有其他系统恶性肿瘤者,以及心、肝、肾等功能严重障碍者。对照组 50 例,男性 32 例,女性 18 例,年龄 47~78 岁,平均年龄 57.8±5.3 岁,其中 COPD 急性加重者 19 例,肺炎 17 例,肺支气管扩张 8 例,间质性肺疾病 6 例。各组研究对象性别、年龄资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与方法 ①所有患者均取 3 ml 血液用于肿瘤标志物的检测。三项肿瘤标志物(CY-

FRA21-1, CEA 和 NSE)根据流式荧光发光法的方法和原理,使用 Luminex 多功能流式点阵仪及全自动流式荧光发光免疫检测仪(型号为 Tesmi F4000)检测,试剂由上海透景生命公司提供,所有操作均按说明书进行。②所有患者取清晨的第一口痰用于 sLCT,连续 3 天,1 天 1 次。严把痰液合格标准。清水漱口后取清晨的第一口痰入含有痰细胞保存液的专用瓶中,加入稀释液 5 ml,振荡 45 min。将溶解后的痰液加入 50 ml 离心管中。按 2 000 r/min 离心 15 min,离心后去掉上清液,然后加入缓冲液 1 ml 混匀,移入染色制片仓中,沉降 10 min,最后 H-E 染色,封片,镜检,见到恶性肿瘤细胞为阳性(sLCT 阳性表示通过 3 次晨痰标本中有 1 次及以上发现肿瘤恶性细胞)(注:所有痰标本均为合格痰标本)。

1.3 统计学分析 应用 SPSS18.0 分析软件,先检验数据分布,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组组间比较采用 t 检验,多组组间比较采用单因素方差分析。数据不符合正态分布的选用非参数检验分析。记数资料采用四格表 χ^2 检验并分析灵敏度与特异度。运用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评价各项指标对肺癌的诊断价值,计算其 Youden 指数。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肺癌类型血清 CYFRA21-1, CEA 和 NSE 比较 见表 1。经检验患者血清肿瘤标志物水平呈正态分布,采用 t 检验与单因素方差分析进行比较得,肺鳞癌、腺癌和大细胞癌的血清 CEA, CYFR21-1 水平高于对照组;小细胞肺癌的血清 CEA, NSE 水平高于对照组($t=2.144\sim7.465$, 均 $P<0.05$)。NSE 在肺鳞癌、腺癌和大细胞肺癌中差异无统计学意义, CYFR21-1 在小细胞肺癌中差异无统计学意义($P>0.05$)。鳞癌的 CYFR21-1, 腺癌的 CEA, 小细胞肺癌的 NSE 均高于其余各组水平($F=2.54\sim12.31$, 均 $P<0.05$)。

表 1 不同肺癌类型血清 CYFRA21-1, CEA, NSE 比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/ml}$)

项 目	鳞 癌	腺 癌	大细胞癌	小细胞癌	对照组
CEA	17.8±2.4	20.8±5.1	14.2±6.3	16±6.2	3.4±2.2
NSE	6.5±3.1	6.2±3.8	6.6±2.4	18.7±7.5	6.4±4.3
CYFRA21-1	9.2±2.1	6.4±3.3	7.5±4.1	3.2±1.8	2.9±1.2

2.2 肺癌组与对照组的 sLCT 检查结果 见表 2。

表 2 肺癌组与对照组的 sLCT 检查结果 (n)

组 别	sLCT 阳性	sLCT 阴性	合 计
肺癌组	62	27	89
对照组	2 [#]	48	50
合 计	64	75	139

注: [#] 为其中有一次痰标本为可疑阳性, 其余两次均未发现肿瘤细胞, 经组织病理学活检及后期临床观察中证实为肺部良性病变。

两组患者均进行 3 次 sLCT 检测, 并采用校正四格表 χ^2 检验, 得 $P < 0.05$, 说明两组患者的 sLCT 阳性率差异有统计学意义, 且肺癌组 sLCT 的检出率明显高于对照组。其中 sLCT 诊断肺癌

的敏感度为 0.696, 特异度为 0.960, 阳性预测值为 0.968, 阴性预测值为 0.640, 阳性似然比为 17.4, 阴性似然比为 0.317。

2.3 CEA, CYFR21-1, NSE 和 sLCT 的单项和联合检测对各型肺癌诊断的 ROC 曲线分析 见表 3。CEA+CYFR21-1+sLCT 的组合诊断肺鳞癌和大细胞癌的 ROC 曲线下面积最高 (AUC 分别为 0.921 和 0.897), CEA+CYFRA21-1 和 CEA+NSE+sLCT 组合分别具有诊断肺腺癌和小细胞肺癌的最高 ROC 曲线下面积 (AUC 分别为 0.853 和 0.907), 且均高于同组其余检测结果 ($F = 2.97 \sim 21.22$, 均 $P < 0.05$)。

表 3 CEA, CYFR21-1, NSE 和 sLCT 的单项和联合检测对各型肺癌诊断的 ROC 曲线分析

项 目	鳞 癌		腺 癌		大细胞癌		小细胞癌	
	Youden 指数	AUC	Youden 指数	AUC	Youden 指数	AUC	Youden 指数	AUC
CEA	0.594	0.747	0.613	0.813	0.594	0.787	0.573	0.650
sLCT	0.574	0.772	0.517	0.651	0.552	0.748	0.692	0.743
CYFRA21-1	0.687	0.818	0.586	0.721	0.612	0.788	0.506	0.642
NSE	0.508	0.484	0.514	0.517	0.501	0.491	0.744	0.787
CEA+sLCT	0.622	0.753	0.592	0.801	0.599	0.743	0.642	0.683
CEA+CYFRA21-1	0.641	0.824	0.623	0.853	0.612	0.753	0.641	0.688
CYFRA21-1+sLCT	0.652	0.836	0.596	0.741	0.642	0.816	0.697	0.701
CEA+CYFRA21-1+sLCT	0.677	0.921	0.602	0.847	0.667	0.897	0.623	0.733
CEA+NSE+sLCT	0.521	0.522	0.533	0.527	0.521	0.477	0.717	0.907
NSE+CYFRA21-1+sLCT	0.547	0.578	0.519	0.588	0.507	0.502	0.754	0.847

3 讨论 肺癌是严重危害人类健康的疾病, 肺癌无论是发病率还是死亡率, 均居全球癌症首位, 早期诊断和规范治疗是提高肺癌生存率的关键。目前低剂量的 CT 是筛查肺癌的有效方法, 但是细胞学和病理学检查仍是确诊肺癌的必要手段^[5]。

有研究表明^[6-7], 3 次以上的痰标本检查可使中央型肺癌的诊断率提高到 80%, 周围型肺癌诊断率达到 50%, 但有许多因素可影响其准确性, 例如, 痰液中的脓性分泌物可使肿瘤恶性细胞液化, 痰标本的不合格, 痰涂片的不规范等。痰液基细胞学检查有着传统简单痰涂片检查不可比拟的优势, 主要表现在: ①保持了痰液的新鲜度; ②消除了痰液中杂质的干扰, 使背景清晰; ③使肿瘤恶性细胞富集, 提高了检查的灵敏度与特异性; ④保存了细胞的生物学特性, 可进一步做免疫组化^[8-9]。在本研究中, 病理学活检或针吸细胞学检查被认为是肺癌的确诊手段, 发现虽然在所有肺癌类型患者中 sLCT 阳性率稍低, 为 0.696 (62/89); 但是在中央型肺癌 sLCT 的阳性率却为 0.864 (64/74), 检测的灵敏度明显提升, 说明肿瘤的生长位置和对气管

的侵袭程度严重影响 sLCT 对肺癌的检出率。

目前临床关于肺癌的血清学检测最常见的为肿瘤标志物三项 (CYFRA21-1, CEA 和 NSE)。癌胚抗原 (CEA) 是广谱肿瘤标志物, CEA 升高常见于肺癌、大肠癌、胰腺癌和乳腺癌等^[10]。本研究在所有类型肺癌患者中 CEA 的水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 且在腺癌中升高最显著。普遍认为 CEA 不作为诊断某种恶性肿瘤的特异性指标, 但价值在于恶性肿瘤手术后疗效观察及预后判断及对化疗患者的疗效观察^[11]。

细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1) 是上皮细胞特征性标志, 主要分布在单层上皮和假复层上皮细胞 (如支气管上皮及肺泡上皮等) 中, 因此 CYFRA21-1 是上皮源性肿瘤的良好指标, 尤其在肺鳞状细胞癌、大细胞癌中有较高的阳性率^[12-13]。本研究中肺鳞癌 CYFRA21-1 的水平明显高于其余各组水平 ($P < 0.05$)。其虽在鳞癌、腺癌和大细胞肺癌中存在较高诊断价值, 但在小细胞癌 (AUC 为 0.642) 中却并不理想。因此 CYFRA21-1 可作为非小细胞肺癌的首选标志物。

神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞所特有的糖酵解酶,在肿瘤发生时,肿瘤组织的糖酵解作用加强,细胞增殖加快,细胞内的NSE释放入血增多,导致此酶在血清含量中增高^[14-15]。本研究中小细胞肺癌NSE明显高于其余各组水平($P < 0.05$),其诊断小细胞肺癌的AUC为0.787,然而在非小细胞肺癌中的AUC却低至0.497,这充分证实了NSE是小细胞肺癌的理想标志物。此外,较高的特异度提示NSE对小细胞肺癌的诊断存在很好的阴性预测价值。

本研究显示在各单项检测中,鳞癌的CYFR21-1,腺癌的CEA,小细胞肺癌的NSE均是升高最显著的标志物,存在较好的应用价值。sLCT诊断肺癌的敏感度为0.696,特异度为0.960,其在中央型肺癌中诊断价值高一些,在腺癌中诊断却不太理想(AUC为0.651),可能是肺腺癌大部分属于周围型,通常发生于较小支气管,致痰液中肿瘤细胞少见所致。在组合诊断中,CEA+CYFR21-1+sLCT组合诊断肺鳞癌和大细胞癌的ROC曲线下面积最高(AUC分别为0.921和0.897),提示此为诊断肺鳞癌和大细胞癌的最佳组合。CEA+CYFRA21-1和CEA+NSE+sLCT组合分别具有诊断肺腺癌和小细胞肺癌的最高ROC曲线下面积(AUC分别为0.853和0.907),提示二者分别是诊断肺腺癌和小细胞肺癌的最佳组合。在本研究中不难发现,当中央型肺癌相对应的最佳血清标志物与sLCT联合后,中央型肺癌的诊断效能将得到有效提升。

综上所述,CEA是肺癌的广谱标志物,CYFR21-1和NSE可作为诊断肺鳞癌与小细胞肺癌的最佳血清指标。sLCT与血清肿瘤标志物联合检测可有效提高中央型肺癌的诊断效能,其中CEA+CYFR21-1+sLCT是诊断肺鳞癌和大细胞癌的最佳组合,CEA+CYFRA21-1和CEA+NSE+sLCT分别是诊断肺腺癌和小细胞肺癌的最佳组合。

参考文献:

- [1] 李晓强,杜娟,褚笑眉.痰液基薄层细胞学技术与传统涂片方法诊断肺癌价值的比较研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(21):2512-2513.
LI Xiaoqiang, DU Juan, CHU Xiaomei. The comparing study of sputum liquid-based cytological test and traditional smear method for the diagnostic significance of lung cancer[J]. Int J Lab Med, 2011, 32(21): 2512-2513.
- [2] WU Guangping, WANG Enhua, LI Jianhua, et al. Clinical application of the liquid-based cytological test in cytological screening of sputum for the diagnosis of lung cancer[J]. Respirology, 2009, 14(1): 124-128.
- [3] JIANG Z F, WANG M, XU J L. Thymidine kinase1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer[J]. Life Sci, 2018, 194(1): 1-6.
- [4] 倪军,郭子健,张力.单独与联合检测四项肺癌血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J].中华内科杂志, 2016, 55(1): 25-30.
NI Jun, GUO Zijian, ZHANG Li. The diagnostic significance of single or combination lung cancer-related serum biomarkers in high risk lung cancer patients[J]. Chin J Intern Med, 2016, 55(1): 25-30.
- [5] MOHAN A, POULOSE R, ANSARI A, et al. Novel use of bioelectric impedance technique to detect alterations in body composition in advanced small cell lung cancer[J]. Indian J Cancer, 2017, 54(2): 478-480.
- [6] FAN Yibo, WANG Qingshan, Ye Lin, et al. Clinical application of the Sure Path liquid-based Pap test in cytological screening of bronchial brushing for the diagnosis of lung cancer[J]. Cytotechnology, 2010, 62(1): 53-59.
- [7] 戚娟,刘蕊.肺癌诊断中痰液基薄层细胞学检查的应用体会[J].中国伤残医学, 2013, 21(11): 304-305.
QI Juan, LIU Rui. The application experience of sputum liquid-based cytological test for the diagnosis of lung cancer[J]. Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine, 2013, 21(11): 304-305.
- [8] 卢珊珊,曹箭,潘秦镜,等.痰液基薄层技术在肺癌诊断中的价值及影响因素分析[J].中国医刊, 2010, 45(1): 44-46.
LU Shanshan, CAO Jian, PAN Qinjing, et al. Value of thinprep sputum cytology in the diagnosis of lung cancers and its influencing factors[J]. Chinese Journal of Medicine, 2010, 45(1): 44-46.
- [9] 董正伟,王彦丽,武春燕,等.液基细胞学检查系统在肺癌诊断中的价值[J].癌变·畸变·突变, 2011, 23(3): 232-234.
DONG Zhengwei, WANG Yanli, WU Chunyan, et al. Diagnostic value of liquid-based cytologic test in lung cancer[J]. Carcinogenesis · Teratogenesis · Mutagenesis, 2011, 23(3): 232-234.
- [10] TSOUKALAS N, KOSTAKIS I D, GIAGINIS C, et al. Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 serum levels in non-small cell lung cancer[J]. J of BUON, 2017, 22(6): 1390-1394.
- [11] DU Qiang, YAN Cunling, WU Sangang, et al. Development and validation of a novel diagnostic nomogram model based on tumor markers for assessing cancer risk of pulmonary lesions: A multicenter study in Chinese population[J]. Cancer Letters, 2018, 420(2): 236-241.
- [12] WANG Qunhui, ZHENG Hua, HU Fanbin, et al. Se-

- rum CYFRA21-1 is correlated with the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations[J]. Chinese Journal of Lung-cancer, 2016, 19(8):550-558.
- [13] QI Daliang, WANG Huaqing, LI Yan, et al. Efficacy and adverse effects of nimotuzumab plus palitaxel liposome and carboplatin in the treatment for advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34(2):152-155.
- [14] 陈元菁, 顾晔. 肺泡灌洗液中 CEA, CYFR21-1, NSE 联合检测对早期肺癌的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(3):344-345, 348.
- CHEN Yuanjing, Gu Ye. Diagnostic value of combination detection of CEA, CYFR21-1, NSE in bronchoalveolar lavage fluid for early lung cancer[J]. Int J Lab Med, 2016, 37(3):344-345, 348.
- [15] ZHOU Fei, HOU Likun, DING Ting, et al. Distinct clinicopathologic features, genomic characteristics and survival of central and peripheral pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: From different origin cells? [J]. Lung Cancer, 2018, 116(2):30-37.
- 收稿日期:2018-07-24
修回日期:2019-03-27