

联合检测外周血 CEA、CA125、VEGF、MT 及 MMP-9 在晚期非小细胞肺癌诊断中的意义

丁瑞敏

作者单位:450000 郑州市,河南中医学院第三附属医院检验科

【摘要】 **目的** 探讨外周血金属硫蛋白(metallothionein, MT)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)5 项指标联合检测对晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)的诊断价值。**方法** 选择 2012 年 6 月至 2014 年 6 月于我院就诊的 NSCLC 患者 80 例及健康对照者 72 例为研究对象,检测受试者血清 MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 水平,对检测结果进行统计学分析。**结果** NSCLC 组 MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 的检测结果均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。5 项指标联合检测的灵敏度和特异性均高于各指标单独检测的灵敏度和特异性。**结论** MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 的检测可用于晚期 NSCLC 的辅助诊断,其联合检测可明显提高 NSCLC 的检出率。

【关键词】 晚期非小细胞肺癌;金属硫蛋白;血管内皮细胞生长因子;糖链抗原 125;癌胚抗原;基质金属蛋白酶-9

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.012

The significance of MT, VEGF, CA125, CEA and MMP-9 combine detection in NSCLC diagnosis

DING Rui-min. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Henan Traditional Chinese Medicine College, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 **Objective** To analysis the significance of peripheral blood metallothionein (MT), vascular endothelial growth factor (VEGF), carbohydrate antigen 125 (CA125), carcinoembryonic antigen (CEA), and matrix metalloprotein-9 (MMP-9) combine detection in advanced stage non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) diagnosis. **Methods** 80 cases patients with advanced stage NSCLC and 72 cases healthy control people from June 2012 to June 2014 in our hospital were collected. The MT, VEGF, CA125, CEA and MMP-9 serum levels of all subjects were all detected and the results were analyzed statistically. **Results** The serum levels of MT, VEGF, CA125, CEA and MMP-9 in NSCLC group were all higher than that of control group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). The sensitivity and specificity of 5 index combine detection were all higher than that of each index alone detection. **Conclusion** The detection of MT, VEGF, CA125, CEA and MMP-9 can be used in the diagnosis of advanced stage NSCLC, and combine detection can improve the detection rate of the disease.

【Key words】 Advanced non-small cell lung cancer; Metallothionein; Vascular endothelial growth factor; Carbohydrate antigen 125; Carcinoembryonic antigen; Matrix metalloproteinase-9

随着环境的逐渐恶化,肺癌的发病率逐年上升,国内的肺癌增长率高达 25%,成为癌症死亡的首要原因^[1]。如何加强肺癌的早期诊断,并有效指导治疗方案的制定,对患者预后和整个社会公共卫生事业均具有重要意义。近年来,外周血血金属硫蛋白(metallothionein, MT)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、糖链抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、癌胚抗原(carci-

noembryonic antigen, CEA) 和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9) 联合检测在晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)诊断中的应用取得明显进展^[2],本文研究收集我院晚期 NSCLC 患者 80 例,分析上述指标联合检测在其诊断中的应用价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 6 月至 2014 年 6 月

我院收治的晚期 NSCLC 患者 80 例, 其中男性 62 例, 女性 18 例, 年龄 41~76 岁, 平均年龄 (54.30±2.03) 岁。所有患者均符合以下诊断标准: ①体重减轻、疲乏、食欲下降、咳嗽、咯血、呼吸困难; 局部肺气肿、肺不张或病灶邻近部位的浸润性病变或肺部炎变; ②X 线下可见局部肺气肿、肺不张; ③痰细胞学检查呈阳性; ④X 线片与骨显像都有阳性发现, ECT 骨显像有阳性发现; ⑤符合 WHO 中规定的诊断标准。选择同期我院健康体检者 72 例为对照组, 其中男 38 例, 女 34 例, 年龄 44~79 岁, 平均年龄为 (52.10±4.55) 岁。两组间性别、年龄经平衡性检验, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

1.2 标本采集 于清晨空腹采集所有研究对象的肘静脉血 0.5 ml, 静置后以离心半径 15 cm, 1500 r/min 离心 10 min 分离血浆待检。

1.3 仪器与试剂 VEGF、MMP-9 酶联免疫分析试剂盒均由上海西唐生物科技有限公司提供, CEA、CA125 和 MT 酶联免疫分析试剂盒均由上海雅吉生物科技有限公司提供。检测仪器为美国 Bio-Rad Model550 型酶标仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间计量资料的比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组和对照组中 5 项肿瘤标志物检测结果比较 NSCLC 组中 MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 表达水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 详见表 1。

2.2 5 项肿瘤标志物单独及联合检测诊断 NSCLC 的特异性和灵敏度 5 项肿瘤标志物联合检测诊断 NSCLC 的灵敏度 (90.0%) 和特异性 (94.4%) 均高于

各指标单独检测的灵敏度和特异性, 见表 2。

3 讨论

肿瘤标志物是临床应用视角下, 自机体血浆、组织中检测所得的肿瘤相关生化物质, 在肿瘤患者的机体中含量明显上升, 密切反映肿瘤疾病进展阶段的基因特性和细胞表型, 与肿瘤的发生、生长和转移具有密切的联系。

CEA 是应用于肺癌检测的最早标志物, 血液循环中, CEA 的“+”细胞会同质黏附, 导致肿瘤细胞聚集在循环中, 进而形成肿瘤栓, 增加瘤细胞在血管床中滞留的时间, 为瘤细胞转移创造更多机会^[3]。据相关文献^[4]报道, 晚期 NSCLC 患者的 CEA 水平增高者达 30%~65%。VEGF 是血管生成调节因子, 对血管内皮细胞的分裂和增殖具有显著促进作用, 在肺癌肿瘤的生长、转移中也发挥重要作用。CA125 是临床公认的卵巢癌的标志物, 亦可以由肺腺癌发生, 其阳性率在 32.0% 至 55.9% 之间。MT 在很多正常细胞中广泛存在, 其发展情况与癌胚细胞基因产生极具相似性。在近几年的研究^[5]中, MT 在乳腺癌、宫颈癌等癌症中呈现高表达。MMP-9 是明胶酶类的一种, 对基底膜中的 IV 型胶原具有特异性降解作用, 进而破坏基底膜的完整性, 有助于肿瘤细胞的浸润及转移, 在胃癌、食管癌等多种肿瘤中均呈现高表达。可见 MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 均不同程度的参与肿瘤的浸润和转移, 且在多种恶性肿瘤中呈现高表达。

本文研究结果显示, NSCLC 组患者的 5 项肿瘤标志物检测结果均明显高于对照组, 且差异均有统计学意义, 提示各肿瘤标志物检测水平确实对 NSCLC 的诊断具有一定的临床意义。但各指标诊断 NSCLC 的灵敏度和特异性都不高, 在将各指标联合检测后, 其诊断 NSCLC 的灵敏度提高到 90.0%, 而特异性也

表 1 NSCLC 组和对照组中 5 项肿瘤标志物检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | VEGF (pg/mL) | MT (ng/mL) | MMP-9 (pg/mL) | CA125 (U/L) | CEA (ng/mL) |
|------------|----|--------------|------------|---------------|-------------|-------------|
| NSCLC 组 | 80 | 4.30±0.85 | 11.80±3.35 | 13.50±4.70 | 1.85±1.35 | 12.25±3.50 |
| 对照组 | 72 | 2.40±0.90 | 9.10±3.10 | 9.60±3.30 | 0.70±0.50 | 8.30±2.25 |
| <i>t</i> 值 | - | 13.024 | 9.830 | 8.773 | 15.032 | 11.209 |
| <i>P</i> 值 | - | 0.013 | 0.003 | 0.041 | 0.001 | 0.012 |

表 2 5 项肿瘤标志物单独及联合检测诊断 NSCLC 的特异性和灵敏度 [n(%)]

| 项目 | VEGF | MT | MMP-9 | CA125 | CEA | 联合检测 |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 灵敏度 | 54 (67.5) | 32 (40.0) | 52 (65.0) | 44 (55.0) | 46 (57.5) | 72 (90.0) |
| 特异性 | 56 (77.8) | 54 (75.0) | 50 (69.4) | 60 (83.0) | 48 (66.7) | 68 (94.4) |

48.6%,其中以抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 联合检测的敏感性最高(48.6%)。并且联合检测 IgG 和 IgA, 还可避免一些选择性 IgA 缺乏症的 GSE 患者的漏诊,提高检出率。因此,进行抗麦胶蛋白抗体 IgG、IgA 和抗肌内膜抗体 IgG、IgA 的联合检测有利于 GSE 的筛查和诊断。

总之,对于 GSE 高危人群,如 GSE 患者亲属、有疑似 GSE 相关临床表现(腹泻、腹痛和便秘)的患者,以及 GSE 相关疾病(1 型糖尿病、唐氏综合征、贫血、关节炎、骨质疏松、不育和身材矮小等)的患者,有必要进行抗麦胶蛋白抗体和抗肌内膜抗体的血清学检测。

4 参考文献

- 1 Ellul P, Vassallo M, Montefort S. Association of asthma and allergic rhinitis with celiac disease. *Indian J Gastroenterol*, 2005, 24: 270-271.
- 2 Watson RG. Diagnosis of coeliac disease. *BMJ*, 2005, 330: 739-740.
- 3 马冬红, 韩英. 乳糜泻诊断的研究进展. *胃肠病学*, 2014, 19: 309-311.
- 4 郭红梅. 2012 年欧洲儿科胃肠肝脏营养学协会乳糜泻诊断指南. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29: 1118-1120.
- 5 吴静, 赵春. 乳糜泻的回顾与展望. *中国中西医结合消化杂志*, 2010, 18: 338-340.
- 6 Ludvigsson JF, Sanders DS, Maeurer M, et al. Risk of tuberculosis in a large sample of patients with coeliac disease—a nationwide cohort

- study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 689-696.
- 7 Ludvigsson JF, James S, Askling J, et al. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation*, 2011, 123: 483-490.
- 8 Catassi C, Gatti S, Fasano A. The new epidemiology of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59: S7-S9.
- 9 Westerberg DP, Gill JM, Dave B, et al. New strategies for diagnosis and management of celiac disease. *J Am Osteopath Assoc*, 2006, 106: 145-151.
- 10 Zelnik N, Pacht A, Obeid R, et al. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004, 113: 1672-1676.
- 11 van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*, 2004, 89: 882-883.
- 12 王歆琼, 刘伟, 徐俊杰, 等. 乳糜泻在中国慢性腹泻患儿中的发病情况. *中华儿科杂志*, 2010, 48: 244-248.
- 13 Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, et al. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)*, 2005, 81: 373-376.
- 14 Dube C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*, 2005, 128: S57-S67.
- 15 Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12: 289-298.

(收稿日期: 2014-12-25)

(本文编辑: 杨军)

(上接第 43 页)

高达 94.4%, 说明各指标联合检测可明显提高 NSCLC 的检出率, 可为临床 NSCLC 的诊断提供可靠的实验室依据。

综上所述, MT、VEGF、CA125、CEA 和 MMP-9 各指标的水平检测可用于 NSCLC 的辅助诊断, 且各指标联合检测可明显提高 NSCLC 的检出率, 对 NSCLC 的临床诊疗有一定的临床意义。

4 参考文献

- 1 李颖, 王燕, 朱红霞, 等. 外周血表皮生长因子受体蛋白浓度与吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效的相关性. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33: 431-435.

- 2 杨海虹, 欧阳铭, 郜靓, 等. 外周血 T 细胞亚群表达和晚期非小细胞肺癌预后的关系. *广东医学*, 2008, 29: 267-268.
- 3 李德龙. 厄洛替尼靶向治疗对晚期非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响及意义. *中国药物与临床*, 2014, 15: 967-968.
- 4 周清华, 石应康, 陈军, 等. 基于“分子分期”的局部晚期非小细胞肺癌“个体化外科治疗”的长期生存结果. *中国肺癌杂志*, 2011, 14: 86-106.
- 5 张国兵, 陈建, 王临润, 等. 晚期非小细胞肺癌肿瘤组织和外周血淋巴细胞中 RRM1 和 ERCC1 基因表达的研究. *浙江大学学报(医学版)*, 2012, 41: 540-546.

(收稿日期: 2015-01-15)

(本文编辑: 李霖)