

肿瘤标志物联合检测在肺恶性肿瘤诊断中的应用

王能一 赵峰 贾凯迎 薛钧予

作者单位: 255400 山东淄博, 淄博市市立医院检验科

通信作者: 王能一, Email: wny64423475@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.02.019

【摘要】 目的 研究肿瘤标志物联合检测在肺恶性肿瘤诊断中的应用。**方法** 选择 2020 年 2 月—2023 年 2 月在淄博市市立医院就诊的 92 例肺恶性肿瘤患者和 90 例健康体检者作为研究对象, 分别纳入疾病组 and 对照组。应用电化学发光免疫分析法检测两组受检者和不同类型肺恶性肿瘤患者的血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC), 比较上述指标单独与联合检测对肺恶性肿瘤的诊断效能。**结果** 疾病组的 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平均显著高于对照组[CEA($\mu\text{g/L}$): 5.06(2.40, 9.83) 比 2.16(1.58, 2.69); NSE($\mu\text{g/L}$): 15.83(12.52, 21.22) 比 12.76(11.65, 14.00); CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$): 3.30(2.02, 6.55) 比 2.29(1.80, 3.10); 均 $P < 0.05$]。疾病组中, 肺腺癌患者的 CEA 水平显著高于肺鳞癌、小细胞肺癌患者[$\mu\text{g/L}$: 8.40(3.88, 13.41) 比 3.33(2.22, 6.23)、3.46(2.24, 6.25), 均 $P < 0.05$]。小细胞肺癌患者的 NSE 水平显著高于肺腺癌、肺鳞癌患者[$\mu\text{g/L}$: 22.74(14.69, 40.04) 比 15.11(12.60, 19.52)、13.08(11.81, 16.90), 均 $P < 0.05$]。肺鳞癌患者的 CYFRA21-1 水平显著高于肺腺癌、小细胞肺癌患者[$\mu\text{g/L}$: 5.63(3.29, 10.12) 比 2.93(2.05, 8.58)、2.61(1.81, 4.32), 均 $P < 0.05$]。不同类型肺恶性肿瘤患者的肿瘤标志物联合检测阳性检出率比较差异均无统计学意义; 腺癌患者的联合检测阳性率显著高于 NSE、CYFRA21-1 单独检测(84.21% 比 39.47%、44.74%, 均 $P < 0.05$), 鳞癌患者的联合检测阳性率显著高于 CEA、NSE 单独检测(87.50% 比 33.33%、29.17%, 均 $P < 0.05$), 小细胞肺癌患者的联合检测阳性率显著高于 CEA、CYFRA21-1 单独检测(86.67% 比 33.33%、36.67%, 均 $P < 0.05$); 与单项检测比较, CEA、NSE、CYFRA21-1 三项联合检测的诊断效能最高, AUC 为 0.907, 95% 可信区间(95%CI)为 0.858 ~ 0.957。**结论** CEA、NSE、CYFRA21-1 联合检测应用于肺恶性肿瘤诊断中有利于明确病理类型, 提高诊断率, 能提升临床诊疗水平。

【关键词】 肺恶性肿瘤; 肿瘤标志物; 诊断

Application of combined detection of tumor markers in diagnosis of lung malignant tumors

Wang Nengyi, Zhao Feng, Jia Kaiying, Xue Junyu. Department of Clinical Laboratory, Zibo Municipal Hospital, Zibo 255400, Shandong, China

Corresponding author: Wang Nengyi, Email: wny64423475@163.com

【Abstract】 Objective To study the application of combined detection of tumor markers in the diagnosis of lung malignant tumors. **Methods** A total of 92 patients with pulmonary malignancies and 90 healthy subjects treated in Zibo Municipal Hospital from February 2020 to February 2023 were selected as research objects, and included into disease group and control group, respectively. Electrochemiluminescence immunoassay was applied to detecting serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron specific enolase (NSE) and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) in two groups and patients with different types of lung malignancies. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to compare the diagnostic efficacy of the above indicators for lung malignant tumors, both individually and in combination. **Results** The levels of CEA, NSE and CYFRA21-1 in disease group were higher than those in control group [CEA ($\mu\text{g/L}$): 5.06 (2.40, 9.83) vs. 2.16 (1.58, 2.69); NSE ($\mu\text{g/L}$): 15.83 (12.52, 21.22) vs. 12.76 (11.65, 14.00); CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$): 3.30 (2.02, 6.55) vs. 2.29 (1.80, 3.10); all $P < 0.05$]. In disease group, the CEA level in patients with adenocarcinoma was higher than those in patients with lung squamous cell carcinoma and small cell lung carcinoma [$\mu\text{g/L}$: 8.40 (3.88, 13.41) vs. 3.33 (2.22, 6.23), 3.46 (2.24, 6.25), both $P < 0.05$]. The NSE level in patients with small cell lung carcinoma was higher than those in patients with adenocarcinoma and squamous cell lung carcinoma [$\mu\text{g/L}$: 22.74 (14.69, 40.04) vs. 15.11 (12.60, 19.52), 13.08 (11.81, 16.90), both $P < 0.05$]. The CYFRA21-1 level in patients with lung squamous cell carcinoma was higher than those in patients with lung adenocarcinoma and small cell lung carcinoma [$\mu\text{g/L}$: 5.63 (3.29, 10.12) vs. 2.93 (2.05, 8.58), 2.61 (1.81, 4.32), both $P < 0.05$]. There

was no statistically significant difference in the positive rate of tumor markers in patients with different types of lung malignant tumors. The positive rate of combined detection in patients with adenocarcinoma was higher than those of NSE and CYFRA21-1 alone (84.21% vs. 39.47%, 44.74%, both $P < 0.05$), while the positive rate of combined detection in patients with squamous cell lung carcinoma was higher than those of CEA and NSE alone (87.50% vs. 33.33%, 29.17%, both $P < 0.05$). The positive rate of combined detection in patients with small cell lung carcinoma was higher than those of CEA and CYFRA21-1 alone (86.67% vs. 33.33%, 36.67%, both $P < 0.05$). Compared with single detection, the diagnostic efficiency of CEA, NSE and CYFRA21-1 combined detection was the highest, AUC was 0.907 and 95% confidence interval (95%CI) was 0.858–0.957. **Conclusion** The combined detection of CEA, NSE and CYFRA21-1 in the diagnosis of lung malignant tumors is beneficial for clarifying the pathological type, improving the diagnostic rate, and contributing to the improvement of clinical diagnosis and treatment level.

【Key words】 Malignant lung tumor; Tumor marker; Diagnosis

肺癌的患病人数在近年来呈现出不断增加的趋势,与吸烟人数增加存在密切关系。肺癌的病死率较肝癌、胃癌等恶性肿瘤更高,会严重影响患者的生命安全^[1]。肺癌的早期症状不典型,病情进展迅速,当出现特异性症状时,一般意味着患者病情已处于中晚期,丧失手术根治的机会,另外肿瘤恶性程度较高,在确诊时约 2/3 的患者存在远处转移,需要采取综合疗法以延长生存期^[2]。尽早诊断并及时采取相应的治疗措施是提高肺癌患者生存率的关键。临床通过胸部 CT 能够筛查出早期周围型肺癌,但在检出中心型肺癌方面的效果较差,尤其是很难发现微小的中心型肺癌^[3]。病理活检能够准确鉴别和诊断肺结节的病理性质,但该方法存在侵入性,并不适用于所有患者。肿瘤标志物检测常用于早期筛查肺癌高危人群,该方法操作简便且具有无创、价格低廉等优势,本研究纳入 92 例肺恶性肿瘤患者和 90 例健康体检者,选择几种肿瘤标志物进行联合检测并进行对比,旨在分析其在肺恶性肿瘤诊断中的作用,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2020 年 2 月—2023 年 2 月本院收治的 92 例肺恶性肿瘤患者和 90 例健康体检者作为研究对象,分别纳入疾病组和对照组。疾病类型为腺癌 38 例,鳞癌 24 例,小细胞肺癌 30 例。

1.1.1 纳入标准 ① 疾病组为经组织细胞学检查确诊且未接受过治疗者;② 未合并严重并发症;③ 血尿常规、肝肾功能检查均正常;④ 依从性良好。

1.1.2 排除标准 ① 罹患肺部良性疾病;② 其他部位存在恶性肿瘤;③ 存在严重感染或传染性疾病;④ 患有神经内分泌系统疾病。

1.1.3 伦理学 本研究已获本院伦理委员会批准(审批号:20231201),所有患者均已知情同意。

1.2 仪器与试剂 BY-600C 离心机(北京白洋医疗

器械有限公司),cobas 8000 e602 全自动电化学发光免疫分析仪(德国罗氏诊断有限公司);肿瘤标志物试剂均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

1.3 研究方法 采集所有受检者空腹静脉血 5 mL,室温放置 30 min,将血液样本以 3 000 r/min(离心半径为 10 cm)离心 10 min 分离血清,应用电化学发光免疫分析仪及配套试剂检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)。

1.4 评价指标及判定标准 ① 比较两组受检者肿瘤标志物检测结果;② 比较疾病组中不同肺恶性肿瘤类型患者的肿瘤标志物检测结果;③ 比较不同类型肺恶性肿瘤患者的肿瘤标志物阳性检出率;④ 比较不同肿瘤标志物单独与联合检测的诊断效能。各指标正常参考值范围:CYFRA21-1 为 0~3.3 μg/L, CEA 为 0~5.2 μg/L, NSE 为 0~16.3 μg/L。检测值超出正常参考值范围则判定为阳性,联合检测的阳性判定标准为至少有一项指标呈阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件对数据展开统计检验,对所有变量进行正态分布检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,使用非参数检验 Mann-Whitney U 秩和检验分析。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),评估 CEA、NSE、CYFRA21-1 单独与联合检测对肺恶性肿瘤的诊断效能。差异有统计学意义为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 疾病组与对照组的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 疾病组与对照组的一般资料比较					
组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
疾病组	92	57	35	50~70	62.48 $\pm$ 5.73
对照组	90	59	31	50~70	61.04 $\pm$ 5.47

2.2 两组肿瘤标志物水平比较 疾病组的 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 疾病组与对照组的肿瘤标志物水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]					
组别	例数 (例)	CEA ($\mu\text{g/L}$)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	
疾病组	92	5.06(2.40, 9.83)	15.83(12.52, 21.22)	3.30(2.02, 6.55)	
对照组	90	2.16(1.58, 2.69)	12.76(11.65, 14.00)	2.29(1.80, 3.10)	
Z 值		-7.040	-5.132	-4.551	
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	

注:CEA 为癌胚抗原,NSE 为神经元特异性烯醇化酶,CYFRA21-1 为细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1

2.3 不同类型肺恶性肿瘤患者的肿瘤标志物水平比较 疾病组中,腺癌、鳞癌、小细胞肺癌的 3 项肿瘤标志物水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中,肺腺癌患者的 CEA 水平显著高于肺鳞癌和小细胞肺癌患者,肺鳞癌患者的 CYFRA21-1 水平显著高于肺腺癌和小细胞肺癌患者,小细胞肺癌患者的 NSE 水平显著高于肺腺癌和肺鳞癌患者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同类型肺恶性肿瘤患者的肿瘤标志物水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]					
组别	例数 (例)	CEA ($\mu\text{g/L}$)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 ($\mu\text{g/L}$)	
肺腺癌	38	8.40(3.88, 13.41)	15.11(12.60, 19.52)	2.93(2.05, 8.58)	
肺鳞癌	24	3.33(2.22, 6.23) ^a	13.08(11.81, 16.90)	5.63(3.29, 10.12)	
小细胞肺癌	30	3.46(2.24, 6.25) ^a	22.74(14.69, 40.04) ^{ab}	2.61(1.81, 4.32) ^b	

注:CEA 为癌胚抗原,NSE 为神经元特异性烯醇化酶,CYFRA21-1 为细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1;与肺腺癌比较,^a $P < 0.05$;与肺鳞癌比较,^b $P < 0.05$

2.4 阳性检出率 疾病组中不同类型肺恶性肿瘤患者的肿瘤标志物联合检测阳性率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。腺癌患者的联合检测阳性率高于 NSE、CYFRA21-1 单独检测,鳞癌患者的联合检测阳性率高于 CEA、NSE 单独检测,小细胞肺癌患者的联合检测阳性率高于 CEA、CYFRA21-1 单独检测,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.5 各指标单独与联合检测的诊断效能 ROC 曲线结果显示,CEA、NSE、CYFRA21-1 联合检测诊断肺恶性肿瘤的 AUC 为 0.907,95% 可信区间(95%

confidence interval,95%CI)为 0.858~0.957,特异度为 98.9%,敏感度为 80.4%;CEA 诊断肺恶性肿瘤的 AUC 为 0.802,95%CI 为 0.737~0.868;NSE 诊断肺恶性肿瘤的 AUC 为 0.720,95%CI 为 0.643~0.798;CYFRA21-1 诊断肺恶性肿瘤的 AUC 为 0.695,95%CI 为 0.617~0.774。见表 5。

表 4 不同类型肺恶性肿瘤患者的肿瘤标志物阳性率比较					
组别	例数 (例)	阳性率[% (例)]			
		CEA	NSE	CYFRA21-1	联合检测
肺腺癌	38	73.68(28)	39.47(15) ^a	44.74(17) ^a	84.21(32)
肺鳞癌	24	33.33(8) ^a	29.17(7) ^a	70.83(17)	87.50(21)
小细胞肺癌	30	33.33(10) ^a	66.67(20)	36.67(11) ^a	86.67(26)

注:CEA 为癌胚抗原,NSE 为神经元特异性烯醇化酶,CYFRA21-1 为细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1;与联合检测比较,^a $P < 0.05$

表 5 不同肿瘤标志物单独与联合检测的诊断效能							
指标	AUC	95%CI	P 值	截断值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)
CEA	0.802	0.737~0.868	<0.001	3.355	0.541	64.1	90.0
NSE	0.720	0.643~0.798	<0.001	15.470	0.522	53.3	98.9
CYFRA21-1	0.695	0.617~0.774	<0.001	3.910	0.467	48.9	97.8
联合检测	0.907	0.858~0.957	<0.001		0.793	80.4	98.9

注:CEA 为癌胚抗原,NSE 为神经元特异性烯醇化酶,CYFRA21-1 为细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1, AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论
吸烟是导致肺癌发生的重要因素之一,因此肺癌患者中男性比例更高。近年来,女性主动吸烟的人数也在增加,且大部分女性长期处于被动吸烟、烹调油烟的环境中,也会增加肺癌的发生风险^[4]。肺癌是常见、多发且致死率较高的一种恶性肿瘤,具有发病隐匿、临床表现复杂多样且缺乏特异性等特点,因此误诊和漏诊率较高^[5]。当患者处于肿瘤晚期或出现远处转移时,已错过手术根治的最佳时机,因此早期准确诊断对提高肺癌患者的存活率极为重要。临床用于诊断肺癌的方法较多,病理检查准确性高,但存在创伤性,且病变位置会影响临床操作,临床应用存在一定的局限性。呼出气标志物与肺癌存在密切关系,但是标本获取存在一定难度。影像学检查中,胸部 X 线检查具有操作简单、快捷经济、无创等优势而常用于筛查早期肺癌,但是该项检查分辨率不高,图像上病变与正常解剖结构重叠而难以区分。胸部 CT 在区分无临床诊治的肺良性与恶性结节方面存在局限性,特异性不高。血清肿瘤标志物由肿瘤细胞或组织在生长和增殖过程中产生,主要在人体的血液和体液中分布,正常情况下在人体细胞组织中的含量极低,在恶性肿瘤的发生

发展中可检测到肿瘤标志物呈高表达,因此肿瘤标志物是一种敏感度较高的辅助诊断手段^[6]。

肿瘤标志物不仅应用于健康人群体检、高危人群肿瘤筛查中,还可以对肿瘤患者的病情变化、是否存在转移或复发情况以及临床疗效进行监测和评估。肿瘤标志物可分为酶类、CEA、糖类抗原、激素四类,该检测标本易获取且创伤小,可快速得到结果,但是肿瘤标志物检测存在以下几点不足:①假阳性率高,尚未有明确的区分肿瘤患者和健康人群的界线;②假阴性率高;③特异性不高,大部分肿瘤标志物在多种肿瘤患者中均可检出,一种肿瘤患者体内可检出多项肿瘤标志物。单项肿瘤标志物检测的早期诊断敏感度并不高,因此临床多采用多种肿瘤标志物联合检测的方式进行疾病诊断,以促进诊断敏感度与准确性的提升。但并不是联合的肿瘤标志物种类越多越好,应根据实际情况选择合适的肿瘤标志物,因此本研究选择 CEA、NSE、CYFRA21-1 3 种肿瘤标志物进行联合检测。

CEA 是一种糖蛋白,首先提取自结肠癌、胚胎组织中,是应用最广泛的恶性肿瘤标志物,最先应用于消化道肿瘤诊疗中,对其他部位的肿瘤诊断特异性不高^[7]。在前列腺癌、乳腺癌、肺癌、大肠癌等恶性肿瘤患者中均可检测到血清 CEA 含量升高,同时在肝炎、肝硬化等肝脏良性疾病患者中也会升高,因此对肺癌诊断的敏感性和特异性一般。

NSE 为烯醇化酶的一种同工酶,主要在神经元、神经内分泌细胞中广泛存在。在神经元坏死后,NSE 进入脑脊液和血液循环中,会促使其表达水平升高,可用于评估中枢神经系统是否受损。小细胞肺癌存在神经内分泌细胞特征,因此会出现 NSE 大量生成的情况,且 NSE 水平高于其他类型的肺癌患者,可根据 NSE 表达水平对肺癌的病理类型进行鉴别和区分^[8]。同时 NSE 能够对肺癌患者的疗效进行监测,有助于判断病情是否好转或复发,具有较好的预后评估效果。

CYFRA21-1 为角蛋白(cytokeratin, CK)19 的片段物质,属于酸性多肽,在肿瘤细胞溶解和坏死时会释放入血,因此可检测到 CYFRA21-1 水平升高^[9]。CYFRA21-1 在健康人群以及肺良性病变患者中的表达水平均较低,而在鳞癌、腺癌等肺癌类型中具有较高的表达水平^[10],且鳞癌患者的 CYFRA 21-1 表达水平相较于腺癌患者更高,因此该指标可作为诊断肺鳞癌的首选标志物。

本研究结果显示,疾病组与对照组的肿瘤标志物水平比较差异均有统计学意义,提示 CEA、NSE、CYFRA21-1 联合检测可较好地区分健康人群以及肺恶性肿瘤患者。CEA、NSE、CYFRA21-1 分别在腺癌、小细胞肺癌、鳞癌患者中呈现出最高水平,表明不同类型肺恶性肿瘤中不同肿瘤标志物的表达水平存在差异,有利于临床鉴别和区分肺恶性肿瘤的具体病理类型。同时,三项肿瘤标志物联合检测的阳性检出率均高于单项检查,三项肿瘤标志物联合检测比单项检测具有更高的诊断效能,充分证明了联合检测的临床应用价值更高。

综上所述,肿瘤标志物联合检测在肺恶性肿瘤诊断中可为临床提供更丰富的疾病信息,有利于明确病理类型,提高诊断率,在临床早期诊断肺癌中的应用价值较高,有助于临床诊疗水平的提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 尹春琼,王玉明.长链非编码 RNA 在非小细胞肺癌诊断及治疗中的研究进展[J].实用检验医师杂志,2020,12(2):123-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.018.
- 蒋时红,贺倩文,张培旭,等.基于核转录因子-κB 信号通路研究小青龙汤对肺癌 H292 细胞分泌黏蛋白 5AC 的调控机制[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(6):733-737. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.025.
- 刘雪花,杨荣荣.血清肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的应用价值分析[J].山西医药杂志,2019,48(18):2283-2284. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2019.18.031.
- 张婷,向波,林勇平.肿瘤标志物联合检测在肺癌辅助诊断中的预测价值[J].中华预防医学杂志,2021,55(6):786-791. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20200715-01015.
- 盛俊卿,李卫星,贾祯,等.多层螺旋 CT 灌注成像联合血清 CYFRA21-1、CEA、NSE 对周围型非小细胞肺癌的诊断价值[J].解放军医学杂志,2020,45(5):542-546. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.05.14.
- 潘飒,王慧,王远,等.血清微小 RNA-21、癌胚抗原、细胞角蛋白、神经元特异性烯醇化酶检测对早期非小细胞肺癌的诊断价值[J].中国基层医药,2020,27(7):804-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2020.07.009.
- 王茜,夏睿,董惠霞,等.ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的价值[J].临床检验杂志,2020,38(12):930-932. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.12.
- 高翔,陈艳炯.血清肿瘤标志物 NSE、CEA、SCC、ProGRP 及 CYFRA 21-1 对肺癌病理类型的鉴别诊断价值[J].检验医学与临床,2020,17(3):366-368. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.03.022.
- 丁运生,林雨虹,杨静,等.血清 CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 及 SCCA 联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J].中国肿瘤外科杂志,2020,12(5):460-464. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2020.05.018.
- 龚红娟,蔡锦洪,龚菊兰.血清 CYFRA21-1、CEA、NSE、CA199、CA125 联合检测在肺癌诊断中的价值[J].贵州医药,2019,43(3):450-453. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.03.046.

(收稿日期:2023-11-30)

(本文编辑:邵文)