

血清 CEA、CA19-9、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1 和 ProGRP 在肺癌诊断中的价值

The Diagnostic Value of Serum CEA, CA19-9, SCC-Ag, NSE, CYFRA21-1 and ProGRP in Lung Cancer
HAO Su-hua, HAO Lin, YANG Wei-hua, et al.

郝素华¹, 郝琳², 杨卫华¹, 王伟刚¹, 索瑞鑫¹

(1. 山西省肿瘤医院, 山西 太原 030013; 2. 山西省原平市妇幼保健院, 山西 原平 034100)

摘要: [目的] 探讨血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA19-9)、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)对肺癌的诊断价值。[方法] 采用酶联免疫分析法检测 150 例肺癌、50 例良性肺病、80 例健康体检者的血清 CEA、CA19-9、SCC-Ag、NSE 和 ProGRP 水平, 并用电化学发光法测定其 CYFRA21-1 水平, 分析各标志物的阳性率和血清水平。[结果] 肺癌组血清 CEA、CA19-9、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1 和 ProGRP 阳性率分别为 53.3%、32.0%、22.7%、42.0%、42.7% 和 10.0%, 与良性肺病组、健康体检组比较差异均有统计学意义($P < 0.001$); 肺癌组、良性肺病组、健康体检组 6 种标志物血清水平差异有统计学意义($P < 0.001$)。除 CA19-9 外, 肺癌不同病理类型组间其他 5 种标志物血清水平差异有统计学意义($P < 0.001$); 6 种标志物水平均随肺癌临床分期的升高而升高。[结论] 血清 CEA、CA19-9、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1 和 ProGRP 对肺癌的辅助诊断有一定价值。

关键词: 肺癌; 诊断; CEA; CA19-9; SCC-Ag; NSE; CYFRA21-1; ProGRP

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)11-0852-04

肺癌是当今对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤, 其发病率居高不下, 而且大部分患者就诊时已属晚期, 失去了手术机会, 5 年生存率不足 15%。目前在肺癌的诊治过程中影像学资料以及病理资料仍然起着关键作用, 但是两者对于生长在肺的周边无法取得病理的病灶、隐性病灶、亚临床病灶及微小转移病灶的检出存在局限性, 并且在监测病情及估计预后方面也存在难度。近年来肿瘤标志物在肺癌中的临床应用价值日益受到关注, 本研究通过对 150 例肺癌、50 例良性肺病、80 例健康体检者进行癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 CA19-9、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19 fragments, CYFRA21-1) 和胃泌素释放肽前体(Pro

gastrin releasing peptide, ProGRP)检测, 以探讨 6 种肿瘤标志物对肺癌的诊断价值及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有患者均来源于山西省肿瘤医院呼吸科 2010 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 30 日的住院患者。150 例肺癌患者均有病理或细胞学诊断, 男性 116 例, 女性 34 例; 年龄 27~81 岁, 中位年龄 59 岁。腺癌 60 例, 鳞癌 45 例, 小细胞肺癌 45 例; I 期 3 例, II 期 10 例, III 期 79 例, IV 期 58 例。50 例良性肺病包括肺炎 38 例, 结核 12 例; 男性 38 例, 女性 12 例, 年龄 34~78 岁, 中位年龄 59 岁。健康体检者 80 例, 男性 63 例, 女性 17 例; 年龄 30~78 岁, 中位年龄 56 岁。

收稿日期: 2012-06-19; 修回日期: 2012-09-11

通讯作者: 杨卫华, E-mail: ywh1964@qq.com

1.2 方 法

试剂:CEA、CA19-9、SCC、NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 诊断试剂盒购自美国罗氏诊断试剂公司或瑞典诊断试剂公司。

仪器:美国 Roche(罗氏)E601 电化学发光仪、瑞典 TECAN SUNRISE 酶标仪、瑞典 TECAN 自动洗板机、SC-3610 低速离心机、ZD-85 恒温振荡器、德国 GILSON 加样器。

实验方法:CEA、CA19-9、SCC、NSE、ProGRP 采用酶联免疫分析法,CYFRA21-1 采用电化学发光法。采取空腹外周静脉血标本 2ml,充分离心后取上清液,保存于-20℃待检。

阳性界值:CEA $\geq 3\mu\text{g/L}$,CA19-9 $\geq 20\text{U/ml}$,SCC $\geq 1.0\text{ng/ml}$,NSE $\geq 12\mu\text{g/L}$,CYFRA21-1 $\geq 4\text{ng/ml}$,Pro-GRP $\geq 46\text{pg/ml}$ 。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,行方差分析,两两比较用 SNK 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 6 种肿瘤标志物阳性率比较

健康体检组、良性肺病组、肺癌组的血清 CEA 阳性率($\chi^2=57.527$, $P<0.001$)、血清 CA19-9 阳性率($\chi^2=11.081$, $P=0.004$)、SCC 阳性率($\chi^2=14.271$, $P=0.001$)、NSE 阳性率($\chi^2=55.164$, $P<0.001$)、CYFRA21-1 阳性率($\chi^2=50.920$, $P<0.001$)、ProGRP 阳性率($\chi^2=31.635$, $P<$

0.001)差异均有统计学意义。其中肺癌组血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 阳性率显著高于健康体检组和良性肺病组,肺癌组 CA19-9 阳性率高于健康体检组,肺癌组和良性组 SCC 阳性率均显著高于健康体检组(表 1)。

2.2 6 种血清肿瘤标志物水平比较

健康体检组、良性肺病组、肺癌组血清 CEA 水平($F=17.006$, $P<0.001$)、血清 CA19-9 水平($F=8.413$, $P<0.001$)、SCC 水平($F=9.059$, $P<0.001$)、NSE 水平($F=12.808$, $P<0.001$)、CYFRA21-1 水平($F=12.786$, $P<0.001$)、ProGRP 水平($F=6.738$, $P=0.001$)差异均有统计学意义。其中肺癌组血清 CEA、CA19-9、SCC、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 水平显著高于健康体检组,肺癌组血清 CEA、CA19-9、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 水平显著高于良性肺病组,良性肺病组 SCC 水平高于健康体检组(表 2)。

2.3 6 种血清肿瘤标志物水平与肺癌分期及病理类型的关系

鳞癌、腺癌、小细胞癌组血清 CEA 水平($F=13.355$, $P<0.001$)、SCC 水平($F=4.408$, $P=0.014$)、NSE 水平($F=23.897$, $P<0.001$)、CYFRA21-1 水平($F=10.706$, $P<0.001$)、ProGRP 水平($F=17.810$, $P<0.001$)差异均有统计学意义,而血清 CA19-9 水平差异无统计学意义($F=1.550$, $P=0.216$)。

CEA、CA19-9、SCC、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 水平与临床分期均相关,均随着临床分期的增加而升高($P<0.05$)。肺癌 I+II 期、III 期、IV 期组血 CEA 水平($F=11.226$, $P<0.001$)、CA19-9 水平($F=3.893$, $P=0.023$)差异均有统计学意义。而血清 SCC 水平($F=$

表 1 肺癌组、良性肺病组和健康体检组 6 种血清肿瘤标志物阳性率比较

组 别	例数	CEA (%)	CA19-9(%)	SCC (%)	NSE (%)	CYFRA21-1(%)	ProGRP(%)
肺癌组	150	80 (53.3) [#]	48 (32.0) [*]	34 (22.7) [#]	63 (42.0) [#]	64 (42.7) [#]	15 (10.0) [#]
良性肺病组	50	5 (10.0)	10 (20.0)	12 (24.0) [*]	4 (8.0)	5 (10.0)	0
健康体检组	80	6 (7.5)	10 (12.5)	3 (3.8)	0	1 (1.3)	0

[#]:与良性肺病组比较 $P<0.001$,^{*}:与健康体检组比较 $P<0.001$ 。

表 2 肺癌组、良性肺病组、健康体检组 6 种血清肿瘤标志物水平比较

组 别	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA19-9 (U/ml)	SCC (ng/ml)	NSE($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1(ng/ml)	ProGRP(pg/ml)
肺癌组	150	19.8 $\pm$ 2.6 [#]	47.6 $\pm$ 7.2 [#]	1.0 $\pm$ 0.2 [*]	29.0 $\pm$ 3.9 [#]	8.7 $\pm$ 1.3 [#]	184.1 $\pm$ 42.1 [#]
良性肺病组	50	3.2 $\pm$ 1.7	12.9 $\pm$ 1.7	1.1 $\pm$ 0.4 [*]	8.6 $\pm$ 2.6	1.9 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.8
健康体检组	80	1.1 $\pm$ 0.1	13.1 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.0	4.5 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.1

[#]:与良性肺病组比较 $P<0.001$,^{*}:与健康体检组比较 $P<0.001$ 。

表 3 6 种血清肿瘤标志物水平与肺癌分期和组织学类型的关系

指 标	例数	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA19-9 (U/ml)	SCC(ng/ml)	NSE($\mu\text{g/L}$)	CYFRA21-1 (ng/ml)	ProGRP(pg/ml)
分期							
I + II	13	2.2 $\pm$ 0.5 [#]	26.5 $\pm$ 19.3	0.6 $\pm$ 0.2	8.5 $\pm$ 1.3 [#]	3.2 $\pm$ 0.9 [#]	19.5 $\pm$ 16.5 [#]
III	79	12.1 $\pm$ 2.6 [*]	32.9 $\pm$ 8.0 [*]	0.8 $\pm$ 0.1	27.5 $\pm$ 5.4	9.4 $\pm$ 1.9	139.3 $\pm$ 39.8
IV	58	34.2 $\pm$ 5.3	72.2 $\pm$ 13.9	1.4 $\pm$ 0.4	35.6 $\pm$ 6.9	9.7 $\pm$ 2.1	282.1 $\pm$ 93.4
病理类型							
鳞癌	45	12.6 $\pm$ 3.8 [△]	60.0 $\pm$ 15.9	1.7 $\pm$ 0.4 [△]	13.8 $\pm$ 2.5 [△]	16.9 $\pm$ 3.3 [△]	44.5 $\pm$ 37.4 [△]
腺癌	60	35.1 $\pm$ 5.2 [*]	52.5 $\pm$ 12.2	1.0 $\pm$ 0.3	13.1 $\pm$ 3.4 [*]	7.1 $\pm$ 1.7	28.7 $\pm$ 15.3 [*]
小细胞癌	45	6.7 $\pm$ 2.0	28.9 $\pm$ 7.0	0.5 $\pm$ 0.0	65.3 $\pm$ 10.2	2.8 $\pm$ 0.4	531.0 $\pm$ 119.7

[#]:与Ⅲ期或Ⅳ期比较 $P<0.01$,^{*}:与Ⅳ期比较 $P<0.01$,[△]:与腺癌比较 $P<0.001$,^{*}:与小细胞癌比较 $P<0.001$ 。

2.084, $P=0.128$)、NSE 水平($F=1.781$, $P=0.172$)、CYFRA21-1 水平($F=0.857$, $P=0.451$)、ProGRP 水平($F=2.032$, $P=0.135$)差异均无统计学意义(表 3)。

2.4 6 种血清肿瘤标志物对肺癌的诊断价值

以良性肺病组为对照,分析各肿瘤标志物对肺癌的诊断价值,结果显示血清 CEA 的 ROC 曲线下面积最大,当临界值为 2.805 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度和特异性分别为 55.1%和 93.3%;其次为 NSE,当临界值为 9.48 $\mu\text{g/L}$ 时,其灵敏度和特异性分别为 53.1%和 86.7%;CYFRA-211 的临界值为 3.59 ng/ml 时,灵敏度和特异度分别为 46.9%和 90.0%;SCC 则显示出较高的灵敏度和较低的特异性,CA19-9、ProGRP 显示出较低的灵敏度和较高的特异性。见表 4。

3 讨 论

近年来,肺癌的发病率和死亡率在全球均居恶性肿瘤首位,早发现、早诊断、早治疗是降低肺癌死亡率的关键^[1]。肿瘤标志物是指肿瘤组织和细胞由于基因异常表达产生的抗原或生物活性物质,这些物质在正常组织或良性疾病中不表达或少量表达,而在肿瘤患者的组织、液体和排除物中呈高表达^[2]。

肿瘤标志物在肺癌的诊断、分型等方面的作用日益显现,已成为临床重要参考指标。但任何一种标志物检测都存在一定的局限性,因此目前临床使用肿瘤标志物的关键在于合理应用及正确评价。CEA、CA19-9、SCC、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 等都是临床上应用较多的肺癌肿瘤标志物,但是各肿瘤标志物诊断价值、如何选择合适的肿瘤标志物组合

表 4 6 种血清肿瘤标志物对肺癌的诊断价值评估

标志物	ROC 曲线 下面积	最佳 临界值	灵敏度 (%)	特异性 (%)	约登指数
CEA	0.753	2.805	55.1	93.3	0.484
CA19-9	0.561	24.35	29.3	96.7	0.260
SCC	0.487	0.05	96.6	10.0	0.066
NSE	0.737	9.48	53.1	86.7	0.398
CYFRA21-1	0.721	3.59	46.9	90.0	0.369
ProGRP	0.628	7.2	32.1	93.3	0.321

仍不明确。CEA 属于非器官性肿瘤相关抗原,是最早用于肺癌诊断的肿瘤标志物^[3],肺癌中 CEA 阳性率为 40%~80%,肺腺癌中更为显著,并与肿瘤转移和复发相关且有预后意义^[4]。CA19-9 是一种肿瘤相关抗原,由 Koprowski 等以结肠癌细胞系 SW1116 为免疫原制备成的单抗 1116-NS19-9,主要用于检测肺腺癌和消化道肿瘤^[5]。血清 SCC-Ag 是肿瘤相关抗原(TA-4)的提纯亚单位,最早由 Kato 和 Torigoe 从宫颈鳞癌中分离^[6]。以后发现 SCC-Ag 还存在于肺、咽、食管等多部位肿瘤中,特别是鳞状细胞癌中其升高程度与肿瘤的恶性程度密切相关^[7]。NSE 是参与糖原酵解途径中甘油分解的酶,存在于神经原和神经内分泌组织中,是监测小细胞肺癌的首选标志物^[8]。CYFRA21-1 是细胞角蛋白 19 片段,是一种可溶性酸性多肽,当肿瘤细胞凋亡时激活蛋白酶加速了细胞角蛋白的降解,使血中含量显著升高,是检测非小细胞肺癌的首选标志物^[9,10],CYFRA21-1 在非小细胞肺癌中的表达比小细胞肺癌中高,对非小细胞肺癌具有较高的辅助诊断价值^[11,12]。Pujol 等^[13]经过对非小细胞肺癌患者的研究认为,TNM 分期越晚,血清 CYFRA21-1 水平越高,提示 CYFRA21-1 水平与非小细胞肺癌患者的预后密切相关。ProGRP 是小细胞肺癌的自主生长因子,大多数小细胞肺癌均可产生

ProGRP^[14],是小细胞肺癌又一个新的、良好的肿瘤标志物,治疗过程中定期检测血清 ProGRP,有助于临床疗效的判断和复发的早期发现。

本文结果显示,肺癌组 6 种肿瘤标志物的阳性率和水平肺癌组均显著高于健康组,除 SCC 水平良性肺病组略高于肺癌组外,其余 5 项指标肺癌组均显著高于良性肺病组。肺癌组阳性率以 CEA 最高,为 53.3%,CYFRA21-1 为 42.7%,NSE 为 42.0%,CA19-9 为 32.0%,SCC 为 22.7%,ProGRP 最低为 10.0%,与文献报道相近。以良性肺病为对照的 ROC 曲线来看,CEA 的 ROC 曲线下面积最大,当临界值为 2.805ng/ml 时,其灵敏度和特异性分别达 55.1%和 93.3%;其次为 NSE,当临界值为 9.48μg/L 时,灵敏度和特异性分别达 53.1%和 86.7%;CYFRA21-1 的临界值为 3.59ng/ml 时,灵敏度和特异性分别达 46.9%和 90.0%;SCC 显示出较高的灵敏度和较低的特异性,CA19-9、ProGRP 显示出较低的灵敏度和较高的特异性;与文献报道一致^[5,15,16]。说明 6 种肿瘤标志物在肺癌的辅助诊断上均有一定价值,CEA 的诊断价值最大。

本文结果还显示,血清 CEA 在腺癌中呈现高水平,与鳞癌及小细胞癌相比有显著性差异,血清 SCC-Ag 和 CYFRA21-1 在鳞癌中呈现高水平,与腺癌及小细胞癌比较有显著性差异,NSE 和 ProGRP 在小细胞肺癌中呈现高水平,显著性高于腺癌和鳞癌,与文献报道^[8,17-19]一致,说明血清 CEA、SCC-Ag、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 的测定对判断肺癌病理类型有一定帮助,特别是在缺乏相关病理学资料时。另外随着肿瘤临床分期越晚,该 6 项肿瘤标志物的血清水平越高,提示该 6 项肿瘤标志物的血清水平可作为判断病情进展、肿瘤是否远处转移的指标。

肿瘤标志物是一种非侵袭性的检查方法,简单易行,在肿瘤发生的早期,当影像学检查还没有出现阳性结果时,血液中的肿瘤标志物已有不同程度的升高。对肿瘤的诊断、组织学分型、临床分期、预后判断和疗效监测都有一定的应用价值^[20]。本文结果表明,血清 CEA、CA19-9、SCC、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 在肺癌的辅助诊断上均有价值,对病情发展的判断有一定帮助。

参考文献:

[1] 蒋莹,王晓岩,王正.血清四种肿瘤标志物联合检测对肺

- 癌的诊断价值[J].中国综合临床,2011,27(3):300-302.
- [2] 黄秀梅.肿瘤标志物在肺癌临床诊断及治疗中的评价[J].中外健康文摘,2011,8(2):131-132.
- [3] 潘传四,吴惠英.CYFRA21-1、CA125 与 CEA 联检对非小细胞肺癌诊断的临床应用[J].放射免疫学杂志,2007,20(5):422-424.
- [4] Foa P,Fomier M,Miceli R,et al.Tumor markers CEA,NSE,SCC,TPA and CYFRA21-1 in resectable non-small cell lung cancer[J].Anticancer Res,1999,19(4C):3613-3618.
- [5] 李斌,周海中,曹剑霞.SCC-Ag、CA19-9、CEA 在肺癌患者血清中的变化及临床意义[J].放射免疫学杂志,2007,20(5):464-465.
- [6] Kato H,Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma[J]. Cancer,1977,40(4): 1621-1628.
- [7] Niklinski J,Furman M,Laudanski J,et al. Prognostic value of pretreatment CEA,SCC-Ag and CA19-9 levels in sera of patients with-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer Prev,1992,1(6): 401-406.
- [8] 赵兵,张苗苗.血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 和 SCC 联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 江西医学检验,2007,25(5):441-442.
- [9] Buccheri G,Torchio P,Ferrigno D.Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer:a study of tissue polypeptide antigen and cytokeratin19 fragments [J]. Chest,2003,124 (2) :622-626.
- [10] 李湘荣,戴小平.血清 CEA 与 CYFRA21-1 检测对肺癌诊断价值的探讨[J].中国血液流变学杂志,2005,15(2):278-279.
- [11] Mizuguchi S,Nishiyama N,Iwata T,et al. Clinical value of serum cytokeratin 19 fragment and sialyl-Lewis X in non small cell lung cancer[J]. Ann Thorac Surg,2007,83(1): 216-221.
- [12] Shitrit D,Zingerman B,Shitrit AB,et al. Diagnostic value of CYFRA21-1,CEA,CA19-9,CA15-3,and CA125 assays in pleural effusions:analysis of 116 cases and review of the literature[J].Oncologist,2005,10(7):501-507.
- [13] Pujol JL,Boher JM,Grenier J,et al.CYFRA21-1,neuron specific enolase and prognosis of non small cell lung cancer:prospective study in 621 patient[J].Lung Cancer,2001,21(2-3):221-231.
- [14] 严枫,胡效亚,徐祥. 肺癌患者胸水胃泌素前体释放肽检测及意义[J]. 临床检验杂志,2004,22(6) : 447-448.
- [15] 顾志冬,郑子佳,毛客自,等.肿瘤标志物在鉴别伴有胸水的良恶性肺部疾病中的应用价值[J].诊断学理论与实践,2007,6 (4):309-314.
- [16] 阎飞,张定昌. 血清肿瘤标志物联合检测诊断肺癌的临床价值[J].山东医药,2011,51(19):67-68.
- [17] 曾显声,周燕斌.肺癌血清肿瘤标志物的研究现状[J].国际内科学杂志,2007,34(2):73-76.
- [18] 叶江枫,解立新,陈勇,等.血清肿瘤标志物与肺癌的关系[J].临床肺科杂志,2008,13(7):832-834.
- [19] 闻永,黄祖斌.肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的临床应用[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(1):42-44.
- [20] 阎飞,段力,李兴华.不同分期肺癌患者肿瘤标志物检测的临床意义 [J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(15): 1873-1874.