



扫码阅读电子版

联合检测血清 IDH1 和 Cyfra21-1 在非小细胞肺癌中的临床价值

陈燕 马尚 白万秋 尹颜军 张鑫桐 时广利

北京市结核病胸部肿瘤研究所 首都医科大学附属北京胸科医院检验科 101149

通信作者: 时广利, Email: shiguangli878@sina.com

【摘要】 目的 联合检测非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者血清中异柠檬酸脱氢酶 1 (IDH1) 和细胞角蛋白 19 片段 (Cyfra21-1) 的浓度水平, 分析联合检测 IDH1 和 Cyfra21-1 在 NSCLC 中的临床应用价值。方法 选取 2016 年 5 月至 2018 年 8 月首都医科大学附属北京胸科医院收治的 NSCLC 患者 247 例为 NSCLC 组 (包括鳞癌 67 例、腺癌 180 例、I 期+II 期 69 例、III 期+IV 期 178 例), 肺结核患者、肺炎患者或肺部良性结节患者 80 例为肺部良性疾病组, 北京胸科医院体检正常的职工 50 例为健康组。采用酶联免疫法和流式荧光法检测 3 组患者血清中 IDH1 和 Cyfra21-1 的浓度水平, 分析这 2 种肿瘤标志物在 NSCLC 诊断中的临床意义。结果 NSCLC 组血清 IDH1 和 Cyfra21-1 水平高于肺部良性疾病组和健康组, 差异有统计学意义 ($Z = 6.414$ 、 6.811 , P 值均 < 0.001)。不同病理类型的 NSCLC 患者中, 鳞癌的血清 Cyfra21-1 水平高于腺癌, 差异有统计学意义 ($Z = 2.114$, $P < 0.05$)。联合检测 IDH1 和 Cyfra21-1 在 NSCLC 患者中的敏感度为 61.9%, 高于单一肿瘤标志物。不同 TNM 分期的 NSCLC 患者中, I 期和 II 期血清 IDH1 的敏感度 (44.9%) 高于 Cyfra21-1 (14.5%)。结论 联合检测血清 IDH1 和 Cyfra21-1 在 NSCLC 的辅助诊断和鉴别诊断中具有很好的临床应用价值。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 异柠檬酸脱氢酶 1; 细胞角蛋白 19 片段

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.14.003

The clinical value of serum IDH1 and Cyfra21-1 in non-small cell lung cancer patients

Chen Yan, Ma Shang, Bai Wanqiu, Yin Yanjun, Zhang Xintong, Shi Guangli

Department of Clinical Laboratory, Beijing Chest Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Institute, Beijing 101149, China

Corresponding author: Shi Guangli, Email: shiguangli878@sina.com

【Abstract】 Objective To detect the serum levels of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) and cytokeratin-19 (Cyfra21-1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and evaluate the clinical value of serum IDH1 combined Cyfra21-1 in NSCLC patients. **Methods** The NSCLC group were 247 patients recruited from May 2016 to August 2018 in Beijing Chest Hospital affiliated to Capital Medical University (including 67 cases of squamous cell carcinoma, 180 cases of adenocarcinoma, 69 cases of stage I + II, 178 cases of stage III + IV). The benign disease group were consisted of 80 patients, including pulmonary tuberculosis, pneumonia and benign nodule of the lung. The healthy group were 50 healthy staffs of Beijing Chest Hospital. The 3 groups levels of IDH1 and Cyfra21-1 were detected by enzyme linked immunosorbent and flow fluorescence method, and analyzed the clinical value of the 2 tumor markers in diagnosing NSCLC. **Results** The levels of IDH1 and Cyfra21-1 in NSCLC were higher than those of healthy group and benign disease group, the differences had statistical significance ($Z = 6.414$, 6.811 , both $P < 0.001$). In different pathology type of NSCLC patients, the level of Cyfra21-1 was higher in squamous cell carcinoma than that of adenocarcinoma, the differences had statistical significance ($Z = 2.114$, $P < 0.05$).

The sensitivity of IDH1 combined Cyfra21-1 in NSCLC was 61.9%, which was higher than that of single tumor marker. In different TNM stages of NSCLC patients, the sensitivity of IDH1 was 44.9% in early NSCLC stages I and II, which was higher than that of Cyfra21-1 (14.5%).

Conclusions Combined detection of serum IDH1 and Cyfra21-1 has good clinical application value in auxiliary diagnosis and differential diagnosis of NSCLC.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Isocitrate dehydrogenase 1; Cyfra21-1

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.14.003

肺癌是目前全球最常见的严重威胁人类健康和生命的恶性肿瘤之一,近几年肺癌的发病呈年轻化的趋势,其病死率排在癌症的第一位^[1]。75%的肺癌患者为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),发现时大多数为晚期肺癌(Ⅲ期和Ⅳ期),5年生存率大概只有10%,而早期肺癌(Ⅰ期和Ⅱ期)患者的5年生存率大约是40%^[2]。因此,提高NSCLC患者生存率的有效手段是早期发现和早期治疗。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)普遍存在于人的细胞质中,是一种蛋白酶,在细胞的代谢过程中起着重要作用,其主要功能是参与机体的应激损伤防御^[3]。目前有研究表明, IDH1在肺癌组织中表达异常,并参与肺癌发病相关信号通路的传导^[4]。细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19, Cyfra21-1)是目前临床上常用的肺癌肿瘤标志物。本研究主要探索IDH1和Cyfra21-1在NSCLC患者血清中的浓度水平,分析联合检测血清IDH1和Cyfra21-1在NSCLC的早期诊断、辅助诊断和鉴别诊断中的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入2016年5月至2018年8月首都医科大学附属北京胸科医院肿瘤科NSCLC患者247例为NSCLC组,其中年龄(51.2±23.4)岁,年龄范围为42~76岁;男146例,女101例;腺癌180例,鳞癌67例。所有患者为初次发现的NSCLC患者,并经过病理学确诊,既往未经任何化疗、放疗或手术。肺部良性疾病组包括肺结核患者、肺炎患者或肺部良性结节患者共80例(男34例、女46例)。健康组为北京胸科医院体检正常的职工50例(男29例、女41例),血脂、肝肾功能指标正常,无高血压和糖尿病病史等。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2.2 研究方法 采集3组空腹静脉血标本各4 ml,在2 h内离心分离血清,然后放置于-80℃超低温冰箱中保存,最后集中进行IDH1和Cyfra21-1的测定。IDH1的检测采用北京现代高达生物技术

有限责任公司生产的IDH1酶联免疫法定量检测试剂盒,吸光度值的测定采用进口酶标仪(型号:Multiskan),IDH1的临界参考值为5 μg/L。Cyfra21-1的检测采用上海透景生物技术公司生产的全自动流式荧光免疫分析仪完成(型号:TESMI),Cyfra21-1的临界参考值为4 μg/L。所有标本的检测过程严格按照试剂盒和仪器的说明书进行操作。

2.3 统计学分析 采用SPSS软件进行统计学分析,所有资料数据进行正态性分布检验,非正态分布数据以M(QR)表示,组间比较采用秩和检验方法;采用四格表计算敏感度和特异度。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组NSCLC患者血清IDH1和Cyfra21-1水平 NSCLC组血清中IDH1、Cyfra21-1水平均明显高于肺部良性疾病组和健康组,差异均有统计学意义(Z=6.414、6.811, P值均<0.001),见表1。

表1 3组NSCLC患者血清IDH1和Cyfra21-1的浓度水平 [μg/L, M(QR)]

组别	例数	IDH1	Cyfra21-1
NSCLC组	247	7.12(5.98)	8.53(7.12)
肺部良性疾病组	80	1.85(2.39) ^a	1.97(2.58) ^a
健康组	50	1.62(2.48) ^a	1.86(2.56) ^a
Z值		6.414	6.811
P值		0.000	0.000

注: IDH1为异柠檬酸脱氢酶; Cyfra21-1为细胞角蛋白19片段; NSCLC为非小细胞肺癌; 与NSCLC组比较, ^aP<0.001

2.2 不同病理类型的NSCLC患者血清IDH1和Cyfra21-1水平比较 鳞癌和腺癌NSCLC患者血清IDH1水平比较,差异无统计学意义(Z=0.338, P>0.05); 鳞癌NSCLC患者血清Cyfra21-1水平高于腺癌,差异有统计学意义(Z=2.114, P<0.05),见表2。

2.3 不同TNM分期的NSCLC患者血清IDH1和Cyfra21-1水平比较 Ⅰ期+Ⅱ期和Ⅲ期+Ⅳ期的NSCLC患者血清IDH1水平比较,差异无统计学

意义 ($Z = 0.649, P > 0.05$); III期+IV期的NSCLC患者血清 Cyfra21-1水平高于I期+II期, 差异有统计学意义 ($Z = 2.195, P < 0.05$), 见表3。

表2 不同病理类型的非小细胞肺癌患者血清 IDH1 和 Cyfra21-1 水平 [$\mu\text{g/L}$, $M(QR)$]

病理类型	例数	IDH1	Cyfra21-1
腺癌	180	7.29(7.29)	7.68(6.32)
鳞癌	67	6.94(5.96)	10.40(14.29)
Z值		0.338	2.114
P值		0.735	0.035

注: IDH1 为异柠檬酸脱氢酶; Cyfra21-1 为细胞角蛋白 19 片段

表3 不同 TNM 分期的非小细胞肺癌患者血清 IDH1 和 Cyfra21-1 水平 [$\mu\text{g/L}$, $M(QR)$]

TNM 分期	例数	IDH1	Cyfra21-1
I期+II期	69	6.51(5.62)	7.01(6.55)
III期+IV期	178	7.67(7.98)	11.10(14.78)
Z值		0.649	2.195
P值		0.517	0.028

注: IDH1 为异柠檬酸脱氢酶; Cyfra21-1 为细胞角蛋白 19 片段

2.4 NSCLC 患者血清 IDH1 和 Cyfra21-1 的敏感度和特异度 NSCLC 患者血清 IDH1 和 Cyfra21-1 的敏感度分别为 46.5% 和 48.6%, 特异度分别为 88.5% 和 89.2%。二者联合对 NSCLC 检测的敏感度明显提高 (61.9%), 特异度略有下降 (81.5%)。

2.5 不同病理类型的 NSCLC 患者血清 IDH1 和 Cyfra21-1 敏感度的比较 血清 IDH1 在腺癌和鳞癌 NSCLC 患者中检测的敏感度分别为 47.8% 和 43.3%, Cyfra21-1 在鳞癌 NSCLC 患者中检测的敏感度 (59.7%) 高于腺癌 NSCLC 患者的敏感度 (44.4%)。

2.6 不同 TNM 分期的 NSCLC 患者血清 IDH1 和 Cyfra21-1 敏感度的比较 血清 Cyfra21-1 在 III 期+IV 期 NSCLC 患者中检测的敏感度 (61.8%) 高于 I 期+II 期 NSCLC 的敏感度 (14.5%), IDH1 在 I 期+II 期和 III 期+IV 期 NSCLC 患者中的敏感度分别为 44.9% 和 41.6%。

3 讨论

目前肺癌的发病率高居各种恶性肿瘤的第一位, 早期肺癌患者发病时没有明显的症状, 大多数肺癌患者确诊时已属于中晚期, 丧失了最佳的治疗机会, 因此肺癌的病死率较高, 全球每年大概有 130 万人因患肺癌死亡^[5]。目前早期肺癌患者的发现主要依靠影像学, 胸部 CT 在肺癌中有较高的阳性率, 但是对于一些良性结节的鉴别诊断, 胸部

CT 有一定的局限性。虽然有学者建议肺癌的早期筛查可应用低剂量螺旋 CT 的方式, 但是此方式仍存在争议, 还没有达成专家共识^[6]。肿瘤标志物是由肿瘤细胞分泌或者是由机体产生的、进入到人的血液或体液中的物质, 包括蛋白质、酶和激素等, 能够在一定程度上反映肿瘤的发生、发展过程^[7]。目前与肺癌相关的肿瘤标志物已经广泛应用于临床, 例如癌胚抗原、Cyfra21-1、胃泌素前体、特异性神经元烯醇化酶等, 用于肺癌的辅助诊断、预后判断和疗效监测。但是这些肿瘤标志物在 I 期和 II 期肺癌中的敏感度较低, 只有 20% 左右^[8]。因此, 为了尽快发现早期肺癌患者, 寻找敏感度和特异度都比较好的肺癌相关肿瘤标志物对提高肺癌患者的生存率具有重要的临床意义。

IDH1 基因位于人染色体 2q33 上, IDH1 存在于细胞质中, 是三羧酸循环中重要的限速酶, 可以促进 NADPH 的产生, 并参与细胞的代谢功能以及参与不同的生物途径、发挥不同的生物学功能^[9-10]。孙涛等^[4]应用荧光定量聚合酶链的方法检测了 50 例肺癌组织和癌旁组织中 IDH1 的表达水平, 并且采用酶联免疫吸附试验的方法检测了 50 例肺癌患者和 20 例健康人血浆标本中 IDH1 的表达水平。研究发现, 相对于癌旁组织 IDH1 在肺癌组织中过度表达, IDH1 在肺癌患者血浆中的表达水平显著高于健康人, 差异有统计学意义。Sun 等^[11]的研究结果同样发现, IDH1 在 NSCLC 患者血浆中的表达水平显著高于健康人组, 差异有统计学意义, IDH1 在 NSCLC 中的敏感度为 75.8%、特异度为 89.6%。Cyfra21-1 是在上皮细胞凋亡的过程中, 细胞角蛋白降解后形成的一种可溶性物质, 可以直接进入人的血液中^[12]。Cyfra21-1 是目前临床常用的肿瘤标志物, 2015 年版的“中国原发性肺癌诊疗规范”中推荐 Cyfra21-1 主要用于 NSCLC 的辅助诊断、疗效监测和随访观察^[13]。

本研究的结果显示, NSCLC 组患者血清中 IDH1 和 Cyfra21-1 水平高于肺部良性疾病组和健康组。IDH1 在 NSCLC 中的敏感度为 46.5%、特异度为 88.5%, Cyfra21-1 在 NSCLC 检测中的敏感度为 48.6%、特异度为 89.2%, 二者在 NSCLC 中的敏感度和特异度大致相同, 均可以作为 NSCLC 的肿瘤标志物。另外, 本研究的重要发现是 IDH1 在早期 NSCLC (I 期和 II 期) 中检测的敏感度 (44.9%) 高于 Cyfra21-1 (14.5%), 提示 IDH1 对于早期 NSCLC 的检测要优于 Cyfra21-1。2015 年版的“中国原发性肺癌诊疗规范”中建议

肿瘤标志物应该联合使用,可以提高检测的敏感度和特异度。本研究的结果也显示,将 IDH1 和 Cyfra21-1 联合使用,显著提高了对 NSCLC 检测的敏感度,达到了 61.9%。

综上所述,血清 IDH1 的检测对于 NSCLC 的辅助诊断有很好的临床应用价值,尤其是对 I 期和 II 期 NSCLC 检测的敏感度优于目前使用的 Cyfra21-1,联合检测 IDH1 和 Cyfra21-1 可提高 I 期和 II 期 NSCLC 的敏感度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 施宇佳,张倩.长链非编码 RNA 与肺癌的相关性研究进展 [J].国际呼吸杂志,2018,38(1):56-59. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2018.01.012.
- [2] 王兰朋.血清肿瘤标志物预测晚期非小细胞肺癌靶向治疗疗效价值 [J].临床合理用药杂志,2018,11(20):174-175. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.20.115.
- [3] Chotirat S, Thongnoppakhun W, Wanachiwawin W, et al. Acquired somatic mutations of isocitrate dehydrogenases 1 and 2 (IDH1 and IDH2) in preleukemic disorders [J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 54(3): 286-291. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.11.017.
- [4] 孙涛,周喆炎,边莉,等.异柠檬酸脱氢酶作为肺癌标志物的临床意义 [J].中国老年学杂志,2016,36(21):5337-5339. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.21.056.
- [5] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [6] 孔维嘉,安甜,吕博.低剂量螺旋 CT 肺癌筛查及肺结节的研究现状 [J].实用肿瘤学杂志,2018,32(1):68-72. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2018.01.013.
- [7] 罗文娟,刘广国,苏州,等.五种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的临床应用 [J].临床和实验医学杂志,2018,17(18):1967-1971. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2018.18.019.
- [8] 陈一超,鞏伟奇,冉静,等.肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值 [J].国际检验医学杂志,2018,39(1):32-37. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.01.009.
- [9] Cimino PJ, Kung Y, Warrick JI, et al. Mutational status of IDH1 in uveal melanoma [J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(3): 476-481. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.05.002.
- [10] Reitman ZJ, Sinenko SA, Spana EP, et al. Genetic dissection of leukemia associated IDH1 and IDH2 mutants and D-2-hydroxyglutarate in Drosophila [J]. Blood, 2015, 125(2): 336-345. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577940.
- [11] Sun N, Chen Z, Tan F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 is a novel plasma biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(18): 5136-5145. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0046.
- [12] 张颖,董秀鹏,杜静,等.肿瘤标志物 CYFRA21-1、SCC、CEA、NSE、CA125 检验在肺癌诊断中的价值 [J].现代肿瘤医学,2018,26(11):1701-1703. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.11.013.
- [13] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版) [J].中华肿瘤杂志,2015,37(1):67-78. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.01.014.

(收稿日期:2018-11-27)

· 简讯 ·

《急诊气道管理》已出版

人民军医出版社最近出版《急诊气道管理》,George Kovacs 和 J. Adam Law 主编,刘双、朱光发主译,全书共 20 章,涵盖了紧急情况下气道管理的所有问题。本书翻译的目的就是希望让麻醉医师意外的临床医师(包括急诊医师、呼吸科医师、监护仪式、内科医师、外科医师、儿科医师、护士以及基层医务工作者)了解紧急情况下处理气道的相关知识,掌握气道解剖、生理以及各种气管插管的设备和操作方法。该书是美国临床医师继续教育的一本使用的权威教科书。

各地新华社及医学专业书店有售,定价每本 42 元。