

BALP、CA125 和 NSE 在肺癌骨转移诊断和疗效评价中的价值

The Value of Diagnosis and Effect Evaluation of BALP, CA125 and NSE in Lung Cancer Patients with Bone Metastasis // ZHAO Wan-ting, ZHUANG Yue-peng, AO Hai-yan

赵婉婷, 庄岳鹏, 敖海燕

(联勤保障部队第九一〇医院, 福建泉州 362000)

摘要: [目的] 探究骨性碱性磷酸酶(BALP)、糖类抗原 125(CA125)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)对肺癌骨转移的诊断和疗效评价价值。[方法] 选择 2015 年 8 月至 2018 年 7 月在我院接受治疗的肺癌患者 84 例, 根据患者是否发生骨转移而分为转移组(44 例)和未转移组(40 例), 选择同期良性肺部肿瘤患者 40 例为良性肿瘤组。检测各组患者血清中 BALP、CA125 和 NSE 水平。[结果] 未转移组和转移组患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性高于良性肿瘤组 ($P<0.05$)。未转移组患者血清中 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性低于转移组 ($P<0.05$)。转移组和未转移组患者随着治疗时间的延长, 血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性降低 ($P<0.05$)。肺癌骨转移患者骨转移病灶数量与血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均呈正相关。[结论] 检测肺癌患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平可以较早地诊断肺癌骨转移, 并对治疗疗效进行评价。

关键词: 肺癌; 骨转移; 骨性碱性磷酸酶; 糖类抗原 125; 神经元特异性烯醇化酶
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2019)11-1016-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B018

肺癌晚期患者极易发生骨转移。肺癌骨转移的早期没有明显的临床特征, 常规的影像学检测很难精确诊断, 因此绝大部分肺癌患者确诊为骨转移时已经骨转移晚期, 治疗效果显著性降低^[1]。新型血清学骨转移标志物反映不同层面对骨的形成和吸收状态, 目前已经有血清骨转移标志物逐渐成为癌症骨转移早期诊断的依据。骨性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP) 由成骨细胞合成和分泌, 当骨内磷酸钙沉积增加时, BALP 水平增加, 因此 BALP 常用来反映成骨性病变。糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125) 是 1981 年由 Bast 等从上皮性卵巢癌抗原检测出可被单克隆抗体 CA125 结合的一种糖蛋白, 来源于胚胎发育期体腔上皮。近年来研究发现肺癌患者 CA125 水平也会升高^[2]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE) 是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种, 存在于神经组织和神经内分泌组织中。在与神经内分泌组织起源有关的肿瘤中, 特别是小细胞肺癌(small cell-

lung cancer, SCLC) 中有过量的 NSE 表达, 导致血清 NSE 明显升高^[3]。本文分析肺癌骨转移患者上述血清标志物水平变化及与骨转移相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 8 月至 2018 年 7 月在我院接受治疗的肺癌患者 84 例。纳入标准: (1) 肺癌患者的预估生存时间大于 6 个月; (2) 无严重心、肝、肾、血液系统等疾病; (3) 神经系统功能正常, 全程配合本研究; (4) 患者或家属知情且签署知情同意书。排除标准: (1) 肺癌患者除肺部和骨之外还有其他癌症病灶; (2) 有骨转移病史; (3) 服用有影响骨转移的药物。

根据患者是否发生骨转移而分为转移组和未转移组。转移组 44 例, 男性 24 例, 女性 20 例, 平均年龄(63.21±8.78)岁; 未转移组 40 例, 男性 22 例, 女性 18 例, 平均年龄(61.34±7.60)岁。另选择同期在我院接受治疗的良性肺部肿瘤患者 40 例为良性肿瘤组, 男性 21 例, 女性 19 例, 平均年龄(62.10±6.89)岁。肺部良性和恶性病变均经组织病理学或细胞学确诊,

通信作者: 赵婉婷, 检验技师, 本科; 联勤保障部队第九一〇医院检验科, 福建省泉州市丰泽区花园路 180 号(362000); E-mail: 3290994723@qq.com
收稿日期: 2019-03-11; 修回日期: 2019-04-04

肺癌骨转移均经 CT 确诊。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

治疗及随访：转移组和未转移组患者根据个人疾病分期以及患者身体状况并按照肺癌治疗指南选择多学科综合治疗模式进行治疗。局限期患者在身体状况允许的情况下通过外科手术切除癌灶，淋巴结清扫术，术后放化疗或生物靶向治疗。广泛期患者采用放化疗或生物靶向治疗，最大限度地控制肿瘤进展，延长患者的生存时间和提高患者生活质量。两组患者进行为期 2 年的随访。

血清指标检测：所有患者于治疗前、治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月的清晨空腹抽取静脉血，离心，分离收集血清。使用电化学发光法(罗氏 E601 全自动电化学发光免疫分析仪)检测血清 CA125、NSE 水平；使用连续监测法(东芝 TBA-120FR 全自动生化分析仪)检测血清 BALP 水平。

1.3 统计学处理

统计软件采用 SPSS19.0。组间计量资料差异采用 *t* 检验或 *F* 检验，组间计数资料的差异采用卡方检验，采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 CA125、BALP 和 NSE 水平比较

未转移组和转移组患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性高于良性肿瘤组 ($P < 0.05$)；未转移组患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性低于转移组 ($P < 0.05$) (Table 1)。

2.2 肺癌患者治疗前后血清 CA125、BALP 和 NSE 水平比较

转移组和未转移组患者随着治疗时间的延长，患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性降低 ($P < 0.05$) (Table 2)。

2.3 骨转移患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平与骨转移相关性

骨转移病灶数量以 1、2 及 ≥ 3 个计算，Spearman 相关性分析显示肺癌骨转移患者

骨转移病灶数量与血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均呈正相关 (Table 3)。

3 讨论

骨转移是恶性肿瘤常见的生物学行为，骨转移发生率高达 50% 左右^[4]。据统计有 30%~40% 肺癌患者会发生骨转移^[5]。目前临床上对于骨转移诊断主要依据骨的影像学检查结果。影像学检查对于晚期骨转移诊断较为理想，但骨转移早期，病灶尚未有明显的解剖结构改变，因此骨转移早期的影像学改变不明显。现有的影像学检查方法对骨转移早期诊断十分不理想^[6]。诊断骨转移的常用影像学方法为骨扫描，骨扫描可较 X 线检查早 3~6 个月发现骨损伤，但骨扫描只有在癌细胞侵蚀骨的反应期或进行

Table 1 Serum CA125, BALP and NSE levels in each group

Group	CA125(U/ml)	BALP(U/L)	NSE(ng/ml)
Benign tumor group	34.45 ± 11.20	239.52 ± 14.95	19.05 ± 3.35
Non metastatic group	85.32 ± 13.19	444.73 ± 35.53	30.51 ± 4.04
Metastatic group	159.35 ± 20.45	658.04 ± 44.63	58.47 ± 7.53
<i>F</i>	678.43	1548.46	600.22
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Table 2 Comparison of serum CA125, BALP and NSE levels before and after treatment

Group	CA125(U/ml)	BALP(U/L)	NSE(ng/ml)
Non metastatic group			
Before treatment	85.32 ± 13.19	444.73 ± 30.53	30.51 ± 4.04
Treatment 1 month	73.11 ± 12.04	330.05 ± 34.19	25.37 ± 3.52
Treatment 3 month	60.15 ± 12.39	288.38 ± 32.46	22.63 ± 2.95
Treatment 6 month	52.40 ± 10.74	264.83 ± 21.36	19.96 ± 2.75
<i>F</i>	57.24	282.50	72.25
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Metastatic group			
Before treatment	159.35 ± 20.45	658.04 ± 44.63	58.47 ± 7.53
Treatment 1 month	134.73 ± 15.74	520.53 ± 43.95	42.46 ± 5.38
Treatment 3 month	113.85 ± 13.53	454.54 ± 45.01	37.06 ± 4.25
Treatment 6 month	94.67 ± 10.53	378.35 ± 42.40	30.52 ± 2.58
<i>F</i>	128.74	290.73	206.64
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Table 3 The correlation between serum CA125, BALP, NSE levels and bone metastasis

Index	Number of metastatic lesions			<i>r</i>	<i>P</i>
	1	2	≥ 3		
CA125(U/ml)	126.33 ± 15.03	149.72 ± 16.35	170.46 ± 17.40	0.577	0.012
BALP(U/L)	210.72 ± 16.37	249.68 ± 17.36	288.52 ± 30.14	0.678	0.011
NSE(ng/ml)	27.72 ± 3.74	34.46 ± 3.45	43.15 ± 4.57	0.532	0.008

期才能阳性诊断,且特异性较差,假阳性率较高。另外肺癌患者往往会患有骨质疾病,更加大了影像学方法诊断肺癌骨转移的难度。对肺癌骨转移进行准确的诊断及采取诊断性的治疗,对延长患者生存时间,提高患者生活质量,减少和避免骨相关疾病的发生十分重要。

CA125 是卵巢癌的特异性肿瘤标志物。研究发现,CA125 在子宫内膜癌、乳腺癌、输卵管癌、肺癌等多种癌症患者的体内处于高水平状态。当恶性肿瘤发生复发时,CA125 会早于复发后的临床症状而增高^[7]。NSE 是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白,研究发现 NSE 是肺癌最特异的肿瘤标志物之一^[8]。BALP 是碱性磷酸酶的同工酶,当骨代谢出现异常时,血清 BALP 水平显著性升高,在临床中 BALP 对骨代谢异常的病理变化的诊断具有十分重要的意义^[9]。血清中 BALP 癌细胞的骨转移具有较高的特异性和敏感性。国内外多位学者研究表明肺癌患者发生骨转移时血清 CA125 和 NSE 水平显著性增加^[10]。在本研究中骨转移患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性高于骨未转移患者,骨转移患者随着治疗时间的延长,患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均显著性降低,另外研究发现肺癌骨转移患者骨转移病灶数量与患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平均呈正相关。上述研究结果说明肺癌患者血清中的 CA125、BALP 和 NSE 水平对于骨转移具有一定的预测作用。

综上所述,肺癌患者血清 CA125、BALP 和 NSE 水平可以较早地对肺癌骨转移进行诊断,并对治疗疗效进行评价。

参考文献:

[1] Yao NS,Wu YY,Janckila AJ,et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) activity as a biomarker for bone metastasis in non-small cell lung cancer patients[J]. Clin Chim Acta,2011,412 (1-2):181-185.
[2] Chen YY,Cao YT. Diagnostic validity of multi-serum bone turnover markers in non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital,2017,31(6):338-342.[陈阳阳,曹永彤. 多项血清骨转换标志物对非小细胞肺癌骨转移的诊断价值[J].

中日友好医院学报,2017,31(6):338-342.]

[3] Chang ZQ. Correlation between blood biochemical indexes and blood metastasis of lung cancer [J]. The Practical Journal of Cancer,2018,33(1):46-49.[常志强. 血液生化免疫指标与肺癌血行转移的相关性[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):46-49.]
[4] Guo QZ,Wu MN,An TT. Characteristics and treatment of bone metastases in 322 cases non-small cell lung cancer: a retrospective study[J]. Chin J Lung Cancer,2014,17(9):656-662.[郭庆志,吴梅娜,安彤彤. 322 例非小细胞肺癌骨转移临床特点及治疗的回顾性分析 [J]. 中国肺癌杂志,2014,17(9):656-662.]
[5] Nagata M,Kudoh S,Mitsuoka S,et al. Skeletal-related events in advanced lung adenocarcinoma patients evaluated EGFR mutations[J]. Osaka City Med J,2013,59(1):45-52.
[6] Liu HY,Chen CT,Zhang ZK,et al. A study on the diagnostic value of the spiral multi-phase CT scanning to the multiple bone metastases of lung cancer[J]. Chinese Journal of CT and MRI,2017,15(11):5-7.[刘海燕,陈传涛,张兆凯,等.螺旋 CT 多期扫描对肺癌多发骨转移的诊断价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2017,15(11):5-7.]
[7] Zhang J,Shao LH,Zheng ZY. The study on the value of the changes of serum CYFRA21-1,NSE and CA125 levels in patients with lung cancer during the perioperative period of chemotherapy [J]. Modern Oncology,2019,(3):403-406.[张健,邵丽华,张征宇. 肺癌患者围化疗期血清 CYFRA21-1,NSE 和 CA125 水平变化的价值探讨[J]. 现代肿瘤医学,2019,(3):403-406.]
[8] Barmadas A,Manso L,de la Perdra C,et al. Bone turnover markers as predictive indicators of outcome in patients with breast cancer and bone metastases treated with bisphosphonates:results from a 2-year multicentre observational study(ZOMAR study)[J]. Bone,2014,7(68C):32-40.
[9] Wu JQ,Ma HY,Wang XC,et al. Analysis of relationship between serum tumor markers and tumor bone metastasis in patients with lung cancer before treatment[J]. Journal of Clinical Lung,2018,23(8):1487-1490.[吴琼,马海洋,王雪臣,等.肺癌患者治疗前血清肿瘤标志物水平与肿瘤骨转移之间的关系分析[J]. 临床肺科杂志,2018,23(8):1487-1490.]
[10] Gaudry S,Hajage D,Schortgen F,et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit[J]. N Engl J Med,2016,375:122-133.