

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.12

ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的价值*

王茜,夏睿,董惠霞,严虹(南京医科大学附属脑科医院胸科院区检验科,南京 210029)

摘要:目的 探讨血清肿瘤标志物 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的临床应用价值。方法 选取 2016 年 12 月至 2018 年 5 月于本院就诊且经病理组织学诊断为肺癌的 237 例患者作为肺癌组,其中小细胞肺癌(SCLC)106 例,非小细胞肺癌(NSCLC)131 例。选取同期就诊的肺良性疾病患者 95 例作为肺良性疾病组,其中慢性阻塞性肺炎 45 例,支气管扩张 25 例,肺炎 12 例,支气管炎 8 例,支气管哮喘 3 例,矽肺 2 例。采用电化学发光法检测各组患者血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 的表达水平,并进行统计学分析;Logistic 回归及 ROC 曲线评估该 5 种血清肿瘤标志物单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的临床应用价值。结果 肺癌患者血清 ProGRP、NSE、CEA 和 CYFRA21-1 的表达水平显著高于肺良性疾病组(P 均 <0.05)。Logistic 回归分析及 ROC 曲线显示,5 种血清肿瘤标志物联合检测鉴别诊断肺癌的 ROC 曲线下面积($AUC^{ROC}=0.779$)均高于单项检测。在检测效能方面,ProGRP 检测的特异性最高(98.9%),SCC 检测的敏感性最高(94.9%),而联合检测的准确性最高。结论 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 和 SCC 的单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中具有较好的临床应用价值。

关键词:肺癌;肿瘤标志物;联合检测

中图分类号:R446

文献标志码:A

检测肺癌相关的血清肿瘤标志物被认为是肺癌早发现、早治疗的高效、经济的手段之一^[1]。研究表明,胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)与神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)联合检测用于小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)与非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)鉴别诊断^[2]。与 NSE 相比,ProGRP 对 SCLC 患者的诊断敏感性和特异性更高(ProGRP 和 NSE 的 cut-off 值分别为 66 ng/L 和 18 μ g/L 时,敏感性分别为 86.5%和 78.8%,特异性分别为 96.5%和 86.3%)^[3]。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、血清细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)和鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)在非小细胞肺癌患者血清中的表达水平明显升高,三者联合检测的敏感性和特异性分别为 86.46%和 88.42%,优于各单项检测^[4]。由于目前的单项肿瘤标志物的诊断敏感性和特异性无法满足临床要求,临床上更倾向于多种肿瘤标志物联合检测,以提高肺癌诊断的敏感性和特异性。中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)^[5]将 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 等推荐为常用的肺癌标志物。故本研究选择指南推荐的 5 种肿瘤标志物,分别检测

肺癌患者和肺良性疾病患者血清中上述 5 种肿瘤标志物的表达水平,并分析该 5 种肿瘤标志物单独及联合检测在肺癌鉴别诊断中的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 12 月至 2018 年 5 月于南京医科大学附属脑科医院呼吸科就诊的肺癌患者 237 例,男 191 例,女 46 例,年龄 24~90 岁,中位年龄 64 岁,均按照中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)^[5]及病理组织学明确诊断。其中 SCLC 患者 106 例,NSCLC 患者 131 例。排除标准:(1)病历资料不完整者;(2)无明确的病理组织学、细胞学诊断,或合并其他系统肿瘤、有其他系统肿瘤史或有其他系统肿瘤转移所致肺癌患者;(3)肝、肾功能严重异常或患有血液系统疾病患者。选取同期住院的肺部良性疾病患者(benign lung disease, BLD)95 例为肺良性疾病组,男 61 例,女 32 例,年龄 24~87 岁,中位年龄 68 岁,主要包括慢性阻塞性肺炎 45 例,支气管扩张 25 例,肺炎 12 例,支气管炎 8 例,支气管哮喘 3 例,矽肺 2 例。

1.2 仪器与试剂 血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 检测试剂盒及 Cobas E601 电化学发光全自动免疫分析仪均购自美国 Roche 公司,血清 SCC

* 基金项目:南京市医学科技发展项目(YKK18167)。

作者简介:王茜,1988 年生,女,主管技师,大学本科,主要从事免疫学研究。

通信作者:严虹,副主任技师,博士, E-mail:22735826@qq.com。

检测试剂盒及 MAGLUMI 1000 全自动化学发光免疫分析仪均购自深圳新产业生物医学工程公司。

1.3 标本采集 患者在入院后次日清晨空腹状态下使用非抗凝真空采血管采集静脉血 5 mL, 2 894×g 离心 5 min, 分离血清, 置于 -20 °C 保存。

1.4 血清学指标检测 血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 检测采用电化学发光法, 按照 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 检测试剂盒及 Cobas E601 电化学发光全自动免疫分析仪说明书检测。ProGRP 参考范围: 28.3 ~ 65.7 pg/mL, NSE 参考范围: 0 ~ 20 ng/mL, CEA 参考范围: 0 ~ 8 ng/mL, CYFRA21-1 参考范围: 0 ~ 3.3 ng/mL。血清 SCC 检测采用化学发光法, 按照 SCC 检测试剂盒及 MAGLUMI 1000 全自动化学发光免疫分析仪说明书检测。SCC 参考范

围: 0 ~ 2.5 ng/mL。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。对数据进行正态性和方差齐性分析, 计量资料不符合正态分布, 以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Logistic 回归和 ROC 曲线分析 5 种肿瘤标志物单项及联合检测对肺癌与肺良性疾病鉴别诊断的价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 5 种血清肿瘤标志物检测结果比较除 SCC 外, 肺癌组血清 ProGRP、NSE、CEA 和 CYFRA21-1 的表达水平均显著高于肺良性疾病组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者 5 种血清肿瘤标志物检测结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	肺癌组 (n=237)	肺良性疾病组 (n=95)	U 值	P 值
ProGRP (pg/mL)	56.22 (34.14, 904.45)	47.87 (32.01, 76.77)	8 832	0.002
NSE (ng/mL)	16.35 (10.73, 41.61)	10.79 (8.26, 13.29)	5 926	0.000
CEA (ng/mL)	3.54 (2.02, 8.62)	2.57 (1.62, 4.13)	8 510	0.000
CYFRA21-1 (ng/mL)	3.45 (2.33, 5.89)	2.79 (1.98, 3.73)	8 210	0.000
SCC (ng/mL)	1.13 (0.83, 1.93)	1.35 (0.87, 3.28)	9 891	0.084

2.2 ROC 曲线评估 5 种肿瘤标志物在肺癌与肺良性疾病鉴别诊断中的价值 以肺癌患者作为疾病组, 肺良性疾病患者作为对照组, 绘制 ROC 曲线并评估 5 种肿瘤标志物单独及联合检测对肺癌鉴别诊断价值。血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 及 SCC 的 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}) 分别为 0.608 (95% CI : 0.547 ~ 0.668)、0.737 (95% CI : 0.683 ~ 0.791)、0.622 (95% CI : 0.56 ~ 0.684)、0.635 (95% CI : 0.573 ~ 0.697) 和 0.439 (95% CI : 0.369 ~ 0.509)。5 种血清肿瘤标志物联合检测鉴别肺癌的 AUC^{ROC} 为 0.779 (95% CI : 0.727 ~ 0.831)。见图 1。

2.3 5 种指标联合检测的二元 Logistic 回归分析 通过二元 Logistic 回归分析 5 种肿瘤标志物与诊断肺癌的相关程度, 结果见表 2。得到 Logistic 回归模型为 $\ln[p/(1-p)] = 0.02 \times CEA + 0.024 \times SCC - 0.02 \times ProGRP - 0.048 \times NSE - 0.055 \times CYFRA21-1 - 0.376$ 。

表 2 5 种肿瘤标志物的 Logistic 回归分析

检测项目	b	SE	Wald χ^2 值	P 值
ProGRP	-0.002	0.001	2.675	0.102
NSE	-0.048	0.019	6.384	0.012
CEA	0.002	0.002	0.877	0.349
CYFRA21-1	-0.055	0.032	3.051	0.081
SCC	0.024	0.016	2.341	0.126
常量	0.376	0.265	2.009	0.156

经上述 Logistic 回归模型计算出每个样本的 P 值, 得到的预测概率的 AUC^{ROC} 为 0.779 (95% CI : 0.727 ~ 0.831), cut-off 值为 70.9%。根据各标志物的 cut-off 值分析各指标单独与联合检测的敏感性与特异性等指标, 结果显示 ProGRP 检测的特异性最高 (98.9%), SCC 检测的敏感性最高 (94.9%), 而联合检测的准确性最高。见表 3。

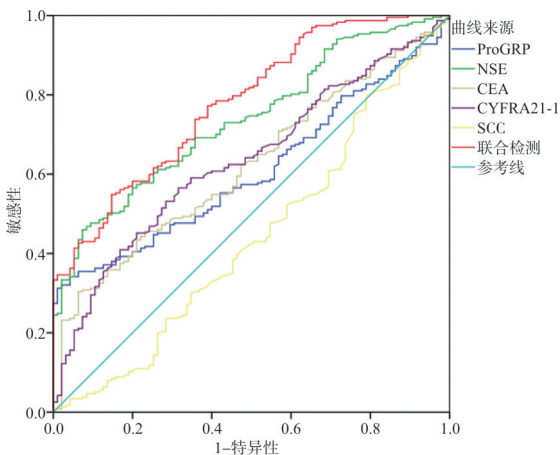


图 1 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 单独及联合检测对肺癌鉴别诊断的 ROC 曲线

表 3 5 种肿瘤标志物对肺癌与肺良性疾病鉴别诊断效能(%)

指标	cut-off 值	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值	准确性
ProGRP	265.05 pg/mL	31.2	98.9	98.7	36.7	31.2
NSE	18.91 ng/mL	46.0	92.6	93.4	40.7	40.7
CEA	7.045 ng/mL	30.4	93.7	92.3	41.2	41.2
CYFRA21-1	3.205 ng/mL	56.5	68.4	81.7	38.7	38.7
SCC	0.445 ng/mL	94.9	6.3	71.7	33.3	33.3
联合检测	70.9%	54.9	85.3	94.2	41.7	48.1

3 讨论

既往研究发现肺癌患者血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1、SCC 水平升高,且明显高于肺良性疾病患者,说明单项检测对肺癌的鉴别诊断有一定的临床价值^[6]。本研究中肺癌组血清 ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 的表达水平升高且明显高于肺良性疾病组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但血清 SCC 水平在肺癌与肺良性疾病间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。分析原因可能为本研究与其他纳入的研究对象不完全相同,不同分类的肺良性疾病患者血清 SCC 水平存在一定的差异,升高最明显的是肺炎患者,其血清 SCC 水平为 3.7(1.42 ~ 4.23) ng/mL^[7]。本研究纳入的肺良性疾病组(95 例)中慢性阻塞性肺炎和肺炎患者占 60%(慢性阻塞性肺炎 45 例,肺炎 12 例),当肺部的气管和支气管发生感染产生炎症反应时,支气管鳞状上皮细胞受激后会释放大量 SCC,从而使血清 SCC 水平升高。

本研究进一步分析 5 种肿瘤标志物鉴别诊断肺癌的效能,结果发现,ProGRP、NSE、CEA、CYFRA21-1 的特异性均在 60% 以上,而敏感性则较低,SCC 敏感性达 94.9%,但特异性则不高。说明单项肿瘤标志物不能完全代表肿瘤的特征,临床上对肺癌仅依靠单项肿瘤标志物的变化进行诊断的价值有限,仍需密切结合临床症状及其他辅助检查结果,否则会造成部分患者的漏诊。本研究进一步证实,联合检测的准确性最高,敏感性(54.9%)和特异性(85.3%)也处于较高水平,与既往研究结果基本类似^[8]。本研究中 5 种肿瘤标志物联合检测的 AUC^{ROC} 为 0.779,均高于各单项肿瘤指标,表明多种肿瘤标志物联合检测可以做到相互补充,避免肺癌的漏诊和误诊。

本研究存在一定的局限性:纳入的研究对象例

数偏少;缺少健康人群作为对照组,未分析 5 种血清肿瘤标志物在健康人群中诊断肺癌的价值。此外,本研究仅分析了 5 种血清肿瘤标志物对肺癌与良性疾病鉴别诊断的价值,未能进一步对肺癌的不同病理类型进行鉴别诊断以及对不同分期进行预后评估。综上所述,5 种肿瘤标志物单独检测在肺癌鉴别诊断的敏感性与特异性各有所长。但联合检测可以更好地兼顾两者,对肺癌的鉴别诊断则更具临床意义。

4 参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] 杨瑞利,张新颖,雷芳,等.血清胃泌素释放肽前体和神经元特异性烯醇化酶联合检测在小细胞肺癌诊断中的应用[J].临床医学研究与实践,2017,2(17):9-10.
- [3] Dong A, Zhang J, Chen X, et al. Diagnostic value of ProGRP for small cell lung cancer in different stages[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(4): 1182-1189.
- [4] 孙洪帅,朱华,高海燕,等.肿瘤标志物 SCC-Ag、CEA、CYFRA21-1 和 D-二聚体联合检测对非小细胞肺癌的早期诊断价值[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(5):1020-1024.
- [5] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287.
- [6] 陈一超,蔡伟奇,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.
- [7] 甘洁民,缪应新,施泓,等.鳞状细胞癌相关抗原在肺部恶性和良性疾病中的变化[J].检验医学,2013,28(6):527-529.
- [8] 吴杰,骆骥才,张钧,等.CEA、CA125、NSE、CYFRA21-1、SCC 联合应用诊断肺癌的意义[J].临床检验杂志,2011,29(7):535-537.

(收稿日期:2020-07-25)

(本文编辑:许晓蒙)