

## 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用

许华斌

**[摘要]** **目的:**探讨糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 242(CA242)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)等 5 项肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值。**方法:**采用流式荧光发光法,对肺癌组 80 例和肺良性疾病组 46 例的血清 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 等 5 项肿瘤标志物进行检测。**结果:**CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 在肺癌组中的表达均显著高于肺良性疾病组( $P < 0.01$ )。CEA 在肺腺癌中的水平较高,CA125、CA242 在鳞癌和小细胞肺癌中的水平较高。单项肿瘤标志物在肺癌诊断中灵敏度:CYFRA21-1 > CEA > CA125 > NSE > CA242;在腺癌中 CYFRA21-1 灵敏度最高(50.00%),鳞癌中 CYFRA21-1 灵敏度最高(48.94%),小细胞肺癌中 CA125 和 NSE 灵敏度最高(48.15%)。CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 的 ROC 曲线下面积分别为  $0.669 \pm 0.095$ 、 $0.608 \pm 0.097$ 、 $0.682 \pm 0.096$ 、 $0.714 \pm 0.090$ 、 $0.660 \pm 0.096$ 。在肺癌诊断中 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE 组合灵敏度最高(70.00%),特异性也较好(84.78%);腺癌诊断中联合检测灵敏度与单项 CYFRA21-1 检测灵敏度相同(50.00%),但联合检测的约登指数大于单项 CYFRA21-1;鳞癌诊断中 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 组合灵敏度最高(72.34%),小细胞肺癌中 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE 组合灵敏度最高(88.89%)。**结论:**CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 对肺癌的诊断均有一定意义,但单一指标诊断的灵敏度和特异性都有一定局限,联合检测可有效提高肺癌诊断的灵敏度和特异性。

**[关键词]** 肺肿瘤;甲胎蛋白;鳞状上皮细胞癌抗原;神经元特异性烯醇化酶;癌胚抗原;细胞角蛋白 19 片段

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2

[文献标志码] A

## Diagnostic value of serum tumor markers in lung cancer

XU Hua-bin

(Department of Laboratory Medicine, The Second People's Hospital of Lu'an, Lu'an Anhui 237008, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the diagnostic value of the combined detection of serum cancer antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 242 (CA242), carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) and neuron specific enolase (NSE), tumor marker, in lung cancer. **Methods:** The biomarker levels of CA-125, CA242, CEA, CYFRA21-1 and NSE in 80 patients with lung cancer and 46 patients with benign lung disease were measured by the immunoluminometric assay. **Results:** The levels of CA-125, CA242, CEA, CYFRA21-1 and NSE in the patients with lung cancer were significantly higher than those in the patients with benign lung disease ( $P < 0.01$ ). The high levels of CEA, CA125 and CA242 in the patients with lung adenocarcinoma, squamous carcinoma and small cell lung cancer were found, respectively. The sensitivity of CYFRA21-1 in lung cancer was the highest, followed by CEA, CA125, NSE and CA242. The highest sensitivities of CYFRA21-1 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were 50.00% and 48.94%, respectively. The sensitivities of CA125 and NSE in small cell lung cancer were the highest (48.15%). The areas under the ROC curve of CA125, CA242, CEA, CYFRA21-1 and NSE were  $0.669 \pm 0.095$ ,  $0.608 \pm 0.097$ ,  $0.682 \pm 0.096$ ,  $0.714 \pm 0.090$  and  $0.660 \pm 0.096$ , respectively. The sensitivity and specificity of the combined detection of CA125, CA242 + CEA, CYFRA21-1 and NSE in the diagnosis of lung cancer were high and good (70.00% and 84.78%), respectively. The specificities of the CYFRA21-1 and CYFRA21-1 combined with other factors in the diagnosis of adenocarcinoma were the same (50.00%), but the Youden index of the latter was more than the former. The sensitivities of the combined detections of CA125, CA242, CEA and CYFRA21-1 in diagnosing squamous cell carcinoma and CA125, CA242 + CEA, CYFRA21-1 and NSE in diagnosing small cell lung cancer were the highest, which were 72.34% and 88.89%, respectively. **Conclusions:** The single detection of CA125, CA242, CEA, CYFRA21-1 and NSE has certain significance in the diagnosis of lung cancer, but the sensitivity and specificity of which are limited. The combined detection of multi-markers can improve the sensitivity and specificity in diagnosing the lung cancer.

**[Key words]** lung neoplasms; carcinoembryonic antigen; cancer antigen 125; carbohydrate antigen 19-9; cytokeratin 19 fragments; neuron specific enolase

[收稿日期] 2014-03-06

[作者单位] 安徽省六安市第二人民医院 检验科, 237008

[作者简介] 许华斌(1964-),男,副主任医师。

近年来,在世界多个地区肺癌的发病率均呈上升趋势,年发病率约为 72/10 万。在我国城市居民中,男性肺癌发病率和死亡率居首位,女性肺癌发病

率仅次于乳腺癌<sup>[1]</sup>。肿瘤标志物是肺癌辅助诊断和治疗的重要工具之一<sup>[2]</sup>,但其在肺癌诊断中的价值目前尚无定论<sup>[3-4]</sup>,且临床医学及病理学研究<sup>[5]</sup>证实,肺癌具有明显的异质性,联合检测肿瘤标志物在肺癌诊断中可能更具有实际意义,而如何合理组合肿瘤标志物,目前也未达成广泛共识<sup>[6-7]</sup>。为此,笔者对糖类抗原 125 (CA-125)、糖类抗原 242 (CA242)、癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 等 5 种血清肿瘤标志物单个或联合检测在肺癌辅助诊断中的应用价值进行了比较,现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 肺癌组:随机抽取住院的肺癌患者 80 例,其中男 45 例,女 35 例;年龄 28 ~ 83 岁。入选病例均经病理学证实。根据 WHO(2004 年)肺和胸膜肿瘤组织学分类,分为非小细胞肺癌 53 例(腺癌 6 例,鳞癌 47 例),小细胞肺癌 27 例。采集标本时,均未进行(手术、放疗、化疗)肿瘤治疗。肺良性疾病组:随机抽取同期住院患者 46 例,其中男 33 例,

女 13 例;年龄 36 ~ 77 岁。包括肺炎 27 例,支气管扩张 9 例,肺结核 10 例。上述疾病均经临床确诊。

1.2 方法 采用 Luminex 公司生产的 Luminex 200 型多功能流式点阵仪,试剂为上海透景生命科技有限公司提供。采集静脉血 3 ml,存于不抗凝采集管中,5 000 r/min 离心 5 min,取血清 -20 °C 冰冻保存待检,按照试剂盒说明书中的操作步骤完成检查。每次检测同时进行室内质控,结果在控。5 项血清肿瘤标志物医学决定水平值:CA125 > 35.00 U/ml, CA242 > 20.00 U/ml, CEA > 5.00 ng/ml, CYFRA21-1 > 5.00 ng/ml, CYFRA21-1 > 25 ng/ml。

1.3 统计学方法 采用方差分析和  $q$  检验、 $t'$  检验;肿瘤标志物检测结果绘制成 ROC 曲线,计算曲线下面积 (AUC) 和标准误。

## 2 结果

2.1 2 组患者血清 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平比较 肺癌组 CA125、CEA、CA242、CYFRA21-1 和 NSE 均显著高于良性疾病组 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 2 组患者血清 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	CA125/ (U/ml)	CA242/ (U/ml)	CEA/ (ng/ml)	CYFRA21-1/ (ng/ml)	NSE/ (ng/ml)
肺癌组	80	39.44 ± 7.67	38.11 ± 11.27	30.96 ± 8.19	16.09 ± 4.37	19.54 ± 2.28
肺良性疾病组	46	11.18 ± 1.89	3.08 ± 0.37	2.49 ± 0.40	2.79 ± 0.63	12.86 ± 0.77
$t'$	—	31.34	27.78	31.03	28.49	23.94
$P$	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 不同病理类型的肺癌患者血清 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平比较 CEA 在肺腺癌中的表达水平均明显高于肺鳞癌和小细胞

肺癌 ( $P < 0.01$ ); CA125、CA242 和 NSE 在鳞癌和小细胞肺癌中的表达水平均显著高于肺腺癌 ( $P < 0.01$ ) (见表 2)。

表 2 不同病理类型的肺癌患者血清 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	CA125/(U/ml)	CA242/(U/ml)	CEA/(ng/ml)	CYFRA21-1/(ng/ml)	NSE/(ng/ml)
腺癌	6	7.29 ± 1.21	2.74 ± 0.63	39.61 ± 6.31	14.56 ± 2.42	13.55 ± 2.05
鳞癌	47	38.97 ± 10.18 **	38.52 ± 13.86 **	22.92 ± 10.72 **	19.03 ± 6.32	17.48 ± 2.97 **
小细胞肺癌	27	47.41 ± 14.11 ** $\Delta\Delta$	45.25 ± 23.21 **	22.30 ± 15.61 **	13.52 ± 6.82 $\Delta\Delta$	24.45 ± 4.24 ** $\Delta\Delta$
$F$	—	30.67	14.98	5.19	6.94	45.88
$P$	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	129.231	296.687	153.517	39.948	11.613

$q$  检验:与腺癌比较 \*\*  $P < 0.01$ ;与鳞癌比较  $\Delta\Delta P < 0.01$

2.3 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 的 ROC 曲线 CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 的 ROC 曲线下面积分别为 0.669 ± 0.095 ( $P <$

0.05)、0.608 ± 0.097 ( $P < 0.05$ )、0.682 ± 0.096 ( $P < 0.05$ )、0.714 ± 0.090 ( $P < 0.05$ )、0.660 ± 0.096 ( $P < 0.05$ ) (见图 1)。

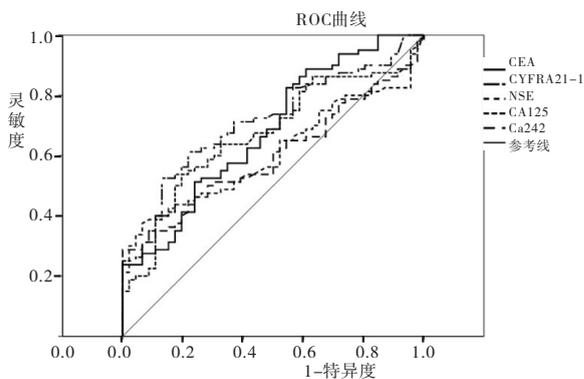


图1 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1和NSE肿瘤标志物ROC曲线

2.4 肿瘤标志物单项检测与联合检测的灵敏度与特异性分析 单项肿瘤标志物在肺癌诊断中灵敏度 CYFRA21-1 > CEA > CA125 > NSE > CA242。腺癌

诊断中 CYFRA21-1 灵敏度最高 (50.00%)，鳞癌诊断中 CYFRA21-1 灵敏度最高 (48.94%)，小细胞肺癌诊断中 CA125 (48.15%) 和 NSE 灵敏度最高 (48.15%)。联合检测的灵敏度高于单一肿瘤标志物的灵敏度，其中在肺癌诊断中 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE 效果较好 (灵敏度 70.00%，特异性 84.78%，约登指数 0.55)；腺癌诊断中 CYFRA21-1 的灵敏度 (50.00%) 与肿瘤标志物联合检测的灵敏度相同，说明在腺癌的诊断中，肿瘤标志物联合检测并未提高诊断效果；鳞癌诊断中 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 组合灵敏度最高 (72.34%)，小细胞肺癌中 5 种肿瘤标志物联合检测的灵敏度最高 (88.89%) (见表 3)。

表 3 血清 CA-125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 在肺癌诊断中的评价 [百分率 (%) ]

肿瘤标志物	灵敏度				特异性	约登指数
	腺癌	鳞癌	小细胞肺癌	肺癌		
CA125	0.00	29.79	48.15	27.50	93.48	0.21
CA242	0.00	23.40	22.22	18.75	97.83	0.17
CEA	33.33	29.79	33.33	31.25	95.65	0.27
CYFRA21-1	50.00	48.94	18.52	38.75	89.13	0.28
NSE	0.00	12.77	48.15	20.00	97.83	0.18
CA125 + CA242	0.00	42.55	51.85	35.00	93.48	0.28
CA125 + CEA	33.33	42.55	62.96	43.75	91.30	0.35
CA125 + CYFRA21-1	50.00	57.45	55.56	50.00	84.78	0.35
CA125 + NSE	0.00	31.91	70.37	37.50	93.48	0.31
CA242 + CEA	33.33	38.30	44.44	37.50	95.65	0.33
CA242 + CYFRA21-1	50.00	65.96	29.63	50.00	89.13	0.39
CA242 + NSE	0.00	29.79	59.26	32.50	95.65	0.28
CEA + CYFRA21-1	50.00	57.45	40.74	51.25	86.96	0.38
CEA + NSE	33.33	36.17	66.67	43.75	95.65	0.39
CYFRA21-1 + NSE	50.00	51.06	55.56	48.75	89.13	0.38
CA125 + CA242 + CEA	33.33	51.06	66.67	48.75	91.30	0.40
CA125 + CA242 + CYFRA21-1	50.00	70.21	59.26	57.50	84.78	0.42
CA125 + CA242 + NSE	0.00	44.68	74.07	45.00	93.48	0.38
CA125 + CEA + CYFRA21-1	50.00	61.70	70.37	58.75	84.78	0.44
CA125 + CEA + NSE	33.33	44.68	81.48	52.50	91.30	0.44
CA125 + CYFRA21-1 + NSE	50.00	57.45	74.07	57.50	84.78	0.42
CA242 + CEA + CYFRA21-1	50.00	65.96	51.85	57.50	86.96	0.44
CA242 + CEA + NSE	33.33	44.68	74.07	50.00	95.65	0.46
CEA + CYFRA21-1 + NSE	50.00	65.96	62.96	58.75	89.13	0.48
CA242 + CYFRA21-1 + NSE	50.00	57.45	70.37	58.75	86.96	0.46
CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1	50.00	72.34	74.07	63.75	84.78	0.49
CA125 + CA242 + CEA + NSE	0.33	53.19	85.19	57.50	91.30	0.49
CA125 + CA242 + CYFRA21-1 + NSE	50.00	70.21	77.78	65.00	84.78	0.50
CA125 + CEA + CYFRA21-1 + NSE	50.00	65.96	77.78	65.00	86.96	0.52
CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE	50.00	61.70	85.19	65.00	84.78	0.50
CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE	50.00	70.21	88.89	70.00	84.78	0.55

### 3 讨论

随着基因组学和蛋白质组学的不断发展,越来越多的新的肺癌标志物被发现,在更满足肺癌器官特异性要求的新型肺癌标志物被发现之前,对目前应用较为广泛的肺癌标志物进行研究具有重要意义。本研究结果显示,CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 在肺癌组中的表达均显著高于肺良性疾病组( $P < 0.05$ ),提示肿瘤标志物的表达与肺癌存在相关性。其中 CEA 在肺腺癌中的水平较高( $P < 0.05$ ),CA125、CA242 在鳞癌和小细胞肺癌中的水平较高( $P < 0.05$ ),与文献报道<sup>[8]</sup>结果一致。单项肿瘤标志物在肺癌诊断中灵敏度从高到低依次为 CYFRA21-1 > CEA > CA125 > NSE > CA242,在腺癌中 CYFRA21-1 灵敏度最高(50.00%),鳞癌中 CYFRA21-1 灵敏度最高(48.94%),小细胞肺癌中 CA125 和 NSE 灵敏度最高(48.15%)。结果提示 CYFRA21-1 在非小细胞肺癌的诊断中具有一定的价值,与文献<sup>[9]</sup>中报道的 CYFRA21-1 诊断非小细胞肺癌的灵敏度 54%、特异度 96% 相符合。

采用 ROC 曲线对 5 种肿瘤标志物性能进行对比,结果显示,CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 的 ROC 曲线下面积分别为  $0.669 \pm 0.095$  ( $P < 0.05$ )、 $0.608 \pm 0.097$  ( $P < 0.05$ )、 $0.682 \pm 0.096$  ( $P < 0.05$ )、 $0.714 \pm 0.090$  ( $P < 0.05$ )、 $0.660 \pm 0.096$  ( $P < 0.05$ ),表明有一定的诊断价值。

肿瘤标志物联合检测结果显示,CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE 组合检测肺癌的灵敏度最高(70.00%),虽然其特异性并非最佳(84.78%),但该组合约登指数最大(0.55),所以该组合在肺癌诊断中优于其他组合;腺癌诊断中,联合检测灵敏度最高的组合与单项 CYFRA21-1 检测灵敏度相同(50.00%),且这些组合均包含了 CYFRA21-1,但特异性明显提高,因此,在腺癌诊断中,联合检测效果优于单指标检测;鳞癌诊断中

CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 组合灵敏度最高(72.34%),小细胞肺癌中 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE 组合灵敏度最高(88.89%),且两种组合的约登指数均大于单项指标检测,因此鳞癌诊断中采用 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 组合、小细胞肺癌诊断中采用 CA125 + CA242 + CEA + CYFRA21-1 + NSE 是较有价值的组合。

综上所述,CA125、CA242、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 对肺癌的诊断均有一定意义,但单一指标诊断的灵敏度和特异性都有一定局限,将多种血清肿瘤标志物组合在一起联合检测可有效提高肺癌诊断的灵敏度和特异性。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2014,37(3):172-176.
- [2] 刘凤霞. 肿瘤标志物检验在肺癌诊断中的临床价值[J]. 中国医药科学,2014,2(2):107-108.
- [3] 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.
- [4] 杨德仁,夏伟,马蓉. 非小细胞肺癌手术前后血清肿瘤标志物的监测意义[J]. 中国肿瘤外科杂志,2014,6(1):25-27.
- [5] Molina R. Lung cancer markers: a valuable aid in diagnosis and therapy monitoring [J]. J Tumor Marker Oncol,2004,19(Suppl 4):79-80.
- [6] 贺安吉. 联合检测血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值分析[J]. 中外医学研究,2007,34(1):45-46.
- [7] Luo SX, Wang MC, Li YB, et al. Clinical significance in diagnosing lung cancer with the combined determination of serum tumor markers[J]. J Tumor Marker Oncol,2004,19(Suppl 4):90.
- [8] 王文涛,张国俊. CEA、CYFRA21-1、NSE、CA125 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2014,18(2):224-226.
- [9] 王火强,郑金旭,李梅. 术前 Cyfra21-1 水平用于早期非小细胞肺癌患者预后评估[J]. 临床检验杂志,2011,29(3):176-178.

( 本文编辑 姚仁斌 )