

# 肿瘤标志物和炎症指标物联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值

武 倩, 马燕粉, 种朝阳, 王晓琴

**[摘要]** **目的:**探讨血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和炎症标志物白细胞(WBC)、血小板(PLT)、中性粒细胞(NE)、淋巴细胞(LY)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)检测在非小细胞肺癌(NSCLC)诊断中的应用价值。**方法:**选取 NSCLC 病人 147 例(NSCLC 组),收集同期健康体检者 84 名资料作为对照组。测定 2 组 WBC、PLT、NE、LY、CEA、CYFRA21-1 水平,并计算 PLR 和 NLR,比较 2 组各指标水平或阳性率差异,以及联合检测对 NSCLC 的诊断效率。**结果:**NSCLC 组病人 WBC、PLT、NE、NLR、PLR、CEA、CYFRA21-1 均明显高于对照组( $P < 0.01$ ),LY 明显低于对照组( $P < 0.01$ )。Ⅲ + Ⅳ期 NSCLC 病人 WBC、NE、CYFRA21-1 水平均高于 I + Ⅱ期( $P < 0.05$ )。鳞癌病人 CEA 水平低于腺癌( $P < 0.05$ ),CYFRA21-1 水平高于腺癌( $P < 0.05$ )。CEA、CYFRA21-1、PLR、NLR 联合检测诊断 NSCLC 的敏感性较单项检测敏感性明显增高,其对 NSCLC 诊断效率为 0.926,4 项联合检测诊断早期 NSCLC 的诊断效率为 0.881。**结论:**WBC、PLT、NE、LY、CEA、CYFRA21-1、PLR 和 NLR 水平对于 NSCLC 有一定的诊断价值,血液 WBC、PLT、NE、LY、CEA、CYFRA21-1、PLR 和 NLR 水平联合检测对于 NSCLC 的诊断较单一指标具有更高的诊断价值。

**[关键词]** 非小细胞肺癌;肿瘤标志物;炎症标志物

[中图法分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.12.027

## Diagnostic value of combined detection of tumor markers and inflammatory markers in non-small cell lung cancer

WU Qian, MA Yan-fen, CHONG Zhao-yang, WANG Xiao-qin

(1. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an Shaanxi 710061;

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi 710063, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the detection of serum tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), and inflammatory markers white blood cell (WBC), platelet (PLT), neutrophil (NE), lymphocyte (LY), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in the diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** A total of 147 NSCLC patients (NSCLC group), and 84 healthy people who had physical examination in the same period (control group) were selected. The levels of WBC, PLT, NE, LY, CEA and CYFRA21-1 were measured in two groups, and PLR, NLR were calculated. The differences of the levels or positive rates of the indicators in two groups were compared, and diagnostic efficacy of combined detection in NSCLC was analyzed. **Results:** The levels of WBC, PLT, NE, NLR, PLR, CEA and CYFRA21-1 in NSCLC group were significantly higher than those in control group, and the LY level was obviously lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). The levels of WBC, NE and CYFRA21-1 of NSCLC patients in stage III + IV were higher than those in stage I + II ( $P < 0.05$ ). The level of CEA and CYFRA21-1 in patients with squamous cell carcinoma was lower and higher than that in patients with adenocarcinoma ( $P < 0.05$ ), respectively. The sensitivity of combined detection of CEA, CYFRA21-1, PLR and NLR in the diagnosis of NSCLC was significantly higher than that of single detection. The diagnostic efficiency of combined detection in NSCLC and early NSCLC was 0.926 and 0.881, respectively. **Conclusions:** The levels of WBC, PLT, NE, LY, CEA, CYFRA21-1, PLR and NLR have certain diagnostic values for NSCLC, and the combined detection of WBC, PLT, NE, LY, CEA, CYFRA21-1, PLR and NLR has higher diagnostic value for NSCLC than a single indicator.

**[Key words]** non-small cell lung cancer; tumor markers; inflammatory markers

原发性支气管肺癌多数起源于支气管黏膜或腺

体,是常见恶性肿瘤,且男性患病高于女性,其致死率较高,是世界范围内急需解决的公共健康问题。美国每年有大约 83 万人死于肺癌<sup>[1]</sup>,约占所有患癌死亡人数的 1/3。而我国每年大约有 78.7 万人被确诊为肺癌,其发病率可达 57.26/10 万<sup>[2]</sup>。大部分肺癌病人确诊时已处于中晚期,5 年生存率为 11%<sup>[3]</sup>。原发性支气管肺癌主要分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)两大类,其中

[收稿日期] 2019-06-03 [修回日期] 2019-11-22

[作者单位] 1. 西安交通大学第一附属医院 检验科,陕西 西安 710061; 2. 西安医学院第一附属医院 药学部,陕西 西安 710063

[作者简介] 武 倩(1987-),女,硕士,检验师。

[通信作者] 王晓琴,硕士研究生导师,主任技师。E-mail: 15353731002@163.com

NSCLC 约占 85%。目前,常用的肺癌实验室检测指标包括癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原等。这些肿瘤标志物具有一定的灵敏性和准确性,使得其在肺癌诊断、分型及预后评价中具有重要的提示意义。近年文献<sup>[4]</sup>报道,全身炎症已被证明是恶性肿瘤发生和进展的重要表现。外周血中性粒细胞(NE)减少、血小板(PLT)增多和相关淋巴细胞(LY)减少,有可能作为术前可获得的预后指标<sup>[5-7]</sup>。外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)亦可能对肺癌的早期诊断具有一定的诊断价值<sup>[8-9]</sup>。本研究探讨肿瘤标志物联合炎症指标物应用于 NSCLC 诊断及早期诊断的最佳诊断模型。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2018 年 6 月西安交通大学第一附属医院确诊且未经治疗的 NSCLC 病人 147 例。其中男 101 例,女 46 例;年龄(62.7 ± 9.3)岁;腺癌 92 例,鳞癌 55 例;Ⅰ + Ⅱ期 47 例,Ⅲ期 + Ⅳ期 89 例,未明确分期 11 例。NSCLC 病人 TNM 分期参考国际抗癌联盟 2009 年制定的第 7 版国际 TNM 分期标准。收集同期健康体检者 84

名作为对照组,其中男 52 名,女 32 名,年龄(58.0 ± 10.4)岁。

1.2 方法 采集初诊 NSCLC 病人和对照组外周静脉血,EDTA 抗凝,采用 SYSMEX-XE2100 型血细胞分析仪及原装配套试剂(稀释液、白细胞分类溶血素、鞘液、清洗液)[购自希森美康医用电子(上海)有限公司],进行白细胞(WBC)、PLT、NE、LY 测定,并计算 NLR、PLR。另取促凝管采静脉血 3 mL,充分离心后取血清保存于 -20 ℃ 冰箱待检。血清 CEA 和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)采用电化学发光法检测,采用德国罗氏 E170 型全自动化学发光免疫分析仪及罗氏公司提供的配套试剂盒进行检测。

1.3 统计学方法 采用方差分析、 $\chi^2$  检验、*t* 检验、秩和检验。

## 2 结果

2.1 2 组受试者各指标比较 NSCLC 组病人 WBC、PLT、NE、NLR、PLR、CEA、CYFRA21-1 均明显高于对照组( $P < 0.01$ ),LY 明显低于对照组( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 2 组受试者各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	WBC/ ( $\times 10^9/L$ )	PLT/ ( $\times 10^9/L$ )	NE/ ( $\times 10^9/L$ )	LY/ ( $\times 10^9/L$ )	NLR	PLR	CEA/ (ng/mL)	CYFRA21-1/ (ng/mL)
对照组	147	5.95 ± 1.67	210.5 ± 63.5	3.61 ± 1.34	1.83 ± 0.48	2.04 ± 0.81	120.5 ± 44.84	1.68(1.20 ~ 2.17)	1.92(1.48 ~ 2.37)
NSCLC 组	84	7.16 ± 2.67	235.4 ± 77.9	4.92 ± 2.40	1.60 ± 0.60	4.01 ± 4.89	176.0 ± 122.00	3.62(2.00 ~ 6.96)	3.73(2.33 ~ 6.90)
<i>t</i>	—	4.24	2.64	5.33	3.19	4.78	4.97	1.35*	1.68*
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

\*示  $u_c$  值

2.2 不同 TNM 临床分期和不同病理类型 NSCLC 病人各指标比较 Ⅲ + Ⅳ期 NSCLC 病人 WBC、NE、CYFRA21-1 水平均高于 Ⅰ + Ⅱ期( $P < 0.05$ )。鳞癌

病人 CEA 水平低于腺癌( $P < 0.05$ ),CYFRA21-1 水平高于腺癌( $P < 0.05$ )(见表 2)。

表 2 不同 TNM 临床分期和不同病理类型 NSCLC 病人各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	WBC/ ( $\times 10^9/L$ )	PLT/ ( $\times 10^9/L$ )	NE/ ( $\times 10^9/L$ )	LY/ ( $\times 10^9/L$ )	NLR	PLR	CEA/ (ng/mL)	CYFRA21-1/ (ng/mL)
Ⅰ + Ⅱ期	47	6.41 ± 2.40	220 ± 77.00	4.27 ± 2.27	1.61 ± 0.54	3.54 ± 5.39	155.6 ± 101.90	3.28(1.98 ~ 4.98)	2.96(1.84 ~ 4.21)
Ⅲ + Ⅳ期	89	7.61 ± 2.77	246 ± 78.00	5.36 ± 2.46	1.57 ± 0.63	4.42 ± 4.87	192.46 ± 135.16	4.27(2.04 ~ 8.22)	4.66(2.76 ~ 11.02)
<i>t</i>	—	2.51	1.86	2.52	0.37	0.97	1.64	1.83 $\Delta$	2.97 $\Delta$
<i>P</i>	—	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
腺癌	92	6.94 ± 2.80	226 ± 65.55	4.74 ± 2.54	1.59 ± 0.56	3.98 ± 5.62	165.68 ± 105.42	4.35(2.02 ~ 8.92)	3.07(2.09 ~ 5.78)
鳞癌	55	7.61 ± 2.39	251 ± 93.81	5.30 ± 2.14	1.62 ± 0.65	4.09 ± 3.41	195.00 ± 145.39	3.14(1.99 ~ 5.28)	5.25(3.19 ~ 14.05)
<i>t</i>	—	1.48	1.90	1.37	0.30	0.13	1.41	1.33 $\Delta$	0.27 $\Delta$
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

$\Delta$ 示  $u_c$  值

2.3 CEA、CYFRA21-1、NLR 和 PLR 单项及四项联合检测 NSCLC 价值比较 单项指标检测以 CYFRA21-1 敏感性最高,而 CEA 特异性最高,四项指标联合检测优于单项检测。本研究对 CEA、CYFRA21-1、NLR 和 PLR 四项联合检测早期诊断 NSCLC 价值进行分析,结果显示其敏感性和特异性分别为 83.0% 和 86.9% (见表 3)。

表 3 4 项血液标志物单项及联合检测的特异性、敏感性 & 约登指数比较

指标	AUC(95% CI)	敏感性/%	特异性/%	约登指数
CYFRA21-1	0.833	71.4	88.1	0.595
CEA	0.802	61.2	92.9	0.541
NLR	0.737	61.2	82.1	0.434
PLR	0.681	38.8	89.3	0.281
四项联合	0.926	83.7	95.2	0.741
四项联合早期诊断	0.881	83.0	86.9	0.699

### 3 讨论

近年文献<sup>[4]</sup>报道,NLR 升高已被认为是各种癌症预后不良的重要指标。中性粒细胞通过分泌细胞因子、趋化因子和生长因子等增殖因子,也可能促进炎症微环境的形成,促进肿瘤的生长、血管化和转移<sup>[10]</sup>。已有报道显示胰腺癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[12]</sup>、结直肠癌<sup>[13]</sup>、NSCLC<sup>[14]</sup>、食管癌<sup>[15]</sup>等恶性肿瘤中 PLR 和 NLR 可能具有独立的诊断、疗效及预后价值。外周血高水平的炎症性生物标志物往往预示着癌症病人预后不良。此外,越来越多的证据表明炎症反应与肿瘤分期具有相关性<sup>[16-18]</sup>。XU 等<sup>[19]</sup>研究表明,PLR 和 NLR 可能分别是 NSCLC 病人 T 期和 N 期潜在的和独立的预测标志物。

PLR 与 NSCLC 病理类型的相关性尚未见报道。潘颖等<sup>[20]</sup>研究发现 PLR 在鳞癌病人外周血中明显高于腺癌病人。但本研究结果显示 PLR 和 NLR 在鳞癌和腺癌中差异无统计学意义。后期我们将扩大样本量进行深入研究。但我们的结果显示 CEA 和 CYFRA21-1 在鳞癌和腺癌病人中差异有统计学意义,CEA 在腺癌中表达水平较高,CYFRA21-1 在鳞癌中表达水平较高;而不同分期病人的 WBC、NE 和 CYFRA21-1、NSCLC 差异均有统计学意义,晚期表达量明显高于早期。

本研究比较 NSCLC 病人和健康体检者外周血 WBC、PLT、NE、NLR、PLR、CEA、CYFRA21-1 水平,并分析这些生物标志物在不同 NSCLC 分期及病理

类型中的差异,利用 ROC 曲线筛选 NSCLC 诊断及早期诊断的最佳的诊断模型,为临床诊断提供理论依据。结果显示,NSCLC 组病人血液指标 WBC、PLT、NE、NLR、PLR、CEA、CYFRA21-1 水平均明显高于对照组,LY 水平明显低于对照组。ROC 曲线分析发现,单项检测时 CYFRA21-1 在取临界值 2.69 时,诊断 NSCLC 的敏感性和特异性均较高分别达到了 0.714 和 0.881,约登指数为 0.595;当采用联合检测时敏感性和特异性均得到了提高分别达到了 83.7% 和 95.2%,约登指数为 0.741。提示联合检测对 NSCLC 病人的诊断具有重要的意义,与 UNAL 等<sup>[21]</sup>研究结果一致。单一标志物的敏感性 & 特异性无法达到高度统一,敏感性高者特异性较低,而特异性高者敏感性又较低,不利于肿瘤的诊断 & 鉴别诊断。而四项指标联合后能有效降低漏诊率,且对早期 NSCLC 亦具有一定诊断价值,因此,此模型可用于肺癌的早期诊断,尤其是对高危人群的筛查,当筛查出阳性后,还应结合临床症状、影像及病理方法作出最终判断。综上所述,肿瘤标志物和炎症指标联合检测诊断 NSCLC,相对于单项指标检测,可提高诊断的灵敏性、特异性及准确率等,有重要的临床参考价值。

#### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2018, 60(5): 277.
- [2] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1.
- [3] CUI L, WEI H. Research status and funding trends of lung cancer biomarkers [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(5): 698.
- [4] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646.
- [5] GRIVENNIKOV SI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer [J]. *Cell*, 2010, 140: 883.
- [6] MCMILLAN DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(5): 534.
- [7] DAVIES C, PAN H, GODWIN J, *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381: 805.
- [8] STOTZ M, LIEGLATZWANGER B, POSCH F, *et al.* Blood-based biomarkers are associated with disease recurrence and survival in gastrointestinal stroma tumor patients after surgical resection [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159448.
- [9] NIKOLIĆIGOR, KUKULJ S, SAMARČIJA M, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes [J]. *Croatian Med J*, 2016, 57(3): 287.

体长度、带型也得到了很大程度的改善。其中,染色体长度、带型的改善可能是红细胞在生长过程中无氧酵解,不断释放  $\text{CO}_2$  并产酸,使培养基 pH 发生变化,影响了淋巴细胞的活性,从而干扰其分裂。而本试验是去除了红细胞的干扰,保留了血浆,从而保证

了淋巴细胞在分裂过程中有充足的营养,所以改良后培养的染色体比较长。因而染色体越长则带纹越清晰,分辨率越高,从而获得了大量的 400 条带以上的分裂象。



A、B: 对照组制备的染色体标本; C、D: 改良组制备的染色体标本

图1 2组染色体培养分散度、分裂象、长度等的比较

总之,通过处理外周血标本然后进行淋巴细胞染色体培养,不仅得到了高质量的中期染色体核型,还有助于后续的显带和核型分析,从而提高诊断结果的准确性,有较好的应用和推广价值。

#### 【参 考 文 献】

- [1] 陈继华. 不孕、不良孕产史夫妇 320 例染色体核型检测分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(4): 260.
- [2] 杨冬冬. 500 例有不良孕产史及不育不孕患者外周血染色体分析[J]. 医药前沿, 2016, 6(7): 158.
- [3] 杨春风, 张建平. 复发性流产相关染色体异常问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(9): 876.
- [4] 薛继红, 慕明涛. 40 例智力低下儿外周血淋巴细胞染色体畸变

及细胞微核检测与分析[J]. 山东医药, 2015, 55(15): 86.

- [5] 潘成云, 许娜, 何柏林, 等. 细胞遗传学检测在慢性髓性白血病中的临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(2): 112.
- [6] 赵娜, 冯玲, 杨宇石, 等. 乳腺和导管增生病变与 17p 染色体的遗传学不稳定关系[J]. 现代预防医学, 2017, 44(4): 750.
- [7] 斯佩克特·戈德曼·莱因万德. 生物学指南[M]. 黄培堂, 译. 北京: 科学出版社, 2002: 1067.
- [8] 倪蓉, 梁健, 邱峰龙, 等. 胚胎停育 160 对夫妇的染色体核型分析[J]. 中国临床研究, 2017, 30(2): 242.
- [9] 蔡晓晖. 7212 对新婚夫妇外周血淋巴细胞染色体分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(8): 65.

( 本文编辑 周洋 )

( 上接第 1680 页 )

- [10] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436.
- [11] ALIUSTAOGU M, BILICI A, SEKER M, *et al.* The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer[J]. *Hepatogastroenterol*, 2010, 57: 640.
- [12] RAUNGKAEWMANEE S, TANGJITGAMOL S, MANUSRIVITHAYA S, *et al.* Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 23(4): 265.
- [13] KWON HC, KIM SH, OH SY, *et al.* Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer[J]. *Biomarkers*, 2012, 17(3): 216.
- [14] TOMITA M, SHIMIZU T, AYABE T, *et al.* Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(9): 2995.
- [15] DUTTA S, CRUMLEY AB, FULLARTON GM, *et al.* Comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors in patients undergoing potentially curative resection of gastric cancer. [J]. *World J Surg*, 2011, 35(8): 1861.
- [16] GONG W, YANG S, YANG X, *et al.* Blood preoperative neutrophil-

to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Clinics*, 2016, 71(6): 311.

- [17] JIA J, ZHENG X, CHEN Y, *et al.* Stage-dependent changes of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in colorectal cancer [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(12): 9319.
- [18] CELIK O, AKAND M, KESKIN MZ, *et al.* Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with Bladder cancer larger than 3 cm [J]. *Europ Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(4): 652.
- [19] XU F, XU P, CUI W, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios may aid in identifying patients with non-small cell lung cancer and predicting Tumor-Node-Metastasis stages [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 483.
- [20] 潘颖, 管世鹤, 杨凯, 等. 外周血血小板/淋巴细胞比值在非小细胞肺癌诊断中的价值[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016(12): 1683.
- [21] UNAL D, EROGLU C, KURTUL N, *et al.* Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5237.

( 本文编辑 卢玉清 )