

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.13.011

血清多种肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值*

汪广杰¹,王 东²,张 涛^{1△}

(1.成都军区总医院肿瘤诊治中心,成都 610083;2.第三军医大学
大坪医院野战外科研究所肿瘤中心,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨多肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断的临床价值。**方法** 应用蛋白芯片法检测肺癌组($n=1\,021$)及健康体检者($n=827$)血清中糖类抗原 19-9(CA19-9)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)及糖类抗原 15-3(CA15-3)的表达水平。**结果** 不同病理类型肺癌中,4 种血清肿瘤标志物在非小细胞肺癌中的阳性率均明显高于小细胞肺癌,差异有统计学意义($P<0.05$)。CA19-9、CEA、CA125 及 CA15-3 4 种肿瘤标志物单项检测对肺癌诊断的敏感性、特异性均不高;联合检测时诊断敏感性未见明显改善,但随着联合检测标志物种类的增加,特异性明显增加,均在 98%以上。4 项联合检测时对肺癌诊断具有最高的特异性(100%)。**结论** CA19-9、CEA、CA125 及 CA15-3 4 种肿瘤标志物联合检测能明显增加诊断的特异性。

[关键词] 肺肿瘤;癌胚抗原;抗原,癌相关,碳水化合物

[中图分类号] R446;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)13-1759-03

Diagnosis value of multi-tumor biomarkers detection for pulmonary carcinoma*

Wang Guangjie¹,Wang Dong²,Zhang Tao^{1△}

(1. Tumor Diagnosis and Treatment Center, General Hospital of Chengdu Military Region, Chengdu, Sichuan 610083, China; 2. Tumor Center, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the clinical value of multi-tumor markers detection in the diagnosis of pulmonary carcinoma. **Methods** The expression levels of serum CA19-9, CEA, CA125 and CA15-3 in 1 021 cases of pulmonary carcinoma and 827 individuals of healthy physical examination were detected with multiple tumor markers chips. **Results** The positive rates of four tumor markers in nonsmall-cell lung cancer were significantly higher than thoset in small cell lung cancer, the differences between them showed statistical significance ($P<0.05$). Comparing the sensitivity and specificity between the single tumor marker detection and the multi-tumor markers detection, the single marker detection of CA19-9, CEA, CA125 and CA15-3 showed poor sensitivity and specificity for the diagnosis of pulmonary carcinoma; the sensitivity of their joint detection exhibited no obvious improvement, but with the increase of marker kinds in the joint detection, the specificity was significantly increased, which was more than 98%. The joint detection of 4 markers had the highest specificity for diagnosing pulmonary carcinoma. **Conclusion** The joint detection of four tumor markers CA19-9, CEA, CA125 and CA15-3 can obviously increase the specificity of diagnosis.

[Key words] lung neoplasms; carioembryonic antigen; antigens, tumor-associated, carbohydrate

我国肺癌的发病率迅速增长,跃居城市人口恶性肿瘤死因第一位^[1]。目前肺癌的治疗策略主要是集合多学科交叉的综合治疗,这要求对患者进行早期预防、早期诊断、疗效评价及预后判断等方面进行综合评估,肿瘤标志物的表达水平起着极其重要的作用。与肺癌相关的肿瘤标志物有:癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA),糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9),糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen15-3, CA15-3),糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125),神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)^[2-5]。本研究通过对大样本的肺癌患者和健康人群进行联合检测和临床资料的回顾性研究,探讨相关肿瘤标志物在不同病理类型肺癌的表达情况。以期通过相关数据的总结联合其他诊断方法更好地完成对肺癌的早期诊断、病理分型和 TNM 分期,准确评价手术和放、化疗的疗效,有效地监测病情变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象均为成都军区总医院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月肿瘤科、胸外科及呼吸科的住院患者。(1)肺癌组 1 021 例,全部经手术切除、纤维支气管镜、CT 引导下经皮肺穿刺活检术及淋巴结活检经病理诊断为肺癌,病例资料完整,其中男 764 例,女 257 例,年龄 32~84 岁,中位年龄 58 岁。按病理分型,腺癌 392 例(38.39%)、鳞癌 386 例(37.81%)、小细胞肺癌 243 例(23.80%);(2)健康体检组 827 例,男 438 例,女 389 例,年龄 28~78 岁,中位年龄 53 岁。在所有研究对象中,两组间性别比例、年龄分布大致相同,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 C12 型肿瘤诊断用蛋白芯片试剂盒、生物芯片图像分析系统软件、HD-2001A 型生物芯片检测仪,购于浙江湖州数康生物科技有限公司;数码电热恒温水浴箱购于北

* 基金项目:四川省科技厅基金资助项目(2012SZ0058);重庆市科技攻关资助项目(CSCQ,2009Ac5031)。 作者简介:汪广杰(1980—),博士,主治医师,主要从事肿瘤的分子生物学诊断。 △ 通讯作者, E-mail: zhangtao269@126.com。

京长风仪器仪表公司;恒温摇床购于武汉科学仪器厂。

1.3 检测方法 采集清晨空腹静脉血 2 mL,离心后收集无凝血的血清标本。标本分装后置于 4 ℃ 冰箱保存,7 d 内完成标本的检测。将待测血清和不同浓度的标准品各 100 μL 分别滴加到不同的蛋白芯片分隔内,将芯片置于 37 ℃ 水浴箱中温育 30 min,倾去孔内液体,然后吸取 200 μL 洗涤液加入芯片格内,超声振荡洗涤 8 min,再次弃去洗涤液,相同步骤重复洗涤 4 次,芯片小方格内各加入 100 μL 反应液再次置于 37 ℃ 水浴箱中温育 30 min,弃去液体后再次按以上步骤重复洗涤 2 次,剥离蛋白芯片集成块的上部,在每个芯片的膜表面加入 20 μL 等体积液静置 2 min,用生物芯片检测仪读取蛋白芯片数据,图像分析系统软件完成自动读取图像,分析各被测样本的结果,并打印数据报表。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 18.0 软件对研究结果进行统计学分析。肿瘤标志物 CA19-9、CEA、CA125、CA15-3 测定数据组间差异用非参数检验 Mann-Whitney;率的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 种标志物在肺癌组及健康体检组中的表达情况 CA19-9 在肺癌组患者血清中的表达水平最高,其次是 CA125,见表 1。

表 1 肺癌组及健康体检组 4 种肿瘤标志物表达水平 ($M\pm Q$)				
组别	CA19-9	CEA	CA125	CA15-3
肺癌组	10.74±21.54	3.37±11.91	20.78±58.33	8.64±16.51
健康体检组	2.00±4.74	0.73±1.84	12.90±28.79	5.37±9.90
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 不同病理类型肺癌中血清肿瘤标志物阳性率的比较 非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物 CA19-9、CEA、CA125 及 CA15-3 的阳性率均高于小细胞肺癌,腺癌患者血清中 CEA 阳性率最高(55.35%),其次是 CA125(41.07%),见表 2。

2.3 用 ROC 曲线对 4 种肿瘤标志物鉴别诊断不同病理类型肺癌的准确性进行评估 以 ROC 曲线下面积 0.5 为对照,对 4 种肿瘤标志物鉴别诊断不同病理类型肺癌的准确性进行评估,CA19-9 对肺癌以及肺腺癌组的诊断准确性较高,ROC 曲

线下面积分别为 0.810 和 0.617,并且以 0.5 为对照,有统计学意义,而对鳞癌组及小细胞肺癌组的 ROC 曲线下面积均在 0.5 范围内,以 0.5 为对照,无统计学意义。CEA 对肺癌组、肺腺癌组及小细胞肺癌组的诊断准确性较好,ROC 曲线下面积分别为 0.860、0.697 和 0.446,对肺鳞癌组的诊断性较低,ROC 曲线下面积为 0.465,以 0.5 为对照,无统计学意义。CA125 对肺癌组、肺腺癌组及小细胞肺癌组诊断的准确性较高,其 ROC 曲线下面积分别为 0.612、0.600 和 0.440,与 0.5 相比有统计学意义。CA15-3 对肺腺癌组诊断的准确性较高,而对肺鳞癌组及小细胞肺癌组的 ROC 曲线下面积分别为 0.487 和 0.464,与 0.5 相比无统计学意义。

2.4 4 种标志物在肺癌不同病理类型诊断中的敏感性、特异性和准确性 结果显示 4 种肿瘤标志物单项检测时的敏感性均不高,CEA 最高(37.5%),CA125 其次(33.3%),CA19-9(14.8%),CA15-3 最低(6.8%)。联合检测各组的敏感性 & 准确性与各单项检测比较均明显提高,4 项标志物联合检测时,敏感性远远高于单项检测达 55.0%,但其特异性下降为 77.3%。单项标志物与多项标志物检测的比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。CEA 在 3 组病理类型肺癌中均较高,在腺癌、鳞癌和小细胞肺癌中敏感性分别为 55.4%、26.7% 和 25.9%。

2.5 联合检测 4 种肿瘤标志物的临床意义 4 种肿瘤标志物多项组合,联合检测时组合中任何一项低于临界值为阴性,组合中必须每项超过其临界值为阳性。从表 3 中可以看出,两项联合时,CEA、CA125 联合检测的敏感性最高为 19.01%,准确性为 54.44%。

表 2 不同病理类型肺癌中血清肿瘤标志物阳性情况比较 [$n(\%)$]				
组别	CA19-9	CEA	CA125	CA15-3
腺癌	88(22.44)	217(55.35)	161(41.07)	37(9.43)
鳞癌	37(9.58)	103(26.68)	107(27.72)	19(4.92)
小细胞肺癌	26(10.69)	63(25.92)	72(29.62)	13(5.34)
χ^2	29.770	86.470	17.543	7.300
P	0.000	0.000	0.000	0.026

表 3 4 种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的敏感性、特异性及准确性						
方式	联合检测	肺癌组阳性(n)	对照组阳性(n)	敏感性(%)	特异性(%)	准确性(%)
2 项联合	CA19-9+CEA	109	8	10.68	99.03	50.22
	CA19-9+CA125	108	4	10.58	99.52	50.38
	CA19-9+CA15-3	28	3	2.74	99.64	46.10
	CEA+CA125	194	15	19.01	98.19	54.44
	CEA+CA15-3	46	13	4.50	98.43	46.54
	CA125+CA15-3	45	7	4.41	99.15	46.81
3 项联合	CA19-9+CEA+CA125	86	2	8.42	99.76	49.30
	CA19-9+CEA+CA15-3	24	2	2.35	99.76	45.94
	CEA+CA125+CA15-3	33	1	3.23	99.88	46.48
4 项联合	CA19-9+CEA+CA125+CA15-3	20	0	1.96	100.00	45.83

3 讨 论

流行病学研究显示,肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一。最新公布的全国第三次死因调查中,肺癌居我国恶性肿瘤死因首位,占全国肿瘤死因的 22.7%。但是肺癌的发病原因及机制极为复杂,且临床表现缺乏特异性,具有个体差异。虽然医疗技术和科学水平都迅速发展,新的诊断方法和治疗方法也不断出现,但肺癌的早期发现仍然困难。大部分患者就诊时已发展为局部晚期或远处转移,失去了治疗的最佳时机。据相关研究显示,肺癌 I A 期患者仅有 15%~25%,但其 5 年的生存率只有 12%~15%^[6]。

肿瘤标志物是肿瘤细胞所特有的,由肿瘤细胞大量分泌并通过各种途径进入体液,仅存在于胚胎中,肿瘤标志物在正常组织中含量极低,其水平与肿瘤组织的增生活跃平行相关。肿瘤标志物对肺癌早期发现和早期诊断中的作用已引起广泛关注,但是目前临床用于检测的肺癌标志物均为相关标志物,单一肿瘤标志物对临床诊断价值有限,因此,多种肿瘤标志物的联合检测可以大大提高检测的敏感性、诊断的准确性。

CA19-9 是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物,与 Lewis 血型成分有关,因由鼠单克隆抗体 116NS19-9 识别而命名。消化系统恶性肿瘤患者血清中可异常增高^[7]。CA19-9 主要用于胰腺癌、结肠癌等消化道肿瘤的诊断。本研究显示肺癌组 CA19-9 表达水平较健康对照组高,其敏感性较低,为 14.8%,特异性和准确性分别为 97.1%和 51.7%。单项标志物 CA19-9 对肺癌诊断敏感性和准确度都较低,当 4 项肿瘤标志物联合检测时,其敏感性和准确度显著提高,分别达到 55.0%和 65.0%。

CEA 是 1965 年 Fyedm 和 Gold 从大肠癌中分离和纯化的一类酸性糖蛋白^[8]。据文献报道 40%~65%广泛期和 38%局限期小细胞肺癌患者的 CEA 表达水平增高,30%~65%非小细胞肺癌患者 CEA 增高^[9],尤以腺癌为主,敏感度和特异性均高于其他类型肺癌。本研究显示肺癌组 CEA 表达水平较健康对照组高,对肺腺癌组的诊断准确性较高。

CA125 是一种相对分子质量为 $20 \times 10^4 \sim 100 \times 10^4$ 的糖原蛋白抗原^[10],相关研究资料显示,CA125 在胰腺癌、肝癌、肺癌、胃癌、肠癌及子宫内膜癌中也高表达,其阳性率分别高达 73%、77%、39%、27%、22%和 20%^[11]。本研究中,CA125 在肺癌中的敏感性为 33.3%,其中腺癌 41.1%、鳞癌 27.7%、小细胞肺癌 29.6%,特异性为 80%。李耀军等^[12]研究显示 CA125 在肺腺癌组的表达水平明显高于肺鳞癌和小细胞肺癌组。本研究结果提示 CA125 在肺腺癌组的表达水平明显高于健康体检组($P < 0.01$),CA125 诊断肺腺癌的特异性及阳性率均高于肺鳞癌及小细胞肺癌组,与上述研究结果接近。

CA15-3 是 1984 年 Hilken 等从人乳白 MAM-6 制成的小鼠单克隆抗体^[13],30%~50%的乳腺癌患者的 CA15-3 明显升高,是乳腺癌患者诊断和监测术后复发、观察疗效的最佳指标^[14]。本研究显示肺癌组患者血清 CA15-3 水平明显高于健康体检组,差异有统计学意义($P < 0.01$),此研究结果与国外文献报道一致。

肿瘤标志物虽有各自的优点,但它们非器官特异性,并且对于不同病理类型的肺癌敏感性差异较大。本研究发现在联合检测过程中,随着肿瘤标志物联合检测项目的增加,其敏感性降低,但特异性增加。本研究可以看出,两项联合时,CEA、CA125 联合检测的敏感性最高(19.01%),其次是 CA19-9、

CEA 组合为 10.68%;3 项联合检测时组合间敏感性不明显。几项指标联合检测时,其敏感性下降,但特异性较高,达 98%以上,4 项联合检测时特异性达 100%。虽然多项指标联合敏感性低,但是,如果考虑肿瘤细胞生物学行为的多样性及治疗过程中异质化的可能,肿瘤标志物还是应该多次检测、多项联合,以期多角度、全方位动态反映肿瘤细胞血清学的动态变化。

参考文献

- [1] 赫捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012:10.
- [2] 晋家智. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值分析[J]. 中外医疗,2013,32(6):188-189.
- [3] Li X, Asmitananda T, Gao L, et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective [J]. Neoplasma, 2012,59(5):500-507.
- [4] 李毅,许明芳,顾咸庆,等. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测中铁蛋白在恶性肿瘤中的诊断价值[J]. 重庆医学,2012,41(19):1920-1922.
- [5] 杨雪琴,仲召阳,王东,等. C12 多肿瘤标志物蛋白芯片监测胃肠道肿瘤复发转移的临床评价[J]. 重庆医学,2010,39(4):427-429.
- [6] 吴菲,林国桢,张晋昕. 我国恶性肿瘤发展现状及趋势[J]. 中国肿瘤,2012,21(2):81-85.
- [7] Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review [J]. J Clin Pathol, 2013,66(4):273-281.
- [8] 赵玉沛. 胰腺病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:194-199.
- [9] 张波,钟理. 肺癌肿瘤标志物筛选的进展[J]. 河北医药,2008,30(12):1958-1960.
- [10] Drescher CW, Shah C, Thorpe J, et al. Longitudinal screening algorithm that incorporates change over time in CA125 levels identifies ovarian cancer earlier than a single-threshold rule [J]. J Clin Oncol, 2013,31(3):387-392.
- [11] Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA. Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013,288(1):167-172.
- [12] 李耀军,文凌娟. 肿瘤标记物在不同病理类型肺癌中表达意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(2):176-177.
- [13] Chang CC, Chiu NF, Lin DS, et al. High sensitivity detection of carbohydrate antigen 15-3 using a gold/zinc oxide thin film surface plasmon resonance based biosensor [J]. Anal Chem, 2010,82(4):1207-1212.
- [14] 肖亮生,黄江玲,邱少雄,等. CA15-3 和 CEA 检测在三阴乳腺癌中应用价值[J]. 广东医学,2013,34(13):2029-2031.