

CEA CYFRA21 - 1 CA125 LDH 联合检测在肺癌中的应用价值

余述凤 徐 凌 张爱莲

【摘要】目的 探究癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白(CYFRA21 - 1)、糖类抗原 125(CA125)及乳酸盐脱氢酶(LDH)联合检测在肺癌中的应用价值。**方法** 选取2017年1月至2019年12月安徽省胸科医院收治的258例肺部疾病患者,根据病理结果将患者分为肺癌组173例(鳞癌62例,腺癌69例,小细胞癌42例)和肺良性病变组85例,另选取50例同期门诊健康体检者作为健康对照组。根据不同病理分型,采用电化学免疫发光法检测研究对象入院或健康体检时CEA、CYFRA21 - 1、CA125水平,采用酶联免疫吸附实验检测LDH水平。比较肺癌组、肺良性病变组和健康对照组血清CEA、CYFRA21 - 1、CA125、LDH水平,分析不同肺癌病理分型患者血清指标差异,以病理诊断结果为金标准,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各血清肿瘤标志物对肺癌及肺良性病变的鉴别诊断价值。**结果** 肺癌组CEA、CYFRA21 - 1、CA125及LDH水平均高于肺良性病变组及健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);小细胞癌组LDH水平高于腺癌组及鳞癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CEA、CYFRA21 - 1、CA125、LDH联合鉴别诊断肺癌与肺良性疾病ROC曲线下面积(AUC)为0.901高于各项指标单独检测0.650、0.741、0.594和0.710。**结论** 肺癌患者CEA、CYFRA21 - 1、CA125、LDH呈现高表达,且小细胞癌患者LDH水平高于腺癌及鳞癌,CEA、CYFRA21 - 1、CA125和LDH联合检测可应用于临床肺癌辅助诊断。

【关键词】 肺癌;诊断;肿瘤标志物

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.04.012

肺癌是全球恶性肿瘤死亡的首要原因,其发病率和死亡率均居于全球首位^[1-2]。从21世纪初期起,肺癌也已经成为我国最常见,且死亡率最高的恶性肿瘤^[3]。如何早期诊断肺癌是临床医师关注的重点问

题^[4-5]。肿瘤标志物是肿瘤细胞在癌变过程中分泌、释放的,有生物活性的一种物质^[6-7]。肿瘤标志物高水平状态往往提示体内肿瘤存在或生长,其表达水平为临床,包括肺癌在内的一系列肿瘤早期诊断提供了

作者单位:230022 安徽合肥 安徽省胸科医院呼吸科(余述凤),介入肺脏病科(徐凌),健康体检中心(张爱莲)

- [11] 方冬冬,后军,杨全全,等. 富血小板纤维蛋白复合骨诱导在颌骨缺损中的应用疗效[J]. 安徽医学,2016, 37(7): 868 - 870.
- [12] 李勇,程如玉,彭学生,等. 富自体浓缩生长因子联合 Bio - Oss 骨粉在颌骨囊肿中的疗效研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(7):1113 - 1115.
- [13] SHAH R, THOMAS R, MEHTA D S. An update on the protocols and biologic actions of platelet rich fibrin in dentistry [J]. Eur J Prosthodont Restor Dent, 2017, 25(2): 64 - 72.
- [14] AKRAM M, FAROOQ F M, SHAHZAD M L, et al. A comparison of treating unicameral bone cyst using steroids and percutaneous autologous bone marrow aspiration injection [J]. J Pak Med Assoc, 2015, 65(11 Suppl 3): S156 - S159.
- [15] SIVOLELLA S, BRESSAN E, SALATA L A, et al. Deproteinized bovine bone mineral paai - cles and osseointegration of implants without primary bone contact:an experimental study in dogs[J]. Clin Oral Implants Res,2014,25(3):296 - 303.
- [16] ARABACI T, KOSE O, ALBAVRAKI M, et al. Advantages of autologous platelet - rich fibrin membrane on gingival crevicular fluid growth factor levels and periodontal healing: a randomized split - mouth clinical study[J]. J Periodontol, 2017,88(8):771 - 774.
- [17] JAIN A, JAISWAL G R, KUMATHALLI K, et al. Comparative evaluation of platelet rich fibrin and dehydrated amniotic membrane for the treatment of gingival recession - a clinical study[J]. J Clin Diagn Res,2017,11(8): 24 - 28.
- [18] 汤文雅,叶赛,袁长永. 血液提取物在前牙软组织美学方面的应用[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版),2019, 13(3):188 - 192.
- [19] 于文凤,赵世俊,吕敏敏,等. 浓缩生长因子在上颌前牙区引导骨再生术中的临床应用[J]. 上海口腔医学,2018,35(7):676 - 680.
- [20] 孙丽超,陈学军,郭海波. CGF 复合骨诱导材料在前牙美学区种植的临床应用[J]. 全科口腔医学电子杂志,2018, 5(15): 24 - 26.

(2021 - 10 - 25 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

重要信息^[8]。有研究^[9-10]表明,联合检测多种肿瘤标志物可提高诊断肺癌的灵敏度及特异度。癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)及乳酸盐脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)在肺癌的诊断中显示出了重要价值^[7, 10-11]。但是这些指标联合检测是否能提高诊断肺癌的效能,既往少有报道。本研究旨在探讨CEA、CYFRA21-1、CA125和LDH联合检测在肺癌诊断应用价值,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年12月安徽省胸科医院收治的258例肺部疾病患者,年龄39~93岁。所有肿块经手术切除病灶或穿刺送活检病理

等检查,根据检查结果将患者分为肺癌组($n=173$)和肺部良性疾病组($n=85$)。肺癌组中鳞癌62例,腺癌69例,小细胞癌42例。肺癌组纳入标准:①经病理学确诊为原发性肺癌;②于本院初诊肺癌的患者;③入院前未接受放疗、化疗或免疫治疗。排除标准:①合并其他类型癌症;②合并严重心、肝、肾功能不全者;③合并免疫或代谢疾病。肺部良性疾病组中肺炎35例,支气管炎24例,支气管扩张10例,慢性阻塞性肺疾病5例,支气管哮喘3例,肺间质纤维化4例,肺结核2例,肺气肿2例。排除患有癌症,严重心、肝、肾功能不全,免疫或代谢疾病的患者。另选取50例同期门诊健康体检者作为健康对照组。3组对象性别、年龄、体质量指数、吸烟史和饮酒史的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究通过本院医学伦理委员会批准(伦理批文编号:20170034),受试者均签署知情同意书。

表1 3组对象基本资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女,例)	身体质量指数(kg/m ²)	吸烟史(例)	饮酒史(例)
肺癌组	173	59.57±10.89	113/60	21.67±5.24	87	32
肺部良性疾病组	85	58.20±12.34	60/25	21.98±6.28	42	19
健康对照组	50	57.28±8.34	36/14	22.00±7.12	21	9
F/χ^2 值		0.231	1.196	0.303	1.090	0.624
P 值		0.684	0.550	0.512	0.580	0.732

1.2 方法 所有研究对象清晨空腹采集肘静脉血5 mL,置于非抗凝管中,静置30 min。3 500 r/min离心5 min。CEA、CYFRA21-1、CA125采用电化学免疫发光法检测(北京贝尔生物工程股份有限公司,VI-180全自动化学发光免疫分析系统)。LDH采用酶联免疫吸附实验检测(浙江东欧生物工程股份有限公司,7600日立全自动生化分析仪器)。

阳性判定值:CEA>5 ng/mL, CYFRA21-1>3.3 ng/mL, CA125>35 U/mL, LDH>245 U/L。

1.3 观察指标 比较3组对象血清肿瘤标志物水平差异。比较肺癌组不同病理分型患者血清肿瘤标志物表达水平差异。以手术切除病灶或穿刺送活检病理结果为金标准,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)线,计算最佳诊断临界值。

1.4 统计学方法 运用SPSS 19.0软件进行数据分析。非正态分布计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验及Wilcoxon秩和检验。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分

析。计数资料以频数和率表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(receiver operating daracteristic, ROC)曲线分析CEA、CYFRA21-1、CA125及LDH对肺癌与肺良性疾病鉴别诊断价值,ROC曲线下的面积(area under curve, AUC)比较采用 Z 检验。使用Graphpad Prism 8进行图片绘制。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌组、肺良性疾病组和健康对照组血清肿瘤标志物水平比较 肺癌组CEA、CYFRA21-1、CA125及LDH水平高于肺良性疾病组及健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);肺良性疾病组CEA、CYFRA21-1及CA125水平高于健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 肺癌组不同病理分型患者血清肿瘤标志物表达水平 腺癌、鳞癌及小细胞癌患者CEA、CYFRA21-1、CA125水平的比较无统计学意义($P>0.05$);小细胞癌患者血清LDH水平高于腺癌及鳞癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 3组对象血清肿瘤标志物水平比较

组别	例数	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CA125(U/mL)	LDH(U/L)
肺癌组	173	4.15(1.23,50.34) ^{①②}	5.03(2.34,23.10) ^{①②}	22.97(4.76,38.12) ^{①②}	205.00(134.28,458.35) ^{①②}
肺良性病变组	85	3.19(0.98,59.45) ^①	3.33(1.51,8.34) ^①	18.20(4.67,33.10) ^①	170.44(105.34,217.35)
健康对照组	50	2.08(1.33,47.56)	2.40(0.56,7.12)	14.44(5.23,37.25)	168.5(78.23,235.18)
Z值		-11.372	-9.422	-3.003	-16.444
P值		<0.001	<0.001	0.018	<0.001

注:与肺良性病变组比较,^① $P<0.05$;与健康对照组比较,^② $P<0.05$ 。

表3 肺癌组不同病理分型患者血清肿瘤标志物表达水平比较

组别	例数	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CA125(U/mL)	LDH(U/L)
腺癌	69	5.14(1.01,48.23)	4.77(1.21,42.72)	23.35(8.23,79.34)	204.00(87.23,314.09)
鳞癌	62	3.49(2.01,50.53)	4.96(1.39,62.18)	19.31(6.34,87.35)	199.00(101.23,287.34)
小细胞癌	42	4.47(2.01,49.36)	5.68(2.78,11.68)	30.80(7.34,77.23)	289.00(145.30,389.24) ^{①②}
Z值		-0.708	-0.526	-0.279	-13.741
P值		0.702	0.769	0.870	<0.001

注:与腺癌患者比较,^① $P<0.05$;与鳞癌患者比较,^② $P<0.05$ 。

2.3 ROC分析4种肿瘤标志物对肺癌的诊断价值
以手术切除病灶或穿刺送活检病理结果为金标准,其中肺癌为金标准阳性患者,肺良性病变为金标准阴性患者,绘制ROC曲线(图1),结果显示CEA、CYFRA21-1、CA125、LDH联合鉴别诊断肺癌与肺良性疾病ROC曲线下AUC为0.901高于各项指标单独检测0.650、0.741、0.594和0.710($P<0.05$)。见表4、图1。

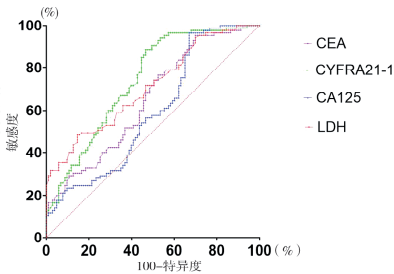


图1 四种肿瘤标志物对肺癌的诊断价值

表4 四种肿瘤标志物的诊断效能分析

指标	AUC	敏感性(%)	特异性(%)	临界值	95% CI
CEA	0.650	95.29	30.10	6.99 ng/mL	0.572~0.727
CYFRA21-1	0.741	88.24	53.40	4.73 ng/mL	0.672~0.812
CA125	0.594	96.47	33.01	41.10 U/mL	0.513~0.675
LDH	0.710	49.41	83.50	168.00 U/L	0.637~0.784
联合检测	0.901	96.34	87.12	/	0.872~0.955

3 讨论

从21世纪初期起肺癌也已经成为我国最常见且死亡率最高的恶性肿瘤^[3]。约70%的患者确诊肺癌时已是晚期,且肺癌5年生存率仅18%,其中发生远处转移的患者则为5%,因此早期的检测手段在肺癌的治疗及诊断中至关重要,但由于目前的诊断技术水平较低,临床中超声支气管镜等检测方法均无法满足临床肺癌的早期诊断的需求,所以需寻找一种新的方法来对早期肺癌进行诊断^[4-5]。
CEA为酸性糖蛋白,为人类胚胎抗原,作为一种广谱肿瘤标志物,在恶性肿瘤的鉴别诊断、病情监测、疗效评价等方面,有重要临床价值^[11-12]。CYFRA21-1是细胞骨架物质构成之一,当细胞发生癌变时,细胞

会大量释放CYFRA21-1,参与细胞增殖和转移,从而引起血清中CYFRA21-1含量增加,CYFRA21-1水平异常表示可能有疾病进展或预后不良^[13]。CA125是源于胚胎体腔上皮的一种糖蛋白,常作为癌症的肿瘤标志物^[14-15]。LDH是一种重要的糖酵酶,当肿瘤细胞坏死,使得癌组织中参与代谢的酶类大量释放至血液,导致血清LDH水平升高^[16]。本研究中,肺癌组CEA、CYFRA21-1、CA125及LDH水平均高于肺良性病变组及健康对照组,与既往报道一致^[10,12]。与此同时,本研究发现在肺癌患者中,小细胞癌患者血清LDH水平明显高于腺癌及鳞癌患者,提示血清LDH检测对肺癌病理分型可能具有一定的指导价值。
虽然,CEA、CYFRA21-1、CA125、LDH对肺癌的鉴别的诊断有一定价值,但是存在灵敏度和/或特异度不

高的缺点^[13-14,17-18]。本研究中,单独检测上述四个指标的灵敏度为49.41%~96.34%,特异度为30.10%~87.12%。当四种肿瘤标志物联合诊断时,AUC可提高至0.901,灵敏度和特异度分别提高至96.34%和87.12%,说明诊断价值较高。与本研究结果类似的是,有研究^[19]发现CEA、CYFRA21-1、NSE联合检测,能够有效提高肺癌的早期诊断价值。也有报道^[20]显示,CYFRA21-1、CEA、CA125联合其他肿瘤标志物(如CA19-9、神经元特异性烯醇化酶)也能提高肺癌的早期诊断率。本研究也存在一些局限性,例如样本量相对较小,未建立统计学模型对结果进行验证。具体如何达到临床更满意的效果,还需要进一步研究探讨。

综上所述,肺癌患者CEA、CYFRA21-1、CA125、LDH呈现高表达,CEA、CYFRA21-1、CA125和LDH联合检测可应用于肺癌诊断。

参考文献

- [1] 撒焕兰,马克威,高勇,等. 肿瘤突变负荷对肺癌免疫治疗疗效的预测价值[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(6): 380-384.
- [2] 周清华,范亚光,王颖,等. 中国肺癌低剂量螺旋CT筛查指南(2018年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(2): 67-75.
- [3] 石远凯,孙燕,于金明,等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(1): 1-13.
- [4] 刘丁媛,施长城,周向东. 太赫兹光谱技术用于肺癌检测的初步探索研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 42(17): 1739-1743.
- [5] 田笑如,张毅. 拉曼光谱检测技术在早期肺癌诊断方面的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(7): 560-564.
- [6] 张蕾,薛永飞,冀叶,等. 胃癌血清肿瘤标志物和HER2表达的临床意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2019, 34(1): 61-65.
- [7] 周舟,史东星. 老年肺癌患者肿瘤标志物及CT强化值与临床分期的相关性分析[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(3): 238-241.
- [8] 焦鑫,何思春,万绍恒,等. 肿瘤标志物在肺癌诊断、预后预测中的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 811-814.
- [9] 杨颖,何肇晴,李婧,等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J]. 癌症进展, 2019, 17(11): 1324-1327.
- [10] 魏忠华,何思春,李先莉. 血清NSE、CEA、CYFRA 21-1、CA199、CA125、CA724联合检测对肺癌早期诊断的临床价值[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(5): 191-193.
- [11] 孙乐,鲍扬漪. 血清CEA、CYFRA21-1、CA125、Ca²⁺、ALP水平检测对肺癌骨转移的临床诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(9): 1200-1203, 1207.
- [12] 崔诗晗,赵春明,赵岩峰. 联合检测CYFRA21-1、NSE、CEA及CA125在肺癌诊断中的意义[J]. 中国医学创新, 2011, 8(26): 119-120.
- [13] 樊卫,施城东,陈平. 食管鳞癌患者血清NSE、CYFRA21-1、CA50、SCC和CEA联合检测的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(17): 2369-2370, 2373.
- [14] 龚红娟,蔡锦洪,龚菊兰. 血清CYFRA 21-1、CEA、NSE、CA199、CA125联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 贵州医药, 2019, 43(3): 450-453.
- [15] 黄珊珊. 肿瘤标记物CEA、CA125、CYFRA21-1与SCCAg在肺癌诊断和放疗疗效评估中的应用分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(2): 182-184.
- [16] 王媛媛,刘婉,王萍,等. 血清CYFRA 21-1、SCC-Ag、LDH联合检测对肺鳞癌与肺部感染鉴别诊断的价值初探[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2033-2036.
- [17] 袁玉军,王静. Cyfra21-1、NSE、LDH水平变化与肺癌肝转移的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(9): 729-731.
- [18] 杨捷,朱智慧. 肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、NSE联合检测在肺癌中的应用价值[J]. 世界复合医学, 2019, 5(10): 109-111.
- [19] 王高银. 血清标志物CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 世界复合医学, 2019, 5(8): 30-32.
- [20] 陈小曼,李建宁. 血清CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125及SCCA联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J]. 中外医疗, 2021, 40(18): 188-191.

(2020-12-08 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)