

·临床研究·

血清CYFRA21-1、SCC和FER在肺鳞癌中的诊断价值

雷涵 杨绍雪 叶柳青

[摘要] **目的** 探讨血清细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)和铁蛋白(FER)在肺鳞癌中的水平变化及其诊断价值。**方法** 回顾性分析经病理学检查证实的150例肺鳞癌患者(肺鳞癌组)和103例肺部良性病变患者(肺良性疾病组)血清中CYFRA21-1、SCC和FER的表达水平,运用秩和检验比较分析组间差异,并进一步通过logistic回归建立回归模型,绘制ROC曲线并计算曲线下面积(AUC)来评价各指标的诊断价值。**结果** 肺鳞癌组血清CYFRA21-1、SCC和FER的表达水平明显高于肺良性疾病组,差异均有统计学意义(Z 分别=-7.35、-7.01、-2.92, P 均 <0.05)。血清CYFRA21-1和SCC的表达水平与肺鳞癌患者TNM分期密切相关,(Ⅲ+Ⅳ)期明显高于(Ⅰ+Ⅱ)期,差异有统计学意义(Z 分别=-4.35、-9.97, P 均 <0.05);FER表达水平在不同TNM分期中无统计学差异($Z=-1.24$, $P>0.05$)。三种肿瘤标志物的AUC排序为:三种肿瘤标志物联合 $>$ CYFRA21-1 $>$ SCC $>$ FER。**结论** 血清CYFRA21-1、SCC和FER是肺鳞癌相对理想的标志物,联合检测可提高对肺鳞癌的诊断效能。

[关键词] 肺鳞癌; 细胞角蛋白19片段抗原; 鳞状细胞癌抗原; 铁蛋白

Diagnostic value of serum CYFRA21-1, SCC, and FER on lung squamous cell carcinoma LEI Han, YANG Shaoxue, YE Liuqing. Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China.

[Abstract] **Objective** To explore the changes of serum CYFRA21-1, SCC, and FER levels and diagnostic value on lung squamous cell carcinoma. **Methods** The levels of serum CYFRA21-1, SCC, and FER of the 150 lung squamous cell carcinoma patients confirmed by pathology and 103 patients with benign pulmonary diseases were analyzed retrospectively. The rank sum test, logistic regression and ROC curve were used to analyze the differences in CYFRA21-1, SCC, and FER and evaluate the diagnostic values. **Results** The levels of serum CYFRA21-1, SCC, and FER of lung squamous cell carcinoma group were significantly higher than those of the benign group ($Z=-7.35, -7.01, -2.92, P<0.05$). The serum levels of CYFRA21-1 and SCC in patients with stage Ⅲ and Ⅳ were significantly higher than in those with stage Ⅰ and Ⅱ ($Z=-4.35, -9.97, P<0.05$). There was no significant difference in FER among the different TNM stages ($Z=-1.24, P>0.05$). The AUC of three tumor markers was ordered that three joint tumor markers $>$ CYFRA21-1 $>$ SCC $>$ FER. **Conclusion** Serum CYFRA21-1, SCC, and FER are relatively ideal biomarkers of lung squamous cell carcinoma, and combined detection of various tumor markers can improve the diagnostic efficiency.

[Key words] lung squamous cell carcinoma; CYFRA21-1; SCC; FER

肺癌是临床上常见的呼吸系统恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均居各类恶性肿瘤之首^[1]。肺癌分为鳞癌、腺癌、大细胞癌和小细胞癌四类,其中肺

鳞癌是肺癌中常见病理类型^[2]。由于肺鳞癌患者在早期没有明显的临床症状,不易发现,大部分病人在就诊时已处于晚期,失去了最佳治疗时机。因此,早诊断早治疗是提高患者生存率和改善预后的关键。血清肿瘤标志物的异常往往早于影像学的改变,且为无创性检测,简单易行,但单个肿瘤标志物的

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.04.010

作者单位:310006 浙江杭州,浙江中医药大学附属第一医院检验科(雷涵);浙江省肿瘤医院检验科(杨绍雪、叶柳青)

对肺鳞癌的检出率较低。本次研究选用对肺鳞癌较为相关的肿瘤标志物细胞角蛋白19片段抗原(cytokeratin 19 fragment antigen, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)和铁蛋白(ferritin, FER), 运用logistic回归和ROC曲线分析CYFRA21-1、SCC和FER3项血清肿瘤标志物对肺鳞癌的诊断效能, 探讨联合检测的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年1月至2016年10月在浙江中医药大学附属第一医院和浙江省肿瘤医院胸外科收治的并经纤维支气管镜检查或/或病理证实^[1]的150例肺鳞状上皮细胞癌首诊患者的临床资料, 其中男性116例、女性34例; 年龄43~80岁, 平均年龄(59.65 ± 7.71)岁。根据肿瘤TNM分期^[2]分为I、II、III和IV期肺鳞癌患者分别为19例、31例、61例和39例。另取同期住院治疗的103例肺部良性疾病患者为肺良性疾病组, 其中男性78例、女性25例; 年龄40~79岁, 平均年龄(58.45 ± 8.26)岁。两组纳入对象均排除: 严重肝肾疾病、糖尿病、免疫系统疾病、其他部位原发恶性肿瘤、转移癌及接受放化疗、激素治疗者等。两组一般资料比较, 差异均无统计

学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 抽取受检者治疗前空腹静脉血5 ml, 样本避免溶血, 3 000 r/min离心5 min后及时分离血清。采用COBAS e601型自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测CYFRA211的含量; 采用i4000发光免疫分析仪及配套试剂盒检测SCC和FER的含量。严格按照试剂说明书及相应仪器标准化操作程序进行, 并对其进行质量控制, 在实验室质控在控的情况下进行检测分析。正常参考值: CYFRA21-1 ≤ 3.3 ng/ml, SCC ≤ 1.5 ng/ml, 22 ng/ml $\leq$ FER ≤ 274 ng/ml。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。因计量资料呈偏态分布, 故采用中位数(四分位间距)[M(QR)]表示。组间比较采用Mann-Whitney U秩检验; 运用logistic回归方程计算联合诊断预测值, 采用ROC曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)来评价CYFRA21-1, SCC, FER及三种标志物联合预测值对肺鳞癌的诊断价值。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清CYFRA21-1、SCC和FER在两组中的表达差异见表1

表1 血清CYFRA21-1、SCC和FER在两组中的表达差异/ng/ml

组别	n	CYFRA21-1	SCC	FER
肺鳞癌组	150	7.32(4.20 ~ 15.94)*	2.05(1.10 ~ 4.63)*	272.94(169.63 ~ 441.81)*
肺良性疾病组	103	2.36(1.73 ~ 3.18)	0.70(0.50 ~ 1.05)	174.80(127.92 ~ 266.82)

注: *: 与肺良性疾病组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见, 肺鳞癌组患者血清CYFRA21-1、SCC和FER检测性明显高于肺良性疾病组患者, 差异均有统计学意义(Z 分别=-7.35、-7.01、-2.92, P

均 <0.05)。

2.2 不同分期肺鳞癌患者血清CYFRA21-1、SCC和FER水平比较见表2

表2 不同分期肺鳞癌患者血清CYFRA21-1、SCC和FER水平比较/ng/ml

组别	n	CYFRA21-1	SCC	FER
I+II期	50	4.40(2.73 ~ 9.63)	0.90(0.80 ~ 1.10)	245.53(130.83 ~ 383.99)
III+IV期	100	9.48(5.48 ~ 18.60)*	3.50(2.03 ~ 6.88)*	279.81(180.37 ~ 445.98)

注: *: 与I+II期比较, $P<0.05$ 。

由表2可见, III+IV期肺鳞癌患者血清CYFRA21-1和SCC表达水平明显高于I+II期肺鳞癌患者, 差异均有统计学意义(Z 分别=-4.35、-9.97, P 均 <0.05), 而III+IV期肺鳞癌患者血清FER表达水平与I+II期肺鳞癌患者比较, 差异无统计学意义($Z=-1.24$, $P>0.05$)。

2.3 ROC曲线分析CYFRA21-1、SCC、FER及三种标志物联合预测值对肺鳞癌的诊断价值见图1

由图1可见, CYFRA21-1、SCC、FER及三种标志物联合预测值诊断肺鳞癌的AUC分别为0.91(95% CI: 0.87 ~ 0.95)、0.89(95% CI: 0.84 ~ 0.94)、0.66(95% CI: 0.56 ~ 0.76)、0.95(95% CI: 0.91 ~ 0.98)。

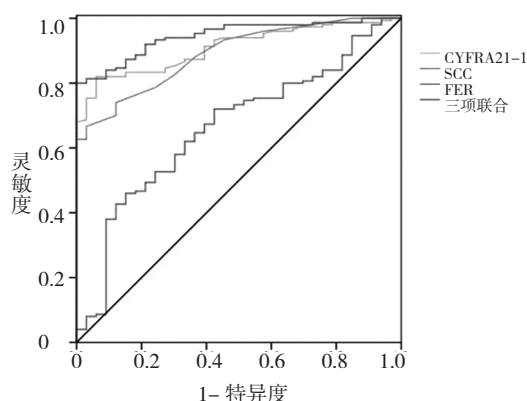


图1 CYFRA21-1、SCC、FER及三种标志物联合预测值诊断肺鳞癌的ROC曲线

3 讨论

肿瘤标志物是肿瘤细胞在增生过程中分泌并释放到血液或体液中,反映肿瘤存在生长的一类物质。由于肿瘤标志物的检测无创、方便、可多次重复检测,因此其在恶性肿瘤的早期诊断、复发监测中的应用价值已受到广泛重视。目前单一肿瘤标志物对肺鳞癌的诊断价值有限,因此倾向于多种肿瘤标志物联合检测,已提高对肺鳞癌的诊断效能,从而达到对肺鳞癌患者早期诊断的目的。

CYFRA21-1为细胞角蛋白19的片段,存在于单层和复层上皮肿瘤细胞的胞质中。当肿瘤细胞坏死和溶解时,细胞角蛋白19的可溶性片段(即CYFRA21-1)释放入血,导致血清中含量升高。文献报道,CYFRA21-1在非小细胞肺癌中的含量高于小细胞肺癌,尤其对肺鳞癌的特异度高^[4,5]。SCC是分子量为48 000的糖蛋白,1977年由Kato等首先从人鳞状细胞癌组织中分离出来。国内外研究表明,SCC可用于肺癌尤其是肺鳞癌的早期诊断、病情评估、治疗效果及监测复发等,是目前国内外最常见的鳞状细胞癌的监测指标^[6,7]。FER是人体铁缺乏的最灵敏指标,近年来的研究指出恶性肿瘤细胞合成FER量增加^[8,9],因此,FER也可作为恶性肿瘤的标志物之一。许多致癌理化因素可直接或间接干扰人体铁代谢,使铁排出减少,积蓄增加,在临床上结合其他检查,对肺癌诊断有较好的应用价值。

本次研究结果显示,肺鳞癌患者血清CYFRA21-1、SCC和FER水平明显高于肺良性疾病组(P 均 <0.05),提示这三种肿瘤标志物的检测可用于肺鳞癌的诊断。随着肿瘤分期越晚,CYFRA21-1和SCC的血清水平越高(P 均 <0.05),提示CYFRA21-1和SCC的血清水平可反映肺鳞癌患者的病情严重程度。本次研

究采用ROC工作曲线来评价各肿瘤指标的诊断效能。一般认为一个诊断实验,AUC介于0.5和0.7之间表示检查手段的诊断效率较低;若AUC介于0.7和0.9之间,则表明检查手段具有中等诊断效率;若AUC大于0.9则表明检查手段具有较高的诊断效率^[10]。本次研究显示单独检测CYFRA21-1的AUC(0.91)最大,表明该肿瘤指标具有较高的诊断效率;SCC的AUC(0.89)显示了该指标中等的诊断效率;FER的AUC(0.66)说明FER鉴别良恶性肺疾病的效能较低;所以就单一肿瘤标志物鉴别良恶性肺病能力而言,CYFRA21-1要优于其他两种肿瘤标志物。三种联合肿瘤标志物的AUC(0.95)比三项中任何单一指标的AUC都大,显示出了非常高的诊断效率。总之,血清CYFRA21-1、SCC和FER是肺鳞癌相对理想的标志物,联合检测可提高对肺鳞癌的诊断效能。

参考文献

- 1 Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA:Cancer J Clin,2016,66(2):115.
- 2 马丽,张树才. 分子靶向治疗在肺鳞癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2013,16(12):57-61.
- 3 Wood DE. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines for lung cancer screening[J]. Thoracic Surgery Clinics,2015,25(2):185.
- 4 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.
- 5 王群慧,郑华,胡范彬,等. 伴有EGFR突变的非小细胞肺癌血清CYFRA21-1和CEA水平与EGFR-TKIs的疗效关系[J]. 中国肺癌杂志,2016,19(8):550-558.
- 6 陈巧巧,孙一奎,王峰. 联合检测外周血游离LUNxmRNA、SCC和 β 2-MG对非小细胞肺癌的早期诊断价值[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(5):720-721.
- 7 Chen F,Wang XY,Han XH,et al. Diagnostic value of Cyfra21-1,SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(7):11295-11300.
- 8 杜金龙,吴卫华,武强. 肿瘤标志物蛋白芯片用于肿瘤筛查的实用性研究[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(20):2833-2835.
- 9 杨洋. 血清铁蛋白和癌胚抗原在肺癌化疗前后的变化及其相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2013,21(11):59-60.
- 10 孙洁,孟祥军. 血清CA199、CEA、CA125、CA724联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2014,(12):1936-1939.

(收稿日期 2017-05-31)

(本文编辑 蔡华波)