

· 临床研究 ·

多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统对非小细胞肺癌的诊断及组织分型的临床研究

黄穹铭¹, 葛明建^{1△}, 罗 鹏²

(重庆医科大学附属第一医院:1. 胸心外科;2. 检验科 400016)

摘要:目的 探讨多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统对非小细胞肺癌的诊断及组织分型的价值。方法 对 70 例非小细胞肺癌和 30 例肺部良性病变患者的血清肿瘤标志物检测结果及临床资料进行回顾性研究。结果 蛋白芯片检测系统检测的各项指标灵敏度:癌胚抗原(CEA)为 32.86%, 癌抗原 125(CA125)为 32.86%, 癌抗原 242(CA242)为 12.86%, 糖链抗原 19-9(CA19-9)为 12.86%, 癌抗原 15-3(CA15-3)为 8.57%, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)为 0%, 铁蛋白为 22.86%, β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)为 2.86%, 甲胎蛋白(AFP)为 2.86%, 游离前列腺特异性抗原(F-PSA)为 5.71%, 前列腺特异性抗原(PSA)为 4.29%, 生长激素(HGH)为 0%。特异度:CEA 为 93.33%, CA125 为 90.00%, CA242 为 96.67%, CA19-9 为 96.67%, CA15-3 为 96.67%, NSE 为 100%, 铁蛋白为 90.00%, β -HCG 为 100%, AFP 为 100%, F-PSA 为 96.67%, PSA 为 96.67%, HGH 为 100%。将与非小细胞肺癌相关的 CEA、CA125、CA242、CA19-9、CA15-3、NSE、铁蛋白等 7 项指标中任 1 项阳性判别为联合阳性的灵敏度为 60.00%, 特异度为 76.67%。非小细胞肺癌组 CEA、CA125 指标阳性率明显高于良性病变组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余指标阳性率两组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在组织分型中, 腺癌组 CEA、CA15-3 阳性率明显高于鳞癌组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余指标阳性率两组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 蛋白芯片检测系统检测血清肿瘤标志物有助于非小细胞肺癌的诊断及组织分型。

关键词:肺肿瘤;非小细胞;肿瘤标志物;蛋白芯片;诊断;分型

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.046

中图分类号:R734.1;R730.43

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)15-2045-02

Value of multi-tumor markers protein biochip detective system in diagnosis and typing of non-small cell lung cancer

HUANG Qiao-ming¹, GE Ming-jian¹, LUO Peng²

(1. Department of Thoracic Surgery; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the value of multi-tumor markers protein biochip detective system in diagnosis and typing of non-small cell lung cancer. **Methods** The results detected by protein biochip as well as the clinical informations of 70 patients with non-small cell lung cancer and 30 patients with pulmonary benign disease were analyzed retrospectively. **Results** The sensitivity of each tumor marker was 32.86% for Carcinoembryonic Antigen(CEA), 32.86% for Cancer Antigen 125(CA125), 12.86% for Carbohydrate Antigen 242(CA242), 12.86% for Carbohydrate Antigen 19-9(CA19-9), 8.57% for Cancer Antigen 15-3(CA15-3), 0% for Neuron Specific Enolase(NSE), 22.86% for Ferritin, 2.86% for β -Human Chorionic Gonadotropin(β -HCG), 2.86% for Alpha-Fetoprotein(AFP), 5.71% for Free-Prostate Specific Antigen(F-PSA), 4.29% for Prostate Specific Antigen(PSA), 0% for Human Growth Hormone(HGH), respectively. The specificity of each tumor marker was 93.33% for CEA, 90.00% for CA125, 96.67% for CA242, 96.67% for CA19-9, 96.67% for CA15-3, 100% for NSE, 90.00% for Ferritin, 100% for β -HCG, 100% for AFP, 96.67% for F-PSA, 96.67% for PSA, 100% for HGH, respectively. Supposed anyone of the 7 markers(CEA, CA125, CA242, CA19-9, CA15-3, NSE, Ferritin) which were related to non-small cell lung cancer positived as combined positive, the sensitivity was 60.00%, and the specificity was 76.67%. There were statistical significances in positive rate of CEA and CA125 between non-small cell lung cancer and pulmonary benign disease group($P < 0.05$), there were not statistical significances in positive rate of other tumor makers between the two groups. There were statistical significances in positive rate of CEA and CA15-3 between adenocarcinoma and squamous carcinoma groups($P < 0.05$), there were not statistical significances in positive rate of other tumor makers between the two groups. **Conclusion** Multi-tumor markers detected by protein biochip are helpful for diagnosing and typing of non-small cell lung cancer.

Key words: lung neoplasms; non-small cell; tumor markers; protein biochip; diagnosis, type

对本院胸心外科 2008 年 1 月至 2009 年 4 月住院手术治疗的 70 例非小细胞肺癌及 30 例肺部良性病变患者的多肿瘤标志物蛋白芯片检测结果及临床资料进行回顾性分析, 探讨各血清肿瘤标志物对非小细胞肺癌的诊断及组织分型的意义, 现

报道如下。

1 临床资料

1.1 研究对象 非小细胞肺癌组 70 例, 其中男 49 例, 女 21 例; 年龄 34~80 岁, 中位 59 岁; 腺癌 25 例, 鳞癌 45 例。肺部

[△] 通讯作者, 电话: 13101312898; E-mail: mingjian_ge@hotmail.com。

良性病变组 30 例,其中男 15 例,女 15 例;年龄 18~61 岁,中位 45 岁;肺结核 20 例,炎性假瘤 5 例,硬化性血管瘤 3 例,黏液腺瘤 2 例。所有患者均经组织学检查确诊。

1.2 检测方法

1.2.1 血清标本收集 抽取空腹静脉血 2 mL,离心后收集无溶血的血清标本。血清分装后置 4℃ 冰箱保存,5 d 内检测,测试前平衡至室温。按蛋白芯片检测仪说明书测定血清中肿瘤标志物浓度。

1.2.2 仪器与试剂 采用浙江湖州数康生物科技有限公司生产的 C-12 型肿瘤诊断用蛋白芯片试剂盒和 HD-2001A 生物芯片检测仪。

1.2.3 评价方法与标准 蛋白芯片检测的 12 种肿瘤标志物及其阈值分别为糖链抗原 19-9(CA19-9)35 u/mL,神经元特异性烯醇化酶(NSE)13 ng/mL,癌胚抗原(CEA)5 ng/mL,癌抗原 242(CA242)20 u/mL,铁蛋白 219 ng/mL(女)、322 ng/mL(男),β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)3 mIU/mL,甲胎蛋白(AFP)20 ng/mL,游离前列腺特异性抗原(F-PSA)1 ng/mL,前列腺特异性抗原(PSA)5 ng/mL,癌抗原 125(CA125)35 u/mL,生长激素(HGH)7.5 ng/mL,癌抗原 15-3(CA15-3)35 u/mL。超过临界值者为阳性,在正常参考值范围内者为阴性。

1.3 统计学方法 使用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非小细胞肺癌组和良性病变组各检测指标比较 各检测指标中只有 CEA、CA125 阳性率在非小细胞肺癌组明显高于良性病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标阳性率两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 非小细胞肺癌组和良性病变组各检测指标比较[n(%)]

检测指标	非小细胞肺癌组(n=70)	良性病变组(n=30)
CA19-9	9(12.86)	1(3.33)
NSE	0	0
CEA	23(32.86)	2(6.67)
CA242	9(12.86)	1(3.33)
铁蛋白	16(22.86)	3(10.00)
β-HCG	2(2.86)	0
AFP	2(2.86)	0
F-PSA	4(5.71)	1(3.33)
PSA	3(4.29)	1(3.33)
CA125	23(32.86)	3(10.00)
HGH	0	0
CA15-3	6(8.57)	1(3.33)

2.2 腺癌组和鳞癌组各检测指标比较 各检测指标中只有 CEA、CA15-3 阳性率在腺癌组明显高于鳞癌组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其他指标阳性率两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 联合与单项检测指标比较 将与非小细胞肺癌相关的 CEA、CA125、CA242、CA19-9、CA15-3、NSE、铁蛋白等 7 项指标中任 1 项阳性判为联合检测阳性,非小细胞肺癌组 70 例

中联合检测阳性 42 例,良性病变组 30 例中联合检测阳性 7 例,计算联合检测和单项检测阳性率最高的肿瘤标志物 CEA 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及诊断准确率见表 3。将 7 项联合检测指标与单项检测指标 CEA 进行阳性率比较,联合检测指标阳性率明显高于单项指标 CEA 阳性率($P < 0.01$)。

表 2 腺癌组和鳞癌组各检测指标比较[n(%)]

检测指标	腺癌组(n=25)	鳞癌组(n=45)
CA19-9	5(20.00)	4(8.89)
NSE	0	0
CEA	13(52.00)	10(22.22)
CA242	6(24.00)	3(6.67)
铁蛋白	6(24.00)	10(22.22)
β-HCG	0	2(4.44)
AFP	2(8.00)	0
F-PSA	1(4.00)	3(6.67)
PSA	1(4.00)	2(4.44)
CA125	10(40.00)	13(28.89)
HGH	0	0
CA15-3	5(20.00)	1(2.22)

表 3 多肿瘤标志物联合判别与单项指标 CEA 的比较(%)

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确率
联合检测	60.00	76.67	85.71	37.70	65.00
CEA 单项检测	32.86	93.33	92.00	37.33	51.00

3 讨论

对非小细胞肺癌患者获取病理学诊断较为困难,主要原因为纤维支气管镜对周围型肺癌的敏感度不高以及肺具有较大活动度,肺穿刺活检难以精确定位以及肿瘤为非周围型时肺穿所致气胸、出血等风险^[1]。这时检测患者血清肿瘤标志物水平能有利于对非小细胞肺癌的辅助诊断。本研究利用多肿瘤血清标志物联合检测判别,能明显提高检测敏感度,为非小细胞肺癌的临床诊断提供更高的参考价值。在进行肿瘤筛查时,可以多项指标进行联合判别,增加敏感度,降低漏诊率。对于判断为假阳性时,可以选择特异度更高的单项指标进行判别,本研究结果显示,所得各项指标特异度均在 90% 以上,特异度较高。

本研究发现,蛋白芯片检测的非小细胞肺癌患者各肿瘤标志物以 CEA 阳性率最高,非小细胞肺癌组和良性病变组各指标阳性率比较中,只有 CEA、CA125 阳性率在两组间差异有统计学意义,说明并非每项指标都对非小细胞肺癌的诊断有统计学意义,尚有部分肺部良性病变者也为阳性,表明选择 CEA、CA125 诊断非小细胞肺癌敏感度会更高。在腺、鳞癌分型中,也只有 CEA、CA15-3 阳性率差异有统计学意义,因此在选取指标进行腺、鳞分型时,选择 CEA、CA15-3 更有意义。本研究所测得各指标的阳性率与有关报道结果相近^[2-3]。

近年来随着对肺癌生物学行为的深入研究,已经发现血清中多种抗原水平与肺癌及其病理分型密切相(下转第 2048 页)

了 1 个位于腋后线的主操作孔。不可否认,该操作模式具备以下优点:(1)操作器械可从不同孔径进入,避免操作器械之间的干扰,易于暴露;(2)电刀产生的烟雾可从其中 1 个孔顺利排出;(3)在出血情况下,更有利于用吸引器与其他器械配合止血;(4)对于胸腔粘连较重的患者,该方式更为安全。但是腋后线操作孔同样存在其弊端:(1)由于胸后壁肌肉层次多、血供丰富,容易出血且出血后止血时间较长;(2)由于胸后壁神经肌肉原因,患者术后常感疼痛明显,且有感觉异常和运动轻度障碍^[2]。

显然,病例的选择对于决定使用传统 2 个操作孔的胸腔镜手术或者单操作孔胸腔镜手术尤为重要。2008 年 9 月至 2009 年 12 月作者采用单操作孔胸腔镜手术治疗自发性气胸 42 例。结果显示,自发性气胸是单操作孔胸腔镜治疗的最佳适应证之一。

总之,单操作孔胸腔镜手术治疗自发性气胸并不会增加手术难度,手术疗效好,可以减少患者痛苦,伤口外观更加美观,具有临床应用价值。

参考文献:

- [1] Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(2):726.
- [1] Treasure T. Minimal access surgery for pneumothorax [J]. *Lancet*, 2007, 370(9584):294.
- [2] Valeria S, Andrea S, Armando S. Uniportal video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax: clinical and economic analysis in comparison to the traditional approach[J]. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2008, 7:63.
- [3] 张沛,李强,张诚,等. 胸腔镜下胸交感神经链切断术治疗

手汗症的临床研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 38(3): 779.

- [4] 王琦. 电视胸腔镜辅助下小切口治疗自发性气胸[J]. *重庆医学*, 2009, 38(3):325.
- [5] 谢晓勇,吴文森,龙驹. 电视胸腔镜在胸外伤治疗中的应用(附 29 例报道)[J]. *广西医学*, 2008, 30(1):35.
- [6] Rocco G, Brunelli A, Jutley R, et al. Uniportal VATS for mediastinal nodal diagnosis and staging[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2006, 5(4):430.
- [7] Liu L, Che G, Pu Q, et al. A new concept of endoscopic lung cancer resection: Single-direction thoracoscopic lobectomy[J]. *Surg Oncol*, 2010, 19(2):e71.
- [8] 范盛浩,葛明建. 电视胸腔镜肺叶切除术在治疗原发性肺癌中的价值[J]. *重庆医学*, 2009, 38(15):1963.
- [9] 葛孝忠,郑和平,刘德荣,等. 电视胸腔镜治疗普胸疾病 42 例体会[J]. *海南医学*, 2005, 16(1):21.
- [10] Luketich J, AlveloRivera M, Buenaventura P, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients [J]. *Ann Surg*, 2003, 238:486.
- [11] GenziaIlo M, Oz Mc, Kohmoo T, et al. Totally endoscopic atrial septal defect repair with robotic assistance[J]. *Circulation*, 2003, 108(Suppl 1):S191.
- [12] 程云阁,蔡振杰,俞世强,等. 电视胸腔镜下修补房间隔缺损 1 例[J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(7):202.
- [13] 吴小波,李明秋. 电视胸腔镜技术治疗自发性气胸[J]. *当代医学*, 2009, 15(28):61.
- [14] 王辉斌,张振立,沈晖,等. 胸腔镜手术治疗自发性气胸 36 例临床分析[J]. *临床医药实践*, 2009, 9(18):677.

(收稿日期:2010-01-09 修回日期:2010-01-28)

(上接第 2046 页)

关,且敏感度和特异度均高,其中包括 CEA、CA125、细胞角蛋白片段 19(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、鳞状上皮癌抗原(SCC)^[4-6]等,而且其水平升高往往早于影像学、内镜检查,因此通过检测血清中一系列抗原浓度有助于肺癌及其组织分型的早期诊断^[7]。本研究以及有关研究均发现此蛋白芯片检测系统存在多个指标对于非小细胞肺癌患者的阳性率偏低^[8-9],而有些敏感度高的指标未包括在内(如 CYFRA21-1^[10]、VEGF、SCC 等),这是此蛋白芯片检测系统存在的缺陷,但此系统一次测得的肿瘤标志物多,可作为各肿瘤的筛查检验方法。通过本次回顾性研究多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统测定血清 12 种肿瘤标志物水平,对理解和合理运用蛋白芯片检测系统测定血清肿瘤标志物水平、辅助非小细胞肺癌的诊断及组织分型有重要的指导意义。

参考文献:

- [1] 郭会芹,张智慧,曹箭,等. 痰和纤维支气管镜刷片细胞学检查在肺癌诊断中的意义[J]. *实用癌症杂志*, 2009, 24(1):57.
- [2] 李梦侠,王东,李增鹏,等. 血清多肿瘤标志物判别方程建立及其对肺癌诊断及分类意义[J]. *重庆医学*, 2007, 36(19):1926.
- [3] 何启平,甘平,吴秀林,等. 血清肿瘤标志物联合对肺癌的

诊断价值[J]. *重庆医学*, 2004, 33(7):1039.

- [4] 钱晓萍,刘宝瑞,刘新姿,等. 非小细胞肺癌血清 VEGF 与 CA125、CEA、Cyfra21-1 的相关性及临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(2):94.
- [5] 贾静,马洪杰,张健鹏,等. 5 种血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(10):1695.
- [6] 陈敬,陈正堂,邹岚,等. 非小细胞肺癌患者外周血 VEGF、CK19mRNA、CEA 和 TSGF 联合检测的意义[J]. *重庆医学*, 2004, 33(7):997.
- [7] Dacic. Molecular profiling of lung carcinoma, identifying clinically useful tumor markers for diagnosis and prognosis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2007, 7:77.
- [8] 李晓莹,王东,王正波,等. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在肺癌诊断中的应用价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 16(9):1538.
- [9] 谢贤和,陈岩菊,梁荣,等. 肿瘤标志物联合检测在多种肿瘤中的临床价值[J]. *海南医学*, 2007, 18(5):23.
- [10] 班副植,农世泽,黄承乐,等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. *海南医学*, 2009, 20(6):127.

(收稿日期:2009-08-27 修回日期:2010-01-11)