

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.35.016

YKL-40 和 CEA 在恶性胸腔积液诊断中的应用价值*

张德建^{1,2}, 孙耕耘^{1△}

(1. 安徽医科大学第一附属医院呼吸内科, 合肥 230022; 2. 安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科, 合肥 238000)

[摘要] **目的** 探讨 YKL-40 和癌胚抗原(CEA)在恶性胸腔积液(MPE)诊断中的应用价值。**方法** 收集 2013 年 11 月至 2014 年 11 月住院的良性胸腔积液患者 45 例、MPE 患者 52 例, ELISA 法检测 YKL-40, 全自动电化学发光免疫分析法检测 CEA。比较两组患者间 YKL-40 和 CEA 水平差异, 以及 YKL-40 与 MPE 临床病理的相关性, 并用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)比较 2 项指标在 MPE 诊断中的差异。**结果** MPE 中 YKL-40 平均水平为(189.5±147.0)ng/mL, 明显高于良性胸腔积液组, 差异有统计学意义($P<0.05$); YKL-40 升高与肿瘤类型和有淋巴结转移有关($P<0.05$), 而与性别、年龄、肿瘤分化程度无关($P>0.05$)。YKL-40 诊断 MPE 的灵敏度和特异度分别为 80.9% 和 51.2%, 低于 CEA 的 83.1% 和 74.6%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。当二者联用时, 灵敏度和特异度可达 90.6% 和 88.2%。**结论** YKL-40 在 MPE 诊断中有一定临床应用价值, 其升高提示腺癌或进展期癌可能性大, 但灵敏度和特异度低于 CEA, 二者联合检测可提高诊断准确性。

[关键词] 癌胚抗原; 胸腔积液, 恶性; 肿瘤标记物; YKL-40**[中图分类号]** R734.2; R561.3; R392.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)35-4950-03

The diagnostic value of YKL-40 and CEA in malignant pleural effusion*

Zhang Dejian^{1,2}, Sun Gengyun^{1△}

(1. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 238000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of YKL-40 and CEA in malignant pleural effusion. **Methods** There were 45 cases of benign pleural effusion and 52 patients with malignant pleural effusion in this study from November 2013 to November 2014. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method were carried out to detect the concentration of YKL-40 and CEA respectively. The differences of the two groups of patients between YKL-40 and CEA levels were compared, and the correlation between YKL-40 and clinical pathology of malignant pleural effusion were analyzed. In addition, the receiver-operating characteristic curve (ROC curve) was used to compare the diagnostic value between YKL-40 and CEA. **Results** The average value of YKL-40 in malignant pleural effusion was (189.5±147.0)ng/mL, and significantly higher than in benign pleural effusion group ($P<0.05$). The elevated level of YKL-40 was related to tumor types and lymphatic metastasis ($P<0.05$), but it had no correlation with the gender, age and degree of tumor differentiation ($P>0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity of YKL-40 was 80.9% and 51.2%, which was lower than CEA (83.1% and 74.6%) ($P<0.05$). However, the sensitivity and specificity was 90.6% and 88.2% when combined the two biomarkers together. **Conclusion** YKL-40 have a certain clinical diagnostic value in malignant pleural effusion, it indicate to adenocarcinoma or advanced cancer when the level of YKL-40 rised. Since the sensitivity and specificity is lower than traditional biomarker of CEA, we should combine with the other tumor markers to improve the diagnostic accuracy.

[Key words] carcinoembryonic antigen; pleural effusion, malignant; tumor marker; YKL-40

YKL-40 又称人软骨糖蛋白-39 (human cartilage glycoprotein-39), 是由 Johansen 等^[1]发现的一种壳质酶家族的分泌型糖蛋白, 主要参与细胞外基质的降解和血管形成, 也与肿瘤生长、浸润和转移相关, 是一种反映肿瘤生长和凋亡抑制的标记物^[2]。国内外研究主要集中在 YKL-40 升高在大肠癌、肝癌、卵巢癌以及乳腺癌^[3-6]等实体肿瘤筛查和预后评估中的价值, 也有研究表明血清中 YKL-40 水平影响肺癌患者的中位生存时间, 是发生转移肺癌患者的独立预后因素^[7-8], 而在胸腔积液

良恶性鉴别诊断中的应用研究尚未见报道。癌胚抗原(CEA)是反映腺上皮来源肿瘤的传统标记物。本研究旨在分析 YKL-40 水平在良性和恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 中的差异, 并与 CEA 比较, 探讨其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 11 月至 2014 年 11 月间安徽医科大学附属巢湖医院呼吸内科及肿瘤内科收治胸腔积液患者 97 例, 其中, 良性 45 例, 男 21 例, 女 24 例, 年龄 35~78 岁, 平

* 基金项目: 2012 年国家临床重点专科建设基金项目(卫医办政函[2012]649 号)。作者简介: 张德建(1978-), 主治医师, 本科, 主要从事临床呼吸内科研究。△ 通讯作者, Tel: 13966673211; E-mail: sungengyun@tom.com。

均 62.8 岁;MPE 患者 52 例,男 29 例,女 23 例,年龄 39~80 岁,平均 58.3 岁。45 例良性胸腔积液患者中结核性 33 例,肺炎旁积液 6 例,低蛋白血症 4 例,心功能衰竭 2 例。52 例 MPE 患者均源于原发性支气管肺癌,其中,腺癌 36 例,鳞癌 5 例,小细胞型肺癌 4 例,其他不能明确的病理分型 7 例。有淋巴结转移者 35 例,无淋巴结转移者 17 例。恶性胸腔积液诊断标准:(1)经安徽医科大学附属巢湖医院或外院纤维支气管镜、肺穿刺检查诊断为肺癌、相关胸腔积液检测及胸腔积液细胞学检测出癌细胞诊断;(2)结合临床诊断。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者入院后取首次抽胸腔积液 5 mL,装于试验管内,3 000 r/min 高速离心 10 min,分别取上清液 1.5 mL 分装 2 管,一管置于 -20 °C 冰箱内保存,统一检测,一管立即送检测 CEA。上述步骤均于标本收集后 30 min 内完成。

1.2.2 实验检测 YKL-40 采用 ELISA 法测定,兔抗人 YKL-40 多克隆抗体试剂盒购自上海蓝基生物有限公司,按试剂说明书操作。根据标本吸光度绘制标准曲线并转化为 YKL-40 浓度。CEA 采用罗氏 cobasE601 全自动电化学发光免疫分析法检测。YKL-40 升高临界值由受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定,即对应 Youden 指数(灵敏度+特异度-1)最大值时的浓度,CEA>5 ng/mL 即为升高。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件对数据进行分析处理。YKL-40 浓度经 Shapiro-wilk 检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本 *t* 检验分析两组间差异;CEA 为偏态分布资料,以中位数(四分位数间距)表示,采取 Wilconxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胸腔积液 YKL-40 和 CEA 水平比较 MPE 组 YKL-40 和 CEA 水平明显高于良性组,两组间比较差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者 YKL-40 和 CEA 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	良性胸腔积液组 (n=45)	MPE 组 (n=52)	<i>t/z</i>	<i>P</i>
YKL-40(ng/mL)	114.3±60.9	189.5±147.0	5.496	0.021
CEA(ng/mL)	2.809(3.856,6.264)	7.73(5.239,11.701)	-4.196	<0.01

2.2 YKL-40、CEA 与肿瘤临床病理的关系 不同肿瘤类型、有无淋巴结转移的患者间 YKL-40 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而 YKL-40 与性别、年龄、肿瘤分化程度无关($P > 0.05$);CEA 升高与肿瘤病理类型有关($P < 0.05$),而在其他临床特点无关($P > 0.05$),见表 2。

2.3 YKL-40、CEA 在胸腔积液鉴别中的价值 以 MPE 为标准划定 YKL-40 和 CEA 2 项指标的 ROC 曲线,结果显示,

YKL-40 的曲线下面积(AUC) = 0.708,95%CI: 0.603~0.812;CEA 诊断 MPE AUC=0.748,95%CI: 0.651~0.845。2 项指标 AUC 均>0.7,具有较准确诊断价值,AUC 间比较差异无统计学意义($Z=3.74, P=0.12$)。当 YKL-40 取值 103.6 ng/mL(Cut-off)时,对应 ROC 曲线上的 Youden 指数,此时诊断 MPE 的灵敏度和特异度最高,分别为 80.9%和 51.2%。而 CEA 诊断灵敏度和特异度为 83.1%和 74.6%,均高于 YKL-40,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。当 YKL-40 联合 CEA 时,灵敏度和特异度得到进一步提高,分别为 90.6%和 88.2%,优于 YKL-40 和 CEA 单独运用时的诊断价值($P < 0.05$),见图 1 和表 3。

表 2 不同临床特点患者 YKL-40、CEA 水平比较

影响因素	YKL-40				CEA			
	阳性 (n)	阴性 (n)	χ^2	<i>P</i>	阳性 (n)	阴性 (n)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.174	0.667			0.162	0.281
≥60	22	9			26	5		
<60	16	5			15	6		
性别			0.015	0.904			0.350	0.554
男	21	8			22	7		
女	17	6			19	4		
分化程度			0.631	0.729			0.049	0.976
高	9	4			10	3		
中	10	4			11	3		
低	15	10			20	5		
病理类型			18.291	0.000			17.207	0.001
腺癌	33	3			34	2		
鳞癌	1	4			2	3		
小细胞癌	2	2			2	2		
其他	2	5			3	4		
淋巴结转移			5.205	0.023			0.086	0.770
有	29	6			28	7		
无	9	8			13	4		

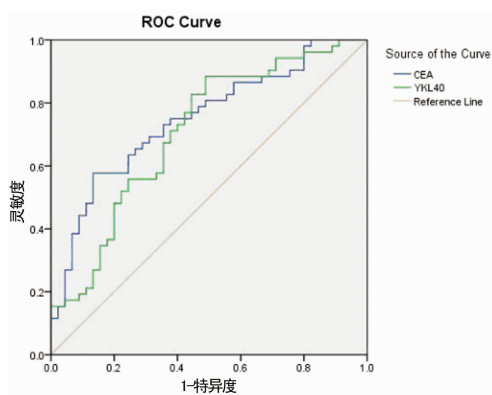


图 1 YKL-40、CEA 的 ROC 曲线

表 3 YKL-40、CEA 诊断恶性胸腔积液的价值差异

标记物	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比
YKL-40	80.9	51.2	84.20	78.57	2.13	0.71
CEA	83.1	74.6	90.24	81.82	2.36	0.58

3 讨论

YKL-40 是哺乳动物 18 糖蛋白家族中的成员之一,最早

发现在人骨肉瘤细胞株 MG63 中大量分泌,故又称为人软骨糖蛋白-39。其编码基因位于染色体 1q31-q32 区域,是具有一

段 10 个外显子,长约 8 kb,共 7 948 个碱基配对的 DNA 片段^[9]。由于 YKL-40 蛋白的 3 个氨基酸残基存在谷氨酸与亮氨酸之间的突变,使其不具备 18 糖蛋白家族壳质酶的活性。国内外研究显示,YKL-40 在恶性肿瘤细胞变异、生长增殖、向周围间质浸润以及血管形成和基质重塑等方面扮演重要角色,是参与肿瘤发生、发展、凋亡抑制的基因之一^[10-11]。研究表明,多种恶性肿瘤组织和患者外周血清 YKL-40 表达升高,尤其在子宫内膜癌、肾癌、大肠癌、乳腺癌等。YKL-40 升高是大肠癌预后不良的独立危险因素,且化学治疗前 YKL-40 高表达人群在应用一线化学治疗药物时灵敏度较差^[12]。另外,多项对于 YKL-40 在早期子宫内膜癌筛查中的报道显示,YKL-40 与传统标记物 CA125 的敏感度和特异度无明显差异,并指出 YKL-40 是潜在的肿瘤标记物^[13-14]。

当前,对于 YKL-40 在 MPE 中诊断的报道极少。Kim 等^[15]研究指出,渗出性胸腔积液中 YKL-40 浓度高于漏出性,诊断灵敏度优于 CRP 和细胞角质蛋白(CYFRA 21-1),但在结核性胸腔积液诊断时特异度不及腺苷脱氨酶(ADA)。该研究未纳入传统肿瘤标记物,亦未对渗出性胸腔积液中良、恶性来源的 YKL-40 水平进行分析。故作者在此基础上,进一步深入研究,探讨 YKL-40 在胸腔积液良恶性诊断中的价值。

本研究显示,MPE 中 YKL-40 平均水平为(189.5 ± 147.0)ng/mL,明显高于良性胸腔积液组,与实体肿瘤中 YKL-40 高表达的特征基本一致。作者进一步分析发现,YKL-40 升高与不同肿瘤类型以及有无淋巴结转移有关,其中,腺癌以及伴有淋巴结转移的患者水平升高更加明显,这与杨国奋等^[16]关于 YKL-40 与卵巢癌临床病理特点的报道类似,证实其可能参与腺上皮来源恶性肿瘤的浸润生长和侵袭转移。但本研究中所有 MPE 均来源于原发性支气管肺癌,其他部位如胸膜、纵膈内肿瘤所致的胸腔积液中 YKL-40 浓度是否升高尚需进一步研究。

众所周知,CEA 是临床常用的肿瘤标记物,本研究显示,5.0 ng/mL 作为 CEA 升高的临界值时,诊断 MPE 的灵敏度和特异度分别达 83.1% 和 74.6%,ROC 曲线中 AUC=0.748,95%CI(0.651~0.845)。同样,以 MPE 为标准划定 YKL-40 诊断的 ROC 曲线,当 YKL-40 取值 103.6 ng/mL 时,灵敏度和特异度最高,分别为 80.9% 和 51.2%,AUC=0.708,95%CI(0.603~0.812)。2 项指标的 AUC 均 > 0.7,提示诊断 MPE 准确性较高,AUC 间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。但是,CEA 诊断灵敏度和特异度均高于 YKL-40,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 CEA 单独运用时较 YKL-40 更加可靠。为进一步提高 MPE 诊断准确性,本研究将 CEA 和 YKL-40 联合应用,统计发现,灵敏度和特异度得到进一步提高,分别为 90.6% 和 88.2%,优于 YKL-40 和 CEA 单独运用时的诊断价值($P < 0.05$)。

综上所述,YKL-40 对 MPE 有较高诊断价值,YKL-40 升高提示肺腺癌或进展期恶性肿瘤可能,但由于其灵敏度和特异度不及传统肿瘤标记物 CEA,故临床上不宜单独检测,建议 YKL-40 联合 CEA 检测时以便获得更高的准确性。

参考文献

[1] Johansen JS,Williamson MK,Rice JS,et al. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture [J]. *J Bone Miner Res*,1992,7(5):501-512.

[2] Francescone R,Ngernyuan N,Yan W,et al. Tumor-derived mural-like cells coordinate with endothelial cells;

role of YKL-40 in mural cell-mediated angiogenesis[J]. *Oncogene*,2014,33(16):2110-2122.

[3] Xu CH,Yu LK,Hao KK. Serum YKL-40 level is associated with the chemotherapy response and prognosis of patients with small cell lung cancer[J]. *PLoS One*,2014,9(5):e96384.

[4] 王鑫,王东文,郝海龙. YKL-40 与前列腺癌临床分期、病理分级的相关性研究[J]. *中华临床医师杂志:电子版*,2013,7(11):4713-4716.

[5] 叶辉铭,林永志,刘莉莉,等. 结直肠癌患者血浆 YKL-40 和 CEA 联合检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*,2011,32(3):317-319.

[6] Fan JT,Si XH,Liao Y,et al. The diagnostic and prognostic value of serum YKL-40 in endometrial cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2013,287(1):111-115.

[7] Choi IK,Kim YH,Kim JS,et al. High serum YKL-40 is a poor prognostic marker in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Acta Oncol*,2010,49(6):861-864.

[8] Thom I,Andritzky B,Schuch G,et al. Elevated pretreatment serum concentration of YKL-40-An Independent prognostic biomarker for poor survival in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer[J]. *Cancer*,2010,116(17):4114-4121.

[9] Rehli M,Krause SW,Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation[J]. *Genomics*,1997,43(2):221-225.

[10] Lee IA,Kamba A,Low D,et al. Novel methylxanthine derivative-mediated anti-inflammatory effects in inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(5):1127-1138.

[11] 尚倩,赵淑萍. YKL-40 和 VEGF 在上皮性卵巢癌组织中的表达及其临床意义[J]. *泰山医学院学报*,2014,35(3):171-173.

[12] Tarpgaard LS,Guren TK,Glimelius B,et al. Plasma YKL-40 in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line oxaliplatin-based regimen with or without cetuximab: RESULTS from the Nordic VII Study[J]. *PLoS One*,2014,9(2):e87746.

[13] Fan JT,Li MJ,Shen P,et al. Serum and tissue level of YKL-40 in endometrial cancer[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*,2014,35(3):304-308.

[14] 王海燕. 血清及组织 YKL-40、IGF、SA 与子宫内膜癌的关系[J]. *海南医学院学报*,2014,20(11):1574-1576.

[15] Kim HR,Jun CD,Lee KS,et al. Levels of YKL-40 in pleural effusions and blood from patients with pulmonary or pleural disease[J]. *Cytokine*,2012,58(3):336-343.

[16] 杨国奋,蔡鹏宇,李晓明,等. 上皮性卵巢癌组织中 YKL-40 蛋白的表达及其临床意义[J]. *癌症*,2009,28(2):173-177.