论著

文章编号:1000-5404(2008)01-0078-03

支气管肺泡灌洗液和血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值

邓丽平,董 文,杜艳萍,江兴堂 (厦门大学附属中山医院呼吸内科,福建 厦门 361004)

摘 要:目的 探讨支气管肺泡灌洗液和血清中肿瘤标志物,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角质蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、神经元烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在肺癌早期诊断中的临床价值。方法 采用电化学发光法测定70例肺癌住院患者及40例肺部良性疾病患者支气管肺泡灌洗液和血清中CEA、NSE、CYFRA21-1水平。结果 肺癌患者支气管肺泡灌洗液和血清3项肿瘤标志物平均含量均高于肺部良性疾病患者($P<0.01$)。支气管肺泡灌洗液中3种标志物的含量明显高于血清中的含量($P<0.05$)。联合检测两项及3项阳性者均使支气管肺泡灌洗液和血清诊断肺癌的敏感性和准确性得到提高。Ⅲ、Ⅳ期肺癌组支气管肺泡灌洗液和血清中3项肿瘤标志物的表达水平均高于Ⅰ+Ⅱ期患者(TNM分期),Ⅰ+Ⅱ期肺癌组支气管肺泡灌洗液中3项肿瘤标志物的表达水平高于肺良性病组($P<0.05$)。结论 支气管肺泡灌洗液CEA、CYFRA21-1、NSE检测对肺癌的早期诊断价值优于血清,联合检测支气管肺泡灌洗液和血清中的肿瘤标志物能大大提高临床诊断肺癌的阳性率。

关键词:肺癌;支气管肺泡灌洗液;肿瘤标志物
中图法分类号:R730.43;R734.2 文献标识码:A

Combined determination of tumor markers in serum and bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis

DENG Li-ping, DONG Wen, DU Yan-ping, JIANG Xing-tang (Department of Respiratory Diseases, Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and serum tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and neuron-specific enolase (NSE) for the diagnosis of lung cancer. Methods The levels of above mentioned tumor markers in the BALF and serum samples of 70 patients with pathologically diagnosed lung cancer and 40 patients with benign lung diseases (BLD) were measured by electrochemiluminescence. Results The levels of 3 tumor markers in the BALF and serum were significantly higher in cancer patients than those with BLD ($P<0.01$), and the levels in BALF were significantly higher than those in the serum ($P<0.05$). The sensitivity and accuracy of diagnosing lung cancer were increased when 2 or 3 markers in BALF and serum were detected in combination. The levels of 3 tumor markers in the BALF and the serum were higher in stage Ⅲ or Ⅳ of cancer patients than in stage Ⅰ and stage Ⅱ (TNM stage). Conclusion In diagnosis of lung cancer CEA, CYFRA21-1, and NSE levels in the BALF have more important clinical significance than those in the serum. Combined determination of these tumor markers can increase the sensitivity and the accuracy, and might be useful to the diagnosis of lung cancer.

Key words: lung cancer; bronchoalveolar lavage fluid; tumor markers

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤,其发病率有逐年上升的趋势,死亡率在各类肿瘤中居首位。超过半数以上的患者确诊时已属晚期,若早期诊断、及时治疗可提高生存率。肺癌的确诊多依赖于病理和细胞学检查,但标本的获取有一定的局限。为此,我们比较肺癌组和良性肺病组支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid,BALF)和血清中肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1、NSE的含量变化,探讨联合检测在肺癌早期诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

110例均为我院2004年1月至2006年12月呼吸内科住院患者。肺癌组70例,男性41例,女性29例,平均59.6岁,均经纤维支气管镜和病理切片检查确诊为肺癌。对照组为同期住院的肺良性其它肺部疾病组40例(包括肺炎、肺结核、尘肺、

作者简介:邓丽平,女,成都市人,副主任医师,副教授,主要从事肺癌基础与临床方面的研究,发表论文20余篇。电话:(0592)8847789,E-mail:tonydwking@126.com

收稿日期:2007-06-13;修回日期:2007-10-08

COPD、支气管扩张）。男性 24 例，女性 16 例，平均年龄 57.5 岁。肿瘤组与对照组在性别及年龄方面无统计学意义（$P>0.05$）。

1.2　检查方法

空腹取患者静脉血 3 ml，同时取支气管肺泡灌洗液 1 管，用罗氏公司 Elecsys1010 电化学发光免疫分析仪测定 CEA、Cyfra21-1、NSE 的含量，用仪器配套的试剂盒。

1.3　统计学方法

支气管肺泡灌洗液和血清中肿瘤标志物敏感性 = 真阳性例数/（真阳性例数 + 假阴性例数）；特异性 = 真阴性例数/（真阴性例数 + 假阳性例数）；准确性 =（真阳性例数 + 真阴性例数）/总测定例数。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，用 SPSS 12.0 统计软件进行组间比较方差分析和 t 检验。

2　结果

2.1　支气管肺泡灌洗液和血清中 CEA、CYFRA21-1、NSE 水平

肺癌组 3 项肿瘤标志物的含量均显著高于肺良性疾病组（$P<0.05$），肺癌组 BALF 中 3 项肿瘤标志物的含量均高于血清中的含量（$P<0.05$），见表 1。

表 1　支气管肺泡灌洗液和血清中肿瘤标志物含量的比较（ng/ml，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	样本	CEA	Cyfra21-1	NSE
肺癌组	70	BALF	252.10 ± 122.75^{ac}	239.82 ± 133.92^{ac}	75.16 ± 46.51^{ac}
		血清	62.18 ± 30.72^{b}	15.82 ± 9.63^{b}	32.05 ± 19.20^{b}
肺良性疾病组	40	BALF	13.72 ± 8.25	11.56 ± 7.30	19.34 ± 10.29
		血清	3.33 ± 1.93	3.07 ± 1.52	11.83 ± 8.25

a：$P<0.05$，与肺良性疾病组 BALF 比较；b：$P<0.05$，与肺良性疾病组血清样本比较；c：$P<0.05$，与肺癌组血清样本比较

2.2　不同细胞类型肺癌 3 项肿瘤标记物水平

CEA 以腺癌升高最为显著，并显著高于鳞癌及小细胞癌（$P<0.05$），肺泡灌洗液改变尤为显著（$P<0.05$）。鳞癌患者 CYFRA21-1 水平明显高于腺癌及小细胞癌（$P<0.05$），其肺泡灌洗液改变显著高于血清学改变（$P<0.05$）。SCLC 组患者 NSE 的水平明显高于 NSCLC 组（$P<0.05$），其肺泡灌洗液改变显著高于血清学改变（$P<0.05$）。结果显示，肺泡灌洗液 CEA 对腺癌、CYFRA21-1 对鳞癌、NSE 对小细胞癌有较高的诊断价值。见表 2。

表 2　不同细胞类型肺癌 3 项肿瘤标记物水平的比较（ng/ml，$\bar{x} \pm s$）

肿瘤标志物	病理类型		
	腺癌（$n=41$）	鳞癌（$n=17$）	小细胞癌（$n=12$）
CEA			
BALF	352.96 ± 196.25^{d}	99.30 ± 47.52^{a}	123.96 ± 58.75^{a}
血清	86.12 ± 37.21	25.62 ± 10.35^{a}	32.18 ± 16.24^{a}
Cyfra21-1			
BALF	165.15 ± 67.86^{b}	482.58 ± 193.02^{d}	151.03 ± 62.50^{b}
血清	10.95 ± 4.36^{b}	31.73 ± 12.11^{b}	9.92 ± 3.28^{b}
NSE			
BALF	25.41 ± 12.84^{c}	29.67 ± 11.96^{c}	309.58 ± 126.02^{d}
血清	18.35 ± 9.17^{c}	16.25 ± 9.73^{c}	101.24 ± 48.50

a：$P<0.05$，与腺癌比较；b：$P<0.05$，与鳞癌比较；c：$P<0.05$，与小细胞癌比较；d：$P<0.05$，与同组血清样本比较

2.3　不同 TNM 分期 CEA、CYFRA21-1、NSE 表达水平

在支气管肺泡灌洗液和血清中Ⅲ、Ⅳ期患者 3 项肿瘤标志物均高于Ⅰ～Ⅱ期患者（$P<0.05$）。Ⅰ～Ⅱ期肺癌患者 BALF 的含量亦高于肺良性病组（$P<0.05$），但血清中肿瘤标志物则无显著性差异（$P>0.05$）。见表 3。

表 3　肺部良性疾病及不同病期肺癌患者 CEA、NSE、CYFRA21-1 表达水平（ng/ml，$\bar{x} \pm s$）

肿瘤标志物	肺良性疾病组（$n=40$）	病理分期		
		Ⅰ～Ⅱ（$n=16$）	Ⅲ（$n=23$）	Ⅳ（$n=31$）
CEA				
BALF	13.72 ± 8.28	76.83 ± 42.61^{b}	248.45 ± 181.04^{ab}	295.62 ± 202.53^{ab}
血清	3.33 ± 1.93	4.84 ± 2.37	58.53 ± 36.27^{ab}	102.10 ± 58.95^{ab}
Cyfra21-1				
BALF	11.56 ± 7.30	74.65 ± 11.25^{b}	195.74 ± 153.70^{ab}	278.61 ± 180.05^{ab}
血清	3.07 ± 1.52	3.97 ± 2.71	16.27 ± 10.88^{ab}	20.20 ± 15.74^{ab}
NSE				
BALF	19.34 ± 10.29	64.40 ± 32.48^{b}	80.67 ± 49.78^{ab}	102.23 ± 84.02^{ab}
血清	11.83 ± 8.25	13.65 ± 9.32	35.13 ± 22.90^{ab}	48.73 ± 19.11^{ab}

a：$P<0.05$，与Ⅰ～Ⅱ期比较；b：$P<0.05$ 与肺部良性疾病组比较

2.4　单项标志物在支气管肺泡灌洗液和血清中的敏感性、特异性和诊断准确性

支气管肺泡灌洗液中 3 种肿瘤标志物比其在血清中具有更高的敏感性、特异性和诊断准确性。见表 4。

表 4　支气管肺泡灌洗液和血清中肿瘤标志物的敏感性、特异性、诊断准确性

肿瘤标志物	样本	敏感性（%）	特异性（%）	诊断准确性（%）
CEA	BALF	61.4（43/70）	85.5（34/40）	70.0（77/110）
	血清	35.7（25/70）	75.0（30/40）	50.0（55/110）
Cyfra21-1	BALF	62.9（44/70）	81.5（33/40）	70.0（77/110）
	血清	30.0（21/70）	67.5（27/40）	43.6（48/110）
NSE	BALF	68.6（48/70）	82.5（33/40）	73.7（81/110）
	血清	57.1（40/70）	72.5（29/40）	62.7（69/110）

2.5　不同肿瘤标志物联合检测比较

将支气管肺泡灌洗液和血清肿瘤标志物联合起来检测肺癌，观察 CEA + CYFRA21-1、CEA + NSE、CYFRA21-1 + NSE 和 CEA + CYFRA21-1 + NSE 敏感性、特异性、诊断准确性。联合检测的阳性判断标准为至少有一项肿瘤标志物的检测结果超过正常值；阴性判断标准为所有肿瘤标志物的检测结果均未超过正常值。3 组肿瘤标志物联合检测肺癌的敏感性和诊断准确性均较单项肿瘤标志物检测值有提高，但特异性有所下降，见表 5。

表 5　肿瘤标志物联检对肺癌诊断价值的评估（%）

肿瘤标志物	敏感性（%）	特异性（%）	诊断准确性（%）
CEA + CYFRA21-1	89.1（62/70）	75.0（30/40）	83.6（92/110）
CEA + NSE	84.5（59/70）	67.5（27/40）	78.2（86/110）
CYFRA21-1 + NSE	86.4（60/70）	72.5（29/40）	80.9（89/110）
CEA + CYFRA21-1 + NSE	96.4（67/70）	67.5（27/40）	85.5（94/110）

3　讨论

肿瘤标志物是细胞在癌变的发生、发展、浸润及转移过程中所分泌、产生的一些活性物质，它们存在于

癌组织和宿主体液中，其实质是由肿瘤组织产生的反映肿瘤自身存在的化学物质。CEA 是存在于癌和胚胎组织中的一种高分子糖蛋白，它首先作为结肠癌的诊断标志物应用于临床。目前作为腺癌的标志物已广泛应用于临床诊断，且在小细胞肺癌（SCLC）和肺鳞癌患者中，其阳性例数也为数不少。CYFRA21-1 为近年来发现的一种新的肿瘤标志物，正常上皮细胞呈低水平表达，而源于上皮细胞的肿瘤如肺鳞癌等可过度表达此种蛋白。NSE 是神经母细胞瘤的肿瘤标志物，由于 SCLC 是最常表现有神经内分泌性质的肿瘤，因此在 SCLC 中具有一定的诊断价值。

肺癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一，而肺癌的早期诊断和早期治疗是提高疗效最有效的手段。如何提高肺癌早期诊断水平，一直是肺癌研究工作的重点。本研究提示，CEA 对肺腺癌、CYFRA21-1 对肺鳞癌和 NSE 对肺小细胞癌的诊断价值较高。经对比研究，我们发现肺癌患者 BALF 中，其 CEA、CYFRA21-1、NSE 水平明显高于血清（$P<0.05$）。并且3 项肿瘤标志物Ⅰ～Ⅱ期肺癌患者 BALF 的含量高于肺良性疾病组（$P<0.05$），但血清中肿瘤标志物则无显著性差异（$P>0.05$）。因为肿瘤标记物是肿瘤组织和细胞由癌基因、抑癌基因或其他肿瘤相关基因及其产物异常表达所产生的抗原和生物活性物质。BALF 高浓度来源于肺癌局部的产生或细胞崩解，从而使肺癌部位 BALF 浓度高于血清。因此，推测通过支气管肺泡灌洗液中 CEA、NSE、CYFRA21-1 表达水平检测，对肺癌的早期诊断有一定的临床意义。并且通过连续多次检测 BALF 和血清中的肿瘤标志物水平，动态观察其变化，作为监测病情进展及分期参考的指标。

目前所发现的肿瘤标志物检测在肺癌诊断中具有一定的价值，但单一标志物检测始终存在着敏感性、特异性不足之处，特别是对肺癌的早期检出率不高[1]。因此，为了弥补单指标检测的不足，提高肺癌的诊断敏感性，临床上常对现有的肿瘤标志物进行联合检测[2]。在本研究中，单一检测 BLAF 或血清中的 CEA、CYFRA21-1、NSE 对肺癌的特异性尚可，但敏感性均偏低，假阴性较多，易造成漏诊。但如联合 BALF 和血清可使诊断肺癌的敏感性和准确率提高，优于单独进行 BALF 或血清的肿瘤标志物检测。总之，CEA、CYFRA21-1、NSE 不失为 3 种较有价值的肺癌标志物，3 种指标联合检测，尤其是 BALF 中肿瘤标志物的联合检测，对肺癌的早期诊断具有十分重要的临床意义[3]。

参考文献：

[1] 时广利，胡秀玲，岳思东，等. 血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用[J]. 中华肿瘤杂志，2005，27(5)：299－301.

[2] Wu G P，Ba J，Zhao Y J，*et al*. Diagnostic value of CEA，CYFRA 21-1，NSE and CA 125 assay in serum and pleural effusion of patients with lung cancer[J]. Acta Cytol，2007，51(4)：679－680.

[3] Dabrowska M，Grubek-Jaworska H，Domagala-Kulawik J，*et al*. Diagnostic usefulness of selected tumor markers（CA125，CEA，CYFRA 21-1）in bronchoalveolar lavage fluid in patients with non-small cell lung cancer[J]. Pol Arch Med Wewn，2004，111(6)：659－665.

[4] 陈 锐，胡华成，胡筠珠，等. 支气管肺泡灌洗液中3 种肿瘤标志物检测的临床价值[J]. 苏州大学学报：医学版，2003，23(3)336－338，341.

（编辑 王 红）

（上接 77 页）

单、快捷，易于掌握：由输尿管残端进镜，在离体无血状态下，视野清楚，移植肾可自由调整位置，因而可迅速找到并处理结石；②微创，不影响移植肾功能：在低温、低压灌注的条件下入镜，快速处理结石，不损伤肾实质和输尿管，对术后移植肾功能不造成影响。③疗效确实可靠，安全性高：体外腔内技术可保证在视野清楚的情况下有效处理和清除结石，减少对肾盂黏膜的损伤，使移植术中肾盂出血及术后梗阻可能性减小。Trivedi[1] 及 Rashid 等[2] 均认为，体外输尿管镜是处理供肾结石的一种理想方法，操作简单、快捷，损伤小，不影响移植肾功能及肾盂输尿管的完整性。我们体会，这一技术的操作要点在于：①仔细分析术前影像资料，明确结石部位，便于术中结石的准确定位；②供肾切除后充分低温灌注，输尿管镜采用低温（4 ℃）、低压生理盐水灌注冲洗，减少热缺血及高压灌注返流对肾组织的损伤；③输尿管镜操作轻柔、仔细：因组织无血液灌注，虽视野清除，但在有医源性创伤的情况下也易于忽略，从而导致移植术中再灌注后的肾盂大出血。④务求击碎、取尽结石：清除结石碎屑可有效防止术后因结石导致的输尿管梗阻，提高移植成功率。我们认为，此方法仅适用于结石直径小于 1 cm 的结石。如结石过大，可能导致碎石时间延长、结石碎屑过多，从而对移植肾的恢复不利。Rashid 等[2] 处理的 10 例移植肾结石直径为 1～9 mm，与我们的观点相同。总之，对非梗阻性供肾结石，采用体外输尿管镜碎石、取石是一种安全、有效的方法，值得临床推广使用。

关键词：肾结石；输尿管镜；供体肾

中图法分类号：R699 文献标识码：B

参考文献：

[1] Trivedi A，Patel S，Devra A，*et al*. Management of calculi in a donor kidney[J]. Transplant Proc，2007，39(3)：761－762.

[2] Rashid M G，Konnak J W，Wolf J S，Jr.，*et al*. *Ex vivo* ureteroscopic treatment of calculi in donor kidneys at renal transplantation[J]. J Urol，2004，171(1)：58－60.

（编辑 王 红）