短篇论著

文章编号:1000-5404(2013)22-2490-02

尿芳香基硫酸酯酶活性检测对肺癌的诊断价值

包晓玲,杨 磊 (730050 兰州,甘肃省肿瘤医院肿瘤内科)

[摘要] **目的** 评价晨尿芳香基硫酸酯酶(arylsulphatase, ARS)活性检测在肺癌诊断中的应用价值。**方法** 采用荧光测定法对98例肺癌患者、80例肺良性疾病及98例健康对照者的晨尿芳香基硫酸酯酶活性进行检测,并运用受试者工作特性(ROC)曲线评价尿芳香基硫酸酯酶对肺癌的诊断效能。**结果** 肺癌组的尿ARS活性为(0.359±0.111)U/L,明显高于肺良性疾病组的(0.214±0.082)U/L和健康对照组的(0.238±0.095)U/L,差异有统计学意义($P<0.01$);而肺良性疾病组和健康对照组的ARS活性差异无统计学意义($P=0.385$)。ROC曲线分析结果显示,曲线下面积AUC为0.805($P<0.01$, 95%*CI*: 0.743~0.867),最佳诊断界点值为0.295 U/L,此时尿ARS活性诊断肺癌的敏感度和特异度分别为81.1%和66.7%。**结论** 尿ARS活性检测在肺癌诊断中具有很好的临床应用价值。

[关键词] 芳香基硫酸酯酶;肺癌;诊断;受试者工作特性曲线

[中图法分类号] R446.12;R734.2 [文献标志码] A

肺癌是目前临床上最常见且病死率最高的恶性肿瘤之一。据统计[1],全球每年有100万人以上死于肺癌,其起病隐匿是造成存活率低的主要原因。因此早期诊断对于提高肺癌患者的存活率十分必要,而肿瘤标志物的检测对于肺癌的早期诊断、疗效评价及病情监测具有重要意义。目前临床应用于诊断肺癌的肿瘤标记物有癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白19片段Cyfra21-1等,但诊断效能有限[2]。为提高肺癌的早期诊断率,仍需寻求新的肿瘤标记物。芳香基硫酸酯酶(arylsulphatase,ARS)能水解芳香族的硫酸酯类,主要参与机体解毒。ARS活性在血液系统肿瘤患者中明显增高[3]。近年研究证实,ARS在乳腺癌及消化系统肿瘤的诊断中有一定的应用价值[4],但其在肺癌中的诊断价值目前尚不清楚。本研究采用荧光测定法对98例肺癌患者的晨尿ARS活性进行检测,并运用受试者工作特性曲线(receiver operator characteristic curve,ROC)评价其对肺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院2010年12月至2012年12月的肺癌患者共98例,男性72例,女性26例,年龄32~86岁,中位年龄57.5岁。所有患者经组织病理学确诊,且无其他恶性肿瘤病史,其中小细胞肺癌31例,腺癌30例,鳞癌27例,大细胞癌10例;高分化29例,中分化31例,低分化38例;TNM分期Ⅰ期29例,Ⅱ期26例,Ⅲ期11例,Ⅳ期32例;有淋巴结转移者59例,无淋巴结转移者39例。入选时患者均未接受过放化疗、手术治疗或生物靶向治疗等针对肿瘤的特殊治疗。同时选取肺良性疾病患者80例,男性58例,女性22例,年龄29~80岁,中位年龄53.5岁;肺炎患者20例、肺结核患者9例,慢性阻塞性肺疾病患者48例、支气管扩张3例。以同期就诊的98例健康体检者为健康对照组,男性70例,女性28例,年龄20~91岁,中位年龄56.5岁。所有研究对象入组时无明显肝、肾功能异常。3组在年龄和性别构成方面差异无统计学意义($P>0.05$)。采集标本前征得所有研究对象知情同意并签署同意书。

1.2 研究方法

留取研究对象清晨第1次中段尿尿液样本5 mL,室温3 000 r/min离心5 min以去除杂质,取上清储存于-80 ℃备用,检测前恢复至室温。所有女性患者留取标本时避开月经期。用荧光检测法对尿ARS活性进行检测,实验步骤及结果分析严格按照试剂盒说明书进行。ARS检测试剂盒为北京雅康博生物科技有限公司产品。680荧光酶标仪为美国Bio-Rad公司产品。

1.3 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件,计量数据以$\bar{x}\pm s$表示。数据分析前进行正态性检验,正态分布资料采用t检验(两组均数比较)或单因素方差分析(多组均数比较),若使用单因素方差分析进一步两两比较则采用LSD法。同时采用SPSS软件绘制ROC曲线,计算曲线下面积(AUC),根据敏感度及特异度之和最大确定尿ARS活性诊断肺癌的最佳诊断界点(cut off)值。

2 结果

2.1 各组患者尿ARS活性检测结果

肺癌患者组晨尿ARS活性为(0.359±0.111) U/L,与肺良性疾病组和健康对照组相比,差异有统计学意义($F=58.921$, $P<0.01$)。肺良性疾病组和健康对照组的ARS活性差异无统计学意义($P=0.385$)。见表1。

2.2 尿ARS活性与肺癌患者临床特征的关系

结果显示,发生淋巴结转移患者的尿ARS活性明显高于

[通信作者] 杨 磊,E-mail:522962716@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130726.1058.014.html(2013-07-26)

无淋巴结转移者($t=2.091$, $P=0.039$)。而ARS活性在肺癌患者的性别、年龄、病理分型、TNM分期、分化程度方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表1 各组患者尿ARS活性检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ARS(U/L)	F	P
肺癌组	98	0.359±0.111[a]	58.921	<0.01
肺良性疾病组	80	0.214±0.082		
健康对照组	98	0.238±0.095		

表2 尿ARS活性与肺癌患者临床特征的关系($\bar{x}\pm s$)

指标	n	ARS(U/L)	t/F	P
性别			1.387	0.169
男	72	0.361±0.021		
女	26	0.355±0.011		
年龄			1.597	0.114
<60岁	45	0.357±0.017		
≥60岁	53	0.362±0.014		
病理分型			0.094	0.963
小细胞癌	31	0.356±0.172		
腺癌	30	0.349±0.123		
鳞癌	27	0.361±0.083		
大细胞癌	10	0.348±0.091		
TNM分期			0.078	0.972
Ⅰ期	29	0.348±0.113		
Ⅱ期	26	0.351±0.088		
Ⅲ期	11	0.362±0.092		
Ⅳ期	32	0.357±0.091		
分化程度			0.301	0.741
高分化	29	0.352±0.104		
中分化	31	0.363±0.066		
低分化	38	0.348±0.073		
淋巴结转移			2.091	0.039
有	59	0.382±0.096		
无	39	0.339±0.105		

2.3 尿ARS活性诊断肺癌的ROC曲线分析结果

尿ARS活性诊断肺癌的ROC曲线下面积为0.805,最佳诊断界点值为0.295 U/L。此时尿ARS活性诊断肺癌诊断的敏感度为81.1%,特异度为66.7%,正确诊断指数(Youden's index)为0.478。

3 讨论

ARS亦称硫酸脑苷脂硫酸酯酶(国际酶编号:EC3.1.6.1),是广泛存在于体内各种组织和体液中一种水解酶,其中以肝、肺、肾、胰腺、肠道及心脏含量为高。ARS可以将许多外源性物质如含酚类的药物以及内源性类固醇激素转变为易溶于水的硫酸酯,继而从尿中排出达到解毒作用[5]。研究证实,各种恶性肿瘤患者血清ARS活性正常,但尿中该酶活性较正常者则明显升高[5]。因此,检测ARS活性对有关恶性疾病的诊断和疗效评价具有较高的临床应用价值。Abzalimov等[6]研究发现,急性髓系白血病患者的尿ARS活性明显增强,而治疗完全缓解后可恢复正常。随后研究显示,ARS在其他造血系统肿瘤,包括急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞病的患者尿中活性亦明显升高,而良性血液病该酶活性正常;除血液系统恶性肿瘤外,乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、肾癌和皮肤癌患者尿ARS活性较正常对照也明显增高[7]。本研究结果显示,肺癌患者组尿ARS活性明显高于肺良性疾病组和健康对照组,且发生淋巴结转移患者的尿ARS活性明显高于无淋巴结转移者,提示ARS活性有助于预测肺癌的发生及转移。可能的机制为肺癌发生时肿瘤细胞增殖及死亡均增加,而后者导致溶酶体酶破坏,进一步加速释放ARS。

ROC曲线是反映敏感性和特异性连续变量的曲线,ROC曲线下面积AUC值被认为是ROC曲线分析中最重要的指标,AUC通常介于0.5~1.0。在AUC>0.5的情况下,AUC越趋近1.0,诊断效能越好。AUC在0.7~0.9时有一定准确性,AUC在0.9以上时有较高准确性,AUC在0.5~0.7时有较低准确性。所以通常认为一个诊断指标AUC>0.7才具有诊断意义。本研究ROC曲线分析结果显示,尿ARS活性诊断肺癌AUC值为0.805,有较高的诊断准确性,根据曲线确定最佳诊断界点值为0.295 U/L,以此值为标准得出ARS诊断肺癌的敏感度为81.1%,特异度为66.7%,提示其在肺癌诊断中有很好的应用价值。

目前临床可用于肺癌诊断的血清肿瘤标记物较多,但ARS在尿中浓度较高,取材方便且无创伤,因此更易推广,尤其是在对大规模人群筛选时使用。但鉴于其单一诊断肺癌准确性的局限,与其他血清肿瘤标记物联合使用可能会获得更好的诊断效能,这有待于今后的研究进一步证实。

参考文献:

[1] de-Groot P, Munden R F. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention[J]. Radiol Clin North Am, 2012, 50(5): 863-876.
[2] Tufman A, Huber R M. Biological markers in lung cancer: A clinician's perspective[J]. Cancer Biomark, 2010, 6(3/4): 123-135.
[3] 侯振江, 陈立新. 芳香基硫酸酯酶及其同工酶与临床[J]. 医学检验进修杂志, 2001, 8(1): 32-34.
[4] 张晶, 张青云, 董大海. 芳香基硫酸酯酶法对结直肠癌和乳腺癌筛查的价值[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(28): 2964-2967.
[5] Ghosh D. Human sulfatases: a structural perspective to catalysis[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(15): 2013-2022.
[6] Abzalimov R R, Bobst C E, Salinas P A, *et al*. Studies of pH-dependent self-association of a recombinant form of arylsulfatase A with electrospray ionization mass spectrometry and size-exclusion chromatography[J]. Anal Chem, 2013, 85(3): 1591-1596.
[7] 牛润桂, 敬华, 阎昭, 等. 晨尿芳香基硫酸酯酶活性参考值及其临床应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(2): 429-431.

(**收稿**:2013-05-21;**修回**:2013-06-22)
(编辑 汪勤俭)