技术与方法 文章编号:0253-3626(2011)02-0198-02

应用 ROC 曲线评价神经元特异性烯醇化酶对肺癌诊断的意义

李岱容,谌丽君,薛亚军,吴亚梅
(重庆医科大学附属第一医院呼吸科,重庆 400016)

【摘 要】目的:应用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic,ROC)曲线分析评价肿瘤标志物神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase,NSE)对肺癌的诊断价值。方法:利用回顾性分析方法,分析了 123 例肺癌患者及 109 例肺部良性疾病患者的血清 NSE 水平,采用 ROC 评价 NSE 对肺癌的诊断效能。结果:① 不同病理分型的肺癌患者组血清 NSE 水平均明显高于肺部良性疾病患者组($P<0.01$);② 通过 ROC 曲线分析,NSE 对肺癌诊断的敏感度、特异度、曲线下面积分别为 64.2%、67.9%、0.73%;③NSE 与 CEA、CYFRA21-1 联合检测分析对肺癌的诊断敏感度可达 93.5%。结论:NSE 单一指标检测对肺癌辅助诊断有一定的价值,其与 CEA、CYFRA21-1 联合检测可增加对肺癌诊断的敏感性。

【关键词】神经元特异性烯醇化酶;肺癌;肿瘤标志物;ROC 曲线
【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-07-05

Evaluation of the significance of NSE in diagnosis of lung cancer by ROC curve analysis

LI Dai-rong, et al
(*Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the significance of neuron-specific enolase (NSE)in diagnosis of lung cancer by ROC curve analysis. *Methods*: The NSE levels in serum of 123 lung cancer patients and 109 patients with benign lung diseases were analyzed retrospectively and the diagnostic performance of NSE in lung cancer was evaluated with Receiver operating characteristic curve (ROC). *Results*: ① Serum levels of NSE in the three pathological types of lung cancer patients were significantly higher than those in benign lung disease group ($P<0.01$); ② The sensitivity, specificity, and area under ROC curve of serum NSE levels in lung cancer patients were respectively 64.2%, 67.9% and 0.73%, by ROC curve analysis; ③Combined determination of NSE, CEA and CYFRA21-1 had sensitivity of 93.5% for lung cancer diagnosis. *Conclusion*: The determination of NSE for diagnosis of lung cancer is of value, and the combined determination of NSE, CEA and CYFRA21-1 can increase sensitivity in diagnosis of lung cancer.

【Key words】neuron-specific enolase; lung cancer; tumor marker; ROC curve

肺癌是临床上最常见的肿瘤之一,其起病隐匿,早期较难发现,晚期患者存活率低,因此肺癌的早期诊断对于提高患者存活率十分重要。而肿瘤标志物的检测有助于肺癌的早期发现。其中神经元特异性烯醇化酶(Neuro-specific enolase,NSE)已被证实为小细胞肺癌(Small cell lung cancer,SCLC)最特异,最敏感的肿瘤标志物。然而,NSE 也在许多非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer,NSCLC)患者的血清中出现升高,这提示 NSE 的测定也可对非小细胞肺癌诊断提供信息。本篇文章就 NSE 对于肺癌的诊断价值进行了评价,现报道如下。

作者介绍:李岱容(1974-),女,主管技师,硕士,
研究方向:肺癌的早期诊断。

基金项目:重庆市教育委员会项目资助(编号:KJ100310)。

1 材料与方法

1.1 研究对象

病例均来自于重庆医科大学附属第一医院 2009 年至 2010 年因呼吸道疾病住院患者:肺癌 123 例,其中鳞癌 50 例、腺癌 59 例、小细胞未分化癌 14 例(均通过组织病理学或细胞病理学证实的初诊病例);肺部良性疾病 109 例。

1.2 测定方法

采集患者血清,使用 MODUAR ANALYTICS E170 仪器,分别测定患者血清 NSE、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)及癌胚抗原(Carcino-embryonic antigen,CEA)水平,各指标的参考区间分别如下:NSE,0 ~ 13 ng/ml;CYFRA21-1,0 ~ 3 ng/ml;CEA,0 ~ 10 ng/ml。所用试剂均来自于罗氏公司试剂,测定方

法采用电化学发光免疫分析方法。

1.3 数据处理

各组 NSE 浓度值用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间数据比较用秩和检验，样本率的比较用 χ^2 检验，利用 SAS 软件包进行分析，$P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义。同时采用 Medcalc 软件绘制 NSE 检测的受试者工作特征(Receiver operating characteristic，ROC)曲线，求出诊断性临界值，并计算曲线下面积(Area under curve，AUC)，评价 NSE 对肺癌的诊断价值。

2 结 果

2.1 不同病理分型的肺癌患者血清 NSE 水平的比较

血清 NSE 检测在不同病理分型的肺癌组与肺部良性疾病组相比较，差异均有统计学意义($P<0.01$)，见表 1。

表 1 不同病理分型的肺癌组与肺部良性疾病组血清 NSE 水平的比较

分组	n	NSE(ng/ml)	阳性率(%)
肺部良性疾病组	109	11.78 ± 5.15	32.11
腺癌组	59	24.08 ± 46.60**	60.56**
鳞癌组	50	17.23 ± 10.00**	62.00**
小细胞癌组	14	79.28 ± 80.00**	85.71**

注：** 不同病理类型肺癌组分别与肺部良性疾病组比较，$P<0.01$。阳性率(或称作异常率)为超过参考范围的检测数占总检测数的比例

由表 1 可见不同病理分型的肺癌患者血清 NSE 水平均明显高于肺部良性疾病患者($P<0.01$)，尤其小细胞未分化癌患者的血清 NSE 水平升高更为明显。而且各种类型的肺癌患者的 NSE 异常率均明显高于肺部良性疾病患者($P<0.01$)。以上结果说明 NSE 对不同病理类型的肺癌诊断均有一定的提示作用。

2.2 NSE、CEA 和 CYFRA21-1 的 ROC 曲线分析结果

对 NSE、CEA 和 CYFRA21-1 检测指标均用 Medcalc 软件进行 ROC 曲线分析，结果见表 2、图 1。

从表 2 及图 1 中可看出，在最佳分界点时，NSE 对肺癌的诊断灵敏度明显高于 CEA，略低于 CYFRA21-1；而在特异度方面 NSE 较 CEA、CYFRA21-1 差。NSE、CEA 和 CYFRA21-1 的 ROC 曲线均位于机会线之上，并且它们曲线下面积均位于 0.7 ~ 0.8 之间。NSE 曲线下面积分别与 CEA、CYFRA21-1 曲线下面积相比并无明显的统计学差异($P>0.05$)。

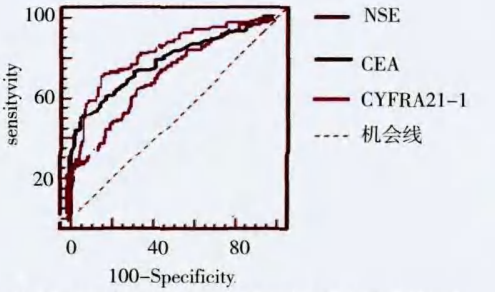


图 1 NSE、CEA 与 CYFRA21-1 血清水平的 ROC 曲线

2.3 NSE、CEA 和 CYFRA21-1 联合检测结果

对 NSE、CEA 和 CYFRA21-1 按表 3 进行联合分析，结果见表 3。

由表 3 可见 NSE 与其他指标联合检测时，NSE+CEA+CYFRA21-1 组灵敏度(93.5%)最高，与 NSE 单一指标相比灵敏度显著提高，并且具有最高的阴性预测值。

3 讨 论

糖酵解酶 - 烯醇化酶是一组烯醇化酶同工酶，属于多肽酶类，是参与糖酵解的关键酶。在神经系统中主要有 αα、αβ、αγ3 种异构酶，其中的 γ 亚基通常被认为是 NSE，是有价值的脱羧基化细胞系列(Amine precursor uptake and decarboxy-lation，APUD)的肿瘤标志物，是参与能量代谢的细胞内酶，可以反映细胞更新及凋亡率[1]。它是神经母细胞瘤的肿瘤标志物，由于小细胞肺癌是表现有神经内分泌性质的肿瘤，所以在小细胞肺癌发生时患者血清 NSE 水平可以升高[2-4]。本研究结果表明 NSE 不仅在小细胞肺癌患者血清出现升高，而且在非小细胞肺癌患者的血清水平也出现升高，均明显高于肺部良性疾病组($P < 0.01$)。目前，有研究指出，NSE 在肿瘤细胞系中有广泛的表达谱[5-7]，这可较好的解释 NSE 在许多非小细胞肺癌中有明显升高的原因。近年来国外有关研究

表 2 不同检测指标的 ROC 曲线分析结果

指标	灵敏度	特异度	AUC	95%CI	标准误	最佳诊断分界(ng/ml)
NSE	64.2 %	67.9%	0.73*	0.652 ~ 0.772	0.033	13.28
CEA	50.4%	94.5%	0.77	0.714 ~ 0.826	0.031	5.89
CYFRA21-1	68.5%	82.6%	0.79	0.739 ~ 0.846	0.029	3.85

注：表中所示每个指标检测的灵敏度或特异度为该指标最佳诊断分界点下的灵敏度或特异度。* 分别对 CEA、CYFRA21-1，$P>0.05$

表 3 联合检测结果比较

指标	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
NSE	63.6%	66.9%	68.4%	61.7%	1.93	0.54
NSE+CEA	77.2%	64.2%	70.9%	71.40%	2.16	0.37
NSE+CYFRA21-1	86.9%	51.3%	66.9%	76.8%	1.79	0.25
NSE+CEA+CYFRA21-1	93.5%	51.4%	68.4%	87.5%	1.92	0.13

注：联合检测结果判定：联合检测其中任一指标超过其参考范围，则该联合检测即为阳性；似然比 = 灵敏度 /(1- 特异度)；阴性似然比 = (1- 灵敏度)/ 特异度

技术与方法 文章编号:0253-3626(2011)02-0200-03

血小板分布宽度作为新型血小板活化特异性标志物的评价

李 月[1],代震宇[2],张德纯[3]

(1.重庆医科大学附属第二医院检验科;2.重庆医科大学附属第一医院骨科;3.重庆医科大学基础医学院病原生物学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨血小板分布宽度(Platelet distribution width,PDW)作为血小板活化指标的可行性研究。方法:应用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪测定 100 份本院体检的 25~40 周岁正常人群和 100 名已确诊的血小板活化患者的血常规标本的平均血小板体积(Mean platelet volume,MPV)与 PDW 值。随机选取本院患者血常规标本 100 份,在采血后的 1、2、3、4 h 检测 MPV 与 PDW 值。结果:已确诊的血小板活化患者的 MPV 与 PDW 值均显著高于正常人群 MPV 与 PDW 值($P<0.001$)。血样本采集后的 1、2、3、4 h 时的 MPV 值升高,但 PDW 值均值逐渐降低。采血后 4 h 的 MPV 值明显高于采血后 1 h 的 MPV 检测值($P<0.05$),但 4 h 时的 PDW 值明显低于 1 h 时的 PDW 检测值($P<0.01$)。结论:MPV 与 PDW 检测简单,在血小板活化时显著增高。血小板发生储存损伤时,PDW 值却降低,故 PDW 是比较特异的血小板活化指标。

【关键词】血小板分布宽度;血小板活化

【中国图书分类法分类号】R446.11 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-08-05

作者介绍:李 月(1980-),女,检验师,硕士,研究方向:临床检验诊断学。

结果显示,血清 NSE 水平较高的 NSCLC 有类似 SCLC的生物学特性[8],因此患者 NSE 不仅是小细胞肺癌理想的标志物,其水平的升高对其他类型的肺癌的诊断、疗效监测和预后判断等方面也有一定的作用。

ROC 曲线及 ROC AUC 可作为某一诊断方法准确性评价的指标,AUC 的取值介于 0.5 和 1 之间,其越接近于 1,实验指标诊断效能越好。通常 1 个实验指标 AUC>0.7 才具有诊断意义。本研究通过 ROC 曲线分析,我们判断 NSE 对肺癌的诊断效能与临床上其他几个常用的肺癌标志物如 CEA 和 CYFRA21-1 等的诊断效能大致相当,它们曲线下面积均位于 0.7~0.8 之间,而且在最佳诊断分界点下 NSE 的诊断敏感性介于 CEA 和 CYFRA21-1 之间。

肺癌发病隐匿,早期较难诊断。但目前仍没有单一肿瘤指标在肺癌诊断中应用能达到理想的特异性与敏感度,均存在一定局限性。因此我们对 NSE、CEA 与 CYFRA21-1 联合检测进行了分析,NSE+CEA+CYFRA21-1 联合分析灵敏度达 93.5%,并具有较高的阴性预测值,大大提高了肺癌诊断的敏感性,有助于肺癌的早期筛查。Muraki[9]等也认为肿瘤标志物联合检测可提高肺癌诊断的敏感度。临床医生在此基础上可结合自己的专业知识,以及影像、病理等检查手段对患者进行随访,以达到肺癌早诊断,早治疗的目的。

综上所述,NSE 是除了用于 SCLC 诊断外,对 NSCLC 也有一定的诊断临床意义,其与另外的标志物联合检测后,可以弥补肺癌标志物单一检测的局限性,以提高肺癌的阳性检出率,为临床提供可靠的依据。

参 考 文 献

[1] 赵 振,顾玉海.神经元特异性烯醇化酶在小细胞肺癌中的价值研究[J].临床肺科杂志,2009,14(3):350-406.

[2] Steak M,Oenings A,Eymanne E,et al.Develepment of a new automated enzyme immunoassay for the determination of neuro-specific enolase [J].Anticancer Res,1999,19(4A): 2759-2762.

[3] 张丽君,齐为民.神经元特异性烯醇化酶与小细胞肺癌研究进展[J].国外医学肿瘤学分册,2001,28(2):136-138.

[4] Pujol J L,Quantin X,Jacot W,et al.Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer[J].Lung Cancer,2003,39(2):131-138.

[5] Ruibal A,Nuñez M I,Rodríguez J,et al.Cytosolic levels of neuron-specific enolase in squamous cell carcinomas of the lung [J].Biol Markers,2003,18(3):188-194.

[6] 张青云,徐建军,王雅明.人 NSE 在肿瘤细胞系中的表达检测及意义[J].中华检验医学杂志,2005,28(7):728-731.

[7] He P,Naka T,Serada S,et al.Proteomics-based identification of alpha-enolase as a tumor antigen in non-small lung cancer[J].Cancer Sci,2007,98(8):1234-1240.

[8] Zych J,Sztunnowicz M,Sakowicz A,et al.Neuron-specific eno-lase (NSE) serum level as a prognostic factor in non small cell lung cancer[J].Preumonol Alergol Pol,2002,70(5-6):278-283.

[9] Muraki M,Tohda Y,Lwanga T,et al.Assessment of serum CYFR A21-1 in lung cancer[J].Cancer,1996,77(7):1274-1277.

(责任编辑:冉明会)