临床研究 文章编号:0253-3626(2010)11-1716-03

支气管肺泡灌洗液 SCCA、CYFRA21-1、CEA 联合检测在肺癌诊断中的价值

罗 玲[1],王江红[2]

(1. 重庆市肿瘤研究所 ICU 科,重庆 400030;2. 重庆市肿瘤研究所内镜诊疗中心,重庆 400030)

【摘 要】目的:评价鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen,SCCA),细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1),癌胚抗原(Carcino-embryonic antigen,CEA)联合检测在肺癌诊断中的价值。方法:选择我院 2008 年 1~4 月住院行支气管镜检查的患者共 62 例,其中肺癌 44 例,肺部良性病变者 18 例,肺癌患者中小细胞肺癌 5 例、鳞癌 17 例、腺癌 15 例、未定型肺癌 5 例,所有肺癌患者均为病理确诊。所有患者均行支气管肺泡灌洗,并收集支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid,BALF)检测 SCCA、CYFRA21-1、CEA。结果:肺癌组 SCCA、CYFRA21-1、CEA 水平均高于肺部良性病变组($P<0.01$),3 项指标均随病情进展升高,其中Ⅲ、Ⅳ期肺癌患者水平高于Ⅰ、Ⅱ期患者($P<0.01$)。在不同病理类型中,3 种指标升高的程度不等,SCCA 及 CYFRA21-1 水平在鳞癌显著高于腺癌和小细胞肺癌(Small cell lung cancer,SCLC),CEA 水平在腺癌显著高于鳞癌和 SCLC。结论:联合检测 BALF 中 SCCA、CYFRA21-1、CEA 的水平可能在肺癌的诊断,病理类型的推断以及预后的判断中具有重要意义。

【关键词】鳞状细胞癌抗原;细胞角蛋白 19 片段;癌胚抗原;支气管肺泡灌洗

【中国图书分类法分类号】R734.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-29

Combined determination of SCCA, CYFRA21-1 and CEA in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis

LUO Ling, et al

(*Chong Qing Cancer Institute*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the clinical value of combined determination of tumor markers including squamous cell carcinoma antigen (SCCA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carcino-embryonic antigen (CEA) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF). *Methods*: 62 cases including 44 cases of lung cancer and 18 benign lung lesion were collected from inpatients registered in our hospital from January to April in 2008. The lung cancers were pathologically diagnosed including 5 cases of small cell lung cancer, 17 cases of squamous cell carcinoma, 15 cases of adenocarcinoma, and 5 undetermined type lung cancer. All cases were bronchoalveolar lavaged and bronchoalveolar lavage fluid were collected to detect SCCA, CYFRA21-1, CEA. *Results*: The levels of the 3 tumor markers measured in BALF were much higher in lung cancer group than that in benign lung disease group ($P<0.01$) and they were higher in patients in stage Ⅲ and Ⅳ than those in stage Ⅰ and Ⅱ. The tumor markers increased to different degrees among the patients in various pathological types. The levels of SCCA、CYFRA21-1 measured in BALF were much higher in squamous cell carcinoma group ($P<0.01$), and the levels of CEA were much higher in adenocarcinoma group. *Conclusion*: The measurement of the 3 tumor markers in BALF may help the diagnosis、pathological classification and prognosis evaluation of lung cancer.

【Key words】Squamous cell carcinoma antigen; Cytokeratin 19 fragment; Carcino-embryonic antigen; Bronchoalveolar lavage

肺癌是全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤,约占所有肿瘤的 12.4%,且发病率和病死率一直呈明显的上升趋势,80%患者就诊时已经为晚期,5 年生存率不到 15%,因此早期诊断和早期治疗是提高肺癌病人 5 年生存率的关键[1]。为提高肺癌的早期诊断率,人们越来越关注肿瘤标志物的临床价值,近年来国内外不少学者对此进行探讨,认为理想的肿瘤标志物应符合以下条件:①敏感性、特异性高;②肿瘤标志物的浓度和肿瘤大小相关,半衰期短,有效治疗后很快下降,较快反映体内肿瘤的实际情况;③肿瘤标志物浓度和肿瘤转移,恶性程度有关,能协助肿瘤分期和预后判断;④存在于体液特别在血液中易于检测。遗憾的是,极少有标志能满足上

作者介绍:罗 玲(1978-),女,主治医师,硕士,研究方向:肺癌的诊断及治疗。

通讯作者:王江红,女,副主任医师,E-mail:win16@sina.com。

述要求,满意地用于临床。比较各类肺癌标志物的敏感性和特异性,鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen,SCCA)、细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1)、癌胚抗原(Carcino-embryonic antigen,CEA)是 3 个较好的指标,目前的研究多以血清和胸水作为标本,近年来,支气管肺泡灌洗技术得到蓬勃发展,为肺癌(特别是周围型肺癌)的诊断提供了强有力的支持。本研究通过对支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid,BALF)中 SCCA、CYFRA21-1、CEA 的联合检测,判断其在肺癌早期诊断,病理类型的推断及预后的判断等方面的价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择重庆市肿瘤医院 2008 年 1~4 月住院行支气管镜检查的患者共 62(男 44,女 18)例,年龄 32~81(61.6±10.9)岁,全部经组织学或细胞学证实为肺癌者 44(男 31,女 13)例,年龄 41~81(61.7±11.2)岁,其中小细胞肺癌 5 例、鳞癌 17 例、腺癌 15 例,未定型肺癌 7 例,按照肺癌 TNM 分期标准,Ⅰ~Ⅱ期 10 例,Ⅲ期 19 例,Ⅳ期 15 例;肺部良性病变者 18(男 13,女 5)例,年龄 32~76(61.4±10.6)岁,其中结核 4 例,支气管肺炎 13 例,结节病 1 例;肺癌和肺部良性病变组在年龄、性别方面差异无统计学意义($P>0.01$)。

1.2 方法

1.2.1 BALF 的收集 吸氧、心电监测、血氧饱和度监测状态下,按常规纤维支气管镜检查术,将日本 PENTAX 公司 EB-1970K 电子支气管镜远端嵌入病变所在段支气管,而良性病变均选用镜下所见炎症最重部位的段或亚段做灌洗。然后从活检孔分次注入无菌生理盐水 20 ml,然后反复负压抽吸,回收量为 6~12 ml(平均 8 ml),取 BALF,1 500 r/min 离心 10 min,取上清液检测肿瘤标志物。

1.2.2 SCCA、CYFRA21-1、CEA 的检测 3 种肿瘤标志物的测定均采用放射免疫方法检测。SCCA、CA211 试剂盒购自天津新传生物技术公司,CEA 试剂盒购自天津德普生物技术产品公司。

1.3 统计学方法

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,2 组间比较采用 t 检验,多组比较采用方差分析的方法,组间比较采用 SLD 法。

2 结 果

2.1 肺癌与肺部良性病变组 BALF 中 SCCA、CYFRA21-1、CEA 表达水平的比较

结果显示,肺癌组的 3 种肿瘤标志物水平均明显高于肺部良性病变组,差异具有统计学意义($P<0.01$,见表 1)。

2.2 不同类型肺癌 3 项肿瘤标志物水平的比较

结果显示标志物 SCCA 在鳞癌组显著高于腺癌组和小细胞肺癌组,$P<0.01$,差异有统计学意义,而腺癌组 SCCA 水平较小细胞肺癌组高,差异无统计学意义($P=0.365$)。CYFRA21-1 在鳞癌组显著高于腺癌组和小细胞肺癌组,$P<0.01$,差异有统计学意义,而腺癌和小细胞肺癌组比较差异无统计学意义。CEA 在腺癌组显著高于鳞癌和小细胞肺癌组,差异有统计学意义($P<0.05$),而鳞癌和小细胞肺癌组比较差异无统计学意义(见表 2)。

2.3 不同 TNM 分期 SCCA、CYFRA21-1、CEA 表达水平的比较

结果显示 3 种肿瘤标志物在肺癌Ⅲ~Ⅳ均高于Ⅰ~Ⅱ期,差异具有统计学意义($P<0.01$,见表 3)。

3 讨 论

肺癌的发生与发展的机制十分复杂,目前研究者认为,在致癌因素的作用下,肿瘤细胞可合成和分泌胚胎性或新生

表 1 肺癌与肺部良性病变组 BALF 中 SCCA、CYFRA21-1、CEA 表达水平($\bar{x}\pm s$,μg/L)

组别	例数	SCCA	CYFRA21-1	CEA
肺部良性病变组	18	106.96±78.27	130.54±94.19	3.09±2.35
肺癌组	44	1 367.41±1 172.70	6 143.86±1 1795.77	34.47±40.31
t 值		-7.10	-3.38	-5.14
P 值		<0.001	0.002	<0.001

表 2 不同病理类型肺癌肿瘤标志物的表达水平($\bar{x}\pm s$,μg/L)

组别	例数	SCCA	CYFRA21-1	CEA
鳞癌	17	2 196.41±1 144.49*	13 803.03±16 385.99*	13.32±4.11
腺癌	15	1 091.869±987.349	1 418.52±1 105.10	71.36±49.38#
小细胞肺癌	5	605.929±515.839	599.05±101.94	15.5±8.88
F 值		7.01	5.75	14.46
P 值		0.003	0.007	<0.001

注:与腺癌及小细胞肺癌组比较,*$P<0.01$;与鳞癌及小细胞肺癌组比较,#$P<0.01$

表 3 不同 TNM 分期 SCCA,CYFRA21-1,CEA 表达水平($\bar{x} \pm s$, μg/L)

组别	例数	SCCA	CYFRA21-1	CEA
Ⅰ~Ⅱ期	10	399.54 ± 260.42	556.67 ± 556.22	15.82 ± 8.72
Ⅲ~Ⅳ期	34	2 179.17 ± 1 029.07	10 909.53 ± 14 831.66	50.19 ± 49.08
t 值		7.69	3.34	3.23
P 值		<0.001	0.003	0.003

性蛋白即一些肿瘤标志物[2],目前,针对肺癌的标志物研究的标本以血清为主,但是在肿瘤早期,血清标志物升高不明显时,而 BALF 可出现明显增高。邓丽平等[3]研究发现肺癌Ⅰ~Ⅱ期患者血清肿瘤标志物与肺部良性病变组比较并无统计学差异,但 BALF 肿瘤标志物水平却明显高于肺部良性病变组.左治通等[4]的研究也支持肿瘤标志物在 BALF 中增高更显著。

SCCA 是一种糖蛋白,据等电聚焦电泳可分为中性和酸性 2 个亚组分,恶性和正常的鳞状上皮细胞均含中性组分,而酸性组分仅见于恶性细胞。在鳞状细胞癌包括子宫颈癌、肺癌、皮肤癌等中都可见 SCCA 增高,且发现 SCCA 的升高程度和肿瘤的分化程度、恶性程度、病情恶化、转移等密切相关,所以可用于肿瘤治疗后的监测和预后判断。研究中,通过比较各组 BALF 中的 SCCA 含量,发现 SCCA 在肺癌组显著高于肺部良性病变组,而在各种病理类型的肺癌中,鳞癌的含量最高,与腺癌,小细胞肺癌比差异具有统计学意义,提示 SCCA 有助于肺癌病理类型的判断。进一步的研究也发现,Ⅲ~Ⅳ期肺癌中 SCCA 的含量明显增加,与Ⅰ~Ⅱ期患者比较,差异具有统计学意义,提示 SCCA 的高低可以间接反应病情的恶性程度。

细胞角蛋白(Cytokeratin,CK)是一种细胞结构蛋白,构成细胞体的中间丝,是机体上皮细胞分化的特异性的标记,在细胞癌变过程中,这种特异性始终存在,并且每一类型上皮细胞及其相应的恶性肿瘤细胞表达特异性的细胞角蛋白亚型或亚型联合,在支气管肺癌组织中富含 CK19[5],由它形成的细胞体中间丝的某些片段是可溶的,并且可以用 2 种单克隆抗体识别出 CK19 的 21 和 1 两个表位(抗原决定簇),该片段即取名为可溶性细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin 19 fragment,CYFRA21-1)。正常时血清中含量极低,在上皮源性恶性肿瘤时常有过量表达[6],并且由于恶性肿瘤时激活的蛋白酶加速细胞角蛋白 19 的降解,使得 CYFRA21-1 大量产生。另外,恶性肿瘤细胞无限增殖导致细胞坏死、溶解,引起 CYFRA21-1 释放增加,使病变局部含量增加[7]。因此在 BALF 中该含量的测定阳性率更高。研究中,CYFRA21-1 在鳞癌患者中显著增高,与腺癌和小细胞肺癌比较差异具有统计学意义。腺癌较小细胞肺癌的 CYFRA21-1 含量虽高出 1 倍,但差异无统计学意义。同样,对于不同 TNM 分期的患者进行比较,发现 CYFRA21-1 在Ⅲ~Ⅳ期肺癌明显增高,差异有统计学意义,提示该指标可用于判断病情,用于预后的判断等。

CEA 是一类细胞膜糖蛋白,来源于人内胚层上皮组织,作为一种粘附分子属于肿瘤抗原免疫球蛋白超家族,具有免疫抑制作用,可促进肿瘤转移。由于肺癌细胞能产生分泌 CEA 进入局部体液,因此肺癌患者的 BALF 中可见 CEA 的异常升高。研究中发现,CEA 水平在腺癌患者中最高,分别与鳞癌及小细胞癌患者比较发现差异有显著性,而比较鳞癌及小细胞,而在Ⅲ~Ⅳ期肺癌患者中,其含量也明显增高,提示 CEA 对于判断肺癌的病理类型、分期及预后具有一定作用。

综上所述,在研究中,选取 BALF 作为标本进行检测,有利于肿瘤的早期发现,早期诊断。同时通过比较肺癌组与肺部良性病变组 SCCA、CYFRA21-1 及 CEA 的水平,发现在肺癌组上述 3 个指标明显增高,且晚期肺癌中增高非常明显,而在早期肺癌中增高不明显,同时通过对不同病理类型中上述指标的水平进行比较,发现在鳞癌中,SCCA 及CYFRA21-1 水平明显增高,在腺癌中 CEA 水平明显增高,提示通过对 BALF 中 SCCA、CYFRA21-1 及 CEA 的联合检测,有助于提高肺癌诊断的准确率,有助于肺癌病理类型,病程早晚的判断。

参 考 文 献

[1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.

[2] 沈建东,马云宝.肺癌患者五项标记免疫分析指标评价[J].放射免疫学志,2002,15(5):288-289.

[3] 邓丽平.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[J].第三军医大学学报,2008, 30(1):78-80.

[4] 左治通.内皮抑素在肺癌患者外周血清及支气管肺泡灌洗液中的表达研究[J].肿瘤防治研究,2007,34(20):112-114.

[5] Buccheri G, Ferrigno D. Cytokeratin-derived markers of lung cancer [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2001, 1(3): 315-322.

[6] Takada M, Masuda N, Matsura E, et al. Measurement of cytokeratin fragment as a marker of lung cancer by CYFRA21-1 enzyme irninunoassay [J]. Brit J Cancer, 1995, 71(1): 160-165.

[7] Cooper D, Scllnermer A, Sim T T. Classification of human epithelia and their neoplasins using monoclonal antibodies to keratins [J]. Strategies applications and limitations Lab Invest, 1985, 52 (3): 243.

(责任编辑:张学颖)