

• 临床实践 •

血清肿瘤标志物检测在尘肺合并肺癌诊断中的应用

Application of serum tumor marker detection in diagnosis of pneumoconiosis complicated lung cancer

孙晓伟, 王艳丽, 徐淑华, 张松泉, 孙建岭, 梁艳, 张华

(青岛大学医学院第二附属医院, 山东 青岛 266042)

摘要: 选取我院发现肺部肿块疑为肺癌的 53 例尘肺患者, 检测血清肿瘤标志物的浓度。结果显示, 尘肺合并肺癌组 5 种肿瘤标志物均高于良性病变组, 其病理类型的表达阳性率不同, 联合检测敏感度明显高于单项的检测。

关键词: 尘肺; 肺癌; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 肿瘤相关抗原 125; 糖链抗原 199; 细胞角蛋白 19 片段

中图分类号: R135.2 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2014)03-0177-03

DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.03.006

据报道, 尘肺合并肺癌的发病率为 17.9%^[1], 但超过半数以上的患者确诊时已属晚期。因此, 寻找一种对尘肺合并肺癌诊断的高敏感度、高特异度、无创伤的手段, 令患者得到早期的诊断和治疗就成为亟待解决的问题。本研究通过联合检测肿瘤相关抗原 (carbohydrate antigen, CA-125)、糖链抗原 199 (carbohydrate antigen-199, CA199)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1) 等血清肿瘤标志物的水平, 探讨其在尘肺合并肺癌诊断中的临床应用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2007 年 6 月—2013 年 9 月在青岛某职业病防治院就诊的经胸部 X 线片或 CT 发现肺部肿块怀疑为肺癌的 53 例尘肺患者, 其中男性 38 例、女性 15 例, 年龄 44~81 岁、平均年龄为 68.3 岁, 分为肺癌组、肺部良性病变组。其中肺癌组 21 例, 20 例经 CT 引导下肺穿刺活检病理证实为肺癌, 1 例经手术病理确诊为肺癌; 病理学分型鳞癌 7 例、腺癌 13 例、小细胞肺癌 1 例。肺部良性病变组 32 例, 25 例经 CT 引导下肺穿刺活检病理证实为尘肺结节, 7 例经支气管镜检查未见

肿瘤细胞。依据《尘肺病诊断标准》(GBZ70—2009) 53 例尘肺患者的类型和分期为石棉肺壹期 6 例、贰期 8 例、叁期 9 例, 矽肺壹期 6 例、贰期 5 例、叁期 5 例, 石墨尘肺壹期 4 例, 其他尘肺壹期 5 例、贰期 5 例。

1.2 方法

真空采血管采集患者空腹肘静脉血 3 ml, 分离血清, 采用罗氏 Cobase601 型全自动电化学发光免疫分析仪测定浓度, CEA、NSE、CYFRA21-1、CA199、CA125 试剂由德国罗氏诊断有限公司提供, 实验步骤严格按照试剂盒说明进行。

1.3 肿瘤标志物结果判定

肿瘤标志物 CEA、CA199、NSE、CA125、CYFRA21-1 的正常临界值为 5.2 ng/ml、27 U/ml、15 ng/ml、35 U/ml、3.3 ng/ml。当有一个超过临界值时即判定为阳性, 均在正常范围之内者判定为阴性。特异度 = 真阴性例数 / (真阴性例数 + 假阳性例数) × 100%; 敏感度 = 真阳性例数 / (真阳性例数 + 假阴性例数) × 100%; 约登指数 (Youden's index, 又称正确诊断指数) = 灵敏度 + 特异度 - 1。

1.4 数据分析及统计学处理

所有患者均建立病例档案, 采用 Excel 及统计分析软件 SPSS 17.0 进行分析。以病理细胞学诊断证实的结果为金标准, 计算血清肿瘤标志物检测及其联合应用在诊断尘肺合并肺癌的敏感度、特异度和约登指数。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 5 种血清肿瘤标志物检测结果比较

检测结果显示, 尘肺合并肺癌组血 CEA、CA125、CA199、NSE、CYFRA21-1 肿瘤标志物均高于肺部良性病变组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者 5 种血清肿瘤标志物检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA (ng/ml)	CA125 (U/ml)	CA199 (U/ml)	NSE (ng/ml)	CYFRA21-1 (ng/ml)
肺癌组	21	37.22 ± 73.84	181.36 ± 302.53	96.65 ± 161.23	44.34 ± 67.12	23.18 ± 49.13
肺部良性病变组	32	3.26 ± 2.08	32.13 ± 86.97	25.96 ± 69.43	10.08 ± 20.48	3.28 ± 2.93
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05

2.2 尘肺合并肺癌肿瘤标志物的敏感度、特异度及约登指数比较

以病理学检查为金标准, 肿瘤标志物诊断尘肺合并肺癌的敏感度、特异度及约登指数的计算见表 2、表 3。

由表 3 可见, 肿瘤标志物在肺癌中的敏感度以 CYFRA21-1 为最高, 特异度以血清 NSE 最高, 约登指数以 CYFRA21-1 最高。

2.3 尘肺合并肺癌肿瘤标志物联合检测的敏感度、特异度及约登指数比较

收稿日期: 2013-12-16; 修回日期: 2014-01-26

作者简介: 孙晓伟 (1980—), 女, 医师, 硕士在读, 主要从事职业病临床诊治工作。

通讯作者: 张华, 副主任医师, E-mail: qdzh1988@163.com。

表 2 不同肿瘤标志物诊断尘肺合并肺癌的结果

肿瘤标志物	真阴性	假阴性	真阳性	假阳性	合计
CEA	21	5	16	11	53
CA125	19	6	15	13	53
CA199	18	7	14	14	53
NSE	22	5	16	10	53
CYFRA21-I	21	4	17	11	53

表 3 尘肺合并肺癌诊断的肿瘤标志物敏感度、特异度及约登指数的比较

肿瘤标志物	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CEA	76.2	65.6	0.418
CA125	71.4	59.4	0.308
CA199	66.7	56.3	0.230
NSE	76.2	68.8	0.440
CYFRA21-I	81.0	65.6	0.466

表 4 肿瘤标志物联合检测对诊断尘肺合并肺癌的敏感度、特异度及约登指数

肿瘤标志物	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CEA + CA125	76.2 (16/21)	56.3 (18/32)	0.325
CEA + CYFRA21-I	81.0 (17/21)	65.6 (21/32)	0.466
NSE + CYFRA21-I	85.7 (18/21)	62.5 (20/32)	0.482
CEA + CA125 + NSE	85.7 (18/21)	53.1 (17/32)	0.388
CEA + CA125 + CYFRA21-I	85.7 (18/21)	59.4 (19/32)	0.451
CEA + CA125 + CYFRA21-I + NSE	95.2 (20/21)	53.1 (17/32)	0.483
CEA + CA125 + CYFRA21-I + CA199 + NSE	95.2 (20/21)	53.1 (17/32)	0.483

表 5 尘肺合并肺癌不同组织病理类型肿瘤标志物阳性率 (%)

组别	CEA	CA125	CA199	NSE	CYFRA21-I
鳞癌组	42.86 (3/7)	28.57 (2/7)	14.28 (1/7)	14.28 (1/7)	71.43 (5/7)
腺癌组	61.54 (8/13)	46.15 (6/13)	30.77 (4/13)	23.08 (3/13)	46.15 (6/13)
肺部良性病变组	0.00 (0/32)	9.38 (3/32)	12.50 (4/32)	0.00 (0/32)	3.13 (1/32)

3 讨论

目前在尘肺病人中, 诊断合并肺癌多依据影像学检查, 但在肿瘤早期, 影像学检查有其局限性, 常常无法发现阳性结果。肿瘤标志物是肿瘤发生、发展、浸润及转移过程中产生的一种特异性物质, 为一种无创性检查手段。本次检测结果显示, 尘肺合并肺癌组血 CEA、CA125、CA199、NSE、CYFRA21-I 这 5 种肿瘤标志物均高于肺部良性病变组, 差异有统计学意义。CEA^[2] 是肿瘤标志物中应用最广泛的一种肿瘤相关抗原, 肺癌细胞能直接产生 CEA, 其作为肺癌标志物的灵敏度为 35%~77%^[3]。本次检测结果显示在尘肺合并肺癌患者中, CEA 敏感度为 76.2%, 特异度 65.6%, 敏感度和特异度高, 考虑与本组肺腺癌患者多, 且多为晚期有关; 腺癌组 CEA 阳性率明显高于鳞癌组, 为 61.54%, 提示其在肺腺癌的诊断中具有一定的临床价值, CEA 值极高的病例, 肺腺癌的可能性较大。

本检测结果还显示, CYFRA21-I 敏感度为 81.0%, 在 5 种肿瘤标志物中最高, 特异度也达到 65.6%, 这与本组患者多为中晚期患者有关, CYFRA21-I 在中晚期才有较高的表达, 在早期不表达或表达较低。病理分型中, 鳞癌组的 CYFRA21-I 阳性率明显高于其他 4 种肿瘤标志物, 因此 CYFRA21-I 对肺

鳞癌的诊断有良好的临床价值。CA125 敏感度为 71.4%, 特异度为 59.4%, 而且腺癌组患者血清 CA125 阳性率明显高于鳞癌组, 与 Niklinski 等研究^[4] 一致。CA199 对肺癌诊断的敏感度及特异度均不高^[5,6]。本次检测 CA199 敏感度为 66.7%、特异度为 56.3%, 与杨刚等^[7] 的研究相符, CA199 阳性率在鳞癌组及腺癌组均较低。NSE 是小细胞肺癌特异性肿瘤标志物。21 例尘肺合并肺癌患者中, NSE 的敏感度为 76.2%、特异度为 68.8%。NSE 阳性率在鳞癌组及腺癌组均较低。因本次检测中小细胞肺癌样本量较少, 未做有关小细胞肺癌组阳性率比较。

2.4 尘肺合并肺癌不同组织病理类型肿瘤标志物检测结果比较

从表 5 可以看出, 鳞癌组及腺癌组患者血清 CEA、CYFRA21-I、NSE、CA125、CA199 阳性率明显高于肺部良性病变组; 鳞癌组中 CYFRA21-I 阳性率明显高于 CEA、NSE、CA125、CA199; CA199、NSE 阳性率在鳞癌组及腺癌组均较低。小细胞肺癌组样本量较少, 未参与此次阳性率比较。

从表 4 可以看出, 在尘肺患者中, 多种肿瘤标志物联合检测肺癌, 敏感度以 CEA + CA125 + CYFRA21-I + NSE 和 CEA + CA125 + CYFRA21-I + CA199 + NSE 最高, 为 95.2%, 肿瘤标志物联合检测敏感度明显高于单项检测; 特异度以 CEA + CYFRA21-I 最高, 为 65.6%; 约登指数以 CEA + CA125 + CYFRA21-I + NSE 和 CEA + CA125 + CYFRA21-I + CA199 + NSE 最高, 为 0.483。

从表 5 可以看出, 鳞癌组及腺癌组患者血清 CEA、CYFRA21-I、NSE、CA125、CA199 阳性率明显高于肺部良性病变组; 鳞癌组中 CYFRA21-I 阳性率明显高于 CEA、NSE、CA125、CA199; CA199、NSE 阳性率在鳞癌组及腺癌组均较低。小细胞肺癌组样本量较少, 未参与此次阳性率比较。

作为肿瘤标志物的 CEA、CA125、CA199、NSE、CYFRA21-I 虽然在尘肺合并肺癌患者血清中的水平都增高, 但单一血清肿瘤标志物检测的敏感度、准确性还是难以令人满意。本次检测中采用了多种肿瘤标志物联合检测肺癌, 结果显示以 CEA + CA125 + CYFRA21-I + NSE 和 CEA + CA125 + CYFRA21-I + CA199 + NSE 最高 (95.2%), 敏感度明显高于单项检测, 但是特异度下降。多项指标联合检测可弥补单项检测敏感性不同的缺点, 提高尘肺合并肺癌患者早期诊断的阳性率, 使肿瘤标志物在尘肺合并肺癌诊断中的应用具有更高的临床价值。

总之,血清肿瘤标志物 CEA、CA125、CA199、NSE、CY-FRA21-I 检测具有创伤小、取材方便、花费低、可重复性好的特点。肿瘤标志物可先于影像学检查(包括 PET)发现病变前 1~3 个月呈现阳性反应,可用于尘肺合并肺癌早期临床筛查。因此,尘肺患者在出现刺激性干咳,炎症反复出现在同一部位,反复少量咯血、以痰中带血为主,持续、固定而剧烈的胸痛,有胸腔积液,影像学提示有肺部肿块,恶性不能排除者,应首先考虑进行血清肿瘤标志物的检测。若其中任何一项明显升高,应认真对待,结合其他手段进一步检查,尽早明确诊断。

本次检测由于时间、地域等原因,存在病人例数有限、研究人群选择面窄,且多为中晚期等缺陷,关于尘肺病人肺癌的检验研究价值有待进一步大样本研究。

参考文献:

- [1] Ebihara I. A pathological study of carcinoma of the lung and pneumoconiosis [J]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1989, 27: 609-615.
- [2] 杨辰, 吾为一, 吴锦昌. 多项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌

诊断中的价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11 (2): 71-73.

- [3] 吴广平, 巴静, 王恩华, 等. 检测胸水 CEA、CA125、CA153、CA199 对肺癌的诊断价值 [J]. 中国肺癌杂志, 2004, 7 (1): 35-37.
- [4] Niklinski J, Furman M, Laudanski J, et al. Prognostic value of pretreatment CEA, SCCAg and CA199 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cancer Prev, 1992, 1 (6): 401-406.
- [5] Ando S, Kimura H, Iwai N, et al. Optimal combination of seven tumor markers in prediction of advanced stage at first examination of patients with non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2001, 21 (4B): 3085-3092.
- [6] Kodama T, Satoh H, Lshikawa H, et al. Serum levels of CA19-9 in patients with nonmalignant respiratory diseases [J]. J Clin Lab And, 2007, 21 (2): 103-106.
- [7] 杨刚, 何安南, 曹进平. 肺癌血清 CEA、CA-125、CA19-9 联合检测的诊断价值 [J]. 皖南医学院学报, 2007, 26 (3): 181-182, 187.

无创正压通气在尘肺患者行大容量全肺灌洗术后的应用

Application of NIPPV in pneumoconiosis patients after whole-lung lavage

麦子健, 袁丽玲, 刘薇薇, 刘阳, 刘移民

(广州市第十二人民医院胸外科, 广东 广州 510620)

摘要: 将进行大容量全肺灌洗术的 20 名壹期尘肺患者术后分为使用无创正压通气 (BiPAP 组) 与未使用无创正压通气 (对照组) 进行比较, 发现 BiPAP 组患者肺部啰音消失时间比对照组短 ($F = 26.299, P < 0.001$); BiPAP 组的患者术后 2 d PaCO₂ 较对照组低 ($F = 4.681, P < 0.05$), PaO₂ 较对照组高 ($F = 5.755, P < 0.05$), 提示术后使用无创正压通气能更快地改善患者缺氧和二氧化碳潴留情况。

关键词: 无创正压通气; 尘肺; 大容量全肺灌洗术

中图分类号: R135.2 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2014)03-0179-03

DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.03.007

大容量全肺灌洗术 (whole-lung lavage, WLL) 是治疗尘肺病的一个重要方法。肺灌洗可清除肺泡腔和细支气管内的粉尘、吞尘巨噬细胞及其产生的致炎症、致纤维化因子, 从而改善呼吸功能、缓解症状^[1]。但肺灌洗术后易出现支气管痉挛、灌洗液残留、低氧血症、二氧化碳潴留等并发症, 故普遍术后常规进行氧疗, 促进肺内液体的排出, 减少低氧血症、二氧化碳潴留等并发症的发生。我院将无创辅助正压通气应用于大容量全肺灌洗术后, 得到良好的效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院 2011 年 10 月至 2013 年 6 月期间进行大容量全肺灌洗术的 20 例壹期尘肺患者, 均为男性, 主诉症状为间有咳嗽 17 例、活动后轻度气促 4 例 (其中 1 例有咳嗽和气促症状), 均无合并肺结核、肺部感染、气胸、肺大疱等。手术均采用双侧肺大容量灌洗术。将术后使用无创通气的 10 例患者设为 BiPAP 组, 年龄 32~45 (37.40 ± 0.46) 岁; 另 10 例面罩吸氧患者设为对照组, 年龄 33~43 (37.90 ± 1.31) 岁; 两组年龄差异无统计学意义 ($F = 0.089, P = 0.769$)。

1.2 方法

两组患者行双侧肺大容量灌洗术, 直至灌洗回收液由暗灰色或混浊变为澄清透明。术后均给予常规治疗, 包括解痉、平喘、祛痰、雾化、抗感染、纠正酸碱和水电解质平衡等治疗。对照组术后予间断面罩中流量吸氧 12 h (总时间约为 10 h)。BiPAP 组患者间断应用无创辅助正压通气 12 h (总时间约 10 h), 应用美国凯迪泰 (CURATIVE) 公司生产的 FLEXO 的 BiPAP 无创呼吸机, 选用经面鼻罩连接, 双水平气道正压通气 S/T 模式 (自主呼吸/时间控制自动切换模式), BiPAP 参数设置范围: BPM (备用呼吸频率) 16 次/min、吸氧浓度 (FiO₂) 30%~50%、初始 IPAP (吸气压力) 8 cm H₂O、EPAP (呼气压力) 2 cm H₂O, 待病人适应后, 逐渐增加 IPAP 为 10~16 cm H₂O、EPAP 为 4~6 cm H₂O, I/T% (吸气时间比) 33%, ISLP (吸气压力上升时间) 3 档 (100 ms), ISNS (吸气灵敏度) 3 档 (6 ml), ESNS (呼气灵敏度) 3 档 (25% 峰流速)。

1.3 检测指标

收稿日期: 2013-11-28; 修回日期: 2014-03-03

作者简介: 麦子健 (1981-), 男, 医师, 从事胸外科临床工作。