

sults of which have led to numerous misinterpretations over the years, may have outlived its usefulness[J]. Am Soc Microbiol, 2006, 32: 123 - 126.

[6] Garcia A T, Prats J, Servais P. Comparison of culturable fecal coliform and E. coli enumeration in freshwaters[J]. Can J Microbiol, 2007, 53: 798 - 801.

[7] 陈汝仪, 许杏春. 一例亚利桑那沙门菌引起化脓性脑膜炎

的报道[J]. 临床检验杂志, 1992, 10(3): 116.

[8] 苏德模, 徐维洁, 许华玉, 等. MUG - EMB 快速检定大肠杆菌的方法研究[J]. 卫生研究, 1994, 23(6): 343 - 347.

[9] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典 2010 年版. 附录 XIII C 微生物限度检查法[S]. 2010.

(收稿日期: 2013 - 03 - 07)

文章编号: 1004 - 9231(2013)06 - 0342 - 03

· 临床检验 ·

四种血清标志物在小细胞肺癌诊治中的意义

李奕萍¹, 诸葛飞²

(1. 浙江省淳安县第一人民医院检验科, 浙江 淳安 311700; 2. 浙江省老年关怀医院检验科, 浙江 杭州 310014)

肺癌在我国肿瘤发病率中位居首位, 近年来呈现增高趋势。小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占肺癌的 20% ~ 25%, 恶性程度高, 生长迅速, 转移发生早, 5 年总体生存率不足 10%。肿瘤标志物检测在肺癌的早期诊断、病理分型、疗效评估及复发监测中发挥重要作用。但是单一肿瘤标志物在临床检测中存在敏感度和特异度不足的缺点, 我们通过对胃泌素释放肽前体 (pro - gastrin releasing peptide, Pro GRP)、组织多肽特异性抗原 (tissue polypeptide specific antigen, TPS)、神经元特异烯醇化酶 (neuron - specific enolase, NSE) 和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 的联合检测, 探讨不同组合在 SCLC 中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

SCLC 组: 选取 2010 年 1 月—2012 年 1 月我院经病理确诊的 SCLC 初诊患者 94 例, 男 61 例, 女 33 例, 年龄 (56.2 ± 5.8) 岁。按美国退伍军人管理局系统医院 SCLC 分期方法, 局限期 (limited disease, LD, 病变局限于一侧胸腔, 且能被纳入 1 个放射治疗野) 60 例; 广泛期 (extensive disease, ED, 病变超出一侧胸腔, 包括恶性胸腔、心包积液或血性转移, 及同一肺叶或不同肺叶多个病灶) 34 例。治疗后患者 205 例, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。肺良性疾病组: 同期本院肺良性疾病患者

120 例, 男 60 例, 女 60 例, 年龄 (51.6 ± 10.7) 岁; 包括肺炎 60 例、慢性阻塞性肺病 30 例、肺结核 30 例, 均无其他疾病。健康对照组: 同期本院健康体检者 200 例, 男 100 例, 女 100 例, 年龄 (45.9 ± 5.1) 岁, 肝、肾功能正常, 胸部 X 线排除肺部病变。

1.2 标本采集

应用带有惰性分离胶的进口真空采血管分别抽取待检者空腹静脉血 4 mL, 其中治疗前 SCLC 患者标本 94 份, 治疗后患者 205 份 (CR 33 份、PR 86 份、SD 41 份、PD 46 份)。所有样品均自然凝集 30 min, 8℃ 4 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, -80℃ 保存待测。肺良性疾病组和健康对照组用同样方法处理标本。

1.3 实验检测与质量控制

应用 ARCHITECT i2000SR 化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测 Pro GRP。应用瑞士 Roche 公司 E - 170 电化学发光免疫分析仪及原装进口配套试剂检测 NSE、CEA。应用瑞典 IDL Biotech AB 公司的试剂盒, 在瑞士澳斯邦公司的 FAME 自动板式免疫分析仪上检测 TPS。所有操作按说明书严格进行, 质控品采用原装进口配套试剂, 室内质控和室间质控均合格。我院 Pro GRP、TPS、NSE、和 CEA 的临界参考值分别为 50 ng/L、80 U/L、18 × 10³ ng/L 和 5 × 10³ ng/L。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 计数资料以率表示, 采用秩和检验或 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

作者简介: 李奕萍 (1968—), 女, 副主任技师。

2 结果

2.1 治疗前患者血清肿瘤标志物水平和阳性率比较

SCLC 患者血清中 4 种肿瘤标志物水平高于肺良性疾病组和健康对照组,以 Pro GRP 最为显著。经 Kruskal - Wallis 检验,血清 Pro GRP、NSE、TPS 在各组间均差异有统计学意义(χ^2 值分别为 49.6、38.7、67.1 和 35.3, P 均 <0.01)。经 Mann - Whitney U 检验比较,局限期和广泛期 SCLC 患者血清 Pro GRP、NSE、TPS 水平明显高于肺良性疾病组和健康对照组(局限期 SCLC 比较的 Z 值分别为 -9.62、-7.86、-6.49 和 -10.36、-7.23、-5.76, P 均 <0.01 ;广泛

期 SCLC 比较的 Z 值分别为 -8.01、-6.13、-5.41 和 -4.37、-6.39、-5.76, P 均 <0.01)。SCLC 患者中,广泛期患者的血清 Pro GRP、TPS 和 NSE 水平明显高于局限期患者(Z 值分别为 -4.36、-2.98 和 -3.19, P 均 <0.05)。CEA 在局限期和广泛期间无统计学差异。Pro GRP 的单项检测的阳性率最高,达到 77.7%,经 χ^2 检验发现,Pro GRP、TPS 和 NSE 之间阳性率无差异,而它们和 CEA 的阳性率比较存在差异(P 均 <0.01)。4 种肿瘤标志物阳性率在广泛期均高于局限期,尤其以 Pro GRP 的阳性率最高,达 85.3%,但经 χ^2 检验,差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 治疗前 SCLC 患者与对照组血清肿瘤标志物水平和阳性率(%)

组别	例数	Pro GRP		TPS		NSE		CEA	
		浓度 (ng/L)	阳性率	浓度 (10^3 ng/L)	阳性率	浓度 (U/L)	阳性率	浓度 (10^3 ng/L)	阳性率
SCLC 组	94	224.3	77.7	121.6	68.1	26.6	63.8	3.21	25.5
局限期	60	148.6	73.3	93.4	61.7	21.5	58.3	2.97	25.0
广泛期	34	983.9	85.3	224.9	79.4	48.7	73.5	3.78	26.5
肺良性疾病组	120	24.5	1.7	52.3	23.3	12.3	5.0	1.77	4.2
健康对照组	200	23.9	1.5	47.8	24	11.9	3.5	1.64	3.0

2.2 4 种肿瘤标志物在 SCLC 治疗前诊断中检测效能评价

4 项肿瘤标志物中敏感度最高的是 Pro GRP,是 CEA 的 3.05 倍,差异有统计学意义;但与 TPS、NSE 的差异无统计学意义(P 均 <0.01);而 TPS 的特异度低于其他 3 项,其差异无统计学意义(P 均 <0.01),其他 3 项特异度之间无差异(P 均 >0.05)。在各种不同组合的联合检测中,敏感度较高的是 Pro GRP + TPS、Pro GRP + NSE、Pro GRP + TPS + NSE、Pro GRP + NSE + CEA、Pro GRP + TPS + CEA、Pro GRP + TPS + NSE + CEA,这些组合中 Pro GRP + NSE、Pro GRP + NSE + CEA 同时具有较高的特异度。见表 2。

2.3 4 种肿瘤标志物对 SCLC 治疗效果的评价

Pro GRP、TPS、NSE 浓度在 CR、PR、SD 和 PD 患者中呈升高趋势,经多样本秩和检验,它们不同疗效的 SCLC 患者中浓度差异具有统计学意义(χ^2 值分别为 51.2、43.6 和 71.5, P 均 <0.01);而 CEA 浓度在不同疗效患者之间无显著差异。Pro GRP、TPS、NSE 在不同疗效患者的阳性率差异均有统计学意义(χ^2 值

分别为 21.3、21.2 和 19.8, P 均 <0.01);而 CEA 阳性率差异无统计学意义(χ^2 值分别为 1.55, $P = 0.67$)。见表 3。

表 2 4 种肿瘤标志物及不同组合在 SCLC 治疗前
敏感度和特异度比较

检测项目	敏感度	特异度	阳性 预测值	阴性 预测值
Pro GRP	77.7	98.5	96.1	90.4
TPS	68.1	76.0	57.1	83.5
NSE	63.8	96.5	89.6	85.0
CEA	25.5	97.0	80.0	73.5
Pro GRP + TPS	86.2	76.0	62.8	92.1
Pro GRP + NSE	83.0	96.0	90.7	92.3
Pro GRP + CEA	78.7	96.0	90.2	90.6
TPS + NSE	72.3	75.5	58.1	85.3
NSE + CEA	69.1	96.0	89.0	83.1
TPS + CEA	71.3	75.0	57.3	84.7
Pro GRP + TPS + NSE	88.3	75.0	62.4	93.2
Pro GRP + NSE + CEA	84.0	96.0	90.8	92.8
Pro GRP + TPS + CEA	87.2	75.5	62.5	92.6
TPS + NSE + CEA	74.5	76.0	59.3	86.4
Pro GRP + TPS + NSE + CEA	88.3	75.0	62.4	93.2

表 3 4 种肿瘤标志物在 SCLC 治疗后阳性率(%)

组别	例数	Pro GRP		TPS		NSE		CEA	
		浓度 (ng/L)	阳性率	浓度 (10 ³ ng/L)	阳性率	浓度 (U/L)	阳性率	浓度 (10 ³ ng/L)	阳性率
CR	33	31.8	21.2	58.4	15.2	12.2	18.1	2.81	15.2
PR	86	48.2	44.1	77.9	36.0	14.7	32.6	2.84	23.3
SD	41	168.9	58.5	113.8	48.8	15.1	51.2	2.91	26.8
PD	45	214.3	71.1	164.1	64.4	5.3	62.2	3.15	24.4

3 讨论

SCLC 是一种支气管神经内分泌细胞肿瘤,肿瘤生长迅速,进展快,患者在就诊时多为中晚期,而肿瘤对现有治疗方案反应差,中位生存时间仅为 8~10 个月,2 年生存率只有 10%~15%。早期诊断、早期治疗是延长 SCLC 患者生存期的有效方法之一。目前,肿瘤标志物检测在肿瘤早期诊断、病情监测、疗效及预后判断中的作用已经为临床广泛接受^[1]。就 SCLC 诊断而言,单一肿瘤标志物的敏感度和特异度均不理想,所以出现了许多联合多种肿瘤标志物检测来提高 SCLC 的检出率的报道。

SCLC 具有神经内分泌肿瘤的部分特征,可以通过自分泌和旁分泌功能分泌胃泌素释放肽(GRP)。GRP 是一种由 27 个氨基酸组成的脑肠激素,具有促进 SCLC 肿瘤细胞生长和转移的作用。所以,GRP 的变化与 SCLC 的病程存在相关性。GRP 在血清中极不稳定,活性部分在血液中被迅速降解,但其前体 Pro GRP 在血液中较为稳定,是最近才出现的与 SCLC 相关的一种肿瘤标志物,并且建立了成熟的检测体系,用于监测临床疗效和早期复发^[2-3]。NSE 是神经内分泌细胞内的一种醇化酶,目前临床作为 SCLC 首选的肿瘤标志物,其对 SCLC 诊断敏感度和特异度达到 60% 和 80%^[4];但该肿瘤标志物在样品溶血时会出现假阳性结果,易受外界因素干扰。TPS 是细胞角蛋白 18 片段上的 M3 抗原决定簇,其血清水平的高低反映了肿瘤细胞增殖活性,可作为监测肿瘤复发和转移的重要指标^[5-6]。CEA 是临床常用的肿瘤标志物,与其他 SCLC 标志物比较,缺乏特异性和敏感性。本研究结果表明,SCLC 患者中 Pro GR、TPS、NSE 和 CEA 的血清水平显著高于肺良性疾病和健康对照组,Pro GR、TPS 和 NSE 的阳性率要显著高于 CEA。在不同肿瘤分期中,Pro GRP 差异最大,局限期患者是临界值的 3 倍,广泛期患者则达到 20 倍;而 TPS 和 NSE 的升高幅度相对较小,局限期患者是临界值的 1~2 倍,广泛期患者也只升高至 2~3 倍,表明 Pro GRP 对于分期的价值较大。单项检测时,以 Pro GRP 的特异性最高,达到 98.5%,可以作为肺癌

分型的参考。联合检测时,Pro GRP + TPS、Pro GRP + NSE、Pro GRP + TPS + NSE、Pro GRP + NSE + CEA、Pro GRP + TPS + CEA、Pro GRP + TPS + NSE + CEA 组合的敏感度均超过 80%,Pro GRP + NSE、Pro GRP + NSE + CEA 同时具有较高的特异度,所以联合检测 Pro GRP + NSE 有利于 SCLC 的早期诊断。治疗后 SCLC 患者血清中 Pro GRP、TPS、NSE、CEA 水平和阳性率在治疗后都出现了不同程度的下降。其中,CR 期 SCLC 患者的 Pro GRP 浓度下降至治疗前的 14.2%,TPS 浓度下降至 48.0%,NSE 浓度下降至 45.9%,而 CEA 降低不明显,提示 Pro GRP、NSE 和 TPS 对 SCLC 患者治疗反应较敏感,其中以 Pro GRP 最为显著。

通过对 SCLC 患者血清标本中 Pro GRP、NSE、TPS 和 CEA 的联合检测,发现 4 项肿瘤标志在 SCLC 患者均呈现不同程度的升高;单项检测中 Pro GRP 对于 SCLC 的诊断和判断疗效意义较大。Pro GRP + NSE 联合检测有利于 SCLC 的早期诊断。

4 参考文献

- [1] 万文徽. 肿瘤标志临床应用与研究[M]. 2 版. 北京:北京大学医学出版社,2007:9.
- [2] Nordlund MS, Fermer C, Nilsson O, et al. Production and characterization of monoclonal antibodies for immunoassay of the lung cancer marker ProGRP[J]. Tumour Biol, 2007, 28(2):100-110.
- [3] Yamaguchi H, Soda H, Kitazaki T, et al. Serum progastrin-releasing peptide levels followed by whole-body positron emission tomography detects early recurrence of small-cell lung cancer[J]. Respiriol, 2007, 12(1):137-139.
- [4] 李学祥, 周善良, 王慈杰, 等. 四种肿瘤标志联合检测在小细胞肺癌中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31: 1011-1015.
- [5] Barak V, Goike H, Panaretakis KW, et al. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers[J]. Clin Biochem, 2004, 37(7):529-540.
- [6] Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview[J]. Lung Cancer, 2001, 34(Suppl 2): S65-69.

(收稿日期:2013-02-05)