

网络出版时间: 2018-5-23 14:13 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180522.1500.028.html>

肿瘤异常糖蛋白在肺癌中的诊断价值

陈秋莉¹, 王莲子¹, 吴宪¹, 刘嘉清¹, 李涛¹, 徐元宏¹, 周敏², 徐胜前³

摘要 目的 探讨肿瘤异常糖蛋白(TAP)与血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CYFRA211)联合检测在肺癌诊断中的价值。方法 选取患者共612例,其中肺癌患者400例,肺部良性疾病患者212例,用电化学发光法检测患者血清CEA、NSE、CYFRA 211的浓度,用凝集反应的方法检测TAP。结果 TAP的阳性率在肺恶性肿瘤组明显比肺部良性疾病组高,且血清CEA、NSE、CYFRA 211水平明显高于肺部良性疾病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在肺恶性肿瘤组中,TAP检测的敏感度是83.25%,高于其他3项血清学检测指标。TAP检测的结果与肺恶性肿瘤组织学类型有关($P < 0.05$)。TAP检测联合血清CEA、NSE、CYFRA 211检测ROC曲线下面积是0.82($P < 0.01$),明显大于CEA、NSE、CYFRA 211联合检测的ROC

曲线下面积。结论 TAP是肺癌诊断的敏感指标,TAP与CEA、NSE、CYFRA 211联合检测能够提高肺癌诊断的有效性。

关键词 肿瘤异常糖蛋白; 肿瘤标志物; 肺癌

中图分类号 R 5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)06-0960-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.06.028

目前,常用的肺癌血清肿瘤标志物有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、可溶性细胞角蛋白19片段(cytokeratin fragment 19,CYFRA 211)、神经元特异性烯醇酶(neuron specific enolase,NSE)、糖类抗原125(cancer antigen 125,CA125)及鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen,SCC)^[1-2]。由于血清肿瘤标志物的敏感性低,不能作为肺癌早期诊断的有效工具。计算机断层扫描(computed tomography,CT)作为肺癌早期筛选的工具^[3],使用低剂量CT早期筛查可有效降低肺癌患者的死亡率,CT检查的敏感性高,但是对早期肺癌诊断的特异性低,易把肺良性肿块误诊为肺癌,所以寻找一种对早期肺癌诊断有效的检测指标显得尤为重要。该文通过分析肿瘤异常糖蛋白(tumor abnor-

2018-01-25 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81201488,81571572); 卫生部应用研究项目(编号:28-1-50)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 检验科、²ICU、³风湿免疫科,合肥 230022

作者简介: 陈秋莉,女,硕士研究生;

李涛,男,主任技师,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: limedical1974@126.com;

徐元宏,男,主任技师,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: xyhong1964@163.com

ide (TG), HDL-C and LDL-C were measured. ApoE gene polymorphism was detected by PCR-RFLP. The components were divided into $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ and $\epsilon 4$ groups by genotype. The biochemical indexes, the incidence of cardiovascular complications and the frequency of distribution were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the levels of adiponectin, Scr, BUN, TC, TG and LDL-C were increased and the levels of albumin and HDL-C were decreased in the experimental group. The frequency of $\epsilon 3/3$ genotype and $\epsilon 3$ allele were decreased significantly, while $\epsilon 4/3$ and $\epsilon 4$ were increased remarkable in the experimental group as compared with those in the control group. The levels of adiponectin, Scr, BUN and TC in the $\epsilon 4$ group were elevated, as well as incidences of hypotension, hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure, but the level of HDL-C were reduced compared with other groups. The logistic regression analysis confirmed that the $\epsilon 3/3$ genotype and the $\epsilon 3$ allele were protective factors, but the $\epsilon 4/3$ genotype and the $\epsilon 4$ allele were risk factors for cardiovascular complications in ESRD with MHD patients. **Conclusion** This study demonstrates that ApoE gene polymorphism affects the occurrence and development of cardiovascular complications in MHD patients of ESRD to a certain extent, and $\epsilon 4/3$ genotype, $\epsilon 4$ allele are risk factors for cardiovascular disease of ESRD patients on MHD. **Key words** ApoE; gene polymorphism; end stage renal disease; maintenance hemodialysis; cardiovascular complications

mal protein ,TAP) 、CEA、NSE、CYFRA 211 单独及联合检测对肺癌诊断的敏感度和特异度 ,探讨 TAP 检测在肺癌诊断中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽医科大学第一附属医院 2016 年 7 月~2017 年 7 月就诊患者共 612 例 ,其中包括未经治疗新诊断肺癌患者 400 例 ,肺部良性疾病患者 212 例。肺癌的确诊依据是肺组织病理学检出肿瘤细胞 ,肿瘤的组织学分型及病理学分期是根据 WHO 2004 分级法^[4] 和 UICC 的 TNM 分类指南^[5] 。患者具体病例特征见表 1。

表 1 患者病例特征

项目	肺癌组(n = 400)	肺良性疾病组(n = 212)
性别 [n(%)]		
男	280(70.0)	120(56.6)
女	120(30.0)	92(43.4)
平均年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	76.9 \pm 10.6	62.5 \pm 14.6
分期 [n(%)]		
I + II	20(5.0)	
III + IV	133(33.3)	
未知	247(61.7)	
组织学 [n(%)]		
腺癌	111(27.7)	
鳞癌	67(16.8)	
小细胞癌	33(8.2)	
大细胞癌	1(0.3)	
其他及未知	188(47.0)	
肺良性疾病 [n(%)]		
肺良性结节		67(31.6)
肉瘤		6(2.8)
间质性肺炎		3(1.4)
迁延性肺炎		67(31.6)
肺结核		40(18.9)
肺脓肿		1(0.5)
其他及未知		28(13.2)

1.2 检测方法及仪器

1.2.1 TAP 检测 TAP 检测试剂盒及 TAP 专用检测仪器由中国浙江瑞生医药技术有限公司生产。取患者外周抗凝全血 25 μ l ,制成均匀的血涂片 ,室温干燥 10 min ,加入适量凝集试剂 ,1.5 ~ 2 h 后形成凝集微粒 ,在肿瘤异常蛋白检测系统图像分析仪或生物显微镜、集成阅片仪下观察 ,有不规则类圆形类晶体颗粒 ,颗粒呈淡绿色、淡黄色或棕色 ,中心有屈光性 ,四周混合物较多而呈棕黑色或墨绿色 ,为阳性 ,无上述颗粒检出为阴性。凝集颗粒的面积计算方式为用鼠标在颗粒的四周圈出颗粒的大小 ,系统会自

动算出凝集物颗粒面积。TAP 凝集物面积参考值范围如下: 面积 < 121 μ m² 为 TAP 正常/无明显凝集物 ,121 μ m² \leq 凝集物面积 < 225 μ m² 为异常/凝集物较小 ,凝集物面积 \geq 225 μ m² 为异常/凝集物较大。

1.2.2 血清 CEA、NSE、CYFRA211 检测 取受试者清晨空腹静脉血 4 ml ,离心后提取血清。检测 CEA、NSE、CYFRA 211 的仪器购买自罗氏诊断产品(上海)有限公司 ,仪器名称为 cobase 601 ,采用电化学发光法检测 ,试剂来自罗氏相关配套试剂盒。检测步骤均严格参照试剂盒说明书进行。结果判定: CEA > 5.0 ng/ml ,NSE > 17.0 ng/ml ,CYFRA211 > 3.5 ng/ml 为结果升高。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计数资料及等级资料的比较采用 χ^2 检验 , $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAP 对肺癌检测的敏感度 通过分析 612 例肺癌患者的 TAP 检测结果 ,显示 TAP 检测对肺癌患者高度敏感 ,差异有统计学意义($P < 0.001$) ,检测的敏感度和特异度分别是 83.25%、34.91% (使用 121 μ m² 的 cut-off 值 ,表 2 和图 1) 。同时结果显示 TAP 检测对肺癌诊断的敏感度比血清 CEA、NSE、CYFRA211 对肺癌诊断的敏感度高 ,差异有统计学意义($\chi^2 = 49.552$, $P < 0.001$) ,见图 1。

表 2 TAP 结果与肺癌关系

TAP 结果	总数	诊断		χ^2 值	P 值
		肺癌组	肺良性疾病组		
阳性	471	333	138	174.940	<0.001
阴性	141	67	74		
总数	612	400	212		

2.2 TAP 检测结果与肺癌分期及组织学分型的相关性 TAP 检测结果与肺癌的分期无关($\chi^2 = 3.378$, $P = 0.60$) ; TAP 检测与肺癌的组织学分型有关($\chi^2 = 8.139$, $P = 0.043$) 。见表 3、4。

表 3 TAP 检测与肺癌分期

肺癌分期	总数	TAP 分级			χ^2 值	P 值
		1	2	3		
I + II	20	3	10	7	0.076	0.783
III + IV	143	19	70	54		

1 为 TAP 结果阴性; 2 为 TAP 结果凝集物较小; 3 为 TAP 结果凝集物较大

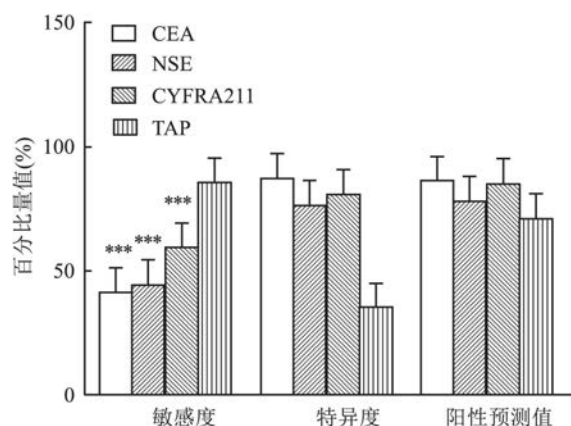


图1 TAP、CEA、NSE、CYFRA211 检测对肺癌诊断的
敏感度、特异度及阳性预测值
与 TAP 组比较: *** $P < 0.001$

表4 TAP 检测与肺癌组织学分型

组织学分型	总数	TAP 检查结果		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
腺癌	111	85	26	8.139	0.043
鳞癌	67	61	6		
小细胞癌	33	30	3		
大细胞肺癌	1	1	0		
总数	212	177	35		

2.3 TAP、CEA、NSE、CYFRA211 单独及联合检测对肺癌的诊断效价比较 ROC (receiver operating characteristic) 曲线分析显示, CEA、NSE、CYFRA211 3 项指标联合检测的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 分别是 0.804 (0.763 ~ 0.846), TAP 单独检测 AUC 是 0.668 (0.611 ~ 0.725), CEA、NSE、CYFRA211 及 TAP 4 项联合检测 ROC 曲线的 AUC 是 0.822 (0.782 ~ 0.862)。因此, 结果显示 4 项指标联合检测对肺癌的诊断效价优于 CEA、NSE、CYFRA211 3 项联合检测 (图 2)。

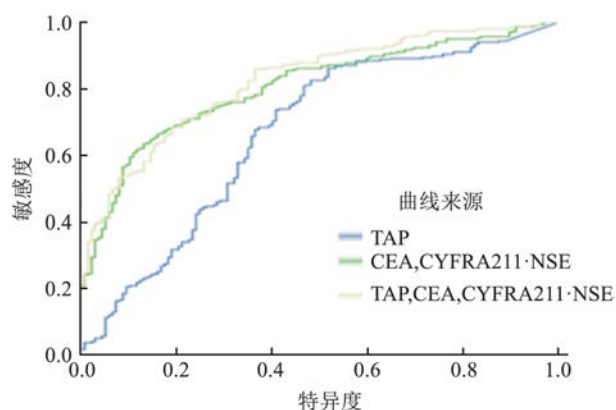


图2 CEA、NSE、CYFRA211、TAP 3 项及 4 项联合检测
对肺癌诊断的 ROC 曲线对比

2.4 TAP、CT 联合检测 当在 CT 检测阳性 (CT 报告结果提示肺癌可能为结果阳性) 的患者中进行了 TAP 检测时 ($n = 198$), 在这些患者中, 确诊肺癌的患者是 168 例, 其余 30 例是非肺癌患者, 其检测的特异度是 40.0%, 敏感度是 79.17%, TAP 检测可以提高 CT 检查对肺癌诊断的敏感度, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 46.967$, $P < 0.001$)。因此, TAP 和 CT 联合检测可以提高早期肺癌的诊断效率。见图 3。

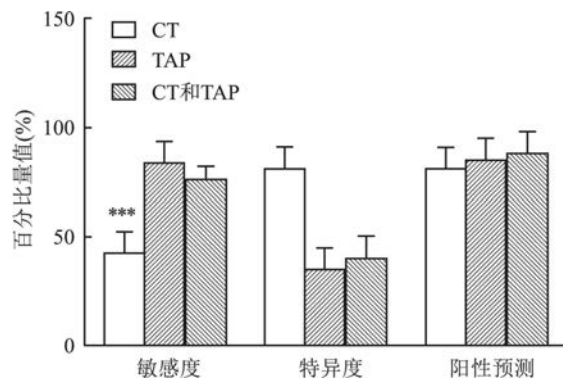


图3 TAP、CT 对肺癌诊断的敏感度、特异度及阳性预测值
与 TAP 和 CT 联合检测组比较: *** $P < 0.001$

3 讨论

TAP 是癌细胞突变后产生的异常糖蛋白、钙组蛋白及其他一些正常物质的复合物, 当肿瘤细胞发生一定程度的突变时, 大量的突变物质释放到血液中, 可以在外周血中检测得到^[6]。TAP 检测是一种特殊的识别技术, 在促凝剂的帮助下, 促进肿瘤异常蛋白的凝集, 从而形成特殊的晶状结晶颗粒, 而没有 TAP 物质存在的血液就不能形成凝集颗粒。TAP 检测是多阶段的耦合凝集反应, 首先, 各种促凝剂先使各种异常糖链糖蛋白形成初级凝集颗粒, 然后初级凝集颗粒通过钙组蛋白形成二级凝集颗粒, 这就是在 TAP 检测中观察到的颗粒状凝集物。

本研究显示, 在肺癌患者中, TAP 检测阳性率高于良性肺部疾病组, 其对肺癌诊断的敏感度是 84.25%, 特异度是 34.91%, 差异有统计学意义。TAP 与肺癌分期无关, 与肺癌的组织学分型有关, 这与 Liu et al^[7] 报道不一致, 该文献研究表明, TAP 检测结果与肿瘤患者的年龄、性别、肿瘤大小及肿瘤组织学分型无关。原因可能是在本研究中肺癌的组织学样本例数过少, 如大细胞肺癌的样本只有一例, 所以增大样本量以提高研究的准确性。结合血清肿瘤标志物 CEA、NSE、CYFRA 211 分析, 结果

显示4项指标联合检测的AUC是0.82($P < 0.01$),显著高于个指标单独检测的诊断效能,所以临床上应该建立有效的多指标、多参数联合检测模型以提高对肺癌诊断的准确性。此项研究也表明TAP联合CT检查可以提高对肺癌诊断的阳性预测值,由于TAP测试只需要一滴血,而且它非常方便,所以当患者在CT检查后,可以选择进行TAP测试,以便更方便有效地诊断肺癌。

参考文献

- [1] Seemann M D, Beinert T, Furst H, et al. An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA211) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions [J]. *Lung Cancer*, 1999, 26(3): 149–55.
- [2] Edelman M J, Hodgson L, Rosenblatt P Y, et al. CYFRA211 as a prognostic and predictive marker in advanced non-small-cell lung cancer in a prospective trial: CALGB 150304 [J]. *J Thorac Oncol* 2012, 7(4): 649–54.
- [3] Isgro M A, Bottoni P, Scatena R, et al. Neuron-specific enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects [J]. *Adv Exp Med Biol* 2015, 867: 125–43.
- [4] Travis W D, Brambilla E, Mueller-Hermelink H K, et al. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart [J]. *J Thorac Oncol* 2015, 10(9): 1240–4.
- [5] Sobin L H, Gospodarowicz M K, Wittekind C, et al. TNM classification of malignant tumours [M]. 7th. Chichester: John Wiley & Sons, 2009: 136–47.
- [6] Thakkar V, Patel P, Prajapati N, et al. Serum levels of glycoproteins are elevated in patients with ovarian cancer [J]. *Indian J Clin Biochem* 2014, 29(4): 345–50.
- [7] Liu Z, Cai J, Yu Y, et al. Tumor abnormal protein as a novel biomarker in papillary thyroid carcinoma [J]. *Clin Lab* 2017, 63(3): 479–85.

The diagnostic value of serum tumor abnormal protein in lung cancer

Chen Qiuli, Wang Lianzi, Wu Xian, et al

(Dept of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract **Objective** To explore the diagnostic value of serum tumor abnormal protein (TAP) combined with other serological biomarkers e. g. carcinoembryonic antigen (CEA), neuron specific enolase (NSE), cytokeratin fragment 19 (CYFRA211) in lung cancer. **Methods** 612 patients, 400 patients with lung cancer and 212 patients with benign lung disease, were recruited. The concentrations of CEA, NSE and CYFRA 211 in serum of patients were detected by electrochemiluminescence assay. TAP was detected by agglutination reaction. **Results** The positive rate of TAP in the lung malignancy group was significantly higher than that in benign lung diseases group, in addition, the serum TAP, CEA and NSE, CYFRA211 levels was considerably higher than those in the benign lung diseases group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity of TAP in the lung malignancy group was 83.25%, which was higher than other three serological markers. However, there was no correlation between the results of TAP and the stage of lung malignancy and the histology type. The area under ROC curve for TAP in combination with serum CEA, NSE, CYFRA 211 was 0.82 ($P < 0.01$), which was significantly higher than the area under ROC curve for four-item individual detection. **Conclusion** TAP is the sensitive marker for lung cancer diagnosis, and TAP combined with CEA, NSE and CYFRA 211 can improve the effectiveness of lung cancer diagnosis.

Key words tumor abnormal protein; tumor marker; lung cancer