

癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白19片段联合检测在肺癌诊断中的价值

刘明宏*

(毕节市中医医院, 毕节 551700)

摘要: 目的 评估癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)联合检测在肺癌诊断中的临床意义。

方法 研究选取2022年7月至2025年7月期间就诊于毕节市中医医院的90例肺癌患者作为肺癌组, 同期选择90例肺部良性疾病患者作为良性组, 并纳入84名健康体检者作为对照组, 采用电化学发光免疫分析法分别检测肺癌组、良性组患者胸腔积液及血清中CEA、NSE、CYFRA21-1的水平, 同时检测对照组血清中上述3项指标水平并进行比较。**结果** 肺癌组胸腔积液及血清中CEA、NSE和CYFRA21-1水平均高于良性组与对照组, 差异均具备统计学意义($P<0.05$); 病理分型亚组分析显示, NSE水平在小细胞肺癌患者中高于非小细胞肺癌患者($P<0.05$); CYFRA21-1水平在肺鳞癌患者中明显高于小细胞肺癌和肺腺癌患者($P<0.05$); 3项指标联合检测对小细胞肺癌、肺鳞癌、肺腺癌等不同病理类型肺癌的诊断敏感性分别为92.9%、91.4%、88.9%, 均高于各单项指标检测的敏感性($P<0.05$)。**结论** CEA、NSE、CYFRA21-1 3种肿瘤标志物在肺癌患者体内存在异常高表达, 且上述标志物的表达具有病理类型特异性, 对胸腔积液和血清中CEA、NSE、CYFRA21-1进行联合检测, 能够提高肺癌诊断的敏感性, 尤其在病理类型肺癌的鉴别方面具有重要临床意义。

关键词: 肺癌; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白19片段

0 引言

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤, 其早期缺乏典型临床表现, 多数患者确诊时病情已发展至中晚期, 致使错失最佳治疗时机, 因此探寻高效便捷的早期诊断方法, 是改善患者预后的关键^[1]。目前, 肿瘤标志物因能反映肿瘤发生发展状态, 已被广泛应用于肺癌的筛查、诊断及预后评估, 其中广谱肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)具有重要的参考价值, 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是小细胞肺癌特异性较高的标志物; 细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)则对肺鳞癌展现出较好的特异性, 常被用于该亚型的诊断和病情监测^[2-3]。但当前单一肿瘤标志物的敏感性或特异性均有限, 难以满足临床精准诊断需求, 凸显了进一步开展联合检测研究的必要性。基于此, 本研究选取肺癌患者、肺部良性疾病患者及健康人群为研究对象,

检测其胸腔积液及血清中上述3种标志物水平, 探讨联合检测在肺癌诊断及病理分型中的价值, 为肺癌精准诊断提供新的临床参考, 改善患者预后, 弥补单一标志物检测的临床局限。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本项目已通过本院医学伦理委员会的审核批准, 在研究开始前, 所有受试者均已充分了解研究目的、检测步骤与相关可能风险, 并自愿签署了知情同意文件。肺癌组病例来源于2022年7月至2025年7月在本院确诊的患者, 共计90例, 其中男性52例, 女性38例, 年龄介于45~78岁之间, 平均年龄(62.3±8.5)岁。病理分型包括小细胞肺癌28例、肺鳞癌35例和肺腺癌27例; 临床分期I~II期32例, III~IV期58例。良性组的受试者选自同期就诊的90例肺部良性疾病患者, 其中男性49例、女性41例, 年龄分布

42~76 岁, 平均值(60.8±7.9)岁, 疾病构成情况: 慢性阻塞性肺疾病 32 例, 肺炎 28 例, 肺结核 20 例, 肺脓肿 10 例。同时, 研究还纳入 84 名同期健康体检人群作为对照组, 男性 46 名、女性 38 名, 年龄 40~75 岁, 平均(59.6±8.2)岁, 均无肺部疾患史, 肝肾功能及心电图等检查结果均正常。3 组参与者在性别、年龄等基础资料的比较上, 均未显示出统计学显著差异($P>0.05$)。

纳入标准: (1)肺癌组经病理或细胞学诊断为肺癌, 并符合现行诊疗规范^[4], 入组前未接受任何抗肿瘤治疗(包括放疗、化疗、靶向及免疫治疗); (2)良性组经影像学及实验室检查并结合临床随访, 确诊为肺部良性疾病, 且伴有可采集的胸腔积液(例如慢性阻塞性肺疾病急性加重或肺炎旁积液等); (3)所有受试者资料完整, 能够配合完成胸腔积液及血液样本采集; (4)对照组均为健康体检人群, 无肺部及其他脏器器质性病变, 无恶性肿瘤家族史; (5)受试者意识清晰, 无精神类疾病史。

排除标准: (1)合并除肺癌外的其他恶性肿瘤; (2)伴有严重肝肾功能损害、心脑血管疾病等重大基础疾病; (3)存在胸腔积液穿刺相关禁忌; (4)处于妊娠或哺乳阶段; (5)近期有感染、创伤等应激状态, 或曾使用可能影响肿瘤标志物检测结果的药物。

1.2 试剂与仪器设备

试剂: 原装配套试剂(相应抗原/抗体包被磁珠、酶标记物及发光底物, 试剂纯度 $\geq 99\%$, 均在有效期内使用, 瑞士罗氏诊断有限公司)。

仪器设备: 罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏诊断有限公司)。

其他辅助材料与仪器: 普通真空管(无抗凝剂)、抗凝真空管(江苏苏州长光华医生物医学); Thermo Scientific Sorvall ST16R 高速冷冻离心机(美国赛默飞世尔科技有限公司)。

1.3 方法

所有参与者均于入院第二天早晨空腹采集 5 mL 静脉血, 置于普通真空管中, 室温放置 30 min 后以 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清并在 -80 °C 条件下冷冻储存以备检测。肺癌组和良性组病例在超声引导下进行胸腔穿刺, 采

集 5 mL 胸腔积液放入抗凝真空管内, 以 2500 r/min 离心 10 min, 收集上清液并按同样方式于 -80 °C 保存。CEA、NSE 和 CYFRA21-1 的测定均采用电化学发光免疫分析法, 使用罗氏 Cobas e601 全自动分析仪及其原装配套试剂, 检测过程严格按照仪器与试剂说明书执行, 全部实验由专业检验人员操作, 每批检测均设置质控样本。

1.4 观察指标

(1)比较 3 组研究对象血清 CEA、NSE 与 CYFRA21-1 水平及肺癌组与良性组胸腔积液中 CEA、NSE 与 CYFRA21-1 水平的差异; (2)对不同病理类型(小细胞肺癌、肺鳞癌、肺腺癌)肺癌患者的胸腔积液及血清中该 3 项指标浓度进行比较; (3)依据病理组织学诊断结果, 分别评估 CEA、NSE、CYFRA21-1 3 项指标单独及联合检测对肺癌诊断的敏感性和特异性。敏感性和特异性计算方式如公式(1)和(2)。

$$\text{敏感性} = \frac{\text{真阳性例数}}{(\text{真阳性例数} + \text{假阴性例数})} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{特异性} = \frac{\text{真阴性例数}}{(\text{真阴性例数} + \text{假阳性例数})} \times 100\% \quad (2)$$

1.5 统计学方法

数据通过 SPSS 26.0 进行处理, 对计数资料进行 χ^2 检验, 数据以例数及百分比[n (%)]表示, 计量资料采用独立样本 t 检验进行组间比较, 多组间比较使用单因素方差分析, 进一步两两比较采用最小显著差数 t 检验(least significant difference- t , LSD- t)检验, 计量数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”形式报告, 设定 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 3 组 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较

肺癌组患者血清中的 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 水平显著高于良性组、对照组($P < 0.05$); 良性组血清中 3 项指标水平与对照组比较, 无明显差异($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 肺癌组与良性组胸腔积液中 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较

肺癌组患者胸腔积液中 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 的表达水平均明显超过良性组($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 3 组的 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较结果(ng/mL)

组别	n	CEA	NSE	CYFRA21-1
肺癌组	90	18.62±6.35	35.78±12.46	8.95±3.21
良性组	90	3.25±1.08 [#]	12.35±3.62 [#]	2.18±0.85 [#]
对照组	84	2.86±0.95 [*]	11.82±3.24 [*]	2.03±0.76 [*]
F	-	326.583	289.452	256.731
P	-	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与肺癌组比较, ^{*} $P < 0.01$; 与对照组比较, [#] $P > 0.05$; -表示无此项, 下同。

表 2 肺癌组与良性组胸腔积液中 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平的比较结果(ng/mL)

组别	n	CEA	NSE	CYFRA21-1
肺癌组	90	45.36±15.28	89.65±24.34	25.87±7.62
良性组	90	4.12±1.56	15.87±4.32	3.25±1.23
t	-	25.472	28.314	27.801
P	-	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 不同病理类型的胸腔积液与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较

进一步分析不同病理亚型显示, 胸腔积液及血清中, 小细胞肺癌患者的 NSE 水平显著高于肺鳞癌与肺腺癌患者($P<0.05$); 肺鳞癌患者的 CYFRA21-1 表达则高于小细胞肺癌和肺腺癌患者($P<0.05$); 3 种病理类型患者 CEA 水平比较, 无差异($P>0.05$), 提示 NSE、CYFRA21-1 水平与肺癌病理亚型密切相关, 可作为区分小细胞肺癌与非小细胞肺癌、肺鳞癌与其他类型肺癌的重要参考指标, CEA 则对不

同病理亚型鉴别价值有限, 见表 3。

2.4 单项与联合检测对肺癌的诊断效能比较

3 项指标联合检测对肺癌的诊断敏感性 90.0% (81/90) 高于 CEA 的 68.9% (62/90)、NSE 为 72.2% (65/90)、CYFRA21-1 为 70.0% (63/90) 单项检测($P<0.05$); 联合检测与单项检测的诊断特异性比较, 无明显差异($P>0.05$); 其中, 联合检测对小细胞肺癌的诊断敏感性最高 92.9% (26/28), 对肺鳞癌的诊断敏感性为 91.4% (32/35), 对肺腺癌的诊断敏感性为 88.9% (24/27)。

表 3 不同病理类型的胸腔积液与血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平比较结果(ng/mL)

病理类型	组别	n	胸腔积液			血清		
			CEA	NSE	CYFRA21-1	CEA	NSE	CYFRA21-1
小细胞肺癌		28	42.58±14.36	126.35±32.47	18.62±6.35 ^b	17.85±6.12	58.96±15.34	6.32±2.18 ^b
肺鳞癌		35	46.89±15.62	65.32±21.47 ^a	32.58±9.46	19.23±6.58	25.68±8.74 ^a	11.56±3.47
肺腺癌		27	48.25±16.13	62.18±20.35 ^a	19.35±7.21 ^b	20.15±6.89	24.35±8.21 ^a	6.58±2.35 ^b
F	-	-	1.253	89.654	78.423	1.082	96.355	82.564
P	-	-	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: 与小细胞肺癌比较, ^a $P<0.05$; 与肺鳞癌比较, ^b $P<0.05$ 。

3 讨论与结论

肺癌的发生发展涉及多基因调控和多阶段演变, 早期诊断与干预是改善患者预后的关键。肿瘤标志物因检测便捷、无创且可重复等优势, 被广泛应用于肺癌的筛查和诊断中^[5]。例如, CEA 作为一种酸性糖蛋白, 在正常成年人组织中表达很低, 而在恶性肿瘤中可由肿瘤细胞大量合成释放, 使其在体液中的水平明显升高; NSE 主要分布于人体神经内分泌细胞, 是其特异性标志物; CYFRA21-1 来自上皮细胞结构蛋白, 在肺鳞癌增殖分化过程中释放增多, 对其诊断具有较高特异性^[6-7]。胸腔积液是肺癌常见临床表现, 通常由肿瘤侵犯或转移至胸膜引发, 其中的肿瘤标志物直接源自肿瘤细胞或其微环境, 未经过全身代谢循环, 相较于血清样本更能反映肿瘤局部状态, 具备更优的诊断潜力^[8-9]。本研究采用电化学发光免疫分析法测定上述 3 项标志物, 该技术灵敏度高、特异性强、检测速度快、结果

稳定, 是当前临床常用的检测方法。本研究同步收集血清与胸腔积液样本, 相较于仅检测血清的研究, 能够更全面地探究这些标志物在不同体液中的表达特点。

结果表明, 肺癌组胸腔积液和血清中 3 项标志物的水平均高于良性组 and 对照组, 这与李翠如等^[10]的研究结果一致。其研究提示肺癌患者血清中这些指标显著高于健康人群, 说明其高表达与肺癌的发生密切相关。本研究在此基础上扩大样本量, 增设良性病变对照组, 并补充了胸腔积液检测, 进一步证实肺癌患者 2 种样本中的指标均有所升高, 且胸腔积液中浓度更高, 这可能是因为局部标志物未被全身代谢稀释所致。不同病理类型分析显示, NSE 在小细胞肺癌、CYFRA21-1 在肺鳞癌中的水平高于其他类型, 与胡媛春等^[11]的研究相符, 验证了这些标志物的病理特异性, 为病理分型鉴别提供了参考。诊断效能分析显示, 3 项标志物联合检测的敏感性高于单项检测, 与袁亦红^[12]的研究结果相吻合。本研究新增胸腔积液联合检测分析, 发现其诊断敏感性进一

步提升, 对小细胞肺癌和肺鳞癌的诊断敏感性分别达到 92.9%和 91.4%, 有助于提高临床诊断准确率。需注意的是, 本次研究受样本来源单一、规模有限的影响, 未对不同临床分期及治疗前后标志物水平开展动态监测; 同时, 未探讨这些指标与肿瘤大小、淋巴结转移等病理参数之间的关联。未来应在扩大样本量的基础上开展多中心合作, 深入探究上述标志物在病情监测与预后评估中的意义, 并整合影像、基因等多维度信息, 为临床精准诊疗提供支持。

综上, 肺癌患者的胸腔积液及血清中 CEA、NSE 和 CYFRA21-1 水平均升高, 且表达特征与病理类型相关, 上述标志物的联合检测有助于提升诊断敏感度, 为肺癌早期发现与病理分型鉴别提供实验支持。

参考文献

- [1] 刘景, 晏远飞. 血清 CEA、SCC、CYFRA21-1、NSE 联合 CT 扫描在非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(2): 314-318, 335.
- [2] 童列杏, 李景然, 刘伟, 等. 血清 CEA、CA125、NSE、SCC、CYFRA21-1 水平与肺癌患者肿瘤恶性程度及术后复发的关系分析[J]. 中医学科学杂志, 2025, 53(2): 341-344.
- [3] 赵鑫, 刘燕子, 杨静, 等. 血清 CA125、CYFRA21-1、CEA、NSE 及 ALP 联合检测对原发性肺癌患者骨转移的预测价值[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(8): 1280-1284.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 赫捷, 吴一龙, 等. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.
- [5] 巫圣美. 血清 CYFRA21-1、CA125、CEA、NSE 及 SCCA 联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国医药指南, 2024, 22(34): 47-50.
- [6] 洪永灯, 黄旭苗. 血清 NSE、CYFRA21-1、CEA、SCC 联合检测在肺癌早期诊断中的应用价值分析[J]. 中国医药科学, 2024, 14(5): 157-160.
- [7] 王进朝. 血清 NSE、CEA、SCCAg、CA125 及 CYFRA21-1 检测诊断肺癌的应用价值研究[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(18): 2239-2241.
- [8] 廖亚云, 陈芳芳. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA15-3 在肺癌患者中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 贵州医药, 2024, 48(4): 627-629.
- [9] 廖蓉蓉. NSE、CEA、CYFRA21-1、SCCA 水平联合检测诊断肺癌的价值研究[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(22): 3414-3416.
- [10] 李翠如, 徐萌, 赵怡婷. 血清 CEA、NSE、CYFRA21-1 联合检测在不同病理类型肺癌诊断中的应用[J]. 中国实用医刊, 2024, 51(9): 81-84.
- [11] 胡媛春, 蔡晓玉. 非小细胞肺癌患者血清中 CYFRA21-1、NSE 表达及临床意义[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2024, 25(4): 472-476.
- [12] 袁亦红. 血清 NSE、CEA、及 CYFRA21-1 联合检测对肺癌的诊断价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2024, 35(17): 2656-2658.