

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2005.04.12

• 临床研究 •

# 比较研究 TPS、CEA、CYFRA21-1 和 STNFR 四种肿瘤活性标志物在肺癌中的诊断价值

廖秋林 李莲花 陈铭声

**【摘要】** 背景与目的 近年来,肿瘤标志物的研究不断取得新的进展。其中,组织多肽特异性抗原(TPS)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和可溶性肿瘤坏死因子受体(STNFR)是近几年逐步应用于临床的新的肿瘤标志物。本研究旨在比较四种肿瘤标志物 TPS、癌胚抗原(CEA)、CYFRA21-1 和 STNFR 对肺癌的临床诊断价值。方法 用 ELISA 法对 72 例肺癌患者的血清 TPS、CEA、CYFRA21-1 和 STNFR 水平进行检测,并与 54 例肺部良性疾病患者及 32 例正常健康人比较。结果 四种肿瘤标志物在肺癌组的水平均明显高于良性疾病组( $P < 0.005$ )和正常对照组( $P < 0.001$ )。在对肺癌的诊断中,相对而言,STNFR 的敏感性(81.9%)最高,CYFRA21-1 的特异性(91.5%)最高,TPS 的诊断符合率(83.5%)最高。结论 TPS、CYFRA21-1 和 STNFR 均是用于肺癌诊断的较好的肿瘤标志物,优于传统标志物 CEA,其中又以 CYFRA21-1 的综合临床应用价值最好。

**【关键词】** 肺肿瘤 组织多肽特异性抗原(TPS) 可溶性肿瘤坏死因子受体(STNFR) 细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1) 癌胚抗原(CEA)

**【中图分类号】** R735

**Comparison of TPS, CEA, CYFRA21-1 and STNFR in diagnosis of lung cancer** LIAO Qiulin\*, LI Lianhua, CHEN Mingsheng. \* Department of Pathology, General Hospital of Guangzhou Military Area, Guangzhou, Guangdong 510010, P. R. China

Corresponding author: LIAO Qiulin, E-mail: lin\_success@tom.com

**【Abstract】** **Background and objective** In recent years, new progress has been made in research of tumor markers. And namely tissue polypeptide specific antigen (TPS), cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) and soluble tumor necrosis factor receptor (STNFR) are new tumor markers that have been used in clinical application. The aim of this study is to determine and compare the diagnostic value of 4 kinds of tumor markers, TPS, carcinoembryonic antigen (CEA), CYFRA21-1 and STNFR in patients with lung cancer. **Methods** The serum levels of TPS, CEA, CYFRA21-1 and STNFR were determined in 72 patients with lung cancer, 54 patients with pulmonary benign diseases and 32 healthy adults by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of the four tumor markers in lung cancer group were significantly higher than those in benign disease group ( $P < 0.005$ ) and healthy control group ( $P < 0.001$ ). Among the four markers, STNFR had the highest sensitivity (81.9%), CYFRA21-1 had the highest specificity (91.5%) and TPS had the highest accuracy (83.5%). **Conclusion** TPS, CYFRA21-1 and STNFR can be used as very useful and sensitive tumor markers in the diagnosis of lung cancer, in which CYFRA21-1 may be the most useful tumor marker for clinical application.

**【Key words】** Lung neoplasms Tissue polypeptide specific antigen (TPS) Soluble tumor necrosis factor receptor (STNFR) Cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) Carcinoembryonic antigen (CEA)

近年来,随着肿瘤研究的深入发展,越来越多的肿瘤标志物被发现。这些新的肿瘤标志物在肿瘤的早期诊断、判断疗效和预后及预测肿瘤复发和转移等方面

的研究取得了诸多进展。其中,组织多肽特异性抗原(tissue polypeptide specific antigen, TPS)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin 19-fragments, CYFRA21-1)和可溶性肿瘤坏死因子受体(soluble tumor necrosis factor receptor, STNFR)是近几年逐步应用于临床的新的肿瘤标志物,许多报道对其临床应用价值作了研究

作者单位: 510010 广州军区广州总医院病理科(廖秋林、李莲花); 第四军医大学西京医院检验科(陈铭声)(通讯作者: 廖秋林, E-mail: lin\_success@tom.com)

和探讨,已对其有了比较深刻的认识。为横向比较这几种肿瘤标志物在肺癌中的应用价值,我们联合检测了 72 例肺癌患者血清中 TPS、癌胚抗原( carcinoembryonic antigen, CEA)、CYFRA2f1 和 STNFR 的水平,以探讨和比较这几种标志物在肺癌中的临床诊断价值,以及联合检测肿瘤标志物对肺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选择西京医院和广州军区总医院住院肺癌患者 72 例,其中,男性 41 例,女性 31 例;年龄 21~ 75 岁,中位年龄 46 岁。良性疾病组选择肺炎、支气管炎、肺脓肿等 54 例病例作对照,其中男性 30 例,女 24 例;年龄 16~ 69 岁,中位年龄 44 岁。正常对照组选择正常健康献血员 32 例,男性 20 例,女性 12 例;年龄 18~ 45 岁,中位年龄 34 岁。所有肺癌病例均为病理组织学证实的原发性肺癌患者,其中鳞癌 27 例,腺癌 23 例,小细胞未分化癌 12 例,大细胞未分化癌 10 例;采用 1997 年国际抗癌联盟(UICC)的肺癌 TNM 分期法进行分期: I 期 12 例, II 期 29 例, III 期 13 例, IV 期 6 例。

1.2 方法 所有血清标本均为空腹静脉采血,分离血

清置- 20℃保存备用。避免反复冻溶。TPS 所用试剂盒购自瑞典 BEKI Diagnostics AB 公司,CEA 为新传生物技术有限公司的酶标试剂盒, CYFRA2f1 试剂盒购自德国 Borhringer 公司, STNFR 是由英国 Amersham 提供的药盒。使用 Labsystems Multiskan Ascent 酶标仪、WZQ-1 型微量振荡器。检测方法为 ELISA 法,严格按照试剂盒所附操作说明书的步骤进行。检测时均采用盲法。

1.3 统计学处理 实验取得的浓度等数据经过对数转换,再以  $\bar{x} \pm s$  表示各组血清肿瘤标志物浓度。数据统计采用 *t* 检验和  $\chi^2$  检验。各肿瘤标志物浓度的正常范围由健康人血清浓度统计而来,正常值上限以健康人血清浓度  $\bar{x} + 1.96s$  确定,超出此上限即认定为阳性。

2 结果

2.1 三组标本中四种肿瘤标志物的检测结果 从表 1 可以看出,肺癌组的四种标志物浓度和阳性率均显著高于正常对照组 ( $P < 0.001$ ) 和良性疾病对照组 ( $P < 0.005$ )。四种标志物中以 STNFR 和 TPS 的阳性率最高。

表 1 三组血清标本中 TPS、CEA、CYFRA2f1 和 STNFR 的水平

Tab 1 Expression of serum TPS, CEA, CYFRA2f1 and STNFR in the three groups

| Group          | n  | TPS            |                     | CEA            |                      | CYFRA2f1       |                     | STNFR          |                     |
|----------------|----|----------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|
|                |    | Positivity (%) | Concentration (U/L) | Positivity (%) | Concentration (μg/L) | Positivity (%) | Concentration (U/L) | Positivity (%) | Concentration (U/L) |
| Normal subject | 32 | 1(3.1)         | 58.0±24.0           | 1(3.1)         | 2.73±1.12            | 1(3.1)         | 1.43±0.73           | 2(6.2)         | 0.93±0.29           |
| Benign lesion  | 54 | 2(3.7)         | 69.0±35.0           | 2(3.7)         | 3.41±4.23            | 3(5.6)         | 1.87±1.37           | 3(5.6)         | 1.05±0.32           |
| Lung cancer    | 72 | 58(80.6)       | 454.0±342.0*        | 27(37.5)       | 30.54±20.32*         | 47(65.3)       | 4.32±2.87*          | 59(81.9)       | 2.93±1.18*          |

★:  $P < 0.001$  vs normal subject,  $P < 0.005$  vs benign lesion

2.2 四种肿瘤标志物对肺癌的诊断评价(表 2) 依据健康人血清各肿瘤标志物浓度  $\bar{x} + 1.96s$  确定的阈值(TPS < 80 U/L, CEA < 5 μg/L, CYFRA2f1 < 2 U/L, STNFR < 1 U/L), 四项标志物对肺癌的诊断结果中,STNFR 的敏感性(81.9%) 最高, CYFRA2f1 的特异性(91.5%) 最高, TPS 的诊断符合率(83.5%) 最高。若四项标志物如表中进行联合检测,均提高了检测敏感性,其中又以 TPS、CYFRA 2f1 和 STNFR 联合检测敏感性(100%) 最高,但特异性都有所降低。各联合检测的准确性都有所提高,其中又以 TPS、CYFRA2f1 和 STNFR 联合检测(96.4%) 最高。

2.3 不同病理学类型肺癌患者血清四种肿瘤标志物的检测结果 从表 3 可以看出,CEA 在腺癌中的阳性率明显高于其他病理类型 ( $P < 0.05$ )

CYFRA2f1 和 STNFR 在各组中的阳性率均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

表 2 TPS、CEA、CYFRA2f1 和 STNFR 的敏感性、特异性和准确性比较(%)

Tab 2 Sensitivity, specificity and accuracy of TPS, CEA, CYFRA2f1 and STNFR for lung cancer (%)

| Tumor marker              | Sensitivity | Specificity | Accuracy |
|---------------------------|-------------|-------------|----------|
| TPS                       | 80.5        | 84.8        | 83.5     |
| CEA                       | 37.5        | 77.5        | 60.4     |
| CYFRA2f1                  | 65.3        | 91.5        | 78.6     |
| STNFR                     | 81.9        | 74.3        | 69.5     |
| TPS+ CEA                  | 87.6        | 83.4        | 86.7     |
| CYFRA2f1+ CEA             | 71.2        | 88.5        | 80.3     |
| STNFR+ CEA                | 82.3        | 71.3        | 71.4     |
| TPS, CEA, CYFRA2f1+ STNFR | 100         | 84.5        | 96.4     |

**2.4 不同临床分期肺癌患者血清四种肿瘤标志物的检测结果** 从表 4 可以看出,肺癌患者血清中四种肿瘤标志物的浓度和阳性率均有随临床分期的提高而升高的趋势。TPS 和 STNFR 在四组分期中均无显著性差异,而 CEA 和 CYFRA21-1 在 II~IV 期与 I 期间比

较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ),但 II、III、IV 期之间则均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。因小细胞肺癌病例数有限,因此没有讨论在局限期(LD)和广泛期(ED)中这四种肿瘤标志物的差异。

**表 3 不同病理学类型的肺癌中四种肿瘤标志物的检测结果**

**Tab 3** Expression of serum TPS, CEA, CYFRA21-1 and STNFR in different pathological types of lung cancer

| Histology               | n  | TPS            |                     | CEA            |                      | CYFRA21-1      |                     | STNFR          |                     |
|-------------------------|----|----------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|
|                         |    | Positivity (%) | Concentration (U/L) | Positivity (%) | Concentration (μg/L) | Positivity (%) | Concentration (U/L) | Positivity (%) | Concentration (U/L) |
| Squamous cell carcinoma | 27 | 23(85.2)       | 503.0±478.0         | 2(7.4)         | 4.85±4.31            | 20(74.1)       | 5.84±3.47           | 20(74.1)       | 2.39±0.54           |
| Adenocarcinoma          | 23 | 18(78.3)       | 487.0±437.0         | 20(87.0)       | 54.28±16.76          | 15(65.2)       | 4.85±2.17           | 18(78.3)       | 3.14±0.87           |
| Small cell lung cancer  | 12 | 9(75.0)        | 427.0±315.0         | 3(25.0)        | 7.48±1.53            | 7(58.3)        | 4.31±1.28           | 12(100)        | 3.78±0.95           |
| Large cell lung cancer  | 10 | 8(80.0)        | 424.0±293.0         | 2(20.0)        | 15.34±2.37           | 5(50.0)        | 3.32±3.34           | 9(90.0)        | 3.63±0.78           |

**表 4 不同临床分期肺癌患者血清四种肿瘤标志物的比较**

**Tab 4** Expression of serum TPS, CEA, CYFRA21-1 and STNFR in different stages of lung cancer

| Stage | n  | TPS            |                     | CEA            |                      | CYFRA21-1      |                     | STNFR          |                     |
|-------|----|----------------|---------------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|---------------------|
|       |    | Positivity (%) | Concentration (U/L) | Positivity (%) | Concentration (μg/L) | Positivity (%) | Concentration (U/L) | Positivity (%) | Concentration (U/L) |
| I     | 12 | 7(58.3)        | 223.0±134.0         | 2(16.7)        | 22.43±15.23          | 4(33.3)        | 2.54±1.58           | 6(50.0)        | 2.26±0.43           |
| II    | 29 | 24(82.8)       | 432.0±254.0         | 10(34.5)       | 27.24±18.76          | 21(72.4)       | 3.67±1.96           | 23(79.3)       | 2.43±0.68           |
| III   | 13 | 12(92.3)       | 702.0±346.0         | 7(53.8)        | 33.73±21.23          | 10(76.9)       | 5.23±2.24           | 12(92.3)       | 2.83±0.65           |
| IV    | 6  | 6(100)         | 876.0±475.0         | 5(83.3)        | 41.32±27.21          | 5(83.3)        | 5.54±2.74           | 6(100)         | 3.97±1.02           |

**3 讨论**

肿瘤标志物是细胞在癌变及其发生、发展过程中分泌的一些活性物质,存在于癌组织及体液中。在肿瘤发生早期,当影像学等检查还不能出现阳性检测结果时,血液中就出现一些肿瘤标志物。因此,肿瘤标志物的检测已成为早期发现肿瘤的一个重要手段。

TPS 是由细胞角蛋白 18 抗体所识别的组织抗原的可溶性片段,在上皮来源的恶性肿瘤和转移瘤有较高的表达,尤其是在肿瘤细胞增殖活跃期间,TPS 高表达并大量入血,可以更好地体现肿瘤的生物行为<sup>[1,2]</sup>。在对肺癌的临床诊断价值等相关报道中,其阳性率从 55.1%~84.7% 不等。许多研究都显示 TPS 在肿瘤的早期诊断、预告复发和转移、评价预后方面有独特的价值<sup>[3]</sup>。本研究显示 TPS 的敏感性(80.5%)和特异性(84.8%)均高于 CEA 的 37.5%和 77.5%,提示作为肺癌的标志物,TPS 比 CEA 更敏感,且 TPS 的三项诊断学指标都较高,说明其临床应用的价值很大,这与文献报道相符。CEA 的组织特异性不强,在多种肿瘤中均有不同水平的阳性表达,尤其是在结肠癌、肺癌中表达水平较高。本研究显示 CEA 在肺腺癌患者中的阳性率高达 87.0% 显著高于鳞

癌、小细胞癌和大细胞癌,显示 CEA 对腺癌特异性较高。CYFRA21-1 是构成细胞的酸性蛋白,主要分布于肺和乳腺上皮。正常人分泌 CYFRA21-1 很少,主要是由癌变的上皮释放入血。血清 CYFRA21-1 水平与肺癌的发生发展、分化及转移有关,被认为是肺癌的一种较好的标志物<sup>[4-6]</sup>。本研究中 CYFRA21-1 的特异性(91.5%)最高,显示其对肺癌有较好的诊断价值。STNFR 是从细胞膜上通过蛋白酶水解下来的肿瘤坏死因子受体片段,存在于人的各种体液中,与膜表面受体相对应,具有两种存在形式即 STNFR I、STNFR II<sup>[7,8]</sup>。STNFR 能竞争性结合 TNF,阻断 TNF 与其受体的结合,从而间接抑制了 TNF 的生物活性。Aderka 等<sup>[9]</sup>研究认为 STNFR 在肿瘤患者血清中水平的升高不具有特异性,但在排除了炎症、自身免疫性疾病等其它疾病后,STNFR 的升高可提示肿瘤病情发展,即使在早期肿瘤患者中,STNFR 的升高也比 CEA 的升高更常见,因此血清中 STNFR 的测定对恶性肿瘤的早期诊断、病情分期和预后评估等具有一定的应用价值。本研究的结果与文献较为一致,STNFR 的总阳性率最高,但其特异性和准确性不如 TPS 和 CYFRA21-1。

STNFR (81.9%), 特异性最高的是 CYFRA21-1 (91.5%), 准确性最高的是 TPS (83.5%), 但在不同病理学类型的肺癌的诊断中, 这三种标志物均无统计学差异, 唯有 CEA 在腺癌中的表达显著高于其它类型肺癌。在对肿瘤的早期诊断方面, TPS 和 STNFR 要优于 CEA 和 CYFRA21-1。笔者认为, TPS、CYFRA21-1 和 STNFR 均不失为较有价值的肺癌诊断指标, 均要优于传统标志物 CEA, 而前三者之间的诊断价值并无太大实际意义上的差别。但按照 Stieber 方法绘制四种标志物的 ROC 曲线判断其临床应用价值, 在四项肿瘤标志物中, CYFRA21-1 位于 ROC 曲线图的最左上角, 说明在肺癌的诊断中, CYFRA21-1 为相对较好的一项指标。本研究还发现联合两种或两种以上的标志物同时检测, 诊断肺癌的准确性将有所提高, 尤其是联合 TPS、CYFRA21-1 和 STNFR, 其敏感性和准确性明显提高, 可达到一种比较理想的程度。但由于这三种标志物试剂昂贵, 在目前的临床实践工作中尚难应用。

参 考 文 献

1 Tu DG, Wang ST, Chang TT, et al. The value of serum tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1999, 85(5): 1039-1043.  
 2 Bjorklund B, Einarsson R. TPS (serum tissue polypeptide specific antigen) in oncologic practice: a review with reference to 3 000 cases of

lung cancer. *Tumor Diag Ther*, 1996, 17(1): 67-72.  
 3 Kuang CM, Chen QF. Clinical significance of combined determination of three tumor markers in lung cancer. *Chin J Clin Oncol*, 2000, 27(5): 388-389.  
 4 Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, et al. Pro gastrin releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res*, 2003, 23(2A): 885-893.  
 5 Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M, et al. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem*, 2002, 48(11): 1931-1937.  
 6 Karnak D, Ulubay G, Kayacan O, et al. Evaluation of Cyfra 21-1: a potential tumor marker for non small cell lung carcinomas. *Lung*, 2001, 179(1): 57-65.  
 7 Pennica D, Kohr WJ, Fendly BM, et al. Characterization of a recombinant extracellular domain of the type 1 tumor necrosis factor receptor: evidence for tumor necrosis factor alpha induced receptor aggregation. *Biochemistry*, 1992, 31(4): 1134-1141.  
 8 Pennica D, Lam VT, Weber RF, et al. Biochemical characterization of the extracellular domain of the 75 kilodalton tumor necrosis factor receptor. *Biochemistry*, 1993, 32(12): 3131-3138.  
 9 Aderka D, Englemann H, Hornik V, et al. Increased serum levels of soluble receptors for tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res*, 1991, 51(20): 5602-5607.

(收稿: 2004-07-22 修回: 2004-10-12)  
 (本文编辑 李蓓兰)

• 会议消息 •

2005 年国际肺癌论坛会通知

受中国抗癌协会肺癌专业委员会委托, 上海市胸科医院暨上海市肺部肿瘤临床医学中心将于 2005 年 11 月 10~11 日在上海主办国际肺癌论坛会。届时将邀请国内外在肺癌诊治领域颇有造诣的资深专家莅会, 代表来自美国、日本、澳大利亚、瑞士、中国香港及中国内地各省、市、自治区, 预计 200 余人。

会议将就肺癌的早期诊断、生物学治疗、多学科治疗等热点问题展开讨论。其中早期肺癌的 GGO 特征、荧光支气管镜、气管腔内超声、肺结节的 CT 鉴别、PET-CT 的应用、肺癌多学科治疗中的化疗意义、化疗对肺癌手术的影响、系统性淋巴结清扫规范、VATS 下肺癌手术、肺癌侵袭转移的基因调控和逆转、靶点治疗等论题新颖独特, 涉及肺癌的基础研究和临床实践各个方面, 具有很高的学术和实用价值。

会议形式突出论坛以论为主的精神, 希望受邀参会代表依循上述主题, 根据各自的临床经验和研究进展准备思路, 以严谨的学术态度、轻松的心态、主人翁的面貌积极融入会议之中。以主题发言为论点, 上下互动, 畅所欲言, 踊跃争鸣, 达到交流成果、发表创见、集思广益、争取共识、推陈出新的目标。会议语言为中文和英文, 摘要和幻灯请以中文和英文各备一份。

作为一次向世界展示中国肺癌最新研究成果、与相关领域国际权威切磋交流的机会, 这次会议的意义已不仅仅局限于肺癌的诊治领域, 而是融入了上海和中国对外开放的大潮之中, 体现了学术界思想敏锐、眼界广阔、勇于面向世界跨越先行的素质。相信本次会议必定硕果累累, 异彩纷呈, 将对上海建成亚洲医学中心的长远目标作出积极有益的贡献!