

DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2002.01.13

检测糖链抗原CA242 对恶性胸液的诊断价值

王群慧 张树才 古淑香 马屿 贾红艳

【摘要】 目的 评价新型肿瘤标记物糖链抗原 (CA242), 以及联合检测 CA242、组织多肽抗原 (TPA)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和癌胚抗原 (CEA) 对诊断肺癌合并胸腔积液的临床价值。方法 应用 ELISA 法对 57 例肺癌合并胸腔积液及 30 例结核性胸膜炎患者血清及胸液进行检测。结果 肺癌患者血清及胸液四项肿瘤标志物平均浓度均高于结核性胸膜炎 ($P < 0.01$)。血清及胸液 CA242 对诊断肺癌胸腔积液敏感性分别为 53.6% (31/57)、61.4% (35/57), 肺腺癌为 65.7% (23/36)、66.7% (24/36), 特异性 90.0% (27/30)。联合检测二项及二项以上阳性者, 血清及胸液诊断肺癌特异性分别为 96.7% (29/30)、100.0% (30/30), 敏感性分别为 75.4% (43/57)、77.2% (44/57)。结论 检测血清及胸液 CA242 有助于诊断肺癌合并胸腔积液, 四项标志物联合检测可以显著提高肺癌合并胸腔积液诊断的敏感性和特异性。

【关键词】 肺肿瘤 癌性胸腔积液 肿瘤标记物

【中图分类号】 R734.2

Diagnostic values of combined determination of carbohydrate antigen and tissue polypeptide antigen and neuron specific enolase and carcinoembryonic antigen in the malignant pleural effusion WANG Qunhui, ZHANG Shucui, GU Shuxiang, MA Yu, JIA Hongyan. Department of Medical Oncology, Beijing Tuberculosis & Thorax Tumor Institute, Beijing 101149, P. R. China

【Abstract】 Objective To evaluate the values of a new tumor marker carbohydrate antigen (CA242) and combined determination of CA242, tissue polypeptide antigen (TPA), neuron-specific enolase (NSE) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of malignant pleural effusion associated with lung cancer. **Methods** The concentration of CA242, TPA, NSE and CEA in the serum and the pleural effusion was measured in 57 patients with malignant pleural effusion associated with primary lung cancer and 30 patients with tuberculous pleural effusion by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of the four tumor markers in the serum and pleural effusion from patients with lung cancer were significantly higher than those with tuberculous pleural effusion ($P < 0.01$). The sensitivity of CA242 in the serum and the pleural effusion for lung cancer was 53.6% (31/57) and 61.4% (35/57) respectively; the sensitivity of CA242 for lung adenocarcinoma was 65.7% (23/36) and 66.7% (24/36) respectively. The specificity was 90.0%. Combined determination of the four tumor markers in serum and pleural effusion: If two or more of them were positive for evidence for diagnosis of lung cancer, the specificity for the serum and the pleural effusion was 96.7% (29/30) and 100.0% (30/30) respectively, with the sensitivity of 75.4% (43/57) and 77.2% (44/57) respectively. **Conclusion** The determination of the new tumor marker CA242 in serum and pleural effusion might be useful for the diagnosis of malignant pleural effusion associated with lung cancer, especially for adenocarcinoma. The combined determination of the four tumor markers can increase the specificity and the sensitivity in the diagnosis of malignant pleural effusion.

【Key words】 Lung neoplasms Malignant pleural effusion Tumor markers

在支气管肺癌发展不同阶段, 约 50% 患者合并有胸腔积液, 肺腺癌尤其常见, 可达 70% 左右^[1]。既往恶性胸腔积液的诊断主要依靠胸液的细胞学检查及胸膜病理活检, 其阳性率仅为 40% ~ 50%^[2]。近年来, 发现有许多肿瘤相关标志物可作为恶性肿瘤诊断依据, 因此我们联合检测了肺癌合并胸腔积液及结核性胸膜

炎患者血清和胸液中的糖链抗原 242 (CA242, carbohydrate antigen)、癌胚抗原 (CEA, carcinoembryonic antigen)、组织多肽抗原 (TPA, tissue polypeptide antigen)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE, neuron-specific enolase) 四项肿瘤标志物的水平, 讨论其临床意义。

1 材料与方法

作者单位: 101149 北京市结核病胸部肿瘤研究所肿瘤科

1.1 观察对象 支气管肺癌合并胸腔积液患者 57 例,男 39 例,女 18 例,平均年龄 52 岁(17~78 岁);肺腺癌 36 例,肺鳞癌 12 例,小细胞肺癌 9 例。结核性胸膜炎(TB)患者 30 例,男 22 例,女 8 例,平均年龄 39.27 岁(17~75 岁)。本院健康职工 30 例,男 14 例,女 16 例,平均年龄 36.3 岁(17~64 岁)。支气管肺癌及结核性胸膜炎患者均为初治,在接受相应治疗前通过胸腔穿刺和静脉穿刺留取胸液及外周静脉血,正常组只留取外周静脉血,标本离心后取上清液及血清,-20℃ 冻存待测。

1.2 诊断标准 肺癌的诊断及病理分型根据痰和胸液的细胞学检查及/或病理活检。痰细胞学检查阳性 57 例,胸液细胞学检查阳性 40 例,纤维支气管病理活检阳性 9 例。结核性胸膜炎的诊断依据:(1)临床表现;(2)痰/或胸液结核菌阳性;(3)胸部 X 线检查;(4)抗结核治疗后临床症状好转及胸部病变吸收。其中痰结核菌阳性 12 例,胸液结核菌阳性 2 例,肺部有结核病灶且抗结核治疗后病灶和胸液吸收 30 例。

1.3 检测方法 胸液和血清中 CA242、CEA、TPA、NSE 检测均用酶联免疫测定法(ELISA)。CA242、TPA、NSE 三种检测试剂盒由瑞典 CanAg 公司提供,CEA 肿瘤标志物试剂盒购于美国金桥公司。各项肿瘤标志物阳性标准为:血清 CA242 > 15 kU/L,CEA > 5 μg/L,TPA > 1.2 μg/L,NSE > 25 μg/L;胸液 CA242 > 10 kU/L,CEA > 10 μg/L,TPA > 150 μg/L,NSE > 25 μg/L。

1.4 统计学计算方法 特异性 = 真阴性 / (假阳性 + 真阴性) × 100%,敏感性 = 真阳性 / (真阳性 + 假阳性) × 100%^[2]。两组样本均数比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 各组患者血清及胸液中肿瘤标志物的测定结果显示,肺癌组血清及胸液中的 CA242、CEA、NSE、TPA 水平明显高于结核组及正常组 (*P* < 0.01 或 *P* < 0.05)。不同病理组织类型肺癌的血清及胸液四项肿瘤标志物水平与结核组相比较均有不同程度的提高 (*P* < 0.01 或 *P* < 0.05)。详见表 1。

表 1 肺癌组、结核组及正常人组的血清和胸液 CA242、TPA、NSE、CEA 测定结果(聊 ± s)

Tab 1 Levels of CA242, TPA and CEA in the serum and the pleural effusion from different groups (聊 ± s)

Groups	CA242(kU/L)		TPA(μg/L)		NSE(μg/L)		CEA(μg/L)	
	Serum	Effusion	Serum	Effusion	Serum	Effusion	Serum	Effusion
Lung cancer	39.0 ± 74.5 *	41.1 ± 87.8 *	3.3 ± 5.4 *	923.9 ± 1543 *	26.8 ± 30.7 #	25.1 ± 45.7 #	22.8 ± 27.8 *	48.4 ± 43.3 *
Adenocarcinoma	47.4 ± 81.9 *	60.8 ± 105.9 *	3.9 ± 6.7 #	850.1 ± 1525.2 *	20.2 ± 27.6	17.5 ± 42.2 *	27.8 ± 31.1 *	59.4 ± 41.6 *
Squamous cell carcinoma	36.9 ± 98.7	8.4 ± 11.9	2.3 ± 1.2 *	716.8 ± 801.3 #	22.7 ± 17.9	8.5 ± 8.9	16.9 ± 17.4 #	40.1 ± 48.6 #
Small cell lung cancer	8.4 ± 10.6	6.0 ± 6.4	1.9 ± 1.6 #	1161.8 ± 1448.7 #	57.2 ± 39.3 #	77.5 ± 54.5 *	6.7 ± 16.8	15.1 ± 19.3
TB	8.9 ± 6.6	3.3 ± 3.7	0.8 ± 1.3	52.3 ± 52.9	14.9 ± 17.4	6.6 ± 4.9	2.4 ± 4.9	3.7 ± 5.9
Control	9.1 ± 5.2		0.6 ± 0.3		11.5 ± 3.6		0.6 ± 1.3	

Note: Compared with TB group and control group, * *P* < 0.01, # *P* < 0.05.

2.2 单项检测时,四项肿瘤标志物对不同病理组织类型肺癌诊断的敏感性和特异性不同。血清和胸液 CA242 检测,特异性为 90.0% (27/30) 时,肺癌组敏感性分别为 53.6% (30/57)、61.4% (35/57),肺腺癌组敏感性最高,分别为 65.7% (23/36)、66.7% (24/36);血清和胸液 TPA 检测,特异性分别为 83.6% (25/30)、90.0% (27/30) 时,肺癌组敏感性分别为 62.5% (35/57)、66.6% (38/57),肺鳞癌组敏感性最高,均为 83.3% (10/12);血清和胸液 NSE 检测,特异性分别为 93.3% (28/30)、100.0% (30/30) 时,肺癌组敏感性分别为 33.9% (19/57)、29.8% (17/57),小细胞肺癌组敏感性最高,分别为 100.0% (9/9)、77.8% (7/9);血清及胸液 CEA 检测,特异性 90.0% (27/30) 时,肺癌组敏感性分别为 60.7% (34/57)、78.9% (45/57),肺腺癌组的敏感性最高,分别为 66.7% (24/36)、83.3% (30/36)。

2.3 联合检测血清及胸液四项肿瘤标志物可提高肺癌合并胸腔积液的诊断价值,如以二项阳性为诊断标准,则诊断的敏感性及特异性分别为血清:75.4% (43/57) 及 96.7% (29/30);胸水:77.2% (44/57) 及 100.0% (30/30),详见表 2。

3 讨论

CA242 是一个与癌相关的糖链粘蛋白,有报道 CA242 对肺癌尤其是肺腺癌有很好的诊断价值。以血清 CA242 > 15 kU/L 为临界值,肺癌诊断的特异性约 93%,肺腺癌敏感性可达 65%^[3]。而关于 CA242 在肺癌合并胸腔积液临床诊断价值,目前尚无明确报道。为此我们对肺癌合并胸腔积液的患者进行血清及胸液 CA242 浓度的测定并与结核性胸膜炎患者对照观察。结果显示肺癌组血清及胸液的 CA242 平均浓度明

表 2 四项肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断价值

Tab 2 Diagnostic value of combined detection of the four tumor markers for lung cancer

Groups	Samples		Only one	Two items	Three items	Four items
			item positive	positive	positive	positive
Lung cancer	Serum	Sensitivity	94.6 %	75.4 %	42.9 %	7.0 %
		Specificity	70.0 %	96.7 %	100.0 %	70.0 %
	Effusion	Sensitivity	100.0 %	77.2 %	36.8 %	12.3 %
		Specificity	73.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Adenocarcinoma	Serum	Sensitivity	91.4 %	71.4 %	51.4 %	5.7 %
		Specificity	70.0 %	96.7 %	100.0 %	100.0 %
	Effusion	Sensitivity	100.0 %	83.3 %	30.6 %	3.9 %
		Specificity	73.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Squamous carcinoma	Serum	Sensitivity	100.0 %	75.0 %	41.7 %	8.3 %
		Specificity	70.0 %	96.7 %	100.0 %	100.0 %
	Effusion	Sensitivity	100.0 %	66.7 %	33.3 %	0.0 %
		Specificity	73.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Small cell lung cancer	Serum	Sensitivity	100.0 %	88.9 %	33.3 %	11.1 %
		Specificity	70.0 %	96.7 %	100.0 %	100.0 %
	Effusion	Sensitivity	100.0 %	77.8 %	44.4 %	22.2 %
		Specificity	73.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

显高于结核组,尤以肺腺癌组最显著;肺癌诊断的特异性均为 90.0 % 时,肺腺癌组的敏感性最高,分别为 65.7 %、66.7 %。血清及胸液的 CA242 检测对肺癌合并胸腔积液有诊断意义,尤其对肺腺癌敏感。

据报道,血清和胸液 CEA 检测肺癌的特异性为 90 %,敏感性 50 % ~ 70 %,肺腺癌可达 70 %^[4]。本观察显示,肺癌诊断的特异性为 90.0 % 时,血清和胸液 CEA 检测敏感性分别为 60.7 %、78.9 %,肺腺癌组敏感性分别为 66.7 %、83.3 %,与以往研究一致。CEA 和 CA242 均为糖蛋白,相比之下,CEA 对肺癌诊断敏感性较 CA242 略高,可能因为 CEA 在肺鳞癌也有部分增高病例。二者均对肺腺癌诊断较敏感,但 CEA 在胸液中敏感性较高,显示其对肺腺癌恶性胸腔积液诊断的优势。

TPA 为角蛋白 8、18 和 19 的多肽复合片断,研究表明血清及胸液 TPA 的测定对肺癌及肺癌合并胸腔积液有诊断意义,尤以肺鳞癌较敏感^[5,6]。本观察显示肺癌组血清及胸液 TPA 平均浓度显著高于结核组,肺癌诊断的特异性分别为 83.3 %、90.0 % 时,肺鳞癌组敏感性最高,血清及胸液均为 83.3 %。

NSE 为烯醇化酶的同工酶,以往的研究表明检测血清及胸液 NSE 对小细胞肺癌诊断意义较大^[7]。本观察显示血清及胸液的 NSE 检测对肺癌诊断的特异性分别为 93.3 %、100.0 % 时,小细胞肺癌组敏感性最高,分别达 100.0 %、77.8 %,提示 NSE 可作为小细胞肺癌的筛选测定指针。在同时进行血清和胸液的四项肿瘤标志物检测中,胸液检测 CA242、TPA、CEA 和 NSE

的肺癌诊断特异性、敏感性高于血清学检测。胸液检测优于血清学原因可能是胸腔是相对封闭的空间,脱落坏死的肿瘤细胞含量较高,使肿瘤抗原浓度升高。

由于支气管肺癌有各种不同的病理类型,其组织来源较为复杂,肿瘤标志物单项检测在总的肺癌中敏感性和特异性并不高,而且目前尚无一种肿瘤标志物对各种组织类型的肺癌均有很好的敏感性和特异性,只是在某类病理组织类型中显示其优势。国内外有许多报道认为肿瘤标志物的联合检测优于单项检测,可显著提高肺癌诊断的敏感性及特异性,联合检测技术已成为临床应用前景较为广泛的方法^[8]。本观察显示,血清及胸液 CA242、CEA 检测对肺腺癌的诊断敏感性最高,而 TPA、NSE 则分别对肺鳞癌和肺小细胞癌诊断最敏感。而四种肿瘤标志物的联合检测弥补了单项标志物对各病理组织类型肺癌敏感性不同的缺点,明显提高了肺癌及其合并胸腔积液诊断的敏感性和特异性,有较高的临床鉴别诊断价值。此外,根据各项指针增长的不同趋势,可以推测其病理类型,为临床上无法确定肿瘤类型的病例提供依据。选择优势互补的不同病理组织类型肿瘤标志物三至四项进行组合是目前肺癌诊断的发展趋势,但最佳的组合模式及判断方式还需进一步探索。

参 考 文 献

- 1 李龙芸. 转移性恶性胸腔液的诊断和治疗. 见: 钟南山, 府军, 朱元珩主编. 现代呼吸病进展. 第 1 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1994. 431-438.
- 2 San Jose ME, Alvarez D, Valdes L, et al. Utility of tumour markers in the

- diagnosis of neoplastic pleural effusion. Clin Chim Acta, 1997, 265(2) 193-205.
- 3 张树才, 马屿, 杨新杰, 等. 血清糖链抗原 CA242 与其它肺癌标志物联合检测对肺癌的诊断价值. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(5) 271-273.
 - 4 Harmanci E, Alatas O, Colak O, et al. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. Lung Cancer, 2001, 31(1) 9-16.
 - 5 Foa P, Fornier M, Miceli R, et al. Preoperative CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21. 1 serum levels as prognostic indicators in resected non-small cell lung cancer. Int J Biol Markers, 1999, 14(2) 92-98.
 - 6 Tokuyama T, Yoneda T, Hamada K, et al. Diagnostic value of tissue polypeptide antigen in pleural effusions with malignant pleural mesothelioma. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995, 33(1) 39-43.
 - 7 Govanella L, Piantanida R, Ceriani L, et al. Immunoassay of neuron-specific enolase (NSE) and serum fragments of cytokeratin 19 (CYFRA 21. 1) as tumor markers in small cell lung cancer: Clinical evaluation and biological hypothesis. Int J Biol Markers, 1997, 12(1) 22-26.
 - 8 Conejo JR, Benedito JE, Jimenez A, et al. Diagnostic value of three tumor markers determined in pleural effusions. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1996, 34(2) 139-142.

(收稿:2001-02-06 修回:2001-04-21)

(本文编辑 张世雯)

短篇报道

应用血清 TSGF 和 CEA 联合检测诊断肺癌

王永 高成宾 吴艺 徐大华

【中图分类号】 R734. 2; R730. 43

早期诊断和早期治疗是提高肺癌 5 年生存率的关键。近几年来,一种新的肿瘤标志物已应用于临床,即恶性肿瘤相关物质(TSGF),它是数种国际公认的与恶性肿瘤生长相关的糖类物质和代谢物的统称。其具有广谱、特异性高、操作快等优点^[1-3]。我们对 67 例肺癌患者、51 例良性肺病患者和 35 例正常健康人的 TSGF 和癌胚抗原(CEA)进行血清检测,初步探讨其对肺癌的诊断价值,现报告如下。

材料和方法 所有病例均为华西医院 2000 年 11 月~2001 年 9 月门诊或住院患者。67 例肺癌患者均经病理证实,其中男性 56 例,女性 11 例,年龄 34~78 岁,平均 58 岁;腺癌 31 例,鳞癌 27 例,小细胞癌 7 例,细支气管肺泡癌 2 例。51 例良性肺病患者中男性 33 例,女性 18 例,年龄 37~76 岁,平均 54 岁;正常对照组 35 例来自健康体检合格者,年龄 28~71 岁,平均 46 岁。

TSGF 检测试剂购自福建新大陆生物技术有限公司,CEA 来自美国雅培公司。

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院(原华西医科大学附属第一医院)呼吸科(王永,进修生,资阳市第一人民医院;高成宾,进修生,大邑县人民医院;吴艺,进修生,雅安市人民医院)

严格按照试剂使用说明操作,TSGF 的阳性标准为 64 U/ml,CEA 为 10 μg/L。

结果 肺癌组血清 TSGF 阳性例数为 56 例,阳性率为 83.6%,阳性水平为(77.3 ± 18.6) U/ml,显著高于良性肺病组 9.8% (6/51) 的阳性率和(65.9 ± 16.5) U/ml 的阳性水平。肺癌组血清 CEA 阳性例数为 42 例,阳性率为 59.7%,阳性水平为(19.5 ± 13.7) μg/L,显著高于良性肺病组 2.0% (1/51) 的阳性率和(6.8 ± 3.9) μg/L 的阳性水平。正常对照组均无一例阳性,其 TSGF 的阳性水平仅为(48.8 ± 8.2) U/ml,CEA 为(3.7 ± 2.8) μg/L,均在阳性标准以下。

TSGF 单独检测的敏感性、特异性和准确性分别为 83.6%、93.0% 和 85.6%,而 TSGF + CEA 任一阳性的敏感性、特异性和准确性分别为 91.1%、68.3% 和 62.7%,TSGF + CEA 双阳的敏感性、特异性和准确性分别为 56.7%、98.2% 和 94.5%。与 TSGF 单独检测比较,TSGF + CEA 任一阳性的敏感性有所增加,但特异性和准确性显著下降;而 TSGF + CEA 双阳的特异性及准确性均有增加,但敏感性却有下降。

讨论 TSGF 是由肿瘤细胞产生的特殊物质,它能促进肿瘤的生长及周边毛细血管的大量增生,在恶性肿瘤形成早期即

释放到血液中。因此,早期检测 TSGF 对于恶性肿瘤的早期筛选及诊断治疗具有重要作用。从本组检测结果看,肺癌患者的 TSGF 水平与良性肺病组和正常对照组有显著性差异,说明其对肺癌的诊断有意义。良性肺病组中有 6 例患者 TSGF 水平超过正常值,其中肺炎 3 例,慢性支气管炎 2 例,肺结核 1 例。这类炎症患者的 TSGF 水平升高机制尚不清楚,但我们推测与非特异性小血管生长因子有关。因而临床检测 TSGF 时应注意排除假阳性。综合分析,TSGF 与 CEA 双阳的特异性和准确性最高,因此可将其用于筛选病例,但若用于诊断肺癌,还需结合敏感性更高的标记物或其它方法。

参考文献

- 1 谢晓东,刘海红. NSE 及 TSGF、SA 联检在肺癌诊断中的价值. 福建医药杂志, 1999, 21(6) 80-81.
- 2 柳市英,杨桐树,宋晓时. 恶性肿瘤特异性生长因子检测的临床意义. 实用肿瘤杂志, 1999, 13(3) 228-229.
- 3 叶任高. 内科学. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2001. 123.

(收稿:2001-12-17 修回:2002-01-28)

(本文编辑 张世雯)