

D-二聚体联合肿瘤标志物在老年肺癌诊断中的价值

卜晓敏 夏亮 李立文

[摘要] 目的 探讨分析D-二聚体联合4种肿瘤标志物细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)以及糖类抗原125(CA125)在老年肺癌辅助诊断中的临床价值。方法 选择老年肺癌患者300例作为肺癌组(包括187例腺癌、81例鳞癌、32例小细胞肺癌),210例老年良性肺疾病患者作为良性肺病组,110例健康体检老年人作为对照组。检测三组受试者D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125水平,比较三组受试者各指标表达情况;比较不同病理类型及分期期间各指标差异;采用受试者工作曲线(ROC)分析各指标对老年肺癌的诊断价值。结果 肺癌组D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125均明显高于良性肺病组及对照组(Z 分别=-5.57、-8.18、-8.37、-3.01、-4.27; -4.12、-6.98、-5.00、-2.98、-5.89, P 均 <0.05);肺癌组中鳞癌患者CYFRA21-1高于腺癌和小细胞癌,小细胞癌患者NSE高于腺癌和鳞癌,腺癌患者CEA高于鳞癌和小细胞癌,差异均有统计学意义(Z 分别=-7.53、-5.26、-6.19、-5.24、-2.19、-2.54, P 均 <0.05);Ⅲ/Ⅳ期肺癌患者D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125均明显高于Ⅰ/Ⅱ期患者(Z 分别=-0.39、-7.31、-7.99、-5.53、-9.43, P 均 <0.05);有远处转移肺癌患者D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125均高于无远处转移者(Z 分别=-6.05、-5.56、-6.77、-5.80、-8.16, P 均 <0.05)。各单项检测中,NSE诊断老年肺癌的ROC曲线下面积(AUC)、灵敏度和准确度最高,分别为0.72、58.67%、65.49%,而5项指标联合检测诊断的AUC、灵敏度、准确度分别为0.80、62.67%、74.71%,明显优于各单项指标检测。结论 D-二聚体联合CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125能够有效提高对老年肺癌患者的辅助诊断效能。

[关键词] D-二聚体; 肺癌; 肿瘤标志物; ROC曲线; 诊断

Diagnostic value of combined detection of D-dimer and tumor markers in the aged patients with lung cancer

BU Xiaomin, XIA Liang, LI Liwen. Department of Clinical Laboratory, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China.

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of combined detection of D-dimer, cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA), and carbohydrate antigen 125 (CA125) in aged patients with lung cancer. **Methods** Totally 300 aged patients with lung cancer (including 187 cases of adenocarcinoma, 81 cases of squamous carcinoma, 32 cases of small lung cancer) were enrolled as lung cancer group, 210 aged patients with lung benign pulmonary diseases were enrolled as benign group, and 110 healthy aged individuals undergoing physical examination were selected as control group. The levels of D-dimer, CYFRA21-1, NSE, CEA, CA125 were detected and compared. Receiver operating characteristic (ROC) was used to analyze the diagnostic value of each parameters in elderly patients with lung cancer. **Results** The level of D-dimer, CYFRA21-1, NSE, CEA, and CA125 in lung cancer

group was significantly higher than those in benign group and control group (Z = -5.57, -8.18, -8.37, -3.01, -4.27, -4.12, -6.98, -5.00, -2.98, -5.89, P < 0.05). CYFRA21-1 in squamous carcinoma was significantly higher than that in adenocarcinoma and small lung cancer, NSE in small lung cancer was significantly higher than that in adenocarcinoma and squamous carcinoma, and CEA in adenocarcinoma was significantly higher than that in

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.005.004

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81502147);浙江省医药卫生科技项目(2019RC127);浙江省肿瘤医院青年科研基金(QN201803)

作者单位:310022 浙江杭州,中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)检验科、中国科学院肿瘤与基础医学研究所(卜晓敏),神经外科(夏亮、李立文)

通讯作者:李立文, Email: tomasllw@163.com

squamous carcinoma and small lung cancer ($Z = -7.53, -5.26, -6.19, -5.24, -2.19, -2.54, P < 0.05$). The level of D-dimer, CYFRA21-1, NSE, CEA, and CA125 of III/IV patients were significantly higher than those of I/II patients ($Z = -0.39, -7.31, -7.99, -5.53, -9.43, P < 0.05$). The level of D-dimer, CYFRA21-1, NSE, CEA and CA125 of lung cancer patients with distant metastasis were significantly higher than those without distant metastasis ($Z = -6.05, -5.56, -6.77, -5.80, -8.16, P < 0.05$). The AUC, sensitivity and accuracy of NSE were 0.72, 58.67% and 65.49% respectively, which was highest among these indicators when single detect. The AUC, sensitivity and accuracy of combined detection of five indicators above were 0.80, 62.67% and 74.71%, which were highest. **Conclusion** The combined detection of D-dimer, CYFRA21-1, NSE, CEA, and CA125 significantly increases the efficacy for diagnosing the lung cancer of aged patients.

[Key words] D-dimer; lung cancer; tumor marker; ROC curve; diagnosis

肺癌是常见的恶性肿瘤,病因尚不清楚,目前公认的因素包括吸烟、遗传易感性、环境污染以及高龄等^[1]。血清肿瘤标志物具有无创、便捷和高效等特点,在肺癌中具有重要的辅助诊断价值,研究发现,D-二聚体联合血清肿瘤标志物可提高肺癌检出率^[2]。本次研究通过检测老年肺癌患者外周血D-二聚体、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)以及糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)等,探讨各指标单独和联合检测对老年肺癌的临床诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年10月在中国科学院大学附属肿瘤医院住院的老年肺癌患者300例作为肺癌组,其中男性205例、女性95例,年龄60~84岁,平均(67.58±5.43)岁,TNM分期I/II期132例,III/IV期168例;伴远处转移者102例,无远处转移者198例;腺癌187例、鳞癌81例、小细胞肺癌32例。入选标准为:①患者均经手术、经皮肺穿刺、胸腔积液或痰脱落细胞等检查,获得细胞学或病理学证实为肺癌。对肺癌的分期依据美国联合癌症分类委员会和国际抗癌联盟2002年制订的TNM分期标准。②年龄60~84岁;③获得患者及家属知情同意。排除标准为:①合并其他恶性肿瘤者;②合并严重肝肾功能障碍者;③合并糖尿病、高血压及冠心病者;④合并血栓性疾病或已行静脉置管。选择同期老年肺部良性疾病患者210例作为良性肺部组,其中男性132例、女性77例,年龄60~84岁,平均(66.06±5.57)岁,排除标准同上。此外,另选择健康体检者110例作为对照组,其中男性62例、女性48例,年龄60~88岁,平均(69.05±8.07)岁。所有

受试者均获得知情同意,并经本院伦理委员会批准。三组受试者性别、年龄等临床资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 采集三组受试者治疗前清晨空腹静脉血2 ml,放置于抗凝管内,经3 000 r/min离心10 min后获得血浆,检测三组受试者血浆D-二聚体水平;采集三组受试者治疗前清晨空腹静脉血3 ml置于不含抗凝剂试管(分离胶促凝管)内,经离心分离血清后,采用雅培i400发光免疫分析仪检测各组受试者血清CEA、CA125含量,采用罗氏COBASe601型自动电化学发光免疫分析仪检测三组受试者血清NSE、CYFRA21-1含量。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析。计量资料均呈偏态分布,以中位数(四分位数)表示。组间比较采用非参数秩和检验,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析CRP及肿瘤标志物单独及联合诊断老年肺癌的灵敏度和特异度。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组的D-二聚体水平和4种肿瘤标志物比较 见表1

由表1可见,三组的D-二聚体和4种肿瘤标志物含量比较,差异均有统计学意义(Z 分别=36.96、87.47、75.90、13.84、42.06, P 均 <0.05)。肺癌组D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125均明显高于良性肺病组及对照组(Z 分别=-5.57、-8.18、-8.37、-3.01、-4.27; -4.12、-6.98、-5.00、-2.98、-5.89, P 均 <0.05);良性肺病组的CA125高于对照组,差异有统计学意义($Z = -2.83, P < 0.05$),而良性肺病组和对照组的D-二聚体、CYFRA21-1、NSE及CEA水平比较,差异均无统计学意义(Z 分别=-0.77、-0.43、-1.87、-1.10, P 均 >0.05)。

表1 三组的D-二聚体水平和4种肿瘤标志物比较

组别	n	D-二聚体/ng/ml	CYFRA21-1/ng/ml	NSE/ng/ml	CEA/ng/ml	CA125/U/ml
肺癌组	300	250.00(135.00,427.50)*#	3.49(2.54,6.91)*#	14.20(11.70,19.20)*#	2.95(1.54,7.60)*#	15.75(10.30,40.60)*#
良性肺病组	210	154.00(105.00,291.75)	2.50(1.87,3.33)	11.50(10.20,13.33)	2.49(1.66,3.82)	12.90(9.70,18.20)#
对照组	110	183.00(119.00,300.25)	2.42(1.95,3.23)	12.45(10.00,15.30)	2.30(1.63,3.24)	11.65(8.73,16.10)

注:*:与良性肺病组比较, $P<0.05$;#:与对照组比较, $P<0.05$ 。

2.2 肺癌组的D-二聚体水平和4种肿瘤标志物比较见表2

表2 肺癌组的D-二聚体水平和4种肿瘤标志物比较

指标	n	D-二聚体/ng/ml	CYFRA21-1/ng/ml	NSE/ng/ml	CEA/ng/ml	CA125/U/ml
病理类型						
腺癌	187	257.00(132.00,430.00)	2.93(2.25,4.56)	13.70(11.50,17.70)	3.61(1.73,12.14)	14.80(10.20,32.80)
鳞癌	81	243.00(145.50,433.50)	7.62(4.40,13.10)	14.20(11.10,17.00)	2.80(1.53,4.91)	18.40(10.70,37.70)
小细胞癌	32	168.00(124.25,366.75)	3.10(2.61,4.80)	36.75(19.23,70.90)	2.07(1.13,4.08)	26.25(12.45,112.50)
TNM分期						
I/II	132	214.50(128.00,305.00)	2.85(2.13,3.64)	12.40(10.53,14.40)	2.14(1.22,4.01)	11.25(8.50,15.48)
III/IV	168	298.50(150.25,558.00)	5.47(2.96,11.73)	17.00(13.52,22.50)	4.68(1.91,15.77)	29.75(15.10,82.43)
远处转移						
无	198	218.50(127.00,324.75)	3.10(2.31,5.02)	13.15(11.00,16.50)	2.33(1.42,4.28)	13.20(8.98,22.43)
有	102	397.50(211.00,696.50)	6.43(3.02,12.84)	18.60(13.88,26.23)	7.47(2.22,33.56)	36.25(16.25,116.00)

由表2可见,肺癌组中鳞癌患者CYFRA21-1高于腺癌和小细胞癌,小细胞癌患者NSE高于腺癌和鳞癌,腺癌患者CEA高于鳞癌和小细胞癌,差异均有统计学意义(Z 分别=-7.53、-5.26、-6.19、-5.24、-2.19、-2.54, P 均 <0.05);而三组患者D-二聚体、CA125水平比较,差异均无统计学意义(Z 分别=1.00、6.01, P 均 >0.05)。III/IV期肺癌患者D-二聚体、CY-

FRA21-1、NSE、CEA、CA125均明显高于I/II期患者(Z 分别=-0.39、-7.31、-7.99、-5.53、-9.43, P 均 <0.05);有远处转移肺癌患者D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125均高于无远处转移者(Z 分别=-6.05、-5.56、-6.77、-5.80、-8.16, P 均 <0.05)。

2.3 采用ROC曲线分析单一及联合检测诊断老年肺癌的效能见表3

表3 Youden指数最大时5项指标及联合检测诊断老年肺癌ROC曲线相关参数

指标	AUC	Cut-off	灵敏度/%	特异度/%	准确度/%
D-二聚体/ng/ml	0.65	228.50	56.67	70.00	62.16
CYFRA21-1/ng/ml	0.71	4.27	42.67	89.05	61.77
NSE/ng/ml	0.72	13.35	58.67	75.24	65.49
CEA/ng/ml	0.58	7.25	27.33	98.10	47.06
CA125/U/ml	0.61	24.75	36.33	88.10	57.65
5项指标联合	0.80		62.67	91.90	74.71

由表3可见,单项检测指标中NSE诊断老年肺癌的灵敏度和准确度最高,D-二聚体次之。而5项指标联合检测诊断灵敏度、准确度均达最高,明显高于各单项指标检测。5项指标联合预测值诊断老年肺癌的AUC达最大值,明显高于单独检测D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125。

3 讨论

年龄是肺恶性肿瘤最常见的危险因素,2015年国内恶性肿瘤数据统计分析指出,男、女肺癌高发年龄分别是:75岁和60岁以上^[3]。35岁之前肺癌发病率相对较低,而35岁以后肺癌发病率呈现快速上升趋势,直至80岁左右达到峰值。因此针对老年肺

癌患者进行早期筛查和诊断尤为关键。

血清肿瘤标志物检测在肺癌早期诊断、疗效监测及预后评估等方面优势明显,具有方便、无副反应及价格相对低廉的特点,患者接受度高,尤其是老年患者^[4]。NSE升高常见于小细胞肺癌、甲状腺髓样癌和神经母细胞瘤等,是小细胞肺癌的敏感指标^[5]。CYFRA21-1是细胞角蛋白19片段,普遍存在于正常组织内,一般含量较低,但随着肿瘤细胞溶解或死亡后释放入血,血清CYFRA21-1即出现明显升高,尤其在肺鳞癌中明显高表达^[6]。除此之外,肿瘤患者往往存在血液异常高凝状态,尤其是老年肺癌患者。D-二聚体在多种恶性肿瘤中异常升高,如甲状腺癌、肺癌、肝癌、宫颈癌等^[7]。本次研究发现老年肺癌组患者D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125明显高于良性肺部组及对照组(P 均 <0.05),提示上述指标对老年肺癌具有一定的辅助诊断价值;不同病理类型的肺癌患者血清肿瘤标志物水平也不同,CYFRA21-1在鳞癌患者血清中含量最高,NSE在小细胞肺癌患者血清中含量最高,CEA在肺腺癌患者血清中含量最高,与田刚等^[8]研究结果一致。但本次研究中,CA125含量在三种肺癌病理类型之间比较无统计学差异,与赛亚飞^[9]等的结果不一致,有待进一步研究。同时随着肺癌患者TNM分期升高,D-二聚体、CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125水平明显升高,且发生远处转移的患者上述指标明显高于未发生远处转移的(P 均 <0.05),提示肿瘤标志物可以用来评估老年肺癌患者的预后,与付云杰等^[10]研究结论一致。本次研究还发现,在各单项指标检测中,NSE诊断老年肺癌的AUC、敏感度和准确度最高,而D-二聚体与4种血清肿瘤标志物联合检测诊断的AUC、敏感度、准确度均明显优于各单项指标检测,可有效提高老年肺癌诊断敏感度,降低漏诊率,提示D-二聚体联合肿瘤标志物检测对老年肺癌的诊断具有明显优势,存在重要的临床应用价值^[11]。

但本次研究依然存在明显的不足之处,作为单中心、回顾性研究,导致结果可能存在偏倚。同时入组样本量的不足,因此期待后续能够扩大研究样本量,以便得到更稳健的结果。

综上所述,老年肺癌患者的D-二聚体水平和肿

瘤标志物均明显升高,有利于对患者进行早期诊断。血清D-二聚体联合CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125检测可明显提高老年肺癌患者的诊断敏感度和准确度,在老年肺癌患者中的诊断效果明显。

参考文献

- Ota T, Suzumura T, Sugiura T, et al. Spontaneous pneumothorax due to bronchopleural fistula following reirradiation for locoregionally recurrent squamous cell lung cancer[J]. Clin Case Rep, 2016, 4(5): 481-485.
- 汤小利. D-二聚体及肺癌标志物在非小细胞肺癌中的应用[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2018, 7(3): 533-534.
- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- Wang Z, Li AM, Gao J, et al. Clinical outcomes of CyberKnife stereotactic radiosurgery for elderly patients with presumed primary stage I lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2017, 6(1): 6-13.
- 张婷素, 袁春樱, 邱海江, 等. 血清特异性烯醇化酶、胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌诊断和治疗效果评价中的作用[J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 959-961, 965.
- 陈倩倩, 宋佳, 孙淑艳. 五种肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1597-1598.
- 张雅明, 程龙领, 李梅, 等. 105例肿瘤患者D-二聚体升高的临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 234(21): 16-17.
- 田刚, 张章, 刘靳波, 等. 基于血清四项肿瘤标志物的模式识别技术对肺癌的鉴别诊断[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5): 655-660.
- 赛亚飞, 高美丽, 金发光, 等. 血清肿瘤标志物CEA、CA125、CYFRA21-1在支气管肺癌诊断、病理类型及TNM分期中的价值分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(1): 34-37.
- 付云杰. 肺癌患者血浆D-二聚体、NSE及CYFRA21-1联合检测的临床价值[J]. 医学信息, 2018, 31(23): 161-163.
- 孙洪帅, 朱华, 高海燕, 等. 肿瘤标志物SCC-Ag、CEA、CYFRA21-1和D-二聚体联合检测对非小细胞肺癌的早期诊断价值[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(5): 1020-1024.

(收稿日期 2020-01-20)

(本文编辑 蔡华波)