

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.014

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.014

## 血清神经元特异性烯醇化酶 / 癌胚抗原及胃泌素释放肽前体 / 癌胚抗原比值在诊断小细胞肺癌中的价值

刘琳<sup>1</sup>, 朱立强<sup>1</sup>, 赵利<sup>2</sup>

(1. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州市肿瘤医院检验科, 江苏 徐州 221000)

**[摘要]** 目的: 观察肺癌患者血清中神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、胃泌素释放肽前体(pro-gastrin releasing peptide, pro-GRP)的含量, 分析NSE/CEA和pro-GRP/CEA在鉴别诊断小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中的应用价值。方法: 应用电化学发光法分别检测60例非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC; 肺鳞癌22例、肺腺癌38例)及45例SCLC患者血清中的NSE, pro-GRP, CEA的含量, 并计算NSE/CEA和pro-GRP/CEA。利用ROC曲线确定NSE/CEA和pro-GRP/CEA鉴别诊断SCLC的最佳界值。结果: NSE/CEA值在鉴别SCLC和NSCLC的ROC曲线下面积为0.90, 敏感度为88.90%, 特异度85.00%, 最佳判断值为3.78。pro-GRP/CEA值在鉴别SCLC和其他两种肺癌的ROC曲线下面积为0.94, 敏感度为86.70%、特异度91.70%, 最佳判断值为28.61。结论: NSE/CEA和pro-GRP/CEA有助于鉴别诊断SCLC和NSCLC, 有较高的应用价值。

**[关键词]** 小细胞肺癌; 神经元特异性烯醇化酶/癌胚抗原; 胃泌素释放肽前体/癌胚抗原; 肿瘤标志物; 鉴别诊断

## Value of serum neuron-specific enolase/carcinoembryonic antigen and pro-gastrin releasing peptide/carcinoembryonic antigen ratio in the diagnosis of small cell lung cancer

LIU Lin<sup>1</sup>, ZHU Liqiang<sup>1</sup>, ZHAO Li<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002;

2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Tumor Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the levels of neuron-specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and pro-gastrin releasing peptide (pro-GRP) in the serum of patients with lung cancer and analyze clinical significance of NSE/CEA and pro-GRP/CEA ratio in the differential diagnosis of small cell lung cancer (SCLC). **Methods:** Forty-five cases with SCLC and 60 patients with non-small cell lung cancer lung cancer (NSCLC), including 22 cases with lung squamous carcinoma and 38 cases with lung adenocarcinoma were selected.

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-23

通信作者 (Corresponding author): 赵利, Email: jczl@163.com; 朱立强, Email: xzzlq1678@163.com

The levels of multiple serum tumor markers (NSE, CEA, pro-GRP) in the serum of patients were detected by electrochemiluminescence immunoassay. And the ratio of NSE/CEA, pro-GRP/CEA were calculated. ROC curve was used to evaluate the best value of NSE/CEA and pro-GRP/CEA ratio in the differential diagnosis of SCLC.

**Results:** At the threshold of 3.78, sensitivity and specificity of NSE/CEA as a serologic marker were 88.90% and 85.00%, respectively for distinguish SCLC and NSCLC. ROC curve showed that area under the curve (AUC) was 0.90. At the threshold of 28.61, sensitivity and specificity of pro-GRP/CEA as a serologic marker were 86.70% and 91.70%, respectively for distinguish SCLC and NSCLC. ROC curve showed that AUC was 0.94. **Conclusion:** Combined examination of multiple serum tumor markers and the NSE/CEA and pro-GRP/CEA ratio can effectively improve the accuracy in the differential diagnosis of SCLC.

**Keywords** small cell lung cancer; neuron-specific enolase/carcinoembryonic antigen; pro-gastrin releasing peptide/carcinoembryonic antigen; tumor markers; differential diagnosis

肺癌是世界上发病率最高的恶性肿瘤, 严重威胁着人类的健康, 早发现、早诊断、早治疗尤为关键<sup>[1-2]</sup>。术前对于肺癌的诊断方法主要有影像学检查、支气管镜检查、穿刺细胞学检查等<sup>[2]</sup>。但以上方法在小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的鉴别诊断中存在一定的缺陷。特异性的肿瘤标志物的增高对肺癌病理类型的鉴别诊断有帮助, 但当多个肿瘤标志物同时增高时, 对肺癌的鉴别诊断价值降低或消失。本研究分析 SCLC 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、胃泌素释放肽前体 (pro-gastrin releasing peptide, pro-GRP)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 的含量以及 NSE/CEA 和 pro-GRP/CEA 比值, 探讨其对 SCLC 和 NSCLC 的鉴别诊断价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集 2016 年 1 月至 2017 年 5 月在徐州医科大学附属医院住院或门诊的肺癌患者 105 例, 其中 60 例 NSCLC 患者, 包括鳞癌 22 例和腺癌 38 例; 年龄 63~72 (中位 67) 岁; 男 43 例, 女 17 例。45 例 SCLC 患者, 年龄 55~71 (中位 63) 岁; 男 34 例, 女 11 例。纳入标准: 组织病理学或细胞学检查确诊为肺癌; 首次确诊, 未接受放化疗; 肿瘤标志物 pro-GRP, NSE 和 CEA 两项或两项以上同时大于正常参考值范围; 随访资料完整。排除标准: 病历资料不全; 合并其他恶性肿瘤; 非首次确诊肺癌, 既往有既往放化疗史。本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准, 研究对象均知情同意。

### 1.2 仪器与方法

患者于空腹时抽取血液 3 mL, 离心分离血清。采用德国罗氏公司的 cobase 免疫分析仪检测, 应用电化学发光的原理检测血清中的 NSE, CEA, pro-GRP 的含量; 所需试剂及定标液均由罗氏公司提供, 并按照说明书严格操作。3 种肿瘤标志物阳性诊断指标 CEA < 5.0 ng/mL, pro-GRP < 69.20 pg/mL, NSE < 17.0 ng/mL。

### 1.3 观测指标

比较血清 NSE, CEA, pro-GRP 含量及 NSE/CEA, pro-GRP/CEA 在 SCLC 和 NSCLC 患者中的差异; 评价 NSE/CEA, pro-GRP/CEA 对 SCLC 鉴别诊断的特异性、敏感性。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以中位数和上下四分位数表示。计量资料因所测数据不全符合正态分布, 所以将 3 种肿瘤标志物在 3 类肺癌组的组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 两两比较采用 Kruskal-Wallis 检验。绘制 NSE/CEA 和 pro-GRP/CEA 鉴别 SCLC 的 ROC 曲线。ROC 曲线上最靠近坐标图左上方的点作为特异度以及敏感度均较高的临界值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血清 NSE, CEA, Pro-GRP 的含量

SCLC 患者血清中 NSE, CEA, pro-GRP 含量分别为 20.99~59.52 (中位 37.24) ng/mL, 2.11~7.45 (中位 3.50) ng/mL, 272.00~1 779.00 (中位

780.40) pg/mL; 鳞癌患者NSE, CEA, pro-GRP含量分别为6.56~21.51(中位14.26) ng/mL, 2.58~10.63(中位5.20) ng/mL, 38.01~63.43(中位50.95) pg/mL; 腺癌患者NSE, CEA, pro-GRP含量分别为10.00~29.88(中位17.63) ng/mL, 5.60~127.48(中位29.89) ng/mL, 37.59~69.56(中位46.61) pg/mL。NSE, pro-GRP, CEA含量在肺腺癌、鳞癌、SCLC组间总的差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。两两比较中, SCLC患者组血清中NSE, pro-GRP含量显著高于肺鳞癌、肺腺癌组( $P<0.05$ )。肺腺癌患者组血清中CEA含量显著高于肺鳞癌和肺小细胞癌组( $P<0.05$ )。

## 2.2 NSE/CEA 和 pro-GRP/CEA 的 ROC 曲线

ROC曲线结果分析(图1): NSE/CEA值鉴别SCLC和其他两种肺癌的ROC曲线下面积为0.90, Youden指数最大为0.74, 敏感度为88.90%、特异度85.00%、最佳判断值为3.78。pro-GRP/CEA值在鉴别SCLC和其他两种肺癌的ROC曲线下面积为0.94, Youden指数最大为0.78, 敏感度为86.70%, 特异度91.70%, 最佳判断值为28.61。当NSE/CEA>3.78, pro-GRP/CEA>28.61时, 可考虑为肺小细胞癌的可能性大。

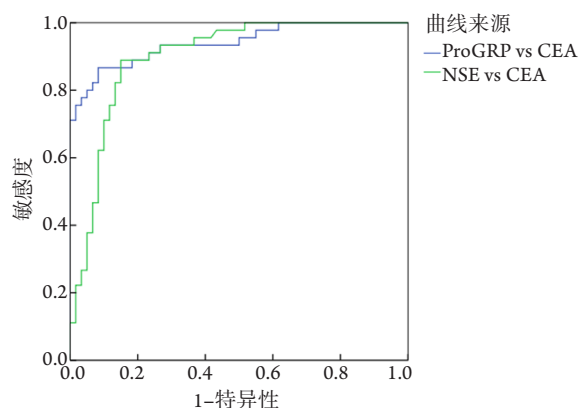


图1 Pro-GRP/CEA与NSE/CEA诊断SCLC的ROC曲线

Figure 1 ROC curves for diagnosis of NSCLC by pro-GRP/CEA and NSE/CEA

## 3 讨论

肺癌发病率和病死率不断上升, 早期诊断显得非常重要, 且不同组织类型肺癌的治疗方法有很大的差异, 如SCLC对化疗和放疗敏感, 而NSCLC则对手术治疗敏感, 所以早期诊断肺癌并

确定组织类型对于患者来说非常重要<sup>[3]</sup>。早期肺癌的普查一般依据影像学检查, 但在肺癌组织类型的鉴别上还不能满足临床要求<sup>[4]</sup>。纤维支气管镜下刷检、钳检、针吸等技术也是肺癌早期诊断一种重要的手段, 但具有创伤性, 会增加患者痛苦及负担, 同时取材医生的技术和经验以及读片医生的水平也会影响结果<sup>[5]</sup>。这时, 肿瘤标志物的检测在早期肺癌的诊断及组织分型上具有很大的潜在应用价值。

肿瘤标志物是指在肿瘤发生发展过程中, 由肿瘤细胞产生和分泌的或机体对肿瘤细胞反应而产生的标志着肿瘤存在的一类物质。临床常用的肺癌肿瘤标志物主要是CEA, pro-GRP, NSE, 鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag), 细胞角蛋白19片段(cytokeratin-19-fragments, CYFRA21-1), CA125等。多篇文献[6-8]将以上肿瘤标志物联合起来, 分析其对肺癌的鉴别诊断价值, 并将CEA的升高作为诊断鳞癌、腺癌等NSCLC的首选组合; NSE和Pro-GRP的升高作为SCLC首选的组合。但是在临床工作中, 这些肿瘤标志物在多种肿瘤中升高(如NSE在SCLC患者中增高明显, 但在鳞癌、腺癌等NSCLC患者中也常常增高<sup>[9]</sup>、CEA在肺癌、结直肠癌、乳腺癌等中都增高<sup>[9-10]</sup>), 而且一种肿瘤也会出现多个指标同时升高的情况, 这就使得在分析结果时干扰因素过多。因此当肺癌患者pro-GRP, CEA及NSE有2项或2项以上同时升高时, 对SCLC和NSCLC的鉴别诊断价值将降低或消失。但笔者经过长期的临床观察和本研究的结果显示: 虽然SCLC患者会出现多种肿瘤标志物的同时增高, 但pro-GRP, NSE升高的幅度高于NSCLC患者。基于此种情况, 本研究将NSE, pro-GRP及CEA肿瘤标志物联合检测并计算NSE/CEA和pro-GRP/CEA比值, 以提高肺癌鉴别诊断的灵敏度和特异度。

ROC曲线是评价医学诊断试验性能的一种可靠、全面的方法<sup>[11]</sup>。笔者通过ROC曲线分析NSE/CEA, pro-GRP/CEA比值, 发现NSE/CEA值鉴别SCLC和NSCLC的ROC曲线下面积为0.90, 敏感度为88.90%, 特异度为85.00%, 最佳判断值为3.78。Pro-GRP/CEA值在鉴别SCLC和NSCLC的ROC曲线下面积为0.94, 敏感度为86.70%, 特异度为91.70%, 最佳判断值为28.61。根据ROC判断标准(ROC曲线下面积通常在1.0~0.5之间。在曲线下面积>0.5的情况下, AUC越接近于1, 说明诊断效果越好。曲线下面积在0.5~0.7时有较低的正确性; 曲线下面积在0.7~0.9时有一定的准确性; 曲

线下面积在0.9以上时有较高准确性; 曲线下面积为0.5时, 说明诊断方法完全不起作用, 无诊断价值; 曲线下面积<0.5不符合真实情况, 在实际中极少见)。本研究发现NSE/CEA, pro-GRP/CEA比值在鉴别诊断肺SCLC和肺鳞癌、肺腺癌等NSCLC的ROC曲线下面积分别为0.9和0.94, 有较高的准确性。因此当血清NSE/CEA>3.78, pro-GRP/CEA>28.61时, 可考虑为肺小细胞癌的可能性大。

综上所述, 肿瘤标志物NSE, pro-GRP, CEA是在SCLC及NSCLC血清中的含量存在差异, 有助于肺癌类型的鉴别。当pro-GRP, NSE和CEA两项或两项以上同时升高时, NSE/CEA, pro-GRP/CEA的比值可作为SCLC的有力的鉴别诊断指标, 这样不仅有利于肺癌的早期辅助诊断, 还可以鉴别诊断肺癌的类型, 使患者能够得到及时有效的个性化治疗, 从而提高患者的生存率。

## 参考文献

1. 梁平, 李峻岭. 晚期肺鳞癌患者肿瘤标志物测定的临床分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(10): 641-647.  
LIANG Ping, LI Junling. Clinical significance of tumor marker detection in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016, 19(10): 641-647.
2. Blandin Knight S, Crosbie PA, Balata H, et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer[J]. Open Biol, 2017, 7(9): 170070.
3. Liu LJ, Teng JL, Zhang LJ, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 2013989.
4. 孔梓任, 王裕, 马文斌, 等. 癌症筛查在中国的开展前景[J]. 中国医药导报, 2018, 15(9): 167-171.  
KONG Ziren, WANG Yu, MA Wenbin, et al. Prospects of cancer screening in China[J]. China Medical Herald, 2018, 15(9): 167-171.
5. 王彬阶, 胡丽, 崔天盆, 等. 不同来源标本细胞病理学联合检查在肺癌诊断中的价值[J]. 检验医学, 2016, 31(1): 13-16.  
WANG Binjie, HU Li, CUI Tianpen, et al. Significance on different sample sources of cytopathological combined determination in the diagnosis of lung cancer[J]. Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 13-16.
6. Wang L, Wang D, Zheng G, et al. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer[J]. Int J Biol Markers, 2016, 31(1): e80-e87.
7. 黄芳, 薛丽, 宋琳岚, 等. 胸水和血清CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE和Pro-GRP联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(13): 2054-2058.  
HUANG Fang, XUE Li, SONG Linlan, et al. Diagnostic value of combined detection of CEA, CA125, CYFRA21-1, NSE and Pro-GRP in lung cancer pleural effusion and serum[J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(13): 2054-2058.
8. 彭彦, 王燕, 李峻岭, 等. 血清NSE、ProGRP和LDH在小细胞肺癌诊断治疗中的作用[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(9): 590-594.  
PENG Yan, WANG Yan, LI Junling, et al. Utility of NSE, ProGRP and LDH in diagnosis and treatment in patients with small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2016, 19(9): 590-594.
9. Wojcik E, Kulpa JK. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) as a biomarker in small-cell lung cancer diagnosis, monitoring and evaluation of treatment response[J]. Lung Cancer (Auckl), 2017, 8: 231-240.
10. 戎荣, 程义壮, 沈佐君. 四种血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 山东医药, 2018, 58(1): 78-80.  
RONG Rong, CHENG Yizhuang, SHEN Zuojun. Value of combined detection of four serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer[J]. Shandong Medical Journal, 2018, 58(1): 78-80.
11. 邹莉玲, 余小金, 闵捷, 等. ROC曲线在医学诊断中的应用与进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2003, 22(1): 67-70.  
ZOU Liling, YU Xiaojin, MIN Jie, et al. Application and development of ROC curve approach for medical diagnostic tests[J]. Journal of Southeast University. Medical Science Edition, 2003, 22(1): 67-70.

本文引用: 刘琳, 朱立强, 赵利. 血清神经元特异性烯醇化酶/癌胚抗原及胃泌素释放肽前体/癌胚抗原比值在诊断小细胞肺癌中的价值[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 776-779. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.014

Cite this article as: LIU Lin, ZHU Liqiang, ZHAO Li. Value of serum neuron-specific enolase/carcinoembryonic antigen and pro-gastrin releasing peptide/carcinoembryonic antigen ratio in the diagnosis of small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(4): 776-779. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.014