

血清学肿瘤标志物的检测在肺癌中的研究进展

白庸霖¹, 鲁星¹, 刁鑫^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院呼吸科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

当今, 肺癌的诊治仍然是世界难题, 其5年生存率不足20%。这主要是因为肺癌起病隐匿, 发现往往是晚期, 而晚期肺癌治疗效果很差。因此, 肺癌的早期诊断对于延长患者生存期尤为重要。近年来, 肿瘤标志物在肺癌中的研究成为热点, 本文就相关的肿瘤标志物在肺癌中的研究进展作一综述。

关键词

肿瘤标志物, 肺癌, 研究进展

Progress in the Detection of Serological Tumor Markers in Lung Cancer

Yonglin Bai¹, Xing Lu¹, Xin Diao^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Respiratory Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Nowadays, the diagnosis and treatment of lung cancer is still a world-difficult problem, and the 5-year survival rate is less than 20%. This is mainly because the onset of lung cancer is hidden, and the discovery is often late, and the treatment effect of advanced lung cancer is very poor. Therefore, the early diagnosis of lung cancer is particularly important to prolong patient survival.

*通讯作者。

In recent years, the research on tumor markers in lung cancer has become a hot topic. This paper reviews the research progress of related tumor markers in lung cancer.

Keywords

Tumor Markers, Lung Cancer, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在中国,肺癌仍然是发病率及死亡率最高的恶性肿瘤[1][2]。虽然近些年针对肺癌出现了一些新的化疗药及靶向药,但目前肺癌患者的5年生存率仍然很低,不到20%,这主要是因为肺癌起病隐匿,发现往往是晚期,而晚期肺癌的治疗效果极差[3]。因此,为了提高肺癌患者的生活质量及生存率,早期发现显得尤为重要。低剂量CT的普遍应用虽然在很大程度上提高了肺癌的检出率,降低了病死率,但仍然存在一定的假阳性率,给部分患者带来不必要的辐射及心理负担[4]。病理学虽然是公认的金标准,但取材不方便,且有创。近年来,血清学肿瘤标志物的检测在肺癌中的研究成为热点,它在一定程度上可辅助诊断肺癌及评估预后,由于它的无创及廉价等特点,赢得了广大患者的接受[5]。血清肿瘤标志物是恶性肿瘤产生的并可以分泌入血的生物活性物质[6]。目前,肺癌一些常见的血清学肿瘤标志物有癌胚抗原、糖类抗原199、细胞角蛋白19片段、鳞状细胞癌相关抗原、胃泌素释放肽前体、异常糖链糖蛋白。本文就以上这些血清学肿瘤标志物在肺癌中的研究进展作一综述。

2. 癌胚抗原

癌胚抗原的本质是一种糖蛋白,最早是在结肠癌组织及胚胎组织中发现的,最开始用于结肠癌的诊断,近年来发现它在多种恶性肿瘤标志中均升高,因此它是一种广谱肿瘤标志物[7]。王长江[8]研究发现,肺癌组患者的CEA水平较健康对照组高,低CEA的肺癌患者5年生存率更高,高CEA可作为预测肺癌预后不良的指标。李治[9]等研究发现,术后3天患者的CEA水平均较术前降低,但CEA降低与手术方式无关。洪俊[10]等研究发现,非小细胞肺癌患者以CEA、CYFRA21-1升高为主,表明CEA可用来鉴别肺癌的病理类型,CEA联合NSE、CYFRA21-1检测诊断肺癌的AUC为0.946,敏感性及特异性高于单独检测。

3. 糖类抗原199

糖类抗原199是一种糖蛋白类肿瘤标志物,是消化道肿瘤的敏感指标[11]。吴海霞[12]等研究发现,肺癌组患者的CA199水平高于健康组,且CA199、CYFRA21-1、SCC、CRP联合检测的敏感度、特异度、准确度高于单独检测,提示肿瘤标志物的联合检测可提高肺癌的诊断效能。刘丽丽[13]等人研究发现,非小细胞肺癌患者的CA199水平明显升高,CA199水平与AFP呈正相关,CA199联合AFP检测诊断非小细胞肺癌的AUC为0.995,敏感性为95.00%,特异度为100.0%,表明联合检测可提高非小细胞肺癌患者的诊断效能。邓香根[14]研究发现,肺癌患者的CA199水平明显高于良性肺病组,CA199水平与肺癌的TNM分期有关,CA199、CA125、CYFRA21-1、CEA、AFP联合检测可提高肺癌的检出率。

4. 细胞角蛋白 19 片段

细胞角蛋白 19 片段是一种可溶性的酸性多肽, 主要分布在单层及复层的上皮肿瘤细胞中, 对诊断肺癌有很大价值[15]。隋琳倩[16]等研究发现, 非小细胞肺癌老年患者中的 CYFRA21-1 水平明显高于健康老年体检者, CYFRA21-1 水平与肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移有关, 可用来检测非小细胞肺癌患者的病情。于志奇[17]等研究发现, CYFRA21-1 表达水平与非小细胞肺癌患者淋巴结转移的发生率有关, 可用来评估 T2 期非小细胞肺癌患者的淋巴结转移风险, 用来指导治疗。王晨亮[18]等研究发现, 非小细胞肺癌患者 CYFRA21-1 在癌组织中的表达水平高于癌旁组织, CYFRA21-1 水平与病理分期呈正相关, 可用来评估预后。

5. 鳞状细胞癌相关抗原

鳞状细胞癌相关抗原是一种鳞状细胞癌表面糖蛋白, 主要由鳞状上皮细胞产生, 以往临床上主要用于宫颈鳞癌的诊断, 近年来发现它在肺癌中同样升高[19]。林月[20]等研究发现, 小细胞肺癌患者的 SCCA 水平及阳性率明显高于良性病变组, SCCA、CK19、NSE 联合检测诊断小细胞肺癌的 AUC 为 0.910, 敏感性 & 特异性均高于单独检测, 并得出广泛期小细胞肺癌患者的 SCCA 水平高于局限期患者。白咪红[21]等研究发现, 鳞癌中的 SCCA 水平明显高于腺癌 & 大细胞癌, SCCA 水平与淋巴结转移有关, SCCA、ProGRP 联合检测诊断非小细胞肺癌患者的 AUC 为 0.797, 灵敏度 & 特异度高于单独的检测。

6. 胃泌素释放肽前体

胃泌素释放肽前体是胃泌素释放肽生成前的前体结构, 在小细胞肺癌中高表达[22]。王莹[23]等研究发现, 肺癌组患者的 ProGRP 水平明显高于良性病变组 & 健康对照组, 且 ProGRP 在小细胞肺癌中的水平高于非小细胞肺癌, ProGRP 的水平与临床分期、吸烟、体重指数有关, ProGRP 诊断小细胞肺癌的 AUC 为 0.976, 敏感性 & 特异性均高于 NSE、CEA、CYFAR21-1、SCCA, 联合检测可提高诊断效能, 同时还发现对于化疗有效的患者其 ProGRP 水平下降幅度更为明显, 提示可用来评估疗效。韩金利[24]等研究发现, ProGRP 诊断小细胞肺癌的敏感度与 ProGRP + NSE 联合检测相比无明显差异, ProGRP 诊断小细胞肺癌的特异性 & 准确度高于联合检测 & SCCA 单独检测, ProGRP 水平与小细胞肺癌患者的临床分期、远处转移、肿瘤直径有关, 对评估病情有重大意义。郑昆[25]等研究发现, 局限期的小细胞肺癌患者的 ProGRP 水平明显低于广泛期患者, ProGRP 水平在化疗后会降低, 可用来判断预后 & 疗效。

7. 异常糖链糖蛋白

异常糖链糖蛋白是多种糖链结构异常的糖蛋白的总称, 主要是由糖基化不完全或新的糖基转移酶被激活而产生新的糖基化引起[26]。陈秋莉[27]等人研究发现, 异常糖链糖蛋白在肺癌患者中高表达, TAP 对肺癌检测的敏感性为 83.25%, 高于 CEA、NSE、CYFRA21-1 的敏感性, 并发现 TAP 联合 CEA、NSE、CYFRA21-1 可提高肺癌的诊断效能, 以及 TAP 检测与肺癌的临床分期无关, 但与病理分型有关。郭娜[28]研究发现, 老年肺癌患者的 TAP 及 CEA、NSE、CYFRA21-1 水平较正常人升高, 同时得出联合检测 TAP、CEA、NSE、CYFRA21-1 可提高敏感度 & 特异度。廖信辉[29]研究还发现, 化疗后 TAP 水平明显低于化疗前, 有胸水或者有远处转移的 TAP 阳性率较高, 提示 TAP 可以用来检测治疗效果 & 评估预后。吴海波[30]等人研究发现, 化疗前后 TAP 的变化情况与化疗疗效有中等程度的相关性, 变化越大, 化疗疗效越好, 化疗后 TAP 升高提示疾病进展, 同时还发现, 化疗前后 TAP 的变化情况与病理分型无关, 但分期越晚, TAP 越高。赵璐[31]研究发现, TAP 在肺癌中高表达, 联合检测可提高诊断效能, 同时还发现, 小细胞肺癌以 TAP、NSE 升高为主, 腺癌以 CEA、CA125 升高为主, 鳞癌以 CYFRA21-1 升高为主, T3

期的肿瘤标志物水平较 T2 期、T1 期更高,这表明 TAP 等肿瘤标志物的水平与病理类型及临床分期有关。肖骊锦[32]研究发现, TAP 的曲线下面积最大,灵敏度及特异度最高,高于 CEA、ProGRP、CYFRA21-1 的灵敏度及特异度,同时发现, TAP 水平与肺癌患者的临床分期、淋巴结转移、浸润程度正相关,差异有统计学意义。农雪萍[33]发现 TAP 最佳截断值 170 与临床正常值 121 在肺癌的诊断效能方面无统计学差异。

8. 小结及展望

总的来说,血清肿瘤标志物在肺癌的诊断、病理类型、临床分期、疗效及预后方面均有一定的临床价值,单一肿瘤标志物检测的缺点很明显,联合检测可以提高肺癌的诊断效能。我相信,在未来的实践中,肿瘤标志物在肺癌的诊治方面会带来新的突破。

参考文献

- [1] Zhou, J., Ren, Z., Gao, X., *et al.* (2023) Surgical Site Wound Infection and Wound Pain after Video-Assisted Thoracoscopy in Patients with Lung Cancer: A Meta-Analysis. *International Wound Journal*, **20**, 3898-3905. <https://doi.org/10.1111/iwj.14237>
- [2] Yang, P., Zhang, Y., Zhang, R., *et al.* (2023) Plasma-Derived Exosomal Immunoglobulins IGHV4-4 and IGLV1-40 as New Non-Small Cell Lung Cancer Biomarkers. *American Journal of Cancer Research*, **13**, 1923-1937.
- [3] Ancel, J., Dormoy, V., Raby, B.N., *et al.* (2023) Soluble Biomarkers to Predict Clinical Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer Treated by Immune Checkpoints Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1171649. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171649>
- [4] 何爽, 田金, 龙麟, 等. 肺癌筛查与早期诊断: 从影像学到生物标志物的进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(1): 120-126.
- [5] Yang, Y., Chang, S., Wang, N., *et al.* (2023) Clinical Utility of Six Serum Tumor Markers for the Diagnosis of Lung Cancer. *iLABMED*, **1**, 132-141. <https://doi.org/10.1002/ila2.23>
- [6] 黄桂玲, 台婧, 张超, 等. 7 种血清肿瘤标志物单独及联合应用在不同类型肺癌早期诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(4): 792-795.
- [7] Zheng, J., *et al.* (2022) Predictive Value of Early Kinetics of ctDNA Combined with cfDNA and Serum CEA for EGFR-TKI Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **13**, 3162-3173. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14668>
- [8] 王长江, 许卫国. 肺癌患者血清癌胚抗原干扰素- γ 白细胞介素-8 水平及预后价值[J]. 安徽医学, 2024, 45(3): 309-313.
- [9] 李治, 陈贵和, 王仲金. 全胸腔镜下肺叶切除术与开胸手术治疗非小细胞肺癌的疗效及对血清癌胚抗原、胸苷激酶 1、血气指标的影响[J]. 海军医学杂志, 2024, 45(1): 70-75.
- [10] 洪俊, 张春来, 鲍黄胜. 肿瘤标志物在肺癌鉴别诊断中的预测价值[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2023, 16(6): 877-879.
- [11] 梁会, 杨玮蔚, 王惠梅, 陈招进. CA125、CEA、CA199 联合在胰腺癌诊断、肿瘤分期中的应用[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2023, 33(5): 12-13.
- [12] 吴海霞, 许雪琴, 黄衍运. CYFRA21-1、CA199、SCC、CRP 联合检测在肺癌诊断中的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(4): 59-61.
- [13] 刘丽丽, 杨莉莉, 吴风华. 非小细胞肺癌患者血清甲胎蛋白、糖类抗原 199 水平测定及其联合诊断价值[J]. 肿瘤基础与临床, 2023, 36(4): 341-344.
- [14] 邓香根. 五种血清肿瘤标志物对肺癌的诊断价值[J]. 医疗装备, 2022, 35(21): 43-45.
- [15] 尹明明. ProGRP、CYFRA21-1 和胱抑素 C 联合检测对肺癌的诊断价值[J]. 罕见疾病杂志, 2023, 30(10): 23-24.
- [16] 隋琳倩, 王东昕, 刘卓, 等. D-二聚体和细胞角蛋白 19 片段在非小细胞肺癌老年患者中的表达[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(6): 674-677.
- [17] 于志奇, 段勇, 张军, 等. 术前细胞角蛋白 19 片段联合癌胚抗原检测对 T₂ 期非小细胞肺癌淋巴结转移的评估价值[J]. 中国医刊, 2023, 58(3): 280-282.

- [18] 王晨亮, 张菁, 刘浩茹, 等. 非小细胞肺癌组织中肿瘤坏死因子- α 、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 的表达与疾病分期的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2022, 29(20): 44-47.
- [19] 张小红, 吴珊珊. 血清鳞状细胞癌相关抗原 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1 及血管生成素样蛋白 2 联合检测在宫颈癌早期诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(1): 33-36.
- [20] 林月, 吴艳凌, 周丽娟, 等. 血清细胞角蛋白 19、神经元特异性烯醇化酶及鳞状上皮细胞癌抗原在小细胞肺癌诊断及病情评估中的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2537-2540+2545.
- [21] 白咪红, 崔雅婷, 魏宝, 等. 胃泌素释放肽前体、鳞状细胞癌抗原在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2024, 22(1): 68-71+75.
- [22] 裴哲宗, 王耀飞, 孟盈君, 等. 肺癌患者放疗前后血清 ProGRP、SCC 和铁蛋白水平变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(3): 382-385.
- [23] 王莹, 连丽丽, 许建成. 血清胃泌素释放肽前体检测对小细胞肺癌诊断及预后的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(6): 428-432.
- [24] 韩金利, 杨冉, 朱卫伟, 等. 血清胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶单独及联合检测对小细胞肺癌的诊断价值及与患者临床特征的关系[J]. 癌症进展, 2023, 21(19): 2124-2127.
- [25] 郑昆, 李娜, 刘杰. 血清胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶在小细胞肺癌患者化疗疗效评价中的应用价值[J]. 癌症进展, 2022, 20(18): 1915-1918.
- [26] Li, L.X., *et al.* (2020) Insights into the Role of Tumor Abnormal Protein in Early Diagnosis of Cancer: A Prospective Cohort Study. *Medicine*, **99**, e19382. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019382>
- [27] 陈秋莉, 王莲子, 吴宪, 等. 肿瘤异常糖蛋白在肺癌中的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(6): 960-963.
- [28] 郭娜, 周小果. 肺癌三项肿瘤标记物联合肿瘤异常蛋白诊断老年肺癌[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6): 1338-1340.
- [29] 廖信辉, 张桂娟. 肺癌患者血浆肿瘤异常糖链蛋白(TAP)的表达及其临床分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(22): 33-36.
- [30] 吴海波, 刘若男, 高敏, 等. 非小细胞肺癌患者血清肿瘤异常蛋白的表达与化疗疗效的相关性[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(9): 1395-1399.
- [31] 赵璐, 付玉娟. 癌胚抗原 血清糖类抗原 神经元特异性烯醇化酶 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 血清异常糖链糖蛋白用于肺癌诊断的价值[J]. 实用医技杂志, 2023, 30(2): 97-100.
- [32] 肖骊锦, 郭莹. 肿瘤异常蛋白在肺癌诊断中的应用价值研究[J]. 中国医学工程, 2023, 31(11): 8-12.
- [33] 农雪萍, 黄建华, 刘成英. 异常糖链糖蛋白不同截断值排查肺癌的效能观察[J]. 中国当代医药, 2024, 31(1): 15-18.