

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.08.011

文章编号: 1005-8982(2016)08-0051-05

论著

肿瘤标志物与特发性肺间质纤维化相关性的临床研究

刘静莎¹, 陈献², 高红梅², 常德², 陈文丽², 张健鹏²

(1. 辽宁医学院武警总医院研究生培养基地, 辽宁 锦州 121001; 2. 武警总医院 呼吸科, 北京 100039)

摘要:目的 探讨肿瘤标志物与特发性肺间质纤维化(IPF)之间的关系及其临床意义,以指导 IPF 早期临床诊断。**方法** 回顾性对比分析 2012 年 1 月 - 2015 年 9 月于武警总医院住院的 IPF 患者 40 例,肺癌患者 50 例,健康体检者 40 例,收集 3 组患者的血清骨胶素(CYFRA211)、烯醇化酶(NSE)、鳞状上皮细胞抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)、抗原 125(CA125)、抗原 72-4(CA72-4)等肿瘤标志物。**结果** IPF 患者 CYFRA211、NSE、SCC、CEA 及 CA125 水平均显著高于健康对照组($P < 0.05$),而 CA72-4 水平相当($P > 0.05$)。与肺癌患者比较,IPF 患者的血清 CA125 水平显著升高($P < 0.05$),NSE 水平显著降低($P < 0.05$),而其他肿瘤标志物在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。IPF 患者血清 SCC、NSE 的阳性率与肺癌组差异有统计学意义($P < 0.05$)。在与肺癌的分型比较中,IPF 组血清 CA125 水平高于鳞癌组 ($P < 0.05$),SCC 水平 / 阳性率显著高于腺癌组和小细胞肺癌组 ($P < 0.05$),血清 NSE 水平 / 阳性率均显著低于 3 个肺癌亚组 ($P < 0.05$);其他肿瘤标志物与 3 个肺癌亚组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** IPF 患者血清 CYFRA211、NSE、SCC、CEA、CA125 明显升高。IPF 患者血清 CA125、SCC 可作为 IPF 的早期诊断指标,而血清 NSE 水平可作为区分 IPF 与早期肺癌的一项预测指标。

关键词: 特发性肺间质纤维化;肺癌;肿瘤标志物

中图分类号: R563.9

文献标识码: A

Clinical research on correlation of tumor markers and idiopathic pulmonary fibrosis

Jing-sha Liu¹, Xian Chen², Hong-mei Gao², De Chang², Wen-li Chen², Jian-peng Zhang²

(1. Postgraduate Raining Base, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Liaoning Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Respiratory, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of tumor markers and idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance in order to instruct the early clinical diagnosis of IPF. **Methods** We analyzed and compared 40 cases of patients with IPF, 50 cases of patients with lung cancer, and 40 healthy volunteers (the control group) who were admitted in General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces from January, 2012 to September, 2015. we collected the tumor makers from the serum of all three teams above, such as serum cytokeratin19 fragment (CYFRA211), neuron specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma antigen (SCC), carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 72 -4 (CA72 -4) and cancer antigen 125 (CA125), *et al.* **Results** The serum level of CYFRA211 NSE SCC CEA CA125 in patients with IPF was significantly higher than healthy volunteers ($P < 0.05$), while the serum level of CA72-4 was comparable ($P > 0.05$). Compared with patients with lung cancer, the serum level of CA125 in patients with IPF was obviously higher than those with lung cancer ($P < 0.05$), the serum level of NSE was lower ($P < 0.05$), but serum level of other tumor markers in both groups had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The positive rate of serum SCC and NSE in patients with IPF and lung cancer group had statistically significant difference ($P < 0.05$). The analysis of classification and comparison in lung cancer showed that

收稿日期: 2015-12-16

[通信作者] 张健鹏, E-mail: zjp99@vip.sina.com; Tel: 13501156115

the serum CA125 level in patients with IPF was higher than squamous cell carcinoma ($P < 0.05$), the serum SCC level/positive rate was significantly higher than that of adenocarcinoma and small cell lung cancer ($P < 0.05$), the serum NSE level/positive rate was significantly lower than that of sub-groups of patients with lung cancer ($P < 0.05$), while other tumor markers had no statistical differences in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The serum level of CYFRA211, NSE, SCC, CEA and CA125 is significantly higher in IPF patients. The serum CA125 and SCC can be used as two early diagnosis markers of IPF, and serum level of NSE can be used as a predictor to distinguish the IPF and early lung cancer.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis; lung cancer; tumor marker

特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种不明原因的进行性致纤维化的间质性肺炎,其组织病理学和放射学表现为普通型间质性肺炎。IPF好发于老年人,发病率约为5/10万,中位生存期为2~3年^[1]。目前IPF早期诊断较难,临床疗效不佳,预后较差。IPF的发病率呈上升趋势,目前临床缺乏能对IPF早期诊断的指标。近年来,有文献报道^[2]肿瘤标志物和IPF之间存在关联,本文对40例IPF患者血清肿瘤标志物的对比观察,以期探讨肿瘤标志物在IPF诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2012年1月-2015年9月武警总医院就诊的IPF患者40例(男性28例,女性12例),肺癌患者50例(男性35例,女性15例)及健康体检者40例(男性28例,女性12例)。其中IPF患者均符合2011年由美国胸科学会等制定的IPF诊断和治疗指南的分级诊断标准,并除外肺结核、支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺栓塞、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等疾病。50例肺癌患者(腺癌22例,鳞癌16例,小细胞肺癌12例)均为病理确诊病例,且除外伴有IPF。所有观察对象的血液标本采集时间均为住院时,均未行化疗、放疗及糖皮质激素等治疗。40例健康体检者均无心肺及全身系统性疾病。3组患者在年龄、性别组成等方面差异无统计学意义。

1.2 方法

3组患者均于清晨空腹采集静脉血5ml,血清离心后取上层液检测,检测仪器为瑞士罗氏公司的Cobas 6000全自动电化学发光仪。操作按照仪器和试剂盒说明书进行操作。检测所有观察对象的肿瘤标志物指标,包括血清骨胶素(serum cytokeratin19 fragment, CYFRA211) >3.3 ng/ml、烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE) >16.3 ng/ml、鳞状上皮细胞抗

原(squamous cell carcinoma antigen, SCC) >1.5 ng/ml、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) >5 ng/ml、抗原72-4(cancer antigen 72-4, CA72-4) >6.9 U/ml、抗原125(cancer antigen 125, CA125) >35 U/ml为阳性,否则为阴性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,因所收集的各组数据均不服从正态分布,计量资料以[M(Q25, Q75)]表示,多组间的比较用Kruskal-Wallis H 秩和检验,各组间的两两比较使用Mann-Whitney U 秩和检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组之间血清肿瘤标志物的检测结果

对IPF组、肺癌组、健康对照组3组间的CYFRA211、NSE、SCC、CEA、CA72-4、CA125水平进行Kruskal-Wallis H 秩和检验,所得 H 值分别为33.878、53.080、10.280、29.654、2.236和52.044, P 值分别为0.000、0.000、0.006、0.000、0.327和0.000,表示CYFRA211、NSE、SCC、CEA、CA125 5种肿瘤标志物在3组间的差异有统计学意义($P < 0.05$);而CA72-4水平在3组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。在对3组的肿瘤标志物应用Mann-Whitney U 秩和检验进行两两比较发现,IPF患者血清CYFRA211、NSE、SCC、CEA、CA125均显著高于健康对照组($P < 0.05$),而CA72-4水平相当($P > 0.05$)。与肺癌组比较,IPF组的血清CA125的水平显著升高($P < 0.05$)、NSE水平显著降低($P < 0.05$),而CYFRA211、SCC、CEA、CA72-4在两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 IPF及肺癌患者肿瘤标志物阳性率比较

IPF组与肺癌组之间血清NSE、SCC的阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而其他几种肿瘤标志物差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 IPF 组与分型后的 3 个肺癌亚组之间的比较

为了进一步了解 IPF 患者与不同类型肺癌之间的联系,将肺癌组区分为鳞癌、腺癌、小细胞肺癌 3 个亚组进行分析,结果显示,IPF 组血清 CA125 水平高于鳞癌组 ($P < 0.05$),IPF 组 SCC 水平 / 阳性率

显著高于腺癌组和小细胞肺癌组 ($P < 0.05$),IPF 组血清 NSE 水平 / 阳性率均显著低于 3 个肺癌亚组 ($P < 0.05$);IPF 组血清 CA724、SCC、CYFRA211 水平与 3 个肺癌亚组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 3 组间肿瘤标志物比较 [M(Q25, Q75)]

组别	CYFRA211/ (ng/ml)	NSE/ (ng/ml)	SCC/ (ng/ml)	CEA/ (ng/ml)	CA72-4/ (u/ml)	CA125/ (u/ml)
IPF 组($n=40$)	3.60(2.67,5.15)	12.92(10.30,15.13)	1.45(0.73,2.15)	5.02(3.25,7.41)	2.38(1.33,4.21)	47.72(22.41,84.45)
肺癌组($n=50$)	4.00(2.67,9.06)	18.57(13.58,29.17)	0.85(0.60,1.23)	4.60(2.67,18.18)	2.17(1.05,8.07)	26.34(12.12,64.35)
健康对照组($n=40$)	2.22(1.77,2.95)	9.45(8.02,11.64)	0.80(0.53,1.18)	2.24(1.57,3.03)	1.71(0.99,3.34)	9.20(6.51,11.75)
Z_1	-1.117	-4.178	-1.815	-0.479	-0.106	-2.452
Z_2	-4.754	-4.215	-3.433	-5.114	-1.256	-6.755
Z_3	-5.258	-6.658	-1.084	-4.450	-1.344	-5.457
P_1	0.264	0.000	0.070	0.632	0.916	0.014
P_2	0.000	0.000	0.001	0.000	0.209	0.000
P_3	0.000	0.000	0.278	0.000	0.179	0.000

注: Z_1 、 P_1 分别表示 IPF 组与 CA 组相应肿瘤标志物水平比较的统计量及概率; Z_2 、 P_2 分别表示 IPF 组与健康对照组相应肿瘤标志物水平比较的统计量及概率; Z_3 、 P_3 分别表示 CA 组与健康对照组相应肿瘤标志物水平比较的统计量及概率

表 2 IPF 及肺癌患者肿瘤标志物阳性率 例(%)

组别	例数	CYFRA211	NSE	SCC	CEA	CA72-4	CA125
IPF 组	40	23(57.5)	8(20.0)	20(50.0)	21(52.5)	7(17.5)	25(62.5)
肺癌组	50	34(68.0)	31(62.0)	11(22.0)	24(48.0)	14(28.0)	21(42.0)
χ^2 值		1.06	15.96	7.72	0.18	1.37	3.74
P 值		0.304	0.000	0.005	0.671	0.242	0.053

表 3 IPF 组与分型后的肺癌患者 6 种肿瘤标志物阳性率比较 例(%)

组别	CYFRA211	NSE	SCC	CEA	CA72-4	CA125
IPF 组($n=40$)	23(57.5)	8(20.0)	20(50.0)	21(52.5)	7(17.5)	25(62.5)
鳞癌组($n=16$)	11(68.75)	10(62.5)	9(56.25)	6(37.5)	7(43.75)	7(43.75)
腺癌组($n=22$)	14(63.64)	10(45.45)	1(4.50)	14(63.64)	5(22.73)	10(45.45)
小细胞肺癌组($n=12$)	9(75)	11(91.67)	1(8.3)	4(33.33)	1(8.3)	4(33.33)
χ_1^2	0.61	9.46	0.18	1.03	4.20	1.64
χ_2^2	0.22	4.46	13.09	0.72	0.25	1.68
χ_3^2	1.19	20.45	6.66	1.36	0.60	3.18
P_1	0.436	0.002	0.672	0.310	0.040	0.200
P_2	0.637	0.035	0.000	0.397	0.618	0.195
P_3	0.274	0.000	0.010	0.244	0.440	0.074

注: χ_1^2 、 P_1 分别表示 IPF 组与鳞癌组阳性率比较的 χ^2 及概率; χ_2^2 、 P_2 分别表示 IPF 组与腺癌组阳性率比较的 χ^2 及概率; χ_3^2 、 P_3 分别表示 IPF 组与小细胞肺癌组阳性率比较的 χ^2 及概率

3 讨论

IPF 的病因及发病机制目前并不清楚。有文献报道,第 14 对染色体上的特异基因可能是 IPF 的高危因素^[9]。有研究认为,IPF 是肺的一种增殖性疾病,可能是一种癌前病变^[2],某些发病机制和肿瘤相似^[4]。2011 年 IPF 循证诊疗指南也提出 IPF 易合并肺癌、肺栓塞、肺动脉高压、肺气肿等肺部疾病^[5]。Goto 等^[6]研究显示,IPF 患者肺癌的发生率为 4.8%~8.0%,较之普通人群肺癌发生率增加 14 倍。在临床工作中也发现,IPF 患者可出现多种血清肿瘤标志物的增高。基于上述原因,本研究观察 IPF 与肿瘤标志物间的关系。

本研究结果显示,IPF 组血清 CYFRA211、NSE、SCC、CEA、CA125 水平均显著高于健康对照组。与肺癌组比较,IPF 组血清 CA125 水平显著升高、NSE 水平显著降低,CYFRA211、SCC、CEA、CY72-4 则无统计学差异。进一步将 IPF 组与肺癌组中的鳞癌组、腺癌组、小细胞肺癌组 3 个亚组分别比较,结果显示 IPF 组血清 CA125 水平高于鳞癌组,SCC 水平显著高于腺癌组和小细胞肺癌组,血清 NSE 水平均显著低于 3 个肺癌亚组;其他肿瘤标志物则在 IPF 组与 3 个肺癌亚组间无统计学差异。

IPF 主要表现为肺泡上皮损伤、成纤维细胞灶的形成以及细胞外基质的过度积聚。肺泡上皮细胞的持续损伤是肺纤维化发病的关键环节,有助于纤维化微环境^[7]。本研究中 IPF 患者血清中多种来源于上皮的肿瘤标志物增高,一定程度上验证上述观点。多项研究提示 Th1/Th2/Treg 免疫失衡、凝血纤溶系统功能失衡、成纤维细胞增殖、肌成纤维细胞分化、细胞外基质调节失衡、氧化应激以及上皮细胞凋亡等多种机制均参与肺纤维化的发生和发展^[8],最近的证据表明,干/祖细胞可能在 IPF 发病机制和修复中发挥了关键作用,在 IPF 的治疗提供新的潜在的未来的策略^[9]。CA125 最先在卵巢中发现,是卵巢癌的重要生物标志物。近年来发现,在肺癌中 CA125 水平也可见明显升高。CA125 可影响细胞间相互识别、黏着,促使肿瘤细胞浸润和转移。正常情况下,CA125 在气管、支气管、细支气管、终末细支气管上皮及气管、支气管腺体及胸膜间皮细胞中也有表达。当上述组织受到炎症刺激或癌变时,CA125 合成增加^[10]。CA125 影响机体免疫系统功能,尤其是糖脂中神经节苷脂可抑制 T 细胞增值和自然杀伤细胞的细

胞毒作用,对机体免疫系统造成持久的抑制^[11]。本研究结果中显示,IPF 组血清 CA125 较肺癌组显著升高,这可能源于 IPF 时支气管及肺泡上皮广泛持续损伤、炎症因子的释放及免疫系统的对抗等多种因素的共同作用。SCC 为鳞状上皮细胞抗原,主要表达于化生的肺泡上皮细胞^[12],血清中 SCC 浓度和鳞状细胞癌的分化程度有关^[13]。本研究结果显示,IPF 组 SCC 水平高于腺癌组及小细胞肺癌组,而与鳞癌组差异无统计学意义,提示 IPF 与鳞癌的发生机制有某些相似之处,来源于鳞状上皮的损伤、化生,提示临床上对于 SCC 显著升高的 IPF 患者应注重其鳞癌的筛查及随访。NSE 存在于神经内分泌细胞和神经肿瘤中,主要提示小细胞肺癌。本研究中 IPF 组 NSE 水平均小于肺癌各组,提示 NSE 可作为早期区分肺癌与 IPF 的一个指标,尚有待进一步研究明确。

IPF 患者之所以出现多种肿瘤标志物升高,可能与下述两个因素有关:①IPF 发生可能与肿瘤发生具有同源性,肿瘤标志物的升高提示了肿瘤的危险性信号,如本研究中,IPF 患者与肺癌患者中,IPF 患者除血清 SCC 及 NSE 的阳性率与肺癌组有差异外,其他肿瘤标志物阳性率在两组间并无差异。因此应重视这类人群肿瘤的筛选及随访。②IPF 患者肺泡上皮持续损伤,成纤维细胞恶性增生,导致来源于上皮的肿瘤标志物产生分泌增加。一些肿瘤标志物的水平与肺组织上皮的损伤严重程度密切相关。鉴于 IPF 的发病机制与肿瘤标志物存在同源性可能,可能与染色体上的特异基因有关,基因治疗、抑制 IPF 上皮细胞凋亡及异型增生,诱导成纤维细胞凋亡等可能成为 IPF 治疗的新途径^[14]。

本研究通过对 IPF 患者血清肿瘤标志物的观察指示 IPF 患者血清 CA125、SCC 可作为 IPF 的早期诊断指标,而血清 NSE 水平或许可作为区分 IPF 与早期肺癌的一项预测指标。因此,肿瘤标志物的检测对 IPF 的早期诊断具有一定价值。

参 考 文 献:

- [1] 崔媛,代华平.特发性肺纤维化诊治进展:从“专家共识”到以循证医学证据为基础“诊治指南”[J].中国医学前沿杂志(电子报),2012,4(1):51-54.
- [2] 于丽萍,李时悦,林心情,等.肿瘤标志物与特发性肺间质纤维化严重程度相关分析[J].实用医学杂志,2013,29(20):3333-3335.
- [3] 白艳玲,王春媛,侯衍修,等.特发性肺纤维化体液免疫学变化的临床意义[J].中国现代医学杂志,2015,25(18):41-45.

- [4] Vancheri C, Failla M, Crimi N, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3): 496-504.
- [5] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(6): 788-824.
- [6] Goto T, Maeshima A, Oyamada Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis as a prognostic factor in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(2): 266-273.
- [7] Pedroza M, Le TT, Lewis K, et al. STAT-3 contributes to pulmonary fibrosis through epithelial injury and fibroblast-myofibroblast differentiation[J]. *Faseb Journal*, 2016, 30(1): 129-140.
- [8] Du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(2): 129-140.
- [9] Liu M, Ren D, Wu D, et al. Stem cell and idiopathic pulmonary fibrosis: mechanisms and treatment[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2015, 10(2): 466-476.
- [10] 王巍, 张广宇, 王安生, 等. 糖类抗原 CA125 水平检测在结核性胸膜炎诊治中的意义[J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31(3): 242-244.
- [11] 高海峰. 肿瘤标志物 CA125 检测在诊断肺癌中的价值[J]. *实用医技杂志*, 2008, 15(9): 1217-1218.
- [12] Calabrese F, Lunardi F, Giacometti C, et al. Overexpression of squamous cell carcinoma antigen in idiopathic pulmonary fibrosis: clinicopathological correlation[J]. *Thorax*, 2008, 63(9): 795-802.
- [13] 魏善和, 朱召明, 闫丽姐, 等. 肺癌患者 SCC、CYFRA211、NSE 和 CEA 检测的临床意义[J]. *牡丹江医学院学报*, 2010, 31(1): 19-21.
- [14] 柴晶晶, 柳涛, 蔡柏嵩, 等. 肿瘤标志物与特发性肺纤维化关系初步探讨[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(1): 38-41.

(张蕾 编辑)