

肺癌相关抗原 CYFRA21₁、NSE 在健康体检 职业人群的分布情况分析^①

刘义, 陈小良^②

(广东省深圳市光明新区疾病预防控制中心, 广东 深圳 518106 E-mail: 894365439@qq.com)

摘要: **目的** 了解职业人群细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21₁)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)分布情况及其在肺癌筛查的作用, 以为开展大规模人群筛检提供理论线索。 **方法** 采用 CYFRA21₁、NSE 试剂盒对辖区 2014 年 1~12 月年度体检的机关、企事业单位的职业人群血清进行检测。 **结果** CYFRA21₁($D_{K-S} = 0.09, P < 0.01$)、NSE($D_{K-S} = 0.09, P < 0.01$)不服从正态分布, 中位数分别为 1.92 ng/ml 和 12.51 ng/ml; 年龄分组中, 除了 51~60 岁组的 NSE(13.77 ± 2.88) ng/ml 呈正态分布之外, 其他均不服从正态分布; 不同性别 CYFRA21₁($Z = -4.10, P < 0.01$)、NSE($Z = -9.03, P < 0.01$)分布差异有统计学意义。NSE、CYFRA21₁ 检测值异常个体分别占 10.12%(234/2311)和 9.26%(214/2311), 其中 NSE 与 CYFRA21₁ 检查异常结果相关癌症确诊率分别为 0.43% 和 0.47%。 **结论** 虽然 CYFRA21₁、NSE 已经被证实为肺癌诊断的重要生物标志物, 由于其人群表达差异性大以及特异性不高, 其运用于正常人群和高危人群的肺癌筛查仍值得商榷。

关键词: 职业人群健康体检; 肺肿瘤; 细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R446.621 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2015)03-0360-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.03.005

An analysis of the distribution of lung cancer related antigen CYFRA21₁ and NSE in occupation crowd during health examination

Liu Yi, Chen Xiaoliang

(Shenzhen Guangming new District Center for Disease Prevention and Control, Shenzhen 518106, Guangdong, China E-mail: 894365439@qq.com)

Abstract: **Objective** To explore the distribution of cytokeratin segment 19 (CYFRA21₁) and neuron-specific enolase (NSE) in the occupation crowd and the effect on the lung cancer screen and provide the clue for lung cancer screening in the large scale population. **Methods** CYFRA21₁ and NSER kits were used to test the serum from employees of the authority units, institutions and enterprises for health check in Guangming District between January and December 2014. **Results** The distribution was not normal for CYFRA21₁ ($D_{K-S} = 0.09, P < 0.01$) and NSE($D_{K-S} = 0.09, P < 0.01$) with the media of 1.92 ng/ml and 12.51 ng/ml, respectively for them. In the age subgroup, the distribution of all the subgroups of the NSE and CYFRA21₁ was not normal except the 51~60 age group of NSE (13.77 ± 2.88 ng/ml). And the different distribution were statistics in the gender for the CYFRA21₁ ($Z = -4.10, P < 0.01$) and NSE ($Z = -9.03, P < 0.01$). 10.12% (234/2311) and 9.26% (214/2311) of all participants had abnormal results for NSE and CYFRA21₁ and the proportion were 0.43% and 0.47% of them with the diagnosis of the relative cancer. **Conclusion** Although CYFRA21₁ and NSE are certified to be important biological markers in the diagnosis of lung cancer, it is also questionable for applying them for lung cancer screening in normal and high risk population because of their low specificity and large different expression in the population.

Key words: occupation crowd health check; lung neoplasms; CYFRA21₁; neuron-specific enolase

全国肿瘤登记中心数据显示, 中国每年新增癌症病例约 350 万, 其中 250 万人因此死亡, 肿瘤已成为我国城市和农村居民死亡的第一、二位原因^[1]。世界卫生组织(WHO)指出, 超过 30% 的恶性肿瘤可以通过

改变危险因素暴露而避免的, 另外绝大部分恶性肿瘤可以通过早发现、早治疗而根治^[2]。随着肿瘤研究的深入, 肿瘤相关标志物发现日渐增多, 并部分形成相关的筛查/筛检体系且已经进行人群运用。尽管如此, 由

① 基金项目: 广东省自然科学基金项目(2014A030310091)

② 通讯作者

于人群差异,筛查结果变化较大。本研究通过对职业人群健康体检过程中开展的肺癌相关抗原细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21_1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)检查结果分析,并对异常结果个体的复查、确诊结果进行追踪随访,在了解其人群分布的同时,明确其检查意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 为 2014 年 1 月~12 月辖区内年度健康体检的机关、企事业单位职业人群,排除体检之前已经确诊为恶性肿瘤患者。

1.2 研究方法 真空促凝管抽取清晨空腹血 5 ml, 30 min 内分离血清,采用 CYFRA21_1 试剂盒和 NSE 试剂盒于罗氏 2010 电化学发光免疫分析仪进行检测,6 h 内完成;试剂盒和质控液均在有效期内。CYFRA21_1 试剂盒检测值正常值参考范围为 <3.3 ng/ml, NSE 试剂盒正常值参考范围为 <16.3 ng/ml。筛查结果异常者,通知其复诊进行肺癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、转移性精原细胞瘤、黑色素瘤、胰腺内分泌瘤等排查,并追踪结果。

1.3 统计学方法 采用 Excel 2003 建立数据库,运用 SAS 9.0 对数据进行描述性统计分析、正态检验(Kolmogorov-Smirnov 统计法)、秩和检验和 Spearman 秩相关分析等。

2 结果

2.1 研究对象一般情况 共调查 2 311 名健康体检的机关、企事业单位职业人员,男女比为 1:1.86,年龄不服从正态分布($D_{K-S} = 0.10, P < 0.01$),中位数为 33 岁(男性 38 岁,女性 32 岁),最大值与最小值分别为 60 岁(男性 60 岁,女性 60 岁)和 19 岁(男性 22 岁,女性 19 岁)。

2.2 CYFRA21_1、NSE 分布情况 研究对象的 CYFRA21_1($D_{K-S} = 0.09, P < 0.01$)、NSE($D_{K-S} = 0.09, P < 0.01$)不呈正态分布,中位数分别为 1.92

ng/ml 和 12.51 ng/ml;最大值分别为 28 ng/ml 和 73.42 ng/ml,最小值分别为 0 ng/ml 和 1.06 ng/ml;不同性别中 CYFRA21_1、NSE 均不成正态分布,具体见表 1;以及 CYFRA21_1($Z = -4.10, P < 0.01$)、NSE($Z = -9.03, P < 0.01$)在男女中的分布差异有统计学意义。

表 1 不同性别 NSE 和 CYFRA21_1 分布情况

检测项目	正态检验		中位数 (ng/ml)	最大值 (ng/ml)	最小值 (ng/ml)
	D	P			
NSE					
男	0.09	<0.01	13.26	46.91	1.06
女	0.10	<0.01	12.12	73.42	1.66
合计	0.09	<0.01	12.51	73.42	1.06
CYFRA21_1					
男	0.07	<0.01	2.03	7.00	0
女	0.10	<0.01	1.87	28.00	0
合计	0.09	<0.01	1.92	28.00	0

年龄分组中,除了 NSE 的 51~60 岁组别中男[均数(13.55±2.96) ng/ml]、女[均数为(14.09±2.75) ng/ml]及总体[均数为(13.77±2.88) ng/ml]均呈正态分布之外,其他均不服从正态分布,具体见表 2。不同性别 NSE 在 ≤30 岁组($Z = -2.74, P = 0.01$)、31~40 岁组($Z = -7.55, P < 0.01$)、40~50 岁组($Z = -4.22, P < 0.01$)分布差异有统计学意义,在 51~60 岁组($Z = -1.17, P = 0.24$)分布差异无统计学意义;而不同性别 CYFRA21_1 在 31~40 岁组($Z = -4.00, P < 0.01$)、40~50 岁组($Z = -4.94, P < 0.01$)分布差异有统计学意义,在 ≤30 岁组($Z = -1.87, P = 0.06$)、51~60 岁组($Z = -0.17, P = 0.87$)分布差异无统计学意义。

表 2 不同年龄组 NSE、CYFRA21_1 分布情况

年龄组 (岁)	n	年龄		NSE					CYFRA21_1				
		正态检验		正态检验		中位数 (ng/ml)	最大值 (ng/ml)	最小值 (ng/ml)	正态检验		中位数 (ng/ml)	最大值 (ng/ml)	最小值 (ng/ml)
		D	P	D	P				D	P			
≤30													
男	176	0.16	<0.01	0.09	<0.01	12.90	32.26	8.35	0.11	<0.01	1.74	7.41	0.30
女	622	0.10	<0.01	0.13	<0.01	12.41	73.42	5.15	0.13	<0.01	1.98	28.00	0.02
小计	798	0.11	<0.01	0.12	<0.01	12.53	73.42	5.15	0.12	<0.01	1.92	28.00	0.20
31~40													
男	288	0.13	<0.01	0.09	<0.01	13.39	28.81	1.06	0.07	<0.01	2.05	6.70	0.66
女	573	0.16	<0.01	0.07	<0.01	11.69	28.96	1.66	0.09	<0.01	1.74	8.60	0.20
小计	861	0.15	<0.01	0.07	<0.01	12.17	28.96	1.06	0.08	<0.01	1.86	8.60	0.20
41~50													
男	256	0.10	<0.01	0.13	<0.01	13.38	46.91	5.89	0.07	<0.01	2.08	6.59	0.46
女	251	0.15	<0.01	0.11	<0.01	11.88	57.38	5.86	0.09	<0.01	1.85	6.50	0.30
小计	507	0.13	<0.01	0.12	<0.01	12.60	57.38	5.86	0.08	<0.01	1.89	6.60	0.30
51~60													
男	87	0.24	<0.01	0.04	0.20	13.60	20.23	5.74	0.12	<0.01	2.34	6.17	0.66
女	58	0.15	<0.01	0.09	0.20	13.90	23.07	8.36	0.12	0.04	2.17	5.00	0.90
小计	145	0.21	<0.01	0.05	0.20	13.75	23.07	5.74	0.09	0.01	2.20	6.20	0.70

2.3 年龄与CYFRA21_1、NSE相关性分析 除了总体上年龄与NSE统计相关外($r_s = 0.08, P < 0.01$),各年龄组中均不存在统计相关;另外年龄与CYFRA21_1在41~50岁组($r_s = 0.11, P = 0.02$)和总体上($r_s = 0.05, P = 0.03$)统计相关,而CYFRA21_1与NSE除了在51~60岁组($r_s = 0.04, P = 0.75$)不存在统计相关外,其他各年龄组和总体均相关,再进行性别分组后年龄、NSE、CYFRA21_1之间的相关关系情况,见表3。

表3 年龄、NSE、CYFRA21_1 Spearman秩相关关系情况

年龄组 (岁)	年龄与NSE		年龄与CYFRA21_1		CYFRA21_1与NSE	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P
≤30						
男	0.02	0.79	-0.08	0.29	0.13	0.10
女	0.04	0.30	-0.01	0.85	0.15	<0.01
小计	0.05	0.19	-0.03	0.37	0.13	<0.01
31~40						
男	0.09	0.15	0.14	0.02	0.19	<0.01
女	-0.02	0.59	-0.05	0.23	0.20	<0.01
小计	0.05	0.13	0.03	0.36	0.22	<0.01
41~50						
男	0.01	0.84	0.01	0.93	0.07	0.25
女	0.03	0.59	0.12	0.06	0.17	0.01
小计	0.07	0.14	0.11	0.02	0.16	<0.01
51~60						
男	0.11	0.33	0.18	0.10	0.02	0.85
女	0.09	0.50	-0.13	0.35	0.04	0.76
小计	0.10	0.23	0.07	0.41	0.03	0.75
合计						
男	0.06	0.07	0.15	<0.01	0.13	<0.01
女	<0.01	0.93	-0.05	0.04	0.18	<0.01
合计	0.08	<0.01	0.05	0.03	0.18	<0.01

2.4 检测结果异常情况 根据试剂盒参考值范围,NSE、CYFRA21_1检测值异常个体分别占10.12%(234/2311)和9.26%(214/2311),NSE与CYFRA21_1检测值均异常个体1.73%(40/2311),确诊结果追踪随访,异常结果中2例被确诊为恶性肿瘤,其中1例23岁女性确诊为甲状腺乳头状癌(NSE=18.41 ng/ml),另1例57岁女性确诊为右肺腺癌(CYFRA21_1=3.49 ng/ml);NSE与CYFRA21_1检查异常结果相关癌症确诊率分别为0.43%和0.47%。

3 讨论

CYFRA21_1、NSE作为肿瘤重要标志物主要与肺癌有关,目前主要用于肺癌的联合诊断以及分型等^[3],极少运用于正常人群或高危人群肺癌筛查^[4]。宿文革等^[5]研究发现CYFRA21_1、NSE在焦炉工人血清同样高表达,提示CYFRA21_1、NSE特异性不高,并不只有在肿瘤患者才会高表达。本研究对2311名职业

人群进行检测发现,CYFRA21_1、NSE在总体人群中并不成正态分布,这表明人群血清中CYFRA21_1、NSE的表达并不稳定,甚至差异性较大,在一定程度上吻合上述推论。同时本研究亦发现总体上CYFRA21_1、NSE的表达量与年龄成正相关,不同性别其分布差异有统计学意义;与Woo HY等^[4]对韩国成年人研究结论一致。但通过年龄分层再分析显示,NSE与年龄并不存在统计相关,CYFRA21_1只有在41~50岁年龄段,其表达量与年龄存在统计相关,这侧面证实CYFRA21_1、NSE的表达具有一定独立性,是一种比较可靠的判定标志物。另外,在分层分析过程中,发现51~60岁年龄段中NSE的表达量呈正态分布且不受年龄、性别影响,这提示如果运用NSE进行人群肺癌筛查最适合范围为51~60岁年龄段人群。

本研究参照试剂盒参考值对检测值进行判定,显示10.12%和9.26%的个体血清中NSE、CYFRA21_1高于参考值,复查确诊,2例异常值个体被确诊为甲状腺乳头状癌和右肺腺癌。尽管通过筛检,让两名恶性肿瘤患者得到了早诊早治,由于以CYFRA21_1、NSE作为主要标志物的筛检试验特异性低,筛查出较大一部分异常结果者正常人群,而对这一部分人群进行确诊和排除浪费了大量医疗资源,更严重的是由于异常结果使其怀疑自己得了恶性肿瘤,人为导致精神紧张而引发相关疾病的发生。综上所述,虽然CYFRA21_1、NSE已经被证实为肺癌诊断的重要生物标志物^[6],但其运用于正常人群和高危人群的肺癌筛查仍值得商榷。

参考文献:

- [1] Du L, Li H, Zhu C, et al. Incidence and mortality of laryngeal cancer in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1):52-58.
- [2] Varghese C, Carlos MC, Shin HR. Cancer burden and control in the Western Pacific region: challenges and opportunities [J]. Ann Glob Health, 2014, 80(5):358-369.
- [3] Dragomir A, Moldoveanu E, Mihăltan F. Update regarding the role of biomarkers in early diagnosis of non-small cell bronchopulmonary cancer [J]. Pneumologia, 2011, 60(1):7, 9-13.
- [4] Woo HY, Kim YJ, Park H. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults [J]. Korean J Lab Med, 2008, 28(3):179-184.
- [5] 宿文革,陈子平,闫永建. 焦炉作业工人CYFRA21-1、SCC、TNF、NSE指标的观察研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2010, 27(5):524-526.
- [6] Mahler B. Tumor markers used in diagnosis and monitoring of primary bronchopulmonary carcinoma [J]. Pneumologia, 2008, 57(3):175-177.

收稿日期:2015-05-19