

胸腔积液 CEA、CA125 检测对非小细胞肺癌预后判断的价值

郑志鸿

摘要 目的 探讨胸腔积液中癌胚抗原(CEA)和癌抗原 125(CA125)在恶性胸腔积液非小细胞肺癌(NSCLC)的预后价值。方法 共有 75 例确诊恶性胸腔积液 NSCLC 患者被归纳入本研究,通过 ELISA 方法检测胸腔积液标本的 CEA 和 CA125 水平。结果 NSCLC 胸腔积液中 $CEA \geq 100\text{ng/ml}$ 或 $CA125 \geq 1000\text{U/ml}$ 患者中位生存时间有所缩短,但都不能作为独立的预后因素($P > 0.05$)。而胸腔积液中 $CEA \geq 100\text{ng/ml}$ 和 $CA125 \geq 1000\text{U/ml}$ 的患者中位生存时间有更显著缩短(4.0 个月 vs 8.5 个月, $P < 0.05$)。结论 NSCLC 患者恶性胸腔积液中 CEA 和 CA125 同时升高可作为一个独立的预后因素,对指导晚期 NSCLC 个体化治疗有着重要意义。

关键词 非小细胞肺癌 肿瘤标志物 恶性胸腔积液

High Level of CEA and CA125 in Pleural Fluid Correlates with Poor Survival in NSCLC Patients with Malignant Effusions. Zheng Zhi-hong. Department of Respiration of Occupational Disease Prevention Hospital of State Grid Corporation of China, Zhejiang 311600, China

Abstract Objective To determine whether CEA and CA125, either alone or in combination, could be used to predict survival time of patients with malignant pleural effusion due to advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Seventy-five chemonaive patients with NSCLC malignant pleural effusion had been enrolled. Pleural fluid tumor markers were evaluated by enzyme-linked immuno sorbent assay. **Results** In patients with malignant effusion, CEA or CA125 cannot remained as an independent predictor of poor outcome. However, the combination of $CEA \geq 100\text{ng/ml}$ and $CA125 \geq 1000\text{U/ml}$ predicted a lower survival (4.0 vs 8.5 months, $P < 0.05$). **Conclusion** The combination of pleural fluid CEA and CA125 can remain as an independent predictor of poor outcome in NSCLC patient with malignant pleural effusion, which can provide individualized treatment strategy for advanced NSCLC patients.

Key words Non-small cell lung cancer; Tumor markers; Malignant pleural effusion

肺癌是严重危害人类健康与生命的主要恶性肿瘤之一,其中 NSCLC 占绝大部分,且在我国的发病率逐年上升。胸腔积液是肺癌或肺部疾病的常见体征之一,也是判断其良恶性的重要依据。近年来,胸腔积液肿瘤标志物检测已广泛应用在胸腔积液的诊断,作为临床判断良恶性胸腔积液的重要方法之一。NSCLC 恶性胸腔积液预后不佳,且未有明确的预后判断指标。因此,本研究我们评价胸腔积液肿瘤标志物 CEA 和(或)CA125 判断恶性胸腔积液 NSCLC 的预后价值。

资料与方法

1. 入组条件:收集 2001 年 1 月~2009 年 8 月在笔者医院诊治的 NSCLC 伴胸腔积液患者 75 例。所有 NSCLC 经病理学确诊,恶性胸腔积液经细胞学证实。

2. 研究方法:所有患者在确诊后 2 周内,未进行任何抗肿瘤治疗之前,抽取胸腔积液,离心上清液进行测定,使用的仪

器是瑞士 Roche 全自动化学免疫分析仪 Elecsys010 及配套试剂,检测 CEA 和 CA125 的水平。检测过程均严格按照仪器标准操作规程及试剂说明书进行。

3. 统计学方法:对所有患者进行随访,以生存时间(overall survival, OS)为预后指标。生存时间的计算是自患者确诊 NSCLC 之日开始至死亡的时间。采用 SPSS 13.0 软件进行统计处理,采用 Kaplan-Meier 生存分析,生存时间采用 Log rank 方法进行比较, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

1. 一般资料:共入选 75 例患者,其中男性 45 例,女性 30 例;患者年龄 28~78 岁,中位年龄 61 岁;腺癌 58 例,鳞癌 12 例,大细胞癌 5 例;65 例患者接受过化疗(其中含铂两药方案 45 例,铂类单药方案 6 例,非铂类单药方案 14 例),12 例患者接受过酪氨酸激酶抑制剂治疗(其中吉非替尼 8 例,厄洛替尼 4 例);36 例患者出现远处转移(肝转移 18 例,远处淋巴结转移 16 例,骨转移 12 例,脑转移 7 例,其他转移 14 例)。对所有患者随访,随访截止日期为 2010 年 10 月。已死亡 72 例,其中 70 例死于肿瘤进展或转移,2

例死于其他疾病。

2. 胸腔积液 CEA、CA125 水平与预后的关系: 我们记录所有患者胸腔积液 CEA、CA125 测量值, 参考文献[1]以 $\text{CEA} \geq 100\text{ng/ml}$, $\text{CA125} \geq 1000\text{U/ml}$ 为阳性值。当胸腔积液 $\text{CEA} \geq 100\text{ng/ml}$ 时, 中位生存时间 6.4 个月 (95% CI 4.6 ~ 8.2 个月) 比 $\text{CEA} < 100\text{ng/ml}$ 的中位生存时间 9.2 个月 (95% CI 7.8 ~ 10.6 个月) 减少, 但无明显统计学差异 ($P = 0.062$, 图 1)。而当胸腔积液 $\text{CA125} \geq 1000\text{U/ml}$ 时, 中位生存时间 6.0 个月 (95% CI 3.6 ~ 8.4 个月) 较 $\text{CA125} < 1000\text{U/ml}$ 的中位生存时间 8.3 个月 (95% CI 6.6 ~ 10.0 个月) 缩短, 但同样无显著性差异 ($P = 0.076$, 图 2)。而值得关注的是, 当 CEA 联合 CA15, 即 $\text{CEA} \geq 100\text{ng/ml}$ 和 $\text{CA125} \geq 1000\text{U/ml}$ 的胸腔积液患者的中位生存时间 4.0 个月 (95% CI: 2.1 ~ 5.9 个月) 比其他患者生存期 8.5 个月 (95% CI: 7.2 ~ 9.8 个月) 显著地缩短 ($P = 0.013$, 图 3)。

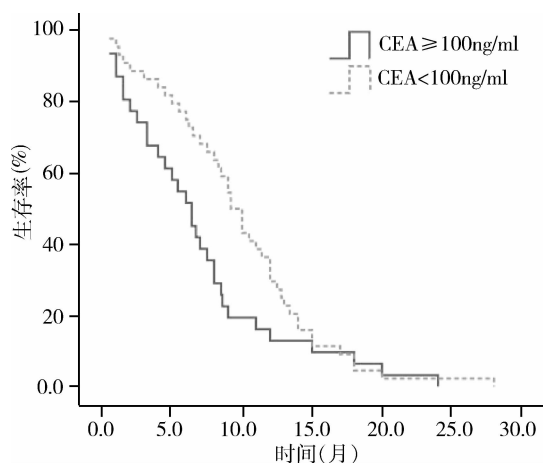


图 1 胸腔积液 $\text{CEA} \geq 100\text{ng/ml}$ 的 NSCLC 患者生存时间

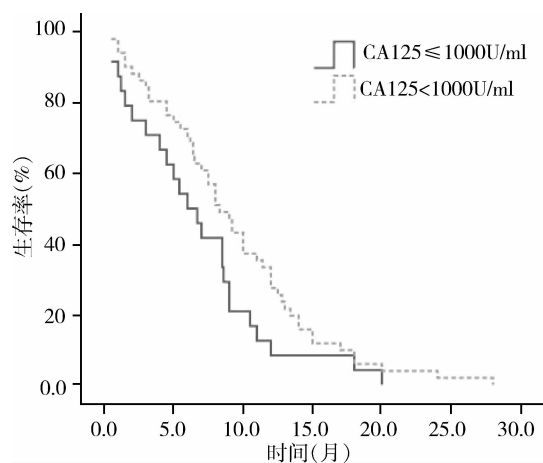


图 2 胸腔积液 $\text{CA125} \geq 1000\text{U/ml}$ 的 NSCLC 患者生存时间

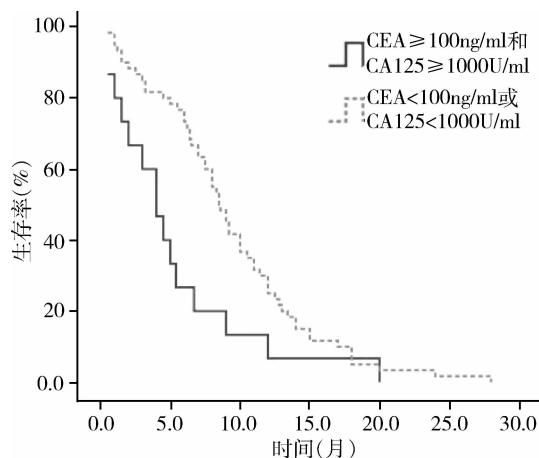


图 3 胸腔积液 $\text{CEA} \geq 100\text{ng/ml}$ 和 $\text{CA125} \geq 1000\text{U/ml}$ 的 NSCLC 患者生存时间

讨 论

恶性胸腔积液为晚期肺癌最常见的并发症之一, 影响患者的生活质量, 总体预后不佳, 中位生存期仅为 6 ~ 8 个月左右, 在新的肺癌分期中将恶性胸腔积液由 T_4 改为 M_{1a} ^[2]。但是目前对恶性胸腔积液 NSCLC 没有明确预后判断指标。在本研究中, 我们评价胸腔积液肿瘤标志物判断 NSCLC 的预后价值。

血清肿瘤标志物在多种实体瘤中可提供预后信息, 如 CEA 的血清水平预测肠癌的预后、CA125 升高提示卵巢癌复发。CEA 是一种相对分子质量为 150kDa ~ 300kDa 的糖蛋白, 存在于多种肿瘤组织, 是目前应用最广泛的肿瘤标志物之一, 也是最早应用于肺癌诊断的肿瘤标志物之一。血清 CEA 水平也可以作为判断 NSCLC 预后的参考指标^[3]。CA125 是一种相对分子质量为 200kDa ~ 1000kDa 的糖蛋白, 是最可靠的卵巢癌诊断和监测指标, 目前也有研究应用于肺癌的诊断和预后评估^[4]。虽然对于这两种标志物血清水平在肺癌诊断和预后已进行了一些研究, 但是当前报道其在胸腔积液的预后价值的文献还很少见。胸腔积液肿瘤标志物检测创伤小, 患者容易接受, 能广泛应用于临床。我们参照 Bielsa 等的研究, 以胸腔积液 $\text{CEA} \geq 100\text{ng/ml}$, $\text{CA125} \geq 1000\text{U/ml}$ 为阳性值, 作为肿瘤标志物判断预后的标准^[1]。当单独 CEA 或者 CA125 升高时, 患者的生存时间有所缩短, 但无明显统计学差异, 可能与本研究样本量偏少有关。单一标志物检测始终存在特异性不强, 阳性率较低等局限性。我们的研究中, 当 CEA 和 CA125 两种肿瘤标志物同时上升, 恶性胸腔积液 NSCLC 患者的中位生存时间仅有 4.0 个月, 比其余患者中位生存时间 8.5 个

月有更大程度的缩短,且有明显的统计学差异。Barlsi 等^[8]的研究也提示当联合血清肿瘤标志物检查可能对肺癌提供更有价值的预后信息。这说明,联合肿瘤标志物检测可能弥补单一肿瘤标志物检测的缺陷,对判断肺癌的预后有着重要价值。

在本研究中,胸腔积液 CEA 或 CA125 水平升高的恶性胸腔积液 NSCLC 生存时间缩短,提示对预后评价有一定的参考价值,但没有获得统计学差异。而 CEA 和 CA125 同时升高的患者生存时间明显缩短,提示胸腔积液 CEA 和 CA125 联合检测对恶性胸腔积液 NSCLC 的预后评估有重要意义,可为晚期 NSCLC 患者制定个体化治疗方案提供有益参考,具有广阔的应用前景,期待更大样本量的临床研究来进一步确认其临床价值。

参考文献

- 1 Bielsa S, Esquerda A, Salud A, *et al.* High levels of tumor markers in

pleural fluid correlate with poor survival in patients with adenocarcinomatous or squamous malignant effusions[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(4): 383 - 386

- 2 Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, *et al.* The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours[J]. *J Thorac Oncol*, 2007 2(8):706 - 714

- 3 钱倩,宋勇,展平,等.晚期非小细胞肺癌患者血清癌胚抗原变化与预后的关系[J].*临床肿瘤学杂志*,2009,14(10):904 - 907

- 4 Pina TC, Zapata IT, Lopez JB, *et al.* Tumor markers in lung cancer: does the method of obtaining the cut - off point and reference population influence diagnostic yield [J]. *Clin Bio Chem*, 1999, 32 (6): 467 - 472

- 5 Barlsi F, Gimenez C, Torre JP, *et al.* Prognostic value of combination of Cyfra 21 - 1, CEA and NSE in patients with advanced non - small cell lung cancer[J]. *Respir Med*, 2004, 98(2):357 - 362

(收稿:2011 - 01 - 03)

(修回:2011 - 01 - 26)

(上接第 18 页)

- 6 陈博.葛根素对重症急性胰腺炎肺损伤的保护作用[J].*中国医药导报*,2010,7(12):24 - 25

- 7 冯晶辉.葛根素辅助治疗肺心病急性发作疗效分析[J].*中国现代药物应用*,2010,4(4):142 - 144

- 8 Hong PP, Gao L. Protecting mechanism of puerarin on the brain neurocyte of rat in acute local ischemia brain injury and local cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Yakugaku zasshi*, 2008, 128 (11): 1689 - 1699

- 9 Latiporn U, Kanokporn C, Waraporn P, *et al.* Impact of pueraria candollei root cultures on cytochrome P450 2B9 enzyme and lipid peroxidation in mice[J]. *Journal of Health Science*, 2010, 56(2):182 - 187

- 10 Wichai C, Wandee S, Kade P, *et al.* Mutagenic and antimutagenic effects of the traditional herb used for treating erectile dysfunction, *butea superba roxb* [J]. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 2010, 74 (5): 923 - 927

- 11 侯光宝.葛根素注射液治疗慢性充血性心力衰竭 38 例[J].*光明中医*,2010,25(6):997

- 12 常爱琴.葛根素注射液治疗冠心病疗效观察[J].*中国社区医师*,2010,12(6):45 - 46

- 13 李岚,娄霞.葛根素注射液临床不良反应 8 例分析[J].*中国社区医师*,2010,25(8):157

- 14 王洪宝,郭琳,关勇彪.葛根素注射液致急性血管内溶血的临床特征和发病机制及其安全应用[J].*药物不良反应杂志*,2010,12

(2):109 - 114

- 15 王靖,吉民,华维一,等.葛根素研究进展[J].*药学进展*,2003,27(2):70 - 74

- 16 龚显峰,李述溪,赵学玲,等.葛根素固体分散体的制备及大鼠体内生物利用度研究[J].*黑龙江医药*,2009,22(2):157 - 161

- 17 陈国庆,张毅,翁代群,等.四乙酰葛根素在模拟人体胃肠环境中的稳定性研究[J].*时珍国医国药*,2010,21(7):1709 - 1710

- 18 李伟平,张喜平.黄芩苷的应用及结构修饰的研究进展[J].*医学研究杂志*,2010,39(11):97 - 99

- 19 王洪宝,郭琳,关勇彪.葛根素注射液致急性血管内溶血的临床特征和发病机制及其安全应用[J].*药物不良反应杂志*,2010,12(2):109 - 114

- 20 郭东艳,陈士林,杨大坚.葛根素衍生物纳米粒的制备及形成机制探讨[J].*现代中药研究与实践*,2010,24(4):46 - 50

- 21 赖珺,廖正根,梁新丽,等.复合吸收促进剂 - 葛根素片药物动力学与生物利用度研究[J].*中国实验方剂学杂志*,2010,16(7):142 - 147

- 22 Peng FY, Hai LY, Wei FZ, *et al.* The study to reduce the hemolysis side effect of puerarin by a submicron emulsion delivery system[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 31 (1):45 - 51

- 23 亢小迪.葛根素治疗不稳定型心绞痛的疗效及发热性不良反应防治[J].*时珍国医国药*,2008,19(6):1469 - 1470

(收稿:2011 - 03 - 08)

(修回:2011 - 03 - 28)