

血浆 M2-PK 与血清 CEA、ADAM8 联合检测诊断非小细胞肺癌的临床价值研究

王 琼 吕秋琼 尉理梁

摘 要 **目的** 研究血浆 M2 型丙酮酸激酶 (M2-PK)、血清肿瘤标志物癌胚抗原 (CEA) 和血清解整合素样 - 金属蛋白酶 8 (ADAM8) 检测在诊断非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中的应用价值。**方法** 随机选择 2014 年 4 月 ~ 2016 年 8 月期间笔者医院收治的 75 例 NSCLC 患者作为研究组, 另外随机选择 75 例笔者医院健康的体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测所有研究对象患者的血清 ADAM8 和 M2-PK 水平, 使用电化学发光法 (ECLIA) 检测所有研究对象的血清 CEA 水平。并使用 ROC 曲线分析比较 M2-PK、CEA 和 ADAM8 单独和联合检测诊断 NSCLC 的临床价值。**结果** 研究组患者 M2-PK、CEA 和 ADAM8 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。腺癌组患者 M2-PK、CEA 水平明显高于鳞癌组患者, III ~ IV 期患者的 M2-PK、CEA 和 ADAM8 水平均明显高于 I ~ II 期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。M2-PK、CEA、ADAM8 联合检测诊断 NSCLC 的 AUC (0.924) 明显高于 M2-PK、CEA、ADAM8 单独检测 (0.731、0.858、0.790), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。M2-PK、CEA 和 ADAM8 联合检测 NSCLC 的敏感度和特异性均明显高于 M2-PK、CEA 和 ADAM8 单独检测组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** M2-PK、CEA、ADAM8 检测诊断 NSCLC 具有一定的临床应用价值, 且 M2-PK、CEA、ADAM8 联合检测诊断价值优于单独检测, 值得临床推广使用。

关键词 非小细胞肺癌 M2 型丙酮酸激酶 肿瘤标志物癌胚抗原 解整合素样 - 金属蛋白酶 8

中图分类号 R446 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.046

Value of Combined Determination of Plasma M2-PK, Serum CEA and ADAM8 in the Diagnosis of Non-small Cell Lung Cancer. Wang Qiong, Lv Qiuqiong, Wei Liliang. Shaoxing City Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract **Objective** To study the clinical application value of plasma M2 pyruvate kinase (M2-PK), serum tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) and serum level of integrin-like protein-8 (ADAM8) in the diagnosis of Non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Seventy-five patients with NSCLC admitted to our hospital from April 2014 to August 2016 were randomly selected as study group. Seventy-five healthy subjects were randomly selected as control group. Serum ADAM8 and M2-PK levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in all subjects, and serum CEA levels were determined by electrochemiluminescence (ECLIA). The clinical value of M2-PK, CEA and ADAM8 in diagnosis of NSCLC were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of M2-PK, CEA and ADAM8 in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of M2-PK and CEA in patients with adenocarcinoma were significantly higher than those in squamous cell carcinoma patients ($P < 0.05$), and the levels of M2-PK, CEA and ADAM8 in stage III-IV patients were significantly higher than those in stage I-II patients ($P < 0.05$). The AUC of M2-PK, CEA and ADAM8 combined detection (0.924) was significantly higher than that of M2-PK, CEA and ADAM8 separate detection (0.731, 0.858 and 0.790), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of M2-PK, CEA and ADAM8 combined detection were significantly higher than those of M2-PK, CEA and ADAM8 separate detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The value of M2-PK, CEA and ADAM8 in diagnosing NSCLC has a certain clinical value, and the diagnostic value of M2-PK, CEA and ADAM8 combined detection is superior to that of separate detection, and M2-PK, CEA and ADAM8 combined detection worthy of clinical application.

Key words NSCLC; M2-PK; CEA; ADAM8

目前原发性肺癌已经成为我国病死率第一的恶性肿瘤, 绝大多数患者在确诊时已经处于中晚期, 而

此时的临床疗效较差^[1]。在原发性肺癌中, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 占 70% ~ 80%, 而 NSCLC 中约 90% 是鳞癌和腺癌, 在已确诊的 NSCLC 中绝大多数患者处于中晚期 NSCLC, 此时患者已经失去了根治性手术治疗的机会, 其 5 年的生存期不到 15%, 研究显示

早期发现和治疗可使患者 5 年的生存期提高至八成左右^[2-4]。由此可见,早期诊断和治疗对于提高 NSCLC 的生存率具有非常重要的临床意义。目前免疫学指标成为临床诊断的主要方法之一,尤其是相关肿瘤标志物作为诊断指标,在 NSCLC 的早期诊断中具有非常重要的临床应用价值^[5,6]。而单一指标检测时往往阳性率较低,因此联合多项指标检测成为临床诊断研究的热点,本研究以血浆 M2 - PK、血清 CEA 和血清 ADAM8 作为检测指标,探讨血浆 M2 - PK、血清 CEA 和血清 ADAM8 联合检测 NSCLC 的诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料:2014 年 4 月 ~ 2016 年 8 月笔者医院收治 150 例 NSCLC 患者,以此作为研究组。所有患者入住前均经过病理学检查确诊为 NSCLC,入组前并未接受化疗、放疗、靶向药物治疗以及手术治疗等,排除已经在肺内发生转移的患者。研究组中男性 94 例,女性 56 例,患者年龄 34 ~ 78 岁,平均年龄 49.85 ± 13.15 岁;鳞癌 70 例,腺癌 80 例;TNM 分期中 I 期 8 例,II 期 52 例,III 期 44 例,IV 期 46 例。另外随机选择 150 例同期笔者医院的健康体检者作为对照组,男性 96 例,女性 54 例,患者年龄 32 ~ 78 岁,平均年龄 47.92 ± 14.73 岁,入选对照组中无重要器质性器官病变者,且体检前两个月未有全身感染发生。两组患者的性别、年龄等一般资料间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得了笔者医院医学伦理委员会的批准,所有研究对象均签署了知情同意书。

2. 方法:所有研究对象均抽取清晨空腹肘静脉血约 6ml,取其中 3ml 抗凝,另外 3ml 不抗凝,3000r/min,4℃ 离心 10min,分离血清和血浆,采用 ELISA 检测血清 ADAM8[试剂盒购于美国 R&D 公司,货号 BIO - (tw) - 2381]和血浆 M2 - PK(美国 ADL 生物科技公司,货号 Ek - M20233)水平,采用 ECLIA 法检测血清 CEA 水平[试剂盒购于美国 R&D 公司,货号 BIO - (tw) - 1367]。所有操作均按照试剂盒的说明书进行。其中以 $ADAM8 \geq 326\text{pg/ml}$; $M2 - PK \geq 15\text{U/ml}$; $CEA \geq 5\text{ng/ml}$ 代表阳性^[7]。

3. 统计学方法:本研究中采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料的表示方法为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),组间统计学分析采用 t 检验,统计学分析采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归分析,建立联合检测模型,采用 ROC 曲线评估样本的敏感度和特

异性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肿瘤标志物的表达检测:研究组患者 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	M2 - PK (U/ml)	CEA (ng/ml)	ADAM8 (pg/ml)
研究组	150	25.12 ± 9.43	22.78 ± 7.94	431.20 ± 83.12
对照组	150	10.77 ± 4.54	2.75 ± 1.03	224.18 ± 43.55
t		16.79	30.64	27.02
P		0.00	0.00	0.00

M2 - PK. 血浆 M2 型丙酮酸激酶;CEA. 肿瘤标志物癌胚抗原;ADAM8. 血清解整合素样 - 金属蛋白酶 8

2. 不同病理类型和临床分期的 NSCLC 患者的 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平比较:腺癌组患者 M2 - PK、CEA 水平明显高于鳞癌组患者,III ~ IV 期患者的 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平均明显高于 I ~ II 期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ADAM8 水平在鳞癌组和腺癌组患者之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 不同病理类型和临床分期的 NSCLC 患者的 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	M2 - PK (U/ml)	CEA (ng/ml)	ADAM8 (pg/ml)
鳞癌组	70	20.55 ± 6.12	15.21 ± 8.24	408.56 ± 79.65
腺癌组	80	$28.03 \pm 7.43^*$	$30.02 \pm 10.12^*$	450.13 ± 104.54
I ~ II 期	60	17.12 ± 6.01	6.13 ± 3.12	350.13 ± 66.51
III ~ IV 期	90	$29.04 \pm 8.85^{\#}$	$39.05 \pm 8.17^{\#}$	$460.54 \pm 99.54^{\#}$

与鳞癌组患者比较,* $P < 0.05$;与 I ~ II 期组患者比较, $^{\#}P < 0.05$

3. 两组患者 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 单独和联合检测的 ROC 曲线分析:对 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 以及三者联合检测诊断 NSCLC 的 ROC 曲线,结果如图 1 所示,联合检测的曲线下面积(AUC)明显高于 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 三者单独检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

4. M2 - PK、CEA 和 ADAM8 单独和联合检测 NSCLC 的敏感度和特异性:M2 - PK、CEA 和 ADAM8 联合检测 NSCLC 的敏感度和特异性均明显高于 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 单独指标检测组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

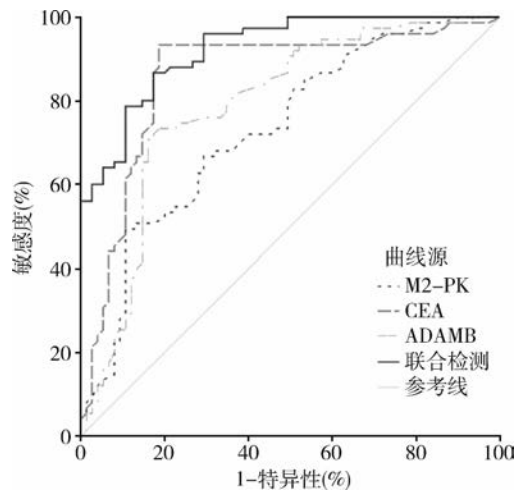


图 1 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 单独和联合检测 NSCLC 的 ROC 曲线

表 3 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 单独和联合检测 NSCLC 的 ROC 曲线分析

诊断指标	面积	标准误	渐进线	渐近 95% 可信区间	
			显著性	下限	上限
M2 - PK	0.731	0.041	0.000	0.651	0.811
CEA	0.858	0.034	0.000	0.792	0.924
ADAM8	0.790	0.038	0.000	0.715	0.865
联合联测	0.924	0.020	0.000	0.885	0.963

表 4 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 单独和联合检测 NSCLC 的敏感度和特异性比较

组别	M2 - PK	CEA	ADAM8	联合检测
敏感度	0.68 *	0.75 *	0.85 *	0.94
特异性	0.72 *	0.85 *	0.84 *	0.92

与联合检测比较, * $P < 0.05$

讨 论

NSCLC 的早期诊断主要以血液中的相关肿瘤标志物作为检测对象,例如《中国原发性肺癌诊疗规范》中推荐以 CEA、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、和 CY-FA21 - 1 作为检测指标^[8]。目前已经发现的肺癌相关的肿瘤标志物多达数十种,但是据临床研究显示尚未发现同时具有高敏感度和特异性的肿瘤标志物^[9,10]。

丙酮酸激酶(PK)是一种糖酵解过程中的关键酶,共 4 种同工酶,分别是 M2 - PK、R - PK、L - PK、M1 - PK,在肿瘤细胞中 R - PK、L - PK、M1 - PK 的表达量下调,M2 - PK 表达上调,使丙酮酸激酶由三聚体型转化为二聚体型,使丙酮酸激酶与丙酮酸的亲和力下降,改变了肿瘤细胞的新陈代谢,使在有限的

营养条件下肿瘤细胞大量增殖^[11]。相关研究显示,M2 - PK 在肺癌、乳腺癌等相关肿瘤的诊断中具有非常大的临床应用价值^[12]。CEA 是临床诊断中最先发现的肿瘤标志物之一,在肿瘤的增殖和转移中具有非常重要的作用。正常人血清中,CEA 的表达量较小,而肿瘤细胞中 CEA 的表达量大幅上调,因此检测 CEA 水平可以作为肿瘤早期诊断的依据^[13]。

ADAM8 是一种由解聚酶和金属蛋白酶(ADAMs)家族中的 ADAM8 基因编码的膜蛋白,在细胞因子和膜结合受体蛋白的水解过程中发挥重要作用,具有金属内切酶活性^[14]。研究发现,许多患者体内均有发现 ADAMs 蛋白过表达的现象,说明 ADAMs 蛋白很可能参与了肿瘤的发生和发展过程。

本研究结果显示,NSCLC 患者的血浆 M2 - PK、血清 CEA 和 ADAM8 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),由此说明 NSCLC 患者体内血浆 M2 - PK、血清 CEA 和 ADAM8 水平明显升高,其在 NSCLC 的诊断中具有一定的临床应用价值,与相关研究结果吻合^[7]。血浆 M2 - PK、血清 CEA 和 ADAM8 3 个指标联合检测结果显示,其敏感度和特异性均明显高于单项指标检测结果,说明联合 3 项指标检测相比于单项指标检测而言更具优势,有关研究也显示联合检测的特异性较单项检测结果有所下降,但是本研究结果显示联合检测的特异性明显高于单项指标检测结果,差异有统计学意义($P < 0.05$),且其优势十分明显^[15]。另外本研究也分析比较了不同病理类型以及不同分期患者的血浆 M2 - PK、血清 CEA 和 ADAM8 水平,结果显示腺癌组患者 M2 - PK、CEA 水平明显高于鳞癌组患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$),显示 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平与 NSCLC 的类型有关,腺癌中的表达高于鳞癌,这也说明 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平的检测也对于 NSCLC 的分期也具有一定的指导意义。此外,Ⅲ ~ Ⅳ 期患者的 M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平均明显高于 I ~ II 期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),由此可见,M2 - PK、CEA 和 ADAM8 水平的检测对于不同病理分期也具有一定的参考价值。

综上所述,血浆 M2 - PK、血清 CEA 和 ADAM8 检测对于非小细胞肺癌的早期诊断具有一定的临床应用价值,同时对于不同 NSCLC 病理类型和分期也具有一定参考意义,且联合检测的诊断价值相比于单项检测结果更具优势,临床应用前景更广。

(转第 142 页)

患者进行研究,结果示 FA 下降集中在小脑前后叶、颞叶、顶叶、额叶、岛叶等,MD 升高位于脑桥基底部、额叶、颞叶、岛叶、外囊、尾状核及部分枕叶结构,与本研究结果较为符合。

综上所述,本研究表明 MSA-C 患者 DTI 指标存在广泛地幕上及幕下改变,基于体素的分析方法为了解患者脑白质整体结构提供了可行性,有助于 MSA 的临床诊断。本研究所用 FA 及 MD 模板均为针对实验设计的、基于两次 SPM 下配准所得,同上所述,该配准方式可能导致假阳性,而在使用 VBA 方法对全脑白质进行分析时,使用基于正常中国人 FA 模板可以提高精确度。另外本研究未行簇错率校正,为减低假阳性,故取 $P < 0.001$ 。也有报道显示,簇错率校正并不稳定,不行校正未尝不可。接下来的研究中,笔者将扩大样本量,同时行 TBSS 进行对比分析,并将研究结果与临床资料相结合,评价相应指标的临床意义,提高研究的可信度。

参考文献

- 1 Wenning GK, Gilman S, Low PA. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Congress Eur Federation - Of - Neurological - Societies, 2008, 71(9):99-100
- 2 Shrivastava A. The hot cross bun sign[J]. Neurology India, 2007, 57(1):104-105
- 3 Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, et al. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease[J]. Neurodegenerat Dise, 2010, 7(5):300-318
- 4 Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)[J]. Movement Disord, 2004, 19(12):1391-1402
- 5 Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in

multiple system atrophy: clinicopathological correlations[J]. Brain, 2004, 127(12):2657-2671

- 6 Wakabayashi K, Takahashi H. Cellular pathology in multiple system atrophy[J]. Neuropathology, 2006, 26(26):338-345
- 7 Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. [J]. Neuroimage, 2002, 17(3):1429-1436
- 8 Song SK, Sun SW, Ju WK, et al. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia[J]. Neuroimage, 2003, 20(3):1714-1722
- 9 Valsasina P, Rocca MA, Agosta F, et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients [J]. Neuroimage, 2005, 26(3):822-828
- 10 Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion - tensor analysis[J]. Neurobiology of Aging, 2002, 23(3):433-441
- 11 KimmoHatanpää, Isaacs KR, TomoakiShirao, et al. Loss of Proteins Regulating Synaptic Plasticityin Normal Aging of the Human Brain and in Alzheimer Disease[J]. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1999, 58(6):637-643
- 12 Nilsson C, Bloch KM, Brockstedt S, et al. Tracking the neurodegeneration of parkinsonian disorders - a pilot study[J]. Neuroradiology, 2007, 49(2):111-119
- 13 Sugiura K, Hashizume Y, Kume A, et al. Distribution of neuronal cytoplasmic inclusionsin multiple system atrophy[J]. Nagoya J Med Sc, 1996, 58(3-4):117-126
- 14 O'Sullivan SS. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. Brain, 2008, 131(5):1362
- 15 Michael RA, Jiri K, Jan R, et al. Diffusion tensor imaging in the characterization of multiple system atrophy[J]. Neuropsychiatr Dis Treatment, 2016, 12:2181-2187
- 16 Shiga K, Yamada K, Yoshikawa K, et al. Local tissue anisotropy decreases in cerebellopetal fibers and pyramidal tract in multiple system atrophy[J]. J Neurol, 2005, 252(5):589-596
- 17 侯波, 有慧, 王含, 等. 多系统萎缩弥散张量成像的基于体素分析[J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 20(5):363-367
(收稿日期:2017-01-09)
(修回日期:2017-02-12)

(接第 189 页)

参考文献

- 1 张仁锋, 张岩, 温丰标, 等. 6,058 例肺癌患者病理类型和临床流行病学特征的分析[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(3):129-135
- 2 李艳, 郭其森. 晚期非小细胞肺癌维持治疗进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(10):800-804
- 3 岳东升, 王长利. 非小细胞肺癌的手术标准及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(7):532-535
- 4 李玉辉. Ⅲ期非小细胞肺癌新辅助治疗的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(5):356-358
- 5 原佩贤, 张江宇, 巫剑雄, 等. 多种肿瘤标志物联合检测对非小细胞肺癌早期诊断的临床意义[J]. 北京医学, 2014, 36(7):578-580
- 6 刘敏, 陈昌国, 马聪, 等. 多种指标联合检测非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 15(22):3116-3118
- 7 陈树林, 张妮, 肖倩, 等. 血清 ADAM8、CEA 与血浆 M₂-PK 三者单独及联合检测在非小细胞肺癌早期诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(3):248-251
- 8 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1):67-78
- 9 王秋波, 施雪峰, 李巍, 等. CEA、CYFRA21-1 和 CA125 联合检

测对非小细胞肺癌患者预后水平的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10):1601-1604

- 10 刘敏, 陈昌国, 马聪, 等. 多种指标联合检测非小细胞肺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 22:3116-3118
- 11 Ronan L, Chun SL, Grainne H, et al. Comparison of faecal M₂-PK and FIT in a population - based bowel cancer screening cohort[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(5):514-518
- 12 吴均, 陈苗苗, 朱雪琼. 丙酮酸激酶 M₂ 在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2014, 47(4):655-657
- 13 邓南星, 谭俊凯, 张志伟. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 和 CA72-4 在胃癌诊断及复发监测中的应用价值[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(4):176-178
- 14 李三强, 崔旭红, 杨兰泽, 等. 解整合素 - 金属蛋白酶 8 在小鼠药物性肝损伤中的表达[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10):926-928
- 15 Chen S L, Zhang N, Xiao Q, et al. Value of combined detection of ADAM8, CEA and M₂-PK in diagnosis of non - small cell lung cancer in the early stage[J]. Label Immunoassay Clin Med, 2016, 23(47):254-260

(收稿日期:2017-01-02)

(修回日期:2017-02-14)