

论 著

血清CEA、Dickkopf-1检测联合低剂量螺旋CT扫描在肺癌早期诊断中的价值分析

桂国华¹ 畅 龙¹ 胡炎兴¹
肖 靖¹ 刘 欣^{2,*}1.韶关市第三人民医院影像科
(广东 韶关 512026)

2.汕头大学医学院附属粤北人民医院核医学科 (广东 韶关 512026)

【摘要】目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、Wnt通路抑制因子(Dkk1)检测联合低剂量螺旋电子计算机断层扫描(MSCT)在肺癌早期诊断中的价值。方法 回顾性分析2017年2月至2019年1月间收治的60例早期肺癌患者临床资料,并纳入同期收治的肺部良性疾病患者30例及健康体检者20例作为对照。所有研究对象均行低剂量MSCT检查,评估CEA及DDK1水平。比较肺癌、良性疾病及健康体检者CEA及DDK1,以病理检查作为“金标准”,评估低剂量MSCT、CEA、DDK1单独及联合诊断早期肺癌的效能,记录早期肺癌患者低剂量MSCT表现。结果 肺癌、良性疾病和体检健康者血清CEA及Dkk1水平,差异均有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线显示,MSCT联合CEA、DDK1诊断早期肺癌曲线下面积最高,其次是MSCT联合DDK1和MSCT联合CEA;60例早期肺癌患者中,低剂量MSCT共发现62个病灶,其中非实性结节25个,部分实性结节及实性结节37个;病灶直径 $<5\text{mm}$ 者16个、 $5\sim 10\text{mm}$ 者20个、 $>10\text{mm}$ 者26个;19个病灶有“毛刺征”,25个病灶有“分叶征”,18个病灶有“空泡征”,23个病灶有“胸膜牵拉征”。结论 血清CEA、DDK1检测联合低剂量MSCT扫描在肺癌早期诊断中有一定应用价值,可用于高危肺癌患者筛查以提高肺癌检出率。

【关键词】肺癌;低剂量螺旋CT;癌胚抗原;Wnt通路抑制因子;早期诊断

【中图分类号】R445.3; R322.3+5; R734.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.01.021

Value of Serum CEA and Dickkopf-1 Combined with Low-Dose Spiral CT Scan in the Early Diagnosis of Lung Cancer

GUI Guo-hua¹, CHANG Long¹, HU Yan-xing¹, XIAO Jing¹, LIU Xin^{2,*}.

1.Department of Imaging, Shaoguan Third People's Hospital, Shaoguan 512026, Guangdong Province, China

2.Department of Nuclear Medicine, Yuebei People's Hospital Affiliated to Shantou University School of Medicine, Shaoguan 512026, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of serum carcinoembryonic antigen (CEA) and Dickkopf-1 (Dkk1) combined with low-dose spiral computed tomography (MSCT) in early diagnosis of lung cancer.

Methods The clinical data of 60 patients with early lung cancer treated from February 2017 to January 2019 were retrospectively analyzed, and 30 patients with benign lung diseases and 20 healthy examiners who were treated during the same period were included as controls. All subjects underwent low-dose MSCT, and the levels of CEA and DKK1 were detected. The CEA and DKK1 were compared among patients with lung cancer, patients with benign diseases and health examiners. The pathological examination was taken as the gold standard to evaluate the efficacy of low-dose MSCT, CEA, DKK1 and their combination in the diagnosis of early lung cancer. The low-dose MSCT findings were recorded among patients with early lung cancer. **Results** There were significant differences in the levels of serum CEA and Dkk1 among patients with lung cancer, patients with benign lung diseases and health examiners ($P<0.05$). ROC curve showed that the area under the curve of MSCT combined with CEA and DKK1 was the highest in diagnosing early lung cancer, followed by MSCT combined with DKK1 and MSCT combined with CEA. Among the 60 patients with early lung cancer, 62 lesions were found in low-dose MSCT, including 25 non-solid nodules and 37 part-solid nodules and solid nodules. There were 16 lesions with diameter $<5\text{mm}$, 20 lesions with diameter from 5 to 10mm and 26 lesions with diameter $>10\text{mm}$. There were 19 lesions with spicule signs, 25 lesions with lobulation signs, 18 lesions with vacuole signs and 23 lesions with pleural involvement. **Conclusion** Serum CEA and DKK1 combined with low-dose MSCT scan has certain application value in the diagnosis of early lung cancer, and can be used to screen patients with high-risk lung cancer so as to improve the detection rate of lung cancer.

Keywords: Lung Cancer; Low-Dose Spiral CT; Carcinoembryonic Antigen; Wnt Pathway Inhibitor; Early Diagnosis

肺癌是目前中国及全世界范围内发病率与死亡率最高的恶性肿瘤,肺癌的总体5年生存率约为18%,其根本原因在于肺癌的早期诊断困难,超过70%的患者确诊时已处于晚期阶段^[1]。因此,改善肺癌的早期诊断状况,对挽救患者生命、延长患者生存期十分重要。目前,临床肺癌早期诊断方法主要包括影像学检查、血清肿瘤标志物两大类。由于尚未发现肺癌特异性抗原,用于监测的肿瘤标志物均为相关物质,且单一肿瘤标志物的检测往往仅对某一病理类型具有较高的诊断效能,而对总体肺癌和早期诊断效能有限^[2]。李世荣等^[3]的研究也显示,癌胚抗原(CEA)等标志物联合诊断,效能高于单独检测。螺旋电子计算机断层扫描(MSCT)是肺腺癌检查的首选方法,但MSCT扫描辐射剂量较高,使得人们对低剂量MSCT的应用越来越重视^[4]。傅雪峰等^[5]的研究显示,低剂量MSCT与普通剂量CT的检查结果一致,图像质量尚可,在早期肺腺癌中具有诊断意义。回顾既往文献,对低剂量MSCT联合肿瘤标志物在早期肺癌诊断效能的研究较少。基于此,本研究回顾性分析60例早期肺癌患者临床资料,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年2月至2019年1月间收治的60例早期肺癌患者临床资料。肺癌患者中男性、女性分别为39例、21例,年龄56岁~80岁、平均年龄 (64.50 ± 8.94) 岁。肺部良性疾病患者中男性、女性分别为17例、13例,年龄53~76

【第一作者】桂国华,男,副主任医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: 332043302@qq.com

【通讯作者】刘 欣,男,主任医师,主要研究方向:影像诊断(包括CT、MR、PET/CT)。E-mail: liuxin0077007@sina.com

岁, 平均年龄(63.10±8.60)岁。体检健康者中男性、女性分别为12例、8例, 年龄44~77岁, 平均年龄(63.57±6.05)岁。三组一般资料对比, 差异无统计学意义(P>0.05)。

纳入标准: 均经病理检查确诊为肺癌者; 入组前未经放化疗等抗癌治疗者; 年龄>18岁; 患者知情同意。排除标准: 严重器官功能障碍、严重全身性疾病者; 合并其他恶性肿瘤者; 近期急性感染者; 有CT检查禁忌证者。

1.2 检查方法 所有研究对象均行低剂量MSCT检查: 使用CT扫描仪(美国GE公司)进行检测, 取仰卧位, 双手上举, 扫描范围为自胸廓入口至肋膈角尖端水平, 嘱患者屏气, 扫描参数: 管电压120kV、管电流50mA、重建层厚0.625mm、矩阵512×512, 扫描完成后图像数据传输到自带工作站进行分析。

1.3 评估方法 采集所有研究对象的外周静脉血, 采用化学发光法测定癌胚抗原(CEA)水平, 采用酶联免疫法测定Wnt通路抑制因子(Dickkopf-1, Dkk1)水平。

1.4 评估标准 低剂量MSCT图像均由三名临床经验丰富的影像科医师进行评估, 意见不一致时讨论得出一致结论。

1.5 观察指标 比较肺癌、良性疾病及健康体检者CEA及DDK1, 以病理检查作为“金标准”, 评估低剂量MSCT、CEA、DDK1单独及联合诊断早期肺癌的效能, 记录早期肺癌患者低剂量MSCT表现。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间对比行单因素方差分析, 两两比较行LSD-t检验, 计数数据以[n(%)]表示, 行 χ^2 检验, 以病理检查结果为“金标准”绘制ROC曲线, P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌、良性肺病和健康者血清指标对比

肺癌和体检健康者血清CEA及Dkk1水平, 差异均有统计学意义(P<0.05), 见表1。

表1 肺癌、良性肺病和健康者血清指标对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	Dkk1(μg/L)
肺癌	60	22.29±16.17 ^{a,b}	36.51±12.27 ^{a,b}
良性肺病	30	4.22±3.40	22.31±7.33
体检健康者	20	3.40±0.70	21.10±7.47
F		31.343	27.437
P		0.000	0.000

注: ^a表示与良性肺病对比, 差异具有统计学意义(P<0.05); ^b表示与体检健康者对比, 差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.2 低剂量MSCT、CEA、DDK1单独及联合诊断早期肺癌的效能 ROC曲线(图1)显示, MSCT联合CEA、DDK1诊断早期肺癌曲线下面积最高, 其次是MSCT联合DDK1和MSCT联合CEA, 见表2。

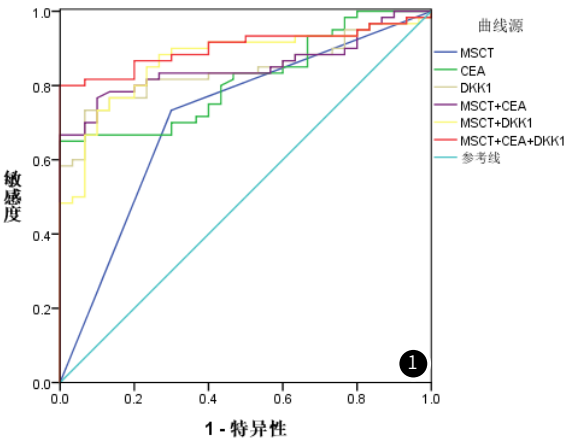


图1 低剂量MSCT、CEA、DDK1单独及联合诊断的效能ROC曲线

表2 低剂量MSCT、CEA、DDK1单独及联合诊断早期肺癌的结果

检查方法	AUC	最佳临界值	敏感度	特异性	P	95%CI
MSCT	0.729		0.733	0.700	0.001	0.601~0.832
CEA	0.816	13.975	0.650	0.967	0.000	0.731~0.901
DDK1	0.842	31.765	0.733	0.933	0.000	0.761~0.922
MSCT+CEA	0.851		0.767	0.900	0.000	0.773~0.930
MSCT+DDK1	0.868		0.767	0.867	0.000	0.792~0.943
MSCT+CEA+DDK1	0.903		0.800	0.967	0.000	0.839~0.967

2.3 早期肺癌患者低剂量MSCT表现 60例早期肺癌患者中, 低剂量MSCT共发现62个病灶, 其中非实性结节25个, 部分实性结节及实性结节37个; 病灶直径<5mm者16个, 5~10mm者20个, >10mm者26个; 19个病灶有“毛刺征”, 25个病灶有“分叶征”, 18个病灶有“空泡征”, 23个病灶有“胸膜牵扯征”。

2.4 典型病例分析 典型病例影像分析结果见图2~7。

3 讨论

肺癌的死亡率较高, 且发病率逐年上升, 所以肺癌的早期筛查和诊断尤为重要, 传统的筛查方法是活检, 应用活检筛查早期肺癌存在很多缺陷^[6]。因此, 探讨可行有效的无创或微创早期肺癌筛查方法, 有利于肺癌早期诊断。血清肿瘤标志物在多种恶性肿瘤诊治中发挥重要作用, 周舟等^[7]的研究显示, CEA等血清标志物单独检查时特异度均较高, 其中CEA的敏感度较高。因此, 本研究在常用血清肿瘤标志物中选择CEA。

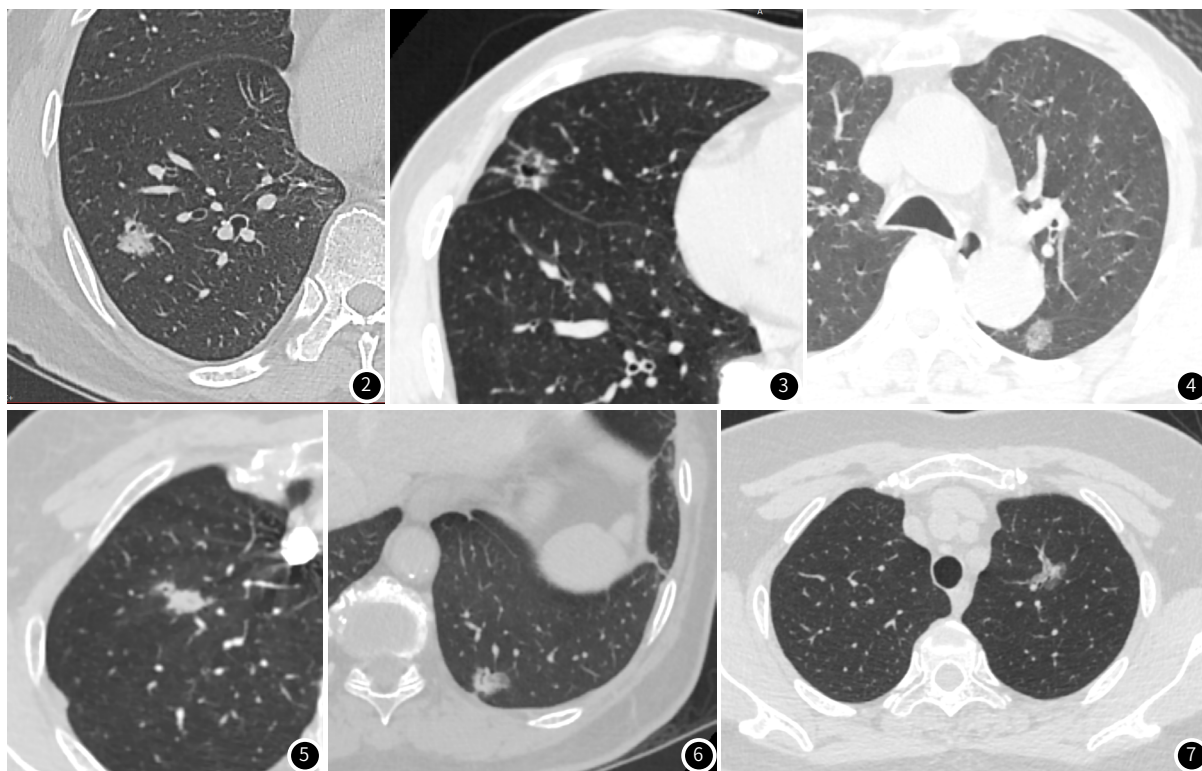


图2 患者男性, 80岁, 病理检查确诊机化性肺炎, 低剂量MSCT检查显示右肺下叶见一个14mm × 15mm大小的边缘分叶状实性密度结节。**图3** 患者男性, 73岁, 病理检查确诊肺腺癌, MSCT检查显示右肺中叶外侧段见一个大小约27mm × 23mm的部分实性混合磨玻璃样结节, 内见空泡。**图4** 患者男性, 77岁, 病理检查确诊肺腺癌, 低剂量MSCT检查显示左肺下叶背段见一个15mm × 12mm大小的纯磨玻璃密度结节, 叶间胸膜幕状牵拉。**图5** 患者女性, 62岁, 高度怀疑肺癌, 病理检查确诊炎性肉芽肿病灶, 低剂量MSCT检查显示右肺上叶尖段实性结节, 边缘有毛刺及分叶。**图6** 患者女性, 74岁, 病理检查确诊肺腺癌, 低剂量MSCT检查显示左肺下叶后基底段见一个14mm × 17mm大小的混合磨玻璃密度结节, 内见空泡, 邻近肋胸膜幕状牵拉。**图7** 患者女性, 69岁, 病理检查确诊肺腺癌, 低剂量MSCT检查显示左肺上叶尖后段见一个20mm × 19mm大小的部分实性磨玻璃密度结节。

DKK1是Wnt信号通路的负调节蛋白, Wnt信号通路与胚胎发育、生长及调节过程紧密联系, 且与肺癌、肝癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生发展密切相关^[8]。Xu等^[9]的研究也显示, 非小细胞肺癌血清DKK1水平高于肺良性疾病者。但DKK1与早期肺癌诊断的相关较少, 临床应用经验报道也不多。同时, 近年来人们逐渐认识到低剂量MSCT在早期肺癌诊断中的价值, 故本研究探讨低剂量MSCT联合CEA、DKK1在早期肺癌中的诊断价值。

本研究结果显示, 肺癌、良性肺病和体检健康者中CEA、DKK1水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 肺癌患者CEA、DKK1水平高于良性肺病和健康者。CEA是最早发现与结肠癌及胎儿肠组织中的酸性糖蛋白, 存在于各类癌变组织中, 但糖尿病、吸烟、妊娠期等人群中15%~53%血清CEA也会升高, 其并非恶性肿瘤的特异性标志物^[10]。本研究结果显示, CEA单独诊断早期肺癌ROC曲线下面积为0.816, 敏感度为0.650, 特异度0.967, 与高于孙楠等^[11]的研究结果相近。本研究中, 除低剂量MSCT外, 各检查方法特异度均在0.85以上, 一方面考虑效能较好, 另一方面考虑本研究中样本均为肺部疾病患者, 使特异度产生偏倚。本研究结果显示, CEA单独诊断的最佳阈值为13.975, 但该临床阳性参考值为5.0, 这种差异会使CEA升高的良性肺病误诊。DKK1为分泌型抑制因子, 是刺激细胞由生长停滞期进入快速生长的关键性蛋白, 因此在诱导肿瘤细胞增殖分期过程中具有重要作用^[12]。DKK1是Wnt经典信号传导通路的负性调控因子, 可通过竞争性地结合细胞表面受体LRP5/6来阻断经典Wnt/ β -catenin信号通路,

调控下游靶基因的表达^[13]。因此, DKK1与肺癌患者Wnt信号通路间的负反馈异常, 从而诱导肺癌细胞增殖及浸润。本研究结果显示, DKK1单独诊断早期肺癌AUC为0.842, 敏感度0.733, 特异度0.933, 略高于CEA单独检测。在三种检测方法单独检测中, 低剂量MSCT单独检测AUC和特异性均最低, 但其敏感度高于CEA。低剂量螺旋CT可有效降低放射剂量达到辐射防护最优化的要求, 并且不会减弱CT图像的空间分辨率、信噪比, 对直径3mm以上的肺部小结节具有较高的检出率, 并可清晰显示结节的微小特征及肺门各段支气管^[14]。因此, 低剂量螺旋CT对早期肺癌有良好的敏感度。但同时, 炎症等肺部良性疾病也可能导致患者出现实性、部分实性或非实性结节, 因此低剂量螺旋CT假阳性率可能较高, 影响其特异度。

在各检查方法联合检查中, 本研究结果显示, MSCT+CEA+DKK1的ROC曲线下面积最高, 也具有最高的敏感度和特异度, 说明MSCT联合CEA、DKK1诊断早期肺癌的效能最佳。在早期肺癌患者中, 相比于影像学改变, 血清肿瘤标志物水平改变往往更早、更明显, 因此低剂量MSCT联合血清标志物, 理论上能增强微小结节改变的早期肺癌诊断阳性率。同时, 本研究结果表明, CEA和DKK1在肺癌患者和良性肺病患者中, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 所以, 影像学检查联合血清标志物也能为难以鉴别良恶性的肺结节患者提供有效信息。且相比于DKK1, CEA不是恶性肿瘤的特异性标志物, CEA联合DKK1有利于改善恶性癌变患者检出的特异度, 这也是低剂量MSCT联合CEA、DKK1效能更高的原因之一。另外, 本研究中, 低

剂量MSCT检出部分早期肺癌患者中存在“毛刺征”、“分叶征”、“空泡征”和“胸膜牵扯征”。有研究发现,随着磨玻璃样结节侵袭性程度的加深,“分叶征”、“毛刺征”及“胸膜凹陷征”三个征象出现的比例逐渐增加^[15]。因此,上述征象可能说明病灶的侵袭性,为肺结节良恶性鉴别提供参考。

综上所述,血清CEA、DKK1检测联合低剂量MSCT扫描在肺癌早期诊断中效能良好,其应用价值高于各方法单独检测及两两联合。

参考文献

[1] 罗汶鑫,李为民.肺癌的表现遗传学研究进展及其临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(3):313-318.

[2] 沈菁,李亚东,郑庆祝,等.血清五种肿瘤标志物检测对肺癌早期诊断的价值[J]. 福建医科大学学报,2019,53(2):111-115.

[3] 李世荣,刘艳,王振明,等.血清miR-483-5p、miR-21和miR-25检测在非小细胞肺癌诊断中的价值[J]. 山东医药,2019,59(23):19-22.

[4] 付晓华.低剂量螺旋CT在上尿路结石诊疗中的应用进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2018,38(4):646-649.

[5] 傅雪锋,魏贤,何正富.低剂量螺旋CT对早期肺腺癌诊断价值分析[J]. 医学影像学杂志,2019,29(3):394-397.

[6] 邵琰,王昊,陈华,等.影像组学在肺癌中的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2019,28(3):230-232.

[7] 周舟,王道清.胸部CT联合肿瘤标志物对早期老年人肺癌的诊断价值[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(5):536-538.

[8] 陈壮荣,黄伟,陈灵芝,等.甲胎蛋白、胸苷激酶1、Dickkopf相关蛋白1联合检测在原发性肝癌中的诊断价值[J]. 癌症进展,2019,17(17):2059-2061,2065.

[9] Xu C X, He S J. Analysis of the differential expression of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with pulmonary malignant diseases and benign diseases as well as the clinical significance[J]. J Hainan Med Univ (English Edition), 2016, 22(15): 116-120.

[10] 王玲,申鸿.癌胚抗原、糖类抗原、CA125、血管生成素、细胞角蛋白19片段及甲胎蛋白检测在肺癌诊断中的临床研究[J]. 陕西医学杂志,2019,48(8):1080-1084.

[11] 孙楠,孙守国,臧若川,等. ENO1自身抗体联合癌胚抗原在肺腺癌诊断中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(6):446-449.

[12] 吴树强,廖和和,王甲林,等.肺癌患者血清骨桥蛋白、腺苷激酶1和Dickkopf1表达水平及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床,2019,31(3):149-153.

[13] 奚黎婷,张慧娴,吴爱荣,等.血清甲胎蛋白、Dickkopf相关蛋白1、细胞骨架蛋白4联合检测对肝细胞癌的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(6):1276-1279.

[14] 吴国生. 多层螺旋CT低剂量扫描对肺结节的诊断价值分析[J]. 中国数字医学,2019,14(5):96-98,117.

[15] 刘晨鹭,蔡庆,沈玉英,等.微小磨玻璃结节样肺腺癌HRCT与病理新分类对照分析[J]. 临床放射学杂志,2018,37(5):760-763.

(收稿日期:2019-12-25)