

论 著

血清NSE、CYFRA21-1与CT影像联合检测区分肺结节良恶性的临床性能研究

孙爱文 王志坚*
首都医科大学附属北京朝阳医院
(北京 100000)

【摘要】目的 探究血清肿瘤标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)和计算机断层扫描(CT)在肺结节良、恶性诊断中的临床应用价值。方法 回顾性研究2020年6月至2021年6月于我院经病理检查确诊的肺结节患者396例,比较患者肺部良、恶性结节的CT影像特征和血清肿瘤标志物NSE、CYFRA21-1水平的差异,分析血清NSE和CYFRA21-1水平与CT影像在区分肺结节良、恶性的临床性能。结果 肺恶性结节患者的CT征象中磨玻璃或混合密度结节、分叶征、毛刺征的发生率明显高于良性结节,结节直径较大。肺恶性结节患者的血清肿瘤标志物NSE和CYFRA21-1水平显著升高($P<0.05$)。NSE、CYFRA21-1与CT影像联合检测的灵敏度为78.60%,特异性为83.43%,明显高于肿瘤标志物性能。结论 血清NSE、CYFRA21-1联合CT检测,对于良、恶性肺结节的诊断具有更高的临床诊断性能。

【关键词】肺结节; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白19片段; CT影像
【中图分类号】R563
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.020

Clinical Study of Serum NSE, CYFRA21-1 Combined with CT Imaging to Distinguish Benign and Malignant Pulmonary Nodules

SUN Ai-wen, WANG Zhi-jian*
Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100000, China

ABSTRACT
Objective To investigate the clinical application value of serum tumor markers neuron specific enolase (NSE), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and computed tomography (CT) in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules. **Methods** A retrospective study was conducted on 396 patients with pulmonary nodules confirmed by pathological examination in our hospital from June 2020 to June 2021. CT imaging features and serum tumor markers NSE and CYFRA21-1 were compared between the benign and malignant pulmonary nodules. The clinical performance of serum NSE, CYFRA21-1 and CT imaging in distinguishing benign and malignant pulmonary nodules were analyzed. **Results** The incidence of ground glass or mixed ground glass nodule, foliation sign and burr sign in the CT signs of malignant pulmonary nodules was significantly higher than that of benign nodules, and the nodules were larger in diameter. Serum tumor markers NSE and CYFRA21-1 levels were significantly increased in patients with pulmonary malignant nodules ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of NSE and CYFRA21-1 combined with CT imaging were 78.60% and 83.43%, which were significantly higher than tumor markers. **Conclusion** Serum NSE and CYFRA21-1 combined with CT have higher clinical performance in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules.
Keywords: Pulmonary Nodules; Neuron-specific Enolase; Cytokeratin 19 Fragment; CT Imaging

肺癌是全球第二大常见肿瘤,也是癌症相关死亡的主要原因。据统计,2020年全球约180万人死于肺癌,占有癌症死亡总数的18%^[1]。肺癌死亡率高的本质原因是疾病诊断较晚,肺癌早期多无症状或较为隐匿,容易与肺部良性疾病症状混淆,错过了最佳治疗时机^[2]。目前,肺癌的临床检测主要采用低剂量螺旋CT(low-dose computed tomography, LDCT)。随着LDCT的普及,肺部结节的检出率急剧上升,然而,仅使用LDCT很难区分恶性结节和良性结节。根据国家肺筛查临床试验(national lung screening trial, NLST)数据,LDCT的假阳性率达到96.4%,这可能会导致不必要的治疗^[3]。目前,临床上通过支气管镜检、CT引导下的经皮或开放性外科手术获得的肺组织活检,通过组织病理学鉴别肺结节的良恶性。然而,这些方法均为侵入性的,具有较高的风险,且价格昂贵。已有多项研究聚焦于肺结节的良恶性鉴别,包括基于CT影像特征的评估系统^[4-5],超声扫描^[6],特定基因的表现遗传性变化^[7-8],以及多组学联合检测^[9]等,但这些方法在区分肺结节良恶性中各有缺陷,不适合在临床上推广。因此,本研究旨在通过分析良恶性肺结节患者的血清肿瘤标志物与CT影像特征的差异,以探究廉价的、适合临床普及的检测方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析在我院经病理检查确诊的肺结节患者396例,其中良性结节患者181例,恶性结节患者215例。良性结节患者平均年龄为(55.79±11.89)岁,男性占41.99%,52.49%患者有吸烟史;恶性结节患者平均年龄为(62.27±9.93)岁,男性占57.21%,71.63%患者有吸烟史。恶性结节的癌症分期依次为: I+II期118例(54.88%); III期55例(25.58%); IV期42例(19.54%)(表1)。

1.2 方法和仪器

1.2.1 CT影像检测 使用美国GE公司牌的64排螺旋CT扫描仪进行检测,参数参考:电压(100~110kV)、电流(20~30mA)、层厚(5mm),层间距(5mm)、转速(0.5s/r)、螺距(1:1),重建层厚(1mm)。仪器自动指示患者深吸气后屏气,扫描范围从肺尖至肋膈角水平。图像信号经过AI辅助检测软件进行自动识别并分析结节影像学特征。
1.2.2 血清NSE和CYFRA21-1水平检测 采集患者空腹静脉血3~5mL,室温静置20min,2500r/min离心10min,分离出血清后于-20℃保存待测。采用罗氏诊断生产的cobas 8000 e801型全自动化学发光免疫分析系统检测血清CYFRA21-1和NSE水平,所有检测均按照试剂盒说明书的标准进行。肿瘤标志物的正常参考值范围分别是: NSE<25.00 ng/mL; CYFRA21-1<3.3ng/mL。
1.2.3 血清肿瘤标志物联合CT影像诊断的判断标准 CT检查结果恶性或肿瘤标志物中任一一项为阳性即判定为恶性。

1.3 统计方法 数据处理采用IBM SPSS 22.0软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验。计数资料采用(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。受试者工作曲线(ROC)用于分析各检测指标在肺结节良恶性诊断中的效能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

【第一作者】孙爱文,男,主管检验师,主要研究方向:临床检验。E-mail: saw7000238704@163.com
【通讯作者】王志坚,男,主治医师,主要研究方向:肺部疾病诊断和治疗。E-mail: 1121259704@qq.com

2 结 果

2.1 临床特征和影像学特征 肺良性结节直径 $14.37\pm 6.34\text{mm}$ ，恶性结节直径 $19.26\pm 6.89\text{mm}$ ，两组之间差异具有统计学意义($P<0.001$)；恶性结节多为混合磨玻璃结节，分叶征(61.86%)和毛刺征(45.12%)的发生率明显高于良性结节($P<0.001$)；患者良性结节的钙化结节占12.15%，恶性均为非钙化结节，两组之间差异具有统计学意义($P<0.001$)。详情见表1。通过对AI辅助诊断系统的图像观察，结合三维重建和多平面重建等技术，当出现分叶征、毛刺征和胸膜内陷征时，判断为恶性。

2.2 血清学表达 NSE和CYFRA21-1水平在不同肿瘤分期中存在差异。与I期患者相比，III期和IV期患者血清NSE和CYFRA21-1水平显著提高，差异均具统计学意义($P=0.000$)(图1A和图1B)。肺

恶性结节患者的NSE和CYFRA21-1水平显著高于肺良性结节患者($P<0.05$)(图1C和图1D)。

2.3 ROC分析临床诊断性能 采用ROC分析评估血清肿瘤标志物CYFRA21-1、NSE及其联合CT影像对肺结节诊断的临床性能，如图2所示。肿瘤标志物NSE、CYFRA21-1可用于区分肺良、恶性结节的诊断，与CT影像联合检测用于诊断肺结节性质的准确性明显提高。

2.4 模型的临床性能验证 血清肿瘤标志物NSE与CYFRA 21-1联合检测的灵敏度和特异性分别为66.51%和81.77%。NSE、CYFRA21-1+与CT影响联合诊断的灵敏度、特异性分别为78.60%和83.43%，均明显高于NSE、CYFRA 21-1单独检测和二者联合诊断的性能。(表2)

表1 肺良、恶性结节的CT征象比较[(n,%)]

	良性结节(n=181)	恶性结节(n=215)	P值
直径, mm	14.37 ± 6.34	19.26 ± 6.89	<0.001
磨玻璃或混合密度	76, 41.99%	190, 88.37%	<0.001
分叶征	61, 33.70%	133, 61.86%	<0.001
毛刺征	22, 12.15%	97, 45.12%	<0.001
胸膜内陷征	12, 6.63%	106, 49.30%	<0.001
支气管空气征	1, 0.55%	4, 1.86%	0.381 [*]
支气管截断征	15, 8.29%	22, 10.23%	0.508
钙化	22, 12.15%	0, 0.00%	<0.001 [*]

注：^{*}采用Fisher精确概率法。

表2 CT、肿瘤标志物及其联合诊断的临床性能[%]

	灵敏度	特异性	准确度	阳性预测值	阴性预测值
NSE	56.28	80.11	67.17	77.07	60.67
CYFRA 21-1	68.37	78.45	72.98	79.03	67.62
NSE+CYFRA 21-1	66.51	81.77	73.48	81.25	67.27
NSE+CYFRA 21-1+CT	78.60	83.43	80.81	84.92	76.65

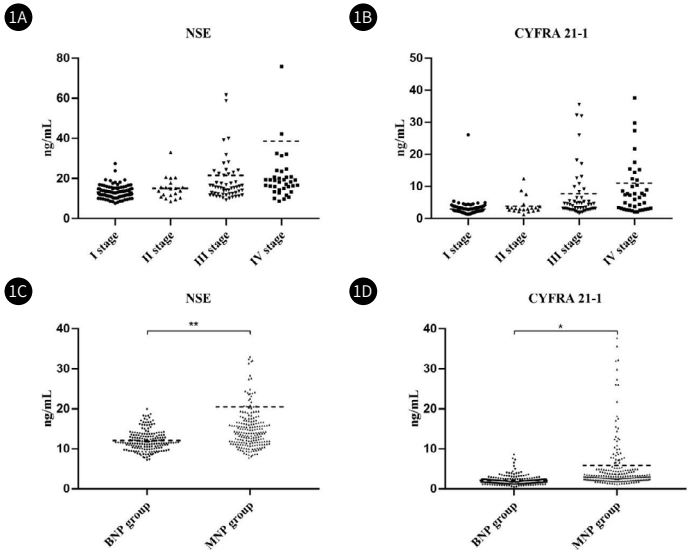


图1A-图1D 肺良、恶性结节患者的血清肿瘤标志物水平比较

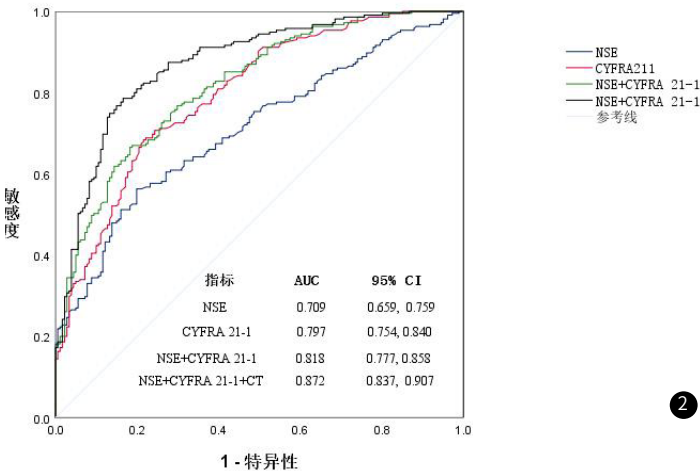


图2 肺结节良、恶性诊断性能的ROC曲线分析

3 讨论

胸部CT是目前肺癌筛查最有效的方式,对早期肺癌检出率为0.37%,高危人群中肺癌的检出率为0.64%,普通人群终肺癌的检出率为0.26%^[10]。肺癌早期患者的临床症状不明显,但其CT影像学如肺结节大小、形态等具有一定的性质特征^[11]。良性肺结节多表现为轮廓清晰、边缘光滑且完整等^[12]。恶性结节多为混合磨玻璃结节,且界面模糊程度、毛刺征、分叶征等的发生比例显著高于良性结节^[13]。本研究同样发现恶性肺结节的直径较大,且混合磨玻璃结节、分叶征、毛刺征的发生率较高,钙化发生于良性肺结节中,与相关研究结果一致。

血清肿瘤标志物作为一种常见的无创诊断标准物,在临床上一直备受关注。NSE是烯醇化酶的一种同工酶,在脑组织细胞的活性最高,与神经内分泌组织起源的肿瘤相关,尤其对小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)的辅助诊断、疗效评估及复发监测等具有重要的临床价值^[14-15]。CYFRA21-1作为细胞角蛋白19的一个片段,在肺组织中大量存在。当细胞癌变时,大量CYFRA21-1被释放到血液中,因此其含量与肿瘤大小,淋巴结状态 and 疾病的阶段密切相关^[16-17]。血清肿瘤标志物NSE和CYFRA21-1常用于肺癌的辅助诊断,但在肺结节良、恶性鉴别中的研究较少。Li X等人通过对比良、恶性肺结节患者的临床和CT影像特征以及血清标记物,建立的恶性肺结节的预测模型^[18],揭示了CT影像特征与血清肿瘤标记物在肺结节良、恶性鉴别中的作用。荆利民等人^[19]选取同期接受治疗的肺结节患者与健康人群,肿瘤标志物和三组容积CT剂量指数,发现在肺结节诊断过程中,低剂量CT两盒血清肿瘤标志物可显著提高阳性检出率。近期研究发现,基于Logistic回归分析的CT人工智能技术与肿瘤标志物联合诊断模型,可显著提高恶性肺结节诊断的有效性^[20]。本研究发现,血清肿瘤标志物NSE和CYFRA21-1对肺结节的、恶性鉴别具有较好的一致性,并且与CT影像联合诊断的性能进一步提高,与相关研究结果一致。

本研究具有一定的局限性。CEA是一种存在于癌胚细胞表面的糖蛋白,其表达水平异常可作为预测肺部癌变的肿瘤标志物^[21-22]。CEA同样在区分肺良、恶性诊断中发挥重要作用^[18,20]。然而,本研究中符合入组标准的患者大多数缺少血清肿瘤标志物CEA的检测数据,因此未将其纳入评估肺结节良、恶性鉴别研究的指标中。

综上所述,良、恶性肺结节患者的CT影像特征以及血清NSE和CYFRA21-1水平存在显著差异,且血清肿瘤标志物与CT联合诊断可有效提高肺结节良、恶性鉴别的特异性和灵敏度,为临床提供诊断价值。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [2] Ruiz-Cordero R, Devine W P. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer[J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13(1): 17-33.
- [3] The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 395-409.
- [4] 张莹, 王正通, 纪凤颖. CT影像组学在肺结节诊断中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 029(19): 3503-3506.
- [5] 刘海玲, 陈国萍, 陶景山, 等. CT薄层影像特征制定的肺结节分级评估系统区分良恶性肺结节的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1): 5.

- [6] Roshankhah R, Blackwell J, Ali MH, et al. Detecting pulmonary nodules by using ultrasound multiple scattering[J]. J Acoust Soc Am, 2021, 150(6): 4095.
- [7] Li L, Ye Z, Yang S, et al. Diagnosis of pulmonary nodules by DNA methylation analysis in bronchoalveolar lavage fluids[J]. Clin Epigenetics, 2021, 13(1): 185.
- [8] Liang W, Chen Z, Li C, et al. Accurate diagnosis of pulmonary nodules using a noninvasive DNA methylation test[J]. J Clin Invest, 2021, 131(10).
- [9] Liu QX, Zhou D, Han TC, et al. A noninvasive multianalytical approach for lung cancer diagnosis of patients with pulmonary nodules[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(13): 2100104.
- [10] 聂国军. CT肺小结节分析在早期肺癌筛查中的应用价值[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(7): 2.
- [11] 邢倩, 张晓东, 王霄英. 基于胸部CT影像组学的肺结节影像学性质判断[J]. 放射学实践, 2020(3): 6.
- [12] 余璐, 桂丹. 136例肺结节患者CT诊断的回顾性分析及Lung-RADS分级的诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(9): 4.
- [13] 丁军明, 孙毅, 丁继海. 肺部磨玻璃结节的高分辨率CT征象对结节良恶性的鉴别诊断准确性探讨[J]. 现代医用影像学, 2022(3): 31.
- [14] Wu XY, Hu YB, Li HJ, et al. Diagnostic and therapeutic value of progastrin-releasing peptide on small-cell lung cancer: a single-center experience in China[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4328-4334.
- [15] Wang C, Jin S, Xu S, et al. The combination of pretreatment prognostic nutritional index and neuron-specific enolase enhances prognosis predicting value of small cell lung cancer[J]. Clin Respir J, 2021, 15(3): 264-271.
- [16] Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 74.
- [17] Tang J, Ge QM, Huang R, et al. Clinical significance of CYFRA21-1, AFP, CA-153, CEA, and CA-199 in the diagnosis of lung cancer ocular metastasis in hypertension population[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 670594.
- [18] Li X, Zhang Q, Jin X, et al. Combining serum miRNAs, CEA, and CYFRA21-1 with imaging and clinical features to distinguish benign and malignant pulmonary nodules: a pilot study: Xianfeng Li et al.: Combining biomarker, imaging, and clinical features to distinguish pulmonary nodules[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 107.
- [19] 荆利民, 李东, 李振强, 等. 低剂量CT联合血清肿瘤标志物诊断肺结节的临床价值[J]. 医学影像学杂志, 2019(3): 4.
- [20] 范光明. 基于Logistic回归分析构建恶性肺结节CT人工智能技术和肿瘤标志物的预测模型[J]. 中国医疗设备, 2023, 38(1): 71-76.
- [21] Dal Bello MG, Filiberti RA, Alama A, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 74.
- [22] Yang Q, Zhang P, Wu R, et al. Identifying the best marker combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for lung cancer screening by combining ROC Curve and logistic regression analyses: is it feasible[J]. Dis Markers, 2018, 2018: 2082840.

(收稿日期: 2023-07-07)

(校对编辑: 谢诗婷)