

甲状腺激素与 N 末端脑钠肽前体对非小细胞肺癌的诊断价值

王长江, 许卫国[△]

(上海市宝山区仁和医院检验科, 上海 200431)

摘要:目的 探讨甲状腺激素与 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平在非小细胞肺癌(NSCLC)患者体内的变化及其临床意义。方法 选取 150 例经组织病理学确诊的初诊 NSCLC 患者(观察组)、80 例其他癌症初诊患者(其他癌症对照组)和 45 例体检健康志愿者(健康对照组)进行研究。所有受试者空腹采集静脉血,离心后取上清液进行甲状腺激素和 NT-proBNP 水平的检测,分析各指标在各组的差异。采用 Pearson 相关性分析进行甲状腺激素与 NT-proBNP 水平在 NSCLC 患者中的相关性研究。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析甲状腺激素与 NT-proBNP 水平对 NSCLC 患者临床分期和转移情况的诊断价值。结果 观察组患者游离 T3(FT3)、游离 T4(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)水平明显低于其他癌症对照组和健康对照组,观察组 NT-proBNP 水平显著高于其他癌症对照组和健康对照组,其他癌症对照组 TT3 水平较健康对照组低($P < 0.05$)。观察组 I~II 期和肿瘤无转移患者 FT3、FT4、TT3 水平明显高于 III~IV 期和肿瘤有转移者,而 NT-proBNP 水平呈相反趋势($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,FT3、FT4、TT3 与 NT-proBNP 水平呈负相关($r = -0.21, -0.163, -0.183$, 均 $P < 0.05$)。FT3、FT4、TT3、NT-proBNP 对 NSCLC 患者 I~II 期和 III~IV 期临床分期诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.831、0.813、0.713 和 0.786,灵敏度分别为 75.4%、70.2%、73.7%和 63.2%,特异度分别为 82.5%、80.7%、63.1%和 84.2%。FT3、FT4、TT3、NT-proBNP 对 NSCLC 患者转移情况诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.896、0.714、0.628 和 0.742,灵敏度分别为 80.6%、61.1%、72.2%和 63.9%,特异度分别为 88.9%、76.4%、79.3%和 86.1%。结论 NSCLC 患者体内血浆 FT3、FT4、TT3 水平降低,NT-proBNP 水平升高,且与疾病的临床分期和转移情况密切相关。FT3、FT4、TT3 水平与 NT-proBNP 水平间呈负相关,甲状腺激素和 NT-proBNP 水平对 NSCLC 患者临床分期和肿瘤转移情况均具有一定的灵敏度和特异度。

关键词:非小细胞肺癌; 甲状腺激素; N 末端脑钠肽前体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.014

中图法分类号:R734.2,Q572

文章编号:1673-4130(2019)17-2107-04

文献标识码:A

Diagnostic value of thyroid hormone and N-terminal pro brain natriuretic peptide in non-small cell lung cancerWANG Changjiang, XU Weiguo[△]*(Department of Clinical Laboratory, Renhe Hospital of Baoshan District, Shanghai 200431, China)*

Abstract: Objective To investigate the changes of thyroid hormones and N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients and their clinical significance. **Methods** A total of 150 newly diagnosed NSCLC patients (experimental group), 80 other cancer patients (other cancer control group) and 45 healthy volunteers (healthy control group) were selected to study. After centrifugation, the levels of thyroid hormone and NT-proBNP were detected in the supernatant of venous blood collected from all subjects on an empty stomach, and the differences of each index in each group were analyzed. Pearson correlation analysis was used to study the correlation between thyroid hormone and NT-proBNP level in NSCLC patients. The ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of thyroid hormone and NT-proBNP levels in clinical staging and metastasis of NSCLC patients. **Results** The levels of FT3, FT4 and TT3 in experimental group were significantly lower than those in other cancer control group and healthy control group, the levels of NT-proBNP in experimental group were significantly higher than those in other cancer control group and control group, the levels of TT3 in other cancer control group were significantly low-

作者简介:王长江,男,主管技师,主要从事肿瘤标志物的临床应用研究。 [△] **通信作者,**E-mail:1009470757@qq.com。

本文引用格式:王长江,许卫国.甲状腺激素与 N 末端脑钠肽前体对非小细胞肺癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2107-2110.

er than those in healthy control group ($P < 0.05$). The levels of FT3, FT4 and TT3 in patients with stage I – II and non-metastasis were significantly lower than those in patients with stage III – IV and metastasis, while the levels of NT-proBNP showed an opposite trend ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that FT3, FT4, TT3 and NT-proBNP levels were negatively correlated ($r = -0.21, -0.163, -0.183$, all $P < 0.05$). ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of FT3, FT4, TT3 and NT-proBNP for stage I – II and stage III – IV clinical stages of NSCLC patients; the AUC values of FT3, FT4, TT3 and NT-proBNP were 0.831, 0.813, 0.713 and 0.786, respectively, the sensitivity was 75.4%, 70.2%, 73.7% and 63.2%, and the specificity was 82.5%, 80.7%, 63.1% and 84.2%, respectively. The AUC of FT3, FT4, TT3 and NT-proBNP in diagnosis of metastasis in NSCLC patients were 0.896, 0.714, 0.628 and 0.742, respectively, the sensitivity was 80.6%, 61.1%, 72.2% and 63.9%, and the specificity was 88.9%, 76.4%, 79.3% and 86.1%, respectively. **Conclusion** The decrease of plasma FT3, FT4, TT3 levels and the increase of NT-proBNP levels are closely related to the clinical stage and metastasis of NSCLC. There is a negative correlation between the levels of FT3, FT4 and TT3 and NT-proBNP levels, and the levels of thyroid hormone and NT-proBNP are sensitive and specific to the clinical stage and metastasis of NSCLC patients, which imply that thyroid hormones and NT-proBNP may play an interaction in the progression of NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; thyroid hormones; N-terminal brain natriuretic peptide precursor

肺癌是全球肿瘤相关疾病中病死率较高的一种临床常见恶性肿瘤,是世界范围内的重大公共卫生问题^[1]。肺癌可根据组织病理类型分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)两类,其中,NSCLC约占肺癌类型的85%,其临床表现包括肺部症状和非肺部症状,常可伴随着异源性激素的分泌^[2-3]。有研究表明,NSCLC患者机体甲状腺激素水平显著改变,且与临床病理分期存在密切关系,监测其变化可作为评估患者病情变化的参考^[4]。近年来,有研究指出,血清N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)在肺癌患者体内存在水平的改变^[5],但目前国内外关于NT-proBNP与NSCLC的研究报道较少。本文旨在探讨甲状腺激素与NT-proBNP水平在NSCLC患者体内的变化及其临床意义,以为临床NSCLC病情变化的监测提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年1月本院收治的150例经组织病理学确诊的初诊NSCLC患者作为观察组,其中男96例,女54例,年龄47~74岁,平均(65.23±9.71)岁。根据病理组织结果,腺癌91例,鳞癌57例,腺鳞癌2例;根据分化程度,高分化癌38例,中分化癌42例,低分化癌70例;根据肺癌TNM分期标准^[6],I期15例,II期42例,III期78例,IV期15例;根据肿瘤转移情况,有转移患者78例,无转移患者72例。选取同时期收治的80例经组织病理学确诊的其他癌症初诊患者作为其他癌症对照组,其中男52例,女28例,年龄46~72岁,平均(64.67±9.83)岁。其他癌症对照组中,胃癌20例,肝癌15例,肠道肿瘤14例,乳腺癌12例,食管癌8

例,宫颈癌4例,胰腺癌2例,肾癌1例,前列腺癌1例。另选取同期本院体检健康志愿者45例作为健康对照组,其中男30例,女15例,年龄46~73岁,平均(68.11±6.26)岁。3组研究对象在年龄、性别、吸烟史和基础疾病等临床基线资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准同意。纳入标准:(1)年龄>45岁;(2)研究对象知情同意并签署知情同意书;(3)临床资料完整。排除标准:(1)年龄≥75岁者;(2)体质指数(BMI)≥30者;(3)有冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、心房颤动、肾脏衰竭、高肌钙蛋白血症等心脏疾病者;(4)有慢性阻塞性肺疾病者;(5)有全身免疫系统疾病和血栓性疾病者;(6)近期有服用碘剂、奈西立肽等影响甲状腺激素和NT-proBNP检测药物者;(7)健康对照组既往患有或现患有甲状腺疾病者。

1.2 方法 所有研究对象均于清晨空腹采集静脉血5 mL,4 000 r/min离心10 min,排除脂浊、溶血标本,取上清进行甲状腺激素和NT-proBNP检测。甲状腺激素包括总甲状腺素(TT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离T3(FT3)、游离T4(FT4)和促甲状腺激素(TSH),检测使用美国贝克曼库尔特DXI 800全自动化学发光分析仪及其配套试剂。NT-proBNP采用免疫荧光法进行测定,试剂盒购自瑞莱生物工程有限公司。比较3组及观察组不同分化程度、不同TNM分期患者甲状腺激素和NT-proBNP水平的不同。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。采用Pearson相关性分析进行甲状腺激素与NT-proBNP水平在NSCLC患者中的相关性研究。绘制受试者工

作特征曲线(ROC 曲线)分析甲状腺激素与 NT-proBNP 水平对 NSCLC 患者临床分期和转移情况的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组甲状腺激素和 NT-proBNP 水平的比较
观察组患者 FT3、FT4、TT3 水平明显低于其他癌症对照组和健康对照组,观察组患者 NT-proBNP 水平显著高于其他癌症对照组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他癌症对照组 TT3 水平较健康对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$);3 组患者 TT4 和 TSH 水平比较,差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表 1。

2.2 观察组甲状腺激素、NT-proBNP 水平与 NSCLC 分化程度、临床分期、转移情况的关系
观察组 I ~ II 期和肿瘤无转移患者 FT3、FT4、TT3 水平明显高于 III ~ IV 期和肿瘤有转移者,而 NT-proBNP 水平呈相反趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TT4 和 TSH 水平在 NSCLC 分化程度、临床分期、转移情况各亚组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);甲状腺激素和 NT-proBNP 水平与肿瘤分化程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组甲状腺激素和 NT-proBNP 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	TSH(μ U/mL)	NT-proBNP(pg/mL)
观察组	150	2.54 \pm 0.51	12.21 \pm 6.32	1.51 \pm 0.70	117.58 \pm 36.72	2.80 \pm 1.29	128.27 \pm 49.64
其他癌症对照组	80	4.12 \pm 0.89*	16.55 \pm 10.45*	2.28 \pm 0.39*	120.05 \pm 33.94	2.79 \pm 1.32	55.41 \pm 17.24*
健康对照组	45	4.32 \pm 1.02*	18.07 \pm 12.13*	2.71 \pm 0.40*▲	119.79 \pm 34.61	2.81 \pm 1.21	52.72 \pm 18.11*

注:与观察组比较,* $P < 0.05$;与其他癌症对照组比较,▲ $P < 0.05$

表 2 观察组甲状腺激素、NT-proBNP 水平与 NSCLC 分化程度、临床分期、转移情况的关系($\bar{x} \pm s$)

临床特征	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	TSH(μ U/mL)	NT-proBNP(pg/mL)
分化程度							
低分化	70	2.35 \pm 0.68	13.02 \pm 4.27	1.39 \pm 0.31	115.47 \pm 40.72	2.65 \pm 1.41	127.16 \pm 59.65
中、高分化	80	2.11 \pm 0.76	12.69 \pm 6.12	1.50 \pm 0.66	120.55 \pm 39.98	2.96 \pm 0.93	130.75 \pm 54.04
临床分期							
I ~ II 期	57	2.92 \pm 0.69	12.35 \pm 7.51	1.54 \pm 0.25	118.47 \pm 45.29	2.78 \pm 1.30	92.12 \pm 22.47
III ~ IV 期	93	2.07 \pm 0.45*	9.53 \pm 4.75*	1.22 \pm 0.41*	116.75 \pm 42.48	2.81 \pm 1.37	137.59 \pm 50.76*
转移情况							
有转移	78	2.12 \pm 0.51	8.76 \pm 5.67	1.31 \pm 0.45	116.81 \pm 43.19	2.81 \pm 1.38	138.48 \pm 60.69
无转移	72	2.95 \pm 0.52▲	11.46 \pm 8.46▲	1.58 \pm 0.47▲	118.24 \pm 44.91	2.78 \pm 1.32	90.46 \pm 30.71▲

注:与 I ~ II 期相比较,* $P < 0.05$;与有转移相比较,▲ $P < 0.05$

2.3 甲状腺激素与 NT-proBNP 水平在 NSCLC 患者中的相关性分析
由 2.1 和 2.2 结果可知,甲状腺激素在各组间比较中差异有统计学意义的指标是

FT3、FT4、TT3, Pearson 相关性分析显示, FT3、FT4、TT3 与 NT-proBNP 水平呈负相关($r = -0.21$ 、 -0.163 和 -0.183 , $P < 0.05$)。见图 1。

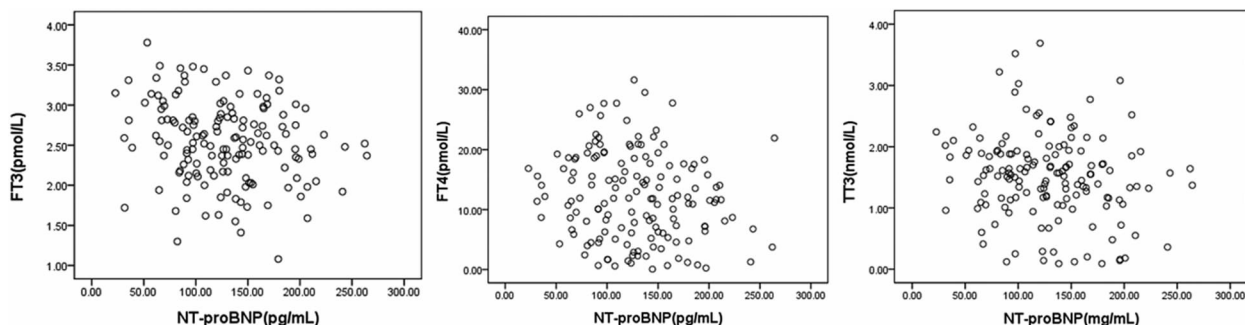


图 1 甲状腺激素与 NT-proBNP 水平在 NSCLC 患者中的相关性分析散点图

2.4 甲状腺激素与 NT-proBNP 水平对 NSCLC 患

者临床分期和转移情况的诊断价值 FT3、FT4、

TT3、NT-proBNP 对 NSCLC 患者 I ~ II 期和 III ~ IV 期临床分期诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.831、0.813、0.713 和 0.786, 灵敏度分别为 75.4%、70.2%、73.7% 和 63.2%, 特异度分别为 82.5%、80.7%、63.1% 和 84.2%。FT3、FT4、TT3、NT-

proBNP 对 NSCLC 患者转移情况诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.896、0.714、0.628 和 0.742, 灵敏度分别为 80.6%、61.1%、72.2% 和 63.9%, 特异度分别为 88.9%、76.4%、79.3% 和 86.1%, 见表 3 和图 2、3。

表 3 甲状腺激素、NT-proBNP 水平对 NSCLC 患者临床分期和转移情况的诊断价值

参数	曲线下面积	P	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
临床分期					
FT3(pm/L)	0.831	<0.01	2.47	75.4	82.5
FT4(pm/L)	0.813	<0.01	10.65	70.2	80.7
TT3(nmol/L)	0.713	<0.01	1.37	73.7	63.1
NT-proBNP(pg/mL)	0.786	<0.01	122.22	63.2	84.2
转移情况					
FT3(pm/L)	0.896	<0.01	2.55	80.6	88.9
FT4(pm/L)	0.714	<0.01	10.55	61.1	76.4
TT3(nmol/L)	0.628	<0.01	1.30	72.2	79.3
NT-proBNP(pg/mL)	0.742	<0.01	121.00	63.9	86.1

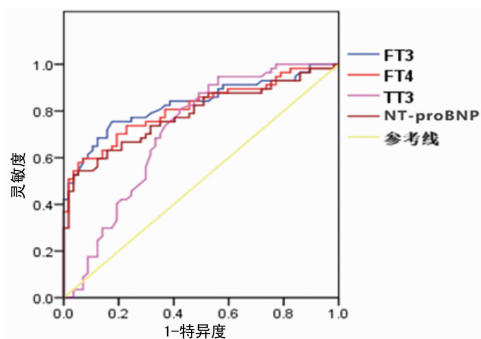


图 2 FT3、FT4、TT3、NT-proBNP 对 NSCLC 患者临床分期的诊断 ROC 曲线

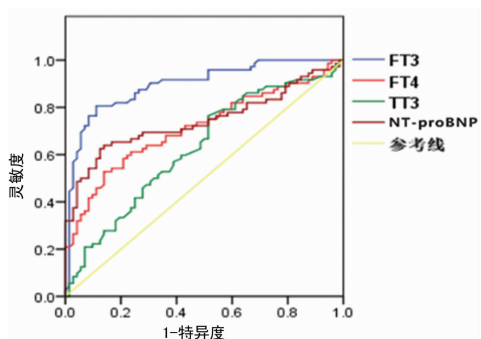


图 3 FT3、FT4、TT3、NT-proBNP 对 NSCLC 患者转移情况的诊断 ROC 曲线

3 讨论

肺癌是全世界发病率和病死率最高的常见恶性肿瘤,且其发病呈逐年升高趋势,给人类健康带来了极大的威胁。NSCLC 在肺癌中的占比约为 80%,其发病早期常无明显症状,约 85% 的患者确诊时已为中晚期阶段。目前,肺癌的临床治疗效果尚不理想^[7-8]。

因此,寻找肺癌的早期诊断和判断是否转移的实验室生物学指标具有重要临床意义。有研究报道,肺癌可导致非甲状腺疾病患者机体甲状腺水平的改变以及肿瘤细胞分泌如利钠肽、NT-proBNP 等活性的多肽类物质^[9-10],且近年来国内外有少量研究报道 NSCLC 患者体内伴随着甲状腺激素和 NT-proBNP 水平改变,故本研究探索 NSCLC 患者甲状腺激素和 NT-proBNP 水平的变化及相关性研究。

甲状腺激素主要包括 TT4、TT3、FT3、FT4 和 TSH。目前研究表明,甲状腺激素在 NSCLC 的发生、发展及治疗前后有变化,但其研究大多处于甲状腺激素与 NSCLC 肿瘤分化程度、临床病理分期及治疗前后变化层面上^[4],甲状腺激素与 NSCLC 肿瘤转移情况的相关报道甚少。MOUSA 等^[11]研究认为,甲状腺激素可通过下调基质金属蛋白酶基因、血管生成支持基因和酪氨酸激酶受体(EGFR/ERBB2)基因等多种基因的表达,从而抑制肿瘤的转移。本文在排除影响甲状腺激素结果的其他疾病和药物的前提下,研究 NSCLC 患者血浆甲状腺激素水平的变化及其临床意义。研究结果显示,观察组患者 FT3、FT4、TT3 水平明显低于其他癌症对照组和健康对照组, I ~ II 期和肿瘤无转移患者 FT3、FT4、TT3 水平明显高于 III ~ IV 期和肿瘤有转移者。这与徐春华等^[12]的研究结果一致,且本研究报道了甲状腺激素水平在 NSCLC 肿瘤转移患者中的变化。这种结果的变化可能与甲状腺激素的合成减少、5'-脱碘酶活性的降低和甲状腺激素受体抑制物活性增加等原因相关。

NT-proBNP 是一种具有利尿、舒张血管和排钠作用的多肽蛋白,是脑钠肽(BNP)在内切酶作用下裂解产生的无活性 N-末端片段,与 BNP 相比较,其半衰期更长,代谢更稳定,常用于心力衰竭的诊治和病情评估。近年来,有少数研究报道脑钠肽与肺癌之间存在密切关系。NOJIRI 等^[13]评估了肺癌患者术后并发症与术前 BNP 水平之间的关系,研究结果显示 BNP 水平与肺癌患者术后并发症发生率呈正相关,表明 BNP 水平对肺癌术后并发症危险度分级具有临床应用价值。MASAGO 等^[14]探讨了 NSCLC 患者血浆 BNP 水平与临床病理因素的关系,检测各临床变量与血浆 BNP 单变量的关系,结果发现血浆 BNP 与肿瘤的发生呈负相关,有转移的晚期 NSCLC 患者血浆 BNP 水平降低,提示 BNP 降低与晚期 NSCLC 远处转移的可能性。国内曹洪丽^[15]研究发现,NSCLC 患者血清 NT-proBNP 水平升高,且随着治疗效果的好转,其水平可呈下降趋势。NT-proBNP 水平可在多种疾病中有变化,本研究在排除已知影响 NT-proBNP 检测的基础上,探讨其在 NSCLC 中的变化,结果表明,观察组 NT-proBNP 水平显著高于其他癌症对照组和健康对照组,Ⅰ~Ⅱ期和肿瘤无转移患者 FT3、FT4、TT3 水平明显高于Ⅲ~Ⅳ期和肿瘤有转移者,此研究结果与曹洪丽^[15]的研究结果相似,但与 MASAGO 等^[14]的研究结果存在一定的差异,分析其原因可能与试验的分组设计有所差别有关。

本研究结果显示,FT3、FT4、TT3 与 NT-proBNP 水平呈负相关,表明二者间可能存在某种分子机制,有待进一步的研究。本研究结果还显示,FT3、FT4、TT3 与 NT-proBNP 对 NSCLC 患者Ⅰ~Ⅱ期和Ⅲ~Ⅳ期临床分期诊断具有较高的灵敏度和特异度,表明 FT3、FT4、TT3 和 NT-proBNP 对 NSCLC 临床分期和肿瘤转移的诊断具有一定的临床应用价值。

4 结 论

NSCLC 患者体内血浆 FT3、FT4、TT3 水平降低,NT-proBNP 水平升高,并与疾病的临床分期和转移情况密切相关。FT3、FT4、TT3 水平与 NT-proBNP 水平间呈负相关,且甲状腺激素和 NT-proBNP 水平对 NSCLC 患者临床分期和肿瘤转移情况均具有一定的灵敏度和特异度,故二者可能在 NSCLC 疾病的进展中起着相互作用。

参考文献

[1] POLANSKI J, JANKOWSKA-POLANSKA B, ROSINCZUK J, et al. Quality of life of patients with lung cancer

[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 29(9):1023-1028.

[2] EFTHYMIU C, SPYRATOS D, KONTAKIOTIS T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer[J]. *Hormones (Athens)*, 2018, 17(3):351-358.

[3] ZHENG H, ZHAN Y, LIU S, et al. The roles of tumor-derived exosomes in non-small cell lung cancer and their clinical implications[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):226.

[4] 原春玲, 梁嵘, 林燕, 等. 非小细胞肺癌患者甲状腺激素水平与临床分期的相关性[J]. *中国癌症防治杂志*, 2015, 7(5):347-350.

[5] 王彦, 钟利英. 肺癌围术期感染因子和 N 末端脑钠肽前体血清水平动态变化[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(5):625-627.

[6] LIM W, RIDGE C A, NICHOLSON A G, et al. The 8(th) lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8(7):709-718.

[7] 娄婷婷, 刘瑜新, 安继红, 等. 切除修复交叉互补基因 2 与非小细胞肺癌铂类化疗灵敏度的研究进展[J]. *重庆医学*, 2018, 47(3):412-415.

[8] 何燕燕. 晚期非小细胞肺癌不同转移器官的特征和预后及基于基因和肿瘤转移负荷的 M 分期建议[D]. 广州:南方医科大学, 2014.

[9] 薛荣梅, 葛伟. 肺癌患者血清甲状腺激素的变化及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(8):1081-1083.

[10] OTSUKA T, NOJIRI T, MINAMI S, et al. Evaluation of natriuretic peptide in non-small cell lung cancer patients treated with bevacizumab together with carboplatin-paclitaxel: a prospective study[J]. *Anticancer Res*, 2017, 7(7):3505-3512.

[11] MOUSA S A, GLINSKY G V, LIN H Y, et al. Contributions of thyroid hormone to cancer metastasis[J]. *Bio-medicines*, 2018, 6(3):E89.

[12] 徐春华, 于力克. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清甲状腺激素水平变化及临床意义[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(5):465-467.

[13] NOJIRI T, INOUE M, SHINTANI Y, et al. B-type natriuretic peptide-guided risk assessment for postoperative complications in lung cancer surgery[J]. *World J Surg*, 2015, 39(5):1092-1098.

[14] MASAGO K, FUJITA S, TOGASHI Y, et al. Association between brain natriuretic peptide and distant metastases in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(2):253-256.

[15] 曹洪丽. 肺癌患者血清 NT-proBNP 水平变化及其在肺癌分型中的意义[J]. *山东医药*, 2014, 54(42):74-76.