

and prognosis of pancreatic adenocarcinoma [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2021, 12(8): e00395.

[19] BENGS S, BECKER E, BUSENHART P, et al. β -integrin serves as a novel serum tumor marker for colorectal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 145(3): 678-685.

[20] LI Z, SUN Y, XU J, et al. Integrin- β 6 serves as a potential prognostic serum biomarker for gastric cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 770997.

(收稿日期: 2022-12-02 修回日期: 2023-03-28)

• 短篇论著 •

CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 在肺癌诊断、分型、分期和治疗中的综合应用*

余立峰¹, 魏修奇², 王 晖^{3△}

1. 湖北民族大学科技学院, 湖北恩施 445000; 2 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心检验科, 湖北武汉 430020; 3 华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科, 湖北武汉 430022

摘 要:目的 探讨癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)在肺癌诊断、分型、分期和治疗中的应用价值。方法 将 132 例肺癌患者和 220 例体检健康者纳入研究, 分别作为肺癌组和对照组。将患者依据诊断、分型、分期和治疗方式的不同进行分组, 对肿瘤标志物的差异进行比较。结果 与对照组比较, 肺癌组 CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 水平显著增高($P < 0.001$)。联合 4 项肿瘤标志物诊断肺癌的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)为 0.978。CYFRA21-1 在 T₃~T₄ 期患者中的水平高于 T₁~T₂ 期患者($P < 0.05$), CEA 在 M₁ 期患者中的水平高于 M₀ 期患者($P < 0.05$); CEA、NSE 均在小细胞肺癌患者中水平最高($P < 0.05$), SCC 在鳞癌患者中水平最高($P < 0.05$); 化疗后患者 NSE 和 CYFRA21-1 水平显著降低($P < 0.05$)。结论 CEA 适用于健康筛查、小细胞肺癌的辅助分型和转移预警, CYFRA21-1 适用于肺癌的早期诊断、辅助 TNM 分期和化疗疗效监测, SCC 适用于健康筛查和肺鳞癌辅助诊断, NSE 适用于健康筛查、小细胞肺癌辅助诊断和化疗疗效监测。4 项肿瘤标志物联合检测可以有效地用于肺癌的早期诊断。

关键词:癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 细胞角蛋白 19 片段; 鳞状细胞癌抗原; 疗效监测
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.022 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2023)13-1641-05 **文献标志码:**A

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 其发病率近年来呈上升趋势^[1]。由于肺癌的早期症状不明显, 大部分患者发现时已经到了中晚期, 后续治疗的疗效和预后往往较差, 病死率高。早期诊断和准确的病理分型对于提高肺癌患者的生存率具有重要意义^[2]。肿瘤标志物是一类特征性存在于恶性肿瘤细胞, 由恶性肿瘤细胞异常生成, 或因宿主对肿瘤的反应而产生的物质^[3]。肿瘤标志物可以反映肿瘤的发生、发展, 并能监测肿瘤治疗的疗效^[4]。单项的肿瘤标志物在肿瘤诊断中灵敏度和特异度通常较低, 因此在临床上常联合多项肿瘤标志物来进行诊断。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种特异度和灵敏度都比较高的小细胞肺癌标志物。治疗有效时 NSE 浓度逐步下降到正常值, 病情反复时则增加。NSE 亦可应用于神经母细胞瘤治疗状态的监测^[5]。鳞状细胞癌抗原(SCC)主要应用于鳞状细胞癌的动态监测, 以辅助判断病情的进展和治疗效果, 如宫颈癌、肺癌、头颈癌等^[6]。细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)是一类含有 20 种

以上的角质多肽的细胞角蛋白片段, 其纤维溶解度很低, 但是在蛋白质水解酶的作用下会有大量的可溶解的细胞角蛋白 19 片段的碎片进入体内并被排入体液。CYFRA21-1 水平随着肿瘤 TNM 分期的增高而增高^[7-9]。CYFRA21-1 与肿瘤的发生有很大的相关性, 对手术判断与治疗预后效果有一定的参考价值^[10]。癌胚抗原(CEA)是从大肠癌和胚胎中分离而来的类似于人类胚胎抗原的酸性糖蛋白。CEA 是早期肠癌的一种诊断指标, 同时也是一种广泛的肿瘤标记, 对鉴别诊断、监测病情、评价疗效等具有一定的参考价值^[11-13], 经常与其他肿瘤标记物联合应用^[14]。本研究回顾性分析了 CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 在肺癌患者血清中的水平, 并进一步分析了这 4 项肿瘤标志物在肺癌的病理分型、分期和治疗疗效监测中的作用, 旨在为肺癌的诊断与治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2020 年 5 月至 2022 年 5 月于华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心确诊

* 基金项目: 湖北省卫生健康科研基金(WJ2019M158)。
△ 通信作者, E-mail: m18971574342@163.com。

并入院治疗的 132 例肺癌患者纳入研究作为肺癌组,男 97 例,女 35 例,年龄 33~78 岁。纳入标准:(1)初诊肺癌患者;(2)无严重肝、肾、心脏功能不健全等其他基础疾病;(3)年龄 18 岁以上;(4)预计生存期在 4 个月以上。对照组为同期于华中科技大学同济医学院附属协和医院进行体检的健康者 220 例。本研究当阳市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤标志物的检测 CEA、CYFRA21-1 及 SCC 的检测使用美国雅培 I-2000 系列全自动化学发光仪;NSE 采用深圳迈瑞 CL-6000i 全自动化学发光仪进行检测。检测过程中使用的试剂均为原厂配套试剂。所有检测均严格按照相关操作规程执行以确保结果的准确性。

1.2.2 资料收集及分组 通过实验室信息系统及电子病历系统收集受试者的年龄、性别、诊断、肿瘤标志

物检测结果、治疗方案等信息并予以记录。根据收集的资料将肺癌患者按 TNM 分期、肺癌病理类型及治疗方案的不同进行分组,分析对照组和肺癌组及各肺癌患者亚组间肿瘤标志物水平的差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。4 项肿瘤标志物水平呈偏态分布,以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;组间肿瘤标志物水平比较采用非参数秩和检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组样本间比较采用 Kruskal-Wills H 检验;治疗前后的检测结果比较采用配对秩和检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肺癌组与对照组 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较 肺癌组 CEA、CYFRA21-1、SCC)、NSE 的水平均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 在肺癌组与对照组中的水平 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, ng/mL]

| 组别 | <i>n</i> | CEA | CYFRA21-1 | SCC | NSE |
|----------|----------|------------------|------------------|----------------|--------------------|
| 肺癌组 | 132 | 9.07(2.99,32.52) | 4.62(2.98,10.43) | 1.1(0.70,2.03) | 16.06(11.73,23.30) |
| 对照组 | 220 | 1.80(1.30,2.60) | 1.64(1.23,2.13) | 0.9(1.70,1.10) | 12.9(11.20,14.50) |
| <i>P</i> | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 诊断肺癌的效能分析 应用 SPSS 软件以 4 项肿瘤标志物为自变量进行 Logistic 回归,可得出对肺癌的联合预测概率值,用所得的联合预测概率值进行 ROC 分析可得 4 项肿瘤标志物联合诊断肺癌的 AUC 为 0.978,当 $P > 0.36$ 时诊断的灵敏度为 93.0%,特异度为 95.0%。CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 单独及联合诊断肺癌的效能见表 2、图 1。

表 2 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 诊断肺癌的效能

| 项目 | AUC | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-----------|-------|-------------|--------|--------|
| CEA | 0.874 | 3.50 ng/mL | 71.0 | 91.0 |
| CYFRA21-1 | 0.936 | 2.60 ng/mL | 88.0 | 84.5 |
| SCC | 0.622 | 1.55 ng/mL | 34.0 | 94.0 |
| NSE | 0.674 | 15.60 ng/mL | 53.0 | 85.0 |
| 4 项联合 | 0.978 | 0.36* | 93.0 | 95.0 |

注:*表示该项为预测概率值。

2.3 不同病理分型肺癌患者 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较 CEA 在小细胞肺癌中的水平显著高于腺癌和鳞癌($P < 0.05$);SCC 在鳞癌中的水平显著高于腺癌与小细胞肺癌($P < 0.05$);NSE 在小细胞肺癌中的水平显著高于腺癌与鳞癌($P < 0.05$);CYFRA21-1 的水平在三种病理分型的肺癌间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

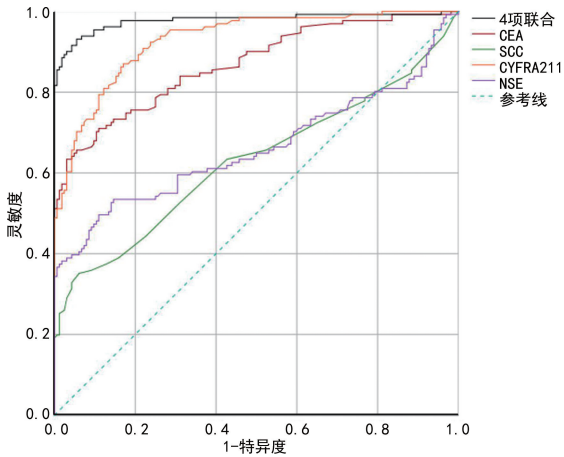


图 1 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 诊断肺癌的 ROC 曲线

2.4 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 在肺癌不同 TNM 分期患者中的水平 CEA 水平在肺癌 M1 期患者中的水平显著高于 M0 期($P < 0.05$),在不同 T 分期和不同 N 分期患者间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CYFRA21-1 在肺癌 T3~T4 期患者中的水平显著高于 T1~T2 期($P < 0.05$),在不同 N 分期和不同 M 分期患者间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);SCC 水平在 3 个分期患者间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);NSE 在 3 个分期的患者间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 在肺癌治疗前后

的水平

2.5.1 CEA 水平比较71 例患者经过治疗后 CEA 的水平有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。其中单独化疗的有 55 例,单独放疗的有 3 例,化疗联合放疗的有 4 例,化疗联合免疫治疗的有 9 例,经过这些治疗后 CEA 水平与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 3 不同病理分型的肺癌患者 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$,ng/mL]

| 肺癌病理分型 | <i>n</i> | CEA(ng/mL) | CYFRA21-1(ng/mL) | SCC(ng/mL) | NSE(ng/mL) |
|----------|----------|--------------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 腺癌 | 63 | 11.34(4.63,40.13) ^a | 3.87(2.88,7.11) | 1(0.60,1.35) ^b | 15.76(12.20,21.25) ^a |
| 鳞癌 | 29 | 4.48(2.63,7.64) ^a | 4.38(3.45,13.81) | 2.2(1.20,4.00) | 12.28(9.73,15.65) ^a |
| 小细胞肺癌 | 18 | 19.93(5.09,69.34) | 4.7(2.80,12.06) | 1(0.8,1.5) ^b | 25.775(15.94,34.48) |
| <i>P</i> | | 0.007 | 0.287 | <0.001 | <0.001 |

注:与小细胞肺癌比较,^a $P<0.05$;与鳞癌比较,^b $P<0.05$ 。

表 4 CEA、CYFRA21-1、SCC NSE 在肺癌不同 TNM 分期中的水平[$M(P_{25} \sim P_{75})$,ng/mL]

| 肺癌 TNM 分期 | <i>n</i> | CEA | | CYFRA21-1 | | SCC | | NSE | |
|--------------------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-----------------|----------|----------------------|----------|
| | | 检测值 | <i>P</i> | 检测值 | <i>P</i> | 检测值 | <i>P</i> | 检测值 | <i>P</i> |
| T 分期 | | | | | | | | | |
| T ₁ ~T ₂ | 39 | 12.36(4.48,50.42) | 0.810 | 3.45(2.74,6.02) | 0.030 | 1(0.60,1.70) | 0.360 | 13.42(11.33,21.42) | 0.880 |
| T ₃ ~T ₄ | 35 | 5.42(2.65,29.66) | | 4.78(3.64,12.52) | | 1.2(1.00,2.80) | | 14.33(10.57,20.40) | |
| N 分期 | | | | | | | | | |
| N ₀ ~N ₁ | 18 | 6.27(2.70,27.703) | 0.321 | 3.535(2.79,4.90) | 0.161 | 1.05(0.85,1.70) | 0.595 | 12.045(11.078,16.21) | 0.154 |
| N ₂ ~N ₃ | 55 | 10.83(3.80,74.33) | | 4.45(3.33,6.46) | | 1(0.70,1.55) | | 14.33(11.35,19.26) | |
| M 分期 | | | | | | | | | |
| M ₀ | 30 | 4.29(2.45,6.25) | 0.004 | 4.13(2.818,5.28) | 0.408 | 1.1(0.80,1.78) | 0.729 | 12.265(11.08,17.18) | 0.217 |
| M ₁ | 38 | 21.53(9.53,60.09) | | 4.765(3.44,11.11) | | 1.1(0.73,2.13) | | 15.195(12.35,22.43) | |

表 5 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 在肺癌治疗前后的水平[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

| 治疗方式 | CEA | | | CYFRA-211 | | |
|---------|---------------------|----------|----------|------------------|----------|----------|
| | 检测水平 | <i>n</i> | <i>P</i> | 检测水平 | <i>n</i> | <i>P</i> |
| 化疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 8.88(3.19,26.10) | 55 | 0.323 | 4.38(3.35,10.73) | 43 | <0.001 |
| 治疗后 | 7.08(3.41,28.82) | | | 3.02(2.00,5.51) | | |
| 放疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 34.77(24.53,101.93) | 3 | 0.285 | 8.2(6.06,18.60) | 3 | 1.000 |
| 治疗后 | 53.34(20.62,314.69) | | | 8.22(2.81,19.15) | | |
| 放疗+化疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 16.50(8.33,71.88) | 4 | 0.273 | 6.66(2.71,13.81) | 4 | 0.273 |
| 治疗后 | 13.23(5.78,49.32) | | | 1.57(1.08,3.60) | | |
| 化疗+免疫治疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 3.69(2.13,171.87) | 9 | 0.953 | 3.87(2.41,10.69) | 9 | 0.859 |
| 治疗后 | 4.73(2.31,152.82) | | | 3.06(1.80,8.26) | | |
| 全部治疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 10.50(3.59,44.67) | 77 | 0.400 | 4.47(3.16,11.11) | 59 | <0.001 |
| 治疗后 | 7.08(3.41,31.02) | | | 3.01(1.97,5.76) | | |

续表 5 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 在肺癌治疗前后的水平[M($P_{25} \sim P_{75}$)]

| 治疗方式 | SCC | | | NSE | | |
|---------|-----------------|----------|----------|--------------------|----------|----------|
| | 检测水平 | <i>n</i> | <i>P</i> | 检测水平 | <i>n</i> | <i>P</i> |
| 化疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 1.10(0.60,2.20) | 45 | 0.557 | 14.44(11.62,22.52) | 39 | 0.008 |
| 治疗后 | 0.90(0.70,1.80) | | | 12.28(11.00,14.45) | | |
| 放疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 8.5(0.40,31) | 3 | 0.285 | 21.02(9.76,25.65) | 3 | 0.109 |
| 治疗后 | 2.5(1.30,4.10) | | | 8.82(7.76,16.16) | | |
| 放疗+化疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 0.6(0.52,0.75) | 4 | 0.144 | 17.52(9.99,26.18) | 4 | 0.273 |
| 治疗后 | 1.2(0.80,1.45) | | | 12.8(9.96,19.81) | | |
| 化疗+免疫治疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 1.1(0.80,2.25) | 9 | 0.513 | 16.7(10.69,25.00) | 9 | 0.214 |
| 治疗后 | 1(0.50,1.45) | | | 11.51(9.25,17.36) | | |
| 全部治疗 | | | | | | |
| 治疗前 | 1.1(0.60,2.20) | 61 | 0.392 | 16.06(11.84,25.65) | 55 | <0.001 |
| 治疗后 | 1(0.70,1.75) | | | 12.23(10.68,15.18) | | |

2.5.2 CYFRA21-1 水平比较 59 例患者在经过治疗后 CYFRA21-1 的水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中单独化疗的患者有 43 例,化疗后 CYFRA21-1 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单独放疗的患者有 3 例,放疗联合化疗治疗的患者有 4 例,化疗联合免疫治疗的患者有 9 例,经过这些治疗后 NSE 水平有所降低,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5.3 SCC 水平比较 61 例患者经过专科治疗后 SCC 的水平有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中单独化疗的有 45 例,单独放疗的有 3 例,化疗联合放疗的有 4 例,化疗联合免疫治疗的有 9 例,经过这些治疗后,SCC 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5.4 NSE 水平比较 55 例患者在经过专科治疗后 NSE 的水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中单独化疗的患者有 39 例,化疗后 NSE 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单独放疗的患者有 3 例,放疗联合化疗治疗的患者有 4 例,化疗联合免疫治疗的患者有 9 例,经过这些治疗后 NSE 水平均有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

3 讨 论

在本研究中的 132 例肺癌患者中,男性比例较高,而且绝大多数为中老年人。这表明中老年、男性可能是肺癌的危险因素,这与以往的研究相符^[15]。肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、SCC 和 NSE 的水平均高于健康者,说明在肺癌患者中存在着多种肿瘤标

志物的升高,但具体应用还应结合实际情况来分析。在诊断效能分析中,本课题组发现 CYFRA21-1 诊断肺癌的 AUC 最大(0.936),其次是 CEA(0.874),但 SCC 的 AUC 仅有 0.622,NSE 为 0.674。CYFRA21-1 诊断肺癌的灵敏度为 88.0%,特异度为 84.5%;CEA 诊断肺癌的灵敏度为 71.0%,特异度为 91.0%;SCC 诊断肺癌的灵敏度为 34.0%,特异度为 94.0%;NSE 诊断肺癌的灵敏度为 53.0%,特异度为 85.0%。CYFRA21-1 诊断肺癌的 AUC、灵敏度和特异度均较高,是较理想的肺癌诊断标志物,这与既往的研究相符^[16-18];CEA 诊断肺癌的 AUC 较大,但灵敏度一般,然而特异度有 91.0%,这表明 CEA 适合应用于健康人群的筛查;SCC 和 NSE 与 CEA 的结果类似。

联合 4 项肿瘤标志物对肺癌进行诊断时,AUC 为 0.978,灵敏度为 93.0%,特异度为 95.0%。相较于单项肿瘤标志物,联合 4 项肿瘤标志物诊断的灵敏度和特异度都得到了较大的提高。将此模型应用于健康人群的肺癌早期筛查,可以准确地检出肺癌,从而对后续的治疗及预后有积极的作用。

NSE 与 SCC 水平在肺癌 TNM 各分期中的差异并不明显,表明它们在肺癌 TNM 分期中的辅助价值不大,该结果与以往研究数据高度相似^[19]。CYFRA21-1 在 T₃~T₄ 期中的水平高于 T₁~T₂ 期患者($P < 0.05$),CEA 在 M₁ 期中的水平高于 M₀ 期($P < 0.05$),提示这两项指标可应用于辅助肺癌 TNM 分期,而且 CEA 对肺癌的转移具有一定的预警作用。

在不同病理分型的肺癌中,CEA、NSE 在小细胞肺癌患者中的水平高于鳞癌和腺癌,SCC 则在鳞癌患

者中水平最高, CYFRA21-1 在 3 种类型肺癌中水平无明显差异。这些结果说明了 CEA 和 NSE 可用于小细胞肺癌的辅助诊断, 该结果与既往研究相似^[20], SCC 可用于肺鳞癌的辅助诊断, 该结果也与既往研究相似^[18]。既往研究报道, CYFRA21-1 在肺鳞癌中的水平显著高于腺癌与小细胞肺癌^[18,20], 这与本研究的结果不同。本研究结果中, CYFRA21-1 在肺鳞癌、肺腺癌及小细胞肺癌中的中位水平分别为 4.3、3.87、4.70 ng/mL, 纳入的例数分别为 29、63、18, 差异无统计学意义($P>0.05$), CYFRA21-1 水平在肺鳞癌中和小细胞肺癌中较高, 但小细胞肺癌的例数较少(18 例), 因此可能导致统计分析出现抽样误差。后续研究中将纳入更多病例对此进行完善。

在治疗监测中, 本研究结果发现血清 NSE 和 CYFRA21-1 的水平在经过各种治疗后均有明显的降低($P<0.05$)。在化疗后血清 NSE 和 CYFRA21-1 水平有明显降低($P<0.05$), 这表明 NSE 和 CYFRA21-1 可以作为肺癌化疗的疗效监测指标应用于临床^[20]。但在放疗、化疗联合放疗、化疗联合免疫治疗时 NSE 和 CYFRA21-1 的水平有降低但是差异无统计学意义($P>0.05$), 本课题组推测这很可能是由于这些疗法的样本数量太小导致, 在后续的研究中将扩大研究样本再来分析。

综上所述, 本研究表明 CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 这 4 项肿瘤标志物在肺癌中均具有各自的应用价值。CEA 适合于健康筛查、小细胞肺癌的辅助分型和转移的预警, CYFRA21-1 适合于肺癌的早期诊断、辅助肺癌 TNM 分期和肺癌的化疗疗效监测, SCC 适合于健康筛查和肺鳞癌辅助诊断, NSE 适合于健康筛查、小细胞肺癌的辅助诊断和肺癌化疗疗效监测。此外, 4 项肿瘤标志物联合检测可以有效地用于肺癌的早期诊断。在临床应用中, 应结合患者的实际情况, 在不同时期选用合适的肿瘤标志物, 这样才能让肿瘤标志物的作用最大化, 本研究的结果可以为临床提供了有效的参考。

参考文献

- [1] BACHNER F, BEK J, ABIMANA K, et al. Austria: Health system review[J]. Health Syst Transit, 2018, 20(3):1-254.
- [2] 高洁, 张伦军, 彭珂, 等. 血清肿瘤标志物 CEA、CYFRA21-1、SCCAg、NSE、ProGRP 在不同病理分型肺癌诊断中的应用价值[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(6): 886-891.
- [3] 易媛, 龙冠晗, 唐湘宇. 肺癌与肿瘤标志物的研究进展[J]. 当代医学, 2022, 28(16):190-194.
- [4] 王琼. 肺癌诊断和监控治疗中血清肿瘤标记物联合动态检测的应用[J]. 中外医疗, 2017, 36(3):56-58.
- [5] CHARUTA G, IVYA P, ADHUWANTI A, et al. Role of

- line probe assay in detection of extrapulmonary tuberculosis: experience from a tertiary care hospital in western Maharashtra[J]. Indian J Tuberc, 2019, 66(3):325-330.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和质量管理: WS/T 459-2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [7] 赵东, 饶雪飞, 杨锐强, 等. 多种血清肿瘤标志物联合检测诊断非小细胞肺癌的价值研究[J]. 中医临床研究, 2020, 12(27):108-109.
- [8] 丁运生, 林雨虹, 杨静清. CYFRA21-1、NSE、CEA、CA125 及 SCCA 联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(5):460-464.
- [9] 何华, 胡诚, 钟田雨, 等. CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(3):435-437.
- [10] GENET S A A M, VISSER E, VAN DEN BORNE B E E M, et al. Correction of the NSE concentration in hemolyzed serum samples improves its diagnostic accuracy in small-cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2020, 11(27): 2660-2668.
- [11] 张颖, 董秀鹏, 杜静, 等. 肿瘤标志物 CYFRA21-1、SCC、CEA、NSE、CA125 检验在肺癌诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(11):1701-1703.
- [12] HOLDENRIEDER S, WEHNL B, HETTWER K, et al. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2017, 116(8):1037-1045.
- [13] 贺志军, 屈红伶, 黎阳成, 等. 血清肿瘤标志物与血液炎症指标联合检测在非小细胞肺癌的应用价值[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(7):957-960.
- [14] 凌云志, 沈益青. CEA、SCC-Ag、CYFRA21-1 联合检测对非小细胞肺癌的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2):231-234.
- [15] 梁铎, 刘梦雯, 张丽, 等. 全球部分地区肺癌发病趋势及年龄变化情况分析[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(9):683-692.
- [16] 宋青青. CEA、ProGRP、NSE、CYFRA21-1 蛋白水平变化在肺癌鉴别诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(5):743-745.
- [17] 马丽娟, 王蕴, 李殿明. 肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、ALP、ALB 与 KPS 评分的相关性及诊断价值分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(4):454-458.
- [18] 王妮娜, 李晓花, 陈敏丽, 等. 肺癌患者血清 NSE、SCC、CA125 及 CYFRA21-1 水平检测在不同病理类型早期诊断和化疗疗效评价中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1):33-37.
- [19] 李辉, 汪春新, 秦明明, 等. 肺癌患者血清 7 项肿瘤标志物联合检测在病理分型及临床分期中的应用价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4):5-9.
- [20] 杨柳, 李新, 宣奇迹, 等. 小细胞肺癌血清相关肿瘤标志物研究进展[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9):1113-1115.