

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

李 辉¹, 汪春新¹, 秦明明¹, 王 婧¹, 许义侠¹, 顾云侠¹, 陈礼文²

(1. 安徽医科大学附属阜阳医院检验科, 安徽阜阳 236000; 2. 安徽医科大学第二附属医院, 合肥 230601)

摘要: **目的** 探讨癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)、胃泌素释放肽前体 (gastrin-releasing peptide precursor, ProGRP)、鳞状细胞癌抗原 (squamous cell carcinoma antigen, SCC)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125) 和人附睾分泌蛋白 4 (human epididymis secrete protein 4, HE4) 等 7 项肿瘤标志物单项或联合检测对肺癌诊断、病理分型及临床分期的应用价值。**方法** 以 41 例健康体检者和 40 例肺良性疾病患者为对照, 采用电化学发光法检测 88 例肺癌患者血清 CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC, CA125 和 HE4 水平, 采用非参数检验、卡方检验及 ROC 曲线比较 7 项指标单独或联合检测的临床价值。**结果** 肺癌患者血清 7 项肿瘤标志物水平均高于肺良性疾病组和健康体检组, 差异均有统计学意义 ($H=9.940\sim64.275$, 均 $P<0.01$); 肺腺癌患者 CEA 水平及阳性率均高于鳞癌和小细胞肺癌患者 ($\chi^2=16.00$, $P=0.000$; $H=12.708$, $P=0.002$), 肺鳞癌患者 SCC 水平及阳性率均高于腺癌和小细胞肺癌患者 ($\chi^2=42.102$, $P=0.000$; $H=37.525$, $P=0.000$), 小细胞肺癌患者 NSE, ProGRP, CA125 和 HE4 水平及阳性率均高于鳞癌患者, 而 NSE 和 ProGRP 水平及阳性率均高于腺癌患者, 差异均有统计学意义 ($H=7.223\sim32.895$, $\chi^2=6.213\sim49.491$, 均 $P<0.05$); 肺癌 IV 期患者 CA125 和 HE4 水平高于 I + II 期和 III 期患者, CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平高于 I + II 期患者, 差异均有统计学意义 ($H=7.678\sim26.918$, 均 $P<0.05$); 诊断肺癌 (总体)、肺腺癌、肺鳞癌和小细胞肺癌曲线下面积 (AUC) 最大的项目分别为 CYFRA21-1 (0.823), CEA (0.816), SCC (0.947) 和 NSE (0.957), 7 项联合检测诊断肺癌 (总体)、肺腺癌、肺鳞癌和小细胞肺癌的 AUC 分别为 0.855, 0.849, 0.864 和 0.983。**结论** 肿瘤标志物 CEA, SCC, NSE, ProGRP, CA125 和 HE4 水平对肺癌分型有一定临床应用价值, 而 CYFRA21-1, CEA, SCC 和 NSE 水平对肺癌分期有一定临床应用价值, 7 项联合检测诊断肺癌 (总体)、肺腺癌和小细胞肺癌优于单项检测。

关键词: 肺癌; 肿瘤标志物; 病理分型; 临床分期

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-005-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.002

Study on the Application Value of Combined Detection of 7 Tumor Markers in Serum of Patients with Lung Cancer in Pathological Classification and Clinical Staging

LI Hui¹, WANG Chun-xin¹, QIN Ming-ming¹, WANG Jing¹, XU Yi-xia¹, GU Yun-xia¹, Chen Li-wen²

(1. Department of Clinical Laboratory, Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Fuyang 236000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract: **Objective** To explore the application value of the combination of CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC, CA125 and HE4 in the diagnosis, pathological classification and clinical staging of lung cancer. **Methods** Sera from 41 healthy controls, 40 patients with benign lung diseases and 88 lung cancer patients were collected and the amounts of CEA, CYFRA21-1, CA125, HE4, NSE, ProGRP and SCC were detected by electrochemical luminescence. Nonparametric test, chi-square test and ROC curve analysis were used to compare the clinical value of the seven biomarkers individually or in combination. **Results** The serum level of 7 tumor markers in lung cancer patients were all higher than those in the benign lung disease group and the healthy control group ($H=9.940\sim64.275$, all $P<0.01$). Both CEA level and its positive rate were higher in lung adenocarcinoma than the other lung cancer subtypes ($\chi^2=16.00$, $P=0.000$; $H=12.708$, $P=0.002$), and SCC level and its positive rates were found to be highest in squamous carcinoma in contrast ($\chi^2=42.102$, $P=0.000$; $H=37.525$, $P=0.000$), the sera amounts and positive rates of

基金项目: 安徽省科技厅重点研发项目 (202004j07020027)。

作者简介: 李辉 (1985-), 男, 硕士研究生, 主管技师, 主要从事临床免疫学检验工作, E-mail: 263779323@qq.com。

通讯作者: 陈礼文 (1973-), 男, 博士, 主任技师, 硕士生导师, 主要从事临床免疫学方面研究, E-mail: lw_ch@163.com。

NSE, ProGRP, CA125 and HE4 were all higher in small cell lung cancer (SCLC), than those in squamous cell carcinoma, where as NSE and ProGRP were higher than those in adenocarcinoma ($H=7.223\sim 32.895$, $\chi^2=6.213\sim 49.491$, all $P<0.05$). The serum level of HE4 and CA125 were higher in stage IV lung cancer patients than stage I+II and III patients, whereas CEA, NSE and CYFRA211 were higher than stage I+II patients ($H=7.678\sim 26.918$, all $P<0.05$). The most suitable biomarker for diagnosis of overall lung cancer, lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma, and SCLC were CYFRA21-1 (AUC=0.823), CEA (AUC=0.816), SCC (AUC=0.947) and NSE (AUC=0.957), respectively. The AUC of the combination of seven biomarkers for the diagnosis of overall lung cancer, lung adenocarcinoma, lung squamous cell carcinoma and SCLC was 0.855, 0.849, 0.864 and 0.983, respectively. **Conclusion** The level of tumor markers CEA, SCC, NSE, ProGRP, CA125 and HE4 has certain clinical application value for the classification of lung cancer, while the level of CYFRA21-1, CEA, SCC and NSE has certain clinical application value for the stage of lung cancer. The seven combined tests were better than single tests in the diagnosis of lung cancer (total), lung adenocarcinoma and small cell lung cancer.

Keywords: lung cancer; tumor marker; pathological classification; clinical staging

肺癌是严重威胁人类生命与健康的恶性肿瘤,也是因恶性肿瘤导致人类死亡的第一病因,而且发病率和死亡率均逐年增加^[1]。早发现和早治疗可以使肺癌患者获得良好预后^[2]。准确的分型和分期亦对治疗起着关键导向作用。而多种相关肿瘤标志物联合检测有利于肺癌的早期诊断,也对病理分型及临床分期有着重要参考价值。本实验通过检测肺癌初诊患者血清中7项肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1), 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE), 胃泌素释放肽前体(gastrin-releasing peptide precursor, ProGRP), 鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCC)、糖类抗原(carbohydrate antigen125, CA125)、人附睾分泌蛋白4(human epididymis secrete protein 4, HE4)]的水平,探讨其在肺癌诊断、分型和分期中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年6月~2020年10月在安徽医科大学附属阜阳医院就诊的住院肺癌患者88例为肺癌组,均为未经治疗的初诊患者,其中男性62例,女性26例,年龄40~83岁,平均年龄 64.52 ± 9.77 岁;其中腺癌47例,鳞癌20例,小细胞肺癌21例;Ⅰ+Ⅱ期14例,Ⅲ期15例,Ⅳ期53例,未明确分期7例。所有患者均经病理组织学检查确诊,肿瘤分期依据国际肺癌协会2016年颁布的第八版肺癌TNM分期标准。选取同期住院肺良性疾病患者40例为良性对照组(其中肺部感染26例,支气管扩张5例,支气管哮喘5例,慢性阻塞性肺病4例),诊断依据为肺部影像学炎症性改变,且经病理或细胞学诊断排除肿瘤疾病,其中男性22例,女性18例,年龄31~88岁,平均年龄 60.93 ± 13.68 岁;选取同期体检人员且结果健康者41例为健康对照组,其中男性22例,女性19例,年龄45~79岁,平均年龄 63.05 ± 9.38 岁。病例纳

入标准:①患者神志清醒,能与医护人员正常沟通交流;①无严重心、肝、肾功能不全;排除标准:①有放疗、化疗治疗史;②妊娠期女性。三组受试者的性别、平均年龄比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。经医学伦理委员会批准,病史资料收集和标本采集均获得患者知情同意。

1.2 仪器与试剂 仪器为cobas e602电化学发光免疫分析仪,并采用罗氏公司试剂。

1.3 方法 采集受试者空腹静脉血2~3ml,静置0.5h后,以4 000r/min离心5min分离血清,检测血清中CEA, CYFRA211, NSE, ProGRP, SCC, CA125及HE4水平,操作过程严格遵守仪器项目SOP。各项标志物参考范围:CEA:0~5ng/ml, CYFRA21-1:0~3.3ng/ml, NSE:0~16.3ng/ml, ProGRP:22.1~77.7pg/ml, SCC:0~2.7ng/ml, CA125:0~35 IU/ml, HE4:0~140pmol/L,超出上限判为阳性。

1.4 统计学分析 数据分析使用SPSS20.0统计软件,血清中CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC, CA125及HE4水平均成偏态分布,以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计量资料两组间比较采用独立样本Mann-Whitney U 检验,组间多重比较采用独立样本Kruskal-Wallis H 检验,计数资料以例和率表示,组间比较采用Pearson卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间7项肿瘤标志物水平比较 见表1。肺癌组患者血清CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC, CA125及HE4水平均高于肺良性疾病组和健康对照组,且差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),而肺良性疾病组与健康对照组之间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 ROC曲线评价7项肿瘤标志物及联合检测对肺癌的诊断效能 见表2。单项检测时, CYFRA21-1诊断肺癌(总体)AUC最大(0.823),

其次为 CEA(0.727); CEA 诊断腺癌 AUC 最大 (0.816), 其次为 CYFRA21-1(0.791); SCC 诊断鳞癌 AUC 最大 (0.947), 其次为 CYFRA21-1(0.866); NSE 诊断小细胞肺癌 AUC 最大 (0.957), 其次为 ProGRP(0.942)。7 项联合检测诊断肺癌 (总体)、肺腺癌、肺鳞癌和小细胞肺癌的 AUC 分别为 0.855, 0.849, 0.864 和 0.983。

2.3 肺癌不同分型之间 7 项肿瘤标志物的水平比较 见表 3。腺癌患者血清 CEA 水平高于鳞癌和小细胞肺癌, 鳞癌患者 SCC 水平高于腺癌和小细胞肺癌, 小细胞肺癌患者 NSE 和 ProGRP 水平均高于腺癌和鳞

癌患者, 且 CA125 和 HE4 水平均高于鳞癌患者, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 而鳞癌与小细胞肺癌患者的 CEA 水平 ($U=0.183$, $P=0.855$)、腺癌与小细胞肺癌患者的 SCC 水平 ($U=0.339$, $P=0.735$)、腺癌与鳞癌患者的 NSE ($U=0.726$, $P=0.468$) 和 ProGRP ($U=0.356$, $P=0.722$) 水平、腺癌与鳞癌患者的 CA125 ($U=-1.959$, $P=0.050$) 和 HE4 水平 ($U=1.507$, $P=0.132$)、腺癌与小细胞肺癌患者的 CA125 ($U=0.697$, $P=0.486$) 和 HE4 水平 ($U=1.746$, $P=0.081$) 以及三种病理分型的 CYFRA21-1 水平之间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 1 组间 7 项肿瘤标志物水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

项目	健康对照组 (n=41)	肺良性疾病组 (n=40)	肺癌组 (n=88)	H	P
CEA(ng/ml)	1.78(1.28,2.97)	3.08(1.51,4.46)	5.10(2.92,19.83)	45.563	0.000
CYFRA21-1(ng/ml)	1.94(1.39,2.55)	2.59(1.74,2.92)	4.99(3.06,8.53)	64.275	0.000
NSE(ng/ml)	12.74(10.34,14.61)	12.91(10.71,13.92)	15.66(11.35,27.57)	15.225	0.000
ProGRP(pg/ml)	40.54(30.08,49.76)	39.91(31.73,46.68)	47.86(32.79,73.54)	9.940	0.007
SCC(ng/ml)	0.84(0.58,1.10)	0.81(0.53,1.07)	1.10(0.65,1.55)	10.864	0.004
CA125(IU/ml)	11.81(8.99,18.02)	15.79(9.47,23.58)	31.19(14.30,81.73)	32.846	0.000
HE4(pmol/L)	56.84(45.96,74.48)	73.67(51.56,106.18)	102.75(73.51,160.53)	44.842	0.000

表 2 7 项肿瘤标志物及联合检测诊断肺癌的 ROC 曲线下面积 [AUC(95%CI)]

项目	肺癌	腺癌	鳞癌	小细胞癌
CEA	0.727(0.640,0.815)	0.816(0.726,0.905)	0.616(0.471,0.761)	0.636(0.485,0.786)
CYFRA21-1	0.823(0.751,0.894)	0.791(0.694,0.888)	0.866(0.756,0.977)	0.853(0.749,0.957)
NSE	0.663(0.571,0.754)	0.550(0.426,0.674)	0.618(0.453,0.784)	0.957(0.886,1.000)
ProGRP	0.630(0.535,0.726)	0.520(0.397,0.642)	0.564(0.390,0.738)	0.942(0.856,1.000)
SCC	0.647(0.546,0.747)	0.541(0.418,0.663)	0.947(0.897,0.997)	0.598(0.457,0.738)
CA125	0.719(0.631,0.806)	0.716(0.608,0.824)	0.574(0.411,0.738)	0.863(0.772,0.954)
HE4	0.707(0.612,0.802)	0.689(0.579,0.799)	0.608(0.464,0.752)	0.843(0.744,0.942)
七项联合	0.885(0.828,0.941)	0.849(0.764,0.935)	0.864(0.750,0.977)	0.983(0.959,1.000)

表 3 肺癌不同分型组 7 项肿瘤标志物的水平比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

项目	腺癌 (n=47)	鳞癌 (n=20)	小细胞肺癌 (n=21)	H	P
CEA(ng/ml)	13.19(3.73,93.65)	3.61(2.80,4.59)	3.92(2.14,5.91)	12.708	0.002
CYFRA21-1(ng/ml)	4.31(2.89,9.00)	6.71(3.12,12.67)	4.86(3.11,6.36)	1.135	0.567
NSE(ng/ml)	12.87(10.36,17.56)	13.83(11.47,17.92)	53.43(27.14,107.90)	32.895	0.000
ProGRP(pg/ml)	37.61(32.09,49.43)	36.71(28.33,63.42)	630.10(119.30,2684.50)	32.531	0.000
SCC(ng/ml)	0.84(0.58,1.27)	3.33(1.56,7.37)	0.90(0.68,1.13)	37.525	0.000
CA125(IU/ml)	31.76(12.01,112.00)	17.79(10.93,34.72)	36.78(21.72,77.07)	7.223	0.027
HE4(pmol/L)	103.30(68.62,181.80)	84.16(66.98,98.09)	143.90(103.20,191.15)	8.973	0.011

2.4 肺癌患者不同分型间 7 项肿瘤标志物的阳性率比较 见表 4。腺癌患者血清 CEA 阳性率高于鳞癌和小细胞肺癌患者, 鳞癌患者 SCC 阳性率高于腺癌和小细胞肺癌患者, 小细胞肺癌患者 NSE

和 ProGRP 阳性率均高于腺癌和鳞癌患者, 腺癌和小细胞肺癌患者 CA125 和 HE4 阳性率均高于鳞癌患者, 且差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 而鳞癌与小细胞癌患者血清 CEA 阳性率, 腺癌与小

细胞癌患者 SCC 阳性率, 腺癌与鳞癌患者 NSE 和 ProGRP 阳性率, 腺癌与小细胞癌患者 CA125 和 HE4 阳性率以及三种病理分型 CYFRA21-1 阳性率之间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

2.5 肺癌患者不同分期 7 项肿瘤标志物的水平比较 见表 5。在 82 例已明确临床分期的首诊肺癌患者中, I + II 期占 17.07%, III 期占 18.29%, IV 期占 64.63%。肺癌 IV 期患者血清 CA125 和

HE4 水平均高于 I + II 期和 III 期患者, 且 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平均高于 I + II 期患者, 以及 ProGRP 水平高于 III 期患者, 且差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 而 I + II 期与 III 期患者 CA125 和 HE4 水平, III 期与 I + II 期及 IV 期患者 CEA, CYFRA21-1 和 NSE 水平, I + II 期与 III 期及 IV 期患者 ProGRP 水平, 以及三组临床分期间 SCC 水平之间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 4 肺癌患者不同分型 7 项肿瘤标志物的阳性率比较 [$n(\%)$]

项 目	腺癌 ($n=47$)	鳞癌 ($n=20$)	小细胞癌 ($n=21$)	χ^2	P
CEA	29(61.70)	4(20.00) ^a	4(19.05) ^a	16.000	0.000
CYFRA21-1	32(68.09)	14(70.00)	16(76.19)	0.461	0.794
NSE	15(31.91)	7(35.00)	19(90.48) ^{ab}	21.401	0.000
ProGRP	3(6.40)	1(5.00)	17(81.95) ^{ab}	49.491	0.000
SCC	1(2.13) ^b	12(60.00)	0(0) ^b	42.102	0.000
CA125	24(51.06)	4(20.00) ^a	11(52.38) ^b	6.213	0.045
HE4	15(31.91)	2(10.00) ^a	11(52.38) ^b	8.482	0.014

注: 与腺癌相比 ^a $P<0.05$, 与鳞癌相比 ^b $P<0.05$ 。

表 5 肺癌患者不同分期 7 项肿瘤标志物的水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

项 目	I + II 期 ($n=14$)	III 期 ($n=15$)	IV 期 ($n=53$)	H	P
CEA(ng/ml)	2.79(1.97, 5.35)	4.50(2.80, 11.02)	7.92(3.58, 67.64) ^a	8.849	0.012
CYFRA21-1(ng/ml)	4.26(1.84, 5.80)	3.98(2.18, 7.61)	6.11(3.41, 11.94) ^a	7.678	0.022
NSE(ng/ml)	10.55(9.79, 15.93)	14.42(12.11, 17.20)	18.27(11.76, 37.13) ^a	11.289	0.004
ProGRP(pg/ml)	38.74(30.84, 66.49)	34.36(28.09, 50.89)	51.92(36.50, 125.80) ^b	7.051	0.029
SCC(ng/ml)	1.01(0.57, 1.66)	1.30(0.83, 1.87)	1.03(0.66, 1.32)	1.303	0.521
CA125(IU/ml)	11.77(10.24, 15.23)	18.19(10.48, 30.28)	50.74(27.90, 109.50) ^{ab}	26.918	0.000
HE4(pmol/L)	65.70(49.84, 92.88)	74.00(65.81, 109.70)	126.10(91.67, 225.50) ^{ab}	26.691	0.000

注: 与 I + II 期相比 ^a $P<0.05$, 与 III 期相比 ^b $P<0.05$ 。

3 讨论

目前实验室应用于肺癌辅助诊断和疗效监测的相关肿瘤标志物主要有 CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC 及 CA125^[4]。CEA 是一种广谱肿瘤标志物, 常在消化道肿瘤、肺癌及乳腺癌中高表达, 可用于肺癌的诊断与疗效监测^[5]。CYFRA21-1 常用于非小细胞肺癌的辅助诊断, 在一些良性疾病中也可有一定程度升高, 是诊断肺癌敏感度较高的肿瘤标志物之一^[6]。NSE 和 ProGRP 是辅助诊断小细胞肺癌的较好生物标志物, 且显示出较高的灵敏度和特异度^[7], NSE 同时也是神经内分泌瘤的生物标志物, 鉴于红细胞和血小板含有 NSE, 本实验已排除溶血标本^[8]。CA125 和 HE4 目前主要应用于卵巢肿瘤诊断与监测, 但近年研究表明其在肺癌中也会出现不同程度的升高, 可作为辅助诊断指标^[9]。

本研究通过对不同分组中肿瘤标志物水平比较发现, 相比于健康体检组和肺良性疾病组, 肺癌组患者 CEA, CYFRA21-1, NSE, ProGRP, SCC, CA125

和 HE4 的水平均明显升高。此结果提示, 以上 7 项肿瘤标志物的水平升高可能与肺癌的发生发展有关。诊断性能评价中, 单项检测时, CYFRA21-1 诊断肺癌 (总体) AUC 最大, 其次 CEA, HE4 和 CA125 的 AUC 值在 0.707~0.727 之间, 均具有中等诊断价值 ($0.7<AUC<0.9$), 此结果与季红兵等^[10-11]人研究结果相近。而 CEA, SCC, NSE 分别对腺癌、鳞癌和小细胞肺癌具有最佳诊断效能, ProGRP 对小细胞肺癌也有较高诊断价值 ($AUC>0.9$), 而 CA125 和 HE4 对小细胞肺癌有中等诊断价值。7 项联合检测可提高对肺癌 (总体)、腺癌及小细胞肺癌的诊断性能, 但未能提高对鳞癌的诊断性能。

通过分析 7 项肿瘤标志物在肺癌病理分型的价值中发现, 肺腺癌患者 CEA 水平和阳性率均高于鳞癌和小细胞肺癌患者, 鳞癌患者 SCC 水平和阳性率均高于腺癌和小细胞肺癌患者, 小细胞肺癌患者 NSE 和 ProGRP 水平和阳性率均高于腺癌和鳞癌患者, 此结果与赵车冬等^[12]人研究结果相近;

CA125 和 HE4 在小细胞肺癌中阳性率同为 52.4%; CYFRA21-1 在腺癌、鳞癌和小细胞肺癌中阳性率相近。说明 CEA, SCC, NSE 和 ProGRP 升高分别与肺腺癌、鳞癌、小细胞癌的发生发展密切相关, 结果与彭瑛等^[13] 人研究结果一致; CA125 和 HE4 升高与小细胞肺癌的发生发展也有紧密关系, 结果与吴园园等^[14-15] 人研究结果一致; 而 CYFRA21-1 对肺癌病理分型的意义不明显。

临床分期研究显示, III + IV 期患者占初诊病例 82.93%, 绝大部分肺癌患者在确诊时已发展到中晚期, 说明肺癌的发病较隐匿。随着分期的增高, 肺癌患者血清 CEA, CYFRA21-1, NSE, CA125 和 HE4 水平均逐渐增高, 且 IV 期患者 CA125 和 HE4 水平和 I + II 期、III 期患者比较, 差异均有统计学意义, 说明前述指标可能与肺癌的发展、转移相关, CA125 和 HE4 两指标对临床分期更有参考意义。本研究还显示 SCC 水平在各分期中无显著差异, 说明其与肺癌临床分期无显著相关, 此结果与孙红梅等^[16] 人研究结果一致, 而与武彩虹等^[17] 人研究结果不同。由于本研究收集的临床病例有限, 且为单中心研究, 因此, 研究结果可能具有局限性。

综上所述, 血清 CEA, CYFRA21-1, NSE, SCC, ProGRP, CA125 和 HE4 水平对肺癌的诊断具有一定意义, 7 项联合检测可提高对肺癌 (总体)、肺腺癌及小细胞肺癌的诊断性能; 血清 CEA, NSE, SCC, ProGRP, CA125 和 HE4 水平对肺癌病理分型有一定指导意义; 而血清 CEA, CYFRA21-1, NSE, CA125 和 HE4 水平对肺癌临床分期有一定参考意义。CA125 和 HE4 水平在小细胞肺癌中的应用价值有待增加样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] BACHNER F, BOBEK J, HABIMANA K, et al. Austria: Health system review[J]. Health Syst Transit. 2018. 20(3): 1-254.
- [2] 敖素华, 杨峰. 血清多项肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 重庆医学, 2013, 42(31): 3764-3765.
AO Suhua, YANG Feng. Clinical significance of multiple serum tumor markers combined detection in the diagnosis of lung cancer[J]. Chongqing Medicine, 2013, 42(31): 3764-3765.
- [3] 吴晓燕, 朱自力, 张金业, 等. 肿瘤标志物检测在肺癌诊断中的临床应用价值探讨 [J]. 检验医学, 2014, 29(5): 578-580.
WU Xiaoyan, ZHU Zili, ZHANG Jinye, et al. Discussion on the clinical application value of tumor marker detection in the diagnosis of lung cancer[J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 578-580.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 459-2018: 常用血清肿瘤标志物检测的临床应用和管理 WS/T 459[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [5] 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): 37-77.
ZHI Xiuyi, SHI Yuankai, YU Jinming. Chinese lung cancer treatment guidelines (2015 edition) [J]. Chinese Journal of Oncology, 2015, 37(1): 67-68.
- [6] LI Yong, LI Xiaohui, SHI Gongning, et al. Application value of joint detection of serum marker CYFRA21-1, NSE, CEA, CA19-9, CA125, SCC in diagnosis of lung cancer [J]. Acta Medica Mediterranea, 2016, 32(1): 1671-1674.
- [7] MOLINA R, MARRADES R M, AUGÉ J M, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(4): 427-437.
- [8] GENET S, VISSER E, VAN DEN BORNE B, 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.
- [9] CHOI SI, JANG M A, JEON B R, et al. Clinical usefulness of human epididymis protein 4 in lung cancer [J]. Ann Lab Med, 2017, 37(6): 526-530.
- [10] 季红兵, 唐芹芳, 陈思聪, 等. 血清肿瘤标志物 HE4 对肺癌的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 110-113.
JI Hongbin, TANG Qinfang, CHEN Sicong, et al. Application of serum HE4 in the diagnosis of lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 110-113.
- [11] 张萍, 王红义, 杨迎桂. 血清 CEA, ProGRP, NSE 和 CYFRA21-1 联合检测在肺癌诊断中的应用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 56-59.
ZHANG Ping, WANG Hongyi, YANG Yingguai, et al. Clinical application of combined detection of CEA, ProGRP, NSE and CYFRA21-1 in diagnosis of lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(2): 56-59.
- [12] 赵车冬, 闫玉珠, 吴文婧, 等. 血清 CEA, CYFRA 21-1 和 NSE 水平在肺癌诊断与分型中的应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 59-61, 65.
ZHAO Chedong, YAN Yuzhu, WU Wenjing, et al. Application value of serum CEA, CYFRA21-1 and NSE levels in the diagnosis and typing of lung cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6): 59-61, 65.
- [13] 彭瑛, 邓正华, 温先勇. 国内 13 种肿瘤标志物对肺癌诊断价值的 Meta 分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 96-100.
PENG Ying, DENG Zhenghua, WEN Xianrong, et al. Diagnostic value of thirteen types of serum tumor markers for lung cancer in China, A meta analysis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(1): 96-100.