

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.023

非小细胞肺癌患者外周血循环肿瘤细胞与临床病理特征和血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 的关系分析 *

方丽兰¹ 余更生¹ 庞景灼² 关婉贤³ 廖月华⁴ 陈嘉骥⁵

(1 中山大学附属江门医院肿瘤科 广东 江门 529000; 2 中山大学附属江门医院胸外科 广东 江门 529000;

3 中山大学附属江门医院呼吸科 广东 江门 529000; 4 中山大学附属江门医院病理科 广东 江门 529000;

5 中山大学附属江门医院检验科 广东 江门 529000)

摘要 目的:研究非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血循环肿瘤细胞(CTC)与临床病理特征及血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 21-1(Cyfra21-1)、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)的关系。**方法:**将中山大学附属江门医院从 2018 年 1 月~2021 年 1 月收治的 100 例 NSCLC 患者纳入研究组,另选取同期我院收治的肺部良性病变患者 50 例作为对照组。检测并比较两组 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平,分析 NSCLC 患者外周血 CTC 与临床病理特征和血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平的关系。此外,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 CTC 和血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 诊断 NSCLC 的效能。**结果:**研究组外周血 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示:NSCLC 患者外周血 CTC 计数和血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平均呈正相关($P<0.05$)。TNM 分期为 III~IV 期、有吸烟史的 NSCLC 患者 CTC 阳性比例明显高于 TNM 分期为 I~II 期、无吸烟史的 NSCLC 患者($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示:CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平联合检测诊断 NSCLC 的曲线下面积最大。**结论:**NSCLC 患者外周血 CTC 计数升高,与血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平均存在相关性,且 CTC 阳性与 NSCLC 恶性进展和患者吸烟史有关,联合检测上述指标诊断 NSCLC 可获得较为理想的效能。

关键词:非小细胞肺癌;循环肿瘤细胞;癌胚抗原;神经元特异性烯醇化酶;细胞角蛋白 21-1

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-510-05

Analysis of the Relationship between Peripheral Blood Circulating Tumor Cells and Clinicopathologic Features and Serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer*

FANG Li-lan¹, YU Geng-sheng¹, PANG Jing-zhuo², GUAN Wan-xian³, LIAO Yue-hua⁴, CHEN Jia-jǐ⁵

(1 Department of Oncology, Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen, Guangdong, 529000, China;

2 Department of Thoracic Surgery, Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen, Guangdong, 529000, China;

3 Department of Respiratory, Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen, Guangdong, 529000, China;

4 Department of Pathology, Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen, Guangdong, 529000, China;

5 Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University, Jiangmen, Guangdong, 529000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between peripheral blood circulating tumor cells (CTC) and clinicopathologic features, serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), cytokeratin 21-1 (Cyfra21-1) and gastrin-releasing peptide (pro-GRP) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 100 patients with NSCLC who were admitted to Jiangmen Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University from January 2018 to January 2021 were recorded as the study group. Another 50 patients with benign pulmonary lesions who were admitted to our hospital during the same period were selected as the control group. CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels of the two groups were detected and compared, the relationship between peripheral blood CTC count, clinicopathological features and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels in patients with NSCLC were analyzed. In addition, the efficacy of peripheral blood CTC and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels in the diagnosis of NSCLC was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Peripheral blood CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels in the study group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that peripheral blood CTC count of patients with NSCLC was positively correlated with serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP ($P<0.05$). The positive rate of CTC in patients with NSCLC with TNM stage III ~ IV and

* 基金项目:广东省科技计划项目(20120314);广东省江门市科技计划项目(2018A008)

作者简介:方丽兰(1982-),女,本科,副主任医师,研究方向:肿瘤疾病诊治,E-mail:fangli416@126.com

(收稿日期:2021-05-29 接受日期:2021-06-25)

with smoking history were significantly higher than those in patients with NSCLC with TNM stage I ~ II and without smoking history ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP was the largest in the diagnosis of NSCLC. **Conclusions:** The increase of peripheral blood CTC count in patients with NSCLC is correlated with the serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels, and the CTC positive is related to the malignant progression of NSCLC and the smoking history of patients. Combined detection of the above indexes can obtain ideal efficacy in diagnosing NSCLC.

Key words: Non-small cell lung cancer; Circulating tumor cells; Carcinoembryonic antigen; Neuron-specific enolase; Cytokeratin 21-1

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-510-05

前言

肺癌属于临床上最为常见的一种呼吸系统恶性肿瘤,其发病率以及死亡率在全球范围内均居首位,5年生存率仅为15%左右^[1]。国内相关流行病学研究结果发现,肺癌发病率呈逐年攀升趋势,对人们身心健康造成了极大威胁,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占比在80%以上^[2]。目前普遍认为其起源于肺上皮细胞,涵盖多种组织学亚型^[3]。病理活检仍是目前唯一准确诊断NSCLC的金标准,但会对患者造成一定的创伤,极易导致出血、气胸等一系列并发症的发生,其在临床上的应用存在一定的限制^[4]。因此,寻找一种无创的诊断方式显得尤为重要。随着相关研究的日益深入,血清肿瘤标志物开始进入人们的视野,其中血清癌胚抗原(CEA)^[5]、神经元特异性烯醇化酶(NSE)^[6]、细胞角蛋白21-1(Cyfra21-1)^[7]、胃泌素释放肽前体(pro-GRP)^[8]均是临床上应用较为广泛的肿瘤标志物,具有检测简便、经济、无创等优势,但存在灵敏度以及特异度均不高的缺陷。循环肿瘤细胞(CTC)主要是指存在于实体肿瘤外周血中的一类肿瘤细胞,其作为一种恶性肿瘤实时“液体活检”而被认可^[9]。鉴于此,本文通过研究NSCLC患者外周血CTC与临床病理特征和血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平的关系,旨在为临床诊治NSCLC提供一定的数据参考,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将中山大学附属江门医院从2018年1月~2021年1月收治的100例NSCLC患者纳入研究组。纳入标准:(1)所有患者均符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[10]诊断标准,经相关影像学检查以及病理检查确诊;(2)所有受试者均签署知情同意书;(3)入组前尚未接受过任何抗肿瘤治疗;(4)参考2010年美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)制定的第7版肿瘤TNM分期:患者TNM分期为I~IV期^[11]。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)伴有全身免疫系统疾病、感染性疾病者;(3)无法完成相关检查者;(4)意识障碍或合并精神疾病者。其中男性61例,女性39例;年龄25~77岁,平均(55.32 ± 10.35)岁;吸烟史47例;病理类型:腺癌70例,鳞癌30例;TNM分期:I期33例,II期24例,III期25例,IV期18例。另选取同期本院收治的肺部良性病变患者50例作为对照组,其中男性32例,女性18例;年龄24~78岁,平均(55.40 ± 10.61)岁;吸烟史24例;疾病类型:肺炎24例,慢性阻塞性肺疾病18例,其他8例。两组性别、年龄、吸烟史差异无统计学意

义($P > 0.05$),具有可比性。我院伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究方法

(1)血液标本获取:采集所有受试者晨起静脉血4 mL,置于ACD抗凝真空采血管中,4℃冰箱保存,并在24 h内进行CTC计数检测;5 mL置于促凝管中静置10 min,以8 cm为离心半径,实施时长为10 min的3500 r/min离心处理,获取血清保存于-80℃冰箱中备用待检。(2)外周血CTC检测和CTC阳性判定:采用莱尔公司免疫磁珠阴性富集法联合免疫荧光原位杂交法检测CTC,外周血加CS1缓冲液洗涤,650×g,离心5分钟;其次,加CS2红细胞裂解液,650×g,离心5分钟,弃上清;依次加CS1缓冲液重悬细胞,加磁珠,阴性富集白细胞,最后加入CF1固定液,固定、干燥。取CF1固定,载玻片用2×SSC37℃静置10 min,75%、85%和100%乙醇依次脱水2-5 min。标本区加入10 μL CEP8探针,76℃变性5 min,杂交1.5 h,甲酰胺浸泡15 min,2×SSC洗涤2次,每次5 min。将含CD45-AF594荧光抗体的抗体工作液加至标本区在室温下避光孵育1 h,洗片后,加入DAPI染液复染。最后适用荧光显微镜对细胞区域进行图像分析。CTC阳性判读标准^[12]:DAPI+/CD45-/染色体多倍体的细胞鉴定为CTC,CTC数量≥2个,视为CTC检测阳性。(3)血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平检测:其中CEA、NSE、Cyfra21-1水平检测通过电化学发光法完成,相关试剂均为德国罗氏试剂。pro-GRP的检测方式为酶联免疫吸附法,相关试剂盒购自日本三株社会生物公司,具体操作以试剂盒说明书为准。

1.3 统计学处理

数据处理工具选择SPSS 22.0软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。计数资料以(%)表示,开展 χ^2 检验。以Pearson相关性分析NSCLC患者外周血CTC计数与血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平之间的相关性。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血CTC计数和血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平诊断NSCLC的效能。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CTC计数及血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平对比

研究组CTC计数及血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平均高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 NSCLC患者外周血CTC计数与血清CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP水平的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示: NSCLC 患者外周血 CTC ($P<0.05$), 见表 2。
计数与血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平均呈正相关

表 1 两组 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CTC count(FR/mL)	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)	Cyfra21-1(ng/mL)	pro-GRP(pg/mL)
Study group	100	2.73± 0.86	36.80± 8.04	24.31± 7.02	8.70± 2.51	120.35± 21.58
Control group	50	0.44± 0.12	2.60± 0.34	8.64± 1.35	2.25± 0.71	11.85± 3.16
t	-	26.124	42.461	21.540	23.859	49.233
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 NSCLC 患者外周血 CTC 计数与血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between peripheral blood CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP levels in patients with NSCLC

Relevant indexes	Peripheral blood CTC count	
	r	P
CEA	0.352	0.005
NSE	0.487	0.000
Cyfra21-1	0.421	0.001
pro-GRP	0.379	0.009

2.3 NSCLC 患者 CTC 阳性与临床病理特征的关系

100 例 NSCLC 患者外周血 CTC 检测结果为 CTC 阳性 32 例、CTC 阴性 68 例, 按性别、年龄、病理类型、TNM 分期、吸烟

史等指标分层, 分别比较其 CTC 阳性率。结果显示: TNM 分期为 III~IV 期、有吸烟史的 NSCLC 患者 CTC 阳性比例明显高于 TNM 分期 I~II 期、无吸烟史的 NSCLC 患者($P<0.05$), 见表 3。

表 3 NSCLC 患者 CTC 阳性与临床病理特征的关系(例, %)

Table 3 Relationship between CTC positive and clinicopathological features in patients with NSCLC(n, %)

Items	n	CTC positive (n=32)	CTC negative (n=68)	χ^2	P
Gender	Male	22(36.07)	39(63.93)	1.188	0.276
	Female	10(25.64)	29(74.36)		
Age(years old)	<60	20(29.85)	47(70.15)	0.431	0.511
	≥ 60	12(36.36)	21(63.64)		
Pathological type	Adenocarcinoma	21(30.00)	49(70.00)	0.429	0.513
	Squamous cell carcinoma	11(36.67)	19(63.33)		
TNM stage	Stage I~II	10(17.54)	47(82.46)	12.731	0.000
	Stage III~IV	22(51.16)	21(48.84)		
Smoking history	Yes	23(48.94)	24(51.06)	11.689	0.001
	No	9(16.98)	44(83.02)		

2.4 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 诊断 NSCLC 效能的 ROC 曲线分析

进一步探讨 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 诊断 NSCLC 效能: 以研究组为阳性样本(n=100), 以对照组为阴性样本(n=50), 行 ROC 分析, 各指标均参考临床实践划分成若干个组段, 再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点, 对应计算理论阈值和各项参数。并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。各指标单独应用时: 曲线下面积

(0.95CI) 分别为 0.715 (0.513~0.920)、0.693 (0.472~0.918)、0.712 (0.508~0.915)、0.706 (0.432~0.973)、0.752 (0.542~0.968), 有一定的诊断效能。5 个指标的联合应用时: 曲线下面积(0.95CI)为 0.885(0.833~0.926), 诊断效能较高。分析结果见表 4, ROC 分析曲线见图 1。

3 讨论

迄今为止, 关于 NSCLC 的具体病因及发病机制尚未彻底

表 4 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 诊断 NSCLC 效能的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP in diagnosing NSCLC

Items	Area under curve (0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
CTC count	0.715(0.513~0.920)	1.8 FR/mL	0.740(74/100)	0.700(35/50)	0.440	0.727(109/150)
CEA	0.693(0.472~0.918)	20 ng/mL	0.710(71/100)	0.680(34/50)	0.390	0.700(105/150)
NSE	0.712(0.508~0.915)	18 ng/mL	0.690(69/100)	0.720(36/50)	0.410	0.700(105/150)
Cyfra21-1	0.706(0.432~0.973)	6 ng/mL	0.680(68/100)	0.720(36/50)	0.400	0.693(104/150)
pro-GRP	0.752(0.542~0.968)	80 pg/mL	0.770(77/100)	0.760(38/50)	0.530	0.767(115/150)
Combined application	0.885(0.833~0.926)	-	0.880(88/100)	0.860(43/50)	0.740	0.873(131/150)

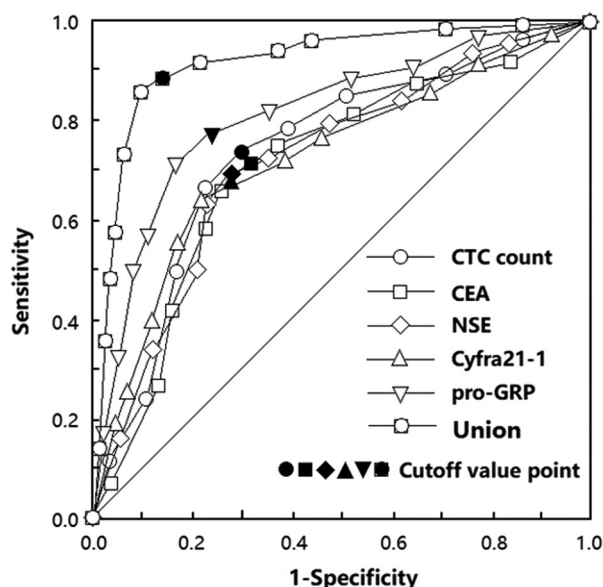


图 1 CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 诊断 NSCLC 效能的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of CTC count and serum CEA, NSE, Cyfra21-1 and pro-GRP in diagnosing NSCLC

阐明,可能和吸烟、遗传、基因突变、肺部慢性污染以及空气污染等因素有关^[13-15]。NSCLC 患者主要临床表现包括发热、咳嗽、咯血以及胸痛气短等,部分患者可出现声音嘶哑、肺不张等表现,在很大程度上影响了患者的生命健康安全^[16-18]。虽然病理活检应用于该病患者的诊断中具有较高的价值,但其存在组织取样难度较大以及有创伤性等缺点,存在一定的局限性^[19,20]。血清 CEA^[21]、NSE^[22]、Cyfra21-1^[23]、pro-GRP^[24]均属于肿瘤标志物,作为一种血清学检查,虽可在一定程度上反映患者肿瘤情况,但存在灵敏度、特异度以及准确度不高的缺陷。因此,以外周血 CTC 检测为代表的液体活检技术开始逐渐受到全球范围内广大医务工作者的重视,且由于外周血 CTC 具有灵敏度较高以及无需手术即可获取检测样本的特点,尤其适用于肿瘤早期诊断^[25]。

本文结果发现,NSCLC 患者外周血 CTC 与血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平均存在异常高表达。CTC 是指存在于患者外周血中各类肿瘤细胞,其主要来源于实体肿瘤病灶的脱落进入外周血,其中大多数的 CTC 会自我凋亡或被吞噬细胞所吞噬,另有小部分 CTC 则会逐渐进展呈转移灶,从而在机体内增殖、分化、脱落,最终导致外周血 NSCLC 的细胞含量

增加^[26,27]。CEA 属于酸性糖蛋白之一,其在肿瘤细胞表面广泛存在,其表达水平可在一定程度上反映机体内肿瘤细胞数量^[28]。NSE 属于一种酸性蛋白酶,且为神经内分泌细胞以及神经元所特有,具有促进神经内分泌的功能,在 NSCLC 患者血液循环中存在较高含量,其作为肺癌的诊断的典型标记物,在肺癌诊断中的价值已为不少研究报道所证实^[29,30]。Cyfra21-1 主要是由肿瘤细胞分化过程中所合成、分泌,属于临床上广泛应用于诊断肺癌的指标之一,其主要表达于上皮细胞中,肺癌患者中 Cyfra21-1 表达有异常升高的特点^[31]。pro-GRP 属于胃肠激素之一,可通过刺激胃的 G 细胞分泌胃泌素,继而介导平滑肌细胞的收缩,影响细胞间相互作用,间接参与了肿瘤细胞的增殖、分化过程^[32]。本研究 Pearson 相关性分析结果显示:NSCLC 患者外周血 CTC 计数和血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 水平均呈正相关。究其原因,可能是血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 均随着 NSCLC 的发生、发展,肿瘤细胞含量显著增加;同时,肿瘤细胞的增殖、分化、转移均会导致肿瘤脱落数量的增加,故此,CTC 和上述血清学肿瘤标志物存在明显的正相关关系。另外,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期以及有吸烟史的 NSCLC 患者 CTC 阳性比例明显高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期以及无吸烟史的 NSCLC 患者,这表明吸烟以及病情恶性进展的 NSCLC 患者的 CTC 阳性率较高。分析原因,烟雾中的尼古丁等多种有害物质均具有一定的致癌作用,进一步促进了肿瘤细胞的增殖、分化,导致肿瘤脱落细胞数量相应增多,最终引起 CTC 阳性率较高。而随着病情的恶性进展,患者的肿瘤增殖、分化更明显,患者难以有效抑制肿瘤的发生、发展,继而导致 CTC 含量的相应增多。本研究 ROC 曲线分析结果显示:CTC 计数及血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 联合检测诊断 NSCLC 的效能较佳。梅骏驰^[33]等人的研究发现 CTC 和 NSE、Cyfra21-1、CEA 诊断肺癌具有较高的价值,然而该研究并未对 NSE 及 pro-GRP 与 NSCLC 患者的关系进行分析。王亚楠^[34]等人的研究结果发现血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 以及 SCC 水平鉴别诊断肺癌和肺结核的价值较高,均有一定的灵敏度以及特异度,但其并未对 CTC 计数与 NSCLC 患者的关系予以研究。

综上所述,NSCLC 患者外周血 CTC 与血清 CEA、NSE、Cyfra21-1、pro-GRP 密切相关,且 CTC 阳性与 NSCLC 恶性进展及患者吸烟史有关,联合检测上述五项指标可有效鉴别诊断 NSCLC。在今后的研究中可能通过增大样本量,分析 NSCLC 患者预后和上述各项指标的关系,继而为临床 NSLCC 患者的

预后评估提供参考依据。

参考文献(References)

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [2] 刘枫林, 马伟. 肺癌患者临床流行病学及病理学特点分析 [J]. 中国病案, 2021, 22(5): 53-55
- [3] 苟小丽, 苑成, 柏玉举, 等. 晚期非小细胞肺癌外周血循环肿瘤细胞的检测及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 730-733
- [4] 冯晓, 李曼, 景子涵, 等. 早期非小细胞肺癌术前经皮穿刺活检对远处转移和生存的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(6): 948-953
- [5] 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): 74-76
- [6] Dong Y, Zheng X, Yang Z, et al. Serum carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase as biomarkers for diagnosis of nonsmall cell lung cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(Supplement): 34-36
- [7] Rumende CM, Sugianto GCK, Rinaldi I, et al. The Association of Carcinoembryonic Antigen and Cytokeratin-19 Fragments 21-1 Levels with One-Year Survival of Advanced Non-Small Cell LungCarcinoma at Cipto Mangunkusumo Hospital: A Retrospective Cohort Study[J]. Acta Med Indones, 2020, 52(2): 140-146
- [8] Nisman B, Heching N, Biran H, et al. The prognostic significance of circulating neuroendocrine markers chromogranin a, pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Tumour Biol, 2006, 27(1): 8-16
- [9] Chemi F, Rothwell DG, McGranahan N, et al. Pulmonary venous circulating tumor cell dissemination before tumor resection and disease relapse[J]. Nat Med, 2019, 25(10): 1534-1539
- [10] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964
- [11] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474
- [12] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 77
- [13] 梁启军, 杨玉萍, 李存霞. 非小细胞肺癌发病机制及中西医结合治疗路径再探析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1355-1357
- [14] 余天宇, 余真真, 徐海涛, 等. P16 及 FHIT 基因异常表达在非小细胞肺癌发病机制中的研究[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(5): 1-5
- [15] Zhao W, Liu Y, Kong F, et al. Correlations of pathological stage and prognosis of NSCLC patients with changes in serum CEA and CYFRA 21-1 and CT characteristics [J]. Panminerva Med, 2020, 62(1): 67-69
- [16] 王丽, 刘成凤, 魏丽群, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 PD-L1 蛋白的表达及其对治疗效果的评估作用 [J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(5): 584-589
- [17] 陈罗军, 李娜, 宋启斌, 等. FR α 联合 EpCAM 用于非小细胞肺癌循环肿瘤细胞的检测[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(11): 1012-1016
- [18] 陈华林, 杨东红, 罗怡平, 等. 埃克替尼联合化疗治疗 EGFR 突变型晚期非小细胞肺癌的疗效及对生活质量和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1138-1142
- [19] 张孝钦, 陈玄一, 鄢盛昌, 等. 循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌化疗疗效监测及预后预测中的价值研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(2): 183-188
- [20] 官燕飞, 陈健锋, 袁斌, 等. 外周血循环肿瘤细胞联合细胞角蛋白 19 片段 21-1 检测在非小细胞肺癌筛查中的应用价值 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(10): 1615-1619
- [21] de Jong C, Deneer VHM, Kelder JC, et al. Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(7): 1790-1800
- [22] Suh KJ, Keam B, Kim M, et al. Serum Neuron-Specific Enolase Levels Predict the Efficacy of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations [J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(4): 245-252
- [23] Wang X, Zhang Y, Zhao L, et al. Polysaccharide-enhanced ARGET ATRP signal amplification for ultrasensitive fluorescent detection of lung cancer CYFRA 21-1 DNA [J]. Anal Bioanal Chem, 2020, 412(11): 2413-2421
- [24] He L, Wang J, Chang D, et al. Clinical value of Pro-GRP and T lymphocyte subpopulation for the assessment of immune functions of lung cancer patients after DC-CIK biological therapy [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1580-1585
- [25] 向森, 焉然, 张开芳. 外周血循环肿瘤细胞对早期胃癌的诊断和预后评估价值[J]. 癌症进展, 2019, 17(6): 693-696
- [26] Paillet E, Faugeron V, Oulhen M, et al. Acquired Resistance Mutations to ALK Inhibitors Identified by Single Circulating Tumor Cell Sequencing in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(22): 6671-6682
- [27] Ma C, Yang X, Xing W, et al. Detection of circulating tumor DNA from non-small cell lung cancer brain metastasis in cerebrospinal fluid samples[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(3): 588-593
- [28] Sun J, Chen X, Wang Y. Comparison of the diagnostic value of CEA combined with OPN or DKK1 in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 20(3): 3046-3052
- [29] Li Q, Sang S. Diagnostic Value and Clinical Significance of Combined Detection of Serum Markers CYFRA21-1, SCC Ag, NSE, CEA and ProGRP in Non-Small Cell LungCarcinoma [J]. Clin Lab, 2020, 66(11): 191243-191245
- [30] Dong J, Tong S, Shi X, et al. Progastrin-Releasing Peptide Precursor and Neuron-Specific Enolase Predict the Efficacy of First-Line Treatment with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors Among Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Harboring EGFR Mutations [J]. Cancer Manag Res, 2021, 5(12): 13607-13616
- [31] Yoshimura A, Uchino J, Hasegawa K, et al. Carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 responses as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(3): 227-234
- [32] Cavalieri S, Morelli D, Martinetti A, et al. Clinical implications for pro-GRP in small cell lung cancer. A single center experience[J]. Int J Biol Markers, 2018, 33(1): 55-61
- [33] 梅骏, 严格. 肺癌患者外周血循环肿瘤细胞与 NSE、CEA 以及 CYFRA21-1 水平的研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(1): 37-40
- [34] 王亚楠, 张婷, 田娟, 等. 多种肿瘤标志物在肺癌与肺结核中的诊断及鉴别诊断[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(10): 1694-1700