

# 血清 CYFRA21-1、HE4 水平与非小细胞肺癌患者病理特征和预后的相关性\*

汪赛兵 周美文 张宜武

(铜陵市立医院检验科, 安徽 铜陵 244100)

**【摘要】** 目的 探讨血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、人附睾蛋白 4(HE4)水平与非小细胞肺癌患者病理特征和预后的相关性。**方法** 选取我院 2017 年 2 月~2019 年 5 月收治的 112 例非小细胞肺癌患者作为肺癌组,另选择同期来院体检的健康志愿者 92 例作为对照组,均检测其血清 CYFRA21-1、HE4 水平。肺癌组治疗后随访 2 年,根据患者预后情况分为预后良好组 64 例和预后不良组 48 例,比较两组患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平,分析血清 CYFRA21-1、HE4 水平与肺癌患者病理特征和预后的相关性。**结果** 肺癌组患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ );不同性别、年龄以及病理类型患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较无显著差异( $P > 0.05$ ),但不同临床分期、转移情况患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清 CYFRA21-1、HE4 水平均与临床分期呈正相关( $P < 0.05$ );预后不良组患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平均显著高于预后良好组( $P < 0.05$ );ROC 曲线显示当血清 CYFRA21-1  $> 6.43 \mu\text{g/mL}$  或 HE4 水平  $> 73.12 \text{ pmol/L}$  时,肺癌患者预后不良风险增高;血清 CYFRA21-1 和 HE4 联合检测的 AUC 值以及敏感度均显著高于单一检测( $P < 0.05$ )。**结论** 非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平均显著升高,且与患者临床分期密切相关,上述血清肿瘤标志物(TM)联合检测可较好的预测非小细胞肺癌患者预后,临床应重视对非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平的监测,为肺癌病情以及预后判断提供参考。

**【关键词】** 细胞角蛋白 19 片段-1;人附睾蛋白 4;肺癌;病理特征;预后;相关性

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 07. 027

## Correlation between serum CYFRA21-1, HE4 levels and pathological characteristics, prognosis of patients with lung cancer

WANG Saibing, ZHOU Meiwen, ZHANG Yiwu

(Department of Clinical Laboratory, Tongling Municipal Hospital, Tongling 244100, Anhui, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the correlation between serum cytokeratin 19 fragment(CYFRA21-1), human epididymal protein 4(HE4) levels and pathological characteristics, prognosis of patients with lung cancer. **Methods** A total of 112 patients with lung cancer treated in the hospital were enrolled as lung cancer group between February 2019 and May 2021, while other 92 healthy volunteers undergoing physical examination in the hospital during the same period were enrolled as control group. All were tested for levels of serum CYFRA21-1 and HE4. They were followed up for 2 years after treatment. According to prognosis, patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group, levels of serum CYFRA21-1 and HE4 between the two groups were compared. The correlation between serum CYFRA21-1, HE4 levels and pathological characteristics, prognosis of lung cancer patients was analyzed. **Results** The levels of serum CYFRA21-1 and HE4 in lung cancer group were significantly higher than those in control group( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in levels of serum CYFRA21-1 and HE4 among patients with different genders, age and pathological types( $P > 0.05$ ), but there were significant differences among patients with different clinical staging and metastasis( $P < 0.05$ ). The levels of serum CYFRA21-1 and HE4 were positively correlated with clinical staging( $P < 0.05$ ). The levels of serum CYFRA21-1 and HE4 in poor prognosis group were significantly higher than

基金项目:安徽省卫计委一般项目(KJ2019B016by)

引用本文:血清 CYFRA21-1、HE4 水平与非小细胞肺癌患者病理特征和预后的相关性[J]. 西部医学, 2022, 34(7):1073-1077. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 07. 027

those in good prognosis group ( $P < 0.05$ ). ROC curves showed that when serum CYFRA21-1 was over  $6.43 \mu\text{g/ml}$  or HE4 was over  $73.12 \text{ pmol/L}$ , the risk of poor prognosis in lung cancer patients was increased. AUC and sensitivity of CYFRA21-1 combined with HE4 were significantly greater than those of single index ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum CYFRA21-1 and HE4 are significantly increased in patients with lung cancer, which are closely related to clinical staging. The combined detection of the above-mentioned serum indexes can better predict the prognosis of patients with lung cancer. Clinically, monitoring levels of serum CYFRA21-1 and HE4 should be paid attention to so as to provide reference for conditions and prognosis determination of lung cancer.

**【Key words】** Cytokeratin 19 fragment-1; Human epididymal protein 4; Lung cancer; Pathological characteristic; Prognosis; Correlation

据报道,肺癌发病率以及死亡率均位居恶性肿瘤首位,而我国每年约 60 万人死于肺癌<sup>[1]</sup>。因非小细胞肺癌发病较为隐匿,部分患者诊出时已处于中晚期,导致疗效不是特别理想,既往研究表明患者 5 年生存率平均为  $15\% \sim 17\%$ <sup>[2]</sup>。故寻找可反映非小细胞肺癌患者病情进展及预后的标志物是目前肿瘤研究热点。肿瘤标志物(Tumor marker, TM)是肿瘤在发生、发展、浸润、转移过程中产生的物质,其含量通常远超正常人体内含量,可反映肿瘤的发生发展。血清细胞角蛋白 19 片段(Cytokeratin 19 fragment-1, CYFRA21-1)是癌细胞分化过程中产生的,在多种正常上皮组织中存在,因癌细胞坏死、溶解而释放入血中<sup>[3]</sup>。既往研究表明 CYFRA21-1 在肺癌中含量尤其丰富,并认为是检测肺鳞癌的首选 TM<sup>[4]</sup>。解宝泉等<sup>[5]</sup>认为 CYFRA21-1 水平与存活期有一定的相关性,对于推断肺癌患者预后和指导治疗有重要意义。人附睾蛋白 4 (Human epididymal protein 4, HE4)最初被发现于卵巢癌患者中高表达,且对卵巢癌的诊断和复发监测有一定价值<sup>[6]</sup>。近年来研究发现 HE4 在肺癌中也存在高表达,并与患者不良预后相关<sup>[7]</sup>。目前针对非小细胞肺癌患者 CYFRA21-1、HE4 临床意义的研究多集中于诊断方面,在病情监测以及预后方面研究较少。基于此,本研究旨在探讨血清 CYFRA21-1、HE4 水平与非小细胞肺癌患者病理特征和预后的相关性,现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 2 月~2019 年 5 月诊治的 112 例非小细胞肺癌患者作为肺癌组。纳入标准:①符合肺癌诊断标准<sup>[8]</sup>,且经病理组织确诊。②患者临床资料完整。③患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并其他器官实质性疾病。②合并其他肿瘤者。③治疗前未检测血清 CYFRA21-1、HE4 水平或检测不齐全。④继发转移性肺癌者。⑤随访期间失访患者。另选择同期来院体检的健康志愿者 92 例作为对照组。肺癌组治疗后随访 2 年,根

据患者预后情况分为预后良好组 64 例和预后不良组 48 例。本研究获医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 收集患者年龄、性别、病理类型、临床分期等病理资料。抽取所有研究对象清晨空腹静脉血  $3 \text{ mL}$ ,  $20 \sim 25^\circ\text{C}$  室温下静置  $1 \text{ h}$ ,以  $3000 \text{ r/min}$  离心  $15 \text{ min}$ ,取上清液待测。采用电化学发光法检测血清 HE4 水平,试剂盒由罗氏诊断公司提供;采用化学发光法检测血清 CYFRA21-1 水平,试剂盒由罗氏诊断公司提供,所有操作步骤均严格按照说明书进行。通过电话、查阅病历资料、门诊复诊等方法对所有肺癌患者进行随访,随访截止日期为 2021 年 5 月 31 日,随访内容为了解患者目前生存情况以及不良预后(肺癌复发、转移或死亡)出现的具体时间,生存时间为患者确诊肺癌当日至患者出现不良预后或随访截止时间,时间均以“月”为单位。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行  $t$  检验;多组间比较行单因素-方差分析,进一步两两比较行 LSD- $t$  检验;采用 Spearman 相关性分析血清 CYFRA21-1、HE4 水平与临床分期相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 CYFRA21-1、HE4 水平对肺癌预后的预测价值,其中联合预测采用平行试验,即只要其中有一项为阳性即可诊断; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 肺癌组男 74 例,女 38 例;年龄  $35 \sim 78$  岁,平均  $(54.62 \pm 10.35)$  岁;吸烟 45 例;饮酒 31 例;病理类型:腺癌 66 例,鳞癌 46 例;临床分期:Ⅰ期 11 例,Ⅱ期 32 例,Ⅲ期 51 例,Ⅳ期 18 例。对照组男 61 例,女 31 例;年龄  $38 \sim 81$  岁,平均  $(55.08 \pm 11.24)$  岁;吸烟 34 例;饮酒 22 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 肺癌组与对照组血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较 肺癌组患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 肺癌组与对照组血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum CYFRA21-1 and HE4 levels between lung cancer group and control group

组别	n	CYFRA21-1( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	HE4( $\text{pmol}/\text{L}$ )
肺癌组	112	5.91 $\pm$ 1.28	74.95 $\pm$ 13.06
对照组	92	2.23 $\pm$ 1.19	42.97 $\pm$ 7.58
t		21.087	20.782
P		<0.001	<0.001

表 2 不同临床病理特征血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum CYFRA21-1 and HE4 levels in patients with different clinicopathological characteristics

病理特征	n	CYFRA21-1( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t/F	P	HE4( $\text{pmol}/\text{L}$ )	t/F	P
性别(例)			1.751	0.083		1.032	0.304
男	74	6.06 $\pm$ 1.32			75.87 $\pm$ 14.32		
女	38	5.62 $\pm$ 1.13			73.16 $\pm$ 10.49		
年龄(岁)			1.159	0.249		1.037	0.302
<60	68	6.08 $\pm$ 1.18			73.92 $\pm$ 14.27		
$\geq$ 60	44	5.80 $\pm$ 1.29			76.54 $\pm$ 12.22		
临床分期			49.949	<0.001		16.959	<0.001
I 期	11	3.14 $\pm$ 1.21			56.37 $\pm$ 12.76		
II 期	32	4.77 $\pm$ 1.04			67.83 $\pm$ 13.04		
III 期	51	6.39 $\pm$ 1.32			79.55 $\pm$ 13.57		
IV 期	18	8.27 $\pm$ 1.46			85.94 $\pm$ 11.64		
病理类型			1.359	0.177		1.070	0.287
鳞癌	46	5.82 $\pm$ 1.39			72.96 $\pm$ 12.76		
腺癌	66	6.15 $\pm$ 1.17			75.64 $\pm$ 13.23		
转移			2.345	0.021		2.075	0.040
是	28	6.39 $\pm$ 1.04			79.36 $\pm$ 14.59		
否	84	5.75 $\pm$ 1.04			73.48 $\pm$ 12.42		

2.4 血清 CYFRA21-1、HE4 水平与临床分期相关性

血清 CYFRA21-1、HE4 水平均与临床分期呈正相关( $P < 0.05$ ), 见表 3、图 1。

2.5 不同预后患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平

预后不良组患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平均显著高于预后良好组( $P < 0.05$ ), 见表 4。

2.3 不同临床病理特征血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较

不同性别、年龄以及病理类型患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较无显著差异( $P > 0.05$ ), 但不同临床分期、转移情况患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 3 血清 CYFRA21-1、HE4 水平与临床分期相关性

Table 3 Correlation between serum CYFRA21-1, HE4 levels and clinical staging

系数	CYFRA21-1	HE4
r	0.835	0.645
P	<0.001	<0.001

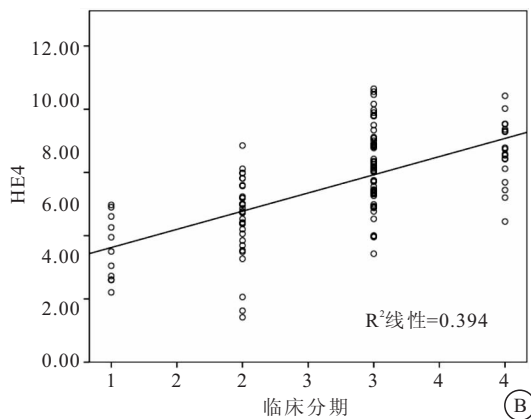
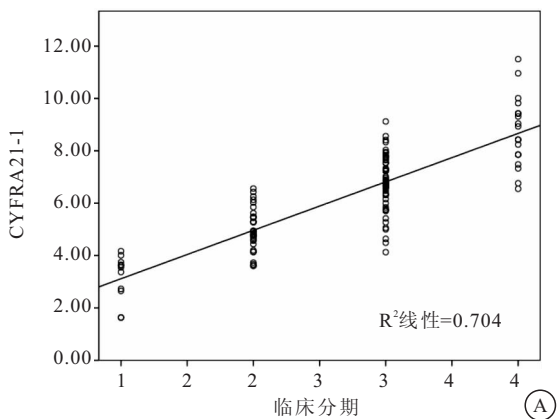


图 1 血清 CYFRA21-1、HE4 水平与临床分期相关性

Figure 1 Correlation between serum CYFRA21-1, HE4 levels and clinical staging

注: A. 血清 CYFRA21-1 水平与临床分期相关性; B. 血清 HE4 水平与临床分期相关性

表 4 不同预后患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum CYFRA21-1 and HE4 levels in patients with different prognosis

组别	n	CYFRA21-1( $\mu\text{g/mL}$ )	HE4(pmol/L)
预后不良组	48	6.94 $\pm$ 1.51	81.90 $\pm$ 11.93
预后良好组	64	5.23 $\pm$ 1.24	69.74 $\pm$ 15.88
t		6.576	4.445
P		<0.001	<0.001

表 5 血清 CYFRA21-1、HE4 水平对肺癌预后的预测价值

Table 5 Predictive value of serum CYFRA21-1 and HE4 levels for prognosis of lung cancer

变量	AUC	标准误差	P	置信区间	敏感度	特异度	诊断阈值
CYFRA21-1	0.861	0.035	<0.001	0.793~0.929	83.33	78.12	>6.43
HE4	0.757	0.045	<0.001	0.668~0.846	83.53	64.06	>73.12
联合预测	0.872	0.032	<0.001	0.809~0.935	91.67	73.44	

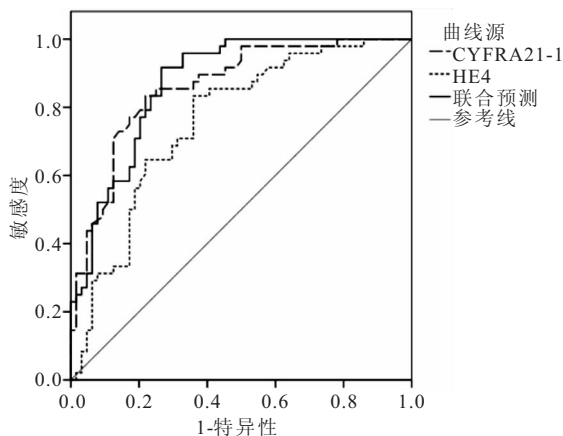


图 2 血清 CYFRA21-1、HE4 水平对肺癌预后的预测曲线

Figure 2 Curves of serum CYFRA21-1 and HE4 levels for predicting the prognosis of lung cancer

### 3 讨论

非小细胞肺癌发生诱因与人体生存环境关系密切,近年来,受环境污染、人类不良吸烟嗜好等诸多因素影响,肺癌发病率逐年攀升。据统计,2000 年~2014 年间我国城市地区肺癌增长率为 3.0%~4.0%,农村地区为 5.3%~7.0%<sup>[9]</sup>。目前我国早期确诊肺癌患者仅 20%有手术机会,其余 80%患者已丧失手术机会或无实质性手术效果<sup>[10]</sup>。故了解肺癌进展情况,对于临床医生诊治方案的确定十分重要。既往研究发现血清癌胚抗原(CEA)、CYFRA21-1 等 TM 对于肺癌的发生具有较高的诊断价值<sup>[11]</sup>。单项 TM 在肺癌不同分期以及病理分型中具有一定的敏感度,但特异度较差,而多种 TM 的联合,在一定程度上可提高对于肺癌进展以及预后情况的判断准确性。

CYFRA21-1 是近年来被深入研究的一种新型肺鳞癌 TM,多存在于支气管树、肺泡等上皮细胞的胞浆内。该 TM 在一定程度上可提高肺癌早期诊断,在监测、疗效评估亦有较好价值,尤其适用于肺鳞癌。霍

2.6 血清 CYFRA21-1、HE4 水平对肺癌预后的预测价值 ROC 曲线显示当血清 CYFRA21-1>6.43  $\mu\text{g/mL}$  或 HE4 水平>73.12 pmol/L 时,肺癌患者预后不良风险增高;血清 CYFRA21-1、HE4 联合检测的 AUC 值以及敏感度均显著高于单一检测( $P<0.05$ )。见表 5、图 2。

丹丹<sup>[12]</sup>通过比较分析发现 CYFRA21-1 水平在肺部良性疾病中表达较低,而在肺癌患者中显著增高。本研究也表明肺癌患者 CYFRA21-1 水平更高,与既往研究结果一致。肺癌细胞的凋亡会激活蛋白酶,促进细胞角蛋白被降解并释放入血,从而引起血液中 CYFRA21-1 含量的增高。HE4 最初发现在人附睾远端上皮细胞中高表达的小分子分泌糖蛋白,最近研究表明 HE4 在除卵巢癌以外的其他癌症中也存在高表达现象,尤其是肺癌<sup>[13]</sup>。刘政宏等<sup>[14]</sup>采用免疫组化以及 ELISA 法在肺癌组织以及血清中均检测出了 HE4 的高表达;杜旭升等<sup>[15]</sup>表明免疫组化 HE4 阳性肺癌患者 5 年生存率显著低于阴性患者,并认为 HE4 表达与肺癌患者不良预后相关。本研究也发现肺癌患者血清 HE4 水平显著增高,进一步支持了既往研究。HE4 在正常细胞内合成以及储存,正常情况下人血清中 HE4 含量极低,但当正常组织恶变以及浸润性癌细胞破坏正常组织结构后,HE4 会被释放进入血液系统,导致血清 HE4 水平升高。在病理特征方面,本研究结果显示不同临床分期、转移情况患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平比较有统计学意义,与既往檀燕<sup>[16]</sup>研究结果一致。且本研究还通过 Spearman 相关性发现血清 CYFRA21-1、HE4 水平均与临床分期呈正相关,进一步表明血清 CYFRA21-1、HE4 水平的高表达与非小细胞肺癌患者部分临床病理特征有一定相关性,有望成为监测肺癌病情的辅助指标。但本研究中肺癌病理类型与 CYFRA21-1、HE4 水平无相关性,与耿纪群等<sup>[17]</sup>研究结果不相符,推测其原因可能是本研究纳入患者多为中晚期患者,TM 在不同病理类型中水平均较高,故差异不显著;同时还可能与上述两种 TM 对于病理类型诊断尚缺乏特异性有关。

目前临床对于血清 TM 是否对预后有意义尚存在争议,部分关于 TM 与肺癌预后的相关性研究得出了阴性结构。卢畅等<sup>[18]</sup>对肺癌患者 TM 与生存期关

系研究中发现 CYFRA21-1 升高组与正常组生存期比较差异无统计学意义;陈雯微<sup>[19]</sup>对进展期肺癌患者化疗前后血清 HE4 水平对预后影响,未发现两组在总生存期上有统计学差异。但其他研究得出了相反结论,认为血清 TM 水平可预测肺癌患者预后。柴华等<sup>[20]</sup>研究显示肺癌转移组血清 CEA、CA125 水平显著高于未转移组。本研究结果显示预后不良组患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平显著高于预后良好组,通过 ROC 曲线对上述指标的预后预测价值进一步分析,结果显示当血清 CYFRA21-1、HE4 联合检测的 AUC 值以及敏感度均显著高于单一检测,提示血清 CYFRA21-1、HE4 联合检测有望成为预测预后的辅助指标,且本研究提示当血清 CYFRA21-1 > 6.43  $\mu\text{g}/\text{mL}$  或 HE4 水平 > 73.12  $\text{pmol}/\text{L}$  时,非小细胞肺癌患者不良预后的风险越大,临床对于此类患者应密切注意。但本研究样本量小,随访周期较短,后续期望更多的研究纳入更大的样本量以及更完整随访,进一步证实本研究结果。

#### 4 结论

非小细胞肺癌患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平均显著升高,且与临床分期密切相关,上述血清 TM 联合检测可较好的预测非小细胞肺癌患者预后,临床应重视对肺癌患者血清 CYFRA21-1、HE4 水平的监测,为非小细胞肺癌病情以及预后判断提供参考。

#### 【参考文献】

[1] 林艳苹,张强,陆彦霓,等. 云南省肿瘤医院 2005 年-2014 年肺癌流行病学特征变化趋势分析[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3): 142-149.

[2] 王泽洲,张扬,莫森,等. 大型单中心医院登记的 7753 例肺癌手术患者生存报告:基于第 8 版国际肺癌 TNM 分期标准[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(5): 321-327.

[3] JIN C, YANG M, HAN X, *et al.* Evaluation of the value of preoperative CYFRA21-1 in the diagnosis and prognosis of epithelial ovarian cancer in conjunction with CA125[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1): 114.

[4] DAL BELLO M G, FILIBERTI R A, 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.

[5] 解宝泉,张志艳,王袁,等. 血清 CEA、CYFRA21-1 及 SCCA 检测对肺癌患者预后的评估价值[J]. 山东医药, 2017, 57(5): 54-56.

[6] SCALETTA G, PLOTTI F, LUVERO D, *et al.* The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(9): 827-839.

[7] WOJCIK E, TARAPACZ J, RYCHLIK U, *et al.* Human Epididymis Protein 4 (HE4) in Patients with Small-Cell Lung Cancer[J]. Clin Lab, 2016, 62(9): 1625-1632.

[8] 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): 67-78.

[9] 赫捷,李霓,陈万青,等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(3): 243-268.

[10] 李海燕,刘红,王静,等. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 46-48.

[11] 沈菁,李亚东,郑庆祝,等. 血清五种肿瘤标志物检测对肺癌早期诊断的价值[J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(2): 111-115.

[12] 霍丹丹. 单独与联合检测四项肺癌血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值分析[J]. 中国急救医学, 2018, 38(z1): 75.

[13] CHOI S I, 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.

[14] 刘政宏,朱正秋,杨成喜,等. 人附睾蛋白 4 在非小细胞肺癌组织及血清中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2016, 14(11): 1132-1134.

[15] 杜旭升,李东繁,王冠杰,等. 血清细胞角蛋白 19 片段,人附睾蛋白 4,组织多肽特异性抗原水平及中性粒细胞与淋巴细胞比值与非小细胞肺癌患者的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(8): 62-67.

[16] 檀燕,徐元宏. 肿瘤患者与其血清标志物关系的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 18-20, 25.

[17] 耿纪群,朱扣军,张永健. 联合检测 NSCLC 患者血清中 HE4、CYFRA21-1 和 TPS 的表达水平对 NSCLC 早期诊断的临床价值[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(4): 610-613.

[18] 卢畅,申淑景,毛玉焕,等. CEA、CYFRA21-1、NSE 水平与 EGFR 突变的晚期肺腺癌患者临床疗效的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(7): 485-488.

[19] 陈雯微. 血清 CEA、CA125 及 Cyfra21-1 水平与中晚期非小细胞肺癌患者的临床特征与预后相关性分析[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(11): 1714-1716.

[20] 柴华,韦琳琳,杨志,等. 全身骨显像与肿瘤标志物联合检测对 NSCLC 骨转移的诊断价值[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(12): 628-632.

(收稿日期: 2021-09-23; 修回日期: 2022-05-05; 编辑: 刘灵敏)