

王莉, 谷秀娟. 支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物检测用于肺癌早期诊断的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 141-145.

Wang L, Gu XJ. Research progress of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for the early diagnosis of lung cancer [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 141-145.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 022

支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物检测用于肺癌 早期诊断的研究进展

王莉¹, 谷秀娟^{2*}

(1.延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 2.延安大学附属医院东关分院检验科, 陕西 延安 716000)

【摘要】 肺癌作为人类最常见的恶性肿瘤之一,是导致人类因癌症死亡的主要原因。早期诊断是提升肺癌患者生活质量,改善预后的关键,而肿瘤标志物检测是肺癌早期诊断的重要途径。支气管肺泡灌洗液中肿瘤标志物出现早、浓度高,有助于肺癌早期诊断。本文对近年来支气管肺泡灌洗液中肿瘤标志物的研究现状进行综述,以期对肺癌的早期诊断提供参考。

【关键词】 肺癌;支气管肺泡灌洗液;肿瘤标志物;早期诊断

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0141-05

Research progress of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for the early diagnosis of lung cancer

WANG Li¹, GU Xiujuan^{2*}

(1. Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China.

2. Dongguan Branch laboratory, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000)

【Abstract】 As one of the most common malignant tumors, lung cancer is the main cause of cancer death. Early diagnosis is the key to improving the quality of life and prognosis of patients with lung cancer and the detection of tumor markers is important for the early diagnosis of lung cancer. The early appearance and high concentrations of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid are helpful for the early diagnosis of lung cancer. This article reviews the research status of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid in recent years and provides a reference for the early diagnosis of lung cancer.

【Keywords】 lung cancer; bronchoalveolar lavage fluid; tumor markers; early diagnosis

近年来,肺癌的发病率和病死率呈迅速增长趋势^[1],大多数患者确诊的时候一般都是晚期,预后差,五年生存率为10%~20%^[2],给社会和家庭带来巨大的经济和社会负担。早诊断、早治疗可明显改变肺癌患者的生存率。肺癌的确诊主要依靠组织病理学及病理细胞学检查,但组织标本的获取存在

一定的难度^[3],特别是对起源于支气管远端的肺癌,想要获取其病理组织更难。检测肺癌肿瘤标志物是实现肺癌早期诊断的重要途径,利用血液、尿液和唾液等体液进行生物标志物检测已成为一种重要的癌症诊断方法^[4]。支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)是通过电子支

[基金项目] 延安大学研究生教育创新计划项目(YCX2020018)。

[作者简介] 王莉(1994—),女,研究生在读,研究方向:临床检验诊断研究。Email: 384022499@qq.com

[通信作者] 谷秀娟(1973—),女,主任检验师,硕士生导师,研究方向:肿瘤临床病理诊断研究。Email: guxiujuan001@126.com

气管镜向支气管肺泡内反复以无菌 0.9% 氯化钠注射液灌洗收集的肺表面衬液,生化成分主要由磷脂和蛋白质组成,核酸(DNA、miRNA、mRNA)较少,这些成分的变化反映了机体的病理生理状态,可能含有更高浓度的肺癌分泌蛋白,因此被视为肿瘤标志物的丰富来源^[5]。由于肿瘤细胞合成和分泌的物质首先释放到病灶处的支气管肺泡内,所以通过检测 BALF 中特异性的肿瘤标志物对于肺癌的早期诊断、疾病进展监测、预后等有重要意义。

1 常见的支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物

1.1 癌胚抗原

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是 Gold 等^[6]在 1965 年从结肠癌中提取的一种细胞膜表面的酸性糖蛋白,分子量为 $(180 \sim 200) \times 10^3$, BALF 中正常范围是 0~5 ng/mL,通常在胎儿发育过程中产生,在出生前即停止分泌。CEA 可介导细胞与细胞外基质间的黏附反应,在肿瘤的发生和侵袭转移过程中起关键作用。作为一种具有人类胚胎抗原决定簇的多糖蛋白复合物,CEA 常被用于检测结肠直肠癌,但是随着浓度的升高,也可以预测小细胞肺癌和非小细胞肺癌^[7],也是最早在临床上应用于诊断肺癌的标志物。肺癌患者 BALF 中的 CEA 水平明显高于良性病变者,103 例肺癌及非肺癌患者支气管肺泡灌洗液、胸水、血清的 CEA 测定结果呈支气管肺泡灌洗液 CEA>胸水 CEA>血清 CEA 的趋势,提示用支气管肺泡灌洗液检测 CEA 浓度比通常用胸水及血清测定 CEA 浓度鉴别诊断肺部疾病更为敏感^[8]。有报道称肺癌患者 BALF 中 CEA 水平比血清中高出 30 多倍,这可能由于循环中的 CEA 经肝脏降解,导致其在 BALF 中浓度聚集^[9]。事实上对于无法经支气管镜确诊的肿瘤患者,测定 BALF 中的 CEA 是一种有效的辅助诊断方法^[10]。而肺腺癌细胞能直接产生 CEA 的研究结果,进一步突出了 CEA 是腺癌的特异性肿瘤标志物^[11]。

不同病理类型肿瘤中的 CEA 水平会有不同,表达水平由高到低依次是:腺癌>小细胞癌>鳞癌。丁娜等^[12]检测了 3 种不同病理分型肺癌 BALF 中 CEA 的浓度,结果显示腺癌中的浓度远高于小细胞肺癌和鳞癌中的浓度,提示可将 CEA 作为肺腺癌病情进展及判定临床分期的指标。丁慧强^[13]的研究认为,肺癌组支气管肺泡液中 CEA 的诊断临界点为 7.9 ng/mL,此时的敏感性和特异性能达到 90% 和 86.7%。但是需要注意的是,CEA 在多种肿瘤组织

中如宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌等均会出现异常升高,所以其对肺癌诊断的特异度较低,实际应用中需和其他指标联合检测。

1.2 糖类抗原 125

糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)也被称为粘蛋白 16 或 MUC16,在人中由 MUC16 基因编码,最早是 Bast 等^[14]通过浆液上皮性卵巢癌细胞系 OVCA433 生产出单克隆抗体 OC125,该抗体所特异识别的抗原即是 CA125。CA125 是在胚胎发育期由体腔上皮细胞产生的一类高分子糖蛋白抗原,与许多肿瘤的发生发展密切相关,属于混合型肿瘤标志物。CA125 在细胞内合成并储存,因被细胞间连接和基底膜阻挡而无法入血,故正常人血清中浓度很低,健康人群的含量 ≤ 35 U/mL,当组织发生病变时释放入血而升高^[15]。

由于 CA125 在体液中的半衰期仅为 4.8 d 左右,且代谢快。因此,其水平的变化可以很好的反应肿瘤组织的近期状态。Li 等^[16]研究表明肺癌组织中有 CA125 的表达,以肺腺癌中最高,其表达水平与肿瘤的分化程度密切相关。Cedr s 等^[17]研究发现,在 277 例 III~IV 期 NSCLC 患者中有 46.6% 的患者血清 CA-125 水平升高,且其无进展生存期(PFS)更差(4.6 月 vs 7.5 月, $P < 0.05$; 8.7 月 vs 14.0 月, $P < 0.05$),多因素分析也显示 CA125 水平升高与预后差有明确相关性。但是对于女性肺癌患者而言,在评估 CA125 的临床意义时要考虑其激素状况,因为正常的卵巢活动会影响 CA125 的水平。此外,子宫内膜异位症和妊娠也会提升 CA125 的水平。Ghosh 等^[18]研究认为,支气管肺泡灌洗液中 CA125 的诊断临界点为 36.5 U/mL,此时的灵敏度为 89.13%,特异度为 75%,阳性预测值为 80.39%,阴性预测值为 85.71%。

1.3 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是一种糖酵解烯醇酶,分子量为 78×10^3 ,催化 2-磷酸甘油酸裂解生成烯醇式丙酮酸,由 α 、 β 、 γ 三种亚基以二聚体的形式组成 $\alpha\alpha$ 、 $\beta\beta$ 、 $\gamma\gamma$ 、 $\alpha\gamma$ 、 $\beta\gamma$ 五种形式的同工酶,是糖酵解途径中甘油分解的最后环节的酶,优先表达于神经和内分泌组织。因此,NSE 可以作为神经元发育成熟的标志,其含量能反映神经元分化的程度^[19]。小细胞肺癌属于神经内分泌起源肿瘤,具有神经内分泌细胞和 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)细胞的特征。因此 NSE 是小细胞肺癌最敏感、最特

异的肿瘤标志物^[20],其对小细胞肺癌的诊断特异性为 40%~70%^[21],对于明确小细胞肺癌的临床分期、鉴别诊断和疾病进展有指导作用。

Carney 等^[22]首次报道了 94 例新诊断的和未经治疗的 SCLC 患者血清 NSE 水平会升高,且 NSE 水平与化疗的临床反应之间有很好的相关性。NSE 水平高的小细胞肺癌患者术后的生存率低,复发风险也较高。研究表明,NSE 是预测小细胞肺癌患者预后的最有效因子,其敏感性优于肿瘤分期、患者临床表现、年龄、性别、CEA 和碱性磷酸酶^[23]。有研究表明 NSE 的诊断阈值为 2.06 ng/mL,其敏感性和特异性分别为 72.0%和 69.2%,提示 NSE 可以作为肺癌恶性程度的指示指标^[24]。

1.4 鳞状上皮细胞癌抗原

鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag)是一种细胞骨架蛋白,分子量为 48×10^3 ,由 1170 个核苷酸组成,编码 390 个氨基酸,属于丝氨酸蛋白酶抑制物家族。BALF 中正常范围是 0.8 ng/mL,由于 SCC-Ag 最初是在子宫癌中发现的,所以早期的研究主要集中于子宫鳞状细胞癌。

SCC 作为鳞癌细胞的一种特殊蛋白质,在肺癌患者中 SCC-Ag 的阳性率依次为鳞癌、腺癌、SCLC,并且假阳性率低^[25]。罗玲等^[26]的检测结果显示肺癌组的 SCC-Ag 水平明显高于肺部良性病变组,在肺癌 III~IV 均高于 I~II 期,差异有统计学意义,提示 SCC-Ag 有助于肺癌病理类型的判断,并能间接反映患者的病情进展情况。王磊^[27]的研究表明,BALF 中 SCC-Ag 水平高于血清,提示 BALF 中 SCC-Ag 对诊断肺鳞状细胞癌参考价值优于血清,且随着 BALF 中 SCC-Ag 的水平升高,临床分期越高。有研究显示肺癌组 BALF 中 SCC 的总阳性率可达到 95.8%,敏感性为 95.8%,特异性为 54.3%^[28]。

1.5 细胞角蛋白 19 片段

细胞角蛋白 19(cytokeratin, CK19)为主要表达于单层上皮细胞的 I 型角蛋白,细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)是水溶性 CK19 片段,广泛分布于正常组织表面如复层上皮和鳞状上皮。CK19 是一种结构蛋白,属于酸性多肽之一,肿瘤细胞凋亡引起蛋白酶大量激活,导致角蛋白 19 的某些片段降解并被识别,该片段即为可溶性细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)^[29]。CYFRA21-1 的分子量为 $(40 \sim 68) \times 10^3$,主要存在于肺癌、食道癌等上皮起源的肿瘤细胞的胞浆中,其诊断肺癌的灵敏度随着疾病的不同发展阶

段而不同,最高可达到 69.6%^[30]。

BALF 中 CYFRA21-1 的正常范围是 0~2.08 ng/mL,Pujol 等^[31]首次在 165 名肺癌患者中检测了 CYFRA21-1 的水平,发现灵敏度和特异度分别是 52%和 87%,敏感性在鳞状细胞癌中最高,在 SCLC 中最低。CYFRA21-1 的水平变化能反映非小细胞肺癌的病情波动,当肺部存在不清晰圆形焦点,而 CYFRA21-1 水平又大于 30 ng/mL 时,提示很可能是原发性支气管肺癌^[32]。杨国彪等^[33]人的检测结果表明肺癌组患者血清和 BLAF 中 CYFRA21-1 水平平均高于肺良性病变组($P < 0.05$),表明 CYFRA21-1 水平的变化与肺癌的发生发展有一定的关系。也有研究称 CYFRA21-1 在鳞状细胞癌患者中的表达高于腺癌和 SCLC 患者,提示 CYFRA21-1 可以作为诊断鳞状细胞癌的有效标志物^[16]。邬勇坚等^[28]测定 BALF 中 CYFRA21-1 阳性率为 83.3%,敏感性为 38.3%,特异度为 51.4%。

1.6 胃泌素释放肽前体

胃泌素释放肽(pro-gastrin-releasing peptide, GRP)最初是从猪胃黏膜中分离的,属于胃肠激素,广泛分布于哺乳动物的神经系统、胃肠道和呼吸道。GRP 是参与肿瘤细胞生长的重要因子,其通过肿瘤细胞的自分泌或细胞间的旁分泌发挥作用^[34]。但 GRP 的半衰期很短,只有 2 min,不稳定,难以检测。而其前体 pro-GRP 的水平比 GRP 高 400 倍,因此通常检测 GRP 的前体 pro-GRP 来反映其水平。pro-GRP 在肺部良性病变和上皮来源的肿瘤中呈低水平表达,在 BALF 中的正常范围是 28.30~74.40 pg/mL,但在 SCLC 细胞系和 SCLC 组织中均高表达^[35],有助于 SCLC 的诊断。王艳海等^[36]研究表明 pro-GRP 对 SCLC 的灵敏度和特异度可达到 77.2%和 91.1%,优于 NSE 和 CYFRA21-1,但是 pro-GRP 的表达水平与肿瘤的临床分期无明显相关性。

2 BALF 肿瘤标志物的临床应用

尽管已经发现了很多与肺癌密切相关的标志物,但是还没有一种标志物是肺癌的特异性抗原。由于肺癌的多态性及复杂性,肿瘤细胞组织来源不同,各项肿瘤标志物单独检测具有一定的局限性,单一指标检测往往难有理想的灵敏度和特异度。高浓度标志物往往预示着患者很可能是肺癌,而不是肺部良性病变,容易导致误诊或漏诊的发生,因此在实际临床应用中多开展联合检测。

一种是多项指标联合检测。有研究者回顾了 655 例肺癌患者和 237 例肺良性疾病患者 CEA

和 CYFRA21-1 浓度对区分原发性肺癌和肺良性疾病的诊断价值,结果显示单用两个指标诊断肺癌的敏感性和特异性分别是 69% 和 68%、43% 和 89%,而两个指标联合诊断的是 95% 和 33%,特异性大大提高^[37]。CEA、CA199 与 CA125 联合检测肺癌的灵敏度与特异度能达到 72% 和 83.5%,均高于单一检测,可使早期肺癌检出率得到明显提高^[38]。

另一种是将 BALF 和血清两种组织联合检测。Cremades 等^[39]将 BALF 和血清 CYFRA21-1 水平联合检测可使肺癌诊断的灵敏度由 36% 提高到 69%。邓丽平等^[40]研究发现,单一检测 BALF 或血清中的 CEA、CYFRA21-1、NSE 对肺癌的特异性尚可,但敏感性均偏低,假阴性较多,易造成漏诊,若联合 BALF 和血清可使诊断肺癌的敏感性和准确率提高,优于单独进行 BALF 或血清的肿瘤标志物检测。

3 展望

支气管肺泡灌洗术 (bronchoalveolar Lavage, BAL) 作为依托纤维支气管镜而发展起来的新技术,是诊断间质性肺疾病的基础技术,也是临床上被逐渐广泛应用的新方法。通过 BAL 可取得 BALF,在某种程度上被喻为“液相活检”^[41]。肺癌的早发现、早诊断、早治疗是改善肺癌患者预后、延缓病死率的有效手段^[42]。肿瘤标志物是癌细胞在肿瘤发生、发展、侵袭和转移过程中分泌的一些活性物质,存在于血液、痰液等体液中^[43]。肿瘤标志物在疾病的筛查、诊断、监测进展、复发和预后方面都有重要作用。有研究认为,从肿瘤所在位置获取检测肿瘤标志物的标本优于血液标本,肺癌作为生长在支气管粘膜或肺泡组织上的恶性肿瘤,脱落的肿瘤细胞及其代谢产物可直接进入肺泡腔内,对 BALF 中的肿瘤标志物进行检测较其它标本更有特异性。在肿瘤早期血清中标志物含量较低,不易检测,而 BALF 是取自病变部位的支气管肺泡内,浓度较高,能提前预警异常指标,更有助于肺癌的早期诊断,并且对患者机体的损伤也较小。因此,通过对电子纤维支气管镜获取的肺泡灌洗液进行肿瘤标志物的检测,有望成为临床上肺癌早期诊断的重要途径。同时,检测 BALF 中的肿瘤标志物水平对预测肿瘤患者有无转移、肺部疾病的良恶性鉴别也具有较高的临床价值^[44]。但也有研究指出通过检测 BALF 中肿瘤标志物来进行肺癌诊断的特异或敏感性很低,无法区分良、恶性病变^[45]。BALF 中肿瘤标志物浓度会受到肿瘤细胞的大小和数目、肿瘤细胞自身产生肿瘤标志物的速度、肿瘤标志物在体内降

解和排泄的速度及体液稀释等因素影响。因此,如何规范支气管肺泡灌洗液的取材和处理流程,提升支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物检测的诊断价值,同时,在不同组合检测方案中,如何确保既能提高灵敏度又能提升特异度,是今后一个重要的研究方向。

参考文献:

- [1] 张玉娟, 崔巍. 人 SHOX2 基因的生物学作用及与疾病关系的研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(9): 2212-2214.
- [2] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [3] 任芳萍, 蒋延文. 支气管肺泡灌洗液中肿瘤标志物检测对肺癌诊断的应用价值 [J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(10): 774-777.
- [4] Hofman P. Liquid biopsy and therapeutic targets: present and future issues in thoracic oncology [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(11): 154.
- [5] Matthiesen R. MS-based biomarker discovery in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2020, 14(1): e1900077.
- [6] Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigen in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques [J]. *J Exp Med*, 1965, 121(3): 439-462.
- [7] Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer [J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2016, 245: S40-S45.
- [8] 王睿. 对肺癌及非肺癌患者进行支气管肺泡灌洗液、胸水、血清的癌胚抗原联合测定结果的观察 [J]. 沈阳医学院学报, 2004, 6(4): 223-224.
- [9] Zaleska J, Pirozyński M, Kwiek S, et al. Value of determining the concentration of carcinoembryonic antigen in bronchial lavage for diagnosis of lung cancer [J]. *Pneumonol Alergol Pol*, 1995, 63(5-6): 286-292.
- [10] Dabrowska M, Grubek-Jaworska H, Domagala-Kulawik J, et al. Diagnostic usefulness of selected tumor markers (CA125, CEA, CYFRA 21-1) in bronchoalveolar lavage fluid in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2004, 111(6): 659-665.
- [11] Mitsuhashi N, Takahashi T, Sakurai H, et al. Establishment and characterization of a new human lung poorly differentiated adenocarcinoma cell line, GLL-1, producing carcinoembryonic antigen (CEA) and CA19-9 [J]. *Lung Cancer*, 1995, 12(1-2): 13-24.
- [12] 丁娜, 李树花. 支气管肺泡灌洗液肿瘤标志物检测对肺癌诊断的价值 [J]. 天津医药, 2007, 35(1): 30-32.
- [13] 丁慧强. 支气管肺泡灌洗液 CEA、VEGF 测定在肺癌诊断中的应用价值 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2015.
- [14] Bast RC Jr, Berek JS, Obrist R, et al. Intraperitoneal

- immunotherapy of human ovarian carcinoma with *Corynebacterium parvum* [J]. *Cancer Res*, 1983, 43(3): 1395-1401.
- [15] 林敏, 农天雷. 肺泡灌洗液中 CEA、CA125、CA15-3、CYFRA21-1 检测的临床价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(5): 328-330.
- [16] Li X, Asmitananda T, Gao L, et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective [J]. *Neoplasma*, 2012, 59(5): 500-507.
- [17] Cedrés S, Nuñez I, Longo M, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Clin Lung Cancer*, 2011, 12(3): 172-179.
- [18] Ghosh I, Bhattacharjee D, Das AK, et al. Diagnostic role of tumour markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in lung cancer [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2013, 28(1): 24-29.
- [19] 王俊艳, 刘皓, 刘金宝, 等. 碘过量对后代鼠脑 NSE 和 GFAP 表达的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(1): 18-21.
- [20] Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM Jr, et al. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(2): 597-601.
- [21] Pina TC, Zapata IT, Hernández FC, et al. Tumour markers in serum, bronchoalveolar lavage and biopsy cytosol in lung carcinoma: what environment lends the optimum diagnostic yield? [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 305(1-2): 27-34.
- [22] Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer [J]. *Lancet*, 1982, 1(8272): 583-585.
- [23] Jørgensen LG, Osterlind K, Genollá J, et al. Serum neuron-specific enolase (S-NSE) and the prognosis in small-cell lung cancer (SCLC): a combined multivariable analysis on data from nine centres [J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(3): 463-467.
- [24] Cao C, Chen ZB, Sun SF, et al. Evaluation of VEGF-C and tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for lung cancer diagnosis [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(1): 137-158.
- [25] 鞠方鹤, 肖祖克. 肺癌肿瘤标志物的研究近况 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(2): 134-136.
- [26] 罗玲, 王江红. 支气管肺泡灌洗液 SCCA、CYFRA21-1、CEA 联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(11): 1716-1718.
- [27] 王磊. 不同临床分期肺鳞状细胞癌患者血清及 BALF 中肿瘤标志物水平变化及动态检测的意义 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(22): 77-78.
- [28] 邹勇坚, 于宪, 陈飞鹏, 等. 支气管灌洗液 SCC、CEA、CYFRA21-1、NSE、CA50 检测对肺癌的诊断价值 [J]. 中国内镜杂志, 2002, 8(9): 14-15.
- [29] Dohmoto K, Hojo S, Fujita J, et al. The role of caspase 3 in producing cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in human lung cancer cell lines [J]. *Int J Cancer*, 2001, 91(4): 468-473.
- [30] Toumbis M, Rasidakis A, Passalidou E, et al. Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions [J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(4A): 2101-2104.
- [31] Pujol JL, Grenier J, Daurès JP, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer [J]. *Cancer Res*, 1993, 53(1): 61-66.
- [32] 吴佳玲, 罗丹. 5 项血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(14): 1885-1886.
- [33] 杨国彪, 徐萌敏, 徐亮, 等. 肺泡灌洗液 LDH、CYfra21-1、PCT 水平联合检测诊断肺癌临床价值探讨 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(9): 111-114.
- [34] 赵宝祥, 李华, 张亚君, 等. 胃泌素释放前体、神经元特异性烯醇化酶和癌胚抗原在小细胞肺癌中的诊断价值 [J]. 癌症进展, 2020, 18(10): 1012-1014.
- [35] Cuttitta F, Fedorko J, Gu JA, et al. Gastrin-releasing peptide gene-associated peptides are expressed in normal human fetal lung and small cell lung cancer: a novel peptide family found in man [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(3): 576-583.
- [36] 王艳海, 赵娜, 杨树帆. 4 项肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(9): 1180-1182.
- [37] Okamura K, Takayama K, Izumi M, et al. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(1): 45-49.
- [38] 汤海波, 鲁菲. CEA、糖类抗原 199、糖类抗原 125 联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(14): 2374-2375.
- [39] Cremades MJ, Menéndez R, Pastor A, et al. Diagnostic value of cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) in bronchoalveolar lavage fluid in lung cancer [J]. *Respir Med*, 1998, 92(5): 766-771.
- [40] 邓丽平, 董文, 杜艳萍, 等. 支气管肺泡灌洗液和血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 78-80.
- [41] 陈锐, 胡华成, 胡筠珠, 等. 支气管肺泡灌洗液中 3 种肿瘤标志物检测的临床价值 [J]. 苏州大学学报(医学版), 2003, 23(3): 336-338.
- [42] 罗世林, 吴龙飞, 李杰, 等. 肺泡灌洗液中葡萄糖、腺苷脱氨酶、癌胚抗原检测在肺癌中的诊断价值 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(10): 1772-1775.
- [43] Zhang S, Zhao YF, Zhang MZ, et al. The diagnostic value of tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid for the peripheral pulmonary carcinoma [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(4): 481-488.
- [44] Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, et al. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(7): 3099-3102.
- [45] Li J, Chen P, Mao CM, et al. Evaluation of diagnostic value of four tumor markers in bronchoalveolar lavage fluid of peripheral lung cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014, 10(2): 141-148.