

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.21.011

低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、肿瘤标志物 CA12-5、CA19-9 在肺癌诊断中的临床应用价值 *

张 强 孙云刚 王 朝 邵 丰 庄 宇 姚梦旭 焦思杨

(南京医科大学附属脑科医院(胸科院区)胸外科 江苏 南京 210029)

摘要 目的:探讨低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、肿瘤标志物糖类抗原(CA)12-5、CA19-9 在肺癌诊断中的临床应用价值。**方法:**选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在我院经低剂量螺旋 CT 检查发现肺部病灶的患者 86 例,以病理诊断结果分为肺癌组 49 例、肺部良性病变组 37 例,另选取同期健康体检志愿者 30 例作为对照组。观察肺癌的低剂量螺旋 CT 影像学特征,检测比较各组血清肺癌自身抗体 [p53、SOX 区域 Y 相关 HMG 蛋白家族成员 2 (SOX2)、G 抗原 7 (GAGE7)、RNA 解旋酶自身抗体 4-5 (GBU4-5)]及 CA12-5、CA19-9 水平,并对比阳性表达情况,分析低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、CA12-5、CA19-9 对肺癌的诊断价值。**结果:**49 例肺癌患者经低剂量螺旋 CT 检查共发现 51 个病灶,其中实性结节或部分实性结节 30 个,非实性结节 21 个;病灶平均直径 (10.92 ± 1.17)mm, < 5 mm 者 9 个,5~10 mm 者 17 个, ≥ 10 mm 者 25 个;11 个病灶伴有钙化,16 个病灶有毛刺征,20 个病灶有分叶征;有 6 例表现为空洞,空洞通常壁薄厚不均匀,呈中心性或偏心性。肺癌组血清 p53、SOX2、GAGE7、GBU4-5 及 CA12-5、CA19-9 水平均明显高于肺部良性病变组和对照组,肺部良性病变组上述指标水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。肺癌组 CA12-5、CA19-9、4 项肺癌自身抗体单独及联合的阳性率均明显高于肺部良性病变组和对照组 ($P < 0.05$),肺部良性病变组 CA12-5、CA19-9 及 4 项肺癌自身抗体联合的阳性率高于对照组 ($P < 0.05$)。低剂量螺旋 CT 联合 4 项肺癌自身抗体、CA12-5、CA19-9 对肺癌诊断的灵敏度为 91.84%,特异度为 97.30%,准确度为 94.19%。**结论:**低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、肿瘤标志物 CA12-5、CA19-9 在肺癌诊断中有较好的临床应用价值。

关键词:肺癌;低剂量螺旋 CT;肺癌自身抗体;CA12-5;CA19-9;诊断价值

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)21-4066-05

Clinical Application Value of Low Dose Dpiral CT Combined with Lung Cancer Autoantibody and Tumor Markers CA12-5 and CA19-9 in Diagnosis of Lung Cancer*

ZHANG Qiang, SUN Yun-gang, WANG Zhao, SHAO Feng, ZHUANG Yu, YAO Meng-xu, JIAO Si-yang

(Department of Thoracic Surgery, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University(Chest Hospital Area),

Nanjing, Jiangsu, 210029, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical application value of low dose spiral CT combined with lung cancer autoantibody and tumor markers carbohydrate antigen (CA)12-5 and CA19-9 in the diagnosis of lung cancer. **Methods:** A total of 86 patients with lung lesions detected by low dose spiral CT examination in our hospital from January 2019 to December 2021 were selected. According to pathological diagnosis results, they were divided into lung cancer group with 49 cases and benign lung lesions group with 37 cases, another 30 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. Low dose spiral CT imaging characteristics of lung cancer were observed, and serum levels of lung cancer autoantibodies [p53, SOX region Y-associated HMG protein family member 2 (SOX2), G antigen 7 (GAGE7), RNA helicase autoantibodies 4-5 (GBU4-5)] and CA12-5 and CA19-9 were detected and compared in each group. The positive expression was compared, the diagnostic value of low dose spiral CT combined with lung cancer autoantibody, CA12-5 and CA19-9 in lung cancer were analyzed. **Results:** A total of 51 lesions were found in 49 patients with lung cancer by low dose spiral CT, including 30 solid or partially solid nodules, and 21 non-solid nodules. The mean diameter of lesions was (10.92 ± 1.17) mm, 9 lesions were < 5 mm, 17 lesions were 5~10 mm, and 25 lesions were ≥ 10 mm. 11 lesions had calcification, 16 lesions had burr sign, and 20 lesions had lobulation sign. There were 6 cases of cavity, usually with uneven wall thickness, centrality or eccentricity. The serum levels of p53, SOX2, GAGE7, GBU4-5, CA12-5 and CA19-9 in lung cancer group were significantly higher than those in benign lung lesions group and control group, the levels of above indexes in benign lung lesions group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The positive rates of CA12-5, CA19-9 and 4 items lung cancer autoantibodies alone and in combination in lung cancer

* 基金项目:江苏省南京市重点课题(ZKX190469);江苏省卫生计生委医学科研项目(H2017098)

作者简介:张强(1984-),男,硕士,主治医师,从事肺癌诊治方向的研究,E-mail:zhangqiang841033@163.com

(收稿日期:2022-05-17 接受日期:2022-06-12)

group were significantly higher than those in benign lung lesions group and control group ($P<0.05$). The positive rates of CA12-5, CA19-9 and 4 items lung cancer autoantibodies in combination in benign lung lesions group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The sensitivity of low dose spiral CT combined with 4 items lung cancer autoantibodies, CA12-5 and CA19-9 in the diagnosis of lung cancer was 91.84%, the specificity was 97.30%, the accuracy was 94.19%. **Conclusion:** Low dose spiral CT combined with lung cancer autoantibody, tumor markers CA12-5 and CA19-9 has good clinical application value in the diagnosis of lung cancer.

Key words: Lung cancer; Low dose spiral CT; Lung cancer autoantibody; CA12-5; CA19-9; Diagnostic value

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

Article ID: 1673-6273(2022)21-4066-05

前言

肺癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均较高,尤其是近年来,随着工业化进展、人口老龄化及吸烟等不良生活习惯的增加,肺癌的总体发病率呈逐年升高的趋势^[1]。有研究报道,目前肺癌在我国男性恶性肿瘤发病率和死亡率占第1位,女性占第2位,严重威胁人们的健康^[2]。早发现、早诊断是降低肺癌死亡率的关键。螺旋CT是肺癌的主要检查方法,除了可以确定病变所在部位和范围,也可大致区分良恶性,但随着人们健康意识的提高,越来越多的患者在意辐射剂量过高,因此低剂量螺旋CT应运而生,其辐射剂量约是普通CT的1/5,但对微小结节的显影质量却并未下降,逐渐在肺癌诊断中发挥越来越重要的作用^[3]。采用低剂量螺旋CT联合血清学指标是目前诊断肺癌的重要策略。糖类抗原(CA)12-5和CA19-9是目前临床上常用的肿瘤标志物,已有研究报道证实,CA12-5和CA19-9对肺癌诊断具有一定价值,但存在特异性不高的缺点^[4,5]。同时近年来研究发现,在肺癌患者中会出现针对异常肿瘤抗原产生的自身抗体^[6],p53、SOX区域Y相关HMG蛋白家族成员2(SOX2)、G抗原7(GAGE7)、RNA解旋酶自身抗体4-5(GBU4-5)均是临床上常见的肺癌自身抗体,对肺癌诊断也具有一定价值^[7,8]。将多种检查手段联合可能提高肺癌的诊断效果,因此本研究探讨低剂量螺旋CT联合4种肺癌自身抗体以及CA12-5、CA19-9在肺癌诊断中的临床应用价值,旨在为肺癌的诊断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1月至2021年12月在我院经低剂量螺旋CT检查发现肺部病灶的患者86例。纳入标准:(1)首次发病,初次诊断,并接受进一步临床病理检查;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)对研究知情同意。排除标准:(1)术前接受放疗、化疗及免疫治疗者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)近6个月有感染、创伤及手术史者;(4)合并心、肾、脑、肝等脏器功能不全者。以病理诊断结果分为肺癌组49例、肺部良性病变组37例。肺癌组男性28例、女性21例;年龄41~67岁,平均 (57.38 ± 7.32) 岁;肺鳞癌19例,肺腺癌30例。肺部良性病变组男性27例、女性10例;年龄39~66岁,平均 (56.53 ± 7.11) 岁;肺结核15例,肺脓肿3例,肺炎19例。另选取我院同期健康体检志愿者30例作为对照组,其中男性19例、女性11例;年龄40~68岁,平均 (57.89 ± 7.01) 岁。各组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准开展实施。

1.2 方法

1.2.1 低剂量螺旋CT检查 应用西门子公司生产的16排螺旋CT对患者进行检查。取仰卧位,将双手上举,嘱患者屏气,扫描范围自胸廓入口到肋膈角尖端水平。扫描参数为:管电流50 mA,管电压120 kV,矩阵 512×512 ,扫描层厚0.625 mm,扫描图像及数据传输至工作站进行分析,结果由高年资影像医师诊断。

1.2.2 肺癌自身抗体、CA19-9、CA12-5检测及判定标准 采集所有受试者空腹外周静脉血10 mL,经3000 r/min离心10 min,离心半径12 cm,分离血清置于 -20°C 冰箱保存备用。应用酶联免疫吸附法检测血清p53、SOX2、GAGE7、GBU4-5水平,试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司;应用电化学发光法检测血清CA12-5、CA19-9水平,仪器为西门子Advia centaur XP自动化学发光分析仪,试剂为西门子公司配套试剂;所有操作严格按照试剂盒操作说明进行。以试剂盒说明书为准,p53 >13.09 U/mL、SOX2 >10.26 U/mL、GAGE7 >14.36 U/mL、GBU4-5 >6.99 U/mL、CA12-5 >35 ng/mL、CA19-9 >25 ng/mL判定为阳性表达,肺癌自身抗体中任一项检测结果为阳性即将4种肺癌自身抗体联合检测结果判定为阳性。

1.3 诊断价值分析^[9]

以病理诊断为金标准,分析低剂量螺旋CT联合肺癌自身抗体、肿瘤标志物CA12-5、CA19-9对肺癌的诊断价值,包括灵敏度、特异度、准确度。灵敏度=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) $\times 100\%$;特异度=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%$;准确度=(真阳性人数+真阴性人数)/(真阳性人数+假阴性人数+真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学方法

使用SPSS26.0软件进行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组数据比较应用单因素方差分析,两组比较实施t检验;计数资料以例或率表示,实施卡方检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺癌的低剂量螺旋CT影像特征

49例肺癌患者经低剂量螺旋CT检查共发现51个病灶,其中实性结节或部分实性结节30个,非实性结节21个;病灶平均直径 (10.92 ± 1.17) mm, <5 mm者9个,5~10 mm者17个, ≥ 10 mm者25个;11个病灶伴有钙化,16个病灶有毛刺征,20个病灶有分叶征;有6例表现为空洞,空洞通常壁薄厚不均匀,呈中心性或偏心性。

2.2 肺癌自身抗体及CA12-5、CA19-9水平比较

肺癌组血清 p53、SOX2、GAGE7、GBU4-5 及 CA12-5、CA19-9 水平均明显高于肺部良性病变组和对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 肺癌自身抗体及 CA12-5、CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of lung cancer autoantibodies, CA12-5 and CA19-9($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Lung cancer group (n=49)	Benign lung lesions group(n=37)	Control group(n=30)	F	P
p53(U/mL)	9.54± 1.14**	7.33± 0.95*	3.14± 0.43	430.314	0.000
SOX2(U/mL)	8.22± 1.58**	4.08± 0.73*	1.34± 0.21	378.395	0.000
GAGE7(U/mL)	10.32± 1.26**	6.17± 0.84*	2.12± 0.33	689.352	0.000
GBU4-5(U/mL)	5.17± 0.94**	2.36± 0.42*	0.53± 0.10	493.307	0.000
CA12-5(ng/mL)	70.27± 15.26**	25.16± 4.78*	18.45± 2.78	306.27	0.000
CA19-9(ng/mL)	46.26± 10.17**	19.26± 4.43*	16.17± 3.72	213.618	0.000

Note: compared with control group, * $P<0.05$. Compared with the benign lung lesions group, # $P<0.05$.

2.3 肺癌自身抗体及 CA12-5、CA19-9 阳性表达情况比较

肺癌组 CA12-5、CA19-9、4 项肺癌自身抗体单独及联合的阳性率均明显高于肺部良性病变组和对照组 ($P<0.05$), 肺部良

性病变组 CA12-5、CA19-9 及 4 项肺癌自身抗体联合的阳性率高于对照组 ($P<0.05$), 肺部良性病变组与对照组间 p53、SOX2、GAGE7、GBU4-5 的阳性率无显著差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 肺癌自身抗体及 CA12-5、CA19-9 阳性表达情况比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of autoantibodies and positive expressions of CA12-5 and CA19-9 in lung cancer [n(%)]

Indexes	Lung cancer group (n=49)	Benign lung lesions group(n=37)	Control group(n=30)	χ^2	P
p53	14(28.57)**	4(10.81)	1(3.33)	9.884	0.007
SOX2	12(24.49)**	2(5.41)	1(3.33)	10.130	0.006
GAGE7	10(20.41)**	2(5.41)	0(0.00)	9.785	0.008
GBU4-5	10(20.41)**	2(5.41)	0(0.00)	9.785	0.008
4 items lung cancer autoantibodies	38(77.55)**	8(21.62)*	0(0.00)	54.149	0.000
CA12-5	33(67.35)**	9(24.32)*	1(3.33)	36.469	0.000
CA19-9	30(61.22)**	8(21.62)*	1(3.33)	31.448	0.000

Note: compared with control group, * $P<0.05$. Compared with the benign lung lesions group, # $P<0.05$.

2.4 低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、CA12-5、CA19-9 对肺癌的诊断价值

以病理诊断结果为金标准, 低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体 p53、SOX2、GAGE7、GBU4-5、肿瘤标志物 CA12-5、CA19-9 对肺癌诊断的灵敏度为 91.84%, 特异度为 97.30%, 准确度为 94.19%, 诊断价值较高。见表 3、表 4。

3 讨论

近年来, 我国肺癌的患病率呈明显升高趋势^[9,10]。对肺癌进行早期诊断并给及时有效的治疗是降低患者死亡率、提高临床预后的关键^[11]。因此主张对高危人群进行定期的筛查, 传统肺癌筛查的方法包括胸部 X 线、胸部 CT 等^[12]。以低剂量螺旋 CT 为代表的影像学检查方法可以在疾病早期检查出肺部病灶, 由于其辐射剂量更低, 检测结果可靠, 费用较低, 近年来在肺癌早期筛查中得到了广泛的应用^[13]。有报道显示, 与常规螺旋 CT 相比, 低剂量螺旋 CT 不会因减少照射剂量降低成像质量, 对叶段支气管及 <5 mm 的微小实性结节、混合结节都能够

清晰显示^[14]。但低剂量螺旋 CT 同样存在假阳性的情况。血清学检测具有操作简单、价格便宜、无创等优点, 近年来在恶性肿瘤早期诊断和疾病筛查中逐渐得到了重视。目前临床上对于肿瘤诊断和筛查的主要血清学指标包括肿瘤标志物和肿瘤自身抗体, 单一诊断仍存在敏感性不强、特异性不高等缺点。因此采用多种检查方法联合诊断正成为肺癌早期诊断的主要策略。

本研究对肺癌患者的低剂量螺旋 CT 影像学特征进行了分析, 在 49 例患者中共发现 51 个病灶, 其中实性结节或部分实性结节 30 个, 非实性结节 21 个; 病灶平均直径 (10.92 ± 1.17) mm, <5 mm 者 9 个, 5~10 mm 者 17 个, ≥ 10 mm 者 25 个; 11 个病灶伴有钙化, 16 个病灶有毛刺征, 20 个病灶有分叶征; 有 6 例表现为空洞, 空洞通常壁薄厚不均匀, 呈中心性或偏心性。毛刺征、分叶征是恶性结节的常见 CT 影像学表现, 有研究表明, 随着磨玻璃样结节侵袭程度的增加, 毛刺征、分叶征出现的比例也增加, 说明上述征象可一定程度上反映病灶的侵袭性, 可作为肺结节良恶性的鉴别点^[15]。空洞通常壁薄厚不均匀, 呈中心性或偏心性, 可以表现为血管聚集征, 但值得注意的是

表 3 低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、CA 12-5、CA 19-9 与病理诊断结果的对照(n)

Table 3 Comparison of low dose spiral CT combined with lung cancer autoantibody, CA 12-5, CA 19-9 and pathological diagnosis results(n)

Inspection method	Pathological diagnosis results		Total
	Lung cancer	Benign lung lesions	
Low dose spiral CT			
Lung cancer	43	4	47
Benign lung lesions	6	33	39
4 items lung cancer autoantibodies			
Positive	38	8	46
Negative	11	29	40
CA12-5			
Positive	33	9	42
Negative	16	28	44
CA19-9			
Positive	30	8	38
Negative	19	29	48
Combination of all methods			
Lung cancer	45	1	46
Benign lung lesions	4	36	40
Total	49	37	86

表 4 低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、CA12-5、CA19-9 对肺癌的诊断价值(%)

Table 4 Diagnostic value of low dose spiral CT combined with lung cancer autoantibody, CA12-5 and CA19-9 for lung cancer(%)

Inspection method	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Low dose spiral CT	87.76(43/49)	89.19(33/37)	88.37(76/86)
4 items lung cancer autoantibodies	77.55(38/49)	78.38(29/37)	77.91(67/86)
CA 12-5	67.35(33/49)	75.68(28/37)	70.93(61/86)
CA 19-9	61.22(30/49)	78.38(29/37)	68.60(59/86)
Combination of all methods	91.84(45/49)	97.30(36/37)	94.19(81/86)

浸润病灶和空洞与肺结核或肺脓肿需要鉴别^[16]。对于早期的肺癌其 CT 表现可能不典型,与良性结节多有相似之处,易造成误诊,本次纳入对象中即有 6 例肺癌患者经低剂量螺旋 CT 误诊为肺部良性病变,4 例肺部良性病变患者误诊为肺癌。

研究表明,在肿瘤发病的早期阶段,机体免疫系统可以识别肿瘤细胞表达的特异性蛋白,并在免疫系统的作用下产生自身抗体,导致血清肿瘤自身抗体水平升高^[17,18]。在肿瘤发生的早期血清肿瘤自身抗体便可以达到较高浓度,通过检查血清肿瘤自身抗体表达情况可以用于肿瘤的早期诊断^[19]。另外,相对于抗原检查,抗体在血清中更加稳定,保存时间也较长,因此检查结果也更加稳定^[20]。CA12-5、CA19-9 是目前临床上应用较为广泛的肿瘤标志物^[21,22]。其中 CA12-5 是来源于胚胎发育期体腔上皮的一种高分子糖蛋白^[23]。CA19-9 则是一种肿瘤糖类抗原^[24]。研究表明,在肺癌患者中存在血清 CA 12-5、CA 19-9 水平升高,对肺癌的诊断具有一定价值^[25,26]。本研究对肺癌患者、肺部良性病变患者、正常人群的血清 p53、SOX2、GAGE7、GBU4-5、CA12-5、CA19-9 水平进行了检测,结果显示肺癌组血清 p53、

SOX2、GAGE7、GBU4-5、CA12-5、CA19-9 水平均明显高于肺部良性病变组和对照组,表明肺癌患者存在肺癌自身抗体和 CA 12-5、CA 19-9 水平升高。其中 p53 基因是经典的抑癌基因,控制着细胞周期的启动,当细胞分裂出现异常时,机体启动 p53 基因表达,并起到诱导细胞凋亡的作用,因此当发生肺癌时,体内出现了异常增殖的肺癌细胞,血清 p53 升高^[27]。SOX2 是一种重要的转录因子,在哺乳动物早期器官发育中发挥重要作用^[28]。研究表明,SOX2 是维持机体干细胞自我更新和多向分化的重要分子,成熟机体其表达升高会触发机体细胞异常增殖,影响细胞分化^[29]。因此当发生肺癌时,SOX2 水平会升高。GAGE7 是 CTA 基因家族的重要成员,其异常表达与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[30]。GBU4-5 是一种重要的解螺旋酶,当其表达异常时表明机体基因翻译过程异常,细胞存在蛋白质错误折叠^[31]。但值得注意的是相较于对照组,肺部良性病变组上述指标也存在升高的变化,表明肺癌自身抗体和 CA 12-5、CA 19-9 存在假阳性的可能。从各指标对早期肺癌患者诊断的阳性率来看,4 种肺癌自身抗体联合检验共检出肺癌 38 例,占肺癌

的 77.55%,与目前报道相符^[32]。各抗体指标的阳性率并不一致,提示临床上对于肺癌自身抗体检测结果要联合看待,并结合临床资料分析,避免误诊和漏诊的出现。本研究中在肺癌患者中 CA12-5 阳性 33 例,阳性率 67.35%,CA19-9 阳性 30 例,阳性率 61.22%,说明血清 CA12-5、CA19-9 在肺癌的早期诊断中同样具有一定的诊断价值,但部分肺部良性病变患者也出现了 CA12-5、CA19-9 阳性表达,有研究表明感染性疾病、创伤、妊娠等也可以引起血清 CA 12-5、CA 19-9 的升高^[33-35],因此临床上对于血清 CA 12-5、CA 19-9 升高者应结合临床资料综合分析。

本研究结果还显示,低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、CA12-5、CA19-9 诊断肺癌的灵敏度为 91.84%, 特异度为 97.30%,准确度为 94.19%,表明低剂量螺旋 CT 联合肺癌自身抗体、CA12-5、CA19-9 对肺癌具有较好的诊断价值。但本研究也存在一定不足,由于选择对象为低剂量螺旋 CT 发现肺部病灶的患者,因此结果不能完全反映低剂量螺旋 CT 诊断的灵敏度、特异度和准确度,有待于今后大样本队列研究进行丰富。

综上所述,低剂量螺旋 CT、肺癌自身抗体、肿瘤标志物 CA12-5、CA19-9 均对肺癌有一定的诊断价值,但将上述方法联合应用时,诊断价值较好,可以为肺癌诊断提供有效依据。

参考文献(References)

- [1] Wu F, Wang L, Zhou C. Lung cancer in China: current and prospect [J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(1): 40-46
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28
- [3] 孟瑞瑞, 刘圆圆, 青浩渺, 等. 肺癌高危人群低剂量螺旋 CT 筛查的临床分析[J]. *放射学实践*, 2021, 36(1): 71-75
- [4] 郭九玲, 李冬霞, 扈成伟, 等. 血清 CEA、CA19-9、CA125、CA153 和 CYFRA21-1 检测对肺癌患者诊断的灵敏度及特异度[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 2858-2863
- [5] Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, et al. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186284
- [6] Zaenker P, Gray ES, Ziman MR. Autoantibody Production in Cancer--The Humoral Immune Response toward Autologous Antigens in Cancer Patients[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(5): 477-483
- [7] Ouyang R, Wu S, Zhang B, et al. Clinical value of tumor-associated antigens and autoantibody panel combination detection in the early diagnostic of lung cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 32(3): 401-409
- [8] Wang W, Zhuang R, Ma H, et al. The diagnostic value of a seven-autoantibody panel and a nomogram with a scoring table for predicting the risk of non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(5): 1699-1710
- [9] 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
- [10] 李媛秋, 刘剑君, 么鸿雁. 肺癌发病和死亡流行情况与人类发展指数的关系分析[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(9): 646-650
- [11] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识 (草案)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(3): 172-176
- [12] 管雅喆, 任萌, 郭冬利, 等. 肺癌筛查研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(11): 954-960
- [13] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(5): 395-409
- [14] 马锐, 赵雨薇. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查的临床价值 [J]. *医学与哲学*, 2017, 38(2): 9-13
- [15] 邓莹莹, 熊曾, 毛小明, 等. 低剂量 CT 筛查无症状体检者肺癌的初步分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(2): 244-251
- [16] Oudkerk M, Liu S, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 135-151
- [17] Heo CK, Bahk YY, Cho EW. Tumor-associated autoantibodies as diagnostic and prognostic biomarkers [J]. *BMB Rep*, 2012, 45 (12): 677-685
- [18] Mu Y, Xie F, Sun T. Clinical value of seven autoantibodies combined detection in the diagnosis of lung cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34 (8): e23349
- [19] Liu S, Tan Q, Song Y, et al. Anti-p53 autoantibody in blood as a diagnostic biomarker for colorectal cancer: A meta-analysis[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(2): e12829
- [20] Shah AA, Igusa T, Goldman D, et al. Association of systemic lupus erythematosus autoantibody diversity with breast cancer protection[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 64
- [21] Clevers MR, Kastelij EA, Peters BJM, et al. Evaluation of Serum Biomarker CEA and Ca-125 as Immunotherapy Response Predictors in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(2): 869-876
- [22] Sato Y, Fujimoto D, Uehara K, et al. The prognostic value of serum CA 19-9 for patients with advanced lung adenocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 890
- [23] 胡毓婷, 鹿秀霞, 林素蕊, 等. 超声造影技术联合血清 CA12-5、CEA、HE-4 检查诊断卵巢良恶性肿瘤的临床价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(11): 2133-2137
- [24] Martín Guerra JM, Martí n Asenjo M, Prieto de Paula JM. Elevation of CA 19-9 in benign processes [J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 153(2): e9-e10
- [25] 缪祥帅, 朱德兵, 杨旭, 等. CEA、CA199、CA125 对老年肺癌淋巴结转移的诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(1): 22-24
- [26] 刘文龙, 郭慧. 血清 CEA、CA125、CA19-9 测定对肺癌诊断和预后评估的价值[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(8): 1314-1317
- [27] Zhang H, Zhao B, Zhai ZG, et al. Expression and clinical significance of MMP-9 and P53 in lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(3): 1358-1365
- [28] Zhu Y, Huang S, Chen S, et al. SOX2 promotes chemoresistance, cancer stem cells properties, and epithelial-mesenchymal transition by β -catenin and Beclin1/autophagy signaling in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 449
- [29] Chaudhary S, Islam Z, Mishra V, et al. Sox2: A Regulatory Factor in Tumorigenesis and Metastasis [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(6): 495-504
- [30] 陈婕, 穆银玉, 谢服役, 等. 肿瘤自身抗体与肿瘤标记物在肺癌诊断中的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(12): 1416-1419, 1423
- [31] Luo B, Mao G, Ma H, et al. The role of seven autoantibodies in lung cancer diagnosis[J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(6): 3660-3668

- vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(4): 766-772
- [16] Huang Q, Wang JT, Gu HC, et al. Comparison of Vacuum Sealing Drainage and Traditional Therapy for Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Meta-Analysis[J]. J Foot Ankle Surg, 2019, 58(5): 954-958
- [17] 周慧, 杨晓萍, 高玉镭, 等. 负压封闭引流技术(VSD)治疗糖尿病足溃疡[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(13): 1244-1245
- [18] 刘群, 吴军, 罗曼, 等. 应用负压封闭引流技术治疗糖尿病足溃疡的临床疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(11): 765-767
- [19] 笪向东, 姚中伟, 蔡志稳, 等. 甲硝唑和壳聚糖间断灌注在封闭负压引流技术修复糖尿病足溃疡中的应用效果[J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(3): 171-173, 封3
- [20] Awasthi A, Singh SK, Kumar B, et al. Treatment Strategies Against Diabetic Foot Ulcer: Success so Far and the Road Ahead[J]. Curr Diabetes Rev, 2021, 17(4): 421-436
- [21] 郭彦德, 曾高峰, 韦寿锋, 等. 骨搬运治疗感染性骨缺损大鼠骨生长因子的表达[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(32): 5102-5107
- [22] 覃承诤, 周春豪, 张红安, 等. 胫骨横向骨搬运技术治疗糖尿病足疗效观察[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(19): 1809-1812
- [23] 刘增兵, 黄永军, 刘晓春, 等. 胫骨横向骨搬运术治疗 Wagner3、4期糖尿病足的临床观察 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2018, 33(8): 886-887
- [24] 龙能吉, 高志祥, 张少云, 等. 胫骨横向骨搬运术治疗糖尿病足的临床疗效[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(5): 452-455
- [25] Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(2): 207-217
- [26] Davis FM, Kimball A, Boniakowski A, et al. Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads [J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(1): 2
- [27] 俞红, 章惺惺, 金美娟, 等. 糖尿病足患者血清基质金属蛋白酶 2 和 9 及其组织抑制物 1 水平的改变[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(12): 917-919
- [28] 陈芳, 孙付宝, 陈小将, 等. 糖尿病足患者血清 VEGF、bFGF 水平与下肢血管病变程度的关系 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(17): 1856-1859
- [29] 周龙, 梁思渊, 宋志伟, 等. 糖尿病足患者血清 VEGF bFGF 水平与下肢血管病变程度的关系 [J]. 浙江临床医学, 2019, 21(9): 1175-1177
- [30] 邹利军, 李恭驰, 胡映月, 等. 基质金属蛋白酶-9/血管他丁/血管内皮生长因子信号轴在糖尿病足病中的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(11): 2135-2138
- [31] 张逢, 席领红. 血清 PCT、CRP 和血浆 D-D 在糖尿病足合并感染患者中的变化及预后评估中的价值[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5): 818-819, 822
- [32] 黎立, 艾尔肯·热合木吐拉, 司裕, 等. 骨搬运联合 Dellon 三联神经松解术治疗糖尿病足[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(7): 660-662

(上接第 4070 页)

- [32] Solassol J, Maudelonde T, Mange A, et al. Clinical relevance of autoantibody detection in lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(5): 955-962
- [33] Aoki S, Motoi F, Murakami Y, et al. Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 252
- [34] Ercan S, Kaymaz Ö, Yücel N, et al. Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 579-584
- [35] 杨娟, 赵红, 张献文. 内镜下黏膜剥离术对早期胃癌患者疗效及血清 VEGF、CA19-9 的影响[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7): 32-35