

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.027

血清细胞角蛋白 19、神经元特异性烯醇化酶及鳞状上皮细胞癌抗原 在小细胞肺癌诊断及病情评估中的作用研究 *

林 月 吴艳凌 周丽娟 盛 彬 王 芳[△]

(扬州大学附属苏北人民医院医学检验科 江苏 扬州 225001)

摘要 目的:分析血清细胞角蛋白 19(CK19)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)及鳞状上皮细胞癌抗原(SCCA)在小细胞肺癌诊断及病情评估中的作用。**方法:**选择我院自 2020 年 1 月至 2022 年 7 月收治的 85 例小细胞肺癌患者作为观察组,另选同期的 85 例肺部良性疾病患者作为对照组。检测两组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平,比较两组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平及其阳性率,使用 ROC 曲线下面积(AUC)分析上述指标对小细胞肺癌的诊断效能,观察小细胞肺癌不同分期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平的差异性,分析观察组治疗前后血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平的变化情况。**结果:**观察组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平均较对照组高($P<0.05$);观察组血清 CK19、NSE 和 SCCA 的阳性率均较对照组高($P<0.05$);经 ROC 曲线分析,血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的敏感度为 91.23 %,特异度为 84.67 %,AUC 为 0.910;在 85 例小细胞肺癌患者中,临床分期为局限期 33 例、广泛期 52 例;广泛期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平平均高于局限期患者($P<0.05$)。**结论:**血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的效能较好,三者均与患者病情严重程度有关,有利于此病的早期诊断和病情评估,值得进一步研究应用。

关键词:小细胞肺癌;血清细胞角蛋白 19;神经元特异性烯醇化酶;鳞状上皮细胞癌抗原

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)13-2537-04

The Role of Serum Cytokeratin 19, Neuron-specific Enolase and Squamous Epithelial Cell Carcinoma Antigen in the Diagnosis and Disease Assessment of Small Cell Lung Cancer*

LIN Yue, WU Yan-ling, ZHOU Li-juan, SHENG Bin, WANG Fang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the role of serum cytokeratin 19 (CK19), neuron-specific enolase (NSE) and squamous epithelial cell carcinoma antigen (SCCA) in the diagnosis and disease assessment of small cell lung cancer. **Methods:** 85 patients with small cell lung cancer admitted to our hospital from January 2020 to July 2022 were selected as the observation group, and 85 patients with benign lung diseases were selected as the control group. The expression levels of CK19, NSE and SCCA in serum of the two groups were detected, and the expression levels and positive rates of CK19, NSE and SCCA in serum of the two groups were compared. The area under ROC curve (AUC) was used to analyze the diagnostic efficacy of these indicators in small cell lung cancer. To observe the differences of serum CK19, NSE and SCCA expression levels in patients with different stages of small cell lung cancer, and to analyze the changes of serum CK19, NSE and SCCA expression levels in the observation group before and after treatment. **Results:** The expression levels of CK19, NSE and SCCA in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The positive rates of CK19, NSE and SCCA in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity, specificity and AUC of serum CK19 and NSE combined with SCCA in the diagnosis of small cell lung cancer were 91.23 %, 84.67 % and 0.910. Among the 85 patients with small cell lung cancer, the clinical stage was localized in 33 cases and extensive in 52 cases. The expression levels of CK19, NSE and SCCA in patients with extensive stage were higher than those in patients with stage stage ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum CK19 and NSE combined with SCCA have good efficacy in the diagnosis of small cell lung cancer. All three are related to the severity of patients' disease, which is conducive to the early diagnosis and disease evaluation of this disease, and worthy of further research and application.

Key words: Small cell lung cancer; Serum cytokeratin 19; Neuron specific enolase; Squamous cell carcinoma antigen

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

Article ID: 1673-6273(2023)13-2537-04

* 基金项目:江苏省社会发展重点项目(BE2020681)

作者简介:林月(1983-),女,本科,主管技师,研究方向:检验科相关,E-mail:io85266@163.com

[△] 通讯作者:王芳(1975-),女,本科,主管技师,研究方向:检验科相关,E-mail:io85266@163.com

(收稿日期:2022-12-12 接受日期:2022-12-31)

前言

小细胞肺癌是一种起源于支气管黏膜或腺体且恶性程度高、病情进展快的肺癌,发病率及死亡率均逐年升高,约占所有肺癌的 14 %^[1]。在临床上,绝大多数小细胞肺癌患者的自然病程较短,与其早期病情隐匿,确诊时处于中晚期且发生癌细胞转移、治疗后复发率高、预后较差有关^[2]。故寻找与小细胞肺癌发生、发展密切相关的指标,用于早期筛查和诊断此病,并评估病情严重程度,对于制定此病的诊治方案具有重要的临床意义。近年来,肿瘤标志物检测在小细胞肺癌的诊断领域得到广泛应用,然而目前尚未发现一种特异的小细胞肺癌标志物,临床学者更青睐于联合多种肿瘤标志物,用于小细胞肺癌的诊断,以提高此病的诊断效能^[3,4]。细胞角蛋白 19(Cytokeratin 19, CK19)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)及鳞状上皮细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCA)均是近年来临床应用较为广泛的肿瘤标志物^[5,6],然而三者与小细胞肺癌的关系如何,能否用于此病的诊断及严重程度评估,尚未形成统一论。对此,本研究目的在于分析血清 CK19、NSE 及 SCCA 在小细胞肺癌诊断及病情评估中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院自 2020 年 1 月至 2022 年 7 月收治的 85 例小细胞肺癌患者作为观察组,其中男 65 例、女 20 例;年龄 24~78 岁,平均(62.86± 5.87)岁;临床分期:局限期 33 例、广泛期 52 例。另选同期的 85 例肺部良性疾病患者作为对照组,其中男 60 例、女 25 例;年龄 23~75 岁,平均(60.84± 6.13)岁。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

纳入标准:经影像学及病理活检确诊为小细胞肺癌^[7];拟接受顺铂联合依托泊苷治疗;自愿入组,配合研究。

排除标准:合并其他恶性肿瘤者;有恶性肿瘤病史者;患有严重的内科疾病者;复发性小细胞肺癌者。

1.2 检测方法

对照组在入组后 24 h 及观察组化疗前 1 d 及化疗结束后 1 d,抽取清晨空腹静脉血 8 mL,通过以转速 3000 r/min 离心处理 10 min,吸取上层血清,放置待检。使用迈瑞 MR-96A 酶标仪,通过 ELISA 法检测血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平,检测试剂盒分别来源于上海杏宜生物科技有限公司、上海瑞番生物科技有限公司、上海雅吉生物科技有限公司;上述检测操作均由同一名经验丰富的检测人员进行检测。根据 CK19、NSE 和 SCCA 的检测结果,以 CK19>3.30 ng/mL、NSE>17.00 ng/mL、SCCA>2.5 ng/mL,判定为阳性。

1.3 观察指标

比较对照组与观察组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平及其阳性率,使用 ROC 曲线下面积(AUC)分析上述指标对小细胞肺癌的诊断效能,计算敏感度和特异度。小细胞肺癌的临床分期分为局限期和广泛期,其中局限期是指癌灶仅位于同侧胸腔,广泛期是指癌灶扩大并超过同侧胸腔^[8];观察小细胞肺癌不同分期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平的差异性,分析观察组治疗前后血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平的变化情况。

1.4 数据处理

采用 SPSS22.0 软件对两组计量资料使用 t 检验,计数资料使用 χ^2 检验;两组间 AUC 比较,使用 Delong 检验;以 $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平比较

观察组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平均高于对照组($P<0.05$);数据见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平比较(ng/mL)

Table 1 Comparison of the serum CK19, NSE, and SCCA expression levels between the observed group and the control group (ng/mL)

Groups	n	CK19	NSE	SCCA
Matched group	85	1.96± 0.45	11.04± 1.18	0.98± 0.24
Observation group	85	3.78± 1.23	17.85± 2.71	3.52± 0.69
t		5.645	8.671	23.469
P		0.028	0.000	0.000

2.2 观察组与对照组血清 CK19、NSE 和 SCCA 的阳性率比较 ($P<0.05$);数据见表 2。

观察组血清 CK19、NSE 和 SCCA 的阳性率均高于对照组

表 2 观察组与对照组血清 CK19、NSE 和 SCCA 的阳性率比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the positive rates of serum CK19, NSE, and SCCA between the observed group and the control group [n (%)]

Groups	n	CK19	NSE	SCCA
Matched group	85	25(29.41)	28(32.94)	19(22.35)
Observation group	85	45(52.94)	56(65.88)	61(71.76)
χ^2		12.875	13.692	15.841
P		0.000	0.000	0.000

2.3 血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小

细胞肺癌的敏感度为 91.23 %,特异度为 84.67 %,AUC 为 0.910,大于 CK19 的 0.765、NSE 的 0.740 和 SCCA 的 0.780 ($P < 0.05$);数据见表 3,ROC 曲线见图 1。

表 3 血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的效能分析

Table 3 Efficacy analysis of serum CK19 and NSE combined with SCCA for the diagnosis of small cell lung cancer

Indexs	AUC(95%CI)	P	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index
CK19	0.765(0.453-0.897)	0.000	65.42	78.92	0.421
NSE	0.740(0.163-0.956)	0.000	72.46	80.15	0.425
SCCA	0.780(0.325-0.941)	0.000	68.45	72.93	0.389
All three combined	0.910(0.000-1.000)	0.000	91.23	84.67	0.812

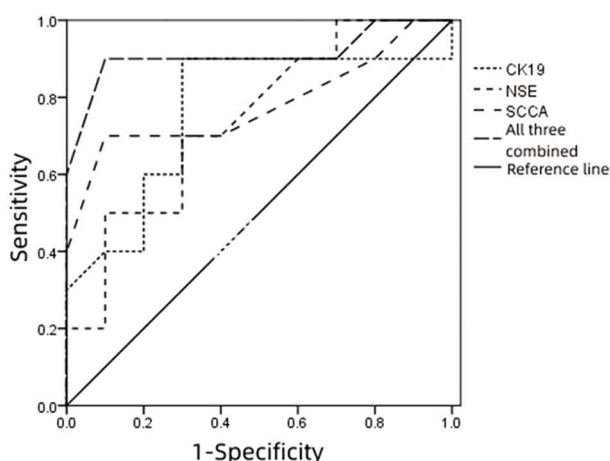


图 1 血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum CK19 and NSE combined with SCCA for the diagnosis of small cell lung cancer

2.4 不同分期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平比较

在 85 例小细胞肺癌患者中,临床分期为局限性 33 例、广泛期 52 例;广泛期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平均高于局限性患者($P < 0.05$);数据见表 4。

3 讨论

小细胞肺癌恶性程度和转移率较高的原因,与其呈浸润性生长、病变侵及范围广有关,常可分泌激肽、组胺等物质,为寻找此病的病理标志物,用于诊断和病情评估提供重要依据。关于小细胞肺癌的病因及发病机制,普遍认为支气管黏膜或腺体上皮细胞生长分化异常是导致此病发生、发展的重要因素^[9,10]。鉴于 CK19、NSE 和 SCCA 均可能直接或间接地参与癌细胞生长失控和分化异常,由此推测,上述指标联合用于早期小细胞肺癌和评估病情,具有重要的临床意义。CK19 是一类构成细胞

表 4 不同分期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平比较(ng/mL)

Table 4 Comparison of serum CK19, NSE, and SCCA expression levels of patients with different stages (ng/mL)

Periodization	n	CK19	NSE	SCCA
Limited period	33	3.16± 0.77	15.76± 2.08	2.88± 0.56
Widespread period	52	4.97± 1.54	20.09± 3.85	5.61± 1.47
t		4.612	7.914	5.026
P		0.042	0.000	0.035

骨架的分化特异蛋白质,在癌细胞凋亡溶解时可大量地释放进入外周循环,在多种恶性肿瘤组织中表达上升^[11]。NSE 作为重要的烯醇化酶同工酶,主要来源于神经内分泌细胞和神经组织。相关研究表明,NSE 在具有神经内分泌功能的小细胞肺癌患者血清中含量明显增加^[12,13]。SCCA 是丝氨酸蛋白酶抑制家族中的主要成员,主要来源于鳞状细胞,在正常机体组织中含量的极少^[14]。Sebastian^[15]等研究发现,SCCA 在恶性肿瘤上皮细胞中表达明显上调。在本研究中,观察组血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平均高于对照组,与 Hai^[16]等的研究结果相符,提示血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平升高很可能与小细胞肺癌的发病有关。

相当一部分小细胞肺癌患者在疾病早期并不特异性症状,常规胸部影像检查往往难以检出异常,进而导致病情贻误^[17]。

近年来,一些研究认为,在小细胞肺癌发病初期,患者血清相关病理标志物的表达已出现异常,故临床学者更青睐于寻找病理标志物,以提高小细胞肺癌的早期诊断水平^[18,19]。从本研究表 2 结果可知,观察组血清 CK19、NSE 和 SCCA 的阳性率均高于对照组,提示 CK19、NSE 和 SCCA 与小细胞肺癌的关系密切。分析原因,考虑在于神经内分泌表型是小细胞肺癌的主要特征,具有摄取组胺前体的特性,从而促进 CK19、NSE 和 SCCA 的表达量增加。Chen^[20]等研究表明,CK19、NSE 和 SCCA 均对小细胞肺癌的诊断具有一定作用,与上述指标在小细胞肺癌患者血清中表达升高有关。基于本研究结果,我们使用 ROC 曲线分析,结果显示:血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的敏感度为 91.23 %,特异度为 84.67 %,AUC 为 0.910,与 Fu^[21]等研究表明 CK19、NSE 联合 SCCA 可提高小细胞肺癌诊断水

平的这一观点相符,提示血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的效能较好,有助于避免此病的误诊或漏诊。出现上述结果的原因,可能如下:在小细胞肺癌发生、发展期间,CK19 可在肺泡上皮细胞凋亡后从胞浆大量释放进入外周循环中^[22];NSE 主要存在于神经内分泌组织,在小细胞肺癌这一神经内分泌恶性肿瘤发生后,NSE 在患者血清中表达明显上调,作为特异性病理特征之一^[23];SCCA 主要存在于鳞状细胞的胞浆中,在小细胞肺癌发生后可导致 SCCA 从胞浆中释放出来^[24]。

在临床上,小细胞肺癌的手术治疗效果并不理想,国内外主流治疗策略是放疗联合化疗,故准确地评估病情严重程度,是制定治疗强度的重要依据^[25]。与此同时,小细胞肺癌的预后与其实际肿瘤临床分期密切相关,早期准确地评估病情,具有重要的临床意义^[26]。鉴于小细胞肺癌发生后,可激活蛋白酶并促进细胞角蛋白降解,导致血清 CK19 表达水平升高^[27]。Tian^[28]等研究显示,在小细胞肺癌病情恶化或复发转移前,患者血清 NSE 表达水平持续升高。也有研究显示,血清 SCCA 表达水平与肿瘤恶性程度有关,一旦小细胞肺癌患者血清 SCCA 表达水平明显升高,预示着病情恶化,甚至伴随着癌细胞转移^[29,30]。在本研究中,小细胞肺癌广泛期患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平均高于局限期患者,与既往文献报道结果相符,提示小细胞肺癌患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平较高时,其病情更严重,这可能与 CK19、NSE 和 SCCA 均不仅是小细胞肺癌的病理产物,还是介导此病发生、发展的病理因子有关。此外,本研究中观察组治疗后血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平均较治疗前明显降低,预示着小细胞肺癌患者血清 CK19、NSE、SCCA 表达水平的变化与其病情演变有关。对此,在临床实践中,有必要监测小细胞肺癌患者血清 CK19、NSE、SCCA 的表达情况,以评估小细胞肺癌的病情,为制定更理想的治疗方案提供依据。基于本研究结果,认为在小细胞肺癌的治疗期间,拮抗患者机体 CK19、NSE、SCCA 的表达,有望增加患者的临床获益,需要后续进一步研究。

综上所述,血清 CK19、NSE 联合 SCCA 诊断小细胞肺癌的效能较好,三者均与患者病情严重程度有关,有利于此病的早期诊断和病情评估,值得进一步研究应用。本研究创新之处在于揭示了血清 CK19、NSE、SCCA 对辅助诊断小细胞肺癌和评估其严重程度均具有一定价值,有望为研究此病的病理机制及治疗方法提供新方向。不足之处在于本研究仍处于初级阶段,采集单一中心的实验数据,未分析 CK19、NSE、SCCA 与小细胞肺癌远期预后的关系,需要日后进一步完善研究,得到更高级别的结论。

参考文献(References)

- [1] 张婷素,袁春樱,邱海江,等.血清特异性烯醇化酶、胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌诊断和治疗效果评价中的作用[J].中华全科医学,2019,17(6):959-961,965
- [2] Wang Y, Zou S, Zhao Z, et al. New insights into small-cell lung cancer development and therapy[J]. Cell Biol Int, 2020, 44(8): 1564-1576
- [3] Gong L, Zhang D, Dong Y, et al. Integrated Bioinformatics Analysis for Identifying the Therapeutic Targets of Aspirin in Small Cell Lung Cancer[J]. J Biomed Inform, 2018, 88(2): 20-28
- [4] Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, et al. AMG 757, a Half-Life Extended, DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, Shows High Potency and Sensitivity in Preclinical Models of Small-Cell Lung Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(5): 1526-1537
- [5] Hayashi R, Inomata M. Small cell lung cancer; recent advances of its biology and therapeutic perspective [J]. Respir Investig, 2022, 60(2): 197-204
- [6] Namba K, Suzawa K, Shien K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative diagnosis of lymph node metastasis in lung cancer patients: a single-center prospective study [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7297
- [7] Atallah-Yunes SA, Clark J, Samanani S, et al. Small Cell Lung Cancer with Pituitary Metastasis Presenting as Secondary Adrenal Insufficiency: A Case Report and Literature Review [J]. Am J Case Rep, 2019, 20(5): 207-211
- [8] Mauro C, Passerini R, Spaggiari L, et al. New and old biomarkers in the differential diagnosis of lung cancer:pro-gastrin-releasing peptide in comparison with neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen, and CYFRA 21-1 [J]. Int J Biol Markers, 2019, 34 (2): 163-167
- [9] Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer:a single-arm, open-label, phase 2 basket trial [J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (5): 645-654
- [10] Pandey M, Mukhopadhyay A, Sharawat SK, et al. Role of microRNAs in regulating cell proliferation, metastasis and chemoresistance and their applications as cancer biomarkers in small cell lung cancer [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876 (1): 188552
- [11] Simone II C B, Bogart J A, Cabrera A R, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer:an ASTRO clinical practice guideline[J]. Pract Radiat Oncol, 2020, 10(3): 158-173
- [12] Ge YL, Liu CH, Wang MH, et al. High Serum Neuron-Specific Enolase (NSE) Level Firstly Ignored as Normal Reaction in a Small Cell Lung Cancer Patient: a Case Report and Literature Review[J]. Clin Lab, 2019, 65(1): 180730
- [13] Genet SAAM, Visser E, van den Borne BEEM, 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
- [14] Jin W, Lei Z, Xu S, et al. Genetic Mutation Analysis in Small Cell Lung Cancer by a Novel NGS-Based Targeted Resequencing Gene Panel and Relation with Clinical Features [J]. Biomed Res Int, 2021, 15(3): 3609028
- [15] Sebastian M, Schröder A, Scheel B, et al. A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(5): 799-812
- [16] Hai J, Zhang H, Zhou J, et al. Generation of Genetically Engineered Mouse Lung Organoid Models for Squamous Cell Lung Cancers Allows for the Study of Combinatorial Immunotherapy Immunotherapy for Lung Squamous Cell Carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(13): 3431-3442
- [17] Kikano EG, Tirumani SH, Suh CH, et al. Trends in imaging utilization for small cell lung cancer: a decision tree analysis of the NCCN guidelines[J]. Clin Imaging, 2021,75(5): 83-89

- Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial in Tianjin, China[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 4126995
- [10] Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(1): 22-31
- [11] 徐敏, 李兴旺, 卢海龙, 等. 达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对老年 T2DM 患者糖代谢和心功能的临床观察 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(3): 110-113, 132
- [12] 景昱, 石洁, 鹿斌, 等. 2 型糖尿病患者血清脂质运载蛋白 2 水平与心血管疾病的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 267-273
- [13] 张卫欢, 李秋云, 周艳茹, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍对 T2DM 合并肥胖患者脂代谢及微炎症反应的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(8): 833-836
- [14] 陈倩楠, 伍丽, 朱益民, 等. 肥胖者血清脂联素水平与代谢状况的关系[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2021, 50(6): 778-782
- [15] 梁宇, 焦秀敏, 张星光, 等. 达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2655-2660, 2668
- [16] 温彩霞, 杨晓燕, 徐卫娟, 等. 利拉鲁肽联合达格列净对超重或肥胖 2 型糖尿病患者肾功能、氧化应激以及内脏脂肪含量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2271-2274, 2297
- [17] 庄伟, 王志强, 王正杰, 等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血清 miRNA 表达及相关细胞信号通路蛋白的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(4): 307-311
- [18] 张咪, 梁伟, 许祥. 达格列净和西格列汀治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的疗效及安全性对比[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1182-1186
- [19] 李丽莉, 冯翠娟, 冯克娜. 达格列净联合二甲双胍在肥胖 / 超重型 T2DM 中的应用及对肠道微生态, adiponin, chemerin, irisin 的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(11): 1266-1271
- [20] Zhao D, Liu H, Dong P. Liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(5): 393-400
- [21] 郭琼杰, 安迪, 王克华, 等. 达格列净联合利拉鲁肽强化降糖治疗对二甲双胍治疗失败的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、游离脂肪酸及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(7): 486-490
- [22] 王诗瀚, 林辉雄, 张泰胜, 等. 二甲双胍联合达格列净治疗 T2DM 合并 NAFLD 患者疗效及血清二肽基肽酶 4 和 C 肽变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(3): 379-382
- [23] 曾俊, 代文雪, 梅希. 单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年 2 型糖尿病患者加用达格列净的疗效及安全性[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 749-752
- [24] 刘烨, 王海宁. 2021 年 ADA/EASD《糖尿病缓解专家共识》与《2022 年 ADA 糖尿病指南: 2 型糖尿病的预防和治疗中肥胖与体重管理》解读 -- 糖尿病缓解的定义与治疗策略[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 299-302
- [25] 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南 (2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 301-306

(上接第 2540 页)

- [18] Chalishazar MD, Wait SJ, Huang F, et al. MYC-Driven Small-Cell Lung Cancer is Metabolically Distinct and Vulnerable to Arginine Depletion[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(16): 5107-5121
- [19] Zhang Z, Zhang C, Yang Z, et al. m6A regulators as predictive biomarkers for chemotherapy benefit and potential therapeutic targets for overcoming chemotherapy resistance in small-cell lung cancer. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 190
- [20] Chen Z, Liu X, Shang X, et al. The diagnostic value of the combination of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma-related antigen, CYFRA 21-1, neuron-specific enolase, tissue polypeptide antigen, and progastrin-releasing peptide in small cell lung cancer discrimination [J]. Int J Biol Markers, 2021, 36(4): 36-44
- [21] Fu L, Wang R, Yin L, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. Int J Biol Markers, 2019, 34(3): 251-261
- [22] 黄建成, 郭建峰, 吴水清, 等. 胃泌素释放肽前体、神经元特异性烯醇化酶、细胞角蛋白 19 片段、癌胚抗原及胃泌素释放肽前体及神经元特异性烯醇化酶联合检测对小细胞肺癌的诊断效能[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(10): 1301-1304
- [23] 黄茉莉, 王卫阳. 血清细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原表达在早期肺癌与肺结核鉴别诊断中的应用观察[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(8): 916-919
- [24] Liu Y, Cao Y, He S, et al. Technical and Clinical Performance of Two Methods to Detect Squamous Cell Carcinoma Antigen Levels for Comparing Pathological Diagnosis Coincidence Rates in Lung, Cervical, and Head and Neck Cancers [J]. Clin Lab, 2020, 66(7): 1693-1697
- [25] Rajput PS, Khan SR, Singh P, et al. Treatment of Small Cell Lung Cancer with Lurbinectedin: A Review [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(5): 812-820
- [26] Nakao M, Fujita K, Suzuki Y, et al. Nab-paclitaxel Monotherapy for Relapsed Small Cell Lung Cancer: Retrospective Analysis and Review[J]. Anticancer Res, 2020, 40(3): 1579-1585
- [27] Obermayr E, Agreiter C, Schuster E, et al. Molecular characterization of circulating tumor cells enriched by a microfluidic platform in patients with small-cell lung cancer[J]. Cells, 2019, 8(8): 880
- [28] Tian Z, Liang C, Zhang Z, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. World journal of surgical oncology, 2020, 18(1): 1-8
- [29] 赵宝祥, 李华, 张亚君, 等. 胃泌素释放肽前体、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): 1012-1022
- [30] 张晓玲. 小细胞肺癌患者血清 NSE、SCC 的表达水平变化及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 739-741