

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 18. 024

6 种血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用评价

卢兴兵, 石 佳, 李 勤, 曾素根, 江 虹, 陈 捷[△]
(四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘 要:**目的** 探讨肿瘤标志物神经元特异烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 21-1(CYfra21-1)、糖类抗原(CA)125、癌胚抗原(CEA)、CA199 和乳酸脱氢酶(LDH)在肺癌辅助诊断中的应用评价。**方法** 通过电化学发光和酶法检测 292 例肺癌患者、201 例肺部良性病患者及 215 例健康体检者的 6 种血清标志物水平。**结果** 6 种血清肿瘤指标在肺癌患者中的水平均明显高于肺部良性病和健康体检组($P<0.05$); CYfra21-1 和 CA199 结果水平在男性各组别显著高于女性, 在鳞癌中的阳性率高于腺癌($P<0.05$); 小细胞肺癌 NSE 和 LDH 结果明显高于非小细胞肺癌, 其阳性率显著高于腺癌, CA199 和 CEA 结果显著低于非小细胞肺癌($P<0.05$); CEA 和 LDH 在腺癌和鳞癌之间差异有统计学意义($P<0.05$); 各血清标志物升高程度与肺癌 TNM 分期呈正相关($P<0.05$); 联合检测结果的敏感度和准确性明显高于单项检测。**结论** 6 种血清标志物在肺癌患者中呈异常高水平表达, 与 TNM 分期具有显著相关性。同时联合检测能显著提高肺癌辅助诊断的灵敏度和阳性率, 能够弥补单项检测的不足, 为优化治疗方案提供依据。

关键词: 肿瘤标志物; 肺癌; 辅助诊断

中图法分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2018)18-2768-06

The applications evaluate of six kinds of serum tumor markers in the auxiliary diagnosis of lung cancer

LU Xingbing, SHI Jia, LI Qin, ZENG Sugan, JIANG Hong, CHE Jie[△]
(Department of Laboratory Medicine, Huaxi Hospital, Sichuan
University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To evaluate the application value of NSE, CYfra21-1, CA125, CA199, CEA and serum lactate dehydrogenase (LDH) in the auxiliary diagnosis of lung cancer. **Methods** The levels of six kinds of serum were detected in 292 cases of lung cancer patients, 201 cases of benign lung disease and 215 individuals of healthy physical examination, by using electrochemical luminescence and enzymatic methods. **Results** Six levels of serum tumor marker in patients with lung cancer were significantly higher than those in lung benign disease and individuals of healthy physical examination ($P<0.05$); The levels of CYfra211 and CA199 in the male group was significantly higher than female, the positive rate of CYfra211 in squamous cell carcinoma was higher than adenocarcinoma; The results of NSE and LDH in small cell lung cancer were obviously higher than those in non-small cell lung cancer and the positive rate was significantly higher than that of adenocarcinoma, but the results of CA199 and CEA are significantly lower than those in non-small cell lung cancer; The results of CEA and LDH are significant difference between adenocarcinoma and squamous cell carcinomas; While the ascending range of each serum marker had positive correlation with lung cancer TNM staging; The sensitivity and accuracy of combined detection was significantly higher than individual test. **Conclusion** The six kinds of serum tumor markers are abnormally high levels in patients with lung cancer, and has positive correlation with lung cancer TNM staging. The combined detection of serum markers can significantly improve the detection sensitivity and positive rate in the auxiliary diagnosis of lung cancer, and make up for the shortage of the single detection to provide the basis for optimization of treatment.

Key words: tumor markers; lung cancer; combined detection

目前, 癌症发病率逐年增加, 其中肺癌发展最为迅速, 具有发病率、恶性程度和病死率均高等特点, 已成为全球发病率和病死率最高的恶性肿瘤^[1-2]。肺癌起病隐匿并且早期无明显临床症状、病程发展快, 通

作者简介: 卢兴兵, 男, 技师, 主要从事肿瘤标志物方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: chenjie_wch@163.com。

常确诊时已为中晚期而错过最佳治疗时机,目前临床主要联合影像学 and “金标准”病理细胞技术诊断肺癌,由于早期确诊率和灵敏度低、费用高、有创等缺点均不适合肺癌早期的筛查诊断^[3]。血清肿瘤标志物具有便捷、无创、特异性和敏感度高等优势逐步应用于临床,但有研究表明糖类抗原(CA)125、神经元特异烯醇化酶(NSE)等单项检测存在一定的漏诊和误诊,同时肿瘤标志物项目多、单项检测灵敏度和准确性较低等弊端,故急需寻求合理有效的联合检测组合^[4-5]。本文旨在探讨 6 种血清标志物在肺癌辅助诊断中的临床价值,研究联合检测指标在肺癌病理分型及临床分期中的临床价值,为肺癌的早期辅助诊断、治疗监测和预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集本院肺癌中心 2014 年 8 月至 2015 年 12 月收治的经组织病理细胞学确诊的 292 例肺癌患者(肺癌组),其中男 193 例,女 99 例;平均年龄 59 岁;小细胞癌 15 例,腺癌 194 例,鳞癌 82 例,大细胞癌 1 例。同期收集本院呼吸内科收治的肺良性病患者 201 例(肺良性病组),其中男 127 例,女 74 例;平均年龄 57 岁;支气管扩张 18 例,感染肺炎 67 例,慢性阻塞性肺疾病 28 例,结核结节 53 例,其他 35 例。健康组为同期本院健康体检者 215 例。3 组研究对象在生活习惯、体质量、年龄之间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集 3 组试验对象早晨空腹静脉血。所

有采集的血液室温孵育 30 min,经 3 500 r/min 离心 15 min,分离合格血清,剔除溶血、血少等不合格标本,进行相关检测并记录数据。以上检测相关步骤均严格按照 SOP 及 CAP 管理文件执行。

1.3 仪器与试剂 罗氏电化学发光仪 E601,罗氏全自动生化分析仪 E701,罗氏前处理仪 P612,中佳低速离心机,检测试剂均为罗氏原装配套合格试剂盒并且质控均在控。本试验室肿瘤标志物项目参考范围的设定: NSE ≥ 15 ng/mL、Cyfra21-1 ≥ 3 ng/mL、CA125 ≥ 35 U/mL、CA199 ≥ 22 U/mL、CEA ≥ 3.4 ng/mL、LDH ≥ 220 IU/L 为阳性阈值,联合检测时只要组合中有一项指标超过其临界值判定为阳性;所有指标全部低于其临界值判定为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,所有计量资料用中位数及四分位数表示 [$M(P_{25}, P_{75})$],组间两两比较采用非参数 Mann-Whitney- U 检验,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,ROC 曲线分析评价各项指标的诊断性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肺癌病理及临床分期中男、女之间各指标结果的比较 Cyfra21-1 结果在男肺癌患者的不同病理类型及临床分期中显著高于女性;而女性的 CA199 结果在肺癌组和 II/III 期中明显高于男性($P<0.05$)。由于男女之间交叉比较项目较多,现只列出有统计学意义的部分,见表 1。

表 1 在不同肺癌病理及临床分期中男、女之间各指标结果的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	男/女(n/n)	男	女	P
CYfra21-1(ng/mL)				
肺癌组	193/99	4.36(2.53,9.26)	2.61(1.81,4.52)	<0.05
腺癌组	102/92	3.58(2.25,7.58)	2.61(1.78,4.38)	0.003
临床分期				
T0/T1 期	46/31	2.93(2.08,7.11)	2.04(1.58,3.32)	0.032
T2/T3 期	86/56	3.61(2.46,6.048)	2.65(1.94,4.60)	0.005
T4 期	59/19	8.40(4.51,18.83)	4.56(2.15,7.36)	0.170
I 期	53/42	3.07(2.05,4.65)	1.99(1.61,2.83)	0.110
II/III 期	91/26	4.51(2.70,9.16)	3.42(1.89,5.44)	0.190
IV 期	47/32	7.30(3.63,15.35)	3.12(2.21,4.85)	0.002
CA199(U/mL)				
肺癌组	193/99	9.94(4.74,18.43)	11.37(6.713,27.59)	0.026
II/III 期	91/26	10.47(4.76,18.90)	17.28(8.34,27.84)	0.440

2.2 3 组试验对象的血清 NSE、Cyfra21-1、CA125、CA199、CEA、和 LDH 水平比较 肺癌组各指标结果

均显著高于肺良性病组和健康组($P<0.05$),见图 1;小细胞肺癌 NSE 和 LDH 结果明显高于非小细胞肺

癌组,CA199 和 CEA 结果低于非小细胞肺癌组($P<0.05$),见图 2;鳞癌 CEA 低于腺癌而 LDH 又显著高于腺癌组($P<0.05$),见图 3。

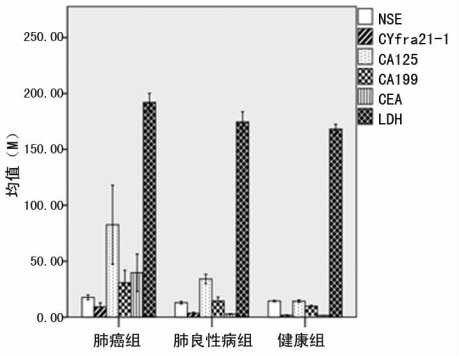


图 1 3 组血清相关指标水平比较

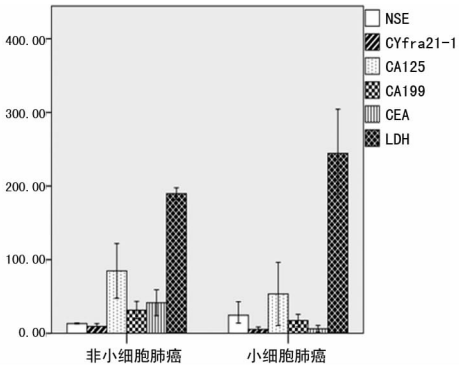


图 2 小细胞肺癌与非小细胞肺癌血清相关指标水平比较

2.3 血清中标志物在肺癌 TNM 临床分期中表达水平的比较 除 CA199 外,肺癌患者 T4 期其余结果与 T0/T1 和 T2/T3 相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 4;Ⅰ/Ⅱ期除 CA199 外其余 5 种检测结果均显著低于Ⅲ和Ⅳ,并且Ⅳ期 CA199 结果显著高于Ⅰ/Ⅱ和Ⅲ期,同时 CEA 水平高于Ⅲ期($P<0.05$),见图 5。

2.4 6 种血清标志物在不同肺癌病理类型的阳性率比较 腺癌的 NSE 和 LDH 结果阳性率显著低于小

细胞肺癌($P<0.05$),鳞癌 CYfra21-1 的阳性率高于腺癌($P<0.05$),各组联合检测阳性率均高于同组单项结果,其他阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

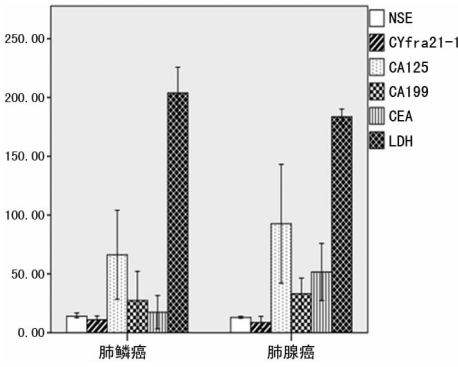


图 3 肺鳞癌与腺癌血清相关指标水平比较

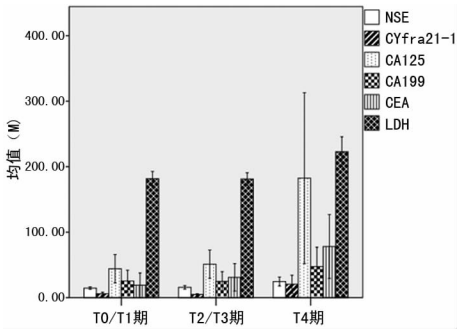


图 4 不同肿瘤分期血清相关指标水平比较

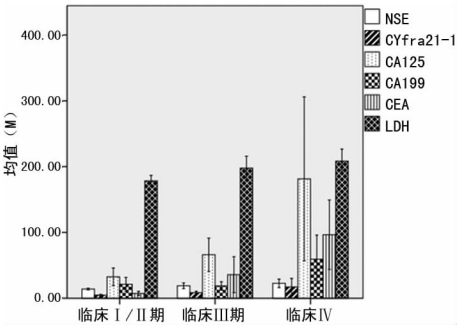


图 5 不同临床分期血清相关指标水平比较

表 2 6 种血清标志物在不同肺癌病理类型的阳性率比较[$n(\%)$]

肺癌类型	<i>n</i>	NSE	CYfra21-1	CA125	CA199	CEA	LDH	联合检测
小细胞癌	15	11(73.33)*	8(53.33)	5(33.33)	4(26.67)	6(40.00)	7(46.67)*	13(86.67) #
鳞癌	82	37(45.12)	62(75.61)*	25(30.49)	15(18.30)	38(46.34)	18(21.95)	73(89.02) #
腺癌	194	65(33.51)	101(52.06)	63(32.47)	47(24.230)	116(59.79)	32(16.49)	155(79.90) #

注:与腺癌相比,* $P<0.05$;与同组单项指标检测阳性率相比,# $P<0.05$

2.5 ROC 曲线评价 6 种肿瘤标志物诊断肺癌的诊断价值 6 种血清肿瘤标志物以敏感度-特异度绘制 ROC 曲线进行全面比较,来客观反映肺癌诊断系统的效能。6 种血清标志物联合检测在肺癌及不同病理类型肺癌中的 ROC 曲线下面积为 0.846~0.897,均大于单项指标的面积。CYfra21-1 诊断肺鳞癌的 ROC

曲线下面积最高为 0.878,其余的曲线面积在 0.500~0.800,见图 6。对于肺腺癌,CEA 的曲线面积 0.819 为最大,其余 3 项曲线面积在 0.578~0.800,见图 7。在小细胞肺癌中,曲线面积最高的是 NSE(0.877),其他指标曲线面积为 0.600~0.800,由于小细胞肺癌标本量偏少,导致其 ROC 曲线不规则,见图 8。对于整

个肺癌而言,CEA 和 Cyfra21-1 的曲线面积分别为 0.817 和 0.805,其余的曲线面积为 0.600~0.800,见图 9。以上所有检测指标的曲线下面积以 0.5 为对照,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

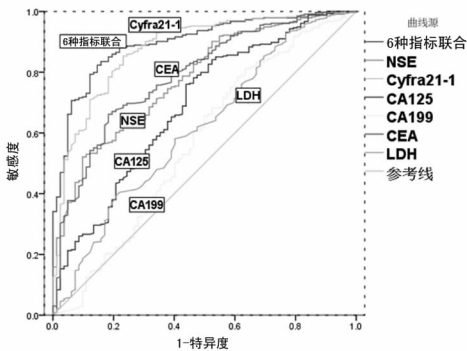


图 6 6 种血清标志物对肺鳞癌诊断的 ROC 曲线

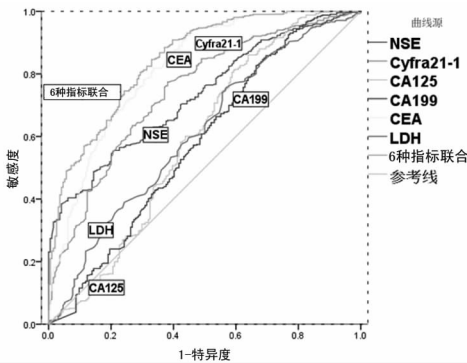


图 7 6 种血清标志物对肺腺癌诊断的 ROC 曲线

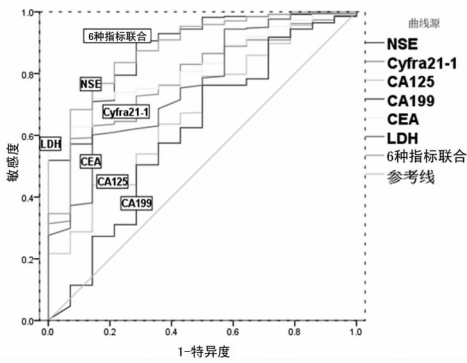


图 8 6 种血清标志物对小细胞肺癌诊断的 ROC 曲线

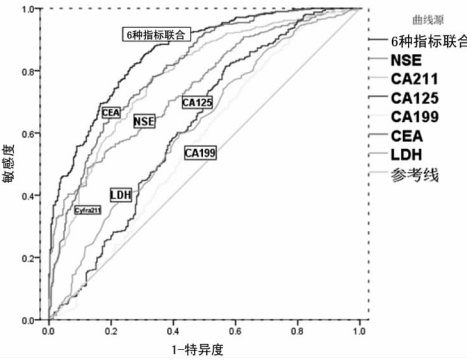


图 9 6 种血清肿瘤标志物对肺癌诊断的 ROC 曲线

2.6 6 种血清标志物的联合检测与单项检测数据的

比较 6 种血清标志物联合检测结果敏感度和阳性率明显增高达 80% 以上,与单项相比差异有统计学意义($P<0.05$),联合检测的准确性显著高于 NSE、CA125、CA199 和 LDH($P<0.05$),特异度明显降低均小于任何单项结果($P<0.05$),见表 3。

表 3 6 种血清标志物的联合检测与单项检测数据的比较				
项目	阳性例数(<i>n</i>)	敏感度(%)	特异度(%)	准确性(%)
NSE	113	38.83	81.49	63.93
CYfra21-1	171	58.76	84.86	74.12 [#]
CA125	93	31.96	83.17	61.95
CA199	66	22.68	89.42	61.95
CEA	160	54.98	89.66	75.39 [#]
LDH	57	19.59	94.23	63.51
联合	249	85.57 [#]	75.48 [#]	71.00 [#]

注:与同组单项指标检测结果比, [#] $P<0.05$

3 讨 论

肺癌是高发病率和病死率的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类健康,早期发现和诊治是有效治愈肺癌的关键。有研究发现,癌症患者的组织或体液会在癌变或转移过程中产生一些肿瘤标志物,通过检测其含量来提高辅助诊断恶性肿瘤阳性率,具有无创、经济、重复性好等优点,在肺癌早期诊断、治疗监测及预后判断中具有重要的临床意义^[6-7]。本文拟通过评价 6 种血清肿瘤标志物在不同肺癌病理分型和临床分期中的诊断效能,提高联合检测对肺癌早期诊断的准确性和灵敏度,克服单项检测的弊端,以便对肺癌进行更有效的辅助诊断和鉴别分型,对肺癌早期诊断、优化治疗和预后判断具有重要的临床价值。

目前肺癌在临床上根据病理分型主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中小细胞癌占 20% 左右,非小细胞肺癌约占肺癌 80%。本文研究显示,肺癌患者的所有项目检测结果均高于肺良性病和健康体检者,6 种血清肿瘤标志物在肺癌中呈异常高水平表达,能够显著区别肺良性病和健康者,男性肺癌患者 Cyfra21-1 结果在不同病理类型和临床分期中远高于女性,而女性的 CA199 结果在肺癌组和Ⅱ/Ⅲ期中是明显高于男性,对临床分析鉴别男女肺癌患者不同病程和精准治疗具有一定的提示作用。进一步研究发现,CEA 和 Cyfra21-1 对肺癌有较高的诊断价值,曲线下面积为 0.817 和 0.805;CA199 的 ROC 曲线下面积只有 0.609,对肺癌的诊断效能较低,其他 3 种标志物 ROC 曲线面积均在 0.700~0.800,6 种指标联合检测的 ROC 曲线下面积最高(0.857),对肺癌有明显的诊断效能和价值,可为临床如何选择肿瘤项目组合提供重要的参考价值,为高危人群的肺癌早期筛查具有重

要临床意义。

有研究表明,LDH 增高可能与肺癌的发展和预后相关^[8],本研究显示小细胞肺癌患者 NSE 和 LDH 结果明显高于非小细胞肺癌,阳性率也是单项最高,其 ROC 曲线面积也高达 0.877 和 0.846,CYfra21-1 和 CA125 的曲线面积约 0.76,而 CA199 和 CEA 结果显著低于非小细胞肺癌,曲线下面积小于 0.7,说明对小细胞肺癌的诊断价值较低。研究提示 6 种指标联合检测的 ROC 曲线下面积最高(0.879)对小细胞肺癌有非常高的诊断效能,因此临床在早期诊断和有效鉴别小细胞肺癌时,可优先考虑上述,6 项指标组合进行检测。同时也要考虑到本试验收集的小细胞肺癌患者量较少,以及标本溶血等因素对结果可能造成的影响。

鳞癌和腺癌是临床肺癌最常见的非小细胞肺癌,约占 80%,由于生长缓慢,病情隐匿,确诊时已错过最佳治疗时间,其 5 年生存率极低,因此早期诊断和治疗非小细胞肺癌是影响临床疗效和预后的关键因素^[9-10]。从本文研究可知在腺癌 CEA 结果显著高于鳞癌,且 CEA 在腺癌中的 ROC 曲线下面积为 0.819 高于鳞癌的 0.731,提示 CEA 在腺癌诊断价值方面具有优越性,也与有关研究报道 CEA 在肺癌中也有表达,尤其是肺腺癌表达强度尤为明显相符^[11]。CYfra21-1 在男性肺腺癌的结果显著高于女性,可为临床针对不同性别患者的精准治疗和监测提供帮助,肺腺癌中其余 5 项的 ROC 曲线面积在 0.6~0.8,提示对腺癌有较高的诊断价值。深入研究发现,鳞癌患者 CYfra21-1 的阳性率最高(75.61%),与腺癌相比差异有统计学意义($P<0.05$),并且其 ROC 曲线下面积也最高(0.878),提示对鳞癌的诊断价值较高,其余几项 ROC 曲线下面积为 0.6~0.8。因此在诊断鉴别和监测肺腺、鳞癌时,建议选择 NSE、CYfra21-1 和 CEA 3 种指标组合模式,研究还提示 6 种指标联合检测肺腺、鳞癌的 ROC 曲线下面积均最高,分别为 0.846 和 0.897,因此 6 种血清指标联合检测早期肺腺、鳞癌的诊断价值最大,可优先选择进行高危人群筛查,以达到临床价值和优势作用最大化,为临床早期鉴别诊断腺鳞癌及优化治疗方案提供有意义的指导作用。

通过对肺癌患者 TMN 临床分期的研究表明,肺癌患者 T4 期的所有血清标志物结果均显著高于 T0/T1 和 T2/T3 期;Ⅰ/Ⅱ期除 CA199 外,其余 5 种标志物结果都明显低于Ⅲ和Ⅳ期,并且Ⅳ期的 CA199 结果与Ⅰ/Ⅱ和Ⅲ期相比差异有统计学意义($P<0.05$),此外,男性 CYfra21-1 水平在肺癌的不同临床分期中显著高于女性。这充分说明各项血清学肿瘤指标在男女肺癌不同发展阶段是不断变化的,是随着病情的

加重而显著升高的,具有显著相关性。因此可以通过检测血清标志物,实时监测和了解肿瘤的大小、转移情况、有无局部侵犯、是否累及周围组织和恶性积液等情况,有助于临床动态监测肺癌患者的病情发展,实时调整临床治疗方案和判断患者预后情况。

基于肺癌相关肿瘤指标种类多,单项检测灵敏度很低、准确性低,很容易造成临床漏诊和误诊,对临床医生如何选择检测项目是个很大的考验。相关研究显示^[12],CA125 在肺癌诊断中的阳性率超过 30%,本文 CA125 的阳性率结果都在 30%以上,特异度为 83.17%与上述研究相符合。联合检测的敏感度和阳性率都可以达到 80%,准确性约 71%优于单项检测结果,只是特异度有所下降,建议临床联合多种检测手段,重复检测,综合评价,减少诊断的漏诊率和误诊率。

综上所述,NSE、CYfra21-1、CA125、CA199、CEA 和 LDH 在肺癌早期诊断、临床分期和预后预判都有较高的临床诊断价值,且 6 种肿瘤标志物联合检测能有效提高肺癌早期诊断的敏感性、准确性和阳性率,有效解决了单项检测的弊端以便更好地服务于临床。

参考文献

- [1] 卢兴兵,李勤,石佳,等.多种血清肿瘤标志物联合诊断非小细胞肺癌的临床价值[J].现代医学,2017,45(10):1417-1421.
- [2] 李军,陈芳,卢萍,等.晚期非小细胞肺癌患者采用 GP 方案化疗过程监测外周血同型半胱氨酸水平的临床意义[J].华西医学,2016,31(8):1381-1384.
- [3] 熊佳时,何刚,李士英,等.血清 CA199、CYFR21-1、CEA、NSE 水平与肺癌的相关性研究[J].现代生物医学进展,2015,15(28):5492-5495.
- [4] 叶惠英,韩珊珊,叶亚丽.糖类抗原 125 联合癌胚抗原对非小细胞肺癌的诊断价值[J].临床血液杂志,2016,29(6):479-481.
- [5] HOU J M,KREBS M G,LANCASHIRE L,et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer[J].J Clin Oncol,2012,30(5):525-532.
- [6] HUANG C B,MA R J,XU Y,et al. Wnt2 promotes non-small cell lung cancer progression by activating WNT/ β -catenin pathway[J].Am J Cancer Res,2015,5(3):1032-1046.
- [7] PARK S Y,LEE J G,KIM J,et al. Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated adenocarcinoma of lung[J].Lung Cancer,2013,79(2):156-160.
- [8] 彭彦,王燕,李峻岭,等.血清 NSE、ProGRP 和 LDH 在小细胞肺癌诊断治疗中的作用[J].中国肺癌杂志,2016,19(9):590-594.

(下转第 2776 页)

导,与脊髓 $\alpha 2$ 受体结合,可有效抑制疼痛信号传导,缓解机体疼痛感,同时,右美托咪定具有镇痛效果好,且在外界语言、运动等刺激下,可自然清醒,外界刺激消失后,可重新进入睡眠状态。在本研究中,手术后 6 h, 试验组患者疼痛评分、术后唤醒时间以及躁动评分等指标值明显小于对照组 ($P < 0.05$)。该结果也进一步表明,右美托咪定在开颅术患者全身麻醉过程中使用,能产生明显镇痛、镇静以及抗焦虑的作用效果,这与国内研究人员结果一致^[13]。

另外,作为一种 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂,右美托咪定具有高选择性,且约为可乐定的 8 倍^[14]。药理学结果表明,该药物进入人体后,能迅速在体内分布,其分布半衰期在 5 min 左右,且其清除半衰期约为 2 h,半衰期较短。右美托咪定能直接激活延髓及下丘脑中枢突触后膜的 $\alpha 2$ 受体,使中枢交感神经冲动传出减少,并抑制其张力,同时也可减少去甲肾上腺素的释放,使外周交感神经活动受到明显抑制;另外,通过激活外周交感神经突触前膜 $\alpha 2$ 受体,使其负反馈作用增强,末梢神经所释放出的去甲肾上腺素显著减少,外周血管阻力明显降低,导致心率减慢、血压降低,且具剂量依赖性,并无呼吸抑制。在本文中,手术前,两组患者的循环功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而在术中与术后 6 h, 试验组患者循环功能优于对照组 ($P < 0.05$)。本次结果也证实了持续输入右美托咪定能够维持血流动力学稳定,能将血压、心率等控制在理想范围^[15]。

综上所述,在开颅术患者全身麻醉中使用右美托咪定,不仅能改善患者循环功能,同时也降低患者疼痛及躁动反应,并加快患者的苏醒。麻醉效果确切,且并发症少,患者易耐受。因此,该药物值得在临床上进一步推广。

参考文献

- [1] 田婧,王志勇,于泳浩,等. 右美托咪定对丙泊酚复合瑞芬太尼麻醉下脑功能区手术患者唤醒试验质量的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2012,32(10):1243-1245.
- [2] 王瑞枝,杜雪江. 硬膜外阻滞联合全身麻醉对肺癌根治术

患者细胞免疫功能的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(11):1288-1290.

- [3] 马从学,倪绍端,林光永,等. 自制氧驱动雾化吸入回路减轻全麻气管导管拔管期不良反应[J]. 江苏大学学报(医学版),2017,27(1):69-72.
- [4] 张先政,杨帆,许斌兵,等. 地塞米松应用时机对硬膜外麻醉术后腰痛与炎性细胞因子的影响[J]. 检验医学与临床,2017,14(20):3006-3008.
- [5] 王云川,马晓亮,路志红. 氟比洛芬酯与曲马多开颅术后镇痛的临床效果比较[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2010,9(2):164-166.
- [6] 薛志强,王舒,宋美娟. 不同全身麻醉方法对腹腔镜胆囊切除术后早期认知功能影响[J]. 临床军医杂志,2016,44(12):1279-1281.
- [7] 雷震. 磷酸肌酸钠对骨科全麻应用止血带患者的血流动力学影响[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(5):509-512.
- [8] 许荔,查本俊,吴志云. 肱骨近端骨折术中应用超声联合神经刺激仪行 C4、C6 横突阻滞麻醉效果评价[J]. 临床军医杂志,2016,44(12):1265-1267.
- [9] 刘窗溪,熊云彪. 神经外科手术风险和(或)受益的分析与度之把握[J]. 中华医学杂志,2013,93(29):2269-2270.
- [10] 希尔娜衣·艾孜买提,努尔比艳,李艾芳,等. 右美托咪定对 CPB 瓣膜置换术患者手术前后炎性因子及肝肾功能的影响[J]. 检验医学与临床,2017,14(21):3183-3185.
- [11] 张静怡. 右美托咪定对老年胃癌患者围术期 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 CRP 的影响及作用机制探讨[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(8):878-880.
- [12] 陈勇. 右美托咪定不同给药方式对妇科腹腔镜手术围气腹期的影响[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(2):182-184.
- [13] 徐伟,夏瑞,郑吉卫,等. 右美托咪定与曲马多预防腰麻后寒战作用的比较[J]. 重庆医学,2011,40(29):2977-2979.
- [14] 顾珍,朱敏敏. 两种通气模式对后腹腔镜手术患者循环呼吸功能的影响[J]. 江苏大学学报(医学版),2017,27(2):137-141.
- [15] 谢亚明,曾真,包艳屏,等. 右美托咪定和曲马多对全麻苏醒影响的比较研究[J]. 中国临床医学,2014,21(4):454-456.

(收稿日期:2018-01-25 修回日期:2018-04-10)

(上接第 2772 页)

- [9] 王明,夏彦民,王文辰,等. 血清 ProGRP、Cyfra21-1、SAA、CEA 在肺癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2017,14(18):2686-2688.
- [10] 陈坚平,康凯夫,吴国标,等. 应用 EBUS-TBNA 细胞块检查对肺癌的诊断价值及床 意义[J]. 现代医学,2016,44(6):813-815.
- [11] AZZAM A Z, HASHAD D I, KAMEL N A. Evaluation

of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1):167-172.

- [12] 刘连红,罗建祥,徐月君,等. 不同病理类型肺癌患者血清肿瘤标志物 CYFRA21-1、NSE 和 CEA 水平的比较[J]. 武汉大学学报(医学版),2015,36(4):533-535.

(收稿日期:2018-02-01 修回日期:2018-04-16)