

术前 SCC 与 CYFRA21-1 在肺鳞癌患者表达上调及临床意义*

杨旭 朱德兵 王巍炜 唐明伟

(昆明医科大学第三附属医院·云南省肿瘤医院胸外二科, 云南 昆明 650118)

【摘要】 目的 分析术前 SCC、CYFRA21-1 与肺鳞癌临床病理特征、预后之间的关系。方法 收集 2017 年 3 月~2018 年 4 月在云南省肿瘤医院确诊的肺鳞癌患者 100 例为观察组, 确诊为肺良性肿瘤患者 90 名为肺良性肿瘤组、以及正常人群 90 名为健康人群组。通过电化学发光法对 SCC、CYFRA21-1 两种指标进行检测。检测 SCC、CYFRA21-1 含量, 分析在肺鳞癌中表达的临床意义。结果 SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌中比在肺良性肿瘤、健康人群中含量要高, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 并且敏感性均高于其他两组; 男性患者的 SCC、CYFRA21-1 含量高于女性患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); SCC、CYFRA21-1 含量在年龄 ≥ 60 岁的含量高于 < 60 岁患者, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 有吸烟史患者的 SCC 含量高于无吸烟史患者, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。CYFRA21-1 在吸烟史患者中高表达, 差异有统计学意义($P < 0.05$); SCC、CYFRA21-1 在有淋巴结转移、远处转移、肿瘤直径 ≥ 5 cm、病理分期为晚期时高表达, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); SCC、CYFRA21-1 阳性患者 OS、PFS 比阴性患者短; SCC、CYFRA21-1 两者之间呈正相关, 相关系数(r)为 0.630。结论 SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌中表达上调; SCC、CYFRA21-1 与性别之间存在某种内在联系; SCC、CYFRA21-1 与肺鳞癌的 TNM 分期呈正相关; SCC、CYFRA21-1 阳性患者 OS、PFS 比阴性患者短; SCC、CYFRA21-1 两者之间呈正相关, 相关系数(r)为 0.630。

【关键词】 肺鳞癌; 临床病理特征; 预后; 鳞状上皮细胞癌抗原; 细胞角蛋白 19 片段

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.015

Up-regulation of SCC and CYFRA21-1 expression in patients with lung squamous cell carcinoma before operation and its clinical significance

YANG Xu, ZHU Debing, WANG Weiwei, TANG Mingwei

(Department of Thoracic Surgery, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the relationship between preoperative SCC, CYFRA21-1 and clinicopathological features and prognosis of lung squamous cell carcinoma. **Methods** 100 patients with lung squamous cell carcinoma diagnosed in Yunnan cancer hospital from March 2017 to April 2018 were collected as the observation group, 90 patients with benign lung tumors as the benign lung tumors group and 90 normal people as the normal group. SCC and CYFRA21-1 were detected by electrochemiluminescence. The contents of SCC and CYFRA21-1 were detected to analyze the clinical significance of their expression in lung squamous cell carcinoma. **Results** The contents of SCC and CYFRA21-1 in lung squamous cell carcinoma were higher than those in benign lung tumors and normal population, the difference was statistically significant ($P < 0.001$), and the sensitivity was higher than the other two groups. The levels of SCC and CYFRA21-1 in male patients were higher than those in female patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SCC and CYFRA21-1 in patients aged ≥ 60 years were higher than those in patients aged < 60 years, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). SCC content in patients with smoking history was higher than that in patients without smoking history, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金(81760423)

引用本文: 杨旭, 朱德兵, 王巍炜, 等. 术前 SCC 与 CYFRA21-1 在肺鳞癌患者表达上调及临床意义[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1329-1334, 1341.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.09.015

CYFRA21-1 was highly expressed in patients with smoking history, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). SCC and CYFRA21-1 were highly expressed when there were lymph node metastasis, distant metastasis, tumor diameter ≥ 5 cm and pathological stage was advanced, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The OS and PFS of SCC and CYFRA21-1 positive patients were shorter than those of negative patients. SCC and CYFRA21-1 were positively correlated with a correlation coefficient (r) of 0.63. **Conclusion** SCC and CYFRA21-1 were up-regulated in lung squamous cell carcinoma. SCC, CYFRA21-1 and gender have some internal relations. SCC and CYFRA21-1 were positively correlated with TNM staging of lung squamous cell carcinoma. The OS and PFS of SCC and CYFRA21-1 positive patients were shorter than those of negative patients. SCC and CYFRA21-1 were positively correlated, and the correlation coefficient (r) was 0.630.

【Key words】 Lung squamous cell carcinoma; Clinicopathological features; Prognosis; Squamous cell carcinoma antigen; Cytokeratin 19 fragment

肺癌在恶性肿瘤中的发病率及死亡率均位居首位^[1-2],其按照 WHO 的分类方法分为鳞癌、腺癌等六种类型,在临床上大多数肺癌为鳞癌,约占肺癌总发病率的 60% 以上^[3]。近年来,随着人们生活方式的改变,肺癌病理类型以肺腺癌的上升和肺鳞癌的下降为主要趋势^[4]。肺癌因早期进展隐匿,症状难与其他呼吸系统疾病相鉴别,大部分患者就诊时无法行肺癌根治术或只能行减瘤手术。目前在临床用于治疗肺癌的方法很多,如手术、放化疗、靶向、免疫治疗、抗血管生成药物等综合治疗,但放化疗、靶向、免疫治疗、抗血管药等治疗方法在能使大多数肺腺癌患者受益同时,对肺鳞癌患者疗效却不佳。因此早诊断、早治疗是改善患者预后、提高生存率的关键。随着研究的不断深入,肿瘤标志物在肺癌方面的临床价值受到人们的关注^[5]。因为我们发现血液肿瘤标志物的异常改变常早于影像学改变,具有灵敏度高、对患者无害、操作方便易行、检测成本低、监测患者预后等特点,在临床被广泛应用^[6]。本文主要研究术前鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCC)、细胞角蛋白 19 片段抗原(Cytokeratin 19 fragment antigen, CYFRA21-1)的表达水平与肺鳞癌临床病理资料以及预后之间的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 3 月~2018 年 4 月于云南省肿瘤医院就诊的患者共 280 例。其中肺鳞癌组 100 例,肺良性肿瘤组 90 例,在我院体检的正常人群组 90 例为对照组。收集所有研究对象的年龄、性别、电话、住院号、病理结果、遗传史、吸烟史、SCC、CYFRA21-1 水平。肺鳞癌、肺良性肿瘤患者均经手术、纤维支气管镜、穿刺活检等手段确诊。本研究通过云南省肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 肺鳞癌组临床病理资料收集 收集肺鳞癌组患者的临床病理资料,包括年龄、性别、吸烟史、肿瘤

直径、淋巴结转移、远处转移、分期等临床病理资料。肿瘤直径利用胸部 CT 测量;病理分期严格采用第八版肺癌分期进行。

1.2.2 随访 对肺鳞癌组患者进行 3 年时间随访。随访方式为电话联系。随访时间从患者出院当天开始,以随访时间结束或患者死亡为最终结局。

1.2.3 检测方法 抽取所有患者治疗前空腹静脉血 3 mL,标本送至检验科,以 3500 r/min 离心 5 min 获得血清。血清 CYFRA21-1 检测采用全自动电化学发光分析仪及其相应的配套试剂,血清 SCC 检验采用化学发光分析仪及相应的配套试剂盒。参考指范围:CYFRA21-1 正常参考范围 < 3.3 ng/mL, ≥ 3.3 ng/mL 为阳性;SCC 正常参考范围 < 1.5 μ g/L, ≥ 1.5 μ g/L 为阳性;

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。经检验,实验数据不符合正态分布。采用中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 进行描述,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数秩和检验。利用 Graph-Pad Prism 8.0 软件作图。Kaplan-Meier 生存曲线、Log rank 法进行预后分析。通过 Cox 风险回归模型进行单因素、多因素分析。Speaman 进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 SCC、CYFRA21-1 水平变化 SCC 在肺鳞癌组中比在肺良性肿瘤组、健康人群组中含量要高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$);CYFRA21-1 在肺鳞癌组中比在肺良性肿瘤、健康人群组中含量要高,差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。肺良性肿瘤组与健康人群组中 SCC、CYFRA21-1 的两两比较中,差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$),见表 1、图 1~2。

2.2 SCC、CYFRA21-1 与肺鳞癌组临床病理资料之间的关系 在肺鳞癌组中,SCC、CYFRA21-1 水平在男性患者中高表达,在女性患者中低表达,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。SCC 水平在有吸烟史患者中

表 1 3 组 SCC、CYFRA21-1 水平的变化 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 1 Changes of SCC and CYFRA21-1 levels in the three groups

组别	n	SCC(μg/L)	CYFRA21-1(ng/mL)
肺鳞癌组	100	1.45(0.80,2.30)	3.75(2.60,5.50)
肺良性肿瘤组	90	0.70(0.60,0.90)	1.90(1.50,2.33)
健康人群组	90	0.80(0.58,1.00)	2.0(1.38,2.70)

含量高于无吸烟史患者,差异无统计学意义($P>0.05$),而 CYFRA21-1 水平在有吸烟史患者中含量高于无吸烟史患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。SCC 水平在 <60 岁患者中的含量高于 ≥ 60 岁患者、

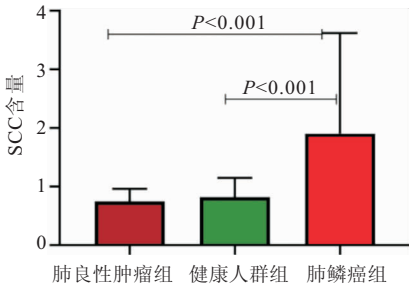


图 1 SCC 含量
Figure 1 SCC content

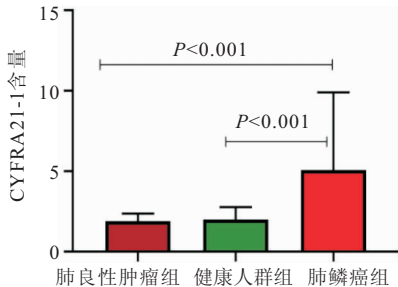


图 2 CYFRA21-1 含量
Figure 2 CYFRA21-2 content

表 2 SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌组临床病理资料的水平变化 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 2 Level changes of clinicopathological data of SCC and CYFRA21-1 in lung squamous cell carcinoma group

项目	n	SCC(μg/L)	P	Z	CYFRA21-1(ng/mL)	P	Z
性别			-2.644	4.00		0.012	-2.525
男	58	1.6(0.98,2.80)			0.008(3.1,6.83)		
女	42	0.9(0.6,1.95)			3.40(2.3,4.93)		
年龄(岁)			0.701	-0.383		0.836	-0.207
<60	48	1.55(0.8,2.58)			3.65(2.60,6.10)		
≥ 60	52	1.3(0.73,2.08)			3.85(2.63,5.45)		
吸烟史			0.385	-0.869		0.046	-1.992
无	54	1.3(0.7,2.53)			3.45(2.48,4.93)		
有	46	1.6(0.9,2.23)			4.1(3.03,7.23)		
淋巴结转移			<0.001	-5.362		<0.001	-3.941
无	48	0.9(0.60,1.38)			2.95(2.2,4.18)		
有	52	1.9(1.35,3.00)			4.7(3.4,6.63)		
肿瘤直径(cm)			0.011	-2.535		0.018	-2.365
<5	73	1.3(0.7,1.95)			3.4(2.5,4.95)		
≥ 5	27	1.6(1.0,4.5)			4.6(3.4,8.3)		
远处转移			<0.001	-3.982		<0.001	-3.894
无	75	1.0(0.7,1.9)			3.2(2.40,4.8)		
有	25	2.1(1.6,3.3)			4.9(3.95,6.80)		
病理分期			<0.001	-6.335		<0.001	-5.324
早期	44	0.80(0.6,1.0)			2.6(2.2,3.58)		
晚期	56	1.9(1.53,3.15)			4.7(3.6,6.95)		

2.3 SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌组、肺良性肿瘤组、健康人群中敏感性的比较 SCC、CYFRA21-1、SCC+CYFRA21-1 联合检测在肺鳞癌组中的敏感性均高于肺良性肿瘤组、健康人群组。在肺鳞癌组中, CYFRA21-1 的敏感性高于 SCC 的敏感性,并且 SCC+

CYFRA21-1 水平在 ≥ 60 岁患者中的含量高于 <60 岁患者,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SCC、CYFRA21-1 水平在有淋巴结转移时比没有发生淋巴结转移含量高,差异具有统计学意义($P<0.001$); SCC、CYFRA21-1 水平在肿瘤直径 ≥ 5 cm 时比直径 <5 cm 含量高,差异具有统计学意义($P<0.05$); SCC、CYFRA21-1 水平在远处转移时含量高,在无远处转移时含量低,差异具有统计学意义($P<0.001$); SCC、CYFRA21-1 水平在病理分期为晚期时含量高,在早期转移时含量低,差异具有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

CYFRA21-1 联合检测的敏感性高于其他两组单一检测的敏感性。见表 3。

2.4 随访结果 采用电话对肺鳞癌患者进行 3 年随访。肺鳞癌组 100 例患者全部随访。据随访结果统计,最终存活 32 人,死亡 68 人。

表 3 3 组 SCC、CYFRA21-1 敏感性的比较($\times 10^{-2}$)

Table 3 Comparison of SCC and CYFRA21-1 sensitivity between the three groups

组别	SCC	CYFRA21-1	SCC+CYFRA21-1
肺鳞癌组	51.00	61.00	67.00
肺良性肿瘤组	4.44	16.67	21.11
健康人群组	2.20	3.33	5.56

2.5 SCC、CYFRA21-1 含量与肺鳞癌预后的关系

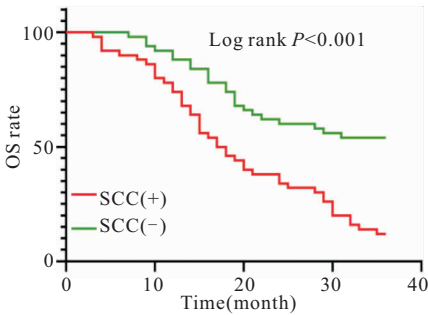


图 3 SCC-OS
Figure 3 SCC-OS

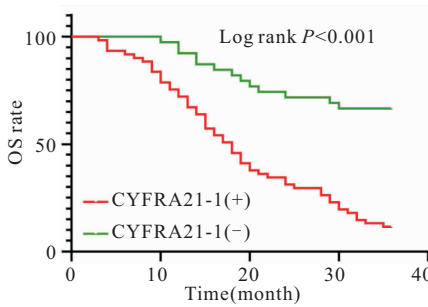


图 5 CYFRA21-1-OS
Figure 5 CYFRA21-1-OS

分析 SCC、CYFRA21-1 与肺鳞癌患者总生存时间(OS)、无进展生存时间(PFS)的关系,得出:SCC 阳性总生存时间低于 SCC 阴性、CYFRA21-1 阳性总生存时间低于 CYFRA21-1 阴性,SCC 阳性无进展生存时间低于 SCC 阴性、CYFRA21-1 阳性无进展生存时间低于 CYFRA21-1 阴性,差异均有统计学意义($P<0.001$)。见图 3~6。

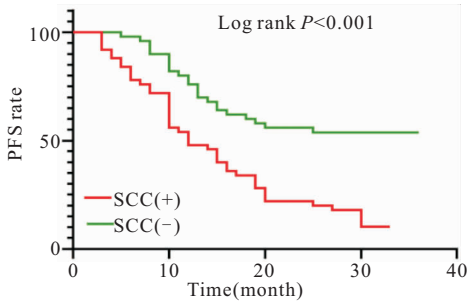


图 4 SCC-PFS
Figure 4 SCC-PFS

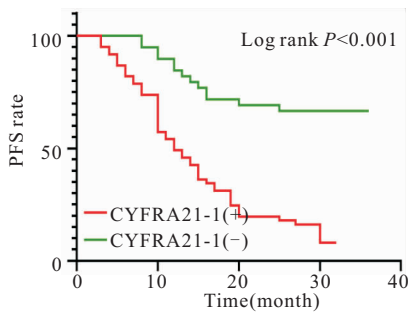


图 6 CYFRA21-1-PFS
Figure 6 CYFRA21-1-PFS

2.6 利用单因素、多因素 Cox 回归分析影响肺鳞癌预后的危险因素 性别、吸烟史、年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移、病理分期、SCC 水平、CYFRA21-1 水平等危险因素做 Cox 回归分析,单因素 Cox 回归分析结果显示,肿瘤直径、淋巴结转移、远处转移、病

理分期、SCC 水平、CYFRA21-1 水平是影响肺鳞癌预后的影响因素($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,只有 SCC 水平、CYFRA21-1 水平是影响肺鳞癌预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响肺鳞癌患者预后的独立危险因素

Table 4 Independent risk factors affecting the prognosis of patients with lung squamous cell carcinoma

独立影响因素	B	SE	瓦尔德值	HR	HR95%CI 的上下限	P
SCC 含量	0.052	0.131	17.633	1.737	1.342~2.248	<0.001
CYFRA-21 含量	0.668	0.194	11.90	1.950	0.893~1.858	0.001

注:B. 回归系数;SE. 标准误差;HR. 风险比;95%CI. 95%置信区间

2.7 肺鳞癌患者中 SCC 含量与 CYFRA21-1 之间的关系经正态性检验,SCC 与 CYFRA21-1 数据不符合正态分布,采用 Speaman 分析进行统计学分析。分析结果:肺鳞癌中 SCC 含量与 CYFRA21-1 的相关系数(r)为 0.630,SCC 含量与 CYFRA21-1 之间呈正相

关,即 SCC 含量越高,CYFRA21-1 含量也越高或者 CYFRA21-1 含量越高,SCC 含量也越高,差异具有统计学意义($P<0.001$),见图 7。

3 讨论

肺癌的病理分期、病理类型、以及增殖分化能力

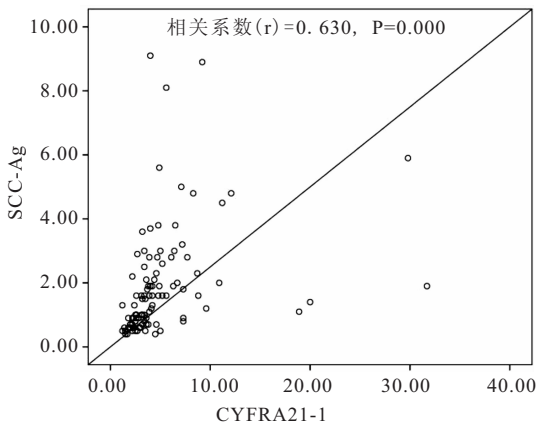


图 7 肺鳞癌 SCC 含量与 CYFRA21-1 之间的相关性

Figure 7 Correlation between SCC content and CYFRA21-1 in lung squamous cell carcinoma

是影响患者预后的重要因素,如果成功研究出可用于预测患者预后的影响因子,对改善肺癌患者预后具有重要价值^[7]。肿瘤标志物(Tumormarker, TM)是指在恶性肿瘤发生和增殖过程中由肿瘤细胞的基因表达而合成分泌的或是由机体对肿瘤反应而异常产生和(或)升高的,反映肿瘤存在和生长的一类物质^[8-9],可采用化学、免疫学及生物学的方法对患者的体液和组织检测^[10-11]。SCC、CYFRA21-1 是近年来被深入研究的针对肺鳞癌的肿瘤标志物^[12]。有研究表明,在肺鳞癌诊断中,SCC 和 CYFRA21-1 是有用的标志物并能治疗提供有力的辅助诊断依据^[13],并对肺鳞癌有较高的诊断价值,其中CYFRA21-1 诊断效能高于 SCC^[14]。相关研究表明,肺癌中,CYFRA21-1 的表达水平在鳞状细胞癌中高于肺腺癌和小细胞肺癌^[15]。治疗前检测血清CYFRA21-1 可提供鳞癌预后的附加信息^[16],同时国内外研究表明,SCC 可用于肺癌尤其是肺鳞癌的早期诊断、病情评估、治疗效果及监测复发等,是目前国内外最常见的鳞状细胞癌的监测预后的指标^[17],这为本研究 SCC、CYFRA21-1 提供理论依据。

SCC 是分子量为 48000 的糖蛋白,1977 年由 Kato 等首先从人鳞状细胞癌组织中分离出来^[17]。有学者发现,肺鳞癌患 SCC 表达相较其他类型肺癌患者更高,同时和鳞癌 TNM 分期结果相关^[18-19]。研究表明,SCC 可用于肺癌尤其是肺鳞癌的早期诊断、病情评估、治疗效果及监测复发等,是目前国内外最常见的鳞状细胞癌的监测指标^[20-21]。但 SCC 升高受很多因素影响,容易出现假阳性。目前研究表明,SCC 的异常升高与皮肤或唾液污染、正常妊娠、肾功能衰竭相关^[22-23]。CYFRA21-1 是上皮细胞骨架的一部分,在恶性上皮细胞中,激活的蛋白酶加速了细胞角蛋白的

降解,使得大量细胞角蛋白片段释放入血^[24]。临床上,血清 CYFRA21-1 水平明显升高,对于肺鳞癌的诊断具有一定参考意义^[25]。此外另有研究发现,CYFRA21-1 参与鳞状细胞增殖以及转移过程,导致血清 CYFRA21-1 表达升高,故在肺鳞癌临床诊治中对其进行检测,可提供一定指导,具有实际应用价值^[26-27]。此外研究表明^[28],CYFRA21-1 明确被证实非小细胞肺癌中与 EGFR 突变有关。

本次研究结果显示,SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌组中含量高于肺良性肿瘤组、健康人群组,SCC、CYFRA21-1 在肺良性肿瘤组和健康人群组两两比较中差异均无统计学意义,在临床上对鉴别肿瘤良恶性以及辅助诊断肺鳞癌亚型具有一定的参考价值。此外,肺鳞癌组 SCC、CYFRA21-1 含量在男性患者中高于女性患者,SCC 水平在有吸烟史患者中含量高于无吸烟史患者,而 CYFRA21-1 水平在有吸烟史患者中含量高于无吸烟史患者。其原因可能是由于男性患者吸烟人数多于女性吸烟数量,并且鳞癌主要分布在肺门处,在此解剖位置所接受的香烟剂量比其他位置更多,更容易导致肺鳞癌患者血液中分泌更多 CYFRA21-1、SCC。并且有研究表明,吸烟患者体内 FHIT 蛋白表达减弱或缺失与肺鳞癌发生有关,也会促进 CYFRA21-1、SCC 释放入血。而 SCC 在吸烟史上无统计学意义,也许是因为样本数量不够或者敏感性没有 CYFRA21-1 高。SCC、CYFRA21-1 与年龄之间的关系,本次研究未能得出明确结论,有待更多样本来证实。SCC、CYFRA21-1 在有淋巴结转移、肿瘤直径 ≥ 5 cm、有远处转移、病理分期为晚期时,两者含量高表达。在有淋巴结转移时,SCC、CYFRA21-1 阳性率均高于无淋巴结转移时;肿瘤直径 ≥ 5 cm 的 SCC、CYFRA21-1 阳性率均高于肿瘤直径 < 5 cm;在有远处转移时,在远处转移、分期为晚期时,SCC、CYFRA21-1 阳性率均高于未发生远处转移、分期为早期。以上充分提示 SCC、CYFRA21-1 含量与肺鳞癌的临床病理特征紧密相关,可用于评估肺鳞癌浸润深度、淋巴结转移、复发、预后等情况,这与国内外研究结论一致^[9-10]。并且可以得出 SCC、CYFRA21-1 含量与肺鳞癌的 TNM 分期呈正相关的结论。另外,在肺鳞癌组中,CYFRA21-1 的敏感性高于 SCC 的敏感性,与国外文献报导一致^[14-15,19-20]。在肺鳞癌组中,SCC+CYFRA21-1 联合检测敏感性高于肺良性肿瘤组、健康人群组联合检测的敏感性,并且肺鳞癌组中各指标单一检测的敏感性均比其他两组高,所以在临床应用时,应该联合使用可提高诊断的敏感性以准确性,为肺鳞癌的早筛提供依据。

关于 SCC、CYFRA21-1 含量与肺鳞癌预后之间的关系,本次研究结果为:SCC 阳性率为 51%,SCC 阳性死亡率为 86.27%;CYFRA21-1 阳性率为 61%,CYFRA21-1 阳性死亡率为 88.52%,说明 SCC、CYFRA21-1 阳性率越高,其死亡率也增高。SCC 阳性、CYFRA21-1 阳性患者的 OS、PFS 比 SCC 阴性、CYFRA21-1 阴性患者短,差异具有统计学意义,是影响肺鳞癌患者总生存期、疾病进展时间以及患者预后的重要因素。通过单因素、多因素 Cox 风险回归分析得出,术前 SCC、CYFRA21-1 含量是影响肺鳞癌患者预后的两个危险因素,与目前研究得出的结论一致^[19-20,26-27]。但由于缺乏后期患者治疗后疗效的相关数据,因此此结论需要进一步验证。

4 结论

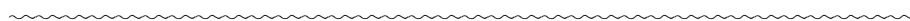
SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌患者中呈正相关,并且 CYFRA21-1 的敏感性高于 SCC。SCC、CYFRA21-1 与性别存在某种内在联系,尤其是对有吸烟史的男性患者。此外,SCC、CYFRA21-1 在肺鳞癌患者中高表达,与肺鳞癌的 TNM 分期呈正相关。SCC、CYFRA21-1 含量与肺鳞癌的肿瘤分期、区域淋巴结转移、浸润深度等生物学行为密切相关,并且,通过监测两者动态水平对评估肺鳞癌患者病情演变,肿瘤消长,复发或转移及预后具有重要临床意义。但由于我们所研究的样本量不够多,因此需要大规模、多中心的实验数据来进一步验证。

【参考文献】

- [1] 赫捷,李霓,陈万青,等.中国肺癌筛查与早诊早治指南制定顾问组,中国肺癌筛查与早诊早治指南制定专家组,中国肺癌筛查与早诊早治指南制定工作组.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.
- [2] ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, *et al.* Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1):19-28.
- [3] HAO L M, CHEN A J. The Expression of Aquaporin1 in Chinese Lung Squamous Carcinoma[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2008, 14(3):287-289.
- [4] KINOSHITA F L, ITO Y, NAKAYAMA T. Trends in lung cancer incidence rates by histological type in 1975-2008: A population-based study in Osaka, Japan [J]. J Epidemiol, 2016, 26(11): 579-586.
- [5] 王刚,张茜,张延京.肿瘤标志物的联合检测在肺癌诊断中的价值[J].中华实验和临床病毒学杂志,2015(6):537-539.
- [6] 盛大平,闫川,冯涵,等.四种血清肿瘤标志物在肺癌诊断中的应用[J].中国现代医生,2021,59(2):133-135,139,193.
- [7] 板那,李巧转,王倩.PRR11 在老年肺癌组织中的表达及其与肿瘤分化程度和 TNM 分期的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2020,19(5):487-490.
- [8] 吴建民.对肿瘤标志物的再认识[J].中华检验医学杂志,2009,28(1):11-13.
- [9] DURDEVIĆ S, STOJANOVIĆ S, MARIJANA B N, *et al.* [Rational application of tumor marker CA 125 in gynecological oncology]. Med Pregl, 63(3-4):195-199.
- [10] 李林,王迪进,徐国辉,等.CEA、CA125 等肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J].实用癌症杂志,2015,30(12):1789-1792.
- [11] 余博,吕治平,何进喜.血清肿瘤标志物水平在晚期非小细胞肺癌靶向治疗效果评价中的应用[J].中国现代医生,2018,56(21):72-74.
- [12] 王媛媛,刘婉,王萍,等.血清 CYFRA21-1、SCC-Ag、LDH 联合检测对肺鳞癌与肺部感染鉴别诊断的价值初探[J].现代肿瘤医学,2018,26(13):2033-2036.
- [13] 刘磊,张薇,刘彬,等.肺鳞癌患者血清肿瘤标记物 ScC、CYFRA21-1 的临床意义[J].现代生物医学进展,2010,10(20):3862-3865.
- [14] 刘磊,刘彬,朱莉莉,等.肺鳞癌患者血清 CYFRA21-1 和 SCC 检测及 ROC 曲线和截断点的理论分析[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(4):280-283.
- [15] 王媛媛,刘婉,王萍,等.血清 CYFRA21-1、SCC-Ag、LDH 联合检测对肺鳞癌与肺部感染鉴别诊断的价值初探[J].现代肿瘤医学,2018,26(13):2033-2036.
- [16] 高炬.肺鳞癌患者 CEA、SCC-Ag、Cyfra21-1 和 NSE 水平[J].国外医学(肿瘤学分册),2003(4):318.
- [17] 雷涵,杨绍雪,叶柳青.血清 CYFRA21-1、SCC 和 FER 在肺鳞癌中的诊断价值[J].全科医学临床与教育,2017,15(4):395-397.
- [18] KADOTA K, NITADORI J, REKHTMAN N, *et al.* Reevaluation and reclassification of resected lung carcinomas originally diagnosed as squamous cell carcinoma using immunohistochemical analysis[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(9):1170-1180.
- [19] SONE K, OGURI T, ITO K, *et al.* Predictive Role of CYFRA21-1 and CEA for Subsequent Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer Patients [J]. Anticancer Res, 2017, 37(9):5125-5131.
- [20] 陈巧巧,孙一奎,王峰.联合检测外周血游离 LUNX mRNA、SCC 和 β 2-MG 对非小细胞肺癌的早期诊断价值[J].中国免疫学杂志,2016,32(5):720-721.
- [21] CHEN F, WANG X Y, HAN X H, *et al.* Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7):11295-11300.
- [22] SARANDAKOU A, PROTONOTARIOU E, RIZOS D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2007, 44:151-178.
- [23] TRAMONTI G, FERDEGHINI M, DONADIO C, *et al.* Renal function and serum concentration of five tumor markers (TATI, SCC, CYFRA21-1, TPA, and TPS) in patients without evidence of neoplasia [J]. Cancer Detect Prev, 2000, 24:86-90.
- [24] 曾利军,陈建魁,于农,等.血清 CEA、CA153 和 CYFRA21-1 联合检测对乳腺癌的诊断价值 [J]. 临床误诊误治, 2011, 24(6):72-74.

- view[J]. *Gerontology*, 2013, 59(2): 99-104.
- [28] ROSADO P, CHENG H T, WU C M, *et al.* Influence of diabetes mellitus on postoperative complications and failure in head and neck free flap reconstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2015, 37(4): 615-618.
- [29] PENEL N, FOURNIER C, LEFEBVRE D, *et al.* Previous chemotherapy as a predictor of wound infections in nonmajor head and neck surgery: Results of a prospective study[J]. *Head Neck*, 2004, 26(6): 513-517.
- [30] ROBBINS K T, FAVROT S, HANNA D, *et al.* Risk of wound infection in patients with head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 1990, 12(2): 143-148.
- [31] GIERINGER M, GOSEPATH J, NAIM R. Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects (review) [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(2): 299-307.
- [32] HERLE P, SHUKLA L, MORRISON W A, *et al.* Preoperative radiation and free flap outcomes for head and neck reconstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. *ANZ J Surg*, 2015, 85(3): 121-127.
- [33] HUANG S H, HAHN E, CHIOSEA S I, *et al.* The role of adjuvant (chemo-)radiotherapy in oral cancers in the contemporary era[J]. *Oral Oncol*, 2020, 102: 104563.
- [34] ZANONI D K, MONTERO P H, MIGLIACCI J C, *et al.* Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015)[J]. *Oral Oncol*, 2019, 90: 115-121.
- [35] HUANG S H, O'SULLIVAN B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013, 18(2): e233-e240.
- [36] IVALDI E, DI MARIO D, PADERNO A, *et al.* Postoperative radiotherapy (PORT) for early oral cavity cancer (pT1-2, N0-1): A review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 143: 67-75.
- [37] SHIGEISHI H, OHTA K, TAKECHI M. Risk factors for postoperative complications following oral surgery[J]. *J Appl Oral Sci*, 2015, 23(4): 419-423.
- [38] SHI M, HAN Z, QIN L, *et al.* Risk factors for surgical site infection after major oral oncological surgery: the experience of a tertiary referral hospital in China[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 1220743624.
- [39] GONDO T, FUJITA K, NAGAFUCHI M, *et al.* The effect of preventive oral care on postoperative infections after head and neck cancer surgery[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2020, 47(4): 643-649.
- [40] KAMIZONO K, SAKURABA M, NAGAMATSU S, *et al.* Statistical analysis of surgical site infection after head and neck reconstructive surgery [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(5): 1700-1705.
- [41] OGIHARA H, TAKEUCHI K, MAJIMA Y. Risk factors of postoperative infection in head and neck surgery[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36(4): 457-460.
- [42] SIMO R, FRENCH G. The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(2): 55-61.
- [43] USUBUCHI M, MATSUURA K, GOTO T, *et al.* Professional Oral Health Care at General Dental Clinic Reduces Postoperative Complications of Head and Neck Free-Flap Reconstruction Surgery[J]. *J Cancer*, 2019, 10(1): 205-210.

(收稿日期: 2022-01-02; 修回日期: 2022-06-27; 编辑: 张翰林)



(上接第 1334 页)

- [25] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41(10): 763-771.
- [26] 汪佩文, 巫协宁. CYFRA21-1 检测在良恶性疾病中的变化和意义[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(11): 790-792.
- [27] 王群慧, 郑华, 胡范彬, 等. 伴有 EGFR 突变的非小细胞肺癌血清

CYFRA21-1 和 CEA 水平与 EGFR-TKIs 的疗效关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(8): 550-558.

- [28] CHO A, HUR J, MOON Y W, *et al.* Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 224-232.

(收稿日期: 2021-08-21; 修回日期: 2021-12-08; 编辑: 张翰林)