

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.09.013

血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、Ca²⁺、ALP 水平检测对肺癌骨转移的临床诊断价值*

孙 乐, 鲍扬漪[△]

(安徽医科大学第三附属医院肿瘤科, 合肥 230061)

摘要:目的 探讨肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 可溶性片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)、血清钙(Ca²⁺)、血清碱性磷酸酶(ALP)水平检测在肺癌骨转移中的临床诊断价值。**方法** 收集确诊的肺癌患者 70 例(骨转移组 32 例,无骨转移组 38 例),检测其血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、Ca²⁺ 和 ALP 水平,并比较各组间表达水平的差异。**结果** 骨转移组血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、Ca²⁺ 和 ALP 水平分别为(36.54±10.40)ng/mL、(27.01±8.15)ng/mL、(88.75±18.13)U/mL、(2.55±0.20)mmol/L、(113.25±43.57)U/L,明显高于无骨转移组(25.26±8.15)ng/mL、(21.57±6.92)ng/mL、(67.10±14.86)U/mL、(2.31±0.16)mmol/L、(74.13±36.21)U/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。多发骨转移组(骨转移数 ≥ 2)和单发骨转移组 CEA、CA125、Ca²⁺ 水平分别为(37.40±9.49)ng/mL vs. (33.49±13.59)ng/mL、(90.83±18.99)U/mL vs. (81.35±13.19)U/mL、(2.54±0.21)mmol/L vs. (2.60±0.11)mmol/L,均明显高于无骨转移组的(25.26±8.15)ng/mL、(67.10±14.86)U/mL、(2.31±0.16)mmol/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。多发骨转移组 CYFRA21-1 水平为(28.47±7.60)ng/mL 均明显高于单发骨转移组[(21.78±8.45)ng/mL]及无骨转移组[(21.57±6.92)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。多发骨转移组 ALP 为(118.08±44.75)U/L,明显高于无骨转移组(74.13±36.21)U/L,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 CYFRA21-1 诊断肺癌骨转移的灵敏度最高为 81.3%,Ca²⁺ 特异度最高为 89.5%,联合检测 5 项指标的灵敏度及特异度均较高,分别为 93.8%、86.8%。**结论** 单独或联合检测 CEA、CYFRA21-1、CA125、Ca²⁺ 和 ALP 水平,对肺癌骨转移有临床诊断价值。

关键词:肺癌; 骨转移; 血清标记; 诊断价值

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)09-1200-05

Clinical value of the levels of serum CEA, CYFRA21-1, CA125, Ca²⁺ and ALP in diagnosing the bone metastasis of lung cancer*

SUN Le, BAO Yangyi[△]

(Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230061, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical diagnostic value of tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 soluble fragment (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 125 (CA125), serum calcium (Ca²⁺) and serum alkaline phosphatase (ALP) levels in bone metastasis of lung cancer. **Methods** A total of 70 cases of lung cancer (32 cases of bone metastasis and 38 cases of no bone metastasis) were collected and their serum CEA, CYFRA21-1, CA125, Ca²⁺ and ALP, were detected and the different expression levels were compared. **Results** The levels of serum CEA, CYFRA21-1, CA125, Ca²⁺ and ALP in bone metastasis group were(36.54±10.40)ng/mL, (27.01±8.15)ng/mL, (88.75±18.13)U/mL, (2.55±0.20)mmol/L and (113.25±43.57)U/L, respectively, which were significantly higher than (25.26±8.15)ng/mL, (21.57±6.92)ng/mL, (67.10±14.86)U/mL, (2.31±0.16)mmol/L and(74.13±36.21)U/L of the non-bone metastasis group, there was significant difference ($P<0.01$). The levels of CEA, CA125 and Ca²⁺ in multiple bone metastasis group (number of bone metastasis ≥ 2) and single bone metastasis group were(37.40±9.49)ng/mL vs. (33.49±13.59)ng/mL, (90.83±18.99)U/mL vs. (81.35±13.19)U/mL and (2.54±0.21)

* 基金项目:合肥市卫生计生应用医学研究项目(hwk2017zd013)。

作者简介:孙乐,女,在读硕士,主要从事血清标记物对肺癌骨转移的诊断价值方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: dr_baoyangyi@126.com。

mmol/L vs. (2.60 ± 0.11) mmol/L, respectively, which were significantly higher than (25.26 ± 8.15) ng/mL, (67.10 ± 14.86) U/mL and (2.31 ± 0.16) mmol/L of the non-bone metastasis group there was significant difference ($P < 0.05$). The level of CYFRA21-1 in the multiple bone metastasis group was (28.47 ± 7.60) ng/mL, which was significantly higher than of the single bone metastasis group [(21.78 ± 8.45) ng/mL] and the boneless metastasis group [(21.57 ± 6.92) ng/mL], there was a significant difference ($P < 0.05$). The ALP of the multiple bone metastasis group was (118.08 ± 44.75) U/L was significantly higher than (74.13 ± 36.21) U/L of the boneless metastasis group, there was significant difference ($P < 0.05$). For the diagnosis of bone metastasis of lung cancer, the serum CYFRA21-1, sensitivity was up to 81.3% and the serum calcium specificity was up to 89.5%. The sensitivity and specificity of the 5 indexes were higher, respectively 93.8% and 86.8%. **Conclusion** The levels of CEA, CYFRA21-1, CA125, Ca^{2+} and ALP are measured alone or in combination, which has clinical diagnostic value for bone metastasis of lung cancer.

Key words: lung cancer; bone metastases; serum marker; diagnostic value

肺癌是中国最常见的癌症,被认为是导致患者死亡的主要原因^[1]。肺癌常易并发骨转移,可导致严重的骨骼病变,包括疼痛、骨折和脊椎压迫等,还会带来精神上的痛苦,明显降低了患者的生活质量及存活率^[2-3]。肺癌骨转移发生早期,患者自身症状不明显,常规影像学检查检出率较低。当患者症状明显时,大都已处于骨转移晚期。因此对这些并发症的早期诊断和积极治疗在提高患者的生活质量方面起着重要作用。为了找到有效、简便的方法进行早期评价肺癌骨转移,本研究通过检测血清癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 125(CA125)、血清钙(Ca^{2+})和血清碱性磷酸酶(ALP)水平,探讨上述指标在肺癌骨转移诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 9 月至 2018 年 3 月在本院收治的均经病理学确诊为原发性肺癌 70 例患者作为研究对象,分为骨转移组和无骨转移组。骨转移组 32 例,其中男 18 例、女 14 例,年龄 28~80 岁;无骨转移组有 38 例,其中男 21 例、女 17 例,年龄 30~79 岁。骨转移组又分为单发骨转移组 7 例,多发骨转移组 25 例。骨转移诊断标准:骨 ECT 扫描检查显示有病灶转移,并经 CT 或 MRI 证明为溶骨性骨转移或混合性骨转移,无骨转移患者近 1 个月内骨扫描未证实病灶转移。排除标准:(1)患有影响骨代谢的内分泌疾病(如控制不佳的糖尿病、甲状腺和甲状旁腺功能改变);(2)严重的骨质疏松、风湿性关节炎、外伤性骨折;(3)入组前 90 d 内曾应用过双膦酸盐、钙剂、激素;(4)入组前 4 周曾接受过放疗;(5)妊娠或哺乳期患者;(6)其他严重的并发症。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤标志物检测 采集两组患者空腹静脉血 3 mL,分离血清,CEA、CA125 使用德国西门子 ADVIA centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪及配套

试剂测定。CYFRA21-1 使用美国 Roche Cobas-e601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂测定。CEA 参考值范围: < 5 ng/mL;CYFRA21-1 参考值范围: < 3.3 ng/L;CA125 参考值范围: < 35 U/mL。

1.2.2 血清 Ca^{2+} 、血清 ALP 检测 采集 2 组患者空腹静脉血 3 mL,采用 Beckman Coulter AU5800 型全自动生化分析仪对所有患者进行血清 Ca^{2+} 、血清 ALP 检测。血清 Ca^{2+} 参考值范围:1.9~2.7 mmol/L;血清 ALP 参考值范围 45~125 U/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,方差分析。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。应用 ROC 曲线评价各指标对肺癌骨转移的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织学类型肺癌骨转移发生率比较 不同组织学类型肺癌骨转移发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.906, P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同组织学类型肺癌骨转移发生率的比较

病理类型	总例数(n)	骨转移(n)	发生率(%)
腺癌	24	16	66.67
鳞癌	21	9	42.86
小细胞癌	15	5	33.33
腺鳞癌	10	2	20.00

2.2 肺癌骨转移组和无骨转移组血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平比较 肺癌骨转移组血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平明显高于肺癌无骨转移组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同骨转移程度的肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平比较 CEA 在多发骨转移组和单发骨转移组水平均明显高于无骨转移组($P < 0.05$),但多发骨转移组与单发骨转移组相

比差异无统计学意义($P>0.05$);CYFRA21-1 在多发骨转移组水平明显高于单发骨转移组及无骨转移组($P<0.05$),但单发骨转移组与无骨转移组相比差异无统计学意义($P>0.05$);CA125 在多发骨转移组和单发骨转移组水平明显高于无骨转移组($P<0.05$),但多发骨转移组与单发骨转移组相比差异无统

计学意义($P>0.05$); Ca^{2+} 在多发骨转移组和单发骨转移组水平明显高于无骨转移组($P<0.05$),但多发骨转移组与单发骨转移组相比差异无统计学意义($P>0.05$);ALP 在多发骨转移组水平高于无骨转移组($P<0.05$),但多发骨转移和无骨转移组均与单发骨转移组相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 肺癌骨转移组和无骨转移组血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CA125(U/mL)	Ca^{2+} (mmol/L)	ALP(U/L)
骨转移组	32	36.54±10.40	27.01±8.15	88.75±18.13	2.55±0.20	113.25±43.57
无骨转移组	38	25.26±8.15	21.57±6.92	67.10±14.86	2.31±0.16	74.13±36.21
t		5.085	3.019	5.493	5.780	4.103
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 肺癌患者不同骨转移程度的血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)	CA125(U/mL)	Ca^{2+} (mmol/L)	ALP(U/L)
无骨转移组	38	25.26±8.15	21.57±6.92	67.10±14.86	2.31±0.16	74.13±36.21
单发骨转移组	7	33.49±13.59 ^b	21.78±8.45	81.35±13.19 ^b	2.60±0.11 ^a	96.00±36.81
多发骨转移组	25	37.40±9.49 ^a	28.47±7.60 ^{ac}	90.83±18.99 ^a	2.54±0.21 ^a	118.08±44.75 ^a

注:与无骨转移组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.05$;与单发骨转移组比较,^c $P<0.05$

2.4 血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平诊断肺癌患者骨转移的 ROC 曲线分析 70 例肺癌患者血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 、ALP 受试者工作曲线下面积(AUC)分别为 0.797、0.683、0.813、0.836、0.770,并通过约登指数得出最佳临界值分别为 33.76 ng/mL、20.79 ng/mL、80.89 U/mL、2.47 mmol/L、100.50 U/L,灵敏度和特异度见表 4。

表 4 血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平诊断肺癌患者骨转移的 ROC 曲线分析

检测指标	AUC	约登指数	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CEA	0.797	0.493	33.76	62.5	86.8
CYFRA21-1	0.683	0.339	20.79	81.3	52.6
CA125	0.813	0.467	80.89	62.5	84.2
Ca^{2+}	0.836	0.614	2.47	71.9	89.5
ALP	0.770	0.467	100.50	62.5	84.2
联合检测	0.944	0.806	—	93.8	86.8

注:—为该项无数据

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均较高^[4]。肺癌容易发生骨转移,据报道,临床研究中骨转移发生率为 24%~40%,尸体解剖中骨转移发生率为 36%~40%^[5-6]。骨转移由于严重的骨痛、运动受限、高钙血症和病理性骨折而影响生活质量^[7-9]。正确评估骨转移对后续治疗方案的制订和预

后的评价有重要价值。骨转移通常由骨显像、骨 X 线和 MRI 进行初筛和评估。虽然 X 线是最常见的骨转移检测方法,但其灵敏度较低,因为只有 50% 的骨矿含量丢失后骨转移才能显示出来。骨显像灵敏度高,但特异度低^[7-8]。MRI 作为一种较好的诊断技术,由于其高成本而不适于初始筛查。临床上虽常通过 CT、MRI 等常规影像学方法诊断骨转移,但也存在不同程度的局限性,且常在患者存在明显骨转移症状时才进行影像学检查,对患者来讲时机较晚,促使人们寻找准确、实用的方法来早期评价肺癌骨转移。肿瘤标志物检测是一种有效和简便的诊断肺癌的辅助方法,并且其创伤小。因此本研究通过监测 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平来探讨其在肺癌骨转移诊断中的临床意义。

本研究中 70 例肺癌患者的骨转移发生率与肺癌病理类型相关。本研究 70 例肺癌患者中,腺癌骨转移发生率最高为 66.67%,鳞癌为 42.86%,小细胞癌为 33.33%,腺鳞癌为 20.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),与韩亮等^[10]研究结果相似。

肿瘤标志物由肿瘤细胞产生并分泌到血液、体液和组织中,可以反映肿瘤的发生、发展过程。通常用于检测肺癌的主要肿瘤标记有 CEA、NSE、CYFRA21-1、CA125^[11-13]。CEA 是胃肠道细胞分泌的一种糖蛋白,在许多肿瘤中都有较高表达,并能触发机体的免疫应答。TSUKUSHI 等^[14]发现,多发骨转移

和内脏转移与血清 CEA 水平有关。CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 的片段,主要来源于上皮肿瘤组织,有研究报道,血清 CYFRA21-1 水平在肺鳞状细胞癌患者中表达较高^[15-17]。CA125 是可与单克隆抗体 OC125 结合的一种糖蛋白^[17]。CA125 最常见于卵巢上皮性肿瘤,灵敏度较高,但是特异度较差,其也可在乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肝癌等肿瘤当中有所表达。在本研究中,对于 CEA、CYFRA21-1、CA125 水平在肺癌骨转移患者中明显高于无骨转移患者($P < 0.05$)。与文献^[18]研究报道相一致,表明血清 CEA、CYFRA21-1、CA125 对诊断肺癌是否发生骨转移有一定的临床意义。多发骨转移组和无骨转移组比较,血清 CEA、CA125、CYFRA21-1 水平均明显升高($P < 0.05$),但多发骨转移组和单发骨转移组比较,血清 CEA、CA125 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑可能与研究收集的病例数较少有关,会对分析结果造成一定的差异,本研究资料还有待进一步完善来进行此部分相关分析。单发骨转移组和无骨转移组比较,血清 CYFRA21-1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究与李殿波等^[18]报道不完全相符,表明血清 CYFRA21-1 在肺癌发生骨转移程度较高时诊断意义更大。

肺癌转移引起的骨损害通常是溶骨性的,当肺癌发生骨转移时,骨质遭到损害,肾脏和肠道不能清除多余的 Ca^{2+} ,会引起 Ca^{2+} 升高^[19]。本研究结果显示,肺癌骨转移组与无骨转移组比较,血清 Ca^{2+} 水平明显升高($P < 0.05$)。多发骨转移组和单发骨转移组均与无骨转移组比较,血清 Ca^{2+} 水平明显升高($P < 0.05$)。ALP 不仅由成骨细胞产生,还可由肝脏、小肠和胎盘等各种器官产生。到目前为止,ALP 已被用作监测骨转移的替代工具,然而其特异度不高。有国内外研究报道发现,与无骨转移患者相比,ALP 水平在肺癌骨转移患者中的表达要高,这与本研究结果一致^[20-21]。ALP 在多发骨转移组水平明显高于无骨转移组($P < 0.05$),但与单发骨转移组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示血清 ALP 在肺癌发生骨转移程度较高时诊断意义更大。

本研究表明,肺癌骨转移患者的血清 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 和 ALP 水平明显升高,为了探讨上述指标能否监测肺癌骨转移,笔者对 70 例肺癌患者 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 、ALP 作为参数行受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析。本研究结果显示,CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 、ALP 的 AUC 分别为 0.797、0.683、0.813、0.836、0.770,均接近 1.0,提示其有一定的诊断效能。5 个检测指标中 CYFRA21-1 评价肺癌骨转移灵敏度最高为 81.3%,血清 Ca^{2+} 的特异度最高为 89.5%。5 个检测

指标联合检测时敏感度和特异度较高,分别为 93.8%、86.8%,结果提示在诊断肺癌骨转移中联合检测上述 5 项指标具有较大的意义。因此,笔者认为单独或联合检测 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} 、ALP 对肺癌骨转移的诊断有一定的参考价值。

综上所述,单独或联合检测肺癌患者 CEA、CYFRA21-1、CA125、 Ca^{2+} ,以及 ALP 水平有较高的灵敏度及特异度,对于肺癌骨转移的临床诊断和筛查提供了很有价值的参考,对疾病的早发现、早诊断有重要意义,为后续的治疗和预后的判断提供了保障,并且检测这 5 项指标经济方便,重复性好,便于在临床推广应用。本研究仍有不足之处,没有对肺癌患者进行跟踪监测,无法分析血清标志物在发生骨转移的前后指标的改变是否能早于影像学改变。后续笔者会继续收集病例,对肺癌患者长期跟踪随访,比较肺癌患者在发生骨转移前后指标的变化,评价其对早期肺癌骨转移的诊断价值是否优于影像学检查。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] HIRSH V, MAJOR P P, LIPTON A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity[J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(3): 228-236.
- [3] MUNDY G R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(8): 584-593.
- [4] HAMRA G B, RICHARDSON D B, DEMENT J, et al. Lung cancer risk associated with regulated and unregulated chrysotile asbestos fibers[J]. Epidemiology, 2017, 28(2): 275-280.
- [5] TOLOZA E M, HARPOLE L, MCCRORY D C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2003, 123(1 Suppl): 137-146.
- [6] TSUYA A, KURATA T, TAMURA K, et al. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: a retrospective study [J]. Lung Cancer, 2007, 57(2): 229-232.
- [7] PEREZ D J, POWLES T J, MILAN J, et al. Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy[J]. Lancet, 1983, 2(8350): 613-616.
- [8] RYAN P J, FOGELMAN I. The bone scan: where are we now? [J]. Semin Nucl Med, 1995, 25(2): 76-91.
- [9] SILVESTRI G A, LITTENBERG B, COLICE G L. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(1): 225-230.
- [10] 韩亮, 王中彬, 宋丽萍, 等. 肺癌患者全身骨显像联合血清 Cyfra21-1、NSE、降钙素检测诊断骨转(下转第 1207 页)

综上所述, 本研究发 现 CSEA 能够缩短产程, PFD 的发生风险较低且有降低盆底损伤的可能。

参考文献

[1] SINGH N, NATARAJAN P, RAO P B, et al. Labor analgesia in Eisenmenger syndrome: peripartum concerns[J]. *Ann Card Anaesth*, 2014, 17(2): 176-177.

[2] WISNER K L, STIKA C S, CLARK C T. Double duty: does epidural labor analgesia reduce both pain and postpartum depression? [J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(2): 219-221.

[3] 曹莉园, 周盛萍, 龚云辉, 等. 分娩镇痛对初产妇产程的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(4): 286-291.

[4] BADA K H S M, KHORASANI B, ARAB A M, et al. The role of pelvic floor muscle dysfunction in subjects with fecal incontinence and efficacy of pelvic floor muscle retraining in treatment; a literature review[J]. *Govaresh*, 2014, 19(2): 118-127.

[5] 单学敏, 陆叶, 苏士萍, 等. 产后盆底肌力筛查及其临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2012, 13(2): 92-95.

[6] SCHULZ K F, ALTMAN D G, MOHER D, et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. *BMJ*, 2010 (340): c332.

[7] GAMBLING D, BERKOWITZ J, FARRELL T R, et al. A randomized controlled comparison of epidural analgesia

and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(3): 636-643.

[8] 王杉杉, 胡孟彩. 不同分娩方式对 3 057 例产妇产后盆底肌功能影响的临床分析[J]. *当代医学*, 2014, 20(7): 97-98.

[9] 刘鹏, 孙红霞. 不同分娩方式对盆底功能的影响及产后电刺激对盆底肌康复治疗效果对比研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(5): 507-510.

[10] OLIVEIRA L S, OLIVEIRA BRITO L G, QUINTANA S M, et al. Perineal trauma after vaginal delivery in healthy pregnant women[J]. *Sao Paulo Med J*, 2014, 132(4): 231-238.

[11] 余金群. 第二产程时间对分娩镇痛产妇盆底功能的影响[J]. *临床合理药杂志*, 2017, 160(5): 139-140.

[12] 曹泽毅. *中华妇产科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 55.

[13] 幸吉娟, 刘秀芬, 黄鹂, 等. 椎管内阻滞用于分娩镇痛对产后早期盆底功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(3): 267-269.

[14] 张华. 椎管内麻醉无痛分娩对分娩结局的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(21): 138-139.

(收稿日期: 2018-09-29 修回日期: 2019-01-03)

(上接第 1203 页)

移的临床意义[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22(3): 186-188.

[11] LIU L J, TENG J L, ZHANG L J, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2017(1): 2013989.

[12] GAO W L, WANG W T, YAO S H, et al. Highly sensitive detection of multiple tumor markers for lung cancer using Gold nanoparticle probes and microarrays[J]. *Anal Chim Acta*, 2017, 958(3): 77-84.

[13] WANG H M, ZHANG X H, LIU X K, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid and serum tumor markers for lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(1): 355-358.

[14] TSUKUSHI S, KATAGIRI H, KATAOKA TAKAE, et al. Serum tumor markers in skeletal metastasis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(7): 439-444.

[15] CUI C, SUN X, ZHANG J, et al. The value of serum Cyfra21-1 as a biomarker in the diagnosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014(10 Suppl): C131-C134.

[16] 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.

[17] LI Y, LI X H, SHI G N, et al. Application value of joint detection of serum marker CYFRA21-1, NSE, CEA, CA19-9, CA125, SCC in diagnosis of lung cancer[J]. *Acta Medica Mediterranea*, 2016, 32(5): 1671-1674.

[18] 李殿波, 姜格宁. 肺肿瘤标志物及碱性磷酸酶对肺癌骨转移早期诊断的临床意义[J]. *医学综述*, 2015, 21(8): 1487-1488.

[19] PATERSON A H. Bone metastases in breast-cancer, prostate-cancer and myeloma[J]. *Bone*, 1987, 8(1): S17-S22.

[20] HUANG J D, GU T J, YING J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6): 1015-1025.

[21] 李磊, 李殿明. 血清碱性磷酸酶和血清钙水平测定对原发性肺癌骨转移的临床诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(2): 158-161.

(收稿日期: 2018-09-09 修回日期: 2018-12-25)