

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.011

TAP、VEGF、铁蛋白及骨代谢相关标志物在肺癌骨转移中的水平及意义^{*}邢瑞青,刘家云,周 磊,陈健康[△]

空军军医大学第一附属医院检验科,陕西西安 710032

摘要:目的 探讨异常糖链蛋白(TAP)、血管内皮生长因子(VEGF)、铁蛋白及骨代谢相关标志物甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型前胶原氨基端前肽(tP I NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)水平在肺癌骨转移中的水平及对肺癌骨转移的诊断价值。方法 选择 2024 年 2—9 月在该院初次就诊的 207 例肺癌患者作为研究对象,其中发生肺癌骨转移 119 例(骨转移组)、未发生骨转移 88 例(未骨转移组)。收集所有患者的一般资料,检测所有患者 TAP、VEGF、铁蛋白、PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX 水平。采用多因素 Logistic 回归分析肺癌骨转移的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各血液指标单独及联合检测对肺癌骨转移的诊断效能。**结果** 骨转移组与未发生骨转移组间 TNM 分期、病理分型比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。骨转移组 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX、铁蛋白水平均高于未发生骨转移组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,肺癌患者处于 TNM 分期 IV 期、病理分型为肺腺癌及 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX、铁蛋白水平升高均是肺癌骨转移的危险因素($OR = 11.962$ 、 4.878 、 3.022 、 2.044 、 2.557 、 1.346 、 1.232 、 1.487 、 2.136 ,均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示:TAP、VEGF、铁蛋白对肺癌骨转移不具有诊断价值(均 $P > 0.05$)。单项检测中,tP I NP 对肺癌骨转移的诊断效能最高,AUC 为 0.779;N-MID 对肺癌骨转移的诊断效能最低,AUC 为 0.682。PTH+N-MID+tP I NP+ β -CTX 能提高肺癌骨转移的诊断效能,AUC 为 0.883,显著大于 PTH($Z = 5.498$, $P < 0.001$)、N-MID ($Z = 6.113$, $P < 0.001$)、tP I NP ($Z = 2.263$, $P = 0.024$)、 β -CTX ($Z = 4.490$, $P < 0.001$) 单项诊断的 AUC。**结论** TAP、VEGF、铁蛋白、PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX 水平升高是肺癌骨转移的危险因素,但 TAP、VEGF、铁蛋白对肺癌骨转移不具有诊断价值,PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX 联合检测能显著提高对肺癌骨转移的诊断效能。

关键词:肺癌; 骨转移; 异常糖链蛋白; 血管内皮生长因子; 铁蛋白; 甲状旁腺激素; 骨钙素 N 端中分子片段; 总 I 型前胶原氨基端前肽; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列

中图法分类号:R446.11;R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)16-2219-06

Levels and significance of TAP,VEGF,ferritin and bone metabolism related markers in bone metastasis of lung cancer^{*}XING Ruiqing,LIU Jiayun,ZHOU Lei,CHEN Jiankang[△]

Department of Clinical Laboratory,First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University,Xi'an,Shaanxi 710032,China

Abstract: Objective To explore the levels of abnormal glycosylated protein (TAP),vascular endothelial growth factor (VEGF),ferritin and bone metabolism-related markers such as parathyroid hormone (PTH), N-terminal mid-molecule fragment of osteocalcin (N-MID),total type I procollagen amino-terminal propeptide (tP I NP) and β -cross-linked C-telopeptide of type I collagen (β -CTX) in lung cancer bone metastasis and their diagnostic value for lung cancer bone metastasis. **Methods** A total of 207 patients with initially diagnosed lung cancer in this hospital from February to September 2024 were selected as the research subjects, there were 119 cases of bone metastasis occurrence (bone metastasis group) and 88 cases without bone metastasis (non-bone metastasis group). The general data of all patients was collected, and the levels of TAP, VEGF, ferritin, PTH, N-MID, tP I NP, and β -CTX were detected. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of lung cancer bone metastasis; the receiver operating characteristic

^{*} 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF06-06)。作者简介:邢瑞青,女,医师,主要从事临床免疫学检验及临床相关疾病的研究。[△] 通信作者,E-mail:chenjiankang1934@163.com。

(ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficiency of each blood index detection alone and their combination detection for lung cancer bone metastasis. **Results** There were statistically significant differences in the TNM stage and pathological type between the bone metastasis group and non-bone metastasis group ($P < 0.05$). The levels of TAP, VEGF, PTH, N-MID, tP I NP, β -CTX and ferritin in the bone metastasis group were all higher than those in the non-bone metastasis group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that lung cancer patients in TNM stage IV, lung adenocarcinoma in the pathological classification, and the elevated levels of TAP, VEGF, PTH, N-MID, tP I NP, β -CTX and ferritin all were the risk factors for lung cancer bone metastasis occurrence ($OR = 11.962, 4.878, 3.022, 2.044, 2.557, 1.346, 1.232, 1.487, 2.136$, all $P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that TAP, VEGF and ferritin had no diagnostic value for lung cancer bone metastasis (all $P > 0.05$). Among the single item detections, tP I NP had the highest diagnostic efficiency for lung cancer bone metastasis, and the area under the curve (AUC) was 0.779; N-MID had the lowest diagnostic efficiency for lung cancer bone metastasis, and the AUC was 0.682. The combination of PTH + N-MID + tP I NP + β -CTX could improve the diagnostic efficiency of lung cancer bone metastasis, with an AUC of 0.883, which was significantly higher than the AUC of PTH ($Z = 5.498, P < 0.001$), N-MID ($Z = 6.113, P < 0.001$), tP I NP ($Z = 2.263, P = 0.024$) and β -CTX ($Z = 4.490, P < 0.001$) for single diagnosis. **Conclusion** The elevated levels of TAP, VEGF, ferritin, PTH, N-MID, tP I NP, and β -CTX are the risk factors for lung cancer bone metastasis occurrence, but TAP, VEGF and ferritin have no diagnostic value for lung cancer bone metastasis. The combined detection of PTH, N-MID, tP I NP, and β -CTX could significantly improve the diagnostic efficiency of lung cancer bone metastasis.

Key words: lung cancer; bone metastasis; abnormal glycosylated protein; vascular endothelial growth factor; ferritin; parathyroid hormone; N-terminal mid-molecule fragment of osteocalcin; total type I procollagen amino-terminal propeptide; β -cross-linked C-telopeptide of type I collagen

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2022 年全球癌症统计报告数据显示, 2022 年全球新诊断的肺癌病例约为 248 万例, 占全球所有癌症新发病例的 12.4%, 肺癌在 2022 年再次成为全球发病率最高的癌症^[1]。肺癌病情恶化的标准之一是肺癌骨转移。骨转移所引发的骨痛、病理性骨折、脊髓和神经压迫、钙盐和磷酸盐平衡紊乱等骨相关事件严重影响患者预后及生活质量^[2]。韩国全国健康保险数据库的研究显示, 约 2/3 肺癌患者确诊时已发生骨转移, 骨相关事件的发生率高达 53.4%, 如不积极治疗, 患者中位生存时间仅为 10 个月^[3]。近期我国天津地区的一项大样本量回顾性流行病学调查研究发现, 17.42% 肺癌患者出现同时骨转移, 中位生存期为 11.53 个月^[4]。因此, 提高肺癌骨转移的早期诊断率对于改善晚期肺癌患者的预后至关重要。

目前临床上对于肺癌骨转移的诊断主要依赖放射性核素骨扫描(ECT)或正电子发射计算机断层显像-计算机断层扫描(PET-CT), 结合 X 线片、CT、磁共振成像(MRI)等影像学检查。但 ECT、X 线片、CT 对早期肺癌骨转移的诊断灵敏度和特异度不高; PET-CT、MRI 不仅费用高, 并且不宜短期多次使用或长期动态监测^[5]。由于血液标本易获取, 操作简单, 便于动态观察, 近年来肺癌骨转移的血清学标志物一直备

受关注, 骨代谢相关标志物更是近年来研究的热点^[5-6]。在肺癌骨转移的过程中, 肿瘤细胞在骨组织增殖, 骨代谢加快或失衡, 从而使血液中的骨代谢标志物水平升高, 如甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型胶原氨基端前肽(tP I NP)、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)等^[6]。另外, 一些与肿瘤转移相关的非特异性分子物质, 如异常糖链蛋白(TAP)、血管内皮生长因子(VEGF)、铁蛋白与肿瘤的发生、进展、转移及预后也存在非常密切的关系^[7-9]。但目前对于这些分子标志物与肺癌骨转移的相关性研究较少, 因此, 本研究通过对肺癌患者 TAP、VEGF、铁蛋白及骨代谢相关标志物水平的分析, 探讨这些指标在肺癌骨转移中的诊断价值, 以为肺癌骨转移的早期诊断及治疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2024 年 2—9 月在本院就诊的 207 例肺癌患者作为研究对象, 其中发生肺癌骨转移 119 例(骨转移组)、未发生骨转移 88 例(未骨转移组)。肺癌骨转移患者纳入标准: (1) 临床资料完整; (2) 经细胞学或组织病理学检查确诊为肺癌; (3) 经 ECT 和 CT 检查确诊发生骨转移; (4) 既往无其他骨代谢疾病; (5) 近 3~6 个月未服用影响骨代谢的药

物。肺癌未发生骨转移患者纳入标准：(1)临床资料完整；(2)经细胞学或组织病理学检查确诊为肺癌；(3)经 ECT 和 CT 检查确诊未发生骨转移。肺癌患者排除标准：(1)合并其他恶性肿瘤；(2)除骨转移和淋巴结转移外，合并其他远处转移；(3)存在精神疾病或心理疾病，无法正常交流。所有患者对本研究均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准(KY20243279-1)。

1.2 方法

1.2.1 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX、铁蛋白检测 所有受检者均于入院次日清晨采集空腹静脉血 3~4 mL，全血标本采集当日即完成检测，部分血液标本 3 000 r/min 离心 10 min，用 EP 管分离血清 1.5 mL，于-70 ℃冰箱保持待测。所有标本均无乳糜及溶血。采用浙江瑞生医疗科技有限公司生产的 TAP 图文系统和生物显微镜检测 TAP，试剂由浙江瑞生医疗科技有限公司提供。采用厦门天中达生物科技有限公司生产的 TZD-CL-200S 化学发光免疫分析仪检测 VEGF，试剂、校准品及质控品均由威海威高生物科技有限公司提供。PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX、铁蛋白采用罗氏 COBAS e602 电化学发光免疫分析仪进行检测，试剂和校准品均为罗氏公司原装配套品，质控品为伯乐质控品。所有检测均严格按照说明书执行。

1.2.2 资料收集 收集所有患者的性别、年龄、TNM 分期、病理分型、体质量指数(BMI)、吸烟史等资料。TNM 分期采用第 8 版美国癌症联合委员会分期标准^[10]，结合 T、N、M 分期确定总分期。T 分期采用 T1~T4 分级系统(未包括 TX、T0 及 Tis 等类别)：T1，肿瘤最大径≤3 cm，周围为肺或脏层胸膜所包绕，镜下肿瘤没有累及叶支气管以上；T2，肿瘤>3 cm 但≤7 cm 或符合以下任何一点，即累及主支气管但距隆突≥2 cm，累及脏层胸膜，扩展到肺门的肺不

张或阻塞性肺炎但不累及全肺；T3，肿瘤>7 cm 或者任何大小的肿瘤已侵犯下述结构之一者，即胸壁(包括上沟瘤)、膈肌、膈神经、纵隔胸膜、心包，肿瘤位于距隆突 2 cm 以内的主支气管但尚未累及隆突，全肺的肺不张或阻塞性炎症，同一肺叶单个或多个的不连续结节；T4，任何大小的肿瘤直接侵犯下述结构之一者，即纵隔、心脏、大血管、气管、喉返神经、食管、椎体、隆突，同侧不同肺叶内单个或多个不连续结节。N 分期采用 N0~N3 分级系统(未包括 NX)：N0，没有区域淋巴结转移；N1，转移至同侧支气管周围淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结，以及原发肿瘤直接侵及肺内淋巴结；N2，转移至同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结；N3，转移至对侧纵隔、对侧肺门淋巴结，同侧或者对侧斜角肌或锁骨上淋巴结。M 分期：M0，无远处转移；M1，有远处转移。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验对计量资料进行正态分布检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组之间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料以例数、百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验；采用多因素 Logistic 回归分析肺癌骨转移的影响因素；绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各血液指标单独及联合检测对肺癌骨转移的诊断效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组一般资料比较 骨转移组与未骨转移组间 TNM 分期、病理分型比较，差异均有统计学意义(*P*<0.05)。2 组间性别、年龄、BMI、吸烟史比较，差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 2 组 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX、铁蛋白水平比较 骨转移组 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX、铁蛋白水平均高于未骨转移组(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别	年龄	BMI	吸烟史	TNM 分期(<i>n</i>)			病理分型(<i>n</i>)		
		(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	(有/无, <i>n</i> / <i>n</i>)	I、Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	肺腺癌	肺鳞癌	小细胞肺癌
骨转移组	119	79/40	60.23±11.50	23.33±3.23	77/42	0	5	114	51	32	36
未骨转移组	88	59/29	60.64±9.40	24.60±3.18	56/32	28	36	24	27	38	23
$\chi^2/t/Z$		0.01	-0.595	-1.471	0.025	107.782			6.261		
<i>P</i>		0.921	0.548	0.144	0.874	<0.001			0.044		

2.3 多因素 Logistic 回归分析肺癌骨转移的影响因素 以肺癌骨转移发生情况为因变量(发生=1，未发生=0)，以 TNM 分期(I、Ⅱ期=0，Ⅲ期=1，Ⅳ期=2)、病理分型(小细胞肺癌=0，腺癌=1，鳞癌=2)、

TAP(原值输入)、VEGF(原值输入)、铁蛋白(原值输入)、PTH(原值输入)、N-MID(原值输入)、tP I NP(原值输入)、β-CTX(原值输入)为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示：肺癌患者处于

TNM 分期Ⅳ期、病理分型为肺腺癌及 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX、铁蛋白水平升高均是肺癌骨转移发生的危险因素($OR=11.962、4.878、3.022、2.044、2.557、1.346、1.232、1.487、2.136$, 均 $P<0.05$)。见表 3。

2.4 血液各指标单项及联合检测对肺癌骨转移的诊断效能 以肺癌骨转移的发生情况为状态变量(发生=1,未发生=0),以 TAP、VEGF、铁蛋白、PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX 为检验变量,绘制 ROC 曲

线。结果显示:TAP、VEGF、铁蛋白对肺癌骨转移不具有诊断价值(均 $P>0.05$)。单项检测中,tP I NP 对肺癌骨转移的诊断效能最高(AUC 为 0.779),N-MID 对肺癌骨转移的诊断效能最低(AUC 为 0.682)。PTH+N-MID+tP I NP+β-CTX 诊断肺癌骨转移的 AUC 为 0.883,显著大于 PTH($Z=5.498$, $P<0.001$)、N-MID($Z=6.113$, $P<0.001$)、tP I NP($Z=2.263$, $P=0.024$)、β-CTX($Z=4.490$, $P<0.001$)单项诊断的 AUC。见表 4。

表 2 2 组 TAP、VEGF、PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX、铁蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TAP (μm^2)	VEGF (pg/mL)	铁蛋白 (ng/mL)	PTH (pg/mL)	N-MID (ng/mL)	tP I NP (ng/mL)	β-CTX (ng/mL)
骨转移组	119	126.89±20.24	239.13±26.41	350.22±33.37	107.18±21.22	20.36±10.05	72.35±20.52	0.60±0.06
未骨转移组	88	102.04±18.59	189.07±23.24	308.58±27.78	50.07±19.74	7.31±1.00	60.21±21.83	0.12±0.02
<i>t</i>		3.205	3.159	2.421	3.322	3.163	3.079	3.843
<i>P</i>		0.005	0.033	0.028	0.004	0.002	0.029	0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析肺癌骨转移的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
TNM 分期(以Ⅰ、Ⅱ期为参照)						
Ⅲ期	1.114	0.658	2.862	3.046	1.764~4.551	0.091
Ⅳ期	2.482	0.710	17.312	11.962	3.419~19.310	<0.001
病理分型(以小细胞肺癌为参照)						
肺腺癌	1.585	0.489	10.521	4.878	1.873~7.017	0.001
肺鳞癌	-0.490	0.540	0.824	0.613	0.212~1.765	0.364
TAP	1.106	0.036	3.252	3.022	1.659~4.502	0.042
VEGF	0.715	1.714	4.722	2.044	1.006~3.146	0.033
铁蛋白	0.759	0.323	4.185	2.136	1.013~3.242	0.028
PTH	0.939	0.238	13.497	2.557	1.552~4.245	0.007
N-MID	0.290	0.304	3.642	1.346	1.183~1.626	0.005
tP I NP	0.209	0.018	4.834	1.232	1.175~1.569	0.030
β-CTX	0.397	2.010	6.455	1.487	1.245~1.708	0.037

表 4 血液各指标单项及联合检测对肺癌骨转移的诊断效能

指标	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
TAP	116.32 μm^2	60.71	48.57	0.093	0.576	0.471~0.682	0.155
VEGF	198.65 pg/mL	57.29	51.71	0.090	0.566	0.461~0.671	0.216
铁蛋白	338.40 ng/mL	55.00	53.57	0.086	0.467	0.361~0.573	0.534
PTH	78.53 pg/mL	34.12	90.41	0.245	0.722	0.550~0.898	0.012
N-MID	16.65 ng/mL	71.83	64.25	0.361	0.682	0.533~0.859	0.033
tP I NP	67.22 ng/mL	73.16	80.78	0.539	0.779	0.454~0.897	0.001
β-CTX	0.43 ng/mL	80.58	72.32	0.529	0.741	0.543~0.939	<0.001
PTH+N-MID+tP I NP+β-CTX	—	90.72	63.84	0.546	0.883	0.611~0.963	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

肿瘤转移是一个复杂的过程,涉及多种生物因子的作用。TAP 是正常细胞恶变时蛋白质翻译后加工过程中的修饰异常,导致糖蛋白中的糖链结构或糖基转移酶活性改变形成的糖蛋白。VEGF 又称血管通透因子,是一种高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,具有促进血管生成、血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移和增殖等作用。铁蛋白水平可以反映患者体内铁储存和代谢情况,但铁蛋白水平过高会增加恶性肿瘤的发生风险。本研究结果显示,骨转移组 TAP、VEGF、铁蛋白水平明显高于未骨转移组。肖骊锦等^[8]报道,肺癌患者的肿瘤浸润程度、淋巴结转移、临床分期与 TAP 水平呈正相关。杜炜玮等^[9]发现,肺癌患者 VEGF 水平与淋巴结转移密切相关。血清铁蛋白水平过高会增加恶性肿瘤的发生风险,并且与肿瘤的侵袭性和转移能力呈正相关^[11-13]。上述报道均表明,TAP、VEGF、铁蛋白与肺癌淋巴结转移相关,TAP、VEGF、铁蛋白水平越高,发生淋巴结转移的可能性越大。而淋巴结转移又是肺癌骨转移发生的危险因素^[7],因此 TAP、VEGF、铁蛋白水平升高可能间接反映骨转移发生的可能性越高。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示 TAP、VEGF、铁蛋白均是肺癌骨转移发生的影响因素,但 ROC 曲线分析显示 TAP、VEGF、铁蛋白对肺癌骨转移不具有诊断价值,不能作为临床诊断指标。这可能与本研究纳入的样本量较少有关。

本研究发现,骨转移组骨代谢标志物 PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX 水平明显高于未骨转移组。多因素 Logistic 回归分析结果显示,PTH、N-MID、tP I NP、 β -CTX 水平升高均是肺癌骨转移的危险因素。骨转移发生时,肿瘤细胞在骨组织增殖,骨代谢加快或失衡,从而引起骨代谢指标发生改变。肺癌骨转移患者常常出现钙磷代谢紊乱,继发性导致体内 PTH 分泌增多。PTH 通过降低硬化蛋白水平促进成骨,同时上调成骨细胞的核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)表达,从而激活破骨细胞,并诱导释放细胞因子^[6,14]。N-MID、tP I NP 是骨形成标志物, β -CTX 是骨吸收标志物,三者均为国际推荐的骨转换生化标志物。I 型前胶原在其氨基端(N 端)和羧基端(C 端)存在延伸肽链,这些延伸肽链(前肽)在骨基质形成过程中被酶切割并释放到循环中。tP I NP 在 I 型胶原形成过程中释放,然后整合到骨基质中,因此被认定为一种真正的骨形成标志物。肺癌发生骨转移时,I 型胶原合成速度升高,骨转换活跃,因此骨转移时 tP I NP 水平明显升高。 β -CTX 是由 I 型胶原降解产生的物质,正常骨代谢期间成熟的 I 型胶原会

被降解成小片段进入血流后通过肾脏排泄。当肺癌骨转移时,骨吸收增强,I 型胶原的降解增加, β -CTX 在血液中的水平升高。骨钙素是骨基质中最重要的—种特异性非胶原蛋白,在骨形成过程中由成骨细胞生成,成骨细胞生成的骨钙素一部分被吸收为骨基质的组成成分,一部分被释放进入外周血循环。血浆或血清中的骨钙素水平与骨转换率变化相关,可作为骨转换的标志物。本研究 ROC 曲线分析结果显示,单项诊断中,tP I NP 对肺癌骨转移的诊断价值最高,AUC 为 0.779。TENG 等^[15]研究报道,血清 tP I NP 对肺癌骨转移具有较高的诊断价值,AUC 为 0.838,诊断灵敏度为 66.90%,特异度为 91.00%。本研究中 N-MID 对肺癌骨转移的诊断价值最低,AUC 为 0.682,这与马海洋等^[16]的研究结果相近。马海洋等^[16]报道,N-MID 诊断肺癌骨转移的诊断 AUC 为 0.743,灵敏度较高,但特异度较差,易出现误诊。但陆立等^[17]的研究显示,N-MID 对肺癌骨转移具有较高的诊断价值,AUC 为 0.849。关于 N-MID 对于肺癌骨转移诊断价值的差异,分析其原因可能与纳入的样本状况有关。成骨细胞生成骨钙素的过程依赖维生素 K,同时维生素 D₃ 对骨钙素的生成也有促进作用。纳入的患者标本中维生素 K 和维生素 D₃ 的水平会对骨钙素的检测结果产生一定的影响。近年研究发现,N-MID 与糖脂代谢和能量调节有关,糖脂代谢异常也会影响 N-MID 检测结果^[18]。CHAI 等^[19]认为 N-MID 对肺癌骨转移诊断准确性有限,可能不是预测骨转移的理想选择。ZHU 等^[20]通过分析肺癌骨转移患者多个骨代谢相关指标,建立回归模型,诊断效能最高,AUC 为 0.856。本研究将 4 项骨代谢指标联合检测,AUC 为 0.883,提高了对肺癌骨转移的诊断效能。

本研究中肺癌骨转移的病例几乎全部分布在 IV 期,而未骨转移组主要集中在 I、II 期和 III 期,IV 期所占比列较小,提示临床分期越晚,越易发生骨转移。本研究发现,肺癌患者处于 TNM 分期 IV 期是肺癌骨转移的危险因素。LI 等^[21]研究也报道 TNM 分期是肺癌骨转移的独立影响因素。孙莲华^[22]的研究也指出,肺癌骨转移与临床分期密切相关,TNM 分期越晚,骨转移的风险越大。

此外,本研究还发现,骨转移组和未骨转移组间的不同病理分型存在明显差异。多因素 Logistic 回归分析结果显示,肺腺癌、肺鳞癌及小细胞肺癌 3 种病理类型中,肺腺癌是肺癌骨转移的危险因素。该结果与天津的一项大样本回顾性研究结果一致,在 2 738 例肺癌骨转移患者中腺癌患者 1 302 例,占 47.55%,其次为小细胞肺癌和鳞癌^[7]。腺癌更易发

生骨转移的可能原因:(1)与腺癌的生长特性有关,肺腺癌多发于黏液腺,好发于肺脏边缘,容易向外直接侵犯脊柱和肋骨;(2)肺腺癌转移多为血液转移,可经脊柱和肺部的静脉循环向全身的骨骼转移。

综上所述,本研究发现 TAP、VEGF、铁蛋白水平升高是肺癌骨转移的危险因素,但对肺癌骨转移不具有诊断价值;TNM 分期Ⅳ期、肺腺癌及 PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX 水平升高均是肺癌骨转移的危险因素。PTH、N-MID、tP I NP、β-CTX 联合检测能显著提高对肺癌骨转移的诊断效能。但由于本研究纳入的样本量小,且并未对骨代谢标志物表达与不同病理类型肺癌骨转移预后的相关性做进一步研究,因此,今后需通过大样本的前瞻性研究进一步分析。

参考文献

[1] 李小钰,黄青,吴雨濛,等. 2022 年全球癌症统计报告的窄谱总结和展望[J]. 肿瘤防治研究,2024,51(5):307-312.

[2] 支修益,王洁,刘伦旭,等. 中国肺癌骨转移临床诊疗指南(2024 版)[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2024,31(5):643-653.

[3] HONG S,YOUK T,LEE S J,et al. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer;a korean nationwide health insurance database study[J]. PLoS One,2020,15(7):e0234927.

[4] GUO X,MA W,WU H,et al. Synchronous bone metastasis in lung cancer;retrospective study of a single center of 15,716 patients from Tianjin, China [J]. BMC Cancer, 2021,21(1):613.

[5] 董智,赵军,柳晨,等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2019 版) [J]. 中国肺癌杂志,2019,22(4):187-207.

[6] 吴昀喆,滕小艳,杜玉珍. 肺癌骨转移机制相关血清学标志物的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(13):2473-2479.

[7] 郭旭. 肺癌骨转移的危险因素及预后预测分析[D]. 天津:天津医科大学,2020.

[8] 肖骊锦,郭莹. 肿瘤异常蛋白在肺癌诊断中的应用价值研究[J]. 中国医学工程,2023,31(11):8-12.

[9] 杜炜玮,段铮,胡斌. 联合血清人附睾分泌蛋白 4,血管内皮细胞生长因子,白细胞分化抗原 147 检测在肺癌诊断及淋巴结转移监测中的价值[J]. 实用医院临床杂志, 2022,19(3):93-96.

[10] GOLDSTRAW P,CHANSKY K,CROWLEY J,et al. The IASLC lung cancer staging project;proposals for revision

of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol,2016,11(1):39-51.

[11] ZHANG W,MENG Y,YANG L,et al. Ferritin as a diagnostic,differential diagnostic, and prognostic marker for immune-related adverse events [J]. Cancer Biol Med, 2021,18(4):1109-1117.

[12] 邓青,程蔚蔚,陈岚. 高密度脂蛋白胆固醇,铁蛋白,整合素 α3 与Ⅳ期非小细胞肺癌病理特征及患者生存预后的相关性[J]. 实用癌症杂志,2022,37(10):1591-1595.

[13] 汤易. 肺癌患者血清铁蛋白的临床意义[D]. 芜湖:皖南医学院,2021.

[14] 胡兵,孟倩. Ca、P 在肿瘤骨转移判断中的变化分析[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(10):1741-1745.

[15] TENG X,WEI L,HAN L,et al. Establishment of a serological molecular model for the early diagnosis and progression monitoring of bone metastasis in lung cancer [J]. BMC Cancer,2020,20(1):562.

[16] 马海洋,吴琼,张勇. 肺癌骨转移患者血清 NTx,BGP,B-AKP 水平检测及其临床价值[J]. 现代肿瘤医学,2021, 29(10):1710-1714.

[17] 陆立,卢仁泉,孙佳俊,等. 血清 N-MID 在原发性肺癌患者骨转移辅助诊断和疗效监测中的应用分析[J]. 中国癌症杂志,2021,31(9):838-844.

[18] RIQUELME-GALLEGO B,GARCÍA-MOLINA L,CANO-IBÁÑEZ N, et al. Undercarboxylated osteocalcin;a promising target for early diagnosis of cardiovascular and glycemic disorders in patients with metabolic syndrome;a pilot study[J]. Nutrients,2022,14(14):2991.

[19] CHAI X,YINWANG E,WANG Z,et al. Predictive and prognostic biomarkers for lung cancer bone metastasis and their therapeutic value[J]. Front Oncol, 2021, 11: 692788.

[20] ZHU Z,YANG G,PANG Z,et al. Establishment of a regression model of bone metabolism markers for the diagnosis of bone metastases in lung cancer[J]. World J Surg Oncol,2021,19(1):27.

[21] LI Y,XU C,YU Q. Risk factor analysis of bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer[J]. Am J Transl Res,2022,14(9):6696-6702.

[22] 孙莲华. 全身骨扫描在肺癌骨转移临床诊断中的应用价值[J]. 淮海医药,2024,42(1):50-53.