

小细胞肺癌神经内分泌起源标志物的研究进展

Research progress of markers of neuroendocrine origin in small cell lung cancer

王心怡 综述; 刘丹, 胡卫 审阅(三峡大学医学院 国家中医药管理局中药药理/肿瘤科研三级实验室, 湖北 宜昌 443002)

[摘要] 小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)具有生长分数高、倍增时间短、侵袭性极高的特点, 往往在诊断该病的时候就已发生远处转移, 若不对其病情进行及时有效的治疗, 患者将在2~3个月内死亡。如果SCLC能够在局限期得到诊断, 那么将有20%~25%的患者在接受联合化疗与放疗后, 可以获得一个较长生存期。因此, 寻找特异性和敏感性高的血液肿瘤标志物, 为SCLC早期诊断提供可靠、简便、安全、耐受性好等依据对治疗SCLC极其重要。本文就近年来SCLC神经内分泌起源标志物嗜铬粒蛋白A、神经特异性烯醇化酶、促胃泌素释放肽、脑型肌酸激酶同工酶BB、神经细胞黏附分子、突触素等的研究进展进行综述。

[关键词] 小细胞肺癌; 神经内分泌; 肿瘤标志物

[中图分类号] R734.2; R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0538-05

小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)是一种未分化癌, 约占肺癌的20%, 其恶性程度较高、生物学行为顽劣、预后较差, 常在重度吸烟者中出现^[1]。SCLC起源于较大支气管的肺Kulchitsky细胞(嗜银细胞), 属于神经内分泌肿瘤, 常伴有内分泌异常或类癌综合征, 较其他类型肺癌诊断前驱症状期短, 确诊后如不积极治疗患者中位生存期不足3个月, 其5年生存率小于5%^[2-3]。SCLC分期特殊, 分为局限期和广泛期。局限期小细胞肺癌(limited-stage SCLC, LS-SCLC)病变范围局限于一侧胸腔或者一个放疗照射野中, 占有SCLC病例的30%~40%, 患者中位生存期为10~16个月, 5年生存率仅为18%^[4]; 广泛期小细胞肺癌(extensive-stage SCLC, ES-SCLC)病变范围超过上述范围, 患者中位生存时间有6~12个月, 5年生存率不足2%^[5]。有研究^[6]表明, 早期诊断对SCLC的疗效有着积极的影响, 若SCLC能够在局限期得到诊断, 那么20%~25%的患者在接受联合化疗与放疗之后, 可以获得一个较长的生存期。因此, 寻找特异性和敏感性高的血液肿瘤标志物, 对SCLC早期诊断极其重要。

1 SCLC的神经内分泌类型

SCLC是肺神经内分泌肿瘤中最常见的类型, 人们可以通过对神经内分泌颗粒及一些神经肽类、激素类分泌物的监测, 从而得到SCLC形态和功能上的重要信息^[7]。这些分泌物包括嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CgA)、神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、促胃泌素释放肽(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)、突触素(synaptophysin, Syn)、

神经降压素、抗利尿激素及乙酰胆碱等^[8]。另外一些新发现的物质, 如神经细胞黏附分子(nerve cell adhesion molecule, NCAM)、脑型肌酸激酶同工酶BB(creatine kinase isoenzymes-BB, CK-BB)等也在SCLC中表达^[9]。因此, 通过分析这些物质的血清/血浆检验结果, 对SCLC的早期诊断、分型、疗效评估、预后判断等均有指导意义。

2 SCLC标志物

2.1 CgA

CgA是一类亲水性、酸性分泌蛋白, 存在于神经内分泌细胞的嗜铬性颗粒和组织的致密颗粒中, 主要以生物活性肽的前体形式分泌到血液中。CgA可以释放入血循环中, 绝大多数神经内分泌来源的肿瘤血浆中CgA的水平会升高, 因此在神经内分泌肿瘤的诊断中, CgA是极具诊断价值的非特异性肿瘤标志物^[10]。在对SCLC患者进行CgA诊断的研究^[11]中发现, CgA的敏感性会随检测抗体、抗体所对应的CgA表位以及标本类型有一个很宽的波动范围。BØRGLUM等^[12]实验表明, CgA 340~348段的N端氨基酸表位在SCLC局限期敏感性为58%, 广泛期为100%, 而其他表位对SCLC局限期和广泛期的敏感性仅为17%~42%、55%~67%, 此外, 其又通过独立

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 8150141097, No. 81573659)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 8150141097, No. 81573659)

[作者简介] 王心怡(1995-), 女, 硕士生, 主要从事中药药理学的研究, E-mail: 997984488@qq.com

[通信作者] 胡卫(HU Wei, corresponding author), 博士, 副教授, 研究生导师, 主要从事中药药理学研究, E-mail: 331323129@qq.com

处理实验来检验 Cg A 的特殊表位,以此进一步证实选择合适表位的重要性。另外,Cg A 的 C 端氨基酸极易受蛋白降解的影响,因此选择合适的表位还需要考虑表位稳定性等因素^[13]。尽管不同的研究结果有一定的差异,Cg A 还是显示出其优点。TANEJA 等^[14]发现,Cg A 在 SCLC 局限期、广泛期中的敏感性分别为 61.0%、85.2%,广泛期的敏感性显著高于局限期,且 Cg A 的检测不受溶血的影响,表明 Cg A 检测有助于诊断 SCLC 的分期^[15]。Cg A 也与肿瘤患者生存期相关,因此它是一个评估化疗疗效的合适标志物,具有独立预测的价值。

2.2 NSE

NSE 是参与糖酵解途径的烯醇化酶基因超家族成员之一,主要以高浓度存在于神经内分泌细胞及其所引发的肿瘤细胞中,此外,在红细胞、血浆细胞和血小板中也能找到^[16]。在一项对 SCLC 患者 CY-FRA21-1、CEA、SCC-Ag、黏蛋白类和 NSE 的血清水平的检测^[17]中发现,NSE 的敏感性为 81.2%,要优于其他肿瘤标志物;PUJOL 等^[18]对 148 例 SCLC 病例进行研究,发现其中 128 例患者 NSE 阳性率高达 78% 以上,以此推测血清 NSE 可作为 SCLC 的诊断指标。另外,FRANJEVIC 等^[19]通过对比 328 例 SCLC 患者、717 例 NSCLC 患者、50 例其他纵隔肿瘤患者、205 例良性肿瘤、35 例非肺部肿瘤及 37 例健康对照人群后发现,SCLC 患者血清中 NSE 的阳性率高达 80.6%,可明显与其他组人群相区分。此外,NSE 水平对 SCLC 与 NSCLC 也起到明显的区分作用。有研究^[20]发现,NSE 在 NSCLC 中阳性率为 36.7%,明显低于其在 SCLC 中 81.1%,这点与 FRANJEVIC 等^[19]的研究结果基本相同,预估 NSE 的测定还有助于鉴别肺癌的组织学类型。而在 SCLC 患者中,早期患者的 NSE 水平低于晚期患者,在治疗有效时 NSE 明显下降,肿瘤复发时又显著升高,提示 NSE 同时也是 SCLC 观察疗效、监测复发和判断病程分期十分有价值的血清学指标^[21]。

2.3 ProGRP

ProGRP 是胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)的前体,是一种肠激素,主要分布于胃肠、肺及呼吸道组织中,在神经纤维、胎儿肺的神经内分泌细胞中也存在^[22]。ProGRP 是 SCLC 患者体内十分常见的产物,MIYAKE 等^[23]证明 ProGRP 较 GRP 更为稳定,但半衰期仅有 19~28 d,需要及时采取措施以防止它快速崩解。近年来研究^[24]显示,ProGRP 在 SCLC 诊断中的敏感度和特异度均较高,在 SCLC 局限期诊断中的敏感度为 60%~70%,在广泛期敏感度为 75%~90%。在长期储存方面,ProGRP 在血清较血浆中

更稳定,可以作为 SCLC 特异性的肿瘤标志物^[25]。KIM 等^[22]实验表明,用血浆代替血清,其敏感性会增加更多,区分良性疾病的敏感性为 84%,区别 NSCLC 的敏感性 87%,表明采用血浆标本检测 ProGRP 更易区分 SCLC 和 NSCLC。但是,肾功能不全的患者血浆及血清 ProGRP 水平均可以达到很高^[26],故检测的同时要监测患者的肾功能,以免造成假阳性结果。此外,SHEN 等^[27]的研究表明,ProGRP 的血清水平可以用来评估局限病变的治疗效果,其血清水平还与疾病的扩散和患者的吸烟习惯密切相关。上述研究均提示,血清 ProGRP 是诊断 SCLC 一个较好的肿瘤标志物。

2.4 NCAM

NCAM 即 CD56,是一种穿膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,主要分布于大多数神经外胚层来源的细胞、组织和肿瘤中,其膜外部分能分泌入血。已有研究^[28]发现,CD56 在 SCLC 患者血清中的水平与疾病分期相关,在局限期中 CD56 的敏感性为 11%,而在广泛期的敏感性为 37%。黄应桂等^[29]报道 CD56 在 NSCLC 的阳性率为 12.3%(其中鳞癌 18.4%、腺癌 9.1%、细支气管肺泡癌无表达),区别 SCLC 为 100%,提示 CD56 有助于肺癌分类;CD56 水平的升高可能涉及到 SCLC 患者的骨髓侵犯。另有文献报道^[30]发现,CD56 在许多神经内分泌肿瘤组织中呈强阳性表达,超过 90% 的 SCLC 显示 CD56 阳性。以上诸多实验表明,CD56 在鉴别 SCLC 和 NSCLC 的病理诊断中有重大意义,值得在临床病理诊断中应用推广。目前,已有学者^[31]将 CD56 列入神经内分泌肿瘤的诊断标志物。然而,NCAM 独立检测并不能够完全区分神经内分泌肿瘤的类型,并且它在 SCLC 局限期中的敏感性也较低,因此这方面的研究还需要进一步深化。

2.5 CK-BB

CK-BB 是一种肌酸激酶同工酶,在脑中高水平表达,在胃肠道及泌尿生殖系统也有表达。血清 CK-BB 在各种细胞类型肺癌中总阳性率为 10%~41%,而在 SCLC 患者阳性率为 21%~82%,尤其是在疾病的进展阶段^[32]。YU 等^[33]指出 SCLC 组织及血清中 CK-BB 的浓度是 NSCLC 的 10~100 倍,在 SCLC 广泛期大约为 40%,局限期的敏感性仅在 2% 以下,说明此标志物虽可区分 SCLC 和 NSCLC,但对 SCLC 敏感性偏低^[34]。CK-BB 血清水平与化疗治疗效果存在反比关系,而与疾病转移存在正比关系,尤其有远处转移者更为明显。对 CK-BB 的检测可以评估 SCLC 患者的生存期,如果治疗前患者 CK-BB 血清水平 ≤ 10 ng/ml,那么说明患者将有较长的生存期,这与 CAR-

NEY 等^[35]对 105 例未经治疗的 SCLC 患者血清 CK-BB 活性测定结果相同。SCLC 较易发生脑转移,至今尚无特别有效的早期发现及监测方法。许晓琳等^[36]认为,SCLC 血清 CK-BB 水平在广泛期明显升高可能与脑膜转移密切相关,对 SCLC 患者血清及脑脊液 CK-BB 浓度进行监测是一可取的方法。综上所述,CK-BB 对病变严重程度、评估生存期及监测有无转移,特别是中枢神经系统转移等有一定的价值。

2.6 Syn

Syn 是一种位于突出囊泡膜上、相对分子质量为 38 000 的钙结合蛋白,可检测嗜铬细胞瘤、垂体腺瘤等神经内分泌肿瘤的检测,在 SCLC 不同组织中有不同程度的表达^[37]。有实验^[38]表明,Syn 在混合型 SCLC 中小细胞癌的部分阳性率为 68%,临床学参数并不影响 Syn 表达水平,也不是独立的预后因子。虽然在 SCLC 中的表达水平有高有低,但是在 SCLC 中诊断特异性方面毋庸置疑,因此 Syn 常与其他神经内分泌标志物联用,提高其在 SCLC 中的阳性率^[39]。

3 标志物的联合运用

由于肺癌组织病理的多样性、同种病理肿瘤细胞的异质性和肿瘤生物学行为的复杂性,目前还没有找到一种敏感性和特异性均比较适合的 SCLC 肿瘤标志物,但将上述标志物与其他常用的肺癌标志物联合应用可以提高检测的敏感性或(和)特异性。

CEA、细胞角蛋白 19 片段 CYFRA21-1、血清 CA19-9 等都被认为是肺癌较为敏感的标志物^[40]。有研究^[41]表明,联合 CEA、CA19-9 检测,对 SCLC 诊断敏感度可提高到 84.3%(单项指标检测分别为 49.5%、51.5%);NSE 与 CYFRA21-1 的联合检测将 SCLC 局限期的试验敏感性提高到 78%(单项检测分别为 42%、54%),明显提高了评估 SCLC 生存期的价值。HARMSMA 等^[42]研究显示,CD56 与 NSE 在血清中的水平有一定的相关性,联合检测能提供更好的诊断价值。当患者病情复杂、影响因素多时,单一标志物往往不能作为诊断 SCLC 唯一有意义的肿瘤标志物,在这种情况下,多种肿瘤标志物(如 CYFRA21-1 + CA125 + CEA + NSE)联合检测的灵敏度要远高于单项检测,而且对 SCLC 的诊断价值更大^[43-45]。

4 结 语

SCLC 进展迅速、易发生耐药及复发,多数患者就诊时已经处于晚期,故早期诊断变得更加重要。肿瘤标志物具有方便、无侵入性创伤的优点,对于肿瘤的筛查有一定意义。目前尚无敏感性及特异性均十分理想的标志物。以上诸多实验表明,肿瘤标志

物的联合运用可能效果更佳。虽然神经内分泌起源标志物能提供很多重要信息,但在临床应用方面还存在诸多问题。目前尚需要大量的临床试验来验证肿瘤标志物的可靠性,如可利用统计学对结果进行分析以提高其可靠性、在临床标本确诊后进行相关标志物检测以分析其应用价值、妥善制定标志物量化标准最终用于临床等等。随着对 SCLC 发病机制研究的不断深入,神经内分泌标志物将会在肿瘤早期诊断中发挥越来越大的作用,虽然目前没有找到单一敏感性和特异性均比较适合的肿瘤标志物,但多种联合运用已显示出极大的优势。今后的研究也应致力于发现更多更好的肿瘤标志物,以更好的满足临床,指导 SCLC 的早期筛查、诊断及治疗监测,以提高 SCLC 患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] STOVOLD R, MEREDITH S L, BRYANT J L, et al. Neuroendocrine and epithelial phenotypes in small-cell lung cancer: implications for metastasis and survival in patients[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8): 1704-1711. DOI: 10.1038/bjc.2013.112.
- [2] WALTERS S, MARINGE C, COLEMAN M P, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007[J]. *Thorax*, 2013, 68(6): 551-559. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202297.
- [3] JR B P, MINNA J D, AUGUSTYN A, et al. Small cell lung cancer: can recent advances in biology and molecular biology be translated into improved outcomes?[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(4): 453-474. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.01.012.
- [4] LIU F, BAI C, GUO Z. The prognostic value of osteopontin in limited-stage small cell lung cancer patients and its mechanism[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70084-70096[2017-12-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5642538/>. DOI: 10.18632/oncotarget.19589.
- [5] HAN D, WANG G, SUN L, et al. Comparison of irinotecan/platinum versus etoposide/platinum chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: a meta-analysis[J/OL]. *Eur J Cancer Care*, 2017(264/269): e12723-e12731[2017-12-24]. [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-2354](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-2354). DOI: 10.1111/ecc. 12723.
- [6] TAN L, ZHANG Y, JIANG Y, et al. The clinical significance of anti-mitotic spindle apparatus antibody (MSA) and anti-centromere antibody (ACA) detected in patients with small cell lung cancer (SCLC) [J/OL]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2017, 6(2): 21-26[2017-12-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344991/>.
- [7] KYRITSIS I, KREBS B, KAMPE S, et al. Erroneous diagnosis of small cell lung cancer based on small biopsies with far-reaching consequences: case report of a typical carcinoid tumor[J/OL]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(2): E99-E102[2017-12-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334102/>. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.35.
- [8] TSURUOKA K, HORINOCHI H, GOTO Y, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. [J]. *Lung Cancer*, 2017, 108(3): 115-120. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.03.006.

- [9] 陈炜旎, 刘东明, 宗海洋, 等. MAGE1 及 NCAM 在人小细胞肺癌中的表达[J]. 中国热带医学, 2010, 10(6): 722-723. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2010.06.055.
- [10] MARTINS D, SPADA F, LAMBRESCU I, et al. Predictive markers of response to everolimus and sunitinib in neuroendocrine tumors [J]. Target Oncol, 2017(Suppl 1): 1-12. DOI: 10.1007/s11523-017-0506-5.
- [11] HARMSMA M, SCHUTTE B, RAMAEKERS F C. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(2): 255-272. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.06.002.
- [12] BØRGLUM T, REHFELD J F, DRIVSHOLM L B, et al. Processing-independent quantitation of chromogranin a in plasma from patients with neuroendocrine tumors and small-cell lung carcinomas [J]. Clin Chem, 2007, 53(3): 438-446. DOI: 10.1373 / clinchem.2006.076158.
- [13] MOSS A C, JACOBSON G M, WALKER L E, et al. SCG3 transcript in peripheral blood is a prognostic biomarker for REST-deficient small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1): 274-283. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1163.
- [14] TANEJA T K, SHARMA S K. Markers of small cell lung cancer[J]. World J Surg Oncol, 2004, 2(1): 1-5. DOI: 10.1186/1477-7819-2-10.
- [15] 张雯雯, 孔庆暖, 纪霞, 等. 小细胞肺癌组织中神经细胞黏附分子、嗜铬蛋白 A 及突触素的表达及临床相关分析[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(2): 100-103. DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.02.0 06.
- [16] SHI L M, CHEN R J, ZHANG H, et al. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures[J]. Childs Nerv Syst, 2017, 33(5): 805-811. DOI: 10.1007/s00381-017-3359-4.
- [17] MOLINA R, AUGE J M, ESCUDERO J M, et al. Mucins CA125, CA19.9, CA15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE [J]. Tumor Biol, 2008, 29(6): 371-380. DOI: 10.1159/000181180.
- [18] PUJOL J L, QUANTIN X, JACOT W, et al. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2003, 39(2): 131-138. DOI: 10.1016/S0169-5002(02)00513-5.
- [19] FRANJEVIĆ A, PAVIĆEVIĆ R, BUBANOVIĆ G. Differences in initial NSE levels in malignant and benign diseases of the thoracic wall[J]. Clin Lab, 2012, 58(3/4): 245-252.
- [20] WEI K, YE Z, LI Z, et al. An immunohistochemical study of cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) expression in non-small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC): a possible prognostic biomarker[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 34-41. DOI: 10.1186/s12957-016-0787-7.
- [21] JANG S M, KIM J W, KIM C H, et al. p19(ras) Represses proliferation of non-small cell lung cancer possibly through interaction with Neuron-Specific Enolase(NSE)[J]. Cancer Lett, 2010, 289(1): 91-98. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.08.005.
- [22] KIM H R, OH I J, SHIN M G, et al. Plasma proGRP concentration is sensitive and specific for discriminating small cell lung cancer from nonmalignant conditions or non-small cell lung cancer[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(5): 625-630. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.5.625.
- [23] MIYAKE Y, KODAMA T, YAMAGUCHI K. Pro-gastrin-releasing peptide(31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma[J]. Cancer Res, 1994, 54(8): 2136-2140.
- [24] MIE M, KAI T, LE T, et al. Selection of DNA aptamers with affinity for pro-gastrin-releasing peptide (proGRP), a tumor marker for small cell lung cancer[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2013, 169(1): 250-255. DOI: 10.1007/s12010-012-9956-5.
- [25] LEE J E, LEE J H, HONG M, et al. Instability of plasma and serum progastrin-releasing peptide during repeated freezing and thawing [J]. Osong Public Health Res Perspect, 2016, 7(6): 351-355. DOI: 10.1016/j.phrp.2016.11.004.
- [26] GONG Z, LU R, XIE S, et al. Overexpression of pro-gastrin releasing peptide promotes the cell proliferation and progression in small cell lung cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 479(2): 312-318. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.066.
- [27] SHEN D, HAN B B, CHEN F, et al. Establishment of cut-off value of serum pro-gastrin-releasing peptide for diagnosis of small cell lung cancer and evaluation on the clinical diagnosis efficiency[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2017, 97(34): 2657-2662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376- 2491.2017.34.004.
- [28] ABIDIN A Z, GARASSINO M C, CALIFANO R, et al. Targeted therapies in small cell lung cancer: a review[J]. Ther Adv Med Oncol, 2010, 2(1): 25-37. DOI: 10.1177/1758834009356014.
- [29] 黄应桂, 许燕云, 郑朝晖. 肺癌组织中 MOC-31 和 CD56 的检测及其意义[J]. 癌症, 2002, 21(11): 1235-1237. DOI: 10.3969/j.issn.1000-467X.2002.11.014.
- [30] HIROSHIMA K, IYODA A, SHIDA T, et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma: a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis[J]. Mod Pathol, 2006, 19(10): 1359-1368. DOI: 10.1038/modpathol.3800659.
- [31] WANG Y, CHEN S Y, KARNEZIS A N, et al. The histone methyltransferase EZH2 is a therapeutic target in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type[J]. J Pathol, 2017, 242 (3): 371-383. DOI: 10.1002/path.4912.
- [32] WALLIMANN T, TOKARSKASCHLATTNER M, SCHLATTNER U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine[J]. Amino Acids, 2011, 40(5): 1271-1296. DOI: 10.1007/s00726-011-0877-3.
- [33] YU H, SPIRA A I, HORN L, et al. A phase 1, dose escalation study of oral ASP8273 in patients with non-small cell lung cancers with epidermal growth factor receptor mutations[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (24): 7467-7473. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1447.
- [34] TIAN D, PEI Y, ZHENG Q, et al. Effect of visceral pleural invasion on the prognosis of patients with lymph node negative non-small cell lung cancer[J]. Thorac Cancer, 2017, 8(2): 97-105. DOI: 10.1111/1759-7714.12412.
- [35] CARNEY D N, ZWEIG M H, IHDE D C, et al. Elevated serum creatine kinase BB levels in patients with small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 1984, 44(11): 5399-5408.
- [36] 许晓琳, 李琛, 孙玉敏, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中 NSE、CK-BB、LDH 的变化及相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(2): 151-154. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.02.016.
- [37] AGARWAL A, AGRAWAL A, NATHAN K, et al. Combined small

- cell carcinoma of the lung or a coexistent small cell and adenocarcinoma of the lung? [J]. *Chest*, 2015, 148(4): 540A. DOI: 10.1378/chest.2278839.
- [38] 杨光, 刘会宁, 郑鹏. Syn-P63 和 TTF-1 对小细胞肺癌诊疗的作用 [J]. *中华胸部外科电子杂志*, 2016, 3(4): 204-208. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2016.04.09.
- [39] ROOPER L M, SHARMA R, LI Q K, et al. INSM1 demonstrates superior performance to the individual and combined use of synaptophysin, chromogranin and CD56 for diagnosing neuroendocrine tumors of the thoracic cavity [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(11): 1561-1569. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000916.
- [40] KASHIWAGI K, ISHII J, SAKAEDA M, et al. Differences of molecular expression mechanisms among neural cell adhesion molecule 1, synaptophysin, and chromogranin A in lung cancer cells [J]. *Patho Int*, 2012, 62(4): 232-245. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02781.x.
- [41] 李娜, 李国华. 肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2014, (16): 2171-2173. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.021.
- [42] HARMSMA M, SCHUTTE B, RAMAEKERS F C. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2013, 1836(2): 255-272. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.06.002.
- [43] 付晓红, 陈碧君, 马萍, 等. 血清肿瘤标记物联合检测诊断肺癌的价值 [J]. *广东医学*, 2013, 34(3): 401-404. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2013.03.058
- [44] 刘学军. 神经元特异性烯醇化酶癌胚抗原含量及其比值的测定在小细胞肺癌诊断中的意义 [J]. *山西医药杂志*, 2014(5): 567-568.
- [45] 杜同信, 王自正, 田韧. 肺癌患者 NSE、CYFRA21-1、CEA RIA 水平变化的分析研究 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2000, 27(3): 172-174. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2000.03.005.

[收稿日期] 2017-12-20

[修回日期] 2018-03-15

[本文编辑] 党瑞山