

肺腺癌骨转移肿瘤标记物的研究进展

孔德伟¹, 吴 铭¹, 张 岩²

(1.宁夏医科大学上海市浦东新区公利医院研究生培养基地,上海 200120;

2.上海市浦东新区公利医院骨科,上海 200120)

摘要:现今,肿瘤标记物检测在肺腺癌诊断中发挥了重要作用,在肺腺癌侵袭、扩散或转移的情况下,肿瘤标记物仍显示出高效的提示功能,但也存在一定局限性。骨作为肺腺癌最易转移的部位之一,在被肺腺癌侵袭前后肿瘤标志物的水平变化与肿瘤标志物在肿瘤骨转移中的作用更值得探究。传统肺腺癌相关肿瘤标记物包括表皮生长因子受体(EGFR)、癌胚抗原(CEA)、血清糖类抗原 125(CA125)等。近年来,肿瘤标志物与癌症之间的联系逐渐被发现,其联合影像学检查展示出良好的前景。为临床对癌症的诊断、治疗及检测提供了巨大帮助。本文对肿瘤标志物的最新研究进展及对肺腺癌骨转移的作用作一综述,以期对临床上肺腺癌骨转移诊断与治疗提供参考。

关键词:骨转移;肺腺癌;肺癌;肿瘤标志物;骨转换标记物

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.23.038

文章编号:1006-1959(2022)23-0171-05

Research Progress on Tumor Markers of Bone Metastasis in Lung Adenocarcinoma

KONG De-wei¹, WU Ming¹, ZHANG Yan²

(1.Postgraduate Training Base, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Ningxia Medical University, Shanghai 200120, China;

2.Department of Orthopedics, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200120, China)

Abstract: Nowadays, tumor marker detection plays an important role in the diagnosis of lung adenocarcinoma. In the case of invasion, diffusion or metastasis of lung adenocarcinoma, tumor markers still show efficient prompt function, but there are also some limitations. Bone is one of the most metastatic sites of lung adenocarcinoma. The changes of tumor markers before and after invasion of lung adenocarcinoma and the role of tumor markers in tumor bone metastasis are worth exploring. Traditional lung adenocarcinoma-related tumor markers include epidermal growth factor receptor (EGFR), carcinoembryonic antigen (CEA), serum carbohydrate antigen 125 (CA125), etc. In recent years, the connection between tumor markers and cancer has been gradually discovered, and its combined imaging examination shows good prospects. It provides great help for clinical diagnosis, treatment and detection of cancer. This article reviews the latest research progress of tumor markers and their effects on bone metastasis of lung adenocarcinoma, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment of bone metastasis of lung adenocarcinoma.

Key words: Bone metastasis; Lung adenocarcinoma; Lung cancer; Tumor markers; Bone conversion markers

肺腺癌(lung adenocarcinoma)是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中常见的病理类型,发病率约占肺癌的55%,晚期患者5年生存率小于15%。该病发病原因不明,临床研究表明可能与吸烟、长期接触油烟、基因突变^[1]、心理压力^[2,3]、雌激素和表皮生长因子水平异常有关^[4]。此外,其分化程度越低恶性程度越高。在晚期的肺腺癌患者中,骨是最容易发生转移的部位,且伴随一系列相关症状,导致患者的生活质量大幅降低。一些早期骨转移病灶因为炎症、骨折等情况会导致影像学检查特异性不足。在临床上,肿瘤标志物(tumor marker)在

发现与诊断肺腺癌骨转移中的价值已逐渐得到医生的重视。蛋白质、多肽或代谢产物以及核酸等肿瘤标志物,其水平随癌症的发展阶段而变化^[5],可以较好地弥补影像学手段的不足。除了早期筛查,肿瘤标志物对于选择治疗方案、检测复发等均有应用价值。本文就肿瘤标志物中的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, Cyfra21-1)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、P62(sequestosome-1, SQSTM-1或A170)、组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen, TPA)、血清Ca²⁺的最新研究进展及对肺腺癌骨转移的作用作一综述,以期对临床上肺腺癌骨转移早期诊断困难与制定个性化治疗方案提供帮助与参考,现报道如下。

1 肺腺癌骨转移相关标志物

1.1 EGFR 表皮生长因子受体(epidermal growth fac-

基金项目:1.国家自然科学基金面上项目(编号:81772383);2.上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划(编号:PWRL2019-01)

作者简介:孔德伟(1996.8-),男,甘肃陇南人,硕士研究生,主要从事大骨关节病及骨肿瘤疾病的研究

通讯作者:张岩(1971.7-),男,山东泰安人,博士,主任医师,主要从事大骨关节病与骨肿瘤相关疾病的研究

tor receptor, HER)中的一员,可通过多种信号转导通路活化细胞的增殖与浸润^[6,7],其突变或过表达会引发肿瘤。约50%的国内肺腺癌患者体内都发现了突变的EGFR^[8,9]。韩乐等^[10]与Bing Z等^[11]分别通过回顾性分析发现肺腺癌患者中EGFR突变者更易发生骨转移,但孙向飞等^[12]提出NSCLC晚期患者EGFR突变基因与骨转移成负相关,而张伟等^[13]得出EGFR突变基因对骨转移的发生倾向及发展的严重程度无明确预示作用。所以,EGFR突变基因是否可被视为肺腺癌骨转移的刺激因素还不得而知。但EGFR突变基因作为一个明确的肺腺癌治疗靶点得到了广泛的关注,随着对EGFR的研究发展到了组织学和基因分型共同指导治疗的阶段,患者已能够获得个体化的分子靶向治疗与不同的耐药性应对策略^[14]。而临床针对EGFR突变阳性肺腺癌常用的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)通过阻断NF- κ B配体介导的破骨细胞活化受体激活剂,以及抑制骨基质细胞中表皮生长因子信号传导来证明其对肺腺癌的骨转移灶依旧有效^[15]。总之,EGFR在国内肺腺癌患者体内的有较高的突变率,但EGFR突变基因是否可以促进肺腺癌骨转移或提示其发生任然存在争议,需要临床医生的经验判断。以EGFR突变基因作为靶点对肺腺癌原发灶进行靶向治疗也已接近成熟,且对已出现骨转移的患者也可以取得较好的疗效。

1.2 CEA CEA是一种酸性糖蛋白其参与了细胞粘附,特异度在肺癌中能达到85.1%^[16],可以准确反映患者疾病的严重程度,是肺腺癌患者体内极为常见的肿瘤标志物。研究表明^[17],CEA在肺腺癌伴随骨转移患者体内的水平显著高于未发生骨转移的肺腺癌患者。Ayan AK等^[18]发现NSCLC有骨转移患者血清CEA含量近三倍于无骨转移患者,且患者体内血清含癌胚抗原水平与骨转移灶数量呈正相关。骨转移灶数量越多,CEA水平越高^[19]。可见,CEA可以作为预测肿瘤转移的有效检测指标,若肺腺癌患者CEA水平在原有基础上再次明显升高,则很有可能出现了肺癌原发灶的骨转移,应该给予患者全身影像学检测进行确认。CEA对于评价癌症治疗的效果、病情的监测与发展及疾病的预后均具有良好的指示作用。

1.3 Cyfra21-1 细胞角蛋白片段19为40 kD的酸性分子,其分布仅限于简单或假复层上皮细胞,例如支

气管树上皮层^[20]。如果肺部存在不清晰的阴影,同时血清CYFRA21-1浓度>30 ng/ml,则出现原发性肺癌的可能性较高,Cyfra21-1血清水平若再次上升,提示疾病正处于进展期或已出现远处转移,大概率预后不良。王海玉等^[21]在研究中发现,Cyfra21-1在血液中浓度越高,发生骨转移的可能性越大,说明其具有预测肺腺癌骨转移的作用。Tang J等^[22]发现,在高血压人群中Cyfra21-1较AFP、CA-153、CEA等具有更高的特异性与针对性,对肺腺癌出现远处转移具有极佳的诊断价值。同样作为细胞角蛋白家族的CK5/6、CK7也具有类似的作用^[23]。因此,Cyfra21-1不同的上升水平提示肺腺癌不同的发展阶段,且反复升高说明肺腺癌出现骨转移或其它远处转移。值得注意的是,Cyfra21-1对伴高血压的肺腺癌患者拥有比其它肿瘤标志物更高的特异性。

1.4 NSE NSE是一种由神经元及神经内分泌细胞产生的酸性蛋白酶。患者血清水平会显著升高,在NSCLC患者体内NSE也作为诊断指标之一。高水平NSE与吸烟、组织学类型共同作为肺腺癌伴随骨转移患者的三个预后因素,已被临床广泛应用于患者的预后预测中^[24],为临床提供了巨大帮助。在一项回顾性研究中,Guo X等^[25]通过检测肺腺癌出现骨转移与未出现骨转移患者外周静脉血中的NSE浓度,分别为骨转移NSE(39.18 \pm 62.18)ng/ml,未骨转移NSE(29.16 \pm 40.21)ng/ml,结果显示无骨转移患者的NSE浓度明显低于骨转移患者的NSE浓度,此研究表明血清NSE在肺腺癌骨转移中是一个独立危险因素。周平等^[26]也证实了此观点。可见,虽然NSE在NSCLC中的灵敏度不如SCLC,但依旧可以将其作为肺腺癌骨转移的独立危险因素,其水平变化可以为临床早期治疗提供重要指导意义。

1.5 CA125 CA125是一种高分子量(约5 MDa)、高度糖基化的跨膜黏蛋白(Mucin6, MUC16)糖蛋白^[27],能被抗体OC125结合。在与影像学的联合检查中,肿瘤的直径与密度以及转移灶的数量与CA125的血清水平正向高度相关。在一项纳入了2021例符合条件肺癌患者的回顾性研究中^[28],研究者得出CA125用于诊断肺癌骨转移的敏感度为32.1%,特异度为80.8%,根据此数据最终将CA125水平浓度确定为肺癌骨转移的一个独立危险因素。在Zang S等^[29]的研究中随访了176例NSCLC脊柱转移患者,其中

147例患者在随访期间死亡,观察到中位生存期为13.6个月,研究者发现在NSCLC脊柱转移患者中,生存期与年龄、吸烟、CA125等状态高度相关。由此可知,CA125的浓度反映着肿瘤的生长侵袭水平,其高度特异性让其成为肺腺癌骨转移的独立危险因素。在肺腺癌已经出现骨转移后,也可根据CA125对患者生存期进行预测。

1.6 p62 p62是选择性自噬受体,在细胞内充当泛素化蛋白与自噬体之间的“桥梁”,可增强正常细胞处于恶劣外部条件下的生存能力,也参与NF- κ B、NRF2等信号通路的调控。p62蛋白能有效地抑制机体中活性氧的含量。p62在肺癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌等病灶中高度表达,且p62在人体内不正常的积累能促进肿瘤细胞的生长、增殖和迁移^[30],但其具体机制均尚不明确,有待深入的研究及探索。而p62在原基础上的异常增高则可能已经发生了与恶性肿瘤原发灶相关的骨转移。在肺腺癌骨转移中p62的mRNA和蛋白表达水平高于正常松质骨组织,提示p62可能在转录与翻译过程中参与了肿瘤的形成或转移。此外,研究发现p62在肺腺癌原发灶、淋巴结转移灶和骨转移组织中表达逐渐增加,提示p62蛋白可能促进肺腺癌的侵袭^[31]。而p62调节肿瘤细胞和破骨细胞的能力提示其可能是骨转移,特别是溶骨性转移的一个可行靶点^[32]。综上,p62在多种癌症中高度表达,可促进癌症进展,且原基础上的二次升高提示肿瘤已发生了骨转移。p62的功能使其可以成为肺腺癌,尤其是肺腺癌骨转移的可行治疗靶点。

1.7 TPA 1957年,TPA于恶性肿瘤组织中被发现。TPA与细胞分裂素、细胞内的中间丝状体具有同源性,属于细胞骨架蛋白类。研究发现^[33],抗TPA抗体在实验中能与细胞分裂素8、18和19引起抗原抗体反应。在体外培养中,细胞有丝分裂过程产生大量TPA,这表明血液内TPA浓度与细胞的增殖水平显著相关。癌细胞增殖、分裂活跃,导致血清TPA增高。临床应用中,TPA在快速繁殖的肿瘤病灶,尤其是对已知肿瘤的诊断中具有颇高价值,特别对于肺腺癌老年患者的转移状态,且联合检测的方法可以显著提高转移过程的检测质量,TPA和CYFRA21-1联合检测时敏感性达77.1%,CA199和TPA特异性为84.1%^[34],这说明TPA明显异常可能提示癌症已进展至晚期,且已出现远处转移。综上所述,TPA密

切参与细胞分裂过程,在老年肺腺癌患者中的预测价值高于其他年龄段患者,尤其与CYFRA21-1或CA199联合检查时具有极高的价值。

1.8 血清Ca²⁺ 钙离子参与多种细胞信号通路与细胞生命活动。血清钙的测定在临床上为医生诊断病情提供了巨大帮助。血液中血磷水平在正常范围内,但血钙水平中度升高,尿中羟脯氨酸含量增加,尿钙水平升高,则提示骨质胶原的分解,若为癌症患者,则提示此患者有可能发生溶骨型骨转移。若血钙降低,则有可能发生成骨型骨转移。在一项针对NSCLC与钙稳态失衡的回顾性研究中,Shen H等^[35]对1084例患者临床数据进行统计分析后发现,较低的血钙水平与较多的NSCLC不良表现和骨转移风险相关。在Wu XT等^[36]的回顾性研究中,NSCLC发生骨转移患者血清Ca²⁺水平与预后显著相关。但综合考虑到甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)升高而血钙正常的情况,此类患者肿瘤对血清Ca²⁺的影响较小,所以肿瘤患者血清PTH水平升高对判断是否发生骨转移也具有一定的临床参考意义^[37]。总之,肺腺癌患者体内的血钙水平对应了体内肿瘤对骨的影响程度,血磷正常血钙异常的情况尤其应被临床重视。在诊断肺腺癌是否出现骨转移时,血钙正常并非排除骨转移的因素,应综合考虑患者血钙水平与PTH异常分泌的情况。

除上述常用标记物外,人附睾蛋白4(human epididymis protein 4,HE4)^[38]、细胞角蛋白7(cytokeratin 7,CK7)、细胞角蛋白5/6(cytokeratin 5/6,CK5/6)^[39]、甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1,TTF-1)^[39]、角蛋白17(keratin 17,KRT17)^[40]、新天冬氨酸蛋白酶A(neoaspartate protease A,Napsin-A)^[41]、核因子- κ B抑制因子 α (nuclear factor- κ B inhibitor α ,NFKBIA)、亮氨酸拉链EF-hand结构域跨膜蛋白1(Leucine zipper EF-hand domain transmembrane protein 1,LETMD1)^[42]、胃泌素前体释放肽(pro-gastrin-releasing peptide,ProGRP)^[17]、肿瘤来源的外泌体lncRNA-SOX2OT^[43]、循环肿瘤细胞DNA(circulating tumor cell DNA,ctDNA)^[44]、循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTCs)^[45]等标志物的表达水平对诊断肺腺癌骨转移均有一定参考价值,可作为肺腺癌骨转移患者诊断的潜在参考指标。

2 总结与展望

常规影像学方法因为炎症、骨折等情况会导致检查结果特异性不足,易出现漏诊、误诊。对比而言,EGFR、CEA、Cyfra21-1等上述肿瘤标志物水平的动态变化在骨转移瘤的诊断、检测、制定治疗方案以及预测预后中具有独特优势。利用肿瘤标志物或肿瘤标志物结合影像学联合检查的方法判断早期肺腺癌骨转移具有灵敏度高、特异性好等特点。但骨转移瘤复杂的细胞生物学特性及多态性使得其在临床上应用仍有一定的局限性:例如指标的检测方法缺乏特异性、易受到其它因素影响、正常值范围较广、正常反应或生理变化常与病理变化重叠等。现今,肿瘤标志物在临床中已经得到大范围关注,临床中应该充分结合肺腺癌骨转移患者个体情况,针对疑难病患积极采用动态肿瘤标志物或结合影像学诊断方法对疾病进行评估。未来在肺腺癌骨转移相关的标记物研究中,或可进一步探寻与其相关性更高、更加精确的标记物,以解决上述局限性,进一步提高对肺腺癌骨转移的认识,探索更好的诊断和治疗方法,为将来制定骨转移的精准治疗方案奠定基础。

参考文献:

- [1]Yang B,Li J,Li F,et al.Comprehensive analysis of age-related somatic mutation profiles in Chinese young lung adenocarcinoma patients[J].Cancer Med,2019,8(4):1350-1358.
- [2]Huang X,Le W,Chen Q,et al.Suppression of the innate cancer-killing activity in human granulocytes by stress reaction as a possible mechanism for affecting cancer development [J].Stress, 2020,23(1):87-96.
- [3]Zhang Y,Zanos P,Jackson IL,et al.Psychological stress enhances tumor growth and diminishes radiation response in pre-clinical model of lung cancer[J].Radiother Oncol,2020,146:126-135.
- [4]骆小娟,陈辉,余丽梅.化学发光法检测非小细胞肺癌患者血清雌激素和血管内皮生长因子水平及其临床意义[J].临床合理用药杂志,2021,14(7):27-30.
- [5]Tang J,Wang Y,Luo Y,et al.Computational advances of tumor marker selection and sample classification in cancer proteomics[J].Comput Struct Biotechnol J,2020,18:2012-2025.
- [6]Xu H,Yang X,Xuan X,et al.STAMBP promotes lung adenocarcinoma metastasis by regulating the EGFR/MAPK signaling pathway[J].Neoplasia,2021,23(6):607-623.
- [7]Du R,Shen W,Liu Y,et al.TGIF2 promotes the progression

of lung adenocarcinoma by bridging EGFR/RAS/ERK signaling to cancer cell stemness [J].Signal Transduct Target Ther, 2019,4:60.

- [8]Pi C,Xu CR,Zhang MF,et al.EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China [J].Thorac Cancer,2018,9 (7):814-819.

[9]李婉琳.基于中国人群肺腺癌常见突变的比较基因组学分析[D].南京:南京医科大学,2020.

- [10]韩乐,陈文娟,张一力.肺腺癌 392 例临床病理特征与骨转移相关性分析[J].陕西医学杂志,2020,49(12):1688-1690.

[11]Bing Z,Xiaoye A,Yasheng A.P3.01-003 Study of the Relationship between EGFR Mutation Status and Bone Metastasis in Advanced Lung Adenocarcinoma [J].Journal of Thoracic Oncology,2017,12(11):S2201.

- [12]孙向飞,张晓炜,董济民.晚期非小细胞肺癌 EGFR 基因突变及其与患者临床特征的相关性 [J].海南医学,2020,31(12):1500-1503.

[13]张炜,郭万华,李爱梅,等.中晚期非小细胞肺癌骨转移与 EGFR 基因突变相关分析[J].东南大学学报(医学版),2018,37(4):711-715.

- [14]Gao J,Li HR,Jin C,et al.Strategies to overcome acquired resistance to EGFR TKI in the treatment of non-small cell lung cancer[J].Clin Transl Oncol,2019,21(10):1287-1301.

[15]Liu S,Cao H,Chen D,et al.LXR ligands induce apoptosis of EGFR-TKI-resistant human lung cancer cells in vitro by inhibiting Akt-NF- κ B activation[J].Oncol Lett,2018,15(5):7168-7174.

- [16]王晓丽,刘晓莹,谢靖红.多 b 值 DWI 序列 ADC 值联合肿瘤标志物检测对肝脏良恶性肿瘤诊断中的临床价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(1):101-104.

[17]曹仲年,郑容,魏正茂,等.肿瘤标志物和肺门淋巴结与肺腺癌全身骨显像骨转移的关系 [J].肿瘤防治研究,2019,46(2):149-152.

- [18]Ayan AK,Erdemci B,Orsal E,et al.Is there any correlation between levels of serum osteopontin, CEA, and FDG uptake in lung cancer patients with bone metastasis? [J].Rev Esp Med Nucl Imagen Mol,2016,35(2):102-106.

[19]杜恩赐.SPECT 全身骨显像联合肿瘤标志物水平检测在非小细胞肺癌骨转移中的应用[J].河南医学研究,2021,30(14):2654-2656.

- [20]Lequaglie C,Marino P,Maioli C,et al.Cyfra 21-1 - a new tumor-marker for lung-cancer [J].Oncol Rep,1995,2 (1):119-122.

[21]王海玉,魏晨晨,王礼学,等.血清 CEA、CYFRA21-1 联合 ALP 在非小细胞肺癌骨转移诊断中的应用[J].医学研究杂志,

2021,50(6):36-40.

[22]Tang J,Ge QM,Huang R,et al.Clinical Significance of CYFRA21-1, AFP, CA-153, CEA, and CA-199 in the Diagnosis of Lung Cancer Ocular Metastasis in Hypertension Population[J].Front Cardiovasc Med,2021,8:670594.

[23]胡一明,徐旭燕,张艺.CK5/6、CK7 以及 CYFRA21-1 联合检测在肺腺癌骨转移的诊断研究[J].国际呼吸杂志,2019,39(14):1057-1061.

[24]Zhou Y,Chen WZ,Peng AF,et al.Neuron-specific enolase, histopathological types, and age as risk factors for bone metastases in lung cancer [J].Tumour Biol,2017,39 (7): 1010428317714194.

[25]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.

[26]周平,程丰飞.MRI 联合多层螺旋 CT 在脊柱转移瘤患者中的辅助诊断价值及与肿瘤标志物的相关性研究[J].医学影像学杂志,2021,31(7):1228-1231,1246.

[27]Sha R,Badhulika S.Recent advancements in fabrication of nanomaterial based biosensors for diagnosis of ovarian cancer: a comprehensive review[J].Mikrochim Acta,2020,187(3):181.

[28]Zhou Y,Yu QF,Peng AF,et al.The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer [J].Sci Rep,2017,7(1): 8970.

[29]Zang S,He Q,Bao Q,et al.Establishment and validation of a novel survival prediction scoring algorithm for patients with non-small-cell lung cancer spinal metastasis[J].Int J Clin Oncol, 2019,24(9):1049-1060.

[30]Jiang X,Bao Y,Liu H,et al.VPS34 stimulation of p62 phosphorylation for cancer progression [J].Oncogene,2017,36 (50): 6850-6862.

[31]Li D,He C,Ye F,et al.p62 Overexpression Promotes Bone Metastasis of Lung Adenocarcinoma out of LC3-Dependent Autophagy[J].Front Oncol,2021,11:609548.

[32]Sultana MA,Cluning C,Kwong WS,et al.The SQSTM1/p62 UBA domain regulates Ajuba localisation, degradation and NF- κ B signalling function[J].PLoS One,2021,16(11):e0259556.

[33]Rydlander L,Ziegler E,Bergman T,et al.Molecular characterization of a tissue-polypeptide-specific-antigen epitope and its relationship to human cytokeratin 18 [J].Eur J Biochem, 1996,241(2):309-314.

[34]Ren X,Zhang Y,Lyu Y,et al.Lactate dehydrogenase and

serum tumor markers for predicting metastatic status in geriatric patients with lung adenocarcinoma [J].Cancer Biomark,2019,26 (2):139-150.

[35]Shen H,Li Y,Liao Y,et al.Lower blood calcium associates with unfavorable prognosis and predicts for bone metastasis in NSCLC[J].PLoS One,2012,7(3):e34264.

[36]Wu XT,Zhou JW,Pan LC,Ge T.Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer[J].J Int Med Res,2020,48(5):300060520925644.

[37]胡兵,孟倩.PTH、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.

[38]Weissensteiner J,Babusikova E.The value of human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor marker for accurate bone metastases finding by whole-body bone scintigraphy in lung cancer patients[J].Neoplasma,2019,66(6):1024-1030.

[39]蒋怡芳,范晓杰,耿楠,等.血清细胞角蛋白 5/6 和细胞角蛋白 7 及甲状腺转录因子-1 诊断肺癌骨转移的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(8):838-840.

[40]Wang Z,Yang MQ,Lei L,et al.Overexpression of KRT17 promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer and indicates poor prognosis [J].Cancer Manag Res,2019,11: 7485-7497.

[41]Durán Botía F,Fernández-Aceñero MJ,Ruiz Adelantado I, et al.Bone metastasis of papillary thyroid carcinoma simulating a pulmonary origin. Unusual immunohistochemistry leading to misdiagnosis[J].Rev Esp Patol,2020,53(4):264-267.

[42]夏前林,付亚文,滕小艳,等.肺癌骨转移患者血清 NFKBIA 和 LETMD1 的表达及诊断价值 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021,28(18):1392-1397.

[43]Ni J,Zhang X,Li J,et al.Correction: Tumour-derived exosomal lncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts[J].Cell Death Dis,2021,12(12):1131.

[44]Jia J,Huang B,Zhuang Z,et al.Circulating tumor DNA as prognostic markers for late stage NSCLC with bone metastasis [J].Int J Biol Markers,2018,33(2):222-230.

[45]Mao CG,Jiang SS,Wang XY,et al.BCAR1 plays critical roles in the formation and immunoevasion of invasive circulating tumor cells in lung adenocarcinoma [J].Int J Biol Sci,2021,17(10): 2461-2475.

收稿日期:2022-03-09;修回日期:2022-07-04

编辑/王萌