



## 基于倾向评分匹配法评估五种血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用价值

王贵峰, 张澄, 刘必勇, 陆雪儿, 章静

引用本文:

王贵峰, 张澄, 刘必勇, 等. 基于倾向评分匹配法评估五种血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(9): 1270–1272,1276.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.034>

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### 肿瘤标志物和炎性指标物联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值

Diagnostic value of combined detection of tumor markers and inflammatory markers in non-small cell lung cancer

蚌埠医学院学报. 2019, 44(12): 1678–1680,1683 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.12.027>

#### 肿瘤特异性生长因子在肺炎严重程度评估中的应用

Application value of the tumor-specific growth factor in evaluating the severity of pneumonia

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 98–101,105 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.025>

#### 肿瘤标志物联合检测在乳腺癌临床诊断中的应用

Clinical application of combined detection of tumor markers in the diagnosis of breast cancer

蚌埠医学院学报. 2017, 42(7): 871–874 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.07.010>

#### 血清胃泌素释放肽前体在小细胞肺癌诊断和分期中的临床意义

The clinical significance of serum progastrin releasing peptide in the diagnosis and staging of small cell lung cancer

蚌埠医学院学报. 2016, 41(1): 35–37 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.009>

#### 重组人血管内皮抑制素注射液联合EP化疗、调强放疗对晚期非小细胞肺癌病人的影响

Effect of the recombinant human endostatin injection combined with EP chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1013–1016,1019 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.006>

# 基于倾向评分匹配法评估五种血清肿瘤标志物 在肺癌辅助诊断中的应用价值

王贵峰<sup>1</sup>, 张 澄<sup>2</sup>, 刘必勇<sup>1</sup>, 陆雪儿<sup>3</sup>, 章 静<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:** 基于倾向评分匹配法探讨血清五种肿瘤标志物联合检测对肺癌的诊断效能。**方法:** 选择呼吸内科入院治疗的肺癌病人 65 例作为肺癌组, 选择同期呼吸内科门诊和入院治疗的肺炎病人 129 例作为对照组。采用电化学发光法测定癌胚抗原(CEA)、神经特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(Pro-GRP)和鳞状细胞癌相关抗原(SCC)水平; 经倾向评分匹配法去除混杂因素; 绘制受试者工作特征曲线, 比较五种血清肿瘤标志物的单独或联合诊断效能。**结果:** 经 1:1 倾向评分匹配法匹配肺癌组和对照组各 57 例, 肺癌组 CEA、CYFRA21-1、NSE 水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ ), 2 组 Pro-GRP 和 SCC 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。按照病理类型将匹配后的肺癌组分为鳞癌组 20 例和腺癌组 37 例, 结果显示, 腺癌组 CYFRA21-1、CEA、NSE 水平和鳞癌组 NSE 水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ )。肺癌组血清 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 对肺癌诊断均有较好的诊断效能( $P < 0.05$ )。多指标联合诊断效能高于单指标, 不同联合策略之间诊断效能差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多指标联合对腺癌诊断的 Youden 指数高于鳞癌。**结论:** 多指标联合可提高对肺癌的辅助诊断效能, 尤其对腺癌更为明显。

**[关键词]** 肺肿瘤; 肿瘤标志物; 联合诊断

**[中图分类号]** R 734.2; R 446.11 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.034

## Value of five serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer:

### A study based on propensity score-matched method

WANG Gui-feng<sup>1</sup>, ZHANG Cheng<sup>2</sup>, LIU Bi-yong<sup>1</sup>, LU Xue-er<sup>3</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>

(1. The Second People's Hospital of Anhui Province, Occupational Disease Prevention Institute of Anhui Province, Hefei Anhui 230022; 2. Anhui Cancer Prevention and Treatment Institute, Hefei Anhui 230022; 3. School of Medicine, Anhui University of Science and Technology, Huainan Anhui 232001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the combination diagnostic efficacy of five serum tumor markers in lung cancer based on propensity score-matched method. **Methods:** Sixty-five lung cancer patients and 129 pneumonia patients from respiratory medicine clinic were divided into the lung cancer group and control group, respectively. The serum levels of CEA, NSE, CYFRA21-1, Pro-GRP and SCC were detected using electrochemical luminescence method. The confounding factors were removed by propensity score-matched method. The receiver operating characteristic curves were drawn to compare the diagnostic efficacy of five serum tumor markers, either alone or in combination. **Results:** Fifty-seven cases were matched with lung cancer group and control group by 1:1 propensity score matched method. The serum levels of CEA, CYFRA21-1 and NSE in lung cancer group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ), and the differences of the serum levels of Pro-GRP and SCC between two groups were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). According to the pathological types, the matched lung cancer group was divided into the squamous cell carcinoma group (20 cases) and adenocarcinoma group (37 cases), and the results showed that the levels of CYFRA21-1, CEA and NSE in adenocarcinoma group and NSE level in squamous cell carcinoma group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). The serum CEA, CYFRA21-1 and NSE in lung cancer group showed better diagnostic efficacy ( $P < 0.05$ ). The diagnostic efficiency of multi-indicator combination was higher than that of single indicator, and there was no statistical significance in diagnostic efficacy among different combined strategies ( $P > 0.05$ ). The Youden index of multi-indicator combination in the diagnosis of adenocarcinoma was higher than that of squamous cell carcinoma. **Conclusions:** The combination of multiple indicators can improve the diagnostic efficiency of lung cancer, especially for adenocarcinoma.

**[收稿日期]** 2020-03-20 **[修回日期]** 2020-07-04

**[基金项目]** 安徽省卫生计生委科研项目(2018SEYL005)

**[作者单位]** 1. 安徽省第二人民医院(安徽省职业病防治院), 安徽合肥 230022; 2. 安徽省肿瘤防治所, 安徽合肥 230022; 3. 安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232001

**[作者简介]** 王贵峰(1986-), 男, 主管技师。

**[通信作者]** 章 静, 硕士研究生导师, 主任技师。E-mail: hfzj2552@

163.com

**[Key words]** lung neoplasms; tumor marker; combined diagnosis

我国肺癌的发病率和死亡率在所有癌症中均为

最高<sup>[1]</sup>,早发现、早诊断、早治疗对肺癌的预防和救治具有重要意义。血清肿瘤标志物检测用于肺癌的辅助诊断,具有操作简单、方便快速的优点,已得到临床广泛应用<sup>[2]</sup>。由于单个血清肿瘤标志物的敏感度和特异度不足,临床上常采用多个血清肿瘤标志物联合检测以提高诊断效能<sup>[3-4]</sup>。倾向评分匹配法由国外学者在 1983 年首次提出,主要应用于临床对非随机化数据的研究,即将研究中的所有混杂因素或协变量综合为一个变量,使对照组和处理组达到一致,从而减少研究中的偏倚<sup>[5]</sup>。本文通过倾向评分匹配法对 2 组数据进行混杂偏倚矫正,再用多种统计分析方法,探讨血清中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(pro-gastrin releasing peptide, Pro-GRP)和鳞状细胞癌相关抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCC)五项肿瘤标志物对肺癌的诊断价值,研究多指标联合检测对肺癌的诊断效能。现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 12 月至 2019 年 8 月在安徽省第二人民医院呼吸内科入治疗的肺癌病

人 65 例(肺癌组),其中男 41 例,女 24 例;年龄 45 ~ 90 岁;鳞癌 20 例,腺癌 39 例,其他病理类型肺癌 6 例(含 4 例未分化小细胞癌和 2 例神经内分泌癌)。选择同时期呼吸内科门诊和入院治疗的肺炎病人 129 例作为对照组,其中男 69 例,女 60 例;年龄 46 ~ 89 岁。肺癌组和对照组病人均经病理学或影像学诊断确诊。

1.2 方法 采集病人空腹静脉血 3 mL,离心后取血清上机检测。在罗氏 Cobas 601 型全自动电化学发光分析仪上检测 2 组血清 CEA、NSE、CYFRA21-1、Pro-GRP 和 SCC 水平,配套试剂由罗氏公司提供。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验、秩和检验、 $\chi^2$  检验和受试者工作特征曲线。

## 2 结果

2.1 2 组病人血清肿瘤标志物水平比较 倾向评分匹配前肺癌组年龄明显高于对照组,性别分布差异无统计学意义;经 1:1 倾向评分匹配法匹配后 57 对匹配成功,匹配后 2 组之间年龄、性别分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),肺癌组 CEA、CYFRA21-1、NSE 水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ ),2 组 Pro-GRP 和 SCC 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1)。

表 1 匹配后 2 组病人性别、年龄和血清肿瘤标志物水平比较

分组	<i>n</i>	年龄/岁	男	女	Pro-GRP/(pg/mL)	CEA/(ng/mL)	CYFRA21-1/(ng/mL)	NSE/(ng/mL)	SCC/(ng/mL)
肺癌组	57	67.81 ± 11.11	34	23	46.85 (33.70 ~ 69.67)	3.85 (1.80 ~ 23.35)	3.88 (2.81 ~ 6.57)	31.99 (17.29 ~ 45.92)	1.50 (1.07 ~ 1.99)
对照组	57	64.49 ± 10.69	36	21	45.69 (36.32 ~ 56.26)	2.38 (1.57 ~ 3.91)	2.56 (2.02 ~ 3.62)	15.46 (12.28 ~ 19.43)	1.23 (0.96 ~ 1.80)
<i>u<sub>c</sub></i>	—	1.63 *	0.15 #		0.92	3.09	3.46	5.17	1.36
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

\* 示 *t* 值;# 示  $\chi^2$  值

2.2 肺癌组不同肺癌病理类型和对照组的肿瘤标志物水平比较 按照病理类型将匹配后的肺癌组分为鳞癌组 20 例和腺癌组 37 例,结果显示,腺癌组、鳞癌组和对照组 CYFRA21-1、CEA 和 NSE 水平间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中腺癌组 CYFRA21-1、CEA、NSE 水平和鳞癌组 NSE 水平均明显高于对照组( $P < 0.01$ )(见表 2)。

2.3 肿瘤标志物对肺癌的诊断效能分析 Pro-GRP 和 SCC 辅助诊断肺癌时效能较差,而 CEA、CYFRA21-1 和 NSE 均有较好的诊断效能( $P < 0.05$ ),以 NSE 的 Youden 指数和 AUC 最高,CEA、CYFRA21-1 和 NSE 三者间 AUC 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。五项指标(Pro-GRP + SCC +

CEA + CYFRA21-1 + NSE)和三项指标(CEA + CYFRA21-1 + NSE)联合诊断 Youden 指数相同且最高,五项指标联合诊断特异度最高(92.98%),两项指标(CEA + NSE)联合诊断灵敏度最高(80.70%)(见表 3)。

2.4 联合检测对鳞癌和腺癌的鉴别诊断价值 血清肿瘤标志物联合检测对鳞癌和腺癌均具有较好的诊断效能,且腺癌诊断的 Youden 指数(0.68 ~ 0.70)高于鳞癌(0.51 ~ 0.60),AUC 亦高于鳞癌。鳞癌诊断以两指标联合诊断灵敏度最高(81.25%),五指指标联合诊断特异度最高(94.7%);腺癌诊断以五指指标联合诊断灵敏度最高(77.14%),两指标联合诊断特异度最高(94.74%)(见表 4)。

表 2 不同肺癌类型和对照组的血清肿瘤标志物水平比较

分组	n	Pro-GRP/(pg/mL)	CEA/(ng/mL)	CYFRA21-1/(ng/mL)	NSE/(ng/mL)	SCC/(ng/mL)
鳞癌组	20	40.15(31.75~52.88)	2.18(1.55~9.75)	4.34(2.31~7.09)	24.85(14.53~34.62)	1.59(1.33~2.23)
腺癌组	37	50.35(32.81~63.25)	6.79(1.84~47.31)**	3.65(2.46~6.45)**	31.99(17.62~46.05)**	1.30(0.76~1.91)
对照组	57	45.69(36.32~56.26)	2.38(1.57~3.91)	2.56(2.02~3.62)	15.46(12.28~19.43)	1.23(0.96~1.80)
$u_c$	—	2.78	13.7	11.32	27.67	3.8
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

与对照组比较 \*\* P &lt; 0.01

表 3 血清肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断效能的比较 (n = 114)

指标	临界值/(U/L)	灵敏度/%	特异度/%	Youden 指数	AUC (95% CI)
Pro-GRP	65.86	24.56	100.00	0.25	0.55 (0.45~0.64)**
SCC	1.26	70.18	52.63	0.23	0.57 (0.48~0.67)*
CEA	6.68	42.11	96.49	0.39	0.67 (0.57~0.75)
CYFRA21-1	3.29	64.91	70.18	0.35	0.69 (0.60~0.77)
NSE	22.09	64.91	84.21	0.49	0.78 (0.69~0.85)
五指标联合	—	71.93	92.98	0.65	0.88 (0.80~0.93)
三指标联合	—	73.68	91.23	0.65	0.87 (0.79~0.92)
两指标联合	—	80.70	78.95	0.60	0.86 (0.79~0.92)

与 NSE 比较 \* P &lt; 0.05; 与 CYFRA21-1 比较 # P &lt; 0.05

表 4 血清肿瘤标志物联合检测对鳞癌和腺癌诊断效能的比较 (n = 114)

指标	灵敏度/%	特异度/%	Youden 指数	AUC(95% CI)
鳞癌				
五指标联合	56.25	94.75	0.51	0.80 (0.69~0.89)
三指标联合	75.00	78.95	0.54	0.80 (0.69~0.89)
两指标联合	81.25	78.95	0.60	0.79 (0.67~0.87)
腺癌				
五指标联合	77.14	92.98	0.70	0.90 (0.82~0.95)
三指标联合	77.14	91.23	0.68	0.88 (0.79~0.94)
两指标联合	74.29	94.74	0.69	0.88 (0.79~0.94)

五项指标联合为 Pro-GRP + SCC + CEA + CYFRA21-1 + NSE; 三项指标联合为 CEA + CYFRA21-1 + NSE; 两项指标联合为 CEA + NSE

### 3 讨论

临床研究的前提是需保证组间各项数据具有可比性,由于很多观察性研究纳入对象无法实现随机化分组,易引起混杂因素或偏倚,从而影响结果的准确性。本研究采用倾向评分匹配法对肺癌组和对照组做进一步筛选<sup>[5-6]</sup>。匹配成功后,病例组对象排除较少(8例),丢失信息量较小,且2组间具有较好的可比性,有效减少混杂因素对主要分析指标的影响,但结果也随着统计方法的不同而改变。匹配前

肺癌组 Pro-GRP 水平高于对照组水平,匹配后 Pro-GRP 在 2 组间差异无统计学意义;匹配后肺癌组 CEA、CYFRA21-1、NSE 水平均明显高于对照组,与其他相关研究<sup>[7-8]</sup>结果一致。此外腺癌组 CEA 和 NSE 均明显高于对照组,而鳞癌组 CYFRA21-1、NSE 中位数水平高于对照组,但差异无统计学意义,原因可能是鳞癌组病例数较少,无法得到统计学稳健的结果。

本研究结果显示,CEA、CYFRA21-1、NSE 单项诊断肺癌效能较好,NSE 的 Youden 指数最大,但三者 AUC 间差异无统计学意义。多指标联合诊断效能高于任意单指标效能,五指标和三指标(CEA + CYFRA21-1 + NSE)联合诊断 Youden 指数相同且最大,均达到 0.65<sup>[9]</sup>。CEA 和 NSE 两项指标联合诊断灵敏度最高,但不同联合策略之间诊断效能差异无统计学意义,提示三种联合诊断策略的效能相当。由统计结果还可以看出,联合检测对腺癌诊断的 Youden 指数高于鳞癌诊断,腺癌诊断的 AUC 也较鳞癌稍高,提示多指标联合诊断可能对腺癌的诊断效能更高。其中两指标联合诊断鳞癌的灵敏度(81.25%)最大,诊断腺癌的特异度最大(94.74%);五指标联合诊断鳞癌特异度(94.7%)最大,诊断腺癌灵敏度(77.14%)最大。

国内有研究<sup>[10]</sup>报道四种肿瘤标志物(SCC + NSE + CEA + CYFRA21-1)联合检测肺癌检出率为 119/10 万,发现肺癌成本约 22.5 万元。有研究<sup>[11]</sup>采用成本效果比率法分析三指标(NSE + CYFRA21-1 + CEA)联合诊断肺癌效能最佳,但每增加 1% 的灵敏度所追加的成本以两指标组合(SCC + CEA)最低。根据本研究的结果,结合受检成本和时间,选择 CEA + NSE 联合检测可能既可以保证诊断效能较高,又可以兼顾经济实惠,减轻病人负担。

综上,倾向评分匹配法可有效控制临床研究中混杂因素的偏倚,是数据统计分析的有力工具,可为 (下转第 1276 页)

用<sup>[12]</sup>。

本研究从自我管理各方面展开探讨,针对老年病人的特点提出,较高的情绪管理、用药管理和运动管理有助于提高其生活质量,因此在以后的干预工作中,可以通过干预老年病人的自我管理,针对性进行情绪管理、用药管理和运动管理的干预,来提高老年病人的生活质量。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 王玉川,李柏志.基于人口老龄化现状对医疗服务管理的挑战及对策[J].中国老年学杂志,2019,39(13):3341.
- [2] CARSON AP, HOWARD G, BURKE GL, *et al.* Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older U. S. adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Hypertension, 2011, 57(6):1101.
- [3] ECKEL RH, JAKICIC JM, ARD JD, *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2):S76.
- [4] 刘晓,赵秋利,李金秀,等.高血压患者自我管理水平及其影响因素[J].解放军护理学杂志,2013,30(20):5.

- [5] 赵秋利,刘晓.高血压病人自我管理行为测评量表的编制及信度/效度检验[J].中国护理管理,2012,12(11):26.
- [6] 蒋合萍,谭友果.文拉法辛结合正念减压疗法对住院老年抑郁症的临床疗效和生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(21):5358.
- [7] 兰素萍.循证护理对急性心肌梗死患者生活质量、心理状态及心功能的影响[J].齐鲁护理杂志,2019,25(13):123.
- [8] 唐源,胡红娟,陈星星,等.社区高血压患者自我管理行为现状及影响因素分析[J].中南医学科学杂志,2018,46(6):660.
- [9] 梁迎接,李转珍,范硕宁,等.社区老年高血压患者自我管理行为调查及影响因素分析[J].护理学报,2016,23(6):45.
- [10] SÖODERHAMN O, LINDENERONA C. Ability for self-care among home dwelling elderly People in a health district in Sweden[J]. Int J Nur studies, 2000, 37(4):361.
- [11] VANTIEGHEM I, MARCOEN N, MAIRESSE O, *et al.* Emotion regulation mediates the relationship between personality and sleep quality[J]. Psychol Health, 2016, 31(9):1064.
- [12] 王舒一,郭润珍,陆英杰,等.知行信模式应用于老年高血压患者健康教育的效果分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,13(2):158.

(本文编辑 赵素容)

(上接第 1272 页)

临床研究建立假设或检验提供更好的手段。同时,多指标联合检测可以显著提升肺癌诊断的灵敏度、特异度,有利于肺癌的早期诊断。考虑诊断效能,兼顾成本效益,CEA 和 NSE 联合检测可能是辅助肺癌诊断的最优选择,但本研究样本量有限,需要大样本研究进行论证。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19.
- [2] DUFFY MJ, O'BYRNE K. Tissue and blood biomarkers in lung cancer: A review[J]. Adv Clin Chem, 2018, 86:1.
- [3] 罗锐,计海芬,余小琴.血清癌胚抗原与溶血磷脂酸联合检测在非小细胞肺癌病人中的应用[J].蚌埠医学院学报,2018,43(9):1190.
- [4] 杨燕,周争光,李玉梅,等.肺癌中血清乳酸脱氢酶和超氧化物歧化酶联合检测的意义[J].蚌埠医学院学报,2017,42(6):716.

- [5] 贺倩倩,张军锋.倾向评分匹配法在横断面资料处理中的应用价值研究[J].中国卫生统计,2018,35(3):391.
- [6] 鄧重阳,彭良群,张占东,等.倾向评分匹配法探讨预后营养指数与胃癌新辅助化疗后病理完全缓解的相关性[J].中国医科大学学报,2019,48(3):245.
- [7] JIA H, ZHANG L, WANG B. The value of combination analysis of tumor biomarkers for early differentiating diagnosis of lung cancer and pulmonary tuberculosis[J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49(5):645.
- [8] JIANG ZF, WANG M, XU JL. Thymidine kinase 1 combined with CEA, CYFRA21-1 and NSE improved its diagnostic value for lung cancer[J]. Life Sci, 2018, 194:1.
- [9] 李结周.联合检测血清 CEA、NSE 及 CYFRA21-1 对肺癌诊断价值的 Meta 分析[J].检验医学与临床,2018,15(7):1006.
- [10] 王靖妍,尹扬,赵知明.肺癌血清标志物在健康体检中的价值分析[J].癌症进展,2018,16(1):110.
- [11] 冯香梅,王国庆,乔岭梅,等.4 种肿瘤标志物在肺癌诊断中的成本效果分析[J].天津医科大学学报,2013,19(1):45.

(本文编辑 卢玉清)