

血清肿瘤标志物及肺癌相关自身抗体联合检测在肺结节良恶性鉴别中的应用价值

奚 洋, 董 伟*

山东第一医科大学附属省立医院胸外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月17日

摘 要

目的: 探讨血清肿瘤标志物及肺癌相关自身抗体检测在肺结节良恶性鉴别中的临床价值。方法: 回顾性纳入2023年2月至2025年10月因肺结节接受手术治疗并获得明确病理诊断的患者200例, 其中肺癌组160例、肺部良性疾病组40例。比较两组9种血清肿瘤标志物及7种肺癌相关自身抗体检测结果, 分析单项及联合检测的诊断效能, 并探讨其与肺癌患者临床病理特征的关系。采用ROC曲线评价单项指标和联合模型, DeLong检验比较AUC, 决策曲线分析(DCA)评价临床净获益。结果: 肺癌组与肺部良性疾病组9种肿瘤标志物单项阳性率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。肺癌自身抗体中仅GAGE7阳性率高于良性组($P = 0.016$)。7种自身抗体联合检测的灵敏度、特异度和诊断符合率分别为32.50%、95.00%和45.00%; 肿瘤标志物联合自身抗体检测的灵敏度和诊断符合率升至81.88%和71.00%, 但特异度仅为27.50%。7种自身抗体联合检测阳性率与结节直径、淋巴结转移及TNM分期差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。9种肿瘤标志物模型、7种自身抗体模型和16项指标联合模型的交叉验证AUC分别为0.497、0.657和0.660; 后两种模型的AUC均高于9种肿瘤标志物模型($P = 0.044$ 、 0.002), 但两者间差异无统计学意义($P = 0.934$)。DCA未显示各模型在较宽阈值范围内具有稳定的临床净获益。结论: 7种肺癌相关自身抗体联合检测在肺结节良恶性鉴别中具有较高特异度, 但灵敏度及总体鉴别效能有限, 其在肺结节良恶性鉴别中的辅助价值仍需进一步验证。肿瘤标志物联合自身抗体检测可提高诊断灵敏度, 但尚未显示稳定的临床净获益。

关键词

肺结节, 肺癌, 肿瘤标志物, 自身抗体, 鉴别诊断

The Value of Combined Serum Tumor Markers and Cancer-Associated Autoantibodies for Differentiating Benign and Malignant Pulmonary Nodules

*通讯作者。

文章引用: 奚洋, 董伟. 血清肿瘤标志物及肺癌相关自身抗体联合检测在肺结节良恶性鉴别中的应用价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1142-1156. DOI: 10.12677/acm.2026.1682889

Yang Xi, Wei Dong*

Department of Thoracic Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: July 13, 2026; accepted: August 6, 2026; published: August 17, 2026

Abstract

Objective: To investigate the clinical value of combined detection of serum tumor markers and lung cancer-associated autoantibodies in differentiating benign and malignant pulmonary nodules. **Methods:** A total of 200 patients who underwent surgery for pulmonary nodules and received a definitive pathological diagnosis between February 2023 and October 2025 were retrospectively included, comprising 160 patients with lung cancer and 40 with benign pulmonary diseases. The results of nine serum tumor markers and seven lung cancer-associated autoantibodies were compared between the two groups. The diagnostic performance of individual indicators and combined models was evaluated, and their associations with clinicopathological characteristics in patients with lung cancer were explored. Receiver operating characteristic curves were used to assess individual indicators and combined models, DeLong's test was applied to compare AUCs, and decision curve analysis was performed to evaluate clinical net benefit. **Results:** There were no significant differences in the individual positivity rates of the nine tumor markers between the lung cancer and benign pulmonary disease groups (all $P > 0.05$). Only the positivity rate of GAGE7 differed significantly between the two groups ($P = 0.016$). The seven-autoantibody panel showed a sensitivity of 32.50%, specificity of 95.00%, and diagnostic accuracy of 45.00%. Combining tumor markers with autoantibodies increased the sensitivity and diagnostic accuracy to 81.88% and 71.00%, respectively, but reduced the specificity to 27.50%. The positivity rate of the seven-autoantibody panel differed significantly according to tumor diameter, lymph node metastasis status, and TNM stage (all $P < 0.05$). The cross-validated AUCs of the nine-tumor-marker model, seven-autoantibody model, and 16-indicator model were 0.497, 0.657, and 0.660, respectively. The latter two models had higher AUCs than the nine-tumor-marker model ($P = 0.044$ and 0.002 , respectively), whereas no significant difference was observed between them ($P = 0.934$). DCA did not demonstrate a stable clinical net benefit for any model across a broad range of threshold probabilities. **Conclusion:** Combined detection of seven lung cancer-related autoantibodies has high specificity for differentiating benign from malignant pulmonary nodules; however, its sensitivity and overall discriminatory performance are limited. Its auxiliary value in the differential diagnosis of pulmonary nodules requires further validation. Combining tumor markers with autoantibodies may improve diagnostic sensitivity, but has not yet demonstrated a stable clinical net benefit.

Keywords

Pulmonary Nodules, Lung Cancer, Serum Tumor Markers, Autoantibodies, Differential Diagnosis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一[1][2]。早期诊断和及时治疗对改善患者预后

具有重要意义。近年来,随着低剂量螺旋 CT 在健康体检及肺癌筛查中的广泛应用,肺结节检出率逐渐升高[3][4]。然而,仅依靠影像学特征难以准确判断结节性质,部分患者仍需通过动态随访或通过穿刺活检、手术病理获得明确诊断。因此,探索简便、无创且具有辅助诊断价值的血清学指标,对肺结节良恶性鉴别具有重要意义。

血清肿瘤标志物如癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶及鳞状细胞癌抗原等已广泛应用于肺癌辅助诊断和病情评估,但其在早期肺癌中的敏感性和特异度仍有限。肺癌相关自身抗体可反映机体对肿瘤相关抗原的免疫应答,具有一定早期诊断潜力[5]-[8]。本研究回顾性分析肺结节手术患者的临床资料,比较 9 种血清肿瘤标志物和 7 种肺癌相关自身抗体在肺癌与肺部良性疾病患者中的检测结果,探讨其单项及联合检测在肺结节良恶性鉴别中的应用价值。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究是一项回顾性研究,研究对象来自 2023 年 2 月~2025 年 10 月因肺结节就诊于山东第一医科大学附属省立医院胸外科并行外科手术的患者,共计 200 例。根据病理诊断将患者分为肺癌组 160 例和肺部良性疾病组 40 例。

纳入标准:(1) 所有患者入院前行胸部 CT 发现肺结节,行上腹部、颅脑等检查后,未发现转移,未发现其他部位肿瘤;(2) 所有患者行肺功能、心脏超声及心电图等检查,均能耐受手术,无手术禁忌;(3) 所有患者在手术实施前均未行放化疗;(4) 所有患者均有明确的病理诊断。排除标准:(1) 心肺功能异常且有明显的手术禁忌症患者;(2) 合并严重自身免疫性疾病或肝肾功能障碍者;(3) 血清标本不符合标准的患者。

2.2. 基本资料收集

收集患者住院资料,包括性别、年龄、吸烟史、结节大小、病理类型,以及肺癌患者的淋巴结转移状态和 TNM 分期。TNM 分期依据 AJCC 第九版 TNM 分期标准判定。

2.3. 标本的采集

清晨采集已空腹 12 小时患者的外周静脉血,分别用于肿瘤标志物和肺癌相关自身抗体检测,各 5 mL,充分摇匀后即刻送至检验科。

2.4. 肿瘤标志物的选择

肿瘤标志物的正常范围如下:CEA ≤ 5 ng/mL, CA50 ≤ 20 U/mL, CA125 ≤ 25 U/mL, CA242 ≤ 20 U/mL, CA724 ≤ 7 U/mL, CYFRA21-1 ≤ 6 ng/mL, NSE ≤ 16 ng/mL, Pro-GRP ≤ 65 pg/mL, SCC ≤ 2.5 ng/mL, 当患者血清样本中任何一个肿瘤标志物超过正常范围时,该样本检测结果为阳性。

2.5. 肺癌抗体谱的选择

肺癌抗体谱的正常范围(U/mL)如下:P53 ≤ 13.1 、PGP9.5 ≤ 11.1 、SOX2 ≤ 10.3 、GAGE7 ≤ 14.4 、GBU4-5 ≤ 7.0 、MAGEA1 ≤ 11.9 、CAGE ≤ 7.2 ,当患者血清标本中任何一个肺癌抗体超过正常范围时,该样本检测结果为阳性。

2.6. 统计学方法

采用 SPSS 27.0、R 4.4.2 统计学软件对采集的数据进行统计分析。计数资料以例数和百分比表示,组

间阳性率比较采用 χ^2 检验; 当理论频数 < 5 时, 采用 Fisher 确切概率法。采用 ROC 曲线评价单项及联合检测的诊断效能, 并计算 AUC 及 95%CI。模型间 AUC 采用 DeLong 检验比较, 临床净获益采用决策曲线分析评价。所有检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。鉴于本研究为探索性分析, 未进行多重比较校正。

3. 结果

3.1. 一般资料及临床特征

本研究共纳入 200 例肺结节手术患者, 根据术后病理结果分为肺癌组 160 例和肺部良性疾病组 40 例。见表 1。

Table 1. Clinical characteristics of the patients

表 1. 患者临床特征

临床特点	肺癌组(n = 160), 例(%)	肺部良性疾病组(n = 40), 例(%)
性别		
男	89 (55.62)	19 (47.50)
女	71 (44.38)	21 (52.50)
年龄		
≥ 60	89 (55.62)	10 (25.00)
< 60	71 (44.38)	30 (75.00)
组织分型		
腺癌	130 (81.25)	
原位腺癌	24 (15.00)	
微浸润性腺癌	33 (20.63)	
浸润性腺癌	64 (40.00)	
粘液腺癌	9 (5.62)	
鳞癌	27 (16.87)	
其他类型癌	3 (1.88)	
结节直径(cm)		
$d \leq 3$	134 (83.75)	40 (100.00)
$3 < d \leq 5$	17 (10.62)	0
$D > 5$	9 (5.63)	0
淋巴结转移		
阴性	130 (81.25)	
阳性	30 (18.75)	
TNM 分期		
0 期	24 (15.00)	
I 期	98 (61.25)	
II 期	16 (10.00)	

续表

III期	22 (13.75)	
吸烟史		
有	66 (41.25)	15 (37.50)
无	94 (58.75)	25 (62.50)

3.2. 肿瘤标志物和自身抗体在两组中阳性率的比较

两组比较显示, 9 种肿瘤标志物单项阳性率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。自身抗体中仅 GAGE7 阳性率在肺癌组较高(12.50% vs 0, $P = 0.016$)。7 种自身抗体联合检测阳性率分别为 32.50% (52/160)和 5.00% (2/40), 差异有统计学意义($P < 0.001$); 肿瘤标志物与自身抗体联合检测阳性率同样差异无统计学意义($P = 0.185$)。见表 2。

Table 2. Comparison of the positive rates of tumor markers and autoantibodies between the two groups
表 2. 两组患者中肿瘤标志物和自身抗体阳性率的比较

指标	肺癌组(n = 160)	肺部良性疾病组(n = 40)	P
CEA	22 (13.75)	6 (15.00)	0.839
CA50	1 (0.63)	1 (2.50)	0.361
CA125	10 (6.25)	2 (5.00)	1.000
CA242	7 (4.38)	4 (10.00)	0.235
CA724	23 (14.38)	4 (10.00)	0.469
CYFRA21-1	10 (6.25)	0 (0)	0.217
NSE	87 (54.38)	16 (40.00)	0.104
Pro-GRP	18 (11.25)	5 (12.50)	0.786
SCC	7 (4.38)	0 (0)	0.349
P53	7 (4.38)	0 (0)	0.349
PGP9.5	8 (5.00)	0 (0)	0.361
SOX2	12 (7.50)	1 (2.50)	0.472
GAGE7	20 (12.50)	0 (0)	0.016
GBU4-5	15 (9.38)	1 (2.50)	0.203
MAGEA1	7 (4.38)	0 (0)	0.349
CAGE	12 (7.50)	0 (0)	0.129
肿瘤标志物联合	119 (74.38)	29 (72.50)	0.809
7 种抗体联合	52 (32.50)	2 (5.00)	<0.001
标志物+抗体联合	131 (81.88)	29 (72.50)	0.185

3.3. 肿瘤标志物和自身抗体联合的检测诊断价值

单项指标总体表现为灵敏度较低。NSE 灵敏度最高(54.38%), CYFRA21-1、SCC 及多项自身抗体特异度较高, 但灵敏度有限。

联合检验中，9 种肿瘤标志物、7 种自身抗体及全部指标的灵敏度分别为 74.38%、32.50%和 81.88%，特异度分别为 27.50%、95.00%和 27.50%。详见表 3。

Table 3. Diagnostic performance of individual and combined detection of tumor markers and autoantibodies
表 3. 肿瘤标志物与自身抗体单项和联合检测的诊断价值

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	诊断符合率
CEA	13.75	85.00	78.57	19.76	28.00
CA50	0.63	97.50	50.00	19.70	20.00
CA125	6.25	95.00	83.33	20.21	24.00
CA242	4.38	90.00	63.64	19.05	21.50
CA724	14.38	90.00	85.19	20.81	29.50
CYFRA21-1	6.25	100.00	100.00	21.05	25.00
NSE	54.38	60.00	84.47	24.74	55.50
Pro-GRP	11.25	87.50	78.26	19.77	26.50
SCC	4.38	100.00	100.00	20.73	23.50
P53	4.38	100.00	100.00	20.73	23.50
PGP9.5	5.00	100.00	100.00	20.83	24.00
SOX2	7.50	97.50	92.31	20.86	25.50
GAGE7	12.50	100.00	100.00	22.22	30.00
GBU4-5	9.38	97.50	93.75	21.20	27.00
MAGEA1	4.38	100.00	100.00	20.73	23.50
CAGE	7.50	100.00	100.00	21.28	26.00
肿瘤标志物联合	74.38	27.50	80.41	21.15	65.00
7 种抗体联合	32.50	95.00	96.30	26.03	45.00
标志物 + 抗体联合	81.88	27.50	81.88	27.50	71.00

3.3.1. ROC 曲线分析及 AUC 比较

单项指标 AUC 为 0.456~0.622，GAGE7 最高(0.622, 95% CI 0.535~0.710)。9 种肿瘤标志物、7 种自身抗体及 16 项指标联合模型的 AUC 分别为 0.497、0.657 和 0.660。后两者均高于 9 种肿瘤标志物模型($P = 0.044$ 、 0.002)，而 7 种自身抗体模型与 16 项指标联合模型之间差异无统计学意义($P = 0.934$ ；表 4、表 5 及图 1~3)。

Table 4. ROC analysis results for individual indicators and combined models
表 4. 单项指标及联合模型的 ROC 分析结果

指标	AUC	95%CI
CEA	0.468	0.369~0.567
CA50	0.523	0.417~0.630
CA125	0.499	0.393~0.606
CA242	0.456	0.349~0.564

续表

CA724	0.505	0.413~0.598
CYFRA21-1	0.578	0.482~0.674
NSE	0.583	0.484~0.683
Pro-GRP	0.569	0.463~0.676
SCC	0.474	0.376~0.571
P53	0.492	0.395~0.589
PGP9.5	0.557	0.474~0.641
SOX2	0.486	0.394~0.578
GAGE7	0.622	0.535~0.710
GBU4-5	0.524	0.425~0.623
MAGEA1	0.603	0.519~0.688
CAGE	0.591	0.521~0.661
9 种肿瘤标志物联合模型	0.497	0.399~0.596
7 种自身抗体联合模型	0.657	0.571~0.742
16 项指标联合模型	0.660	0.571~0.749

Table 5. Comparison of the AUCs of the main combined models using DeLong’s test
表 5. 主要联合模型 AUC 的 DeLong 检验比较

模型 1	模型 2	P 值
9 种肿瘤标志物联合模型	7 种自身抗体联合模型	0.044
9 种肿瘤标志物联合模型	16 项指标联合模型	0.002
7 种自身抗体联合模型	16 项指标联合模型	0.934

3.3.2. 决策曲线分析

各模型净获益随阈值变化。7 种自身抗体模型和 16 项指标模型仅在部分阈值区间显示潜在获益，未持续优于“全部干预”或“均不干预”策略。鉴于本研究为肺癌比例较高的手术队列，DCA 仅作探索性解释。见图 4。

3.4. 肿瘤标志物及自身抗体在不同肿瘤直径组中的阳性率比较

与≤3 cm 组相比，>3 cm 组 CA125、CYFRA21-1、SCC 和 CAGE 阳性率较高(P = 0.011、0.001、0.001、0.027)，7 种自身抗体联合阳性率亦较高(57.69% vs 27.61%, P = 0.003)。见表 6。

3.5. 肿瘤标志物及自身抗体在有无淋巴结转移组中阳性率的比较

淋巴结阳性组 CEA、CA125、CYFRA21-1、SCC、SOX2、GAGE7 和 CAGE 阳性率较高(均 P < 0.05)；7 种自身抗体联合阳性率为 60.00% (18/30)，高于淋巴结阴性组的 26.15% (34/130, P < 0.001)。见表 7。

3.6. 不同临床特点肺癌患者中 9 种肿瘤标志物阳性率比较

9 种肿瘤标志物联合阳性率仅在年龄分组中存在差异，≥60 岁组高于<60 岁组(83.15% vs 63.38%, P = 0.004)；其余临床特征差异均无统计学意义。见表 8。

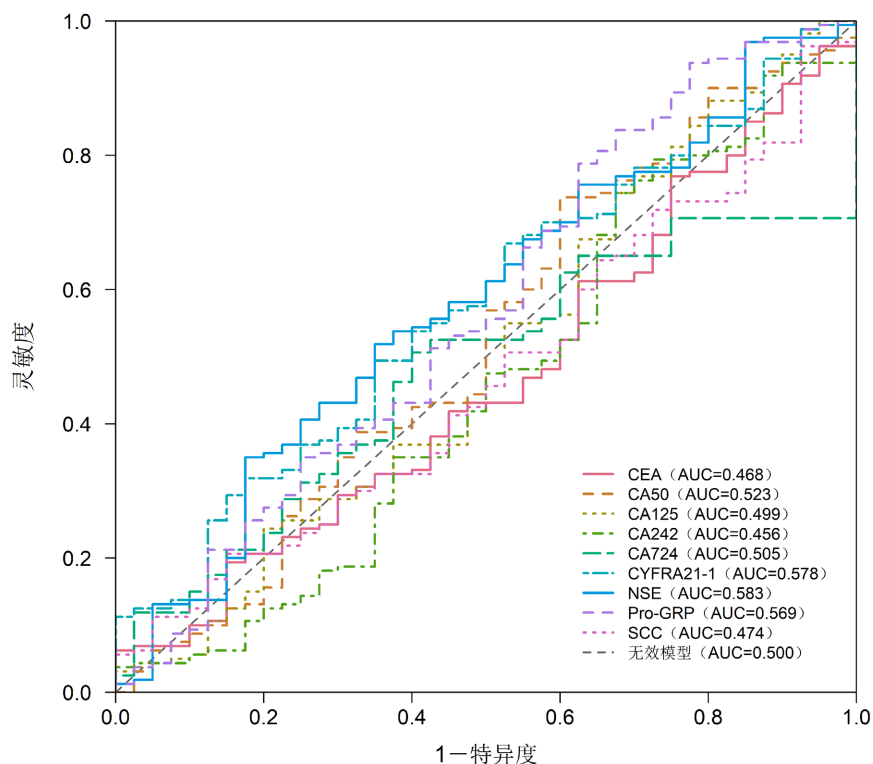


Figure 1. ROC curves of the nine serum tumor markers

图 1. 9 种血清肿瘤标志物的 ROC 曲线

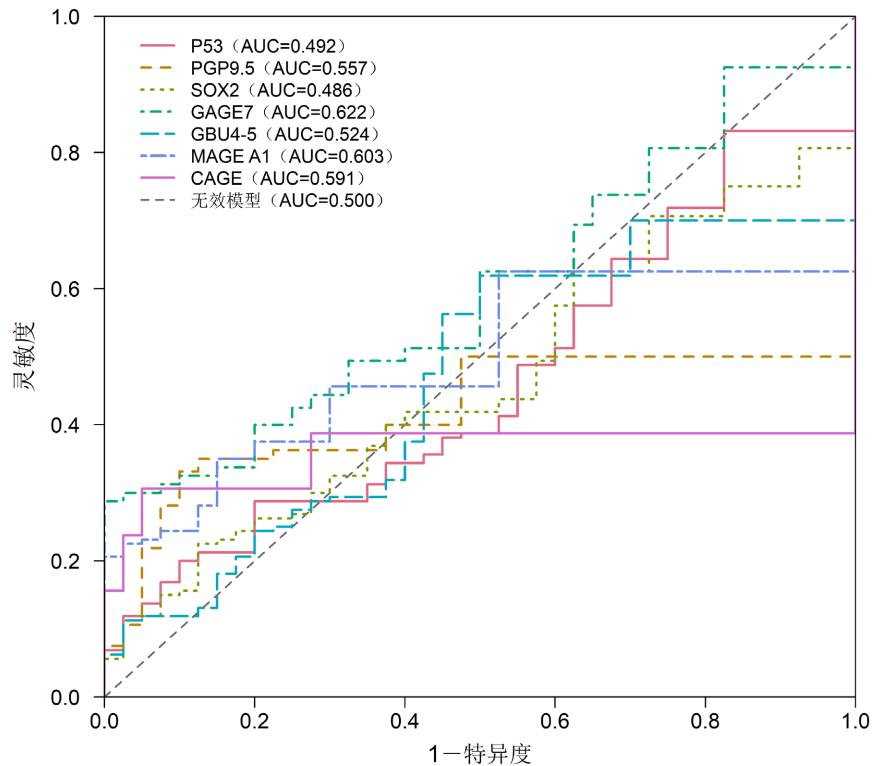


Figure 2. ROC curves of the seven lung cancer-related autoantibodies

图 2. 7 种肺癌相关自身抗体的 ROC 曲线

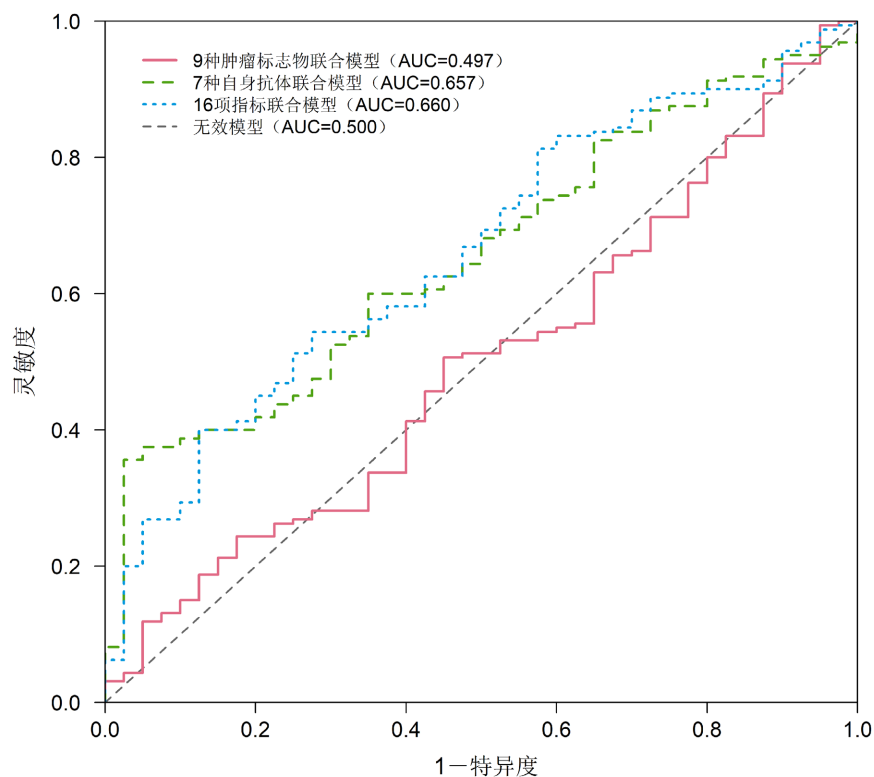


Figure 3. ROC curves of different combined detection models

图 3. 不同联合检测模型的 ROC 曲线

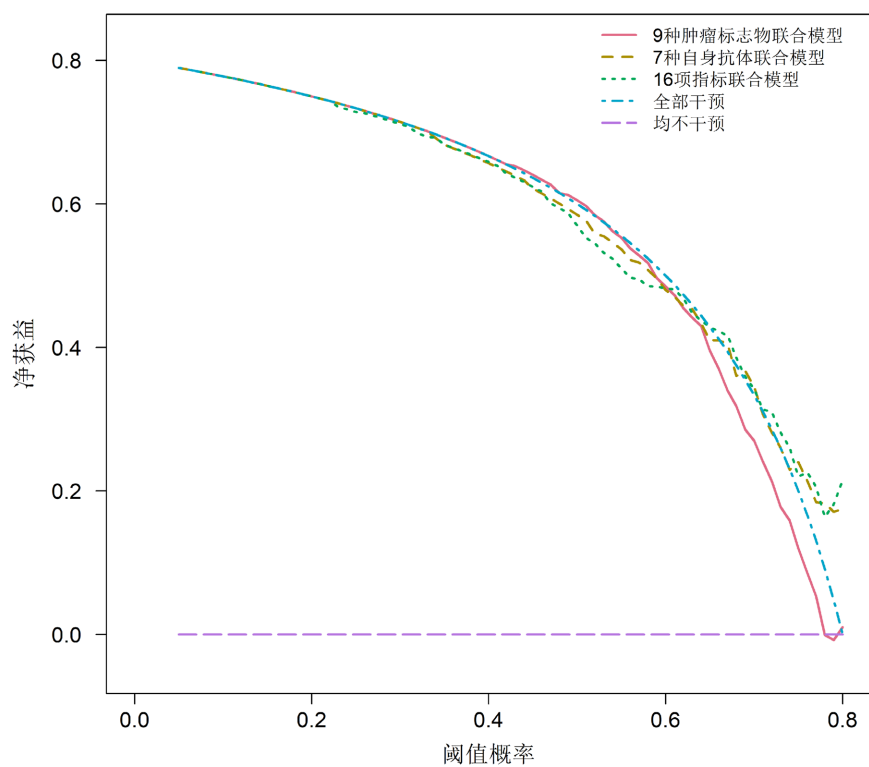


Figure 4. Decision curve analysis of different combined detection models

图 4. 不同联合检测模型的决策曲线分析

Table 6. Comparison of the positive rates of tumor markers and autoantibodies among patients with lung cancer of different tumor diameters**表 6.** 直径不同的肺癌患者中肿瘤标志物及自身抗体阳性率比较

组别	≤3 cm (n = 134)		>3 cm (n = 26)		P
	阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)	
CEA	16	11.94	6	23.08	0.208
CA50	1	0.75	0	0	1.000
CA125	5	3.73	5	19.23	0.011
CA242	5	3.73	2	7.69	0.318
CA724	21	15.67	2	7.69	0.374
CYFRA21-1	4	2.99	6	23.08	0.001
NSE	71	52.99	16	61.54	0.423
Pro-GRP	16	11.94	2	7.69	0.740
SCC	2	1.49	5	19.23	0.001
肿瘤标志物联合检测	96	71.64	23	88.46	0.072
P53	4	2.99	3	11.54	0.086
PGP9.5	7	5.22	1	3.85	1.000
SOX2	8	5.97	4	15.38	0.108
GAGE7	15	11.19	5	19.23	0.327
GBU4-5	11	8.21	4	15.38	0.270
MAGEA1	5	3.73	2	7.69	0.318
CAGE	7	5.22	5	19.23	0.027
自身抗体联合检测	37	27.61	15	57.69	0.003

Table 7. Comparison of the positive rates of tumor markers and autoantibodies in patients with lung cancer with and without lymph node metastasis**表 7.** 有无淋巴结转移的肺癌患者中肿瘤标志物及自身抗体阳性率比较

组别	淋巴结阴性(n = 130)		淋巴结阳性(n = 30)		P
	阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)	
CEA	10	7.69	12	40.00	<0.001
CA50	0	0.00	1	3.33	0.188
CA125	5	3.85	5	16.67	0.021
CA242	6	4.62	1	3.33	1.000
CA724	21	16.15	2	6.67	0.253
CYFRA21-1	5	3.85	5	16.67	0.021
NSE	66	50.77	21	70.00	0.057
Pro-GRP	13	10.00	5	16.67	0.336
SCC	2	1.54	5	16.67	0.003
肿瘤标志物联合检测	93	71.54	26	86.67	0.087

续表

P53	6	4.62	1	3.33	1.000
PGP9.5	5	3.85	3	10.00	0.172
SOX2	6	4.62	6	20.00	0.011
GAGE7	12	9.23	8	26.67	0.027
GBU4-5	10	7.69	5	16.67	0.161
MAGEA1	4	3.08	3	10.00	0.123
CAGE	6	4.62	6	20.00	0.011
自身抗体联合检测	34	26.15	18	60.00	<0.001

Table 8. Comparison of tumor marker positivity rates among patients with lung cancer with different clinical characteristics
表 8. 不同临床特点肺癌患者中肿瘤标志物阳性率比较

临床特点	患者总数(n)	阳性个数(n)	P
性别			0.080
男	89	71 (79.78%)	
女	71	48 (67.61%)	
年龄			0.004
≥60	89	74 (83.15%)	
<60	71	45 (63.38%)	
组织分型			0.163
腺癌	130	93 (71.54%)	
原位腺癌	24	15 (62.50%)	
微浸润性腺癌	33	24 (72.73%)	
浸润性腺癌	64	48 (75.00%)	
粘液腺癌	9	6 (66.67%)	
鳞癌	27	24 (88.89%)	
其他类型癌	3	2 (66.67%)	
结节直径(cm)			0.072
d ≤ 3	134	96 (71.64%)	
d > 3	26	23 (88.46%)	
淋巴结转移			0.087
阴性	130	93 (71.54%)	
阳性	30	26 (86.67%)	
TNM 分期			0.244
0 期 + I期	122	88 (72.13%)	
II期 + III 期	38	31 (81.58%)	
吸烟史			0.737
有	66	50 (75.76%)	
无	94	69 (73.40%)	

注：组织分型比较仅纳入腺癌、鳞癌及其他类型癌三组；腺癌亚型仅作描述性展示，未纳入该 P 值计算。

3.7. 不同临床特征肺癌患者中 7 种自身抗体联合检测阳性率比较

7 种自身抗体联合阳性率在不同结节直径、淋巴结转移状态及 TNM 分期患者间存在差异($P = 0.003$ 、 <0.001 、 0.001)，在性别、年龄、组织类型和吸烟史分组中差异无统计学意义。见表 9。

Table 9. Comparison of the positive rates of combined detection of seven autoantibodies among patients with lung cancer with different clinical characteristics

表 9. 不同临床特征肺癌患者中 7 种自身抗体联合检测阳性率比较

临床特点	患者总数(n)	阳性个数(n)	P
性别			0.085
男	89	34 (38.22%)	
女	71	18 (25.35%)	
年龄			0.085
≥60	89	34 (38.22%)	
<60	71	18 (25.35%)	
组织分型			0.161
腺癌	130	38 (29.23%)	
原位腺癌	24	4 (16.67%)	
微浸润性腺癌	33	5 (15.15%)	
浸润性腺癌	64	26 (40.63%)	
粘液腺癌	9	3 (33.33%)	
鳞癌	27	13 (48.15%)	
其他类型癌	3	1 (33.33%)	
结节直径(cm)			0.003
$d \leq 3$	134	37 (27.61%)	
$d > 3$	26	15 (57.69%)	
淋巴结转移			<0.001
阴性	130	34 (26.15%)	
阳性	30	18 (60.00%)	
TNM 分期			0.001
0 期 + I 期	122	31 (25.41%)	
II 期 + III 期	38	21 (55.26%)	
吸烟史			0.224
有	66	25 (37.88%)	
无	94	27 (28.72%)	

4. 讨论

本研究结果显示，肺癌组与肺部良性疾病组之间肿瘤标志物阳性率差异均无统计学意义。这提示传统肿瘤标志物对良恶性肺结节的鉴别能力有限。其原因可能与早期肺癌肿瘤负荷较低、肿瘤相关抗原释

放不足有关;同时,部分良性肺部疾病或炎症状态也可能导致肿瘤标志物轻度升高,从而降低其特异性[9]。

与传统肿瘤标志物不同,肿瘤相关自身抗体是机体免疫系统对肿瘤相关抗原产生的体液免疫反应[10]。理论上,自身抗体可在肿瘤发生早期即被检测到,且在血清中相对稳定,因此被认为具有早期肺癌筛查和辅助诊断潜力[11]。本研究结果显示,单项自身抗体中 GAGE7 阳性率在肺癌组显著高于肺部良性疾病组(12.50% vs 0.00%, $P = 0.016$),其余 6 种自身抗体阳性率差异均无统计学意义。上述结果提示,单项自身抗体虽然在一定程度上反映肺癌相关免疫应答,但总体敏感性较低,在本研究人群中,单项自身抗体的独立鉴别价值有限。这与既往研究中单项自身抗体多表现为低敏感性、高特异性的特点基本一致[12]-[15]。

本研究中,9 种肿瘤标志物联合检测阳性率在肺癌组和肺部良性疾病组分别为 74.38% 和 72.50%,差异无统计学意义。相比之下,7 种自身抗体联合检测阳性率在肺癌组为 32.50%,显著高于肺部良性疾病组的 5.00%,差异有统计学意义($P < 0.001$),提示自身抗体联合检测在区分肺癌与肺部良性疾病方面具有一定价值。肿瘤标志物联合自身抗体检测后,肺癌组阳性率升高至 81.88%,但肺部良性疾病组阳性率亦为 72.50%,两组差异无统计学意义,说明该联合方式虽提高了敏感性,但同时降低了鉴别诊断的特异性。

从诊断效能看,肿瘤标志物联合自身抗体检测的灵敏度和诊断符合率最高,但特异度较低;7 种自身抗体联合检测的灵敏度虽不高,但特异度和阳性预测值较高,更适合作为肺癌辅助诊断中的“提示性”指标,而不宜作为单独筛查或确诊依据。需要指出的是,本研究肺癌组占比较高,可能导致阳性预测值偏高而阴性预测值偏低,因此较高的阳性预测值和较低的阴性预测值不能直接外推至常规体检或筛查场景。

本研究各单项指标 AUC 均低于 0.65,9 种肿瘤标志物联合模型、7 种自身抗体联合模型和 16 项指标联合模型的 AUC 分别为 0.497、0.657 和 0.660。DeLong 检验显示,7 种自身抗体模型和 16 项指标联合模型的 AUC 均高于 9 种肿瘤标志物模型,而前两者之间差异无统计学意义。这提示,在本研究样本中,传统肿瘤标志物未能在自身抗体模型基础上显著改善区分能力。需要指出的是,联合模型仅接受内部交叉验证,且 DCA 未显示宽阈值范围内的稳定净获益,因此尚不能作为成熟临床工具。

本研究进一步分析了肿瘤标志物和自身抗体阳性率与肺癌患者临床病理特征的关系。自身抗体方面,CAGE 阳性率及 7 种自身抗体联合检测阳性率在肿瘤直径 $> 3\text{ cm}$ 组较高,既往研究也显示,CEA、CYFRA21-1、SCC、NSE 及 Pro-GRP 等血清指标与肺癌病理类型、转移状态或临床分期存在一定关联;SOX2、GAGE7、CAGE 及 7 种自身抗体联合检测阳性率在淋巴结阳性组较高。上述结果提示,部分自身抗体及其联合检测结果可能与肿瘤进展程度存在一定关联[16]-[19]。

在联合检测与临床特征的关系分析中,7 种自身抗体联合检测阳性率在不同结节直径、淋巴结转移状态及 TNM 分期患者之间差异有统计学意义,而在性别、年龄、组织分型及吸烟史方面差异无统计学意义。该结果提示,相较于传统肿瘤标志物联合检测,7 种自身抗体联合检测可能更能反映肺癌进展程度,但其具体机制和临床应用价值仍需进一步研究验证。

本研究存在以下局限性:第一,本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,且肺部良性疾病组例数较少,可能影响统计效能稳定性。第二,肺癌组与肺部良性疾病组在年龄和结节大小等基线特征方面存在不均衡,且未采用多因素模型充分校正所有潜在混杂因素,因此组间水平差异、阳性率差异及其与临床病理特征的关联均需谨慎解释。第三,本研究纳入对象均为接受手术治疗并获得病理诊断的肺结节患者,研究结论主要适用于手术肺结节人群,不能直接外推至普通体检筛查人群。综上,仍需在更大样本、多中心、前瞻性筛查人群中进一步验证。

5. 结论

本研究显示,传统肿瘤标志物单项及联合检测在肺结节良恶性鉴别中的价值有限;7 种肺癌相关自身

抗体联合检测在肺结节良恶性鉴别中具有较高特异度, 但灵敏度及总体鉴别效能有限, 其在肺结节良恶性鉴别中的辅助价值仍需进一步验证。肿瘤标志物联合自身抗体检测可提高诊断灵敏度, 但尚未显示稳定的临床净获益。现阶段尚不足以将上述检测策略直接推荐为肺结节辅助诊断工具, 其临床价值仍需在更大样本、多中心、前瞻性筛查人群中进一步验证。

伦理声明

因本研究为回顾性研究, 书面知情同意已按机构规定豁免。研究遵循《赫尔辛基宣言》相关原则。

利益冲突

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

数据可得性声明

支持本研究结果的数据可在合理请求下由通信作者提供, 但需遵守所在机构和伦理审批相关限制。

作者贡献声明

奚洋: 设计研究思路, 研究方案可行性调查分析, 数据清洗与分析, 撰写论文, 文献调研与整理、确定研究对象范围、收集数据; 董伟: 提出概念、基本框架及研究方向, 论文质量控制。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [3] National Lung Screening Trial Research Team (2011) Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, **365**, 395-409. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1102873>
- [4] de Koning, H.J., van der Aalst, C.M., de Jong, P.A., Scholten, E.T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M.A., *et al.* (2020) Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*, **382**, 503-513. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911793>
- [5] Chapman, C.J., Murray, A., McElveen, J.E., Sahin, U., Luxemburger, U., Tureci, O., *et al.* (2008) Autoantibodies in Lung Cancer: Possibilities for Early Detection and Subsequent Cure. *Thorax*, **63**, 228-233. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083592>
- [6] Chapman, C.J., Healey, G.F., Murray, A., Boyle, P., Robertson, C., Peek, L.J., *et al.* (2012) EarlyCDT®-Lung Test: Improved Clinical Utility through Additional Autoantibody Assays. *Tumor Biology*, **33**, 1319-1326. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0379-2>
- [7] Ren, S., Zhang, S., Jiang, T., He, Y., Ma, Z., Cai, H., *et al.* (2018) Early Detection of Lung Cancer by Using an Autoantibody Panel in Chinese Population. *OncoImmunology*, **7**, e1384108. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1384108>
- [8] Luo, B., Mao, G., Ma, H. and Chen, S. (2021) The Role of Seven Autoantibodies in Lung Cancer Diagnosis. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 3660-3668. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-835>
- [9] Okamura, K., Takayama, K., Izumi, M., Harada, T., Furuyama, K. and Nakanishi, Y. (2013) Diagnostic Value of CEA and CYFRA 21-1 Tumor Markers in Primary Lung Cancer. *Lung Cancer*, **80**, 45-49. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.01.002>
- [10] Yang, B., Li, X., Ren, T. and Yin, Y. (2019) Autoantibodies as Diagnostic Biomarkers for Lung Cancer: A Systematic Review. *Cell Death Discovery*, **5**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0207-1>
- [11] Dai, L., Tsay, J.J., Li, J., Yie, T., Munger, J.S., Pass, H., *et al.* (2016) Autoantibodies against Tumor-Associated Antigens in the Early Detection of Lung Cancer. *Lung Cancer*, **99**, 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.07.018>
- [12] Wang, J., Shivakumar, S., Barker, K., Tang, Y., Wallstrom, G., Park, J.G., *et al.* (2016) Comparative Study of Autoantibody Responses between Lung Adenocarcinoma and Benign Pulmonary Nodules. *Journal of Thoracic Oncology*, **11**, 334-345. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.011>

-
- [13] Farlow, E.C., Patel, K., Basu, S., Lee, B., Kim, A.W., Coon, J.S., *et al.* (2010) Development of a Multiplexed Tumor-Associated Autoantibody-Based Blood Test for the Detection of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **16**, 3452-3462. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-3192>
- [14] Wang, Y., Jiao, Y., Ding, C. and Sun, W. (2021) The Role of Autoantibody Detection in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1673-1673. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5357>
- [15] Mu, Y., Li, J., Xie, F., Xu, L. and Xu, G. (2022) Efficacy of Autoantibodies Combined with Tumor Markers in the Detection of Lung Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24504. <https://doi.org/10.1002/jcla.24504>
- [16] Jiang, C., Zhao, M., Hou, S., Hu, X., Huang, J., Wang, H., *et al.* (2022) The Indicative Value of Serum Tumor Markers for Metastasis and Stage of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 5064. <https://doi.org/10.3390/cancers14205064>
- [17] Chen, G., Guo, P., Zhao, H., Zhao, D. and Yang, D. (2024) The Clinical Value of Combined Detection of Seven Lung Cancer-Related Autoantibodies in Assisting the Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Biomarkers in Medicine*, **18**, 917-925. <https://doi.org/10.1080/17520363.2024.2404379>
- [18] Hu, K., Gao, L., Zhang, R., Lu, M., Zhou, D., Xie, S., *et al.* (2024) Clinical Application of Serum Seven Tumour-Associated Autoantibodies in Patients with Pulmonary Nodules. *Heliyon*, **10**, e30576. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30576>
- [19] Ma, H., Wu, T., Zhang, Q. and Ding, Q. (2024) The Role of Seven Tumor-Associated Autoantibodies in the Diagnosis, Staging and Treatment Guidance of Lung Cancer. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03060-3>