

• 论 著 •

基于倾向性评分匹配评估肿瘤标志物对不同病理类型肺癌的诊断价值*

田文娟^{1,2}, 刘姗姗^{1,2}, 李步荣^{1Δ}

(1. 西安交通大学第二附属医院医学检验科, 陕西西安 710004; 2. 西安交通大学医学部, 陕西西安 710061)

摘要:目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、非小细胞肺癌相关抗原(CYFRA)、糖类抗原 125(CA125)、胃泌素释放肽前体(PROGRP)对肺癌的诊断价值。**方法** 选择 280 例肺癌患者为肺癌组,包括 144 例肺腺癌、76 例肺鳞癌、60 例肺小细胞癌;另选择 211 例肺部良性疾病患者为良性疾病组。使用倾向性评分匹配(PSM)均衡组间协变量,进一步在肺癌组与良性疾病组、肺鳞癌组与肺腺癌组、肺鳞癌组与肺小细胞癌组、肺腺癌组与肺小细胞癌组比较 5 种指标的诊断价值。**结果** CYFRA 和 PROGRP 有助于区别肺癌组和良性疾病组;CEA 有助于区别肺腺癌和肺鳞癌;PROGRP 和 NSE 能够很好地区别小细胞癌与非小细胞癌。**结论** 在临床中通过对 5 种肿瘤标志物的检测,对肺癌的病理类型有一定的提示作用。

关键词: 肺癌; 病理类型; 肿瘤标志物; 倾向性评分匹配; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.11.010

中图法分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2020)11-1321-05

文献标识码:A

Evaluation of tumor markers in the diagnosis of lung cancer based on propensity score matching*

TIAN Wenjuan^{1,2}, LIU Shanshan^{1,2}, LI Burong^{1Δ}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 2. Department of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), non-small cell lung cancer related antigen (CYFRA), carbohydrate antigen 125 (CA125), and gastrin-releasing peptide precursor (PROGRP) in lung cancer. **Methods** A total of 280 patients with lung cancer were enrolled in the lung cancer group, including 144 patients with adenocarcinoma, 76 patients with squamous cell carcinoma, 60 patients with small cell carcinoma. The other 211 patients with benign lung disease were enrolled in the benign disease group. After using propensity score matching (PSM) to balance intergroup covariates, diagnostic values of the five indicators were further assessed in diagnosis between lung cancer and benign disease, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell carcinoma, adenocarcinoma and small cell carcinoma, respectively. **Results** CYFRA and PROGRP were helpful to distinguish lung cancer and benign disease. CEA was helpful to distinguish adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. PROGRP and NSE were helpful to distinguish small cell carcinoma and non-small cell carcinoma. **Conclusion** The detection of five tumor markers in clinical practice may be helpful to the pathological types of lung cancer.

Key words: lung cancer; pathological type; tumor markers; propensity score matching; diagnostic value

根据 2019 年美国癌症协会的癌症统计数据,肺癌是导致癌症患者死亡的首要原因。在我国 2015 年的癌症统计中显示,肺癌发生率最高且是引起死亡的首要原因^[1]。国际研究显示,肺腺癌发病率超过肺鳞癌^[2]。肺癌的治疗方式与其病理类型密切相关,其中

分子靶向治疗对部分从未吸烟的年轻肺腺癌患者有较好的治疗效果,肺鳞癌患者则受益于手术治疗,小细胞癌患者大多选择化疗^[3]。因此,在临床上,肺癌病理类型的精准诊断能够影响患者预后。

倾向性评分匹配(PSM)在 1983 年由 PROSEN-

* 基金项目:陕西省科技攻关项目(2014K11-01-01-20)。

作者简介:田文娟,女,在读硕士研究生,主要从事临床分子、免疫学方向的研究。Δ 通信作者, E-mail: liburong@163.com。

BAUM 等^[4]首次提出,是一种有助于控制组间混杂因素影响的统计学方法。PSM 通过使用 Logistic 回归模型进行匹配评分,得到倾向性评分值(PS),从对照组中寻找一个或多个与处理组个体 PS 值相同或相近的个体作为配比对象,这种方法在临床研究中被大量应用^[5-7]。

血清肿瘤标志物的检测有助于肺癌的诊断和治疗监测^[8-10]。由于在临床中,肺癌与肺部良性疾病的准确鉴别尤为重要,本研究选择肺部良性疾病患者为对照组,通过 1:1 PSM,较好地控制混杂因素对统计分析结果的影响,从而进一步探讨血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、非小细胞肺癌相关抗原(CYFRA)、糖类抗原 125(CA125)、胃泌素释放肽前体(PROGRP)对不同病理类型肺癌的诊断价值,以及对肺癌与肺部良性疾病的鉴别价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 检测 2018 年 1 月至 2019 年 3 月在西安交通大学第二附属医院呼吸内科和胸外科住院患者的血清肺肿瘤标志物水平,包括 280 例肺癌患者(肺癌组)和 211 例肺部良性疾病患者(良性疾病组),患者匹配前后基线资料见表 1、2。肺癌患者包括 144 例肺腺癌(TNM 分期: I 期 20 例, II 期 34 例, III 期 40 例, IV 期 50 例), 76 例肺鳞癌(TNM 分期: I 期 16 例, II 期 14 例, III 期 20 例, IV 期 26 例), 60 例肺小细胞癌(局限期 21 例, 广泛期 39 例)。肺部良性疾病患者包括 50 例慢性阻塞性肺疾病, 30 例支气管哮喘, 30 例支气管扩张, 40 例肺结核, 61 例细菌性肺炎。患者的确诊信息和其他临床信息均通过查询医院信息系统获得。本研究获西安交通大学第二附属医院伦理委员会批准,并获得纳入研究者知情同意。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 肺癌纳入标准和排除标准 纳入标准:以肺癌为确定诊断和主要诊断,确定诊断的依据为病理活检;临床、病理检查信息完整;患者均为初次就诊;在采集标本前未接受任何治疗;未合并其他恶性肿瘤。排除标准:肺癌为可疑诊断;患者为多次就诊;在采集标本前已接受治疗;合并其他恶性肿瘤;标本为溶血、脂血。

1.2.2 肺部良性疾病纳入标准和排除标准 纳入标准:以良性疾病为确定诊断和主要诊断;临床信息完整;患者均为初次就诊;在采集标本前未接受任何治疗。排除标准:良性疾病为不确定诊断;患者为多次就诊;在采集标本前已接受治疗;标本为溶血、脂血。

1.3 仪器与试剂 仪器为罗氏 Cobas e 602 电化学发光分析仪,所用质控品、标准品和试剂均为罗氏公司提供的原厂配套产品。

1.4 方法 清晨空腹采集入组患者静脉血 4 mL,所用采血管为含有促凝剂的黄色真空采血管,静置 20 min 待血液凝固后分离血清,3 500 r/min 离心,室温

离心 10 min,保证实验室质控在控,按照仪器操作说明书和试剂使用说明书,采用电化学发光法检测肿瘤标志物。若不能及时检测,分离血清于冻存管中 -20 ℃ 保存,最长保存 1 周。CEA、NSE、CYFRA、CA125、PROGRP 参考范围上限分别为 5.0 ng/mL、16.3 ng/mL、3.3 ng/mL、24.0 U/mL、65.0 pg/mL,高于上限为异常结果。

1.5 统计学处理 使用 PSM 进行研究对象匹配,匹配标准为两组按照 $PS \pm 0.02$ 进行 1:1 匹配,使用 SPSS22.0 和 Medcalc 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。计数资料比较采用四格表资料的 χ^2 检验;两独立样本计量资料满足正态性和方差齐性时 ($P > 0.1$),使用两独立样本均数的 t 检验,不满足正态性和方差齐性时,使用 Mann-Whitney U 秩和检验;配对计量资料的差值满足正态分布时 ($P > 0.1$),使用配对 t 检验,不满足正态分布时,使用 Wilcoxon 符号秩和检验。通过 Logistic 回归分析和受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析指标的诊断性能,诊断阈值通过约登指数确定,约登指数 = (灵敏度 + 特异度) - 1,最大值对应的检测值为指标诊断阈值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSM 前基线资料的比较 肺癌组与良性疾病组基线资料比较,性别、吸烟、年龄差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),肺鳞癌组与肺腺癌组基线资料比较,性别、吸烟差异有统计学意义 ($P < 0.05$),肺鳞癌组与肺小细胞癌组基线资料比较,性别、年龄差异有统计学意义 ($P < 0.05$),肺腺癌组与肺小细胞癌组基线资料比较,性别、吸烟差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 匹配前各组基线资料比较

组别	n	性别	吸烟	年龄
		(男/女, n/n)	(有/无, n/n)	[$M(P_{25} \sim P_{75})/\bar{x} \pm s$, 岁]
肺癌组	280	204/76	142/138	62(56~68)
对照组	211	115/96	69/142	58(49~69)
χ^2/Z		17.81	15.93	-2.90
P		0.00	0.00	0.00
肺鳞癌组	76	71/5	52/24	63.64 ± 7.33
肺腺癌组	144	85/59	57/87	62.50(55.25~67.00)
χ^2/Z		28.53	16.55	-1.34
P		0.00	0.00	0.18
肺鳞癌组	76	71/5	52/24	63.64 ± 7.33
肺小细胞癌组	60	48/12	33/27	59.97 ± 8.86
χ^2/Z		5.52	2.58	2.59
P		0.02	0.11	0.01
肺腺癌组	144	85/59	57/87	62.50(55.25~67.00)
肺小细胞癌组	60	48/12	33/27	59.97 ± 8.86
χ^2/Z		8.21	4.08	-1.13
P		0.00	0.04	0.26

2.2 PSM 结果和匹配后的基线资料比较 通过 PSM 两组之间成功匹配的病例对数, 见表 2。匹配后的基线资料进行统计学分析, 各组之间年龄、性别、吸烟差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 PSM 结果(n)

匹配类型	肺癌组与对照组	肺鳞癌组与肺腺癌组	肺鳞癌组与肺小细胞癌组	肺腺癌组与肺小细胞癌组
完全匹配	10	8	5	3
模糊匹配	159	65	41	55
总匹配对数	169	73	46	58

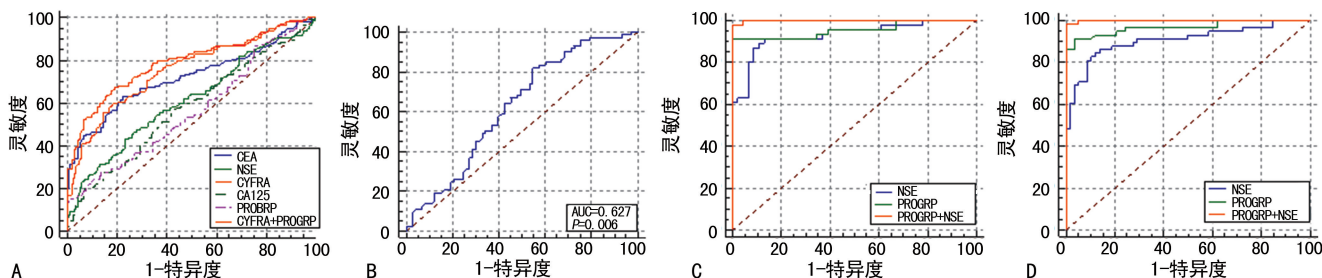
2.3 5 种肿瘤标志物在各匹配组间的统计学分析 肺癌组与对照组相比, 5 种肿瘤标志物差异均有统计学意义($P < 0.05$); 鳞癌组与腺癌组相比, CEA 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且腺癌组高于鳞癌组; 小细胞癌组与鳞癌组或腺癌组比较, 均为 NSE 和 PROGRP 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 各组基线资料比较(匹配后)

组别	n	性别	吸烟	年龄
		(男/女, n/n)	(有/无, n/n)	$[M(P_{25} \sim P_{75})/\bar{x} \pm s, \text{岁}]$
肺癌组	169	107/62	67/102	60(53~67)
对照组	169	102/67	64/105	61(52~69)
χ^2/Z		0.31	0.11	-0.45
P		0.58	0.74	0.65
肺鳞癌组	73	68/5	49/24	63.92 ± 7.30
肺腺癌组	73	68/5	49/24	64.05 ± 8.18
χ^2/Z		0.00	0.00	-0.06
P		1.00	1.00	0.95
肺鳞癌组	46	42/4	31/15	62.24 ± 7.00
肺小细胞癌组	46	44/2	30/16	61.59 ± 8.68
χ^2/Z			0.05	-0.83
P		0.68	0.83	0.41
肺腺癌组	58	45/13	28/30	60.28 ± 9.25
肺小细胞癌组	58	46/12	31/27	60.41 ± 8.67
χ^2/Z		0.05	0.31	-0.90
P		0.82	0.58	0.37

表 4 5 种指标在各匹配组间的统计学分析 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	CEA(ng/mL)	NSE(ng/mL)	CYFRA(ng/mL)	CA125(U/mL)	PROGRP(pg/mL)
肺癌组	3.93(2.11~8.67)	15.97(11.89~24.56)	3.67(2.63~6.74)	22.14(11.61~57.06)	30.20(21.25~45.15)
对照组	2.21(1.48~3.07)	13.64(9.79~17.17)	2.31(1.77~3.04)	16.37(9.78~34.92)	28.20(19.20~37.80)
Z	-7.58	-4.11	-7.67	-2.82	-3.29
P	0.00	0.00	0.000	0.01	0.00
肺鳞癌组	3.00(2.09~5.14)	14.95(10.37~19.36)	4.62(2.78~8.50)	19.18(10.93~38.59)	30.10 ± 11.62
肺腺癌组	4.75(2.30~15.52)	14.78(11.23~18.04)	4.96(2.54~9.55)	21.92(13.01~57.06)	27.10(20.95~35.90)
Z/t	-3.13	-0.73	-0.19	-1.16	0.84
P	0.00	0.47	0.85	0.25	0.40
肺鳞癌组	3.27(2.28~5.37)	14.30(10.26~18.84)	4.44(2.73~8.39)	16.77(9.82~38.47)	29.48 ± 11.18
肺小细胞癌组	4.31(2.37~8.90)	50.49(30.28~105.05)	3.65(2.57~4.95)	29.88(16.74~62.28)	642.10(141.23~2 837.13)
Z/t	-0.83	-1.84	-5.67	-1.431	-1.76
P	0.07	0.00	0.15	0.08	0.00
肺腺癌组	4.13(2.18~17.78)	14.42(12.39~17.54)	3.04(2.15~6.90)	22.51(12.85~69.14)	26.00(20.10~31.85)
肺小细胞癌组	3.18(2.06~7.05)	47.04(27.21~106.58)	3.31(2.50~5.08)	25.20(14.70~62.28)	732.15(133.98~2 272.38)
Z/t	-1.63	-6.41	-1.40	-0.70	-6.56
P	0.10	0.00	0.16	0.48	0.00



注: A 为肺癌组与良性疾组, B 为肺鳞癌组与肺腺癌组, C 为肺鳞癌组与肺小细胞癌组, D 为肺腺癌组与肺小细胞癌组。

图 1 匹配组间具有统计学差异的各指标 ROC 曲线

进一步通过 Logistic 回归分析(使用 Forward: LR 法)和 ROC 曲线分析,对上述有统计学意义的指标进行诊断性能分析。Logistic 回归分析模型显示, CYFREA 和 PROGRP 对鉴别肺癌组与良性疾病组贡献最大,且该模型 Omnibus 检验满足 $P < 0.05$ ($P = 0.000$),说明模型总体有意义,模型拟合优度检验满足 $P > 0.05$ ($P = 0.370$),说明模型拟合优度较高,已有数据被充分利用。5 种指标在匹配组间的 ROC 曲线相关参数结果表明, CYFRA 和 PROGRP 联合有助于区别肺癌与对照组,且优于单项指标的检测,灵敏度为 67.46%,特异度为 81.07%; CEA 有助于区别肺鳞癌与肺腺癌,灵敏度为 45.21%,特异度为 82.19%;与 NSE 相比, PROGRP 能更好地区别肺小细胞癌与非小细胞癌,且两者联合检测,具有更高的灵敏度和特异度;匹配组间差异有统计学意义的各指标 ROC 曲线见图 1。

3 讨论

肿瘤标志物在癌症发生过程中由肿瘤细胞释放到体液,以蛋白质、酶、糖类抗原、激素等形式存在^[11]。研究表明,肿瘤标志物的检测水平不仅受疾病状态的影响,还受患者年龄、性别等基础因素的影响^[12-13]。

CYFRA 又称为细胞角蛋白 19 片段,当细胞发生癌变时,凋亡的肿瘤细胞释放角蛋白,并被蛋白酶水解,导致体内角蛋白片段水平升高^[14-15]。大量的研究表明, CYFRA 与非小细胞肺癌密切相关^[16],并且 CYFRA 与肺鳞癌的关系更密切^[17-18],但在本研究中并未发现 CYFRA 在肺鳞癌组与肺腺癌组间差异有统计学意义,这可能与本文使用 PSM 有关。已有研究表明, CYFRA 与年龄和性别均有关系, CYFRA 水平在男性中偏高,且随年龄增加而升高;同时,肺鳞癌患病人群多为吸烟的老年男性,而肺腺癌的患病人群多为不吸烟较年轻女性,因此,通过患者之间基线资料的匹配,消除了由于基线资料差异而引起的 CYFRA 水平差异。另外,本研究表明,在鉴别肺癌组和良性疾病中, CYFRA 优于其他 4 项指标,有较高的特异度,可达到 81.66%,灵敏度为 59.76%;应用 Logistic 回归分析模型显示,与 PROGRP 联合,诊断肺癌的性能提高,灵敏度为 67.46%,特异度为 81.07%。这与以往部分研究结论不相符^[19-20],在这些研究中 CYFRA 并未达到相似的诊断性能,可能是因为受到年龄和性别这两种混杂因素的干扰。因此,笔者建议对于肿瘤标志物参考范围的确定,应根据年龄、性别等基线资料,确定相应的参考范围,从而提高肿瘤标志物在诊断和鉴别肺癌病理类型及分期中的准确性。

CEA 是一种胚胎性抗原,通常产生于胚胎期,当内胚层分化而来的器官发生癌变时,会大量合成分泌到体液中,是一种广谱的肿瘤标志物^[21]。本研究显

示, CEA 在肺鳞癌组与肺腺癌组间差异有统计学意义,且肺腺癌组高于肺鳞癌组,与目前的研究报道一致^[8],另外, CEA 在辅助鉴别肺鳞癌和肺腺癌患者时,具有较好的特异度,为 82.91%,但灵敏度较低,为 45.21%。对于鉴别两种肺癌病理类型的 CEA 阈值,还需要进一步通过大量的临床数据来确定。

本研究显示,与 NSE 相比, PROGRP 具有更高的灵敏度和特异度,在肺小细胞癌与肺鳞癌的鉴别诊断中,特异度可达到 100.00%,灵敏度为 91.30%;在肺小细胞癌与肺腺癌的鉴别诊断中,特异度可达到 96.55%,灵敏度为 91.38%,这表明在临床中尽管 NSE 不升高,当 PROGRP 水平异常时,应高度怀疑肺小细胞癌。肺鳞癌、肺腺癌、肺大细胞癌及肺结核患者均可出现 NSE 升高,因此,当临床上出现 NSE 水平升高,而 PROGRP 正常时,对肺小细胞癌诊断的提示作用并不显著。

CA125 属于非特异性的肿瘤标志物,在肺结核及肺结核并发胸腔积液患者的血清和胸腔积液中,也可能出现明显的增高,因此,当临床上出现 CA125 增高,患者有肺部疾病表现时,应排除是否由肺结核引起,本研究也表明 CA125 不适合单独用于肺癌的诊断及病理类型的鉴别,可以与其他肿瘤标志物联合,对肺癌的诊断有一定的提示作用。

4 结论

尽管病理诊断是确诊肺癌病理类型的金标准,但在临床上,当患者不适合活检或反复活检未取得阳性标本,又急需选择治疗手段时,肿瘤标志物的检测将对肺癌的病理类型有一定的提示作用。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] LORTET-TIEULENT J, SOERJOMATARAM I, FERLAY J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women[J]. Lung Cancer, 2014, 84(1): 13-22.
- [3] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311.
- [4] ROSENBAUM P R, RUBIN D B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects[J]. Biometrika, 1983, 70(1): 41-55.
- [5] 夏振华, 贾晓灿, 张卫萍, 等. 基于倾向性评分匹配的 HIV 感染者自然进展的影响因素分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(3): 377-381.
- [6] 刘朝, 杨金生, 吴远, 等. 基于倾向性评分匹配法的针刺戒烟随机对照研究与队列研究的疗效比较[J]. 中华中医药

杂志, 2019, 34(1):114-119.

[7] SIK K J, BHUMSUK K, SEOG H D, et al. The Prognostic value of albumin-to-alkaline phosphatase ratio before radical radiotherapy in patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(4):1313-1323.

[8] 肖艳虹, 伊晟, 李曼, 等. 肺癌相关肿瘤标志物检测的应用进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(6):776-779.

[9] 李云峰, 刘贵林, 徐宝静, 等. CT 影像学检查联合肿瘤标志物检测在肺结核合并肺癌中的诊断效能分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(7):789-791.

[10] 薛肖雷, 王小梅. 胸腔镜下肺癌根治术对患者血清肿瘤标志物和肺功能的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(6):731-734.

[11] 雷宇, 赵洪文. 肺癌相关肿瘤标志物的临床价值及研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(2):166-169.

[12] 代雷阳. 常见肿瘤标志物的生物学变异的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.

[13] 席燕, 王月香. 老年人血清肿瘤标志物表达及影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(16):3883-3884.

[14] 杨颖, 夏曙, 何肇晴, 等. 血清 CA125、Cyfra21-1 和 VEGF 水平在非小细胞肺癌患者放疗敏感性评估中的应用价值[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(6):940-943.

[15] 杨颖, 何肇晴, 李婧, 等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值研究[J]. *癌症进展*, 2019, 17(11):1324-1327.

[16] YANG G, XIAO Z, TANG C, et al. Recent advances in biosensor for detection of lung cancer biomarkers[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 141:111416.

[17] 牛安琳, 罗艳容, 刘功成, 等. 6 种肿瘤标志物联合检测在辅助肺癌诊断及分型中的应用价值[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(10):1235-1237.

[18] 何华, 胡诚, 钟田雨, 等. CEA、NSE、CYFRA21-1、ProGRP 联合检测在肺癌诊断中的临床价值[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3):435-437.

[19] 何焕松, 石红, 邵红, 等. CEA 和 CYFRA21-1 双倍界值在肺癌诊断中的应用价值[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(12):14-18.

[20] 田莹莹, 张银铃, 李新, 等. CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测对于肺癌早期诊断的临床价值[J]. *癌症进展*, 2017, 15(10):1206-1208.

[21] 刘钊, 侯吉学, 石永奎, 等. 血清 CA153、CA125、CEA 和 LMR 联合检测在乳腺癌筛查和诊断中的价值[J]. *实用医药杂志*, 2019, 36(6):490-492.

(收稿日期:2019-07-10 修回日期:2019-12-25)

(上接第 1320 页)

microfluidic chip for circulating tumor cells; from enrichment, release to single cell analysis[J]. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 2019, 117(1):27-38.

[2] 李丹, 兰风华. 脱落滋养层细胞在产前诊断中的应用研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(5):597-600.

[3] ZONG C, LU S, CHAPMAN A R, et al. Genome-wide detection of single-nucleotide and copy-number variations of a single human cell[J]. *Science*, 2012, 338(6114):1622-1626.

[4] CROSET V, TREIBER C D, WADDELL S. Cellular diversity in the Drosophila midbrain revealed by single-cell transcriptomics[J]. *Elife*, 2018, 7(1):19.

[5] TANAY A, REGEV A. Scaling single-cell genomics from phenomenology to mechanism [J]. *Nature*, 2017, 541(7637):331-338.

[6] MACOSKO E Z, BASU A, SATIJA R, et al. Highly parallel genome-wide expression profiling of individual cells using nanoliter droplets [J]. *Cell*, 2015, 161(5):1202-1214.

[7] TRAPNELL C. Defining cell types and states with single-cell genomics[J]. *Genome Research*, 2015, 25(10):1491-1498.

[8] PAOLILLO C, MU Z, ROSSI G, et al. Detection of activating estrogen receptor gene (esr1) mutations in single circulating tumor cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20):6086-6093.

[9] JAIN C V, KADAM L, VAN DIJK M, et al. Fetal genome profiling at 5 weeks of gestation after noninvasive isolation of trophoblast cells from the endocervical canal[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(363):363.

[10] HUANG L, MA F, CHAPMAN A, et al. Single-cell whole-genome amplification and sequencing; methodology and applications[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2015, 16(1):79-102.

[11] BAILEY-HYTHOLT C M, SAYEED S, KRAUS M, et al. A Rapid method for label-free enrichment of rare trophoblast cells from cervical samples [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):12115.

[12] LABONTE J M, PACHIADAKI M, FERGUSSON E, et al. Single cell genomics-based analysis of gene content and expression of prophages in a diffuse-flow deep-sea hydrothermal system[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:1262.

[13] LU S, ZONG C, FAN W, et al. Probing meiotic recombination and aneuploidy of single sperm cells by whole-genome sequencing [J]. *Science*, 2012, 338(6114):1627-1630.

[14] LOVETT M. The applications of single-cell genomics [J]. *Human Molr Genet*, 2013, 22:22-26.

[15] LASKEN R S. Single-cell sequencing in its prime[J]. *Nature Biotechnol*, 2013, 31(3):211-212.

(收稿日期:2019-08-03 修回日期:2020-01-08)