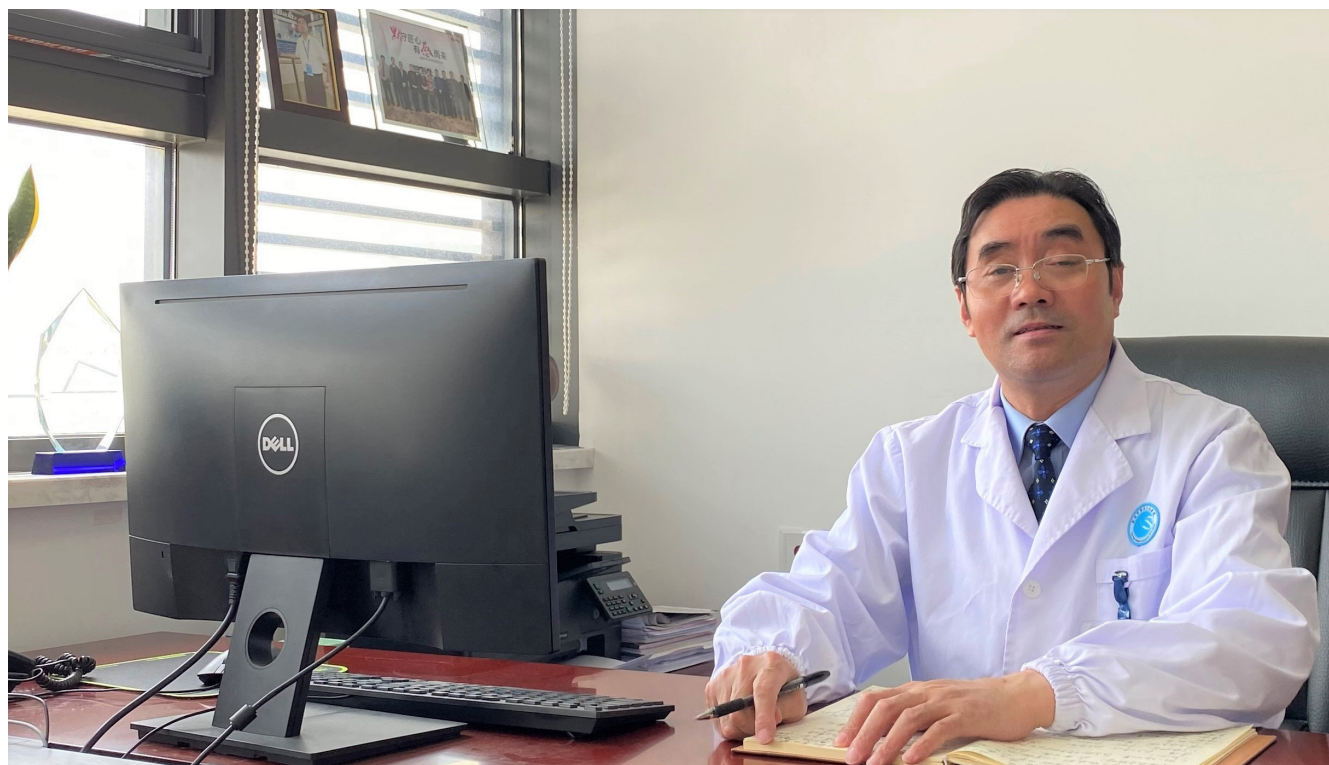


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 7 月 28 日      第 29 卷      第 14 期      (Volume 29 Number 14)**



**14/2021**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 747 m6A甲基化在消化系统恶性肿瘤发生与进展中的作用  
梁锐煌, 朱南星, 侯钦, 吴灵飞
- 758 机械敏感性离子通道蛋白Piezo1在肿瘤研究中新进展  
王咪咪, 崔杰峰

### 基础研究

- 765 水飞蓟素对重症急性胰腺炎大鼠肠道损伤及PI3K/Akt和NF- $\kappa$ B信号通路影响  
哈虹, 哈良, 张庆清

### 临床研究

- 775 HSF1在食管鳞状细胞癌中表达及其与放化疗敏感性的关系  
黄妹, 徐梦婷, 韩明, 王桂良, 陈璇, 文剑波
- 788 Bcl-xL蛋白、LDH、IPF、MMP-9在食管癌术后胸腔感染中的表达及预测脓毒症的效能  
练冬, 金蓓
- 796 自拟脾胃调和汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效: 一项前瞻性随机对照研究  
王瑞华, 王申

### 文献综述

- 804 高脂血症性急性胰腺炎研究进展  
于先强, 李维勤
- 809 去泛素化酶在结直肠癌中的研究进展  
韩柳, 郭婷, 刘德良, 谭玉勇

### 临床实践

- 816 慢性萎缩性胃炎并幽门螺杆菌感染患者吹气定量测定值与G-17、IL-32、sIL-2R水平及胃镜下病理变化的关系  
倪冰颖, 鲍洛文, 黄秋菊, 吴蓓蕾, 李伟
- 825 CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析  
张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天

## 消 息

- 757 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 774 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 787 《世界华人消化杂志》正文要求
- 808 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 824 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

朱传武, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 苏州大学附属传染病医院感染、肝病科. 江苏省肝病临床重点专科、苏州市传染病重点学科、苏州市肝炎重点专科学术带头人. 主要从事各类肝病、感染病的临床、教学和科研工作. 在国家、省、市级肝病和感染病学学会、协会担任一定的学术职务. 兼任JVH、EJGH、世界华人消化杂志、中华医学杂志(英文版)、临床肝胆病杂志等期刊编委或审稿专家. 主持和参与国家、省、市级科研课题20余项, 获得20项省、市级科技奖励, 在国内外学术期刊发表论文130余篇, 其中SCI论文30余篇.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 马玉洁; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 29 Number 14 July 28, 2021

## EDITORIAL

- 747 Role of m6A methylation in occurrence and progression of digestive system malignancies  
*Liang RH, Zhu NX, Hou Q, Wu LF*
- 758 Role of mechanosensitive ion channel Piezo1 in tumors  
*Wang MM, Cui JF*

## BASIC RESEARCH

- 765 Effect of silymarin on intestinal injury and PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B signaling pathways in rats with severe acute pancreatitis  
*Ha H, Ha L, Zhang QQ*

## CLINICAL RESEARCH

- 775 Relationship of expression of heat shock transcription factor 1 with sensitivity to radiotherapy and chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma  
*Huang M, Xu MT, Wang GL, Han M, Chen X, Wen JB*
- 788 Expression of Bcl-xL protein, LDH, IPF, and MMP-9 in thoracic cavity infection after esophageal cancer surgery and their role in predicting sepsis  
*Lian D, Jin B*
- 796 Efficacy of self-made Spleen-Stomach Tiaohe Decoction in treatment of *Helicobacter pylori*-related gastritis: A prospective randomized controlled study  
*Wang RH, Wang S*

## REVIEW

- 804 Progress in research of hyperlipidemic acute pancreatitis  
*Yu XQ, Li WQ*
- 809 Progress in research of deubiquitination enzymes in colorectal cancer  
*Han L, Guo T, Liu DL, Tan YY*

## CLINICAL PRACTICE

- 816 Relationship of delta over baseline with serum levels of gastrin 17, interleukin-32, and soluble interleukin 2 receptor and gastroscopic pathological changes in patients with chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection  
*Ni BY, Bao LW, Huang QJ, Wu BL, Li W*
- 825 Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis  
*Zhang JY, Wu XW, Wang X, Wang R, Liu WT*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 14 July 28, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chuan-Wu Zhu, Chief Physician, Professor, Department of Infectious Diseases, The Affiliated Infectious Diseases Hospital of Soochow University, No.10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*      Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*      English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Yu-Jie Ma*      Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 28, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析

张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天

张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

张竞宇, 医学硕士, 主要从事消化系统肿瘤研究.

**基金项目:** 天津市科委慢性防治科技重大专项项目, No.17ZXMFSY00210.

**作者贡献分布:** 张竞宇与吴小威对此文所作贡献双均等; 此课题由刘文天、王锐设计; 研究过程由张竞宇、吴小威、王绪、王锐操作完成; 数据分析由张竞宇、王绪完成; 本论文写作由张竞宇、吴小威、王锐、刘文天完成.

**通讯作者:** 刘文天, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化内科. [tlui01@tmu.edu.cn](mailto:tlui01@tmu.edu.cn)

**收稿日期:** 2021-03-29

**修回日期:** 2021-04-16

**接受日期:** 2021-06-02

**在线出版日期:** 2021-07-28

## Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis

Jing-Yu Zhang, Xiao-Wei Wu, Xu Wang, Rui Wang, Wen-Tian Liu

Jing-Yu Zhang, Xiao-Wei Wu, Xu Wang, Rui Wang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

**Supported by:** Tianjin Science and Technology Major Project of Chronic Disease Control, No. 17ZXMFSY00210.

**Corresponding author:** Wen-Tian Liu, Professor, Department of Gastroenterology, the General Hospital of Tianjin Medical University, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. [tlui01@tmu.edu.cn](mailto:tlui01@tmu.edu.cn)

**Received:** 2021-03-29

**Revised:** 2021-04-16

**Accepted:** 2021-06-02

**Published online:** 2021-07-28

### Abstract BACKGROUND

In this study, the combination of CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis of colorectal cancer (CRC) was analyzed by Meta-analysis, and the clinical value of combined CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis of CRC was discussed.

### AIM

To investigate whether combined detection of CEA, CA 19-9, and CA242 can improve detection rate and diagnostic value compared to single biomarkers for CRC.

### METHODS

We searched PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database and Sinomed up to October 25, 2019. Diagnostic tests on CEA, CA 19-9, and CA242 used for CRC were included in this Meta-analysis. Two reviewers finished data extraction and quality assessment on the basis of Diagnostic Accuracy Studies 2. By using bivariate regression model, we analyzed the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), diagnostic odds ratio (DOR), area under the curve (AUC), and corresponding 95% credible interval (CI). Meta-regression and subgroup analyses were employed to explore possible source of heterogeneity.

### RESULTS

Eighteen studies (3534 patients) were included. For single biomarkers, the pooled sensitivity of CA 19-9 [0.37(0.32, 0.43)] was lower than that of CEA [0.50 (0.46, 0.55)] and the pooled AUC of CEA [0.73 (0.68, 0.76)] was lower than that of CA 19-9 [0.82 (0.78, 0.85)] and CA242 [0.87 (0.83, 0.89)]. For biomarker combination, the

sensitivity of any two or three biomarkers was greater than that of any single biomarker. For AUC, there was no statistically significant difference between biomarker combinations and single biomarkers but CEA. The result of heterogeneity exploration showed that subject number was the heterogeneity source of CEA and CA 19-9 while cut-off value was the heterogeneity source of CA242.

## CONCLUSION

Combination of CEA, CA 19-9, and CA242 can remarkably improve the diagnostic sensitivity for CRC compared to single biomarkers. There is no discernable differences between biomarker combinations and single biomarkers except CEA in diagnostic value for CRC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** CEA; CA19-9; CA242; Colorectal cancer; Meta-analysis

**Citation:** Zhang JY, Wu XW, Wang X, Wang R, Liu WT. Can combination of CEA, CA 19-9, and CA242 improve diagnostic sensitivity and diagnostic value for colorectal cancer? A Meta-analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(14): 825-834  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/825.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i14.825>

## 摘要

### 背景

通过Meta分析方法对癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9、CA242联合检测用于结直肠癌诊断的研究进行综合分析, 对其在结直肠癌诊断中的临床价值进行探讨。

### 目的

探讨CEA、CA 19-9和CA242平行联检在结直肠癌检出率和诊断价值中的应用。

### 方法

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang database、Sinomed数据库, 检索关于CEA、CA 19-9和CA242用于结直肠癌检测的诊断试验, 检索时限为建库至2019-10-25。两位研究员在QUADAS-2工具的基础上独立完成了数据提取和质量评估。采取双变量回归模型, 得出了合并后的灵敏度( $SEN_{合并}$ )、特异度( $SPE_{合并}$ )、阳性似然比( $PLR_{合并}$ )、阴性似然比( $NLR_{合并}$ )、诊断比值比( $DOR_{合并}$ )、曲线下面积( $AUC_{合并}$ )及相应95%可信区间(CI)。采用Meta回归和亚组分析探讨异质性的可能来源。

### 结果

共计18项研究(3534个病人)纳入本Meta分析。对于单个肿瘤标志物检测, CA 19-9[0.37(0.32, 0.43)]的

$SEN_{合并}$ 低于CEA[0.50(0.46, 0.55)]而CEA[0.73(0.68, 0.76)]的 $AUC_{合并}$ 小于CA 19-9[0.82(0.78, 0.85)]和CA242[0.87(0.83, 0.89)]。肿瘤标志物联合检测结果显示, 任意两个或三个肿瘤标志物的 $SEN_{合并}$ 均高于单个肿瘤标志物。对于 $AUC_{合并}$ , 肿瘤标志物联检和除CEA外的单个肿瘤标志物之间无统计学差异。异质性检验结果显示, 研究规模是CEA和CA 19-9用于单肿瘤标志物检测时异质性可能来源, 而临界值是CA242异质性的可能来源。

## 结论

联合应用CEA、CA 19-9和CA 242可显著提高结直肠癌诊断的灵敏度。除CEA外的单个肿瘤标志物与肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值无明显差异。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 癌胚抗原; CA 19-9; CA242; 结直肠癌; Meta分析

**核心提要:** 既往对联合检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9和CA 242在结直肠癌诊断中的灵敏度和诊断价值有无提升存在争议, 我们采取Meta分析方法得出结论: 联合CEA、CA 19-9和CA 242可显著提高结直肠癌诊断的灵敏度。除CEA外的单个肿瘤标志物与肿瘤标志物联合检测相比诊断价值无明显差异。

**文献来源:** 张竞宇, 吴小威, 王绪, 王锐, 刘文天. CEA、CA 19-9和CA242联合检测能否提高结直肠癌诊断的敏感性和诊断价值: Meta分析. *世界华人消化杂志* 2021; 29(14): 825-834

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i14/825.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i14.825>

## 0 引言

结直肠癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 根据International Agency for Research on Cancer (IRAC)的研究数据, 每年有约180万新发结直肠癌患者和90万结直肠癌相关死亡病例。在所有肿瘤中, 结直肠癌的发病率仅次于肺癌和乳腺癌<sup>[2]</sup>。从结直肠癌的临床前体、腺瘤, 到进展为结直肠癌往往需要数年的时间<sup>[3]</sup>。此外, 早期结直肠癌患者的5年生存率约为90%, 但伴远处转移的晚期结直肠癌患者的5年生存率低于20%<sup>[4]</sup>。因此, 尽早发现、尽早诊断、尽早治疗是改善结直肠癌远期预后的关键措施。在新发临床症状时, 结直肠癌的诊断主要依赖于内镜及活组织检查。但由于内镜手术具有操作复杂、花费较高、侵入性、术后出血、穿孔等并发症的不足, 患者依从性往往较差<sup>[5]</sup>。同时临床症状的出现往往意味着结直肠癌的进展, 因此迫切需要一种早期筛查结直肠癌的方法<sup>[6]</sup>。The National Institutions of Health



Biomarker Definition Work Group将“生物标志物”定义为“在正常生理、病理或治疗干预的药物应答过程中可以客观测量的指标<sup>[7]</sup>”。生物标志物可以先于临床症状出现,这有助于通过测量其存在或浓度变化来实现结直肠癌早期诊断。此外,生物标志物具有方便、经济、有效、无创、易被患者接受等优点<sup>[8]</sup>。肿瘤标志物可以提示肿瘤的存在,但由于其分泌部位的广泛性,单个的肿瘤标志物不能用于鉴别各类肿瘤。在各种肿瘤标志物中,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9、CA242、CA-50是临床上常用的结直肠癌相关肿瘤标志物<sup>[9]</sup>。一项关于蛋白芯片用于12种结直肠癌常用肿瘤标志物检测的研究表明,CEA、CA 19-9、CA242在结直肠癌诊断中显著优于其他肿瘤标志物<sup>[10]</sup>。然而,临床实践证明,单个血清肿瘤标志物的检测不能达到结直肠癌早期诊断的要求<sup>[11,12]</sup>。因此,寻找新的具有良好灵敏度和特异度的肿瘤标志物以及肿瘤标志物的联合检测是肿瘤标志物在结直肠癌早期诊断临床应用中的两个方向。CEA、CA 19-9、CA242在结直肠癌诊断中具备较高的特异度,但灵敏度并不理想,临床中常常采取多种肿瘤标志物的平行联检来提高诊断试验的灵敏度。然而,联合检测CEA、CA 19-9和CA242是否能有效提高结直肠癌的灵敏度和诊断价值仍存在争议。在Chen等<sup>[10]</sup>的研究中,十二种常见的用于结直肠癌诊断的肿瘤标志物中居前的五个(CEA、CA242、CA 19-9、CA125和Fr PSA)之间的任何组合相较于单个标志物均不能提高诊断试验灵敏度。但仲召阳等<sup>[13]</sup>发现联合应用CEA、CA 19-9和CA242可以提高结直肠癌诊断的准确性和灵敏度。因此,本文旨在探讨联合检测CEA、CA 19-9和CA242在结直肠癌诊断中的灵敏度和诊断价值。

## 1 材料和方法

1.1 材料 我们在PRISMA原则基础上完成了Meta分析并于PROSPERO网站进行了注册(CRD4200152574)<sup>[14]</sup>。

1.1.1 纳入与排除标准: 两位研究员根据纳入与排除标准独立完成了文献筛选。两人之间的分歧通过与第三位研究员的协商解决。纳入Meta分析的研究必须符合以下纳入标准: (1)以结直肠癌患者为实验组,健康人或良性疾病患者为对照组的诊断性研究; (2)提供足够的数据计算“2×2”表[真阳性(tp)、假阳性(fp)、真阴性(tn)、假阴性(fn)]; (3)给出与CEA、CA 19-9和CA242用于结直肠癌诊断参考的金标准; (4)研究中明确指出相关肿瘤标志物的临界值。符合以下排除标准的文献予以排除: (1)与CEA、CA 19-9和CA242用于结直肠癌诊断无关的研究; (2)未提供足够的信息获得“2×2”表; (3)未给出诊断试验金标准; (4)未给出肿瘤标志物临界值; (5)综述、信

件、会议论文和Meta分析。

1.1.2 检索策略: 在PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、Wanfang database和Sinomed等数据库进行检索。检索时限为建库至2019-10-25。采用自由词与主题词相结合的方式进行搜索。为了减少文章数量,我们将搜索字段限制为“摘要”和“标题”。英文检索词为“Colorectal Neoplasms”“Colorectal Carcinoma”“Colorectal Cancer”“Carcinoembryonic Antigen”“CA-19-9 Antigen”“CA-242 antigen”。中文检索词为“结直肠癌”“癌胚抗原”“CA 19-9抗原”“CA242抗原”。以Pubmed为例,具体检索策略见补充材料1。

1.2 方法 数据提取与质量评价: 数据从两个方面进行提取: 研究特征,包括作者、发表年份、研究人数等; 肿瘤标志物特征,包括检测方法,临界值和“2×2”表。如果纳入文献涉及到肿瘤标志物的联合检测,我们还提取出联合检测的“2×2”表。对肿瘤标志物联合检测,如果任一肿瘤标志物的检测值大于临界值,则平行联检的结果视为阳性。在QUADAS-2工具的基础上,两位研究员分别就研究的偏倚和适用性进行了评价。偏倚评价包括病例选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况组成; 而适用性由病例选择、待评价试验、金标准三个部分组成。所有模块的评价都分为高风险、低风险和不清楚<sup>[15]</sup>。两位研究员之间的分歧通过与第三位研究员协商解决。

统计学处理 原始数据直接在文中或按研究人数、灵敏度和特异度计算后获取。Higgins  $I^2$ 检验用于评价异质性: (1)0%–40%: 轻度异质性; (2)30%–60%: 中度异质性; (3)50%–90%: 高度异质性; (4)75%–100%: 显著异质性<sup>[16]</sup>。首先使用Meta-disc1.4软件计算阈值效应。得出的 $P<0.05$ 表明异质性来源于阈值效应。否则采用Meta回归和亚组分析来探讨异质性可能来源。使用Stata 15.1进行数据合并,使用双变量回归模型来计算合并后的灵敏度( $SEN_{合并}$ )、特异度( $SPE_{合并}$ )、阳性似然比( $PLR_{合并}$ )、阴性似然比( $NLR_{合并}$ )、诊断比值比( $DOR_{合并}$ )、曲线下面积( $AUC_{合并}$ )及相应95%可信区间(CI)。另外我们也计算了CEA、CA 19-9和CA242联合检测用于诊断结直肠癌的上述指标。通过Deeks漏斗图进行发表偏倚评估<sup>[17]</sup>。 $P<0.05$ 表明存在发表偏倚。采取Z检验定量比较两个观察指标在 $SEN_{合并}$ 、 $SPE_{合并}$ 和 $AUC_{合并}$ 是否有显著性差异<sup>[18]</sup>。

## 2 结果

2.1 文献筛选结果 通过相关数据库检索,初步检索出315篇文章。剔除74篇重复文章后,对241篇文章的标题和



表 1 单个肿瘤标志物检测特征

纳入研究	年份	CEA			CA19-9			CA242		
		检测方法	临界值 (ng/mL)	tp/fp/fn/tn	检测方法	临界值 (U/mL)	tp/fp/fn/tn	检测方法	临界值 (U/mL)	tp/fp/fn/tn
陈文彰等 <sup>[19]</sup>	2007	RIA	15	32/1/30/29	RIA	37	27/0/35/30	RIA	25	32/0/30/30
程金玲 <sup>[20]</sup>	2014	CLIA	5	29/17/31/66	CLIA	37	21/15/39/68	CLIA	20	24/12/36/71
Dong等 <sup>[21]</sup>	2018	ECLI	5	76/10/32/46	ECLI	37	47/4/61/52	ECLI	20	29/3/79/53
何乐等 <sup>[22]</sup>	2016	Protein chip	5	71/2/79/168	Protein chip	35	28/4/122/166	Protein chip	20	36/1/114/169
胡红永等 <sup>[23]</sup>	2010	CLIA	8	41/2/48/48	CLIA	35	40/3/49/47	RIA	25	50/1/39/49
江波等 <sup>[24]</sup>	2006	ELISA	2.4	80/7/70/193	ELISA	27.4	49/15/101/185	ELISA	11	87/22/63/178
荆卫娟等 <sup>[25]</sup>	2015	CLIA	5	45/23/38/67	CLIA	37	34/4/49/86	CLIA	20	33/2/50/88
龙驰等 <sup>[26]</sup>	2012	Protein chip	5	53/6/77/102	Protein chip	35	36/10/94/98	Protein chip	20	40/4/90/104
彭莉等 <sup>[27]</sup>	2006	ECLI	3.4	58/2/34/34	ECLI	37	45/5/47/31	ECLI	20	54/4/38/32
王兵济等 <sup>[28]</sup>	2010	Protein chip	5	79/5/121/95	Protein chip	35	46/4/154/96	Protein chip	20	38/2/162/98
王科学 <sup>[29]</sup>	2016	CLIA	5	67/12/61/174	CLIA	37	60/15/68/171	CLIA	25	72/10/56/176
王堃等 <sup>[30]</sup>	2017	CLIA	7.2	46/4/55/100	CLIA	27	41/4/60/100	CLIA	20	31/3/70/101
张辉等 <sup>[31]</sup>	2017	ECLI	5	37/9/49/77	ECLI	37	23/7/63/79	ECLI	20	21/8/65/78
章万忠等 <sup>[32]</sup>	2007	RIA	5	23/2/7/28	RIA	37	16/0/14/30	RIA	20	23/1/7/29
钟志等 <sup>[33]</sup>	2014	Protein chip	5	26/2/34/28	Protein chip	35	19/3/41/37	Protein chip	20	17/2/43/38
仲召阳等 <sup>[13]</sup>	2007	Protein chip	5	99/8/140/71	Protein chip	35	64/5/175/74	Protein chip	20	61/5/178/74
朱美芹 <sup>[34]</sup>	2016	CLIA	5.093	33/13/28/104	CLIA	37	28/10/33/107	CLIA	15	22/10/39/107
邹超世等 <sup>[35]</sup>	2018	CLIA	5	50/1/52/37	CLIA	27	62/5/40/33	CLIA	25	73/4/29/34

CLIA: 化学发光免疫分析法; ECLI: 电化学发光免疫分析法; ELISA: 酶联免疫法; RIA: 放射免疫法. tp: 真阳性; fp: 假阳性; fn: 真阴性; tn: 假阴性.

表 2 肿瘤标志物联合检测特征

纳入研究	年份	CEA+CA19-9(tp/fp/fn/tn)	CEA+CA242(tp/fp/fn/tn)	CA19-9+CA242(tp/fp/fn/tn)	CEA+CA19-9+CA242(tp/fp/fn/tn)
胡红永等 <sup>[23]</sup>	2010	59/3/30/47	NA	61/4/28/46	76/6/13/44
江波等 <sup>[24]</sup>	2006	109/27/41/173	89/19/61/181	88/23/62/173	110/27/40/173
彭莉等 <sup>[27]</sup>	2006	62/5/30/31	71/7/21/29	64/6/28/30	73/7/19/29
章万忠等 <sup>[32]</sup>	2007	NA	NA	NA	25/4/5/26
钟志等 <sup>[33]</sup>	2014	34/5/26/35	38/4/22/36	32/5/28/35	NA
朱美芹 <sup>[34]</sup>	2016	NA	NA	NA	51/17/10/100
邹超世等 <sup>[35]</sup>	2018	NA	NA	NA	79/4/23/34

tp: 真阳性; fp: 假阳性; fn: 真阴性; tn: 假阴性; NA: 未提及.

摘要进行了仔细的浏览, 排除了其余156篇不相关文章. 结合纳入与排除标准, 仔细阅读其余85篇文章全文. 最终, 因下述原因剔除67篇文章: 31篇未提供相关数据, 24篇与诊断无关, 9篇未提供临界值, 3篇数据重复. 最终, 本Meta分析纳入了18个研究<sup>[13,19-35]</sup>. 筛选流程如图1所示.

2.2 研究的基本特征 所有研究的基本特征见表1. 本Meta分析共纳入1931例结直肠癌患者、385例良性疾病患者和1218例健康人. 在18个研究中有7项研究涉及肿瘤标志物联合检测. 肿瘤标志物联合检测特征见表2.

2.3 纳入研究的偏倚风险评价 结果见表3.

2.4 阈值效应与异质性 CEA、CA 19-9、CA242和

CEA+CA 19-9+CA242的spearman相关系数和P值分别为0.257和0.303、0.116和0.510、0.336和0.173、-0.029和0.957, 提示不存在阈值效应. CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的Higgins I<sup>2</sup>值分别为95%、93%、97%和0. 因此, 我们使用双变量回归模型来计算观察指标.

2.5 观察指标与配对比较 图2是CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的合并灵敏度和特异度的森林图. 图3是CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的SROC曲线.

2.5.1 单个肿瘤标志物分析: CEA、CA 19-9、CA242

表 3 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	偏倚评价				适用性		
	病例选择	待评价试验	金标准	病例流程和进展情况	病例选择	待评价试验	金标准
陈文彰等 <sup>[19]</sup>	高风险	不清楚	不清楚	低风险	高风险	低风险	低风险
程金玲 <sup>[20]</sup>	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
Dong等 <sup>[21]</sup>	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
何乐等 <sup>[22]</sup>	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
胡红永等 <sup>[23]</sup>	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
江波等 <sup>[24]</sup>	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	不清楚	低风险
荆卫娟等 <sup>[25]</sup>	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
龙驰等 <sup>[26]</sup>	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
彭莉等 <sup>[27]</sup>	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
王兵济等 <sup>[28]</sup>	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王科学 <sup>[29]</sup>	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王堃等 <sup>[30]</sup>	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
张辉等 <sup>[31]</sup>	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
章万忠等 <sup>[32]</sup>	高风险	低风险	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
钟志等 <sup>[33]</sup>	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险
仲召阳等 <sup>[13]</sup>	低风险	低风险	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
朱美芹 <sup>[34]</sup>	高风险	不清楚	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险
邹超世等 <sup>[35]</sup>	高风险	不清楚	低风险	高风险	不清楚	低风险	低风险

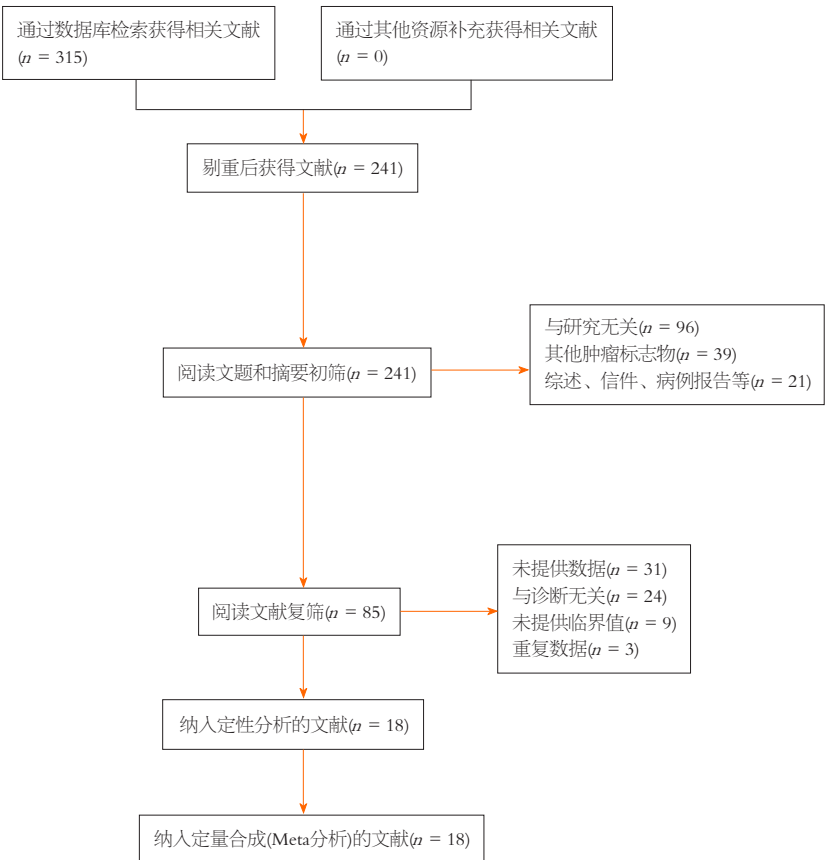


图 1 文献筛选流程.

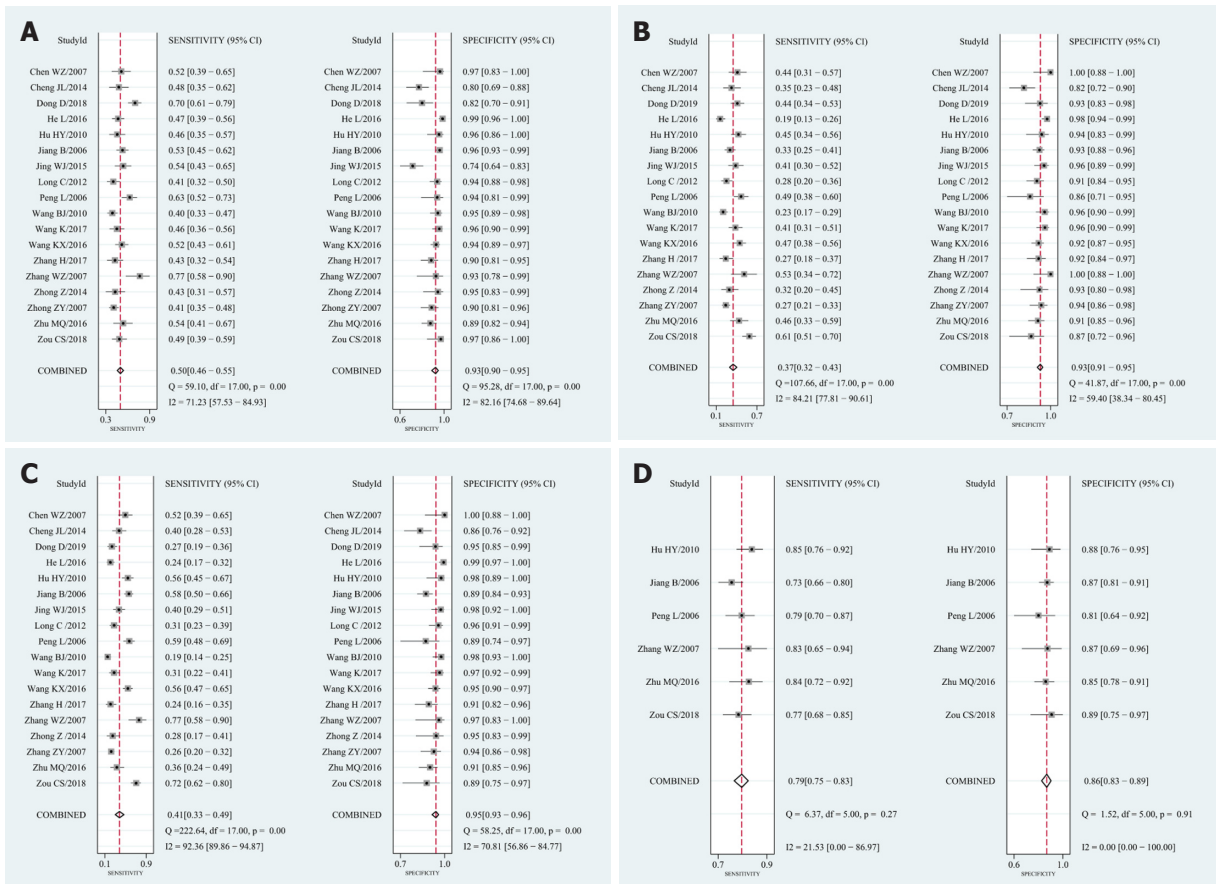


图 2 灵敏度特异度森林图. A: CEA; B: CA 19-9; C: CA242; D: CEA+CA 19-9+CA242. CEA: 癌胚抗原.

的 $SEN_{\text{合并}}$ 、 $SPE_{\text{合并}}$ 、 $PLR_{\text{合并}}$ 、 $NLR_{\text{合并}}$ 、 $DOR_{\text{合并}}$ 、 $AUC_{\text{合并}}$ 及相应95%可信区间(CI)是0.50(0.46,0.55), 0.93(0.90,0.95), 7.3(5.1,10.6), 0.53(0.49,0.58), 14(9,21), 0.73(0.68,0.76), 0.37(0.32,0.43), 0.93(0.91,0.95), 5.4(4.2,7.0), 0.67(0.62,0.73), 8(6,11), 0.82(0.78,0.85); 0.41(0.33,0.49), 0.95(0.93,0.96), 8.0(5.6,11.4), 0.62(0.55,0.71), 13(8,20), 0.87(0.83,0.89). 此外, 我们对单个肿瘤标志物的观察指标进行了两两比较. 结果见补充材料表4.

CA 19-9[0.37(0.32,0.43)]的 $SEN_{\text{合并}}$ 低于CEA [0.50 (0.46,0.55)], CEA [0.73 (0.68,0.76)]的 $AUC_{\text{合并}}$ 小于CA 19-9 [0.82 (0.78,0.85)]和CA242 [0.87 (0.83,0.89)].

**2.5.2 肿瘤标志物联合检测:** CEA+CA 19-9、CEA+CA242、CA 19-9+CA242和CEA+CA 19-9+CA242的观察指标及配对比较结果见补充材料表5. 显然, 在灵敏度方面, 任何两个或三个肿瘤标志物的组合都优于单个肿瘤标志物, 而特异性没有明显下降. 对于 $AUC_{\text{合并}}$ , 肿瘤标志物联检和除CEA以外的单个肿瘤标志物之间的差异无统计学意义.

**2.6 Meta回归与亚组分析** Meta回归和亚组分析结果见补充材料表6、7和8.

对于CEA单独检测, 在所有评估变量中, 研究规模

是异质性的可能来源( $p=0.02$ ). 而对于CA 19-9, 研究规模也是异质性可能来源( $p=0.03$ ).

临界值是CA242的异质性可能来源( $p=0.02$ ).

**2.7 发表偏倚** 发表偏倚漏斗图如图4所示. CEA、CA 19-9、CA242和CEA+CA 19-9+CA242的 $P$ 值分别为0.65、0.13、0.79和0.27, 提示不存在发表偏倚.

### 3 讨论

肿瘤标志物在结直肠癌早期诊断、术后监测、远期预后中具有相当重要的地位. 临床上常见的用于结直肠癌诊断的肿瘤标志物有CEA、CA 19-9、CA242等. CEA作为最常用的结直肠癌肿瘤标志物, 在早期结直肠癌诊断中灵敏度往往偏低. CA 19-9在胰腺癌、胆囊癌的诊断中作为首选肿瘤标志物, 也用于结直肠癌的诊断, 但阳性率较低. CA242增高常见于胰腺癌、直肠癌, 也有研究报道其在结直肠癌诊断中检出率高于CEA<sup>[23,24]</sup>. 但是由于肿瘤标志物广泛的分泌部位, 单个肿瘤标志物检测往往达不到早期诊断要求. 因此, 本文对结直肠癌相关肿瘤标志物联合检测做一Meta分析.

我们的研究结论之一是更多肿瘤标志物的加入有助于提升结直肠癌的检出率. 与相关研究<sup>[23,24,27,33]</sup>结论

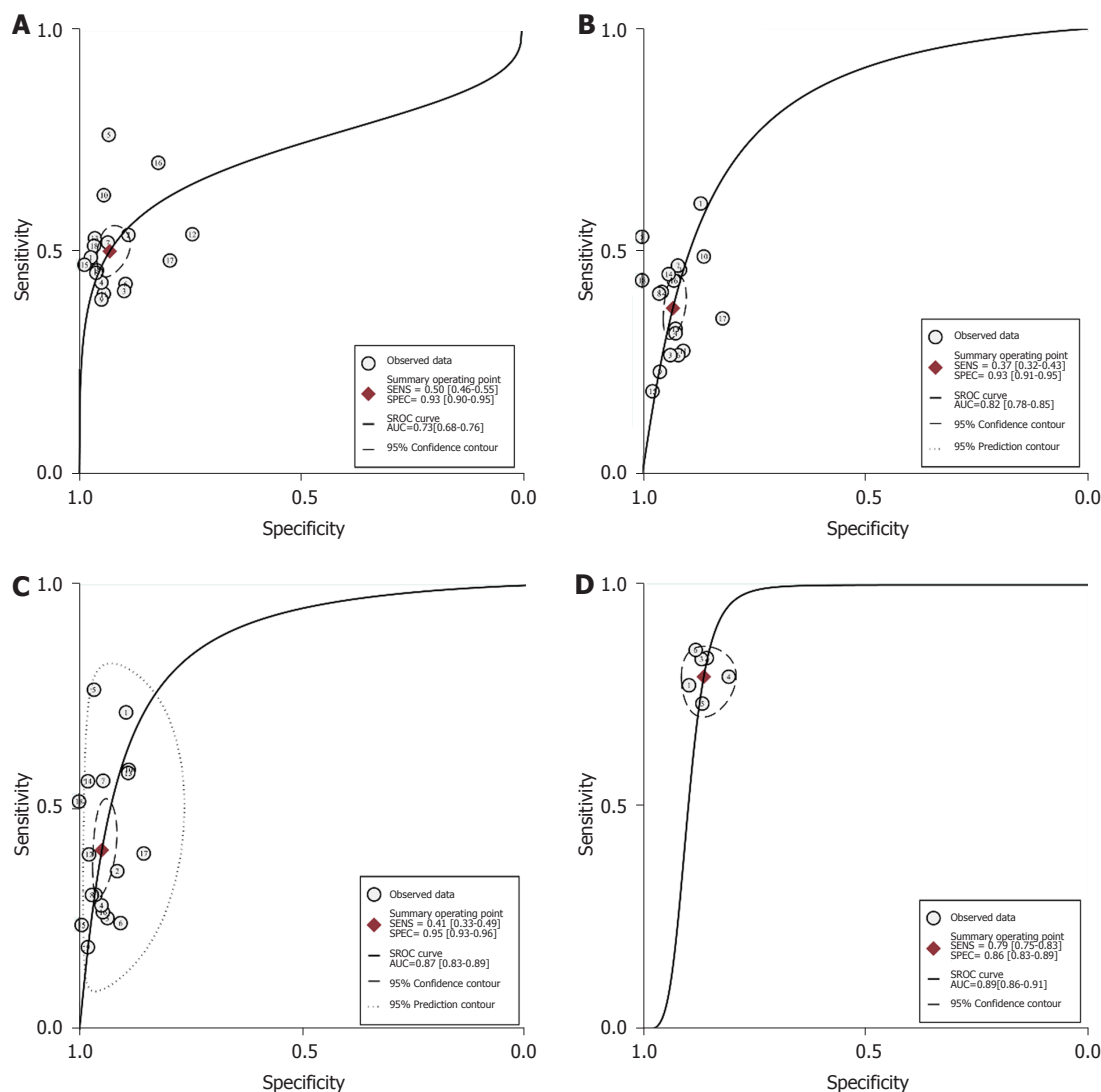


图 3 肿瘤标志物用于结直肠癌诊断的SROC曲线. A: CEA; B: CA 19-9; C: CA242; D: CEA+CA 19-9+CA242. CEA: 癌胚抗原.

相符, CEA、CA 19-9、CA 242中任意两者的组合均可以有效提升检出率. 此外, 我们的研究表明, 肿瘤标志物两两组合之间检出率并无明显差别. 与这一结论相反, 江波<sup>[24]</sup>与彭莉<sup>[27]</sup>等人的研究则显示CEA+CA242的组合在检出率方面优于其他两种组合, 甚至与三项联合检测无明显差异. 这可能是由于CEA及CA242在单项联合检测中灵敏度高于CA 19-9所致. 而我们的研究显示三项联合检测的结直肠癌检出率明显高于任意两项联合检测. 这一争议仍需进一步的临床研究来探索, 以寻求结直肠癌诊断中的肿瘤标志物最佳组合.

在诊断效能方面, 之前程朝等人<sup>[36]</sup>的Meta分析结果显示, CEA、CA 19-9及CA242三项联合检测与CA242单独检测相比明显提升了结直肠癌的诊断效应, 这之前的一些研究<sup>[13,23]</sup>结果相符合. 但该研究存在一些不足之处, 首先, 该研究仅仅比较了CA242单独检测与三项肿瘤标志物联检的诊断效能. 其次, 在两者诊断效能的比

较中并未使用统计学方法进行评价, 结论的得出有待商榷. 我们的研究优势之处在于采用Z检验比较了三个肿瘤标志物单独及其两两或三者组合的诊断效能和灵敏度. 不同于程朝等人的结果, 我们的结果表明, 相较于单个肿瘤标志物, 更多肿瘤标志物的加入并不能提升对结直肠癌的诊断价值. 同时, 肿瘤标志物的加入也意味着更高的检出率和更高昂的花费. 因此, 如何在检出率、诊断价值和成本之间寻求一个合适的平衡点仍是进一步研究的方向.

当然, 在我们的研究中, 异质性的存在是不容忽视的. 对于CEA和CA 19-9, 研究规模是异质性的可能来源. 亚组分析结果显示, 研究人群大于200的亚组检出率低于小于200的亚组. 在未来的研究中, 可能需要增加纳入人群数量, 以减少来自小样本数据的误差, 这同时也是Meta分析的优势所在. 对CA242, 当临界值不等于20 ng/mL时, 具有较高的检出率和诊断价值. 这表明需要更多



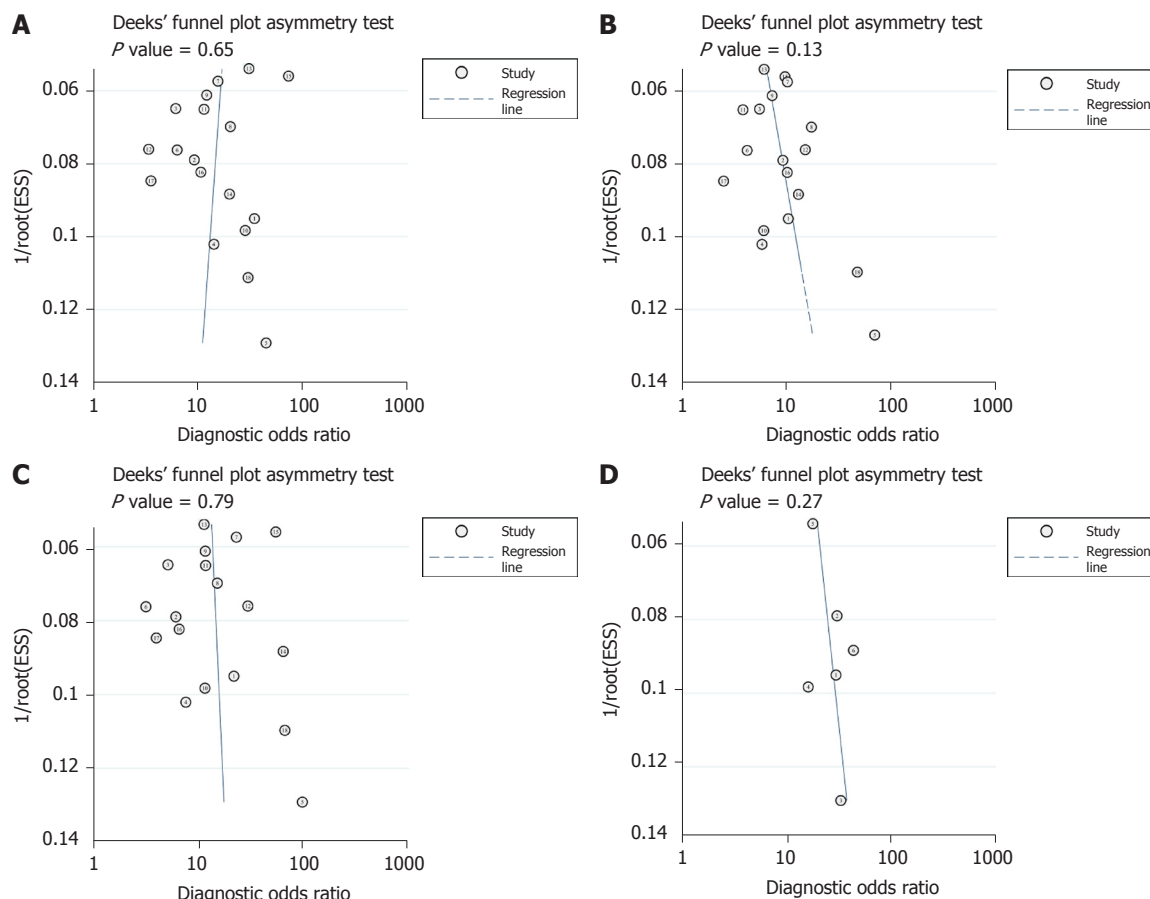


图 4 Deeks'漏斗图. A: CEA; B: CA 19-9; C: CA242; D: CEA+CA 19-9+CA242. CEA: 癌胚抗原.

的研究来确定更准确的临界值.

本Meta分析也有一些局限性. 首先, 纳入研究以病例对照研究为主. 正如表3所示, 一些研究在病例选择有较高的偏倚风险. 此外, 回顾性研究往往存在来自于研究者的选择偏倚, 这是异质性的可能来源之一. 其次, 许多纳入的研究没有提供肿瘤标志物联合检测的相关数据. 如表2所示, 仅有6项研究给出了CEA+CA 19-9+CA242用于结直肠癌联合检测的数据. 它们的 $I^2$ 值为0, 即可以认为它们是同源的. 以上6项研究的肿瘤标志物联合检测的结论是可信的. 然而, 其他研究的缺失数据可能会影响现有的结论. 第三, 单个肿瘤标志物检测的异质性较高. 虽然通过Meta回归发现了异质性的可能来源, 但相关结论的可靠性仍值得进一步研究. 根据上述异质性来源, 在进一步的研究中可以选择一个同源群体进行研究, 但这可能导致选择偏倚. 最后, 在我们的研究中, 大多数人都是亚洲人. 由于发病率和死亡率存在地区差异, 现有结论仍需通过对其他人种的研究加以验证<sup>[37]</sup>.

#### 4 结论

综上所述, 我们的研究采取Meta分析方法对CEA、CA

19-9和CA242在结直肠癌诊断中的临床应用进行了探讨, 并得出以下结论: 与单一肿瘤标志物检测相比, 更多肿瘤标志物的加入能够有效提升结直肠癌的检出率, 但未必能提升结直肠癌诊断价值.

### 文章亮点

#### 实验背景

目前临床上缺乏有效的早期结直肠癌无创筛查手段, 而肿瘤标志物异常在早期结直肠癌的检出中具有一定警示作用. 受限于肿瘤标志物分泌部位的广泛性, 单一肿瘤标志物检测目前难以满足结直肠癌早期诊断的要求, 因此肿瘤标志物联合检测是结直肠癌早期检出的重要手段.

#### 实验动机

临床上采用的结直肠癌肿瘤标志物不尽相同, 用于结直肠癌诊断时的灵敏度与诊断价值亦有所出入, 本研究旨在通过Meta分析方法得出经济有效的肿瘤标志物组合.

#### 实验目标

本文选取了临床上最常用于结直肠癌诊断的肿瘤标志

物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、CA 19-9和CA242, 对于上述肿瘤标志物在结直肠癌诊断中单独及联合检测的灵敏度与诊断价值做一Meta分析, 以期得出更加经济有效的肿瘤标志物组合。

### 实验方法

根据纳入及排除标准最终纳入18项诊断性实验研究, 采用双变量回归模型对上述研究计算得出合并后的灵敏度、特异度及曲线下面积。采取Z检验比较上述指标在肿瘤标志物单独及联合检测中有无显著差异。

### 实验结果

通过Meta分析方法得出: (1)与单一肿瘤标志物检测相比, 更多肿瘤标志物的加入能够有效提升结直肠癌的检出率; (2)与除CEA以外的其余两项肿瘤标志物单独检测相比, 肿瘤标志物联合检测并未有效提升结直肠癌诊断价值。

### 实验结论

与单一肿瘤标志物检测相比, 更多的肿瘤标志物的加入能够有效提升结直肠癌的检出率, 但未必能有效提升结直肠癌诊断价值。

### 展望前景

本文纳入的研究人群以亚洲人为主, 未来尚需通过多中心、大样本的研究来加以验证。

## 5 参考文献

- Zhang A, Sun H, Yan G, Wang P, Han Y, Wang X. Metabolomics in diagnosis and biomarker discovery of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2014; 345: 17-20 [PMID: 24333717 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.11.011]
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; 56: 1585-1589 [PMID: 17591622 DOI: 10.1136/gut.2007.122739]
- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
- Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 111-130 [PMID: 31900466 DOI: 10.1038/s41575-019-0230-y]
- Okugawa Y, Grady WM, Goel A. Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers. *Gastroenterology* 2015; 149: 1204-1225.e12 [PMID: 26216839 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.011]
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual

- framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95 [PMID: 11240971 DOI: 10.1067/mcp.2001.113989]
- Wu L, Qu X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges. *Chem Soc Rev* 2015; 44: 2963-2997 [PMID: 25739971 DOI: 10.1039/c4cs00370e]
- Li Q, Dai W, Li Y, Xu Y, Li X, Cai S. Nomograms for predicting the prognostic value of serological tumor biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Sci Rep* 2017; 7: 46345 [PMID: 28417967 DOI: 10.1038/srep46345]
- Chen C, Chen LQ, Yang GL, Li Y. The application of C12 biochip in the diagnosis and monitoring of colorectal cancer: systematic evaluation and suggestion for improvement. *J Postgrad Med* 2008; 54: 186-190 [PMID: 18626164 DOI: 10.4103/0022-3859.40963]
- Voorzanger-Rousselot N, Garnero P. Biochemical markers in oncology. Part I: molecular basis. Part II: clinical uses. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 230-283 [PMID: 17433551 DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.01.008]
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomäki P, Sturgeon C, Topolcan O. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1348-1360 [PMID: 17512720 DOI: 10.1016/j.ejca.2007.03.021]
- 仲召阳, 王东, 李增鹏, 李梦侠, 戴楠, 曹晓静, 王佳, 关伟. 多肿瘤标志物蛋白质芯片检测系统对结直肠癌诊断的临床意义. *重庆医学* 2007; 23: 2406-2408 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2007.23.026]
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6: e1000100 [PMID: 19621070 DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100]
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536 [PMID: 22007046 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009]
- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD004863 [PMID: 29145693 DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5]
- Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 882-893 [PMID: 16085191 DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.01.016]
- Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, Li CN, Chen LS, Tao Z. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care* 2018; 22: 316 [PMID: 30463590 DOI: 10.1186/s13054-018-2236-1]
- 陈文彰, 董林. 肿瘤标志物联检在诊断胃、结直肠癌中的应用. *放射免疫学杂志* 2007; 3: 220-221
- 程金玲. 联合检测CEA、CA19-9、CA242、CA72-4对直肠癌早期诊断的价值. *中国现代医生* 2014; 52: 46-48
- Dong D, Zhang L, Jia L, Ji W, Wang Z, Ren L, Niu R, Zhou Y. Identification of Serum Periostin as a Potential Diagnostic and Prognostic Marker for Colorectal Cancer. *Clin Lab* 2018; 64: 973-981 [PMID: 29945311 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.171225]
- 何乐, 杨宇馨, 张诗珩, 罗佳, 戴楠, 李梦侠, 单锦露, 王宏毅, 王东. 血清APE1自身抗体在结直肠癌诊断中的价值. *第三军医大学学报* 2016; 38: 1297-1301 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601165]
- 胡红永, 汤建林, 李玉莹, 高柳燕, 唐秀萍. 肿瘤标志物CEA、CA19-9、CA242联检在结直肠癌患者诊断中的应用. *国际放射医学核医学杂志* 2010; 2: 97-99 [DOI: 10.3760/cma.

- j.issn.1673-4114.2010.02.009]
- 24 江波, 赵先文, 韩存芝, 荆洁线. 大肠癌血清CEA、CA19-9和CA242联合检测及其临床意义. 肿瘤研究与临床 2006; 9: 596-598+ 600
- 25 荆卫娟, 任传路, 丁磊, 王海刚, 丁庆莉. 血清TuM2-PK、TSGF与CEA、CA19-9、CA242联合检测在结肠癌诊断中的临床价值. 标记免疫分析与临床 2015; 22: 1121-1124 [DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.11.015]
- 26 龙驰, 胡义德, 曹正怀. 血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测结果在结直肠癌诊断中的价值. 第三军医大学学报 2012; 34: 13-15 [DOI: 10.16016/j.1000-5404.2012.01.025]
- 27 彭莉, 朱传金, 刘玉红, 李春岚. 血清CEA、CA199、CA242联检在大肠癌诊断及随访中的临床应用. 放射免疫学杂志 2006; 3: 239-241
- 28 王兵济, 范彪, 熊斌. 血清多肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在结直肠癌诊断中的价值. 武汉大学学报(医学版) 2010; 31: 83-86 [DOI: 10.14188/j.1671-8852.2010.01.030]
- 29 王科学. 血清CEA、CA199、CA242及CA724联合检测对结直肠癌诊断的临床价值. 中国医师杂志 2016; 18: 422-424 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2016.03.025]
- 30 王堃, 喻晶. 异常凝血酶原(PIVKA-II)对结直肠癌的辅助诊断价值. 中国肿瘤 2017; 26: 152-1555 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A015]
- 31 张辉, 赵莹, 蒋惠莉, 韩梅, 刘成花. 六种血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌患者的诊断治疗价值. 中国综合临床 2017; 33: 834-838 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.100876315.2017.09.014]
- 32 章万忠, 陈智周, 范振符. sTn抗原和CA242、CA19-9及CEA联合检测对胃肠道肿瘤的诊断价值. 标记免疫分析与临床 2007; 4: 207-209 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2007.04.002]
- 33 钟志, 梁欢, 杨桐树, 杨丹, 彭士云. 大肠癌血清中12种肿瘤标志物最优诊断组合的建立及其相关性. 实用肿瘤学杂志 2014; 2: 135-139 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3070.2014.02.008]
- 34 朱美芹. CEA、CA199和CA242联合检测在结直肠肿瘤中的检测意义. 临床医药文献电子杂志 2016; 3: 8299-8300 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2016.42.005]
- 35 邹超世, 林英, 刘康海, 樊少勇, 谭莉萍, 丘丹萍. 多种肿瘤标志物联合检测诊断结直肠癌的临床价值及预后监测研究. 国际检验医学杂志 2018; 39: 2960-2963 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.029]
- 36 程朝, 杨桂英, 杜刚. 联合检测CA242、CA199和CEA对大肠癌诊断价值的Meta分析. 农垦医学 2016; 5: 416-421 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1127.2016.05.009]
- 37 Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, Kuipers EJ. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. Gut 2015; 64: 1637-1649 [PMID: 26041752 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309086]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

