

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 28 日 第 27 卷 第 6 期 (Volume 27 Number 6)



6/2019

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

- 347 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

基础研究

- 352 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

临床研究

- 361 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郝永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煊

- 367 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

- 376 XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

文献综述

- 382 miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

- 389 NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

- 395 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

临床实践

- 402 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

- 408 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

消 息

- 375 《世界华人消化杂志》参考文献要求
381 《世界华人消化杂志》外文字符标准
388 《世界华人消化杂志》正文要求
414 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王宏, 湖南省长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科副主任医师, 副教授, 医学硕士. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家, 湖南省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员, 长沙市医学会普外专业委员会委员, 长沙市医学会内镜学专业委员会青年委员, 浏阳市普外专业委员会委员. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊*Surgical Endoscopy*、*JAMA Surgery*、*Journal of Gastrointestinal Surgery*等杂志上发表专业论文20余篇, 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖四项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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 2019-03-28

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

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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: 010-85381892

传真: 010-85381893

《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.

《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

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

EDITORIAL

- 347 NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Yang C, Cui MH

BASIC RESEARCH

- 352 Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141:

Clinical implications

Chen XL, Su LL

CLINICAL RESEARCH

- 361 Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL

- 367 Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Feng LW, Zhao Y

- 376 Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W

REVIEW

- 382 Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Zhang LQ, Lu N

- 389 Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ

- 395 Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Deng FL, Li L, Huang ZS

CLINICAL PRACTICE

- 402 Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fu FJ, Wang ZH

- 408 Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Vice Professor, Bachelor Degree of Hepatobiliary Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang City People's Hospital, 119 RenMin Road, LiuYang 410300, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date March 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang 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

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: 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
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈铿煌

郜永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈铿煌, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科 河南省郑州市 450000

郜永顺, 教授, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤研究.

基金项目: 爱惜康卓越外科基金, No.320.2710.1847.

作者贡献分布: 主要实验、数据分析及文章起草由王依明完成; 病例选择与临床资料整理由黄晶晶、张云飞、陈鹏、闫西忠、孙建刚、樊晓金、韩记及陈铿煌完成; 课题设计、文章修改及审阅由郜永顺完成.

通讯作者: 郜永顺, 教授, 主任医师, 450000, 河南省郑州市二七区建设东路40号, 郑州大学第一附属医院郑东院区胃肠外科. gaoy@szzu.edu.cn 电话: 0371-66279151

收稿日期: 2018-12-22

修回日期: 2019-02-03

接受日期: 2019-02-26

在线出版日期: 2019-03-28

Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Yong-Shun Gao, Yi-Ming Wang, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Xiao-Jin Fan, Ji Han, Zeng-Lang Chen

Yong-Shun Gao, Yi-Ming Wang, Jing-Jing Huang, Yun-Fei Zhang, Peng Chen, Xi-Zhong Yan, Jian-Gang Sun, Xiao-Jin Fan, Ji Han, Zeng-Lang Chen, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhengdong Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 45000, Henan Province, China

Supported by: Ethicon Excellence Surgery Fund, No.320.2710.1847.

Corresponding author: Yong-Shun Gao, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhengdong Hospital, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 40 Jianshe East Road, Erqi District, Zhengzhou 45000, Henan Province,

China. gaoy@szzu.edu.cn

Received: 2018-12-22

Revised: 2019-02-03

Accepted: 2019-02-26

Published online: 2019-03-28

Abstract BACKGROUND

Carcinoembryonic antigen (CEA), cancer-associated carbohydrate antigen (CA) 19-9, and CA72-4 are three serum tumor markers that are widely used by clinicians for auxiliary diagnosis and assessment of prognosis of gastric cancer, but their clinical significance in advanced gastric cancer with different differentiation degrees is still controversial and requires the support of strong evidence of evidence-based medicine and in-depth study.

AIM

To analyze the differential expression of CEA, CA19-9, and CA72-4 in the serum of patients with different pathological types of advanced gastric cancer.

METHODS

A retrospective analysis was performed of clinical parameters, serum tumor markers, and prognosis data of 111 patients with gastric cancer who were admitted for initial diagnosis and tumor recurrence at Zhengzhou University from January 2013 to October 2017.

RESULTS

The positive rates of CEA, CA19-9, and CA72-4 at the initial diagnosis were significantly higher in the moderately differentiated group than in the poorly differentiated group and the signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma group ($\chi^2 = 6.821$, $P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748$, $P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188$, $P = 0.010$). A

similar trend was observed in case of tumor recurrence ($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$). The differences between the first postoperative test values and the values at tumor recurrence were significantly higher in poorly differentiated cases ($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$).

CONCLUSION

The worse the degree of differentiation, the weaker the expression of serum CEA, CA19-9, and CA72-4, but the positive expression value is higher. These three tumor markers in poorly differentiated adenocarcinoma have lower clinical value in the auxiliary diagnosis and evaluation of tumor recurrence than in moderately differentiated adenocarcinoma.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Stomach neoplasms; Serum tumor markers; Differentiation

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL. Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 361-366
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/361.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.361>

摘要

背景

癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物作为辅助胃癌诊断及评估预后的指标被临床医生广泛应用, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的临床意义是否相同还是目前临床研究中的争议点, 其应用缺乏科学性, 并且能否真实客观的对不同分化程度的胃癌患者做出病情评估仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究。

目的

分析CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物在不同分化程度进展期胃癌患者血清中的表达差异。

方法

回顾性分析2013-01/2017-10间在郑州大学第一附属医院就诊的111例胃癌患者临床病例参数、初诊及肿瘤复发后血清肿瘤标志物以及预后资料。

结果

初诊时CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物的阳性率表现中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 6.821, P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188, P = 0.010$)。肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$)。三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果($\chi^2 = 8.673, P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065, P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563, P = 0.014$)。术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$)。

$= 0.005$; $\chi^2 = 9.188, P = 0.010$)。肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$)。三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果($\chi^2 = 8.673, P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065, P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563, P = 0.014$)。术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$)。

结论

分化程度越差的胃癌其血清CEA、CA19-9及CA72-4表达越弱, 但出现肿瘤标志物阳性时的检验数值较高, 此三种肿瘤标志物对于差分化胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发较中分化腺癌临床价值低。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃肿瘤; 血清肿瘤标志物; 分化程度

核心提要: 本文发现, 癌胚抗原、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在分化程度越差的胃癌中的表达越弱, 但阳性表达时的检验数值较高, 此三种肿瘤标志物对分化差的胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发临床价值低。

邵永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煌. 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 361-366
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/361.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.361>

0 引言

恶性肿瘤是严重危害人民生命健康的重大疾病之一, 是人类的三大死因之一, 全球恶性肿瘤中胃癌发病率为5.7%, 居第五位, 而死亡率为8.2%居第三位^[1]。据全国肿瘤登记中心发布的关于2015年中国癌症统计结果^[2]显示, 我国胃癌发病例数约为67.9万, 其发病例数仅次于肺癌(73.3万)。近年来人们一直在探索希望得到肿瘤出现前或出现早期的特异性客观评价指标。血清肿瘤标记物检测对比其他辅助检查有着简便、低价等诸多优势, 癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物作为辅助胃癌诊断及评估预后的指标被临床医生广泛应用, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度

的进展期胃癌中的临床意义还是目前临床研究中的争议点, 其应用缺乏科学性, 并且能否真实客观的对不同分化程度的胃癌患者做出病情评估仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究. 本研究通过较大样本的回顾性分析, 探讨血清肿瘤标志物CEA、CA19-9及CA72-4三种血清肿瘤标志物对不同分化程度胃癌的早期辅助诊断及预后的评估的临床价值.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-2017年在郑州大学第一附属医院就诊的胃癌患者, 并通过医学伦理委员会审批(审批号: 2018-KY-16). 共111例, 男性82例, 女性29例, 平均年龄59岁. 采用世界卫生组织(WHO)2010年发布的胃癌病理组织学分型对入组病例进行分型, 将入组病例根据分化程度由高到低分为中分化胃癌组(43例)、低分化胃癌组(45例)及印戒细胞癌、黏液腺癌组(23例)三组, 采用2016年美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟联合制订的第八版胃癌TNM标准对入组病例进行分期.

纳入标准: (1)入组患者治疗前均经病理证实为原发性胃癌. (2)所有患者均行标准D2或扩大D2根治手术治疗, 均达R0切除标准, 术后病理均证实为进展期胃癌. (3)所有入组患者术后均临床诊断为肿瘤复发. (随访患者本院或外院的检查结果, 复查增强CT出现淋巴结转移或其他脏器的转移癌结节, 吻合口狭窄伴强化; MRI、PET等其他检查提示肿瘤复发; 腹水检出脱落癌细胞. 有以上检查定义为肿瘤复发.)

排除标准: (1)合并其他对肿瘤标志物有影响的良性疾病: 盆腔炎、内异症、子宫肌瘤、子宫腺肌症等妇科良性疾病; 肝硬化、胆管炎、肝炎、结肠炎、直肠息肉、肺纤维化、畸胎瘤; 乳腺良性疾病、自身免疫性疾病、妊娠、器官功能衰竭等. (2)合并其他系统的肿瘤患者. (3)神经内分泌肿瘤等特殊分型肿瘤患者不作为入组病例.

1.2 方法 取受检者入院时空腹静脉血2-3 mL, 于2 h内分离血清, 4 h内完成检测. 采用电化学发光法(E170, Roche, 瑞士)在我院检验科协助下测定血清肿瘤标志物值. 三种血清肿瘤标志物检测的参考值为: CEA 0-5.0 ng/mL, CA19-9 0-35.0 U/mL及 CA72-4 0-6.9 U/mL.

统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用单因素方差分析, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 非正态分布数据采用Wilcoxon秩和检验, 两两比较采用Bonferroni法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床病理特征与胃癌分化程度的相关性分析 中分

化组、低分化组及印戒、黏液腺癌组的临床病理特征见表1. 性别、年龄、神经侵犯、肿瘤大小、pTNM分期在三组间均无统计学意义(术后首次检测时间定为手术后21 d).

2.2 三种血清肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的差异性分析 如表2-4所示: 初诊时三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.821, P = 0.033$; $\chi^2 = 10.748, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.188, P = 0.010$). 肿瘤复发后与初诊时相同, 三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.334, P = 0.026$; $\chi^2 = 10.700, P = 0.005$; $\chi^2 = 9.303, P = 0.010$). CEA、CA19-9及CA72-4的转阳率在三组中表现出与初诊及复发后同样的趋势, 即中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组($\chi^2 = 8.673, P = 0.013$; $\chi^2 = 9.065, P = 0.011$; $\chi^2 = 8.563, P = 0.014$) (注: CA72-4中分化组缺失3例, 低分化组缺失2例, 印戒细胞癌及黏液腺癌组缺失2例).

2.3 三种肿瘤标志物阳性的检测数值在三组间的差异性分析 通过筛选出初诊及复发后此三种肿瘤标志物表达阳性的检测数据并分析得出结果如表5所示. CEA、CA19-9及CA72-4术后首次检查值较肿瘤复发后的差值均表现为在分化差(低分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中更高($F = 4.175, P = 0.022$; $F = 4.167, P = 0.022$; $F = 5.801, P = 0.006$).

3 讨论

CEA、CA19-9及CA72-4是临床中最经常用于胃癌的三个肿瘤标志物, 有研究表明CEA、CA19-9及CA72-4与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、腹膜转移、远处转移相关^[3-5]. 且此三种肿瘤标志物对于评估胃癌患者预后生存状况、预测复发有重要意义, 这三种肿瘤标志物都可能是导致患者存活率下降的危险因素^[6], 术后检测此三种肿瘤标志物尤为重要, 然而有关此三种肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的差异的研究存在较多争议及研究空白, 因此选用此三种肿瘤标志物作为研究对象.

胃癌患者中, 不同研究报道的血清肿瘤标志物的初诊阳性率不同. 先前的研究报道, 血清肿瘤标志物CEA的初诊阳性率在10.6%-57.6%之间, CA19-9在8.7%-50%之间, CA72-4在18.6%-58%之间^[6-9]. CA72-4在三种肿瘤标志物中阳性率最高. 本研究数据中三种肿瘤标志物的总体阳性率均在此范围内.

本研究排除神经内分泌癌等肿瘤标志物阳性率较低的特殊类型肿瘤. 按肿瘤分化程度的高低分为中分化、低分化及印戒细胞癌、黏液腺癌组三组, 因本单位高分化腺癌患者病例数较少, 术后发生复发转移者则更

表 1 临床病例参数与胃癌分化程度的相关性分析 n (%)

变量	中分化($n = 43$)	低分化($n = 45$)	印戒细胞癌、黏液腺癌($n = 23$)	χ^2/P 值	P 值
年龄(岁)				1.141	0.311
Mean \pm SD	63.26 \pm 8.57	58.31 \pm 12.04	63.65 \pm 8.74		
范围	39–79	30–77	37–74		
性别				3.282	0.194
男	35 (81.4)	33 (73.3)	14 (60.9)		
女	8 (18.6)	12 (26.7)	9 (39.1)		
神经侵犯				0.032	0.984
是	3 (8.6)	4 (9.3)	2 (10)		
否	32 (91.4)	39 (90.7)	18 (90)		
肿瘤大小 (cm)				0.212	0.900
< 6	23 (67.6)	25 (62.5)	13 (65.0)		
≥ 6	11 (32.4)	15 (37.5)	7 (35.0)		
pTNM分期				0.595	0.743
II	14 (32.6)	12 (26.7)	8 (34.8)		
III	29 (67.4)	33 (73.3)	15 (65.2)		

表 2 癌胚抗原在不同分化程度胃癌中的差异性分析 n (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	25 (58.1)	18 (48.9)	17 (39.5)	26 (60.5)	10 (43.5)	13 (56.5)
低分化	36 (80.0)	9 (20.0)	29 (63.0)	17 (37.0)	27 (77.1)	8 (22.9)
印戒细胞癌、黏液腺癌	19 (82.6)	4 (17.4)	16 (69.6)	7 (30.4)	15 (78.9)	4 (21.1)
χ^2 值	6.821		7.334		8.673	
P 值	0.033		0.026		0.013	

表 3 癌相关糖类抗原19-9在不同分化程度胃癌中的差异性分析 n (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	20 (46.5)	23 (53.5)	16 (37.2)	27 (62.8)	9 (45.0)	11 (55.0)
低分化	35 (76.1)	11 (23.9)	31 (70.5)	13 (29.5)	28 (82.4)	6 (17.6)
印戒细胞癌、黏液腺癌	18 (78.3)	5 (21.7)	15 (78.3)	8 (34.8)	14 (77.8)	4 (22.2)
χ^2 值	10.748		10.700		9.065	
P 值	0.005		0.005		0.011	

表 4 癌相关糖类抗原72-4在不同分化程度胃癌中的差异性分析 n (%)

分组	初诊时		复发后		转阳率	
	阴性	阳性	阴性	阳性	同阴性	阴转阳
中分化	19 (47.5)	21 (52.5)	14 (35.0)	26 (65.0)	7 (38.9)	11 (61.1)
低分化	33 (76.7)	10 (23.3)	28 (65.1)	15 (34.9)	21 (77.8)	6 (22.2)
印戒细胞癌、黏液腺癌	16 (76.2)	5 (23.8)	14 (66.7)	7 (33.3)	11 (78.6)	3 (21.4)
χ^2 值	9.188		9.303		8.563	
P 值	0.010		0.010		0.014	

表 5 术后首次至复发的差值在各组间的差异性分析

分组	癌胚抗原		癌相关糖类抗原19-9		癌相关糖类抗原72-4	
	<i>n</i>	mean ± SD	<i>n</i>	mean ± SD	<i>n</i>	mean ± SD
中分化	25	89 ± 213	26	163 ± 217	23	71 ± 123
低分化	16	182 ± 154	13	347 ± 315	13	200 ± 181
印戒细胞癌、黏液腺癌	7	359 ± 356	8	404 ± 209	6	258 ± 126
统计值	<i>F</i> = 4.175		<i>F</i> = 4.167		<i>F</i> = 5.801	
<i>P</i> 值	0.022		0.022		0.006	

少, 因此未设置高分化腺癌组。印戒细胞癌与黏液腺癌的区别在于黏液成分在细胞内还是细胞外, 但同属于分化程度极差的一类胃癌。本研究结果表明: 患者初诊时三种血清肿瘤标志物的阳性率为中分化组高于低分化组与印戒细胞癌、黏液腺癌组; 肿瘤复发后也表现出同样的趋势; 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的患者所占百分比为血清肿瘤标志物转阳率, 可反映肿瘤复发后血清肿瘤标志物阳性率较初诊时的升高趋势。而三种血清肿瘤标志物的转阳率也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果。多数研究者认为术前血清CEA在高、中分化组肿瘤显示出了更高的血清CEA阳性率^[4]。少数研究者提出不同甚至完全相反的观点^[10]。对于CA19-9和CA72-4在不同分化程度胃癌中的研究同样存在不同观点。有研究者认为CA19-9和CA72-4的阳性率与肿瘤的分化程度没有明显相关性^[4,11,12]。有关CEA、CA19-9及CA72-4在不同分化程度胃癌中的表达差异性多针对术前血清水平, 而且缺少术后及肿瘤复发后的相关研究, 相对于CEA而言, CA19-9和CA72-4缺乏针对性的研究。本研究通过研究胃癌患者初诊及术后肿瘤复发后的临床资料, 将胃癌按分化程度细化分组, 结果显示初诊、肿瘤复发后三种血清肿瘤标志物阳性率均表现出分化越差的肿瘤其血清肿瘤标志物的阳性率越低。患者初诊至肿瘤复发后三种血清肿瘤标志物阳性率的升高度也表现出同样的相关性。考虑分化差的胃癌细胞因缺乏腺腔样结构而导致对肿瘤标志物的低表达。分化差的胃癌(低分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的血清肿瘤标志物一旦升高, 其检测数值要高于中分化的现象我们认为与脉管内癌栓有关, 分化差的胃癌患者更容易形成脉管内癌栓, 而肿瘤标志物的升高与脉管内癌栓关系密切。更深入解释有待于胃癌分化生物学研究的进一步深入。虽然CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在分化差的胃癌中的表达阳性率较中分化低, 但是阳性表达时的检测数值往往比中分化要高, 当血清肿瘤标志物出现高数值表达或在手术后出现检测数值较前大幅升高时往往提示肿瘤分化程度较差。综上所述, 临床中不考虑组织病理分型而

单纯依靠血清肿瘤标志物的升高与否来辅助诊断胃癌或评估患者预后生存情况及复发转移情况存在相当程度的假阴性率, 特别对于分化差的胃癌患者而言。

文章亮点

实验背景

癌胚抗原(carcinogenic antigen, CEA)、癌相关糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9及CA72-4是临床中最常用于胃癌的辅助诊断及评估预后的三种血清肿瘤标志物, 但此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的表达差异还存在较大分歧, 其对于不同分化程度的胃癌患者的预后评估是否可信度一致仍缺乏有力的循证医学证据和深入研究。

实验动机

通过对本研究单位胃癌患者临床数据的分析, 拟明确CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异, 进而明确其对胃癌患者的辅助诊断意义, 也有利于对患者的预后进行更准确的评估。

实验目标

通过对入组患者数据进行回顾性分析, 希望找出CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在不同分化程度的进展期胃癌中的表达差异, 旨在提高对此三种肿瘤标志物的临床认知, 跟准确的评估患者预后。

实验方法

采用回顾性分析方法, 将入组患者分为中分化腺癌组、低分化腺癌组及印戒细胞癌、黏液腺癌组, 分别分析CEA、CA19-9及CA72-4此三种血清肿瘤标志物在初诊时、肿瘤复发后以及疾病进展过程中的表达差异。

实验结果

经分析发现初诊时CEA、CA19-9及CA72-4等三种血清肿瘤标志物的阳性率表现中分化组高于低分化组与印

戒细胞癌、黏液腺癌组. 肿瘤复发后三种肿瘤标志物的阳性率表现出与初诊时相同的趋势, 三种血清肿瘤标志物初诊时为阴性而肿瘤复发后转为阳性的概率(转阳率)也表现出与初诊及肿瘤复发后相同的结果. 术后首次检验值较肿瘤复发后的差值在CEA、CA19-9及CA72-4中均表现为在分化差(中分化、印戒细胞癌及黏液腺癌)的肿瘤中数值更高.

实验结论

本文通过研究CEA、CA19-9及CA72-4 三种血清肿瘤标志物在不同分化程度胃癌中的表达差异, 得出结论: 分化程度越差的胃癌其血清CEA、CA19-9及CA72-4表达较弱, 但阳性表达时的检测数值较高, 此三种肿瘤标志物对于低分化腺癌、印戒细胞癌及黏液腺癌等分化差的胃癌患者的辅助诊断和评估肿瘤复发较中分化腺癌临床价值低. 不考虑肿瘤分化程度而单纯依靠肿瘤标志物来辅助诊断胃癌及评估患者预后生存缺乏科学性.

展望前景

由于本研究的样本量相对较小, 研究单位单一, 选择病例时间跨度较小, 故研究结果可能存在局限性, 多中心大数据的研究是未来的发展方向, 有关胃癌肿瘤标志物的研究有待于敏感性和特异性更高的肿瘤标志物的发现.

4 参考文献

- 1 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]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

- 3 Dowling KJ, Roberts JA, Kaack MB. P-fimbriated *Escherichia coli* urinary tract infection: a clinical correlation. *South Med J* 1987; 80: 1533-1536 [PMID: 2892272 DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.032]
- 4 Wang Q, Yang Y, Zhang YP, Zou Z, Qian X, Liu B, Wei J. Prognostic value of carbohydrate tumor markers and inflammation-based markers in metastatic or recurrent gastric cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 289 [PMID: 25344872 DOI: 10.1007/s12032-014-0289-9]
- 5 Feng F, Sun L, Liu Z, Liu S, Zheng G, Xu G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 58459-58469 [PMID: 27533455 DOI: 10.18632/oncotarget.11248]
- 6 Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014; 17: 26-33 [PMID: 23572188 DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5]
- 7 Kim JH, Jun KH, Jung H, Park IS, Chin HM. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 863-869 [PMID: 26176088]
- 8 葛少华, 张连海, 王晓红, 邢晓芳, 杜红, 胡颖, 李瑛爱, 贾永宁, 林艺, 范彪, 季加孚. 肿瘤标志物在胃癌患者中的诊断及预后价值. *中华胃肠外科杂志* 2012; 15: 161-164 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.02.017]
- 9 Virgilio E, Proietti A, D'Urso R, Cardelli P, Giarnieri E, Montagnini M, Giovagnoli MR, Mercantini P, Balducci G, Cavallini M. Measuring Intra-gastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients: a Systematic Literature Review on Significance and Reliability. *Anticancer Res* 2017; 37: 2817-2821 [PMID: 28551616 DOI: 10.21873/anticancer.11632]
- 10 Park SH, Ku KB, Chung HY, Yu W. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 16-21 [PMID: 19688060 DOI: 10.4143/crt.2008.40.1.16]
- 11 Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 239-245 [PMID: 21510322]
- 12 Sun Z, Zhang N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 397 [PMID: 25543664 DOI: 10.1186/1477-7819-12-397]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

