

血清学标志物在胃癌诊断中的研究进展

蒲婉秋, 许新才*

新疆医科大学第一附属医院胃肠(肿瘤)外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月25日

摘要

胃癌(GC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率均居于我国恶性肿瘤第三位。目前胃癌诊断的金标准是胃镜与活体组织联合检查, 但其毕竟为侵入性检查, 存在一定痛苦和风险, 患者接受程度较差, 因此胃镜筛查在人群中的大规模开展受到了限制。用于协助诊断胃癌的方法还有PET-CT, 增强CT, 肿瘤相关标志物等检查。但其较高的费用及较为繁琐的检查过程使其并不能广泛应用于临床。血清学检查具有非侵入性、微创性的特点, 在胃癌诊断检测更加方便、经济、安全, 适用于高风险人群筛查, 现将血清学指标在胃癌诊断中的研究进展进行综述。

关键词

胃癌, 血清学标志物, 诊断

Research Progress of Serological Markers in the Diagnosis of Gastric Cancer

Wanqiu Pu, Xincan Xu*

Department of Gastrointestinal (Oncology) Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 25th, 2024

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the common malignant tumors in China, and its incidence and mortality are the third malignant tumors in China. At present, the gold standard for the diagnosis of gastric cancer is the combined examination of gastroscopy and living tissue, but after all, it is an invasive examination, which has certain pain and risk, and the acceptance of patients is poor, so

*通讯作者。

the large-scale development of gastroscopy screening in the population is limited. PET-CT, enhanced CT, tumor related markers and other examinations are also used to assist in the diagnosis of gastric cancer. However, its high cost and cumbersome examination process make it not widely used in clinic. Serological examination has the characteristics of non-invasive and minimally invasive. It is more convenient, economical and safe in the diagnosis and detection of gastric cancer. It is suitable for screening in high-risk population. This paper reviews the research progress of serological indicators in the diagnosis of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Serological Markers, Diagnosis

Copyright © 2024 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

据统计数据显示,胃癌(GC)在世界和中国的发病率和死亡率排名第三[1][2]。目前,胃镜检查 and 胃组织病理学活检是诊断胃癌的金标准,然而,内镜为侵入性操作、操作时间长、过程复杂,存在一定痛苦的风险,也给患者带来了较大的痛苦,患者接受程度较低。同时内镜检查费用较高,且消化内镜医师培训发展相对缓慢,部分内镜中心和医师与国际一流水平比肩,但总体水平参差不齐。据一项2012年对全国消化内镜执业现状普查结果显示:在全国12,383家医院内,有3325家医院开展消化内镜诊疗技术,开展高级内镜诊疗的医院少之又少,可行经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)的医院仅占19.43%,超声内镜(EUS)占7.34%[3]。以上原因限制了胃镜在社区人群中大规模的推广和应用。因此,需要探求方便、经济的生物学标志物用来协助对胃癌的诊断。其中,血清学检查是最容易在人群中推广和最便捷的方法,其对胃癌的筛查和诊断具有重要意义[4]。现从胃特异性生物标志物和不具有器官特异性的肿瘤相关标志物两个方面对胃癌诊断相关的血清学标志物进行综述。

2. 胃特异性标志物

2.1. 胃蛋白酶原

胃蛋白酶原(PGs)是胃蛋白酶的前体,无生物活性,由于其不同的生物学特性,可分为PGI和PGII。在健康人的血清中PGI水平比胃癌患者约高6倍[5]。随着胃体炎症、黏膜破坏和萎缩的加重,主细胞的破坏和萎缩增加,导致PGI分泌减少。而PGII可以在其他腺体中产生,PGII浓度的水平几乎没有变化[6]。当机体内的胃黏膜腺体出现异型增生、肠上皮化生等时,PGII的分泌会增加,从而导致PGI/PGII比值(PGI/PGII ratio, PGR)下降。因此,PGI和PGR的联合测量可以起到胃底腺黏膜的“血清学活检”作用。通过观察其血清测量值的不同,在各胃部疾病中有不同程度的改变,为临床提供可靠的诊断价值[7]。目前普遍认为 $PGI \leq 70 \text{ ng/mL}$, $PGR \leq 3$ 时,其敏感性和特异性较高,可诊断出萎缩性胃炎、肠化生、不典型增生等高危状态。TERASA等[8]的研究显示,PG检测阳性的患者患胃癌的风险明显高于PG检测阴性的患者。朱等[9]通过回顾性分析40例胃癌患者及131例癌前病变患者,发现PGI水平随着疾病严重程度(LGIN、HGIN、EGC和AGC)的降低而降低。且同一组内,幽门螺杆菌阳性患者的PGI和PGII水平高于幽门螺杆菌阴性患者,提示幽门螺杆菌感染可能刺激腺体分泌PGI和PGII。因此,若将PG作为血

清学标志物用于临床监测时, 需要充分考虑到患者感染 HP 的情况[10]。

2.2. 胃泌素 17

由 G 细胞合成和分泌的胃泌素 17 (gastrin-17, G-17)是一种调节胃肠功能的激素。G17 与胃癌细胞的炎症、免疫、侵袭转移密切相关, 在健康人体内表达水平较低。当胃炎、胃癌等病理改变发生时, G17 表达水平显著升高[11]。美国一项基于芬兰男性吸烟者前瞻性队列研究显示, 血清 G17 水平与胃癌, 特别是与胃内、贲门以外部位的胃癌的发生风险显著相关[12]。然而, 在整个胃病的发展过程中, 血清 G17 对 AG 的诊断强度在后期呈下降趋势[13]。Sun 等[14]研究发现, 晚期胃癌癌细胞损伤大量胃泌酸腺体和迷走神经末梢, 减少胃酸分泌, 使血清 G17 水平反馈性明显升高。一项国内研究发现慢性胃炎组、胃增生性病变组、胃早癌组的血清 G-17 水平有进行性升高的趋势, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示血清 G-17 水平不仅可以用来监测胃功能的状态及胃部疾病的风险[15]。G-17 的水平在判断胃癌分期时也可提供一定的参考价值[16]。一些研究发现 G17 表达的升高或降低可以指示胃癌的发生风险[17]。G17 本身并不是胃癌的直接诱导剂, 但能促进部分致癌因子, 激活多种信号转导通路, 发挥抗凋亡、抗炎作用, 诱导胃酸分泌, 从而导致肿瘤发生[18]。

2.3. 胃癌相关抗原 MG7 (MG7-Ag)

MG-7 抗原(MG-7Ag)是一种胃癌特异性抗原, 最初由 FAN 等发现。它在胃癌组织中高表达, 而在正常组织中表达不明显, 并且其水平随着肿瘤的进展呈上升趋势。吴等[19]研究发现 MG7-Ag 在胃癌组中显示过表达, 在胃上皮内瘤变组和慢性胃炎组中表达低或无表达。赵建芳等[20]对 60 例胃癌患者的 MG7-Ag 研究发现, MG7-Ag 水平与胃癌分期以及淋巴结有无转移密切相关。MG7-Ag 是一种敏感、特异的血清生物学标志物, 可反映胃癌的进展、侵袭和转移情况, 具有在高危人群中筛查胃癌患者的潜力。

3. 不具有器官特异性的肿瘤相关标志物

3.1. PLR 和 NLR

近来, 许多研究发现炎症与肿瘤的发展密切相关。部分研究认为可以用中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值来评估多种肿瘤的癌症相关炎症反应[21]。一方面, 急性炎症中的大多数炎症性细胞具有杀灭病原、促进组织修复、阻止肿瘤生长的作用, 并且可通过激活免疫系统进而发挥抑癌的作用; 另一方面, 慢性炎症产生的细胞因子通过诱导基因突变、改变癌基因和抑癌基因表达和转化、抑制细胞凋亡, 诱导血管新生, 造成炎症信号传导通路异常, 并且慢性炎症通过募集多种免疫抑制性细胞(M2-TAMs、MDSC、Treg 等)促进免疫抑制肿瘤微环境(TME)的建立, 促进肿瘤的发生和发展[22]。国外研究发现, 炎症反应标志物中, 中性粒细胞、淋巴细胞和血小板参与了肿瘤微环境的构建[23]。在肿瘤发展的过程中, 中性粒细胞通过分泌 ROS、精氨酸酶和过氧化物酶等分子, 抑制 T 细胞和 NK 细胞功能, 达到促进肿瘤的作用[24], 血小板可以分泌血管内皮生长因子调节肿瘤血管生成促进肿瘤血管生成并稳定血管、提高肿瘤细胞侵袭性, 从而促进肿瘤发展[25]。淋巴细胞通过释放 T 细胞亚群, 包括 CD3+、CD8+等细胞抑制肿瘤发展[26]。一些研究提示了血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)炎症标志物与胃癌关系密切[27]更有研究表明在胃癌早期, NLR 和 PLR 增加比 CEA 和 CA19-9 更为显著[28]。

NLR、PLR 与胃癌相关关系目前无明确结论, 考虑与以下方面相关。1) 中性粒细胞可以通过直接或间接的方式促进肿瘤细胞的迁移和侵袭[29] [30]。2) 活化血小板会释放大量调节肿瘤微环境的因子, 包括促血管生成生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)从而刺激肿瘤生长[31]。

3) 淋巴细胞作为宿主细胞适应性免疫的重要组成部分, 可以通过其细胞毒性作用或其产生的细胞因子来消除新生肿瘤细胞[32]。然而, 在肿瘤微环境中, 淋巴细胞的计数及其激活过程可能受到肿瘤相关中性粒细胞的抑制[33]。淋巴细胞计数和功能下降引起的免疫监测减弱, 与其他促肿瘤炎症因子共同为肿瘤的生长和发展创造了有利条件。以上机制表明, 胃癌患者的血小板计数、中性粒细胞计数、CA72-4 可能高于健康人群, 而淋巴细胞计数低于健康人群。

朱子毓等[27]在研究胃癌患者的预后评估结果发现 PLR、NLR、高水平的患者肿瘤浸润深度、淋巴结转移、肿瘤分期明显高于低水平组, 这提示着随着肿瘤组织的浸润以及肿瘤细胞的侵袭扩散, PLR、NLR 平均水平随之升高。

3.2. CA72-4

CA72-4 是一种细胞表面黏蛋白类的高分子糖蛋白, 在上皮细胞和恶性肿瘤的细胞质内分布较多。在人胚胎组织和胃肠道肿瘤、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤组织有较高的表达水平。它在胃癌中有较高的敏感性和特异性[34]。

CA72-4 是目前诊断胃癌的常用肿瘤标志物之一, 对胃癌具有较高的特异性, 其在阳性病人诊断的敏感性为 33%, 特异性 93% [35]。Byrne 等[36]的研究发现, CA72-4 在区分早期胃癌患者与正常对照组、淋巴结有无转移以及肿瘤浸润深度较 CA19-9 及 CEA 表现更好; 且 Kim [37]等研究结果提示, CA72-4 水平与淋巴结、腹腔及肝转移密切相关。CA72-4 是一个诊断胃癌的可靠标志物, 但是由于单指标敏感度低, 用于早期发现胃癌的价值有限, 需多指标联合检测, 以提高诊断准确性。

3.3. 癌胚抗原

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)是由胆管上皮细胞合成的一种酸性糖蛋白, 其属于非特异性肿瘤抗原, 在多种肿瘤患者都有升高, 但在胃肠道肿瘤中敏感性最高。有研究显示, 在消化系统恶性肿瘤患者中, CEA 的阳性表达率在 50%以上[38]。凤敏华等[39]通过对 217 例胃癌患者及 80 例健康者进行单项监测, 得出血清 CEA 对胃癌诊断的敏感性为 50.6%, 特异性为 82.1%, 与杨莉等[40]研究结果显示相同。高文华[41]及易伟莲等[42]研究均发现: 胃癌患者血清中 CEA 与 TNM 分期、浆膜浸润、肿瘤大小、淋巴结转移有着密切相关, 提示 CEA 在一定程度上可以反应胃癌所处的发展阶段。血清 CEA 监测可作为胃癌诊断及转移预测的指标。但血清 CEA 单独检测对于诊断胃癌特异性不强, 临床上常用于联合检测以增加其诊断的灵敏度及特异性。

3.4. CA19-9

CA19-9 属于低聚糖肿瘤相关抗原, 在患者的血清中, 存在形式主要是糖蛋白复合物, 主要存在于胎儿的胃、肠以及胰等上皮内, 而在成年人的胰、肝以及肺部池中的浓度则比较低。CA19-9 主要用于胰腺癌筛查, 但其在其他肿瘤中也存在高表达, 包括胃癌[43]。杨莉等[40]研究发现, 胃癌患者血清 CA19-9 水平显著升高。蔡等[44]研究发现, 胃癌治疗效果好的患者血清 CA19-9 水平明显降低; 若血清 CA19-9 水平无明显变化或降低后又升高, 往往预示着治疗无效或者复发。目前 CA19-9 的生物作用机制仍无确切定论, 有研究表明它可能参与破坏细胞的粘附和促进肿瘤侵袭和转移; 此外, CA19-9 还可以通过触发活化的 T 细胞凋亡来增强癌变[36]。

4. 总结

胃癌初期患者无特异的症状和体征, 绝大多数患者明确诊断时已处于进展期, 导致预后不佳。目前胃癌诊断的金标准是胃镜与活体组织联合检查, 但其毕竟为侵入性检查, 存在一定痛苦和风险, 患者接

受程度较差, 因此胃镜筛查在人群中的大规模开展受到了限制。而血清肿瘤标记物检验经济、简单、便捷, 对患者伤害较小, 患者接受程度较高, 一些血清标志物比如 PGI、PGII 及 G-17, 对诊断早期胃癌有一定预见性, 但目前所有的血清标志物诊断胃癌的灵敏度和特异度均较低, 还需进一步探索高灵敏度、特异度、更加具有临床应用价值的生物标志物, 以期实现对胃癌患者的早发现、早诊断、早治疗并改善胃癌患者的预后。

参考文献

- [1] Cao, W., Chen, H.-D., Yu, Y.-W., Li, N. and Chen, W.-Q. (2021) Changing Profiles of Cancer Burden Worldwide and in China: A Secondary Analysis of the Global Cancer Statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, **134**, 783-791. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001474>
- [2] Xia, C.F., Dong, X.S., Li, H., Cao, M.M., Sun, D.Q., He, S.Y., Yang, F., Yan, X.X., Zhang, S.L., Li, N. and Chen, W.Q. (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [3] 高野, 冯拥璞, 刘雨, 等. 新时代消化内镜技术培训和内镜医师培养[J]. 中华消化内镜杂志, 2020(1): 3-10.
- [4] 陈玉芳. CEA、CA199、CA724、CA50 联合检测诊断胃癌的临床价值[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(9): 1101-1102. <https://doi.org/10.16096/J.cnki.nmgyxzz.2021.53.09.026>
- [5] 汪畅. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体在萎缩性胃炎和早期胃癌诊断中的价值[D]: [硕士学位论文]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2013.
- [6] 颜卫荣, 林艳, 马玲敏, 等. 血清胃蛋白酶原联合幽门螺杆菌 IgG 抗体检测在胃癌早期诊断中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(11): 1321-1323.
- [7] 郭剑, 刘利平. 血清胃蛋白酶原联合 Ca724 及染色内镜对早期胃癌的诊断意义[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(8): 1319-1322.
- [8] Terasawa, T., Nishida, H., Kato, K., Miyashiro, I., Yoshikawa, T., Takaku, R. and Hamashima, C. (2014) Prediction of Gastric Cancer Development by Serum Pepsinogen Test and *Helicobacter pylori* Seropositivity in Eastern Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e109783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109783>
- [9] Zhu, Y.N., Wang, J., Wang, J., et al. (2023) Application of Serum Gastric Function Markers and Digestive Tumor Indices to the Diagnosis of Early Gastric Cancer and Precancerous Lesions. *Saudi Medical Journal*, **44**, 795-800. <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.8.20230231>
- [10] 孙政, 徐宏涛. 胃蛋白酶原、胃泌素 17 作为血清学标记物对胃癌初步筛查的价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(24): 4202-4205.
- [11] Corona, G., Cannizzaro, R., Miolo, G., Caggiari, L., De Zorzi, M., Repetto, O., Steffan, A. and De Re, V. (2018) Use of Metabolomics as a Complementary Omic Approach to Implement Risk Criteria for First-Degree Relatives of Gastric Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 750. <https://doi.org/10.3390/ijms19030750>
- [12] Murphy, G., Abnet, C.C., Choo-Wosoba, H., Vogtmann, E., Weinstein, S.J., Taylor, P.R., Männistö, S., Albanes, D., Dawsey, S.M., Rehfeld, J.F. and Freedman, N.D. (2017) Serum Gastrin and Cholecystokinin Are Associated with Subsequent Development of Gastric Cancer in a Prospective Cohort of Finnish Smokers. *International Journal of Epidemiology*, **46**, 914-923. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx030>
- [13] Wang, R. and Chen, X.Z. (2020) Prevalence of Atrophic Gastritis in Southwest China and Predictive Strength of Serum Gastrin-17: A Cross-Sectional Study (SIGES). *Scientific Reports*, **10**, Article No. 4523. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61472-7>
- [14] Sun, L.P., Guo, X.L., Zhang, Y., Chen, W., Bai, X.L., Liu, J. and Yuan, Y. (2009) Impact of Pepsinogen C Polymorphism on Individual Susceptibility to Gastric Cancer and Its Precancerous Conditions in a Northeast Chinese Population. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **135**, 1033-1039. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0539-3>
- [15] 李洪. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 在不同胃疾病中的表达[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2020.000062>
- [16] 陈卿奇, 羊文芳, 吴素江, 等. 血清胃蛋白酶原及胃泌素-17 水平与胃癌的相关性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(35): 4938-4941+4944.
- [17] Gašenko, E., Bogdanova, I., Sjomina, O., Aleksandraviča, I., Kiršners, A., Ancāns, G., et al. (2023) Assessing the Utility of Pepsinogens and Gastrin-17 in Gastric Cancer Detection. *European Journal of Cancer Prevention*, **32**, 478-484. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000791>

- [18] Li, Y., Zhao, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, C., Long, N., *et al.* (2021) Gastrin-17 Induces Gastric Cancer Cell Epithelial-Mesenchymal Transition via the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **77**, 93-104. <https://doi.org/10.1007/s13105-020-00780-y>
- [19] Wu, S., Qu, X., Wang, N., Zhang, L., Zhao, X., Wu, Q., Liu, J. and Shi, Y. (2023) MG7-Ag, hTERT, and TFF2 Identified High-Risk Intestinal Metaplasia and Constituted a Prediction Model for Gastric Cancer. *Chinese Medical Journal (England)*, **136**, 610-612. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002518>
- [20] 赵建芳, 石芳. 血清 MG7-Ag 联合 G-17 检测在胃癌诊断中的临床价值[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(12): 1940-1942.
- [21] Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A. and Templeton, A.J. (2017) Neutrophils in Cancer: Prognostic Role and Therapeutic Strategies. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 137. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7>
- [22] Zhao, H., Wu, L., Yan, G., Chen, Y., Zhou, M., Wu, Y. and Li, Y. (2021) Inflammation and Tumor Progression: Signaling Pathways and Targeted Intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 263. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
- [23] Franzolin, G. and Tamagnone, L. (2019) Semaphorin Signaling in Cancer-Associated Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 377. <https://doi.org/10.3390/ijms20020377>
- [24] Zhou, J., Nefedova, Y., Lei, A. and Gabrilovich, D. (2018) Neutrophils and PMN-MDSC: Their Biological Role and Interaction with Stromal Cells. *Seminars in Immunology*, **35**, 19-28. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.004>
- [25] Leblanc, R. and Peyruchaud, O. (2016) Metastasis: New Functional Implications of Platelets and Megakaryocytes. *Blood*, **128**, 24-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-636399>
- [26] Eriksen, A.C., Sørensen, F.B., Lindebjerg, J., Hager, H., dePont Christensen, R., Kjær-Frifeldt, S. and Hansen, T.F. (2018) The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating lymphocytes in Stage II Colon Cancer. A Nationwide Population-Based Study. *Translational Oncology*, **11**, 979-987. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.03.008>
- [27] 朱子毓, 汪亦民, 李凤科, 等. 血小板与淋巴细胞比值和中性粒细胞与淋巴细胞比值对 TNM I 至 III 期胃癌患者的预后评估[J]. 中华消化杂志, 2020(2): 93-98.
- [28] Fang, T., Wang, Y., Yin, X., Zhai, Z., Zhang, Y., Yang, Y., *et al.* (2020) Diagnostic Sensitivity of NLR and PLR in Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article ID: 9146042. <https://doi.org/10.1155/2020/9146042>
- [29] Li, S., Cong, X., Gao, H., Lan, X., Li, Z., Wang, W., Song, S., *et al.* (2019) Tumor-Associated Neutrophils Induce EMT by IL-17a to Promote Migration and Invasion in Gastric Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1003-0>
- [30] Zhang, Y., Hu, Y., Ma, C., Sun, H., Wei, X., Li, M., Wei, W., Zhang, F., Yang, F., Wang, H. and Gu, K. (2020) Diagnostic, Therapeutic Predictive, and Prognostic Value of Neutrophil Extracellular Traps in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 1036. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01036>
- [31] Olsson, A.K. and Cedervall, J. (2018) The Pro-Inflammatory Role of Platelets in Cancer. *Platelets*, **29**, 569-573. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1453059>
- [32] Jiang, Y., Xu, H., Jiang, H., Ding, S. and Zheng, T. (2016) Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio May Associate with Gastric Cancer Presence. *Cancer Biomarkers*, **16**, 523-528. <https://doi.org/10.3233/CBM-160593>
- [33] Müller, I., Munder, M., Kropf, P. and Hänsch, G.M. (2009) Polymorphonuclear Neutrophils and T Lymphocytes: Strange Bedfellows or Brothers in Arms? *Trends in Immunology*, **30**, 522-530. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.07.007>
- [34] Xu, Y., Zhang, P., Zhang, K. and Huang, C. (2021) The Application of CA72-4 in the Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Gastric Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188634. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188634>
- [35] Hu, P.J., Chen, M.Y., Wu, M.S., Lin, Y.C., Shih, P.H., Lai, C.H. and Lin, H.J. (2019) Clinical Evaluation of CA72-4 for Screening Gastric Cancer in a Healthy Population: A Multicenter Retrospective Study. *Cancers (Basel)*, **11**, Article No. 733. <https://doi.org/10.3390/cancers11050733>
- [36] Byrne, D.J., Browning, M.C. and Cuschieri, A. (1990) CA72-4: A New Tumour Marker for Gastric Cancer. *British Journal of Surgery*, **77**, 1010-1013. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800770918>
- [37] Kim, J.H., Jun, K.H., Jung, H., Park, I.S. and Chin, H.M. (2014) Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-Fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*, **61**, 863-869.
- [38] 周宇, 陈蓉, 夏先根. CEA 联合 sHLA-G、PG、DKK-1 在胃癌早期诊断及淋巴结转移预测中的临床价值[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(5): 314-317. <https://doi.org/10.13730/j.issn.1009-2595.2020.05.005>
- [39] 凤敏华, 姚立军, 翁莲英, 等. 血清肿瘤标志物的联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2009,

- 30(10): 950-951+954.
- [40] 杨莉, 李晓南, 杨晓雪. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(4): 387-391.
- [41] 高文华, 付勇, 周萍, 等. CD147、CEA 在胃癌组织中的表达及预后价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(17): 2750-2754.
- [42] 易伟莲, 揭育丽, 袁汉尧. 血清 CEA, CA50 和 TGF- α 水平测定对胃癌的诊断价值[J]. 广东医学, 2001(1): 40-41. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.2001.01.032>
- [43] Ballehaninna, U.K. and Chamberlain, R.S. (2012) The Clinical Utility of Serum CA 19-9 in the Diagnosis, Prognosis and Management of Pancreatic Adenocarcinoma: An Evidence Based Appraisal. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **3**, 105-119.
- [44] 蔡晓娟, 王莹, 喻晶. 异常凝血酶原联合 CEA、CA72-4 和 CA199 在胃癌诊治中的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(6): 395-399.