

血清学检测在胃癌患者中的临床研究

郭 沛, 芦永福, 王学红

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月22日; 发布日期: 2022年6月30日

摘 要

我国是世界胃癌的高发区, 随着我国经济社会生活的大变化, 胃癌的发病率呈逐年增加趋势, 由于早期胃癌缺乏特异性症状, 很多发现时已进展至晚期, 预后差。故发现有效的早期检测生物标志物至关重要, 外周血生物标志物标本易于获取, 检测方法简单易行, 其在肿瘤诊断、治疗及预后评估等方面受到广泛关注, 故对外周血生物标志物的研究有助于提高胃癌的早诊早治。

关键词

胃癌, 胃蛋白酶原, 胃泌素-17, 肿瘤标志物, 中性粒细胞/淋巴细胞, 血小板/淋巴细胞, DNA甲基化

Clinical Study of Serological Detection in Patients with Gastric Cancer

Pei Guo, Yongfu Lu, Xuehong Wang

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 15th, 2022; accepted: Jun. 22nd, 2022; published: Jun. 30th, 2022

Abstract

China is a high incidence area of gastric cancer in the world. With the great changes in China's economic and social life, the incidence of gastric cancer is increasing year by year. Due to the lack of specific symptoms of early gastric cancer, many cases have advanced to the late stage with poor prognosis. Therefore, it is very important to find effective biomarkers for early detection. Peripheral blood biomarkers are easy to obtain, and the detection method is simple and feasible, which has attracted extensive attention in tumor diagnosis, treatment and prognosis assessment. Therefore, the study of peripheral blood biomarkers is helpful to improve the early diagnosis and early treatment of gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Pepsinogen, Gastrin-17, Tumor Marker, NLR, PLR, DAN Methylation

Copyright © 2022 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

胃癌是起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤，是目前消化系统肿瘤中发生率比较高、预后较差的一类肿瘤。在全球范围内，胃癌是第五大常见的癌症，在癌症相关疾病中排第四位，具有高发病率、高转移率和低的5年生存率[1]。我国是世界胃癌的高发区，据世界卫生组织统计，2020年全球造成100多万新病例，估计死亡人数为76.9万人，其中我国占到44%，我国每年胃癌预估新发病例为67.9万例，死亡病例49.8万例，目前随着我国经济结构的调整，国民生活水平的提高，饮食结构改善及幽门螺旋杆菌感染的普遍存在，胃癌的发病率逐年成增加，我国发病率为3.62/10万，居恶性肿瘤死亡的第三位，对社会稳定和经济发现造成巨大的影响[2]。目前，我国80%以上的胃癌患者处于中晚期，总体5年生存率仅为35.1% [3]。由于早期胃癌缺乏明显的症状大多数患者就诊时说，在首次诊断胃癌(GC)之前，只出现了很短的腹部不适感。高达40%的患者说根本没有任何消化不良症状[4]。故胃癌的早期筛查扮演了重要的角色，日本和韩国分别从1983年和2002年开始在全国范围内开展胃癌筛查，早期诊断率提高，死亡率较前下降[5]。相比之下，中国的筛查方案是基于选定的高危地区，目前胃癌的筛查中金标准为胃镜加活检，但是其侵入性、检查费高，人群接受度低等因素，故难以用于我国胃癌的大规模筛查[6]。血清学检测和筛查胃病普遍引起人们的注意，因为与内镜、组织学检查相比，血清学检测简单、方便、省时、价格适中、无创[7]。故血清学的应用对胃癌早期诊断及治疗提供了积极地导向作用。本文就血清学在胃癌中的研究进展进行综述。

2. PG、G17与胃癌

PG是起源于胃黏膜消化酶的前体酶，是胃蛋白酶的前体，它们中的大部分分泌到胃管腔内，约1%的量分泌到血液循环中，故血清PG浓度可反映胃黏膜PG分泌水平，血清PG是反映胃体粘膜形态和功能状态的可靠生物标志物，研究表明胃粘膜环境发生变化，PG水平也会变化，一般呈下降趋势[8]。PG由胃底、体主细胞和颈黏液细胞分泌，PG分为PGI和PGII，PGI是血清胃蛋白酶原的主要成分，约占总量的75%，PGII除由上述两种细胞分泌外，还可由幽门腺、十二指肠近端黏膜细胞分泌[9]。日本的一项胃癌普查发现血清PG检测用于胃癌的筛查阳性率为77%，特异性为73% [10]。最近一项针对上海人群的研究报告称，血清PGII水平超过6.6 ng/L，患癌风险增加3倍[11]。Kitahara等[12]在日本一项包含5113例胃癌筛查的横断面研究中，采用放射免疫法检测血清胃蛋白酶原PGI和PGII，以胃镜及活检组织病理诊断为标准，检测出130例胃癌，最佳诊断界限值为PGI < 70 ng/ml，PGR < 3，胃癌筛查的敏感性和特异性分别为80%和70%，癌症检出率为44%。虽然已经证明胃蛋白酶原水平降低的受试者胃癌风险增加。但胃蛋白酶原单独检测GC的准确性很低，敏感性估计范围为36.8%至62.3% [13]。故Miki等研究人员提出了一种通过血清抗Hp IgG抗体和血清PG水平联合检测胃癌的ABC法，ABC法根据血清抗Hp IgG抗体及血清PG水平分为：A组(Hp(-) PG(-))、B组(Hp(+) PG(-))、C组(Hp(+) PG(+))、D组(Hp

(-) PG (+))。胃癌发病风险以 D 组最高, C、B、A 组次之[14]。ABC 法的优点是成本效益高, 灵敏度高。Kishino 等人研究显示 ABC 法检测胃癌的敏感性可达到 87% [15]。

胃泌素是最早被发现的一种胃肠肽类激素, 是胃酸分泌的重要调节因子, 在胃肠稳态中起着重要作用。其中胃泌素 17 和 34 占比较高, 生物活性最强的是胃泌素 17 [16]。血清 G-17 水平可提示胃窦黏膜萎缩或功能状况。例如, 中国的一项 4064 名参与者的研究表明, G-17 水平从正常胃黏膜向恶性肿瘤的发展过程中显著升高[17]。Kang (17)等指出, 当 G-17 诊断胃癌的界限值为 10.7 pmol/L 时, 其敏感度及特异度分别为 50%和 83%。国内一项多中心研究发现以 G-17 > 7 pmol/L 为诊断胃癌标准, 其诊断胃癌的最佳界限值约为 7 pmol/L, 敏感度、特异度、准确度, 阳性预测值分别为 59.31%, 70.59%, 68.54%和 30.95%。PG II 诊断胃癌的最佳诊断界限值为 10 μ g/L, 敏感度、特异度、准确度、阳性预测值分别为 73.53%, 53.05%, 56.77%和 25.82%。以 G-17 > 7 pmol/L 且 PGII > 10 μ g/L 为标准, 其敏感度, 特异度, 准确度, 阳性预测值分别为 48.04%, 79.74%, 73.98%和 34.51%。综合来看 G-17 联合 PG 诊断胃癌的准确度更高[18]。综合上述研究, 不管是胃蛋白酶还是胃泌素, 单独检测都显示出其局限性。一些研究将二者结合来提高其诊断率。胃泌素 17 和 PG 的组合被证明是比 PG I 和 PG I/II 组合更有诊断价值的胃癌标志物, 并且可能为检测胃癌高危人群提供一种更具有优势的方法。国家消化病临床研究中心推荐的新 ABC 法, 是一种新的创新, 将 G-17 \leq 1 pmol/L 或 G-17 \geq 15 pmol/L 定义为 G-17 (+), PG I \leq 70 g/L 且 PGR \leq 7.0 定义为 PG (+)。该方法在 2015 年国际 GC 早期筛选研讨会上被推荐[19]。新的 ABC 法对 GC 高危个体的检测更有效, 与旧 ABC 法相比较, 在国内胃癌筛查方面更有优势, 李梦颖等[20]对 278 例胃癌及癌前病变患者研究发现, 血清学结果阳性 152 例, 阳性率为 54.68%, 新“ABC 法”血清学结果阳性预测胃癌的灵敏度为 92.59%, 特异度为 54.46%, 诊断符合率为 61.87%。中国最近的一项研究表明, 结合内镜检查, PG 和 G-17 水平测定, 对于早期胃癌的诊断有更高的价值。

3. 肿瘤标志物与胃癌

肿瘤标志物是肿瘤在发生和增殖由肿瘤细胞合成、释放, 且反映肿瘤存在的一类化学物质。CA72-4 是一种糖蛋白抗原, 是分子量大于 1000kd 的高分子量肿瘤相关抗原, 被认为是胃癌的首选肿瘤标志物随访监测。研究发现 CA-724 的值越高, 胃癌转移范围越广, 相应的预后就越差[21]。国内一项研究发现对于单项指标而言, CA72-4 的敏感度最高为 83%, CA19-9 的特异度最高, 为 95.9%。中国的一项荟萃分析表明, 与 CA19-9, CEA 相比, CA72-4 是这三种血清标志物中最好的。CA72-4 的累计准确率为 77%, 优于其他[22]。日本一项临床研究数据显示, CA-72 的总体阳性率高于 CEA [23]。在胃癌 Bormann 分型 II、III 和 IV 型的患者中, CA72-4 的阳性率高于 CEA。特别是在 Bormann IV 型患者中, CA72-4 的阳性率显著高于 CEA, (67% vs. 11%) [24]。在一项对 1200 多名的胃腺癌患者进行的研究中发现 CA-199 是胃癌独立的预后因素, CA19-9 水平升高的患者的死亡风险是 CA19-9 水平低的患者的 3.35 倍[25]。Pesta M 等[26]认为肿瘤标志物 CEA 和 CA72-4 是胃癌诊断的最佳个体标志物, 但是由于单指标敏感度低, 在早期胃癌诊断中价值有限, 血清 CEA 和 CA19-9 的组合比单独的血清 CEA 有更高的特异性。国内一项研究显示 CEA、CA72-4、CA19-9 联合诊断胃癌的敏感性为 88.9%, 诊断准确率为 90.4% [27]。在芬兰的一项临床研究中, 测定 100 名 GC 患者和 77 名相关胃良性疾病患者的术前血清 CEA 和 CA19-9 浓度, 据报道在 GC 患者中 CA19-9 的敏感性为 30%, 特异性为 87% [28]。Mattar 等人[29]还发现术前血清 CA72-4、CEA 和 CA19-9 的组合将 GC 患者的敏感性提高到 61.4%。Shimada [30]等人的系统评价结果表明, CEA、CA19-9 和 CA72-4 的组合是 GC 患者手术或化疗前最有效的分期方法。国内一项综多中心研究发现 CA125 + CA199 的灵敏度最高(64.29%), CA125 + CEA 的特异度最高 96.30%), (CEA + CA199 + CA724)的敏感度、特异性分别为 91.12%、72.08%, (CEA + CA199 + CA724 + CA50)敏感度、特异性分别为 93.21%、

89.54%。胃癌的“血清学活检”，加上肿瘤标志物，表现出更理想的诊断价值，综上所述，在胃癌患者中肿瘤标志物的联合检测临床价值最高，对胃肿瘤的检测及随访有很好的参考价值，当这些肿瘤标志物的检测浓度处于临界值或部分升高时，更应该引起关注，定期复查变的很有必要。

4. 炎症因子与胃癌

炎症被认为是癌症发展和进展的标志性特征，在已确诊的癌症中，越来越多的证据表明局部免疫反应和全身炎症在肿瘤进展和癌症患者生存中扮演着重要角色。炎症细胞因子通过许多方式在癌症进展中发挥作用，包括对肿瘤细胞的直接影响、与趋化因子系统的相互作用、刺激上皮间质转化和增加转移等[31]。病理学家经常在胃肠癌的石蜡切片中观察到“癌相关炎症”的现象。肿瘤引起的炎症可导致 DNA 损伤和微血管病变，相关研究表明，中性粒细胞、血小板和淋巴细胞可在肿瘤诱导的 SIR 中发挥重要作用[32]。中性粒细胞增多症和淋巴细胞减少症的联合作用可能导致高 NLR，从而促进血管生成并抑制抗肿瘤反应，最终促进肿瘤生长和进展[33]。虽然 NLR (中性粒细胞/淋巴细胞)和 PLR (血小板/淋巴细胞)在恶性肿瘤发生发展中的作用尚没有一个明确的结论，但研究表明，较高数量的中性粒细胞可通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)和致癌物质 M 促进肿瘤生长，从而促进肿瘤的侵袭和转移[34]。中性粒细胞-淋巴细胞比率(NLR)反映了宿主免疫监视中全身炎症反应的状态[35]。中性粒细胞与淋巴细胞的比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)被证明参与胃癌的发展，而且包括胃癌在内的恶性肿瘤患者的临床分期和生存率有关系[36]。Pietrzyk 等人比较了 61 名 GC 患者和 61 名健康体检者的 NLR 和 PLR，发现 GC 患者的 NLR 和 PLR 显著高于健康体检者[37]。国内一项纳入 2606 名胃癌患者的回顾性研究中，对比了肿瘤标志物(CEA, CA199)和 NLR、PLR 在胃癌中的诊断价值，结果显示 NLR 和 PLR 联合检测的 AUC 为 0.739，用 Bonferroni 校正，NLR 和 PLR 在诊断 GC 方面优于 CEA 和 CA19-9，无论是单独还是联合检测都优于 CEA 和 CA19-9 [38]。张亚东等对 149 例胃癌患者 NLR、PLR 分析发现，二者对胃肿瘤患者均具有一定的诊断效能，NLR 诊断胃癌有高敏感性，而 PLR 对胃癌诊断有较高的特异性，两者联合检测诊断胃癌的特异度以及 AUC 面积分别为 0.788、0.798，故对胃癌的诊断价值良好[39]。炎症标志物在常规血液检测中很容易获得，且有很好的临床实用性，应用于临床，可大很大程度降低患者的花费。

5. DNA 甲基化与胃癌

DNA 甲基化指甲基基团在 DNA 甲基转移酶(DNMT)的催化作用下。DNA 甲基转移酶(DNMT)在 CpG 二核苷酸胞嘧啶残基上添加甲基基团的共价修饰，是最常见的表观遗传现象。DNA 甲基化可以调控细胞生长发育过程，还可以维持基因组稳定性[40]，DNA 甲基化是肿瘤中最常见的分子改变之一，启动子 CpG 岛中的 DNA 高甲基化导致肿瘤抑制基因沉默，从而导致胃癌发生许多癌症相关基因的异常甲基化在胃癌组织中都可以检测到，表明它与胃癌的发生密切相关[41]。最近的研究表明，DNA 甲基化是诊断早期胃癌的新型生物标志物。Chen 等[42]研究发现，多数消化道肿瘤患者血浆中的脱落循环肿瘤细胞 DNA (ctDNA)具有特异的甲基化水平。对胃癌的早期诊断很高效。Hashad [43]等研究发现 GC 受试者血清或血浆 DNA 中 P16、CDH1、MGMT、RaRb 和 RNF180 的甲基化水平显著高于对照组。Kim 等研究发现基因在胃癌患者中形成更高频率的甲基化，因此被认为是可能的胃癌诊断生物标志物。其中六个甲基化基因对 GC 最特，标记 mint25、adam23+、gdnf 的组合实现了高灵敏度(95%)和特异性(92%) [44]。Oishi 等[45]证实 Sox17 的沉默经常发生在早期胃癌中，因此，Sox17 基因的高甲基化可作为早期胃癌的有用分子诊断标志物。Pengdu 等[46]对 p16 基因外显子 1 和外显子 2 的甲基化模式进行研究，发现 20 例胃癌组织中分别有 25%和 45%的 p16 基因外显子 1 和外显子 2 发生甲基化改变，正常组织却未检测到，故进一步证明 P16 甲基化在胃癌的发生发展中起着重要的作用。随着对表观遗传学的深入探讨，越来越多的研

究支持人体内 DNA 异常甲基化与胃癌的发生关系密切。DNA 异常甲基化水平的检测不仅对胃癌早期诊断有帮助, 在相关肿瘤的治疗、预后研判中也发挥重要作用, 但是异常甲基化导致胃癌的机制尚未完全阐明, 且分子学检测费用昂贵, 故仍需要进一步研究。

6. 小结

近年来随着分子生物学和检验医学的不断进步, 诊断胃癌的血清学指标也在不断拓展, 从最初开始的胃癌肿瘤标志物, 到 DNA 基因组学、甲基组学、代谢组学和蛋白质组学的发展, 为检测胃癌筛选中有前途的新的生物标志物开辟有价值的途径, 虽然血清学检测指标作为一种非侵入性检查手段, 方便快捷、操作简单, 患者可接受性高, 但胃癌血清学检测目前还缺乏一种公认的固定模式。故需要更严谨的多中心大样本研究, 从而确定一种合适的统一性。从根本上改善当前胃癌筛查的“粗放型”模式, 扩大筛查覆盖范围, 提高检出率和早诊率。在《健康中国 2030 年规划纲要》的指导下, 我国科技水平的提高下, 我国胃癌整体防控能力会得到显著提升。

参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] 赫捷, 赵平, 陈万青. 2011 中国肿瘤登记年报:中国肿瘤登记年报[R]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [4] Schmidt, N., Peitz, U., Lippert, H. and Malfertheiner, P. (2005) Missing Gastric Cancer in Dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **21**, 813-820. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02425.x>
- [5] Sun, D., Cao, M., Li, H., He, S. and Chen, W. (2020) Cancer Burden and Trends in China: A Review and Comparison with Japan and South Korea. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 129-139. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.01>
- [6] 国家消化系疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中华医学会健康管理学分会, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案 2017 年, 上海) [J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(2):77-83.
- [7] Agréus, L., Kuipers, E.J., Kupcinskis, L., Malfertheiner, P., Di Mario, F., Leja, M., *et al.* (2012) Rationale in Diagnosis and Screening of Atrophic Gastritis with Stomach-Specific Plasma Biomarkers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **47**, 136-147. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.645501>
- [8] Kageyama, T. (2002) Pepsinogens, Progastricsins, and Prochymosins: Structure, Function, Evolution, and Development. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, **59**, 288-306. <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8423-9>
- [9] Kim, Y.J. and Chung, W.C. (2020) Is Serum Pepsinogen Testing Necessary in Population-Based Screening for Gastric Cancer? *The Korean Journal of Internal Medicine*, **35**, 544-546. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.139>
- [10] Miki, K., Fujishiro, M., Kodashima, S. and Yahagi, N. (2010) Long-Term Results of Gastric Cancer Screening Using the Serum Pepsinogen Test Method among an Asymptomatic Middle-Aged Japanese Population. *Digestive Endoscopy*, **21**, 78-81. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2009.00839.x>
- [11] 王兵, 李鼎, 张光明, 陆云, 高光琦, 刘兴党. 上海地区健康体检人群血清胃蛋白酶原水平研究[J]. 检验医学, 2016, 13(2): 210-211.
- [12] Kitahara, F., Kobayashi, K., Sato, T., Kojima, Y., Araki, T. and Fujino, M.A. (1999) Accuracy of Screening for Gastric Cancer Using Serum Pepsinogen Concentrations. *Gut*, **44**, 693-697. <https://doi.org/10.1136/gut.44.5.693>
- [13] Wang, T., Dangler, C., Chen, D., Goldenring, J.R., Koh, T., Raychowdhury, R., *et al.* (2000) Synergistic Interaction between Hypergastrinemia and *Helicobacter* Infection in a Mouse Model of Gastric Cancer. *Gastroenterology*, **118**, 36-47. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(00\)70412-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70412-4)
- [14] Miki, K. (2011) Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-*Helicobacter pylori* IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels—“ABC Method”. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **87**, 405-414. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.405>
- [15] Kishino, T., Oyama T., Tomori, A., Takahashi, A. and Shinohara, T. (2020) Usefulness and Limitations of a Serum Screening System to Predict the Risk of Gastric Cancer. *Internal Medicine*, **59**, 1473-1480. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3521-19>

- [16] Copps, J., Murphy, R.F. and Lovas, S. (2009) The Production and Role of Gastrin-17 and Gastrin-17-Gly in Gastrointestinal Cancers. *Protein & Peptide Letters*, **16**, 1504-1518. <https://doi.org/10.2174/092986609789839269>
- [17] Sun, L., Tu, H., Liu, J., Gong, Y., Xu, Q., Jing, J., *et al.* (2014) A Comprehensive Evaluation of Fasting Serum Gastrin-17 as a Predictor of Diseased Stomach in Chinese Population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **49**, 1164-1172. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.950693>
- [18] Kang, J.M., Kim, N., Yoo, J.Y., Park, Y.S., Lee, D.H., Kim, H.Y., *et al.* (2010) The Role of Serum Pepsinogen and Gastrin Test for the Detection of Gastric Cancer in Korea. *Helicobacter*, **13**, 146-156. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00592.x>
- [19] Wang, X., Ling, L., Li, S., Qin, G., Cui, W., Li, X., *et al.* (2016) The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis. *Medicine*, **95**, Article ID: e3599. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003599>
- [20] 朱春平, 赵建业, 申晓军, 钱维, 马颖才, 张硕, 等. 血清胃泌素-17 联合胃蛋白酶原检测对胃癌诊断价值的多中心临床研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(1): 19-23.
- [21] 朱春平. “中国早期胃癌筛查方案”国际研讨会成功举办[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(2): 85.
- [22] 李梦颖, 张德庆, 陆绚, 陈卫昌. 两种血清学方法在胃癌及其癌前状态筛查中的价值[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(12): 907-911.
- [23] Chen, X.Z., Zhang, W.K., Yang, K., Wang, L.L., Liu, J., Wang, L., *et al.* (2012) Correlation between Serum CA724 and Gastric Cancer: Multiple Analyses Based on Chinese Population. *Molecular Biology Reports*, **39**, 9031-9039. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1774-x>
- [24] Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., Oba, K. and Takahashi, Y. (2014) 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*, **17**, 26-33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>
- [25] 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.
- [26] Pesta, M., Kucera, R., Topolcan, O., Karlikova, M., Houfkova, K., Polivka, J., *et al.* (2019) Plasma MicroRNA Levels Combined with CEA and CA19-9 in the Follow-Up of Colorectal Cancer Patients. *Cancers*, **11**, Article No. 864. <https://doi.org/10.3390/cancers11060864>
- [27] Chen, C., Chen, Q., Zhao, Q., Liu, M. and Guo, J. (2017) Value of Combined Detection of Serum CEA, CA72-4, CA19-9, CA15-3 and CA12-5 in the Diagnosis of Gastric Cancer. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **47**, 260-263.
- [28] Jing, R., Cui, M., Ju, S. and Pan, S. (2020) The Changes and Clinical Significance of Preoperative and Postoperative Serum CEA and CA19-9 in Gastric Cancer. *Clinical Laboratory*, **66**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190732>
- [29] Mattar, R., Alves de Andrade, C.R., DiFavero, G.M., Gama-Rodrigues, J.J. and Laudanna, A.A. (2002) Preoperative Serum Levels of ca 72-4, cea, ca 19-9, and Alpha-Fetoprotein in Patients with Gastric Cancer. *Revista do Hospital das Clinicas*, **57**, 89-92. <https://doi.org/10.1590/S0041-87812002000300001>
- [30] Cheng, S., Han, F., Wang, Y., Xu, Y., Qu, T., Ju, Y. and Lu, Z. (2017) The Red Distribution Width and the Platelet Distribution Width as Prognostic Predictors in Gastric Cancer. *BMC Gastroenterology*, **17**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0685-7>
- [31] Diakos, C.I., Charles, K.A., Memillan D.C. and Clarke, S.J. (2014) Cancer-Related Inflammation and Treatment Effectiveness. *Lancet Oncology*, **15**, e493-e503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- [32] Schreiber, Robert, D., Old, L.J. and Smyth, M.J. (2011) Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science*, **331**, 1565-1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
- [33] Miyamoto, R., Inagawa, S., Sano, N., Tadano, S., Adachi, S. and Yamamoto, M. (2018) The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Predicts Short-Term and Long-Term Outcomes in Gastric Cancer Patients. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.003>
- [34] Queen, M.M., Ryan, R.E., Holzer, R.G., Keller-Peck, C.R. and Jorcyk, C.L. (2005) Breast Cancer Cells Stimulate Neutrophils to Produce Oncostatin M: Potential Implications for Tumor Progression. *Cancer Research*, **65**, 8896-8904. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1734>
- [35] Na, Y.K., Chun, D.H., Kim, S.Y., Kim, N.K., Baik, S.H., Hong, J.H., *et al.* (2019) Prognostic Value of Systemic Inflammatory Indices, NLR, PLR, and MPV, for Predicting 1-Year Survival of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with HIPEC. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 589. <https://doi.org/10.3390/jcm8050589>
- [36] Lin, J.X., Wang, Z.K., Huang, Y.Q., Xie, J.W., Wang, J.B., Lu, J., *et al.* (2020) Dynamic Changes in Pre- and Postoperative Levels of Inflammatory Markers and Their Effects on the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 387-396. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04523-8>

- [37] Pietrzyk, U., Plewa, Z., Denisow-Pietrzyk, M., Zebrowski, R. and Torres, K. (2016) Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **17**, 4433-4437.
- [38] 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>
- [39] 张亚东, 胡音音, 杨启. 外周血 PLR,NLR 检测对胃癌诊断与病程评估的价值[J]. 实用医药杂志, 2020, 37(9): 811-813+封 3.
- [40] Jones, P.A. and Baylin S.B. (2002) The Fundamental Role of Epigenetic Events in Cancer. *Nature Reviews Genetics*, **3**, 415-428. <https://doi.org/10.1038/nrg816>
- [41] Usui, G., Matsusaka, K., Mano, Y., Urabe, M., Funata, S., Fukayama, M., *et al.* (2020) DNA Methylation and Genetic Aberrations in Gastric Cancer. *Digestion*, **102**, 25-32. <https://doi.org/10.1159/000511243>
- [42] Chen, X., Gole, J., Gore, A., He, Q., Lu, M., Min, J., *et al.* (2020) Non-Invasive Early Detection of Cancer Four Years before Conventional Diagnosis Using a Blood Test. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3475. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17316-z>
- [43] Hashad, D., Elbanna, A., Ibrahim, A. and Khedr, G. (2016) Evaluation of the Role of Circulating Long Non-Coding RNA *H19* as a Promising Novel Biomarker in Plasma of Patients with Gastric Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **30**, 1100-1105. <https://doi.org/10.1002/jcla.21987>
- [44] Watanabe, Y., Kim, H.S., Castoro, R.J., Chung, W., Estecio, M.R., Kondo, K., *et al.* (2009) Sensitive and Specific Detection of Early Gastric Cancer with DNA Methylation Analysis of Gastric Washes. *Gastroenterology*, **136**, 2149-2158. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.085>
- [45] Oishi, Y., Watanabe, Y., Yoshida, Y., Sato, Y., Hiraishi, T., Oikawa, R., *et al.* (2012) Hypermethylation of Sox17 Gene Is Useful as a Molecular Diagnostic Application in Early Gastric Cancer. *Tumor Biology*, **33**, 383-393. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0278-y>
- [46] Pengdu, Q.X. (2003) Methylation and Mutation Analysis of p16 Gene in Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **9**, 423-426. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i3.423>