

血清学检测对早期胃癌筛查的临床价值

沈显亮^{1*}, 骆玉霜², 韩玉芳³

¹青海大学医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

³青海大学附属医院体检中心, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月17日

摘要

胃癌是高发病率和死亡率的恶性肿瘤之一。胃癌患者的预后主要与其确诊时所处的临床分期密切相关, 早期胃癌患者的治愈率较高, 其治疗后5年生存率可达90%, 然而目前中国早期胃癌的诊断率仍非常低。由于早期胃癌患者症状不典型, 发现时已是进展期或存在转移, 造成患者治疗的延误, 影响治疗效果。因此, 早发现、早治疗对于提高患者的预后水平是必不可少的, 而目前血清学检测具有简便、易行、无创、依存性好等优势, 在胃癌的早期筛查及早期诊断中发挥着重要作用。目前, 血清学检测因其优势已被广泛应用于早期胃癌的筛查。本篇就血清学检查在胃癌筛查中的运用情况加以综述。

关键词

血清学检测, 早期胃癌, 筛查

Clinical Value of Serology in Early Gastric Cancer Screening

Xianliang Shen^{1*}, Yushuang Luo², Yufang Han³

¹Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Medical Oncology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

³Physical Examination Center, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 15th, 2022; accepted: Jun. 3rd, 2022; published: Jun. 17th, 2022

Abstract

Gastric cancer is one of the malignant tumors with high morbidity and mortality. The prognosis of patients with gastric cancer is mainly related to the stage in which the disease is diagnosed. The

*通讯作者。

5-year survival rate of early gastric cancer after treatment can exceed 90%, but the diagnosis rate of early gastric cancer in China is still very low at present. Because the symptoms of patients with early gastric cancer are not obvious, it has reached the late stage when it is discovered, which causes the delay of treatment and affects the treatment effect. Therefore, early detection and early treatment are very important to improve the prognosis of patients. At present, serological detection has the advantages of simplicity, feasibility, non-invasion and highly dependence, and plays an important role in early screening and early diagnosis of gastric cancer. In recent years, serological detection has become a new hot spot in the screening and diagnosis of gastric cancer. This article reviews the application of serological detection in gastric cancer screening.

Keywords

Serological Detection, Early Gastric Cancer, Screening

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

胃癌在中国恶性肿瘤中发病率和死亡率均占第三位[1], 严重危害着我国人民的健康。目前, 我国发现的胃癌约 90% 属于进展期, 进展期胃癌患者即使接受了手术治疗, 其 5 年生存率仍不足 30%, 而早期胃癌治疗后 5 年生存率可高达 90%, 但我国胃癌的早期诊断率仅为 10% 左右[2] [3], 因此低诊断率是导致胃癌病情进展和生存率低的最主要原因。所以, 胃癌的早期诊断尤为重要, 可以改善患者的预后、提高患者的生活质量。目前临床确诊胃癌仍以胃镜检查 and 病理活检为金准则, 但受限于目前我国胃癌高风险群体基数较大、群体胃镜接受度不高、内镜医生和设施不够先进等原因, 严重影响了胃镜检查的应用。而目前血清学检测凭借其简便、易行、无创、依存性好等特点提高了胃癌的早期诊断率, 在恶性肿瘤的早期检查中已被广泛应用[4]。本文重点就血清学检测在早期胃癌筛查中的临床价值作出综述。

2. 血清学检测在胃癌筛查中的应用

2.1. 胃蛋白酶原(Pepsinogen, PG)

PG 为胃蛋白酶的无活性前体, 经胃酸或胃蛋白酶原刺激后活化成胃蛋白酶, 参与人体的食物消化, 是非常重要的消化酶。根据其理化性质和免疫原性分成 2 个亚群: 胃蛋白酶原 I (PGI)、胃蛋白酶原 II (PGII)。PGI 主要由胃底腺的主细胞和颈粘液细胞分泌, 可以反应胃的泌酸细胞功能, PGII 除了由胃底腺分泌外, 胃窦幽门腺和近端十二指肠 Brunner 也可以分泌[5]。当胃黏膜出现病理变化时 PG 的浓度也会因为胃部组织细胞数量种类及功能变化而有所不同, 故可通过测定血清 PGI 与 PGII 可有效提示胃黏膜状态。血清 PG 水平受多种因素的影响, 如质子泵抑制剂药物能使血清 PG 水平升高, 其单一指标的诊断效率会受到干扰, 而胃蛋白酶原 I 与胃蛋白酶原 II 比值(PGR)相对不受影响[6]。当胃粘膜因各种因素受到损伤时, 胃壁细胞数量减少, 其所分泌的胃酸相应减少, 胃蛋白酶原不能活化成胃蛋白酶, 导致血清 PGI、PGII 浓度明显上升, 而由于 PGII 分泌部位较多, 其浓度增高较 PGI 明显, 因此 PGI/PGII 值会明显降低[7] [8]。此外, 根据以往的研究结果表明, 血清 PGI 水平及 PGI/PGII 比值在诊断萎缩性胃炎中发挥着重要作用。在日本, 将 $PGI \leq 70 \text{ g/L}$ 和 $PGI/PGII \leq 3.0$ 作为主要检测指标用于诊断萎缩性胃炎[9]。在一项关于通过检

测血清 PG 水平来预测胃癌及癌前病变准确性的荟萃分析中[10], 显示血清 PG 诊断胃癌的 ROC 曲线下面积为 0.76, 其对胃癌及癌前病变状态有一定的预测价值。另外, 幽门螺旋杆菌(HP)感染也影响着血清 PG 的水平, HP 感染者血清 PG 水平明显高于非感染者, 根除 HP 后则显著下降[11]。目前大量的医学研究成果表明, 通过血清 PG 检测可以监测胃黏膜病理状态, 可以作为筛查早期胃癌的可靠血清标志物之一。

2.2. 胃泌素 17 (Gastrin-17, G-17)

G-17 由胃窦部 G 细胞分泌的一种胃肠激素, 具有刺激胃酸分泌、促进胃粘膜细胞增殖及分化等功能, 在调节消化道功能和维持其结构完整性方面起着重要作用[12]。血清 G-17 水平是反应胃窦内分泌功能的一项敏感指标, 其水平的高低受胃内 PH 值及胃窦 G 细胞数量、胃窦部牵拉、服用抑酸药等因素的影响。当胃窦部发生病变, G 细胞数量减少, 导致 G-17 合成降低; 当胃体部发生病变, 胃腔内分泌酸细胞数量减少, 胃内 PH 值升高, 负反馈引起胃泌素升高[13]。胃癌的发生、发展是一个多步骤的过程, 由浅表性胃炎、萎缩性胃炎、异型增生, 最后发生癌变, 在其进展过程中, G-17 水平逐渐升高, 尤其在胃癌中增高最显著。学者陈莫耶等[14]共纳入 1336 例病人, 研究了血清 G-17 水平与胃癌和癌前病变之间的关联, 结果显示, 从浅表性胃炎到癌前疾病再到胃癌, 血清 G-17 水平呈逐步增高的趋势。此外, 最近的研究[15]中指出, G-17 还与胃癌的转移相关, G-17 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导胃癌细胞的上皮间充质转化、迁移和侵袭。

2.3. 幽门螺杆菌抗体

幽门螺杆菌(Hp)是一种螺旋形的微厌氧菌, 是发现的唯一能够在胃中存活的细菌。目前在我国感染率约为 55.8% [16], 而 HP 感染是胃癌发生的最重要的危险因素, 1994 年国际癌症研究机构将 Hp 列为胃癌发病的 I 类致癌原, 感染了 Hp 的人患胃癌的概率远高于未感染 Hp 的人。近年已有研究[17]显示, HP 感染可以引起感染者胃部菌群失调, 其菌群失调指数越高, 感染者患萎缩性胃炎和肠上皮化生的比例越高, 并且发现 HP 感染导致的菌群失调与胃癌的发生、发展密切相关。目前认为根除 HP 是降低胃癌的发病率最可靠的策略。在胃癌的筛查过程中, Hp 感染检查已作为必不可少的筛选方式之一。

2.4. MG7 抗原(MG7-Ag)

MG7-Ag 是一种糖蛋白抗原, 其在细胞中的分布形式可分为胞质型、胞膜型、胞外型、混合型 4 种。既往研究表明 MG7-Ag 单项检测指标较其他肿瘤标记物对胃癌的诊断有较高的灵敏度及特异性, 其灵敏度为 0.67、特异性为 0.91。Zhang 等[18]研究发现浅表胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不完全性异型增生和异型增生的患者中血清 MG7-Ag 阳性的比例低于胃癌患者, 其检测胃癌的敏感度和特异度分别为 77.5% 和 95.6%。ZENG 等[19]对 MG7-Ag 在胃癌诊断中的效能进行了荟萃分析, 结果表明, MG7-Ag 检测的灵敏度和特异性分别为 73% 和 91%, 即 MG7-Ag 对阳性病例有较好的诊断能力, 具有较好的临床应用价值。

2.5. 其他血清学检测

目前临床上常用的血清肿瘤标志物还有癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199 (CA19-9)、糖类抗原 724 (CA72-4)、糖类抗原 125 (CA-125)、糖类抗原(CA-242)等。既往研究[20]血清肿瘤标志物检测诊断胃癌的效能, 结果显示, 血清 CA72-4 诊断胃癌的特异性最高, 为 51.7%, 其次为 CA19-9、CEA。通过检测上述肿瘤标志物可辅助胃癌的早期诊断。

2.5.1. 癌胚抗原(CEA)

CEA 是一种酸性糖蛋白,是一种广谱肿瘤标志物,目前临床上通过检测其水平变化指导肿瘤的治疗和疗效监测[21]。刘忆华等[22]研究显示,在胃癌随访访问恢复病人中,CEA 检查阳性病人复发率明显高于阴性,而无癌存活的病人中,CEA 阳性病人所占比例低于阴性。杨莉等[23] [24]研究结果显示,血清 CEA 在胃癌患者中高表达,其诊断胃癌 AUC 值为 0.814,高于单纯 CA19-9、CA724 的 AUC 值,其对胃癌的诊断存在一定的价值。

2.5.2. 糖类抗原-19-9 (CA19-9)

CA19-9 是一种对消化系统肿瘤具有高度特异性的肿瘤相关抗原,主要表达于消化系统的食管腺上皮、胃肠道上皮以及胰腺导管上皮等。在胃癌的诊断中,CA19-9 与肿瘤的大小、淋巴结的转移及浸润深度等有关[25] [26]。既往研究[27]显示,对胃癌患者经治疗后有效者其血清 CA19-9 水平降低,若治疗没有效果或复发,其水平无明显降低。近期一项回顾性研究[28]主要研究了胃癌病人术前和术后血清 CA19-9 水平对其预后的价值,结果发现血清 CA19-9 水平的变化与年龄、肿瘤大小、肉眼类型、组织学分级和 TNM 分期明显相关,术前、术后血清 CA19-9 水平变化与胃癌患者临床病理密切相关,有可能成为评价患者预后的一项指标。

2.5.3. 糖类抗原-72-4 (CA72-4)

CA724 是一种糖类抗原,正常生理情况下较低表达,异常升高可见于胃癌、肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌等,通常 CA72-4 对于胃癌、非小细胞肺癌的敏感性比较好[29]。杨剑等[30]通过检测血清 CA72-4、CA19-9、CA150、CA50 水平,评价上述指标对早期胃癌的诊断价值。结果显示,上述血清学检测值胃癌组均高于对照组,且血清 CA72-4、CA19-9 联合检测早期胃癌的敏感度为 78.05%,特异度为 82.05%,显著高于单一诊断。

3. 血清学联合检测

血清肿瘤标志物单项检测对早期胃癌诊断的灵敏度和特异度都不甚理想,但目前多项研究表明多种血清学指标联合检测可以提高早期胃癌的诊断率,并有助于引导临床医生进行精准治疗。

3.1. ABC 法(血清 PG 与 HP 抗体联合法)

20 世纪 90 年代日本研究者提出了应用血清 HpIgG 与血清 PGI、PGII 联合检测,即所谓的“ABC”法,用于慢性萎缩性胃炎和胃癌高风险人群的临床筛查。2014 年发布的《中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见》[31]中提出,PGI 浓度 ≤ 70 ng/mL, PGR ≤ 3.0 作为萎缩性胃炎的确诊临界点值,PGI 浓度 ≤ 70 ng/mL 和 PGR ≤ 7.0 是我国高危区域胃癌筛查的临界点值。研究[32]以 PGI ≤ 70 μ g/L 且 PGR ≤ 3 设定为 PG 阳性,血清 Hp 抗体滴度 ≥ 30 U/ml 界定为 Hp 阳性,将研究对象分为四组: A 组 Hp (-)、PG (-); B 组 Hp (+)、PG (-); C 组 Hp (+)、PG (+); D 组 Hp (-)、PG (+),结果发现 A、B、C、D 组患者胃癌罹患风险呈逐步增加趋势,通过应用“ABC 法”将检测人群划分为低危和高危人群,以此提高筛查效能。

3.2. 新 ABC 法(血清 PG 和 G-17 联合法)

“ABC 法”检测指标 PG 主要反映胃底和胃体黏膜萎缩,其导致胃窦部癌漏诊较多,而且应用“ABC 法”中国人群胃癌检出率低,敏感度及特异度均不如国外报道。冯慧等[33]应用“ABC 法”筛查早期胃癌,结果显示“ABC 法”在我国胃癌筛查中的诊断率并不高,其筛查价值有限。为了补充“ABC 法”的不足之处,2015 年中国在早期胃癌筛查国际研讨会上首次提出了“新 ABC 法”,即血清 PG 和 G-17 联

合检测。周玉梅等[34]研究显示 PGR 与 G-17 联合检测应用于早期胃癌筛查中,其灵敏性、特异性及准确性分别为 89.29%, 90.91%, 90.0%, 即联合检测在早期胃癌诊断中有较大的临床意义。研究[6]通过比较“ABC”法与“新 ABC 法”法用于筛查胃癌及其癌前病变的诊断价值,结果显示,与“ABC”方法相比,“新 ABC 法”对胃癌的检查具有更高的敏感度、特异性和诊断符合率。尽管目前许多研究都已经证实,使用“ABC”和“新 ABC 法”都能够显著增加对早期胃癌检测的敏感度和特异度,但是在临床实践上,各个地区之间存在着一定的差别,还需大量的临床研究证实。

3.3. 新型胃癌筛查评分系统

2017 年中国消化系统疾病临床医学研究中心(上海)进行了一项涉及全国 120 余家医院参与的大数据、多中心临床研究,构建了新型胃癌筛查评分系统,该体系包括 5 个变量,分别予以年龄、性别、Hp 抗体、PG、G-17 5 个变量不同的分值,总分为 0~23 分。依据评分,胃癌筛查的目标人群可分为 3 个等级:胃癌高危人群(17~23 分),胃癌发生风险极高;胃癌中危人群(12~16 分),有一定胃癌发生风险;胃癌低危人群(0~11 分),胃癌发生风险一般。[35]。高福利等[36]共纳入 1513 例患者,根据新型胃癌筛查评分系统将其分为低危组(893 例),中危组(469 例),高危组(151 例),并通过胃镜检查,比较各组胃癌、癌前病变的检测率。结果显示,胃癌的总检出率为 2.91%,其中早期胃癌检出率为 1.31%,中、高危组早期胃癌检出率均高于低危组,表明通过新型胃癌筛查评分系统可以有效提高早期胃癌的检出率。东青妮等[37]研究通过比较新型胃癌筛查评分系统、“ABC 法”及“新 ABC 法”对胃癌及癌前病变的筛查价值,结果表明新型胃癌筛查评分系统较“ABC 法”及“新 ABC 法”在早期胃癌的筛查中具有更好的预测价值,且高危组早期胃癌检出率高于中、低危组。以上结果表明采用新型胃癌筛查评分系统可以提高胃癌检出率,值得临床推广使用。

3.4. 其他联合检测

3.4.1. MG7-Ag 和 PG、G-17 或 G-17、HpAb 联合检测

朴善英等[38]研究纳入 126 例胃癌患者为胃癌组,112 例癌前病变患者为癌前组,51 例健康者为健康对照组,通过检测血清 PG、MG7-Ag、G-17 水平,评价其对胃癌前病变、胃癌的诊断价值。结果显示,胃癌组血清 MG7-Ag、G-17 水平高于胃癌前病变组、健康对照组;而 PGR 水平胃癌组显著低于胃癌前病变组、健康对照组;其联合检测对胃癌、癌前病变状态检测的灵敏度、特异度均明显高于单项指标检测。孟培等[39]的研究发现联合检测 HpAb、G-17、MG7-Ag 的灵敏度为 85.42%、特异性为 93.87%和准确性 91.27%,均高于单一的血清检测。因此,通过联合检测血清学多项指标可以提高胃癌的筛查率,对胃癌的早期发现具有重要的临床价值。

3.4.2. PG、G-17 及 CA-724 联合检测

曾宝林等[40]研究了 PG、CA-724、G-17 联合检测在早期筛查、诊断和评估中的价值,结果显示其联合检测的 AUC 为 0.883,明显高于单独的测定结果,即联合检测在早期胃癌筛查和诊断中具有更高的敏感性和特异性,具有更高的临床应用价值。庄伟等[41]选取患有胃部疾病 200 例患者作为研究对象,其中早期胃癌组 67 例、胃溃疡组 68 例、萎缩性胃炎组 65 例,体检健康者 65 例为对照组,对比各组 PG、G-17、CA72-4 水平以及 Hp 阳性率,比较各单一指标检测与联合检测之间的差异,结果显示胃镜联合多项检测在准确度、灵敏度和特异度方面都显著优于各单项指标检测。

3.4.3. CEA、CA-19-9、CA-724 联合检测

王晓阳等[42]回顾性分析 124 例胃癌患者及 100 例胃良性病变者为对照组,通过检测血清样品中

CA72-4、CA19-9 和 CEA 表达水平, 讨论其在胃癌诊断和预后评估中的价值。结果显示, 胃癌组中血清 CA72-4、CA19-9、CEA 的表达水平显著高于对照组; 三者联合检测胃癌的灵敏度和特异度分别为 85.48%、98.00%, 证实了通过联合检测可以提高胃癌的诊断率。刘彦合等[43]研究纳入 84 例胃癌患者为 A 组, 58 例胃良性疾病者为 B 组和 58 例健康体检者为 C 组, 通过检测比较各组 CEA、CA19-9、CA242、CA72-4 水平, 探讨联合检测血清 CEA、CA19-9、CA242 及 CA724 在胃癌诊断中的价值。结果显示, 胃癌组 CEA、CA19-9、CA242、CA72-4 水平均明显高于胃良性疾病组及健康组; 血清 CEA、CA19-9、CA242、CA72-4 水平对胃癌均有一定预测价值, 其四者联合诊断胃癌灵敏度为 94.05%、特异度 63.79%, 即联合检测显著提高了胃癌的早期筛查率。

目前已有多项研究证实, CEA、CA199、CA724、CA242 等血清标志物水平的特异性升高可提示有癌前病变或早期胃癌的发生, 因此可作为胃癌早期筛查的辅助指标。但不同的联合检测方法对检测的敏感度和特异性度都有所不同, 在临床应用中血清学检测效能仍需大样本、多中心的临床研究来证实。

4. 小结

胃癌的形成过程较为漫长, 是由多种因素通过多个阶段形成的。由于胃癌早期并无特殊的临床表现, 往往发现时已是癌症晚期。在早期胃癌的筛查中, 胃镜、病理学检查存在一定的局限性, 血清学检测具有简便、易行、无创、依存性好等特点, 且对早期胃癌的筛查有一定的价值, 值得临床用于早期胃癌筛查。许多研究已经证实通过血清学联合检测可帮助早期胃癌诊断, 其检测阳性率和疾病的发展程度存在关联, 因此可用于检测患者的疾病发展程度和预后状况。虽然血清学检测也有自身的缺点, 但因其所具备的优点, 能够有效地检查高危人群, 降低对医院资源的占用, 提高了早期胃癌的检出率。通过不断的探索与研究, 我们希望未来的血清学检测可以推动精准化胃癌筛查体系的建立, 促进胃癌防控的水平, 在胃癌的筛查、预测患者的病情进展和预后情况等各方面发挥作用。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Hitoshi, K., Takashi, I., Kohei, A., Isobe, Y., Miyashiro, I., Oda, I., *et al.* (2018) Five-Year Survival Analysis of Surgically Resected Gastric Cancer Cases in Japan: A Retrospective Analysis of More Than 100,000 Patients from the Nationwide Registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007). *Gastric Cancer*, **21**, 144-154. <https://doi.org/10.1007/s10120-017-0716-7>
- [3] Sumiyama, K. (2017) Past and Current Trends in Endoscopic Diagnosis for Early Stage Gastric Cancer in Japan. *Gastric Cancer*, **2**, 20-27. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0659-4>
- [4] Fariborz, M., Farahnaz, J., Yaghoob, R. and Tolou, H. (2014) Screening of Precancerous Gastric Lesions by Serum Pepsinogen, Gastrin-17, Anti-Helicobacter Pylori and Anti-CagA Antibodies in Dyspeptic Patients over 50 Years Old in Guilan Province, North of Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 7635-7638. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.18.7635>
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Bang, C.S., Lee, J.J. and Baik, G.H. (2019) Diagnostic Performance of Serum Pepsinogen Assay for the Prediction of Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, Article ID: e14240. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014240>
- [8] Weiwei, Z., Shuxiang, Z., Lei, Y., Wei, W., Gao, J., Guo, N., *et al.* (2020) Serum MiR-101-3p Combined with Pepsinogen Contributes to the Early Diagnosis of Gastric Cancer. *BMC Medical Genetics*, **21**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-0967-8>

- [9] Kazumasa, M. (2006) Gastric Cancer Screening Using the Serum Pepsinogen Test Method. *Gastric Cancer*, **9**, 245-253. <https://doi.org/10.1007/s10120-006-0397-0>
- [10] Osumi, H., Fujisaki, J., Suganuma, T., Horiuchi, Y., Omae, M., Yoshio, T., *et al.* (2017) A Significant Increase in the Pepsinogen I/II Ratio Is a Reliable Biomarker for Successful Helicobacter Pylori Eradication. *PLOS ONE*, **12**, Article ID: e0183980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183980>
- [11] Kim, N. and Jung, H.C. (2010) The Role of Serum Pepsinogen in the Detection of Gastric Cancer. *Gut Liver*, **4**, 307-319. <https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.3.307>
- [12] Shulkes, A. and Baldwin, G. (2001) Biology and Pathology of Non-Amidated Gastrins. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **234**, 123-128. <https://doi.org/10.1080/713783693>
- [13] 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>
- [14] 陈莫耶, 徐倩, 孙丽萍, 孙明军. 血清胃泌素 17 水平与胃癌及癌前疾病的相关性研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(2): 161-165.
- [15] 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>
- [16] Hooi, J., Lai, W.Y., Ng, W.K., Suen, M.M.Y., Underwood, F.E., Tanyingoh, D., *et al.* (2017) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **153**, 420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- [17] Guo, Y., Zhang, Y., Gerhard, M., Gao, J.J., Mejias-Luque, R., Zhang, L., *et al.* (2020) Effect of Helicobacter Pylori on Gastrointestinal Microbiota: A Population-Based Study in Linqu, a High-Risk Area of Gastric Cancer. *Gut*, **69**, 1598-1607. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319696>
- [18] Zhang, L., Ren, J., Pan, K., Ma, J., Li, J., Shen, L., *et al.* (2010) Detection of Gastric Carcinoma-Associated MG7-Ag by Serum Immuno-PCR Assay in a High-Risk Chinese Population, with Implication for Screening. *International Journal of Cancer*, **126**, 469-473. <https://doi.org/10.1002/ijc.24739>
- [19] Zongyue, Z., Sheng, F., Ping, H., Zhao, L., Zhang, H., Tang, X., *et al.* (2014) The Diagnostic Value of Monoclonal Gastric Cancer 7 Antigen: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Medicine*, **14**, 337-343. <https://doi.org/10.1007/s10238-013-0246-5>
- [20] 杨枫, 王晓玲, 邬虹娇, 孙晓兰, 陈敏. 血清肿瘤标志物水平与胃癌的关系研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(3): 265-268.
- [21] 韩梅, 连俊, 马明杰, 喇琴, 张辉. 血清胃蛋白酶原与肿瘤标志物 CEA、CA199、CA242、CA724 联合检测对胃癌诊断的价值分析[J]. 河北医药, 2019, 41(23): 3574-3577.
- [22] 刘忆华, 成善泉, 漆晴, 彭清桦, 郑安斌. CEA、AFP 和 CA242 在胃癌病理诊断及预后评估中的作用[J]. 河北医药, 2017, 39(9): 1335-1337.
- [23] 孙会, 祝丽晶, 王正前. 血清肿瘤标志物联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2020, 27(21): 4-7+封3.
- [24] 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.
- [25] Feng, F., Tian, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, S., Zheng, G., *et al.* (2017) Diagnostic and Prognostic Value of, C.E.A., CA19-9, AFP and CA125 for Early Gastric Cancer. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 737. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3738-y>
- [26] Hideaki, S., Tamaki, N., Manabu, O., Koji, O. and Yutaka, T. (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>
- [27] 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.
- [28] Song, X.H., Liu, K., Yang, S.J., Zhang, W.-H., Chen, X.-L., Zhao, L.-Y., *et al.* (2020) Prognostic Value of Changes in Preoperative and Postoperative Serum CA19-9 Levels in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article No. 1432. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01432>
- [29] 李湘英. 肿瘤标志物联合检测在消化道恶性肿瘤中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2415-2417.
- [30] 杨剑, 万成乐, 金雷. CA72-4、CA19-9、CA125、CA50 医学参考值范围及其对胃癌早期诊断价值的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(7): 1150-1153.

- [31] 廖专, 孙涛, 吴浩, 杨帆, 邹文斌. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014 年, 长沙) [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 433-448.
- [32] 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, Physical and Biological Sciences*, **87**, 405-14. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.405>
- [33] 冯慧. 上消化道早癌筛查、诊断及其相关技术的探索性研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [34] 周玉梅. 血清胃蛋白酶原比值联合胃泌素-17 在早期胃癌诊断中的临床价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(90): 132+134.
- [35] 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 方军, 朱春平, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案) (2017 年, 上海) [J]. 胃肠病学, 2018, 23(2): 92-97.
- [36] 高福利, 钱建清, 徐晓丹, 王卫军, 刘罗杰. 新型胃癌评分系统在早期胃癌筛查中的应用[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(16): 6-9.
- [37] 倪栋琼, 吕宾, 包海标, 金海峰, 赵晶, 徐毅, 等. 不同血清学危险分层方法在人群早期胃癌筛查中的比较研究[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(4): 294-300.
- [38] 文采, 肖明娜, 朴善英. PG、MG7-Ag 联合 G-17 检测对胃癌前病变、胃癌的诊断及鉴别诊断[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1488-1492.
- [39] 孟培, 龙拥军, 戴平, 王坤. 联合检测血清抗 HpAb、胃泌素-17 和 MG7-Ag 对胃癌诊断的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2): 216-219.
- [40] Lin, Z., Bian, H., Chen, C., Chen, W. and Li, Q. (2021) Application of Serum Pepsinogen and Carbohydrate Antigen 72-4 (CA72-4) Combined with Gastrin-17 (G-17) Detection in the Screening, Diagnosis, and Evaluation of Early Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 1042-1048. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-254>
- [41] 庄伟, 计钰亮, 朱婷婷. 早期胃癌胃镜筛查中联合应用血清 PG、G-17、CA72-4 及 Hp 检测的价值研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(14): 1529-1532.
- [42] 王晓阳, 谢爱敏, 郎少磊. CA72-4、CA19-9、CEA 在胃癌诊断及预后评价中的应用价值[J]. 哈尔滨医药, 2020, 40(6): 555-557.
- [43] 刘彦合, 宋杰峰, 李慧, 叶晓谊, 曾祥勇. 血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA242 及 CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(4): 416-420.