

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.018

## 血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 与胃癌根治术患者术后复发风险的关系研究\*

艾合散·卡马力 肖开提·阿不都哈德尔 杨鹏  
钟锴 姑丽吉米拉·阿地力 依力哈木·买买提<sup>△</sup>  
(新疆医科大学第一附属医院普外科 新疆乌鲁木齐 830011)

**摘要 目的:**探讨血清癌胚抗原(CEA)、胃泌素 17(G-17)、中期因子(MK)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)与胃癌根治术(RG)患者术后复发风险的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月~2020 年 8 月新疆医科大学第一附属医院普外科收治的 156 例胃癌患者为胃癌组,根据 RG 后是否复发分为复发组和无复发组,另选取同期我院 52 名健康体检志愿者为对照组。收集胃癌患者临床资料,采用酶联免疫吸附法检测血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平。通过单因素和多因素 Logistic 回归分析 RG 患者术后复发的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平对 RG 患者术后复发的预测价值。**结果:**与对照组比较,胃癌组血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平升高 ( $P<0.05$ )。随访 2 年,失访 2 例,154 例 RG 患者术后复发率为 28.57%(44/154)。多因素 Logistic 回归分析显示,CEA、G-17、MK、ProGRP 升高、TNM 分期Ⅲ期、分化程度为低分化、淋巴结转移为 RG 患者术后复发的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平联合预测 RG 患者术后复发的曲线下面积(AUC)大于 CEA、G-17、MK、ProGRP 单独预测。**结论:**血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平升高与 RG 患者术后复发密切相关,可能成为 RG 患者术后复发的辅助预测指标,且血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 联合预测 RG 患者术后复发的价值较高。

**关键词:**胃癌;胃癌根治术;CEA;G-17;MK;ProGRP;复发

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)18-3494-05

## Relationship Study between Serum Carcinoembryonic Antigen, Gastrin 17, Midkin, Progastrin Releasing Peptide and Postoperative Recurrence Risk in Patients with Radical Gastrectomy\*

Aihesan·Kamili, Xiaokaiti·Abduhader, YANG Peng, ZHONG Kai, Gulijimila·Adili, Yilihamu·Maimaiti<sup>△</sup>

(Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum carcinoembryonic antigen (CEA), gastrin 17 (G-17), midkine (MK) and progastrin releasing peptide (ProGRP) and postoperative recurrence risk in patients with radical gastrectomy (RG). **Methods:** 156 patients with gastric cancer who were admitted to the Department of General Surgery of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2018 to August 2020 were selected as the gastric cancer group, and they were divided into the recurrence group and the non-recurrence group according to whether the patients had recurrence after RG, and 52 healthy examination volunteers in our hospital during the same period were selected as the control group. Clinical data of patients with gastric cancer were collected, and serum CEA, G-17, MK and ProGRP levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence in patients with RG. The predictive value of serum CEA, G-17, MK and ProGRP levels in patients with RG was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with the control group, the serum CEA, G-17, MK and ProGRP levels in the gastric cancer group were increased ( $P<0.05$ ). After 2 years of follow-up, 2 cases were lost to follow-up, and the recurrence rate of 154 patients with RG was 28.57% (44/154). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated CEA, G-17, MK and ProGRP, TNM stage III, low differentiation, lymph node metastasis were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with RG ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of the combined prediction of CEA, G-17, MK and ProGRP in patients with RG was greater than that of CEA, G-17, MK and ProGRP alone. **Conclusion:** The elevated levels of serum CEA, G-17, MK and ProGRP are closely related to postoperative recurrence in patients with RG, which may be an auxiliary predictor of postoperative recurrence in patients with RG, and the combined prediction of serum CEA, G-17, MK and ProGRP is of high value.

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C220)

作者简介:艾合散·卡马力(1993-),男,硕士,住院医师,研究方向:普外肿瘤,E-mail:ehsan20066@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者:依力哈木·买买提(1976-),男,本科,副主任医师,研究方向:普外肿瘤,E-mail:yilihammt2021@163.com

(收稿日期:2023-02-27 接受日期:2023-03-23)

**Key words:** Gastric cancer; Radical gastrectomy; CEA; G-17; MK; ProGRP; Recurrence

**Chinese Library Classification(CLC):** R735.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)18-3494-05

## 前言

胃癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,据2020年国际癌症研究机构报告,我国新发胃癌病例47.9万例,死亡37.4万例,发病率和死亡率居所有恶性肿瘤第三位<sup>[1]</sup>。目前,基于根治性手术切除的多学科治疗仍然是局部进展胃癌(I~III期)患者最有效的治疗方式,但术后仍有部分患者出现局部复发或远处转移,影响患者预后<sup>[2]</sup>。因此早期预测胃癌根治术(RG)术后复发对改善患者预后至关重要。研究表明,肿瘤侵袭深度和炎症反应参与胃癌术后复发<sup>[3]</sup>。癌胚抗原(CEA)是一种肿瘤相关抗原,研究报道CEA与胃癌细胞的侵袭深度有关<sup>[4]</sup>。胃泌素17(G-17)是一种胃肠激素,其水平升高与胃部炎症反应密切相关<sup>[5]</sup>。中期因子(MK)是一种肝素结合生长因子,能通过调控免疫细胞促进炎症反应<sup>[6]</sup>。胃泌素释放肽前体(ProGRP)是一种神经肽激素,其生长刺激特性与肿瘤侵袭性行为密切相关<sup>[7]</sup>。本研究旨在分析术前血清CEA、G-17、MK、ProGRP与RG患者术后复发风险的关系,旨在为RG患者术后复发预防提供更多的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月~2020年8月新疆医科大学第一附属医院普外科收治的156例接受RG治疗的胃癌患者为胃癌组,体质指数17.77~28.27 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.52±2.37)kg/m<sup>2</sup>;年龄54~87岁,平均(66.17±6.44)岁;男93例,女63例。另选取同期我院52名健康体检志愿者为对照组,体质指数18.17~27.58 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.47±2.38)kg/m<sup>2</sup>;年龄34~78岁,平均(65.18±5.87)岁;男31例,女21例。两组一般资料比较无差异( $P>0.05$ )。病例纳入标准:(1)符合《胃癌诊疗规范(2011年版)》<sup>[8]</sup>胃癌诊断标准:病理检查发现癌细胞;(2)初诊且入院前未接受过抗肿瘤治疗;(3)TNM分期<sup>[9]</sup>I~III期;(4)具备RG治疗指征<sup>[8]</sup>:原发性胃癌I~III期;身体状况较好可耐受手术;

无严重心肝肾肺功能不全;无肝脏或肺部等远处转移;(5)年龄 $\geq 18$ 岁。排除标准:(1)院内死亡、不能接受随访;(2)合并血液、免疫系统损害;(3)妊娠及哺乳妇女;(4)合并其他部位恶性肿瘤或既往恶性肿瘤。所有研究对象均已签署书面知情同意书,本研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 血清CEA、G-17、MK、ProGRP水平检测** 采集胃癌患者术前1d和对照组体检时静脉血3mL,采用酶联免疫吸附法(上海延慕实业有限公司,编号:FK-bf0419、FK-X0482P、FK0-S0189、FK-FV1180)检测CEA、G-17、MK、ProGRP水平。

**1.2.2 临床资料收集** 收集胃癌患者临床资料,包括TNM分期、性别、分化程度、年龄、肿瘤直径、体质指数、淋巴结转移、吸烟、肿瘤部位、饮酒等。

### 1.3 随访与分组

胃癌患者入院后接受RG治疗,术后通过电话或门诊复查方式随访2年,随访截止至2022年9月或出现复发(经病理学检查确诊)或患者死亡,第1年每隔3个月随访1次,后1年每隔6个月随访1次,根据术后是否复发将胃癌患者分为无复发组和复发组。

### 1.4 统计学分析

选用SPSS 25.0统计学软件,计数资料以例(%)表示和 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 $t$ 或 $Z$ 检验;单因素和多因素Logistic回归分析RG患者术后复发的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清MK、CEA、G-17、ProGRP水平对RG患者术后复发的预测价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌组与对照组血清CEA、G-17、MK、ProGRP水平比较

胃癌组血清CEA、G-17、MK、ProGRP水平高于对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 胃癌组与对照组血清CEA、G-17、MK、ProGRP水平比较

Table 1 Comparison of serum CEA, G-17, MK and ProGRP levels between gastric cancer group and control group

Groups	n	CEA	G-17	MK	ProGRP
		[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]
Gastric cancer group	156	16.47(7.61,25.38)	8.09±1.92	0.45(0.22,0.70)	249.96(231.98,269.36)
Control group	52	1.63(1.07,2.17)	4.49±1.13	0.20(0.11,0.25)	14.06(8.62,18.24)
$t/Z$	-	9.724	16.440	6.041	10.791
$P$	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 单因素分析

随访2年,失访2例,154例RG患者术后复发44例,复发率为28.57%(44/154)。根据复发情况将RG患者分为复发组44例和无复发组110例。复发组年龄大于无复发组,分化程度

低分化、TNM分期III期、淋巴结转移比例和血清CEA、G-17、MK、ProGRP水平高于无复发组( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 多因素 Logistic 回归分析

以表2中有统计学意义的年龄(原值输入)、分化程度(低

表 2 RG 患者术后复发的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of postoperative recurrence in patients with RG

Factors	Recurrence group(n=44)	Non-recurrence group(n=110)	$\chi^2/t/Z$	P
Gender(male/female)	28/16	64/46	0.389	0.533
Age(years, $\bar{x}\pm s$ )	68.14±6.92	65.38±6.10	2.435	0.016
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	22.00±2.19	22.73±2.42	-1.745	0.083
Smoking[n(%)]			0.665	0.415
Yes	24(54.55)	52(47.27)		
No	20(45.45)	58(52.73)		
Alcohol consumption[n(%)]			0.176	0.675
Yes	18(40.91)	41(37.27)		
No	26(59.09)	69(62.73)		
Tumor location[n(%)]			3.320	0.190
Cardia or fundus of stomach	13(29.55)	40(36.36)		
Gastric body	5(11.36)	22(20.00)		
Gastric antrum	26(59.09)	48(43.64)		
Tumor diameter[n(%)]			3.578	0.059
≥ 3 cm	29(65.91)	54(49.09)		
< 3 cm	15(34.09)	56(50.91)		
Degree of differentiation[n(%)]			7.625	0.006
Low differentiation	25(56.82)	36(32.73)		
Medium and high differentiation	19(43.18)	74(67.27)		
TNM stage[n(%)]			8.602	0.003
I ~ II stage	23(52.27)	84(76.36)		
III stage	21(47.73)	26(23.64)		
Lymph node metastasis[n(%)]			11.076	0.001
Yes	21(47.73)	23(20.91)		
No	23(52.27)	87(79.09)		
CEA[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	24.05(16.11,36.23)	13.23(6.21,21.68)	4.967	<0.001
G-17(poml/L, $\bar{x}\pm s$ )	9.28±1.98	7.60±1.69	5.327	<0.001
MK[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.69(0.40,1.13)	0.40(0.17,0.56)	4.806	<0.001
ProGRP[pg/mL, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	264.68(251.21,286.11)	241.25(226.59,261.20)	5.065	<0.001

分化=1, 中高分化=0)、TNM 分期 (III期=1, I ~ II期=0)、CEA、G-17、MK、ProGRP(均为原值输入)、淋巴结转移(是=1, 否=0)为自变量, RG 患者术后是否复发(是=1, 否=0)为因变量。多因素 Logistic 回归分析显示, CEA、G-17、MK、ProGRP 升高、TNM 分期III期、分化程度为低分化、淋巴结转移为 RG 患者术后复发的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平对 RG 患者术后复发的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平联合预测 RG 患者术后复发的曲线下面积(AUC)大于 CEA、G-17、MK、ProGRP 单独预测。见表 4 和图 1。

## 3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 早期症状以胃痛、胃部胀气、食欲下降、恶心呕吐等为主, 近年来随着胃癌早期筛查的广泛开展和大众防癌意识的加强, 近年来我国早中期胃癌诊出率逐年升高<sup>[10]</sup>。截至目前, 根治性手术仍然是胃癌最有效的治疗方法, 尽管近些年基于根治性手术的多学科治疗取得较大进展, 能根据患者自身情况和临床病理特征等选择治疗方案, 但胃癌的组织病理和分子生物学异质性较高, 导致部分患者在 RG 后复发, 严重降低了患者预后生存率<sup>[11]</sup>。因此亟需深入研究 RG 患者术后复发的分子机制, 对早期识别复发和促进患者预后改善具有重要意义。

CEA 是具有胚胎抗原特性的细胞膜结构蛋白, 当癌细胞持续增殖时可引起 CEA 大量表达, 并通过细胞膜分泌到细胞

表 3 RG 患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative recurrence in patients with RG

Independent variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Low differentiation	1.056	0.476	4.919	0.027	2.874	1.131~7.305
TNM stage III	1.033	0.503	4.213	0.040	2.811	1.048~7.539
Lymph node metastasis	1.185	0.541	4.804	0.028	3.271	1.134~9.439
Elevated CEA	0.082	0.026	9.950	0.002	1.086	1.032~1.142
Elevated G-17	0.439	0.156	7.967	0.005	1.552	1.144~2.105
Elevated MK	0.069	0.022	9.836	0.002	1.072	1.025~1.120
Elevated ProGRP	0.031	0.011	7.918	0.006	1.031	1.009~1.054

表 4 血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平对 RG 患者术后复发的预测价值

Table 4 Predictive value of serum CEA, G-17, MK and ProGRP levels for postoperative recurrence in patients with RG

Indexes	AUC	95%CI	Best truncation value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Maximum Youden index
CEA	0.757	0.681~0.822	14.73 ng/mL	86.36	57.27	0.436
G-17	0.710	0.632~0.780	9.93 poml/L	38.64	94.55	0.332
MK	0.748	0.672~0.815	0.59 ng/mL	59.09	79.09	0.382
ProGRP	0.762	0.686~0.827	244.35 pg/mL	88.64	56.36	0.450
Four items combination	0.906	0.848~0.947	-	86.36	81.82	0.682

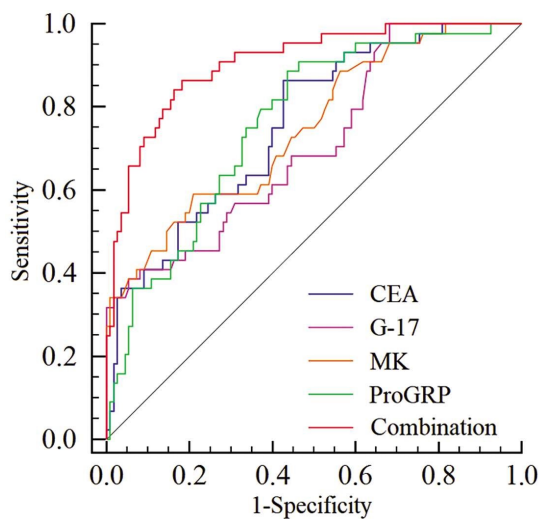


图 1 血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平预测 RG 患者术后复发的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum CEA, G-17, MK and ProGRP levels predicting postoperative recurrence in patients with RG

外,进入周围体液,是结直肠癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[13]</sup>、肺癌<sup>[14]</sup>等多种恶性肿瘤的早期诊断标志物之一。张露等<sup>[15]</sup>研究报道,CEA 不仅可以作为胃癌早期诊断标志物之一,还与 TNM 分期和淋巴结转移等病理特征有关。本研究结果显示,血清 CEA 水平升高与 RG 患者术后复发有关,分析其机制是血清 CEA 水平升高反映患者胃癌细胞增殖更快,即癌细胞恶性程度更高,在根治性切除后可能遗留更多的微小残留病灶,导致术后复发<sup>[16]</sup>。近年也有研究指出,CEA 水平升高的胃癌细胞更具侵袭性<sup>[17]</sup>。

胃泌素是胃窦部和十二指肠近端黏膜中 G 细胞分泌的胃

肠激素,其中 G-17 占有胃泌素的 80%~90%,能刺激胃酸分泌和促进胃肠运动,当胃肠黏膜损伤时 G-17 会被大量分泌,因其刺激而产生的过多胃酸能破坏胃黏膜和促进溃疡形成<sup>[18]</sup>。胃癌的发生发展是多步骤的过程,多遵循正常胃黏膜、慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠化生、上皮内瘤变、浸润性胃癌的过程<sup>[19]</sup>,G-17 作为反映胃窦部黏膜萎缩的指标,其水平也被用于筛查胃癌高风险人群<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,血清 G-17 水平升高与 RG 患者术后复发有关,分析其机制与血清 G-17 水平升高能加剧胃黏膜损伤,导致癌细胞侵袭有关<sup>[21]</sup>。Li Y 等<sup>[22]</sup>研究亦证实,G-17 升高能激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路诱导胃癌细胞上皮-间充质转化,促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭。

炎症反应是参与胃癌发生发展的关键机制,不仅能通过损害脱氧核糖核酸(DNA)诱发细胞恶性进展,还能通过刺激血管生长,为肿瘤细胞提高氧气和营养,促进胃癌发生发展<sup>[23]</sup>。MK 是一种多功能细胞生长因子和趋化因子,不仅参与细胞增殖、迁移和存活,还能诱导 B 细胞增殖、T 细胞活化、白细胞募集等参与炎症发生发展<sup>[24]</sup>。研究报道,胃炎患者血清 MK 水平升高与胃癌前病变有关<sup>[25]</sup>。本研究结果显示,血清 MK 水平升高与 RG 患者术后复发有关,分析其机制与 MK 能通过促进炎症反应增加术后复发风险有关<sup>[26]</sup>。研究表明,炎症反应能通过改变术后残留胃癌细胞增殖、分化和侵袭,导致微小残留病灶持续生长<sup>[27]</sup>。

胃泌素释放肽(GRP)是一种胃肠激素,广泛分布于胃肠道、肺部和神经系统,能通过刺激肿瘤细胞增殖参与肿瘤发生发展<sup>[28]</sup>。ProGRP 是 GRP 的前体形式,相较于 GRP 更加稳定,迄今为止已有多项研究报道,ProGRP 水平升高与胃癌<sup>[29]</sup>、肺癌<sup>[30]</sup>等恶性肿瘤发生有关。本研究结果显示,血清 ProGRP 水平升

高与 RG 患者术后复发有关, 分析其机制是 ProGRP 水平升高反映 GRP 表达上调, 能结合其受体启动信号转导途径, 刺激微小残留癌细胞增殖和侵袭, 导致术后复发风险增加<sup>[1]</sup>。

本研究结果还显示, 分化程度为低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移也会增加 RG 患者术后复发风险, 分析其原因是分化程度为低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移 RG 患者的肿瘤恶性程度更高, 故复发风险更高<sup>[2]</sup>。最后经 ROC 曲线分析, 血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平联合预测 RG 患者术后复发的 AUC 显著高于各指标单独检测。

综上所述, 胃癌患者血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平升高, 是 RG 术后复发的独立危险因素, 可能成为 RG 患者术后复发的辅助预测指标, 且血清 CEA、G-17、MK、ProGRP 水平联合预测的价值更高。但本次随访时间较短, 结果还需前瞻性多中心研究验证。

#### 参考文献(References)

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [2] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会上消化道专业委员会, 等. 腹腔镜胃癌根治术消化道重建相关并发症防治中国专家共识(2022 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(8): 659-668
- [3] Yekedüz E, Dogan İ, Kaya DM, et al. Systemic Immune-Inflammation Index as a Prognostic Marker of Late Recurrence in Operable Gastric Cancer: a Dual-Center Study [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(4): 870-879
- [4] Roşu MC, Mihnea PD, Ardelean A, et al. Clinical significance of tumor necrosis factor-alpha and carcinoembryonic antigen in gastric cancer[J]. *J Med Life*, 2022, 15(1): 4-6
- [5] Dondov G, Amarbayasgalan D, Batsaikhan B, et al. Diagnostic performances of pepsinogens and gastrin-17 for atrophic gastritis and gastric cancer in Mongolian subjects [J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0274938
- [6] 黄琪锋, 邓堂, 李丽华, 等. 中期因子在恶性肿瘤与炎症中的作用及机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(14): 1111-1115, 1120
- [7] Barchiesi V, Simeon V, Sandomenico C, et al. Circulating progastrin-releasing peptide in the diagnosis of Small Cell Lung Cancer (SCLC) and in therapeutic monitoring[J]. *J Circ Biomark*, 2021, 8(10): 9-13
- [8] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4(5): 62-71
- [9] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2): 93-99
- [10] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7): 634-666
- [11] Zhi X, Kuang X, Li J. The Impact of Perioperative Events on Cancer Recurrence and Metastasis in Patients after Radical Gastrectomy: A Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3496
- [12] 郭欢欢, 彭波, 熊章鄂, 等. 血红蛋白、中性粒细胞联合癌胚抗原对初发结直肠癌的诊断价值[J]. *临床消化病杂志*, 2022, 34(4): 277-282
- [13] 赵媛媛, 王帅力, 高晓莉. 血清铁蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 15-3 联合检测在乳腺癌诊断、复发转移预测中的价值分析[J]. *癌症进展*, 2022, 20(9): 956-958
- [14] Kuo YS, Zheng MY, Huang MF, et al. Association of Divergent Carcinoembryonic Antigen Patterns and Lung Cancer Progression[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2066
- [15] 张露, 张薇, 尚高峰. 血清 TK1、CEA、CA19-9 检测在胃癌诊断中的应用及与胃癌病理特征的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(9): 1237-1240
- [16] 王国栋, 武爱文, 李子禹, 等. 联合检测术前与术后 CEA CA19-9 CA72-4 对不同分期胃癌根治术后复发的预测价值 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(7): 324-330
- [17] Gomes C, Almeida A, Barreira A, et al. Carcinoembryonic antigen carrying SLe as a new biomarker of more aggressive gastric carcinomas[J]. *Theranostics*, 2019, 9(24): 7431-7446
- [18] Duan S, Rico K, Merchant JL. Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies[J]. *Function (Oxf)*, 2021, 3(1): zqab062
- [19] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169-1189
- [20] 叶挺, 丁夷峰, 金婷婷, 等. 血清胃蛋白酶原 I、II 和胃泌素-17 对健康体检人群胃癌前病变筛查的价值研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2022, 45(9): 782-786
- [21] 张琳, 张云云. 血清胃蛋白酶原联合胃泌素-17 检测对早期胃癌的诊断价值[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(6): 1055-1058
- [22] Li Y, Zhao Y, Li Y, et al. Gastrin-17 induces gastric cancer cell epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(1): 93-104
- [23] Rihawi K, Ricci AD, Rizzo A, et al. Tumor-Associated Macrophages and Inflammatory Microenvironment in Gastric Cancer: Novel Translational Implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 3805
- [24] Cai YQ, Lv Y, Mo ZC, et al. Multiple pathophysiological roles of midkine in human disease[J]. *Cytokine*, 2020, 34(135): 155242
- [25] Siregar J, Darmadi D, Ganie RA. Association Between Serum Midkine Level and Gastric Precancerous Lesion in Patients with Gastritis[J]. *Med Arch*, 2022, 76(5): 368-372
- [26] 李波, 周烂. 血清 VEGF、MMP 及 MK 与胃癌术后复发转移的关系研究[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(9): 928-930
- [27] Zhao W, Liu M, Zhang M, et al. Effects of Inflammation on the Immune Microenvironment in Gastric Cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(7): 690298
- [28] 饶慧, 关灵, 周长林, 等. 胃泌素释放肽受体参与肿瘤进程及靶向治疗研究进展[J]. *药物生物技术*, 2019, 26(3): 265-268
- [29] 李礼, 孟海, 赵广春, 等. 胃泌素释放肽前体和糖类抗原 72-4 在胃癌患者中的表达及临床意义 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(5): 273-276
- [30] 王欣欣, 黄松洁, 于洋, 等. 血清 ProGRP、SCCAg 及 HE4 与非小细胞肺癌患者病理特征的关系及其诊断价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(13): 2497-2501
- [31] Li L, Yin X, Meng H, et al. Increased Progastrin-Releasing Peptide Expression is Associated with Progression in Gastric Cancer Patients [J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(1): 15-19
- [32] 曹孟轩, 胡灿, 张延强, 等. 胃癌根治术后早期复发转移的危险因素分析[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(7): 588-595