

肿瘤标志物实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.24.002

血清 GP73、GPC3、PIVKA-Ⅱ 联合检测 对肝细胞癌的诊断价值*

郑燕苹¹, 翁文翔², 曾镇桦¹, 梅序桥¹, 吴阿阳^{1△}

1. 福建医科大学附属漳州市医院检验科, 福建漳州 363000; 2. 第 909 医院/

厦门大学附属东南医院检验科, 福建漳州 363000

摘要:目的 分析血清高尔基体糖蛋白 73(GP73)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(GPC3)、异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)联合检测对肝细胞癌(HCC)的诊断价值。方法 选取 2021 年 7 月至 2023 年 8 月福建医科大学附属漳州市医院收治的 97 例 HCC 患者作为研究组,另选取同期 78 例肝硬化患者作为良性对照组,78 例体检健康者作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 GPC3 水平;采用化学发光法检测血清 GP73 水平;采用化学发光微粒子免疫检测法检测血清 PIVKA-Ⅱ水平。采用 Pearson 相关分析 HCC 患者血清 GP73、GPC3、PIVKA-Ⅱ水平之间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各项指标对 HCC 的诊断效能。结果 3 组有吸烟史、肝癌家族史患者比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-Ⅱ水平均高于健康对照组和良性对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。良性对照组血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-Ⅱ水平均高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HCC 患者血清 GP73 水平与 GPC3 水平呈正相关($r=0.582, P<0.001$),血清 GP73 水平与 PIVKA-Ⅱ水平呈正相关($r=0.667, P<0.001$),血清 GPC3 水平与 PIVKA-Ⅱ水平呈正相关($r=0.639, P<0.001$)。吸烟史、肝癌家族史、GP73、GPC3 和 PIVKA-Ⅱ均为 HCC 发生的独立影响因素($P<0.05$)。血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-Ⅱ单独诊断 HCC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.826、0.834、0.849,3 项指标联合检测诊断的 AUC 为 0.964,明显大于各项指标单独检测的 AUC($Z=4.809, 5.050, 4.469, P<0.05$)。结论 血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-Ⅱ水平与 HCC 的发生关系密切,3 项指标联合检测能够较好地辅助诊断 HCC。

关键词:肝细胞癌; 高尔基体糖蛋白 73; 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3; 异常凝血酶原; 诊断

中图法分类号:R446.9;R735.7

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)24-3590-05

Diagnostic value of combined detection of serum GP73, GPC3 and PIVKA-Ⅱ in hepatocellular carcinoma*

ZHENG Yanping¹, WENG Wenxiang², ZENG Zhenhua¹, MEI Xuqiao¹, WU Ayang^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Zhangzhou, Fujian 363000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of combined detection of serum Golgi protein 73 (GP73), glypican-3 (GPC3) and abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 97 HCC patients admitted to Zhangzhou Hospital Affiliated to Fujian Medical University from July 2021 to August 2023 were selected as the study group, while 78 patients with cirrhosis during the same period were selected as the benign control group and 78 healthy individuals who underwent physical examinations were selected as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression level of serum GPC3. Chemiluminescence method was used to detect the level of serum GP73, chemiluminescence particle immunassay method was used to detect the level of PIVKA-Ⅱ. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlations among serum GP73, GPC3 levels and PIVKA-Ⅱ level in HCC patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify the influencing factors of HCC occurrence. The diagnostic efficacy of various indicators for HCC was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportions of patients with history of smoking and family history of liver cancer

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2020J011302)。

作者简介:郑燕苹,女,主管技师,主要从事临床免疫学研究。△ 通信作者, E-mail: Way068@163.com。

were compared among the three groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum GP73, GPC3 and PIVKA-Ⅱ in the study group were higher than those in the healthy control group and the benign control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum GP73, GPC3 and PIVKA-Ⅱ in the benign control group were higher than those in the healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum GP73 and GPC3 correlated positively ($r = 0.582, P < 0.001$), and the expression levels of serum GP73 and PIVKA-Ⅱ correlated positively ($r = 0.667, P < 0.001$), the levels of serum GPC3 and PIVKA-Ⅱ correlated positively ($r = 0.639, P < 0.001$). Smoking history, family history of liver cancer, GP73, GPC3 and PIVKA-Ⅱ were the independent influencing factors of HCC ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum GP73, GPC3 and PIVKA-Ⅱ for the diagnosis of HCC alone were 0.826, 0.834 and 0.849 respectively. The AUC of the combined detection of the three indicators was 0.964, which was significantly greater than the AUC of each indicator detected separately ($Z = 4.809, 5.050, 4.469, P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum GP73, GPC3 and PIVKA-Ⅱ correlate with the occurrence of HCC, and the combined detection of the three indicators can effectively diagnose HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; Golgi protein 73; glypican-3; abnormal prothrombin; diagnosis

肝细胞癌(HCC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤疾病,发病率占肝癌的70%左右,且具有较高的复发率,其癌细胞侵袭性强,对患者的生命健康及安全构成了严重威胁^[1-2]。但由于HCC患者的早期症状并不明显,部分患者就诊时已发展至HCC中晚期,治疗效果及预后均较差。因此,寻找与HCC发生有关的血清因子对其进行辅助诊断,将有利于提高HCC的早期诊断率,进而改善治疗效果^[3-4]。高尔基体糖蛋白73(GP73)是一种跨膜糖蛋白,主要存在于胆囊、肺等组织器官的上皮细胞中^[5-6],而近年来有研究表明,GP73在肝癌、胃癌等多种肿瘤组织中也呈现异常表达^[7-8],并且是识别肝脏发生病变的重要标志物,因此推测GP73可能能够作为辅助诊断肝癌的特异性指标^[9]。磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)是一种由核心蛋白和糖胺聚糖侧链组成的糖蛋白,相关研究表明,GPC3能够促进细胞表面各种生长因子的活性,进而参与调控细胞的增殖、凋亡等生理过程^[10]。而近年来也有研究发现,GPC3在肝癌组织中存在特异性表达,并且随着病情的恶化其水平也随之发生波动,因此推测GPC3与HCC的发生及发展存在一定的相关性^[11]。异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)主要由肝脏合成并分泌,因此当肝脏存在炎症损伤、代谢异常时,其水平会发生变化,临床常将其作为辅助评估肝功能障碍的标志物^[12],不仅如此,血清PIVKA-Ⅱ水平还与直肠癌、胰腺癌等恶性肿瘤的发生、发展有关,因此,推测其与HCC的发生也有关^[13]。但目前关于HCC患者血清GP73、GPC3和PIVKA-Ⅱ水平的变化规律及3项指标对HCC的诊断价值研究较少,因此,本研究分析了HCC患者血清GP73、GPC3和PIVKA-Ⅱ水平,并探讨了3项指标联合检测对HCC的辅助诊断价值,旨在为提高此类患者的早期诊断率提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年7月至2023年8月福建医科大学附属漳州市医院收治的97例HCC患者作为研究组。纳入标准:(1)经影像学及病理检查,符合HCC诊断标准^[14];(2)均为初次确诊HCC;(3)临床资料完整。排除标准:(1)既往有放疗、化疗、靶向治疗等治疗史;(2)伴有其他脏器功能障碍;(3)伴有其他部位恶性肿瘤;(4)合并机体免疫性疾病及血液系统疾病;(5)处于妊娠期、哺乳期的女性。另选取同期于福建医科大学附属漳州市医院就诊的78例肝硬化患者作为良性对照组,78例于福建医科大学附属漳州市医院体检的健康者作为健康对照组。所有研究对象及家属同意参与本研究,并签署知情同意书,本研究经福建医科大学附属漳州市医院医学伦理委员会审批通过后执行(2021-4192)。

1.2 方法 (1)临床资料收集:收集所有研究对象的基线资料。(2)血清GP73、GPC3和PIVKA-Ⅱ水平检测:研究组与良性对照组患者于入院次日清晨、健康对照组研究对象于体检当日清晨采集空腹静脉血3 mL,于3 500 r/min条件下离心15 min,收集上层血清并置于-80℃条件下保存待测。血清GP73水平采用化学发光法(上转发光免疫分析仪,型号:UPT-3A-1800,北京热景生物科技股份有限公司)检测;血清GPC3水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA, GPC3 ELISA检测试剂盒购自罗氏诊断产品公司)检测;血清PIVKA-Ⅱ水平采用化学发光微粒子免疫检测法(雅培I2000化学发光免疫分析仪和异常凝血酶原测定试剂盒均购自美国雅培公司)检测。具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以

$\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 HCC 患者血清 GP73、GPC3、PIVKA-II 水平之间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各项指标对 HCC 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 3 组基线资料比较

3 组年龄、体质量指数(BMI)及饮酒史、性别比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而 3 组有吸烟史、肝癌家族史患者比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI (kg/m ²)	吸烟史		饮酒史		肝癌家族史	
			男	女		有	无	有	无	有	无
健康对照组	78	57.43±5.78	42(53.85)	36(46.15)	23.63±2.77	35(44.87)	43(55.13)	49(62.82)	29(37.18)	3(3.85)	75(96.15)
良性对照组	78	57.73±5.63	45(57.69)	33(42.31)	23.71±2.95	37(47.44)	41(52.56)	55(70.51)	23(29.49)	6(7.69)	72(92.31)
研究组	97	58.36±6.62	62(63.92)	35(36.08)	23.47±2.52	61(62.89)	36(37.11)	65(67.01)	32(32.99)	18(18.56)	79(81.44)
<i>F</i> / χ^2		0.541	1.879		0.177	6.819		1.044		10.864	
<i>P</i>		0.583	0.391		0.838	0.033		0.593		0.004	

2.2 3 组血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 水平比较

研究组血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 水平均高于健康对照组和良性对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。良性对照组血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 水平均高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	GP73 (ng/mL)	GPC3 (ng/mL)	PIVKA-II (mAu/mL)
健康对照组	78	117.73±6.08	33.95±3.77	35.98±5.62
良性对照组	78	126.93±7.79 ^a	36.72±4.69 ^a	113.96±16.83 ^a
研究组	97	130.83±8.90 ^{ab}	43.53±5.22 ^{ab}	135.33±19.88 ^{ab}
<i>F</i>		63.001	99.834	914.769
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与良性对照组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 HCC 患者血清 GP73、GPC3、PIVKA-II 水平之间的相关性

HCC 患者血清 GP73 水平与 GPC3 水平呈正相关($r=0.582, P<0.001$),血清 GP73 水平与 PIVKA-II 水平呈正相关($r=0.667, P<0.001$),血清 GPC3 水平与 PIVKA-II 水平呈正相关($r=0.639, P<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因

素

以患者是否发生 HCC 为因变量(发生=1,未发生=0),以吸烟史(有=1,无=0)、肝癌家族史(有=1,无=0)、GP73(实测值)、GPC3(实测值)和 PIVKA-II(实测值)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示吸烟史、肝癌家族史、GP73、GPC3 和 PIVKA-II 均为 HCC 发生的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 对 HCC 的诊断价值

以良性对照组及健康对照组为阴性样本,以研究组为阳性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 单独诊断 HCC 的 AUC 分别为 0.826、0.834、0.849,3 项指标联合检测诊断 HCC 的 AUC 为 0.964,明显大于各项指标单独检测的 AUC($Z=4.809、5.050、4.469, P<0.05$)。见表 4 和图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
吸烟史	0.848	0.290	8.542	0.003	2.334	1.322~4.121
肝癌家族史	0.677	0.321	4.442	0.035	1.968	1.048~3.690
GP73	0.662	0.202	10.729	0.001	1.938	1.304~2.879
GPC3	1.146	0.346	10.967	0.001	3.146	1.596~6.196
PIVKA-II	0.740	0.311	5.655	0.017	2.095	1.139~3.854

表 4 血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 表达对 HCC 的诊断价值分析

变量	AUC	最佳截断值	AUC 的 95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
GP73	0.826	128.84 ng/mL	0.762~0.879	56.70	93.59	0.493
GPC3	0.834	40.25 ng/mL	0.770~0.886	74.23	80.77	0.550
PIVKA-II	0.849	126.98 mAu/mL	0.788~0.899	69.07	91.03	0.601
3 项指标联合	0.964	—	0.925~0.986	85.57	76.92	0.624

注:—为无数据。

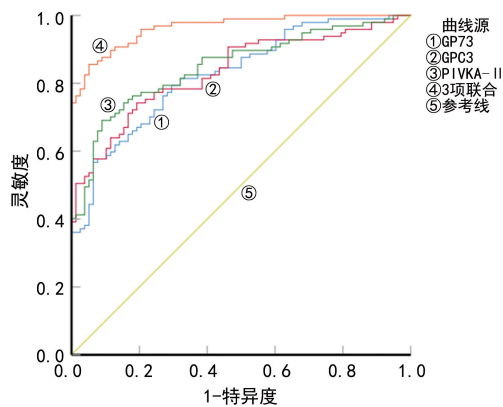


图 1 血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 诊断 HCC 的 ROC 曲线

3 讨 论

HCC 是肝癌的主要类型,由肝细胞或肝内胆管细胞发生癌变而导致,是常见的消化系统疾病,其具有进展迅速、恶性程度高等特点^[15]。由于大多数 HCC 患者起病隐匿,确诊时已错过了最佳手术治疗时间,因此,常采用传统的放疗、化疗方式进行治疗,但治疗效果通常较差,患者容易出现转移、复发等不良预后情况,病死率较高^[16]。因此,寻找能够辅助诊断 HCC 的特异性指标将有利于提高 HCC 的早期诊断率,进而改善治疗效果及预后状态。本研究主要探讨了血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 对 HCC 的诊断价值。

GP73 是一种高尔基体跨膜糖蛋白,主要存在于肝细胞、胆管上皮等细胞内。相关研究表明,GP73 在正常肝细胞内的水平并不具有特异性,而一旦机体处于病理损伤状态时,其在体液中则呈现出高表达^[17-18]。因此,推测 GP73 水平可能与 HCC 的发生有关。本研究中,GP73 在研究组血清中呈现出高表达,张晓坤等^[19]的研究结果也显示,原发性肝癌患者血清 GP73 水平明显高于健康者,并推测其水平的升高能够促进肝癌细胞的增殖、转移,进而促进肝癌的发展,这与本研究结果一致。本研究结果初步提示,血清 GP73 水平与 HCC 的发生有关,可能能够作为辅助诊断 HCC 的特异性指标。

GPC3 是一种糖蛋白,相关研究表明其参与细胞的生长、分化等^[20]。本研究中,研究组血清 GPC3 水平高于健康对照组和良性对照组。谭玉英等^[10]的研究结果显示,HCC 患者血清中 GPC3 的水平明显高于良性疾病对照患者,并推测 GPC3 主要是通过与多种细胞因子的结合及相关信号传导通路来促进癌细胞的侵袭、转移,进而调控恶性肿瘤的发生及发展^[21],这也与本研究结果一致。

PIVKA-II 被证实与肝脏的异常代谢有关,并且其在原发性肝癌患者的血清中呈现出阳性表达,是临床常用的肝癌诊断指标,而且 PIVKA-II 在肝癌患者

治疗效果、复发及预后的评估中也发挥着重要作用^[22]。基于此,本研究对 HCC 患者血清 PIVKA-II 水平也进行了检测分析,结果显示,研究组血清 PIVKA-II 水平明显高于健康对照组及良性对照组,这与 XU 等^[23]的研究结果一致,提示血清 PIVKA-II 水平也与 HCC 的发生有关。对 HCC 患者血清 GP73、GPC3、PIVKA-II 水平之间的相关性分析结果显示,这 3 项指标两两之间分别呈中度或强正相关,表明 3 项指标可能均对 HCC 的发生起到促进作用。

本研究还发现,研究组有吸烟史及有肝癌家族史比例明显高于健康对照组和良性对照组,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,吸烟史、肝癌家族史、GP73、GPC3 和 PIVKA-II 均为 HCC 发生的独立影响因素。这主要是由于烟草中往往含有大量的致癌成分,能够促进白细胞介素-1、白细胞介素-6 等炎症因子的分泌进而加重肝脏损伤,引发 HCC,而且 HCC 具有明显的家族聚集性,有肝癌家族史的患者具有更高的 HCC 发病率。最后,本研究分析了血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 对 HCC 的诊断价值,结果显示,3 项指标联合诊断优于各项指标单独诊断,对 HCC 具有较高的诊断价值。

综上所述,血清 GP73、GPC3 和 PIVKA-II 水平与 HCC 的发生存在一定的相关性,3 项指标联合检测能够较好地辅助诊断 HCC。

参考文献

- [1] 严严,潘家浩,陈泳花,等.多巴胺及多巴胺受体 D1 水平升高促进人肝细胞癌生长[J].癌症,2021,40(3):97-112.
- [2] CAO M, LI H, SUN D, et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions[J]. Cancer Commun(Lond), 2020, 40(5): 205-210.
- [3] 王小红,江甜甜,王旭,等.肝细胞癌患者血清中 G0S2 表达及临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2023,28(8):729-734.
- [4] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma. trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604.
- [5] 邵林楠,梁晓华,张树婷,等.丙型肝炎患者外周 HCV RNA 载量与 DARC rs12075 多态性的相关性[J].临床输血与检验,2019,21(1):73-76.
- [6] GUPTA R K, SAKHUJA P, MAJUMDAR K, et al. Incidentally detected asymptomatic hepatitis C virus infection with significant fibrosis: possible impacts on management [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2018, 61(3): 345-349.
- [7] 何凤霞,陈熙,尚亚婷.血清 GP73 联合肝硬度值对原发性肝癌患者根治性切除术后预后评估的价值[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(5):419-422.
- [8] 李艳,张泉,刘怡杰,等.胃癌患者血清中高尔基体蛋白 73、claudin-1 的表达水平及其临床意义[J].实用癌症杂

志,2024,39(10):1583-15876.

[9] 郑志恒,李维筠,回振宇,等.聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效及血清 PygO₂ 和 GP73 水平变化[J].实用肝脏病杂志,2021,24(1):19-22.

[10] 谭玉英,张鑫,张娟子,等. MRI 联合血清 GPC3 水平鉴别肝脏结节性增生灶临床应用价值研究[J].实用肝脏病杂志,2022,25(1):88-91.

[11] 方勇超,王强,唐权,等. MSCT 与 MRI 动态增强扫描对高血供肝内胆管癌与肝细胞癌的诊断价值分析[J].实用肝脏病杂志,2020,23(6):131-134.

[12] 王可环,林樟萍,李霞. 血清 PIVKA-Ⅱ, AFP, GGT, GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2022,21(14):1555-1558.

[13] 穆鹏,乔志伟,赵佼,等. 血清 PIVKA-Ⅱ, Calretinin 及 DJ-1 蛋白在卵巢癌中的表达及与病情严重程度的相关性[J].现代生物医学进展,2022,22(1):164-167.

[14] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J].临床肝胆病杂志,2020,36(2):277-292.

[15] 王海博,郭俊强,岳爱民. miRNA-122,224 在肝细胞癌患者肝组织和血清中的表达水平及临床意义[J].实用癌症杂志,2022,37(3):408-415.

[16] 王晓静,赵晓娟,任晓转. 超声造影联合血清 miR-122-5p, miR-133a-3p 水平对肝细胞癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2023,38(6):964-968.

[17] 马杨青,范海纳,孙鑫,等. 高尔基体蛋白 73(GP73)对慢

性肝病的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2023,39(8):1999-2004.

[18] YAO M, WANG L, LEUNG P S C, et al. The clinical significance of GP73 in immunologically mediated chronic liver diseases: experimental data and literature review[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(2):282-294.

[19] 张晓坤,司徒瑞儒. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体 3 比率、高尔基体蛋白 73 联合检测在原发性肝癌诊断中的价值[J].实用医学杂志,2021,37(8):1068-1071.

[20] 董美衬,白晶,刘海顺,等. 血清 GPC3, DCP, GP73 及 AFP 联合检测在原发性肝癌的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2022,29(7):1142-1147.

[21] 宫颖新,王萍,白玉坤,等. 胆道闭锁患儿血清 GPC3, TGF- β 1 和 VEGF 水平与肝硬度值和肝功能的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(1):154-157.

[22] UKAWA S, TAMAKOSHI A, MORI M, et al. Association between average daily television viewing time and the incidence of ovarian cancer: findings from the Japan collaborative cohort study[J]. Cancer Causes Control, 2018, 29(5):213-219.

[23] XU X F, LIANG L, XING H, et al. Clinical utility of serum biomarkers for hepato cellular carcinoma[J]. Biomark Med, 2021, 15(3):151-155.

(收稿日期:2024-09-19 修回日期:2024-10-17)

(上接第 3589 页)

G, et al. Endoscopic ultrasound-guided therapies for pancreatic solid tumors: an overview[J]. Semin Oncol, 2021, 48(1):95-105.

[10] TAGAWA M, MORITA A, IMAGAWA K, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound in children[J]. Dig Endosc, 2021, 33(7):1045-1058.

[11] 马宗慧,张倩,吕富靖,等. 内镜超声判断早期胃癌浸润深度的准确性及影响因素研究[J].中华消化内镜杂志,2022,39(7):546-551.

[12] OGURA T, HIGUCHI K. Endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: technical review and tips to prevent adverse events[J]. Gut Liver, 2021, 15(2):196-205.

[13] 武利萍,韩大正,杨文义,等. 超声内镜、多层螺旋 CT 对胃癌患者术前 TNM 分期诊断及与临床病理特征的相关性分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(11):137-139.

[14] THIRUVENGADAM S S, SEDARAT A. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in the management of gastric varices[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2021, 23(1):1.

[15] FLORES A R, RÉMA A, MESQUITA J R, et al. Vimentin and Ki-67 immunolabeling in canine gastric carcinomas and their prognostic value[J]. Vet Pathol, 2022, 59(6):903-914.

[16] MA K, LI X X, LV J, et al. Correlations between CD4⁺ FoxP3⁺ Treg and expression of FoxM1 and Ki-67 in gastric cancer patients[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2021, 17(2):e63-e69.

[17] 樊景云,姚勇,奉镭,等. 血浆 miR-27b-3p、PG 联合 G-17 在早期胃癌筛查中的应用价值[J].标记免疫分析与临床,2021,28(9):1556-1559.

[18] LIN Z B, BIAN H Q, CHEN C Y, et al. 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[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(3):1042-1048.

[19] 张冰,姚威,宋涛. 胃癌患者手术前后血清 PG I、PG II 及二者比值变化对术后复发或转移的预测价值[J].实用癌症杂志,2021,36(6):1021-1024.

[20] 王燕云,初丽敏,王婵,等. 早期胃癌患者外周血 CDH-17, RHBDD1 和 miR-135 表达水平与临床病理特征的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2022,37(5):18-22.

[21] WANG T B, ZHANG X J, LIU W J, et al. Prognostic and immunological significance of rhomboid domain containing protein 1 in multiple primary cancers[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(4):682-695.

(收稿日期:2024-01-31 修回日期:2024-07-29)