

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.017

基于 FIB、HB、FOBT、CEA 构建的 Logistic 回归模型
对结直肠癌的诊断价值*侯晓慧^{1,2}, 张玉英¹, 谢小亮³, 王良方^{1,2}, 冯丽君^{1,2}, 杜沛静^{1,2}, 李刚¹, 师志云^{1△}

1. 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 宁夏银川 750000; 2. 宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏银川 750000; 3. 宁夏医科大学总医院结直肠外科, 宁夏银川 750000

摘要:目的 评价纤维蛋白原(FIB)、血红蛋白(HB)、癌胚抗原(CEA)和粪便隐血试验(FOBT)联合检测在结直肠癌患者中的诊断价值,为结直肠癌诊断提供参考。方法 选取宁夏医科大学总医院 2021 年 1 月至 2022 年 6 月结直肠外科收治的 110 例结直肠癌患者作为癌症组,选取同期病房收治的 43 例良性结直肠疾病患者为非癌症组。回顾性分析并比较癌症组及非癌症组常规实验室指标(血常规、生化常规、肿瘤标志物、细胞因子、FOBT)结果,采用 Logistic 回归分析结直肠癌的影响因素并构建 Logistic 回归模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Logistic 回归模型对结直肠癌的诊断价值;进一步构建诊断结直肠癌的列线图并绘制校准曲线图进行内部验证。结果 癌症组患者血 FIB、CEA 水平及 FOBT 阳性率高于非癌症组,A/G、HB 水平低于非癌症组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。将 FIB、HB、FOBT、CEA 进行多因素 Logistic 回归分析,建立 Logistic 回归模型作为 4 项指标联合检测模型: $P = 1/[1 + e^{-(13.792 - 0.144 \times X_1 + 1.057 \times X_2 + 0.560 \times X_3 + 3.029 \times X_4)}]$,其中 X_1 为 HB 水平, X_2 为 FIB 水平, X_3 为 CEA 水平, X_4 为 FOBT 检测结果(阳性=1,阴性=0)。ROC 曲线分析结果显示,当最大约登指数为 0.841 时,Logistic 回归模型诊断结直肠癌的灵敏度为 86.4%,特异度为 97.7%,曲线下面积(AUC)为 0.961(95%CI:0.933~0.988)。建立 Logistic 回归模型的列线图,并绘制校准曲线图,结果提示该模型的预测概率与实际概率具有较好的一致性。结论 基于 FIB、HB、CEA 和 FOBT 4 项指标构建的 Logistic 回归模型,对结直肠癌有着较好的诊断价值,也为临床对结直肠癌的早期筛查和诊断提供了一定的方向。

关键词: 结直肠癌; 诊断价值; 纤维蛋白原; 癌胚抗原; 粪便隐血试验

中图法分类号:R446.1;R735.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)06-0805-05

Diagnostic value of constructed Logistic regression model in colorectal cancer
based on FIB, HB, CEA, FOBT and CEA*HOU Xiaohui^{1,2}, ZHANG Yuying¹, XIE Xiaoliang³, WANG Liangfang^{1,2}, FENG Lijun^{1,2},
DU Peijing^{1,2}, LI Gang¹, SHI Zhiyun^{1△}

1. Department of Medical Experimental Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 2. First Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China; 3. Department of Colorectal Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of combined detection of fibrinogen (FIB), hemoglobin (HB), carcinoembryonic antigen (CEA) and fecal occult blood test (FOBT) in patients with colorectal cancer, in order to provide reference for the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** A total of 110 patients with colorectal cancer admitted and treated in the Colorectal Surgery Department of the General Hospital of Ningxia Medical University from January 2021 to June 2022 were selected as the cancer group, and 43 patients with benign colorectal disease during the same period were selected as the non-cancer group. The differences in the routine laboratory indexes (blood routine, biochemical routine, tumor markers, cytokines and FOBT) were retrospectively analyzed and compared between the cancer group and the non-cancer group. The Logistic regression was used to analyze the influencing factors of colorectal cancer and a Logistic regression model was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of the

* 基金项目:宁夏自然科学基金项目(2023AAC03516);宁夏医科大学总医院“青年拔尖人才”专项(NYDZY026)。

作者简介:侯晓慧,女,在读研究生,主要从事临床病原微生物方面的研究。△ 通信作者,E-mail:shizhiyun123@126.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20240130.1442.002\(2024-02-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20240130.1442.002(2024-02-01))

Logistic regression model on colorectal cancer; a nomogram for diagnosing the colorectal cancer correlation was further constructed and a calibration curve chart was drawn for conducting the internal validation. **Results**

The serum FIB and CEA levels and FOBT positive rate in the cancer group were higher than those in the non-cancer group, the A/G and HB levels were lower than those in the non-cancer group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The multi variate Logistic regression analysis on FIB, HB, FOBT and CEA was conducted and the Logistic regression model served as the 4- item joint detection model: $P=1/[1+e^{-(13.792-0.144\times X_1+1.057\times X_2+0.560\times X_3+3.029\times X_4)}]$, where X_1 , X_2 and X_3 were the HB, FIB and CEA levels respectively, and X_4 was the FOBT detection result (positive=1, negative=0). The ROC curve analysis showed that when the maximum Jordan index of the Logistic regression model for diagnosing colorectal cancer was 0.841, the sensitivity of the model was 86.4%, the specificity was 97.7%, and the area under the curve (AUC) was 0.961 (95%CI: 0.933–0.988). The nomogram of the Logistic regression model and calibration curve were drawn, and the results indicated that the predictive probability of the model had good consistence with the actual probability. **Conclusion** The Logistic regression model constructed based on four indicators of FIB, HB, CEA and FOBT has good diagnostic value for colorectal cancer and provides a certain direction for early screening and diagnosis of colorectal cancer in clinical practice.

Key words: colorectal cancer; diagnostic value; fibrinogen; carcinoembryonic antigen; fecal occult blood test

结直肠癌是最危险的恶性肿瘤之一,在癌症相关死亡中排第二位^[1]。尽管在治疗策略方面已取得了很大进展,结直肠癌仍是威胁人类生命的主要恶性肿瘤,其特征是发病率和病死率高^[2]。早期识别结直肠癌,可以降低结直肠癌的病死率,因此结直肠癌的早期筛查十分重要。结肠镜检查已被公认为具有高灵敏度和特异度的结直肠癌筛查的金标准,然而,它在金钱和人力方面成本较高,且需要经验丰富的内窥镜医生和较高的患者依从性^[3]。因此,如何在结直肠癌病变早期找到一种简单、诊断效能高的诊断指标仍需研究。有研究表明,纤维蛋白原(FIB)可能是结直肠癌的潜在生物标志物^[4]。癌胚抗原(CEA)作为肿瘤标志物,已广泛应用于结直肠癌的早期诊断^[5]。粪便隐血试验(FOBT)至今仍是结直肠癌普查中使用最广泛且评估最多的一项试验^[6]。本研究回顾性分析结直肠癌相关指标,通过多因素 Logistic 回归分析结直肠癌的独立影响因素并构建 Logistic 回归模型,旨在早期识别结直肠癌,提高患者存活率并有助于个性化医学的发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择宁夏医科大学总医院 2021 年 1 月至 2022 年 6 月结直肠外科收治的 110 例结直肠癌患者作为癌症组。结直肠癌诊断依据相关影像检查辅助诊断,病理活检及免疫组化结果明确诊断,并且肿瘤分期符合《美国癌症联合委员会 AJCC-TNM 分期指南(第 7 版)》。癌症组纳入标准:(1)经病理检查初次确诊结直肠癌;(2)未接受过手术、放疗、化疗及免疫治疗。另选取同期病房收治的排除癌症,有良性结直肠疾病的患者 43 例作为非癌症组,纳入标准:结直肠疾病经病理检查确诊非恶性。所有纳入患者的

排除标准:(1)合并感染性疾病;(2)合并其他部位肿瘤;(3)合并血液系统疾病;(4)器官移植;(5)存在免疫功能缺陷;(6)临床及实验室数据缺失。因为本研究为回顾性分析,因此免除了受试者书面知情同意。本研究经宁夏医科大学总医院医学伦理委员会批准(KYLL-2022-1322)。

1.2 方法 收集患者一般情况、营养指标、血常规、生化常规、肿瘤标志物、细胞因子、FOBT 中可能成为结直肠癌潜在生物标志物的相关指标。各实验室指标检测方法如下:采用 XN9000 血细胞分析仪测定血液常规指标;采用 Beckman Coulter 流式细胞仪测定血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、 γ -干扰素(INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用全自动生化分析仪测定各项生化指标及肿瘤标志物水平。FOBT 采用单克隆法(胶体金法)检测粪便中的血红蛋白(HB)。所有检测过程严格按照实验室工作流程、各指标的标准检测流程进行操作。

比较两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、FOBT 结果、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、清蛋白与球蛋白比值(A/G)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NBC)、淋巴细胞计数(LYM)、HB、红细胞计数(RBC)、单核细胞计数(MONO)、血小板计数(PLT)及 FIB、D-二聚体(D-D)、CEA、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、INF- γ 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理。用 P-P 图检验数据是否满足正态分布,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25},$

P_{75})表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数、百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析患结直肠癌的影响因素并构建 Logistic 回归模型,将纳入 Logistic 回归模型的指标通过受试者工作特征(ROC)曲线评价其独立及联合诊断结直肠癌的价值并通过约登指数校正计算截止点,转换为二分类变量。应用 R 语言及相关软件构建 Logistic 回归模型的列线图并绘制校

准曲线对模型数据进行内部验证。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癌症组与非癌症组患者临床基线资料比较 癌症组与非癌症组间 FOBT 结果、A/G 及 HB、FIB、CEA 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 癌症组与非癌症组基础资料及各项指标比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	年龄 (岁)	性别		FOBT 结果		BMI (kg/m^2)	TP (g/L)
			男	女	阴性	阳性		
癌症组	110	61.85 $\pm$ 11.21	71(64.5)	39(35.5)	11(10.0)	99(90.0)	24.37 $\pm$ 3.54	65.17 $\pm$ 5.71
非癌症组	43	61.40 $\pm$ 13.54	28(65.1)	15(34.9)	27(62.8)	16(37.2)	24.00 $\pm$ 3.10	63.91 $\pm$ 9.61
t 或 χ^2 或 Z		0.21	0.00		46.15		0.63	1.00
P		0.834	0.947		0.001		0.532	0.321

组别	n	ALB(g/L)	GLB(g/L)	A/G	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	HB(g/L)
癌症组	110	26.92 $\pm$ 4.10	26.92 $\pm$ 4.10	1.44 $\pm$ 0.28	5.85 $\pm$ 1.52	124.59 $\pm$ 19.06
非癌症组	43	38.95 $\pm$ 5.27	25.66 $\pm$ 3.59	1.53 $\pm$ 0.22	5.98 $\pm$ 1.80	143.88 $\pm$ 11.15
t 或 χ^2 或 Z		-1.26	1.77	-2.03	-0.47	-6.23
P		0.210	0.078	0.044	0.639	<0.001

组别	n	NBC($\times 10^9/\text{L}$)	LYM($\times 10^9/\text{L}$)	MONO($\times 10^9/\text{L}$)	RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)
癌症组	110	3.18(2.51,4.17)	1.67(1.36,2.14)	0.47(0.36,0.60)	4.58(4.17,4.88)
非癌症组	43	3.27(2.58,4.26)	1.71(1.36,2.30)	0.49(0.36,0.54)	4.70(4.14,5.19)
t 或 χ^2 或 Z		-0.51	-0.58	-0.04	-1.83
P		0.612	0.564	0.966	0.068

组别	n	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	FIB(g/L)	D-D($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CEA(ng/mL)	IL-2(pg/mL)
癌症组	110	238.5(187.3,293.8)	3.08(2.66,3.44)	0.35(0.20,0.71)	4.31(2.52,7.18)	0.68(0.39,1.50)
非癌症组	43	211.0(180.0,267.0)	2.70(2.43,3.15)	0.31(0.19,0.62)	1.90(1.33,2.37)	0.56(0.23,1.15)
t 或 χ^2 或 Z		1.73	2.74	0.32	6.20	1.34
P		0.083	0.006	0.747	<0.001	0.179

组别	n	IL-4(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
癌症组	110	0.80(0.32,2.89)	4.49(1.87,7.76)	1.65(0.81,3.45)	1.88(0.73,3.88)	0.71(0.32,3.85)
非癌症组	43	1.22(0.45,1.84)	3.57(1.44,11.15)	2.02(1.07,3.51)	1.48(0.73,2.30)	0.87(0.42,2.14)
t 或 χ^2 或 Z		-0.33	0.38	-0.78	0.77	-0.04
P		0.742	0.703	0.436	0.443	0.966

2.2 Logistic 回归分析 将表 1 中所有差异性指标通过 VIF(方差膨胀因子)独立性检验,VIF 均 ≤ 5 可不考虑共线性问题,以 $P<0.05$ 为标准去除无意义变量,筛选出 4 项指标即 FIB(原值输入)、FOBT(阳性=1,阴性=0)、CEA(原值输入)、HB(原值输入)作为自变量,以是否是结直肠癌(是=1,否=0)为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。Hosmer-Lemeshow 检验拟合优度良好,结果显示 FIB、FOBT、CEA、HB 是患结直肠癌的独立影响因素($P<0.05$)。建立 Logistic 回

归模型作为 4 项指标联合检测模型: $P=1/[1+e^{-(13.792-0.144\times X_1+1.057\times X_2+0.560\times X_3+3.029\times X_4)}]$,其中 X_1 为 HB 水平, X_2 为 FIB 水平, X_3 为 CEA 水平, X_4 为 FOBT 检测结果(阳性=1,阴性=0)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 HB、FIB、CEA、FOBT 单项诊断结直肠癌的效能 以非癌症组为对照,绘制 ROC 曲线分析 HB、FIB、CEA、FOBT 单项诊断结直肠癌的价值。当 HB 取最大约登指数为 0.841 时,最佳截断值为 133.5 g/L ,灵敏度为 81.4%,特异度为 61.8%,

曲线下面积 (AUC) 为 0.799 (95% CI: 0.723 ~ 0.875)。当 FIB 取最大约登指数为 0.296 时,最佳截断值为 2.84 g/L,灵敏度为 69.1%,特异度为 60.5%,AUC 为 0.643 (95% CI: 0.546 ~ 0.739)。当 CEA 取最大约登指数为 0.598 时,最佳截断值为 2.81 ng/mL,灵敏度为 69.1%,特异度为 90.7%,AUC 为 0.823 (95% CI: 0.758 ~ 0.888)。FOBT 灵敏度为 90.0%,特异度为 62.8%,AUC 为 0.764 (95% CI: 0.670 ~ 0.858)。见图 1。

表 2 实验室指标多因素 Logistic 回归分析结果					
指标	β	SE	P	OR	OR 的 95%CI
HB	-0.144	0.037	<0.001	0.866	0.806~0.930
FIB	1.057	0.451	0.019	2.877	1.189~6.964
CEA	0.560	0.209	0.007	1.750	1.161~2.638
FOBT	3.029	0.713	<0.001	20.682	5.108~83.738

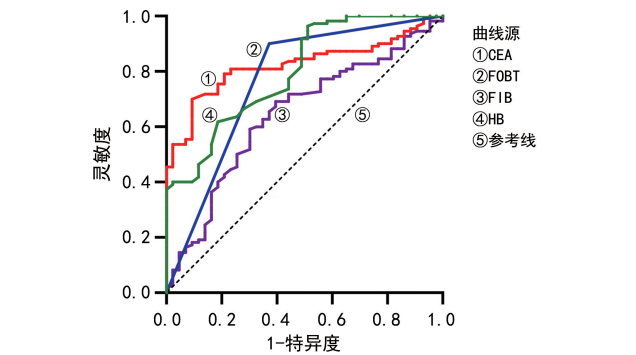


图 1 HB、FIB、CEA、FOBT 单项诊断结直肠癌的 ROC 曲线

2.4 ROC 曲线分析 Logistic 回归模型诊断结直肠癌的效能 绘制 ROC 曲线分析 Logistic 回归模型诊断结直肠癌的效能,结果显示最大约登指数为 0.841 时,模型灵敏度为 86.4%,特异度为 97.7%,AUC 为 0.961 (95% CI: 0.933 ~ 0.988),提示模型诊断效能优于各指标单独诊断效能。见图 2。

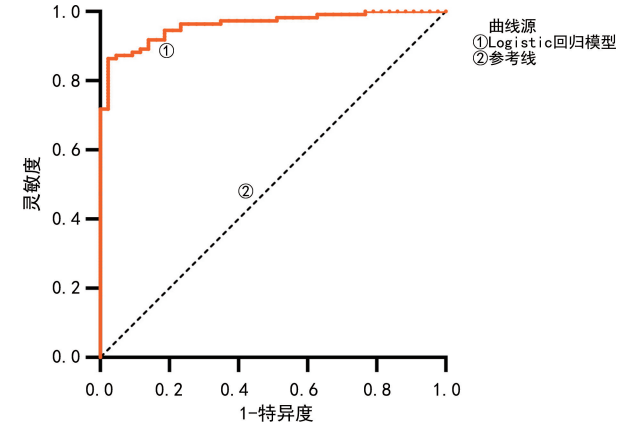


图 2 Logistic 回归模型诊断结直肠癌的 ROC 曲线

2.5 列线图 基于 HB、FIB、CEA 的最佳截断值将其转换为二分类变量,建立 Logistic 回归列线图。列线图所对应的评分分别为 FOBT 结果阳性为 100 分,

CEA $\geq$ 2.81 ng/mL 为 100 分,FIB $\geq$ 2.84 g/L 为 43 分,HB<133.5 g/L 为 68 分。如图 3。

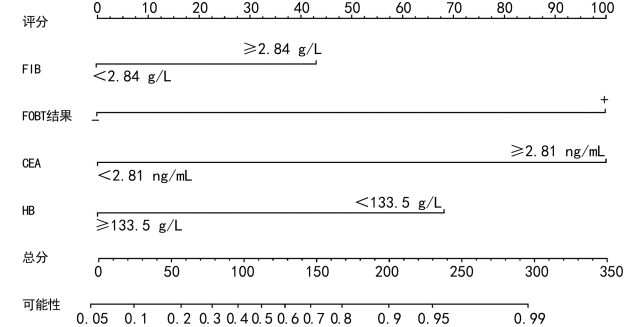


图 3 列线图

2.6 Logistic 回归模型的验证 通过对模型数据进行内部验证,绘制 Calibration 校准曲线,结果显示该模型的预测概率与实际概率具有较好的一致性。见图 4。

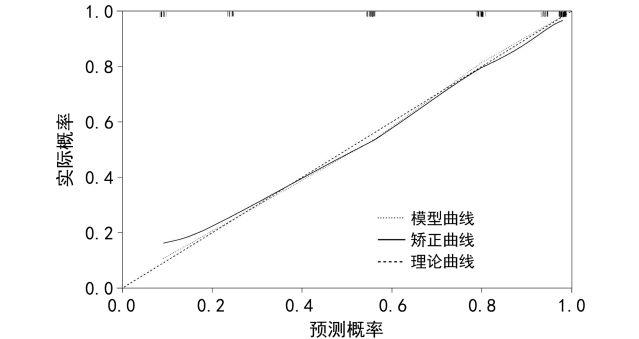


图 4 校准曲线图

3 讨 论

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一^[7]。早期识别并接受治疗的结直肠癌患者预后较好,延迟诊断和晚期结直肠癌患者预后较差^[8]。且早发性结直肠癌(即在 50 岁以下患者中诊断出的结直肠癌)的发病率在世界各地一直在增加^[9-10]。结直肠癌的早期识别对临床医师来说仍然是一个严峻的考验。大多数结直肠癌起源于前体性息肉^[11],初期是一种局部疾病,早期临床症状表现不明显,后来进展并成为全身性疾病,通常确诊时已错过最佳治疗时间。因此,结直肠癌的早期识别和诊断有着重要的意义。

FIB 是一种糖蛋白,以前被公认为主要在凝血中起作用。越来越多的证据表明,FIB 可作为多种恶性肿瘤的预后判断指标^[12]。FIB 可以由癌细胞释放,并参与许多其他生物学行为,包括肿瘤血管生成,癌细胞增殖、黏附和迁移^[13]。CEA 作为传统的肿瘤标志物可用于结直肠癌的辅助诊断和预后判断^[14]。CEA 在结直肠癌诊断中具有较高灵敏度,然而,CEA 在许多类型的肿瘤中表达,缺乏特异性^[15]。因此,大多数学者认为,单一 CEA 不是结直肠癌的合适诊断标志物,需要联合检测其他指标来提高诊断效果^[16]。FOBT 可检测出肉眼不可见的出血,结肠镜检查因价格低廉和非侵入性而在结直肠癌筛查中被广泛应

用^[17]。而单个生物标志物的检测存在一定程度的缺陷,因此,联合检测多种生物标志物可 effectively 提高肿瘤的诊断准确性^[18]。

本研究结果显示,癌症组患者 FIB、CEA 水平及 FOBT 阳性率高于非癌症组,HB 水平低于非癌症组。且 ROC 曲线显示基于 FIB、HB、CEA 和 FOBT 4 项指标构建的 Logistic 回归模型诊断结直肠癌有着良好的效能。基于 FIB、HB、FOBT、CEA 构建的预测结直肠癌发生风险概率的列线图,该图可直观显示模型中各指标与结直肠癌诊断的相关性,并可应用于临床。在校准度方面,本研究绘制了校准曲线图,提示该模型的预测概率与实际概率有较好的一致性。

本研究采用的实验室检测指标包含在常规检查中,方便获得,简单、快速,同时为患者减少了检查花费,降低了预测成本。但值得注意的是,首先本研究是回顾性研究且样本量较少,可能会存在诊断价值的偏差与无法避免的选择偏倚,后期需要进一步收集更多的样本及进行前瞻性设计研究以更好评估各指标在结直肠癌诊断中的价值。其次本研究为单中心数据,尽管本研究对列线图模型进行了内部验证,且校准度良好,但后期仍需加大样本量及在其他医疗机构对模型进行评估及验证。

综上所述,基于 FIB、HB、CEA 和 FOBT 4 项指标构建的 Logistic 回归模型,对结直肠癌有着较好的诊断价值,也为临床对结直肠癌的早期筛查和诊断提供了一定的方向。

参考文献

[1] ISLAM M R, AKASH S, RAHMAN M M, et al. Colon cancer and colorectal cancer: prevention and treatment by potential natural products[J]. Chem Biol Intract, 2022, 368:110170.

[2] LI J J, HUANG L, ZHAO H Z, et al. The role of interleukins in colorectal cancer[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16 (13):2323-2339.

[3] HYUNA S, JACQUES F, REBECCA L S, 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.

[4] PARISI R, PANZERA T, RUSSO L, et al. Fibrinogen levels in relation to colorectal cancer onset: a nested case-cohort study from the Moli-sani cohort[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:1009926.

[5] HU M C, WANG Z L, WU Z E, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer in the era of precision medicine [J]. J Mol Med (Berl), 2022, 100(2):197-213.

[6] KAUR K, ZUBAIR M, ADAMSKI J J. Fecal occult blood test[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[7] KARPINSKI T M, OZAROWSKI M, STASIEWICZ M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3):420-430.

[8] KIM B J, HANNA M H. Colorectal cancer in young adults[J]. J Surg Oncol, 2023, 127(8):1247-1251.

[9] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3):262-274.

[10] GANESH K, STADLER Z K, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (6):361-375.

[11] CHEN B, SCURRAH C R, MCKINLEY E T, et al. Differential pre-malignant programs and microenvironment chart distinct paths to malignancy in human colorectal polyps[J]. Cell, 2021, 184(26):6262-6280.

[12] CHENG F, ZENG C, ZENG L, et al. Clinicopathological and prognostic value of preoperative plasma fibrinogen in gastric cancer patients: a Meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(40):e17310.

[13] SAHNI A, FRANCIS C W. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation[J]. Blood, 2000, 96 (12):3772-3778.

[14] 钱香,王宏,任真,等. NLR 与 FIB 和 CEA 及 CA19-9 在结直肠癌中的应用价值[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55 (4):499-505.

[15] RAO H, WU H M, HUANG Q Y, et al. Clinical value of serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in patients with colorectal cancer[J/OL]. Clin Lab, (2021-04-01)[2023-08-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865243/>.

[16] SIREGAR G A, SIBARANI H. Comparison of carcino-embryonic antigen levels among degree of differentiation and colorectal cancer's location in medan[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(20):3447-3450.

[17] YANG P Y, YANG I T, CHIANG T H, et al. Effects of fecal occult blood immunoassay screening for colorectal cancer-experience from a hospital in central Taiwan[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(4):680.

[18] JIANG M Z, DING G W, LI G Z. Diagnostic value of combined detection of multiple tumor markers and blood lipid indexes in colorectal cancer and its prediction on adverse reactions of chemotherapy[J]. J BUON, 2021, 26 (4):1226-1230.