

· 论 著 ·

血清 CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌患者中的应用

郑张军, 张金星[△], 刘 情, 黄诗林, 吕 晋
(广东省佛山市第一人民医院病理科 528000)

摘要:目的 研究血清 CC 型修饰趋化因子 11(CCL11)、膜联蛋白 A2(ANXA2)、骨桥蛋白(OPN)在胃癌患者中的应用及其与临床病理特征的关系。方法 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 120 例胃癌患者(胃癌组)、110 例胃黏膜不典型增生患者(胃黏膜不典型增生组)、110 例浅表性胃炎患者(浅表性胃炎组)、100 例萎缩性胃炎患者(萎缩性胃炎组)及 100 例健康人群(健康对照组)血清 CCL11、ANXA2、OPN 水平,记录胃癌组患者血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性表达率。分析胃癌组患者血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性表达率与临床病理特征的关系。采用受试者特异度曲线(ROC 曲线)分析血清 CCL11、ANXA2、OPN 对胃癌患者的应用价值。结果 胃癌组患者血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性率明显高于胃黏膜不典型增生组、萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,而胃黏膜不典型增生组血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性率高于萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胃癌组患者中血清 CCL11、ANXA2 阳性表达水平在不同浸润程度、不同临床分期、是否有淋巴结转移间差异有统计学意义($P < 0.05$),OPN 表达水平在不同临床分期及是否有淋巴结转移间差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 ROC 曲线可知,CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌组中的诊断敏感度分别为 76.3%、79.2%、70.8%,其特异度分别为 85.5%、75.6%、82.2%。结论 血清 CCL11、ANXA2、OPN 表达水平对鉴别胃黏膜良恶性病变有一定价值,3 种标志物的测定方法简单,可重复操作,可作为评价胃癌发生及病情进展的有效指标。

关键词:CC 型修饰趋化因子 11; 膜联蛋白 A2; 骨桥蛋白; 胃癌; 临床病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.025 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)22-3346-03

Application of serum CCL11, ANXA2, OPN in gastric cancer patients

ZHENG Zhangjun, ZHANG Jinxing[△], LIU Qing, HUANG Shilin, LYU Jin

(Department of Pathology, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application of serum modified CC chemokine 11(CCL11), annexin A2(ANXA2) and osteopontin(OPN) in gastric cancer patients and their relationship with clinicopathological features. **Methods** ELISA was adopted to detect the levels of CCL11, ANXA2 and OPN were detected in 120 cases of gastric cancer(gastric cancer group), 110 cases of gastric mucosal atypical hyperplasia(gastric mucosal atypical hyperplasia group), 110 cases of superficial gastritis(superficial gastritis group), 100 cases of atrophic gastritis(atrophic gastritis group) and 100 healthy controls(healthy control group). The positive expression rates of CCL11, ANXA2 and OPN in the gastric cancer group were recorded. The relationship between serum CCL11, ANXA2 and OPN positive expression with clinicopathological features was analyzed. The receiver operating characteristic(ROC) curve was adopted to analyze the application value of CCL11, ANXA2 and OPN in the patients with gastric cancer. **Results** The positive rates of serum CCL11, ANXA2 and OPN in the gastric cancer group were significantly higher than those in the gastric mucosal atypical hyperplasia group, atrophic gastritis group, superficial gastritis group and healthy control group, and the levels of serum CCL11, ANXA2, OPN in the gastric mucosal atypical hyperplasia group were higher than those in the atrophic gastritis group, superficial gastritis group and healthy control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). The positive expression levels of CCL11 and ANXA2 in the gastric cancer group had statistical difference among different infiltration degrees, different clinical stages and whether having lymph node metastasis($P < 0.05$), while the OPN expression level had statistical difference among different clinical stages and whether having lymph node metastasis($P < 0.05$). The ROC curve showed that the sensitivities of CCL11, ANXA2 and OPN were 76.3%, 79.2% and 70.8%, and their specificities were 85.5%, 75.6% and 82.2% respectively. **Conclusion** Serum CCL11, ANXA2 and OPN expression levels have a certain value in differentiating benign and malignant gastric mucosal lesions. The detection method of three markers is simple, can repetitively operate, and can serve as the effective indicators for evaluating the gastric cancer occurrence and disease progression.

Key words: CC chemokine modification 11; annexin A2; osteopontin; gastric; clinicopathological features

胃癌的病死率居我国恶性肿瘤首位,其早期症状较隐匿,大部分患者发现时已失去最佳手术时机,导致治疗困难,患者存活率较低^[1]。癌细胞侵袭及转移是导致胃癌死亡的重要因素之一,因此,分析影响胃癌侵袭及转移的相关因素对预测胃癌预后具有重要意义^[2]。研究指出,检测胃癌相关蛋白表达情况对预测胃癌侵袭及转移具有一定作用^[3]。血清 CC 型修饰

趋化因子 11(CCL11)属于炎性反应趋化细胞因子及嗜酸性粒细胞趋化因子家族中的成员之一,可促进白细胞聚集并促使炎性因子释放,参与新生血管生成,促进血管生长^[4]。膜联蛋白 A2(ANXA2)属于外分泌蛋白,广泛分布在真核细胞钙磷脂结合蛋白中,可参与促进细胞增殖、分化及促进新生血管形成等多种生命活动。ANXA2 在具有明显转移及侵袭特性的癌细

胞中表达水平较高,这与其参与恶性肿瘤血管形成,促进肿瘤组织侵袭及转移有密切关系^[5]。骨桥蛋白(OPN)属于细胞外基质蛋白。研究表明,OPN 具有广泛生物学活性,可与其受体结合参与机体炎性反应、免疫应答及肿瘤生成等多种生理病理过程^[6]。因此,本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定胃癌患者血清 CCL11、ANXA2、OPN 水平,并结合临床病理特征,探讨 CCL11、ANXA2、OPN 表达与胃癌侵袭、转移及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 6 月至 2016 年 6 月本院普外科胃癌根治手术 120 例患者的临床资料,患者术前均未接受放化疗治疗。其中,男 65 例,女 55 例;年龄 48~74 岁,平均(56.8±3.2)岁;肿瘤直径小于 5 cm 者 62 例,大于或等于 5 cm 者 58 例,累及浆膜层 35 例;低分化 48 例,中分化癌 32 例,高分化癌 40 例;肿瘤类型,腺癌 35 例,鳞状细胞癌 30 例,腺鳞癌 25 例,小细胞癌 30 例;肿瘤位置,贲门部 28 例,胃底部 32 例,胃体部 27 例,胃窦部 33 例;临床分期,Ⅰ期 42 例,Ⅱ期 33 例,Ⅲ期 28 例,Ⅳ期 17 例;有淋巴结转移 68 例,无淋巴结转移 52 例;肿瘤浸润,T₁~T₂ 62 例,T₃ 58 例。同时选取 110 例胃黏膜不典型增生患者(胃黏膜不典型增生组),110 例浅表性胃炎患者(浅表性胃炎组),100 例萎缩性胃炎患者(萎缩性胃炎组)及 100 例健康人群(健康对照组)。胃黏膜不典型增生组、浅表性胃炎组、萎缩性胃炎组患者均经内窥镜检查确诊。胃黏膜不典型增生组中男 58 例、女 52 例,年龄 45~75 岁、平均(55.9±3.8)岁;浅表性胃炎组中男 52 例、女 58 例,年龄 45~78 岁、平均(55.8±3.6)岁;萎缩性胃炎组中男 48 例、女 52 例,年龄 44~75 岁、平均(56.2±3.4)岁;健康对照组中男 56 例、女 44 例,年龄 43~75 岁、平均(56.2±3.4)岁。各组性别、年龄比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象均在治疗前或体检时空腹采集外周静脉血 4 mL,放置 30 min 后进行离心。采用北京同德创业科技有限公司提供的 TD4ZWS 型号离心机,离心速率为 3 000 r/min,离心半径为 5 cm。利用电化学发光法对 CCL11、ANXA2、OPN 进行检测,检测结果放入全自动免疫分析仪中分析(罗氏 Cobas e601,美国贝克曼公司),试验按说明书操作严格进行,试剂选择罗氏原装进口配套试剂,并采用试剂说明书的阳性临界值进行阴性和阳性的判断。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者特征工作曲线(ROC 曲线)分析血清 CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌中的应用价值。以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性率 胃癌患者血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性率明显高于胃黏膜不典型增生组、萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,而胃黏膜不典型增生组血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性率高于萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

2.2 血清 CCL11、ANXA2、OPN 表达与胃癌组织临床特征的关系 胃癌患者中血清 CCL11、ANXA2 阳性表达水平在不同浸润程度、不同临床分期、是否有淋巴结转移间差异有统计学意义(P<0.05),OPN 表达水平在不同临床分期及是否有淋巴结转移间差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 1 各组血清 CCL11、ANXA2、OPN 阳性率[n(%)]

组别	n	CCL11	ANXA2	OPN
对照组	100	2(2.00)*#	1(1.00)*#	1(1.00)*#
浅表性胃炎组	100	4(4.00)*#	5(5.00)*#	4(4.00)*#
萎缩性胃炎组	110	5(4.54)*#	4(3.64)*#	3(2.73)*#
胃黏膜不典型增生组	110	32(29.09)#	28(25.45)#	15(13.64)#
胃癌组	120	108(90.00)	112(93.33)	110(91.67)
χ^2		321.25	350.91	407.93
P		0.000	0.000	0.000

注:与胃黏膜不典型增生组比较,*P<0.05;与胃癌组比较,#P<0.05

2.3 血清 CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌诊断中的应用 经 ROC 曲线分析可知,CCL11 诊断胃癌的曲线下面积(AUC)为 0.702,最佳诊断临界值为 105.45 pg/mL,敏感度为 76.3%,特异度为 85.5%;ANXA2 诊断胃癌的 AUC 为 0.672,最佳诊断临界值为 30.35 pg/mL,敏感度为 79.2%,特异度为 75.6%;OPN 诊断胃癌的 AUC 为 0.628,最佳诊断临界值为 12.22 μ g/mL,敏感度为 70.8%,特异度为 82.2%。

表 2 血清 CCL11、ANXA2、OPN 表达与胃癌组织临床特征的关系(n)

临床特征	n	CCL11 阳性 (n=108)	ANXA2 阳性 (n=112)	OPN 阳性 (n=110)
性别				
男	65	58	60	60
女	55	50	52	50
年龄(岁)				
≥60		45	45	45
<60		63	67	65
肿瘤直径(cm)				
<5	62	58	58	56
≥5	58	50	54	54
肿瘤类型				
腺癌	35	30	32	32
鳞状细胞癌	30	28	29	30
腺鳞癌	25	22	24	23
小细胞癌	30	28	27	25
肿瘤位置				
贲门部	28	25	26	25
胃底部	32	30	30	30
胃体部	27	25	26	25
胃窦部	33	28	30	30
分化程度				
高分化	40	35	38	38
中分化	32	30	30	30
低分化	48	43	44	42
浸润程度				

续表 2 血清 CCL11、ANXA2、OPN 表达与胃癌组织临床特征的关系 (n)

临床特征	n	CCL11 阳性 (n=108)	ANXA2 阳性 (n=112)	OPN 阳性 (n=110)
T1+T2	62	50	54	54
T3+T4	58	58	58	46
临床分期				
I + II	75	65	67	65
III + IV	45	45	45	45
淋巴结转移				
有	68	56	60	58
无	52	52	52	52

3 讨 论

寻求具有较高应用价值的胃癌血清标志物,对提高早期胃癌诊断敏感度及特异度具有重要意义。既往研究显示,糖类抗原(CA)、癌胚抗原(CEA)及肿瘤相关蛋白(TAG)在胃癌诊断中有一定临床意义^[7],但上述血清肿瘤标志物在胃癌诊断方面的敏感度及特异度较差,不适合临床应用。

血清 CCL11 广泛存在于真核细胞中,一般情况下,血清 CCL11 健康人群中的水平非常低,但在恶性肿瘤患者中的水平明显升高^[8]。CCL11 可促进炎症因子生成,介导白细胞聚集在肿瘤部分,同时可参与机体代谢调节,促进新生血管形成及生长^[9]。有研究指出,CCL11 过度表达与癌症的发生及进展有密切关系,在前列腺癌患者中可发现血清 CCL11 水平明显升高^[10]。有学者已确定 CCL11 可作为直肠癌患者早期诊断及预后的评价指标,直肠癌患者组织中 CCL11 阳性表达水平明显高于健康对照组。本研究中,胃癌组患者血清 CCL11 阳性率明显高于胃黏膜不典型增生组、萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,且胃黏膜不典型增生组 CCL11 阳性率高于萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,表明在胃癌发生前期,血清中 CCL11 水平已明显升高。因此,血清 CCL11 可作为胃癌早期的诊断指标。胃癌患者中血清 CCL11 阳性表达水平在不同浸润程度、不同临床分期、是否有淋巴结转移间差异有统计学意义($P < 0.05$),表明血清 CCL11 与胃癌病情进展有密切的关系。

ANXA2 属于膜联蛋白家族,是广泛分布在真核细胞钙磷脂的结合蛋白,具有多种生命活性,可参与膜形成、转运、细胞信号转导,并具有膜表面其他依赖于钙调蛋白的细胞活性。已有研究指出,血清中 ANXA2 水平升高与肺癌、乳腺癌及肝癌等多种实体瘤的发生有密切关系^[11-12]。谢蕊等^[13]发现,膜联蛋白 A4(ANXA4)在正常肝组织、肝硬化、肝癌组织中表达水平逐渐升高,且 ANXA4 参与肝癌的发生及进展,与肝癌浸润、转移及预后有密切关系。本研究中,胃癌组患者血清 ANXA2 阳性率明显高于胃黏膜不典型增生组、萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,且胃黏膜不典型增生组 ANXA2 阳性率高于萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,表明在胃癌发生前期,血清中 ANXA2 水平已明显升高。因此,血清 ANXA2 可作为胃癌早期的诊断指标。胃癌患者中血清 ANXA2 阳性表达水平在不同浸润程度、不同临床分期、是否有淋巴结转移间差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 ANXA2 可能参与胃癌发生、浸润、转移等一系列生理病理过程。

OPN 属于分泌性糖蛋白,最早在骨基质中分离获得,后来相继在肾脏、胎盘、消化道等组织中被检测到。研究指出,OPN 在肺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤中呈高表达水平^[14]。OPN 可与整合素、CD44 等结合形成配体,并可促进肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、浸润及转移。在消化道恶性肿瘤中,OPN 主要表达在黏液细胞及细胞外基质层中的酶原颗粒、黏蛋白颗粒中,被证实与胃癌的发生、复发、转移有密切关系^[15]。本研究中,胃癌组 OPN 阳性率明显高于胃黏膜不典型增生组、萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,且胃黏膜不典型增生组 OPN 阳性率高于萎缩性胃炎组、浅表性胃炎组及健康对照组,表明在胃癌发生前期,血清中 OPN 水平已明显升高,提示 OPN 参与胃癌的早期发生过程。OPN 表达水平在不同肿瘤分期及是否有淋巴结转移间差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 OPN 在胃癌中可能促进胃癌细胞增殖、侵袭及增生。经 ROC 曲线可知,CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌组中的诊断敏感度分别为 76.3%、79.2%、70.8%,其特异度分别为 85.5%、75.6%、82.2%,表明 3 种标志物在胃癌诊断中具有较高的应用价值。本研究未探讨 3 种指标联合应用在胃癌诊断中的应用价值,将在此后作进一步研究。

综上所述,血清 CCL11、ANXA2、OPN 表达水平对鉴别胃黏膜良恶性病变有一定价值,3 种标志物的测定方法简单,可重复操作,有助于评价胃癌发生及病情进展情况。

参考文献

- [1] 徐明星,李曼,彭波,等. 肿瘤标志物联检在胃癌早期诊断临床应用研究[J]. 中国实验诊断学,2014,6(2):899-902.
- [2] 孙洁,孟祥军. 血清 CA199、CEA、CA125、CA724 联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2014,2(12):1936-1939.
- [3] 张金凤,张兴旺. 多种血清肿瘤标志物联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 临床消化病杂志,2016,28(3):156-159.
- [4] 张涛,张波,王军阳,等. 血清 CCL11 水平对胃癌患者的诊断意义[J]. 海南医学,2015,6(2):838-840.
- [5] 张志栋,李勇,赵群,等. 胃癌组织膜联蛋白 A2 表达与肿瘤转移及预后的关系[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(10):2542-2545.
- [6] 杨普,古学萍,张中冕,等. 骨桥蛋白在胃癌患者血清中的表达及其对肿瘤转移的作用[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(7):1570-1572.
- [7] 程鹏. 胃癌诊断中肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 的水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2014,20(2):5679-5681.
- [8] Kiguchi N, Saika F, Kobayashi Y, et al. Epigenetic regulation of CC-chemokine ligand 2 in nonresolving inflammation[J]. Biomol Concepts,2014,5(4):265-273.
- [9] Kiguchi N, Kobayashi Y, Saika F, et al. Epigenetic upregulation of CCL2 and CCL3 via histone modifications in infiltrating macrophages after peripheral nerve injury[J]. Cytokine,2013,64(3):666-672.
- [10] Carter PH, Brown GD, King SR, et al. Discovery of an orally-bioavailable CC chemokine receptor 2 antagonist derived from an acyclic diaminoalcohol backbone[J]. Bioorg Med Chem Lett,2012,22(9):3311-3316. (下转第 3351 页)

变,血管内皮细胞遭受损伤,释放组织因子,激活凝血纤溶系统,使血液呈高凝状态和纤溶亢进^[2]。DN 作为最重要和最常见的并发症之一,其检测指标 UmAlb 则被认为是肾脏损伤的重要标志,是反映肾小球受损的敏感指标。本研究发现,UmAlb 和 DD、Fib、Hcy、Cys-C 有一定相关性。

DD 是血浆 Fib 在凝血酶作用下形成的纤维蛋白单体,也是纤维蛋白降解的最小片段,其水平的增高反映继发性纤溶活性增高,故 DD 可作为特异性反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进标志物之一^[3]。血浆 DD 水平对预测糖尿病患者血管病变的发生有重要意义^[4]。本研究发现,DM 组的 DD 水平虽高于 NC 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);随着病情的发展, DN 组与 NC 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步分析,发现 MA 组、CP 组的 DD 水平与 NC、NA 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);MA 组的 DD 水平和 CP 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);CP 组阳性率明显高于 MA 组。提示血浆 DD 水平在 NA 组、MA 组、CP 组中依次增高,表明患者体内有纤维蛋白的形成和溶解,且机体高凝状态和继发性纤溶亢进逐渐加强,其原因可能是血管内皮细胞损伤加重,释放纤溶激活因子增多,导致微血管病变,使肾小球病变加速。

Fib 是由肝脏合成的血浆糖蛋白,属于 II 类急性时相蛋白,其在凝血酶作用下转变为纤维蛋白单体,继而交联为纤维蛋白,成为血栓的主要成分^[5]。目前,有学者认为糖尿病是慢性炎症反应,其中, Fib 作为急性时相反应蛋白,其水平的升高本身预示血管壁存在炎症反应,促进肾小球内微血栓形成,加速肾小球病变^[6]。本研究发现,糖尿病早期存在 Fib 水平的增高,直至病情进展至 CP 时,CP 组 Fib 水平与 NC 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Fib 水平和 UmAlb 水平呈正相关($r = 0.39, P < 0.05$),这与相关研究结果相符。

Cys-C 由 120 个氨基酸残基组成,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的成员。其由人体有核细胞产生,能在体内多数组织中恒定、持续地转录表达。Cys-C 相对分子质量小(13×10^3),可自由通过肾小球基底膜,在近曲小管几乎全部被重吸收并迅速分解。由于肾小管不分泌 Cys-C,因而当肾小球有轻微损伤时,血液中 Cys-C 水平就会迅速升高。随着损伤的加重,Cys-C 水平逐渐增高,且不受其他因素如性别、年龄、饮食、炎症反应和血脂水平等的影响。目前,公认 Cys-C 可作为肾功能损伤的早期评价指标^[7]。本研究发现, DN 组 Cys-C 水平与 DM 组、NC 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),MA 组与 NA、NC 组差异有统计学意义($P < 0.05$);CP 组 Cys-C 水平明显高于 MA 和 NA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cys-C 水平和 UmAlb 水平呈正相关($r = 0.58, P < 0.05$),提示血清

Cys-C 与 2 型糖尿病病情有较好的相关性。

Hcy 是人体内的含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物。其本身并不参与蛋白质的合成,在血浆中大部分为蛋白结合体,仅小部分以游离状态存在。有研究表明,高 Hcy 血症是 DN 发生的独立危险因素。Hcy 增高可能通过其致病机制使肾小球内皮细胞损伤,形成血栓,出现微循环、组织缺氧,导致微血管病变,造成肾功能损伤^[8]。本研究结果显示,CP 组 Hcy 水平和阳性率明显高于 NA 组、MA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hcy 水平与 UmAlb 水平呈正相关($r = 0.36, P < 0.05$),提示 Hcy 可作为 DN 早期的监测指标。

综上所述,DD、Fib、Hcy、Cys-C 等 4 项指标从不同方面反映了肾功能早期损伤情况,各项指标的水平升高与 DN 的发生和发展密切相关,且 4 项联合检测的阳性率明显高于单项指标检测,提示联合检测 DD、Fib、Hcy、Cys-C 对于 DN 早期肾损伤的判定和干预具有重要意义。

参考文献

- [1] 王庸晋,宋国华.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2015:507-513.
- [2] Futrakul N, Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes[J]. Ren Fail, 2012, 34(1): 126-129.
- [3] 王蓓,史光英. D-二聚体和纤维蛋白原在 2 型糖尿病微血管病变中的意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(22): 2850-2851.
- [4] 任国庆,牛海玲. D-二聚体水平与 2 型糖尿病的关系[J]. 临床合理用药, 2014, 7(1): 74-75.
- [5] 林武洲,彭德珍,王昌明. D-二聚体、纤维蛋白原检测在慢性阻塞性肺疾病合并 2 型糖尿病患者中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(7): 1133-1134.
- [6] 陆胜,季雄娟. II 型糖尿病患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体检测的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2729-2730.
- [7] 刘桂美,刘丽秋. 血清光抑素 C 与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(1): 107-109.
- [8] 李岚岚,涂干卿. Cys-C、Hcy 和 U-mAlb 联合检测对早期糖尿病肾病诊断的临床价值[J]. 重庆医学, 2013, 42(15): 1750-1752.

(收稿日期:2017-05-07 修回日期:2017-07-26)

(上接第 3348 页)

- [11] Shetty P, Patil VS, Mohan R, et al. Annexin A2 and its downstream IL-6 and HB-EGF as secretory biomarkers in the differential diagnosis of Her-2 negative breast cancer[J]. Ann Clin Biochem, 2016, 5(4): 85-86.
- [12] Gabel M, Delavoie F, Vitale N, et al. Actin and annexin A2: essential partners for the control of neuroendocrine secretion[J]. Med Sci(Paris), 2016, 32(6): 553-555.
- [13] 谢蕊,李燕京,隋红,等. ANXA2 调节胃癌细胞的增殖、

侵袭和转移[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(1): 78-79.

- [14] 刘莹,蒋敦科. 骨桥蛋白和组织多肽特异性抗原在胃癌发生发展中的变化及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(4): 278-280.
- [15] 许英艺,张雅雅,林智才,等. 胃癌组织中 OPN 表达及临床意义的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 11(2): 1539-1543.

(收稿日期:2017-04-29 修回日期:2017-07-11)