

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.002

PIVKA-Ⅱ联合 CA199、VEGF 在胆囊癌诊断中的价值分析*

陈健康, 刘家云

空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710032

摘要:目的 探讨血清异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)、糖类抗原 199(CA199)、血管内皮生长因子(VEGF)对胆囊癌(GBC)的诊断价值。方法 选择 2022 年 8 月至 2024 年 3 月该院收治的 149 例 GBC 患者纳入 GBC 组,选择同期收治的 199 例胆囊结石患者纳入胆囊良性疾病组,选择同期在该院体检的体检健康者 197 例作为健康对照组,检测并分析各组血清 PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 及总胆红素(TBIL)水平,分析 GBC 患者 PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 水平与 TBIL 水平及黄疸分级的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标单独及联合检测对 GBC 的诊断效能。结果 GBC 组 PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 及 TBIL 水平均明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胆囊良性疾病组 CA199、VEGF 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GBC 患者 PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 水平与 TBIL 水平均呈正相关($P < 0.05$)。GBC 患者 PIVKA-Ⅱ、CA199 水平与黄疸分级均呈正相关($P < 0.05$)。GBC 组中 TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 者 PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 水平均明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组中 TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。胆囊良性疾病组中 TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 者 CA199、VEGF 水平明显高于健康对照组中 TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。将 GBC 患者分为低水平 TBIL 组与高水平 TBIL 组,高水平 TBIL 组 PIVKA-Ⅱ、CA199 及 VEGF 水平明显高于低水平 TBIL 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 联合检测诊断 GBC 的曲线下面积(AUC)为 0.830,明显大于各项指标单独诊断的 AUC($P < 0.05$)。结论 GBC 患者在伴或不伴有高水平 TBIL 情况下,血清 PIVKA-Ⅱ、CA199、VEGF 水平均明显升高,PIVKA-Ⅱ、CA199 及 VEGF 联合检测可提高对 GBC 诊断的灵敏度和特异度,但联合检测 PIVKA-Ⅱ与 VEGF 在保证较高灵敏度和特异度情况下,更经济。

关键词:胆囊癌; 异常凝血酶原; 糖类抗原 199; 血管内皮生长因子; 总胆红素

中图分类号:R446.9;R735.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)07-0869-05

The value of PIVKA-Ⅱ combined with CA199 and VEGF in diagnosis of gallbladder cancer*

CHEN Jiankang, LIU Jiayun

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Objective To explore the value of serum abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ), carbohydrate antigen 199 (CA199) and vascular endothelial growth factor (VEGF) detection in the diagnosis of gallbladder cancer (GBC) patients. **Methods** A total of 149 patients with GBC admitted to the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from August 2022 to March 2024 were selected in the GBC group. Additionally, 199 patients with gallstones were selected in the benign gallbladder disease group. During the same period, 197 healthy individuals were selected as the healthy control group. Measure and analyze the levels of PIVKA-Ⅱ, CA199, VEGF and total bilirubin (TBIL) in each group, analyze the correlation between PIVKA-Ⅱ, CA199, VEGF and TBIL, jaundice grading in GBC patients, and draw receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze the diagnostic efficacy of individual and combined detection of various indicators for GBC. **Results** The levels of PIVKA-Ⅱ, CA199, VEGF and TBIL in the GBC group were significantly higher than those of the benign gallbladder disease group and healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CA199 and VEGF in the benign gallbladder disease group were significantly higher than those in the healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The PIVKA-Ⅱ, CA199, VEGF levels in GBC patients correlated positively with TBIL level ($P < 0.05$). The levels of PIVKA-Ⅱ and CA199 in GBC patients correlated positively with jaundice grading ($P < 0.05$). The PIVKA-Ⅱ, CA199 and VEGF levels of patients with TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ in the GBC group were significantly

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF06-06)。

作者简介:陈健康,男,主管技师,主要从事临床免疫学检验研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250314.1055.010.html\(2025-03-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250314.1055.010.html(2025-03-14))

higher than those of patients with $TBIL \leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ in the benign gallbladder disease group and the healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CA199 and VEGF of patients with $TBIL \leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ in the benign gallbladder disease group were significantly higher than those of patients with $TBIL \leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ in the healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). GBC patients were divided into a low-level TBIL group and a high-level TBIL group. The PIVKA-II, CA199 and VEGF levels in the high-level TBIL group were significantly higher than those in the low-level TBIL group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined detection of PIVKA-II, CA199 and VEGF in the diagnosis of GBC was 0.830, which was significantly larger than the AUC for individual diagnosis ($P < 0.05$). **Conclusion** In GBC patients with or without high TBIL level, serum PIVKA-II, CA199 and VEGF levels elevate significantly. The combined detection of PIVKA-II, CA199 and VEGF can improve the sensitivity and specificity of GBC diagnosis, but the combined detection of PIVKA-II and VEGF is more economical while ensuring high sensitivity and specificity.

Key words: gallbladder cancer; abnormal prothrombin; carbohydrate antigen 199; vascular endothelial growth factor; total bilirubin

胆囊癌(GBC)是胆囊常见的恶性肿瘤,在消化系统肿瘤中发病率位居第5~6位^[1]。GBC早期缺乏典型的临床表现,且发病隐匿,进展迅速,恶性程度高^[2],易与胆囊良性疾病混淆,多数患者被发现时已处于疾病中晚期,治疗手段较单一,手术是GBC治疗的有效手段^[3],但是大多数GBC患者发现患病时已处于疾病进展期,并出现多种临床症状,特别是伴随腹痛、黄疸等症状时,往往已处于肿瘤晚期,不宜进行根治性切除术,患者预后较差。早期GBC的治疗效果与预后良好,因此,寻找良好的肿瘤标志物对GBC进行早发现、早治疗显得尤为必要。糖类抗原199(CA199)是一种肿瘤相关性抗原,被广泛应用于消化道肿瘤的监测中^[4]。1984年,LIEBMAN等发现异常凝血酶原(PIVKA-II)在肝癌患者中升高,后被应用于肝癌的辅助诊断中。近年来发现PIVKA-II在胆道及胰腺相关疾病患者中也有升高^[5-6]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种主要作用于内皮细胞的多功能因子,在促进血管通透性增加及血管形成等方面具有重要作用^[7]。在多种肿瘤中,VEGF水平明显升高,可作为一种肿瘤标志物。本研究通过分析GBC患者血清PIVKA-II、CA199、VEGF水平,以期对GBC的诊断提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年8月至2024年3月本院收治的149例GBC患者作为GBC组,其中男80例、女69例,平均年龄(62.6 ± 10.73)岁。纳入标准:临床资料完整;所有入选患者均确诊为GBC,且未经抗癌治疗,如手术、化疗及放疗等。排除标准:合并其他恶性肿瘤或已经发生GBC远处转移;曾接受过治疗。选择199例胆囊结石患者作为胆囊良性疾病组,其中男91例、女108例,平均年龄(55.13 ± 13.01)岁。另选取同期在本院体检的体检健康者197例作为健康对照组,其中男118例、女79例,平均年龄(58.78 ± 10.67)岁。3组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书。本研究经本

院医学伦理委员会批准(KY20193292)。

1.2 检测方法 采集患者接受治疗前、体检健康者体检时清晨空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min离心10 min后,取血清标本待测。采用日本富士瑞必欧株式会社生产的Lumipulse® G1200全自动化学发光酶免分析仪检测PIVKA-II水平,试剂由珠海丽珠股份有限公司提供;采用罗氏E801电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒(电化学发光法)检测CA199水平;采用厦门天中达生物科技有限公司生产的TZD-CL-200S化学发光免疫分析仪检测VEGF水平,VEGF检测试剂盒购自威海威高生物科技有限公司。采用日立7600全自动生化分析仪及配套试剂检测总胆红素(TBIL)水平。根据TBIL水平进行黄疸分级,隐性黄疸: $TBIL \leq 34.2 \mu\text{mol/L}$;轻度黄疸: $34.2 \mu\text{mol/L} < TBIL \leq 85.5 \mu\text{mol/L}$;中度黄疸: $85.5 \mu\text{mol/L} < TBIL \leq 171.0 \mu\text{mol/L}$;重度黄疸: $> 171.0 \mu\text{mol/L}$ 。以 $TBIL \leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 作为判定是否存在显性黄疸的判断标准。

1.3 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理及统计分析。呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用Nemenyi检验,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。采用Spearman或Kendall' τ 相关进行相关性分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各项指标单独及联合诊断GBC的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组PIVKA-II、CA199、VEGF及TBIL水平比较 GBC组、胆囊良性疾病组及健康对照组PIVKA-II、CA199、VEGF及TBIL水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。进一步进行两两比较:GBC组中PIVKA-II、CA199、VEGF及TBIL水平均明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);胆囊良性疾病组CA199、VEGF水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表 1 3 组 PIVKA-II、CA199、VEGF 及 TBIL 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	PIVKA-II (mAU/mL)	CA199(U/mL)	VEGF(pg/mL)	TBIL(μmol/L)
健康对照组	197	24.00(24.00,29.00)	7.81(5.31,14.07)	89.59(67.41,125.61)	13.50(10.20,17.60)
胆囊良性疾病组	199	25.00(21.00,30.00)	9.98(5.92,16.75) [#]	107.57(77.49,140.40) [#]	13.90(10.80,17.50)
GBC 组	149	34.00(25.00,84.00) ^{*#}	55.40(18.25,232.25) ^{*#}	277.17(146.98,418.57) ^{*#}	23.50(13.60,96.95) ^{*#}
H		73.41	132.95	185.92	64.55
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与胆囊良性疾病组比较,*P<0.05;与健康对照组比较,#P<0.05。

2.2 GBC 患者 PIVKA-II、TBIL、CA199 和 VEGF 的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,GBC 组患者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平与 TBIL 水平均呈正相关($r=0.243, P=0.003; r=0.202, P=0.015; r=0.585, P<0.001$)。依据 TBIL 水平对 GBC 患者进行黄疸分级:隐性黄疸 90 例;轻度黄疸 21 例;中度黄疸 14 例;重度黄疸 24 例。不同黄疸分级 GBC 患者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平见表 2。Kendall' tau 相关分析结果显示,GBC 患者 PIVKA-II、CA199 水平与黄疸分级呈正相关($r=0.487, P<0.001; r=0.259, P<0.001$)。VEGF 水平与黄疸分级无相关性($r=0.018, P>0.05$)。

2.3 3 组中 TBIL≤34.2 μmol/L 研究对象 PIVKA-

II、CA199、VEGF 及 TBIL 水平比较 为排除 TBIL 对结果的影响,剔除 GBC 组中 TBIL>34.2 μmol/L 患者,再进行 3 组间 PIVKA-II、CA199、VEGF 及 TBIL 水平比较,GBC 组中 TBIL≤34.2 μmol/L 患者 90 例。3 组 TBIL≤34.2 μmol/L 者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步进行两两比较,GBC 组中 TBIL≤34.2 μmol/L 者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平均明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组中 TBIL≤34.2 μmol/L 者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。胆囊良性疾病组中 TBIL≤34.2 μmol/L 者 CA199、VEGF 水平明显高于健康对照组中 TBIL≤34.2 μmol/L 者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 不同黄疸分级 GBC 患者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平[M(P₂₅, P₇₅)]

黄疸分级	n	PIVKA-II (mAU/mL)	CA199(U/mL)	VEGF(pg/mL)
隐性黄疸	90	29.00(22.00,35.00)	38.90(15.70,126.50)	194.54(141.81,344.14)
轻度黄疸	21	41.00(30.00,108.50)	37.90(8.52,193.35)	277.17(135.65,535.24)
中度黄疸	14	111.50(43.25,191.75)	159.00(37.05,687.75)	355.13(170.86,599.15)
重度黄疸	24	155.00(84.75,2475.25)	305.20(118.25,933.50)	388.82(304.82,388.82)

表 3 3 组中 TBIL≤34.2 μmol/L 研究对象 PIVKA-II、CA199、VEGF 及 TBIL 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	PIVKA-II (mAU/mL)	CA199(U/mL)	VEGF(pg/mL)	TBIL(μmol/L)
健康对照组	197	24.00(24.00,29.00)	7.81(5.31,14.07)	89.59(67.41,125.61)	13.50(10.20,17.60)
胆囊良性疾病组	199	25.00(21.00,30.00)	9.98(5.92,16.75) [#]	107.57(77.49,140.40) [#]	13.90(10.80,17.50)
GBC 组	90	29.00(22.00,35.00) ^{*#}	38.90(15.70,126.50) ^{*#}	194.54(141.81,344.14) ^{*#}	14.30(10.58,20.33)
H		17.10	80.69	110.90	2.30
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.316

注:与胆囊良性疾病组比较,*P<0.05;与健康对照组比较,#P<0.05。

2.4 不同 TBIL 水平 GBC 患者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平比较 以 TBIL 为 34.2 μmol/L 为界,将 GBC 患者分为低水平 TBIL 组与高水平 TBIL 组,高水平 TBIL 组 PIVKA-II、CA199 及 VEGF 水平明显高于低水平 TBIL 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 PIVKA-II、CA199、VEGF 单独及联合检测对

GBC 的诊断效能 以 PIVKA-II、CA199、VEGF 为检验变量,是否为 GBC 为状态变量(是=1,否=0),绘制 ROC 曲线分析,结果显示,PIVKA-II、CA199、VEGF 联合检测诊断 GBC 的曲线下面积(AUC)为 0.830,明显大于各项指标单独诊断的 AUC($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同 TBIL 水平 GBC 患者 PIVKA-II、CA199、VEGF 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	PIVKA-II (mAU/mL)	CA199(U/mL)	VEGF(pg/mL)
低水平 TBIL 组	90	29.00(22.00,35.00)	38.90(15.70,126.50)	194.50(141.80,344.10)
高水平 TBIL 组	59	96.00(41.00,301.00)	157.0(25.50,591.00)	355.90(219.90,543.60)
Z		17.10	80.69	110.90
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 PIVKA-II、CA199、VEGF 单独及联合检测对 GBC 的诊断效能

项目	cut-off 值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
PIVKA-II	96.41 mAu/mL	0.626	0.541~0.690	44.2	75.1	0.193	<0.01
CA199	154.13 U/mL	0.782	0.715~0.850	60.5	89.7	0.502	<0.01
VEGF	343.87 pg/mL	0.816	0.759~0.872	76.7	75.7	0.524	<0.01
PIVKA-II + CA199	—	0.797	0.736~0.858	87.8	62.9	0.507	<0.01
PIVKA-II + VEGF	—	0.820	0.765~0.875	73.7	77.9	0.516	<0.01
CA199 + VEGF	—	0.820	0.765~0.876	74.6	76.7	0.513	<0.01
PIVKA-II + CA199 + VEGF	—	0.830	0.776~0.884	83.8	66.8	0.506	<0.01

注:—为无数据。

3 讨论

肿瘤标志物是指由恶性肿瘤细胞分泌,或由宿主对肿瘤刺激反应产生的物质,因此,肿瘤标志物在疾病早期筛查、辅助诊断及预后判断等方面发挥重要作用^[8]。

PIVKA-II 又称为维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导蛋白质,或称为脱- γ -羧基凝血酶原(DCP),是肝脏合成的无凝血酶原活性的 PIVKA-II。近年来的研究发现,作为胃肠道的肿瘤标志物,PIVKA-II 被广泛应用于消化道肿瘤的检测中,如肝癌、胰腺癌等疾病^[9-11],尤其在肝癌的筛查、诊断、疗效监测方面显示出良好的效能。既往有研究报道 PIVKA-II 在 GBC 中表达^[12],本研究结果也显示,GBC 组 PIVKA-II 水平明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但是 PIVKA-II 在 GBC 患者中表达的分子机制目前尚不是很明确,胆囊与肝脏在解剖结构和生理功能上密切相关,二者共同参与胆汁的产生、储存与释放,同时,在病理状态下也相互影响,GBC 患者常伴有组织结构的异常,间接影响肝脏的代谢,而 PIVKA-II 作为肝脏疾病的敏感指标,也能间接反映 GBC 的疾病状态,但明确的生物学机制还需要进一步探索。

CA199 主要是指唾液酸化的 LewisA 血型抗原,主要分布于胰腺、肝脏、肠等器官中,在血清中主要以黏蛋白形式存在,是诊断消化道肿瘤的常用生物标志物。本研究结果表明,GBC 组 CA199 水平明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组,与既往研究结果一致^[13]。VEGF 是一种主要作用于内皮细胞的多功能因子,在促进血管通透性增加及血管形成等方面具有重要作用^[14-15]。已有部分研究提示 VEGF 的表达水平与 GBC 的发生、发展关系密切^[16-18]。本研究结果也表明 GBC 组血清 VEGF 水平明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。高表达的 VEGF 可以增加血管的通透性,促进纤维蛋白基质沉积,还能促进上皮-间充质转化,增强肿瘤的侵袭和存活能力。另外,VEGF 的过度激活会导致血管生成异常,血管渗漏,淋巴引流功能紊乱,从而影响氧气与营养物质的传递,限制免疫细胞对肿瘤组织的

浸润^[19],这也可能是造成 GBC 患者血清 VEGF 水平高表达的原因之一。明确的机制还需进行深入的细胞分子学水平研究。

GBC 癌组织常侵犯胆管,引起血液中胆红素水平的异常升高。既往研究报道,高胆红素水平同时影响 PIVKA-II 及 CA199 水平^[20-21]。本研究相关分析结果也显示,GBC 患者 PIVKA-II、CA199 水平与 TBIL 水平呈正相关。PIVKA-II 水平与 TBIL 水平呈正相关可能与凝血系统、胆红素代谢共同参与肝脏生理过程有关,GBC 患者常伴肝功能异常,对胆红素代谢能力减弱,导致胆红素在血液中蓄积。而 CA199 受胆红素影响主要是由于肿瘤对胆管的压迫或侵犯,导致胆汁排泄受阻,引起胆红素水平升高。为排除 TBIL 对结果的影响,本研究通过剔除 TBIL $> 34.2 \mu\text{mol/L}$ GBC 患者 59 例,发现 GBC 组中 TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 者 PIVKA-II、CA199 水平也明显高于胆囊良性疾病组及健康对照组中 TBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。再以 TBIL 为 $34.2 \mu\text{mol/L}$ 为界,将 GBC 患者分为低水平 TBIL 组与高水平 TBIL 组,高水平 TBIL 组 PIVKA-II、CA199 及 VEGF 水平明显高于低水平 TBIL 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。以上结果也说明 PIVKA-II、CA199 在 GBC 伴或不伴有高水平 TBIL 下,对于 GBC 的诊断均具有积极意义。

最后,本研究通过 ROC 曲线分析发现,PIVKA-II、CA199、VEGF 联合检测诊断 GBC 的 AUC 最大,为 0.830,灵敏度为 83.8%,特异度为 66.8%,另外,PIVKA-II 与 VEGF 联合检测时,AUC 也可达 0.820,灵敏度为 73.7%,特异度为 77.9%,特异度有明显的提升。从卫生经济学角度来看,在诊疗有效的前提下,减少患者的医疗费用也是临床一线工作者需要考虑的问题,因此,联合检测 PIVKA-II 与 VEGF 就可达到较高的灵敏度和特异度。这一结论仍需大样本的验证,有望成为一种能够诊断 GBC 的肿瘤标志物新组合。本研究也存在不足,如未分析不同疾病分期 GBC 患者中各项指标水平,所收集的样本量偏小,且属于单中心研究。对于检验效能的进一步验证,还需要进行大样本及多中心的前瞻性研究。

综上所述,PIVKA-II、CA199、VEGF 单项及联合检测对于 GBC 患者诊断具有重要价值,PIVKA-II 与 VEGF 联合检测能够提高诊断 GBC 的灵敏度和特异度,能够为临床诊断提供有价值的信息。

参考文献

[1] SHI X H, GUO S W, DUAN Q N, et al. Detection and characterization of pancreatic and biliary tract cancers using cell-free DNA fragmentomics[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):145.

[2] VERMA S, GRINDROD N, BREADNER D, et al. The current role of radiation in the management of Cholangiocarcinoma-A narrative review[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(9):1776.

[3] 艾尔哈提·胡赛因,赵亮,阿依甫汗·阿汗,等.原发性胆囊癌根治术预后生存影响因素分析[J]. *安徽医药*, 2024, 28(4):705-709.

[4] 阮长龙,石瀚枫,马成明,等. CEA、CA125、CA199 对消化道神经内分泌肿瘤的诊断价值研究[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(24):3658-3661.

[5] 单卉,陈德平,曹勇军,等. DWI 联合血清 AFP、DCP 及 GGT/ALT 比值对肝脏恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(3):402-407.

[6] 邢瑞青,彭道荣,刘杨. 血清 CA199、KL-6 和 PIVKA-II 水平联合检测在胰腺癌诊断中的应用价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5):100-104.

[7] 史旭锋,魏冬,余小平,等. 血管内皮生长因子介导的血管新生促进创面愈合的研究进展[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2021, 16(6):536-538.

[8] 聂勇战. 生物标志物应用于胃癌诊治的热点及难点[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(11):1261-1262.

[9] 谈艳芳,刘利洪,袁成良. AFP、AFP-L3/AFP、PIVKA-II 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(20):2970-2972.

[10] 董静肖,崔世伟,杨晓欢,等. 血清异常凝血酶原在胰腺癌诊断中的应用价值研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(6):922-925.

[11] 梁俊明,黄健威,符立辉. 双能 CT 联合血清 PIVKA-II、

NDRG4 诊断卵巢癌效能[J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(2):337-342.

[12] 梅名强,石昊,付文广. 异常凝血酶原和糖类抗原 19-9 对胆囊癌患者诊断的临床价值研究[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(1):80-84.

[13] 郭世欣,欧阳雪晖,柴军,等. MRI 联合血清 CA199、CEA、VEGF-C 水平在胆囊癌诊断中的应用[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(19):2046-2050.

[14] 王辉,李峰,刘飞龙,等. 结肠癌组织 NRP-1 和 VEGF 表达及其与预后相关性[J]. *中华肿瘤治杂志*, 2020, 27(6):445-450.

[15] 崔彦杰,宋金萍,郝立君,等. 白细胞介素-6 对胰腺癌小鼠癌组织的细胞增殖及上皮间质转化的影响[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(16):2328-2333.

[16] 于虹娥,姜国香,鲍振华,等. 吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗胆囊癌效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(10):693-696.

[17] GERSHTEIN E S, KOROTKOVA E A, PETROSYAN A P, et al. Prognostic significance of VEGF signaling system components and matrix metalloproteinases in blood serum of gastric cancer patients[J]. *Klin Lab Diagn*, 2021, 66(11):650-654.

[18] 李嘉,蒋基令,黄梦黎,等. 胆囊癌患者血清 sVEGF-C 和 CEA 水平变化及其与组织病理学特征的关系探讨[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(2):284-287.

[19] 赵梦泽,李凤智,王鹏银,等. PD-L1 和 VEGF 双靶点联合阻断治疗的研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(9):71-77.

[20] QIAN X J, WEN Z M, HUANG X M, et al. Better performance of PIVKA-II for detecting hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease with normal total bilirubin[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(8):1359-1373.

[21] 张勇,张晓明,张伟辉. CA199 在良恶性梗阻性黄疸鉴别应用中的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(6):1080-1084.

(收稿日期:2024-05-22 修回日期:2024-10-26)

(上接第 868 页)

胃肠炎患者的临床疗效及对血清炎症介质的影响[J]. *医疗装备*, 2020, 33(1):97-99.

[13] 李宽红. 西咪替丁联合左氧氟沙星治疗急性胃肠炎患者的效果[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(12):41-42.

[14] 乔婕,杨新军,彭亮,等. 奥美拉唑联合益生菌对小儿幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的疗效及对炎症反应和胃肠道功能的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(10):793-797.

[15] 叶骏,苗丽,郑安斌,等. 摩罗丹联合奥美拉唑治疗对慢性胃炎患者疗效及炎症因子、胃蛋白酶原水平的影响[J]. *海军医学杂志*, 2020, 41(5):548-551.

[16] 黄莉娜,许书慧,钟绍金,等. 奥美拉唑联合西咪替丁治

疗老年消化性溃疡疗效及对患者血清中 Ghrelin 和 Leptin 水平的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(8):1389-1394.

[17] 游绍伟,易旭,赵琦,等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨姜胃通调汤对大鼠慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2):88-97.

[18] 杨亚莉,张志强,魏毅强,等. 荆花胃康胶丸联合益生菌治疗胃幽门螺杆菌阳性慢性胃炎及对胃幽门螺杆菌根除率的效果[J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(3):167-171.

[19] 陈玲. 半夏泻心汤加味对慢性胃炎症状体征改善情况、血清炎症因子变化及临床治疗效果分析[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7):1763-1766.

(收稿日期:2024-05-20 修回日期:2024-11-25)