

infection assay identifies efflux pump modulators that reduce bacterial intracellular load[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(6):e1007115.

[17] LIN M F, LIN Y Y, TU C C, et al. Distribution of different efflux pump genes in clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and their correlation with antimicrobial resistance[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2017, 50(2):224-231.

[18] LIN K H, LO C C, CHOU M C, et al. Synergistic actions of benzylisothiocyanate with ethylenediaminetetraacetic acid and efflux pump inhibitor phenylalanine-arginine β -Naphthylamide against multidrug-resistant *Escherichia coli*[J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(5):468-474.

[19] HASSAN K A, JACKSON S M, PENESYAN A, et al. Transcriptomic and biochemical analyses identify a family of chlorhexidine efflux proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(50):20254-20259.

[20] SHARMA A, SHARMA R, BHATTACHARYA T, et al. Fosfomycin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by efflux through a major facilitator superfamily (MFS) transporter-AbaF[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1):68-74.

[21] 张凯华, 左玲玲, 徐新, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌主动外排系统基因 *adeFGH* 的 mRNA 表达研究[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(32):5-11.

[22] DU D, WANG K X, NEUNERGER A, et al. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(9):523-539.

[23] CROW A, GREENE N P, KAPLAN E, et al. Structure and mechanotransmission mechanism of the MacB ABC transporter superfamily[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(47):12572-12577.

[24] 刘明涛, 李凯述, 闫鹏鹏, 等. 氨基糖苷类药物在联合用药时缩小抗菌药物对鲍曼不动杆菌耐药突变选择窗中的作用[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(4):334-337.

[25] MIYACHIRO M M, CONTRERAS M C, DESSEN A. Penicillin-binding proteins (PBPs) and bacterial cell wall elongation complexes[J]. *Subcell Biochem*, 2019, 93:273-289.

[26] NIE D, HU Y, CHEN Z, et al. Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27:538-582.

[27] 王江元, 卢念红, 王子浔, 等. 多重 PCR 检测鲍曼不动杆菌 6 种耐药基因及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(12):1779-1782.

[28] 许恒, 唐春雷, 范为正. 氨基糖苷类抗生素的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(15):1828-1835.

[29] XU A, ZHU H, GAO B Q, et al. Diagnosis of severe community acquired pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* through next-generation sequencing: a case report[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):692-699.

[30] 高建平, 潘孔寒, 陈衍, 等. ICU 内鲍曼不动杆菌流行的溯源分析与院感控制[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(3):369-373.

(收稿日期:2021-09-16 修回日期:2022-01-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 11. 036

非肿瘤人群中血清癌胚抗原水平升高的研究进展

周孟杰 综述, 王军文, 杨传松, 陈 玲[△] 审核
江油市人民医院检验科, 四川绵阳 621700

关键词: 癌胚抗原; 非肿瘤疾病; 生理因素; 慢性疾病

中图分类号: R446. 1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)11-1569-04

癌胚抗原(CEA)是由黏膜上皮细胞分泌的糖基化大分子多肽蛋白,能够在胃肠道、肝细胞、鳞状上皮、子宫内膜、脾和前列腺中表达,是一种广谱肿瘤标志物,不能作为特异性肿瘤标志物来筛查肿瘤,在大多数管腔脏器的恶性肿瘤,如大肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌等疾病其水平会增高^[1]。CEA 主要用途是监测原发肿瘤初次切除后发生局部转移和肿瘤复发。CEA 也在炎症中起作用,能够刺激单核细胞和巨噬细胞产生促炎因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1b 和 IL-6;血清中高水平的 CEA 还可能与肥胖人群的胰岛素抵抗和代谢综合征有关^[2]。在健康成人血清中 CEA 水平极低,其参考区间为 2.0~

5.0 ng/mL(电化学法测定),在非肿瘤人群中也会出现 CEA 水平升高的情况时,需结合患者具体情况,正确分析检测结果,制订个体化的诊治随访方案。这对消除患者的心理负担,减少医疗资源浪费是非常有必要的。

1 生理因素对 CEA 的影响

1.1 妊娠对 CEA 的影响 CEA 是一种胎儿抗原,该抗原于 1965 年首次被描述,是一种相对分子质量约为 180×10^3 的糖蛋白,它由大约 40% 的蛋白质和 60% 的碳水化合物组成^[3]。CEA 最早产生于胚胎及胎儿期,妊娠 2 个月后胎儿的消化道产生并分泌 CEA,因此在羊水中 CEA 水平随着胎儿消化系统的

[△] 通信作者, E-mail: 673603163@qq. com.

发育逐渐升高,但在出生后其分泌被抑制。虽然 CEA 最初的产生与妊娠有关,但研究显示妊娠期母体的 CEA 水平仍在正常参考值范围内,在妊娠早期和中期,母体血清 CEA 水平无显著差异,妊娠晚期血清 CEA 水平显著高于妊娠中期,但检测值均在正常参考值范围内。因此,CEA 在女性妊娠期间也保留了其诊断价值,但它作为临床特异性肿瘤标志物的价值是有限的^[4]。

1.2 性别、年龄、种族对 CEA 的影响 CEA 在不同年龄和性别人群中其参考范围不同,在男性中其范围为 0.51~4.86 ng/mL,女性为 0.35~3.45 ng/mL (电化学发光法)。衰老会增加患包括癌症在内的慢性疾病的风险,CEA 水平与年龄呈显著正相关。随着年龄增长,CEA 水平呈增加的趋势,当年龄大于 50 岁时,女性和男性 CEA 水平分别为 0.43~4.26 ng/mL 和 0.60~5.43 ng/mL^[5],CEA 水平升高的老年人发生“CEA 相关”癌症(肺癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌)的比例明显高于 CEA 水平正常的老年人^[6]。运动可能有助于预防老年人癌症的发生;运动会使 CEA 水平明显降低,2~3 天/周的运动可以降低 CEA 的表达,改善身体状况,而不会产生负荷、疲劳或压力^[7]。不同民族人群中血清 CEA 水平的参考区间也是不同的,壮族男性 CEA<5.12 ng/mL^[8]。

1.3 吸烟、饮酒对 CEA 的影响 吸烟和饮酒是世界各地人们日常生活中非常常见的行为,可能会增加患癌症的风险。烟草燃烧产生的烟雾含有超过 4 800 种不同的化学物质,其中 69 种是致癌物,还有几种是肿瘤促进剂或共同致癌物。吸烟可能会提高血液中 CEA 水平,其升高水平与每天吸烟的数量、烟龄、香烟品质等显著相关,每天吸烟超过 30 支的吸烟者,CEA 的平均水平最高,且随着每天吸烟数量的增加而增加,并且吸食相对便宜品牌香烟的吸烟者比吸食优质品牌香烟的吸烟者的 CEA 水平更高。戒烟是降低 CEA 的有效途径,戒烟后 3 个月内,较高的 CEA 水平可下降到非吸烟者的范围内^[9]。CEA 是结肠、直肠黏膜中的正常成分,同时也存在于其他组织上皮和腺体组织中,长时间大量吸烟,对呼吸道黏膜或腺体组织等造成不同程度的刺激,导致局部炎症反应从而使 CEA 反流进入淋巴和血液,导致血清 CEA 水平微量增高。饮酒也会引起血清 CEA 水平升高,乙醇可刺激胃黏膜、增加肝脏的负担、诱发消化道炎症反应等,长期饮酒的刺激会引起血清 CEA 水平增高^[10]。酒精性肝病患者的血浆 CEA 平均水平显著高于健康人群,但 CEA 水平的升高通常不超过 11.5 ng/mL^[11]。

2 不同疾病对 CEA 的影响

2.1 代谢综合征对 CEA 的影响 代谢综合征是一种代谢异常的组合疾病,包括高血压、肥胖、高血糖和血脂异常,与 2 型糖尿病、心血管疾病、肝脏脂肪变性等疾病密切相关。代谢综合征会增加患癌风险,尤其

是结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌,也可能影响循环系统疾病、代谢疾病,包括急性冠脉综合征、颈动脉粥样硬化、糖尿病和肥胖,CEA 水平和代谢综合征之间存在正相关关系^[12]。

2.1.1 体质量指数(BMI)升高 BMI 的升高与许多癌症的死亡有关,通过评估血清可溶性肿瘤标志物的水平发现,BMI 的升高会对诊断的准确性产生负面影响^[13]。BMI 较高的肥胖患者 CEA 水平不高,这种现象可能与肥胖患者血浆量较多、血液被稀释有关,可能会降低血清中可溶性肿瘤标志物的水平,与 BMI 正常者相比,肥胖者的血清肿瘤标志物水平较低,较 BMI 正常者其血清 CEA 水平下降 4%~15%,在解释 CEA 筛查结果时应考虑患者的 BMI,需要适当调整超重或肥胖患者的临界值^[14]。但血液稀释的理论尚未在任何健康人群中得到证实,CEA 水平与 BMI 呈负相关,其原因可能不仅限于血液稀释、炎症和胰岛素抵抗等。

2.1.2 糖尿病 糖尿病是一种慢性炎症性疾病,老年糖尿病患者肿瘤标志物水平升高时应进行病因排查和诊治。2 型糖尿病(T2DM)与血清 CEA 水平有关,糖尿病患者 CEA 水平与糖化血红蛋白(HbA1c)水平呈正相关,CEA 水平的变化与血糖控制后 HbA1c 水平的变化也有相关性,随着 HbA1c 水平降低,血糖控制,CEA 水平显著降低。糖尿病患者中 CEA 水平升高的明确机制尚未阐明,可能是高血糖环境会增加患肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌、结肠癌、直肠癌、乳腺癌和膀胱癌的相对风险,也可能是通过激活单核细胞和肝巨噬细胞促进炎症标志物的产生,如 C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 水平升高^[15-16]。

2.1.3 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病是临床上最常见的慢性肝病之一。在非酒精性脂肪性肝病中 CEA 可轻度升高,95%CI 为 1.10~8.05 ng/mL,并与脂肪变性程度呈正相关。其可能机制:肝脏脂肪累积促使炎症细胞因子和脂肪因子水平的升高,而 CEA 水平升高与肝脏的慢性炎症有关;另外,肝脏是 CEA 的清除场所,肝脏对 CEA 的清除率下降可能是另一种机制^[17]。

2.1.4 高血脂(HLP) 由于不健康的生活方式和饮食习惯,大多数人血脂水平升高,HLP 可能与促炎因子的释放有关,HLP 也可能导致慢性全身性炎症,最终导致炎症性疾病和癌症。但研究显示,CEA 在高脂血症患者中的表达水平并不比健康对照者高,但这种关系目前存在争议^[2]。

2.2 慢性疾病与 CEA 的关系

2.2.1 炎症性肠病(IBD) IBD 是一种慢性肠道炎症,包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),发病率在世界范围内呈上升趋势,其发病机制尚不清楚,可能与遗传、环境和微生物因素以及免疫功能缺陷有关。IBD 发病越早,患结肠炎相关癌症(CAC)的风险

越高^[18]。在 IBD 患者中,CEA 检测阳性发生频率较高,但血浆 CEA 水平的升高与疾病的严重程度无关,在慢性 IBD 患者中单个 CEA 指标升高并不代表癌症风险增加;虽然 CEA 与炎症事件有关,可存在于 UC、节段性肠病的结肠黏膜中,但这与疾病的活动性没有关系^[19]。

2.2.2 帕金森病 帕金森病是一种慢性进行性神经退行性疾病,其病因尚不明确,可能与线粒体功能障碍、氧化应激反应和神经炎症有关。有研究显示,帕金森病患者 CEA 水平明显高于健康对照者,这符合外周炎症与帕金森病存在相关性的假设^[20]。炎症与帕金森病、脑损伤有关,在帕金森病的患者血清中胃肠道释放的 CEA 水平升高,这可能与帕金森病引起的外周炎症有关,并且较高水平的 CEA 与更高的痴呆症风险相关。

2.2.3 脑白质疏松症 脑白质疏松症是一个影像学术语,用于描述脑室周围或皮质下区脑白质在 CT 或 MRI 上的表现。其是指在脑室周围低密度影,颅脑 MRI 表现为 T2 加权像高信号影,由年龄相关性微血管缺血性损伤引起,与神经系统疾病的发病风险增加有关,在老年人群中患病率很高。高水平 CEA 与脑白质疏松症的患病率密切相关^[21]。

2.2.4 慢性肾脏疾病(CKD) 肿瘤标志物大多是高相对分子质量的糖蛋白,在 CKD 存在时由于肾脏代谢和排泄紊乱,其水平可能会受到干扰,即使在无恶性肿瘤的情况下其水平也会升高。在肾功能不全患者中,随着 CKD 的恶化,血清 CEA 的阳性率和水平呈进行性升高^[22]。但 CEA 在 CKD 患者中的应用仍有争议,有研究表明 CEA 参考值在慢性肾衰竭患者中与健康人群大致相同^[23]。

2.2.5 原发性硬化性胆管炎(PSC) PSC 是胆管慢性炎症性疾病,是胆管癌、胆囊癌等发生的主要危险因素。PSC 不影响血清 CEA 水平,因此 CEA 在区分良性胆管疾病和胆管癌方面具有高特异性,以利于肿瘤筛查和胆管恶性肿瘤的早期检测^[24]。

2.2.6 良性肺部疾病(BLD) 引起 BLD 患者血清中 CEA 水平升高的疾病主要为慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺炎和肺间质性疾病,且与患者年龄显著相关。并且 CEA 水平异常升高的患者大多合并多种基础疾病,主要是循环系统疾病、内分泌疾病。BLD 患者血清中 CEA 的阳性率较低,且一般小于 20 ng/mL。对于肺部疾病患者,如果 CEA 水平升高,应综合分析肺部疾病类型、患者年龄、基础疾病^[25]。

2.3 急性疾病与 CEA 关系 CEA 水平与动脉粥样硬化斑块患病率增加之间存在关联,可以用于评估急性冠脉综合征、急性缺血性脑卒中的严重程度^[26]。急性冠脉综合征患者中肌钙蛋白 T 阳性患者的 CEA 水平显著高于肌钙蛋白 T 阴性患者,且 CEA 水平与急性冠脉综合征的严重程度有关^[27]。在新型冠状病毒

感染时,CEA 水平与新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的 CT 受累评分有潜在相关性,并与该病的预后和严重程度相关,死亡患者 CEA 水平明显高于出院患者,CEA 水平每增加 1 ng/mL,死亡风险增加 1.317 倍,可见 CEA 水平升高增加 COVID-19 死亡风险^[28]。

3 CEA 水平升高持续时间及升高倍数与癌症发病风险

CEA 水平持续进行性升高,其罹患肿瘤的概率会增加。研究显示,CEA 水平升高持续时间与肿瘤检出率呈正相关,在 CEA 连续 4 年检测阳性者中,有 65.54% 的人最后确诊为恶性肿瘤;在 CEA 连续 3 年检测阳性者中,有 23.09% 最后确诊为恶性肿瘤;在 CEA 连续 2 年检测阳性者中,仅有 1.96% 确诊为肿瘤;仅在上 1 年的体检中发现 CEA 水平升高者,肿瘤检出率为 0.31%^[1]。在 CEA 水平升高 1 倍的受检者中肿瘤检出率为 0.72%,升高 2 倍的受检者中,肿瘤检出率直线上升至 17.02%,升高大于 2 倍的受检者中肿瘤检出率可达 86.18%^[29]。因此,体检时如果发现 CEA 水平持续升高或升高程度在正常值 2 倍以上,应高度重视,积极进行检查。

4 小 结

血清 CEA 由于其特异性不高,受多种生理因素及疾病的影响,在临床工作中会遇到非肿瘤患者血清 CEA 水平轻度升高的情况,这时应密切结合血清 CEA 水平升高的程度、持续时间、患者的既往史、肿瘤家族史、烟酒史、基础疾病等情况,综合分析进行正确诊断。一方面,要结合其他特异性较高的生物标志物,以及影像学、病理检查结果,制订个性化的随访和检查方案,以发现早期肿瘤;另一方面,需要减轻患者的恐癌心理,避免过度检查。另外,我国临床实验室肿瘤标志物的参考区间大多参照仪器厂家提供的说明书,但是 CEA 受种族、年龄、性别、地区、环境等因素的影响,不同人群、不同的检测系统可能导致参考区间的差异。实验室可根据自己的检测系统,建立符合本地区不同种族、性别、年龄人群的生物参考区间^[30]。

参考文献

- [1] 王建,王晓湘,李改丽,等.体检人群的癌胚抗原水平及其异常时间与肿瘤发病的相关性[J].中国全科医学,2011,14(27):3149-3150.
- [2] ZAMANI A,RAFIEE M,ALIKHANI M Y,et al. Serum interleukin-17, carcinoembryonic antigen, and prostate-specific antigen in high lipid profile individuals[J]. J Interf Cytokine Res,2020,40(4):218-224.
- [3] SARANDAKOU A,PROTONOTARIOU E,RIZOS D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy[J]. Critical Rev Clin Lab Sci,2008,44(2):151-178.

- [4] ERCAN S, KAYMAZ O, YUCEL N, et al. Serum concentrations of CA125, CA15-3, CA19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 579-584.
- [5] ZHANG G, GUO X, MA X, et al. Reference intervals of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the apparently healthy population[J]. Medical Sci Monit, 2016, 22: 4875-4880.
- [6] CULLEN K J, STEVENS D P, FROST M A, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA), smoking, and cancer in a longitudinal population study[J]. Aust N Z J Med, 1976, 6(4): 279-283.
- [7] KO I, PARK E, CHOI H, et al. Proper exercise decreases plasma carcinoembryonic antigen levels with the improvement of body condition in elderly women[J]. Tohoku J Exp Med, 2014, 233(1): 17-23.
- [8] LAO X J, YANG D M, MO A G, et al. Reference intervals for alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA) in Guangxi Zhuang ethnic males from the FAMHES Project[J]. Clin Lab, 2016, 62(5): 955-961.
- [9] KHAN M S, RIFFAT P, DURR E S, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers[J]. J Pakistan Med Associ, 2007, 57(12): 595-599.
- [10] 孙立智, 韩淑毅, 汪运山, 等. 烟酒史对济南市健康男性血清癌胚抗原水平的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(40): 58-59.
- [11] BELL H, ORJASAETER H, LANGE H F. Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with alcoholic liver diseases[J]. Scand J Gastroenterol, 1979, 14(3): 273-279.
- [12] LIU Y, DU Z, JI J, et al. Bidirectional association between serum carcinoembryonic antigen and metabolic syndrome among the Chinese male population: two cohort studies[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 233-241.
- [13] LI F, SHEN Z, LU Y, et al. How much does body mass index affect serum carcinoembryonic antigen concentration[J]. Cancer Epidemiol Biomark Prevent, 2014, 23(3): 555-560.
- [14] CHEN W, LIU Q, TAN S Y, et al. Association between carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and body mass index in colorectal cancer patients[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(5): 879-886.
- [15] CHUNG S, LEE Y, ROH E Y. HbA1c showed a positive association with carcinoembryonic antigen (CEA) level in only diabetes, not prediabetic or normal individuals[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6): e22900.
- [16] 席燕, 王月香. 老年人血清肿瘤标志物表达及影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 3883-3884.
- [17] LEE J Y, LEE D C, LEE J W. Serum carcinoembryonic antigen is associated with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean non-smokers[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7): 1499-1504.
- [18] KELLEHER M, SINGH R, O DRISCOLL C M, et al. Carcinoembryonic antigen (CEACAM) family members and Inflammatory Bowel Disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2019, 47: 21-31.
- [19] THOMPSON W G, GILLIES R R, SILVER H K B, et al. Carcinoembryonic antigen and alpha1-fetoprotein in ulcerative colitis and regional enteritis[J]. Can Med Assoc J, 1974, 110(7): 775-777.
- [20] AKIL E, BULUT A, KAPLAN I, et al. The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2015, 36(3): 423-428.
- [21] SEO M, SHIM J, LEE Y. Association between serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels and leukoaraiosis in middle-aged and older adults: a cross-sectional study[J]. Exp Gerontol, 2019, 125(1): 110682.
- [22] RANI B S, SUCHITRA M M, SRINIVASA R P, et al. Serum tumor markers in advanced stages of chronic kidney diseases[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(4): 898-904.
- [23] MIKKELSEN G, ÅSBERG A, HULTSTRÖM M E, et al. Reference limits for chromogranin A, CYFRA21-1, CA125, CA19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with chronic kidney disease[J]. Int J Biolog Markers, 2017, 32(4): 461-466.
- [24] WANNHOFF A, RUPP C, FRIEDRICH K, et al. Carcinoembryonic antigen level in primary sclerosing cholangitis is not influenced by dominant strictures or bacterial cholangitis[J]. Digest Dis Sci, 2017, 62(2): 510-516.
- [25] YI Y, XU M F, HUA N H, et al. Serum carcinoembryonic antigen elevation in benign lung diseases[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 19044.
- [26] VISHWANATH K, SONIA S, SUJATHA J, et al. A study of human carcinoembryonic antigen as a biomarker for assessing the severity of stroke[J]. APIK J Int Med, 2021, 9(3): 171-175.
- [27] RANGA G S, MUKTESH G, SHARMA S B, et al. A study of carcinoembryonic antigen concentrations in patients with coronary artery disease[J]. J Acute Med, 2016, 6(1): 11-18.
- [28] QIANQIAN C, HUI K, XU Q, et al. Carcinoembryonic antigen: a potential biomarker to evaluate the severity and prognosis of COVID-19[J]. Front Med, 2020, 7: 645-655.
- [29] 罗经宏, 李玲. 血清癌胚抗原轻度升高对老年患者肿瘤发生的预测价值[J]. 老年医学研究, 2021, 2(3): 15-18.
- [30] YU H. Reference intervals for gastrointestinal tumor markers (AFP, CEA, CA199 and CA724) in healthy adults of Han nationality in Chongqing by Roche ECLIA system[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2019, 79(7): 484-490.