

胃癌患者肿瘤血液免疫指标与术后并发症的关系分析

周 岳¹, 李晓辉^{2△}

1. 西安大兴医院普外科, 陕西西安 710000; 2. 陕西省渭南市蒲城县医院急诊科, 陕西渭南 715599

摘 要:目的 探讨胃癌患者外周血血液免疫指标与术后发生并发症的关系。方法 收集 2017 年 7 月至 2020 年 3 月在西安大兴医院普外科接受胃癌根治术的 220 例患者的临床资料, 根据术后有无并发症分为并发症组与无并发症组。检测所有患者术前 1 d 外周血血红蛋白(HGB)、清蛋白(ALB)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、调节性 T 淋巴细胞(Treg)、辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)、C-反应蛋白(CRP)、CD3⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺。对患者围术期指标及手术情况、临床病理特征、血液免疫指标与术后并发症发生进行比较分析, 对有差异的指标采用多因素 Logistic 回归分析。**结果** 220 例患者术后 1 个月出现腹腔感染 6 例, 腹腔出血 4 例, 吻合口瘘 4 例, 胃瘫 10 例, 切口感染 5 例, 十二指肠残端瘘 1 例, 肺部感染 15 例。两组患者在手术时间、术中出血量、美国麻醉医师协会(ASA)分级中比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 在手术方式及吻合方式中比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肿瘤最大径、TNM 分期比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 在淋巴结转移、肿瘤部位及病理分型方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术前 1 d 的 HGB、ALB、PLR、NLR、Th17/Treg、CRP、CD3⁺T 细胞、CD4⁺/CD8⁺比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。术前 1 d 的 $PLR \geq 165.9$ 、 $NLR \geq 2.7$ 、 $CRP \geq 9.4$ g/L 及 $Th17/Treg < 28.1$ 、 $CD4^+/CD8^+ < 1.2$ 是胃癌患者术后并发症的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 胃癌患者的血液免疫指标(PLR、NLR、CRP 及 Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺)是术后并发症的影响因素, 术前检测以上血液免疫指标, 可用于评估胃癌患者术后短期并发症的发生情况, 从而指导个体化治疗。

关键词: 胃癌; 血液免疫指标; 术后并发症

中图法分类号: R735.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)17-2309-05

Analysis of the relationship between tumor blood immune indexes and postoperative complications in patients with gastric cancer

ZHOU Yue¹, LI Xiaohui^{2△}

1. Department of General Surgery, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China;

2. Department of Emergency, Pucheng County Hospital, Weinan, Shaanxi 715599, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood immune indexes and postoperative complications in patients with gastric cancer. **Methods** The clinical data of 220 patients who underwent radical gastrectomy for gastric cancer in the department of general surgery of Xi'an Daxing Hospital from July 2017 to March 2020 were collected. According to the occurrence of postoperative complications, they were divided into a complication group and an uncomplicated group. Peripheral blood hemoglobin (HGB), albumin (ALB), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), regulatory T lymphocytes (Treg), Helper T lymphocytes 17 (Th17), C-reactive protein (CRP), CD3⁺T cells, CD4⁺/CD8⁺ were detected in all patients 1 day before operation. The perioperative indexes and surgical conditions, clinico-pathological characteristics, blood immune indexes and postoperative complications were compared and analyzed, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the differences in indexes. **Results** One month after operation, there were 6 cases of abdominal infection, 4 cases of abdominal hemorrhage, 4 cases of anastomotic leakage, 10 cases of gastroparesis, 5 cases of incision infection, 1 case of duodenal stump fistula and 15 cases of lung infection in 220 patients. There was no significant difference in operation time, intraoperative blood loss and American Society of Anesthesiologists classification between the two groups ($P>0.05$), there were significant differences in operation method and anastomosis method ($P<0.05$). There were significant differences in the maximum tumor diameter and TNM staging between the two groups ($P<0.05$), there was no significant difference in lymph node metastasis, tumor location and pathological classification ($P>0.05$). There were significant differences in HGB, ALB, PLR, NLR, Th17/Treg, CRP, CD3⁺T cells,

CD4⁺/CD8⁺ cells between the two groups 1 day before surgery ($P < 0.05$). $PLR \geq 165.9$, $NLR \geq 2.7$, $CRP \geq 9.4$ g/L, $Th17/Treg < 28.1$, $CD4^+/CD8^+ < 1.2$ were independent risk factors of postoperative complications of gastric cancer patients 1 day before operation ($P < 0.05$). **Conclusion** The blood immune indexes (PLR , NLR , CRP , $Th17/Treg$, $CD4^+/CD8^+$) of patients with gastric cancer are the influencing factors of postoperative complications. The detection of the above blood immune indexes before operation can be used to evaluate the occurrence of short-term postoperative complications of gastric cancer, so as to guide individualized treatment.

Key words: gastric cancer; blood immune indexes; postoperative complications

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,在全球发病率和病死率均较高^[1],目前外科手术仍是其首选的治疗方法。胃癌术后并发症的高发生率仍然是困扰外科医生的难题,既往研究报道的并发症发生率在 13.6%~46.0%^[2-3]。术后若不能及时诊断及治疗并发症,可能导致患者术后恢复不良,病情恶化甚至死亡^[4]。因此预防和减少术后并发症的发生是改善手术预后、提高胃癌患者术后生存率的重要环节。近年来,胃癌患者的肿瘤血液免疫指标与术后并发症之间的关系得到了较多的关注。因此,通过研究和明确血液免疫指标与肿瘤并发症之间的关系,期望能发现诊断的新指标及治疗的新靶点。现对西安大兴医院 220 例行胃癌根治术患者的肿瘤血液免疫指标与术后并发症进行回顾性分析,探讨二者之间的关系,以期提供临床参考依据,指导临床医生进行个性化的多模式治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 7 月至 2020 年 3 月在西安大兴医院普外科接受胃癌根治术的 220 例患者的临床资料,其中男 122 例,女 98 例,平均年龄 (53.1 ± 12.5) 岁。根据术后有无并发症分为并发症组与无并发症组。收集所有患者的美国麻醉医师协会 (ASA) 分级、肿瘤最大径、手术方式、手术时间、术中出血量、淋巴结转移、肿瘤部位、病理分型、TNM 分期、吻合方式等一般资料。

纳入标准:符合《胃癌诊疗规范(2018 年版)》^[5] 的诊断标准;经胃镜及病理组织学检查确诊为胃癌;ASA 分级Ⅲ级;年龄 > 18 周岁;无严重心、肺、肝、肾等并发症。排除标准:接受姑息性胃切除术患者;发生远处转移或侵及周边器官和血管者;合并其他恶性肿瘤患者;严重的心肾功能异常患者或代谢系统疾病患者;严重出血或自身免疫系统疾病患者。

1.2 方法 所有患者禁食水 12 h 后采其静脉血,采用全自动五分类血液分析仪(美国贝克曼库尔特公司)测得外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血小板计数,分别计算出血小板与淋巴细胞比值(PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)。采用免疫散射比浊法检测血清中 C-反应蛋白(CRP)水平,相关试剂盒均购自武汉博士德生物有限公司。采用流式细胞仪(美国 BD 公司)检测外周血调节性 T 淋巴细胞($Treg$)、辅助性 T 淋巴细胞 17($Th17$),并计

算 $Th17/Treg$ 及外周血 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$ T 细胞、 $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞的比例,并且计算 $CD4^+/CD8^+$ 。

1.3 观察指标 观察并记录术后 1 个月内出现的并发症,包括肺部感染及胸腔积液、腹腔感染、腹腔出血、吻合口瘘、胃瘫、切口感染、十二指肠残端瘘等;比较两组患者围术期指标及手术相关情况(手术时间、术中出血量、ASA 分级、手术方式及吻合方式),临床病理特征(肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移、肿瘤部位及病理分型),血液免疫指标[术前 1 d 的血红蛋白(HGB)、清蛋白(ALB)、 PLR 、 NLR 、 $Th17/Treg$ 、 CRP 、 $CD3^+$ T 细胞及 $CD4^+/CD8^+$]等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析。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;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析术后并发症的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后并发症情况 220 例患者中 45 例(20.5%)术后出现并发症,分为并发症组,其中腹腔感染 6 例,腹腔出血 4 例,吻合口瘘 4 例,胃瘫 10 例,切口感染 5 例,十二指肠残端瘘 1 例,肺部感染 15 例;其余 175 例(79.5%)未出现并发症,分为无并发症组。

2.2 两组围术期指标及手术相关情况比较 两组患者在手术时间、术中出血量、ASA 分级中比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);手术方式及吻合方式比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组临床病理特征比较 两组患者肿瘤最大径、TNM 分期比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);淋巴结转移、肿瘤部位及病理分型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 两组血液免疫指标比较 两组患者术前 1 d 的 HGB 、 ALB 、 PLR 、 NLR 指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3;两组患者术前 1 d 的 $Th17/Treg$ 、 CRP 、 $CD3^+$ T 细胞及 $CD4^+/CD8^+$ 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 术后并发症的多因素 Logistic 回归分析 以有无并发症作为因变量(Y),纳入上述差异有统计学意义的指标作为自变量(X)进行赋值,见表 5。多因素

Logistic 回归分析结果显示:术前 1 d 的 $PLR \geq 165.9$ ($OR = 2.105, 95\% CI 1.579 \sim 4.706$), $NLR \geq 2.7$ ($OR = 2.117, 95\% CI 1.480 \sim 5.018$), $CRP \geq 9.4$ g/L ($OR = 1.207, 95\% CI 1.053 \sim 1.384$) 和 $Th17/Treg < 28.1$ ($OR = 4.465, 95\% CI 1.850 \sim 7.934$), $CD4^+/CD8^+ < 1.2$ ($OR = 2.403, 95\% CI 1.658 \sim 5.103$) 是胃癌患者术后并发症的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 6。

表 1 两组围术期指标及手术相关情况比较

组别	<i>n</i>	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	术中出血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	ASA 分级(<i>n</i>)		手术方式及吻合方式		
				I~Ⅱ级	Ⅲ级	近端胃切除术(<i>n</i>) 胃-食管吻合	远端胃切除术(<i>n</i>) Billroth I、Ⅱ式吻合	全胃切除术(<i>n</i>) 食管-空肠吻合
并发症组	45	210.9±56.6	245.6±87.1	36	9	6	33	6
无并发症组	175	198.7±50.2	229.5±67.4	148	27	22	122	31
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		1.416	1.341	0.547			6.253	
<i>P</i>		0.158	0.181	0.460			0.042	

表 2 两组临床病理特征比较

组别	<i>n</i>	肿瘤最大径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	TNM 分期(<i>n</i>)			淋巴结转移(<i>n</i>)				肿瘤部位(<i>n</i>)			病理分型(<i>n</i>)			
			I 期	Ⅱ 期	Ⅲ 期	N0	N1	N2	N3	贲门	胃体	胃窦	高分化 腺癌	中分化 腺癌	低分化 腺癌	印戒 细胞癌
并发症组	45	5.2±1.8	9	10	26	17	7	10	11	6	13	26	9	20	8	8
无并发症组	175	4.6±1.6	62	38	75	80	37	30	28	22	40	113	65	67	15	28
<i>t</i> / <i>χ</i> ²		2.186	-2.058			-1.452				0.818			6.442			
<i>P</i>		0.030	0.040			0.147				0.664			0.092			

表 3 两组术前 1 d 血液指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HGB(g/L)	ALB(g/L)	PLR	NLR
并发症组	45	114.7±12.0	36.4±4.7	183.2±18.7	2.9±0.2
无并发症组	175	124.8±11.6	38.2±4.5	161.5±16.9	2.6±0.1
<i>t</i>		-5.173	-2.372	7.514	14.165
<i>P</i>		<0.001	0.019	<0.001	<0.001

表 4 术前 1 d 免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Th17/Treg	CRP(g/L)	CD3 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
并发症组	45	18.9±3.6	13.5±3.7	51.2±4.6	0.9±0.1
无并发症组	175	30.5±4.4	8.3±2.2	60.5±7.0	1.3±0.2
<i>t</i>		-16.327	12.086	-8.448	-12.989
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 研究变量及赋值

因素	变量	赋值
手术方式	X1	1:近端胃切除;2:远端胃切除;3:全胃切除
吻合方式	X2	1:胃-食管吻合;2:Billroth I、Ⅱ式吻合;3:食管-空肠吻合
肿瘤最大径	X3	1:≥5cm;0:<5cm
TNM 分期	X4	0:I 期;1:Ⅱ 期;2:Ⅲ 期
HGB	X5	1:≥122.7 g/L;0:<122.7g/L
ALB	X6	1:≥37.8 g/L;0:<37.8g/L
PLR	X7	1:≥165.9 ;0:<165.9
NLR	X8	1:≥2.7;0:<2.7
Th17/Treg	X9	1:≥28.1;0:<28.1

续表 5 研究变量及赋值

因素	变量	赋值
CRP	X10	1:≥9.4 g/L;0:<9.4 g/L
CD3 ⁺ T 细胞	X11	1:≥58.6;0:<58.6
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	X12	1:≥1.2;0:<1.2
并发症	Y	1:发生;0:未发生

表 6 术后并发症的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
手术方式/吻合方式	-0.368	0.519	0.505	0.498	0.694	0.253~1.911
肿瘤大小	0.013	0.068	0.032	0.862	1.010	0.884~1.771
TNM 分期	-0.634	0.352	3.230	0.071	0.527	0.264~1.058
HGB	0.766	0.427	3.874	0.212	1.340	0.851~2.058
ALB	1.564	0.420	6.028	0.058	1.364	0.761~3.708
PLR	1.005	0.627	7.338	0.047	2.105	1.579~4.706
NLR	1.328	0.716	5.682	0.043	2.117	1.480~5.018
Th17/Treg	1.401	0.455	10.709	0.011	4.465	1.850~7.934
CRP	0.188	0.068	7.467	0.004	1.207	1.053~1.384
CD3 ⁺ T 细胞	-0.458	0.618	0.597	0.597	0.795	0.355~2.013
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.631	0.713	8.017	0.022	2.403	1.658~5.103

3 讨 论

胃癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,手术治疗仍是临床治疗胃癌的主要手段^[6]。术后并发症是影响胃癌患者预后的重要危险因素,如肺部感染可引起患者发热、肺功能受损,是导致胃癌患者术后死亡的重要原因,十二指肠残端瘘可导致胆汁、胰液等十二指肠内容物大量丢失,引起持续发热、腹腔感染、休克,严重威胁患者的生命安全^[7-8]。由此可见,术后并发症会严重影响胃癌患者的预后,因此尽早诊断、及时治疗具有重要的临床意义。近年来肿瘤与机体免疫、炎症状态的关系越来越受到重视^[9]。肿瘤及周围组织慢性炎症反应诱导的淋巴细胞浸润,有助于肿瘤的发生^[10]。有研究证实,恶性肿瘤细胞的侵袭与肿瘤细胞的特异性有关,尤其依赖于各种炎症因子相互作用的免疫微环境^[11]。免疫细胞分泌的某些介质和细胞因子刺激机体产生一系列应激反应,从而导致免疫细胞、炎症细胞过度聚集,加重氧化损伤和其他负面生物效应,此机制促进正常细胞转化成肿瘤细胞,并增强了肿瘤的侵袭和转移能力^[12]。PLR、NLR 是全身炎症反应的标志物,可用来评估并监测机体抗肿瘤与促肿瘤免疫之间的动态平衡^[13]。NLR 和 PLR 与多种恶性肿瘤的术后并发症及预后相关。本研究中,PLR、NLR 作为胃癌患者术后并发症的影响因素,其值越高,术后并发症发生率就越高。PLR、NLR 升高是较好地反映炎症状态的指标,反映了机体对恶性肿瘤防御能力的减弱和细胞屏障的破坏,肿瘤的增殖与转移能力增强。Th17 细胞为 CD4⁺T 细胞亚群,在 Treg 细胞分化中起负调节作用。Th17 和 Treg 细胞之间的平衡控制了免疫应答,是辅助性 T 淋巴细胞作

用于自身免疫疾病的重要调节因素^[14-15]。有研究表明,Th17/Treg 失衡可能在胃癌的发生和进展中发挥重要作用^[16]。本研究结果显示,Th17/Treg 失衡时越容易导致胃癌患者术后并发症的发生。CRP 是在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质,可激活补体和加强吞噬细胞的吞噬,从而起调节作用,可清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞^[17]。目前临床多用 CRP 来判断患者术后全身炎症反应程度,并在一定程度上可预测患者预后情况。本研究结果显示,CRP 水平越高,术后并发症发生率就越高。免疫系统是人体最重要的抗感染防御系统,T 淋巴细胞亚群可反映机体免疫功能状况,机体的免疫功能降低,则发生感染的概率必然增大^[18]。本研究结果显示,CD4⁺/CD8⁺越低,术后发生并发症的发生率越高。有研究显示,CD4⁺/CD8⁺过低是胃癌患者术后发生医院感染的独立危险因素,这也验证了胃癌患者的免疫功能与术后感染密切相关^[19]。但本研究仍存在一定局限,仅分析了术后短期并发症,其具体预测机制仍待进一步研究。

综上所述,胃癌患者外周血 PLR、NLR、CRP 及 Th17/Treg、CD4⁺/CD8⁺变化是术后并发症的影响因素,术前检测以上指标,可用于评估胃癌患者术后短期并发症的发生情况,从而指导个体化治疗。

参考文献

[1] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,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.

[2] 马军兴,刘振军.腹腔镜辅助胃癌根治术对患者术后并发症及应激反应的影响[J].腹腔镜外科杂志,2020,25(8):13-16.

[3] 张鹏,兰天珩,周一鸣,等.胃癌根治术围手术期并发症危险因素分析[J].中华胃肠外科杂志,2019,22(8):6.

[4] 李可可,霍磊,徐继宗,等.腹腔镜下胃癌根治术对胃癌患者临床应激指标及术后并发症的影响[J].局解手术学杂志,2019,28(1):25-28.

[5] 国家卫生健康委员会.胃癌诊疗规范(2018年版)[J/CD].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.

[6] ILSON D H. Current progress in the adjuvant treatment of gastric cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am,2017,26(2):225-239.

[7] 董浩,柳小丽,唐鲁艳,等.老年患者腹腔镜与开腹胃癌根治术后医院感染对比分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(8):1806-1809.

[8] WANG Z,LIU L,JIANG X,et al. Pathogen infection and drug resistance in laparoscopy-assisted total gastrectomy for upper gastric cancer[J]. Pak J Pharm Sci,2017,30(3):1143-1149.

[9] LIU J,GENG Q,CHEN S,et al. Nomogram based on systemic inflammatory response markers predicting the survival of patients with resectable gastric cancer after D2 gastrectomy[J]. Oncotarget,2016,7(25):37556-37565.

[10] NAMIKAWA T,MUNEKAGE E,MUNEKAGE M,et al. Evaluation of systemic inflammatory response biomarkers in patients receiving chemotherapy for unresectable and recurrent advanced gastric cancer[J]. Oncology,2016,90(6):321-326.

[11] MO A,JACKSON S,VARMA K,et al. Distinct transcriptional changes and epithelial-stromal interactions are altered in early-stage colon cancer development[J]. Mol Cancer Res,2016,14(9):795-804.

[12] KIM J,BAE J S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment[J]. Mediators Inflamm,2016,2016:6058147.

[13] 彭维忠,杨浩洁,张克兰,等.外周血 NLR 或 PLR 与结直肠癌预后的相关性研究进展[J].中国免疫学杂志,2017,33(12):1902-1906.

[14] 陈硕,聂汉祥,刘琳琳. Treg 细胞和 Th17 细胞的研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(10):1899-1903.

[15] 彭慧慧,冷建杭,沈俊娅,等. Th17/Treg 和 Th1/Th2 细胞失衡对变应性鼻炎发病机制的研究[J].中国卫生检验杂志,2020,30(18):2234-2237.

[16] 李清靖,单保恩,李宏,等.胃癌患者 Th17/Treg 细胞失衡的研究[J].中国全科医学,2015,18(29):3596-3600.

[17] 徐明月,李园,王有龙,等.术后 C 反应蛋白与白蛋白比值与结直肠癌术后并发症的相关性研究[J].中华外科杂志,2020,59(2):145-149.

[18] LECHNER A,SCHLER H,ROTHSCHILD S I,et al. Characterization of tumor-associated T-lymphocyte subsets and immune checkpoint molecules in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget,2017,8(27):44418-44433.

[19] 吴学辉,李经忠,刘建军,等.不同手术模式对胃癌术后医院感染的影响及相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(23):5447-5449.

(收稿日期:2022-01-11 修回日期:2022-04-22)

(上接第 2308 页)

[10] TINE S N,JENS J H,JENS D,et al. Role ofgastrin-releasing peptide in pepsinogen secretion from the isolated perfused ratstomach[J]. Regul Pept,2018,23(1):95-104.

[11] 姜萌,党玲.血清胃蛋白酶原和胃泌素联合检测在胃癌筛查中的价值[J].贵州医药,2020,44(6):856-858.

[12] MADDALO G,SPOLVERATO Y,RUGGE M,et al. Gastrin:from pathophysiology to cancer prevention and treatment[J]. Eur J Cancer Prev,2014,23(4):258-263.

[13] 薛辉,辛凤池,穆素恩,等.血清胃蛋白酶原联合 G-17 对萎缩性胃炎及胃癌早期诊断价值[J].现代生物医学进展,2017,17(11):2119-2122.

[14] TANG E,WANG Y,LIU T,et al. Gastri promotes angiogenesis by activating HIF-1 α / β -catenin/VEGF signaling in gastric cancer[J]. Gene,2019,704:42-48.

[15] 南寿山,靳荣,贾惠娟,等.血清 G-17、PG I、PG II、Hcy 在胃黏膜癌变进展中的表达及临床意义[J].世界华人消化杂志,2019,27(22):1383-1390.

[16] 肖佛义,陈秀玲,张庆. PG I、PG II 联合 CEA、CA72-4 在早期联合诊断胃癌中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2018,17(23):48-51.

[17] ZHANG X,XUE L,XING L,et al. Low serum pepsinogen I and pepsinogen I / II ratio and Helicobacter pylori infection are associated with increased risk of gastric cancer:14-year follow up result in a rural Chinese community[J]. Int J Cancer,2012,130(7):1614-1619.

[18] 李鲜爱,田艳生,孟莉,等.血清胃泌素-17 联合胃蛋白酶原检测对胃癌诊断的临床价值[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(8):420-423.

[19] TU H,SUN L,DONG X,et al. A serological biopsy using five stomach-specific circu-lating biomarkers for gastric cancer risk assessment: a multi-phase study[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(5):704.

[20] 孙政,徐宏涛.胃蛋白酶原、胃泌素 17 作为血清学标记物对胃癌初步筛查的价值[J].重庆医学,2019,48(24):4202-4205.

(收稿日期:2021-12-15 修回日期:2022-06-02)