论著·临床研究

NSE、ProGRP、Ki-67、TTF-1 对小细胞肺癌诊断价值的研究*

赵红峥,李　燕,冯军花,张金艳△,郭秀娟,焦文静,何　京
(河北医科大学第四医院检验科,石家庄 050000)

摘　要:目的　评价血清肿瘤标志物对小细胞肺癌诊断的应用价值,分析血清肿瘤标志物与病理指标的关系。**方法**　应用电化学发光技术检测癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1),应用免疫发光技术检测促胃秘素释放肽前体(ProGRP),应用 MaxVision 免疫组化技术检测细胞核相关抗原(Ki-67)和甲状腺转录因子-1 蛋白(TTF-1),应用两独立样本秩和检验、秩相关分析、χ^2 检验及 ROC 曲线统计数据。**结果**　小细胞肺癌患者血清中 CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 浓度均高于良性疾病患者,SCLC 广泛期患者血清中 CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 浓度均高于局限期患者($P<0.05$)。NSE 和 ProGRP 的 ROC 曲线下面积较大,分别为 0.972、0.965。NSE+ProGRP 检测肿瘤标志物的组合 Kappa 值 0.860,与金标准一致性较好。CEA,NSE,ProGRP 与 Ki-67 存在负相关关系,TTF-1 的阳性检测率高于 CYFRA21-1,低于 ProGRP,CEA、NSE 与 TTF-1 的检测结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**　NSE 与 ProGRP 联合检测对 SCLC 的诊断及分期有重要价值,可提高检测 SCLC 的敏感度和特异度;Ki-67 高表达不能反映血清肿瘤标志物的水平,TTF-1 对 SCLC 的检测效果与 NSE 无差异,但不及 ProGRP。

关键词:小细胞肺癌;　癌胚抗原;　神经元特异性烯醇酶;　促胃泌素释放肽前体;　细胞角蛋白 19 片段
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.008　　**中图法分类号:**R446.6
文章编号:1673-4130(2018)03-0281-05　　**文献标识码:**A

The study of NSE,ProGRP,Ki-67,TTF-1 in the diagnosis of small cell lung cancer*

ZHAO Hongzheng,LI Yan,FENG Junhua,ZHANG Jinyan△,GUO Xiujuan,JIAO Wenjing,HE Jing
(*Department of Clinical Laboratory,the Forth Hospital of He Bei Medical Univercity,Shijiazhuang,Hebei* 050000,*China*)

Abstract:Objective　To evaluate the application value of serum tumor markers in small cell lung Cancer, and analyse the relationship between serum tumor markers and immunohistochemistry indicators. **Methods** The electrochemical luminescence technology was used to detect the concentration of carcino-embryonic antigen(CEA),neuronspecific enolase(NSE),cyto-keratin fragment 19(CYFRA21-1),the immunological luminescence technology was used to detect the concentration of ProGRP,the expression of Ki-67,TTF-1 were detected by MaxVision immunohistochemistry methods,the date was analyzed by two independent sample rank sum test,rank correlation methods,chi-square test and ROC curve. **Results**　The concentration of CEA,NSE,progastrin-releasing peptide(ProGRP),CYFRA21-1 in SCLC were higher than that in benign disease,the concentration of CEA,NSE,ProGRP,CYFRA21-1 in extensive stage were higher than that in limited stage($P<0.05$),the difference was statistically significant. The ROC area of NSE,ProGRP were large,they were 0.972 and 0.965,the Kappa value of the NSE+ProGRP was 0.860,optimstic data consistency with "the gold standard". There was a negative relationship between Ki-67 and CEA,NSE,ProGRP,the positive rate of TTF-1 was higher than CYFRA21-1,while lower than ProGRP,But NSE,CEA and TTF-1 have same results($P>0.05$). **Conclusion**　Combined detection NSE and ProGRP is of great value in the diagnosis and periods of SCLC,the sensibility and specificity of NSE+ProGRP was high in SCLC,he high expression of Ki-67 was not responsed the concentration of serum tumor markers,TTF-1 had the same results with NSE,while inferior to ProGRP in detect of SCLC.

Key words:small cell lung cancer;　carcino-embryonic antigen;　neuronspecific enolase;　progastrin-re-

---

*　**基金项目:**河北省重点科技研究计划(20130254)。
作者简介:赵红峥,女,主管技师,主要从事肿瘤免疫学方面的研究。　△　**通信作者**,E-mail:jinyanzhang66@163.com。
本文引用格式:赵红峥,李燕,冯军花,等.NSE、ProGRP、Ki-67、TTF-1 对小细胞肺癌诊断价值的研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(3):281-285.

leasing peptide;　cyto-keratin fragment 19

肺癌以其致死率高的特点在世界范围内受到广泛关注，按细胞分化程度和形态特征分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)，其中 SCLC 约占 20%，同 NSCLC 相比，SCLC 恶性程度高，病程发展快，临床预后差，极易播散周围组织，但对放疗及化疗敏感。因此，提高早期诊断准确性，缩短诊断周期，在 SCLC 的诊治过程中显得十分重要[1]。不少研究发现血清肿瘤标志物的异常往往早于影像学的异常，多指标联合检测亦有较高的的特异性和敏感性，与取肿瘤组织做病理检查相比，其具有无创、简便、费用相对低等优点。本研究将癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇酶(NSE)、促胃秘素释放肽前体(ProGRP)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)作为研究对象，分析单个及联合检测对小细胞肺癌诊断的意义，并探讨其与免疫组化指标细胞核相关抗原(Ki-67)和甲状腺转录因子-1 蛋白(TTF-1)的关系。

1　资料与方法

1.1　一般资料　将河北医科大学第四医院 2011 年 1 月至 2016 年 1 月经细胞学或组织病理学确诊为小细胞肺癌患者 96 例纳入研究，其中男 66 例，女 30 例；年龄 30～81 岁，中位年龄 60 岁。采用美国退伍军人管理局肺癌研究组(VALSG)制定的 VA 分期：其中广泛期 44 例，局限期 52 例。随机选择同期肺良性疾病患者 47 例，其中男 28 例，女 19 例；年龄 22～73 岁，中位年龄 56 岁。肺炎 17 例，肺结核 12 例，支气管扩张 7 例，炎性假瘤 6 例，肺气肿 5 例。所有病例均排除其他系统恶性肿瘤及转移瘤和肾功能不全。

1.2　仪器与试剂　采用德国罗氏公司 Cobas e601 电化学发光仪检测 CEA、NSE、CYFRA21-1，美国雅培公司 I2000 全自动免疫发光分析仪检测 ProGRP，所用试剂均为设备配套试剂及质控品，均在有效期内。正常参考值：CEA 为 0～5 ng/mL；NSE 为 0～16.3 ng/mL；ProGRP 为 0～37.7 pg/mL；CYFRA21-1 为 0～3.3 ng/mL。

1.3　方法

1.3.1　标本要求　采集初诊患者治疗前空腹静脉血 5 mL 于无抗凝剂采血管中，4 000 r/min 低温离心 10 min 后，分装血清，立即置－70 ℃保存，

1.3.2　免疫组化检测　所有组织标本经 10%中性甲醛固定，常规脱水以后经石蜡包埋，连续切片，每张切片厚约 5 mm。切片脱蜡和水化后，用 PBS 液冲洗，柠檬酸缓冲液对组织进行相应的抗原修复；滴加过氧化氢室温孵育 10 min，阻断内源性过氧化物酶；依次滴加第一抗体室温孵育 60 min，反应增强液室温孵育 20min，Ki-67 或 TTF-1 酶标抗小鼠/兔 IgG 聚合物室温孵育 30 min，用 PBS 液冲洗；DAB 显色液显色，苏木素复染，光镜下观察。用已知阳性切片作为阳性对照，PBS 液代替第一抗体作为阴性对照。所用试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司。

1.3.3　结果判定　Ki-67 与 TTF-1 阳性部位均为胞核，阳性呈现棕黄色颗粒。由两位病理科医生独立观察每张免疫组化切片后作出判断，随机观察每张片 10 个高倍视野，算出阳性细胞总数。使用 Ki-67 抗原阳性细胞百分率表示阳性强度。阳性强度的判断标准：≤25%为“＋”，＞25%～50%为“＋＋”，＞50%～75%为“＋＋＋”，＞75%为“＋＋＋＋”。

1.4　统计学处理　采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析，计量资料以中位数、四分位数间距表示，两组比较采用两独立样本秩和检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义；建立 ROC 曲线比较 4 种血清肿瘤标志物诊断肺癌的能力；使用 Kappa 值评价血清肿瘤标志物联合检测小细胞肺癌的能力，Kappa 值＞0.75 一致性较好；采用秩相关分析和 χ^2 检验评价免疫组化指标与血清肿瘤标志物浓度之间的关系。

2　结　　果

2.1　小细胞肺癌与良性疾病肿瘤标志物的比较　CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 在 SCLC 患者与良性疾病患者的总体分布位置不同($P<0.05$)，Z 值分别为－3.737、－9.151、－9.009、－5.053，SCLC 患者 4 种血清肿瘤标志物浓度均高于良性疾病患者，见表 1。

2.2　SCLC 分期与肿瘤标志物的关系　CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 在 SCLC 广泛期患者与局限期患者的总体分布位置不同($P<0.05$)，Z 值分别为－2.508、－3.354、－2.574、－2.692，SCLC 广泛期患者 4 种血清肿瘤标志物浓度均高于局限期患者，见表 2。

表 1　小细胞肺癌与良性疾病血清肿瘤标志物的比较

分组	n	CEA (ng/mL)		NSE(ng/mL)		ProGRP(pg/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
		中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距
小细胞肺癌组	96	3.36	3.65	33.47	58.12	544.66	694.42	3.15	2.33
良性疾病组	47	2.06	2.15	3.88	6.71	16.30	9.59	2.27	0.85
Z		－3.737		－9.151		－9.009		－5.053	
P		<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

表 2　SCLC 广泛期与局限期肿瘤标志物的比较

分期	CEA (ng/mL)		NSE(ng/mL)		ProGRP(pg/mL)		CYFRA21-1(ng/mL)	
	中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距	中位数	四分位数间距
广泛期	4.65	4.11	52.59	178.40	640.37	691.98	3.93	2.85
局限期	3.04	2.43	24.35	33.05	352.52	663.08	2.96	1.60
Z	−2.508		−3.354		−2.574		−2.692	
P	<0.05		<0.05		<0.05		<0.05	

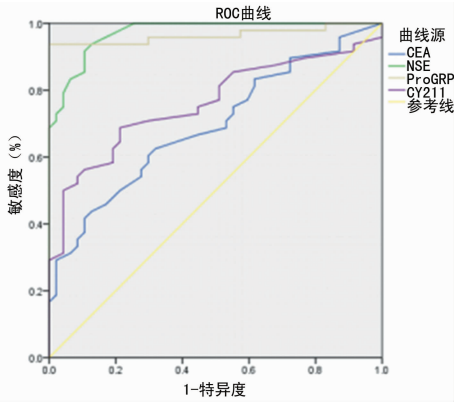

图 1　4 种肿瘤标志物的 ROC 曲线对 SCLC 的预测

2.3　肿瘤标志物的 ROC 曲线及曲线下面积　诊断 SCLC 与良性疾病 CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 的 ROC 曲线，见图 1，曲线下面积分别为 0.693、0.972、0.965、0.760，以 0.5 作为参考界值，4 种肿瘤标志物曲线下面积均大于界值，其中 NSE 和 ProGRP 的曲线下面积较大，见表 3。

表 3　4 种肿瘤标志物的曲线下面积

肿瘤标志物	曲线下面积	标准误	95%可信区间
CEA	0.693	0.044	0.606～0.779
NSE	0.972	0.012	0.949～0.995
ProGRP	0.965	0.016	0.934～0.995
CYFRA21-1	0.760	0.039	0.683～0.838

2.4　肿瘤标志物联合检测的诊断价值　CEA＋ProGRP、NSE＋ProGRP、ProGRP＋CYFRA21-1、CEA＋NSE＋ProGRP、CEA＋ProGRP＋CYFRA21-1、NSE＋ProGRP＋CYFRA21-1、CEA＋NSE＋ProGRP＋CYFRA21-1 检测肿瘤标志物的组合 Kappa 值>0.75，以上联合检测与病理诊断结果的一致性较好，见表 4。

表 4　肿瘤标志物组合模式的比较

	敏感度（%）	特异度（%）	阳性预测值（%）	阴性预测值（%）	调整符合率（%）	约登指数	Kappa 值
CEA＋NSE	83.33	85.11	91.95	71.43	82.96	0.68	0.653
CEA＋ProGRP	92.71	91.49	95.70	86.00	91.48	0.84	0.828
CEA＋CYFRA21-1	56.25	87.23	90.00	49.40	70.72	0.43	0.364
NSE＋ProGRP	93.75	93.62	96.77	88.00	93.04	0.87	0.860
NSE＋CYFRA21-1	80.21	89.36	93.90	68.85	83.08	0.70	0.647
ProGRP＋CYFRA21-1	91.67	95.74	97.78	84,91	92.53	0.87	0.847
CEA＋NSE＋ProGRP	97.91	85.11	93.07	95.24	92.83	0.83	0.853
CEA＋NSE＋CYFRA21-1	85.42	80.85	90.11	73.08	82.37	0.66	0.645
CEA＋ProGRP＋CYFRA21-1	94.79	87.23	93.81	89.13	91.24	0.82	0.825
NSE＋ProGRP＋CYFRA21-1	95.83	89.36	94.85	91.30	92.84	0.85	0.857
CEA＋NSE＋ProGRP＋CYFRA21-1	98.96	80.85	91.35	97.44	92.15	0.80	0.834

表 5　Ki-67 与肿瘤标志物的关系

检测项目	检测结果	Ki-67				Spearman 相关系数	P
		0～25%	>25%～50%	>50%～75%	>75%～100%		
CEA	阳性	6	0	18	8	−0.401	0.007
	阴性	8	6	14	36		
NSE	阳性	14	4	30	32	−0.515	0.000
	阴性	0	2	2	12		
ProGRP	阳性	14	6	28	42	−0.365	0.015

续表 5　Ki-67 与肿瘤标志物的关系

检测项目	检测结果	Ki-67				Spearman 相关系数	P
		0～25%	>25%～50%	>50%～75%	>75%～100%		
	阴性	0	0	4	2		
CYFRA21-1	阳性	6	2	14	22	−0.229	0.134
	阴性	8	4	18	22		

2.5　病理指标与肿瘤标志物的关系　CEA、NSE、ProGRP 与 Ki-67 的 Spearman 相关系数分别为 −0.401，−0.515，−0.365，$P<0.05$，存在负相关关系，CYFRA21-1 与 Ki-67 之间无相关关系，见表 5。CEA，NSE 与 TTF-1 的检测结果差异无统计学意义（$P>0.05$），TFF-1 的阳性检测率要高于 CYFRA21-1，却不及 ProGRP，见表 6。

表 6　TTF-1 与肿瘤标志物的关系

检测项目	检测结果	TTF-1		χ^2	P
		阳性	阴性		
CEA	阳性	26	6	1.714	0.190
	阴性	58	6		
NSE	阳性	68	12	0.872	0.350
	阴性	15	1		
ProGRP	阳性	80	10	9.834	0.002
	阴性	2	4		
CYFRA21-1	阳性	34	10	7.768	0.005
	阴性	50	2		

3　讨　论

血清肿瘤标志物以其简便、快捷的特点，有助于在早期监测肿瘤治疗效果，及时优化个体治疗方案，从而在一定程度上提高患者的生存率。本研究通过对比小细胞肺癌患者和良性疾病患者血清中 CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 的浓度，发现前者血清中 4 种肿瘤标志物浓度均高于后者，可见其对于鉴别诊断小细胞肺癌有一定价值。CEA、NSE 在 SCLC 患者中存在不同程度的升高，是 SCLC 的特异性肿瘤标志物，但需要注意的是正常红细胞中存在 NSE，标本溶血会影响测定结果。ProGRP 作为 GRP 的前体物质，弥补了因 GRP 在血清中极不稳定而造成检测局限性的不足，在检测 SCLC 中表现出良好的敏感度[2]。CYFRA21-1 在正常状态下含量极低，当肺泡、食道等部位上皮细胞发生病变时释放入血，在血清中较稳定，有研究表明，其对于肺癌的诊断相比 CEA 有更高的敏感度[3]。CEA，NSE，ProGRP，CYFRA21-1 的 ROC 曲线下面积分别为 0.693、0.972、0.965、0.760，4 种肿瘤标志物曲线下面积均大于参考界值，NSE 和 ProGRP 的曲线下面积较大，在鉴别诊断 SCLC 方面表现出良好的敏感度和特异度，相比 CEA 和 CYFRA21-1 有更大的参考价值[4]。此外，NSE 可用于 SCLC 的持续监测，及时反映体内肿瘤的发展状况和放疗、化疗后的治疗效果。研究发现，SCLC 广泛期患者血清中 CEA、NSE、ProGRP、CYFRA21-1 浓度均高于局限期患者，可辅助判断肿瘤是否发生转移，便于及时改变治疗策略，节约时间和花费，避免不必要的负作用[5]。肿瘤标志物的联合检测在 SCLC 的诊断中至关重要，NSE＋ProGRP 组合的 Kappa 值最高，一致性好，NSE 和 ProGRP 与 SCLC 有良好的相关性，二者联合检测能有效提高检测的敏感度和特异度，通过比较所有受试组合发现，引入 ProGRP 的组合 Kappa 值均大于 0.75，ProGRP 升高具有较大的临床指导意义[6]。

Ki-67 抗原是细胞核相关抗原，由于其只在增殖细胞中表达，且半衰期短，现已成为检测肿瘤细胞增殖活性较可靠的指标之一[7]。本研究将 4 种肿瘤标志物与 Ki-67 抗原的表达进行相关分析发现，CEA、NSE、ProGRP 与 Ki-67 抗原的相关系数分别为 −0.401、−0.515、−0.365，存在负相关关系，可见肿瘤细胞增殖活跃，Ki-67 抗原表达量增多，而血清肿瘤标志物的浓度却并未提高，说明肿瘤增殖程度并不能反应肿瘤标志物的分泌水平，处于增殖活跃期的肿瘤细胞数目以及增殖程度与肿瘤分期进展不同步。

TTF-1 主要分布于终末呼吸道，在肺泡上皮细胞和支气管细胞中选择性表达，在肺的发育、细胞生长和分化等过程中具有重要意义[8]。TTF-1 在肺泡发育不良或肺泡塌陷时表达呈阴性，但在重建的开放性呼吸道表达呈阳性，表明 TTF-1 在肺泡上皮细胞的基因表达调控及肺泡表面物质的分泌上起重要作用。TTF-1 以其组织特异性表达的特点，近年来已被用作原发性及转移性肺癌的鉴别诊断标志物[9]。有研究表明，TTF-1 在 SCLC 中表达明显高于 NSCLC，在鉴别 SCLC 和 NSCLC 中有一定特异性，且可判断患者病情及预后，TTF-1 高表达可能在 SCLC 的发生、发展中起重要作用。本研究对比分析了血清肿瘤标志物与 TTF-1 的阳性检测率，TTF-1 的阳性检测率要高于 CYFRA21-1，不及 ProGRP，而 NSE、CEA 与 TTF-1 的检测结果无差异，可见 NSE 与 ProGRP 联合检测对于 SCLC 的检测效果在一定程度上比免疫组化指标 TTF-1 要好[10]。

在临床工作中可采用 NSE 和 ProGRP 联合检测的手段，为早期鉴别诊断 SCLC 提供足够的理论支持[11]，而 Ki-67 抗原表达的高低对于 SCLC 的诊断及

分期并无直接相关性，TTF-1 具有的组织特异性，在一定程度上可用于 SCLC 的鉴别诊断[12]。

参考文献

[1] HARMSMA M, SCHUTTE B, RAMAEKERS F C. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1836(2): 255-272.

[2] TORSETNES S B, NORDLUND M S, PAUS E, et al. Digging deeper into the field of the small cell lung cancer tumor marker ProGRP: a method for differentiation of its isoforms[J]. J Proteome Res, 2013, 12(1): 412-420.

[3] MA L, XIE X W, WANG H Y, et al. Clinical evaluation of tumor markers for diagnosis in patients with non-small cell lung cancer in China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4891-4894.

[4] WANG B, HE Y J, TIAN Y X, et al. Clinical utility of haptoglobin in combination with CEA, NSE and CYFRA21-1 for diagnosis of lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22): 9611-9614.

[5] WANG L, WANG D, ZHENG G, et al. Clinical evaluation and therapeutic monitoring value of serum tumor markers in lung cancer[J]. Int J Biol Markers, 2016, 31(1): 80-87.

[6] HUANG Z, XU D, ZHANG F, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(10): 1019-1025.

[7] KODIAKOV D S, KLIMACHV V V, AVDALIAN A M, et al. Topoisomerase IIa expression in correlation with clinical and morphological parameters and proliferation (based on argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions and Ki-67 antigen) in lung adenocarcinoma[J]. Vopr Onkol, 2014, 60(2): 63-68.

[8] ZACHARA-SZCZAKOWSKI S, VERDUN T, CHURG A. Accuracy of classifying poorly differentiated non-small cell lung carcinoma biopsies with commonly used lung carcinoma markers[J]. Hum Pathol, 2015, 46(5): 776-782.

[9] EL-MAQSOUD N M, TAWFIEK E R, ABDELMEGED A, et al. The diagnostic utility of the triple markers Napsin A, TTF-1, and PAX8 in differentiating between primary and metastatic lung carcinomas[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3123-3134.

[10] 俎云芬，王熙才，刘馨，等. 甲状腺转录因子在宣威肺腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国肺癌杂志，2013，16(3): 131-137.

[11] MARCHEVSKY A M, WICK M R. Diagnostic difficulties with the diagnosis of small cell carcinoma of the lung [J]. Semin Diagn Pathol, 2015, 32(6): 480-488.

[12] SMITS A J, VINK A, TOLENAARS G, et al. Different cutoff values for thyroid transcription factor-1 antibodies in the diagnosis of lung adenocarcinoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015, 23(6): 416-421.

（收稿日期：2017-08-20　修回日期：2017-10-26）

（上接第 280 页）

[8] 朱乐意，李树峰，徐峰. 不同部位胃癌临床病理特征及预后因素对比分析[J]. 中国实用医刊，2016，43(3): 7-9.

[9] YU X, HU F, YAO Q, et al. Serum fibrinogen levels are positively correlated with advanced tumor stage and poor survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: a large cohort retrospective study[J]. BMC Cancer, 2016, 14(16): 480-485.

[10] 杜彦钊，杜艳景，马建明，等. 血清肿瘤标记物在胃癌诊断中的应用[J]. 现代消化及介入诊疗，2016，21(2): 247-249.

[11] 赵波，昝建宝，徐爱忠，等. 谷氨酰胺联合肠内营养对胃癌患者术后血清 C 反应蛋白及免疫功能的影响[J]. 安徽医药，2016，20(5): 992-993.

[12] LIU S S, FENG F, XU G H, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients [J]. BMC Cancer, 2016, 16(16): 478-482.

[13] 赵昕波，游红勇，李兵，等. 腹腔镜辅助胃癌根治术治疗老年进展期胃癌的临床效果及对血清肿瘤标志物和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中国医药，2015，10(6): 854-858.

[14] LIANG Y, WANG W, FANG C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49565-49573.

[15] 王军海. 血清中细胞因子的检测在胃癌中的意义[J]. 中国实用医药，2016，11(19): 5-6.

[16] TU Y, TIAN Y H, FANG Z Y, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the treatment of gastric cancer: a single-centre retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32(6): 587-594.

[17] 贺慧鹏，文海泉. 五种肿瘤标记物联合检测对胃癌的诊断价值[J]. 中国现代医生，2016，54(1): 109-111.

[18] PARK W C, KIM H R, KANG D B, et al. Comparative expression patterns and diagnostic efficacies of SR splicing factors and HNRNPA1 in gastric and colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16(16): 358-367.

[19] 徐丹萍，章彤彤，王青，等. 胃癌患者外周血 HLA-G 表达水平研究及其临床意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志，2016，36(7): 487-493.

[20] HASHAD D, ELBANNA A, IBRAHIM A, et al. Evaluation of the role of circulating long Non-Coding RNA H19 as a promising novel biomarker in plasma of patients with gastric cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6): 1100-1105.

（收稿日期：2017-07-22　修回日期：2017-09-10）