

• 论 著 •

结直肠癌患者血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 表达与临床病理特征和预后的关系*

高秀侠¹, 贾 乐^{2△}

1. 宝鸡高新医院病理科, 陕西宝鸡 721031; 2. 宝鸡市中医医院病理科, 陕西宝鸡 721001

摘 要:目的 探讨结直肠癌(CRC)患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)、结直肠癌特异性抗原-2(CCSA-2) 的表达与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于宝鸡高新医院及宝鸡市中医医院就诊的 CRC 患者 80 例为 CRC 组,另纳入同期的体检健康者 80 例作为对照组,采用酶联免疫吸附试验检测两组血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平,收集 CRC 患者的临床资料,对所有患者进行为期 3 年的随访,采用 Cox 比例风险回归模型分析预后影响因素。结果 CRC 组血清 IGFBP-3 水平低于对照组($P<0.05$),GP73、CCSA-2 水平高于对照组($P<0.05$)。血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平与患者肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期及有无淋巴结转移有关($P<0.05$)。IGFBP-3 高表达、GP73 和 CCSA-2 低表达患者的总生存率和无进展生存率均高于 IGFBP-3 低表达、GP73 和 CCSA-2 高表达患者($P<0.05$)。CRC 患者的肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移及血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平是 CRC 患者预后的影响因素($P<0.05$)。结论 血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平与 CRC 患者的临床病理学特征及预后密切相关,有望成为预测和评估患者预后的重要生物学指标,可为临床早期诊断病情,尽早发现复发和转移,评估和预测患者预后提供一定的参考。

关键词:结直肠癌; 血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3; 高尔基体跨膜糖蛋白 73; 结直肠癌特异性抗原-2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.008 中图法分类号:R735.3
文章编号:1673-4130(2025)05-0548-05 文献标志码:A

Relationship between serum IGFBP-3,GP73,CCSA-2 expression and clinicopathological features and prognosis in patients with colorectal cancer*

GAO Xiuxia¹, JIA Le^{2△}

1. Department of Pathology, Baoji High-Tech Hospital, Baoji, Shaanxi 721031, China; 2. Department of Pathology, Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji, Shaanxi 721001, China

Abstract: Objective To investigate the expression of serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), Golgi transmembrane protein 73 (GP73) and colorectal cancer specific antigen-2 (CCSA-2) in patients with colorectal cancer (CRC) and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 80 patients with CRC in Baoji High-tech Hospital and Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2019 to December 2020 were selected as the CRC group, and 80 healthy people in the same period were included as the control group. Serum levels of IGFBP-3, GP73 and CCSA-2 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. All patients were followed up for 3 years. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the prognostic factors. **Results** The level of serum IGFBP-3 in CRC group was lower than that in control group, and the levels of GP73 and CCSA-2 were higher than those in control group ($P<0.05$). The serum levels of IGFBP-3, GP73 and CCSA-2 were related to tumor size, differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The overall survival and progression-free survival rates of patients with high expression of IGFBP-3 and low expression of GP73 and CCSA-2 were significantly higher than those of patients with low expression of IGFBP-3 and high expression of GP73 and CCSA-2 ($P<0.05$). Tumor size, differentiation degree, TNM stage, lymph node metastasis and serum levels of IGFBP-3, GP73 and CCSA-2 were the influencing factors for the prognosis of CRC patients ($P<0.05$). **Con-**

* 基金项目:陕西省科学技术厅科技计划项目(2021SF-214)。
作者简介:高秀侠,女,医师,主要从事肿瘤病理相关研究。△ 通信作者, E-mail:1269628071@qq.com。

clusion The serum levels of IGFBP-3,GP73 and CCSA-2 are closely related to the clinicopathological characteristics and prognosis of CRC patients,and are expected to become important biological indicators for predicting and evaluating the prognosis of patients. They can provide certain reference for early diagnosis of disease, early detection of recurrence and metastasis,and evaluation and predicting the prognosis of patients.

Key words:colorectal cancer; insulin-like growth factor binding protein-3; Golgi transmembrane glycoprotein 73; colorectal cancer specific antigen-2; prognosis

结直肠癌(CRC)是消化内科常见恶性肿瘤之一, 在我国的发病率已高居全部恶性肿瘤的第二位^[1],也是全球第三大恶性肿瘤,严重威胁患者的生命健康^[2]。然而,CRC 的早期癌前病变通常表现为结直肠息肉或直肠腺瘤等,发展较为隐匿,并无明显症状,易漏诊和误诊,从而使得确诊时多已达中晚期,错过最佳治疗时机,导致预后较差,因此,早期诊断对于防治 CRC、改善患者预后、提高患者生活质量、延长生存周期至关重要^[3]。结直肠镜、粪便潜血试验、粪便 DNA、结直肠 CT 检查等因存在灵敏度、特异度不高,易受食物、药物影响等缺点,因此推广普及受限^[4]。近年来随着分子生物学研究的深入,血清学标志物凭借其简便快捷、灵敏度和特异度高、成本较低等的优势,已逐渐广泛应用于各类疾病的诊断、病情监测和预后评估中。既往研究表明,胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)作为胰岛素样生长因子(IGFs)家族的重要一员,其通过与相应受体结合,激活信号转导通路和调控相关蛋白或细胞因子,从而在肿瘤的形成和发展中发挥重要作用,与多种恶性肿瘤的发生发展均密切相关。高尔基体跨膜糖蛋白 73(GP73)是一种负责协助转运内质网上合成的蛋白进入高尔基体的蛋白^[5],已证实其与肺癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤密切相关^[6],但其与 CRC 相关性的研究目前鲜有报道。结直肠癌特异性抗原-2(CCSA-2)是近年来新发现的一种高度灵敏和特异的 CRC 特异性抗原^[7],然而其在 CRC 的诊断及预后评估方面的应用价值尚未明确。基于此,本研究收集于宝鸡高新医院和宝鸡市中医医院就诊的 CRC 患者的临床病理学资料及预后情况,并检测其血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平,旨在探究血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平与 CRC 患者病理学特征及预后的关系,为临床诊断、评估病情和预后提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月于宝鸡高新医院和宝鸡市中医医院消化内科就诊的 CRC 患者共计 80 例为 CRC 组,参考《中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)》^[8]中的相关标准进行诊断。纳入标准:(1)参考上述标准确诊为 CRC 患者;(2)年龄≥20 周岁;(3)预计生存期>3 个月;(4)入组前未接受过放化疗;(5)除 CRC 外无其他恶性肿瘤证据。排除标准:(1)合并急慢性感染、免疫系统疾病、其他重要脏器严重病变者;(2)结直肠手术既往史者;(3)妊娠

或哺乳期女性;(4)各种原因退出研究者。另纳入同期于宝鸡高新医院和宝鸡市中医医院行体格检查的 80 例体检健康者作为对照组,对照组均经血常规、便常规+潜血、指诊等诊断无肛肠疾病。研究组中男 47 例、女 33 例,平均年龄(58.48±8.12)岁;对照组中男 42 例、女 38 例,平均年龄(56.97±7.48)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 收集研究对象的性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移等临床资料。

1.2.2 血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平检测 分别于清晨空腹状态下采集两组研究对象外周静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离上层血清,酶联免疫吸附试验(全自动酶联免疫分析仪购自美国 Beckman Coulter 公司,试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司)检测 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平。

1.2.3 随访 采取门诊复诊或电话的方式对患者进行为期 3 年的随访,以随访期结束、患者复发、转移或死亡为终点,记录总生存期和无进展生存期,并计算总生存率和无进展生存率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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 Cox 比例风险回归模型分析预后影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRC 组和对照组血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平比较 与对照组比较,CRC 组血清 IGFBP-3 水平降低,血清 GP73、CCSA-2 水平升高,见表 1。

表 1 CRC 组和对照组血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	IGFBP-3 (μg/mL)	GP73 (ng/mL)	CCSA-2 (μg/mL)
CRC 组	80	4.18±1.19	41.40±5.25	12.04±3.14
对照组	80	8.59±1.65	16.29±2.24	8.97±1.65
<i>t</i>		19.169	39.426	7.867
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平与临床病理特征的关系 血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平与患者性别、年龄和肿瘤部位无关($P>0.05$),与患者肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期及有无淋巴结转移有关($P<0.05$),见表 2。

2.3 血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平与预后的关系 采用中位数法将本研究中的 CRC 患者分为 IGFBP-3 高表达($\geq 4.18\text{ }\mu\text{g/mL}$, 49 例)和低表达($< 4.18\text{ }\mu\text{g/mL}$, 31 例)、GP73 低表达($< 41.40\text{ ng/mL}$, 45 例)和高表达($\geq 41.40\text{ ng/mL}$, 35 例)、CCSA-2 低表达($< 12.04\text{ }\mu\text{g/mL}$, 43 例)和高表达(≥ 12.04

$\mu\text{g/mL}$, 37 例),结果显示,IGFBP-3 高表达、GP73 和 CCSA-2 低表达患者的总生存率和无进展生存率均高于 IGFBP-3 低表达、GP73 和 CCSA-2 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 CRC 患者预后影响因素分析 将患者在随访期间是否发生转移、复发或死亡作为因变量,转移、复发和死亡赋值为 1,否为 0,进行 Cox 比例风险回归模型分析,结果显示,CRC 患者肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移及血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平为 CRC 患者预后的影响因素($P<0.05$),见表 4。

表 2 血清 IGFBP-3、GP73、CCSA-2 水平与临床病理特征的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	IGFBP-3($\mu\text{g/mL}$)			GP73(ng/mL)			CCSA-2($\mu\text{g/mL}$)		
		水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			0.795	0.429		1.258	0.212		0.459	0.647
男	47	4.32 $\pm$ 1.21			42.09 $\pm$ 5.56			12.23 $\pm$ 3.36		
女	33	4.10 $\pm$ 1.23			40.54 $\pm$ 5.23			11.89 $\pm$ 3.11		
年龄(岁)			1.385	0.170		1.862	0.066		0.958	0.341
≥ 60	31	4.47 $\pm$ 1.19			42.86 $\pm$ 5.51			12.52 $\pm$ 3.31		
< 60	49	4.08 $\pm$ 1.25			40.56 $\pm$ 5.30			11.82 $\pm$ 3.10		
肿瘤部位			0.330	0.746		0.647	0.519		0.290	0.772
结肠	53	4.20 $\pm$ 1.15			41.19 $\pm$ 5.10			12.02 $\pm$ 3.03		
直肠	27	4.29 $\pm$ 1.21			41.96 $\pm$ 4.89			12.23 $\pm$ 3.12		
肿瘤最大径(cm)			2.412	0.018		10.632	< 0.001		5.153	< 0.001
< 5	49	4.51 $\pm$ 1.36			36.33 $\pm$ 4.89			10.65 $\pm$ 2.99		
≥ 5	31	3.79 $\pm$ 1.20			49.55 $\pm$ 6.17			14.37 $\pm$ 3.38		
分化程度			2.906	0.005		4.648	< 0.001		3.843	< 0.001
中高分化	52	4.55 $\pm$ 1.41			39.04 $\pm$ 5.86			11.12 $\pm$ 2.99		
低分化	28	3.63 $\pm$ 1.23			45.93 $\pm$ 7.12			13.89 $\pm$ 3.23		
TNM 分期			3.840	< 0.001		2.646	0.010		3.511	0.001
I + II 期	48	4.69 $\pm$ 1.44			39.96 $\pm$ 5.51			11.11 $\pm$ 3.03		
III + IV 期	32	3.54 $\pm$ 1.09			43.69 $\pm$ 7.07			13.56 $\pm$ 3.10		
淋巴结转移			2.499	0.015		3.517	0.001		2.210	0.030
有	30	3.85 $\pm$ 0.98			44.45 $\pm$ 6.96			13.08 $\pm$ 3.14		
无	50	4.46 $\pm$ 1.10			39.65 $\pm$ 5.19			11.50 $\pm$ 3.07		

表 3 血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 的表达水平与预后的关系[$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	总生存			无进展生存		
		占比	χ^2	<i>P</i>	占比	χ^2	<i>P</i>
IGFBP-3 高表达	49	39(79.59)	4.296	0.038	37(75.51)	4.850	0.028
IGFBP-3 低表达	31	18(58.06)			16(51.61)		
GP73 低表达	45	33(73.33)	4.088	0.043	31(68.89)	4.363	0.037
GP73 高表达	35	18(51.43)			16(45.71)		
CCSA-2 低表达	43	33(76.74)	4.579	0.032	32(74.42)	4.579	0.032
CCSA-2 高表达	37	20(54.05)			19(51.35)		

表 4 CRC 患者预后影响因素分析

因素	总生存		无进展生存	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男 vs. 女)	1.178(0.628~2.224)	0.590	1.511(0.465~1.415)	0.903
年龄(<60 岁 vs. ≥60 岁)	0.901(0.501~1.614)	0.455	1.144(0.679~1.623)	0.451
肿瘤部位(结肠 vs. 直肠)	0.445(0.304~0.652)	0.763	1.525(1.087~3.562)	0.259
肿瘤最大径(<5 cm vs. ≥5 cm)	1.611(1.487~2.525)	0.049	4.923(1.419~17.084)	0.047
分化程度(中高 vs. 低)	3.656(1.487~5.267)	0.020	0.528(0.292~0.961)	0.033
TNM 分期(I + II 期 vs. III + IV 期)	0.631(0.396~0.997)	0.029	3.725(1.630~5.298)	0.018
淋巴结转移(有 vs. 无)	3.775(0.942~6.934)	0.011	3.531(1.532~6.030)	0.015
IGFBP-3	0.595(0.374~0.940)	<0.001	0.112(0.036~0.325)	<0.001
GP73	0.188(0.064~0.539)	<0.001	5.149(2.109~18.001)	<0.001
CCSA-2	3.580(3.025~7.281)	<0.001	2.146(1.983~2.658)	0.008

3 讨 论

CRC 的发病通常进展缓慢,由腺瘤发展至癌症的过程往往需 3~10 年时间,倘若把握这段进展时间,一级预防、二级定期筛查、三级治疗,尽早发现、早期干预,则可大大改善患者的预后,提高生存率^[9-10]。目前 CRC 的临床诊断以结直肠镜、粪便潜血试验、粪便 DNA 检测及 CT 结肠成像为主。结直肠镜结果准确可靠,且同时兼具诊断和治疗的双重价值,但因其为侵入性操作,存在感染、出血、肠穿孔等的风险,患者依从性不高,较难推广应用于早期普查^[11];粪便潜血试验虽已广泛用,但其筛查灵敏度和特异度不高,易受食物、药物等的影响,且可能仍需进一步结合结直肠镜筛查^[12];粪便 DNA 检测标本前处理过程烦琐,限制了其大规模早期筛查^[13];CT 结肠成像对于最大径<1 cm 的病灶灵敏度较低,易漏检,且存在辐射暴露风险^[14]。为此,寻找方便快捷、灵敏度和特异度高且成本低廉的 CRC 筛查手段为目前亟待解决的问题。

IGFBP-3 是 IGFs 家族的主要调节蛋白之一,一方面可竞争性结合 IGF-1 而阻断后者与其受体的结合,从而产生调控肿瘤细胞增殖、分化和凋亡的作用,另一方面还可结合特殊的 IGFBP-3 膜相关受体而直接发挥 IGF-1 的非依赖性机制,抑制肿瘤细胞的生长、诱导其凋亡,在多种肿瘤患者的体内呈现低表达,发挥抑癌作用^[15-16]。本研究结果显示,CRC 组血清 IGFBP-3 水平低于对照组,提示 IGFBP-3 可能参与了 CRC 的发生发展,可对抗 CRC 肿瘤细胞的生长,发挥对机体的保护作用。经分析 CRC 患者临床病理学特征发现,IGFBP-3 的表达与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移有关;随访结果显示,IGFBP-3 高表达患者的总生存率和无进展生存率均高于 IGFBP-3 低表达患者,上述结果表明血清 IGFBP-3 水平与 CRC 患者的病理学及预后密切相关,血清 IGFBP-3 水平升高可降低 CRC 的发生风险,改善患者

的预后。

GP73 是高尔基 II 型跨膜蛋白,是一种新型的肿瘤标志物,在人体胃肠道、气管、前列腺等组织器官中呈高表达,而在肝脏、心脏、骨骼肌等组织中则几乎不表达,现有研究主要集中于其在肺癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤中的表达上调,参与肿瘤细胞的增值和转移过程^[17]。国外学者研究报道称,GP73 在肝癌诊断中具有一定的应用价值,GP73 联合糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)等指标可提高肝癌的早期诊断率,可能成为 CRC 早期诊断的潜在生物学指标^[18]。本研究结果显示,CRC 组血清 GP73 水平高于对照组,提示 GP73 可能参与了 CRC 的发生发展。经分析 CRC 患者临床病理学特征发现,GP73 水平与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移有关;随访结果显示,GP73 低表达患者的总生存率和无进展生存率均高于 GP73 高表达患者,上述结果表明血清 GP73 水平与 CRC 患者的病理学及预后密切相关,血清 GP73 水平升高可能提示 CRC 患者临床病理学特征不佳、预后较差。

CCSA-2 属于核基质蛋白(NMP)中的一种,可将肿瘤蛋白、带基因蛋白等高度富集于核基质,为 DNA 的复制提供支架,NMP 成分随癌基因或抑癌基因的改变而发生相应变化,影响肿瘤的发生发展,CCSA-2 的表达常用于肿瘤的监测和诊断^[19]。有研究发现,CCSA-2 水平可能与 CRC 的临床病理学特征有关,可反映病情的进展,且其应用价值高于常见的肿瘤标志物如 CA125、CEA 等^[20]。本研究结果显示,CRC 组血清 CCSA-2 水平高于对照组,提示 CCSA-2 可能参与了 CRC 的发生发展。通过分析 CRC 患者的临床病理学特征资料发现,CCSA-2 水平与肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期及有无淋巴结转移有关,对患者的随访结果也显示,CCSA-2 低表达患者的总生存率和无进展生存率均高于 CCSA-2 高表达患者,上述结果表明血清 CCSA-2 水平与 CRC 患者的病理学及预后

密切相关,血清 CCSA-2 水平升高可能推进了 CRC 的进展,促进复发和转移,导致患者预后不良。通过 Cox 比例风险回归模型分析影响 CRC 患者预后的危险因素,结果表明肿瘤最大径 ≥ 5 cm、低分化程度、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、血清 IGFBP-3 低表达及 GP73 和 CCSA-2 高表达是影响 CRC 患者预后的危险因素,提示血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平有望成为评估患者预后的重要生物学指标。此外,肿瘤最大径、分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移同样与预后相关,究其原因,患者的病情往往随着肿瘤最大径的增加、低分化、TNM 分期的提高及淋巴结发生转移而逐渐加重,临床治疗难度也同步增加,因而对其预后转归造成不利影响。

综上所述,本研究表明血清 IGFBP-3、GP73 和 CCSA-2 水平与 CRC 患者的临床病理学特征及预后密切相关,有望成为预测和评估患者预后的重要生物学指标,可为临床早期诊断病情、尽早发现复发和转移、评估和预测患者预后提供一定的参考。

参考文献

[1] ONYOH E F, HSU W F, CHANG L C, et al. The rise of colorectal cancer in Asia: epidemiology, screening, and management[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(8): 36.

[2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.

[3] THANIKACHALAM K, KHAN G. Colorectal cancer and nutrition[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 164.

[4] 樊桂玲,梁晓霞,高宝红,等. 结直肠癌 cMET、CXCR4 蛋白和微血管密度与肝转移的关系[J]. *肿瘤研究与临床*, 2021, 33(11): 830833.

[5] CAI Q, DOZMOROV M, OH Y. IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1261.

[6] 张梦迪,王亚南,李杰,等. 雷帕霉素下调 mTOR-GP73 通路抑制结直肠癌进程[J]. *基础医学与临床*, 2020, 40(7): 934-939.

[7] 余咸静,周家田. 血清 CCSA-2 在直肠癌患者中的表达与临床病理学特征和预后的关系[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(4): 672-674.

[8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(6): 563-588.

[9] 田剑波,温艳,杨卓煜,等. 全球结直肠癌筛查指南及共识

质量评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(2): 248-257.

[10] ABBET C, STUDER L, FISCHER A, et al. Self-rule to multi-adapt: generalized multi-source feature learning using unsupervised domain adaptation for colorectal cancer tissue detection[J]. *Med Image Anal*, 2022, 79: 102473.

[11] WANG R G, WEI L, JIANG B. Current progress on the endoscopic features of colorectal sessile serrated lesions [J]. *World J Clin Oncol*, 2023, 14(4): 171-178.

[12] 夏晨静,陈志荣. 粪便 DNA 甲基化检测对结直肠癌诊断及预后评估临床价值研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(6): 657-659.

[13] 高海锋,薛挺,穆建强. 血浆 SEPT9 基因甲基化联合血清癌胚抗原、糖类抗原 724 对结直肠癌的诊断价值[J]. *肿瘤研究与临床*, 2022, 34(5): 370-374.

[14] HA J, CHOI S H, BYUN J H, et al. Meta-analysis of CT and MRI for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(5): 3427-3438.

[15] RAMOS-LEVÍ A M, MARAZUELA M, PANIAGUA A, et al. Analysis of IGF(CA)19 and IGFBP3-202A/C gene polymorphisms in patients with acromegaly: association with clinical presentation and response to treatments[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2): 115-122.

[16] CHAO C C, LEE W F, YANG W H, et al. IGFBP-3 stimulates human osteosarcoma cell migration by upregulating VCAM-1 expression[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118758.

[17] LIU C, WEN C, WANG X, et al. Golgi membrane protein GP73 modified-liposome mediates the antitumor effect of survivin promoter-driven HSVtk in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383(1): 111496.

[18] ABDELHADY S A, ATTYA H, ABDO M, et al. Clinical significance of golgi protein-73 as a diagnostic marker for Egyptian patients with colorectal cancer: preliminary study[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2021, 4(5): e1379.

[19] KOIDO S, HARA E, HOMMA S, et al. Dendritic cells fused with allogeneic colorectal cancer cell line present multiple colorectal cancer specific antigens and induce antitumor immunity against autologous tumor cells cancer therapy: preclinical[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 11(21): 7891-7900.

[20] ABD-EL-KADER L, SOLIMAN A H, SALEM S E, et al. The clinical significance of septin 9 and colon cancer specific antigen-2 (CCSA-2) in colorectal cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023, 24(3): 1027-1036.