

• 论 著 •

DKK-1、TAT-2 联合血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 在胃癌早期诊断中的临床价值分析^{*}

郭 沛¹, 芦永福^{2△}, 王学红²

1. 青海大学临床医学院, 青海西宁 810000; 2. 青海大学附属医院消化科, 青海西宁 810000

摘 要:**目的** 探讨血清 Dickkopf 相关蛋白 1(DKK-1)、肿瘤相关胰蛋白酶原-2(TAT-2)联合胃蛋白酶原(PG)、胃泌素-17(G-17)在胃癌早期诊断中的临床价值。**方法** 选取 2021 年 10 月至 2022 年 10 月在该院行胃镜检查发现胃黏膜病变的患者 125 例作为研究对象, 其中癌前病变 31 例(癌前病变组)、早期胃癌 32 例(早期胃癌组)、进展期胃癌 32 例(进展期胃癌组)、慢性非萎缩性胃炎 30 例(对照组)。检测所有患者血清中 DKK-1、TAT-2、PG 及 G-17 水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线探讨其在胃癌早期诊断中的临床价值。**结果** 与对照组比较, 癌前病变组、早期胃癌组、进展期胃癌组 PG-I 水平逐渐降低, PG-II、G-17、DKK-1、TAT-2 水平逐渐升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但早期胃癌组与进展期胃癌组 TAT-2 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 DKK-1 水平与胃癌患者肿瘤最大径、淋巴结转移、分化程度及临床分期有关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, PG-I、PG-II、G-17、DKK-1、TAT-2 诊断胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.726、0.862、0.789、0.870、0.914($P<0.05$), 新 ABC 法+DKK-1、新 ABC 法+TAT-2 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.979、0.980($P<0.05$), 所有指标联合诊断胃癌的 AUC 为 0.993。**结论** PG、G-17 作为一种传统的血清学标志物, 诊断价值确切, DKK-1、TAT-2 水平随胃黏膜病变的不同表现差异明显, 上述所有指标联合诊断对胃癌有较高的价值。

关键词:胃蛋白酶原; 胃泌素-17; Dickkopf 相关蛋白 1; 肿瘤相关胰蛋白酶原-2; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.010 **中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2023)12-1459-05 **文献标志码:**A

Clinical value of DKK-1, TAT-2 combined with serum pepsinogen and gastrin-17 in the early diagnosis of gastric cancer^{*}

GUO Pei¹, LU Yongfu^{2△}, WANG Xuehong²

1. Clinical Medical College, Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China; 2. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum Dickkopf-related protein 1(DKK-1), tumor-associated trypsinogen-2 (TAT-2) combined with pepsinogen (PG) and gastrin-17 (G-17) in the early diagnosis of gastric cancer. **Methods** A total of 125 patients with gastric mucosal lesions detected by gastroscopy in the hospital from October 2021 to October 2022 were selected as the research objects, including 31 cases of precancerous lesions (precancerous lesion group), 32 cases of early gastric cancer (early gastric cancer group), 32 cases of advanced gastric cancer (advanced gastric cancer group), and 30 cases of chronic non-atrophic gastritis (control group). The levels of DKK-1, TAT-2, PG and G-17 in serum of all patients were detected, and the clinical value in early diagnosis of gastric cancer was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the levels of PG-I in precancerous lesion group, early gastric cancer group and advanced gastric cancer group were gradually decreased, while the levels of PG-II, G-17, DKK-1 and TAT-2 were gradually increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the level of TAT-2 between early gastric cancer group and advanced gastric cancer group ($P>0.05$). The serum DKK-1 level was correlated with tumor size, lymph node metastasis, differentiation degree and clinical stage ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of PG-I, PG-II, G-17, DKK-1 and TAT-2 were 0.726, 0.862, 0.789, 0.870 and 0.914, re-

^{*} 基金项目:青海省消化系统疾病临床医学研究中心项目(2019-SF-L3);青海大学附属医院院级重点学科建设项目(青大附医政字[2019]195)。

作者简介:郭沛,男,硕士研究生在读,主要从事消化道肿瘤相关研究。△ 通信作者, E-mail:gyxb123@163.com。

spectively ($P < 0.05$). The AUC of the new ABC method + DKK-1 and the new ABC method + TAT-2 in the diagnosis of gastric cancer were 0.979 and 0.980, respectively ($P < 0.05$). The AUC of the combination of all indicators in the diagnosis of gastric cancer was 0.993. **Conclusion** PG and G-17, as a traditional serological marker, have accurate diagnostic value. The levels of DKK-1 and TAT-2 are significantly different with the different manifestations of gastric mucosal lesions. The combination of all the above indicators has high value in the diagnosis of gastric cancer.

Key words: pepsinogen; gastrin-17; Dickkopf-related protein 1; tumor-associated trypsinogen-2; diagnostic value

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,是预后较差的一类肿瘤,具有发病率、转移率高和 5 年生存率低等特点^[1]。我国 2020 年新增胃癌患者 47.9 万例,死亡 37.4 万例,死亡率居第 3 位^[2]。目前胃癌的筛查金标准为胃镜加活检,但因为具有侵入性、检查费高,人群接受度低等特点,难以用于我国胃癌的大规模筛查^[3],因此寻找合适的血清学检测指标至关重要,血清胃蛋白酶原(PG)是反映胃黏膜形态和功能状态的可靠生物标志物,其水平变化是胃癌前兆的亚临床指标,PG 分为 PG-I 和 PG-II,一项胃癌普查研究发现,血清 PG 检测用于胃癌筛查的阳性率为 77%,特异度为 73%^[4]。血清胃泌素-17(G-17)水平可提示胃黏膜萎缩或功能状况,G-17 水平在正常胃黏膜向恶性肿瘤的发展过程中逐渐升高。Dickkopf 相关蛋白 1(DKK-1)通过自分泌或旁分泌等方式,参与肿瘤细胞的生长、浸润及转移等过程,DKK-1 的水平升高促进胃癌进展^[5]。肿瘤相关胰蛋白酶原-2(TAT-2)与肿瘤细胞的生长和转移有密切关系,仓慧等^[6]研究表明,与健康者比较,胃癌患者血清 TAT-2 水平升高。本研究旨在探讨血清 G-17、PG-I、PG-II 联合 DKK-1、TAT-2 检测在早期胃癌中的价值,旨在寻找一种更为高效、准确的诊断方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 10 月至 2022 年 10 月在本院因上腹部不适进行胃镜检查发现胃黏膜病变的患者 125 例作为研究对象,其中癌前病变 31 例(癌前病变组)、早期胃癌 32 例(早期胃癌组)、进展期胃癌 32 例(进展期胃癌组)、慢性非萎缩性胃炎 30 例(对照组)。癌前病变组中男 15 例,女 16 例;年龄 30~71 岁,平均(55.45±9.37)岁。早期胃癌组中男 24 例,女 8 例;年龄 45~73 岁,平均(60.53±8.76)岁。进展期胃癌组中男 22 例,女 10 例;年龄 39~77 岁,平均(63.03±9.31)岁。对照组中男 14 例,女 16 例;年龄 28~50 岁,平均(37.93±6.14)岁。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准。

全部患者须结合临床症状、内镜及病理组织学检查确诊。纳入标准:(1)长期生活于青海的本地居民(>10 年),年龄在 25~80 岁,性别不限;(2)入组前 2 周内无服用影响本研究观察的药物(PPI 制剂、H₂ 受

体拮抗剂、抗菌药物、抗凝药、抗肿瘤药、非甾体抗炎药);(3)知情同意且自愿参加本研究。排除标准:(1)近期有胃部手术史,放化疗史者;(2)有肝病、胰腺疾病、急性上消化道出血史者;(3)严重的心、肺功能不全者,严重的神经病变或精神疾病患者,胃镜检查禁忌证者。

1.2 判断标准 慢性非萎缩性胃炎:胃黏膜示浅表性胃炎,可有轻微炎症细胞浸润;癌前病变:胃黏膜可有炎症细胞浸润,伴明显腺体肠化,低级别上皮内瘤变;早期胃癌:只要癌组织浸润深度仅限于黏膜层或黏膜下层均称早期胃癌,病理包括高级别上皮内瘤变或者腺癌;进展期胃癌:病理诊断为胃癌,包括腺癌、鳞癌、印戒细胞癌等。

1.3 方法 收集患者临床资料,包括性别、年龄、肿瘤位置、分化程度等。PG-I、PG-II、G-17 的检测:采集患者清晨空腹静脉血,静置完成后分离血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 PG-I、PG-II、G-17 水平。DKK-1、TAT-2 的检测:采集患者空腹静脉血,静置后分离血清,通过 ELISA 检测血清 TAT-2、DKK-1 水平,所有操作均按照试剂盒说明书步骤进行。比较 4 组血清 PG-I、PG-II、G-17 及 DKK-1、TAT-2 水平及评价以上指标在胃癌早期诊断中的价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理和分析。采用单样本 K-S 检验进行数据的正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线计算单独及联合检测的灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 PG-I、PG-II、G-17、DKK-1、TAT-2 水平比较 与对照组比较,癌前病变组、早期胃癌组、进展期胃癌组 PG-I、TAT-2 水平逐渐降低,PG-II、G-17、DKK-1 水平逐渐升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但早期胃癌组与进展期胃癌组 TAT-2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 DKK-1、TAT-2 水平与临床病理特征的关系 血清 DKK-1 水平与患者淋巴结转移、肿瘤最大径、临床分期、分化程度有关($P < 0.05$),TAT-2 水平

与患者浸润深度有关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 各项指标诊断早期胃癌的临床价值分析 PG-I、PG-II、G-17、DKK-1、TAT-2 诊断早期胃癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.731、0.896、0.704、0.625、0.747($P<0.05$),新 ABC 法+DKK-1、新 ABC 法+TAT-2 诊断早期胃癌的 AUC 分别为 0.935、0.958($P<0.05$),所有指标联合检测诊断早期胃癌的 AUC 为 0.984($P<0.05$)。见表 3。

表 1 各组患者 PG- I、PG- II、G-17、DKK-1、TAT-2 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]						
分组	n	PG-I($\mu\text{g/L}$)	PG-II($\mu\text{g/L}$)	G-17(pmol/L)	DKK-1($\mu\text{g/L}$)	TAT -2($\mu\text{g/L}$)
癌前病变组	31	123.41 $\pm$ 7.38 ^a	4.45 $\pm$ 1.41 ^a	11.09 $\pm$ 4.77 ^a	46.55(45.89,47.06) ^a	118.25(102.66,125.05) ^a
早期胃癌组	32	81.76 $\pm$ 9.88 ^{ab}	23.38 $\pm$ 1.63 ^{ab}	13.49 $\pm$ 3.82 ^{ab}	47.48(46.25,47.48) ^{ab}	143.14(141.38,148.06) ^{ab}
进展期胃癌组	32	68.30 $\pm$ 11.46 ^{abc}	24.94 $\pm$ 3.31 ^{abc}	21.06 $\pm$ 4.67 ^{abc}	50.23(49.51,50.24) ^{abc}	148.06(145.91,150.57) ^{ab}
对照组	30	138.77 $\pm$ 4.46	4.83 $\pm$ 1.49	5.04 $\pm$ 3.43	45.98(45.16,47.07)	103.70(100.24,106.36)
<i>F/H</i>		541.61	883.59	76.72	73.36	98.33
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与癌前病变组比较,^b $P<0.05$;与早期胃癌组比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 血清 DKK-1、TAT-2 水平与临床病理特征的关系[$M(P_{25},P_{75}),\mu\text{g/L}$]							
临床病理特征	<i>n</i>	DKK-1			TAT-2		
		水平	<i>Z/H</i>	<i>P</i>	水平	<i>Z/H</i>	<i>P</i>
性别			−0.35	0.730		−1.50	0.133
男	22	50.47(49.44,51.73)			147.54(145.57,150.13)		
女	10	50.12(49.77,51.06)			149.05(147.43,152.88)		
肿瘤位置			1.47	0.224		1.34	0.504
贲门	7	50.14(48.77,50.78)			150.05(139.59,152.94)		
胃角	5	49.51(49.07,51.26)			149.33(146.84,154.32)		
胃体	10	49.88(49.22,51.06)			147.79(146.47,148.44)		
胃窦	10	51.52(49.87,52.11)			147.13(144.57,151.00)		
淋巴结转移			−3.56	<0.001		−0.83	0.407
有	16	51.43(50.76,51.99)			147.98(144.99,149.87)		
无	16	49.74(49.03,50.13)			148.12(146.23,152.48)		
肿瘤最大径(cm)			−4.12	<0.001		−0.06	0.955
>4	17	51.41(50.72,51.96)			148.25(145.43,150.34)		
≤4	15	49.51(48.89,50.11)			147.86(145.86,152.09)		
临床分期			−4.78	<0.001		−0.57	0.569
I ~ II 期	18	49.56(48.95,50.10)			147.79(145.81,150.81)		
III ~ VI 期	14	51.54(51.06,52.13)			148.65(146.31,151.08)		
分化程度			15.34	<0.001		1.30	0.317
高分化	12	49.51(49.06,50.05)			148.12(146.94,152.48)		
中分化	7	50.14(48.77,50.61)			149.05(145.86,152.94)		
低分化	13	51.45(50.86,52.25)			147.37(143.45,149.69)		
浸润深度			−0.08	0.439		−3.55	0.012
T1 ~ T2 期	16	50.21(49.51,51.01)			147.27(144.91,149.80)		
T3 ~ T4 期	16	50.60(49.51,51.66)			148.65(147.28,152.34)		

表 3 各项指标诊断早期胃癌的临床价值分析							
项目	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	渐进显著性	95%CI
PG- I	0.731	73.49 $\mu\text{g/L}$	82.9	58.1	0.060	0.001	0.613~0.849
PG- II	0.896	22.57 $\mu\text{g/L}$	74.3	88.5	0.036	<0.001	0.825~0.667
G-17	0.704	14.28 pmol/L	67.5	90.4	0.063	0.003	0.581~0.828
DKK-1	0.625	47.06 $\mu\text{g/L}$	54.3	71.4	0.068	0.071	0.493~0.758
TAT-2	0.747	141.57 $\mu\text{g/L}$	68.6	82.8	0.061	<0.001	0.627~0.867

续表 3 各项指标诊断早期胃癌的临床价值分析							
项目	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	渐进显著性	95%CI
新 ABC 法+DKK-1	0.935	—	82.9	91.4	0.028	<0.001	0.881~0.989
新 ABC 法+TAT-2	0.958	—	80.0	97.1	0.020	<0.001	0.919~0.997
联合检测	0.984	—	97.1	91.4	0.011	<0.001	0.962~0.997

注:新 ABC 法指的是 PG-Ⅰ、PG-Ⅱ联合 G-17 检测的方法;—为此项无数据。

2.4 各项指标诊断胃癌的临床价值分析 PG-Ⅰ、PG-Ⅱ、G-17、DKK-1、TAT-2 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.726、0.862、0.789、0.870、0.914($P<0.05$),新 ABC 法+DKK-1、新 ABC 法+TAT-2 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.979、0.980($P<0.05$),所有指标联合诊断胃癌的 AUC 为 0.993($P<0.05$),见表 4。

表 4 各项指标诊断胃癌的临床价值分析							
项目	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	渐进显著性	95%CI
PG-Ⅰ	0.726	62.79 μg/L	80.0	60.0	0.060	0.001	0.608~0.843
PG-Ⅱ	0.862	22.14 μg/L	80.0	74.0	0.043	<0.001	0.777~0.846
G-17	0.789	17.61 pmol/L	81.0	68.5	0.054	0.001	0.683~0.894
DKK-1	0.870	48.61 μg/L	91.4	74.2	0.043	<0.001	0.786~0.853
TAT-2	0.914	144.68 μg/L	82.9	91.4	0.036	<0.001	0.844~0.784
新 ABC 法+DKK-1	0.979	—	91.3	94.2	0.014	<0.001	0.852~0.927
新 ABC 法+TAT-2	0.980	—	88.6	97.1	0.013	<0.001	0.954~0.961
联合检测	0.993	—	94.3	97.3	0.006	<0.001	0.982~1.000

注:—为此项无数据。

3 讨 论

PG 是起源于胃黏膜消化酶的前体酶,其中有约 1% 的 PG 分泌到血液循环中,故血清 PG 水平可反映胃黏膜 PG 分泌水平,血清 PG 是反映胃黏膜形态和功能状态的可靠生物标志物,研究表明胃黏膜环境发生变化,PG 水平也会变化,一般呈下降趋势^[7]。PG 由胃底、胃体主细胞和颈黏液细胞分泌,PG 分为 PG-Ⅰ和 PG-Ⅱ,PG-Ⅰ是血清 PG 的主要成分,约占总量的 75%^[8]。流行病学研究发现,血清 PG 水平异常的成年人具有更高的胃黏膜癌前病变(肠上皮化生和上皮异常增生)的发生风险^[9]。虽然已经有研究证明,PG 水平降低的受试者胃癌风险增加,但 PG 单独检测胃癌的准确性很低,灵敏度在 36.8%~62.3%^[10]。血清 G-17 水平可提示胃窦黏膜萎缩或功能状况,国内的一项 4 064 例参与者的研究表明,G-17 水平在正常胃黏膜向恶性肿瘤的发展过程中明显升高^[11]。血清 G-17 水平升高与其以自分泌的形式参与胃黏膜癌变相关,高水平的 G-17 是预测胃癌发生的危险因素。国外一项观察性病例对照研究发现,无论是胃窦萎缩性胃炎患者还是已切除胃窦部位的患者,血清 G-17 水平均降低^[12]。G-17 在胃癌中表现出较高的诊断价值,但是不管是 PG 还是 G-17,单独检测都显示出其局限性。一些研究将二者结合以提高其诊断率。G-17 和 PG 的组合被证明是比 PG-Ⅰ和 PG-Ⅰ/Ⅱ组合更有诊断价值的胃癌标志物,并且可能为检测胃癌高危人群提供一种更具有优势的方法^[13]。

本研究结果显示,PG-Ⅰ水平随胃黏膜病变程度增加,呈现出逐渐降低趋势,各组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),与相关研究结果一致^[14-15]。PG-Ⅱ、G-17 水平呈升高趋势,且进展期胃癌组明显高于其他各组($P<0.05$),与相关研究结果一致^[16-17]。但是仍有部分研究表明,胃癌患者血清 G-17 水平明显降低,且不同部位胃肿瘤表达水平有差异,故还需要大样本及多中心研究来进一步论证研究结果,PG-Ⅰ、PG-Ⅱ及 G-17 单独诊断胃癌并没有表现出很高的诊断价值。

DKK-1 是具有 266 个氨基酸的小片段分泌型糖蛋白,激活 Wnt 下游信号通路,使基质金属蛋白酶的表达上调,降低肿瘤细胞间的黏附度,对肿瘤细胞的侵袭和转移起促进作用^[18]。GOMCELI 等^[19]检测不同临床分期的胃癌患者和健康人群血清 DKK-1 水平并进行对比分析发现,DKK-1 可以作为一种良好的胃癌血清标志物。有研究发现胃癌患者 DKK-1 水平升高,并认为血清 DKK-1 可作为胃癌诊断的血清肿瘤标志物之一^[20-21]。本研究结果显示,进展期胃癌组 DKK-1 水平明显高于对照组、癌前病变组及早期胃癌组,血清 DKK-1 水平与胃癌患者肿瘤最大径、淋巴结转移、临床分期及分化程度有关,从对胃癌的诊断临床价值看,DKK-1 单独检测表现出高于 PG 及 G-17 的特异度及灵敏度,与新 ABC 法联合检测时表现出较好的诊断价值。

TAT-2 是 T-8 氨基酸编码的丝氨酸蛋白酶类,能

够通过激活金属蛋白酶和尿激酶原,增强肿瘤的侵袭能力,导致细胞外基质降解增加,从而促进肿瘤生长,在结直肠癌、胃癌、前列腺癌等癌症中 TAT-2 水平升高^[22],张艺等^[23]研究表明,与健康者比较,胃癌患者血清 TAT-2 水平升高,且检测灵敏度较 CA242、CA50 和 CEA 高。也有研究发现,TAT-2 在胃癌中高表达,且在预测胃癌患者生存期方面表现出可观的价值^[24]。本研究结果显示,早期胃癌组及进展期胃癌组 TAT-2 水平明显高于癌前病变组及对照组,但早期胃癌组与进展期胃癌组 TAT-2 水平无明显差异。在胃癌诊断价值上,TAT-2 表现出高于 PG 及 G-17 的诊断价值,尤其联合检测方面,有显著的优势,不失为一种可观的血清学标志物。

综上所述,PG 与 G-17 作为一种传统的血清学标志物,诊断价值比较确切,但与 DKK-1、TAT-2 联合诊断时可表现出更高的诊断效能,尤其是新 ABC 法联合 DKK-1、TAT-2 检测时更明显提高了临床诊断价值。

参考文献

- [1] CHEN W Q,ZHENG R S,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2): 115-132.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2022,102(16):1169-1189.
- [3] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中华医学会健康管理学分会,等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017 年,上海)[J]. 胃肠病学,2018,23(2):92-97.
- [4] MIKI K,FUJISHIRO M,KODASHIMA S,et al. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population[J]. Dig Endosc,2009,21(2): 78-81.
- [5] YAO G Q,WU J J,TROIANO N,et al. Targeted overexpression of Dkk1 in osteoblasts reduces bone mass but does not impair the anabolic response to intermittent PTH treatment in mice[J]. J Bone Miner Metab,2011,29(2):141-148.
- [6] 仓慧,宋凯晴,高昶,等. 联合检测血清 TAT-2、PG、GP73 在早期胃癌及胃癌前病变中的诊断价值[J]. 交通医学,2019,33(1):6-10.
- [7] KIM Y J,CHUNG W C. Is serum pepsinogen testing necessary in populationbased screening for gastric cancer[J]. Korean J Intern Med,2020,35(3):544-546.
- [8] WANG T C,DANGLER C A,CHEN D,et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer[J]. Gastroenterology,2000,118(1):36-47.
- [9] CHEN X Y,WANG R,HUANG X S,et al. The level of

serum pepsinogen in diagnosing and evaluating the severity of subacute combined degeneration due to vitamin B12 deficiency[J]. Front Neurol,2021,12:604523.

- [10] TRIVANOVIC D,PLESTINA S,HONOVIC L,et al. Gastric cancer detection using the serum pepsinogen test method[J]. Tumori,2022,108(4):386-391.
- [11] SUN L P,TU H K,LIU J W,et al. A comprehensive evaluation of fasting serum gastrin-17 as a predictor of diseased stomach in Chinese population[J]. Scand J Gastroenterol,2014,49(10):1164-1172.
- [12] SIPPONEN P,RANTA P,HELSKE T,et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis:an observational case-control study[J]. Scand J Gastroenterol,2002,37(7):785-791.
- [13] WANG X,LING L,LI S,et al. The diagnostic value of gastrin-17 detection in atrophic gastritis:a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore),2016,95(18):e3599.
- [14] 李梦颖,马晨,焦晨阳,等. 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 在胃癌和癌前病变筛查中的价值[J]. 胃肠病学,2017,22(9):539-543.
- [15] 罗锦斌,陈晓琴,龙瑞银,等. 血清胃蛋白酶原、胃泌素检测对胃癌的诊断效能[J]. 山东医药,2018,58(15):49-51.
- [16] 乔正梅,王登峰,赵秋剑,等. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 在胃癌及胃癌前病变的诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(2):198-200.
- [17] 陈卿奇,羊文芳,吴素江,等. 血清胃蛋白酶原及胃泌素-17 水平与胃癌的相关性研究[J]. 重庆医学,2016,45(35):4938-4941.
- [18] RACHNER T D,THIELE S,GÖBEL A,et al. High serum levels of Dickkopf-1 are associated with a poor prognosis in prostate cancer patients[J]. BMC Cancer,2014,14:649.
- [19] GOMCELI I,BOSTANCI E B,OZER I,et al. A novel screening biomarker in gastric cancer:serum Dickkopf-1[J]. Hepatogastroenterology,2012,59(117):1661-1664.
- [20] 王琦,负利新,王琳. 胃癌患者血清人淋巴细胞活化基因 3 蛋白、重组人 Dickkopf 相关蛋白 1 水平与临床病理特征的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(4): 534-536.
- [21] 马刚,戴伟杰,严伟,等. Dickkopf-1 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华消化杂志,2015,35(12):846-848.
- [22] BJÖRKMAN K,KAPRIO T,BEILMANN-LEHTONEN I,et al. TATI,TAT-2,and CRP as prognostic factors in colorectal cancer[J]. Oncology,2022,100(1):22-30.
- [23] 张艺,张钰,马智鸿,等. 胃蛋白酶原与胰蛋白酶原-2 联合检测胃癌的意义[J]. 中国临床医学,2009,16(4):548-550.
- [24] KASURINEN A,LAITINEN A,KOKKOLA A,et al. Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and tumor-associated trypsin-2 (TAT-2) predict outcomes in gastric cancer[J]. Acta Oncol,2020,59(6):681-688.