

· 综述 ·

早期胃癌诊断的进展

隋云龙¹, 田宇彬², 赵颖洁¹, 房良¹

1. 青岛大学, 山东 青岛 266000; 2. 青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛 266000

摘要: 胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 在全球常见癌症中排第四位, 在癌症相关死亡的常见原因中排第二位。胃癌的预后与分期有密切关系, 及早发现早癌并进行干预可极大改善患者的预后。本文就当前各种内镜技术、影像学检查及血清学指标等方面对早期胃癌的诊断进展作一综述。

关键词: 胃癌, 早期; 内镜; 影像学检查; 血清学指标; 筛查

中图分类号: R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)07-0989-05

胃癌是来源于胃黏膜上皮细胞的常见恶性肿瘤之一, 根据全球资料数据显示, 胃癌在全球常见恶性肿瘤中排第 4 位, 在癌症相关死因中排第 2 位^[1]。胃癌早期症状不明显, 当患者因腹痛、呕血、消瘦等症状就医时多数已处于肿瘤中晚期, 故胃癌死亡率居高不下。胃癌的预后和分期存在很大关系, 进展期胃癌预后一般较差, 5 年的生存率低于 50%, 而早期胃癌的预后相对较好, 5 年生存率甚至可超过 90%^[2-3], 故及早发现早癌并进行干预可极大改善患者的预后。本文就各种内镜技术、影像学检查及血清学指标等方面对早期胃癌的诊断进展作一综述。

1 早期胃癌的内镜诊断

1.1 超声内镜 超声内镜结合了内镜与超声技术, 不但可以在镜下直接观察胃黏膜情况, 同时超声探头也可显示肿瘤浸润的深度, 判断黏膜下胃癌有无转移, 以此来为早癌行进一步的分期。超声内镜下早期胃癌的主要表现为不规则的低回声, 黏膜、黏膜下层呈中断、增厚等。有研究指出, 超声内镜下行早期胃癌病理活检的阳性率明显大于普通内镜^[4], 程灿昌^[5]比较了 27 位病理证实胃癌患者的超声内镜结果与普通内镜结果, 超声内镜诊断早癌的准确率为 88.9%, 明显高于普通内镜的 59.3%。但对低回声区超声内镜并不能明确是纤维化病变还是肿瘤, 病变的性质仍需要活检来确诊^[6-7]。此外, 医师的操作对超声内镜的成像有一定影响, 且内镜本身获取的图像清晰度也不理想。另有研究表明超声内镜对肿瘤的 M 分期时并不准确, 而 PET/CT、CT、MRI 等检查对肿瘤的 M 分期准确性优于超声内镜^[8-9]。笔者在临床操作中主要借助超声内镜来评估胃癌的浸润深度^[10], 特别是行内镜下黏膜切除术(EMR)的患者, 超声内镜的作用显得更为重要^[11]。

1.2 色素内镜 色素内镜是指在行内镜检查的同时在胃肠道黏膜上喷色素或染料, 根据正常黏膜与病变黏膜之间的对比来提高早期胃癌的检出率。常用的染料包括有龙胆紫、刚果红、亚甲蓝、靛胭脂等。不同的染料特点不同, 靛胭脂不易在黏膜表面吸收, 易覆在病灶黏膜表面, 当用普通内镜观察

时, 病变部位颜色为蓝青色。亚甲蓝可以被肠上皮化生、不典型增生的黏膜及肿瘤吸收, 且颜色随着病变恶性程度加重而逐渐加深。刚果红遇酸后颜色由红色变成黑色或蓝黑色, 当发现其在胃黏膜表面变色不明显时, 则应考虑此处黏膜肠上皮化生、严重异型性增生的可能。相关 Meta 分析证明, 相对于普通内镜, 色素内镜对早期胃癌的诊断率更高^[12], 罗伟聪等^[13]研究显示色素内镜、普通内镜对早期胃癌活检准确率分别为 97%、60%。Yamashita 等^[14]通过靛胭脂联合乙酸染色法对 27 例早癌患者染色, 发现在未染色区域活检可明显提高早期胃癌的准确率。故色素内镜在早癌及癌前病变的诊断中有较高的临床价值。

1.3 蓝激光成像(BLI) 蓝激光成像是近年来新推出的采用激光光源的新型内镜系统, 其可发出 2 种波长不同的激光束: 波长 450 nm 的“白光观察用激光”及波长 410 nm 的“BLI 观察用激光”。血管中的血红蛋白因吸收波长 410 nm 的激光而成茶色, 便于观察黏膜表面微结构与浅层微血管, 而黏膜深层血管的形态可在波长 450 nm 的激光作用下更好的呈现。改变这两束激光的发射强度, 可以呈现出高清、明亮的图像, 便于观察胃黏膜表面情况, 有利于早癌的诊断^[15-16]。蓝激光成像系统有 4 种观察模式^[17]: 白光、FLCE、BLI 和 BLI-bright。早期胃癌的筛查主要使用白光模式, 观察黏膜表面微结构和微血管主要使用 BLI 模式结合放大内镜, 并且可鉴别病变的良恶性, 对病变浸润的深度也有判断作用。BLI-bright 模式用于对病灶的筛查及边缘轮廓的辨识。FICE 模式侧重对病变边界的识别。Dohi 等^[18]通过对 530 例患者用传统内镜和白光成像(C-WLI)和放大内镜和蓝激光成像(M-BLI)观察发现, M-BLI 诊断准确度、灵敏度、特异度分别为 92.1%、93.8%、91.6%, 明显高于 C-WLI 的 71.7%、46.9%、80.0%。M-BLI 与 C-WLI 相比在早期胃癌的诊断中有明显的优势, 但目前该技术发展时间较短, 且尚未在临床中普及, 故其对早癌的诊断需更进一步的研究。

1.4 窄带成像(NBI)联合放大内镜(ME) ME 顶端附有变焦镜头, 其具有呈像更加清晰的特点。与普通电子内镜相比,

放大内镜能够将图像放大 60 ~ 170 倍,可清晰地查看胃黏膜表面,利于早癌的诊断。早期胃癌在 ME 下可见胃小凹形态异常,表现为破坏、不规则,胃黏膜真毛细血管网和集合静脉消失,并伴肿瘤新生血管出现^[19]。NBI 通过窄谱滤光器,将内镜光源中的宽带光谱过滤,留下波长为 605 nm、415 nm、540 nm 的红、蓝、绿 3 种光波,血液可吸收此 3 种光波,使黏膜下血管和黏膜上皮的对比度和清晰度加强,便于观察黏膜表面微血管、微腺管的形态。滕晓琨等^[20]研究显示 NBI 诊断早期胃癌和癌前病变的准确率分别为 97.5%、83.3%,特异性分别为 99.0%、76.1%,敏感性分别为 90.0%、92.5%;而普通内镜下诊断早期胃癌和癌前病变的准确率分别为 88.9%、63.9%,敏感性 77.8%、60.0%,特异性 91.0%、67.2%。尽管 NBI 技术对早癌和癌前病变的诊断优于普通内镜,但由于其采用的为窄带光源,而胃腔相对较大,单纯使用 NBI 进行操作时视野较暗,临床上常与 ME 联合来观察病变。ME-NBI 可清晰的观察黏膜微细结构,一些在普通内镜下未发现的可疑病灶也易被检出。Ezoe 等^[21]研究显示,ME-NBI 诊断早期胃癌的准确率和特异性分别为 90.4%、94.3%,均高于普通白光内镜的 64.8%、67.3%。郑洪伟等^[22]研究显示 NBI-ME 诊断早期胃癌的敏感度、准确率分别为 97.9%、87.0%,甚至高于内镜活检的 66.7%、83.7%。总之 ME-NBI 对早期胃癌的诊断价值较高,为后续的手术或内镜治疗提供了基础。

1.5 共聚焦激光显微内镜 (CLE) CLE 是将传统电子内镜与共聚焦显微镜相结合,可清楚地观察到细胞及组织的结构,相当于病理显微镜,因此 CLE 有“光学活检”的称号。Bok 等^[23]对 46 例胃浅表性肿瘤分别行内镜活检和 CLE 检查,结果显示普通内镜活检的精确度为 85.2%,而 CLE 对腺癌的诊断精确度为 91.7%。Kaise 等^[24]研究评价了 CLE 在诊断早期胃癌中的可行性,结果显示 CLE 诊断早期胃癌的敏感性、特异性分别为 86%、100%。有研究发现 CLE 对诊断不确定(肿瘤性或非肿瘤性)的患者是一种十分有价值的工具,其可对胃肠道黏膜进行实时评估,帮助内镜医师定位活检部位,并在提高诊断及优化治疗策略中具有显著临床效果^[25]。但目前 CLE 也有其局限性,在给患者行检查过程中需要使用荧光剂,且图像的清晰度易受患者心跳、呼吸、胃蠕动等影响,此外 CLE 的镜下诊断还需要内镜医师有丰富的病理知识来支撑,基于以上原因,CLE 目前在临床中尚未普及。

1.6 荧光内镜 荧光内镜是基于外源性荧光物质或人体本身荧光基团发射不同光谱而成像的一种内镜系统,分外源性和内源性两种荧光内镜。外源性荧光内镜指注射荧光物质被组织获取后,因病灶与正常组织的代谢及生理特性存在差异,内镜下可呈现出异于正常组织的荧光图。内源性荧光内镜是基于人体本身产生的荧光基团,在一定波段照射下能够自发产生荧光的原理,一般来说癌变组织成像为红色,正常组织的图像为绿色。Imaeda 等^[26]研究了使用自体荧光内镜在诊断肠型早期胃癌中的作用,当发现病变处颜色为橘红色或洋红色时可考虑为肠型早癌,其中隆起型肠型早期胃癌的检出率又要高于凹陷型和弥漫型。戈之铮等^[27]研究显示内源性荧光内镜在检出消化道早期癌的概率达 86.7%,对指导内镜下

活检及早癌的检出具有积极意义。张毅等^[28]研究显示荧光内镜联合 NBI 诊断早期胃癌的敏感度、特异度分别为 90.91%、99.22%,效果较单独应用荧光内镜理想。

2 早期胃癌的影像学诊断

2.1 上消化道钡餐造影 上消化道钡餐造影是一种简单易行的检查方法,在内镜问世之前作为主要的早癌筛查手段。早期胃癌钡餐下的表现为黏膜破坏、隆起、凹陷等,同时钡餐对胃壁运动情况也有提示作用。冯建林等^[29]研究显示上消化道钡餐造影在胃癌诊断方面的特异度为 77.50%,灵敏度为 96.61%,诊断效果比较理想。目前上消化道钡餐造影检查已基本被内镜检查取代,但对于不能忍受内镜检查的患者及医疗技术相对较弱的医院来说,仍可考虑上消化道钡餐造影检查。

2.2 多层螺旋 CT (MSCT) MSCT 是具有多排宽探测器结构,可同时获得多个层面(一般为 4、8 和 16 层)图像数据的成像系统。其成像清晰,在扫描过程中可清晰观察胃壁异常结构。MSCT 动态增强扫描可进一步了解胃癌细胞侵犯胃壁的深度及淋巴结转移的情况。李敬哲^[30]研究显示 MSCT 诊断早期胃癌的敏感性为 77.3%,特异性为 86.6%。陈本仲等^[31]研究显示 MSCT 诊断贲门癌、胃体癌、胃窦癌的准确率分别为 62.50%、90.91%、55.56%;对诊断隆起型胃癌、表浅型胃癌、凹陷型胃癌的正确率分别为 92.31%、47.50%、70.0%。故 MSCT 对早期胃癌的诊断有较大的临床参考价值。

2.3 磁共振扩散加权成像 (MR-DWI) MR-DWI 已广泛应用于神经系统疾病的鉴别诊断,如脑梗死、脑缺血、脑脓肿、脑炎等疾病,随着影像技术的发展,目前该技术越来越多的应用在腹部疾病的诊断中。胃癌在 T₁WI 呈稍低信号,在 T₂WI 呈稍高信号,DWI 像上为明显高信号,ADC 图上显示明显低信号。DWI 的优势之一就是测量 ADC 获取定量信息,评估组织的良恶性^[32]。在 DWI 像上,细胞的密度越高(如肿瘤细胞),ADC 的值就越低。Avcu 等^[33]研究显示胃癌与正常黏膜的平均 ADC 值分别是 $(0.84 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 及 $(1.79 \pm 0.08) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。黄永波等^[34]研究显示 MR-DWI 诊断胃癌的灵敏度为 91.7%,特异度为 75.0%,总符合率 88.3%。我们在胃癌筛查及病情的随访中可考虑应用 MR-DWI,但目前该方面的研究并不充分,尚需进一步探讨。

2.4 单源双能 CT 碘基图 单源双能 CT 能谱成像模式增强扫描分动脉期、静脉期、平衡期,分别对三期的增强图像行碘-水配对比物质分离,能够获取碘基图,经处理生成各期碘伪彩图 (IPCM)^[35],早期胃癌在动脉期会明显强化,因为此期病灶含碘浓度高,与正常胃壁的碘浓度相差较大,因此早癌在此期易被检出。田士峰等^[36]研究显示早期胃癌在动脉期、静脉期及平衡期的检出率分别为 81.48%、55.56%、14.81%,但当病灶血供不佳(如黏膜内癌)或病灶位于胃角等处时,IPCM 易出现假阴性。总之应用单源双能 CT 碘基图诊断早期胃癌有一定价值,但相关研究并不充足,需进一步研究证实。

3 早期胃癌的血清、肿瘤标志物筛查

3.1 胃蛋白酶原 (PG) PG 主要是由胃主细胞分泌的,分 PG

I 和 PG II, 当胃黏膜发生萎缩时 PG I 出现下降, 而出现肠上皮化生或假幽门腺化生时 PG II 分泌升高^[37]。通过监测 PG I 及 PG I/PG II 的比值可以达到早期胃癌筛查的目的^[38]。目前国内早期胃癌筛查的指标: PG I $\leq 70 \mu\text{g/L}$ 且 PG I/PG II ≤ 7.0 ^[39]。Cao 等^[40]研究显示 PG II 可作为胃癌和萎缩性胃炎发生的独立危险因素。李迎今等^[41]研究显示早期胃癌患者的 PG II 水平明显升高。因此, PG I、PG II 及 PGR I/PG II 的比值在临床中是早期胃癌筛查的有效辅助检验。

3.2 胃泌素 17 胃泌素是一种肽类激素, 由胃窦合成, 其主要作用在于维持消化道功能与结构的完整性。人体中含有胃泌素 34、71、17 等, 其中胃泌素 17 意义最大, 在早期胃癌的筛查中有一定意义^[42]。Kikuchi 等^[43]发现血清中低浓度的 G-17 反映了胃黏膜广泛萎缩, 是早期胃癌的高风险指标。但也有研究显示 G-17 并不能做为早癌筛查的指标^[44], Hosseini 等^[45]认为 G-17 敏感度低, 在筛查慢性胃炎及早期胃癌中的作用不大。Sun 等^[46]认为单独根据 G-17 浓度水平并不能用于早期胃癌的筛查, 需考虑年龄、性别及 Hp 感染等多方面因素才能进一步定论。故 G-17 在早期胃癌筛查中的应用价值还需进一步探讨。

3.3 癌胚抗原 (CEA) 及糖类抗原 (CA) 19-9、CA125、CA242、CA724 CEA、CA19-9、CA125、CA242、CA724 都是针对多种肿瘤的标志物, 单用某一指标来筛查胃癌效果并不理想, Yang 等^[47]研究显示 CEA、CA125、CA19-9、CA724 对胃癌的敏感度仅为 25.5%、31.1%、38.7%、33.0%。日本学者研究显示在胃癌中 CEA、CA72-4、CA19-9 阳性率分别为 24.0%、29.9%、27.0%, 但在早期胃癌中三者的阳性率仅有 10% 左右, 筛查早期胃癌的价值并不大^[48]。屠江锋等^[49]对 CEA、CA724、CA125、CA19-9 进行四种肿瘤标志物联合检测, 发现对胃癌的敏感度升至 66%。赵翠霞等^[50]研究显示 CA724、CEA、CA242、CA19-9 联合检验在早期胃癌的诊断中有一定价值。

3.4 胃癌相关抗原 (MG7-Ag) MG-Ag 是消化道肿瘤细胞相关系列抗原, 在胃癌中表达显著升高。Hong 等^[51]研究发现 MG7-Ag 随着病变的加重, 其表达率不断升高。MG7-Ag 在慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、低级别瘤变、高级别瘤变中的表达率依次为 21.2%、36.8%、51.4%、72.0%。漆丹平等^[52]认为 MG7-Ag 在胃癌患者体内呈高表达状态, 对早期胃癌的诊断有重要的参考价值。

3.5 血清骨桥蛋白 (OPN) OPN 是一种分布于多种组织和细胞中的蛋白质, 与组织修复、机体代谢密切相关。张忠等^[53]发现血清 OPN 诊断胃癌的敏感度、特异度为 68.09% 和 82.66%。郑张军等^[54]研究显示 OPN 在胃癌组中的诊断敏感度为 70.8%, 特异度为 82.2%, 提示 OPN 在早期胃癌的诊断中有重要意义。

3.6 组织多肽特异性抗原 (TPS) TPS 是肿瘤细胞分泌的一种多肽抗原, 在卵巢癌患者中普遍升高。漆丹平等^[52]研究表明 TPS 在胃癌患者体内呈高表达状态。刘志永等^[55]发现 TPS 对早期胃癌的敏感度和特异度分别为 69.8% 和 71.4%, 表明 TPS 可用于早期胃癌的检测。

4 结 语

胃癌已成为我国第二大高发肿瘤, 仅次于肺癌^[56], 早发现、早干预对胃癌预后较大的影响。当前我国胃癌的发病率及死亡率仍处于较高水平, 内镜检查及镜下病理活检被视为胃癌诊断的“金标准”。但因内镜操作过程中患者存在不适、诊断结果受医师操作水平影响等众多问题, 使得内镜在早期胃癌的筛查及病情随访中并未得到广泛普及, 因此寻求特异性强、灵敏性高的非侵入性检验、检查方法十分重要。本文列举的影像学检查及血清学检验对早期胃癌的诊断有一定的参考价值, 但并无单一技术可完全将早期胃癌检出, 各自诊断方法有其优缺点, 多种诊断方法的联合才可对早期胃癌做出更全面的判断。笔者认为在临床实践中, 对排斥内镜检查的患者, 我们可优先给予影像学检查联合必要的血清学检验, 筛查出指标异常后鼓励患者行进一步内镜检查, 而对于对内镜检查较积极的患者可直接行内镜检查及活检明确诊断, 必要时联合影像学检查及血清学检验辅助诊断。另还需加强公众对内镜的认知, 推广内镜检查, 消除对内镜检查的恐惧, 让内镜成为早期胃癌诊断的首要方法。此外, 还需加强内镜医师的技术培训、规范操作、提高镜下诊断的准确率。有条件的医疗机构在推广普通白光内镜的同时, 也应发展超声内镜、色素内镜、ME-NBI、CLE、荧光内镜等新型内镜技术, 提高早期胃癌的诊断率。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Saragoni L. Upgrading the definition of early gastric cancer; better staging means more appropriate treatment [J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(4): 355-361.
- [3] Baptista V, Wassef W. Bariatric procedures: an update on techniques, outcomes and complications [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2013, 29(6): 684-693.
- [4] Tsuzuki T, Okada H, Kawahara Y, et al. Usefulness and problems of endoscopic ultrasonography in prediction of the depth of tumor invasion in early gastric cancer [J]. Acta Med Okayama, 2011, 65(2): 105-112.
- [5] 程灿昌. 超声内镜对消化道早期癌的诊断价值 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(1): 114-116.
- [6] Park JS, Kim H, Bang B, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography for diagnosing ulcerative early gastric cancers [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(30): e3955.
- [7] Lee JY, Choi IJ, Kim CG, et al. Therapeutic decision-making using endoscopic ultrasonography in endoscopic treatment of early gastric cancer [J]. Gut and Liver, 2016, 10(1): 42.
- [8] Li B, Zheng P, Zhu Q, et al. Accurate preoperative staging of gastric cancer with combined endoscopic ultrasonography and PET-CT [J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 228(1): 9-16.
- [9] Kim JW, Shin SS, Heo SH, et al. The role of three-dimensional multidetector CT gastrography in the preoperative imaging of stomach cancer: emphasis on detection and localization of the tumor [J]. Kore-

- an J Radiol, 2015, 16(1): 80 - 89.
- [10] 张海涵, 蒋建霞. 超声内镜诊断胃黏膜早期病变浸润深度的准确性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(7): 782 - 785.
- [11] Coit DG, Thompson JA, Algazi A, et al. Melanoma, version 2. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(4): 450 - 473.
- [12] Zhao Z, Yin Z, Wang S, et al. Meta-analysis: the diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(9): 1539 - 1545.
- [13] 罗伟聪, 胡宝春, 肖丽君. 色素内镜在早期胃癌诊治中的分析应用[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(3): 185 - 186.
- [14] Yamashita H, Kitayama J, Ishigami H, et al. Endoscopic instillation of indigo carmine dye with acetic acid enables the visualization of distinct margin of superficial gastric lesion; Usefulness in endoscopic treatment and diagnosis of gastric cancer [J]. Dig Liver Dis, 2007, 39(4): 389 - 391.
- [15] Osawa H, Yamamoto H, Miura Y, et al. Blue laser imaging provides excellent endoscopic images of upper gastrointestinal lesions [J]. Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy, 2014, 1(3/4): 607 - 610.
- [16] Osawa H, Yamamoto H. Present and future status of flexible spectral imaging color enhancement and blue laser imaging technology [J]. Dig Endosc, 2014, 26 Suppl 1: 105 - 115.
- [17] 卓颖, 康海锋, 钱俊波, 等. 蓝激光成像在上消化道早癌诊断中的应用进展[J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 377 - 380.
- [18] Dohi O, Yagi N, Majima A, et al. Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2): 297 - 303.
- [19] Kawamura M, Abe S, Oikawa K, et al. Magnifying endoscopic findings of the surface structure of non-cancerous mucosa surrounding differentiated and undifferentiated gastric carcinoma [J]. Dig Endosc, 2011, 23(1): 37 - 42.
- [20] 滕晓琨, 缪林. 内镜窄带成像技术在早期胃癌及癌前病变中的诊断价值[J]. 中国临床研究, 2016, 29(12): 1682 - 1684.
- [21] Ezoe Y, Muto M, Uedo N, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer [J]. Gastroenterology, 2011, 141(6): 2017 - 2025.
- [22] 郑洪伟, 薛会光, 杨爱华, 等. 窄带成像技术联合放大内镜与胃镜活检诊断早期胃癌的价值比较[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(24): 3917 - 3922.
- [23] Bok GH, Jeon SR, Cho JY, et al. The accuracy of probe-based confocal endomicroscopy versus conventional endoscopic biopsies for the diagnosis of superficial gastric neoplasia (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2013, 77(6): 899 - 908.
- [24] Kaise M, Ohkura Y, Iizuka T, et al. Endocytoscopy is a promising modality with high diagnostic accuracy for gastric cancer [J]. Endoscopy, 2015, 47(1): 19 - 25.
- [25] Robles-Medrandra C, Vargas M, Ospina J, et al. Clinical impact of confocal laser endomicroscopy in the management of gastrointestinal lesions with an uncertain diagnosis [J]. World J Gastrointest Endosc, 2017, 9(8): 389 - 395.
- [26] Imaeda H, Hosoe N, Kashiwagi K, et al. Autofluorescence videoen-
- doscopy system using the SAFE-3000 for assessing superficial gastric neoplasia [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(4): 706 - 711.
- [27] 戈之铮, 姜智敏, 萧树东, 等. 自体荧光内镜对消化道肿瘤的诊断价值[J]. 胃肠病学, 2010, 15(5): 267 - 270.
- [28] 张毅, 徐雷鸣, 瞿春莹, 等. 自体荧光联合窄带成像技术对早期胃癌及癌前病变诊断的临床研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(14): 6391 - 6396.
- [29] 冯建林, 张海霞. 数字胃肠造影与腹部 CT 在胃癌诊断方面的效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(90): 243, 246.
- [30] 李敬哲. 多层螺旋 CT 检查在早期胃癌诊断中的应用价值[J]. 中国医院药学杂志(临床专著), 2016, 36: 430.
- [31] 陈本仲, 李亮, 莫家彬, 等. 多层螺旋 CT 检查早期胃癌临床价值分析[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(9): 1760 - 1763.
- [32] Unal O, Koparan HI, Avcu S, et al. The diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in soft tissue abscesses [J]. Eur J Radiol, 2011, 77(3): 490 - 494.
- [33] Avcu S, Arslan H, Unal O, et al. The role of diffusion-weighted MR imaging and ADC values in the diagnosis of gastric tumors [J]. JBR-BTR, 2012, 95(1): 1 - 5.
- [34] 黄永波, 张妍, 王峻. 磁共振扩散加权成像在胃癌筛查与诊断中的应用价值[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12): 1756 - 1758.
- [35] Laroia ST, Bhadoria AS, Venigalla Y, et al. Role of dual energy spectral computed tomography in characterization of hepatocellular carcinoma: Initial experience from a tertiary liver care institute [J]. Eur J Radiol Open, 2016, 3: 162 - 171.
- [36] 田士峰, 刘爱连, 汪禾青, 等. 单源双能 CT 碘基图对早期胃癌的诊断价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(23): 3674 - 3677.
- [37] 胡丽波, 谢津璧, 万坚, 等. 血清胃蛋白酶原及胃泌素在胃部疾病中的表达及意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(3): 281 - 283.
- [38] 袁华魏, 王朝晖. 胃蛋白酶原与促胃液素联合检测诊断慢性萎缩性胃炎[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(1): 33 - 35.
- [39] 廖专, 孙涛, 吴浩, 等. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年4月·长沙)[J]. 胃肠病学, 2014, 19(7): 408 - 427.
- [40] Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies [J]. J Dig Dis, 2007, 8(1): 15 - 22.
- [41] 李迎今, 苏军燕, 徐长妍. 血清 CEA、PGR、G-17 检测在胃癌诊断中的价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1498 - 1501.
- [42] 黄亚娜, 唐世孝. 胃泌素与胃癌关系的研究进展[J]. 西南军医, 2012, 14(5): 757 - 760.
- [43] Kikuchi R, Abe Y, Iijima K, et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin 17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer [J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 223(1): 35 - 44.
- [44] Colarossi A, Inga R, Prochazka R, et al. Pepsinogen and gastrin in the noninvasive diagnosis of gastric atrophy. A case-control study in Peruvian population [J]. Rev Gastroenterol Peru, 2011, 31(2): 110 - 115.

- [41] Li J, Li X, Ren S, et al. miR-200c overexpression is associated with better efficacy of EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer patients with EGFR wild-type[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17):7902-7916.
- [42] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6):415-428.
- [43] Yang J, Mani SA, Donaher JL, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. *Cell*, 2004, 117(7):927-939.
- [44] Hurteau GJ, Carlson JA, Spivack SD, et al. Overexpression of the microRNA hsa-miR-200c leads to reduced expression of transcription factor 8 and increased expression of E-cadherin[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17):7972-7976.
- [45] Burk U, Schubert J, Wellner U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6):582-589.
- [46] Korpala M, Lee ES, Hu G, et al. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22):14910-14914.
- [47] Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19):7846-7854.
- [48] Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR-200 feedback loop--a motor of cellular plasticity in development and cancer[J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(9):670-677.
- [49] Patel H, Marley SB, Gordon MY. Detection in primary chronic myeloid leukaemia cells of p210BCR-ABL1 in complexes with adaptor proteins CBL, CRKL, and GRB2[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(12):1121-1129.
- [50] Han B, Luan L, Xu Z, et al. Clinical significance and biological roles of CRKL in human bladder carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4101-4106.
- [51] Zhao T, Miao Z, Wang Z, et al. Overexpression of CRKL correlates with malignant cell proliferation in breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5):2891-2897.
- [52] Liu CH, Chen TC, Chau GY, et al. Analysis of protein-protein interactions in cross-talk pathways reveals CRKL protein as a novel prognostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(5):1335-1349.
- [53] Tamura M, Sasaki Y, Kobashi K, et al. CRKL oncogene is downregulated by p53 through miR-200s[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(8):1033-1040.
- [54] Chen J, Tian W, Cai H, et al. Down-regulation of microRNA-200c is associated with drug resistance in human breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2527-2534.
- [55] Bian X, Liang Z, Feng A, et al. HDAC inhibitor suppresses proliferation and invasion of breast cancer cells through regulation of miR-200c targeting CRKL[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 147:30-37.

收稿日期:2018-02-22 编辑:周永彬

(上接第 992 页)

- [45] Hosseini M, Amouei S, Attaranzadeh A, et al. Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran[J]. *J Res Med Sci*, 2013, 18(3):225-229.
- [46] Sun L, Tu H, Liu J, 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.
- [47] Yang AP, Liu J, Lei HY, et al. CA72-4 combined with CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the early diagnosis of gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 437:183-186.
- [48] Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 17(1):26-33.
- [49] 屠江锋, 潘文胜, 陈小君, 等. 胃癌早期筛查的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(6):560-564.
- [50] 赵翠霞, 蔡武全, 邢芳会. 肿瘤标志物 CA724、CEA、CA242、CA199 联合检验在胃癌中的诊断价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(27):53-54.
- [51] Hong L, Li S, Liu L, et al. The value of MG7-Ag and COX-2 for predicting malignancy in gastric precancerous lesions[J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(9):873-876.
- [52] 漆丹平, 郑海燕. 血清骨桥蛋白、胃癌相关抗原和组织多肽特异性抗原诊断胃癌的临床价值[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(10):1574-1576.
- [53] 张忠, 王旭光, 李敏, 等. 联合检测血清骨桥蛋白和 MG7 抗原在胃癌诊断中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(2):254-256.
- [54] 郑张军, 张金星, 刘情, 等. 血清 CCL11、ANXA2、OPN 在胃癌患者中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(22):3346-3349.
- [55] 刘志永, 陈静伟, 徐心, 等. 血清 OPN、TPS 和 MG7-Ag 联合检测对胃癌诊断的研究[J]. *吉林医学*, 2016, 37(11):2663-2666.
- [56] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

收稿日期:2018-02-28 编辑:王国品