

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.042

## 结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平与临床病理特征及预后的关系 \*

杨建华<sup>1</sup> 王 静<sup>1</sup> 牛广旭<sup>1</sup> 田云霄<sup>1</sup> 刘增宾<sup>2</sup> 郝增方<sup>3</sup>

(1 河北省邯郸市中心医院病理科 河北 邯郸 056001;

2 河北医科大学第二医院东区检验科 河北 石家庄 050000; 3 河北医科大学第二医院病理科 河北 石家庄 050000)

**摘要 目的:**探究结直肠癌血清生长分化因子-15(GDF-15)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)水平与患者临床病理参数、预后的关系,并分析其对结直肠癌的诊断价值。**方法:**采集结直肠癌患者、结直肠腺瘤患者及健康体检志愿者的血清样本,酶联免疫吸附测定(ELISA)实验检测血清 GDF-15、G-CSF;分析结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平与患者临床病理参数的关系;Kaplan Meier 生存曲线分析血清 GDF-15、G-CSF 水平与患者预后的关系;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 GDF-15、G-CSF 水平对结直肠癌的诊断价值。**结果:**结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平高于结直肠腺瘤患者及健康体检志愿者(均  $P<0.05$ );血清 GDF-15 水平与肿瘤直径、分化程度、远处转移及 TNM 分期相关(均  $P<0.05$ );血清 G-CSF 水平与肿瘤分化程度、远处转移及 TNM 分期相关(均  $P<0.05$ );Kaplan Meier 生存曲线结果显示,血清 GDF-15 低表达、G-CSF 低表达患者的术后 5 年总生存率及中位生存时间均分别高于血清 GDF-15 高表达、G-CSF 高表达患者(均  $P<0.05$ );ROC 分析结果表明,血清 GDF-15、G-CSF 有较好的诊断结直肠癌的价值,血清 GDF-15、G-CSF 联合应用的敏感度、特异度分别为 0.876、0.863。**结论:**结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平升高,且均与患者病情恶性进展、不良预后相关;血清 GDF-15、G-CSF 是诊断结直肠癌的潜在指标。

**关键词:**结直肠癌;GDF-15;G-CSF;预后;诊断

**中图分类号:**R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)20-3992-05

## Correlation of Serum GDF-15, G-CSF Levels with the Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Patients with Colorectal Cancer\*

YANG Jian-hua<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>1</sup>, NIU Guang-xu<sup>1</sup>, TIAN Yun-xiao<sup>1</sup>, LIU Zeng-bin<sup>2</sup>, HAO Zeng-fang<sup>3</sup>

(1 Department of Pathology, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei, 056001, China;

2 Department of Eastern District Laboratory, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

3 Department of Pathology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the correlation of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) levels with the clinicopathological characteristics and prognosis in patients with colorectal cancer, and to analyze their diagnostic value for colorectal cancer. **Methods:** Serum samples were collected from patients with colorectal cancer, patients with colorectal adenoma and healthy volunteers. The serum levels of GDF-15, G-CSF were detected by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation between the serum GDF-15, G-CSF with the clinicopathological characteristics were analyzed. Kaplan Meier survival curve was used to analyse of the relationship between serum GDF-15, G-CSF levels and prognosis of patients. The diagnostic value of serum GDF-15 and G-CSF levels in colorectal cancer was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** The serum levels of GDF-15 and G-CSF in patients with colorectal cancer were higher than those in patients with colorectal adenoma and healthy volunteers (all  $P<0.05$ ). Serum GDF-15 level were related with tumor diameter, differentiation degree, distant metastasis and the TNM stage (all  $P<0.05$ ). Serum G-CSF level were related with differentiation degree, distant metastasis and the TNM stage (all  $P<0.05$ ). Kaplan Meier results showed that the 5-year overall survival rate, the medium survival time in the low GDF-15 group and the low G-CSF group were higher than those in the high GDF-15 group and the high G-CSF group (all  $P<0.05$ ). Moreover, ROC analysis showed that serum GDF-15, G-CSF had a good value in the diagnosis of colorectal cancer, the sensitivity and specificity of combined detection of serum GDF-15, G-CSF were 0.876 and 0.863 respectively. **Conclusion:** The serum GDF-15, G-CSF in the colorectal cancer patients are up-regulated, which are both related with malignant progression and poor prognosis. The serum GDF-15, G-CSF are potential indicators for the diagnosis of colorectal cancer.

**Key words:** Colorectal cancer; GDF-15; G-CSF; Prognosis; Diagnosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R735.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)20-3992-05

\* 基金项目:河北省医学科学研究计划项目(20190515)

作者简介:杨建华(1977-),男,本科,副主任医师,研究方向:消化系统肿瘤病理学诊断,E-mail:yangjianhua1231@163.com

(收稿日期:2019-12-26 接受日期:2020-01-21)

## 前言

结直肠癌位居全球肿瘤相关死亡的第三位,流行病学调查结果表明,2015 年全球约有 80 万结直肠癌死亡病例,且有逐年增加的趋势<sup>[1,2]</sup>。炎症是结直肠癌的独立危险因素,炎症诱导机体产生活性氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)、活性氮中间体(Reactive nitrogen species, RNS),引起基因组不稳定,进而诱发恶性肿瘤<sup>[3-5]</sup>。生长分化因子-15(Growth differentiation factor-15, GDF-15)属于转化生长因子- $\beta$  超家族,在炎症、肿瘤等生理病理过程中发挥作用,研究证实,GDF-15 与消化道早期肿瘤关系紧密,早期胃癌、早期肝癌的癌组织和血清中 GDF-15 均高表达<sup>[6,7]</sup>。粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)属于造血因子家族,参与调控炎症细胞增殖、分化,在维持免疫微环境稳态中发挥重要作用<sup>[8,9]</sup>。研究表明,G-CSF 可促脑胶质瘤细胞增殖、侵袭,且与肺癌淋巴结转移、不良预后相关<sup>[10,11]</sup>。GDF-15、G-CSF 均具有成为消化道肿瘤血清标志物的潜能,但目前同时探究血清 GDF-15、G-CSF 在结直肠癌诊断中的应用价值,相关研究甚少,本研究通过检测结直肠癌血清 GDF-15、G-CSF 水平,分析其水平与患者临床病理参数、预后的关系,并探究其在结直肠癌诊断中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

2013 年 1 月至 2014 年 3 月,回顾性分析入住我院并接受手术切除治疗的结直肠癌患者、结直肠腺瘤患者的病历资料及健康体检志愿者的体检报告。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有研究对象均签署知情同意书。结直肠癌患者纳入标准:术前未进行抗肿瘤治疗;术后确诊为结直肠癌;完成术后随访。排除标准:合并重要器官功能不全;合并全身感染性疾病;合并糖尿病等慢性疾病;合并其他恶性肿瘤;患有家族性腺瘤性息肉病。共收集符合上述标准的结直肠癌患者 97 例,男性患者 56 例,女性患者 41 例;<60 岁患者 61 例, $\geq 60$  岁患者 36 例,平均年龄( $46.51 \pm 6.85$ )岁。同期收集结直肠腺瘤患者 80 例,男性患者 45 例,女性患者 35 例,<60 岁患者 51 例, $\geq 60$  岁患者

29 例,平均年龄( $44.98 \pm 6.95$ )岁。同期收集健康体检志愿者 100 例,男性 60 例,女性 40 例,<60 岁者 69 例, $\geq 60$  岁者 31 例,平均年龄( $45.64 \pm 6.73$ )岁。三组研究对象的性别、年龄等基本资料之间无统计学差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。结直肠癌患者中,肿瘤位于结肠 47 例,直肠 50 例;肿瘤直径 <5 cm 患者 49 例,肿瘤直径  $\geq 5$  cm 患者 48 例;肿瘤中高分化程度患者 64 例,肿瘤低分化程度患者 33 例;肿瘤浸润深度 T1+T2 患者 62 例,肿瘤浸润深度 T3+T4 患者 35 例;有淋巴结转移患者 53 例,无淋巴结转移患者 44 例;有远处转移患者 52 例,无远处转移患者 45 例;TNM 分期 I+II 患者 69 例,TNM 分期 III+IV 患者 28 例。以术后 1 天为起始点,采用电子通讯或门诊复查等方式,对患者进行为期 1~60 个月的随访,直至患者死亡或者随访时间结束。

### 1.2 样本采集及检测

采集结直肠癌患者及结直肠腺瘤患者的术前 1 天的晨起空腹静脉血 10 mL,采集健康体检志愿者的晨起空腹静脉血 10 mL,2000 rpm 离心 10 min,收集上层血清,置于 -80℃ 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附测定(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(购自美国 Abcam 公司)检测血清样本中 GDF-15、G-CSF 水平,严格参照说明书进行实验操作。

### 1.3 统计分析

研究数据采用 SPSS24.0 软件进行分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组独立样本间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用 LSD-t 检验。两两独立样本间比较采用双尾 t 检验。生存资料建立 Kaplan-Meier 生存曲线模型,生存率比较采用 Log Rank 检验。此外,以受试者工作特征曲线(operating characteristic curve, ROC)分析血清 GDF-15、G-CSF 对结直肠癌的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计意义。

## 2 结果

### 2.1 三组研究对象血清 GDF-15、G-CSF 水平比较

三组各指标整体差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结直肠癌患者的血清 GDF-15、G-CSF 水平均高于结直肠腺瘤患者(均  $P < 0.05$ ),结直肠腺瘤患者血清 GDF-15、G-CSF 水平均高于健康体检志愿者(均  $P < 0.05$ ),具体数值及统计值见表 1。

表 1 三组研究对象血清 GDF-15、G-CSF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum GDF-15 and G-CSF levels among the three groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups             | n   | GDF-15 (ng/L)                      | G-CSF (pg/mL)                    |
|--------------------|-----|------------------------------------|----------------------------------|
| Healthy volunteers | 100 | 576.10 $\pm$ 258.35                | 15.29 $\pm$ 5.35                 |
| Colorectal adenoma | 80  | 768.25 $\pm$ 314.47 <sup>a</sup>   | 95.23 $\pm$ 11.79 <sup>a</sup>   |
| Colorectal cancer  | 97  | 1653.24 $\pm$ 486.13 <sup>ab</sup> | 212.46 $\pm$ 35.54 <sup>ab</sup> |
| F                  |     | 234.101                            | 1,909.309                        |
| P                  |     | 0.000                              | 0.000                            |

Note: Compared with healthy volunteers, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; Compared with colorectal adenoma, <sup>b</sup> $P < 0.05$ .

### 2.2 结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平与患者临床病理参数的关系

结直肠癌患者血清 GDF-15 水平与性别、年龄、肿瘤位置、浸润深度、淋巴结转移关联不大(均  $P > 0.05$ ),而与肿瘤直径、分

化程度、远处转移及 TNM 分期密切相关(均  $P < 0.05$ );血清 G-CSF 水平与性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤直径、浸润深度、淋巴结转移关联不大(均  $P > 0.05$ ),而与分化程度、远处转移及 TNM 分期密切相关(均  $P < 0.05$ );具体数值及统计值见表 2。

表 2 血清 GDF-15、G-CSF 水平与患者临床病理参数的关系( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Relationship between serum GDF-15 and G-CSF levels and clinicopathological parameters of patients( $\bar{x} \pm s$ )

| Parameters             |                                 | n  | GDF-15 (ng/L)  | t     | P     | G-CSF (pg/mL) | t     | P     |
|------------------------|---------------------------------|----|----------------|-------|-------|---------------|-------|-------|
| Gender                 | Male                            | 56 | 1635.58±496.34 | 0.413 | 0.680 | 216.34±37.25  | 1.223 | 0.224 |
|                        | Female                          | 41 | 1677.36±485.26 |       |       | 207.16±35.49  |       |       |
| Age(years old)         | ≤60                             | 61 | 1649.58±493.24 | 0.096 | 0.924 | 210.39±36.75  | 0.735 | 0.464 |
|                        | >60                             | 36 | 1659.44±486.57 |       |       | 215.97±34.96  |       |       |
| Tumor location         | Colon                           | 47 | 1627.36±493.67 | 0.506 | 0.614 | 211.35±36.44  | 0.294 | 0.294 |
|                        | Rectum                          | 50 | 1677.57±483.25 |       |       | 213.51±35.48  |       |       |
| Tumor diameter (cm)    | <5                              | 49 | 1436.85±458.24 | 4.412 | 0.000 | 208.62±36.45  | 1.037 | 0.302 |
|                        | ≥ 5                             | 48 | 1874.13±516.76 |       |       | 216.38±37.26  |       |       |
| Differentiation degree | Moderately high differentiation | 64 | 1496.67±426.85 | 4.601 | 0.000 | 185.37±29.53  | 9.860 | 0.000 |
|                        | Poorly differentiated           | 33 | 1956.89±536.74 |       |       | 264.99±41.26  |       |       |
| Depth of invasion      | T1+T2                           | 62 | 1675.39±499.54 | 0.596 | 0.553 | 216.34±36.75  | 1.411 | 0.161 |
|                        | T3+T4                           | 35 | 1614.00±465.31 |       |       | 205.59±34.69  |       |       |
| Lymph node metastasis  | Yes                             | 53 | 1662.67±489.35 | 0.211 | 0.833 | 214.58±39.54  | 0.600 | 0.550 |
|                        | No                              | 44 | 1641.88±475.16 |       |       | 209.91±36.41  |       |       |
| Distant metastasis     | Yes                             | 52 | 1863.91±517.56 | 4.451 | 0.000 | 236.57±42.36  | 6.583 | 0.000 |
|                        | No                              | 45 | 1409.79±481.32 |       |       | 184.59±34.17  |       |       |
| TNM stage              | I+II                            | 69 | 1527.62±429.37 | 4.127 | 0.000 | 202.37±33.67  | 4.374 | 0.000 |
|                        | III+IV                          | 28 | 1962.80±561.03 |       |       | 237.32±40.25  |       |       |

### 2.3 结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平与患者预后的关系

(1) GDF-15 不同水平表达组: 以血清 GDF-15 中位数为界, 将结直肠癌患者分为 GDF-15 高表达组(48 例)和 GDF-15 低表达组(49 例), Kaplan Meier 结果显示, GDF-15 高表达组术后 5 年总生存率为 16.67%(8/48), 中位生存时间为 (33.06±2.79) 个月, GDF-15 低表达组术后 5 年总生存率为 42.86%(21/49), 中位生存时间为 (37.12±3.02) 个月, 两组之间比较差异有统计学意义 (Log Rank  $\chi^2=3.865, P=0.049$ ), 见图 1。(2)

G-CSF 不同水平表达组: 以血清 G-CSF 中位数为界, 将结直肠癌患者分为 G-CSF 高表达组(49 例)和 G-CSF 低表达组(48 例), Kaplan Meier 结果显示, G-CSF 高表达组术后 5 年总生存率为 20.41%(10/49), 中位生存时间为 (31.59±2.84) 个月, G-CSF 低表达组术后 5 年总生存率为 39.58%(19/48), 中位生存时间为 (38.88±2.86) 个月, 两组之间比较差异有统计学意义 (Log Rank  $\chi^2=4.227, P=0.040$ ), 见图 1。

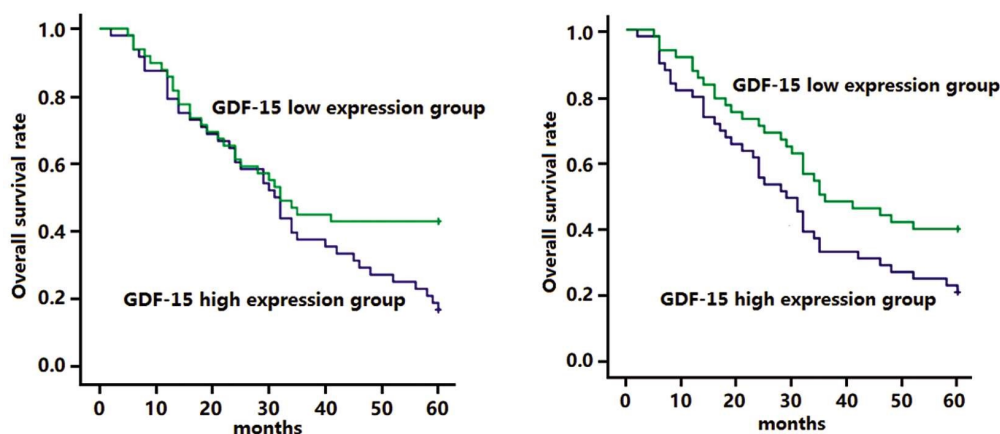


图 1 血清 GDF-15、G-CSF 水平与结直肠癌患者预后的关系

Fig. 1 Relationship between serum GDF-15 and G-CSF levels and prognosis of patients with colorectal cancer

## 2.4 血清 GDF-15、G-CSF 水平对结直肠癌的诊断价值

(1) 血清 GDF-15、G-CSF 指标的单独应用: 以本研究结直肠腺瘤(80 例)为阴性样本, 结直肠癌(97 例)为阳性样本。再将 GDF-15、G-CSF 两指标水平各划分成 8 个组段, 建立 ROC 诊断分析模型。经 ROC 分析知: 该两指标具有较高的对结直肠癌的预测诊断价值, ROC-AUC 分别为 0.736、0.819。在其理论阈值点处, 敏感度和特异度均高于 0.7。分析结果列于表 3, ROC 分析曲线见图 1。(2) 血清 GDF-15、G-CSF 指标的联合应用: 采

用临床实用的综合联合诊断模式: 仍使用二指标各自的诊断阈值, 二指标同为阳性或阴性时做阳或阴性诊断, 否则进行复测。若复测结果不变, 则结合专业实践及医师观点进行诊断并侧重考虑敏感度和特异度均较高的 G-CSF 指标结果。以本研究样本实测计算得: 血清 GDF-15、G-CSF 指标的联合应用对结直肠癌的敏感度和特异度分别为 0.876(85/97)和 0.863(69/80)。显然该联合模式, 其诊断效能均比单一指标均有明显提高。亦见表 3。

表 3 血清 GDF-15、G-CSF 水平对结直肠癌诊断价值的 ROC 分析结果

Table 3 ROC analysis of the diagnostic value of serum GDF-15 and G-CSF levels in colorectal cancer

| Indexes            |              | AUC(0.95CI)        | Theoretical threshold | Sensitivity  | Specificity  | Jordan coefficient |
|--------------------|--------------|--------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------------|
| Separate detection | GDF-15       | 0.736(0.625-0.847) | 1550 ng/L             | 0.724        | 0.703        | 0.427              |
|                    | G-CSF        | 0.819(0.790-0.994) | 172 pg/mL             | 0.819        | 0.805        | 0.624              |
| Joint detection    | GDF-15+G-CSF | -                  |                       | 0.876(85/97) | 0.863(69/80) | 0.739              |

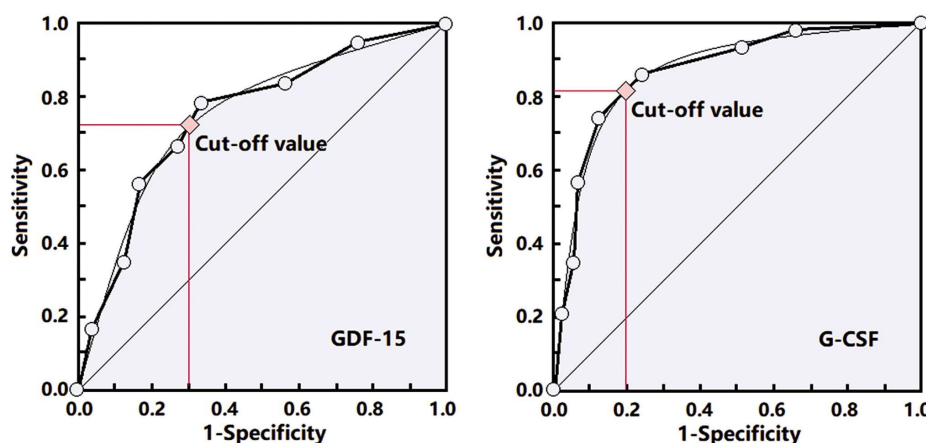


图 2 血清 GDF-15、G-CSF 水平对结直肠癌诊断价值的 ROC

Fig. 2 ROC of the diagnostic value of serum GDF-15 and G-CSF levels in colorectal cancer

## 3 讨论

结直肠癌发病隐匿, 早期症状不明显, 大多数患者就诊时处于疾病进展期或晚期, 导致手术切除率低、患者预后差<sup>[12,13]</sup>, 目前临床上, 结直肠癌诊断的金标准是结肠镜检查, 但因其成本高、有创性, 在结直肠癌的筛查中难以广泛推广, 因此亟需寻找灵敏度高、特异性高的无创性血清诊断标志物用于结直肠癌的筛查<sup>[14-16]</sup>。

静息细胞中 GDF-15 处于低表达水平, 而在缺氧、炎症、损伤、肿瘤等应激细胞中表达水平明显升高<sup>[17-19]</sup>。目前已发现, 胰腺癌、乳腺癌等多种肿瘤患者血清 GDF-15 水平增加, 提示血清 GDF-15 具有作为肿瘤血清生物标志物的潜能<sup>[20-22]</sup>。本研究中, 结直肠癌患者的血清 GDF-15 水平高于结直肠腺瘤患者及健康体检志愿者, 结直肠腺瘤患者血清 GDF-15 水平高于健康体检志愿者, 提示血清 GDF-15 水平可能与机体细胞应激程度相关, 此外, 血清 GDF-15 水平升高与较大的肿瘤直径、较低的肿瘤分化程度、存在远处转移及较高的 TNM 分期相关, 提示血清 GDF-15 水平可在一定程度上反映结直肠癌的病情进展情况, 血清 GDF-15 高表达患者的术后 5 年总生存率及中位生

存时间均不理想, 表明血清 GDF-15 高表达可初步评估患者预后, 以上研究结果, 可初步推断血清 GDF-15 水平与结直肠癌的发生、进展及预后均相关, 具有作为结直肠癌血清生物标志物的潜能。

结直肠癌发病过程中, 伴随着大量促炎因子及其受体的改变; G-CSF 属于 I 类细胞因子, 临床上 G-CSF 主要用于治疗肿瘤患者化疗后的白细胞降低<sup>[23-25]</sup>, 但近年来的研究表明, G-CSF 在消化系统肿瘤发生发展过程中可能发挥促癌基因功能, 且 G-CSF 在结直肠癌中有一定的表达<sup>[26,27]</sup>。本研究中, 结直肠癌患者血清 G-CSF 水平明显增加, 且与较差临床病理参数(较低的肿瘤分化程度、存在远处转移及较高 TNM 分期)、不良预后(较低的术后 5 年总生存率、较短的中位生存时间)相关, 提示血清 G-CSF 可能作为结直肠癌的分子标志物。

CEA 是临床上检测结直肠癌最常用的血清标志物, 但因其临床阳性率仅 50%, 临床应用中具有局限性<sup>[28-30]</sup>。ROC 结果显示, 血清 GDF-15 及 G-CSF 两指标具有较高的对结直肠癌的预测诊断价值, ROC-AUC 分别为 0.736、0.819。在其理论阈值点处, 敏感度和特异度均高于 0.7。若该二指标联合应用, 则敏感度和特异度还有明显的升高, 分别可达 0.876、0.863。说明血

清 GDF-15、G-CSF 具有作为结直肠癌的诊断指标的潜能,且两者联合检测的诊断价值有所提升,但仍需大样本试验加以验证。

综上所述,结直肠癌患者血清 GDF-15、G-CSF 水平升高,且均与患者病情恶化程度、不良预后相关,联合检测血清 GDF-15、G-CSF 对结直肠癌具有较高的诊断价值。

#### 参考文献(References)

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(31): 4383-4404
- [3] Park CH, Eun CS, Han DS. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer [J]. Intest Res, 2018, 16 (3): 338-345
- [4] Silva G ÁF, Nunes RAL, Morale MG, et al. Oxidative stress: therapeutic approaches for cervical cancer treatment [J]. Clinics (Sao Paulo), 2018, 73(suppl 1): e548s
- [5] 朱红艳, 邢文婧, 任欢, 等. 慢性炎症与结直肠癌发生发展相关性的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2015, 38(1): 24-26
- [6] Liu JY, Dong XX, Lu JN, et al. Utility of GDF-15 as a diagnostic biomarker in gastric cancer: an investigation combining GEO, TCGA and meta-analysis[J]. FEBS Open Bio, 2018, 9(1): 35-42
- [7] Liu X, Chi X, Gong Q, et al. Association of serum level of growth differentiation factor 15 with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127518
- [8] Morris KT, Castillo EF, Ray AL, et al. Anti-G-CSF treatment induces protective tumor immunity in mouse colon cancer by promoting protective NK cell, macrophage and T cell responses [J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22338-22347
- [9] 刘建成, 张兴华, 袁伟, 等. IL-17A 和 G-CSF 在炎症相关结肠癌中的作用[J]. 癌症进展, 2016, 14(4): 319-323
- [10] Kast RE, Hill QA, Wion D, et al. Glioblastoma-synthesized G-CSF and GM-CSF contribute to growth and immunosuppression: Potential therapeutic benefit from dapsone, fenofibrate, and ribavirin [J]. Tumour Biol, 2017, 39(5): 1010428317699797
- [11] Rodrigues CFD, Serrano E, Patrício MI, et al. Stroma-derived IL-6, G-CSF and Activin-A mediated dedifferentiation of lung carcinoma cells into cancer stem cells[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11573
- [12] Gorin SS. Multilevel Approaches to Reducing Diagnostic and Treatment Delay in Colorectal Cancer [J]. Ann Fam Med, 2019, 7(5): 386-389
- [13] 彭易, 彭秀达, 刘龙飞, 等. MicroRNA-203 在结直肠癌研究中的进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(12): 2394-2396, 2400
- [14] Uraoka T, Hosoe N, Yahagi N. Colonoscopy: is it as effective as an advanced diagnostic tool for colorectal cancer screening [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(2): 129-132
- [15] 程亚丽, 史大鹏. 磁共振扩散加权成像对直肠癌淋巴结转移的诊断价值[J]. 山东医药, 2018, 58(2): 43-45
- [16] Banerjee S. Essential building blocks for colonoscopy quality improvement initiatives: a dedicated database, automation, and appropriate financial incentives[J]. Endoscopy, 2019, 51(9): 813-815
- [17] 陈雪艳, 郭广洲, 陆少游, 等. 生长分化因子-15 在结直肠癌血清中的表达及其临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(12): 1203-1206
- [18] Ünal B, Alan S, Başsorgun Cİ, et al. The divergent roles of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in benign and malignant skin pathologies[J]. Arch Dermatol Res, 2015, 307(7): 551-557
- [19] 寇静恬. 生长分化因子-15 的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1356-1361
- [20] Wang T, Mao B, Cheng C, et al. YAP promotes breast cancer metastasis by repressing growth differentiation factor-15 [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(5): 1744-1753
- [21] Chung HK, Ryu D, Kim KS, et al. Growth differentiation factor 15 is a myomittokine governing systemic energy homeostasis [J]. J Cell Biol, 2017, 216(1): 149-165
- [22] George M, Jena A, Srivatsan V, et al. GDF 15--A Novel Biomarker in the Offing for Heart Failure[J]. Curr Cardiol Rev, 2016, 12(1): 37-46
- [23] Ullenhag GJ, Frödin JE, Jeddi-Tehrani M, et al. Correction: Durable Carcinoembryonic Antigen (CEA)-Specific Humoral and Cellular Immune Responses in Colorectal Carcinoma Patients Vaccinated with Recombinant CEA and Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(9): 2939
- [24] Baig H, Somlo B, Eisen M, et al. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level [J]. J Oncol Pharm Pract, 2019, 25(7): 1576-1585
- [25] Kiang JG, Zhai M, Bolduc DL, et al. Combined Therapy of Pegylated G-CSF and Alxn4100TPO Improves Survival and Mitigates Acute Radiation Syndrome after Whole-Body Ionizing Irradiation Alone and Followed by Wound Trauma[J]. Radiat Res, 2017, 188(5): 476-490
- [26] 石新英, 袁伟, 唐万燕, 等. G-CSF 在结肠炎相关结直肠癌中的表达[J]. 癌症进展, 2016, 14(2): 168-171, 174
- [27] Piryani SO, Kam AYF, Kliassov EG, et al. Epidermal Growth Factor and Granulocyte Colony Stimulating Factor Signaling Are Synergistic for Hematopoietic Regeneration[J]. Stem Cells, 2018, 36(2): 252-264
- [28] Shinkins B, Nicholson BD, Primrose J, et al. The diagnostic accuracy of a single CEA blood test in detecting colorectal cancer recurrence: Results from the FACS trial[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0171810
- [29] 路丽娟, 刘明浩, 胡文炜, 等. 血清氨基酸和 CEA/CA19-9 联合测定对结直肠癌诊断的价值 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(8): 685-689
- [30] 顾静莉, 李文娜, 曹勤, 等. IGFBP-2、IL-8 和 CEA 联合检测对结直肠癌的诊断价值[J]. 胃肠病学, 2018, 23(7): 400-404