

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.04.018

血清 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 与结直肠腺癌的相关性分析*

屈振杰¹ 崔琴^{2△} 陈吉² 崔宏² 高美丽²

(内蒙古医科大学第三附属医院 1 肿瘤内科;2 消化内科 内蒙古 包头 014010)

摘要 目的:探究血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原 19-9、细胞角蛋白 19 片段(cytokeratin19 fragments, CYFRA21-1)与结直肠腺癌的病理相关性。**方法:**选择于我院接受治疗的 80 例结直肠腺癌患者为病例组,选择同期于我院接受治疗的 50 例良性结直肠病变患者为良性对照组,选择我院体格检查的 50 例健康个体为对照组,分别采集三组个体的血样并进行 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 水平的检测,并比对三组个体上述因子阳性表达率、因子水平,同时分析三种因子同结直肠腺癌患者 TNM 分期相关性,最后探究三种因子对结直肠腺癌的诊断价值。**结果:**(1)以 CEA $\geq 2.805 \mu\text{g/L}$ 、CA19-9 $\geq 39 \text{ U/mL}$ 、CYFRA21-1 $\geq 3.3 \text{ ng/mL}$ 为临界值,结果显示病例组 CEA 阳性率 51.25%,CA19-9 阳性率 31.25%,CYFRA21-1 阳性率 40.00%,明显高于良性组的 10.00%、20.00%和 10.00%,高于对照组的 8.00%、12.00%和 2.00%($P<0.05$);(2)比较显示病例组患者的 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 水平明显高于良性对照组以及对照组($P<0.05$),良性对照组 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 水平明显高于对照组($P<0.05$);(3)比较显示 IV 期结直肠腺癌患者 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 水平明显高于 III 期以及 I+II 期($P<0.05$),III 期三种因子水平明显高于 I+II 期($P<0.05$);(4)CEA 对结直肠腺癌诊断一致性 71.25%,灵敏度 65.00%,特异度 90.00%;CA19-9 诊断一致性 46.25%,灵敏度 35.00%,特异度 80.00%;CYFRA21-1 诊断一致性 55.00%,灵敏度 46.67%,特异度 80.00%;联合诊断一致性 95.00%,灵敏度 95.00%,特异度 95.00%。**结论:**血清 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 对结直肠腺癌具有较明确的诊断价值,不同病理分期患者中表达差异明显,可以考虑将联合诊断作为结直肠腺癌鉴别方式之一,推广于临床中。

关键词:CEA;CA19-9;CYFRA21-1;结直肠腺癌;相关性分析**中图分类号:**R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)04-688-06

Correlation Analysis of Serum CEA, CA19-9, CYFRA21-1 and Colorectal Adenocarcinoma*

QU Zhen-jie¹, CUI Qin^{2△}, CHEN Ji², CUI Hong², GAO Mei-li²

(1 Department of Oncology; 2 Department of Gastroenterology, Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China)

ABSTRACT Objective: To explore the pathological correlation between serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9, cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) and colorectal adenocarcinoma. **Methods:** A total of 80 patients with colorectal adenocarcinoma, who were treated in Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, were chosen as case group; during the same period, 50 patients with benign colorectal disease were chosen as benign control group, and 50 healthy individuals with physical examination in the hospital were chosen as control group. The blood samples of three groups of individuals were collected and the levels of CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 were tested. The positive expression rates and factor levels of the above factors were compared among the three groups. The correlation of the three factors with TNM staging of cancer patients was analysed, and finally the diagnostic value of three factors for colorectal adenocarcinoma was explored. **Results:** (1) With CEA $\geq 2.805 \mu\text{g/L}$, CA19-9 $\geq 39 \text{ U/mL}$, CYFRA21-1 $\geq 3.3 \text{ ng/mL}$ as the critical values, the results showed that the CEA positive rate in the case group was 51.25%, and the CA19-9 positive rate was 31.25%, the positive rate of CYFRA21-1 was 40.00%, significantly higher than that in the benign group (10.00%, 20.00%, and 10.00%), and higher than that in the control group (8.00%, 12.00%, and 2.00%, $P<0.05$). (2) The CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 levels in the case group were significantly higher than those in the benign control group and the control group ($P<0.05$), and the CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 levels in the benign control group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). (3) The levels of CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 in the patients with stage IV colorectal adenocarcinoma were significantly higher than those in stage III and stage I and II ($P<0.05$), and the levels of three factors in stage III were significantly higher than those in stage I and II ($P<0.05$). (4) The diagnostic consistency of CEA for colorectal adenocarcinoma was 71.25%, sensitivity 65.00%, specificity 90.00%; CA19-9 diag-

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS0879)

作者简介:屈振杰(1983-),男,硕士,主治医师,研究方向:消化道肿瘤的诊治及介入治疗,
电话:15148240247, E-mail: qvzhenjie2019luck@163.com

△ 通讯简介:崔琴(1984-),女,硕士,副主任医师,研究方向:消化道早癌的内镜下诊治,电话:15147279239, E-mail: cuiqin2019luck@126.com
(收稿日期:2020-08-05 接受日期:2020-08-30)

nosis consistency was 46.25 %, sensitivity 35.00 %, specificity 80.00 %; CYFRA21-1 diagnostic consistency 55.00 %, sensitivity 46.67 %, specificity 80.00 %; joint diagnosis consistency 95.00 %, sensitivity 95.00 %, specificity 95.00 %. **Conclusion:** Serum CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 have a clear diagnostic value for colorectal adenocarcinoma. The expression difference in patients with different pathological stages is obvious. It can be considered to use combined diagnosis as one of the methods of colorectal adenocarcinoma differentiation in the clinical application.

Key words: CEA; CA19-9; CYFRA21-1; Colorectal adenocarcinoma; Correlation analysis

Chinese Library Classification (CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)04-688-06

前言

结直肠癌是当前临床上发病率较高的恶性肿瘤之一,其发病率在男性肿瘤中排名第三,在女性肿瘤中排名第二,随着近些年我国工业化进程的推进,以及居民饮食结构和生活方式的调整,结直肠癌的患病率呈现逐年递增趋势,数据显示全球约 30 s 就会有 1 例患者死于结直肠癌^[1-3]。美国一项针对结直肠癌的流调学数据显示,美国每年新增结直肠癌人数可达 22.2 万,其中约有 15.7 万人死于该症,世卫组织发布的数据则显示,全球每年新增结直肠癌人数高达 120 万,约 60 % 的患者集中于发达国家,男女患病率比约为 1.3:1,每年死于结直肠癌的患者高达 60.8 万人,约占全部恶性肿瘤死亡人数的 8 % 左右,其死亡人数已居致死癌症的第 4 位^[4-6]。

结直肠癌的早期临床症状并不明显,患者多仅表现出消化不良、大便潜血等,随着症状的发展患者逐渐出现大便习惯改变、便血、腹部包块、肠梗阻等,部分患者还可出现发热、贫血、消瘦等现象,如肿瘤出现浸润或转移,患者受累器官功能也往往会受到影响^[7]。早期的鉴别和诊断是改善结直肠癌患者临床症状以及预后的重要手段,传统对结直肠肿瘤良恶性鉴别的手段多依赖病理学检测,虽然该方式准确性较高,但因其属于有创操作,部分患者难以接受^[8]。实验室检测具有可重复性好、检测周期短、敏感性高等特点,目前已成为多种恶性肿瘤临床鉴别手段之一。CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 等都是当前临床上应用较为广泛的肿瘤标志物,在各类恶性肿瘤的鉴别以及治疗效果评估中都具有较坚实的理论基础^[9,10]。本研究旨在探究 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 与结直肠癌病情以及病程的相关性,并尝试分析利用上述因子对结直肠癌进行鉴别的可行性,以期改善结直肠癌患者预后提供理论依据。现详述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院接受治疗的 80 例结直肠癌患者为病例组,选择同期于我院接受治疗的 50 例良性结直肠病变患者为良性对照组,选择我院体格检查的 50 例健康个体为对照组。

纳入标准:(1)入组对象均经病理学和电子肠镜检查,具有明确的病理学诊断;(2)病历资料齐全;(3)意识清晰能够配合进行调研;(4)调研报医院伦理学会批准实施;(5)入组对象签署知情同意书。

排除标准:(1)合并精神疾病者;(2)合并全身多器官功能异常者;(3)合并严重心血管疾病者;(4)合并感染性疾病者;

(5)合并严重心肝肾功能不全者;(6)合并其他恶性肿瘤者;(7)合并自身免疫系统疾病者;(8)妊娠或哺乳期女性;(9)调研依从性较差者;(10)合并糖尿病、高血压、高血脂等慢性病患者。

1.2 干预方法

分别采集三组患者的清晨空腹血样 5 mL,充分离心后留血清备用,置于 -80℃ 条件下保存,待样本采集完毕后统一进行检测,CEA、CA19-9 水平的检测选择酶联免疫分析法,CYFRA21-1 的检测选择电化学发光法;所有因子的检测均使用试剂盒,试剂盒购自上海纪宁生物有限公司,所有指标的检测均严格按照试剂盒说明书开展,每个指标检测 3 次,取平均值作为最终结果。

1.3 观察指标及评测标准

按照已有文献将阳性界值定为:CEA $\geq 2.805 \mu\text{g/L}$ 、CA19-9 $\geq 39 \text{ U/mL}$ 、CYFRA21-1 $\geq 3.3 \text{ ng/mL}$ ^[11]。

1.4 统计学方法

将采集的数据录入至 SPSS 20.0 软件,对于计量数据采取 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示,组间的差异性比较应用 t 检验,对于计数资料采取 $[n(\%)]$ 表示,组间的差异性比较采用卡方检验,多组间的比较实用 F 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义^[12]。

2 结果

2.1 三组个体一般临床资料差异性比较

经比较发现,两组一般临床指标性别、平均年龄、平均体重、受教育程度、家庭收入情况、婚姻状态、基础疾病等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,如表 1 所示。

2.2 三组个体 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 表达阳性率比较

比较显示,病例组 CEA 阳性率 51.25 %,CA19-9 阳性率 31.25 %,CYFRA21-1 阳性率 40.00 %,明显高于良性对照组的 10.00 %、20.00 % 和 10.00 %,高于对照组的 8.00 %、12.00 % 和 2.00 % ($P < 0.05$),良性对照组与对照组 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 表达阳性率组间比较无差异 ($P > 0.05$),如表 2 所示。

2.3 三组个体 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平比较

比较发现,病例组患者的 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平明显的高于良性对照组以及对照组 ($P < 0.05$),同时良性对照组的 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),如表 3 所示。

2.4 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平同结直肠癌患者 TNM 分期相关性

将病例组患者按照病理检测结果区分为 I+II、III、IV 三组,分别计算三组结直肠癌患者 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 平

均水平并开展组间差异性比较,结果显示,IV 期的 CEA、同时 III 期 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平明显高于 I+II 期 CA19-9、CYFRA21-1 水平明显高于 III 期和 I+II 期($P<0.05$), ($P<0.05$),如表 4 所示。

表 1 两组一般临床指标比较
Table 1 Comparison of general clinical indicators between two groups

Index		Case group(n=80)	Benign control group (n=50)	Control group(n=50)
Sex	Male	44	26	27
	Female	36	24	23
Age (years)		53.19± 3.22	53.61± 3.89	52.89± 3.91
Weight (kg)		63.28± 3.43	63.19± 3.91	63.71± 2.39
BMI(kg/m ²)		21.29± 2.19	21.31± 2.01	21.22± 2.87
Education level	Illiteracy	9	3	6
		11	8	7
	Junior high school	20	9	8
	High school and Above	40	30	29
Marital status	Married	73	47	45
	Not married	7	3	5

表 2 三组个体 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 表达阳性率比较(例,%)
Table 2 Comparison of positive expression rates of CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 among three groups of individuals (n,%)

Groups	n	CEA	CA19-9	CYFRA21-1
Case group	80	41(51.25)	25(31.25)	32(40.00)
Benign control group	50	5(10.00)*	10(20.00)	5(10.00)*
Control group	50	4(8.00)*	6(12.00)*	1(2.00)*
F	-	3.288	4.331	3.192
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the case group, * $P<0.05$.

表 3 三组个体 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of levels of CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 among three groups of individuals ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA19-9(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
Case group	80	19.88± 2.11	44.12± 7.22	8.78± 1.29
Benign control group	50	3.19± 1.29* [#]	12.98± 1.29*	1.89± 0.87* [#]
Control group	50	1.10± 0.23*	11.88± 1.44*	0.54± 0.13*
F	-	9.889	11.289	8.178
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with the case group, * $P<0.05$, compared with the control group, [#] $P<0.05$.

表 4 CEA、CA19-9、CYFRA21-1 水平同结肠直肠癌患者 TNM 分期相关性
Table 4 Correlation of CEA, CA19-9 and CYFRA21-1 levels with TNM stage in patients with colorectal adenocarcinoma

Groups	n	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA19-9(U/mL)	CYFRA21-1(ng/mL)
I+II	20	4.29± 1.11	18.29± 4.32	3.21± 0.98
III	30	12.19± 2.32* [#]	31.98± 3.28* [#]	9.29± 2.11* [#]
IV	30	30.19± 3.43*	70.29± 2.98*	13.18± 1.98*
F		9.278	8.278	6.189
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 CEA 对结直肠腺癌诊断价值分析

以病理检测中 III 期、IV 期结直肠腺癌患者为金标阳性,以 CEA $\geq 2.805 \mu\text{g/L}$ 为阳性,检测显示 CEA 对结直肠腺癌诊

断的一致性 71.25 %,灵敏度 65.00 %,特异度 90.00 %,如表 5 所示。

表 5 CEA 对结直肠腺癌诊断价值分析

Table 5 CEA diagnostic value of colorectal adenocarcinoma

	Positive gold label (n=60)	Gold label negative (n=20)
Positive (n=41)	39	2
Negative (n=39)	21	18

2.6 CA19-9 对结直肠腺癌诊断价值分析

以病理检测中 III 期、IV 期结直肠腺癌患者为金标阳性,以 CA19-9 $\geq 39 \text{ U/mL}$ 为阳性,结果显示 CA19-9 对结直肠腺癌

诊断一致性 46.25 %,灵敏度 35.00 %,特异度 80.00 %,如表 6 所示。

表 6 CA19-9 对结直肠腺癌诊断价值分析

Table 6 CA19-9 diagnostic value of colorectal adenocarcinoma

	Positive gold label (n=60)	Gold label negative (n=20)
Positive (n=25)	21	4
Negative (n=55)	39	16

2.7 CYPFRA21-1 对结直肠腺癌诊断价值分析

以病理检测中 III 期、IV 期结直肠腺癌患者为金标阳性,以 CYFR21-1 $\geq 3.3 \text{ ng/mL}$ 为阳性,结果显示 CYFR21-1 对结直

肠腺癌诊断一致性 55.00 %,灵敏度 46.67 %,特异度 80.00 %,如表 7 所示。

表 7 CYFRA21-1 对结直肠腺癌诊断价值分析

Table 7 CYFRA21-1 diagnostic value of colorectal adenocarcinoma

	Positive gold label (n=60)	Gold label negative (n=20)
Positive (n=32)	28	4
Negative (n=48)	32	16

2.8 联合诊断对结直肠腺癌诊断价值分析

以病理检测中 III 期、IV 期结直肠腺癌患者为金标阳性,以血清 CEA、CA19-9 以及 CYFRA21-1 任一指标阳性为阳性,

联合检测对结直肠腺癌诊断一致性 95.00 %,灵敏度 95.00 %,特异度 95.00 %,如表 8 所示。

表 8 联合诊断对结直肠腺癌诊断价值分析

Table 8 Analysis of combined diagnosis in diagnosis of colorectal adenocarcinoma

	Positive gold label (n=60)	Gold label negative (n=20)
Positive (n=58)	57	1
Negative (n=22)	3	19

3 讨论

随着近些年居民生活方式的改变及饮食结构的调整,结直肠腺癌的发病率有逐年上升趋势,数据显示,结直肠腺癌属于消化道常见肿瘤之一,2012 年全球约有 136 万例新发结直肠腺癌患者,居恶性肿瘤第 3 位,仅次于肺癌与乳腺癌,当年死亡病例数约为 69 万例,位居恶性肿瘤死亡率第 4 位^[13]。我国近些年结直肠腺癌发病率及死亡率也呈现递增趋势,35 岁以上人群中结直肠腺癌的发病率约为 24~32/10 万,死亡率约为 4.0 %,

位居我国恶性肿瘤发病第三位和死亡第五位,对居民生命健康造成严重威胁^[14]。结直肠腺癌的发病原因和发病机制尚不清晰,环境因素、遗传因素等均认为与疾病的发生发展相关,如摄入过量亚硝酸盐、嗜好烟酒、过多食用腌制食品、微量元素摄入不足等都与结直肠腺癌的发生发展密切相关^[15]。

由于结直肠腺癌的早期临床症状并不明显,大多患者确诊结直肠腺癌时已到中晚期,尽管诊疗技术不断发展,患者术后 5 年生存率并无明显改善,缺乏对结直肠腺癌及其癌前病变特异性高的早期诊断方法是主要的原因之一,若能早期发现并切

除结病变部位,将有助于降低其发病率及死亡率^[16,17]。目前,临床上结直肠癌早期诊断主要依赖于肠镜、影像学检查、病理学检测等,因具有侵入性或敏感性、特异性较低等缺点,而无法满足临床需求^[18],随着近些年实验室检测灵敏度的不断提高,越来越多的实验室指标被应用于疾病诊断与治疗评估中。CEA是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,属于细胞膜的结构蛋白,会通过细胞膜分泌至细胞外,在血清、脑脊液、乳汁、胃液等组织中均能够被检出^[18,19]。CA19-9是一种肿瘤相关抗原,研究指出在肺腺癌和消化道肿瘤的检测和评估中灵敏度较高^[20,21]。CYPFRA21-1是细胞角蛋白19片段,属于一种可溶性的酸性多肽,当肿瘤细胞发生凋亡时会激活蛋白酶加速细胞角蛋白的降解,进而使血样中该因子水平异常升高,该因子是临床上检测非小细胞肺癌的首选标志物,对非小细胞肺癌具有较高的辅助诊断价值^[22,23]。

本研究通过设立不同分组的方式,就血清CEA、CA19-9以及CYPFRA21-1与结直肠癌的相关性进行了分析,将结直肠癌患者、良性结直肠病变患者与健康对照组比较,结果显示结直肠癌的病例组患者无论是CEA、CA19-9、CYPFRA21-1的表达阳性率还是上述三种因子的平均水平,均明显的高于良性对照组与对照组,提示不同病程结直肠病变患者血清中上述因子的水平差异较大。一项针对150例肺癌、50例良性肝病和80例健康体检者的调研显示,电化学发光法检测肺癌患者的血清CEA、CA19-9和CYPFRA21-1阳性率分别为53.3%、32.0%和42.7%,而良性肝病患者上述标志物阳性率分别为10.0%、20.0%和10.0%,健康体检者则为7.50%、12.5%和0.0%,三组肿瘤标志物的阳性率组间比较差异明显,与本文结果类似^[24,25]。本文作者分析认为,上文已经提到CEA、CA19-9和CYPFRA21-1都是临床上应用较多的肿瘤标志物,目前已经被广泛的应用到各类肿瘤的筛查与疾病预后分析中,具有较为现实的应用意义。有学者的调研显示,原发性肝癌、良性肝病者血清中CA19-9与CYPFRA21-1水平差异较大,原发性肝癌患者血清中CA19-9与CYPFRA21-1水平分别显著高于良性肝病者,阳性率方面两组同样差异较大,原发性肝癌CA19-9与CYPFRA21-1阳性率分别为71.7%和48.9%,而良性肝病者分别为50.2%和16.0%^[26,27]。

此外,CEA、CA19-9以及CYFRA21-1水平同结直肠癌患者病理分期之间的相关性结果显示,同TNM分期为I期和II期的患者相比较,III期与IV期患者的CEA、CA19-9以及CYFRA21-1水平明显更高,同时III期与IV期相比较也差异较为明显,这说明随着病理分期的升高,患者CEA、CA19-9以及CYFRA21-1水平也呈现递增趋势,病程同肿瘤标志物之间有一定的关联性。这在其他研究中有实例,一项针对肺癌患者与良性肺部病变患者的调研对比显示,I+II期肺癌患者的CYPFRA21-1水平平均为 (3.2 ± 0.9) mg/mL,III期肺癌患者平均为 (9.4 ± 1.9) mg/mL,IV期肺癌患者平均为 (9.7 ± 2.1) mg/mL,该学者还就肿瘤标志物与TNM分期的相关性进行了分析,显示标志物水平同TNM分期呈正相关联系,这与本文结果类似^[28,29]。

CEA、CA19-9以及CYFRA21-1三种标志物在结直肠癌诊断中的价值显示,三种标志物单独对结直肠癌诊断的一致

性、灵敏度和特异度均不高,但联合三种标志物对结直肠癌诊断的一致性、灵敏度和特异度均高达95.00%,这提示可以考虑将肿瘤标志物的联合检测作为结直肠癌鉴别诊断方式,这种检测方式相比病理检测更为简单易行,且可重复性强,患者更易接受。这也在其他研究中有所介绍,一项针对135例肺癌患者的研究结果显示,CA50、CEA、CA19-9在肺癌中的检测敏感性分别为52.59%、54.07%和28.89%,但联合3种肿瘤标志物进行检测,诊断的敏感性可达97.04%,这提示联合检测是具有较好的临床应用前景的^[30]。

综上所述,血清CEA、CA19-9以及CYFRA21-1对结直肠癌具有较明确的诊断价值,不同病理分期患者中表达差异明显,可以考虑将联合诊断作为结直肠癌鉴别方式之一,推广于临床中。

参考文献(References)

- [1] Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young [J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2018, 20(4): e15
- [2] Bhalla A, Zulfikar M, Bluth M H. Molecular Diagnostics in Colorectal Carcinoma[J]. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2018, 38(2): 311-342
- [3] Shen MH, Chen LP, Ho TF, et al. Validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-CR29 to assess quality of life in colorectal cancer patients[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1): e353
- [4] Zeng K, Chen X, Xu M, et al. CircHIPK3 promotes colorectal cancer growth and metastasis by sponging miR-7 [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(4): e417
- [5] Xue W, Hongfei Y, Wenjie S, et al. The long non-coding RNA CYTOR drives colorectal cancer progression by interacting with NCL and Sam68[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): e110
- [6] Kai Y, Fan Z, Peng H, et al. Metabolomics approach for predicting response to neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer [J]. *Metabolomics*, 2018, 14(9): e110
- [7] Mur P, De Voer RM, Olivera-Salguero, Rubén, et al. Germline mutations in the spindle assembly checkpoint genes BUB1 and BUB3 are infrequent in familial colorectal cancer and polyposis [J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): e23
- [8] Xiu-Xiu H, Xue-Ni X, Bang-Shun H, et al. microRNA-485-5p Functions as a Tumor Suppressor in Colorectal Cancer Cells by Targeting CD147[J]. *J Cancer*, 2018, 9(15): 2603-2611
- [9] Dahhan SAA, Lami FHA. Epidemiology of Colorectal Cancer in Iraq, 2002-2014[J]. *Gulf J Oncology*, 2018, 1(26): 23-26
- [10] Ainara C, García-Suárez Olivia, Fernández-Vega Iván, et al. Heparan sulfate proteoglycans undergo differential expression alterations in left sided colorectal cancer, depending on their metastatic character [J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1): e687
- [11] Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer [J]. *International J Cancer*, 2018, 142(9): e1748
- [12] Gu MJ, Huang QC, Bao CZ, et al. Attributable causes of colorectal cancer in China[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): e38
- [13] Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer[J]. *Cancer Discovery*, 2018, 8(4): CD-17-1226
- [14] Zhang X, Hu F, Li G, et al. Human colorectal cancer-derived mes-

- enchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(2): e25
- [15] Jessica Chubak, Denise M Boudreau, Stephen J Rulyak, et al. Colorectal cancer risk in relation to antidepressant medication use [J]. *J China University Geosciences*, 2018, 128(1): 227-232
- [16] Weijian L, Xiongjian W, Qiliang D, et al. MiR-218 regulates epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in colorectal cancer via targeting CTGF[J]. *Cancer Cell International*, 2018, 18(1): e83
- [17] Roper J, Tammela T, Akkad A, et al. Colonoscopy-based colorectal cancer modeling in mice with CRISPR-Cas9 genome editing and organoid transplantation[J]. *Nature Protocols*, 2018, 13(2): 217-234
- [18] Zhang J, Zhou W, Liu Y, et al. Oncogenic role of microRNA-532-5p in human colorectal cancer via targeting of the 5'UTR of RUNX3[J]. *Oncology letters*, 2018, 15(5): e7215
- [19] Xiong WC, Han N, Wu N, et al. Interplay between long noncoding RNA ZEB1-AS1 and miR-101/ZEB1 axis regulates proliferation and migration of colorectal cancer cells [J]. *American J Translational Research*, 2018, 10(2): 605-617
- [20] Cotte AK, Aires V, Fredon M, et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2-mediated lipid droplet production supports colorectal cancer chemoresistance[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): e322
- [21] 许昕, 常金, 张国庆, 等. Kaplan-Meier 生存曲线分析 CEA、CA19-9 在结直肠癌中的临床价值 [J]. *泰山医学院学报*, 2017, 38(8): 865-867
- [22] 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
- [23] 张成熙, 李启刚. 围术期 CEA 及 CA19-9 检测水平对结直肠癌术前分期及术后预后的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(24): 3698-3701, 3706
- [24] Liu Y, Chen X, Cheng R, et al. The Jun/miR-22/HuR regulatory axis contributes to tumorigenesis in colorectal cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): e11
- [25] Qiang W, Yan-Long S, Kai Z, et al. PIK3CA mutations confer resistance to first-line chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(7): e739
- [26] Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival[J]. *Bmc Cancer*, 2018, 18(1): e78
- [27] L Aymeric, F Donnadieu, C Mulet, et al. Colorectal cancer specific conditions promote *Streptococcus gallolyticus* gut colonization [J]. *Proceedings National Academy Sciences United States America*, 2018, 115(2): E283
- [28] Péterfia Bálint. Correction: Construction of a multiplex mutation hot spot PCR panel: the first step towards colorectal cancer genotyping on the GS Junior platform[J]. *J Cancer*, 2018, 9(15): 2743-2743
- [29] Kentaro Y, Hiroya T, Takayuki Y, et al. Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, Third Edition [J]. *Cancer Science*, 2018, 109 (6): 2074-2079
- [30] 马运宾, 刘骞. 术前血清 CEA、CA19-9、CA50 联合检测在结直肠癌肝转移预测中的应用[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2018, 7(5): 453-457

(上接第 741 页)

- [18] Wu S, Ding Y, Wu F, et al. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(1): 56-69
- [19] 李志君, 孙擎, 李环, 等. 血清总胆固醇水平和抑郁症患者自杀行为相关性 meta 分析[J]. *吉林化工学院学报*, 2017, 34(12): 27-34
- [20] Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression[J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1): 28
- [21] Rubin R. Exploring the Relationship Between Depression and Dementia[J]. *JAMA*, 2018, 320(10): 961-962
- [22] Kim EJ, Hong J, Hwang JW. The Association between Depressive Mood and Cholesterol Levels in Korean Adolescents [J]. *Psychiatry Investig*, 2019, 16(10): 737-744
- [23] Gałęcki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression[J]. *Psychiatr Pol*, 2018, 52(3): 437-447
- [24] Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammation markers in different states of bipolar disorder [J]. *Nord J Psychiatry*, 2019, 73(6): 372-379
- [25] Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12050
- [26] Meng L, Bai X, Zheng Y, et al. Altered expression of norepinephrine transporter participate in hypertension and depression through regulated TNF- α and IL-6[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(2): 181-189
- [27] Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels[J]. *Psychol Med*, 2019, 49(12): 1958-1970
- [28] 李永超, 彭亮, 王高华, 等. 炎症因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2015, 42(6): 6-9
- [29] Kowalczyk M, Szemraj J, Bliźniewska K, et al. An immune gate of depression- Early neuroimmune development in the formation of the underlying depressive disorder [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71 (6): 1299-1307
- [30] Fan N, Luo Y, Ou Y, et al. Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2017, 32(4): 10