

引用本文: 乔超锋, 靳磊, 宁涛, 等. 血清中丝氨酸肽酶抑制剂 Kazal 4 型联合癌胚抗原、糖类抗原 199 对结直肠癌的诊断价值[J]. 安徽医药, 2023, 27(3): 550-554. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.028.

◇ 临床医学 ◇



血清中丝氨酸肽酶抑制剂 Kazal 4 型联合癌胚抗原、糖类抗原 199 对结直肠癌的诊断价值

乔超锋, 靳磊, 宁涛, 刘禹辰, 杜信冈

作者单位: 焦作市第二人民医院(河南理工大学第一附属医院)普外科, 河南 焦作 454002

基金项目: 2018 年度河南理工大学青年基金资助项目(Q2018-6)

摘要: **目的** 检测外周血中丝氨酸肽酶抑制剂 Kazal 4 型(SPINK4)的水平,及联合癌胚抗原、糖类抗原 199(CA199)对结直肠癌的诊断价值。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2021 年 7 月在焦作市第二人民医院就诊的结直肠癌病人 85 例,及同时期来院体检的健康志愿者 45 例。酶联免疫吸附测定(ELISA)检测病人外周血中 SPINK4、癌胚抗原和糖类抗原 199(CA199)的水平,比较 SPINK4、癌胚抗原和 CA199 的表达水平与结直肠癌临床病理特征的相关性,受试者操作特征曲线(ROC 曲线)评估 SPINK4、癌胚抗原和 CA199 单独及联合检测诊断结直肠癌的临床价值。**结果** 结直肠癌组外周血中 SPINK4(15.84 ± 2.10) $\mu\text{g/L}$ 、癌胚抗原(24.62 ± 4.81) $\mu\text{g/L}$ 和 CA199(58.10 ± 6.62)U/mL 的水平均高于健康对照组(2.85 ± 0.54) $\mu\text{g/L}$ 、(1.02 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$ 和 (18.36 ± 4.08)U/mL,结直肠癌术后外周血中 SPINK4 的水平为 10.25 ± 1.84 ,与术前相比显著降低,组间比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。SPINK4 表达水平与病人年龄、肿瘤长径、分化程度、TNM 分期、脉管浸润和淋巴结转移有关,癌胚抗原表达水平与病人分化程度和 TNM 分期有关,CA199 表达水平与病人分化程度、TNM 分期、脉管浸润和淋巴结转移有关。SPINK4+癌胚抗原+CA199 联合检测诊断结直肠癌的曲线下面积 0.943 和准确度 89.2% 均高于 SPINK4(0.764、70.0%)、癌胚抗原(0.644、77.4%)、CA199(0.674、63.1%)的单独检测。**结论** SPINK4 和癌胚抗原在结直肠癌病人外周血中表达水平增加,与 CA199 联合检测可提高诊断结直肠癌的准确度,具有一定的临床应用价值。

关键词: 结直肠肿瘤; 丝氨酸蛋白酶抑制剂; 丝氨酸肽酶抑制剂 Kazal 4 型; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 癌症早期检测

Diagnostic value of serum serine peptidase inhibitor Kazal-type 4 combined with carcinoembryonic antigen and CA199 for colorectal cancer

QIAO Chaofeng, JIN Lei, NING Tao, LIU Yuchen, DU Xingang

Author Affiliation: Department of General Surgery, Second People's Hospital of Jiaozuo City (The First Affiliated Hospital of Henan University of Technology), Jiaozuo, Henan 454002, China

Abstract: **Objective** To detect the level of serine peptidase inhibitor Kazal 4 (SPINK4) in peripheral blood and the diagnostic value of combined carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 199 (CA199) for colorectal cancer. **Methods** Eighty-five colorectal cancer (CRC) patients who were treated in the Second People's Hospital of Jiaozuo City from January 2020 to July 2021 and 45 healthy volunteers who came to the hospital for physical examination during the same period were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detected the levels of SPINK4, CA199 in the peripheral blood of patients, and the correlation between the expression levels of SPINK4, carcinoembryonic antigen and CA199 and the clinicopathological characteristics of CRC was compared. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) evaluated the clinical value of SPINK4, carcinoembryonic antigen and CA199 alone or combination in the diagnosis of CRC. **Results** The levels of SPINK4 (15.84 ± 2.10) $\mu\text{g/L}$, carcinoembryonic antigen (24.62 ± 4.81) $\mu\text{g/L}$ and CA199 (58.10 ± 6.62) U/mL in the peripheral blood of the CRC group were higher than those of the healthy control group (2.85 ± 0.54) $\mu\text{g/L}$, (1.02 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$ and (18.36 ± 4.08) U/mL, the level of SPINK4 in peripheral blood after CRC was 10.25 ± 1.84 , which was significantly lower than that before surgery, and there were statistical differences between groups ($P < 0.05$). The expression level of SPINK4 was related to the patient's age, tumor diameter, degree of differentiation, TNM stage, vascular invasion and lymph node metastasis. The expression level of carcinoembryonic antigen was related to the degree of differentiation of patients and TNM stage. The expression level of CA199 was related to the degree of differentiation, TNM stage, vascular infiltration and lymph node metastasis. The area under the curve of the combined detection of SPINK4+carcinoembryonic antigen+CA199 was 0.943 and the accuracy was 89.2% for the diagnosis of CRC, which were higher than those of SPINK4 (0.764, 70.0%), carcinoembryonic antigen (0.644, 77.4%), and CA199 (0.674, 63.1%) alone. **Conclusion** The expression level of SPINK4 and carcinoembryonic antigen in the peripheral blood of patients

with CRC are increased, combine detection with CA199 can improve the accuracy of diagnosing CRC and has certain clinical application value.

Key words: Colorectal neoplasms; Serine proteinase inhibitors; Serine peptidase inhibitor Kazal-type 4; Carcinoembryonic antigen; Carbohydrate antigen 199; Early detection of cancer

2018年全球结直肠癌新发病例约180万例,在全球恶性肿瘤中位居第3位,死亡病例约88.1万例,位居第2位^[1]。2015年我国结直肠癌统计分析显示,在全国恶性肿瘤中发病率和病死率分别位居第3位和第5位^[2]。结直肠癌大多遵循“腺瘤-癌”的序列,发展过程约5~10年,因此及早发现癌前病变并行有效的干预措施可在一定程度上阻止结直肠癌的发生。研究显示结直肠癌筛查、早诊断和早治疗可有效降低结直肠癌的病死率^[3-5]。结肠镜是临床上常用于结直肠癌查的方法,但具有侵入性。在肿瘤发展的过程中,许多与肿瘤相关的分子进入血液,血液标志物的检测方便快捷,可提高人群的筛查率。目前已应用于癌症的常规检测的肿瘤标志物包括癌胚抗原和糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199),但特异性较低,多个指标联合检测是提高诊断率的方法之一^[6]。血清丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 4型(serine protease inhibitor Kazal-type 4, SPINK4),也称为PEC60或HEL136,最初是从猪肠道中分离出来的,在猪十二指肠中表达水平较高,并且在大多数上皮杯状细胞的细胞质中高表达^[7]。Chen等^[8]研究显示,结直肠癌组织中SPINK4的高表达与晚期病人的临床病理特征相关,对预后不良具有一定预测价值。而结直肠癌病人血清中SPINK4的表达情况仍不清楚,因此本研究通过收集结直肠癌病人和健康受试者,检测结直肠癌病人外周血中SPINK4的表达情况,进一步联合肿瘤标志物癌胚抗原和CA199,分析诊断结直肠癌的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年1月至2021年7月在焦作市第二人民医院就诊的结直肠癌病人85例,男性51例,女性34例,年龄(53.6±6.2)岁,范围为42~68岁。纳入标准:①术后病理确诊为结直肠癌;②首次确诊;③未接受任何放化疗治疗;④年龄18~80岁。排除标准:①合并其他系统肿瘤;②合并肝肾功能障碍;③已发生血型转移,存在肝脏、肺上、骨、乳腺或脑转移的病人;④资料不全。选择同时期来院体检的健康志愿者45例,男性32例,女性13例,年龄(54.9±5.3)岁,范围为45~67岁。两组病人性别、年龄等一般资料比较均差异无统计学意义($\chi^2=1.57, P=0.210; t=2.03, P=0.085$)。研究对象或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛

基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 ELISA检测外周血中SPINK4、癌胚抗原和CA199的水平检测 收集病人清晨空腹外周血5 mL,以3 000 r/min的速度离心10 min,收集上清,放置-20 °C冰箱中待用。按照酶联免疫吸附试验步骤检测SPINK4、癌胚抗原和CA199的水平。SPINK4、癌胚抗原和CA199 ELISA检测试剂盒购于上海抚生生物有限公司。

1.2.2 观察指标 比较结直肠癌组和健康对照组外周血中SPINK4、癌胚抗原和CA199的表达水平,分析结直肠癌病人中SPINK4、癌胚抗原和CA199的表达水平与临床病理特征的关系,临床病理特征包括年龄、性别、肿瘤长径、肿瘤位置、分化程度、TNM分期、脉管浸润、淋巴结转移和神经浸润。

1.3 统计学方法 采用SPSS21.0软件。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,多组间两两比较调整检验水准为 α' ;受试者操作特征曲线(ROC曲线)评估SPINK4、癌胚抗原和CA199单独及联合检测诊断结直肠癌的临床价值,组间AUC比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人外周血中SPINK4、癌胚抗原和CA199的水平 结直肠癌组外周血中SPINK4、癌胚抗原和CA199的水平高于健康对照组($P < 0.05$),见表1。另检测到结直肠癌术后外周血中SPINK4的水平为 10.25 ± 1.84 ,与术前相比显著降低($t=3.85, P=0.010$)。

2.2 ROC曲线分析SPINK4、癌胚抗原和CA199单独诊断结直肠癌的截断值 经ROC曲线分析显示SPINK4、癌胚抗原和CA199单独诊断结直肠癌的

表1 两组外周血中SPINK4、癌胚抗原和CA199的水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SPINK4/ ($\mu\text{g/L}$)	癌胚抗原/ ($\mu\text{g/L}$)	CA199/ (U/mL)
健康对照组	45	2.85±0.54	1.02±0.08	18.36±4.08
结直肠癌组	85	15.84±2.10	24.62±4.81	58.10±6.62
t 值		8.20	12.52	16.25
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:SPINK4为血清丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 4型,CA199为糖类抗原199。

截断值分别为9.21 μg/L、16.35 μg/L和42.71 U/L, 见图1。根据截断值将结肠直肠癌病人分为SPINK4高水平组、SPINK4低水平组, 癌胚抗原高水平组、癌胚抗原低水平组, CA199高水平组、CA199低水平组。

2.3 SPINK4、癌胚抗原和CA199与结肠直肠癌临床病理特征的相关性分析 SPINK4低水平组与高水平组间年龄、肿瘤长径、分化程度、TNM分期、脉管浸润和淋巴结转移比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。癌胚抗原低水平与高水平组间分化程度和TNM分期比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。CA199低水平组与高水平组间分化程度、TNM分期、脉管浸润和淋巴结转移比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.4 SPINK4、癌胚抗原和CA199单独及联合诊断结肠直肠癌的临床价值 SPINK4、癌胚抗原和CA199

单独诊断结肠直肠癌的AUC相比差异无统计学意义($Z=2.15, P=0.102$), SPINK4+癌胚抗原+CA199诊断结肠直肠癌的AUC高于SPINK4、癌胚抗原和CA199组($Z=4.20、4.50、6.30, P=0.014、0.010、0.006$), 见表3。

2.5 SPINK4、癌胚抗原和CA199单独及联合诊断结肠直肠癌的阳性预测值、阴性预测值和准确度的比较 SPINK4+癌胚抗原+CA199组诊断结肠直肠癌的准确度和阳性预测值高于SPINK4组、癌胚抗原组和CA199组, 阴性预测值高于癌胚抗原组($P < 0.008$), 见表4。

3 讨论

结肠直肠癌是全球癌症相关死亡的主要原因, 在全球癌症相关死亡中排名第四^[9]。结肠直肠癌通常始于非癌性腺瘤, 经过致癌过程的激活和恶变, 最终

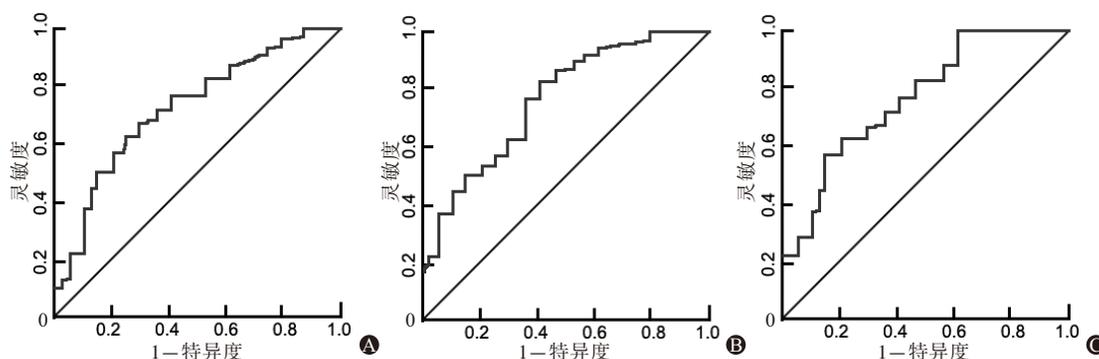


图1 ROC曲线分析血清丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 4型(SPINK4)、癌胚抗原和糖类抗原199(CA199)单独诊断结肠直肠癌的截断值:A为SPINK4; B为癌胚抗原; C为CA199

表3 SPINK4、癌胚抗原和CA199单独及联合诊断结肠直肠癌的临床价值

指标	灵敏度/(n/N)	特异度/(n/N)	AUC 95%CI
SPINK4	74.1(63/85)	62.2(28/45)	0.764(0.642, 0.815)
癌胚抗原	65.9(56/85)	48.9(22/45)	0.644(0.514, 0.765)
CA199	69.4(59/85)	51.1(23/45)	0.674(0.531, 0.751)
SPINK4+癌胚抗原	87.1(74/85)	71.1(32/45)	0.841(0.768, 0.910)
SPINK4+CA199	88.2(74/85)	66.7(30/45)	0.862(0.774, 0.921)
SPINK4+癌胚抗原+CA199	91.8(78/85)	84.4(38/45)	0.943(0.893, 0.970)

注:SPINK4为血清丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 4型, CA199为糖类抗原199, AUC为曲线下面积。

表4 SPINK4、癌胚抗原和CA199单独及联合诊断结肠直肠癌的阳性预测值、阴性预测值和准确度的比较/(n/N)

指标	准确度	阳性预测值	阴性预测值
SPINK4	70.0(91/130)	68.5(63/92)	73.7(28/38)
癌胚抗原	77.4(78/130)	58.9(56/95)	62.9(22/35)
CA199	63.1(82/130)	61.5(59/96)	67.6(23/34)
SPINK4+癌胚抗原	81.5(106/130)	78.7(74/94)	88.9(32/36)
SPINK4+CA199	80.0(104/130)	77.9(74/95)	85.7(30/35)
SPINK4+癌胚抗原+CA199	89.2(116/130) ^{①②③}	87.6(78/89) ^{①②③}	92.7(38/41) ^②
χ^2 值	44.30	28.44	16.48
P值	<0.001	<0.001	0.006

注:SPINK4为血清丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 4型, CA199为糖类抗原199。

①与SPINK4组相比, $P < 0.008$ 。②与癌胚抗原组相比, $P < 0.008$ 。③与CA199组相比, $P < 0.008$ 。

表2 SPINK4、癌胚抗原和CA199与结直肠癌临床病理特征的相关性分析/例(%)

病理特征	例数	SPINK4		$\chi^2(P)$ 值	癌胚抗原		$\chi^2(P)$ 值	CA199		$\chi^2(P)$ 值
		低水平 (n=40)	高水平 (n=45)		低水平 (n=41)	高水平 (n=44)		低水平 (n=45)	高水平 (n=40)	
年龄				7.68			0.27			2.53
<60岁	46	28(70.0)	18(40.0)	(0.006)	21(51.2)	25(56.8)	(0.605)	28(62.2)	18(45.0)	(0.112)
≥60岁	38	12(30.0)	27(60.0)		20(48.8)	19(43.2)		17(37.8)	22(55.0)	
性别				0.20			2.54			0.20
男	51	25(62.5)	26(57.8)	(0.657)	21(51.2)	30(68.2)	(0.111)	26(57.8)	25(62.5)	(0.657)
女	33	15(37.5)	19(42.2)		20(48.8)	14(31.8)		19(42.2)	15(37.5)	
肿瘤长径				13.59			2.55			4.04
<5 cm	48	31(77.5)	17(37.8)	(<0.001)	20(48.8)	29(65.9)	(0.110)	30(66.7)	18(45.0)	(0.573)
≥5 cm	36	9(22.5)	28(62.2)		21(51.2)	15(34.1)		15(33.3)	22(55.0)	
肿瘤部位				0.21			1.73			4.92
左半结肠	27	13(32.5)	14(31.1)	(0.898)	15(36.6)	12(27.3)	(0.421)	17(37.8)	10(25.0)	(0.085)
右半结肠	24	12(30.0)	12(26.7)		9(22.0)	15(34.1)		15(33.3)	9(22.5)	
直肠	33	15(37.5)	19(42.2)		17(41.4)	17(38.6)		13(28.9)	21(52.5)	
分化程度				8.32			10.12			7.58
低分化	26	8(20.0)	19(42.2)	(0.016)	6(14.6)	20(45.5)	(0.006)	8(17.8)	18(45.0)	(0.023)
中分化	37	17(42.5)	20(44.4)		24(58.5)	14(31.8)		24(53.3)	13(32.5)	
高分化	21	15(37.5)	6(13.3)		11(26.9)	10(22.7)		13(28.9)	9(22.5)	
TNM分期				23.91			13.22			7.68
I	16	12(30.0)	5(11.1)	(<0.001)	10(24.4)	6(13.6)	(0.001)	11(24.4)	5(12.5)	(0.022)
II	23	18(45.0)	5(11.1)		17(41.5)	6(13.6)		16(35.6)	7(17.5)	
III	45	10(25.0)	35(77.8)		14(34.1)	32(72.7)		18(40.0)	28(70.0)	
脉管浸润				11.27			3.05			5.95
是	32	8(20.0)	25(55.6)	(0.001)	12(29.3)	21(47.7)	(0.081)	12(26.7)	21(52.5)	(0.015)
否	52	32(80.0)	20(44.4)		29(70.7)	23(52.3)		33(73.3)	19(47.5)	
淋巴结转移				14.51			0.60			9.89
是	41	11(27.5)	31(68.9)	(<0.001)	18(43.9)	23(52.3)	(0.440)	15(33.3)	27(67.5)	(0.002)
否	43	29(72.5)	14(31.1)		23(56.1)	21(47.7)		30(66.7)	13(32.5)	
神经浸润				0.03			1.37			0.76
是	9	4(10.0)	5(11.1)	(0.868)	6(14.6)	3(6.8)	(0.242)	6(13.3)	3(7.5)	(0.383)
否	75	36(90.0)	40(88.9)		35(85.4)	41(93.2)		39(86.7)	37(92.5)	

注:SPINK4为血清丝氨酸蛋白酶抑制剂Kazal 4型,CA199为糖类抗原199。

发展成为肿瘤,此过程取决于饮食、环境、遗传变异和其他有害因素的影响^[10]。据估计50%~70%的结直肠癌病人诊断时已经发生远处转移,严重影响病人的总生存期^[11]。因此,识别特定的生物标志物对于更好地了解结直肠癌的发生和预后势在必行。癌胚抗原是诊断结直肠癌中最常用的血液生物标志物,然而敏感性和特异性较低^[12]。血清癌胚抗原水平增加并不是结直肠癌的特定指标,其他疾病如胰腺癌,也可能伴有血清癌胚抗原水平的增加^[13]。血清CA199水平升高,往往预示着疾病由良性发展为恶性,现常用于胰腺癌和结直肠癌的治疗监测,亦缺乏诊断结直肠癌的特异性^[14]。

SPINK基因位于染色体9p13.3上,为影响乳糜泻功能的候选基因。在荷兰的一项研究中显示,SPINK4在乳糜泻病人中表达增加,且在未经治疗的

病人中检测到差异基因的表达^[15]。在之前的报告中发现活动性乳糜泻的肠上皮细胞中SPINK4显著上调,有可能是通过干扰素 γ 进行调节的^[16]。SPINK4与炎症性肠病具有一定相关性,Brenna等^[17]研究发现与正常大鼠相比,炎症性肠病大鼠模型结肠黏膜中的SPINK4的表达显著增强。此外,SPINK4还被确定为溃疡性结肠炎和巴雷特食管的风险位点^[18-19]。以上研究均表明SPINK4与胃肠道疾病密切相关,但其在结直肠癌中的作用目前研究还较为少见。

在本研究中,首先检测到结直肠癌病人外周血中SPINK4的水平高于健康对照组,且结直肠癌术后病人外周血中SPINK4的水平显著降低,提示SPINK4在结直肠癌中具有一定的特异性。进一步分析与临床病理资料的关系显示,SPINK4高水平组

病人的年龄较大、肿瘤长径大、分化程度低、TNM分期高、脉管浸润和淋巴结转移的病人比例高,提示外周血中SPINK4的表达水平增加可能促进结直肠癌的发生及进展。Chen等^[8]研究显示,在结直肠癌组织中SPINK4的表达水平增加,与晚期病人的临床病理特征和较差的治疗反应相关,进一步证实SPINK4水平增加参与结直肠癌的进展。在SPINK4联合癌胚抗原和CA199诊断结直肠癌时的曲线下面积明显增加,且准确度和阳性预测值高于三个指标单独检测,提示SPINK4、癌胚抗原和CA199联合诊断结直肠癌具有较高的临床价值。

本研究虽然表明血清SPINK4水平升高与结直肠癌有密切关系,联合癌胚抗原和CA199对结直肠癌具有较高的诊断价值,但仍具有一定的局限性。首先,本研究的样本量较小,未分析SPINK4与包括吸烟、大量饮酒和生活方式在内的对结直肠癌发病有影响的因素,这可能对结果的可靠性有影响。本研究主要检测结直肠癌外周血中SPINK4的水平,未对结直肠癌组织中SPINK4的表达进行检测,因此SPINK4在结直肠癌诊断中的临床价值仍须进一步研究。

综上所述,SPINK4在结直肠癌外周血中的表达水平增加,与结直肠癌的不良临床病理特征相关,联合癌胚抗原和CA199可提高诊断结直肠癌的临床价值。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4):241-245.
- [3] BUMETT-HARTMAN AN, LEE JK, DEMB J, et al. An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4):1041-1049.
- [4] ISSA IA, NOUREDDINE M. Colorectal cancer screening: an updated review of the available options [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(28):5086-5096.
- [5] MAIDA M, MACALUSO FS, IANIRO G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(12):1131-1146.
- [6] WANG HY, HSIEH CH, WEN CN, et al. Cancers screening in an asymptomatic population by using multiple tumour markers [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(6):e0158285. DOI: 10.1371/journal.pone.0158285.
- [7] METSIS M, CINTRA A, SOLFRINI V, et al. Molecular cloning of PEC-60 and expression of its mRNA and peptide in the gastrointestinal tract and immune system [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(28):19829-19832.
- [8] CHEN TJ, TIAN YF, CHOU CL, et al. High SPINK4 expression predicts poor outcomes among rectal cancer patients receiving CCRT [J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(4):2373-2384.
- [9] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33.
- [10] BUTTERWORTH AS, HIGGINS JP, PHAROAH P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(2):216-227.
- [11] BRENNER H, KLOOR M, POX CP. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2014, 383(9927):1490-1502.
- [12] FAKIH MG, PADMANABHAN A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2006, 20(6):579-87.
- [13] VAN MANEN L, GROEN JV, PUTTER H, et al. Elevated CEA and CA19-9 serum levels independently predict advanced pancreatic cancer at diagnosis [J]. *Biomarkers*, 2020, 25(2):186-193.
- [14] LU Y, YU H, QIN S, et al. Single and combined use of preoperative inflammatory biomarkers and CA199 in diagnosing pancreatic cancer [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(11):10.
- [15] WAPENAAR MC, MONSUUR AJ, POELL J, et al. The SPINK gene family and celiac disease susceptibility [J]. *Immunogenetics*, 2007, 59(5):349-357.
- [16] PIETZ G, DE R, HEDBERG M, et al. Immunopathology of childhood celiac disease-key role of intestinal epithelial cells [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(9):e0185025. DOI: 10.1371/journal.pone.0185025.
- [17] BRENNA O, FURNES MW, DROZDOV I, et al. Relevance of TNBS-Colitis in rats: a methodological study with endoscopic, historical and transcriptomic characterization and correlation to IBD [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54543. DOI: 10.1371/journal.pone.0054543.
- [18] HÄSLER R, FENG Z, BÄCKDAHL L, et al. A functional methylation map of ulcerative colitis [J]. *Genome Res*, 2012, 22(11):2130-2137.
- [19] OWEN RP, WHITE MJ, SEVERSON DT, et al. Single cell RNA-seq reveals profound transcriptional similarity between Barrett's oesophagus and oesophageal submucosal glands [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4261.

(收稿日期:2021-11-08,修回日期:2021-12-22)