

高通量测序技术检测孕早期自然流产绒毛样本染色体异常发生的 Meta 分析

辛淑文, 杨少哲, 胥博, 滕少侠, 李荣香, 付秀虹 (漯河市中心医院生殖医学与遗传中心, 河南漯河 462000)

摘要:目的 通过单组率的 Meta 分析, 探索早期流产绒毛样本染色体异常发生情况。方法 以自然流产、高通量测序技术等为检索词在 CNKI, Pubmed 等相关中英文数据库等进行检索, 筛选纳入高通量测序技术检测孕早期自然流产绒毛样本染色体异常发生情况的文献, 采用 Revman 4.3 软件进行荟萃分析。结果 该研究共纳入 12 篇文献, 723 例样本。Meta 分析结果显示: 在 723 例孕早期流产绒毛样本中, 染色体异常共计 477 例, 总体异常率为 68% (0.58~0.76), 染色体数目异常率为 50% (0.43~0.57), 染色体微缺失/微重复异常率为 16% (0.09~0.24)。结论 高通量测序可以作为检测孕早期绒毛样本染色体异常的重要手段, 染色体异常是孕早期自然流产的重要原因。

关键词: 高通量测序; 自然流产; 染色体; Meta 分析

中图分类号: R714.21; R446.7 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 01-038-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.010

Incidence of the Chromosomal Abnormality of the Early Abortion Villi Samples by the Next Generation Sequence: A Meta-Analysis

XIN Shu-wen, YANG Shao-zhe, XU Bo, TENG Shao-xia, LI Rong-xiang, FU Xiu-hong

(Center for Reproductive Medicine and Genetics of Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China)

Abstract: Objective To explore the incidence of the chromosomal abnormality of the early abortion villi samples using the next generation sequence with a Meta-analysis. **Methods** The CNKI, Pubmed and other related Chinese and English database were retrieved to screen the literature that included the incidence of the chromosomal abnormality of the early abortion villi samples using the high throughput sequencing. Revman 4.3 software was used for meta-analysis. **Results** A total of 12 articles were included in the analysis, which includes 723 early abortion villi samples. Meta-analysis showed that there were 477 samples of chromosomal abnormality in 723 early abortion villi samples, the overall abnormal rate was 68% (0.58~0.76), the incidence rates of chromosomal abnormal number were 50% (0.43~0.57), and the incidence rates of chromosomal segmental deletion or duplication was 16% (0.09~0.24). **Conclusion** The next generation sequence technology can be used as the key means to detect the abnormality chromosomal in these early abortion villi samples. The abnormality of chromosomal is an important cause of spontaneous abortion in early pregnancy.

Keywords: next generation sequence; spontaneous abortion; chromosome; meta-analysis

自然流产 (spontaneous abortion, SA) 指非自然状态下发生的流产, 是妇产科的一种常见病, 近年来的调查发现其发生率约占临床妊娠的 15%~20%。SA 的病因有以下几个方面: 遗传因素、子宫解剖异常、免疫因素、内分泌因素、感染因素等。其中染色体异常占 50~60%, 为主要因素^[1]。近年来, 研究胚胎染色体的技术日新月异。该类技术中, 最先被应用的是染色体核型分析技术, 后来因绒毛样本易被污染和培养周期长等缺点, 而被荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 补充和完善。而到目前为止, 应用广泛的基因芯

片技术、高通量测序 (Next Generation Sequence, NGS) 技术等。其中, NGS 技术因其通量高、价格低廉等优势, 在各个医院被广泛应用。但是, 由于医院的研究人群分散、地域差异及各研究平台不同等原因, 造成孕早期 SA 染色体异常率有差异。因此, 本研究主要通过对 2014 年 1 月~2017 年 12 月发表的共 12 篇文献进行荟萃分析, 进而对 NGS 技术检测孕早期自然流产绒毛样本的染色体拷贝数变异情况进行一次宏观评价为临床提供更全面的指导建议。

1 材料与方法

1.1 资料来源

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20191418); 漯河医学高等专科学校 2020 年度创新创业发展能力提升工程科研类项目 (2020-LYZKYYB021)。

作者简介: 辛淑文 (1990-), 女, 硕士, 主管技师, 从事产前筛查与产前诊断工作, E-mail: 819129534@qq.com。

通讯作者: 付秀虹 (1967-), 女, 本科, 主任医师, E-mail: fxh0430@sina.com。

1.1.1 纳入标准: ①研究对象: 所纳入的样本为早期流产绒毛样本(孕周 <16 周); ②研究采用高通量测序方法对流产绒毛样本染色体拷贝数变异情况进行检测; ③自然流产诊断明确: 停经史, 血液和尿液 HCG 阳性, Torch 检测为阴性, 无有害物质接触史, 超声提示: 无心管搏动; ④研究限中文或英文。

1.1.2 排除标准: ①孕周 >16 周; ②采用其它检测方法对样本进行染色体拷贝数变异情况检测(如: 基因芯片技术, 染色体核型分析技术等); ③无法获取原始数据文献; ④重复数据发表文献数据小/不全; ⑤数据来源不清晰等。

1.2 方法

1.2.1 检索策略: 根据关键词检索中国知网期刊数据库(CNKI)、万方数据库(WangFang Data)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、Pubmed 数据库、EmBase 数据库等中英文数据库, 检索时限为 2014 年 1 月 1 日 ~ 2017 年 12 月 31 日。

中文检索词包括: 稽留流产、自然流产、胚胎停育、高通量测序技术、染色体拷贝数变异等。英文检索词包括: missed abortion, spontaneous miscarriage, pregnancy loss, high throughput genetic technology, chromosomal copy number variant 等, 以及这些词的自由组合检索。

1.2.2 文献筛选: 按照上述检索词对文献进行查找, 遵循所设定的纳入与排除标准, 根据题目和摘要对研究进行初筛。全文阅读初筛通过的文章并提取原

始数据。两名研究人员独立筛选然后交叉核对, 如有歧义, 通过共同讨论或请求第三方协商。

提取内容包含文献发表基本信息、研究起止年份、研究地区、主要研究结果等。经两人核对一致后录入。

文献确定后根据卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-ottawa scale, NOS)对文献质量进行评价, NOS 满分为 9 分, 以 ≥ 5 分为高质量研究。

1.3 统计学分析 采用 Revman 4.3 软件进行 Meta 分析。通过 Homogeneity test (Q 检验) 检验进行异质性分析(检验水准 $\alpha=0.05$), 同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若 $P \geq 0.05$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 提示研究结果同质, 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若 $P \leq 0.05$ 且 $I^2 \geq 50\%$, 提示研究结果异质, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。通过 Egger's 检验来评价可能存在的发表偏倚。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 检索结果 首次检索共检出 179 篇相关文献(中文 115 篇, 英文 64 篇)。剔除重复文献 67 篇, 剩余 112 篇。这 112 篇文献通过阅读题目或摘要剔除 90 篇, 剩余 22 篇。通过阅读全文剔除 10 篇(孕周大于 16 周或不予提供的有 6 篇, 无法提取有效数据 2 篇, 综述 1 篇, 2018 年文献 1 篇), 最终得到 12 篇符合标准的文献^[2-13]。纳入文献特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	研究起止年份	地区	总病例数	正常结果	异常结果	异常结果类型		女方年龄(岁)	平均年龄	孕周(周)	质量评价
						数目异常	微结构异常				
刘惠莲 [2014] ^[2]	2012.03~2013.11	深圳	44	16	28	25	3	22~39	31	8~13	高
张冬梅 [2015] ^[3]	-	郑州	54	18	36	36	-	20~38	33.3 ± 1.4	7~14	高
赵佳 [2015] ^[4]	2012.08~2012.12	安徽	20	9	11	10	1	21~41	-	6~12	高
宋巍 [2016] ^[5]	2014.12~2015.02	天津	37	9	28	19	9	22~40	31.9 ± 4.5	7~14	高
侯宗园 [2016] ^[6]	2015.10~2016.09	河北唐山	40	14	26	18	8	24~42	-	7~14	高
张玲 [2016] ^[7]	2014.12~2015.03	厦门	15	6	9	8	1	-	-	5~12	高
张丽 [2017] ^[8]	2016.02~2017.02	北京	78	25	53	51	2	23~40	-	8~16	高
李婵 [2017] ^[9]	2015.01~2016.02	宁夏	83	5	78	44	34	25~45	-	6~12	高
戚桂杰 [2017] ^[10]	2015.06~2015.12	河北唐山	101	48	53	36	17	25~41	31.8 ± 4.2	6~13	高
邢长英 [2017] ^[11]	2015.01~2017.01	上海	119*	50	69	36	32	22~42	31 ± 5.5	7~11	高
黄晓庆 [2017] ^[12]	-	山东潍坊	50	9	41	26	15	22~45	-	6~13	高
秦文娜 [2017] ^[13]	2015.08~2016.10	山东青岛	82	36	46	38	8	25~39	31.3 ± 2.7	8~12	高

注: *119 例绒毛样本, 染色体核呈异常 69 例, 其中数目异常 36 例, 结构异常 32 例, 另 1 例兼具染色体结构异常和数目异常未计入。

2.2 Meta 分析结果 所有 12 篇文献共包含自然流产患者 723 例。各文献纳入研究对象差距较大, 最少为 15 例^[7], 最多为 119 例^[11]。在对各文献中

阳性样本数、染色体数目异常、微缺失/微重复的 OR 值进行统计合并, 异质性检验发现上述三组数据中各独立研究之间均存在异质性 ($P < 0.05$),

因此采用随机效应模型进行合并。

2.2.1 染色体总体异常率：见图1。纳入的12篇文献中，总样本例数723例，染色体异常共计477例。不同文献报道的染色体异常率差异较大，最低

52%，最高94%。随机效应模型Meta分析结果显示，孕早期自然流产绒毛样本染色体异常率（95%CI）为68%（0.58~0.76）。

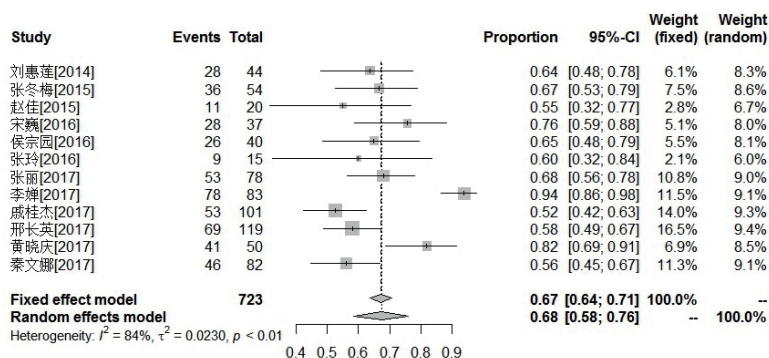


图1 胚胎流产绒毛样本染色体阳性结果在总样本例数的发生率

2.2.2 染色体数目异常率：见图2。纳入的12篇文献中，染色体数目异常共计347例。不同文献报道的染色体数目异常率差异较大，最低30%，最高

67%。随机效应模型Meta分析结果显示，孕早期自然流产绒毛样本染色体数目异常率（95%CI）为50%（0.43~0.57）。

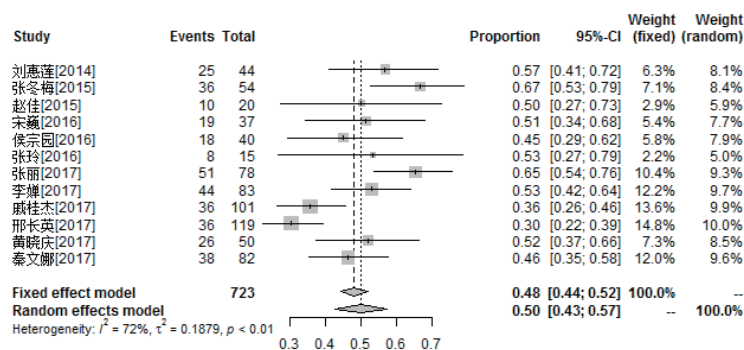


图2 流产绒毛样本染色体数目异常在总样本例数的发生率

2.2.3 染色体微缺失/微重复异常率：见图3。纳入的11篇文献中（其中一篇无微缺失/微重复发生），染色体微缺失/微重复异常共计130例。不同文献报道的染色体数目异常率差异较大，最低3%，最

高41%。随机效应模型Meta分析结果显示，孕早期自然流产绒毛样本染色体微缺失/微重复异常率（95%CI）为16%（0.09~0.24）。

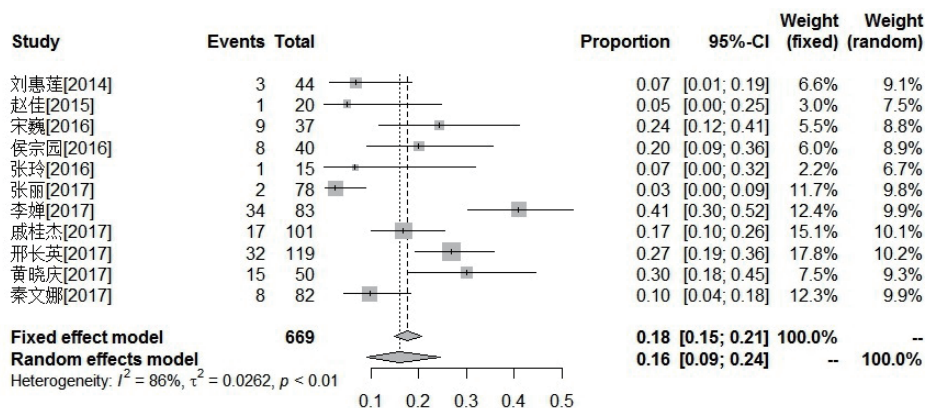
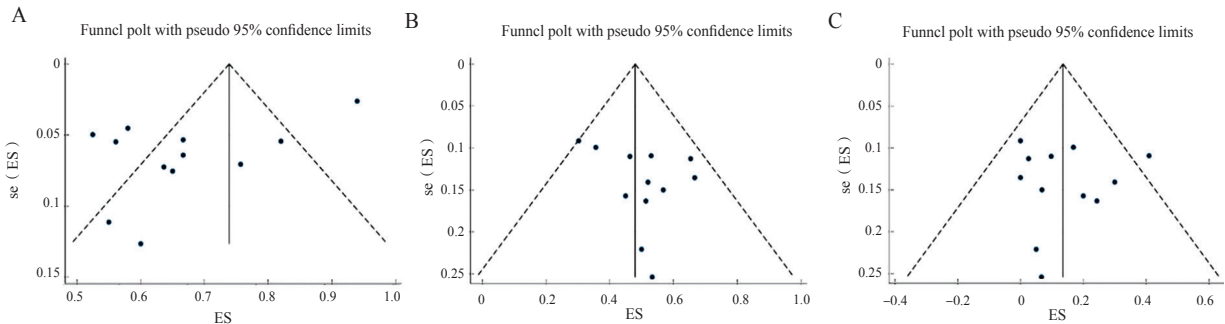


图3 流产绒毛样本染色体微缺失/微重复在总样本例数的发生率

2.3 发表偏倚分析 用 Egger's 检验评价纳入研究的偏倚风险, 其结果见图 4, 均 $P > 0.05$ 。未发现所

有的结局指标存在发表偏倚, 其结果受发表偏倚的影响可能性较小。



A. 流产绒毛样本染色体阳性结果在总样本例数中的发生率; B. 流产绒毛样本染色体数目异常在总样本例数中的发生率; C. 流产绒毛样本染色体微缺失/微重复在总样本例数中的发生率。

图4 漏斗图

3 讨论

近年来, 自然流产发生率约占临床妊娠的15%~20%, 给社会和家庭带来沉重的精神和经济负担。随着遗传学的发展, 自然流产绒毛样本的染色体拷贝数变异检测应用越来越广泛。其中, CHEN 等^[14]发现胚胎染色体数目异常在孕早期自然流产病人中所占比例高达50%, 其中16号染色体数目异常竟占总异常率的30.6%。SAHOO 等人^[15]采用基因芯片技术分析了美国8118个胚胎组织(其中83%为发生自然流产的胚胎), 53.7%的子代表现为染色体异常。染色体异常在早期流产绒毛样本检测占据这么重要的地位, 无疑给自然流产的诊治提供了新思路。

本研究纳入12篇文献, 723例自然流产样本, 发现染色体异常率为68%, 略高于辛淑文等^[16]研究的56.4%。两研究的数目异常率相同, 均为50%。本研究的微缺失/微重复异常率为16%, 同样略高于辛淑文等^[16]研究的13.28%。可能与辛淑文等^[16]的研究中将小于4Mb异常称为微缺失/微重复, 而微缺失/微重复片段大于4Mb的染色体异常定义为染色体结构异常有关。染色体微缺失/微重复同样是患儿多发畸形的主要原因^[17]。本Meta分析纳入的研究覆盖地域较广, 各研究的样本量较小, 高通量测序平台多样等原因也可能是导致结果和单一文献结果有差别的原因。

2005年, 454 Life Sciences公司最先推出了基于焦磷酸测序法的超高通量基因组测序系统, 奠定了第二代测序技术的基础。NGS技术较传统Sanger测序法有三大优势^[18]: 第一, 可在数百万个点上同时阅读测序, 因此也称之为大规模平行测序(massively parallel signature sequencing, MPSS); 第二, 具有完美的定量功能; 第三, 成本低廉。基于NGS技术的优势, 遂被逐渐应用于医学领域。近年

来, 逐渐被各大医院用于对遗传性疾病的诊断工作^[17,19]。

所纳入文献染色体异常率存在差异的原因, 主要有以下几个方面: ①人群地域特征; 本研究所纳入人群大多集中在北方地区。可能受南北方地域差异、人们意识及经济发展水平的影响, 导致所纳入人群有差异。因文献数量有限, 未对南方和北方进行亚组分析。希望通过本研究可为今后进一步比较地域差异打下基石。②各研究的测序仪器不同, 本研究所使用的测序仪器主要有Hiseq2000, Nextseq CN500等, 可能在测序深度和结果取舍方面存在差异; ③各研究所纳入的样本例数存在差异; ④取材方面: 绒毛样本取材特殊性, 不同部位取材可能会影响实验结果。

本系统评价采用无对照研究的Meta分析方法^[20], 对NGS技术检测早期流产绒毛染色体异常率进行合并分析, 了解染色体整体异常率, 数目异常率, 微缺失/微重复异常率的发生情况, 为自然流产寻找遗传学因素。本研究发现孕早期自然流产绒毛样本染色体异常率68%, 染色体数目异常率为50%, 染色体微缺失/微重复异常率为16%。合并结果表明高通量测序技术可以作为检测孕早期绒毛样本染色体是否异常的重要手段, 染色体异常是孕早期自然流产的重要原因。

参考文献:

- [1] 乐杰, 谢幸, 丰有吉. 妇产科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005:89-90.
LE Jie, XIE Xing, FENG Youji. Obstetrics and gynecology[M]. 6th Ed. Beijing: People's Medical Publishing, 2005:89-90.
- [2] 刘惠莲, 海峰, 吕发辉, 等. 应用高通量基因测序技术测定稽留流产胚胎染色体异常及临床意义[J]. 吉林医学, 2014, 35(10): 2041-2043.
LIU Huilian, HAI Feng, LÜ Fahui, et al. The applica-

- tion of batch gene sequencing technology on determining missed abortion embryonic chromosomal abnormalities and its clinical significance [J]. Jilin Medical Journal, 2014, 35(10): 2041-2043.
- [3] 张冬梅. 应用高通量基因测序技术研究稽留流产胚胎染色体异常的临床实用价值 [J]. 中国医学工程, 2015, 23(3): 108-109.
- LIU Dongmei. The application of high tonification gene sequencing technology in the study of chromosomal abnormalities in aborted embryos is of clinical practical value [J]. China Medical Engineering, 2015, 23(3): 108-109.
- [4] 赵佳, 毕川, 高雅, 等. NGS 技术检测自然流产胚胎或绒毛染色体非整倍体及拷贝数变异的研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(2): 12-15.
- ZHAO Jia, BI Chuang, GAO Ya, et al. Detection of chromosome aneuploidy and copy number variation in abortion fetus or chorionic villi using NGS technology [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2015, 23(2): 12-15.
- [5] 宋巍, 杨华, 梁致怡. 高通量测序技术用于稽留流产绒毛染色体检测 37 例分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(2): 123-125.
- SONG Wei, YANG Hua, LIANG Zhiyi. High-throughput sequencing was used for the detection of missed villi chromosome in 37 cases [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2016, 24(2): 123-125.
- [6] 侯宗园, 易建平, 韩宝生, 等. 高通量基因测序技术检测 40 例早期自然流产组织的染色体异常分析 [J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2016, 16(91): 66-67.
- HOU Zongyuan, YI Jianping, HAN Baosheng, et al. High throughput gene sequencing was used to detect chromosomal abnormalities in 40 cases of early spontaneous abortion [J]. World Latest Medicine Information, 2016, 16(91): 66-67.
- [7] 张玲, 邸玥莹, 梅俊, 等. 基因测序技术在早期自然流产病因诊断中的应用研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24 (1): 12-13.
- ZHANG Ling, DI Yueying, MEI Jun, et al. Study on the application of gene sequencing technology in the early etiological diagnosis of spontaneous abortion [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2016, 24(1): 12-13.
- [8] 张丽, 谢岚, 谢红敏. 基于高通量测序技术的 78 例稽留流产绒毛染色体分析 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(12): 1467-1468.
- ZHANG Li, XIE Lan, XIE Hongmin. Chromosome analysis of 78 cases of aborted villi based on high throughput sequencing [J]. Shanxi Medical Journal, 2017, 46(12): 1467-1468.
- [9] 李婵. NGS 技术检测稽留流产绒毛染色体非整倍体及拷贝数变异的研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017.
- LI Chan. Detection of chromosome aneuploidy and copy number variations in missed abortion chorionic villi using NGS technology [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2017.
- [10] 戚桂杰. 高通量测序技术在产前诊断中的临床应用 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- QI Guijie. Clinical performance of high-throughput sequencing technology in prenatal diagnosis [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.
- [11] 邢长英, 周玲, 杨燕, 等. 高通量基因测序分析 119 例胚胎停育染色体核型 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(22): 3841-3842.
- XING Changying, ZHOU Ling, YANG Yan, et al. High-throughput gene sequencing was performed to analyze the karyotypes of 119 abortive embryos [J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(22): 3841-3842.
- [12] 黄晓庆, 修霞. 高通量基因测序技术在自然流产胚胎染色体检测中的应用 [C]. 2017 年度《中国组织化学与细胞化学》杂志临床研究研讨会论文集 (二), 2017: 1.
- HUANG Xiaoqing, XIU Xia. Application of high-throughput gene sequencing technology in chromosome detection of spontaneous abortion embryos [C]. Proceedings of the 2017 Symposium on Clinical Research in *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* (二), 2017: 1.
- [13] 秦文娜, 夏宝国, 毕淑娜, 等. 稽留流产的胎儿绒毛染色体异常及相关因素分析 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(8): 610-612.
- QIN Wenna, XIA Baoguo, BI Shuna, et al. Analysis of chromosomal abnormality of fetal villi and related factors in aborted fetuses [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2017, 26(8): 610-612.
- [14] CHEN Songchang, LUO Yuqin, LIU Chao, et al. A copy number variation genotyping method for aneuploidy detection in spontaneous abortion specimens [J]. Prenatal Diagnosis, 2017, 37(2): 176-183.
- [15] SAHOO T, DZIDIC N, STRECKER M N, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges [J]. Genetics in Medicine, 2017, 19(1): 83-89.
- [16] 辛淑文, 王晓斌. 高通量测序技术检测自然流产绒毛样本的染色体拷贝数变异情况 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(10): 842-846.
- XIN Shuwen, WANG Xiaobin. Using the high-throughput sequencing to detect the chromosomal copy number variants of chorionic villi [J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception, 2018, 38(10): 842-846.
- [17] 邱惠国, 胡斌, 洪国舜. 一例染色体微缺失和微重复患儿的细胞遗传学及分子生物学分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 34-36.
- QIU Huiguo, HU Bin, HONG Guolin. Cytogenetic and molecular characterization of a patient with chromo-

- some microdeletions and microduplications[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 34-36.
- [18] 王兴春, 杨致荣, 王敏, 等. 高通量测序技术及其应用[J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(1): 109-114.
WANG Xingchun, YANG Zhirong, WANG Min, et al. High-throughput sequencing technology and its application[J]. China Biotechnology, 2012, 32(1): 109-114.
- [19] 李昂, 吴维青, 吕辛, 等. 高通量测序技术对常染色体隐性 Alport 综合征两个家系遗传特征实验诊断研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 1-4, 7.
LI Ang, WU Weiqing, LÜ Xin, et al. Experimental diagnostic study on the genetic characteristics of two families with autosomal recessive Alport syndrome using next generation sequencing technology[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 1-4, 7.
- [20] 王佩鑫, 李宏田, 刘建蒙. 无对照二分类资料的 Meta 分析方法及 Stata 实现[J]. 循证医学, 2012, 12(1): 52-55, 64.
WANG Peixin, LI Hongtian, LIU Jianmeng. Meta-analysis of non-comparative binary outcomes and its solution by stata[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2012, 12(1): 52-55, 64.
- 收稿日期: 2020-03-18
修回日期: 2020-10-12

(上接第9页)

- [12] GU Jinping, HUANG Caihua, HU Xiaomin, et al. Nuclear magnetic resonance - based tissue metabolomic analysis clarifies molecular mechanisms of gastric carcinogenesis[J]. Cancer Science, 2020. <https://doi.org/10.1111/cas.1443>.
- [13] 徐风亮, 郑加荣, 秦燕, 等. 血清肿瘤标志物联合动态检测对胃癌诊疗的价值[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(2): 123-126.
XU Fengliang, ZHENG Jiarong, QIN Yan, et al. Clinical value of serum tumor markers combined with dynamic detection for diagnosis and treatment in gastric cancer[J]. Cancer Resand Clin, 2016, 28(2): 123-126.
- [14] 常青霞, 黄云锦, 王秋波. 胃癌血清肿瘤标志物 CEA, CA19-9, CA724 的检测及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 174-175.
CHANG Qingxia, HUANG Yunjin, WANG Qiubo. Detection and clinical significance of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA724 in gastric cancer[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2017, 21(7): 174-175.
- [15] 李果, 廖建, 周峰. 胃癌患者应用 CA724, CEA, CA199 肿瘤标志物联合检验的应用分析[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 84(4): 208-210.
LI Guo, LIAO Jian, ZHOU Feng. Application of joint test of CA724, CEA and CA199 in patients with gastric cancer[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2018, 84(4): 208-210.
- [16] 刘文超, 陈静伟, 孙向华. CEA, NSE 及 D-二聚体在胃癌患者中的变化及其临床意义[J]. 医学综述, 2017, 23(12): 2478-2481.
LIU Wenchao, CHEN Jingwei, SUN Xianghua. Changes of carcinoembryonic antigen, neuron specific enolase, D-dimer in patients with gastric cancer and their clinical significance[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(12): 2478-2481.
- [17] SU Weiwei, ZHOU Bin, QIN Guangming, et al. Low PG I/II ratio as a marker of atrophic gastritis: Association with nutritional and metabolic status in healthy people[J]. Medicine, 2018, 97(20): e10820.
- [18] 房国忠, 吴红, 杨琛. 联合检测血清胃蛋白酶原和胸苷激酶 1 在胃部疾病诊断中的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2): 124-126.
FANG Guozhong, WU Hong, YANG Chen. Clinical significance of detecting serum pepsinogen and thymidine kinase 1 levels in patients with gastric diseases[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(2): 124-126.
- [19] 吴杰, 骆骥才, 张剑英, 等. 胃蛋白酶原在胃癌患者血清中变化的意义及其与幽门螺杆菌感染的相关性[J]. 中华全科医学, 2017, 15(6): 1010-1012.
WU Jie, LUO Jicai, ZHANG Jianying, et al. Variation of serum pepsinogen in gastric cancer patients and its relation to *Helicobacter pylori* infection[J]. Chinese Journal of General Practice, 2017, 15(6): 1010-1012.
- [20] 杨朝美, 杨晏. PGR 与血清肿瘤标记物联合检测在胃癌诊断的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 523-527.
YANG Chaomei, YANG Yan. Clinical significance of combined detection of PGR and serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(4): 523-527.
- [21] 吴琼, 骆钻芳, 谢飏, 等. 血清 Hp-IgG、PG I 与 PGR 水平对胃癌临床筛查的价值[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(6): 736-739.
WU Qiong, LUO Zuanfang, XIE Biao, et al. Diagnostic values of Hp-IgG, PG I and PGR for the screening of gastric cancer[J]. J Trop Med, 2017, 17(6): 736-739.
- [22] 卢旬. 血清 PGR、CA724 和 CA50 联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1347-1348.
LU Xun. Value of serum PGR, CA724 and CA50 joint detection in diagnosis of gastric cancer[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016, 13(10): 1347-1348.
- [23] 吴永伟, 赵刚. CEA, CA724, CA199 与 PGI, PGII, PGR 联合检测在胃癌早期诊断中的价值分析[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(6): 836-839.
WU Yongwei, ZHAO Gang. Analysis on the value of combined detection of CEA, CA724, CA199 and PGI, PGII, PGR in the early diagnosis of gastric cancer[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2018, 33(6): 836-839.
- 收稿日期: 2020-05-11
修回日期: 2020-06-04