

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.020

综 述

早期胃癌淋巴结转移诊断研究进展

孔云飞综述 张进审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81301693)

作者单位: 212000 镇江, 江苏大学附属医院普通外科

通信作者: 张进, E-mail: godblessame@163.com



【摘要】 淋巴结状态是早期胃癌患者预后的独立影响因素,术前准确判断淋巴结的状态对早期胃癌患者选择内镜下切除或根治性的外科手术作为更加合适的治疗方式,避免治疗不足或过度治疗有重大的临床意义。近年来,以超声内镜和 CT 为代表的影像学检查、前哨淋巴结活检示踪技术、癌周组织的分子标志物、外周血中肿瘤标志物和炎症反应相关指标比值等方法在早期胃癌出现淋巴结转移的判断上的研究较多,文章就目前判断早期胃癌淋巴结转移的方法作一综述。

【关键词】 早期胃癌;淋巴结转移;判断指标;肿瘤标志物**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A

Research progress in the diagnosis of lymph node metastasis in early gastric cancer Kong Yunfei, Zhang Jin. Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu Province, Zhenjiang 212000, China

Corresponding author: Zhang Jin, E-mail: godblessame@163.com

Funding program: The National Natural Science Foundation of China project(81301693)

【Abstract】 The status of lymph nodes is an independent influencing factor for the prognosis of early gastric cancer patients. Accurately determining the status of lymph nodes before surgery is of great clinical significance for early gastric cancer patients to choose endoscopic resection or radical surgery as a more appropriate treatment method, and to avoid insufficient or excessive treatment. In recent years, there have been many studies on the judgment of lymph node metastasis in early gastric cancer, such as imaging examination represented by EUS and CT, Sentinel lymph node biopsy tracer technology, molecular markers of surrounding tissues, the ratio of tumor markers in peripheral blood and inflammatory response related indicators. This article reviews the current methods of judging lymph node metastasis in early gastric cancer.

【Key words】 Early gastric cancer; Lymph node metastasis; Index of judgement; Tumor marker

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,预后较差,对全球人类健康构成严重威胁,2020 年,全球共有 100 多万新发病例,导致 76.8 万人死亡,使胃癌成为世界上第五大最常诊断的癌症和第三大癌症相关死亡原因^[1]。

早期胃癌被定义为病灶侵袭胃壁黏膜或黏膜下层,与区域淋巴结转移无关。尽管淋巴结的转移与否无关于早期胃癌的定义,但却是选择治疗方式和影响预后的分水岭。符合内镜下切除的早期胃癌患者可以选择更加微创的方法,但若发现有淋巴结转移,则必须行根治性的手术治疗。早期胃癌出现淋巴结转移的概率不高,据国内一项纳入 1 033 例早期胃癌患者的研究,作为预后最重要的危险因素,约有 16.7% 的患者术后出现淋巴结转移^[2],表明部分无淋巴结转移的患者接受了不必要的胃切除术和淋巴结清扫术,增加手术创伤和并发症,也降低患者的术后生活质量。

相较于胃切除术,包括内镜黏膜下剥离术和内镜黏膜切除术的内镜下切除术更加微创,也越来越普及。但是内镜下切除

术在应用于早期胃癌的治疗时,无法做到清扫病灶周围淋巴结,因此也无法对是否存在淋巴结转移做出判断。部分行内镜下切除术后患者再次就诊时发现胃癌转移,从而影响患者的生存期。因此为避免治疗不足和治疗过度,判断淋巴结状态对于早期胃癌患者选择内镜下切除或根治性的外科手术有重大的意义。文章对早期胃癌患者淋巴结转移的诊断进展进行综述。

1 影像学检查

影像学是判断早期胃癌患者淋巴结状态传统的常规检查,不同的影像学检查方法侧重点不同,也各具优缺点。

1.1 电子计算机断层扫描(computed tomography, CT) CT 扫描的方式繁多,多排螺旋 CT(multidetector computed tomography, MDCT)是显示病灶周围淋巴结状态能力较为良好的一种。MDCT 作为临床上早期胃癌分期的常用方式,具有无创评估肿瘤局部延伸、淋巴结疾病和转移的能力。快速采集时间允许单次注射静脉造影剂和高分辨率三维图像重建进行多平面成像。使用 MDCT 对淋巴结进行分期的总体准确性为 83.95%,敏感

度为 34.95%, 特异度为 91.95%^[3]。据以往研究, MDCT 对转移淋巴结的诊断主要基于其直径, 但是, 目前公认的美国癌症联合委员会的胃癌 TNM 分期没有对转移淋巴结的直径提出标准。以往的各项相关研究也有不同的淋巴结直径标准, 对疑似淋巴结参考直径设定值低的会提升 MDCT 的诊断敏感度。徐磊等^[4]纳入 5 119 例患者的荟萃分析结果显示, 在淋巴结转移参考直径 < 8 mm 组和 ≥ 8 mm 组中, MDCT 对早期胃癌术前阳性淋巴结诊断的整体敏感度分别为 0.62 (95% CI 0.46 ~ 0.77) 和 0.30 (95% CI 0.26 ~ 0.35), 该研究的亚组分析也显示, 假阴性率的降低确实可以通过一定程度降低疑似转移淋巴结直径的参考标准从而提高 MDCT 的整体诊断率。MDCT 对早期胃癌行淋巴结分期并判断是否存在转移的标准是淋巴结肿大的程度。肿瘤转移是淋巴结肿大的因素之一, 但是除了肿瘤转移之外仍有很多原因, 如腹腔炎症反应。另外, MDCT 也存在影像学检查的局限性, 如对于脂肪组织较多的淋巴结检出率较差、伪影和放射性。因此, MDCT 作为临床常用的胃癌分期的影像学检查有自身的优势, 但是其判断早期胃癌淋巴结转移的标准需要更多的临床研究来佐证。

1.2 超声内镜 (endoscopic ultrasound, EUS) EUS 临床使用广泛, 已成为胃癌术前分期的常规检查。EUS 的优点是能够区分胃黏膜层^[5], 不仅可帮助判断早期胃癌的浸润深度, 而且可评估局部有无淋巴结转移^[6]。EUS 判断淋巴结转移的存在与否是依据图像上淋巴结的大小、形态和血流信号, 当目标淋巴结出现肿大 (直径 > 5 mm)、分界不清 (呈不均匀低回声) 或血流信号丰富时, 通常提示该淋巴结为恶性, 反之则为良性^[7]。夏晨梅等^[8]一项纳入 233 例胃癌患者的回顾性研究表明, EUS 对胃癌淋巴结分期的总准确率为 63.7%。另外, 国外也有研究表明, 对于胃癌淋巴结转移 EUS 预测的准确度为 68.29%, 敏感度为 75%, 特异度为 44.44%, 阳性预测值和阴性预测值分别为 82.75% 和 33.33%^[9]。EUS 对淋巴结转移的诊断性能存在一定的局限性, 可能与超声穿透性不足有关, 加上淋巴结周围组织的水肿、渗出及纤维化, 精准判断淋巴结状态就更为困难, Chen 等^[10]一项荟萃分析结果显示, EUS 对胃癌 N 分期的敏感度相对较高 (82%, 95% CI 78% ~ 85%), 特异度欠佳 (68%, 95% CI 63% ~ 73%)。受穿透能力的限制, EUS 对于 N 分期的评估价值有限。因此临床也常结合细针穿刺吸引活检术提高 N 分期诊断的特异度和敏感度。目前更多的将 EUS 应用于胃癌的 T 分期, Chen 等^[11]的研究也指出, 相较于 N 分期, EUS 在确定早期胃癌病变浸润深度方面具有较高的准确度, 对治疗选择和预后也有很好的参考价值。另外, EUS 作为一项有创检查, 检查的准确性也一定程度上受到主观因素的影响, 如操作员的经验和所使用的方法。综上, EUS 更加适合判断早期胃癌的 T 分期即浸润深度, 而评估淋巴结转移方面的应用仍然缺乏大量的数据支持。

1.3 其他影像学检查 正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography computed tomography, PET-CT) 是一种先进的影像学检查方式, 具有许多肿瘤应用, 包括分期、治疗反应评估、再分期和复发的纵向监测。研究发现 PET/CT 诊断胃癌淋

巴结转移状态的敏感度较低^[12], 说明 PET/CT 在早期胃癌中的价值有限。磁共振具有出色的软组织对比度和无放射线的多种成像序列的显著优点^[13-14], 却在判断胃癌淋巴结转移的标准上不一致, 且在判断早期胃癌淋巴结转移方面缺乏相应的文献支持。另外, PET/CT 和磁共振因为价格昂贵, 考虑到成本, 临床上也较少普遍使用。

综上, MDCT 和 EUS 因为其诊断早期胃癌淋巴结转移有较高的敏感度和特异度, 是目前临床上首选的影像学方式。PET/CT 和磁共振则更适用于判断进展期或者晚期胃癌的 T 和 M 分期。

2 前哨淋巴结活检技术

前哨淋巴结定义为原发性肿瘤淋巴引流的第一站, 即为淋巴转移的第一个部位。前哨淋巴结的状态可以反映剩余淋巴结的状态, 如果前哨淋巴结没有转移的恶性细胞浸润, 则区域淋巴结不会转移^[15]。首先, 寻找前哨淋巴结需要合适的示踪剂。染料和放射性同位素是常用的两类示踪剂, 在检测胃癌前哨淋巴结转移方面各有优缺点且准确性也不同。双示踪法结合了染料法和放射性同位素法的优点, 是目前检测前哨淋巴结准确率最高的方法^[16]。示踪剂的使用方法可以在术前行内镜检查时注射在病灶周围, 以达到黏膜下层为佳, 也可以在开腹或者腹腔镜手术中直接在浆膜下注射 2 种方法。国外的一项前瞻性研究指出, 双示踪法显示出出色的性能, 其前哨淋巴结的检出率和敏感度分别可达 97.5% 和 93%, 判断淋巴结转移的准确率甚至达到了 99%^[17]。如今, 基于前哨淋巴结活检技术下的早期胃癌前哨淋巴结导航手术也较为普遍^[18], 国外的研究表明, 就患者的远期预后而言前哨淋巴结导航手术与常规的腹腔镜手术相当^[19]。虽然前哨淋巴结活检在理论上可以准确地判断淋巴结的转移, 但术中取得冰冻切片后行快速病理, 虽较常规病理耗时短, 却使淋巴结活检的假阴性率有一定比率的上升。研究指出更薄的切片厚度可以降低假阴性率, 一项来自韩国的多中心 III 期研究使用双示踪法, 快速病理切片厚度为 2 mm, 并且尽可能避免主观因素的干扰后将前哨淋巴结活检的假阴性率控制在 3.2%^[20]。以上研究说明, 前哨淋巴结活检技术对判断早期胃癌淋巴结转移有一定的价值, 并且基于前哨淋巴结活检技术下的早期胃癌前哨淋巴结导航手术也是安全和有效的。

尽管如此, 前哨淋巴结活检技术的临床应用仍存争议。一是前哨淋巴结活检技术检测淋巴结转移存在一定的假阴性率, 虽然韩国的 III 期研究假阴性率得到大幅下降, 但是一项来自日本的多中心研究因为判断早期胃癌淋巴结转移假阴性率最高达到了 46% 而被中止^[21]。假阴性率高的原因可能与胃的淋巴引流复杂导致示踪剂无法全部进入某些存在转移的淋巴结和跳跃转移。二是作为示踪剂的放射性同位素成本高, 对辐射防护的需求以及用于检测的复杂仪器, 部分患者对染料示踪剂过敏。三是前哨淋巴结活检技术操作存在一定难度, 对操作的要求较高。故而, 前哨淋巴结活检技术在应用至判断早期胃癌淋巴结转移的可行性、推动早期胃癌更个体化、更精准化治疗的发展还需要更多的前瞻性研究来佐证。

3 生物标志物

3.1 癌组织分子标志物 随着人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性胃癌的发现, HER2 过表达与早期胃癌淋巴结转移的关系也被进一步挖掘。Mei 等^[22]研究表明, 在早期胃癌患者的肿瘤组织中 HER2 过表达是淋巴结转移的独立危险因素。国外的一项回顾性分析指出, HER2 过表达是早期胃癌淋巴结转移的独立危险因素, 并且相比于进展期胃癌该基因过表达在早期胃癌上更具有临床意义^[23]。上皮钙黏素形成和维持细胞之间相互作用的结构, 是上皮细胞—间充质转化程中的重要参与者, 而该过程被认为是转移和浸润性癌细胞扩散的根源^[24]。上皮钙黏素水平下调会影响肿瘤细胞间紧密连接, 诱导肿瘤细胞向周围组织浸润及远处转移。一项对 39 例早期胃癌患者术后病理标本的研究显示, 低上皮钙黏素表达与早期胃癌患者出现淋巴结转移之间存在统计学意义^[25]。近来, 也有关于肿瘤干细胞表面标志物 CD44 研究揭示了其与早期胃癌淋巴结转移之间存在的关联, CD44 可以激活多种细胞间信号通路, 诱导关键转录因子的核易位, 促进下游靶表达, 从而加速致癌进展^[26]。Fu 等^[27]研究认为, CD44 阳性与早期胃癌患者预后不良主要因素为远处转移。

3.2 外周血生物标志物 近几年来, 早期胃癌患者外周血中炎症反应相关指标如中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) 和肿瘤标志物也被指出与淋巴结转移存在密切的关系^[28]。肿瘤的发生、进展和转移过程与炎症反应有很大的关联, 炎症反应可以通过诱导生长、存活、促血管生成因子和活性氧来改变肿瘤微环境, 炎症反应细胞通过产生促进肿瘤的细胞因子来促进癌症的发生、进展和转移。

淋巴细胞扮演着提供免疫监视和抑制癌细胞进展的角色, 因此胃癌患者对胃癌细胞免疫反应的不足一定程度上可能与外周血中淋巴细胞水平的不足或下调相关。中性粒细胞起源于骨髓前体, 是外周血中最丰富的白细胞群, 也是免疫的第一反应者, 在肿瘤微环境下, 中性粒细胞可杀灭癌细胞而产生抗癌作用, 也会产生血小板源性生长因子、表皮生长因子抑制免疫活性细胞从而加速肿瘤的侵袭, 血小板聚集增加肿瘤细胞的生长^[29]。Lou 等^[30]的一项对 312 例接受根治性胃切除术早期胃癌患者的回顾性研究表明, 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值和血小板计数与淋巴细胞计数比值的升高与早期胃癌患者出现淋巴结转移相关。Hu 等^[31]的一项前瞻性调查研究中, 根据胃癌患者的预后计算得出的 NLR 截止值 (2.61) 和 PLR 截止值 (1.87) 显示: 在早期胃癌患者群体中, NLR > 2.61 与 ≤ 2.61 组和 NLR > 1.87 与 ≤ 1.87 组的对比差异与局部淋巴结转移存在统计学意义。血清肿瘤生物标志物可以由肿瘤细胞或正常细胞分泌, 以响应肿瘤的恶性行为。一项纳入 587 例接受根治性胃切除术的早期胃癌患者的回顾性研究结果显示, CA199 阳性与淋巴结转移存在明显的相关性^[32]。此外, 一项由 285 例早期胃癌患者数据建立的 6 个危险因素预测早期胃癌的列线图显示, CA199 作为其中之一危险因素也与淋巴结转移

存在统计学意义^[33]。除 CA199 之外, 其他临床常用的肿瘤指标也与早期胃癌淋巴结转移之间存在关系, 如罗东明等^[34]的一项包括 134 例早期胃癌患者的研究结果显示, 发生淋巴结转移的患者组血清中 FGA、PSA 和 AFP 含量相较于无转移组有所增加, 胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 比值明显下降, 进一步的 Logistic 多元回归分析结果证实, 血清 FGA、PSA 和 AFP 水平胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II 比例是预测早期胃癌患者淋巴是否发生转移的独立预测因素。

目前有很多研究寻找早期胃癌出现淋巴结与分子标志物之间可能存在的关系。这些分子标志物有的存在于早期胃癌患者的癌旁组织, 有一些则存在于外周血中。相较于通过提取胃癌肿瘤组织中表皮生长因子受体 2、上皮钙黏素及 CD44 等分子标志物, 外周血中各项炎症反应指标如 NLR 及肿瘤标志物更加容易获取, 也有研究建立了新颖的判断早期胃癌淋巴结转移的风险评估系统^[35], 但是临床指南并没有提供相应的证据, 因此分子标志物判断早期胃癌患者出现淋巴结转移仍存在一定的局限性, 需要更多更大样本量的临床研究来证实。

4 小结和展望

淋巴结状态影响早期胃癌患者的预后。影像学检查、前哨淋巴结活检技术和生物标志物等手段都存在部分局限性, 且单独用于诊断早期胃癌淋巴结转移的价值有限。有一些研究将分子标志物与影像学结果结合后建立了预测早期胃癌患者出现淋巴结转移的术前评分系统, 虽然实用性和科学性有待更多的研究来证实, 但是相信随着分子生物学和影像学技术的不断发展成熟, 评估淋巴结状态的方法将会更加完善和精准, 从而为早期胃癌患者制定更加合理的治疗方案提供依据, 进一步改善患者的预后和提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, nccn clinical practice guidelines in oncology [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022, 20 (2): 167-192. DOI: 10.6004/jncn.2022.0008.
- [2] Chen J, Zhao G, Wang Y. Analysis of lymph node metastasis in early gastric cancer: A single institutional experience from China [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2020, 18 (1): 57. DOI: 10.1186/s12957-020-01834-7.
- [3] Luo M, Lv Y, Guo X, et al. Value and impact factors of multidetector computed tomography in diagnosis of preoperative lymph node metastasis in gastric cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96 (33): e7769. DOI: 10.1097/md.0000000000007769.
- [4] 徐磊, 张建平. 多层螺旋 CT 对早期胃癌术前 N 分期评估准确性的系统综述与荟萃分析 [J]. 医学综述, 2022, 28 (4): 796-802, 808. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.04.030.
- [5] Zhou J, Wang Q, Li H, et al. Comparison of diagnostic accuracy between linear EUS and miniprobe EUS for submucosal invasion in suspected cases of early gastric cancer [J]. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas, 2022, 114 (11): 648-653. DOI: 10.17235/reed.2022.8512/2021.
- [6] Intiaz S, Berger Y, Gleeson E, et al. T1 gastric cancer is associated

- with a high incidence of regional lymph node metastases [J]. *The Journal of Surgical Research*, 2023, 287:90-94. DOI:10.1016/j.jss.2022.12.012.
- [7] 白惠惠, 邓靖宇. 胃癌淋巴结转移的分期与影像学诊断研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12 (12): 1345-1349. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.12.24.
- [8] 夏晨梅, 陈霞, 李倩倩, 等. 超声内镜对胃癌术前 T、N 分期准确率的评估及其影响因素分析[J]. *浙江医学*, 2018, 40 (3): 255-257, 265. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2017.40.3.2017-755.
- [9] Sacerdotianu VM, Ungureanu BS, Iordache S, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography for gastric cancer staging [J]. *Current Health Sciences Journal*, 2022, 48 (1): 88-94. DOI: 10.12865/chsj.48.01.13.
- [10] Chen J, Zhou C, He M, et al. A meta-analysis and systematic review of accuracy of endoscopic ultrasound for N staging of gastric cancers [J]. *Cancer Management and Research*, 2019, 11: 8755-8764. DOI: 10.2147/cmar.S200318.
- [11] Chen H, Wang X, Shao S, et al. Value of EUS in determining infiltration depth of early carcinoma and associated precancerous lesions in the upper gastrointestinal tract [J]. *Endoscopic Ultrasound*, 2022, 11 (6): 503-510. DOI:10.4103/eus-d-21-00218.
- [12] Filik M, Kir KM, Aksel B, et al. The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the primary staging of gastric cancer [J]. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 2015, 24 (1): 15-20. DOI:10.4274/mirt.26349.
- [13] De Vuysere S, Vandecaveye V, De Bruecker Y, et al. Accuracy of whole-body diffusion-weighted MRI (WB-DWI/MRI) in diagnosis, staging and follow-up of gastric cancer, in comparison to CT: A pilot study [J]. *BMC Medical Imaging*, 2021, 21 (1): 18. DOI:10.1186/s12880-021-00550-2.
- [14] Renzulli M, Clemente A, Spinelli D, et al. Gastric cancer staging: Is it time for magnetic resonance imaging [J]. *Cancers*, 2020, 12 (6): 1402. DOI:10.3390/cancers12061402.
- [15] Wei J, Bu Z. Sentinel lymph node detection for gastric cancer: Promise or pitfall [J]. *Surgical Oncology*, 2020, 33: 1-6. DOI:10.1016/j.suronc.2019.12.005.
- [16] Zhang Y, Uehara T, Toyota T, et al. Stannous colloid mixed with indocyanine green as a tracer for sentinel lymph node navigation surgery [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12 (1): 17056. DOI: 10.1038/s41598-022-21420-z.
- [17] Manca G, Garau LM, Mazzarri S, et al. Novel experience in hybrid tracers: Clinical evaluation of feasibility and efficacy in using ICG-^{99m}Tc nanotop for sentinel node procedure in breast cancer patients [J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2021, 46 (4): e181-e187. DOI: 10.1097/rlu.0000000000003478.
- [18] Kaymaz S, Karasu U, Alkan H, et al. Turkish version of modified Hand Mobility in Scleroderma test: A translation and validation study [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2021, 24 (8): 1040-1046. DOI:10.1111/1756-185x.14162.
- [19] Park DJ, Park YS, Son SY, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic sentinel node navigation surgery in early gastric cancer: A single-center, single-arm, phase ii trial [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2018, 25 (8): 2357-2365. DOI: 10.1245/s10434-018-6523-5.
- [20] Kim YW, Min JS, Yoon HM, et al. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for stomach preservation in patients with early gastric cancer: A randomized clinical trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40 (21): 2342-2351. DOI:10.1200/jco.21.02242.
- [21] Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: Final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302 [J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17 (2): 316-323. DOI: 10.1007/s10120-013-0285-3.
- [22] Mei Y, Wang S, Feng T, et al. Nomograms involving HER2 for predicting lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 781824. DOI: 10.3389/fcell.2021.781824.
- [23] Han S, Park S, An J, et al. HER2 as a potential biomarker of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10 (1): 5270. DOI:10.1038/s41598-020-61567-1.
- [24] Bure IV, Nemtsova MV, Zaletaev DV. Roles of E-cadherin and non-coding RNAs in the epithelial-mesenchymal transition and progression in gastric cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20 (12): 2870. DOI:10.3390/ijms20122870.
- [25] Piccolo G, Zanghi A, Di Vita M, et al. The role of E-cadherin expression in the treatment of western undifferentiated early gastric cancer: Can a biological factor predict lymph node metastasis [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (4): e0232429. DOI:10.1371/journal.pone.0232429.
- [26] Chen C, Zhao S, Karnad A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: Therapeutic implications [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2018, 11 (1): 64. DOI: 10.1186/s13045-018-0605-5.
- [27] Fu DJ, Wang L, Chouairi FK, et al. Gastric squamous-columnar junction contains a large pool of cancer-prone immature osteopontin responsive Lgr5 (-) CD44 (+) cells [J]. *Nature Communications*, 2020, 11 (1): 84. DOI:10.1038/s41467-019-13847-2.
- [28] Chen W, Xin S, Xu B. Value research of NLR, PLR, and RDW in prognostic assessment of patients with colorectal cancer [J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 2022: 7971415. DOI: 10.1155/2022/7971415.
- [29] Varkaris A, Katsiampoura A, Davis JS, et al. Circulating inflammation signature predicts overall survival and relapse-free survival in metastatic colorectal cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2019, 120 (3): 340-345. DOI: 10.1038/s41416-018-0360-y.
- [30] Lou N, Zhang L, Chen XD, et al. A novel scoring system associating with preoperative platelet/lymphocyte and clinicopathologic features to predict lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. *The Journal of Surgical Research*, 2017, 209: 153-161. DOI: 10.1016/j.jss.2016.10.011.
- [31] Hu D, Zhang H, Lin X, et al. Elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio can predict poor survival in early stage gastric cancer patients receiving radical gastrectomy: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study [J]. *Journal of Cancer*, 2017, 8 (7): 1214-1222. DOI:10.7150/jca.18707. (下转 896 页)

- [24] Almandil NB, Taha M, Gollapalli M, et al. Indole bearing thiadiazole analogs: synthesis, beta-glucuronidase inhibition and molecular docking study [J]. BMC Chem, 2019, 13 (1): 14. DOI: 10.1186/s13065-019-0522-x.
- [25] Sharma R, Sachan SG, Sharma SR. In vitro analysis of gallstone formation in the presence of bacteria [J]. Indian J Gastroenterol, 2020, 39(5): 473-480. DOI: 10.1007/s12664-020-01055-6.
- [26] Nakano T, Yanagisawa J, Nakayama F. Phospholipase activity in human bile [J]. Hepatology, 1988, 8(6): 1560-1564. DOI: 10.1002/hep.1840080615.
- [27] Shoda J, Ueda T, Ikegami T, et al. Increased biliary group II phospholipase A2 and altered gallbladder bile in patients with multiple cholesterol stones [J]. Gastroenterology, 1997, 112(6): 2036-2047. DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178697.
- [28] Liu S, Luorong Q, Hu K, et al. Aqueous extract of lysimachia christinae hance prevents cholesterol gallstone in mice by affecting the intestinal microflora [J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(9): 1272-1280. DOI: 10.4014/jmb.2106.06043.
- [29] Gao F, Guan D, Wang G, et al. Effects of oral tauroursodeoxycholic acid and/or intestinal probiotics on serum biochemical indexes and bile composition in patients with cholecystolithiasis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 882764. DOI: 10.3389/fphar.2022.882764.
- [30] 曾忠花, 刘容容, 汤俐, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的相互作用[J]. 中国微生物学杂志, 2021, 33(7): 849-856. DOI: 10.13381/cnki.cjm.202107022.
- Zeng ZH, Liu RR, Tang L, et al. Interaction between gut microbiota and bile acid metabolism [J]. Chinese Journal of Microecology, 2021, 33(7): 849-856. DOI: 10.13381/cnki.cjm.202107022.
- [31] 党文呈, 张有成. 丁酸与胆固醇型胆结石形成的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(8): 994-999. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.011.
- Dang WC, Zhang YC. Relationship between butyrate and formation of cholesterol gallstone [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(8): 994-999. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.011.
- [32] 邱霞, 张德蒙, 高翔宇, 等. 褐藻膳食纤维对糖脂代谢调节作用的研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2023, 29(1): 51-56. DOI: 10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20220721.001.
- [33] 方城杰, 吴漫漫, 于海宁. 膳食纤维对肠道菌群紊乱及脂代谢异常的修复作用 [J]. 中国食品学报, 2021, 21(12): 127-134. DOI: 10.16429/j.1009-7848.202112.014.
- [34] 魏勇军, 李晓琪, 耿博阳, 等. 肠道菌群与宿主关系解析及肠道菌群调控/合成研究进展 [J]. 中国科学, 2022, 52(2): 249-256. DOI: 10.1360/SSV-2021-0088.
- Wei YJ, Li XQ, Ji BY, et al. Recent advances on the recovery, modulation and synthetic biology of gut microbiota and hosts [J]. Sci Sin Vitae, 2022, 52(2): 249-256. DOI: 10.1360/SSV-2021-0088.
- [35] 王素英, 闵莉. 从异病同治探讨肠道菌群对胆石症湿热病理的影响 [J]. 中医药学报, 2022, 50(6): 1-5. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220121.
- [36] 居永慧, 姚卫峰, 张丽. 胆汁酸代谢在中药研究中的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2360-2367. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20200221.301.
- Ju YH, Yao WF, Zhang L. Progress of application bile acid metabolism in traditional Chinese medicine study [J]. Chinese Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(10): 2360-2367. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20200221.301.
- [37] Ji JC, Zhang S, Yuan MY, et al. Fermented rosa roxburghii trutt juice alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia in rats by modulating gut microbiota and metabolites [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 883629. DOI: 10.3389/fphar.2022.883629.

(收稿日期: 2023-03-24)

(上接 892 页)

- [32] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737. DOI: 10.1186/s12885-017-3738-y.
- [33] Zhang M, Ding C, Xu L, et al. A nomogram to predict risk of lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 22873. DOI: 10.1038/s41598-021-02305-z.
- [34] 罗东明, 陈德伦, 汪志华, 等. 血清中 AFP、FGA、PG、PSA 在预测早期胃癌患者淋巴结转移和手术疗效监测中的临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1081-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.05.018.
- [35] Cai F, Dong Y, Wang P, et al. Risk assessment of lymph node metastasis in early gastric cancer: Establishment and validation of a Seven-point scoring model [J]. Surgery, 2022, 171(5): 1273-1280. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.049.

(收稿日期: 2023-03-21)