

论著·临床研究

结直肠癌患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 的检测及分析*

刘 懿^{1,2}, 赵四海^{1△}

(1. 西安交通大学医学院动物实验中心, 陕西西安 710061; 2. 西安交通大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710061)

摘要:目的 探讨结直肠癌患者血清胸苷激酶 1(TK1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、miR-210、癌胚抗原(CEA)的表达及意义。方法 选取 2015—2017 年在该院就诊的结直肠癌患者 200 例作为观察组, 健康体检者 50 例作为对照组。检测患者治疗前和治疗后 2 个月血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 水平, 分析各指标的变化趋势。分析结直肠癌患者肿瘤部位、分化程度、临床分期、患病情况、淋巴结有无转移与 miR-210 水平间的关系。结果 观察组 sICAM-1、CEA、sTK1、miR-210 的水平明显高于对照组($P<0.05$), miR-210 的水平与临床分期及有无淋巴结转移有关($P<0.05$)。血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 四项联合检测对结直肠癌诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度均比单项检测的高, 也高于 TK1、miR-210、CEA 三项联合检测。四项联合检测的灵敏度为 75.70%, 特异度为 86.00%, 阳性预测值为 82.00%, 阴性预测值为 88.00%, 准确度为 92.40%。结论 血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 联合检测可能对于结直肠癌早期诊断具有一定价值, 能提高诊断结直肠癌的灵敏度和特异度。

关键词: 结直肠癌; 血清胸苷激酶 1; 可溶性细胞间黏附分子-1; miR-210; 癌胚抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.007 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2018)09-1048-05 **文献标识码:**A

Detection and analysis of serum TK1, sICAM-1, miR-210 and CEA in patients with colorectal cancer*

LIU Yi^{1,2}, ZHAO Sihai^{1△}

(1. Animal Experimental Center, Medical College of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and significance of serum thymidine kinase-1(TK1), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), miR-210, and carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 200 patients with colorectal cancer treated in the hospital from 2015 to 2017 were enrolled as the observation group and 50 healthy subjects were enrolled as the control group. Serum levels of TK1, sICAM-1, miR-210, and CEA were measured before and after treatment, and the trend of each indicator was analyzed. To analyze the relationship between tumor site, degree of tumor differentiation, clinical stage, whether it is the first patient, lymph node metastasis and miR-210 levels in patients with colorectal cancer. **Results** The concentrations of sICAM-1, CEA, sTK1 and miR-210 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The expression of miR-210 was related to the clinical stage and lymph node metastasis($P<0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of the combined tests including serum TK1, sICAM-1, miR-210 and CEA test were higher than those of the single test, and was also higher than the combined tests of TK1, miR-210 and CEA. The sensitivity of the four combined tests was 75.70%, the specificity was 86.00%, the positive predictive value was 82.00%, the negative predictive value was 88.00%, the accuracy was 92.40%. **Conclusion**

The combined detection of serum TK1, sICAM-1, miR-210 and CEA may have some value in the early diagnosis of colorectal cancer, and can improve the sensitivity and specificity of colorectal cancer diagnosis.

* 基金项目: 陕西省自然科学基金项目(2012JM4022)。

作者简介: 刘懿, 女, 技师, 主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: pengluyao006@163.com。

本文引用格式: 刘懿, 赵四海. 结直肠癌患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 的检测及分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1048-

Key words:colorectal cancer; serum thymidine kinase-1; soluble intercellular adhesion molecule-1; miR-210; carcinoembryonic antigen

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,好发于中老年人,31~68 岁的患者占大多数且男性多于女性。近十几年来,随着人民生活水平的改善及饮食结构的改变,结肠癌发病率逐年升高,在全球范围内其发病率及病死率也在不断增高^[1-5]。患者多数死于肿瘤的复发、转移。结直肠癌早期症状不明显,随着肿瘤体积的增大而表现出排便习惯改变、便血、腹泻、局部腹痛等症状。在我国,结直肠癌的治愈率和患者的生存率均较低,以手术切除肿瘤为首选的治疗手段,以放射治疗、化疗药物治疗及中医药治疗等作为辅助治疗手段^[6-13]。某些早期结直癌患者采用内镜下切除治疗取得了较好的疗效,但是此方法成本较高且容易导致腹痛。血清胸苷激酶 1(TK1)是与细胞合成 DNA 密切相关的一种关键酶,而且在健康人体内水平极低,但是在结直肠癌患者体内水平较高,因此可以用来检测患者肿瘤细胞的增殖情况^[14-15]。研究表明,可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)的水平随着结直肠癌细胞分化程度的增高而增高^[16-17]。miR-210 是一种内源性非编码 RNA,miR-210 能调节原癌基因与抑癌基因,在肿瘤发展过程中具有重要的调节作用,且 miR-210 在结直肠癌组织中表达较高。有研究显示,癌胚抗原(CEA)在结直肠癌组织中表达较高^[18-20]。因此血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 水平检测对结直肠癌患者可能具有重要价值。本研究探讨了上述四项指标联合检查的对结直肠癌患者的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 2 月至 2017 年 1 月于本院就诊的结直肠癌患者 200 例作为观察组纳入本研究,男 116 例,女 84 例,年龄最小 41.3 岁,最大 69.7 岁,平均(52.00±3.28)岁。114 例为首发患者,86 例为术后复发患者。直肠癌患者 106 例,结肠癌患者 94 例。按肿瘤分化程度分类:高分化 67 例,中分化 62 例,低分化 71 例。淋巴结转移的为 126 例,未转移的为 74 例。按临床分期分类:Ⅰ期 78 例,Ⅱ期 57 例,Ⅲ期 42 例,Ⅳ期 23 例,见表 1。选取于本院进行体检的健康人 50 例作为对照组。两组性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者均在本院进行化疗,采集患者治疗前、治疗后 2 个月及健康人群的空腹静脉血标本。研究在本人及家属知情同意下进行。排除标准:(1)有家族肿瘤史者;(2)冠心病、高血压患者;(3)肝、肾功能异常者;(4)术前进行过其他治疗。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 采集结直肠癌患者化疗前 10 d 及化疗后 10 d 的空腹静脉血各 4 mL,体检健康人群取清晨空腹静脉血各 4 mL。所有标本在 4℃ 下静置 2 h,用离心机在 3 000~3 500 r/min 离心 4 min 后分离血清,置于-80℃ 保存待测^[21-22],并在两周内完成检测。

1.2.2 方法 (1)检测血清 TK1:采用免疫印迹-增强化学发光法检测血清 TK1 的水平,单位为 pmol/L,血清 TK1 诊断试剂盒购于上海酶研生物科技有限公司。(2)检测 sICAM-1:采用酶联免疫吸附测定法对两组 sICAM-1 的水平进行测定,研究肿瘤部位及淋巴结转移情况,sICAM-1 检测试剂盒购于上海歌凡生物科技有限公司。(3)检测 miR-210:采用酶联免疫吸附法检测血清 miR-210 的水平,过程包括对细胞 DNA 的提取及 cDNA 的合成,酶联免疫试剂盒 miR-210 购于海江莱生物科技有限公司。(4)检测 CEA:采用双抗体夹心化学发光免疫吸附法检测两组血清 CEA 的表达,CEA 检测试剂盒(CLIA)购于泉州市蓝图生物科技有限公司。

1.2.3 阳性判断标准 血清 TK1>3.45 pmol/L, sICAM-1>173.12 nmol/L,miR-210>53.74 nmol/L,CEA>5.84 μg/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料及治疗前 miR-210 水平分析 不同性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤分化程度、患病情况的患者 miR-210 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。有淋巴结转移和无淋巴结转移的患者比较,miR-210 水平差异有统计学意义($P<0.05$);miR-210 水平随临床分期增加而升高,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 观察组患者的一般资料及治疗前 miR-210 水平分析

项目	<i>n</i>	miR-210 水平($\bar{x} \pm s$)	<i>P</i>
性别			
男	116	57.14±4.29	>0.05
女	84	57.27±5.02	
年龄(岁)			
≥62 岁	121	57.91±5.31	>0.05
<62 岁	79	56.88±4.63	
肿瘤类型			
结肠癌	94	57.46±3.98	>0.05
直肠癌	106	57.02±4.06	

续表 1 观察组患者的一般资料及治疗前 miR-210 水平分析

项目	n	miR-210 水平(̄x±s)	P
分化程度			
高分化	67	59.38±3.11	>0.05
中分化	62	60.08±3.67	
低分化	71	60.97±4.12	
淋巴结转移			
有	126	65.48±5.21	<0.05
无	74	39.37±3.84	
患病情况			
首次患病	114	58.36±4.19	>0.05
术后复发	86	58.59±4.87	
临床分期			
I	78	24.54±3.62	<0.05
II	57	57.37±3.62	
III	42	61.43±4.75	
IV	23	112.37±6.84	

2.2 治疗前后患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 的表达 结肠癌和直肠癌患者治疗前 TK1、sI-

CAM-1、miR-210、CEA 均高于治疗,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.3 血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 检测对结直肠癌诊断的性能评价 单独检测血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 对结直肠癌诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度见表 3,上述四项指标联合检测的灵敏度为 75.70%,特异度为 86.00%,阳性预测值为 82.00%,阴性预测值为 88.00%,准确度为 92.40%。差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3,图 1。

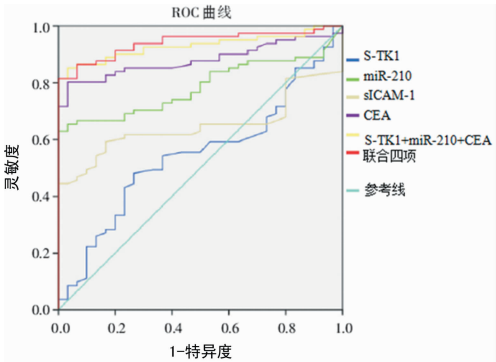


图 1 四项指标单独及联合检测的 ROC 分析

表 2 治疗前患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 的水平(̄x±s)

组别	n	时间	sICAM-1(nmol/L)	CEA(μg/L)	血清 TK1(pmol/L)	miR-210(nmol/L)
结肠癌组	94	治疗前	202.51±29.74*	13.64±8.21*	3.76±1.84*	57.46±3.98*△
		治疗后	115.81±18.49	2.64±1.27	3.31±1.46	50.37±3.92△
直肠癌组	106	治疗前	201.74±22.38*	12.57±8.59*	4.02±1.79*	57.02±4.06*△
		治疗后	112.26±18.38	2.89±1.34	3.01±1.32	49.34±3.26△
对照组	50	—	109.43±20.18	2.41±1.18	2.97±1.24	48.12±3.27

注:与同组患者治疗后比较,*P<0.05;与对照组比较,△P<0.05;—表示该项无数据

表 3 血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 的结直肠癌诊断性能评价[% (n/n)]

检测指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确度
TK1	50.50(101/200)	72.00(36/50)	58.00(29/50)	64.00(32/50)	88.00(220/250)
sICAM-1	44.50(89/200)	78.00(39/50)	64.00(32/50)	74.00(37/50)	79.20(198/250)
miR-210	47.00(94/200)	66.00(33/50)	66.00(33/50)	72.00(36/50)	82.40(206/250)
CEA	46.50(93/200)	68.00(34/50)	74.00(37/50)	78.00(39/50)	85.20(213/250)
TK1+miR-210+CEA	67.00(134/200)	72.00(36/50)	70.00(35/50)	66.00(33/50)	86.00(215/250)
四项指标联合	75.50(151/200)	86.00(43/50)	82.00(41/53)	88.00(44/50)	92.40(231/250)

3 讨 论

近年来,结直肠癌已经成为极常见的恶性肿瘤,严重威胁着人们的健康。结直肠癌发病率较高,临床早期结直肠癌确诊的患者较少,大部分的患者确诊时已到中晚期,已经错过了最佳的治疗时间^[23]。临床上对结直肠癌的诊断方法主要是内窥镜检查,但是该技术操作难,成本较高,容易给患者带来极大的痛苦。对结直肠癌的早发现、早诊断、早治疗能提高患者生

存质量及生存率。

在结直肠癌发生的早期,并不能准确诊断。结直肠癌的发展会有伴随一些血清肿瘤标志物的异常表达或者异常升高,这是反映早期结直肠癌发生的重要指标,但单一的血清肿瘤标志物异常并不能确诊结直肠癌。利用多种肿瘤标志物早期发现及诊断结直肠癌已成为众多学者的研究课题。因此,联合检测血液中的标志性分子是提高结直肠癌早发现、早诊断及提

高肠癌诊断的灵敏度和特异度的方法^[24-25]。

TK1 是细胞合成 DNA 与密切相关的一种关键酶,催化胸苷(TdR)为 1-磷酸胸苷酸(TMP),是癌变细胞 DNA 合成必需的前体物。TK1 是细胞周期依赖酶,主要存在于细胞质中。当机体出现大量增殖细胞时,TK1 的水平迅速升高。一旦发生癌变,伴随着肿瘤细胞的急剧增殖,TK1 的活性及含量都将升高,可超过正常水平的 20~100 倍。TK1 是国际公认的细胞异常增殖标记物,检测血清 TK1 的水平,可以动态地了解体内癌细胞的增殖活动信息,评估肿瘤的治疗效果,更能预测肿瘤复发风险^[26-27]。sICAM-1 属于免疫球蛋白超家族成员,分布于活化的内皮细胞,淋巴细胞表面,其配体是淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1),主要存在淋巴细胞表面。ICAM-1/LFA-1 相互作用能介导淋巴细胞与血管内皮细胞黏附,促进淋巴细胞向组织中浸润。其水平随着结直肠癌细胞分化程度的增高而增高^[28]。miR-210 是一种内源性非编码 RNA 分子,研究表明 miR-210 能调节原癌基因与抑癌基因,在肿瘤发展过程中具有重要调节作用,且 miR-210 在结直肠癌组织中表达较高^[29]。癌胚抗原(CEA)是大肠癌组织产生的一种糖蛋白,作为抗原可引起患者的免疫反应^[30-31]。可广泛存在于内胚叶起源的消化系统癌,也存在于正常胚胎的消化管组织中,在健康人血清中也可有微量存在,但是在结直肠癌患者血清中水平较高。癌胚抗原是一个广谱性肿瘤标志物,它能反映出多种肿瘤的存在,对结直肠癌疗效判断、病情发展、监测及预后评估而言是一个较好的肿瘤标志物。

本研究表明,有淋巴结转移的患者,miR-210 水平较高;miR-210 的水平随临床分期增加而升高。治疗前患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 的表达明显高于健康体检人群,治疗后患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 均有明显的降低。患者血清 TK1、sICAM-1、miR-210、CEA 四项联合检查的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度均高于各项单独检测,对结直肠癌的早发现、早诊断及提高诊断肠癌的灵敏度和特异度具有重要意义。

参考文献

- [1] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(3):305-310.
- [2] CHOI J, OH S N, YEO D M, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of lymph node metastasis in early colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(2):556-562.
- [3] SHIVAKUMAR B M, ROTTI H, VASUDEVAN T G, et al. Copy number variations are progressively associated with the pathogenesis of colorectal cancer in ulcerative co-

- litis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(2):616-622.
- [4] 李延东,姜训忠,耿正伟,等. 联合检测血清 CEA、AFP、CA19-9 对结直肠癌的诊断价值[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(5):53-55.
- [5] KESHTELI A H, BARACOS V E, MADSEN K L. Hypermethylation of CIMP as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4):1081-1090.
- [6] ZHANG T, JIANG B, ZOU S, et al. Overexpression of B7-H3 augments anti-apoptosis of colorectal cancer cells by Jak2-STAT3[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(6):1804-1813.
- [7] LIU S, ZHENG R, ZHANG M, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1):22-28.
- [8] 李宝华,吴晓光,冯军,等. 结直肠癌血清肿瘤标志 CEA 与 CA724 检测的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(7):1053-1056.
- [9] 吴永芳,许春伟,宋业颖,等. 结直肠癌患者肿瘤组织中 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因突变的分子病理检测分析[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(7):1385-1389.
- [10] QU C, ZHENG Y, ZHOU M, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: a meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(16):5072-5080.
- [11] WANG F, BAI L, LIU T, et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(9):384-393.
- [12] 王成枫,余养生,何燕珠. 细胞增殖指数 TK1、Ki67 对大肠癌的临床价值比较[J]. 中外医疗, 2016, 35(33):7-10.
- [13] MILLAN M, MERINO S, CARO A, et al. Treatment of colorectal cancer in the elderly[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(10):204-220.
- [14] BURADA F, NICOLI E R, CIUREA M E, et al. Autophagy in colorectal cancer: an important switch from physiology to pathology[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(11):271-284.
- [15] NOSHO K, SUKAWA Y, ADACHI Y, et al. Association of fusobacterium nucleatum with immunity and molecular alterations in colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(2):557-566.
- [16] HIRANO Y, HATTORI M, DOUDEN K, et al. Single-incision laparoscopic surgery for colorectal cancer [J]. World J Gastrointest Surg, 2016, 8(1):95-100.
- [17] 先疆燕,何文英,黄新玲,等. 结直肠癌患者手术部位感染的危险因素荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(21):4934-4936.
- [18] 左传同,王斌,鞠青. 结直肠癌骨转移患者临床特征及预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(19):1548-1551.
- [19] LECH G, SŁOTWINSKI R, SŁODKOWSKI M, et al. Colorectal cancer tumour markers (下转第 1055 页)

- cancer patients undergoing radical cystectomy[J]. *Curr Urol*, 2017, 10(3):132-135.
- [7] 孟勇, 柴劲. MMP-2、MMP-9 含量表达与膀胱癌分期及病理分级的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(22): 5563-5564.
 - [8] BATEN E, VAN RENTERGHEM K. The advantages of transurethral resection of the prostate in patients with an elevated or rising prostate specific antigen, mild or moderate lower urinary tract symptoms, bladder outlet obstruction and negative prostate cancer imaging or prostate biopsies; a prospective analysis in 105 consecutive patients [J]. *Curr Urol*, 2017, 10(3):140-144.
 - [9] 王爱香, 畅继武. 多基因联合检测在判断膀胱癌预后价值中的意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(18):1190-1194.
 - [10] SCHROECK F R, SIROVICH B, SEIGNE J D, et al. Assembling and validating data from multiple sources to study care for Veterans with bladder cancer [J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1):78.
 - [11] 高瑞林, 陈祥荣, 李毅宁, 等. 盐酸小檗碱通过 P13K/AKT 信号通路抑制 MMP2 和 MMP9 的表达影响膀胱癌 T24 细胞侵袭性[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2015, 36(6):472-476.
 - [12] SOLANKI A A, MARTIN B, KORPICS M, et al. Bladder-Preserving therapy patterns of care; a survey of US radiation oncologists[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2):383-387.
 - [13] 丁显飞, 豆萌萌, 周学良, 等. 二甲双胍与 2 型糖尿病患者膀胱癌发病风险及治疗疗效的 Meta 分析[J]. *肿瘤*, 2016, 36(6):659-667.
 - [14] 张劲峰, 孙立江, 罗波, 等. Survivin、MMP-9 和 PTEN 在膀胱癌中的表达[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(24):4681-4682.
 - [15] 鄢阳, 郑军华, 许云飞, 等. 膀胱癌组织中 MMP-2、MMP-9、VEGF 和 RECK 基因的表达及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28(10):1075-1078.
 - [16] 朱志强, 郑湘予, 朱庆华, 等. CXCR4 和 MMP-9 在膀胱癌组织中的表达及其意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(3):337-340.
 - [17] 陈久顺, 杨为民, 徐友明, 等. MMP-9 和 CyclinE 在膀胱尿路上皮癌中的表达及其临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(10):726-731.
 - [18] 李光, 金宁, 刘明, 等. P53, PTEN, PCNA 基因与膀胱癌恶性度的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3):618-619.
 - [19] 吕磊, 袁敬东, 黄韬, 等. USP22aiRNA 通过 Mdm2-P53 通路抑制膀胱癌耐药细胞株 T24/MMC 的增殖[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2016, 45(6):597-602.
 - [20] 张萌, 伍季, 夏中友, 等. 膀胱尿路上皮癌组织中 ING4、P53、Ki-67 蛋白的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2016, 56(45):54-56.
- (收稿日期:2017-11-14 修回日期:2018-02-02)
-
- (上接第 1051 页)
- and biomarkers; recent therapeutic advances[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(5):1745-1755.
- [20] YAMAGISHI H, KURODA H, IMAI Y, et al. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1):16-23.
 - [21] WANG Z, ZHANG D, XU N, et al. Phase II study of oxaliplatin combined with S-1 and leucovorin (SOL) for Chinese patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(3):8.
 - [22] 方茜, 曲爱林, 张欣, 等. 血清 miR-210 在结直肠癌患者血清中的表达及临床意义[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53(6):77-81.
 - [23] LI W, LI C, ZHENG H, et al. Therapeutic targets of Traditional Chinese Medicine for colorectal cancer[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(2):243-349.
 - [24] ABRAHA A M, KETEMA E B. Apoptotic pathways as a therapeutic target for colorectal cancer treatment [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(8):583-591.
 - [25] ILIC M, ILIC I. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991—2010: an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(10):518-527.
 - [26] ZHOU FF, XIE W, CHEN S Q. SLC38A1 promotes proliferation and migration of human colorectal cancer cells [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(1):30-36.
 - [27] CHRISTOPHER V T, NAUMANN D N, KELLY M, et al. David R Mc Arthur. prophylactic oophorectomy during primary colorectal cancer resection; a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg Proc*, 2015, 5(1):167-172.
 - [28] NANGIA-MAKKER P, YU Y, MAJUMDAR A P. Role of cancer stem cells in age-related rise in colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4):86-89.
 - [29] 陈翔, 陆宝华, 袁杰, 等. 老年结直肠癌血清可溶性细胞间黏附分子-1 及炎症因子表达的临床意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(16):2202-2204.
 - [30] HU Y, YIN Y, LIU H, et al. Glucose deprivation induces chemoresistance in colorectal cancer cells by increasing ATF4 expression [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(27):6235-6245.
 - [31] FIORENTINI G, SARTI D, ALIBERTI C, et al. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases [J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(3):190-202.
- (收稿日期:2017-09-12 修回日期:2018-01-12)