

论著 • 临床研究

ESM1、SRPX2、CA125 联合检测对早期结直肠癌患者的诊断价值

葛仁美¹,董业峰¹,季小忠¹,洪建军^{2△}

(1. 海安市人民医院检验科, 江苏南通 226600; 2. 江苏省南通市卫生高等
职业技术学校西医内科, 江苏南通 226600)

摘要:目的 探讨血清中内皮细胞特异性因子 1(ESM1), Sushi 重复含有蛋白质 X 连接 2(SRPX2), 糖类抗原 125(CA125)联合检测对早期结直肠癌的诊断价值。方法 选取早期结直肠癌患者 60 例为早期组, 结直肠良性疾病患者 60 例为良性组, 同时选取体检健康者 60 例为对照组, 检测 3 组人员血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量。用 ROC 曲线下面积分析 ESM1、SRPX2、CA125 对早期结直肠癌的临床诊断价值。结果 早期结直肠癌患者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量均高于结直肠良性疾病患者和体检健康者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 单向诊断早期结直肠癌患者与结直肠良性疾病患者 ESM1、SRPX2、CA125 的灵敏度分别为 80%、83%、83%, 特异度分别为 90%、83%、80%; 单向诊断早期结直肠癌患者与体检健康者 ESM1、SRPX2、CA125 的灵敏度分别为 90%、80%、87%, 特异度分别为 90%、93%、87%; ESM1、SRPX2、CA125 联合检测对早期结直肠癌的诊断的灵敏度为 86.67%, 特异度为 88.33%, 准确度为 87.78%。结论 ESM1、SRPX2、CA125 诊断早期结直肠癌的临界值分别为 30.2、127.4、26.35 ng/mL。ESM1、SRPX2、CA125 可作为联合诊断早期结直肠癌的潜在标志物, 联合检测可以提高早期结直肠癌与良性病患者及健康患者鉴别诊断能力。
关键词:内皮细胞特异性因子 1; Sushi 重复含有蛋白质 X 连接 2; 糖类抗原 125; 早期结直肠癌; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.026 中图法分类号:R735.37,R730.43
文章编号:1673-4130(2019)20-2538-04 文献标识码:A

Diagnostic value of combined detection of ESM1, SRPX2 and CA125 in patients with early colorectal cancer
GE Renmei¹, DONG Yefeng¹, JI Xiaozhong¹, HONG Jianjun^{2△}
(1. Department of Clinical Laboratory, Hai'an People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226600, China; 2. Department of Western Medicine, Nantong Health Vocational and Technical School, Nantong, Jiangsu 226600, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum endothelial cell specific molecule 1 (ESM1), Sushi duplicate protein X-linked 2 (SRPX2) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in early colorectal cancer. **Methods** A total of 60 patients with early colorectal cancer and 60 patients with benign colorectal diseases were selected as the early group and 60 healthy people as the control group. The expression of ESM1, SRPX2 and CA125 in the serum of the three groups were detected. The clinical diagnostic value of ESM1, SRPX2 and CA125 in early colorectal cancer was analyzed by the area under ROC curve. **Results** The levels of ESM1, SRPX2 and CA125 in serum of patients with early colorectal cancer were higher than those of patients with benign colorectal diseases and healthy persons ($P<0.05$). The sensitivity of ESM1, SRPX2 and CA125 in one-way diagnosis of early colorectal cancer and patients with benign colorectal diseases were 80%, 83% and 83%, respectively. The sensitivity, specificity and specificity of ESM1, SRPX2 and CA125 were 90%, 80%, 87% and 90%, 93% and 87% respectively for one-way diagnosis of early colorectal cancer and health check-ups. The sensitivity, specificity and accuracy of ESM1, SRPX2 and CA125 in combination for early colorectal cancer diagnosis were 86.67%, 88.33% and 87.78%, respectively. **Conclusion** The critical values of ESM1, SRPX2 and CA125 in the diagnosis of early colorectal cancer are 30.20 ng/mL, 127.40 ng/mL and 26.35 ng/mL, respectively. ESM1, SRPX2 and CA125 can be used as potential markers for the combined diagnosis of early colorectal cancer. Combined detection can improve the ability of differential diagnosis between early colorectal cancer and benign diseases and healthy patients.

Key words: Endothelial cell specific molecule 1; sushi duplicates protein X-junction 2; carbohydrate

作者简介:葛仁美,女,副主任技师,主要从事临床生化检验及肿瘤相关因子方面的研究。△ 通信作者, E-mail:529660852@qq.com。
本文引用格式:葛仁美,董业峰,季小忠,等. ESM1、SRPX2、CA125 联合检测对早期结直肠癌患者的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (20):2538-2541.

antigen 125; early colorectal cancer; diagnosis

结肠癌是世界上常见且具有侵袭性的消化道肿瘤^[1]。结肠癌治疗的主要问题包括化疗耐药和转移^[2]。转移主要发生在结直肠癌后期,因此早期诊断尤为重要。内皮细胞特异性因子 1(ESM1)参与血管生成并促进血管生成发芽^[3]。已报道 ESM1 在多种肿瘤患者血清中表达增加,包括结直肠癌^[4]。Sushi 重复含有蛋白质 X 连接 2(SRPX2)通过诱导内皮细胞迁移和血管网络的形成在血管生成中发挥作用^[5]。ZHAO 等^[6]发现 SRPX2 可增强结直肠癌细胞中的细胞迁移和黏附,并与癌症患者的预后不良有关。癌抗原 125(CA125)是人类中由 MUC16 基因编码的蛋白质^[7]。目前,CA125 已被发现可用作肿瘤标志物,其在某些特定类型癌症中升高,包括结直肠癌^[8]。目前,对早期结直肠癌的诊断不理想,而 ESM1、SRPX2、CA125 在患者血清中表达异常是早期结直肠癌的潜在标志物。但是,目前国内外对 ESM1、SRPX2、CA125 联合诊断早期结直肠癌的研究尚无。因此,本研究旨在探讨血清中 ESM1、SRPX2、CA125 联合对早期结直肠癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 11 月至 2018 年 11 月海安市人民医院(下称本院)收治的早期结直肠癌患者血清样本 60 例为早期组,其中男 30 例,女 30 例,平均(53±14)岁,其中 TNM I 期有 32 例,TNM II 期有 28 例;结直肠良性疾病患者血清样本 60 例为良性组,其中男 30 例,女 30 例,平均(54±12)岁;另收集本院体检健康者血清样本 60 例作为对照组,其中男 30 例,女 30 例,平均(53±13)岁。纳入的早期结直肠癌患者和良性组患者均经病理科明确诊断。排除标准:(1)长期使用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者;(2)患有精神疾病者;(3)同时患有其他部位癌症者。良性病患者 60 例包括结肠慢运输型便秘 18 例、直肠肛管周围脓肿 18 例、脾曲综合征 20 例、乙状结肠冗长症 4 例。各组一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),可纳入此次分析。本研究获本院伦理委员会批准,且受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 采取早期结直肠癌患者、中晚期结直肠癌患者、结直肠良性疾病患者和体检健康者的肘前静脉血 5 mL,室温 25℃放置 60 min。在 4℃的条件下,900 g 离心 20 min,收集上清进行酶联免疫吸附(ELISA)试验。ESM1 ELISA 试剂盒购自上海群己生物科技有限公司(货号:KA4393)。SRPX2 ELISA 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号:EH12607)。CA125 ELISA 试剂盒购自上海冠导生物工程有限公司(货号:GD-E001265997)。根据制造商的说明书进行实验操作。

1.3 统计学处理 PRISM 7.0 软件进行统计分析,2 组人员间血清中 ESM1、SRPX2、CA125 指标比较采

用双尾相关样本 t 检验,用 $\bar{x}\pm s$ 表示。应用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估血清中 ESM1、SRPX2、CA125 检测对早期结直肠癌的临床诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组人员血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量 60 例早期结直肠癌患者为早期组,60 例结直肠良性疾病患者为良性组,60 例体检健康者为对照组。早期组患者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量均高于良性组患者和对照组($P<0.05$);良性组患者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量均高于对照组($P<0.05$)。见表 1~3。

表 1 早期组和良性组人员血清中 ESM1、SRPX2、CA125 表达量的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	ESM1	SRPX2	CA125
早期组	60	77.48±25.91	254.37±65.99	34.29±8.36
良性组	60	24.55±8.37	48.69±10.24	8.13±2.68
统计量		15.06	23.86	23.08
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

表 2 早期组和对照组人员血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	ESM1	SRPX2	CA125
早期组	60	77.48±25.91	254.37±65.99	34.29±8.36
对照组	60	4.89±1.04	12.39±4.31	4.22±1.27
统计量		21.68	28.34	27.55
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

表 3 良性组和对照组人员血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量的比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	ESM1	SRPX2	CA125
良性组	60	24.55±8.37	48.69±10.24	8.13±2.68 [#]
对照组	60	4.89±1.04	12.39±4.31	4.22±1.27
统计量		18.06	25.31	10.21
<i>P</i>		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

2.2 早期组患者与良性组患者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的 AUC,灵敏度、特异度和截断值 为了评估 ESM1、SRPX2、CA125 在早期结直肠癌与结直肠良性疾病中的诊断价值,绘制 60 例早期结直肠癌患者和 60 例中结直肠良性疾病患者的 ROC 曲线(图 1)。ESM1、SRPX2、CA125 单向检测早期结直肠癌的灵敏度和特异度的目的是为后面的联合检测铺下基础。ESM1 的 AUC 为(0.87±0.04),95%CI 0.787 4~0.970 4,以 ESM1 的阳性临界值 30.2 ng/mL,其诊断灵敏度为 80%,特异度为 90%;SRPX2 的 AUC 为(0.81±0.06),95%CI 0.699 0~0.936 6,以

SRPX2 的阳性临界值 127.4 ng/mL,其诊断灵敏度为 83%,特异度为 83%;CA125 的 AUC 为(0.77±0.07),95%CI 0.634 0~0.897 1,以 CA125 的阳性

临界值 26.35 ng/mL,其诊断灵敏度为 83%,特异度为 80%。见图 1 和表 4。

表 4 早期结直肠癌患者与结直肠良性疾病患者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的 AUC,灵敏度、特异度和截断值

检测变量	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值(ng/mL)	AUC($\bar{x}\pm s$)	P	95%CI
ESM1	80	90	0.70	0.87±0.04	<0.0001	0.787 4~0.970 4
SRPX2	83	83	0.67	0.81±0.06	<0.0001	0.699 0~0.936 6
CA125	83	80	0.63	0.77±0.07	0.0004	0.634 0~0.897 1

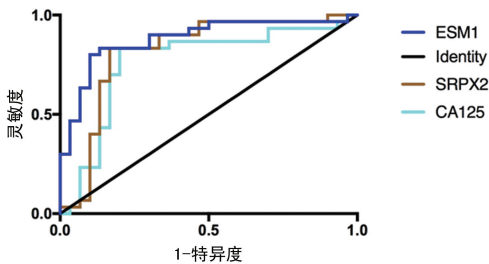


图 1 早期结直肠癌患者与结直肠良性疾病患者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的 ROC 曲线

2.3 早期组患者与对照组血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的 AUC,灵敏度、特异度和截断值 为了评估 ESM1、SRPX2、CA125 在早期结直肠癌与健康体检者中的诊断价值,绘制 60 例早期结直肠癌患者和 60 例体检健康者的 ROC 曲线(图 2)。ESM1 的 ROC 曲线下面积为(0.88±0.05),95%CI 0.789 8~0.979 1,以 ESM1 的阳性临界值 13.13 ng/mL,其诊断灵敏

度为 90%,特异度为 90%;SRPX2 的 ROC 曲线下面积为(0.87±0.05),95%CI 0.771 3~0.966 4,以 SRPX2 的阳性临界值 15.29 ng/mL,其诊断灵敏度为 80%,特异度为 93%;CA125 的 ROC 曲线下面积为(0.82±0.06),95%CI 0.700 3~0.939 7,以 CA125 的阳性临界值 5.77 ng/mL,其诊断灵敏度为 87%,特异度为 87%。见图 2 和表 5。

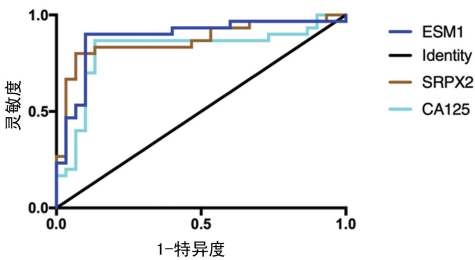


图 2 早期组患者与对照组血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的 ROC 曲线

表 5 早期组患者与对照组血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的 AUC,灵敏度、特异度和截断值

检测变量	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值(ng/mL)	AUC($\bar{x}\pm s$)	P	95%CI
ESM1	90	90	0.80	0.88±0.05	<0.0001	0.789 8~0.979 1
SRPX2	80	93	0.73	0.87±0.05	<0.0001	0.771 3~0.966 4
CA125	87	87	0.73	0.82±0.06	0.0004	0.700 3~0.939 7

2.4 ESM1、SRPX2、CA125 联合对早期结直肠癌的诊断 患有早期结直肠癌的为真阳性,未早期结直肠癌的为真阴性,血清中 ESM1、SRPX2、CA125 联合检测对早期结直肠癌的诊断的灵敏度为 86.67%(52/60),特异度为 88.33%(106/120),准确度为 87.78%(158/180)。见表 6。

表 6 ESM1、SRPX2、CA125 联合检测对早期结直肠癌的诊断(n)

诊断方法	类型	病理结果		合计
		阳性	阴性	
联合诊断	阳性	52	14	66
	阴性	8	106	114
合计		60	120	180

3 讨论

人类结肠癌是全世界发病率和病死率的主要原因之一[9]。它的致癌机制是一个多步骤的过程,与遗传不稳定相关。在本研究中,通过 ELISA 试验检测

早期结直肠癌患者、结直肠良性疾病患者和体检健康者血清中 ESM1、SRPX2、CA125 的表达量,发现血清中 ESM1、SRPX2、CA125 联合对早期结直肠癌的诊断的灵敏度为 86.67%,特异度为 88.33%,准确度为 87.78%。

SRPX2 被证实是一种分泌蛋白,可调节分离的海马神经元中的突触密度[10]。在本研究中,发现早期结直肠癌患者血清中 SRPX2 的表达量均高于结直肠良性疾病患者和体检健康者,差异有统计学意义(P<0.05);结直肠良性疾病患者血清中 SRPX2 的表达量均高于体检健康者,差异有统计学意义(P<0.05)。最近,已证实 SRPX2 表达在胶质母细胞瘤,结直肠癌和胃癌中上调[11-13]。提示,在这些恶性肿瘤中,SRPX2 可能作为致癌基因起作用,促进癌细胞的增殖,迁移和侵袭。

ESM1 由血管内皮细胞分泌,其表达被肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和内皮生长因子(VEGF)上调,下调 IL-4 和干扰素-γ(IFN-γ)[14]。

在本研究中,发现早期组患者血清中 ESM1 的表达量均高于良性组 and 对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性组患者血清中 ESM1 的表达量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。除健康者组织中的 ESM1 表达外,已报道 ESM1 在肾癌血管内皮细胞,乳腺癌,胶质母细胞瘤,小细胞肺癌,肝癌,结直肠癌中存在表达异常现象^[15-16]。提示血清中 ESM1 表达量的升高可能是癌症发生发展中多种生化因子作用的结果,是癌症的表象之一。CA125 成为肿瘤标志物已经有多年的历史,是最常用的癌症生物标志物之一^[17]。化疗后 CA125 的半衰期与预后相关(CA125 半衰期 <20 d 的患者存活率提高)^[18]。在本研究中,发现早期组患者血清中 CA125 的表达量均高于良性组 and 对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);良性组患者血清中 CA125 的表达量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 CA125、ESM1 可能作为早期结直肠癌的潜在标志物。

ESM1,SRPX2,CA125 诊断早期结直肠癌和健康人群的临界值分别为 13.13 ng/mL,15.29 ng/mL,5.77 ng/mL;ESM1,SRPX2,CA125 诊断早期结直肠癌和结直肠癌良性疾病的临界值分别为 30.2 ng/mL,127.4 ng/mL,26.35 ng/mL。后者的诊断临界值均高于前者。因此,ESM1、SRPX2、CA125 对早期结直肠癌的诊断是区分早期结直肠癌和结直肠癌良性疾病。单向诊断早期结直肠癌患者与结直肠癌良性病患者 ESM1、SRPX2、CA125 的灵敏度分别为 80%、83%、83%,特异度分别为 90%、83%、80%,尽管 ESM1 单向诊断的最特异度达到 90%,但是相应的其灵敏度只有 80%。SRPX2 和 CA125 的单向检测诊断的灵敏度和特异度均不甚理想。但是将健康人群纳入后,ESM1、SRPX2、CA125 联合检测后灵敏度为 86.67%,特异度为 88.33%,准确度为 87.78%,显示了其较好的诊断效能。因此,ESM1、SRPX2、CA125 联合检测对早期结直肠癌的诊断具有较高的灵敏度、特异度和特异度,具有临床应用价值。

4 结 论

ESM1、SRPX2、CA125 可作为早期结直肠癌的潜在标志物,联合检测可以提高早期结直肠癌与良性病患者及健康者鉴别诊断能力。

参考文献

- [1] 潘燕红,倪雯婷,陈文星,等. K-Ras 基因突变型结直肠癌治疗的研究进展[J]. 肿瘤,2017,37(4):412-418.
- [2] 徐俊,陈旭. 结肠癌辅助化疗的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(20):4039-4044.
- [3] 邢燕,温艳,尤元刚,等. 麻风病患者血浆内皮细胞特异性分子-1 的水平及其临床意义[J]. 中国热带医学,2018,18(2):158-161.
- [4] KIM J H, PARK M Y, KIM C N, et al. Expression of endothelial cell-specific molecule-1 regulated by hypoxia in-

- ducible factor-1 α in human colon carcinoma; impact of ESM-1 on prognosis and its correlation with clinicopathological features[J]. Oncol Rep, 2012, 28(5):1701-1708.
- [5] 张孟,索振河. SRPX2 的功能及其在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(11):1110-1114.
- [6] ZHAO J, XU J, ZHANG R. SRPX2 regulates colon cancer cell metabolism by miR-192/215 via PI3K-Akt[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2):483.
- [7] 王丹,代晶,潘长清,等. 血清 CA125, HE4 以及 ROMA 指数在卵巢癌早期诊断中的应用价值[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(4):314-316.
- [8] 熊飞良. 肿瘤标志物检验在肺癌检验与诊断中的应用效果[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(1):58-60.
- [9] 刘进忠,李志锋,宋佳,等. MMP-9 和 CD44v6 在人结肠癌侵袭转移中的作用[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(20):2487-2489.
- [10] LIN X, CHANG W, WANG Y, et al. SRPX2, an Independent prognostic marker, promotes cell migration and invasion in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93(1):398-405.
- [11] ZHAO J, XU J, ZHANG R. SRPX2 regulates colon cancer cell metabolism by miR-192/215 via PI3K-Akt[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2):483.
- [12] ZHANG M, LI X L, FAN Z R, et al. High SRPX2 protein expression predicts unfavorable clinical outcome in patients with prostate cancer[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11(1):3149-3157.
- [13] LIU K, FAN J, WU J. Sushi repeat-containing protein X-linked 2 promotes angiogenesis through the urokinase-type plasminogen activator receptor dependent integrin $\alpha v \beta 3$ /focal adhesion kinase pathways[J]. Drug Discov Ther, 2017, 11(4):212-217.
- [14] 侯占英,李华明. 自拟补肾养血益精汤治疗斑秃的疗效及对血管内皮细胞生长因子和毛囊中相关分子表达的影响[J]. 中医药信息, 2018, 35(1):66-69.
- [15] Bender O, Gunduz M, Cigdem S, et al. Functional analysis of ESM1 by siRNA knockdown in primary and metastatic head and neck cancer cells[J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(1):40-47.
- [16] CHEN C M, LIN C L, CHIOU H L, et al. Loss of endothelial cell-specific molecule 1 promotes the tumorigenicity and metastasis of prostate cancer cells through regulation of the TIMP-1/MMP-9 expression[J]. Oncotarget, 2017, 8(8):1388-1389.
- [17] 皮亚平,田柳. 肿瘤标志物 CA153, CA125 联合检查对乳腺癌诊断的价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(8):1351-1353.
- [18] 张立英,葛宜枝,顾祥,等. 血清 CA125 半衰期与晚期卵巢癌铂类耐药及预后的相关性研究[J]. 南通大学学报:医学版, 2017, 37(3):289-291.