

• 论 著 •

血清 MACC-1、Ang-2 水平预测直肠癌患者腹腔镜术后复发研究*

李庚鹏, 张国伟, 张双龙[△]

厦门医学院附属第二医院胃肠外科, 福建厦门 361000

摘要:目的 观察血清结肠癌转移相关基因-1(MACC-1)、血管生成素-2(Ang-2)水平预测直肠癌患者腹腔镜全直肠系膜切除术(TME)后复发的效能。**方法** 选取该院 2016 年 11 月至 2019 年 11 月收治的 150 例直肠癌患者作为研究对象,于术前检测患者血清 MACC-1、Ang-2 水平,实施 TME 治疗,指导患者定期到院复查,每 3 个月 1 次,记录患者 12 个月内复发情况,将患者分为复发组(31 例)和未复发组(119 例),比较两组基线资料水平,分析直肠癌患者肿瘤分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平表达与术后复发的关系,分析血清 MACC-1、Ang-2 水平对患者复发风险的预测价值。**结果** 150 例直肠癌患者中,有 23 例复发,有 8 例复发及转移,总复发率为 20.66%;基线资料比较后经回归分析结果显示,直肠癌患者Ⅳ期、低分化、合并淋巴结转移、CEA 阳性、CA199 阳性、术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平均与直肠癌术后复发有关,可能均是直肠癌术后复发的风险因子($OR>1, P<0.05$);绘制受试者工作特征曲线发现,直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平单项及联合检测预测术后复发的曲线下面积均 >0.800 ,均有一定预测价值。**结论** 直肠癌患者 TME 术后 1 年内复发风险高,术前血清 MACC-1、Ang-2 水平过表达均与 TME 术后复发有关,可将二者用于直肠癌术后复发风险的预测。

关键词: 直肠癌; 全直肠系膜切除术; 结肠癌转移相关基因-1; 血管生成素-2; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.010 **中图法分类号:**R735.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2021)23-2866-05 **文献标志码:**A

Study on serum MACC-1 and Ang-2 levels in predicting the recurrence of rectal cancer patients after laparoscopic surgery*

LI Gengpeng, ZHANG Guowei, ZHANG Shuanglong[△]

Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen, Fujian 361000, China

Abstract:**Objective** To observe the efficacy of serum colon cancer metastasis-related gene-1 (MACC-1) and angiopoietin-2 (Ang-2) levels in predicting the recurrence of patients with rectal cancer after laparoscopic total mesorectal excision (TME). **Methods** A total of 150 patients with rectal cancer admitted to the hospital from November 2016 to November 2019 were selected as the research objects. Detected the patient's serum MACC-1 and Ang-2 levels before surgery, conducted TME treatment, guided patients to go to the hospital for review regularly, once every 3 months, and recorded the recurrence of patients within 12 months, divided the patients into a relapse group (31 cases) and a non-relapse group (119 cases), and compared the baseline data levels of the two groups. Analyzed the relationship between tumor stage, tumor differentiation, lymph node metastasis, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199), preoperative serum MACC-1 and Ang-2 levels and postoperative recurrence in patients with rectal cancer. Analyzed the predictive value of serum MACC-1 and Ang-2 levels on the risk of recurrence in patients. **Results** Among the 150 patients with rectal cancer, there were 23 recurrences and 8 recurrences and metastases, the total recurrence rate was 20.66%. After compared baseline data, regression analysis results showed that rectal cancer patients with stage Ⅳ, poorly differentiated, combined with lymph node metastasis, CEA positive, CA199 positive, preoperative serum MACC-1 and Ang-2 levels were related to rectal cancer postoperative recurrence, might be risk factors for rectal cancer postoperative recurrence ($OR>1, P<0.05$). Plotted the receiver operating characteristic

* 基金项目:福建省卫生计生科研人才培养项目(2018-CXB-26)。

作者简介:李庚鹏,男,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤微创治疗方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:814397644@qq.com。

本文引用格式:李庚鹏,张国伟,张双龙,血清 MACC-1、Ang-2 水平预测直肠癌患者腹腔镜术后复发研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42

curve found that the area under the curve of single and combined detection of serum MACC-1 and Ang-2 levels in patients with rectal cancer to predict postoperative recurrence was >0.800 , which had a certain predictive value. **Conclusion** Rectal cancer patients have a high risk of recurrence within 1 year after TME. The preoperative serum MACC-1 and Ang-2 levels are all related to recurrence after TME. Both could be used to predict the risk of recurrence after rectal cancer surgery.

Key words: rectal cancer; total mesorectal excision; colon cancer metastasis-related gene-1; angio-poietin-2; recurrence

腹腔镜全直肠系膜切除术(TME)可整块切除直肠及系膜,保留患者自主神经,对保护直肠癌患者生理功能、降低局部复发有积极意义^[1]。但是,因直肠癌早期患者多无特异性症状,加之患者无定期检查习惯,部分患者确诊时病情已进入中晚期,错过了治疗的最佳时机,术后复发风险难以有效预测^[2]。既往临床通过肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移及肿瘤标志物水平评估患者术后复发风险,均有一定评估价值^[3]。但有研究指出,肿瘤分期低、分化程度高、未合并淋巴结转移的直肠癌患者仍有治疗后复发的风险^[4-5]。此外,肿瘤标志物表达水平较低的直肠癌患者也存在术后复发的风险^[6]。因此,临床仍待持续探讨新的指标,为直肠癌患者术后复发预测提供新手段。有研究证实,结肠癌转移相关基因-1(MACC-1)、血管生成素-2(Ang-2)表达与直肠癌发生及病情进展均有关,可用于预后判断^[7-8]。推测 MACC-1 及 Ang-2 可能与直肠癌术后复发有关。基于此,本研究进一步观察血清 MACC-1、Ang-2 水平预测直肠癌患者 TME 术后复发的效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获得本院伦理委员会审核并批准(伦审批号 2015-014),选取本院 2016 年 11 月至 2019 年 11 月收治的 150 例直肠癌患者作为研究对象,全部患者均对本研究内容知情并签署知情同意书。男 98 例,女 52 例;年龄 52~68 岁,平均(59.20±5.47)岁;病程 1~4 年,平均(2.67±0.71)年;肿瘤分期^[9]:Ⅱ期 67 例,Ⅲ期 54 例,Ⅳ期 29 例;肿瘤分化程度:低分化 20 例,中分化 93 例,高分化 37 例;合并淋巴结转移 46 例,未合并淋巴结转移 104 例。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合直肠癌诊断标准^[10];(2)经肛门指诊、直肠镜及穿刺活检确诊;(3)肿瘤距肛门 2~6 cm;(4)均为腺癌;(5)经术前检测患者肺功能正常,可耐受术中建立气腹操作。

1.2.2 排除标准 (1)肿瘤最大径 >6 cm 的患者;(2)肿瘤周围组织广泛浸润的患者;(3)合并腹部器官、组织粘连的患者;(4)体质量指数(BMI) >25 kg/m² 的患者;(5)合并肠梗阻、肠穿孔的患者;(6)合并肿瘤远处转移的患者。

1.3 方法

1.3.1 收集资料 于术前记录患者资料,包括年龄、性别、病程、肿瘤分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、肿瘤标志物水平。其中肿瘤分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移通过手术病理检查确诊。肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199),检测方法:采集患者肘静脉血 2 mL,以 8.5 cm 离心半径、3 000 r/min 的速度离心 10 min,取血清,采用湖州数康生物科技有限公司生产的 HD2001A 型蛋白芯片仪及配套试剂检测 CEA 及 CA199 水平,操作严格按照仪器说明书进行。以 CEA ≥ 9.7 ng/mL、CA199 ≥ 38.1 U/mL 为阳性。

1.3.2 血清 MACC-1、Ang-2 水平检测 于术前检测,抽取患者肘静脉血 3 mL,以 8.5 cm 离心半径、3 000 r/min 的速度离心 10 min,取血清,采用美国 Cell Signaling Technology 公司提供的酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清 MACC-1、Ang-2 水平。

1.3.3 TME 治疗 术前对患者进行肛门指诊、直肠镜检查、穿刺活检,制订手术方案。指导患者术前禁食 8 h,禁水 4 h,行气管插管全身麻醉,患者取头低脚高截石位,于脐下作 1 cm 左右切口,置入 10 mm 穿刺器,建立 12~14 mm Hg 气腹,置入腹腔镜,于腹壁下动脉左侧麦氏点及右侧对称处、脐水平左侧腹直肌外缘及右侧对称处作 1 cm 左右切口,分别置入 5、10、5、10 mm 穿刺器,在腹腔镜观察下切开腹膜,分离降乙结肠,高位离断肠系膜下静脉、动脉,清扫周围淋巴结、脂肪组织,游离直肠,采用超声刀于肿瘤下方 2 cm 外切开直肠系膜,采用直线闭合器离断直肠,切除肿瘤,在腹壁作 4~5 cm 长切口,取出肿瘤标本。缝合腹膜,重建气腹,完成残余肠管吻合,冲洗腹腔,经下腹壁放置引流管,缝合切口。

1.3.4 复发评估 术后 3 d 复查,病灶无残留。指导患者定期到院复查,每 3 个月 1 次,经肛门指诊、直肠镜初步评估患者复发情况,对疑似复发患者,结合穿刺活检进一步确诊,记录患者 12 个月内复发情况,将患者分为复发组(31 例)和未复发组(119 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析处理。全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率

表示,组间比较采用 χ^2 检验,若期望值 <5 ,采用连续校正 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;采用回归分析检验直肠癌患者肿瘤分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、CEA、CA199、术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平表达与术后复发的关系;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),得到曲线下面积(AUC),检验直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平对术后复发风险的预测效能,AUC <0.500 表示无预测效能, $0.500\leq AUC<0.700$ 表示预测效能较低, $0.700\leq AUC<0.900$ 表示预测效能中等,AUC ≥ 0.900 表示预测效

能高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复发组和未复发组基线资料比较 150 例直肠癌患者中有 23 例(15.33%)复发,有 8 例(5.33%)复发及转移,总复发率为 20.66%(31/150)。复发组Ⅳ期、低分化、合并淋巴结转移、CEA 阳性及 CA199 阳性占比均高于未复发组,术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平均高于未复发组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组年龄、性别、病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 复发组和未复发组基线资料比较 $[\bar{x}\pm s/n(\%)]$											
组别	n	年龄 (岁)	性别		病程 (年)	肿瘤分期			肿瘤分化程度		
			男	女		Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	低分化	中分化	高分化
复发组	31	58.95±5.51	18(58.06)	13(41.94)	2.81±0.62	8(25.81)	11(35.48)	12(38.71)	9(29.03)	20(64.52)	2(6.45)
未复发组	119	59.26±6.02	80(67.23)	39(32.77)	2.63±0.59	59(49.58)	43(36.13)	17(14.29)	11(9.24)	73(61.34)	35(29.41)
t/ χ^2		0.260		0.912	1.497		3.023			3.454	
P		0.796		0.340	0.137		0.003			0.001	

组别	n	淋巴结转移		CEA		CA199		术前血清 MACC-1 水平(ng/mL)	术前血清 Ang-2 水平(pg/mL)
		合并	未合并	阳性	阴性	阳性	阴性		
复发组	31	18(58.06)	13(41.94)	26(83.87)	5(16.13)	19(61.29)	12(38.71)	8.36±1.25	57.61±11.53
未复发组	119	28(23.53)	91(76.47)	49(41.18)	70(58.82)	30(25.21)	89(74.79)	6.83±1.18	44.32±10.97
t/ χ^2		13.795		17.932		14.555		6.352	5.945
P		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	<0.001

2.2 各主要变量与术后复发关系的回归分析 将初步基线资料比较结果显示差异有统计学意义的直肠癌患者肿瘤分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移、CEA 阳性、CA199 阳性、术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平作为自变量,其赋值情况见表 2。将直肠癌患者术后复发作为因变量(1=复发,0=未复发),经回归分析显示,直肠癌患者Ⅳ期、低分化、合并淋巴结转移、CEA 阳性、CA199 阳性、术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平过表达与术后复发均有关,可能是术后复发的风险因子($OR>1,P<0.05$)。见表 3。

表 2 自变量赋值情况		
自变量	变量说明	赋值情况
肿瘤分期	分类变量	Ⅳ期=1,Ⅱ期或Ⅲ期=0
肿瘤分化程度	分类变量	低分化=1,中分化或高分化=0
淋巴结转移	分类变量	合并=1,未合并=0
CEA 阳性	分类变量	阳性=1,阴性=0
CA199 阳性	分类变量	阳性=1,阴性=0
术前血清 MACC-1 水平	连续变量	—
术前血清 Ang-2 水平	连续变量	—

注:—表示无数据。

表 3 各主要变量与术后复发关系的回归分析结果						
因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
常量	0.963	1.311	0.540	0.847	—	—
肿瘤分期	1.332	0.452	8.675	0.003	3.789	1.562~9.196
肿瘤分化程度	1.390	0.507	7.530	0.006	4.017	1.488~10.843
淋巴结转移	1.340	0.588	5.196	0.023	3.818	1.207~12.083
CEA 阳性	3.082	0.703	19.193	<0.001	21.800	5.491~86.549
CA199 阳性	1.846	0.820	5.072	0.024	6.333	1.271~31.568
术前血清 MACC-1 水平	1.273	0.278	20.905	<0.001	3.571	2.069~6.162
术前血清 Ang-2 水平	0.125	0.028	19.533	<0.001	1.133	1.072~1.198

注:—表示无数据。

2.3 直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平预测术后复发的 ROC 曲线 将直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平作为检验变量,将直肠癌患者术后复发作为状态变量(1=复发,0=未复发),绘制 ROC 曲线发现,直肠癌患者术前血清 MACC-1 及

Ang-2 水平单项及联合检测预测术后复发的 AUC 分别为:0.817、0.811、0.834,AUC 均>0.800,均有一定的预测价值,cut off 值分别取 7.620 ng/mL、54.675 pg/mL 时可以获得最佳预测效能,各检验变量对应的 cut off 值、特异度、灵敏度等见表 4、图 1。

表 4 直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平预测术后复发的 ROC 曲线检验结果

检验变量	AUC	95%CI	SE	P	cut off 值	特异度	灵敏度	约登指数
术前血清 MACC-1 水平	0.817	0.728~0.906	0.045	<0.001	7.620 ng/mL	0.765	0.774	0.539
术前血清 Ang-2 水平	0.811	0.712~0.909	0.050	<0.001	54.675 pg/mL	0.748	0.806	0.554
2 项联合	0.834	0.739~0.928	0.048	<0.001	—	0.689	0.782	0.471

注:—表示无数据。

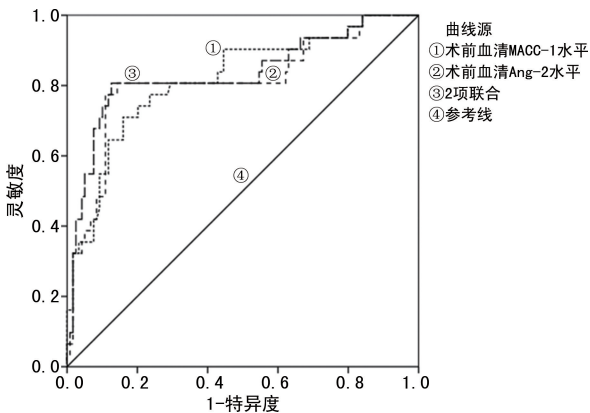


图 1 直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平预测术后复发的 ROC 曲线

3 讨论

直肠癌患者术后短期及远期复发风险均较高,患者生存率不理想。有关研究报道,直肠癌患者 1 年内生存率仅为 94.3%,3 年内生存率仅为 81.2%,5 年内生存率仅为 76.5%^[11]。考虑到直肠癌患者预后风险高,为降低患者预后风险,分析患者复发情况、探讨复发的有效预测指标、改进治疗措施尤为必要。

张姗等^[12]研究指出,结直肠癌患者术后 3 年内总复发率可达 29.9%。本研究结果显示,150 例直肠癌患者复发率为 20.66%,低于张姗等^[12]的研究结果,可能与本研究观察时间尚短有关。直肠癌患者术后短期复发风险较高,对患者复发进行预测很有必要。目前,临床可采取的预测复发的手段较多,包括直肠癌患者病理特征、标志物水平等。肿瘤分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移情况属于病理特征。肿瘤分期越高的直肠癌患者,肿瘤侵袭程度越严重,肿瘤细胞可穿过黏膜基层到达黏膜下层,并且可侵犯其他肠段或腹腔内其他脏器,实施手术治疗难以彻底切除肿瘤组织,患者术后复发风险较高^[13]。低分化肿瘤是指肿瘤组织分化后与原组织差异大,可反映肿瘤组织恶性程度高,易冲破原发部位屏障,扩散到周围,而且不易被临床检查发现,实施手术治疗后不易完整切除病变,患者有较高的术后复发风险^[14]。合并淋巴结转移

的患者,肿瘤组织可侵犯肠周淋巴管,且存在隐匿性转移,实施手术治疗往往无法彻底清除肿瘤组织,术后复发风险高^[15]。CEA 与 CA199 是两种常用于预测直肠癌术后复发的标志物。CEA 为 19 号染色体上的糖蛋白,为胚胎性致癌抗原,在成人血清中水平极低,而在直肠癌患者中可呈过表达,阳性率可达 40%~70%^[16]。CA199 是大分子糖类肿瘤相关抗原,由唾液糖蛋白及唾液酶组成,在直肠癌患者中表达水平升高,阳性率可达 18%~58%^[17]。CEA、CA199 的高表达可反映肿瘤侵袭能力强、淋巴结转移风险及浸润深度高,患者术后复发风险往往较高^[18]。由此得出,直肠癌病理特征、标志物水平均可在不同程度上反映患者术后复发风险。但病理特征、标志物水平用于预测患者复发的特异度及灵敏度仍未能达到 100.0%,且多种标志物可在不同肿瘤中呈现阳性,特异度低,临床仍需持续探讨新型指标,以期对直肠癌患者预后评估提供新的辅助手段。

基线资料比较后回归分析结果显示,直肠癌患者Ⅳ期、低分化、合并淋巴结转移、CEA 阳性、CA199 阳性、术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平过表达与术后复发均有关,均可能是术后复发的风险因素,由此说明除病理特征、标志物水平外,直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平过表达也与术后复发密切相关。分析原因在于,MACC-1 是肿瘤相关基因,最早在结直肠癌中被发现,被证实具有诱导肿瘤细胞迁移及侵袭的作用;MACC-1 过表达可加速癌细胞生长及增殖,提高癌细胞浸润、侵袭能力,进而增加肿瘤组织扩散、隐匿性转移风险,患者术后有高复发风险^[19]。此外,MACC-1 可调控 HGF/met 信号通路,参与肿瘤上皮间质转化及血管生成过程,可促进肿瘤侵袭及转移。因此,MACC-1 过表达还可提高肿瘤细胞恶性生物学行为,促进肿瘤进展,可进一步增加患者术后复发风险^[20]。Ang-2 在肿瘤血管新生中发挥重要作用,可使血管内皮始祖细胞增殖,增加内皮细胞蛋白酶产生,促进肿瘤新生血管形成,增加肿瘤侵袭及转

移能力,并且可通过分泌信号肽,促进肿瘤生长^[21]。因此,Ang-2 过表达提示肿瘤组织生长、侵袭能力强,患者术后复发风险高。

基于上述分析,推测术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平可用于预测直肠癌患者术后复发风险,进一步绘制 ROC 曲线发现,直肠癌患者术前血清 MACC-1 及 Ang-2 水平单项及联合检测预测术后复发的 AUC 均>0.800,均有一定预测价值,且联合检测预测的 AUC 更高。临床可通过检测直肠癌患者术前血清 MACC1、Ang-2 水平预测患者术后复发风险,并指导术后放、化疗方案的制订。但因本研究未能观察患者 CA242、CA125、CA153 等标志物水平,且观察时间尚短,结论仍有局限,还应在未来观察直肠癌患者这 3 项标志物水平,并记录患者远期复发率,以期对直肠癌患者术后复发提供更完善的预测手段。

综上所述,直肠癌患者 TME 术后 1 年内复发风险高,术前血清 MACC1、Ang-2 水平过表达均与 TME 术后复发有关,可将二者用于直肠癌术后复发风险的预测。

参考文献

- [1] PERSIANI R, BIONDI A, PENNESTRIL F, et al. Transanal total mesorectal excision vs laparoscopic total mesorectal excision in the treatment of low and middle rectal cancer: a propensity score matching analysis[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(7):809-816.
- [2] TAN W J, TAN H J, DORAJOO S R, et al. Rectal cancer surveillance-recurrence patterns and survival outcomes from a cohort followed up beyond 10 years[J]. J Gastrointest Cancer, 2018, 49(4):422-428.
- [3] 潘丽,孙国平. 结直肠癌根治术后复发危险因素分层分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(4):270-274.
- [4] YAMAMOTO A, TOIYAMA Y, OKUGAWA Y, et al. Identification of predictors of recurrence in patients with lower rectal cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy: a direct comparison of short-course and long-course chemoradiotherapy[J]. Oncology, 2019, 96(2):70-78.
- [5] 李东,盛伟伟,史晓洋,等. 术前 NLR-PLR 评分与结直肠癌临床病理特征及预后关系的研究[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(3):308-314.
- [6] 张月,韩振国. 循环肿瘤细胞和血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌术后复发或转移的预测价值[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3):390-391.
- [7] 路明亮,黄华,李俊,等. 结直肠癌及癌旁组织中 miR-338-3p 及 MACC1 的表达变化及意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(2):139-141.
- [8] 黄敏,黄志红,闫晓煜,等. 结直肠癌患者血浆 FIB 和 ANG-2 检测的临床意义[J]. 实用预防医学, 2017, 24(5):623-625.
- [9] GREENE F L. Tweaking the TNM language for rectal cancer: a slippery slope[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(6):617-618.
- [10] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 18(10):961-973.
- [11] 刘启志,楼征,高显华,等. 直肠癌患者术后生存与复发的临床病理因素探讨[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(1):5-8.
- [12] 张姗,房春芳,丁洁,等. 血浆 SEPT9 基因甲基化监测结直肠癌术后复发转移的应用价值[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(15):785-788.
- [13] 吴洪国,冯野. 直肠癌分期的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(1):177-180.
- [14] HUANG Q S, QIN H B, XIAO J, et al. Association of tumor differentiation and prognosis in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation therapy [J]. Gastroenterol Rep, 2019, 7(4):283-290.
- [15] 亢玺刚,张建伟,支蕾. T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1、赖氨酰氧化酶 mRNA 的表达与结直肠癌淋巴结微转移及预后的关系[J]. 中国医刊, 2020, 55(2):209-213.
- [16] HUH J W, YUN S H, KIM S H, et al. Prognostic role of carcinoembryonic antigen level after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2018, 22(10):1772-1778.
- [17] MIKI H, AKIYOSHI T, OGURA A, et al. Pretreatment serum carbohydrate antigen 19-9 concentration is a predictor of survival of patients WHO have undergone curative resection of stage iv rectal cancer[J]. Dig Surg, 2018, 35(5):389-396.
- [18] NEKI K, ETO K, KOSUGE M, et al. Identification of the risk factors for recurrence of stage III colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2019, 39(10):5721-5724.
- [19] LI H, CHEN Y X, WEN J G, et al. Metastasis-associated in colon cancer 1: a promising biomarker for the metastasis and prognosis of colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(4):3899-3908.
- [20] KIM H J, MOON S J, KIM S H, et al. DBC1 regulates Wnt/ β -catenin-mediated expression of MACC1, a key regulator of cancer progression, in colon cancer [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(8):831-836.
- [21] 毛海波,朱国栋,方润娅,等. 血管生成素-2、血管内皮生长因子、糖类抗原 199 及癌胚抗原对结肠癌诊断和复发转移的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(3):428-432.

(收稿日期:2021-04-05 修回日期:2021-10-17)