

• 论 著 •

ApoA2、C1INH 和 ALB 联合检测在 I ~ III 期结直肠癌 筛查中的价值*

吴亚洲^{1,2}, 徐润灏¹, 张 洁¹, 曹 芸¹, 李汉华², 郑 冰^{1△}

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200001; 2. 上海市杨浦区中心医院检验科, 上海 200093

摘 要:**目的** 探讨 8 项脂类生物标志物、4 项补体类生物标志物及白蛋白 (ALB) 在结直肠癌 (CRC) 患者血清中的水平变化及其对 CRC 的筛查价值。**方法** 选取 2022 年 8 月至 2024 年 1 月于上海交通大学医学院附属仁济医院就诊的 CRC 初治患者 120 例为 CRC 组, 体检健康者 110 例为健康对照 (HC) 组。检测各组血清中总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 (Apo) A1、ApoA2、ApoB、ApoE 8 项脂类生物标志物, 血清补体 C3 (C3)、补体 C4 (C4)、补体 C1q (C1q)、补体 C1 抑制剂 (C1INH) 4 项补体类生物标志物, 癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA) 125、CA19-9 3 项肠道肿瘤标志物及血清白蛋白 (ALB) 水平。采用独立样本 *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较, 采用逐步法 Fisher 判别算法对各项生物标志物进行拟合并建立筛查模型, 采用受试者工作特征曲线分析单项指标及模型的诊断效能。**结果** CRC 组血清 ApoA1、ApoA2、HDL-C、TC、ALB 水平低于 HC 组 ($P<0.05$), C1INH、C4、CEA 水平高于 HC 组 ($P<0.05$)。单项生物标志物中, ALB 的诊断效能最高, 曲线下面积 (AUC) 为 0.909, 灵敏度为 77.50%, 特异度为 94.55%。ApoA2、C1INH、ALB 组成的筛查模型的 AUC 为 0.978, 灵敏度为 91.67%, 特异度为 98.86%, 诊断效能高于任一单项生物标志物。**结论** ApoA2、C1INH 及 ALB 在 CRC 患者血清中异常表达, ApoA2、C1INH 和 ALB 组成的筛查模型可为 CRC 的筛查和临床辅助诊断提供参考。

关键词: 结直肠癌; 血脂; 补体; 白蛋白; Fisher 判别模型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.06.006 **中图法分类号:**R735.3

文章编号:1673-4130(2025)06-0670-05 **文献标志码:**A

Value of combined detection of ApoA2, C1INH, and ALB in the screening of stage I – III colorectal cancer*

WU Yazhou^{1,2}, XU Runhao¹, ZHANG Jie¹, CAO Yun¹, LI Hanhua², ZHENG Bing^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200093, China

Abstract:**Objective** To investigate the changes of 8 lipid biomarkers, 4 complement biomarkers and albumin (ALB) in serum of patients with colorectal cancer (CRC) and their value in CRC screening. **Methods** A total of 120 newly diagnosed CRC patients in Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine from August 2022 to January 2024 were selected as the CRC group, and 110 healthy subjects were selected as the healthy control (HC) group. A total of 8 lipid biomarkers including total cholesterol (TC), tri-glyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein (Apo) A1, ApoA2, ApoB and ApoE, 4 complement biomarkers including complement C3 (C3), complement C4 (C4), complement C1q (C1q) and complement C1 inhibitor (C1INH), 3 intestinal tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 125, CA19-9, and ALB levels were detected in serum of each group. Independent sample *t* test and Mann-Whitney *U* test were used for comparison between groups, and stepwise Fisher discriminant algorithm was used to fit each marker to establish a screening model. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic efficacy of each marker and the model. **Results** The serum levels of ApoA1, ApoA2, HDL-C, TC and ALB in CRC group were lower than those in HC group ($P<0.05$), while the serum levels of C1INH, C4 and CEA were higher than those in HC group ($P<0.05$). Among the single biomarkers, ALB had the highest diagnostic efficiency, the

* 基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20204Y0134)。

作者简介: 吴亚洲, 男, 主管技师, 主要从事临床分子检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: 85750524@qq.com。

area under the curve (AUC) was 0.909, the sensitivity was 77.50%, and the specificity was 94.55%. The AUC of the screening model composed of ApoA2, C1INH and ALB was 0.978, the sensitivity was 91.67%, and the specificity was 98.86%. The diagnostic efficacy was higher than any single biomarker. **Conclusion** ApoA2, C1INH and ALB are abnormally expressed in the serum of CRC patients. The screening model composed of ApoA2, C1INH and ALB can provide reference for CRC screening and clinical auxiliary diagnosis.

Key words: colorectal cancer; blood lipids; complement; albumin; Fisher discriminant model

结直肠癌(CRC)每年全球新发病例超 190 万例,死亡病例超 90 万例,其发病率在恶性肿瘤中居第 3 位,死亡率居第 2 位^[1]。近年来 CRC 在我国的发病率和死亡率也有所增加,且呈年轻化趋势^[2]。据报道早期 CRC 患者的 5 年生存率能够达到 90%,而晚期则不足 10%^[3],早期筛查在 CRC 防治中具有重要临床意义。结肠镜检查是诊断 CRC 的金标准,但侵入性强,患者依从性差,对操作者的要求较高,不适用于大规模筛查^[4]。为了合理分配医疗资源,降低侵入性检查可能带来的风险,中华医学会消化病学分会推荐“两步法”筛查 CRC^[5],即在使用结肠镜精细化检查前,预先采用低侵入性手段,比如粪便隐血试验、影像学检查进行初步筛查。但现有方法存在一定局限性,如粪便隐血试验灵敏度和特异度均较低^[6],影像学检查假阳性率高、具有放射性危害且价格昂贵^[7-8]。因此,临床亟待寻找更准确和简便的预测工具。

有研究报道发现血清血脂、补体及白蛋白水平在 CRC 发生、发展中有显著变化^[9-11],但在 CRC 筛查中的诊断价值尚不明确。本研究拟检测 120 例 CRC 患者及 110 例体检健康者血清 8 项脂类生物标志物总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白(Apo)A1、ApoA2、ApoB、ApoE,4 项补体类生物标志物补体 C3(C3)、补体 C4(C4)、补体 C1q(C1q)、补体 C1 抑制剂(C1INH),以及白蛋白(ALB)水平,分析上述指标水平与 CRC 的关系,阐明其诊断价值,并通过拟合数学模型建立 CRC 筛查模型,提高诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 8 月至 2024 年 1 月于上海交通大学医学院附属仁济医院(以下简称本院)就诊的 CRC 初治患者 120 例为 CRC 组,其中男 72 例,女 48 例;平均年龄(65.29 ± 12.22)岁;病理分期:Ⅰ期 30 例,Ⅱ期 45 例,Ⅲ期 45 例;肿瘤部位:直肠 52 例,乙状结肠 31 例,升结肠及回盲部 29 例,横结肠及降结肠 8 例。选取同期体检健康者 110 例为健康对照(HC)组,其中男 69 例,女 41 例;平均年龄(64.07 ± 12.78)岁。另纳入 2024 年 8—9 月在本院就诊的 CRC 初治患者 20 例及体检健康者 20 例作为筛查模型的外部验证集。20 例 CRC 初治患者中男 14 例,女 6 例;平均年龄(64.40 ± 10.91)岁;病理分期:Ⅰ期 5 例,Ⅱ期 7 例,Ⅲ期 8 例;肿瘤部位:直肠 8 例,乙状结肠 6 例,升结肠及回盲部 5 例,横结肠及降结肠 1 例。20 例体检健康者中男 13 例,女 7 例;平均

年龄(63.70 ± 11.44)岁。各组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审查通过。

CRC 患者纳入标准:经组织病理学检查确诊为原发性 CRC,未接受放疗、化疗和手术治疗的初治患者。体检健康者纳入标准:在本院体检中心接受结肠镜、胸部 CT、腹部 B 超、心电图等体检项目检查,综合评估后被认定为健康人群。各组均排除患有其他部位恶性肿瘤、炎症性疾病、肝肾功能损伤和心脑血管疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 标本前处理 使用促凝管收集空腹全血标本 4 mL。2 685×g 离心 10 min,剔除脂血标本,分离血清进行检测,检测过程严格遵守各试剂厂商说明书进行。

1.2.2 生物标志物的检测 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoE、HDL-C、LDL-C、TC、TG、C1q、ALB 采用 H7600 全自动生化分析仪(日本 Hitachi)进行检测。其中 ApoA1、ApoB、ALB 试剂盒购于四川迈克生物股份有限公司,ApoA1 及 ApoB 的检测方法为免疫比浊法,ALB 的检测方法为溴甲酚绿法。ApoA2 试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司,ApoE 试剂盒购于日本积水医疗株式会社,C1q 试剂盒购于宁波美康生物科技股份有限公司,检测方法均为免疫比浊法。TC、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒均购于日本富士胶片和光纯药株式会社,TC 的检测方法为胆固醇氧化酶法,TG 的检测方法为去游离甘油法,HDL-C 的检测方法为抗体阻碍法,LDL-C 的检测方法为选择保护法。C3、C4、C1INH 采用 BN II 全自动特定蛋白分析仪(德国 SIEMENS 公司)及其配套试剂盒进行检测,检测方法均为免疫比浊法。

1.2.3 肿瘤标志物的检测 癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA19-9 采用 Cobas e801 全自动化学发光分析仪(瑞士 Roche 公司)及配套试剂盒检测,检测方法均为化学发光法。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 和 GraphPad 7.0 进行统计分析与作图。呈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;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。CRC 组和 HC 组间差异有统计学意义的生物标志物将被纳入逐步法 Fisher 判别模型(向前法)。依据收集日期,将前 80% 的样本组成训练样本,后

20%的样本组成验证样本。每一步中,对模型贡献最大的生物标志物将被纳入,直至 F 检验显示,继续增加生物标志物将不会改变模型的拟合($P>0.05$),已纳入的所有生物标志物则构成了最佳模型。采用 Wilks' Lambda 检验评估 Fisher 判别模型的分类情况,当其 $P<0.05$ 时,表明模型的分类预测与实际情况基本一致,模型可被接受。使用受试者工作特征(ROC)曲线评估单个生物标志物和模型的诊断效能。

2 结果

2.1 HC 组与 CRC 组相关指标比较 CRC 组血清 ApoA1、ApoA2、HDL-C、TC、ALB 水平低于 HC 组($P<0.05$),C1INH、C4 水平高于 HC 组($P<0.05$),两组 ApoB、ApoE、TG、LDL-C、C1q 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 HC 组与 CRC 组相关指标比较
[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

指标	CRC 组($n=120$)	HC 组($n=110$)	P
ApoA1(g/L)	1.26 $\pm$ 0.32	1.51 $\pm$ 0.22	0.005
ApoA2(mg/dL)	19.71(16.55,23.33)	27.06(25.17,28.87)	<0.001
ApoB(g/L)	0.87 $\pm$ 0.20	0.89 $\pm$ 0.22	0.597
ApoE(mg/dL)	3.95(3.32,4.87)	4.25(3.48,5.10)	0.105
HDL-C(mmol/L)	1.14(0.96,1.48)	1.42(1.16,1.63)	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.73 $\pm$ 0.85	2.90 $\pm$ 0.76	0.141
TC(mmol/L)	4.48 $\pm$ 0.98	4.86 $\pm$ 0.76	0.001
TG(mmol/L)	1.11(0.81,1.64)	1.01(0.63,1.50)	0.065
C1INH(g/L)	0.33(0.29,0.36)	0.29(0.25,0.32)	<0.001
C1q(mg/L)	145.85(133.00,169.35)	154.55(140.05,165.90)	0.056
C3(g/L)	1.04(0.92,1.20)	0.99(0.89,1.17)	0.162
C4(g/L)	0.26(0.21,0.32)	0.22(0.18,0.28)	<0.001
ALB(g/L)	39.05(36.20,41.70)	45.60(44.10,47.03)	<0.001

2.2 HC 组与 CRC 组肿瘤标志物比较 CRC 组血

清 CEA 水平高于 HC 组($P<0.05$),两组 CA125、CA19-9 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 各项生物标志物对 CRC 诊断效能的评估 ApoA1、ApoA2、HDL-C、TC、C1INH、C4、ALB、CEA 这 8 项生物标志物的血清水平在 HC 组与 CRC 组间差异有统计学意义($P<0.05$),采用 ROC 曲线分析其对 CRC 的诊断效能,其中曲线下面积(AUC)大于 0.800 的生物标志物有 ApoA2、ALB、CEA,诊断效能最佳的生物标志物是 ALB,其 AUC 为 0.909,灵敏度为 77.50%,特异度为 94.55%,约登指数为 0.72,其次为 ApoA2。见表 3。

2.4 CRC 筛查模型的建立

2.4.1 模型的建立 以样本收集时间排序,随机选取前 80%的样本(CRC 组 96 例,其中 I 期 26 例,II 期 36 例,III 期 34 例;HC 组 88 例)组成训练集。上述差异有统计学意义的 8 项生物标志物纳入逐步法 Fisher 判别模型进行分析,最终得到由 ApoA2、C1INH 和 ALB 构成的筛查模型 $Y=-0.162\times ApoA2+6.098\times C1INH-0.166\times ALB+8.830$ 。Wilks' Lambda 检验结果显示,模型分类预测效果可被接受($\chi^2=188.94,P<0.001$)。逐步法 Fisher 判别模型的建立过程见表 4。

表 2 HC 组与 CRC 组肿瘤标志物比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	CEA (ng/mL)
CRC 组	120	10.45(7.10,16.03)	9.23(5.55,16.08)	2.83(1.89,6.02)
HC 组	110	12.00(8.61,15.93)	8.58(6.21,12.03)	1.35(0.82,1.90)
P		0.097	0.548	<0.001

表 3 8 项生物标志物诊断 CRC 的效能分析

生物标志物	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
ApoA1	0.741(0.679~0.796)	1.38 g/L	69.17	70.00	0.39
ApoA2	0.892(0.844~0.929)	23.71 mg/dL	78.33	86.36	0.65
HDL-C	0.676(0.611~0.736)	1.12 mmol/L	49.17	81.82	0.31
TC	0.617(0.550~0.680)	4.88 mmol/L	70.83	53.64	0.24
C1INH	0.707(0.644~0.765)	0.31 g/L	60.83	70.91	0.32
C4	0.641(0.575~0.703)	0.24 g/L	60.83	62.73	0.24
ALB	0.909(0.864~0.943)	41.80 g/L	77.50	94.55	0.72
CEA	0.806(0.749~0.855)	1.86 ng/mL	75.83	74.55	0.50

表 4 逐步法 Fisher 判别模型的建模过程

模型(步数)	每步中纳入模型的生物标志物	加入项	加入项贡献	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	符合率(%)	P
1	ApoA2	ApoA2	138.01	0.904	73.96	95.45	84.24	—
2	ApoA2+ALB	ALB	91.81	0.973	87.50	98.86	92.93	<0.001
3	ApoA2+ALB+C1INH	C1INH	13.46	0.978	91.67	98.86	95.11	<0.001
4	ApoA2+ALB+C1INH+CEA	CEA	1.84	0.980	91.67	98.86	95.11	0.174

注:加入项为在下一步中将被加入的生物标志物;加入项贡献为加入该项标志物后的 F 检验统计量; P 为依据 F 检验,判断与前一步模型间的差异有无统计学意义,当 $P>0.05$ 时,表示继续加入生物标志物也不会改变模型的拟合,停止继续加入生物标志物;—为此项无数据。

2.4.2 模型的效能分析 以筛查模型 Y 作为新变量 进行 ROC 曲线分析,其筛查 CRC 的 AUC 为 0.978

(95%CI 0.945~0.994),当临界值取-0.33 时,灵敏度为 91.67%,特异度为 98.86%,符合率为 95.11%,见表 4。其中Ⅰ期判断正确 22 例,Ⅱ期判断正确 34 例,Ⅲ期判断正确 32 例,诊断Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期灵敏度分别为 84.62%,94.44%和 94.12%。

2.4.3 模型的内部验证 将剩余 20%样本(CRC 组 24 例,其中Ⅰ期 4 例,Ⅱ期 9 例,Ⅲ期 11 例;HC 组 22 例)组成内部验证集,代入筛查模型 Y 进行验证。CRC 组 21 例,HC 组 21 例验证正确,灵敏度为 87.50%,特异度为 95.45%,符合率为 91.30%,其诊断符合率与训练集基本一致。其中Ⅰ期判断正确 3 例,Ⅱ期判断正确 8 例,Ⅲ期判断正确 10 例,诊断Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期灵敏度分别为 75.00%、88.89%和 90.91%。

2.4.4 模型的外部验证 将另外的 20 例 CRC 患者及 20 例体检健康者组成的外部验证集,代入筛查模型 Y 进行验证。CRC 患者 17 例,健康体检者 18 例验证正确,灵敏度为 85.00%,特异度为 90.00%,符合率为 87.50%,见图 1。

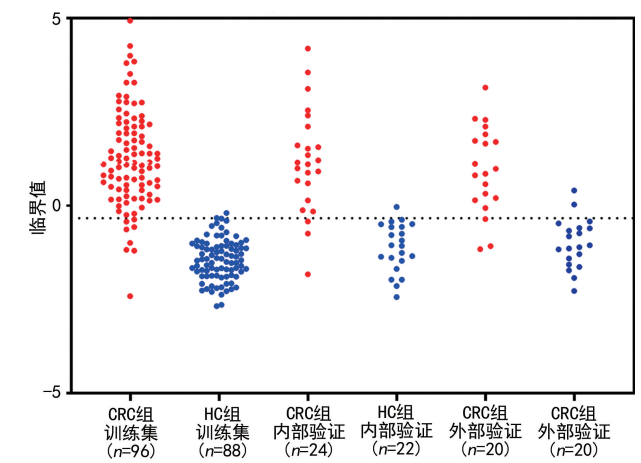


图 1 筛查模型 Y 诊断 CRC 的具体表现

3 讨论

本研究显示,CRC 患者血清 ApoA1、ApoA2 水平降低,与相关研究结果一致^[12-13]。ApoA1 和 ApoA2 是高密度脂蛋白(HDL)中的主要蛋白质成分,共占 HDL 中蛋白质的 95%,STEVANOVIC 等^[14]认为 CRC 的进展过程中血清 ApoA1 水平会逐渐降低,这可能与 ApoA 家族成员在肿瘤细胞生长、增殖、分化及侵袭中的作用有关,导致其在疾病过程中被大量消耗^[15]。QUAN 等^[16]研究发现,ApoA1 水平在预后较好的患者血清中会逐渐恢复。有研究显示,机体在营养不良时,血清 ApoA2 水平明显降低^[17],因此肿瘤继发的营养不良也可能是 CRC 患者血清中 ApoA 水平较低的原因。此外,本研究发现 CRC 患者血清 C1INH、C4 等补体成分水平升高,这是可能由于补体系统被异常激活,肿瘤细胞和基质细胞产生异常的补体蛋白所致^[5]。在肿瘤微环境中,这些过量的补体成分通过抑制炎症反应、基质细胞的免疫功能,促进肿瘤细胞增殖、诱导上皮-间质转化、增强肿瘤细胞的迁移能力和促进转移扩散^[18-19]。

血液学检测有简单、快速、无创的特点,适合高危人群的大范围筛查。当前在 CRC 高危人群的大规模筛查中,往往根据各项经典肠道肿瘤标志物如 CEA 等的临床参考范围,对受试者的患病风险进行了初步评估。然而这样的评估方法忽视了其他生物标志物在 CRC 患者血液中的变化,且 CEA、CA19-9 等单项肿瘤标志物的灵敏度均较低^[20],极易漏诊。因此近年来血液生物标志物的联合检测逐渐成为研究者的关注焦点。LUO 等^[21]报道,CEA、CA125、CA242 等联合检测诊断 CRC 的 AUC 为 0.827。MARÍN-VI-CENTE 等^[22]使用决策树算法,联合 ApoC3 和血栓反应蛋白-1 后,筛查 CRC 的 AUC 为 0.83。不过这些研究的诊断效能均未超过 0.9,有观点认为纳入的标志物越多,联合诊断 CRC 的效能则越出色,为了提升诊断准确性,VERONOVA 等^[12]检测了包括 ApoA1、ApoA2、ApoA4、C-反应蛋白及一些肿瘤标志物在内的 16 种标志物,联用建模后的 AUC 高达 0.98 以上,然而过多的标志物又使患者检测成本增加,限制了其实际应用。

当前血脂类和补体类生物标志物联合运用筛查 CRC 的相关研究还很少,而 CRC 的蛋白组学分析结果显示,补体相关通路与胆固醇代谢通路均为 CRC 患者血液中差异表达蛋白富集较显著的通路^[23-24]。据此笔者认为在临床成熟的血脂类和补体类指标中,可能存在有价值的 CRC 筛查标志物。本研究在检测了 8 项脂类生物标志物,4 项补体类生物标志物及 ALB 后,使用逐步法 Fisher 判别算法消除指标间的多重共线性,并对差异有统计学意义的生物标志物进行整合,获得了由 ApoA2、C1INH、ALB 组成的 CRC 筛查模型,其区分 CRC 组与 HC 组的 AUC 为 0.978,当临界值取-0.33 时,模型筛查 CRC 的灵敏度为 91.67%,特异度为 98.86%,模型的临界值可适当降低以进一步提高筛查的灵敏度,但此时特异度将相应降低。相较于 VERONOVA 等^[12]的模型,本研究的筛查模型取得较高 AUC 的同时,仅保留了 3 项诊断 CRC 的高贡献生物标志物,且这些生物标志物均有成熟的试剂盒,便于推广,具备一定的应用价值。

但值得注意的是,相较于Ⅱ期、Ⅲ期 CRC 患者,筛查模型对Ⅰ期患者的灵敏度稍低,这可能是由于 CRC 早期血液标志物的变化尚不明显所致。在未来研究中,会纳入更多的Ⅰ期 CRC 患者,同时纳入合并有糖尿病、各类炎症性疾病及全身性疾病的 CRC 患者,以期进一步提高模型的适用性。此外,本研究旨在平衡模型的诊断效能、标志物多样性与临床应用的实际需求,因此将考虑纳入其他在 CRC 患者血清中异常表达的生物标志物,如微小 RNA 和凝血因子等^[25],逐步筛选,以优化模型,同时增加样本量,在更大规模的人群中进行验证。

综上所述,ApoA2、C1INH 和 ALB 构成的筛查模型在Ⅰ~Ⅲ期 CRC 筛查中显示出较大的应用潜

力,可为 CRC 的临床辅助诊断提供参考。未来的研究中,应扩大样本量,纳入更多潜在标志物,并进行纵向研究,以进一步提高筛查的灵敏度、特异度和实际应用价值。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] LI Y J, WANG X, SHI J F, et al. Access to colorectal cancer screening in populations in China, 2020: a coverage-focused synthesis analysis[J]. Int J Cancer, 2024, 155(3): 558-568.

[3] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502.

[4] REUMKENS A, RONDAGH E J A, BAKKER C M, et al. Post-Colonoscopy complications: a systematic review, time trends, and meta-analysis of population-based studies[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(8): 1092-1101.

[5] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国结直肠癌肿瘤综合预防共识意见 (2021 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2021, 26(5): 279-311.

[6] GUITTET L, GUILLAUME E, LEVILLAIN R, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(7): 1492-1501.

[7] LOU S, SHAUKAT A. Noninvasive strategies for colorectal cancer screening: opportunities and limitations[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(1): 44-51.

[8] 上海市抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌早筛、早诊、早治上海方案 (2023 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(1): 13-66.

[9] FANG Z, HE M, SONG M. Serum lipid profiles and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in the UK Biobank[J]. Br J Cancer, 2021, 124(3): 663-670.

[10] TALAAT I M, ELEMAM N M, SABER-AYAD M. Complement system: an immunotherapy target in colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 810993.

[11] ZÁHOREC R, MAREK V, WACZULIKOVA I, et al. Predictive model using hemoglobin, albumin, fibrinogen, and neutrophil-to-lymphocyte ratio to distinguish patients with colorectal cancer from those with benign adenoma[J]. Neoplasma, 2021, 68(6): 1292-1300.

[12] VORONOVA V, GLYBOCHKO P, SVISTUNOV A, et al. Diagnostic value of combinatorial markers in colorectal carcinoma[J]. Front Oncol, 2020, 10: 832.

[13] SIRNIÖ P, VÄYRYNEN J P, KLINTRUP K, et al. Decreased serum apolipoprotein A1 levels are associated with poor survival and systemic inflammatory response in colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5374.

[14] STEVANOVIC M, VEKIC J, BOGAVAC-STANOJE-VIC N, et al. Significance of LDL and HDL subclasses characterization in the assessment of risk for colorectal cancer development[J]. Biochem Med, 2018, 28(3): 030703.

[15] PEDERSEN K M, ÇOLAK Y, BOJESEN S E, et al. Low high-density lipoprotein and increased risk of several cancers: 2 population-based cohort studies including 116, 728 individuals[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 129.

[16] QUAN Q, HUANG Y, CHEN Q, et al. Impact of Serum apolipoprotein A—I on prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: a propensity score-matched analysis[J]. Transl Oncol, 2017, 10(2): 288-294.

[17] DOMÍNGUEZ-REYES T, ASTUDILLO-LÓPEZ C C, SALGADO-GOYTIA L, et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship with obesity and dyslipidemia in young subjects[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14: 106.

[18] HOLERS V M. Complement and its receptors: new insights into human disease[J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 433-459.

[19] AJONA D, ORTIZ-ESPINOSA S, PIO R. Complement anaphylatoxins C3a and C5a: emerging roles in cancer progression and treatment [J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 85: 153-163.

[20] NICOLINI A, FERRARI P, DUFFY M J, et al. Intensive risk-adjusted follow-up with the CEA, TPA, CA19. 9, and CA72. 4 tumor marker panel and abdominal ultrasonography to diagnose operable colorectal cancer recurrences: effect on survival[J]. Arch Surg, 2010, 145(12): 1177-1183.

[21] LUO H, SHEN K, LI B, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 20(1): 742-750.

[22] MARÍN-VICENTE C, MENDES M, DE-LOS RÍOS V, et al. Identification and validation of stage-associated serum biomarkers in colorectal cancer using ms-based procedures[J]. Proteomics Clin Appl, 2020, 14(1): e1900052.

[23] BERTUZZI M, MARELLI C, BAGNATI R, et al. Plasma clusterin as a candidate pre-diagnosis marker of colorectal cancer risk in the Florence cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: a pilot study[J]. BMC cancer, 2015, 15: 56.

[24] ZHENG Z, WEI Q, WAN X, et al. Correlation analysis between trace elements and colorectal cancer metabolism by integrated serum proteome and metabolome[J]. Front Immunol, 2022, 13: 921317.

[25] 李伟涛, 陈颖, 郑晓玲, 等. 结直肠癌患者血清 miRNA-21、miRNA-27b 表达水平及其与预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(14): 1735-1739.