·论　著·

血清 ApoA2 对肿瘤标志物阴性的多种恶性肿瘤患者的预警价值

吴周全[1], 赵正涵[2], 邹　琛[3], 张　洁[1], 陆靖波[1], 曹　芸[1], 徐润灏[1△]

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200001; 2. 成都医学院检验医学院, 四川成都 610500; 3. 上海交通大学医学院附属儿童医院检验科, 上海 200062

摘　要: 目的　探讨血清载脂蛋白 A2(ApoA2)在肿瘤标志物阴性的结直肠癌(CRC)、非小细胞肺癌(NSCLC)及胃癌(GC)中的预警价值。**方法**　选取常规肿瘤标志物阴性的结直肠癌患者 80 例作为 CRC 组, NSCLC 患者 45 例作为 NSCLC 组, GC 患者 58 例作为 GC 组, 另纳入 270 例健康志愿者作为健康对照(HC)组。采用免疫比浊法检测各组血清载脂蛋白(Apo)A1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3 的水平。组间比较采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验。采用二元 Logistic 回归算法构建标志物组合, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析单项生物标志物及标志物组合的诊断效能。**结果**　与 HC 组相比, CRC 组与 GC 组血清 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3 水平均较低($P<0.05$), NSCLC 组血清 ApoA1、ApoA2 水平较低($P<0.05$)。5 项载脂蛋白中, ApoA2 的诊断效能均最高, 诊断 CRC、NSCLC、GC 组的曲线下面积(AUC)分别为 0.928、0.848、0.935。将上述 3 组合并为肿瘤组后, 其诊断肿瘤组的 AUC 为 0.911, 截断值为 24.71 mg/dL, 灵敏度为 84.70%, 特异度为 83.70%, 符合率为 84.11%。若期望特异度超过 95.00%, 则截断值应不大于 22.08 mg/dL; 若期望灵敏度超过 95.00%, 则临界值应不小于 27.68 mg/dL。由 ApoA2 联合 ApoA1 和 ApoC3 构成的标志物组合诊断肿瘤组的 AUC 为 0.922(95%CI: 0.893～0.945), 优于单项标志物, 灵敏度为 81.42%, 特异度为 87.78%, 符合率为 85.21%。**结论**　血清 ApoA2 在 CRC 组、NSCLC 组及 GC 组患者血清中均发生异常表达, ApoA2 及其参与构建的标志物组合对肿瘤标志物阴性的上述三种恶性肿瘤患者有一定的预警价值。

关键词: 载脂蛋白 A2;　结直肠癌;　非小细胞肺癌;　胃癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.18.008　　**中图法分类号:** R73.3

文章编号: 1673-4130(2026)18-2222-07　　**文献标识码:** A

Predictive value of serum ApoA2 in tumor marker-negative patients with multiple cancers

Wu Zhouquan[1], *Zhao Zhenghan*[2], *Zou Chen*[3], *Zhang Jie*[1], *Lu jingbo*[1], *Cao Yun*[1], *Xu Runhao*[1△]

1. *Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200001, *China*; 2. *School of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan* 610500, *China*; 3. *Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200062, *China*

Abstract: Objective　To investigate the predictive value of serum apolipoprotein A2 (ApoA2) in colorectal cancer (CRC), non-small cell lung cancer (NSCLC), and gastric carcinoma (GC) patients who are negative for conventional tumor markers. **Methods**　Totally 80 patients with CRC who were negative for conventional tumor markers were selected to form the CRC group, 45 patients with NSCLC were selected to form the NSCLC group, 58 patients with GC were selected to form the GC group, and 270 healthy volunteers were included as the healthy control (HC) group. Serum levels of Apolipoprotein (Apo)A1, ApoA2, ApoB, ApoC2, and ApoC3 were measured using immunoturbidimetry. Inter-group comparisons were performed using independent samples t-test and Mann-Whitney U test. A biomarker panel was constructed using binary Logistic regression. The diagnostic performance of individual biomarkers and the biomarker panel was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results**　Compared with the HC group, serum levels of ApoA1, ApoA2, ApoB, ApoC2, and ApoC3 were significantly lower in the CRC and GC groups ($P<0.05$), and serum levels of ApoA1 and ApoA2 were significantly lower in the NSCLC group ($P<0.05$). Among the five apolipoproteins, ApoA2 demonstrated the highest diagnostic efficacy, with the area under curve (AUC) of 0.928, 0.848, and 0.935 for discriminating the CRC, NSCLC, and GC, respectively. When these three groups were combined into a single cancer group, the AUC of ApoA2 for diagnosing the cancer group was 0.911, with a cut off value of 24.71 mg/dL, yielding a sensitivity of 84.70%, a specificity of 83.70%, and a compliance of

作者简介: 吴周全, 男, 技师, 主要从事临床生化检验方面的研究。　△ **通信作者**, E-mail: xurunhao@renji.com。

84.11%. If a specificity exceeding 95.00% was desired, the cut off value should be no greater than 22.08 mg/dL; whereas for a sensitivity exceeding 95.00%, the cut off value should be no less than 27.68 mg/dL. A biomarker panel comprising ApoA2, ApoA1, and ApoC3 achieved an AUC of 0.922 (95%*CI*: 0.893－0.945) for diagnosing the cancer group, which was superior to any single biomarker, with a sensitivity of 81.42%, a specificity of 87.78%, and a compliance rate of 85.21%. **Conclusion**　Serum ApoA2 levels are dysregulated in patients in CRC group, NSCLC group, and GC group. Both ApoA2 alone and the biomarker panel incorporating it demonstrate a certain predictive value for these three types of malignancies in patients who are negative for conventional tumor markers.

Key words: apolipoprotein A2;　colorectal cancer;　non-small cell lung cancer;　gastric cancer

根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)的统计,2022 年全球新增肺癌(LC)患者 248 万例,死亡约 182 万例;结直肠癌(CRC)患者 190 万例,死亡约 90 万例;胃癌(GC)患者 97 万例,死亡约 66 万例,非小细胞肺癌(NSCLC)、CRC 和 GC 的发病率在恶性肿瘤中分别位居第一、第三、第五位,病死率分别位居第一、第二、第五位[1],在我国,这 3 种癌症每年的新增病例占新增恶性肿瘤患者的 40%,死亡病例则接近恶性肿瘤死亡患者的一半[2],其中,肺癌的新发病例中 85% 为 NSCLC。就生存率而言,早期 CRC、NSCLC 及 GC 患者的 5 年生存率超过 85%,而晚期则低于 15%[3-5],且发病人群日趋年轻化。因此,早期预警、及时干预对于降低上述三类肿瘤患者的病死率具有重要意义。

近年来研究发现,在恶性肿瘤发生发展过程中,脂代谢异常是一个重要的标志性特征[6]。有研究发现在众多常用的脂类标志物中,载脂蛋白(Apo)A2 对一些恶性肿瘤有着最佳的诊断效能[7]。ApoA2 对常规肿瘤标志物阴性恶性肿瘤患者的预警价值在国内外均鲜见报道,本研究通过检测常规肿瘤标志物阴性的 CRC、NSCLC 及 GC 患者血清 ApoA2 水平,探索其对恶性肿瘤的辅助诊断价值,并同时纳入临床常用的 ApoA1、ApoB、ApoC2、ApoC3 等其他 4 项载脂蛋白进行比较。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2024 年 1－7 月于上海交通大学医学院附属仁济医院就诊的 CRC 患者 80 例,纳入 CRC 组(Ⅰ期 33 例、Ⅱ期 19 例、Ⅲ期 21 例、Ⅳ期 7 例)。入组标准:经肠镜和组织病理学检查确诊为原发性 CRC 的初治患者,糖类抗原(CA)19-9、CA50、CA242、CA724、癌胚抗原(CEA)等 5 项肿瘤标志物的检测值均在参考区间内,排除血脂异常患者,并根据《中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)》[8]进行分期。将 45 例 NSCLC 患者(Ⅰ期 30 例、Ⅱ期 4 例、Ⅲ期 7 例、Ⅳ期 4 例)纳入 NSCLC 组。入组标准:经组织病理学检查确诊为原发性 NSCLC 的初治患者,CA19-9、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA 21-1)、CEA、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、鳞状细胞癌抗原(SCC)等 5 项肿瘤标志物的检测值均在参考区间内,并根据《原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)》[9]进行分期。将 58 例 GC 患者纳入 GC 组(Ⅰ期 25 例、Ⅱ期 14 例、Ⅲ期 16 例、Ⅳ期 3 例)。入组标准:经肠镜和组织病理学检查确诊为原发性 GC 的初治患者,CA19-9、CA50、CA242、CA724、CEA 等 5 项肿瘤标志物的检测值均在参考区间内,并根据《中国胃癌筛查与早诊早治指南》[10]进行分期。另选取 2024 年 1—7 月上海交通大学医学院附属仁济医院的体检健康者 270 例,作为健康对照(HC)组。入组标准:粪便隐血试验无异常,肿瘤标志物无异常,血糖、血脂、肝、肾功能等常见指标无异常。各组年龄和性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经上海交通大学医学院伦理委员会审查通过(批件号:LY2025-146B)。

表 1　样本信息与基线数据结果(n 或 $\bar{x}\pm s$)

项目	CRC 组(n=80)	NSCLC 组(n=45)	GC 组(n=58)	HC 组(n=270)	参考区间
性别					
男	54	29	38	177	—
女	26	16	20	93	—
年龄(岁)	59.91±11.49	58.42±12.26	59.67±11.58	57.17±13.40	
分期					
Ⅰ期	33	30	25	—	—
Ⅱ期	19	4	14	—	—
Ⅲ期	21	7	16	—	—

续表 1　样本信息与基线数据结果(n 或 $\bar{x}\pm s$)

项目	CRC 组(n=80)	NSCLC 组(n=45)	GC 组(n=58)	HC 组(n=270)	参考区间
Ⅳ期	7	4	3	—	—
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	20.09±7.39	25.18±12.46	19.41±6.87	23.09±10.15	7.00～50.00
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	18.04±7.51	20.07±7.21	17.66±6.02	20.06±5.33	13.00～40.00
碱性磷酸酶(U/L)	80.41±19.56	84.40±19.24	80.22±18.29	72.31±20.04	35.00～135.00
γ-谷氨酰转肽酶(U/L)	24.25±12.65	32.78±21.95	23.79±14.26	28.08±19.23	7.00～60.00
肌酐(μmol/L)	68.87±15.53	61.62±12.70	68.03±16.18	65.89±14.80	41.00～111.00
尿素(mmol/L)	5.39±1.58	5.37±1.17	5.52±1.77	5.42±1.36	2.60～9.50
空腹血糖(mmol/L)	4.69±0.70	4.75±0.81	4.53±1.07	4.79±0.55	3.90～6.10
总胆固醇(mmol/L)	4.02±0.85	4.27±0.78	3.94±0.85	4.66±0.48	0.00～5.20
三酰甘油(mmol/L)	1.24±0.54	1.46±0.58	1.24±0.33	1.16±0.50	0.00～1.70
CA19-9(U/mL)	7.60±4.70	11.81±7.08	9.97±7.13	8.23±5.67	0.00～27.00
CA50(IU/mL)	5.21±3.57	—	4.65±3.61	5.22±3.83	0.00～25.00
CA242(U/mL)	3.83±2.15	—	3.22±2.27	3.80±3.62	0.00～10.00
CA724(U/mL)	2.30±1.20	—	2.30±1.40	2.48±1.69	0.00～6.90
CEA(ng/mL)	2.35±1.21	2.29±1.12	1.90±0.95	1.84±1.16	0.00～4.70
CYFRA21-1(ng/mL)	—	2.26±0.63	—	2.15±0.57	0.00～3.30
NSE(ng/mL)	—	10.97±2.24	—	9.92±2.55	0.00～16.30
SCC(ng/mL)	—	1.28±0.58	—	1.30±0.54	0.50～2.70

注：—表示无数据。

1.2　仪器试剂与方法

1.2.1　样本前处理　使用促凝管收集患者术前空腹全血样本和健康体检人群空腹全血样本 4 mL。2 685×g 离心 10 min，分离血清，剔除脂血样本，于 −80 ℃冻存以备检测。检测过程严格遵守各试剂厂商说明。

1.2.2　Apo 水平检测　5 项 Apo 均采用 LABOSPECT008α 全自动生化分析仪(日本 Hitachi)检测，检测方法均为免疫比浊法。ApoA1、ApoB 试剂盒购于四川迈克生物股份有限公司，ApoA2、ApoC2、ApoC3 试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司。

1.3　统计学处理

采用 SPSS22.0 及 Medcalc15.2.2 统计学软件进行数据分析。数据的正态分布检验采用 K-S 检验，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 检验或方差分析；呈非正态分布的计量资料以 $M(Q_1\sim Q_3)$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用二元 Logistic 回归算法构建标志物组合。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估单项标志物及标志物组合的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　各组间血清 5 项 Apo 水平的比较　与 HC 组相比，CRC 组与 GC 组血清 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3 水平均较低($P<0.05$)；NSCLC 组血清 ApoA1、ApoA2 水平较低($P<0.05$)。见表 2。与Ⅰ～Ⅱ期患者相比，Ⅲ～Ⅳ期 CRC 组与 NSCLC 组患者血清 ApoA2 水平较低($P<0.05$)；Ⅰ～Ⅱ期与Ⅲ～Ⅳ期 GC 组患者血清 ApoA2 水平间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

表 2　各组间血清 5 项 Apo 的水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1\sim Q_3)$]

项目	n	ApoA1(g/L)	ApoA2(mg/dL)	ApoB(g/L)	ApoC2(mg/dL)	ApoC3(mg/dL)
HC 组	270	1.56±0.25	27.87±3.36	0.98±0.24	4.68 (3.52～6.71)	10.97 (8.95～13.65)
CRC 组	80	1.13±0.26**	20.12±4.84**	0.81±0.22**	3.63(2.42～4.78) **	7.35 (6.30～9.23) **
NSCLC 组	45	1.40±0.20**	22.95±3.44**	0.92±0.17	4.43 (2.94～5.60)	10.18 (8.20～12.79)
GC 组	58	1.17±0.28**	18.72±4.85**	0.85±0.21**	3.04 (2.23～4.42) **	7.40 (6.22～9.03) **

注：与 HC 组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$。

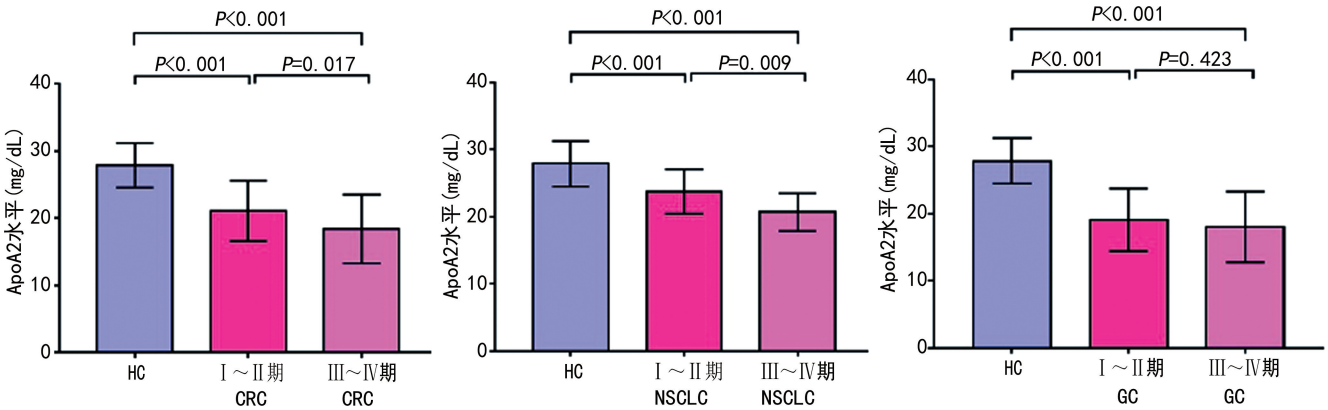

图 1　Ⅰ～Ⅱ期与Ⅲ～Ⅳ期各类肿瘤患者血清 ApoA2 水平的变化

2.2　5 项 Apo 诊断 3 种恶性肿瘤的效能分析　采用 ROC 曲线分析 5 项 Apo 对 CRC 组,NSCLC 组及 GC 组的诊断效能。结果显示,诊断效能最好的单项指标均为 ApoA2,其诊断 CRC 的曲线下面积(AUC)为 0.928(95%*CI*:0.895～0.952),灵敏度为 82.50%,特异度为 87.78%,符合率为 86.57%;其诊断 NSCLC 的 AUC 为 0.848 (95%*CI*:0.804～0.986),灵敏度为 73.33%,特异度为 83.70%,符合率为 82.22%;其诊断 GC 的 AUC 为 0.935(95%*CI*:0.903～0.960),灵敏度为 94.83%,特异度为 81.85%,符合率为 84.15%。见表 3。

2.3　ApoA2 截断值的选择　本次研究将 CRC 组,NSCLC 组及 GC 组合并为肿瘤组,采用 ROC 曲线分析 ApoA2 对肿瘤组的诊断效能。结果显示其对肿瘤组的诊断效能为 0.911 (95%*CI*:0.880～0.935),见图 1,截断值为 24.71 mg/dL,灵敏度为 84.70%,特异度为 83.70%,符合率为 84.11%。若期望特异度超过 95.00%,则截断值应不大于 22.08 mg/dL;若期望灵敏度超过 95.00%,则截断值应不小于 27.68 mg/dL。见表 4。

表 3　5 项 Apo 对 3 种恶性肿瘤的诊断效能分析

组别	AUC(95%*CI*)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
CRC 组					
ApoA1	0.895(0.858～0.925)	1.39 g/L	91.25	75.56	0.67
ApoA2	0.928(0.895～0.952)	24.18 mg/dL	82.50	87.78	0.70
ApoB	0.690(0.638～0.738)	1.03 g/L	85.00	42.59	0.28
ApoC2	0.693(0.641～0.741)	4.10 mg/dL	65.00	62.59	0.28
ApoC3	0.833(0.790～0.871)	8.44 mg/dL	70.00	83.33	0.53
NSCLC 组					
ApoA1	0.683(0.629～0.734)	1.41 g/L	55.56	74.44	0.30
ApoA2	0.848(0.804～0.886)	24.71 mg/dL	73.33	83.70	0.57
ApoB	0.587(0.530～0.641)	0.79 g/L	66.67	52.59	0.19
ApoC2	0.573(0.516～0.628)	3.39 mg/dL	40.00	76.67	0.17
ApoC3	0.587(0.530～0.642)	11.27 mg/dL	71.11	45.56	0.17
GC 组					
ApoA1	0.849(0.806～0.886)	1.29 g/L	72.41	88.52	0.61
ApoA2	0.935(0.903～0.960)	24.99 mg/dL	94.83	81.85	0.77
ApoB	0.658(0.604～0.709)	0.97 g/L	77.59	51.11	0.29
ApoC2	0.728(0.676～0.775)	3.08 mg/dL	53.45	82.59	0.36
ApoC3	0.845(0.801～0.882)	8.27 mg/dL	67.24	85.93	0.53

2.4　ApoA2 与其他 Apo 联用后诊断效能的提升　将 ApoA2 与其余 4 项 Apo 纳入二元 Logistic 回归,

采用向后 *Wald* 法进行分析，最终得到由 ApoA1、ApoA2 和 ApoC3 构成的最优标志物组合：$Y=1/(1+e^{-\mathrm{Logit}(P)})$，式中 $\mathrm{Logit}(P)=-2.525\times\mathrm{ApoA1}-0.406\times\mathrm{ApoA2}-0.138\times\mathrm{ApoC3}+14.605$。见表 5。Hosmer-Lemeshow 检验（$\chi^2=3.20$，$P>0.05$）结果显示，回归方程拟合度良好；系数综合检验（$\chi^2=304.56$，$P<0.05$）显示，标志物组合的诊断效能优于组合中的任一单项标志物，差异有统计学意义（$P<0.05$）。以标志物组合 Y 作为新变量进行 ROC 曲线分析，其诊断肿瘤组的 AUC 为 0.922（95% *CI*：0.893～0.945），见图 2，灵敏度为 81.42%，特异度为 87.78%，符合率为 85.21%，其 AUC 及诊断符合率均高于单项标志物 ApoA2。

表 4　ApoA2 诊断肿瘤组时截断值的选择

截断值（mg/dL）	灵敏度（%）	特异度（%）	截断值（mg/dL）	灵敏度（%）	特异度（%）
32.59	100.00	7.04	17.92	27.32	100.00
27.68	95.00	55.56	22.08	59.56	95.00
25.81	90.00	74.44	23.65	74.32	90.00
24.87	85.00	82.96	24.59	81.97	85.00
24.40	80.00	86.67	25.18	86.34	80.00
23.82	75.00	88.89	25.80	89.62	75.00
23.31	70.00	91.85	26.55	91.26	70.00
22.90	65.00	92.59	27.14	93.44	65.00
22.11	60.00	94.81	27.66	94.54	60.00
21.18	55.00	96.67	28.03	95.08	55.00

表 5　5 项 Apo 向后 *Wald* 法二元 Logistic 回归分析结果

Apo	*β*	*SE*	*Wald*	*P*	*OR*(95%*CI*)
ApoA1	−2.525	0.679	13.810	<0.001	0.080(0.210～0.303)
ApoA2	−0.406	0.050	64.908	<0.001	0.666(0.604～0.735)
ApoC3	−0.138	0.048	8.366	0.004	0.871(0.793～0.956)

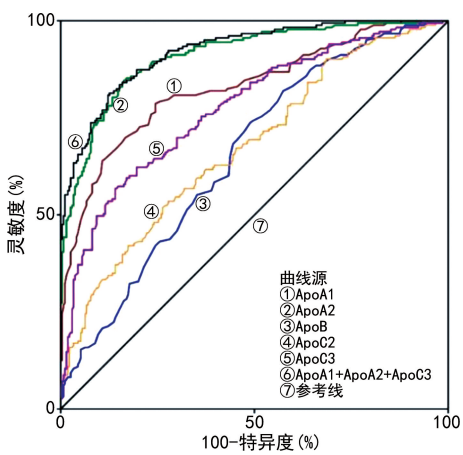

图 2　5 项 Apo 及其最优组合对肿瘤组的诊断效能

3　讨　　论

血液肿瘤标志物检测是恶性肿瘤早筛的常规手段，目前，常根据各项常规肿瘤标志物的医学决定水平或临床参考范围，对恶性肿瘤的患病与否进行初筛，血液肿瘤标志物检测有简便、快速、无创的特点，适合高危人群的大范围筛查。然而，单项标志物势必无法兼顾灵敏度与特异度，不少患者的常规肿瘤标志物水平只是略微上调，并未超出临床参考范围，此时便无法对疾病做出有效预警[11-12]。且恶性肿瘤的发生是多因素共同作用的结果，倘若仅仅依据常规肿瘤标志物做出判断，便忽略了其他指标在患者血液中的变化情况，无形中可能会遗漏了筛查恶性肿瘤的重要信息。Apo 作为脂蛋白中的蛋白质部分，能够结合并运输脂质到机体各组织进行代谢及利用，近年来研究表明，Apo 同样也与恶性肿瘤的进展密切相关，其可通过促进肿瘤细胞的侵袭与增殖、调节机体免疫等过程参与癌症的进程[13-14]。

本研究显示 CRC、NSCLC、GC 患者血清 ApoA2 水平均下调，且进展期（Ⅲ～Ⅳ期）下调趋势更为显著，与冯杰等[15]、Voronova 等[16]及 Yoon 等[17]的研究结果较为一致。ApoA2 为高密度脂蛋白（HDL）中蛋白质的主要组成部分之一，其约占 HDL 中所有蛋白质成分的 20%，仅次于 ApoA1。Smith 等[18]认为肿瘤细胞在快速增殖和逃避凋亡的过程中，对脂质和胆固醇的需求急剧增加，用于转运胆固醇的 HDL/ApoA 被大量消耗，从而导致其水平下降。此外，因肿瘤继发的慢性炎症反应会抑制肝脏合成载脂蛋白，这也被认为是肿瘤患者体内 ApoA 水平降低的原因之一[19]。相应的，低水平的 ApoA 会进一步使机体的抗肿瘤免疫功能受损，无法抑制肿瘤细胞的增殖：载脂蛋白 A 族成员的核心功能在于调节胆固醇转运，这种调节能力直接影响免疫细胞膜上脂筏的胆固醇含量及结构，而脂筏是众多免疫信号分子聚集的关键平台，当机体 ApoA 水平降低时，脂筏的胆固醇代谢失衡，免疫信号传导受阻，可能影响 T 细胞等免疫细胞的活化，从而削弱机体对肿瘤细胞的识别和攻击能力。同时，ApoA 的缺乏还可削弱细胞的抗氧化防御能力，导致氧化损伤累积，进而增加 DNA 突变风险，从而促进肿瘤的发生发展[13-14]。值得注意的是，当前对 ApoA1 的研究较为广泛且深入，而对 ApoA2 的关注相对较少，也有学者发现 ApoA2 在过度表达 Cldn6 基因的恶性肿瘤患者体内上调[20]。通过文献比较后发现，采用生化分析仪，使用免疫比浊法或比色法进行检测时，恶性肿瘤患者血液中 ApoA2 水平均呈显著降低趋势[15-17]，而利用高分辨质谱技术进行定量时，则多呈升高趋势[20-22]，因此，本研究猜测现有报道结果的不一致很可能与其检测方法有关，具体原因仍

有待进一步探索。

本研究结果还显示，Ⅲ～Ⅳ期 CRC、NSCLC 患者血清中的 ApoA2 显著低于Ⅰ～Ⅱ期，而在 GC 中，不同分期之间 ApoA2 水平的差异无统计学意义。这可能与 GC 的代谢特点有关：作为主要消化器官，胃功能受损可直接影响营养物质的吸收与初始代谢，GC 早期（Ⅰ～Ⅱ期）即可严重扰乱脂质代谢稳态[23]，致使 ApoA2 等 Apo 在疾病较早阶段就已显著降低，从而削弱了其随肿瘤进展而继续下降的趋势。相比之下，CRC 与 NSCLC 对脂代谢的系统性影响往往在病程后期更为明显。同时，GC 患者常较早出现进食困难、早饱及体重下降等症状，营养不良与恶病质发生率较高，此类全身代谢紊乱可能导致疾病早期脂蛋白合成即受到抑制[24]，ApoA2 水平较早处于低平台期，从而削弱了分期之间的差异。

在诊断效能方面，近年来有学者称 ApoA2 异构体在早期胰腺癌中的灵敏度和特异度均高于 CA19-9，相关筛查试剂盒已在日本被批准上市[25]。Yoon 等[17]研究显示，ApoA2 诊断肺癌的 AUC 为 0.867，在包括 CEA 等 6 项纳入研究的标志物中为最高。Voronova 等[16]也指出，ApoA2 诊断 CRC 的 AUC 为 0.87，在 16 项标志物中仅次于 ApoA4 和富含亮氨酸 α2 糖蛋白 1（LRG1），高于 CEA、CA19-9、CA125 等常规肿瘤标志物。但是，上述报道未能在分析中涵盖多种恶性肿瘤，亦未能在研究中排除肿瘤标志物异常的患者。当前，尚鲜见文献评估 ApoA2 对肿瘤标志物阴性恶性肿瘤的诊断效能。本研究发现在临床常用的 5 项 Apo 中，对于肿瘤标志物阴性的 CRC、NSCLC、GC 等 3 种恶性肿瘤，ApoA2 的诊断效能均为最佳，其筛查两种消化道肿瘤的 AUC 均超过了 0.9，筛查 NSCLC 的 AUC 超过了 0.8。当截断值取 24.71 mg/dL 时，其对恶性肿瘤的筛查符合率接近 85.00%。本研究中 ApoA2 在健康对照组及肿瘤组中的浓度水平，以及其诊断恶性肿瘤的 AUC 均与前述两项研究[16-17]相近，揭示了即使在常规肿瘤标志物阴性的情况下，ApoA2 仍对恶性肿瘤患者与健康人群有着较好的区分效果，在筛查中，其或许能与现有的肿瘤标志物互补，以提高检出率。另一方面，本研究与前述两项研究[16-17]均显示，A 族 Apo 中，ApoA2 的诊断效能优于 ApoA1，或许与二者在 HDL 颗粒中的组成、结构及功能差异有关。ApoA2 对肿瘤相关酶活性的变化更为灵敏，在恶性肿瘤早期，局部炎症与氧化应激状态可特异性抑制肝脏中 ApoA2 的合成或加速其清除[26]，而 ApoA1 作为 HDL 的主要结构蛋白，其合成受多系统调节，在肿瘤早期阶段可能保持相对稳定。此外，ApoA2 分子较小且与 HDL 颗粒的结合方式与 ApoA1 不同，在肿瘤微环境中可能更易发生解离或代谢转化，从而导致其在血液中的水平较早出现显著波动[27]。这些特性使得 ApoA2 在恶性肿瘤发生发展过程中，能够更早、更灵敏地反映代谢异常状态，从而表现出更高的诊断灵敏度。

本研究发现将 ApoA2 的灵敏度调整至超过 90.00%时，其特异度会急剧降低。单项标志物通常难以兼顾灵敏度与特异度，在恶性肿瘤筛查中，多种标志物的联合预测模型已成为的大势所趋[28]。本研究尝试将 ApoA2 与其他项 Apo 联用，采用二元 Logistic 回归算法拟合出由 ApoA2、ApoA1 及 ApoC3 组成的最佳标志物组合，将诊断肿瘤组的 AUC 由单项 ApoA2 的 0.911 提升至 0.922。尽管由于 Apo 存在同源性，导致标志物组合的诊断效能提升幅度有限，但仍将诊断符合率提升至 85.00%以上，在临床应用场景中相较于单项标志物具有显著优势。据此，ApoA2 等 Apo 展现出了作为风险因素被纳入恶性肿瘤预测模型的潜能，或许能与其他诊断效能较高的标志物联合，建立起多维度标准化恶性肿瘤预测模型。

需要指出的是，本课题组之前的研究[29-30]发现，验证性肠炎等某些炎性疾病患者血液中的 ApoA2 同样会下调。虽然其下调幅度不及恶性肿瘤，但仍可能对其筛查恶性肿瘤的效能产生一定影响，且脂类标志物受到的混杂因素影响较多，因此 ApoA2 等血液学标志物仅能用于初筛，后续仍需肺部 CT、胃肠镜等检查进行综合判断。在未来的研究中，本课题组将纳入心血管疾病患者，炎性疾病患者，以及更多类别的恶性肿瘤患者，如乳腺癌、肝癌、胰腺癌等，并进一步扩大量进行多中心研究，以进一步探索 ApoA2 对肿瘤标志物阴性恶性肿瘤患者的诊断效能。

综上所述，ApoA2 对肿瘤标志物阴性的恶性肿瘤患者具有一定的预警价值。鉴于单一标志物在诊断中灵敏度与特异度往往难以兼顾，未来或可将 ApoA2 等 Apo 类标志物与常规肿瘤标志物及其他指标相结合，构建多维度、标准化的恶性肿瘤预测模型，以提升早筛效能。本研究通过比较临床常用 Apo 的诊断性能，可为后续此类联合预测模型的建立，及模型中脂类标志物的选择提供数据上的参考。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

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

[4] 张敏璐,吴春晓,龚杨明,等. 上海人群肺癌生存率分析[J]. 中国癌症杂志,2017,27(5):326-333.

[5] Chen Y,Jia K,Xie Y,et al. The current landscape of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer diagnosis and treatment in China:a comprehensive nationwide cohort analysis[J]. J Hematol Oncol,2025,18(1):42.

[6] Fang Z,He M,Song M. Serum lipid profiles and risk of colorectal cancer:a prospective cohort study in the UK Biobank[J]. Brit J Cancer,2021,124(3):663-670.

[7] Xu R,Shen J,Song Y,et al. Exploration of the application potential of serum multi-biomarker model in colorectal cancer screening[J]. Sci Rep,2024,14(1):10127.

[8] 中华医学会肿瘤学分会,国家卫生健康委员会医政司. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J]. 协和医学杂志,2023,14(4):706-733.

[9] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 协和医学志,2022,13(4):549-570.

[10] 赫捷,陈万青,李兆申,等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中国肿瘤,2022,31(7):488-527.

[11] Faria S C,Sagebiel T,Patnana M,et al. Tumor markers:myths and facts unfolded[J]. Abdom Radiol (NY),2019,44(4):1575-1600.

[12] Zhou Y,Tao L,Qiu J,et al. Tumor biomarkers for diagnosis,prognosis and targeted therapy[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):132.

[13] Ren L,Yi J,Li W,et al. Apolipoproteins and cancer[J]. Cancer Med. 2019,8(16):7032-7043.

[14] Zamanian-Daryoush M,Didonato J A. Apolipoprotein A-Ⅰ and cancer[J]. Front Pharmacol,2015,6:265.

[15] 冯杰,于帆,高艳红,等. 乙状结肠癌患者血脂水平变化及其诊断价值探究[J]. 现代检验医学杂志,2018,33(3):74-78.

[16] Voronova V,Glybochko P,Svistunov A,et al. Diagnostic value of combinatorial markers in colorectal carcinoma[J]. Front Oncol,2020,10:832.

[17] Yoon H I,Kwon O R,Kang K N,et al. Diagnostic value of combining tumor and inflammatory markers in lung cancer[J]. J Cancer Prev,2016,21(3):187-193.

[18] Smith B,Land H. Anticancer activity of the cholesterol exporter ABCA1 gene[J]. Cell Rep,2012,2(3):580-90.

[19] Darwish N M,Al-Hail M K,Mohamed Y,et al. The role of apolipoproteins in the commonest cancers:a review[J]. Cancers (Basel),2023,15(23):5565.

[20] Dwivedi S,Hernández-Montes G,Montaño L F,et al. Chromosomally unstable gastric cancers overexpressing Claudin-6 disclose cross-talk between HNF1A and HNF4A,and upregulated cholesterol metabolism[J]. Int J Mol Sci,2022,23(22):13977.

[21] Reffai A,Hori M,Adusumilli R,et al. Integrated plasma and tumor proteomics of nasopharyngeal carcinoma in a Moroccan cohort[J]. Int J Mol Sci,2025,26(12):5771.

[22] Armakolas A,Dimopoulou V,Nezos A,et al. Cellular,molecular and proteomic characteristics of early hepatocellular carcinoma[J]. Curr Issues Mol Biol,2022,44(10):4714-4734.

[23] Liu Z,Wu W,Huang S,et al. Plasma lipids signify the progression of precancerous gastric lesions to gastric cancer:a prospective targeted lipidomics study[J]. Theranostics,2022,12(10):4671-4683.

[24] Wu T,Zhang L,Tian J,et al. Correlation between dyslipidaemia and gastric cancer:pathogenesis to prevention and treatment strategies[J]. Lipids Health Dis,2025,24(1):204.

[25] Kashiro A,Kobayashi M,Oh T,et al. Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer[J]. J Gastroenterol,2024,59(3):263-278.

[26] Guo J,Dai B,Zhu H,et al. APOA2 mediates immune therapy tolerance in hepatocellular carcinoma by inhibiting the antigen-presenting function of dendritic cells through the PPAR signaling pathway[J]. Transl Cancer Res,2025,14(9):5777-5791.

[27] Sarkar S,Morris J,You Y,et al. APOA2 increases cholesterol efflux capacity to plasma HDL by displacing the C-terminus of resident APOA1[J]. J Lipid Res,2024,65(12):100686.

[28] Swanson K,Wu E,Zhang A,et al. From patterns to patients:Advances in clinical machine learning for cancer diagnosis,prognosis,and treatment[J]. Cell,2023,186(8):1772-1791.

[29] 徐润灏,邹琛,陈风,等. 结直肠癌患者血清载脂蛋白的表达变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(10):1235-1239.

[30] Kuang Z,Li R,Lu S,et al. Uncovering host response in adults with severe community-acquired pneumonia:a proteomics and metabolomics perspective study[J]. World J Emerg Med,2025,16(3):248-255.

(收稿日期:2025-11-06　修回日期:2026-04-22)