

• 论 著 •

结直肠癌患者血清载脂蛋白的表达变化及临床意义

徐润灏¹, 邹 琛², 陈 风¹, 刘怡菁¹, 张 洁¹, 曹 芸^{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 探讨结直肠癌患者(CRC)血清载脂蛋白的表达变化及诊断价值。方法 选取 2021 年 5 月至 2022 年 1 月于上海交通大学医学院附属仁济医院就诊的 108 例 CRC 患者作为 CRC 组, 以及 82 例炎症肠病患者作为 IBD 组, 48 例肠道息肉患者作为 ISP 组, 50 例急性胃肠炎患者作为 AGE 组 (IBD 组、ISP 组、AGE 组患者均纳入疾病对照组); 另选取 100 例体检健康志愿者作为健康对照组 (HC 组)。比较各组血清载脂蛋白 (Apo) A1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、ApoE 水平, 以及癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA) 19-9、CA242、CA50、CA72-4 这 5 项肿瘤标志物水平。采用二元 Logistic 回归法对各指标进行拟合并建立风险模型, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标对 CRC 的诊断效能。结果 与 HC 组相比, CRC 组血清 ApoA1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、ApoE 水平较低 ($P < 0.05$); 与 IBD 组相比, CRC 组血清 ApoA1、ApoA2 水平较低 ($P < 0.05$), ApoB、ApoC2、ApoE 水平较高 ($P < 0.05$); 与 ISP 组相比, CRC 组血清 ApoA1、ApoA2、ApoC3、ApoE 水平较低 ($P < 0.05$); 与 AGE 组相比, CRC 组血清 ApoA1、ApoA2 水平较低 ($P < 0.05$), ApoC2 水平较高 ($P < 0.05$)。所有单项指标中, ApoA2 的诊断效能最高, 曲线下面积 (AUC) 为 0.787, 灵敏度为 83.33%, 特异度为 60.71%; ApoA1、ApoA2、CEA 三项指标联合预测 CRC 的诊断效能高于单项指标, AUC 为 0.876, 灵敏度为 74.07%, 特异度为 87.86%。结论 CRC 患者血清载脂蛋白通常存在表达异常, ApoA1、ApoA2、CEA 三项指标联合预测对 CRC 的辅助诊断有一定的参考价值。

关键词: 载脂蛋白; 结直肠癌; 肿瘤标志物; 风险模型**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.017**中图法分类号:** R563**文章编号:** 1673-4130(2023)10-1235-06**文献标志码:** A

Changes of serum apolipoprotein expression in patients with colorectal cancer and its clinical significance

XU Runhao¹, ZOU Chen², CHEN Feng¹, LIU Yijing¹, ZHANG Jie¹, CAO Yun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum apolipoprotein expression in patients with colorectal cancer (CRC) and its diagnostic value. **Methods** A total of 108 CRC patients admitted to Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from May 2021 to January 2022 were selected as CRC group. In addition, 82 patients with inflammatory bowel disease were enrolled as the IBD group, 48 patients with intestinal polyps were enrolled as the ISP group, and 50 patients with acute gastroenteritis were enrolled as the AGE group. IBD group, ISP group and AGE group were enrolled as disease control group. Another 100 healthy volunteers were selected as healthy control group (HC group). Serum levels of apolipoprotein (Apo) A1, ApoA2, ApoB, ApoC2, ApoC3, ApoE, and five tumor markers, CEA, CA19-9, CA242, CA50 and CA72-4 were compared among all groups. Binary Logistic regression was used to fit and combine all indicators to establish a risk model, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficiency of each indicator for CRC. **Results** Compared with HC group, serum levels of ApoA1, ApoA2, ApoB, ApoC2, ApoC3 and ApoE in CRC group were significantly lower ($P < 0.05$). Compared with IBD group, serum ApoA1 and ApoA2 levels in CRC group were significantly lower ($P < 0.05$), while serum

ApoB, ApoC2 and ApoE levels were significantly higher ($P < 0.05$). Compared with ISP group, serum ApoA1, ApoA2, ApoC3, ApoE levels in CRC group were significantly lower ($P < 0.05$). Compared with AGE group, serum ApoA1 and ApoA2 levels in CRC group were significantly lower ($P < 0.05$), while serum ApoC2 level was significantly higher ($P < 0.05$). Among all the single indicator, ApoA2 had the highest diagnostic efficiency, with area under curve (AUC) of 0.787, sensitivity of 83.33% and specificity of 60.71%. The combined predictive efficacy of ApoA1, ApoA2 and CEA were higher than those of single indicator, with AUC of 0.876, sensitivity of 74.07% and specificity of 87.86%. **Conclusion** Serum apolipoprotein expression is usually abnormal in CRC patients. The combined prediction of ApoA1, ApoA2 and CEA has certain reference value for the auxiliary diagnosis of CRC.

Key words: apolipoprotein; colorectal cancer; tumor markers; risk model

根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)的统计,2020 年全球新增结直肠癌(CRC)患者达 193 万例,死亡约 93 万例,发病率在恶性肿瘤中居第三,死亡率居第二^[1]。近年来 CRC 发病人群有年轻化的趋势,50 岁以下人群中的发病率正成倍增加^[2]。就生存率而言,早期 CRC 的 5 年生存率超过 90%,而晚期 5 年生存率则低于 10%^[3]。因此,早期筛查和鉴别诊断对于降低 CRC 的病死亡率具有重要意义。

脂蛋白代谢与 CRC 的发生和发展密切相关,近年研究发现,许多恶性肿瘤包括 CRC 患者血浆脂蛋白的变化具有标志性的特征^[4-5]。载脂蛋白作为血浆脂蛋白中的蛋白质部分,能结合并运输脂类到机体各组织中,在脂蛋白代谢过程中有着重要作用。已有研究表明,载脂蛋白可通过促进肿瘤细胞的增殖和侵袭、增强机体免疫等过程参与癌症的发生与发展^[6]。本研究通过检测 CRC 患者血清载脂蛋白(Apo)A1、ApoA2、ApoB、ApoC2、ApoC3、ApoE 等 6 项载脂蛋白水平,并将癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA242、CA50、CA72-4 等 5 项经典胃肠道肿瘤标志物水平纳入分析,探索其对 CRC 的辅助诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2022 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 108 例 CRC 患者作为 CRC 组,其中男 68 例、女 40 例,年龄 25~78 岁;82 例炎症性肠病(IBD)患者作为 IBD 组,其中男 55 例、女 27 例,年龄 17~72 岁;48 例肠道息肉(ISP)患者作为 ISP 组,其中男 26 例、女 22 例,年龄 28~79 岁;50 例急性胃肠炎(AGE)患者作为 AGE 组,其中男 29 例、女 21 例,年龄 16~70 岁。其中,IBD 组、ISP 组、AGE 组患者均纳入疾病对照组(NT 组)。另选取同期于本院进行体检的 100 例健康志愿者作为健康对照组(HC 组),其中男 63 例、女 37 例,年龄 25~78 岁。CRC 组入组标准:经组织病理学检查确诊为原发性 CRC 的初治患者,未经放疗、化疗和手术治疗,排除血脂异常患者;IBD 组、ISP 组、AGE 组入组标准:经临床诊断排除 CRC 可能,且无其他重大疾病,排除血脂异常患者;HC 组入组标

准:粪便隐血实验无异常,无其他重大疾病,排除血脂及肝、肾功能等指标异常者。各组年龄和性别比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 样本前处理 使用促凝管收集空腹全血样本 4 mL。3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,剔除脂血标本,−80 °C 冻存至检测。

1.2.2 载脂蛋白的检测 6 项载脂蛋白采用 H7600 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,ApoE 试剂盒购于日本积水医疗株式会社。

1.2.3 肿瘤标志物的检测 CEA、CA19-9、CA72-4 采用 Cobas e801 全自动化学发光分析仪(瑞士 Roche)及配套试剂盒检测,CA50、CA242 采用 Maglumi2000 全自动化学发光分析仪(深圳新产业)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 采用 SPSS22.0 软件及 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计分析。采用 K-S 检验数据的正态性,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;呈非正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估单项指标和多指标组合的诊断效能,采用二元 Logistic 回归算法拟合建模。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 6 项载脂蛋白水平比较 与其他各组相比,CRC 组血清 ApoA1、ApoA2 均较低($P < 0.05$);与 HC 组相比,CRC 组 ApoB、ApoC2、ApoC3、ApoE 水平较低($P < 0.05$);与 IBD 组相比,CRC 组 ApoB、ApoC2、ApoE 水平较高($P < 0.05$);与 ISP 组相比,CRC 组 ApoC3、ApoE 水平较低($P < 0.05$);与 AGE 组相比,CRC 组 ApoC2 水平较高($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 5 项经典肿瘤标志物水平比较 与 HC 组

相比, CRC 组血清 CA19-9、CEA 水平较高 ($P < 0.05$); 与 IBD 组相比, CRC 组血清 CA50、CA72-4、CEA 水平较高 ($P < 0.05$); 与结直肠息肉组相比, CRC 组血清 CEA 水平较高 ($P < 0.05$); 与急性胃肠炎组相比, CRC 组血清 CA50、CEA 水平较高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组 6 项载脂蛋白水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q1, Q3)$]

载脂蛋白	CRC 组 ($n=108$)	HC 组 ($n=100$)	IBD 组 ($n=82$)	ISP 组 ($n=48$)	AGE 组 ($n=50$)
ApoA1(g/L)	1.15 ± 0.26	1.61 ± 0.27^a	1.34 ± 0.28^a	1.34 ± 0.27^a	1.39 ± 0.27^a
ApoA2(mg/dL)	19.92 ± 4.37	28.62 ± 3.22^a	22.20 ± 4.95^a	22.95 ± 4.15^a	25.45 ± 4.69^a
ApoB(g/L)	0.86 ± 0.20	0.97 ± 0.22^a	0.74 ± 0.19^a	0.87 ± 0.23	0.80 ± 0.22
ApoC2(mg/dL)	$3.86(3.00 \sim 5.40)$	$4.44(3.56 \sim 6.05)^a$	$3.10(2.03 \sim 4.77)^a$	$3.87(2.94 \sim 5.24)$	$2.61(1.70 \sim 3.79)^a$
ApoC3(mg/dL)	$7.95(6.89 \sim 9.64)$	$10.41(8.77 \sim 12.93)^a$	$7.92(6.50 \sim 9.89)$	$9.12(7.81 \sim 11.04)^a$	$8.51(7.38 \sim 10.15)$
ApoE(mg/dL)	$3.99(3.36 \sim 4.60)$	$4.30(3.50 \sim 5.09)^a$	$3.30(2.42 \sim 4.33)^a$	$4.40(3.63 \sim 5.98)^a$	$3.76(2.91 \sim 4.42)$

注:与 CRC 组相比, $^a P < 0.05$ 。

表 2 各组 5 项经典肿瘤标志物水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q1, Q3)$]

肿瘤标志物	CRC 组 ($n=108$)	HC 组 ($n=100$)	IBD 组 ($n=82$)	ISP 组 ($n=48$)	AGE 组 ($n=50$)
CA19-9(U/mL)	$11.20(5.95 \sim 17.80)$	$8.14(5.80 \sim 11.68)^a$	$9.41(5.08 \sim 12.23)$	$9.61(6.31 \sim 15.05)$	$8.95(6.58 \sim 12.30)$
CA242(U/mL)	$5.17(2.89 \sim 11.89)$	$5.18(3.52 \sim 7.34)$	$5.12(3.04 \sim 7.40)$	$5.40(3.77 \sim 8.57)$	$4.07(2.47 \sim 7.50)$
CA50(U/mL)	$6.48(3.94 \sim 11.22)$	$5.46(3.15 \sim 9.03)$	$5.05(2.46 \sim 6.66)^a$	$6.33(3.80 \sim 6.57)$	$5.05(2.62 \sim 9.14)^a$
CA72-4(U/mL)	$1.75(1.50 \sim 3.87)$	$1.63(1.50 \sim 2.99)$	$1.55(1.50 \sim 2.74)^a$	$1.61(1.50 \sim 2.74)$	$1.58(1.50 \sim 5.70)$
CEA(ng/mL)	$3.46(1.81 \sim 8.48)$	$1.58(1.01 \sim 2.25)^a$	$1.24(0.76 \sim 1.77)^a$	$1.90(1.23 \sim 2.81)^a$	$1.67(1.20 \sim 2.55)^a$

注:与 CRC 组相比, $^a P < 0.05$ 。

2.3 各项指标对 CRC 诊断效能 本研究将 HC 组、IBD 组、ISP 组、AGE 组合并为 NT 组, 采用 ROC 曲线分析 6 项载脂蛋白与 5 项肿瘤标志物对 CRC 组及 NT 组的诊断效能。结果显示, 诊断效能最好的单项指标是 ApoA2, AUC 达 0.787, 灵敏度为 83.33%, 特异度为 60.71%。见表 3、图 1。

表 3 各项指标诊断 CRC 的效能分析

指标	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
ApoA1	0.783(0.738~0.823)	1.28 g/L	76.85	71.79	0.49
ApoA2	0.787(0.742~0.826)	23.99 mg/dL	83.33	60.71	0.44
ApoB	0.520(0.469~0.571)	0.79 g/L	68.52	44.29	0.13
ApoC2	0.546(0.494~0.596)	2.12 mg/dL	93.52	17.86	0.11
ApoC3	0.520(0.469~0.571)	8.32 mg/dL	57.41	62.86	0.20
ApoE	0.505(0.454~0.556)	2.85 mg/dL	91.67	22.14	0.14
CA19-9	0.583(0.532~0.632)	12.00 U/mL	48.15	72.86	0.21
CA242	0.540(0.489~0.590)	15.20 U/mL	20.37	95.00	0.15
CA50	0.583(0.532~0.633)	6.61 U/mL	50.00	63.93	0.14
CA72-4	0.560(0.509~0.610)	1.51 U/mL	64.81	50.00	0.15
CEA	0.765(0.719~0.806)	2.56 ng/mL	62.04	82.50	0.45
ApoA1+ApoA2+CEA	0.876(0.839~0.907)	—	74.07	87.86	0.62

注:—表示此项无数据。

2.4 指标联用对 CRC 辅助诊断效能的分析

2.4.1 初步风险模型的建立 ApoA1、ApoA2 和 CEA 在 CRC 组与 HC 组、IBD 组、ISP 组、AGE 组间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 3 项指标的 AUC 均大于 0.7, 将 ApoA1、ApoA2 和 CEA 等 3 项

指标纳入二元 Logistic 回归分析, 随机抽取样本量的 80% 组成训练样本, 其中 CRC 组 86 例, NT 组 224 例 (HC 组 80 例; IBD 组 66 例; ISP 组 38 例; AGE 组 40 例), 据此建立风险模型 (Y_0)。结果显示 Logit (P_0) = $0.461 \times \text{CEA} - 2.359 \times \text{ApoA1} - 0.124 \times$

ApoA2+3.643, 模型系数综合检验和 Hosmer-Lemeshow 检验结果显示, 模型拟合度良好($\chi^2 = 128.94, P < 0.05; \chi^2 = 6.14, P > 0.05$)。

2.4.2 模型 Y_0 的验证 在训练样本中, 模型 Y_0 预测 CRC 的灵敏度为 73.26%, 特异度为 88.39%, 符合率为 84.19%。将其余 20% 样本(CRC 组 22 例, NT 组 56 例)作为验证样本, 代入模型 Y_0 进行验证。CRC 组 17 例(17/22)和 NT 组 51 例(51/56)判断正确, 灵敏度为 77.27%, 特异度为 92.73%, 符合率为 87.18%, 与训练样本的预测符合率基本相同。

2.4.3 最终风险模型(Y_1)的建立 将训练样本与验证样本合并, 再次使用二元 Logistic 回归建立模型, 得到本研究的 Y_1 模型: $\text{Logit}(P_1) = 0.464 \times \text{CEA} - 2.354 \times \text{ApoA1} - 0.119 \times \text{ApoA2} + 3.488$, 模型系数综合检验和 Hosmer-Lemeshow 检验结果显示, 模型拟合度良好($\chi^2 = 164.89, P < 0.05; \chi^2 = 11.22, P > 0.05$)。

2.4.4 最终风险模型的效能分析 ROC 曲线分析结果显示, 模型 Y_1 预测 CRC 的 AUC 为 0.876(95% CI: 0.839~0.907), 最佳临界值为 0.334, 灵敏度为 74.07%, 特异度为 87.86%, 符合率为 84.02%。见表 3 及图 2。

表 4 二元 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
ApoA1	-2.354	0.733	10.331	0.001	0.095(0.023~0.399)
ApoA2	-0.119	0.041	8.253	0.004	0.888(0.819~0.963)
CEA	0.464	0.087	28.400	<0.001	1.590(1.341~1.886)
常量	3.488	0.825	17.883	<0.001	—

注: —表示此项无数据。

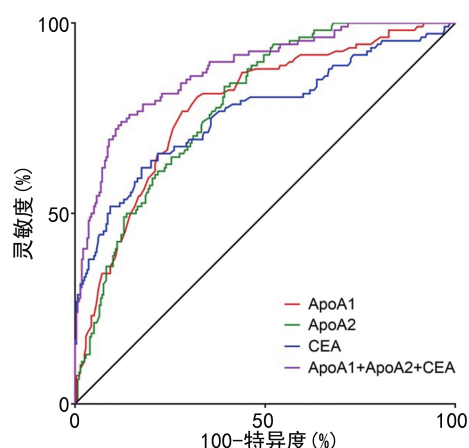


图 1 ApoA1、ApoA2、CEA 及三项联合检测诊断 CRC 的 ROC 曲线

3 讨论

结肠镜是 CRC 筛查和诊断中的金标准^[3], 然而, 受检者依从性差, 检测耗时长, 费用高等不足始终制约着其在体检中大规模推广。血清学检查有着简单、快速、无创、非侵入性的特点, 可考虑作为 CRC 诊断

的一个辅助方案。单一的血清肠道肿瘤标志物如 CEA、CA199 等诊断 CRC 的灵敏度均较低^[7], 多项血清学指标的联合检测已成为 CRC 辅助诊断的发展方向^[8-9]。脂代谢紊乱被认为是包括 CRC 在内的众多恶性肿瘤的代谢特征, 脂代谢异常会导致机体正常细胞发生一系列改变, 包括结构变化、信号传导异常、能量稳态失衡, 以及基因表达和蛋白质分布被破坏, 从而影响正常细胞的增殖、分化、代谢、凋亡和信息传递等一系列功能, 形成肿瘤细胞, 而肿瘤的产生又会使机体脂代谢进一步紊乱^[10]。因此, 一些脂类指标可能成为 CRC 辅助诊断的标志物, 然而目前相关的研究结果存在一定争议, 需要更多的临床研究进一步发掘和证实。就载脂蛋白而言, 在蛋白组学相关研究中, ApoA1^[11]、ApoC2^[9]、ApoC3^[12] 等均已被发现在 CRC 患者血液中差异表达, 但较少有研究评估载脂蛋白对 CRC 的诊断效能。本文将 6 项载脂蛋白与 5 项经典肿瘤标志物对 CRC 的诊断效能进行了评估和比较, 探索这些载脂蛋白对 CRC 的辅助诊断价值。

ApoA1 和 ApoA2 均为高密度脂蛋白(HDL)中蛋白质的主要组成部分, 二者占 HDL 中所有蛋白质的 95%, STEVANOVIC 等^[13] 研究证实低水平的 HDL 会增加 CRC 的发病风险。本研究显示, CRC 患者血清 ApoA1、ApoA2 显著下降, 与 STEVANOVIC 等的研究结果一致, 也与 KWON 等^[11]、冯杰等^[14] 的实验结果相近。这可能是因为 ApoA1 的下调可以降低丝裂原活化蛋白激酶活性, 阻断细胞周期, 从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡^[15-16]。此外, 随着 CRC 的进展, ApoA1 在患者血清中的表达量逐渐降低^[17], 而经过相应的治疗后, 预后较好的患者血清 ApoA1 水平上升^[18]。有资料显示, 机体在营养不良时, 血清 ApoA2 水平下降显著^[19], 因此, 肿瘤继发的营养不良与脂代谢紊乱也可能是 CRC 患者血清中 A 族载脂蛋白水平较低的原因。

ApoB 为低密度脂蛋白(LDL)中蛋白质的主要组成部分。本研究发现 CRC 组血清 ApoB 水平低于 HC 组, 与詹建明等^[20] 的研究结果一致, 这可能是由于 LDL 通过肿瘤细胞上的 LDL 受体与肿瘤结合, 从而运输肿瘤生长所需的胆固醇^[21], 而当肿瘤细胞大量增殖时, 所需的胆固醇增多, LDL 大量与肿瘤细胞结合后在血清中的表达量降低, 血清 ApoB 亦随之降低。值得一提的是, 有学者在乙状结肠癌的研究中得出相反的结果^[13], 上述矛盾的结果可能与肿瘤在肠道中不同的生长部位有关。有研究指出, 血清 ApoB 水平在结肠肿瘤与直肠肿瘤患者间的差异均有统计学意义^[22]。

本研究还发现, ApoC2、ApoC3 与 ApoE 在 CRC 患者血清中均呈低表达。目前, 国内相关的报道很少, 冯杰等^[13] 的研究结论与本研究相似。ApoC2、

ApoC3 等载脂蛋白在机体内参与甘油三酯的分解代谢,与甘油三酯的稳态有密切联系,其丢失与下调可以解释一些 CRC 患者血清中观测到的高甘油三酯水平^[12,23],同时 ApoC2 还被认为参与了肿瘤细胞介导的炎症反应^[24],其间的消耗也可能是其在血清中降低的原因。ApoE 是一类潜在的细胞增殖抑制剂,CRC 患者血清中低表达可能有利于肿瘤细胞的生长与扩散^[25]。目前 CRC 患者血清 ApoC2、ApoC3 与 ApoE 的变化趋势及可能原因尚无统一论,与 BERTUZZI 等^[26]在小样本分析中得出部分不一致的结论,这需在后续研究中做进一步探索。

6 项载脂蛋白中,仅有 ApoA1、ApoA2 在 CRC 组与 HC 组、IBD 组、ISP 组、AGE 组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$),变化趋势一致(均较低),可作为 CRC 的潜在辅助诊断标志物。与经典肿瘤标志物比较,诊断效能最高的单项指标是 ApoA2,为了获得更高的诊断效能,本研究将 ApoA1、ApoA2 与经典肿瘤标志物 CEA 联用,三者联合检测的诊断效能高于单项指标,同时也高于部分已报道的 CRC 诊断模型^[8-9,13]。

目前,在血液学诊断方面,常根据各项经典肿瘤标志物的医学决定水平或临床参考范围,对 CRC 的患病与否进行初筛。这种模式忽视了肿瘤标志物之外其他指标在 CRC 患者血液中的变化情况,如 C4B、C9 等补体指标^[26],中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)等炎症相关指标^[27],以及酪氨酸、谷氨酰胺亮氨酸等代谢组学指标^[28]。本研究结果发现,血清载脂蛋白的变化与 CRC 的发生有关,其中 ApoA1、ApoA2 和 CEA 三者联合有辅助诊断 CRC 的潜能。但是,本研究标本量较为有限,该结论还需大样本、多中心研究加以验证。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global health estimates 2020: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019[R]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [2] WOLF A M D, FONTHAM E T H, CHURCH T R, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 250-281.
- [3] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(1): 16-38.
- [4] 杨永涛, 盛华, 李志文, 等. 胆固醇代谢与结直肠癌的关系及其机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 254-257.
- [5] FANG Z, HE M M, SONG M Y. 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.
- [6] HAN Y, DING B, ZHAO Z, et al. Immune lipoprotein nano-structures inspired relay drug delivery for amplifying antitumor efficiency[J]. Biomaterials, 2018, 185: 205-218.
- [7] 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]. Archives Surg, 2010, 145(12): 1177-1183.
- [8] MATSUBARA J, HONDA K, ONO M, et al. Identification of adipophilin as a potential plasma biomarker for colorectal cancer using label-free quantitative mass spectrometry and protein microarray[J]. Cancer Epide Biom, 2011, 20(10): 2195-2203.
- [9] BABEL I, BARDERAS R, RAMON D U, et al. Identification of tumor-associated autoantigens for the diagnosis of colorectal cancer in serum using high density protein microarrays[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(10): 2382-2395.
- [10] 陈怡, 李建国, 王继伟. 脂类代谢与结直肠癌发生、发展关系的研究进展[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(1): 122-127.
- [11] KWON Y, PARK S J, NGUYEN B T, et al. Multi-layered proteogenomic analysis unravels cancer metastasis directed by MMP-2 and focal adhesion kinase signaling[J]. Sci Rep, 2021, 11: 17130.
- [12] CONSUELO M V, MENDES M, VIVIAN D R, et al. Identification and validation of stage-associated serum biomarkers in colorectal cancer using MS-based procedures[J]. Proteom Clin Appl, 2019, 1900052.
- [13] STEVANOVIC M, VEKIC J, BOGAVAC-STANOJEVIC N, et al. Significance of LDL and HDL subclasses characterization in the assessment of risk for colorectal cancer development[J]. Biochem Medica (Zagreb), 2018, 28(3): 030713.
- [14] 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.
- [15] PEDERSEN K M, OLAK 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] GEORGILA K, VYRLA D, DRAKOS E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), immunity, inflammation and cancer[J]. Cancers, 2019, 11: 1097.
- [17] 许兆祥, 董建, 林元富, 等. 结直肠癌患者血脂代谢水平的特征和临床意义[J]. 结直肠肛门外科, 2018, 24(1): 13-17.
- [18] 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.

(下转第 1244 页)

- [9] 王彩丽,单宝英,邓海燕.胃癌幽门螺杆菌感染患者中医证型及免疫功能[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23):3593-3596.
- [10] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J].国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.
- [11] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(5):397-402.
- [12] 王蓓,刘祖发,于红建,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期有创、无创机械通气模式的 APACHE II 评分及中医证候对比研究[J].北京中医药,2018,37(1):33-36.
- [13] 何云,吴柱茜,陈琳,等.幽门螺杆菌感染对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及全身炎症反应的影响[J].中国临床医生杂志,2021,49(10):1173-1176.
- [14] 崔东影,席恩泽,徐境含,等.巴氏杀菌婴儿配方乳对大鼠 T 细胞亚群及其血液免疫相关因子的影响[J].食品科学,2020,41(1):157-162.
- [15] GHOSH M, MULLER H, WALKER A. Lactation-based maternal educational immunity crosses MHC class I barriers and can impart Th1 immunity to Th2-biased recipients[J]. J Immunol, 2017, 199(5):1729-1736.
- [16] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3):283-297.
- [17] SILVA D M D, GONÇALES J P, SILVA JUNIOR J V J, et al. Evaluation of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- γ cytokines in HIV/HHV-8 coinfection[J]. J Med Virol, 2021, 93(6):4033-4037.
- [18] 齐江姣,罗成,李村院,等.IL-2 对布鲁菌感染小鼠巨噬细胞释放细胞因子及吞噬能力的调节作用[J].动物医学进展,2018,39(4):1-6.
- [19] 李征,史继学,柏丽.麻杏苈石汤联合布地奈德雾化吸入治疗 AECOPD 的疗效及对 Th1/Th2 失衡的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2019,22(1):95-98.
- [20] PRINCIPE S, PORSEBJERG C, BOLM DITLEV S, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway[J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(8):992-1005.
- [21] TENERO L, ARTURI E, PIAZZA M, et al. Anti-IL-5 in pediatric allergic diseases[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2020, 31(26):14-16.
- [22] 金灿,王利莹,池永学.促红细胞生成素对速发型哮喘小鼠模型 IL-4、IL-5 及 IgE 指标的影响[J].毒理学杂志,2017,31(5):359-362.
- [23] 杜娟,邱丽,张盼,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者营养状况及免疫功能研究[J].中国食物与营养,2018,24(8):76-79.
- [24] BREMBILLA N C, SENRA L, BOEHNCKE W H. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond[J]. Front Immunol, 2018, 2(9):1682-1695.
- [25] 吴晓芬,吴义东.幽门螺杆菌感染对哮喘患儿免疫指标的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(1):110-112.
- [26] 胡承志,孟令毅,潘爱军,等.幽门螺杆菌感染 AECOPD 患者肺功能和凝血功能的变化[J].中华医院感染学杂志,2021,31(1):68-72.
- (收稿日期:2022-09-25 修回日期:2023-01-31)
-
- (上接第 1239 页)
- [19] TERESA D R, CONSTANZA C, ASTUDILLO 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.
- [20] 詹建民,赵先文,刘东博,等.结直肠癌患者脂类水平的改变及其临床意义[J].中华胃肠外科杂志,2009,12(2):205-206.
- [21] MORIZANE S, SETSU N, YAMAMOTO T, et al. Multilevel regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression in normal and leukemic cells[J]. Blood, 1994, 84(8):2689-2698.
- [22] 丁晓蕊,刘成霞,贾兴芳.初发结直肠癌 TNM 分期、生长部位以及性别与患者空腹血脂水平的相关性[J].中国临床研究,2019,32(3):364-366.
- [23] PASSARELLI M N, NEWCOMB P A. Blood lipid concentrations and colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of colonoscopy studies in Asia, 2000—2014[J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(8):691-700.
- [24] ESTEVE E, RICART W, FERNANDEZ-REAL J M. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism[J]. Clin Nutr, 2005, 24:16-31.
- [25] TAHMASBPUR E, GHANEI M, PANAH Y. Two lung cancer development-related genes, Forkhead box M1 (FOXO1) and Apolipoprotein E (APOE), are overexpressed in bronchial of patients after long-term exposure to sulfur mustard[J]. Iran J Pharm Res, 2017, 16(4):1487-1494.
- [26] 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.
- [27] 赵爽,王彬潘,阳莎,等.外周血炎症相关指标联合癌胚抗原对结直肠癌的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2022,43(5):513-518.
- [28] LI J K, LI J, WANG H, et al. Tyrosine and glutamine-leucine are metabolic markers of early-stage colorectal cancers[J]. Gastroenterol, 2019, 157(1):257-259.
- (收稿日期:2022-09-12 修回日期:2022-12-31)