

结直肠癌 MRI、CT 诊断及其与 IGFBP-3、APE1-AAbs 联合诊断的价值研究

罗锦文^{1,2}, 李新春², 雷强², 陈淮², 胡文清² (1. 广州医科大学附属第五医院影像科, 广东 广州 510700; 2. 广州医科大学附属第一医院放射科, 广东 广州 510120)

【摘要】 目的 探讨 MRI/CT 与血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)、脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 自身抗体 (apurinic/aprimidinic endonuclease 1 autoantibodies, APE1-AAbs) 联合应用在结直肠癌诊断中的价值。方法 选取 2015 年 4 月-2018 年 2 月在我院行手术治疗 127 例经手术病理证实的结直肠癌患者作为研究对象, 患者行 MRI/CT 检查, 选择同期在我院进行健康体检的 75 例健康体检者为对照组, 检测并比较血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 水平, 分析 MRI/CT 结果, 根据血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 检测水平将所有患者进行分组, 比较 MRI/CT 在不同分组中的诊断效能。结果 结直肠癌组患者血清 IGFBP-3 为 $(2.86 \pm 1.31) \mu\text{g/ml}$, APE1-AAbs 为 $2.79 (1.14 \sim 9.61)$; 对照组研究对象血清 IGFBP-3 为 $(4.72 \pm 1.14) \mu\text{g/ml}$, APE1-AAbs 为 $1.91 (0.78 \sim 5.52)$, 结直肠癌组患者血清 IGFBP-3 水平显著低于对照组, APE1-AAbs 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。根据血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 检测水平将所有患者分为 IGFBP-3/APE1-AAbs 异常组 (45 例) 和 IGFBP-3/APE1-AAbs 正常组 (82 例), IGFBP-3/APE1-AAbs 正常组中 MRI/CT 诊断准确率为 66.67%; IGFBP-3/APE1-AAbs 异常组中 MRI/CT 诊断准确率为 89.02%, 比较差异具有均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 结直肠癌患者血清 IGFBP-3 呈低表达, APE1-AAbs 呈高表达, 两者血清水平检测对结直肠癌均具有辅助诊断价值, 此外, MRI/CT 在 IGFBP-3 降低或 APE1-AAbs 升高组结直肠癌的诊断中准确性更高, MRI/CT 影像学检查和血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 水平检测联合应用可提高结直肠癌的诊断效能。

【关键词】 结直肠癌; 诊断; 术前分期; 电子计算机断层扫描; 磁共振成像; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3; 脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 自身抗体

The Value of MRI/CT Combined with IGFBP-3 and APE1-AAbs in the Diagnosis of Colorectal Cancer

LUO Jin-wen^{1,2}, LI Xin-chun², LEI Qiang², CHEN Hua², HU Wen-qing². 1. Department of Imaging Department, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, China; 2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of MRI / CT combined with serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and apurinic/aprimidinic endonuclease-1 autoantibodies (APE1-AAbs) in the diagnosis of colorectal cancer. **Methods** From April 2015 to February 2018, 127 patients with colorectal cancer confirmed by surgery and pathology were selected as the study subjects. MRI / CT examination was performed in the patients. 75 healthy people who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. The serum levels of IGFBP-3 and APE1-AAbs were detected and compared, and the results of MRI / CT were analyzed. All patients were grouped according to the serum levels of IGFBP-3 and APE1-AAbs, and the diagnostic efficacy of MRI/CT in different groupings was compared. **Results** The serum levels of IGFBP-3 and APE1-AAbs in patients with colorectal cancer were $(2.86 \pm 1.31) \mu\text{g/ml}$ and $2.79 (1.14 \sim 9.61)$ respectively. The serum levels of IGFBP-3 and APE1-AAbs in the control group were $(4.72 \pm 1.14) \mu\text{g/ml}$ and $1.91 (0.78 \sim 5.52)$ respectively. The serum levels of IGFBP-3 in the colorectal cancer group were significantly lower than that in the control group, the level of APE1-AAbs was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). All patients were divided into

IGFBP-3/APE1-AAbs abnormal group (45 cases) and IGFBP-3/APE1-AAbs normal group (82 cases), the diagnostic accuracy of MRI/CT was 66.67% in IGFBP-3/APE1-AAbs normal group, and 89.02% in IGFBP-3/APE1-AAbs abnormal group. Academic significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of IGFBP-3 and APE1-AAbs in patients with colorectal cancer are low and high. Both of them are of value in assistant diagnosis of colorectal cancer. In addition, MRI/CT is more accurate in diagnosis of colorectal cancer in patients with IGFBP-3 decrease or APE1-AAbs increase, MRI/CT imaging and serum levels of IGFBP-3 and APE1-AAbs are higher. Combined detection can improve the diagnostic efficiency of colorectal cancer.

【Key words】 colorectal cancer; computed tomography; magnetic resonance imaging; insulin-like growth factor binding protein-3; autoantibody to depurine endonuclease-1

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是临床最为常见的消化道系统恶性肿瘤,相比发展中国家,发达国家的发病率更高。2015年中国癌症统计数据显示,我国结直肠癌的发病率和死亡率位居第5,其中新发病例超过37万,死亡病例超过19万^[1]。而且随着人们生活水平的提升和饮食习惯、环境等的变化,结直肠癌的发病率和死亡率均呈现出显著升高的趋势,发病年龄也趋于年轻化。结直肠癌的发病与年龄、疾病因素、饮食因素、家族遗传因素等有关,早期临床症状多不明显,缺乏典型性,多数患者确诊时已处于中晚期^[2]。结直肠癌患者的治疗效果和预后与诊断时机和临床分期密切相关,尤其对手术患者,术前结直肠癌分期的准确判断是选择和制定合理、有效的治疗方案的关键^[3]。

超声内镜、计算机X线断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)是国内目前结直肠癌术前分期的主要影像学检查方法,是以形态学变化为基础,从解剖结构的角度出发对病灶和周围组织之间的关系进行判断^[4]。在恶性肿瘤的早期诊断中,血清肿瘤标志物占据着重要位置,其检测方便、快捷,同时还有助于对患者预后继续评价。就结直肠癌,目前临床应用的肿瘤标志物主要包括蛋白类抗原[癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)]、糖类抗原[糖类抗原(carbohydrate antigen)CA19-9、糖类抗原CA242]及激素类[转化生长因子 β transforming growth factor- β (TGF- β)]等。CEA是目前国内应用范围最广的结直肠癌诊断的血清标志物,其敏感性据报道约为30%~77%,特异性为83%~98%,血清CEA的水平与Dukes分期、生存率、复发转移情况等密切相关^[6,6]。国内外的多个指南均推荐将CEA作为结直肠癌诊断和预后分析的监测指标,也可以说,CEA是目前结直肠应用最为广泛和价

值最高的肿瘤标志物^[7]。糖链抗原也是常用的肿瘤标志物,其中CA19-9诊断结直肠癌的敏感性约26%~56%,特异性约83%~87%,CA242诊断的敏感性和特异性约为80%和89%^[8,9]。TGF- β 1在结直肠癌患者血清中的水平也显著升高,术后则显著降低或恢复至正常水平,其水平与患者分期、淋巴结转移、远处转移等有关^[10]。不同的血清肿瘤标志物诊断结直肠癌的灵敏度和特异度不同,不同报道差异也较大,寻找新的灵敏度和特异度更高的标志物在肿瘤高危人群的筛选、肿瘤的早期诊断、病情判断、个体化治疗方案的选择和制定以及病程观察、疗效和预后判断与评估等方面意义重大。

近年来的一些研究指出,肥胖、超重、高血糖症、高胰岛素血症和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-I)、胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGF-BPs)等可能在结直肠癌的发生和发展中发挥着重要作用^[11]。IGF系统是一个主要由肝脏合成的包括IGF-1、IGF-2两种配体,6种高亲和力结合蛋白(IGFBP1-6),IGF-1R、IGF-2R和多种蛋白酶在内的复杂分子网络结构,具有刺激细胞和组织增殖及生长和抑制其凋亡的生理作用^[12]。IGF-1是该系统中的主要效应因子,IGFBP-3是主要的结合蛋白,超过80%的IGF-1可与IGFBP-3结合,IGFBP-3与IGF结合来对IGFS的生物学活性进行调控,如调控IGFS对靶细胞的生物学活性、促进或抑制IGFS的生物学活性、调控IGFS与其受体之间的相互作用、运输IGFS至靶器官以及延长IGFS的半衰期等^[13]。越来越多的研究指出,血清中IGF-1水平的升高和IGFBP-3水平的降低会导致乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、大肠癌等肿瘤发生的风险升高^[14,15]。国外有学者通过流行病学调查指出,结直肠癌的发生风险与血清中

IGF-1 浓度呈正相关,与 IGFBP-3 浓度呈负相关^[16]。IGFBP-3 可通过多种不同的作用途径和机制对细胞的生长和增殖产生抑制作用,刺激细胞分化。有实验指出,IGFBP-3 浓度的降低可对 IGF-1 生物活性机制进行调节,从而可促进结直肠癌的形成和肿瘤的转移^[17]。脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1 (apurinic /apyrimidinic endonuclease 1, APE1) 是一种广泛存在于机体各组织器官中的酶,又被称为氧化还原因子 1 (redox factor 1, Ref-1),是碱基切除修复 (base excision repair, BER) 途径中极为关键的限速酶。APE1 的作用包括 DNA 的损伤修复和对多种关键转录因子,包括激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、P53 等的氧化还原调控^[18]。众多研究已经证实,作为 DNA 的一种损伤修复相关蛋白, APE1 在卵巢癌、肝癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤和结直肠癌等多种肿瘤组织中存在着明显不同于正常组织的表达模式,具体为胞质异位表达和表达强度升高,而且这种异常表达与肿瘤的发生、放疗抵抗及不良预后等显著相关^[19]。因此,在众多恶性肿瘤中, APE1 都被认为是稳定的组织标志物。APE1 自身抗体 (APE1 autoantibodies, APE1-AAbs) 是机体在抗原 APE1 的刺激下产生的自身抗体, APE1 表达模式发生变化后, APE1-AAbs 水平也会发生改变,因此理论上可通过血清 APE1-AAbs 血清水平的变化来对肿瘤的发展、演变等进行了解^[20]。有学者研究发现,结肠癌患者血清中 APE1-AAbs 水平相比较健康对照人群显著升高,且升高幅度与患者的分期和预后等有关, APE1-AAbs 水平越高,分期越晚,患者预后也越差^[21]。目前临床上应用辅助结直肠癌诊断的肿瘤标志物的准确性和灵敏性都无法满足早期诊断的需求,因此寻找新的肿瘤标志物,合理选择不同肿瘤标志物进行联合检测就显得尤为重要。

基于上述研究,本研究主要对分析 MRI/CT 与 IGFBP-3、APE1-AAbs 联合诊断结直肠癌的价值。目的在于进一步明确 CT 和 MRI 临床价值,以及 IGFBP-3 和 APE1-AAbs 在结直肠癌早期诊断中的价值,为结直肠癌的早期诊断和术前准确分期提供更为可靠的信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月-2018 年 2 月

在我院行手术治疗 127 例经手术病理证实的结直肠癌患者作为研究对象,患者行 MRI/CT 检查,选择同期在我院进行健康体检的 75 例健康体检者为对照组(见表 1)。结直肠癌组患者中男 72 例,女 55 例;年龄 20~78 岁,平均(56.02±10.14)岁。对照组中男 41 例,女 34 例;年龄 22~80 岁,平均(56.58±11.30)岁。两组研究对象年龄、性别构成等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组研究对象纳入标准:①结直肠镜检查结果正常;②无手术史;③无糖尿病等代谢性疾病病史和肿瘤史;④血尿便常规检查结果正常,肝肾功能正常。

表 1 研究组与对照组的一般临床资料比较 [例(%)]

因素	研究组(n=127)	对照组(n=75)	P 值
性别			
男	72(56.69)	41(54.66)	0.088
女	55(43.31)	34(45.34)	
肿瘤位置			
结肠	52(40.94)	-	
直肠	75(59.06)	-	
T 分期			
T1-2	45(36.29)	-	
T3-4	82(63.71)	-	
N 分期			
N1	47(37.00)	-	
N2	80(63.00)	-	
M 分期			
M0	55(43.30)	-	
M1	72(56.70)	-	
病理类型			
高-中分化腺癌	80(62.99)	-	
低分化腺癌	47(37.01)	-	

1.2 方法 MRI/CT 检查:患者术前给予 MRI/CT 检查,由放射科诊断医师采用双盲法阅片,根据影像学表现,结合 MRI/CT 诊断标准进行诊断。CT 结直肠癌的标准:肠壁可见弥漫性半环形、环形或局限性增厚,厚度超过 6 mm,肠腔不规则狭窄,内广基底处可见偏心性分叶状肿块。MRI 结直肠癌诊断标准:肠壁可见弥漫性或局限性的不规则增厚,伴有蕈伞状肿块。肿瘤在 SE T1WI 上为高低混杂或低信号, T2WI 上为高低混杂或高信号,但比黏膜下层信号低,比上肌层信号高。若肿瘤为存在黏液湖的黏液腺癌,则 T2WI 为明显高信号。增强扫描肿瘤在门脉期呈现出规则强化,强度中等以上,且可更为清楚地观察到肿瘤边界。

血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 检测：采集受试者清晨空腹外周静脉血 6 ml，其中结直肠癌患者的血液样本均在放化疗、手术等肿瘤治疗前采集。3500 r/min 下离心 10 min，取上层血清置于-80℃冰箱中待测。血清 IGFBP-3 的检测应用免疫放射法进行，试剂盒由比利时 Diasource 公司提供(目录号为 KIP 1180)，严格按照试剂盒说明书进行操作，在中国科学技术大学科技实业总公司的 GC-911 型 γ 放射免疫计数器上进行测定。应用天津华博特生物科技有限公司提供的 APE1-AAbs 半定量试剂盒进行检测，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学分析 本研究数据资料的统计学分析应用 SPSS23.0 统计学软件进行。应用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)描述符合正态分布的计量资料,比较采用 *t* 检验;血清 APE1-AAbs 水平应用中位数描述,比较采用非参数检验(Mann-Whitney U)。应用受试者工作特征曲线(receiver operation characteristic curve, ROC),计算曲线下面积(area under curve, AUC)判断 IGFBP-3 和 APE1-AAbs 诊断结直肠癌的效能,取约登指数(Youden's index)最大时对应的指标血清水平为截断值。以手术病理结果为金标准,计算并比较 MRI/CT 在 IGFBP-3/

APE1-AAbs 正常和异常组中的诊断准确度,比较应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者的 CT、MR 影像学表现：影像学表现(图 1-图 8)。

2.2 结直肠癌患者与对照组血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 水平比较 结直肠癌组患者血清 IGFBP-3 为 $(2.86\pm 1.31)\mu\text{g/ml}$, APE-AAbs 为 $2.79(1.14\sim 9.61)$;对照组研究对象血清 IGFBP-3 为 $(4.72\pm 1.14)\mu\text{g/ml}$, APE-AAbs 为 $1.91(0.78\sim 5.52)$,结直肠癌组患者血清 IGFBP-3 水平显著低于对照组($t=10.220, P=0.000$), APE-AAbs 水平显著高于对照组($Z=7.548, P=0.000$)。

2.3 结直肠癌患者血清 IGFBP-3、APE1-AAbs 的诊断价值 血清 IGFBP-3 诊断结直肠癌的 AUC 为 0.72(95%CI 0.65~0.79),诊断临界值为 3.36 时诊断的灵敏度为 78.4%, 特异度为 63.1%。血清 APE1-AAbs 诊断结直肠癌的 AUC 为 0.80(95%CI 0.75~0.85),诊断临界值为 2.43 时灵敏度为 66.2%, 特异度为 83.7%(见表 2)。

2.4 MRI/CT 在 IGFBP-3/APE1-AAbs 正常和异常组中的诊断价值 以血清 IGFBP-3 $\leq 3.36\mu\text{g/ml}$



图 1 男,66岁,直肠上段黏膜轻度增厚、轻度强化,病理:中分化腺癌 T1 期



图 2 女,62岁,乙状结肠黏膜增厚,中度强化,侵犯黏膜下层,病理:中分化腺癌-T2 期



图 3 男,59岁,直肠上段黏膜明显增厚,明显强化,病理:低分化腺癌 T3 期



图 4 女,63岁,直肠下段黏膜明显增厚,侵犯子宫,病理:低分化腺癌-T4 期

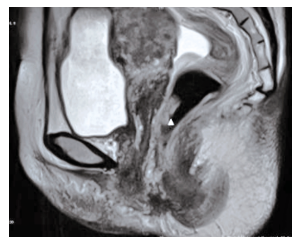


图 5 女,64岁,直肠中度黏膜轻度增厚,病理:中分化腺癌 T1 期

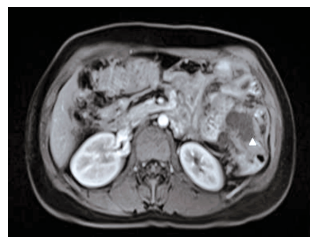


图 6 女,46岁,降结肠中度增厚,病理中分化腺癌 T2 期

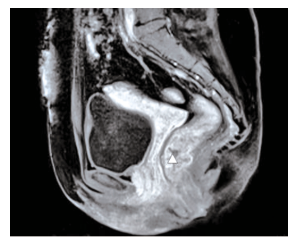


图 7 女,40岁,直肠中段黏膜增厚,中度强化,病理:中分化腺癌 T3 期

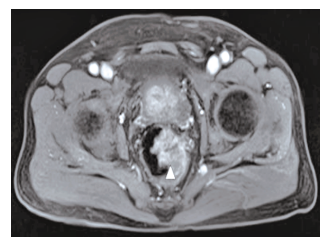


图 8 男,65岁,直肠中下段黏膜增厚,周围脂肪间隙模糊,病理低分化腺癌 T4 期

表2 IGFBP-3、APE1-AAbs 诊断结直肠癌的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	标准误	P值	最佳诊断分界	灵敏度	特异度
IGFBP-3	0.72	0.65-0.79	0.038	0.000	3.36	78.4	63.1
APE1-AAbs	0.80	0.75-0.85	0.032	0.001	2.43	66.2	83.7

为结果阳性,血清 APE1-AAbs ≥ 2.43 为结果阳性,两项指标任一阳性则该样本判断为阳性。127例患者根据血清 IGFBP-3/APE1-AAbs 检测水平可分为 IGFBP-3/APE1-AAbs 异常组(45例)和 IGFBP-3/APE1-AAbs 正常组(82例)。IGFBP-3/APE1-AAbs 正常组中 MRI/CT 诊断真阳性 30例,假阴性 15例,诊断准确度为 66.67%(30/45); IGFBP-3/APE1-AAbs 异常组中 MRI/CT 诊断真阳性 73例,假阴性 9例,诊断准确度为 89.02%(73/82)。MRI/CT 在 IGFBP-3/APE1-AAbs 正常和异常组中诊断结直肠癌的准确度比较差异具有统计学意义($\chi^2=9.476, P=0.002$)。(见表3)

表3 MRI/CT 在 IGFBP-3/APE1-AAbs 正常和异常组诊断价值

因素	IGFBP-3/ APE1-AAbs 异常组(n=45)	IGFBP-3/ APE1-AAbs 正常组(n=82)	χ^2	P值
肿瘤大小			0.022	0.083
>4 cm	30	50		
≤ 4 cm	15	32		
肿瘤位置			6.382	0.012
结肠	18	35		
直肠	27	47		
T分期			7.348	0.025
T1-2	13	28		
T3-4	32	54		
N分期			19.315	0.000
N1	28	40		
N2	27	42		
M分期			4.932	0.026
M0	30	50		
M1	15	32		
病理类型			0.230	0.891
高-中分化腺癌	29	55		
低分化腺癌	26	27		

3 讨论

IGFs 系统包括 IGF-1、IGF-1、IGF-IR、IGF-RII 和 IGFBP1-6 个高亲和结合蛋白等,是一类广泛存在与组织中与胰岛素类似的多肽类物质,参与细胞生长、增殖、分化、凋亡等过程。IGF-1 作为一种多肽类生长因子,可促进多种细胞的有丝分

裂和分化。研究指出,IGF-1 可通过经典的 PI3K/Akt 信号途径来抑制细胞凋亡,具有重要的调控肿瘤生长分化的作用,其与包括结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胃肠道癌等在内的多种肿瘤的限制生长有关^[11]。已有研究证实,结直肠癌组织中 IGF-1 呈现高表达,而这种高表达水平与 IGFBP-3 的减少有关^[22]。IGFBP-3 是 IGFs 系统中 6 种高亲和力结合蛋白中作用最为重要的结合蛋白。血液中 IGFBP-3 是与 IGF-1 结合的主要蛋白,结合了 90%~96% 的 IGF-1,通过这种结合 IGFBP-3 可将 IGF-1 转运至靶组织,从而调控 IGF-1 的活性。IGFBP-3 可与血液中绝大多数的 IGF-1 结合形成使后者处于失活状态的复合物,此外 IGFBP-3 还可通过与 IGF-1 的结合抑制 IGF-1 与其受体的结合,进而对肿瘤细胞增殖产生抑制性作用,对肿瘤细胞凋亡产生促进性作用。还有研究指出,IGFBP-3 可不依赖 IGFs,而是通过一些特殊的膜相关受体来发挥自身的抑制细胞生长、诱导细胞凋亡的作用^[23]。国内有学者指出,相比正常结直肠黏膜,结直肠癌中的 IGFBP-3 阳性率显著降低,而且这种降低与淋巴结转移有关^[24]。还有学者检测了结直肠癌患者血清 IGFBP-3 表达水平,结果显示,相比对照组,结直肠癌组患者血清 IGFBP-3 表达水平显著降低,其水平与结直肠癌的发生呈明显负相关性^[13]。本研究结果显示,结直肠癌组患者血清 IGFBP-3 为 $(2.86 \pm 1.31) \mu\text{g/ml}$,显著低于对照组研究对象的 $(4.72 \pm 1.14) \mu\text{g/ml}$,差异具有统计学意义($P=0.000$),这与上述研究结论一致。进一步分析血清 IGFBP-3 诊断结直肠癌的价值,结果显示,血清 IGFBP-3 诊断的 AUC 为 0.72 (95%CI 0.65~0.79),诊断临界值为 3.36 时诊断的灵敏度为 78.4%,特异度为 63.1%,诊断价值中等。

APE1 是修复由活性氧自由基(ROS)导致的 DNA 损伤的限速酶,在细胞中氧化还原状态的调节中发挥着重要作用。氧化损伤是引起细胞癌变的一大重要原因。细胞的正常新陈代谢或致癌物质的活化代谢会产生大量对 DNA 有攻击性的 ROS,使 DNA 链上的 G 基因通过氧化作用突变为 T 基因,或导致碱基脱落、DNA 链断裂等^[25]。机体

正常的细胞均存在一定的抗氧化机制,其中 APE1 就是该机制中的关键因子之一。APE1 可切开 DNA 链上受损碱基的区域,再联合聚合酶、核酸外切酶、连接酶等修复 DNA 的氧化损伤,APE1 是该过程的关键限速酶^[26]。多个研究均证实,APE1 在多种肿瘤组织中的表达水平显著升高,包括肺癌、乳腺癌、骨肉瘤、结直肠癌等,这种升高与肿瘤细胞的生长、增殖、分化和肿瘤的发生和发展密切相关^[27,28]。体内 APE1 水平的升高可通过增强对肿瘤细胞 DNA 的损伤修复来提高其生存能力,其还可对细胞增殖转录因子产生促进作用,在细胞因子表达的调节和 DNA 稳定的维持上也发挥着重要作用,而这种作用还有可能会促进肿瘤细胞产生耐药性^[29]。因此,APE1 在多种恶性肿瘤中均被认为是一种稳定的组织标志物。理论上来说,肿瘤组织 APE1 表达水平异常会刺激机体进一步产生 APE1 自身抗体 APE1-AAbs,因此血清 APE1-AAbs 的水平能够反映出组织中 APE1 的水平,进而可间接提示肿瘤的情况。有研究证实,肿瘤患者的外周血中存在可作为抗原的 APE1 蛋白,其会对机体产生刺激产生 APE1-AAbs^[30]。国外有学者证实,相比正常健康人群,非小细胞肺癌患者血清中 APE1-AAbs 的水平显著升高,而且患者血清 APE1-AAbs 水平与肿瘤组织和外周血中 APE1 的表达呈显著正相关^[31]。由此可知,血清 APE-AAbs 有可能可作为一种肿瘤血清标志物来辅助肿瘤的诊断。本究结果显示,结直肠癌组患者血清 APE-AAbs 为 2.79(1.14~9.61),对照组为 1.91(0.78~5.52),前者显著高于后者($P=0.000$),提示结直肠癌患者血清中 APE1-AAbs 水平也显著高于健康对照人群。分析其在结直肠癌上的诊断效能,结果显示,血清 APE1-AAbs 诊断结直肠癌的 AUC 为 0.80(95%CI 0.75~0.85),诊断临界值为 2.43 时灵敏度为 66.2%,特异度为 83.7%,提示血清 APE1-AAbs 可作为结直肠癌早期筛查的诊断的血清肿瘤标志物应用于临床。

尽管血清 IGFBP-3 和 APE1-AAbs 可作为新的结直肠癌血清肿瘤标志物辅助临床进行结直肠癌的早期筛查和诊断,但其与其他血清肿瘤标志物相同,无法提供更为完整的肿瘤病变信息,如肿瘤部位、大小、转移情况等,因此仍需进一步通过影像学检查来明确。因此本研究进一步探讨了 MRI/CT 在血清 IGFBP-3 和 APE1-AAbs 正常和异

常组中诊断的准确率,结果显示,IGFBP-3/APE1-AAbs 正常组中 MRI/CT 诊断准确度为 66.67%;IGFBP-3/APE1-AAbs 异常组中 MRI/CT 诊断准确度为 89.02%,比较差异具有均具有统计学意义($P<0.05$)。提示在 IGFBP-3/APE1-AAbs 血清水平异常者中进一步联合 CT 和 MRI 检查可显著提高诊断的准确性。

综上所述,结直肠癌患者血清 IGFBP-3 呈低表达,APE1-AAbs 呈高表达,两者可作为新的结直肠癌血清肿瘤标志物以辅助结直肠癌的诊断。此外,MRI/CT 在 IGFBP-3 降低或 APE1-AAbs 升高组结直肠癌的诊断中准确性更高,血清 IGFBP-3 和 APE1-AAbs 水平检测联合 MRI/CT 检查可进一步提高结直肠癌诊断的准确性。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中国实用外科杂志,2015, 53(11):881-894.
- [2] 杜灵彬,李辉章,王悠清,等.2013年中国结直肠癌发病与死亡分析[J].中华肿瘤杂志,2017,23(9):701-706.
- [3] 蔡国响,戴卫星,蔡三军.结直肠癌多学科综合治疗的现状与未来[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(6):607-611.
- [4] 欧阳芬,朱新进,廖秋玲,等.影像学技术在结直肠癌诊断及术前分期中的研究进展[J].实用医学杂志,2016, 32(14): 2412-2414.
- [5] 王为,周国华.结直肠癌肿瘤标志物的研究进展[J].西南军医,2015, 21(3):308-310.
- [6] 周峰,何显力,邢金良.结直肠癌相关肿瘤标志物的最新研究进展[J].医学与哲学,2010, 31(8):7-9.
- [7] 刘琳,张养民.血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2016, 31(6):976-978.
- [8] 钟武,张磊昌,钟世彪,等.结直肠癌患者术前 CEA、CA19-9 浓度与临床病理特征及预后的关系[J].中国普通外科杂志,2015, 24(4):499-504.
- [9] 段泽星,罗俊卿,李伟强,等.血清 CEA、CA242、CA50、CA19-9 对结直肠癌诊断和生物学特性评估的意义[J].胃肠病学, 2014, 19(4):217-220.
- [10] 郑孝翔,吴文涌,余昌俊.结直肠癌患者血清 TGF- β 1、Smad-3 和 Smad-7 的表达及意义[J].安徽医科大学学报,2017, 52(2):285-287.
- [11] 戴斌,王德盛,张勇,等.胰岛素样生长因子家族在肿瘤中的作用研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2013, 7(15):7099-7102.
- [12] 赵鸿梅,王燕庆,吴小利,等.胰岛素样生长因子系统在肿瘤诊治中的应用[J].中华检验医学杂志,2016,39(8):575-577.
- [13] 王悦超,元文骞,赵平.胰岛素样生长因子 1 受体在胰腺癌治疗中的机制及进展[J].临床肝胆病杂志,2017, 33(4):

- 790-794.
- [14] 王会峰,吴婧,赵志军,等.胃癌组织中IGFBP-3的表达及与患者预后的关系[J].宁夏医科大学学报,2017,39(2):174-177.
- [15] 许爱梅,徐倩,姚民秀.胰岛素样生长因子结合蛋白-3在糖代谢及肿瘤中的研究进展[J].临床内科杂志,2016,33(2):140-141.
- [16] SY Jung, WE Barrington, DS Lane, et al. Bioavailable insulin-like growth factor-I as mediator of racial disparity in obesity-relevant breast and colorectal cancer risk among postmenopausal women[J]. Menopause,2016, 24(3):288-298.
- [17] Šunderić M, Đukanović B, V Malenković, et al. Molecular forms of the insulin-like growth factor-binding protein-2 in patients with colorectal cancer[J]. Exp Mol Pathol,2014, 96(1):48-53.
- [18] H Nagoya, S Futagami, M Shimpuku, et al. Apurinic/apurimic endonuclease-1 is associated with angiogenesis and VEGF production via upregulation of COX-2 expression in esophageal cancer tissues [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(3):183-90.
- [19] 吕小慧,郭欣,李佳,等.APE1/Ref-1在卵巢癌中的功能研究进展[J].中国妇幼健康研究,2016, 27(8):1027-1029.
- [20] 何乐.血清APE1蛋白和自身抗体的检测及其在肿瘤中的意义[D].第三军医大学,2016.
- [21] 何乐,杨宇馨,张诗珩,等.血清APE1自身抗体在结直肠癌诊断中的价值[J].第三军医大学学报,2016, 38(11):1297-1301.
- [22] 田晓慧,胡斌,秦溶,等.血清IGF-1水平及癌组织VEGF表达在结肠癌患者诊断和治疗中的临床意义[J].实用临床医药杂志,2014, 18(3):9-11.
- [23] A Teumer, Q Qi, M Nethander, et al. Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF - I and IGFBP - 3 levels with impact on age - related traits[J]. Aging Cell, 2016, 15(5):811-824.
- [24] 李亭亭,康军朋,郭淑芹.IGF-1R和IGFBP-3在结肠癌中的表达及其与淋巴结转移的关系[J].国际肿瘤学杂志,2015, 42(2):95-98.
- [25] G Tell, F Quadrioglio, C Tiribelli, et al. The many functions of APE1/Ref-1: not only a DNA repair enzyme [J]. Antioxid Redox Signal,2009, 11(3):601-620/
- [26] 李梦侠,王东.APE1/Ref-1基因结构及其表达调控[J].医学分子生物学杂志,2006, 3(5):350-353.
- [27] 徐海燕,辛晓燕.APE1/Ref-1与肿瘤的研究进展[J].现代肿瘤医学,2012, 20(11):2426-2429.
- [28] 许文亚,林子英,李春艳,等.APE1表达变化对人非小细胞肺癌细胞A549增殖的影响[J].现代肿瘤医学,2016, 24(24):3875-3880.
- [29] DW McIlwain, ML Fishel, A Boos, et al. APE1/Ref-1 redox-specific inhibition decreases survivin protein levels and induces cell cycle arrest in prostate cancer cells[J]. Oncotarget,2018, 9(13):10962-10977.
- [30] 许文亚,李春艳,林子英,等.DNA修复酶APE1/Ref-1基因调控在肿瘤中的研究进展[J].广东医学,2017, 38(23):3676-3680
- [31] S Thakur, M Dhiman, AK Mantha. et al. APE1 modulates cellular responses to organophosphate pesticide-induced oxidative damage in non-small cell lung carcinoma A549 cells [J]. Mol Celr Biochem,2018, 441(1-2):201-216.

(收稿日期:2018-11-05)

·读者·作者·编者·

欢迎投稿和订阅

欢迎有志于消化肿瘤临床和基础研究的同仁们积极向本刊投稿,投稿可以通过《消化肿瘤杂志(电子版)》官方网站投稿系统 <http://www.jdocn.com>; 或我刊编辑部投稿邮箱 digestiveoncology@163.com。欢迎各位新老朋友订阅本刊,《消化肿瘤杂志(电子版)》为季刊,每期20元,全年共80元。订阅方式:邮局汇款。联系人:消化肿瘤杂志(电子版);联系地址:广东省广州市越秀区中山二路58号中山大学附属第一医院消化肿瘤杂志(电子版)编辑部,邮编510080;联系电话:020-28823240;电子邮箱:digestiveoncology@163.com。务必备注:发票单位+姓名+联系方式+订阅卷期(请将邮寄地址发送至邮箱 digestiveoncology@163.com)。收到汇款后,本刊将按订阅卷期邮寄杂志。