

文章编号:1007-4287(2021)05-0726-03

血清 TSGF 及 DKK-1 水平对结直肠癌的诊断价值及与临床病理特征的关系

董典博^{1a}, 董晓燕², 俞海龙^{1b*}

(1. 聊城市人民医院 a. 肛肠科; b. 胃肠外科, 山东 聊城 252000; 2. 阳谷县中医院)

尽管结直肠的筛查、诊断方式不断更新, 治疗方式不断改进, 但由于结直肠癌早期症状不明显, 有些患者一经诊断已进展到中晚期, 导致 5 年生存率不高^[1]。目前, 结直肠癌的诊断指标为癌胚抗原 (CEA) 及糖类抗原 19-9 (CA19-9) 等, 但其易受多种疾病因素的干扰, 导致漏诊时有发生, 延误治疗时机^[2]。肿瘤特异性生长因子 (TSGF) 为肿瘤细胞生长、增殖时分泌的一类物质, 对肿瘤的诊断有一定价值^[3]。分泌型糖蛋白 (DKK-1) 为 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制蛋白, 可抑制肿瘤细胞的增殖、生长和迁移^[4]。本研究选取近期收治的结直肠癌患者, 分析血清 TSGF 及 DKK-1 水平对结直肠癌的诊断价值及与临床病理特征的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 12 月聊城市人民医院收治的结直肠癌患者 85 例作为观察组, 其中男 47 例, 女 38 例; 年龄 42-76 岁, 平均年龄 (61.83 ± 9.75) 岁。纳入标准: (1) 符合 2017 版美国国立综合癌症网络对结直肠癌的诊断标准^[5], 且术后病理检查确诊; (2) 均为首次确诊, 研究前未进行任何放化疗; (3) 临床资料完整; (4) 患者自愿参与研究, 并在《知情同意书》上签字。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤者; (2) 合并心、肝、肾等重要器官功能严重不全者; (3) 血液系统疾病或免疫功能缺陷者。另收集同期在医院进行体检的健康人群 85 例作为对照组, 其中男 45 例, 女 40 例, 年龄 40-77 岁, 平均年龄 (61.31 ± 9.24) 岁。观察组和对照组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具可比性。本研究经医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集 收集所有对象清晨空腹静脉血 40 ml, 置入抗凝试管中, 离心机 2 000 r/min

离心 10 min, 取上清液于 -20℃ 的冰箱中待检。

1.2.2 TSGF、DKK-1 水平检测 TSGF、DKK-1 分别采用比色法和酶联免疫吸附法检测, 相关试剂盒均由美国 R&D 公司提供, AU480 全自动生化分析仪由贝克曼公司提供, 722 型分光光度计由上海菁华公司提供。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 处理数据, 计数资料用例或率表示, 行卡方检验; 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行独立样本 t 检验; 采用 Pearson 法进行相关分析; 采用受试者工作特征 (Receiver operating characteristics, ROC) 曲线分析血清 TSGF、DKK-1 对结直肠癌的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TSGF、DKK-1 水平比较

观察组血清 TSGF、DKK-1 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 TSGF、DKK-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSGF (U/ml)	DKK-1 (pg/ml)
观察组	85	69.24 ± 14.68	48.63 ± 15.25
对照组	85	50.18 ± 10.06	19.98 ± 6.28
<i>t</i> 值		9.874	16.016
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 血清 TSGF 及 DKK-1 水平与临床病理特征的关系

血清 TSGF 与浸润深度、淋巴结转移和肝转移有关 ($P < 0.05$), DKK-1 与浸润深度和肝转移有关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 TSGF、DKK-1 的关系分析

血清 TSGF 与 DKK-1 呈正相关 ($r = 0.661$, $P < 0.05$)。见图 1。

2.4 血清 TSGF、DKK-1 诊断结直肠癌的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, TSGF、DKK-1 诊断结直肠

* 通讯作者

表 2 血清 TSGF 及 DKK-1 水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	分类	例数	TSGF(U/ml)	DKK-1(pg/ml)
病变部位	结肠	37	67.78±14.77	46.98±13.17
	直肠	48	70.36±14.67	49.90±16.70
	t 值		0.802	0.874
	P 值		0.425	0.385
浸润深度	未及浆膜层	10	52.85±10.36	37.45±13.19
	侵及浆膜层	75	71.42±13.80	50.12±14.95
	t 值		4.095	2.548
	P 值		0.000	0.013
淋巴结转移	有	44	73.74±14.25	50.86±14.75
	无	41	64.40±13.72	46.23±15.59
	t 值		3.074	1.407
	P 值		0.003	0.163
肝转移	有	14	80.16±11.07	62.27±13.53
	无	71	67.08±14.40	45.94±14.16
	t 值		3.211	3.971
	P 值		0.002	0.000
组织类型	管状腺癌	79	69.55±10.23	48.52±10.26
	黏液腺癌	6	65.46±9.84	49.33±10.55
	t 值		0.946	0.186
	P 值		0.347	0.853

癌的 AUC 分别为 0.856、0.959, 将 TSGF、DKK1 纳入 Logistic 回归分析, 拟合两项联合 = TSGF + (0.299/0.055) * DKK1, 且两项联合诊断结直肠癌的 AUC 为 0.967, 诊断结直肠癌准确性高; Z 检验比较 AUC 差异显示, DKK-1、两项联合的 AUC 显著高于 TSGF ($Z=3.144, 3.546, P<0.05$), DKK-1 与两项联合的 AUC 比较, 差异不显著 ($Z=0.363, P=0.717>0.05$); 根据最佳临界值, 当 TSGF 高于

59 (U/ml) 时, 其敏感度为 75.3%, 特异度为 83.5%; 当 DKK-1 高于 27.97 (pg/ml) 时, 其敏感度为 90.6%, 特异度为 85.8%; 当两项联合数值高于 227.00 时, 其敏感度为 97.6%, 特异度为 81.2%。见表 3、图 2。

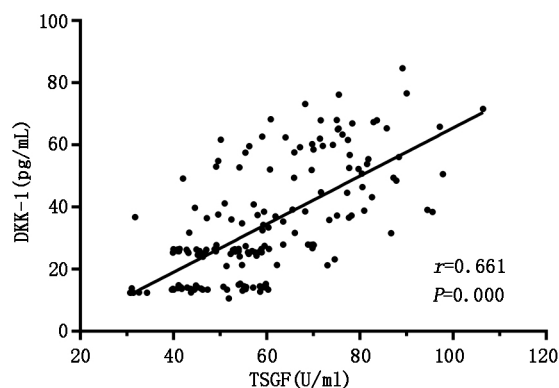


图 1 血清 TSGF、DKK-1 的关系

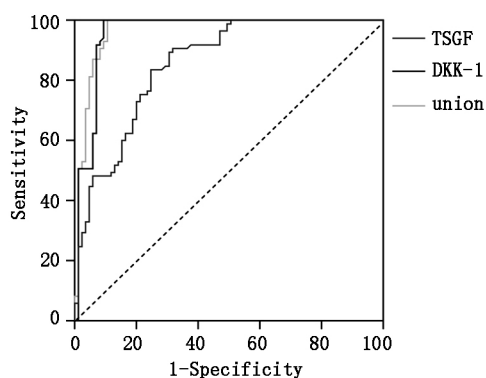


图 2 TSGF、DKK-1 诊断结直肠癌的 ROC 曲线

表 3 血清 TSGF、DKK-1 诊断结直肠癌的 ROC 曲线分析

指标	AUC	标准误	渐近显著性水平	渐近 95% 置信区间	cut-off 值	约登指数	敏感性 (%)	特异性 (%)
TSGF(U/ml)	0.856	0.028	0.000	0.800 0.911	59.00	0.588	75.3	83.5
DKK-1(pg/ml)	0.959	0.017	0.000	0.926 0.992	27.97	0.894	90.6	85.8
联合	0.967	0.014	0.000	0.939 0.995	227.00	0.894	97.6	81.2

3 讨论

结直肠癌是一种发病率和死亡率均较高的消化道恶性肿瘤, 近年来在我国的发病率逐渐上升, 而早期诊断、早期外科手术治疗可显著改善结直肠癌预后, 提高 5 年生存率^[6]。

TSGF 为国际公认的恶性肿瘤相关物质, 在肿瘤发生早期, 其他肿瘤标志物还未明显升高时, 即可释放进入血液。多项报道已证实其在肺癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中高表达^[7,8]。本研究中, 观察组血清 TSGF 水平显著高于对照组, 且其水平与

浸润深度、淋巴结转移和肝转移有关, 提示 TSGF 在结直肠癌中呈高表达, 并且参与肿瘤的发生、浸润和转移。其原因可能为: 当发生恶性肿瘤时, 多种与恶性肿瘤形成和生长有关的 TSGF 水平升高, 并促进恶性肿瘤血管及周边毛细血管化, 导致 TSGF 随血管进入血液循环, 从而血清 TSGF 水平升高; 并且恶性肿瘤血管和周边毛细血管不断生成, 可逐渐突破黏膜层, 并沿着淋巴管道和血管通路进行转移, 从而导致侵及浆膜层、淋巴结转移和肝转移者较未及浆膜层、无淋巴结转移和肝转移者 TSGF 水平高。

DKK-1是由滑膜成纤维细胞释放的糖蛋白,可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路来抑制肿瘤基因的表达,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和迁移^[9]。Wnt信号通路是低等到高等生物中普遍存在的一条信号通路,与细胞的增殖、分化关系密切。而DKK-1不仅可与Wnt受体复合体LRP5/6结合来抑制Wnt信号通路,而且可与Kremen存在时,与LRP的结合形成Dkk1-LRP-Kremen,发挥内吞作用,清除膜表面Wnt受体复合体LRP6,抑制经典Wnt信号通路。不同类型肿瘤中DKK-1表达水平存在差异,例如DKK-1在原发性肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤中呈高表达^[10-11],但在黑色素瘤、胃癌中呈低表达^[12-13]。同一种类型的肿瘤,DKK-1表达也可能不同,例如本研究中的结直肠癌,有些报道^[14]显示血清中DKK-1呈高表达,而有些报道^[15]则显示DKK-1呈低表达。本研究显示,观察组血清DKK-1水平显著高于对照组,且与组织类型、浸润深度和肝转移有关,提示DKK-1在结直肠癌中呈高表达,并且参与肿瘤的进展、浸润和转移。其原因可能为:随着结直肠癌细胞增殖,为抑制这种异常增殖,机体采取方式之一便是抑制Wnt/ β -catenin信号通路,而DKK-1为重要的Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂,从而出现高表达,发挥负反馈调节作用,进而在侵及浆膜层、肝转移中呈高表达。

本研究分析血清TSGF、DKK-1的关系发现,TSGF与DKK-1呈正相关,可能是高水平TSGF可促进肿瘤血管生成,加速肿瘤进展,DKK-1负反馈调节激活,水平随之升高。有报道^[14,16]TSGF、DKK-1在结直肠癌呈异常表达,可作为辅助诊断指标。本研究采用ROC曲线分析血清TSGF、DKK-1对结直肠癌的诊断价值发现,TSGF、DKK-1诊断结直肠癌的AUC分别为0.856、0.959,两项联合诊断结直肠癌的AUC为0.967,诊断结直肠癌准确性高;并且当TSGF高于59(U/mL)时,其敏感度为75.3%,特异度为83.5%;当DKK-1高于27.97(pg/ml)时,其敏感度为90.6%,特异度为85.8%;当两项联合数值高于227.00时,其敏感度为97.6%,特异度为81.2%。因此提示血清TSGF、DKK-1可能成为结直肠癌的肿瘤细胞标志物,且两者联合可提高对结直肠癌的诊断价值。

综上所述,结直肠癌血清TSGF、DKK-1水平升高,且血清TSGF与浸润深度、淋巴结转移和肝转移有关,DKK-1与浸润深度和肝转移有关,可作为判

断结直肠癌病理特征的参考指标;此外血清TSGF、DKK-1对结直肠癌的诊断价值较高,两者联合可进一步提高诊断价值。但本研究也有一定不足之处:例如纳入样本量较小,且未分析血清TSGF、DKK-1对结直肠癌病理特征、治疗效果和预后的影响,以后可增加样本量、延长随访周期进一步探究。

参考文献:

- [1]孙晶,李其龙. 1993-2012年浙江省嘉善县结直肠癌发病及生存情况[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(7): 486.
- [2]Very N, Lefebvre T, Yazidi-Belkoura IE. Drug resistance related to aberrant glycosylation in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(1): 1380.
- [3]顾万娟,杜希林. IL-6, TSGF联合肿瘤标志物CEA, CA724检测在胃癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(12): 1709.
- [4]Hong SA, Yoo SH, Lee HH, et al. Prognostic value of Dickkopf-1 and β -catenin expression in advanced gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 506.
- [5]陈功. 2017版美国国立综合癌症网络结直肠癌指南更新解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1): 28.
- [6]林艳苹,龙庭凤,周永春,等. 2005-2014年云南省肿瘤医院结直肠癌临床流行病学特征变化趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(7): 497.
- [7]郑爽,金毅,王振. 新型肿瘤标志物TSGF和Hsp90 α 与非小细胞肺癌的临床相关性分析[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(6): 114.
- [8]黎小花,王群栓,刘阿静,等. 原发性肝癌患者血清AFP, AFU, TSGF, GP73水平变化及其CT特征分析[J]. 海南医学, 2019, 30(19): 2473.
- [9]Kim HY, Park JH, Won HY, et al. CBX7 inhibits breast tumorigenicity through DKK-1-mediated suppression of the Wnt/ β -catenin pathway. [J]. FASEB J, 2015, 29(1): 300.
- [10]秦继宝,薄维波. 血清AFP, TK1, DKK1联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(7): 545.
- [11]王丁,甘霖,张国铎,等. 乳腺癌中DKKL1的表达、作用及机制探讨[J]. 肿瘤, 2020, 40(10): 696.
- [12]Xu SX, Fan YY, Li DP, et al. Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B accelerates tumorigenesis of cervical cancer in vitro by regulating the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 52(1): e7567.
- [13]章诗伟,曲艺琳,刘进生. 血清miR195、DKK-1水平与胃癌发生发展关系的研究[J]. 河北医药, 2019, 41(19): 3010.
- [14]魏明,王园园,张兴,等. 大肠癌患者血清HE4、DKK-1水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2018, 58(27): 26.
- [15]安敏,高振军. 大肠癌患者血清人附睾蛋白4和DKK-1表达水平的变化及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(6): 676.
- [16]林俐,曾洁梅,黄仁青,等. 血清CEA, CA19-9和TSGF联合检测对结直肠癌的诊断价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(16): 51.

(收稿日期:2020-02-24)