

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.013

## 癌胚抗原、脂联素联合瘦素在结直肠癌中的诊断价值\*

赖晓东<sup>1</sup>, 向德森<sup>1△</sup>, 黄俊<sup>2</sup>, 熊亚立<sup>1</sup>, 秦中翠<sup>1</sup>, 周涛<sup>1</sup>, 黄自铎<sup>1</sup>

(重庆市黔江中心医院:1. 普外科;2. 检验科 409000)

**[摘要]** **目的** 探讨癌胚抗原(CEA)、脂联素联合瘦素对结直肠癌的临床诊断价值。**方法** 采用病例对照研究,选取新诊断的结直肠癌患者 40 例为试验组,40 例非结直肠癌患者作为对照组,对研究对象的血清 CEA、脂联素、瘦素的水平进行检测。利用 ROC 曲线评价瘦素联合脂联素对结直肠癌的诊断价值。**结果** 试验组脂联素水平低于对照组,瘦素、CEA 水平明显高于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。脂联素联合瘦素 ROC 曲线下面积达到  $0.714 \pm 0.058$ ,特异性 77.5%,敏感性 65.7%。脂联素、瘦素联合 CEA ROC 曲线下面积达到  $0.818 \pm 0.048$ ,特异性 82.5%,敏感性 89.5%。瘦素、脂联素 cut off 值分别为 11.53、9.08  $\mu\text{g/mL}$ 。**结论** CEA、脂联素及瘦素三者联合筛查可显著提高结直肠癌的检出率。

**[关键词]** 结直肠肿瘤;脂联素;瘦素;癌胚抗原**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3494-02

## Diagnostic value of carcinoembryonic antigen, adiponectin combined leptin in colorectal cancer\*

Lai Xiaodong<sup>1</sup>, Xiang Desen<sup>1△</sup>, Huang Jun<sup>2</sup>, Xiong Yali<sup>1</sup>, Qin Zhongcui<sup>1</sup>, Zhou Tao<sup>1</sup>, Huang Ziduo<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery; 2. Department of Clinical Laboratory, Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the diagnostic value of carcinoembryonic antigen(CEA), adiponectin combined with leptin in colorectal cancer. **Methods** The case control study was adopted. Forty cases newly diagnosed as colorectal cancer were selected. Forty cases of non-colorectal cancer were selected according to 1 : 1 matching proportion. Serum levels of CEA, adiponectin and leptin were measured in the study subjects. The ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of adiponectin combined with leptin for colorectal cancer. **Results** Serum level of adiponectin in the experimental group was lower than that in the control group, while the CEA and leptin levels were higher than those in the control group, the difference between the two groups was statistically significant( $P < 0.05$ ). The area under the curve of adiponectin combined with leptin reached  $0.714 \pm 0.058$ , its specificity and sensitivity were 77.5% and 65.7% respectively. The area under the curve of adiponectin, leptin combined with CEA reached  $0.818 \pm 0.048$ , its specificity and sensitivity were 82.5% and 89.5% respectively. The cut-off values of leptin and adiponectin were 11.53  $\mu\text{g/mL}$  and 9.08  $\mu\text{g/mL}$  respectively. **Conclusion** The combined screening of CEA, adiponectin and leptin can significantly improve the detection rate of colorectal cancer.

**[Key words]** colorectal neoplasms; adiponectin; leptin; carcinoembryonic antigen

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,位于恶性肿瘤死亡顺位的第 4 位<sup>[1]</sup>。肥胖是公认的结直肠癌危险因素<sup>[2]</sup>,但病因学具体机制仍未完全研究透彻,脂肪组织具有内分泌功能,主要分泌一系列被称为脂肪因子的激素,如瘦素、脂联素。脂联素多种代谢功能受脂联素受体 1 结合蛋白影响,此外有研究显示脂联素受体在结直肠癌患者癌组织中高表达,进一步支持脂联素是结直肠癌发生发展潜在的生物标记物的假说<sup>[3-4]</sup>。本文通过检测结直肠癌患者血清脂联素、瘦素、癌胚抗原(CEA)水平,探讨脂联素联合瘦素早期诊断结直肠癌的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 5 月至 2016 年 5 月本院经病理学诊断确诊为结直肠癌患者 40 例作为试验组,选择同期在本院行健康体检,按年龄及性别匹配,排除各种慢性疾病的健康个体 40 例为对照组,两组的年龄、性别、体质指数等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究获得医院伦理委员会批准且所有患者及家属均知情同意。

**1.2 患者纳入与排除标准** 纳入标准:(1)试验组病因因结直

肠癌首次入院;(2)术前肠镜或术后切除标本经病理证实为结直肠癌;(3)术前未行新辅助化疗;(4)年龄 50~75 岁;(5)排除结直肠其他疾病和其他恶性肿瘤病史;(6)无糖尿病、严重心脑血管疾病、严重肥胖,无其他代谢相关基础疾病。排除标准:(1)患有两种及以上的恶性肿瘤者;(2)既往有肿瘤史和肿瘤治疗史;(3)其他肿瘤转移至结直肠的患者。

**1.3 方法** 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测研究对象血清中脂联素、瘦素水平。所有样本采用双盲法测定,为控制实验精度,随机抽取 10% 的样本进行重复性检验,批间变异系数为 8.6%。脂联素及瘦素检测试剂盒购自上海研生生化试剂有限公司。采用电化学发光法检测研究对象血清 CEA 水平。试剂购自德国 Roche 公司,所有操作均严格照仪器和试剂盒说明书进行。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料用百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。对检测结果作图绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)和标

\* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会 2015 年医学科研计划项目(2015MSXM133)。 作者简介:赖晓东(1975—),本科,副主任医师,主要从事普外科方面的研究及临床工作。 △ 通信作者,E-mail:xderson@163.com。

准误,利用 AUC 比较各肿瘤标志物的诊断价值,并找出其 cut off 值,检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

**1.5 判断标准** AUC<0.5 为无诊断价值,AUC 0.5~0.7 为诊断准确性较低,AUC>0.7~0.9 为诊断准确性较高,AUC>0.9 表示诊断准确性最高<sup>[5]</sup>。cut off 值的选择:根据 ROC 曲线,结合各切点的敏感性和特异性结果,选择曲线上尽量靠近左上方约登指数最大的切点为 cut off 值。

**2 结 果**

**2.1 试验组、对照组 3 种血清标志物水平比较** 两组患者 3 种血清标志物比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者 3 种血清标志物比较( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g/mL}$ )

项目	试验组(n=40)	对照组(n=40)	t	P
CEA	12.64±26.3	3.04±1.87	2.30	0.024
脂联素	3.08±2.15	4.71±2.61	3.05	0.003
瘦素	10.92±3.59	7.46±2.24	5.17	0.000

**2.2 3 种血清标志物诊断结直肠癌的价值比较** 3 种血清标志物诊断结直肠癌的敏感性由高到低依次为三者联合(0.825)、CEA(0.732)、脂联素联合瘦素(0.657)、脂联素(0.623)、瘦素(0.456);特异性由高到低为三者联合(0.895)、CEA(0.825)、脂联素联合瘦素(0.784)、瘦素(0.771)、脂联素(0.605)。其中 CEA、脂联素联合瘦素诊断结直肠癌的敏感性和特异性均高于单独使用脂联素、瘦素( $P<0.05$ ),见表 2。ROC 曲线显示三者联合诊断结直肠癌的 AUC 最大,达 0.818,其次为 CEA(0.784),脂联素联合瘦素为 0.714,见图 1。

表 2 3 种肿瘤标志物诊断结直肠癌的价值比较

项目	敏感性(%)	特异性(%)	AUC	cut off
CEA	73.2	82.5	0.784	4.50
脂联素	62.7	60.5	0.672	11.53
瘦素	45.6	77.1	0.635	9.08
脂联素联合瘦素	65.7	78.4	0.714	—
3 种标志物联合	82.5	89.5	0.818	—

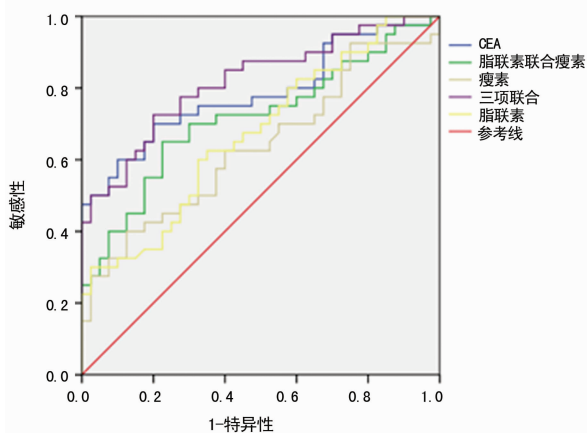


图 1 3 种肿瘤标志物检测结直肠癌的 ROC 曲线

**3 讨 论**

国家肿瘤登记网络中心数据显示,中国结直肠癌的发病率一路攀升,从 2003 年的 12.8/10 万迅速上升至 2011 年的 16.8/10 万,死亡率由 5.9/10 万上升至 7.8/10 万,病死率为 14.0%,归因死亡率为 52.1%。中国结直肠癌的伤残调整寿

命年为 224.2/10 万。沉重的结直肠癌公共卫生负担迫使临床寻求高敏感性、特异性的早期筛查方法。本研究结果表明,癌胚抗原、脂联素及瘦素三者联合诊断结直肠癌的价值最高,AUC 达 0.818,其敏感性及特异性均在 82.5%以上。

已有证据表明脂联素是癌症发生发展的保护因素,其通过影响胰岛素敏感性及机体炎症反应状态起作用<sup>[6]</sup>。动物实验结果表明,脂联素能直接抑制结直肠癌细胞生长及分化,诱导内皮细胞凋亡<sup>[7-8]</sup>。本课题组前期研究亦表明,脂联素基因多态性显著影响着结直肠癌的发生,是结直肠癌的保护因素<sup>[4]</sup>。脂联素用于诊断结直肠癌的敏感性及特异性分别为 62.7%及 60.5%,表明脂联素是诊断结直肠癌有潜力的生物标记物之一。近期的 Meta 分析结果亦支持此观点。纳入了 3 015 例结直肠癌的 Meta 分析结果表明,结直肠癌组及对照组脂联素的加权平均差异为  $-1.084 \mu\text{g/mL}$  [95%CI(-1.84, 0.33)],  $P=0.05$ ],血清中每增加 1  $\mu\text{g/mL}$  的脂联素水平,结直肠癌的发病风险降低 2% [OR=0.98, 95%CI(0.96, 0.99)]<sup>[9]</sup>。

与脂联素相反,瘦素具有致癌的生物活性并通过几种信号转导途径调节结直肠癌细胞血管生成或诱导凋亡,如 PI3K/Akt 信号途径通过上调 IRS、JAK/STAT3 及线粒体途径发挥作用<sup>[10-13]</sup>。多项研究表明,瘦素可诱导细胞增殖及存活的级联反应,而脂联素可作用于瘦素,阻断级联反应的发生<sup>[3-4]</sup>。

结直肠癌中的脂联素 AUC 为 0.672±0.056,在 cut off 值处特异性为 60%,敏感性为 62%。结直肠癌中的瘦素 AUC 为 0.635±0.052,在 cut off 值处特异性为 73%,敏感性为 45%。将瘦素、脂联素联合后 AUC 为 0.714±0.058,其特异性、敏感性明显升高,特异性为 71.7%,敏感性为 65%。因此,脂联素及瘦素是筛查结直肠癌有价值的生物标记物,这也与相关研究结果一致。国外的研究表明瘦素在结直肠癌细胞中可激活 JAK2 通路中的 STAT3 信号,诱导肿瘤细胞的增殖、增强其抗凋亡能力<sup>[14]</sup>。另一研究检测高级别腺瘤、健康人群血清脂联素水平,结果表明低血清脂联素水平是早期结直肠癌发生的危险因素<sup>[15]</sup>。

本研究 CEA 的 AUC 为 0.784±0.063,在 cut off 值处特异性为 82%,敏感性为 73%。脂联素、瘦素联合 CEA 三者共同检测结直肠癌,其敏感性及特异性明显升高,其 AUC 为 0.818±0.048,敏感性高达 82.5%,特异性高达 89.5%。表明联合筛查结直肠癌可提高检出率。

综上所述,血清脂联素及瘦素是结直肠癌较好的肿瘤标志物,CEA、脂联素及瘦素联合筛查,可显著提高结直肠癌的检出率。

**参考文献**

[1] Ferlay J, Steliarova FE, Lortet TJ, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6): 1374-1403.

[2] Ning Y, Wang L, Giovannucci L. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies[J]. Obes Rev, 2010, 11(1): 19-30.

[3] Fenton I, Birmingham M, Hursting D, et al. Adiponectin blocks multiple signaling cascades associated with leptin-induced cell proliferation in Apc Min/+ colon epithelial cells[J]. Int J Cancer, 2008, 122(11): 2437-2445.

[4] 向德森,张敬,肖杰,等. 脂联素基因多(下转第 3499 页)

向于 BET 的患者,联合 CT 影像特点与血清 CA125 水平的分析,更有助于术前发现 BOT 患者,从而提高影像诊断的准确率和指导临床治疗,但 BOT 的确诊仍然依赖病理检查。

#### 参考文献

- [1] Fischerova D, Zikan M, Dunder P, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors[J]. *Oncologist*, 2012, 17(12): 1515-1533.
- [2] Gokcu M, Gungorduk K, Osman A, et al. Borderline ovarian tumors; clinical characteristics, management, and outcomes - a multicenter study[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1): 66.
- [3] Tulpin L, Rouzier R, Morel O, et al. Borderline ovarian tumors; an update [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008, 36(4): 422-429.
- [4] Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100(1): 185-191.
- [5] 侯敏敏, 郗明蓉, 段瑞岐, 等. 228 例卵巢交界性肿瘤临床病理特点及其与复发的关系 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2013, 44(6): 1018-1020.
- [6] Jung SE, Lee JM, Rha SE, et al. CT and Mr imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis[J]. *Radiographics*, 2002, 22(6): 1305-1325.
- [7] Engelen MA, De Bruijn HA, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 78(1): 16-20.
- [8] 张丽敏, 刘广芝, 崔海涛, 等. 血清糖类抗原 CA125 和

CA19-9 对鉴别卵巢交界性肿瘤及上皮性卵巢癌的价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(4): 372-374.

- [9] Desouza NM, O'neill R, Mcindoe GA, et al. Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184(3): 999-1003.
- [10] 郭启勇. *实用放射学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1046-1047.
- [11] Borrelli GM, De Mattos LA, Andres MP, et al. Role of imaging tools for the diagnosis of borderline ovarian tumors: a systematic review and Meta-Analysis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 24(3): 353-363.
- [12] Karlsen NS, Karlsen MA, Hogdall CK. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review[J]. *Anticancer Res*, 2014, 23(11): 2285-2295.
- [13] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 374-382.
- [14] Nassir M, Darb-Esfahani S, Richter R, et al. HE4 tissue expression in borderline ovarian tumors; a pilot study by the tumorbank ovarian cancer network [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1673-1677.
- [15] Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor[J]. *Gynecol Oncol*, 1996, 62(1): 67-72.

(收稿日期: 2017-01-25 修回日期: 2017-06-13)

(上接第 3495 页)

- 态性与结直肠癌发病风险关联性研究 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(25): 3493-3496.
- [5] 陈卫中, 倪宗瓚, 潘晓平, 等. 用 ROC 曲线确定最佳临界点和可疑值范围 [J]. *现代预防医学*, 2005, 32(7): 729-731.
- [6] Crawshaw P, Augestad M, Keller S, et al. Multivisceral resection for advanced rectal cancer; outcomes and experience at a single institution[J]. *Am J Surg*, 2015, 209(3): 526-531.
- [7] Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(2): 339-344.
- [8] Kim AY, Lee YS, Kim HK, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(7): 1441-1452.
- [9] Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al. Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(4): 234-244.
- [10] Saxena NK, Sharma D, Ding XK, et al. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signa-

ling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2497-2507.

- [11] Huang XF, Chen JZ. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer[J]. *Obes Revi*, 2009, 10(6): 610-616.
- [12] Ogunwobi OO, Beales IL. Cyclo-oxygenase-independent inhibition of apoptosis and stimulation of proliferation by leptin in human colon cancer cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(8): 1934-1945.
- [13] Bjorbaek C, Uotani S, Da Silva B, et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(51): 32686-32695.
- [14] Quintas-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: JAK/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 1933-1940.
- [15] Tae CH, Kim SE, Jung SA, et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(12): 811-815.

(收稿日期: 2016-12-28 修回日期: 2017-06-16)