

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.24.017

联合检测血浆 Septin9 基因甲基化及红细胞分布宽度对结直肠癌的诊断价值*

邓 燚, 黄美园, 乐文星, 陈栋良[△]
(湖南省株洲市中心医院病理科 412000)

[摘要] 目的 分析血浆 Septin9 基因甲基化(mSEPT9)联合红细胞分布宽度(RDW)检测对结直肠癌(CRC)的诊断价值。方法 选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月该院收治的诊断原发性 CRC 且术前未行放、化疗患者 144 例作为 CRC 组,选取同期内镜切除诊断为结直肠良性病变(腺瘤和增生性息肉)患者 134 例作为结直肠息肉组,选取同期 100 例健康体检者作为健康对照组。3 组研究对象均接受 mSEPT9 及血常规检测,回顾性分析临床病理特征,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 mSEPT9、RDW 联合检测对 CRC 的诊断价值。结果 CRC 患者 mSEPT9 阳性率、RDW 表达水平均明显高于结直肠息肉组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CRC 患者 mSEPT9 阳性率与 TNM 分期、T 分期、M 分期、肿瘤大小明显相关,RDW 表达水平与 TNM 分期、T 分期、肿瘤部位密切相关。RDW 联合 mSEPT9 检测诊断 CRC 的 ROC 曲线下面积为 0.794,差异有统计学意义($P < 0.05$),灵敏度为 73.61%,特异度为 83.00%。结论 CRC 患者血浆 mSEPT9 阳性率、RDW 表达水平均明显增高,与 TNM 分期相关,二者联合检测可显著提高 CRC 诊断效能。

[关键词] 结直肠癌;Septin9 基因甲基化;红细胞分布宽度;联合检测;临床病理特征;诊断价值

[中图分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)24-4230-06

Diagnostic value of combined detection of plasma Septin9 gene methylation and red blood cell distribution width in colorectal cancer*

DENG Yi, HUANG Meiyuan, YUE Wenxing, CHEN Dongliang[△]

(Department of Pathology, Zhuzhou Municipal Central Hospital, Zhuzhou, Hunan 412000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of methylated Septin9 DNA (mSEPT9) combined with red blood cell distribution width (RDW) in colorectal cancer (CRC). **Methods** One hundred and forty-four patients with primary CRC without preoperative radiochemotherapy treated in this hospital from June 2020 to June 2022 were selected as the CRC group. Contemporaneous 134 patients with colorectal benign lesions (adenomas and hyperplastic polyps) diagnosed by endoscopic resection were selected as the colorectal polyp group. The 100 healthy subjects undergoing the physical examination at the same period were selected as the healthy control group. The subjects in 3 groups received the mSEPT9 and blood routine detection. Their clinicopathological characteristics were retrospectively analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of mSEPT9 and RDW combined detection in CRC. **Results** The positive rate of mSEPT9 and RDW expression level in the CRC group were significantly higher than those in the colorectal polyp group and healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The mSEPT9 positive rate in the patients with CRC was significantly correlated with the TNM stage, T stage, M stage and tumor size, and the RDW expression level was closely correlated with the TNM stage, T stage and tumor site. The area under the ROC curve of mSEPT9 and RDW combined detection was 0.794, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the sensitivity was 73.61% and the specificity was 83.00%. **Conclusion** The plasma mSEPT9 positive rate and RDW expression level in CRC patients are significantly increased, which is correlated with the TNM stage, their combined detection could significantly increase the CRC diagnostic efficiency.

[Key words] colorectal cancer; methylated Septin9 DNA; red blood cell distribution width; combined detection; clinicopathological characteristic; diagnosis value

* 基金项目:湖南省株洲市科技计划项目(2019-005)。 作者简介:邓燚(1985-),主治医师,硕士,主要从事肿瘤病理诊断的研究。

[△] 通信作者, E-mail:1156080708@qq.com。

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国最常见消化道恶性肿瘤之一,据 2015 年国家癌症中心统计,其发病率和病死率分别位居我国常见恶性肿瘤第 3、5 位^[1]。随着人们生活水平提高和中国逐渐步入老龄化社会, CRC 发病率和死亡率一直居高不下,究其原因主要为大部分患者就诊时已为中晚期。因此,早期诊断 CRC 对提高患者生活质量具有重要意义。CRC 常用筛查方法是粪便潜血试验和肠镜检查,粪便潜血试验特异性较低,肠镜检查患者依从性较差,寻求一种简单、快捷、无创、患者依从性好的 CRC 早期筛查手段是当前国内外研究热点。本研究探讨了 Septin9 基因甲基化(mSEPT9)与红细胞分布宽度(RDW)联合检测对 CRC 的诊断价值,并分析了 CRC 患者 mSEPT9、RDW 与临床病理特征的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月本院收治的经手术切除治疗且术前未进行放、化疗的 CRC 患者 144 例作为研究对象,并以同期内镜切除诊断为结直肠良性病变(腺瘤和增生性息肉)的患者 134 例作为结直肠息肉组,选取同期 100 例健康体检者作为健康对照组。纳入标准:(1)肠道病变经组织病理学确诊;(2)健康对照组肠镜检查结果阴性;(3)签署本研究知情同意书。排除标准:(1)术前接受放、化疗;(2)合并其他部位恶性肿瘤;(3)患有血液疾病,包括贫血等;(4)合并自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮等;(5)近期输血、严重感染及多器官功能衰竭。本研究经本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

结直肠病变患者术前 1 周、健康对照组研究对象健康体检时分别由专业护士采用乙二胺四乙酸负压抗凝管采集肘前静脉血 10、2 mL,用于 mSEPT9 和血常规检测。

1.2.2 主要试剂及仪器

包括全血基因组 DNA 提取试剂盒、天根公司磁珠法大体积游离核酸提取试剂盒(DP710)、游离核酸 DNA 重亚硫酸盐转化试剂盒(DP215)、北京鑫诺美迪

基因检测技术有限公司自主研发的 mSEPT9 检测试剂盒[聚合酶链反应(PCR)-荧光探针法]、ABI 荧光定量 PCR 仪、日本希森美康 XNA1 全自动血液分析仪等。

1.2.3 mSEPT9 的检测

采用购自北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司 mSEPT9 检测试剂盒(PCR-荧光探针法)进行单盲检测。主要操作步骤:(1)DNA 提取;(2)重亚硫酸盐转化;(3)荧光定量 PCR。PCR 在 ABI 荧光定量仪上进行,反应条件按试剂盒说明书进行。PCR 选择人类管家基因 β -肌动蛋白作为内参照,PCR 进行 1 次,其起峰反应循环数(Ct)低于阈值(45.0)为阳性,高于阈值为阴性。

1.2.4 血常规检测

采集 3 组研究对象肘前静脉血 2 mL 进行血常规检查,检测仪器为日本希森美康 XNA1 全自动血液分析仪,检测 RDW、红细胞、血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)等,并比较 3 组研究对象上述指标的差异。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率表示,采用独立样本 *t* 检验、方差分析、 χ^2 检验等。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 mSEPT9 联合 RDW 检测对 CRC 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 mSEPT9 阳性率

CRC 组患者 mSEPT9 阳性率 [61.81% (89/144)] 均明显高于结直肠息肉组 [11.94% (16/134)] 和健康对照组 [10.00% (10/100)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 38.96, P < 0.001$); 结直肠息肉组患者 mSEPT9 阳性率与健康对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 血常规

CRC 组患者 RDW、PLT 表达水平均明显高于结直肠息肉组和健康对照组, 红细胞、Hb 表达水平均明显低于结直肠息肉组和健康对照组。3 组研究对象血常规比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	红细胞($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	RDW (%)
CRC 组	144	6.09 \pm 2.88	4.25 \pm 0.71	233.00 \pm 88.80	125.00 \pm 30.30	13.05 \pm 1.90
结直肠息肉组	134	5.68 \pm 2.06	4.50 \pm 0.74	193.00 \pm 74.30	135.00 \pm 24.00	12.60 \pm 0.80
健康对照组	100	6.16 \pm 2.09	4.69 \pm 0.63	224.50 \pm 78.0	143.00 \pm 20.80	12.35 \pm 0.70
χ^2		9.76	53.30	22.93	74.59	30.25
P		0.008	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 临床病理特征与 mSEPT9 的关系

TNM 分期为晚期的 CRC 患者 mSEPT9 阳性率明显高于早期 CRC 患者 (I、II、III、IV 期患者 mSEPT9 阳性率分别为 26.3%、67.3%、58.5%、94.1%), 癌组织浸润肠壁固有肌层者及远处脏器转移者 mSEPT9 阳性率明显升高, 肿瘤最大径大于或等于 5 cm 者 mSEPT9 阳性率明显高于小于 5 cm 者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄、性别、肿瘤部位、大体分型、组织学类型、淋巴结转移、脉管内癌栓、神经受累 CRC 患者 mSEPT9 阳性率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征 CRC 患者 mSEPT9 阳性率比较 [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	mSEPT9 阴性 (<i>n</i> =55)	mSEPT9 阳性 (<i>n</i> =89)	χ^2	<i>P</i>
性别				1.471	0.225
女	60	22(36.7)	38(63.3)		
男	84	33(39.3)	51(60.7)		
年龄(岁)				1.471	0.225
<60	48	15(31.3)	33(68.8)		
≥60	96	40(41.7)	56(58.3)		
肿瘤部位				3.238	0.198
左半结肠	49	15(30.6)	34(69.4)		
右半结肠	30	10(33.3)	20(66.7)		
直肠	65	30(46.2)	35(53.8)		
肿瘤最大径(cm)				8.594	0.003
<5	91	43(47.3)	48(52.7)		
≥5	53	12(22.6)	41(77.4)		
大体分型				2.487	0.288
隆起型	54	23(42.6)	31(57.4)		
溃疡型	89	31(34.8)	58(65.2)		
浸润型	1	1(100)	0(0)		
组织学类型				4.836	0.184
低分化	9	2(22.2)	7(77.8)		
中-低分化	22	11(50.0)	11(50.0)		
中分化	109	39(35.8)	70(64.2)		
高分化	4	3(75.0)	1(25.0)		
T 分期				11.881	0.008
T1 期	4	3(75.0)	1(25.0)		
T2 期	24	15(62.5)	9(37.5)		
T3 期	93	27(29.0)	66(71.0)		
T4 期	23	10(43.5)	13(56.5)		
N 分期				0.250	0.883
N0 期	80	32(40.0)	48(60.0)		
N1 期	36	13(36.1)	23(63.9)		
N2 期	28	10(35.7)	18(64.3)		

续表 2 不同临床病理特征 CRC 患者 mSEPT9 阳性率比较 [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	mSEPT9 阴性 (<i>n</i> =55)	mSEPT9 阳性 (<i>n</i> =89)	χ^2	<i>P</i>
M 分期				8.525	0.004
M0 期	127	64(42.5)	73(57.5)		
M1 期	17	1(5.9)	16(94.1)		
TNM 分期				18.600	<0.001
I 期	19	14(73.7)	5(26.3)		
II 期	55	18(32.7)	37(67.3)		
III 期	53	22(41.5)	31(58.5)		
IV 期	17	1(5.9)	16(94.1)		
脉管内癌栓				0.580	0.446
无	122	45(36.9)	77(63.1)		
有	22	10(45.5)	12(54.5)		
神经受累				0.037	0.848
无	122	47(38.5)	75(61.5)		
有	22	8(36.4)	14(63.6)		

2.4 临床病理特征与 RDW 的关系

TNM 分期 IV 期 CRC 患者 RDW 表达水平高于 I、II、III 期 CRC 患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); I、II、III 期 CRC 患者 RDW 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。癌组织浸润肠壁固有肌层者 RDW 表达水平明显升高, 结肠癌患者 RDW 表达水平高于直肠癌患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 左半结肠癌患者 RDW 相对表达水平与右半结肠癌比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同年龄、性别、肿瘤最大径、大体分型、组织学类型、淋巴结转移、远处转移、脉管内癌栓、神经受累 CRC 患者 RDW 表达水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床病理特征 CRC 患者 RDW 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

项目	<i>n</i>	RDW	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别			0.058	0.954
女	60	14.027 ± 2.589		
男	84	13.996 ± 3.395		
年龄(岁)			1.052	0.297
<60	48	14.446 ± 3.924		
≥60	96	13.791 ± 2.544		
肿瘤部位			6.289	0.003
左半结肠	49	14.673 ± 3.850		
右半结肠	30	14.890 ± 3.549		
直肠	65	13.102 ± 1.664		
肿瘤最大径(cm)			-1.722	0.089
<5	91	13.656 ± 2.794		

续表 3 不同临床病理特征 CRC 患者 RDW 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

项目	n	RDW	t/F	P
>5	53	14.615±3.449		
大体分型			0.506	0.604
隆起型	54	13.681±2.727		
溃疡型	89	14.212±3.283		
浸润型	1	13.600±0.000		
组织学类型			0.555	0.656
低分化	9	16.078±5.813		
中-低分化	22	13.768±2.279		
中分化	109	13.923±2.904		
高分化	4	13.025±2.406		
T 分期			-2.200	0.031
T1+T2	28	13.196±1.811		
T3+T4	116	14.205±3.285		
N 分期			2.540	0.089
N0	80	13.576±2.251		
N1	36	15.194±4.008		
N2	28	13.721±3.452		
M 分期			-0.894	0.373
M0	127	13.925±2.989		
M1	17	14.635±3.699		
TNM 分期			3.051	0.037
I	19	12.884±1.399		
II	55	13.742±2.392		
III	53	14.489±3.779		
IV	17	14.635±3.699		
脉管内癌栓			-0.389	0.701
无	122	13.956±2.888		
有	22	14.305±4.027		
神经受累			-0.635	0.530
无	122	13.945±3.130		
有	22	14.364±2.791		

2.5 诊断效能

CRC 组患者 RDW 表达水平 [(14.00±3.08)%] 明显高于结直肠息肉组 [(12.76±1.31)%] 和健康对照组 [(12.43±0.56)%], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。RDW 诊断 CRC 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.694, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 灵敏度为 50.00%, 特异度为 89.00%。mSEPT9 诊断 CRC 的 ROC AUC 为 0.752, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 灵敏度为 61.81%, 特异度为 90.0%。RDW 联合 mSEPT9 诊断 CRC 的 ROC AUC 为 0.794, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 灵敏度为 73.61%, 特异度为 83.00%。见图 1。mSEPT9 联合 RDW 检测进一步提高了诊断 CRC 的 ROC AUC 和灵敏度, 对 CRC 的

诊断具有重要价值。

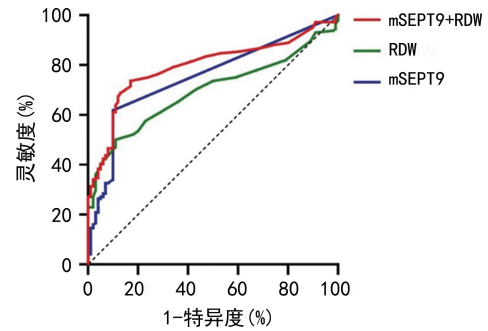


图 1 RDW 及 mSEPT9 诊断 CRC 的 ROC 曲线

3 讨论

CRC 是全球第三大常见恶性肿瘤和第二大癌症相关死亡原因, 估计 2020 年有 193 万新增病例和 94 万死亡病例, 特别是中国, 其发病率和死亡率逐年攀升^[2-3]。CRC 高发率与死亡率可归根于诊断延迟和早期诊断准确性不够。因此, 迫切需要寻找 CRC 早期诊断的高灵敏方法, 以改善 CRC 患者治疗结果并降低死亡率。

DNA 甲基化对基因调控、维持细胞身份和表现遗传变化至关重要^[4-5]。异常 DNA 甲基化已被证明与包括 CRC 在内的几种癌症的发病机制密切相关^[6-8]。已有研究表明, 几种基因的 DNA 甲基化与 CRC 的发生有关, 其中一些可作为 CRC 的潜在筛查生物标志物^[9-10]。在这些生物标志物中 mSEPT9 被认为是检测 CRC 的较有希望的生物标志物^[11]。目前, mSEPT9 检测已获得国家食品药品监督管理局的批准, 可用于 CRC 早期诊断的临床检测^[12]。

RDW 是血常规的常规检测指标, 是反映血液循环中红细胞大小异质性的参数^[13-14]。有研究表明, RDW 在几种实体瘤中显著表达, 包括肺癌、乳腺癌、食管鳞状细胞癌、肾细胞癌和其他实体瘤, RDW 升高与实体瘤患者预后密切相关^[15-16]。虽然 mSEPT9 对 CRC 具有一定诊断价值, 但其灵敏度仍较低。因此, 采取多种筛查手段联合检测有利于提高对 CRC 的诊断效能。

目前, 结肠镜检查是诊断 CRC 的“金标准”。然而由于给患者带来不便, 使用结肠镜检查的筛查率较低。此外, 手术相关风险和患者不依从性限制了侵入性结肠镜检查的广泛应用^[17]。与侵入性结肠镜检查及活检病理检查比较, 基于外周血的筛查具有无创、操作简便、患者容易接受及可用于普查等优点。本研究结果显示, 血浆 mSEPT9 诊断 CRC 的 ROC AUC 为 0.752, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 灵敏度为 61.81%, 特异度为 90.00%, 具有较高的特异度, 与相关文献报道结果相似^[18-19], 但其灵敏度并不理想。RDW 是主要反映红细胞生成受损和红细胞存活异常的指标, 是一种廉价且易获得的参数。近年来, 人们主要关注 RDW 在心血管疾病及癌症预后的关

系^[20-21],很少有文献报道关注 RDW 在 CRC 早期诊断中的价值。本研究结果显示,RDW 诊断 CRC 的 ROC AUC 为 0.694,差异有统计学意义($P < 0.05$),灵敏度为 50.00%,特异度为 89.00%,与 SPELL 等^[22]研究结果相似。同时本研究发现,RDW 联合 mSEPT9 检测诊断 CRC 的 AUC 为 0.794,差异有统计学意义($P < 0.05$),灵敏度为 73.61%,特异度为 83.00%,进一步提高了诊断 CRC 的 ROC AUC、灵敏度和特异度,对 CRC 诊断具有重要价值,可用于 CRC 早期筛查。

目前,少有研究关注 CRC 患者临床病理特征与 mSEPT9 阳性率、RDW 表达水平的关系。肿瘤 TNM 分期是 CRC 临床分期最常用方法,是基于原发肿瘤浸润深度(T 分期)、淋巴结转移(N 分期)和远处转移(M 分期)情况进行综合评估。本研究结果显示,mSEPT9 阳性率、RDW 表达水平均与 TNM 分期明显相关,其中 mSEPT9 阳性率主要与 T、M 分期相关;另外本研究还发现,肿瘤最大径大于或等于 5 cm 者 mSEPT9 阳性率明显高于小于 5 cm 者,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明 mSEPT9 阳性率与肿瘤大小相关;与 LU 等^[23]研究结果相似。同时本研究发现,RDW 表达水平与癌组织是否穿透肠壁固有肌层(T 分期)明显相关,且结肠癌患者 RDW 表达水平明显高于直肠癌,差异有统计学意义($P < 0.05$),左半结肠癌与右半结肠癌患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与 SHI 等^[24]研究结果相似。

综上所述,血浆 mSEPT9 与 RDW 联合检测可明显提高 CRC 诊断效能,对 CRC 的诊断具有很高的价值。同时也提示临床医师在诊疗过程中不应忽视血常规中 RDW 这个参数,以减少 CRC 早期漏诊率。同时本研究还简单揭示了 mSEPT9 状态、RDW 表达水平与 CRC 患者临床病理特征的关系。但由于本研究样本量太少,对血浆 mSEPT9、RDW 检测在 CRC 临床分期中的诊断价值未进行进一步研究,今后将继续不断积累病例,期望为 CRC 分期诊断提供更可靠的科学依据。

参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791.
- [4] BOUKHALED G M, CORRADO M, GUAK H, et al. Chromatin architecture as an essential determinant of dendritic cell function[J]. Front Immunol, 2019,10:1119.
- [5] SUELVE M, CARRIÓ E, NÚÑEZ-ÁLVAREZ Y, et al. DNA methylation dynamics in cellular commitment and differentiation[J]. Brief Funct Genomics, 2016,15(6):443-453.
- [6] HUANG H T, FIGUEROA M E. Epigenetic deregulation in myeloid malignancies [J]. Blood, 2021,138(8):613-624.
- [7] ALCARAZ J, IKEMORI R, LLORETE A, et al. Epigenetic reprogramming of tumor-associated fibroblasts in lung cancer[J]: Therapeutic Opportunities [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(15):3782.
- [8] KUAI D, ZHU S, SHI H, et al. Aberrant expression of m6A mRNA methylation regulators in colorectal adenoma and adenocarcinoma[J]. Life Sci, 2021,273:119258.
- [9] XU M, YUAN L, WANG Y, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression profiles identifies colorectal cancer-related diagnostic biomarkers[J]. Pathol Oncol Res, 2021,27:1609784.
- [10] WANG D, O'ROURKE D, SANCHEZ-GARCIA J F, et al. Development of a liquid biopsy based purely quantitative digital droplet PCR assay for detection of MLH1 promoter methylation in colorectal cancer patients [J]. BMC Cancer, 2021,21(1):797.
- [11] SUMMERS T, LANGAN R C, NISSAN A, et al. Serum-based DNA methylation biomarkers in colorectal cancer: potential for screening and early detection[J]. J Cancer, 2013,4(3):210-216.
- [12] 中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南(2014,北京)[J]. 中华医学杂志,2015,95(28):2235-2252.
- [13] CAMPOS CARRASCOSA L, VAN BEEK A A, DE RUITER V, et al. FcγRIIB engagement drives agonistic activity of Fc-engineered αOX40 antibody to stimulate human tumor-infiltrating T cells [J]. J Immunother Cancer, 2020,8(2):e000816.

- [14] WU Y, YUAN L, LU Q, et al. Distinctive profiles of tumor-infiltrating immune cells and association with intensity of infiltration in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3876-3882.
- [15] WANG Z L, WANG Y D, WANG K, et al. KLF2 participates in the development of ulcerative colitis through inhibiting inflammation via regulating cytokines [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15):4941-4948.
- [16] ELLINGSEN T S, LAPPEGÄRD J, SKJELBAKKEN T, et al. Impact of red cell distribution width on future risk of cancer and all-cause mortality among cancer patients-the Tromsø Study [J]. *Haematologica*, 2015, 100(10):e387-389.
- [17] LIU S, WU J, XIA Q, et al. Finding new cancer epigenetic and genetic biomarkers from cell-free DNA by combining SALP-seq and machine learning [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18:1891-1903.
- [18] NIKOLAOU S, QIU S, FIORENTINO F, et al. Systematic review of blood diagnostic markers in colorectal cancer [J]. *Tech Coloproctol*, 2018, 22(7):481-498.
- [19] LU D C, ZHANG Q F, LI L, et al. Methylated Septin9 has moderate diagnostic value in colorectal cancer detection in Chinese population: a multicenter study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):232.
- [20] MONTAGNANA M, DANESE E. Red cell distribution width and cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(20):399.
- [21] ALSALMAN A, AL-MTERIN M A, ABU-DA YEH A, et al. Associations of complete blood count parameters with disease-free survival in right-and left-sided colorectal cancer patients [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(5):816.
- [22] SPELL D W, JONES D V Jr, HAROER W F, et al. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon [J]. *Cancer Detect Prev*, 2004, 28(1):37-42.
- [23] LU P, ZHU X, SONG Y, et al. Methylated Septin 9 as a promising biomarker in the diagnosis and recurrence monitoring of colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:7087885.
- [24] SHI C, XIE M, LI L, et al. The association and diagnostic value of red blood cell distribution width in colorectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(19):e15560.

(收稿日期:2022-08-14 修回日期:2022-10-15)

(上接第 4229 页)

- ATRE M, et al. Placenta accreta: a spectrum of predictable risk, diagnosis, and morbidity [J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(10):1031-1038.
- [8] 石慧峰, 陈练, 王晓霞, 等. 2016—2019 年中国严重产后出血的流行病学现状和变化趋势 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(7):451-457.
- [9] ENDE H B, BUTWICK A J. Current state and future direction of postpartum hemorrhage risk assessment [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 138(6):924-930.
- [10] ÇALISKAN E, AKAR B, CEYLAN Y, et al. A novel low uterine segment sandwich technique (Caliskan's technique) for the management of post-cesarean hemorrhage due to placenta previa accreta [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2021, 18(2):79-84.
- [11] SILVER R M, BRANCH D W. Placenta accreta spectrum [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(16):1529-1536.
- [12] TAKEDA S, TAKEDA J, MURAYAMA Y. Placenta previa accreta spectrum: cesarean hysterectomy [J]. *Surg J*, 2021, 7(Suppl 1):S28-37.
- [13] TOUHAMI O, ALLEN L, FLORES MENDOZA H, et al. Placenta accreta spectrum: a non-oncologic challenge for gynecologic oncologists [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 27:003325.
- [14] COLLINS S L, ASHCROFT A, BRAUN T, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(3):271-275.
- [15] SOYER P, MOREL O, TSATSARIS V, et al. Placenta accreta spectrum: a continuously evolving challenge for radiologists [J]. *Can Assoc Radiol J*, 2021, 72(4):597-598.
- [16] JHA P, PÖDER L, BOURGIOTI C, et al. Society of abdominal radiology (sar) and european society of urogenital radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(5):2604-2615.

(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-06-11)