

• 论 著 •

血浆 Septin9 甲基化在肝癌鉴别诊断中的临床价值*

沈志明^{1,2}, 冯 杰², 魏 静², 颜光涛^{2△}

(1. 赣南医学院第一附属医院检验科, 江西赣州 341000; 2. 解放军总医院医学检验中心, 北京 100853)

摘 要:目的 探究血浆 Septin9 甲基化在原发性肝癌(简称肝癌)鉴别诊断中的临床价值。方法 选取 2018 年 11 月至 2019 年 11 月在解放军总医院确诊的原发性肝细胞癌患者 175 例、胆管细胞癌患者 101 例和同期体检健康者 163 例的临床资料, 分别作为肝细胞癌组、胆管细胞癌组和健康对照组, 对 3 组肝功能、肿瘤标志物和血浆 Septin9 甲基化指标进行比较。结果 肝细胞癌组 Septin9 甲基化阳性表达率[61.7%(108/175)]高于胆管细胞癌组 Septin9 甲基化阳性表达率[39.6%(40/101)]和健康对照组(0.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。胆管细胞癌组糖类抗原 199、糖类抗原 125、糖类抗原 153、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、谷氨酰转移酶、总胆红素、直接胆红素水平高于肝细胞癌组和健康对照组($P < 0.05$)。GGT 和血浆 Septin9 甲基化组合诊断肝细胞癌较为理想, 其受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.845(95% CI: 0.797~0.893), 二分类 Logistic 回归模型对肝细胞癌和胆管细胞癌的鉴别诊断准确率为 78.3%。结论 Septin9 甲基化检测能提高肝癌鉴别诊断准确率, 可作为肝细胞癌早期筛查和诊断新的肿瘤标志物。

关键词:肝癌; 血浆 Septin9 甲基化; 谷氨酰转移酶; 鉴别诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.004

中图法分类号:R735.7

文章编号:1673-4130(2020)23-2831-05

文献标识码:A

The clinical value of Septin9 methylation in the differential diagnosis of liver cancer*

SHEN Zhiming^{1,2}, FENG Jie², WEI Jing², YAN Guangtao^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. Medical Laboratory Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To explore the clinical value of Septin9 methylation in the differential diagnosis of primary carcinoma of liver(liver cancer for short). **Methods** The clinical data of 175 patients with primary hepatocellular carcinoma, 101 patients with cholangiocarcinoma, and 163 cases with normal examinations diagnosed in the PLA General Hospital from November 2018 to November 2019 were selected as the hepatocellular carcinoma group, biliary cell carcinoma group and healthy control group, the three groups of liver function, tumor markers and plasma Septin9 methylation indicators were compared. **Results** The Septin9 methylation positive expression rate of 61.7%(108/175) in the hepatocellular carcinoma group was significantly higher than that of 39.6%(40/101) in the biliary cell carcinoma group and 0.0% in the healthy control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of carbohydrate antigen 199, carbohydrate antigen 125, carbohydrate antigen 153, alanine aminotransferase, aspartic aminotransferase, alkaline phosphatase, glutamine aminotransferase, total bilirubin and direct bilirubin in the biliary cell carcinoma group were significantly higher than those in the hepatocellular carcinoma group and healthy control group($P < 0.05$). GGT and plasma Septin9 methylation combination was ideal for the diagnosis of hepatocellular carcinoma, and the area under the receiver operating characteristics curve was 0.845(95% CI: 0.797—0.893). The accuracy of differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and biliary cell carcinoma by binary Logistic regression model was 78.3%. **Conclusion** Septin9 methylation test can improve the accuracy of differential diagnosis of liver cancer, and can be used as a new tumor marker for early screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma.

* 基金项目: 国家科技支撑计划项目(2015BAK45B01)。

作者简介: 沈志明, 男, 主管技师, 主要从事生化免疫检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: yan301@263.net。

本文引用格式: 沈志明, 冯杰, 魏静, 等. 血浆 Septin9 甲基化在肝癌鉴别诊断中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(23): 2831-

Key words:liver cancer; Septin9 methylation in plasma; glutamine aminotransferase; differential diagnosis

原发性肝癌(简称肝癌)在我国常见恶性肿瘤中居第 4 位,在肿瘤致死病因中居第 3 位,严重威胁我国人民的生命和健康^[1-2]。我国每年死于肝癌的患者约 35 万人,占全世界肝癌死亡人数的 50% 以上^[3]。肝癌的病理类型主要包括肝细胞癌、胆管细胞癌和兼有两者的混合细胞型肝癌,各型的发病机制、组织学形态、生物学行为、治疗方法及预后等方面均有明显的不同^[4]。其中肝细胞癌和胆管细胞癌占比较高,目前肝细胞癌及胆管细胞癌的影像学表现类似,且两者都表现为肝内占位,因为两者治疗和预后不同,临床上辅助其他血液检验手段充分进行鉴别对其治疗方案的选择至关重要。近年的研究表明,SEPT 家族某些成员尤其 Septin9 与肿瘤的发生直接相关,其功能研究正逐渐成为恶性肿瘤发生机制研究的新热点^[5]。但在肝癌中报道的比较少。本文通过探究血浆 Septin9 甲基化和其他指标联合检测在肝癌筛查中的临床意义,为肝癌的筛查和鉴别诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2018 年 11 月至 2019 年 11 月在解放军总医院确诊且临床病理资料完整的肝细胞癌患者 175 例和胆管细胞癌患者 101 例分别纳入肝细胞癌组、胆管细胞癌组,并选取该院同期体检健康人员 163 例为健康对照组。175 例肝细胞癌组患者中男 144 例,女 31 例;101 例胆管细胞癌组患者中男 58 例,女 43 例;163 例健康对照组中男 108 例,女 55 例。3 组之间年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)首次发现并在解放军总医院住院治疗,没有接受任何放化疗;(2)住院期间通过肝穿刺检查并取活体组织行病理诊断,依据《美国癌症分期联合会(AJCC)癌症分期手册(第 7 版)》明确肝细胞癌和胆管细胞癌诊断;(3)住院后测定血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转移酶(GGT)、血清总蛋白(TP)、血清清蛋白(ALB)水平及肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)和血浆 Septin9 甲基化。排除标准:(1)有免疫系统疾病史者;(2)急性或慢性炎症感染者;(3)合并其他原发性肿瘤患者;(4)其他肿瘤转移性肝癌患者。本研究通过了解放军总医院伦理委员会审查。

1.2 方法 所有患者都于住院后治疗前采静脉血送检,通过临床电子病历系统收集患者性别、年龄等一般资料和检验相关指标,肝功能项目在罗氏 C701 分

析仪上检测,其中 ALP、GGT、ALT、AST、TP、ALB 使用原装试剂,TBIL、DBIL 使用和光纯耀试剂。肿瘤标志物项目在罗氏 e601 分析仪上采用原装试剂检测。血浆 Septin9 甲基化采用实时荧光定量 PCR 法进行检测,具体操作参考试剂盒说明书。测试标本内参基因 β -actin 的 Ct 值 ≤ 32.1 时为判定有效,试剂盒提供了阳性和阴性对照。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS21.0 统计学软件进行统计分析。患者年龄、TP 和 ALB 为符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其他肝功能指标和肿瘤标志物为非正态分布的计量资料,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以频数、率表示。正态分布的计量资料两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。对纳入的肝功能指标、血浆 Septin9 甲基化检测及肿瘤标志物进行二分类 Logistic 回归分析,同时绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间血浆 Septin9 甲基化阳性表达率比较 肝细胞癌组 Septin9 甲基化阳性表达 108 例,阴性表达 67 例,阳性表达率为 61.7%;胆管细胞癌组 Septin9 甲基化阳性表达 40 例,阴性表达 61 例,阳性表达率为 39.6%;健康对照组阳性表达率为 0.0%,两两组间阳性率比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组间血浆 Septin9 甲基化阳性表达率				
组别	阴性数(n)	阳性数(n)	合计(n)	阳性表达率(%)
肝细胞癌组	67	108	175	61.7
胆管细胞癌组	61	40	101	39.6
健康对照组	163	0	163	0.0

2.2 3 组间肝功能和肿瘤标志物检测指标比较 除年龄外,3 组间男女发病比例、肝功能、肿瘤标志物比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。胆管细胞癌组 ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP、GGT、CA199、CA125、CA153 水平高于肝细胞癌组和健康对照组($P<0.01$),其 ALB 水平低于肝细胞癌组和健康对照组($P<0.01$),TP、AFP 水平则低于肝细胞癌组($P<0.05$)。肝细胞癌组 ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP、GGT、AFP、CA199、CA125 水平高于健康对照组($P<0.01$),其 ALB 水平则低于健康对照组($P<0.01$)。

见表 2。

表 2 3 组一般资料、肝功能、肿瘤标志物检测指标比较

指标	健康对照组	肝细胞癌组	胆管细胞癌组	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.0 $\pm$ 12.2	58.7 $\pm$ 8.8	60.8 $\pm$ 9.4	0.218
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	108/55	144/31 [*]	58/43 [▲]	<0.001
ALT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	17.4(12.8,24.4)	30.3(19.1,50.3) [#]	57.9(30.7,130.8) ^{#▲}	<0.001
AST[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	17.3(13.4,20.9)	28.2(20.0,44.7) [#]	45.5(25.3,93.2) ^{#▲}	<0.001
TP($\bar{x}\pm s$,g/L)	67.70 $\pm$ 5.70	68.00 $\pm$ 5.94	65.70 $\pm$ 6.97 [△]	0.008
ALB($\bar{x}\pm s$,g/L)	43.10 $\pm$ 7.51	38.80 $\pm$ 4.11 [#]	36.10 $\pm$ 4.55 ^{#▲}	<0.001
TBIL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μ mol/L]	10.1(7.8,13.5)	15.5(12.3,19.6) [#]	48.9(14.5,135.9) ^{#▲}	<0.001
DBIL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μ mol/L]	3.2(2.5,4.5)	4.7(3.5,6.2) [#]	41.0(5.3,109.2) ^{#▲}	<0.001
ALP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	62.8(52.6,76.8)	75.2(60.4,95.3) [#]	187.7(102.8,327.0) ^{#▲}	<0.001
GGT[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/L]	25.6(17.3,45.2)	52.6(28.2,100.8) [#]	252.7(71.5,533.2) ^{#▲}	<0.001
AFP[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μ g/L]	3.17(2.17,4.34)	7.70(3.31,335.10) [#]	3.06(2.29,4.97) [▲]	<0.001
CA199[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/mL]	9.82(6.59,15.33)	14.07(8.96,23.81) [#]	82.61(19.26,403.13) ^{#▲}	<0.001
CA125[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/mL]	9.59(7.22,13.44)	12.05(8.48,18.46) [#]	18.46(12.43,31.62) ^{#▲}	<0.001
CA153[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),U/mL]	9.95(7.52,13.08)	10.43(8.43,13.55)	13.66(9.31,18.94) ^{#▲}	<0.001

注:与健康对照组比较,^{*}*P*<0.05,[#]*P*<0.01;与肝细胞癌组比较,[△]*P*<0.05,[▲]*P*<0.01。

2.3 肝癌危险因素的 Logistic 回归分析 通过 SPSS21.0 统计软件对纳入的肝功能指标、血浆 Septin9 甲基化水平及肿瘤标志物进行二分类 Logistic 回归分析,采用 Backward:LR 方式进行指标筛选,发现 GGT 和血浆 Septin9 甲基化检测在回归模型中有统计学意义(*P*<0.01),通过 GGT 和血浆 Septin9 甲基化检测建立二分类 Logistic 回归模型,此模型对肝细胞癌和胆管细胞癌的鉴别诊断准确率为 78.3%。见表 3。

表 3 基于 GGT 和血浆 Septin9 甲基化检测建立二分类 Logistic 回归模型

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
Septin9	1.568	0.339	21.399	1	<0.001	4.797	2.469~9.322
GGT	0.008	0.001	44.557	1	<0.001	1.008	1.006~1.011
常数项	1.092	0.230	22.490	1	<0.001	2.979	—

注:—表示该项无数据。

2.4 GGT 和血浆 Septin9 甲基化检测对肝癌的鉴别诊断价值 GGT 和 Septin9 甲基化联合鉴别诊断肝细胞癌的 AUC 为 0.845(95%*CI*:0.797~0.893),明显优于 GGT 的 0.779(95%*CI*:0.718~0.841)和 Septin9 甲基化的 0.611(95%*CI*:0.541~0.680)(均 *P*<0.05),见图 1。两指标联合检测取约登指数最大时灵敏度为 88.6%,特异度为 68.3%,优于 GGT、Septin9 单独检测时的灵敏度(84.0%、61.7%)、特异度(67.3%、60.4%)。

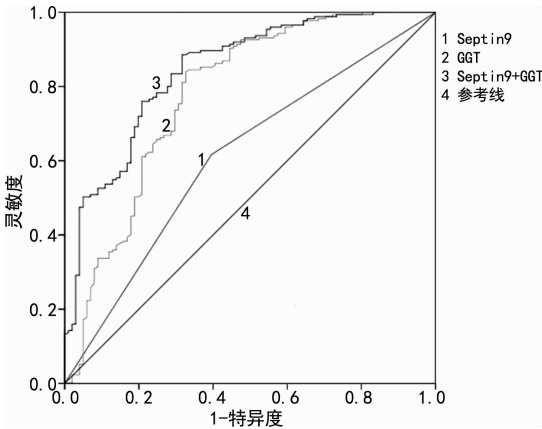


图 1 基于 GGT、Septin9 及其组合的 ROC 曲线

3 讨 论

Septin9 基因位于 17q25.3,主要编码 Septin9 甲基化,其主要生物学功能参与细胞骨架结构形成及细胞质分裂。Septin9 基因的突变导致细胞基因组的不稳定,并容易转化为肿瘤^[6]。有基因芯片检测分析表明,除了在结直肠癌中高表达,Septin9 还在卵巢、中枢神经系统、乳腺、甲状腺、膀胱和前列腺等来源的实体肿瘤中高表达^[7-8]。目前致癌的发病理论“腺瘤→癌变”学说主要是指染色体不稳定、微环境不稳定及胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)岛上甲基化这 3 种致病机制^[9-10]。至于导致癌变的原因有可能是其中一种或多种机制组合而成,但可以明确位于 CpG 岛上的基因启动子约占人类基因启动子的一半,使其成为癌变的主要原因。它们诱导癌症共同的途径都是异常基因甲基化导致相应基因的异常表达,主要特定癌症相关

基因(尤其是肿瘤抑制基因),最后导致正常生理功能紊乱。部分文献研究已明确表明 Septin9 基因在结直肠癌发生、发展中起重要作用^[11-13]。夏常青等^[14]研究表明 Septin9 甲基化阳性率为 73.4%,证实血浆 Septin9 甲基化在结直肠癌诊断中具有重要价值。本研究中肝细胞癌组 Septin9 甲基化阳性表达率[61.7%(108/175)]高于胆管细胞癌组[39.6%(40/61)]和健康对照组(0.0%),差异有统计学意义($P<0.01$)。因此,Septin9 甲基化在肝癌发生、发展过程中也充当了非常重要的角色,甚至可以推测在肝癌发展过程中,Septin9 基因同样起到了抑癌基因的作用。Septin9 甲基化抑制了该基因的正常表达,导致其肿瘤抑制功能丧失,最终致异常肝细胞过度表达,导致肝癌的发生。鉴于 Septin9 甲基化在肝癌中的高阳性率,可以通过检测血浆 Septin9 甲基化水平,用于肝细胞癌早筛和诊断,同时也有助于其与胆管细胞癌的鉴别诊断。相比常规检测肿瘤的方法,如 X 线检查、病理活检、细胞穿刺等,前者存在辐射,后两个为有创检查。检测 Septin9 甲基化进行肝癌筛查和早期诊断可以做到早期发现、早期治疗,且无创,容易普及,可以动态监测,有望成为肝细胞癌的新肿瘤标志物。

GGT 属于一种质膜结合糖蛋白,广泛分布于肾脏、肝脏、胰腺、肠等人体内多种组织中,其和 TBIL、DBIL 和 ALP 升高可见于梗阻性黄疸、胆汁淤积性肝炎和肝癌等疾病中。健康人血清 GGT 来源于肝脏,主要存在于肝细胞膜和微粒体上,广泛分布于肝细胞的毛细胆管一侧和整个胆管系统,参与谷胱甘肽的代谢^[15]。当肝内合成亢进或胆汁排泄障碍时,特别是酒精性肝病或肝脏胆管肿瘤,血清中 GGT 升高^[16]。本研究发现在肝细胞癌组和胆管细胞癌组中 ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP、GGT 高于健康对照组,同时胆管细胞癌组较肝细胞癌组更高($P<0.01$)。由于胆管细胞癌为来源于胆道上皮细胞的恶性肿瘤,可发生于胆道系统的各级胆管,其较肝细胞癌更容易出现胆道梗阻和胆汁排泄障碍,因此,ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP、GGT 在胆管细胞癌组升高更为明显。其中 GGT 升高最为明显,升高的程度和胆道梗阻程度相关,成为鉴别诊断胆管细胞癌的重要指标。同时肿瘤标志物 CA199 是一种低聚糖类肿瘤相关的糖类抗原,血清 CA199 明显增高可出现在消化系统肿瘤患者中,其水平可为正常均值的 535 倍^[17],本研究显示肝细胞癌组 CA199、CA125、CA153 低于胆管细胞癌组($P<0.01$),而胆管细胞癌组 CA199 升高最明显,CA125、CA153 次之。

研究表明,AFP 是目前临床应用最广的早期检测肝细胞癌的指标^[18]。然而单一 AFP 检测存在假阳性

率较高及部分患者 AFP 正常或偏低等假阴性缺点^[19]。因此,积极寻找诊断肝癌的重要指标和特异度强的肿瘤标志物具有重要意义。本研究肝细胞癌组 TP、ALB、AFP 高于胆管细胞癌组($P<0.01$),证实 AFP 在诊断肝细胞癌中确实发挥重要作用,而蛋白相对高说明肝细胞癌营养状况相比胆管细胞癌更好。本研究中 GGT 和血浆 Septin9 甲基化检测在回归模型中具有统计学意义($P<0.05$),发现 GGT 和血浆 Septin9 甲基化联合检测具有更高的价值,联合检测的 AUC 为 0.845(95%CI:0.797~0.893),约登指数最大时的灵敏度为 88.6%,特异度为 68.3%。该模型对肝细胞癌和胆管细胞癌的鉴别诊断准确率为 78.3%,均优于单一指标检测的诊断价值。因此,GGT 和血浆 Septin9 甲基化两者联合检测可为肝癌的早期鉴别及诊断提供一定的参考依据,可以作为肝癌早期筛查和诊断新的肿瘤标志物。关于血浆 Septin9 甲基化阳性率与肝癌的研究鲜有报道,本研究纳入的研究对象较少,设计存在一定局限性,病理金标准的一致性和各指标组合性能验证需要进一步深入研究。

4 结 论

血浆 Septin9 甲基化在肝癌的高阳性率报道甚少,有望能成为肝癌诊疗和预测的新肿瘤标志物,需引起临床的重视和关注。肝癌的鉴别诊断对其治疗极其重要,血浆 Septin9 甲基化和 GGT 联合检测可为其临床鉴别诊断提供方向。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [3] 刘会春. 中国原发性肝癌治疗指南解读 [J]. 肝胆外科杂志, 2013, 21 (1): 12-14.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (2): 277-292.
- [5] 张苗苗, 余辉, 陈庆, 等. SEPT9 基因在肿瘤中的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (4): 453-458.
- [6] LI Y M, SONG L L, GONG Y, et al. Detection of colorectal cancer by DNA methylation biomarker SEPT9: past, present and future [J]. Biomark Med, 2014, 8 (5): 755-769.
- [7] SCOTT M, MCCLUGGAGE W G, HI-(下转第 2838 页)

肠中 ILC3 频率的影响,发现 EB 公司破膜剂和 BD 公司破膜剂能提高流式细胞仪检测频率,同时验证了增加破膜时间并不能提高破膜效率。本研究比较了 3 种不同公司的破膜剂对检测小鼠小肠中 ILC3 的影响,为后续实验奠定了基础。

参考文献

[1] CEDAR H, BERGMAN Y. Epigenetics of haematopoietic cell development[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(7): 478-488.

[2] SERAFINI N, VOSSHENRICH C A J, DI SANTO J P. Transcriptional regulation of innate lymphoid cell fate [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(7): 415-428.

[3] WEIZMAN O E, ADAMS N M, SCHUSTER I S, et al. ILC1 confer early host protection at initial sites of viral infection[J]. Cell, 2017, 171(4): 795-808.

[4] NABEKURA T, RIGGAN L, HILDRETH A D, et al. Type 1 innate lymphoid cells protect mice from acute liver injury via interferon-gamma secretion for upregulating bcl-xl expression in hepatocytes[J]. Immunity, 2020, 52(1): 96-108.

[5] YU Q N, GUO Y B, LI X, et al. ILC2 frequency and activity are inhibited by glucocorticoid treatment via STAT pathway in patients with asthma[J]. Allergy, 2018, 73(9): 1860-1870.

[6] LEYVA-CASTILLO J M, GALAND C, MASHIKO S, et al. ILC2 activation by keratinocyte-derived IL-25 drives IL-13 production at sites of allergic skin inflammation

[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(6): 1606-1614.

[7] EBBO M, CRINIER A, VÉLY F, et al. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(11): 665-678.

[8] YIN S X, YU J J, HU B, et al. Runx3 Mediates resistance to intracellular bacterial infection by promoting IL12 signaling in group 1 ILC and NCR+ILC3[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2101.

[9] 苏小惠, 沈蕾. III 型固有淋巴细胞中 SIRT6 在小鼠结肠炎中作用的初探[J]. 现代免疫学, 2019, 39(5): 370-377.

[10] EBIHARA T, SONG C, RYU S H, et al. Runx3 specifies lineage commitment of innate lymphoid cells[J]. Nat Immunol, 2015, 16(11): 1124-1133.

[11] XIA, P Y, LIU J, WANG S, et al. WASH maintains NKp46(+) ILC3 cells by promoting AHR expression [J]. Nat Commun, 2017, 8: 15685.

[12] ROMERO-SUAREZ S, DEL RIO SERRATO A, BUEÑO R J, et al. The central nervous system contains ILC1s that differ from NK cells in the response to inflammation [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2337.

[13] 马若愚, 郭婧, 汪溯. 固有淋巴细胞的发育与功能[J]. 生命科学, 2015, 27(4): 417-424.

[14] ROBINETTE M L, BANDO J K, SONG W, et al. IL-15 sustains IL-7R-independent ILC2 and ILC3 development [J]. Nat Commun, 2017, 8: 14601.

[15] 谷焕鹏, 胡升芳. 流式细胞分析中荧光素选择问题探析 [J]. 中国保健营养旬刊, 2012, 22(1): 121-122.

(收稿日期: 2020-02-22 修回日期: 2020-06-26)

(上接第 2834 页)

LLAN K J, et al. Altered patterns of transcription of the septin gene, SEPT9, in ovarian tumorigenesis[J]. Int J Cancer, 2006, 118(5): 1325-1329.

[8] 吕訥男, 韩超, 徐晓红, 等. 卵巢上皮性癌组织及外周血中 septin-9 的表达情况[J]. 北京医学, 2015, 37(7): 662-666.

[9] AHMED D, DANIELSEN S A, AAGESSEN T H, et al. A tissue-based comparative effectiveness analysis of biomarkers for early detection of colorectal tumors [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2012, 3(12): e27.

[10] SCHRÖCK A, LEISSE A, VOS L D, et al. Free-circulating methylated DNA in blood for diagnosis, staging, prognosis, and monitoring of head and neck squamous cell carcinoma patients: an observational prospective cohort study[J]. Clin Chem, 2017, 63(7): 1288-1296.

[11] 褚文慧, 吴开春. 外周血 SEPT9 DNA 甲基化检测在结直肠癌筛查中的应用[J]. 胃肠病学, 2015, 20(10): 622-624.

[12] SONG L L, YU H T, JIA J, et al. A systematic review of the performance of the SEPT9 gene methylation assay in colorectal cancer screening, monitoring, diagnosis and

prognosis[J]. Cancer Biomark, 2017, 18(4): 425-432.

[13] 蔡克银, 徐梅华, 王晓. 粪便 DNA 中联合 SFRP1 及 SEPT9 基因甲基化检测对老年性结直肠癌早期诊断的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(1): 25-29.

[14] 夏常青, 徐忠法. 血浆 Septin9 基因甲基化在结直肠癌治疗中的监测作用[J]. 中国肛肠病杂志, 2019, 39(3): 6-8.

[15] 梁扩寰, 李绍白. 肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 213.

[16] 刘存芬. 232 例肝胆疾病患者血清肝酶谱分析[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(21): 1309-1310.

[17] 郁玲. 常用肿瘤标志物及临床检测应用[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 3494-3495.

[18] 庾少梅, 林珠, 连炬飞, 等. 联合检测 CHE、AFU 及 AFP 与原发肝癌的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(13): 1821-1822.

[19] 吴黎黎, 邵璇璇, 张曼, 等. 血清肿瘤标志物的联合检测在原发肝癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 172-173.

(收稿日期: 2020-01-20 修回日期: 2020-06-19)