

[28] CHEN X, ZHANG Y, YAN L, et al. Urine albumin-to-creatinine ratio diurnal variation rate predicts outcomes in idiopathic membranous nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(5): 409-420.

[29] LU Z, DAI S, QIN L, et al. The correlation between vitamin D and inflammatory indicators in middle-aged and elderly patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(10): 167-

170.

[30] LU W, GONG S, LI J, et al. Clinicopathological features and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy with hypertension[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 2615-2621.

(收稿日期: 2024-10-12 修回日期: 2025-02-13)

• 短篇论著 •

血清 TSGF、HE4 水平与结肠癌患者淋巴结转移的相关性

庞 潇, 蔡永乾, 熊 刚, 汪 颢
达州市中心医院普外科, 四川达州 635000

摘 要:目的 探讨血清肿瘤特异性生长因子(TSGF)、人附睾蛋白 4(HE4)水平与结肠癌患者淋巴结转移的相关性。方法 选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月于该院接受治疗的 97 例结肠癌患者作为观察组, 另选取同期在该院体检的健康者 90 例作为对照组。结肠癌患者根据淋巴结转移状态分为转移组($n=25$)和未转移组($n=72$)。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 TSGF、HE4 水平。运用 Spearman 相关性分析 TSGF、HE4 水平与结肠癌患者淋巴结转移的相关性。通过 Logistic 回归分析结肠癌患者淋巴结转移的影响因素, 以及绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 TSGF、HE4 水平对结肠癌患者淋巴结转移的预测价值。结果 未转移组和转移组肿瘤最大径比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组血清 TSGF、HE4 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较, 未转移组、转移组血清 TSGF、HE4 水平均显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。转移组血清 TSGF、HE4 水平显著高于未转移组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示, 结肠癌患者血清 TSGF、HE4 水平与淋巴结转移发生均呈正相关($r=0.604, 0.524, P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 血清 TSGF、HE4 水平升高及肿瘤最大径 ≥ 5 cm 均是影响结肠癌患者淋巴结转移的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 TSGF、HE4 水平二者联合预测患者淋巴结转移的曲线下面积为 0.934(95%CI: 0.865~0.974), 优于二者单独预测($Z_{\text{二者联合-TSGF}}=2.835, Z_{\text{二者联合-HE4}}=2.116, P<0.05$)。结论 结肠癌患者血清 TSGF、HE4 水平与患者淋巴结转移发生有关。

关键词:肿瘤特异性生长因子; 人附睾蛋白 4; 结肠癌; 淋巴结转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.13.022

文章编号:1673-4130(2025)13-1657-04

中图法分类号:R473.73

文献标志码:A

结肠癌作为一种消化系统恶性肿瘤, 其发病率和病死率均较高^[1]。结肠癌是一种由细胞内分子变化累积引起的复杂疾病, 其基因及表观遗传变异在不同患者中表现多样^[2]。淋巴结转移是结肠癌进展和预后的重要影响因素, 其存在与否直接关系到患者的治疗方案和生存预后^[3]。因此, 寻找有效的生物标志物来预测和评估结肠癌患者的淋巴结转移情况, 对提高患者的生存率具有重要意义。近年来, 有研究开始关注血清生物标志物在结肠癌诊断和预后评估中的作用^[4]。肿瘤特异性生长因子(TSGF)是一组由特定的碳水化合物和代谢物组成的物质, 包括脂蛋白、氨基酸及能够促进恶性细胞生长和成熟的酶^[5]。在肿瘤生长的初期阶段, 癌细胞释放 TSGF 以刺激肿瘤血管的形成, 从而提高癌组织的血液供应量^[6]。有研究表明 TSGF 有望成为预测结肠癌患者术后治疗效果的一种潜在生物指标^[7]。人附睾蛋白 4(HE4)是一种在附睾和输精管上皮细胞中主要表达的分泌蛋白, 目前

广泛应用于子宫内膜癌、卵巢癌和肺癌的诊断及预后评估^[8]。研究显示, 结直肠癌患者术后血清 HE4 水平显著降低, 且与疾病进展紧密相关^[9]。然而, 对血清 TSGF、HE4 水平变化与癌症患者淋巴结转移间的关系研究较少。因此, 本研究旨在分析结肠癌患者血清 TSGF 和 HE4 水平与淋巴结转移之间的关系, 并分析其作为预测指标的效能, 为结肠癌的预后评估提供新的思路和方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月于本院接受治疗的结肠癌患者 97 例作为观察组, 其中男 56 例, 女 41 例, 平均(59.72 ± 8.39)岁, 平均体重指数(BMI)为(23.14 ± 2.63) kg/m^2 。纳入标准: (1)严格遵循结肠癌相关诊断标准^[10], 且经术后病理学检查确诊; (2)首次确诊, 且入院前未接受相关治疗或干预措施; (3)依从性较好, 患者愿意接受相关检查和治疗; (4)临床资料齐全。排除标准: (1)合并腹部粘连、

急性肠梗阻等严重并发症；(2)既往有其他恶性肿瘤史；(3)合并糖尿病及心、肝、肾等严重器官功能障碍性疾病；(4)合并严重精神、神经疾病、癫痫、痴呆等；(5)合并免疫功能障碍、全身严重感染性疾病。另选取同期在本院体检的健康者 90 例作为对照组，其中男 48 例，女 42 例，平均(58.47±8.14)岁，平均 BMI 为(22.85±2.43)kg/m²。两组性别、年龄和 BMI 比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究已通过本院医学伦理委员会批准。所有受试者均签署知情同意书，同意参与研究并接受治疗。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集结肠癌患者性别、年龄、BMI，以及记录患者的临床病理特点，包括 TNM 分期、肿瘤分化程度、肿瘤最大径及肿瘤位置资料。

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 TS-GF、HE4 水平 采集患者入院次日的清晨空腹静脉血样本 3 mL，用于 TSGF 和 HE4 检测。静脉血样本采集后在室温下静置 1~2 h 后，离心分离血清，并在-80℃的冰箱中保存以备后续测定。通过 ELISA 法对 TSGF、HE4 水平进行定量分析。按照试剂盒说明对标准品进行系列稀释以建立标准曲线。将待测样本和稀释标准品分别加至已包被 TSGF、HE4 抗体的微孔板孔中。室温下孵育后，对微孔板进行清洗。再添加酶联抗体并再次孵育，以形成夹心复合物。孵育结束后清洗微孔板，再加入底物溶液，使酶联抗体催化产生颜色变化。通过酶标仪测定吸光度(A)450 值，并根据标准曲线计算 TSGF、HE4 水平。分别使用上海江莱生物科技有限公司提供的人 TSGF ELISA 试剂盒(货号:JL13438)及上海笃玛生物科技有限公司提供的人 HE4 ELISA 试剂盒(货号:DUM-ABIO)进行检测。

1.2.3 评估淋巴结转移情况 所有结肠癌患者均进行入院后 CT 扫描及术后病理诊断，以记录淋巴结转移状况。淋巴结转移的评估依据既定标准^[11]，其中确诊为淋巴结转移的结肠癌患者被纳入转移组($n=25$)，未发生转移的患者则被纳入未转移组($n=72$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，行 t 检验和 F 检验进行比较；计数资料以例数和百分率表示，行 χ^2 检验进行比较。运用 Spearman 相关性分析 TSGF 和 HE4 水平与结肠癌患者淋巴结转移的相关性；通过 Logistic 回归分析结肠癌患者淋巴结转移的影响因素；绘制受试者工作特征(ROC)曲线预测血清 TSGF、HE4 水平对患者淋巴结转移的效能。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 未转移组和转移组临床资料比较 未转移组和转移组性别、年龄、BMI、TNM 分期、肿瘤分化程度及肿瘤位置比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；未转移

组和转移组肿瘤最大径比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 未转移组和转移组临床资料比较 [n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	未转移组 ($n=72$)	转移组 ($n=25$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	41/31	15/10	0.071	0.790
年龄(岁)	59.44±6.36	60.52±7.13	0.709	0.480
BMI(kg/m ²)	22.94±2.41	23.71±2.65	1.341	0.183
TNM 分期			2.082	0.555
Ⅰ期	21(29.17)	5(20.00)		
Ⅱ期	23(31.94)	6(24.00)		
Ⅲ期	16(22.22)	10(40.00)		
Ⅳ期	12(16.67)	4(16.67)		
分化程度			0.539	0.463
低分化	29(40.28)	8(32.00)		
中高分化	43(59.72)	17(68.00)		
肿瘤最大径(cm)			4.119	0.042
<5	40(55.56)	8(32.00)		
≥5	32(44.44)	17(68.00)		
肿瘤位置			2.508	0.113
左半结肠	42(58.33)	10(40.00)		
右半结肠	30(41.67)	15(60.00)		

2.2 各组血清 TSGF、HE4 水平比较 3 组血清 TSGF、HE4 水平比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较，未转移组、转移组血清 TSGF、HE4 水平均显著升高，差异有统计学意义($P<0.05$)。转移组血清 TSGF、HE4 水平显著高于未转移组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 TSGF、HE4 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	TSGF(U/mL)	HE4(ng/mL)
对照组	90	48.63±6.75	19.24±2.26
未转移组	72	65.46±8.29 ^a	27.63±3.46 ^a
转移组	25	76.32±10.14 ^{ab}	32.47±4.28 ^{ab}
F		162.793	251.639
P		<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a $P<0.05$ ；与未转移组比较，^b $P<0.05$ 。

2.3 结肠癌患者血清 TSGF、HE4 水平与淋巴结转移发生的相关性 Spearman 相关性分析显示，结肠癌患者血清 TSGF、HE4 水平与淋巴结转移发生均呈正相关($r=0.604, 0.524, P<0.05$)。

2.4 Logistic 回归分析结肠癌患者淋巴结转移的影响因素 以结肠癌患者淋巴结转移情况(未转移=0，转移=1)为因变量，以血清 TSGF、HE4 水平(实测值)及肿瘤最大径(<5 cm=0，≥5 cm=1)为自变量，

进行 Logistic 回归分析以确定影响淋巴结转移的因素。结果显示,血清 TSGF、HE4 水平升高及肿瘤最大径 ≥ 5 cm 均是影响结肠癌患者淋巴结转移的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 Logistic 回归分析结肠癌患者淋巴结转移的影响因素						
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TSGF	0.602	0.241	6.231	0.013	1.825	1.138~2.927
HE4	0.776	0.219	12.559	<0.001	2.173	1.415~3.338
肿瘤最大径	0.309	0.133	5.396	0.020	1.362	1.049~1.768

2.5 血清 TSGF、HE4 水平对结肠癌患者淋巴结转

表 4 血清 TSGF、HE4 水平对结肠癌患者淋巴结转移的预测价值						
项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	截断值
TSGF	0.837	0.748~0.904	76.00	80.56	0.566	72.57 U/mL
HE4	0.853	0.767~0.917	84.00	79.17	0.632	29.28 ng/mL
二者联合	0.934	0.865~0.974	80.00	93.06	0.731	—

注:—表示无数据。

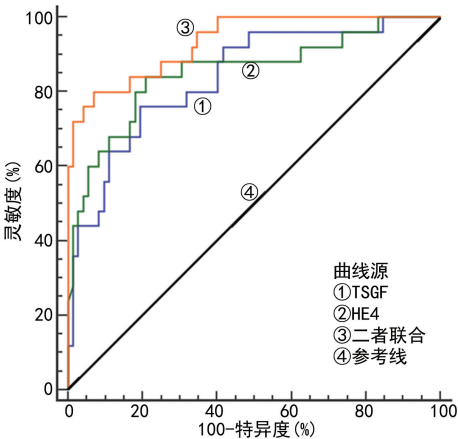


图 1 血清 TSGF、HE4 水平预测结肠癌患者淋巴结转移的 ROC 曲线

3 讨 论

结肠癌尤其在年轻群体中,其发病率和病死率持续攀升^[12]。结肠癌在早期阶段常因缺乏显著的临床表现而被忽视,而当病情进展到中晚期,患者会遭受剧烈腹痛、持续腹胀腹泻及便血等一系列严峻症状的困扰^[13]。据研究报道指出,超过半数的结肠癌患者在初次确诊时已伴有淋巴结转移,且随着疾病的不断恶化,淋巴结转移的比例呈现出逐渐增高的趋势^[14]。因此,针对结肠癌淋巴结转移的预后评估显得至关重要,以为患者带来更好的生存预后和生活质量。

TSGF 作为一种肿瘤相关抗原标志物,具有促进肿瘤细胞的血管增殖的功能,从而有助于肿瘤血管的形成^[15]。有研究表明,TSGF 在多种癌症的早期筛查中发挥重要作用,包括甲状腺癌、骨肉瘤、胃癌等^[16]。当 TSGF 与其他生物标志物联合应用时,展现出更显

著的临床应用价值^[17]。王晓岐等^[18]研究发现,结肠癌患者在接受腹腔镜根治术后,其血清 TSGF 水平显著下调,可为监测结肠癌的治疗效果提供新的视角。此外,HE4 作为一种新兴的肿瘤标志物,在癌症的转移和复发预后判断中展现其潜在的应用价值^[19]。有研究报道,在消化系统肿瘤中 HE4 水平呈现异常增加的趋势^[20]。王华等^[21]指出,血清 HE4 水平与结肠癌的发展紧密相关,其水平上升可能预示结肠癌细胞增殖和转移风险的加剧。本研究结果显示,与对照组比较,未转移组、转移组血清 TSGF、HE4 水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 TSGF、HE4 可能参与结肠癌的发病过程。此外,本研究结果还发现,转移组血清 TSGF、HE4 水平显著高于未转移组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 TSGF 可能通过促进肿瘤血管新生,从而为癌细胞的侵袭和转移创造适宜环境;而 HE4 水平上调可能与肿瘤细胞的生物学行为改变有关,如增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力。本研究 Spearman 相关性分析显示,结肠癌患者血清 TSGF、HE4 水平与淋巴结转移发生均呈正相关($r=0.604, 0.524, P<0.05$)。表明 TSGF 和 HE4 可能参与结肠癌淋巴结转移的过程,其水平的变化可以反映结肠癌的恶性程度和淋巴结转移的风险。因此,TSGF、HE4 有望成为评估结肠癌病情进展及预后的重要生物标志物。

本研究 Logistic 回归分析显示,血清 TSGF、HE4 水平升高及肿瘤最大径 ≥ 5 cm 均是影响结肠癌患者淋巴结转移的危险因素($P<0.05$)。与之前的研究报道类似^[22],强调在结肠癌的临床诊断和治疗中,应综合考虑多种因素以制订更为有效的治疗方案。本研

究 ROC 曲线分析结果显示,血清 TSGF、HE4 水平二者联合预测患者淋巴结转移的 AUC 为 0.934(95% CI: 0.865 ~ 0.974), 优于二者单独预测 ($Z_{\text{二者联合-TSGF}}=2.835, Z_{\text{二者联合-HE4}}=2.116, P<0.05$)。提示 TSGF 和 HE4 均可以作为预测结肠癌患者淋巴结转移的有效生物标志物,二者联合可进一步提高预测结肠癌患者淋巴结转移的准确性和可靠性。

综上所述,结肠癌患者血清 TSGF、HE4 水平与患者淋巴结转移发生有关。未来需继续深入研究 TSGF、HE4 在结肠癌发生、发展中的作用机制,并综合考虑多种生物标志物和影响因素,以更全面地评估 TSGF、HE4 在结肠癌诊断和治疗中的应用价值。

参考文献

[1] 魏丽, 刘博, 赵楠. CEA、AFP、CA125、CA199 联合检测对结肠癌的早期诊断价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8): 1335-1338.

[2] DEY A, MITRA A, PATHAK S, et al. Recent advancements, limitations, and future perspectives of the use of personalized medicine in treatment of colon cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2023, 22: 15330338231178403.

[3] BOURDAKOU M M, SPYROU G M, KOLIOS G. Colon cancer progression is reflected to monotonic differentiation in gene expression and pathway deregulation facilitating stage-specific drug repurposing[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2021, 18(6): 757-769.

[4] HE Z, LIN J, CHEN C, et al. Identification of BGN and THBS2 as metastasis-specific biomarkers and poor survival key regulators in human colon cancer by integrated analysis[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(11): e973.

[5] NAIR B, KURIAKOSE A, BABY B, et al. Tumor-specific growth factor (TSGF): a futuristic tumor biomarker in early diagnosis of cancer[J]. Adv Pharm Bull, 2023, 13(3): 483-488.

[6] ZHANG Q, DONG G, WANG F, et al. Correlation between the changes of serum COX 2, APE1, VEGF, TGF- β and TSGF levels and prognosis in patients with osteosarcoma before and after treatment[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(2): 335-342.

[7] 刘秋月, 黄德峰, 李利安. 不同时长的 FOLFOX 辅助化疗方案治疗高危 II ~ III 期结肠癌患者的疗效及预后分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(16): 1697-1700.

[8] MAIS V, FAIS M L, PEIRETTI M, et al. HE4 tissue expression as a putative prognostic marker in low-risk/low-grade endometrioid endometrial cancer: a review[J]. Curr Oncol, 2022, 29(11): 8540-8555.

[9] JIANG Y L, FU X Y, YIN Z H. Retrospective efficacy analysis of olaparib combined with bevacizumab in the treatment of advanced colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Surg, 2023, 15(5): 906-916.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)

[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625.

[11] 曹万龙, 李由, 韩华, 等. M0 期结肠癌患者术前淋巴细胞单核细胞比、中性粒细胞淋巴细胞比、血小板淋巴细胞比与术后淋巴结转移的关系[J]. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36(4): 304-310.

[12] KASI P M, SHAHJEHAN F, COCHUYT J J, et al. Rising proportion of young individuals with rectal and colon cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2019, 18(1): 87-95.

[13] MA H, QIU Q, TAN D, et al. The cancer-associated fibroblasts-related gene COMP is a novel predictor for prognosis and immunotherapy efficacy and is correlated with M2 macrophage infiltration in colon cancer[J]. Biomolecules, 2022, 13(1): 62.

[14] 闫龙超, 杨琳, 杨明, 等. 血清和组织 PLAC1 在结肠癌诊断和判断淋巴结转移风险中的临床价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(1): 102-108.

[15] DING N, FAN X, GUO H, et al. Predictive value of serum alkaline phosphatase, tumor-specific growth factor, and macrophage migration inhibitory factor for the efficacy of immunotargeted therapy in osteosarcoma patients[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(7): 3545-3554.

[16] XU X, WANG W, SUN T, et al. The predicting role of serum TSGF and sIL-2R for the lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 3730679.

[17] SUN T, MA J, ZHU S, et al. Diagnostic value of combined detection of AKP, TSGF, and LDH for pediatric osteosarcoma: a case-control study[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(8): 3667-3677.

[18] 王晓岐, 万莹. 头侧-中央混合入路方式行腹腔镜下右半结肠癌根治术对患者血清 P1k-1、TSGF 水平及预后的影响[J]. 医学临床研究, 2023, 40(3): 396-399.

[19] O'TOOLE S A, HUANG Y, NORRIS L, et al. HE4 and CA125 as preoperative risk stratifiers for lymph node metastasis in endometrioid carcinoma of the endometrium: a retrospective study in a cohort with histological proof of lymph node status[J]. Gynecol Oncol, 2021, 160(2): 514-519.

[20] KLEIF J, JØRGENSEN L N, HENDEL J W, et al. Early detection of colorectal neoplasia; application of a blood-based serological protein test on subjects undergoing population-based screening[J]. Br J Cancer, 2022, 126(10): 1387-1393.

[21] 王华, 郭建萍, 胡晓娇. 血清 HE4、DKK-1 水平变化与结肠癌患者临床分期的关联性探究[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(4): 674-676.

[22] NING F L, GU W J, DAI L Z, et al. Identification and initial validation of maximal tumor area as a novel prognostic factor for overall and disease-free survival in patients with resectable colon cancer: a retrospective study[J]. Int J Surg, 2023, 109(11): 3407-3416.