

# 血清分子标志物与结直肠癌肝转移的相关性研究

杨楠, 赵秀峰\*

牡丹江医学院第一临床医学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2023年9月23日; 录用日期: 2023年10月16日; 发布日期: 2023年10月23日

## 摘要

结直肠癌被认为是最具危险的消化道癌症, 其中的发病率和比例正以惊人的速度增长, 对国民身体健康构成了极大威胁。研究表明, 结直肠癌的预后取决于其所属的癌症类型, 而晚期结直肠癌的五年生存率甚至不足15%。结直肠癌的肝部转移(Colorectal cancer liver metastasis, CRCLM)被认为是最严重的危险, 其中20%~25%的病例出现了同步发展的肝部转移。本文总结了几点对血清标志物中的分子与结直肠癌肝转移之间的作用机制及相关研究。CD10、CD133、C反应蛋白等皆与结直肠癌肝转移密切相关, 还有很多分子需要我们日后的研究。

## 关键词

结直肠癌肝转移, CD10, CD133, C反应蛋白, 白蛋白, 血浆纤维蛋白原, 血清IV型胶原

# Study on Correlation between Serum Molecular Markers and Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Nan Yang, Xiufeng Zhao\*

The First Clinical Medical College of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Oct. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Colorectal cancer is considered to be the most dangerous cancer of the digestive tract, the incidence and proportion of which are increasing at an alarming rate, for the health of the nation, it

\*通讯作者。

poses a great threat. Studies have shown that the prognosis of colorectal cancer depends on the type of cancer it belongs to, and the five-year survival rate for advanced colorectal cancer is even less than 15%. Colorectal cancer liver metastasis (CRCLM) is considered to be the most serious risk. In 20% to 25% of cases, synchronously developing liver metastases occur. This paper summarizes the mechanism of action and related study between molecules in serum markers and liver metastasis of colorectal cancer. CD10, CD133, C-reactive protein, etc. are closely related to liver metastasis of colorectal cancer, and there are many molecules that need to be studied in the future.

## Keywords

Liver Metastasis of Colorectal Cancer, CD10, CD133, C-Reactive Protein, Albumin, Plasma Fibrinogen, Serum Type IV Collagen

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

CRC, 即“大肠癌”, 是一种以结直肠为主要致癌原因的癌症。它已经成为世界第三位最常见癌症, 第二位恶性肿瘤死亡原因, 并且正在以更为严重的形态出现。由于近年来我们对于健康的重视程度日益提高, CRC 的群体总量呈现出明显的下降趋势, 特别是那些摄入过多的高油、低纤维的饮食。根据 WHO 癌症研究中心的 GLOBOCAN 预测, 到 2021 年, 结直肠癌的群体总量将达到 180 万, 结直肠癌的群体大部分集中于 40 岁及更高阶段的中年人, 且结直肠癌的男女群体的比例也相当相似, 但是直肠癌的群体中, 男性更加常见。近年来, 由于全球化的推进, 结直肠癌的患者数量呈现出逐年增加的趋势, 其中 CRC 的病人大多数可以通过手术的治疗来获得有效的治疗结果, 这与欧美国家的大肠癌相比有很大的不同。根据肝转移的证据, 及时进行辅助化疗可能会改善患者预后。

肝脏作为人类生命的基石, 负责完整地将蛋白质从食物中提取出来, 经过精心的处理, 将其分解为多种氨基酸, 再经过脱氨、转氨等步骤, 将这些蛋白质输送到血液中, 以满足机体的营养需要。肝脏不仅能够生产白蛋白、球蛋白, 而且能够生产多种多样的蛋白质, 如纤维蛋白原、凝血酶原。

## 2. 结直肠癌肝转移概述

结直肠癌的转移对病人来说非常严峻, 约有 15%~25% 的病人会产生肝转化, 这些病人往往需接受原发灶的根治手术才能完全清楚地看到转移灶。然而, 由于技术限制, 大多数病人都难以完成这种手术。结直肠癌的转移对病人的生活有着极大的影响, 其中, 没有接受有效的治疗的转移灶的中位生存期只有 6.9 个月, 而那些不能被有效控制的转移灶, 中位生存期也只有 5 年, 但如果能够彻底清楚地诊断, 中位生存期将会提高至 35 个月, 5 年生活率也能提升至 30%~57% [1], 这也成了结直肠癌患者的重大致死因素。结直肠癌是一种典型的恶性肿瘤, 据统计, 20%~25% 的病例会产生肝脏转移。特别是那些接受了早期根治治疗并获得良好预后的病例, 大概会发现 30% 的病例会产生异常的肝脏转移。CRCLM 的诊断与治疗应该结合个人的病史、医生的技能以及其他相关的因素, 以便给予有效的干预措施, 尽可能地减少对病人的痛苦, 但依旧将手术作为首选的治疗措施。虽然结直肠癌的手术可以清楚地清除病变部位, 但其肝脏转移的风险依旧很大。因此, 对于结直肠癌肝转移病人的诊断与治疗, 以及对其未来的预测, 至关重要, 以期能够改善病人的总体生活质量[2]。CRCLM 病毒感染是一种极其复杂的疾病。在医学上,

我们可以观察到, 消化系统的内部动态平衡受到了门静脉的控制。这意味着, 在这种情况下, 肝脏可能成为肿瘤的潜在转运站。一旦癌细胞脱落并进入血液循环, 它们很容易在肝脏形成转移病灶。

肿瘤转移可能受到多种因素的影响, 包括细胞粘附、生长和扩散、侵袭和恶化。这些因素可能会对患者造成不同程度的损害。

### 3. 结直肠癌肝转移相关分子标志物

#### 3.1. CD10

CD10 (脑啡肽酶, 或新生菌素) 是一种中性的内肽酶[3], 它与 CRC [4] 中的肝转移相关。通过检测 CRC 中 CD10 的表达情况, 免疫组化是 CRC 患者肝转移的良好标志物。CD10 阳性 CRC 在 60%~70% 的[5] 病例中与肝转移相关。CD10 的水平还与肿瘤浸润深度、淋巴结状态和 TNM [6] 期相关。CD10 阳性不仅是肝转移的标志, 也是肝转移的病理因素。CD10 可以降解由 CRC 细胞分泌的脑啡肽完成。已知它可以抑制 CRC 的生长, 并促进 T 淋巴细胞的凋亡[7]。所以 CD10 阳性的 CRC 细胞避免了前抑制信号传导, 从而增强了它们的抑制能力转移。CD10 阳性的 CRC 细胞显示出增强的能力建立肝转移。CD10 的表达式与肝转移密切相关。在以往研究中, 探讨了研究的可能性血清 CD10 作为 CRC 中肝转移的标志物。检测了同基因 ct26crc 细胞皮下肿瘤的 Balb/c 小鼠的血清 CD10。84 例 CRC 患者和血液透析患者的血清 CD10 仔细检查用 elisa 法测定 CD10 的浓度。结果在小鼠皮下肿瘤模型中, 证实血清 CD10 与肿瘤的重量相关, 对于癌症分期较晚期的患者血清 CD10 水平较高。有肝转移的患者显示在所有患者中, 血清 CD10 水平最高。重要的是, 高血清 CD10 的患者水平有异时性肝转移, 健康志愿者的 CD10 水平较低。并且血液透析患者的血清 CD10 水平高于那些有第二阶段和第三阶段 CRC 的人。血清 CD10 为 >1000 pg/ml 为 70% CRC 对肝转移的敏感性和特异性为 93%。这个截止点包括了所有的病例异时性肝转移。所以血清 CD10 水平作为一个有用的标志对于 CRC 同步和异时性肝移[8]。

#### 3.2. CD133

CD133 作为多种肿瘤干细胞之一的标志物, 在结直肠癌细胞中展现出明显的上调表达[9]。最近的研究显示, 与 CD133-肿瘤细胞相比, CD133+肿瘤细胞的肿瘤增殖潜力显著增加, 这就意味着 CD133 的过度表达会导致癌症的扩散, 从而降低患者的预后。然而, 最新的研究指出, CD133-肿瘤细胞同样有能力形成肿瘤, 并且在特定环境下比 CD133+肿瘤细胞的肿瘤形成能力更强[10]。Sub-IHsu 和其他科学家在对人类患有结肠癌的细胞进行体内和体外实验后, 发现 CD133 的活性可能受到外界条件的影响。这一发现为我们解释 CD133+细胞和 CD133-细胞之间的相互作用奠定了基础。虽然 CD133 作为一种抗癌药物的准确度仍然需要更多的深入探索, 然而, 多项研究都显示出, 它的过度使用会导致癌症患者的恶化。例如, Silinsky 的研究中, 他们发现 CD133 的过度使用会导致癌症的淋巴结扩散, 从而降低癌症病人的晚期治疗效果。CD133 的水平可能会显著地改变结直肠癌病人的治疗反应, 但是, 各项实验的结论仍有所出入[11]。

#### 3.3. C 反应蛋白

根据傅志诚的研究, 血清 CRP、白蛋白和 GPS 水平可以间接反映机体的免疫功能[12], 而 CRP 是衡量机体炎症反应的重要指标。当 CRP 水平升高时, 机体的免疫应答受体数量会急剧减少, 进而导致免疫功能的下降, 从而有助于肿瘤的生长和蔓延[13]。此外, CRP 的增加会刺激白细胞介素-6 等肿瘤细胞生长因子的产生, 从而影响患者的长期预后。研究结果显示, 绝大多数病患(79.4%)的 CRP 水平显著提高 (CRP > 10 mg/L)。Kaplan-Meier 研究结果指出, 当患者的 CRP 水平超过 10 mg/L, 他们的预后将会出现

明显的变化, 而且 3 年内没有出现任何病变的情况比较少, 且两种情况的相关性具有统计学意义( $P < 0.05$ )。因此, 我们认为, CRP 的增加很可能是肿瘤的侵袭所带来的炎症反应, 以及淋巴细胞或中性粒细胞对癌细胞的侵袭所造成的免疫反应。本研究回顾了 1999 年至 2009 年间 492 名接受肝转移潜在治愈性切除术的结直肠癌肝转移患者, 并评估了 CRP 对其预后的作用。此外, 还比较了与常规肿瘤和患者相关的临床病理特征以及其他全身炎症反应指标(SIR), 对结直肠癌肝转移根治性切除术后的临床病理结果和 SIR 标志物 c 反应蛋白、低白蛋白血症及其联合格拉斯哥预后评分进行了分析。研究发现, CRP 单独作为预测结直肠癌肝转移的强大因素与肝转移呈正相关[14]。

### 3.4. 白蛋白

白蛋白是一种重要的生理信号, 它可以帮助我们了解身体内的蛋白质的含量[15]。这种不良的白蛋白水平还会损害我们的抗癌能力。白蛋白在人类的生命过程中扮演着至关重要的角色, 它不仅可以帮助衡量整个机体的健康, 还可以促进机体的抗病毒、抗炎、抗癌等机制。尤其对于那些有恶性肿瘤的老年人来说, 白蛋白的水平会显著减少, 从而使他们的免疫学能力大幅度下降, 更易遭受病毒的侵害[16]。根据最新的研究结果显示, 血浆白蛋白的含量是影响恶性肿瘤病人预后的关键, 这也是一种能够帮助医生准确预测病人危害的有效方法。根据最新的调查结果, 72.8%的病人血浆白蛋白含量低于 35 mg/L。经过研究, 我们发现, 在血清白蛋白含量较高的情况下, 肿瘤患者的 3 年内的总生存率会比较高, 且没有出现任何不良症状的情况下, 这种变化更为显著( $P < 0.05$ )。原来, 血清白蛋白的含量较高会引起血清白蛋白的合成量下降, 从而促使血清白蛋白的分泌量也随之升高。研究表明, 血清白蛋白水平对于大肠癌伴有肝脏转移的病人的预后具有显著影响[17]。GPS 预后评估能够全面地衡量病人的免疫系统反应、营养情况[18], 其结果是基于血清白蛋白水平和 CRP 水平的, 这种方法的优势是它的易用性。经过 Kaplan-Meier 研究, 我们发现, 在病人的 GPS 分数下, 他们在过去 3 年中的平均预后和没有病变的预后都会显著下降, 这种差别更具统计价值( $P < 0.05$ )。经过系统的 COX 回归分析, 我们得出结论: GPS 评分对结直肠癌伴肝转移病人的预后具有显著影响。尽管目前还没有完全搞清楚 GPS 评分对预后的具体影响, 但已有的研究表明, gps 评分会影响大肠癌患者的血液状况, 如血清蛋白、癌胚抗原、FIB、外周血中性粒细胞和 NLR 水平[19]。

### 3.5. 血浆纤维蛋白原

本次研究旨在深入探索白蛋白与纤维蛋白原比值(AFR)如何反映结直肠癌和肝转化的双重危险, 并且评估它们可能导致的预后不确定性。为此, 本次实验共计纳入 92 例结直肠癌和肝转化病人的数据, 并通过回归结果分析方法来获得结果。经过系统研究, 我们发现, 结直肠癌肝转化的预后受多种因素的直接影响。其中, AFR 水平越高的患者预后越好(OS) [20]。我们发现, 无论是高 FR 还是低 FR, 这些因子均会直接影响肝转化的预后。经过 Cox 回归分析, 研究发现, 同样性结直肠癌肝转移的患者的预后与转移灶的大小、术前 AFR 的值及治疗的选择有着密切的关系(均  $P < 0.05$ )。因此, 本研究认定, 转移灶的大小及其相应的治疗选择是决定同样性结直肠癌肝转移患者的预后的重要因素, 其中 AFR 值的变化是一个重要的参考。

### 3.6. 血清 IV 型胶原

有研究表明, 结直肠癌肝转移常常与结缔组织的增生相关。结直肠癌的发生机理主要依赖于结缔组织, 其中既可以存在 I 型胶原, 也可以存在 IV 型胶原, 而且结缔组织还可以成为癌细胞的宿主, 从而起到着重要的影响, 因此, 结直肠癌的发生机理可以成为一种独立的指示[21], 来评估其预后。胶原质 IV 型可以提供一种重要的参考, 以评估其对肿瘤血管形态的影响, 从而有助于检查其对抗癌药物的耐药性[22]。此外, 这种蛋白质还可以通过与其他组织结缔组织的相互作用, 促进其对肿瘤的抵御[23]。IV 型胶

原不仅是基底膜的重要组成部分[24],而且它们对于促进上皮细胞的粘结、运动以及增殖也有重要的调节功效。最新的研究表明,IV型胶原可以被有效地降低肿瘤的侵入性及传播性。

#### 4. 小结

结直肠癌是消化道恶性肿瘤最常见的癌症,本文对CD10、CD133、C反应蛋白、白蛋白、血清纤维蛋白原等因子与结直肠癌肝转移的相关性做一综述,当然还有更多的血清因子(分子标志物)与结直肠癌肝转移相关,有待我们去研究发现。今后将会有更多揭示结直肠癌肝转移机制的研究,结直肠癌的发病率及死亡率有望会大大降低,人类终将会攻克癌症。

#### 参考文献

- [1] Wakao, F., Nishimoto, H., Katanoda, K., Tsukuma, H. and Mikami, H. (2013) Cancer Statistics in Japan, 2013. National Cancer Center.
- [2] Fujimoto, Y., Nakanishi, Y., Sekine, S., Yoshimura, K., Akasu, T., *et al.* (2005) CD10 Expression in Colorectal Carcinoma Correlates with Liver Metastasis. *Diseases of the Colon & Rectum*, **48**, 1883-1889. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0141-6>
- [3] Fong, Y., Kemeny, N., Paty, P., Blumgart, L.H. and Cohen, A.M. (1996) Treatment of Colorectal Cancer: Hepatic Metastasis. *Seminars in Surgical Oncology*, **12**, 219-252. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2388\(199607/08\)12:4<219::AID-SSU3>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2388(199607/08)12:4<219::AID-SSU3>3.0.CO;2-8)
- [4] Shipp, M.A., Vijayaraghavan, J., Schmidt, E.V., Masteller, E.L., D'Adamio, L., *et al.* (1989) Common Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen (CALLA) Is Active Neutral Endopeptidase 24.11 ("Enkephalinase"): Direct Evidence by cDNA Transfection Analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 297-301. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.1.297>
- [5] Yao, T., Takata, M., Tustsumi, S., Nishiyama, K., Taguchi, K., *et al.* (2002) Phenotypic Expression of Gastrointestinal Differentiation Markers in Colorectal Adenocarcinomas with Liver Metastasis. *Pathology*, **34**, 556-560. <https://doi.org/10.1080/0031302021000035965-4>
- [6] Sasaki, T. (2014) Serum CD10 Is Associated with Liver Metastasis in Colorectal Cancer. *Journal of Surgical Research*, **192**, 390-394. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.05.071>
- [7] 黄丽娜. CD276、CD133 联合 CEA、CA199 在结直肠癌及其癌前疾病中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [8] 王天赐. 结直肠癌肝转移患者多因素预后分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [9] 傅志成. 血清 CRP、白蛋白及 GPS 评分与大肠癌伴肝转移预后关系[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2020, 19(3): 100-102.
- [10] Maeda, K., Shibutani, M., Otani, H., *et al.* (2015) Inflammation-Based Factors and Prognosis in Patients with Colorectal Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **7**, 111-117. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i8.111>
- [11] Køstner, A.H., Kersten, C., Löwenmark, T., Ydsten, K.A., Peltonen, R., Isoniemi, H., *et al.* (2016) The Prognostic Role of Systemic Inflammation in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases: C-Reactive Protein (CRP) Is a Strong Negative Prognostic Biomarker. *Journal of Surgical Oncology*, **114**, 895-899. <https://doi.org/10.1002/jso.24415>
- [12] 王兆映, 李传涛, 庞青, 等. 炎症标志物对实体瘤预后价值的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(1): 84-87.
- [13] 张瑜, 李亚, 吴海霞, 等. 血清 CRP、白蛋白及 GCS 预后评分联合检测对结肠癌化疗疗效的预测意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5176-5178.
- [14] Gupta, D. and Lis, C.G. (2010) Pretreatment Serum Albumin as a Predictor of Cancer Survival: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Nutrition Journal*, **9**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-69>
- [15] Virizuela, J.A., *et al.* (2018) Nutritional Support and Parenteral Nutrition in Cancer Patients: An Expert Consensus Report. *Clinical and Translational Oncology*, **20**, 619-629. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1757-4>
- [16] 龚兰, 吴瑜霞, 陈振宇, 等. GPS 评分与结直肠癌预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(14): 1987-1989.
- [17] 邱兴帅. 血清 FIB、白蛋白、尿素氮联合 CEA 对结直肠癌的预测价值[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2023.

- 
- [18] 李佳, 高佳, 崔婵娟, 等. 血清 IV 型胶原水平在结直肠癌肝转移中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10): 1689-1692.
- [19] 程晋坤, 沈杰, 邓科, 等. 术前 AFR 水平与同时性结直肠癌肝转移患者临床病理特征关系及预后分析[J]. 现代实用医学, 2021, 33(12): 1581-1584.
- [20] 李道亮. 术前 CRP、血脂、肿瘤标志物与结直肠癌病理分期及预后的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 海口: 海南医学院, 2022.
- [21] 于建文. 纤维蛋白原和 D-二聚体术前检测在结直肠癌诊疗中的应用价值[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [22] Sis, B., Sarioglu, S., Sokmen, S., *et al.* (2005) Desmoplasia Measured by Computer Assisted Image Analysis: An Independent Prognostic Marker in Colorectal Carcinoma. *Journal of Clinical Pathology*, **58**, 32-38.  
<https://doi.org/10.1136/jcp.2004.018705>
- [23] Baluk, P., Morikawa, S., Haskell, A., *et al.* (2003) Abnormalities of Basement Membrane on Blood Vessels and Endothelial Sprouts in Tumors. *The American Journal of Pathology*, **163**, 1801-1805.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63540-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63540-7)
- [24] 白傲雪, 张宁苏, 董野, 等. 结直肠癌肝转移的相关因素[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(5): 120-123.