

## 四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值

王 敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨 舒, 张 雷

### ■背景资料

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见恶性肿瘤之一, 早期诊断可有效提高治疗效果和患者生存率, 改善预后。而目前应用广泛的影像学检查和肠镜因操作复杂, 价格昂贵不适宜作为筛查手段, 而肿瘤标志物检测具有简便, 快速, 无创等优点。

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 天津医科大学基础医学院天津市 300070

张雷, 天津医科大学附属肿瘤医院肺部肿瘤科 天津市 300060

王敏, 本科在读, 主要从事结直肠癌、肿瘤标志物方面的研究。

作者贡献分布: 此课题由王敏、崔博豪、孙舒雅及杨舒设计; 文献收集由崔博豪与孙舒雅完成; 综述写作由王敏、崔博豪、孙舒雅及杨舒完成; 王敏负责修改; 张雷负责审核。

通讯作者: 张雷, 副主任医师, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科。  
tmuchzl@163.com  
电话: 0472-4357307

收稿日期: 2017-01-14  
修回日期: 2017-02-16  
接受日期: 2017-03-13  
在线出版日期: 2017-04-18

Published online: 2017-04-18

### Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the common malignant tumors worldwide and the fourth most common cancer in China. In recent years the incidence of CRC is still on the rise. It is of great significance to carry out effective screening for CRC with regard to improving prognosis and reducing mortality. Among many screening methods currently available, the detection of tumor markers in feces and serum is easy to operate, inexpensive, and noninvasive, thus becoming the focus of research. In view of the great significance of tumor marker detection for CRC screening, this article discusses the value of four protein tumor markers in CRC screening, with an aim to provide a theoretical basis for their clinical use.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1; Transferrin; M2 pyruvate kinase; Colorectal cancer; Screening

Wang M, Cui BH, Sun SY, Yang S, Zhang L. Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 996-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/996.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i11.996>

### Value of four protein tumor markers in colorectal cancer screening

Min Wang, Bo-Hao Cui, Shu-Ya Sun, Shu Yang, Lei Zhang

Min Wang, Bo-Hao Cui, Shu-Ya Sun, Shu Yang, School of Basic Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Lei Zhang, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Correspondence to: Lei Zhang, Associate Chief Physician, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Huanhuxi Road, Hexi District, Tianjin 300060, China. [tmuchzl@163.com](mailto:tmuchzl@163.com)

Received: 2017-01-14  
Revised: 2017-02-16  
Accepted: 2017-03-13

### ■同行评议者

白雪, 副主任医师, 中国人民解放军北京军区总医院普通外科; 高林波, 副研究员, 四川大学华西第二医院; 黄培, 副主任医师, 江苏省无锡市第二人民医院; 鞠少卿, 教授, 南通大学附属医院检验医学中心, 南通大学附属医院外科综合实验室; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心

近年来发病率仍有不断上升的趋势. 开展有效的结CRC筛查工作能改善预后, 显著降低患者的死亡率, 具有重大意义. 在众多筛查方式中, 粪便与血清中的肿瘤标志物检测技术操作简单, 患者痛苦小, 费用低, 成为研究关注的热点. 鉴于肿瘤标志物检测对CRC筛查的重要意义, 本文对四种主要蛋白质类肿瘤标志物在CRC筛查中的研究现状作一文献综述, 以期临床提供理论依据.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 金属蛋白酶1组织抑制剂; 转铁蛋白; M2型丙酮酸激酶; 结直肠癌; 筛查

**核心提要:** 结直肠癌筛查具有重要意义, 肿瘤标志物检测具有无创等优点成为研究热点, 癌胚抗原和转铁蛋白在联合筛查中意义较大, 金属蛋白酶1组织抑制剂和M2型丙酮酸激酶兼具高灵敏度和高特异度, 与其他肿瘤标志物或粪便潜血试验联合检测时筛查效果更为显著, 有望应用于临床.

王敏, 崔博豪, 孙舒雅, 杨舒, 张雷. 四种蛋白类肿瘤标志物对结直肠癌筛查的价值. 世界华人消化杂志 2017; 25(11): 996-1001 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/996.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i11.996>

## 0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一, 2010年中国市县登记CRC发病率50/10万, 死亡率20/10万<sup>[1]</sup>, 且发病率逐年上升<sup>[2]</sup>. 定期筛查可以及早发现病变早期治疗, 对降低CRC死亡率有重要意义. 而目前应用广泛的影像学检查因操作复杂, 价格昂贵不适宜作为筛查手段, 诊断CRC的“金标准”肠镜为患者带来的痛苦亦亟待解决<sup>[3]</sup>, 而肿瘤标志物检测具有简便、快速、无创等优点成为研究热点. DNA<sup>[4]</sup>、信使RNA(messenger RNA, mRNA)、微小RNA<sup>[5]</sup>、蛋白质<sup>[6]</sup>、糖蛋白抗原724、金属蛋白酶1组织抑制剂(plasmatissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、血清肿瘤相关物质<sup>[7,8]</sup>、胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin like growth factor binding protein 2, IGFBP2)、Dickkopf-3等<sup>[9]</sup>, 但以癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA), TIMP-1为代

表, 而转铁蛋白(transferrin, TF)和M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, M2-PK)则常与粪便潜血试验联合检测. 针对DNA及mRNA检测应用于CRC筛查的综述较多, 极少文章单独对蛋白质类肿瘤标志物用于CRC筛查中的价值进行探讨. 鉴于蛋白质是功能单位, 致癌因素可能直接作用于蛋白质本身, 检测蛋白费用较低等情况, 本文即对近年关于以上蛋白质类标志物的研究现状展开综述.

## 1 血清肿瘤标志物

癌细胞不论在原发部位还是转移部位都会分泌一些特异的肿瘤蛋白质或糖蛋白进入外周血<sup>[10]</sup>, 并且血清肿瘤标志物的浓度与患者的预后结果有强烈的相关性<sup>[11]</sup>. 此类方法兼有易获取、非侵袭性等优点.

1.1 CEA CEA又称癌胚抗原, 是一种高度糖基化的细胞表面糖蛋白, 出生后在人体中的浓度极低, 但在CRC的分化过程中起重要的标志作用, 临床上主要用于CRC患者预后的判断以及复发和转移的监测. 大量研究<sup>[12-15]</sup>表明, CEA的表达水平和CRC有明显相关性, 因而很多研究<sup>[16]</sup>关注CEA在CRC的早期诊断中的作用. Liu等<sup>[17]</sup>的研究结果显示CEA在87%的健康人血清中检测结果为阴性, 阳性结果的浓度亦都很低, 而在CRC患者中显著升高( $P < 0.0001$ ). 虽然新的研究结果显示血清CEA检测CRC的阳性率高于80%<sup>[18]</sup>, 但CEA的浓度随CRC的分期升高而升高, 因而当用于早期CRC筛查中敏感性不高<sup>[19]</sup>. Thomas等<sup>[20]</sup>的研究表明虽然CEA在潜伏期CRC个体中的比例明显升高, 但仍不可单独作为筛选工具. 虽然CEA单独用于CRC筛查时效果不理想, 但很多研究都将其作为联合筛查的一部分<sup>[21]</sup>.

1.2 TIMP-1 已经证实TIMP-1与肿瘤的侵袭和转移相关, 其机制可能是由于TIMP1与基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)的失衡造成细胞外基质的快速降解<sup>[22]</sup>. Holten-Andersen等<sup>[23]</sup>报告了TIMP-1和CRC患者的分期相关, 随后又发现了TIMP-1用于区分CRC患者和健康个体时灵敏度达63%、特异度为98%, 区分早期结肠癌患者(Duke分期A和B)时灵敏度为56%, 特异度为98%<sup>[24]</sup>. 我国学者梁彬等得到了相似的发现<sup>[25]</sup>. Waas等<sup>[26]</sup>以结直肠患者和健康个体为研究对象, 分别检测血清中

## ■ 研究前沿

各种蛋白类肿瘤标志物及其相互组合后的效果正在被研究, 尤以M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, M2-PK)为热点, 未来亟待解决的一个问题就是需要更多研究证据证明某些蛋白类肿瘤标志物在CRC筛查中的作用, 以及需要进行更多无症状人群实验为临床应用提供可能.

### ■ 相关报道

《血液蛋白生物标志物组合检测结直肠癌》一文中“采用Logistic回归分析, 作者确定了一组三个标志物, 应用于结直肠癌组与对照组显示出了73%的灵敏度与95%的特异度. 该组标志物包括胰岛素样生长因子结合蛋白2、Dickkopf 3、丙酮酸激酶M2.”该报道提供了一种包括M2-PK在内的联合其他标志物的筛查方案.

TIMP-1和MMP2的浓度, MMP2以70%灵敏度和95%的特异度显示出了用于CRC筛查的潜力. 联合TIMP-1和MMP2可将灵敏度提高到84%, 然而实验样本较少. 随后Niewiarowska等<sup>[27]</sup>虽证实了上述结论, 但也存在样本量较少的局限性. 为了明确TIMP-1用于CRC早期诊断是否有效, Nielsen等<sup>[28]</sup>于2011年进行了前瞻性研究, 试验纳入了4509例有CRC症状的个体, 先检测血清中TIMP-1和CEA的浓度后进行结肠镜检查, 多元分析显示TIMP-1和CEA均为诊断CRC独立且有意义的检测指标(TIMP-1, OR = 1.8, 95%CI: 1.4-2.2), 并且敏感性高于CEA. Christensen等<sup>[29]</sup>加入无症状人群做了前瞻性试验得到相似结果. 一般认为TIMP-1在CRC筛查的效果不及粪便潜血实验, 但与粪便潜血试验联合检测时显示出更大的价值<sup>[30]</sup>. 虽然大部分研究<sup>[24-28]</sup>表明TIMP-1具有较高的灵敏度和特异度, 但是也有研究表明用于筛查时效果并不理想, 鉴于检测血清无创方便的优越性, 更多关于TIMP-1的研究需要开展.

一般而言, 大多数实验均抽取小量静脉血, 经过冰箱保存后采用免疫标记法进行检测及定量分析, 其中又以酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)为主, 再根据相关物质增加一些方法, 比如, Waas等<sup>[26]</sup>的试验, 明胶酶谱法用于测定明胶酶MMP-2及基质金属蛋白酶9蛋白水解活性, 而ELISA用于测定免疫反应性以得到相关数据. 最近也有学者使用分离血浆并在-20℃罗氏E601化学发光法检测<sup>[11]</sup>, 比酶联免疫吸附灵敏度高, 特异性强<sup>[31-33]</sup>. 随着方法学的进展, 标志物检测会更灵敏, 更有望用于临床.

## 2 粪便肿瘤标志物

由于CRC和消化道的特殊关系, 利用细胞试验和免疫学方法可以从粪便中检测到肿瘤标志物, 与传统结肠镜筛查方式相比, 对患者造成的创伤及心理压力更小, 显示出优越性.

2.1 TF TF是一种由肝脏分泌的铁转运蛋白. 应用TF检测常取患者的粪便化验, 在肠道中比血红蛋白更稳定, 因而比粪便潜血试验检测率更佳. 2012年的一项对CRC高危风险人群展开的研究<sup>[34]</sup>显示其敏感性为92%, 特异性为72%. Thorsen等<sup>[35]</sup>将患有CRC、结直肠癌、非瘤大肠疾病和健康个体的血清组成病例对照样本

集, 从74种不同生物标志物筛选适用于临床的标志物, 最终选出了5种包括转铁蛋白受体在内的标志物, 但是以上研究仅针对了有症状患者, 对无症状患者是否有效尚需后期研究. 近年来, 研究人员更多地把研究方向转向TF和粪便潜血的联合筛查上. Takashima等<sup>[36]</sup>对1232位受试者用粪便免疫化学检测(fecal immunochemical test, FIT)检查血红蛋白和转铁蛋白, 粪便标本预处理后, FIT指免疫学胶态金凝集法, 被胶态金标记的TF抗体与粪便中TF反应, 抗原抗体结合使得胶态金凝集显色, 显色程度表示了粪便中TF的含量. 结果发现额外的TF检测可以改善FIT不可避免的假阳性结果, 提高其特异度. 我国学者收集1943例无症状人群的粪便标本, 均进行TF和免疫化学粪便潜血试验(immunochemical fecal occult blood tests, iFOBT)检测, 若有任何一项阳性即做肠镜, 结果发现与单独使用iFOBT相比, TF联合iFOBT检测明显提高了CRC和进展期腺瘤(2.6% vs 1.6%,  $P = 0.034$ )<sup>[37]</sup>. 近年, 值得注意的是, 与其他以CRC患者作为研究对象的研究相比, 后三项研究是以无症状受试者作为研究对象, 因此该研究有重要的意义, 可更真实地预测出TF应用于大规模的人口筛查中的情况.

2.2 M2-PK 肿瘤细胞比正常细胞摄取更多糖, 且糖酵解过程更活跃, 丙酮酸激酶参与了糖酵解途径, 而M2-PK为丙酮酸激酶的同工酶, 科学家发现在肿瘤细胞中会表达特异的M2-PK, 这是其用于CRC筛查的机制<sup>[38]</sup>. 以M2-PK作为肿瘤标志物的研究比较成熟. 一直以来人们使用粪便潜血试验(guaiac-based fecal occult blood tests, gFOBT)来筛查消化系肿瘤, 然而gFOBT会受多种食物药物的影响使准确率不高, 改进的iFOBT是检测粪便中人类特异血红蛋白抗体, 但是会因为胃肠道炎症、溃疡而导致假阳性. M2-PK能以高的灵敏度和特异度检测到出血或非出血的肿瘤, 弥补了临床检查中iFOBT的不足<sup>[39]</sup>. 大部分研究<sup>[39]</sup>表明M2-PK用于CRC筛查可达80%的灵敏度. Sithambaram等<sup>[40]</sup>的研究表明M2-PK快速检测用于CRC筛查时灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值, 整体准确率都可达90%以上, 受到广泛关注. Kim等<sup>[41]</sup>发现粪便中免疫层析粪便M2型丙酮酸激酶(immunochromatographic M2 pyruvate kinase test, iM2-PK)用于CRC筛查时敏感度为92.8%,



优于iFOBT (47.5%,  $P<0.0001$ )。最新研究<sup>[42]</sup>确认了iM2-PK可作为粪便潜血试验(fecal occult blood tests, FOBT)的替代筛查方式。在粪便肿瘤M2型丙酮酸激酶检测对CRC诊断价值的Meta分析中, 8个研究的汇总灵敏度为79%, 特异度为80%, 准确度为0.85, 结果提示粪便M2-PK对CRC的诊断特异性相对较高, 准确性高, 该非侵入性检测方法可作为CRC诊断的一种辅助方法<sup>[43]</sup>, 另一个对14个研究共包含1990位研究对象的Meta分析得到了相似的结果<sup>[44]</sup>。为了明确M2-PK用于无症状人群筛查CRC是否有效, Caviglia等<sup>[45]</sup>做了相关研究, 但由于样本数量过小没有得到让人信服的结果。有人认为当M2-PK应用于iFOBT阳性个体的二次筛查时可以显著降低假阳性率, 减少不必要的结肠镜检查<sup>[19,45-47]</sup>。

由于CRC的异质性, 单一肿瘤标志物检测可能无法达到满意效果, 最新研究尝试进行肿瘤标志物的联合检测, 结果发现包括M2-PK在内的一组肿瘤标志物(M2-PK, IGFBP2, Dickkopf-3)在确诊CRC时具有73%的灵敏度和95%的特异度, 并能在不同的TNM分期以相似的敏感度区分试验组和对照组, 更重要的是, 在早期确诊CRC方面比粪便潜血实验更优越(例如I、II期灵敏度为57%和76%, 特异度为95%)<sup>[9]</sup>。我国学者的试验表明联合M2-PK, FOBT, CEA可提高CRC筛查的敏感度<sup>[48]</sup>也有学者推荐使用M2-PK, iFOBT, 和粪便钙卫蛋白联合检测<sup>[49]</sup>。M2-PK的检测一般有两种, ELISA和免疫层析法。ELISA取新鲜粪便置于-20℃冰箱保存后进行酶联免疫吸附测定, 免疫层析法无需处理粪便标本, 可直接检测。韩国科学家使用免疫层析的方法(标本为新鲜粪便, 不用预处理)检测粪便中M2-PK的浓度, 使得检测时间和粪便潜血试验相近, 而花费是潜血试验的一半, 解决了M2-PK用于筛查的限制。更重要的是检测敏感度是粪便潜血试验的两倍, 且特异性83%仅比一篇文献报道的潜血试验特异度低<sup>[41]</sup>。虽然但仍需大规模研究来验证M2-PK对无症状人群的实际筛出功效<sup>[50]</sup>, 但大部分的研究和Meta分析均显示M2-PK敏感性极高为理想的标志物, 有望大规模用于临床实践。

### 3 结论

大部分研究表明TIMP-1和M2-PK兼具高灵敏

度和高特异度, 但与其他肿瘤标志物或粪便潜血试验联合检测时筛查效果更为显著。肿瘤标志物虽以诸多优势得到了广泛关注, 然而距大规模应用于CRC筛查仍需大量以无症状人群为研究对象的试验。在未来, 肿瘤标志物可能与目前的筛查手段连用去降低假阳性率或避免漏诊, 也可能用于初筛后阳性结果的二次筛查以减少有创检查的侵入。

### 4 参考文献

- 1 陈万青, 张思维, 曾红梅, 郑荣寿, 邹小农, 赵平, 吴良有, 李光琳, 赫捷. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤 2014; 23: 1-10
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Ghanouni A, Plumb A, Hewitson P, Nickerson C, Rees CJ, von Wagner C. Patients' experience of colonoscopy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2016; 48: 232-240 [PMID: 26841268 DOI: 10.1055/s-0042-100613]
- 4 Shah R, Jones E, Vidart V, Kuppen PJ, Conti JA, Francis NK. Biomarkers for early detection of colorectal cancer and polyps: systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1712-1728 [PMID: 25004920 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0412]
- 5 Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut* 2012; 61: 739-745 [PMID: 21930727 DOI: 10.1136/gut.2011.239236]
- 6 Meng W, Zhu HH, Xu ZF, Cai SR, Dong Q, Pan QR, Zheng S, Zhang SZ. Serum M2-pyruvate kinase: A promising non-invasive biomarker for colorectal cancer mass screening. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 145-151 [PMID: 22737276 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i6.145]
- 7 李培龙, 张欣, 张义, 王洪春, 王延磊, 杨咏梅, 杜鲁涛, 王丽丽, 李娟, 王传新. 博新血清肿瘤相关物质(BXTM)检测在结直肠癌诊断中的价值. 临床检验杂志 2014; 32: 126-129
- 8 邹雄, 张晓时, 孙玲, 王洪春, 纪志鹏. 血清肿瘤相关物质(BXTM)检测用于肿瘤辅助早期诊断的价值. 医学检验与临床 2004; 15: 4-6
- 9 Fung KY, Tabor B, Buckley MJ, Priebe IK, Purins L, Pompeia C, Brierley GV, Lockett T, Gibbs P, Tie J, McMurrick P, Moore J, Ruszkiewicz A, Nice E, Adams TE, Burgess A, Cosgrove LJ. Blood-based protein biomarker panel for the detection of colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0120425 [PMID: 25793510 DOI: 10.1371/journal.pone.0120425]
- 10 Wang JY, Wu CH, Lu CY, Hsieh JS, Wu DC, Huang SY, Lin SR. Molecular detection of circulating tumor cells in the peripheral blood of patients with colorectal cancer using RT-PCR: significance of the prediction of postoperative metastasis. *World J Surg* 2006; 30: 1007-1013 [PMID: 16736329 DOI: 10.1007/s00268-005-0485-z]

### ■创新盘点

本文单独针对蛋白类肿瘤标志物用于CRC筛查中的价值进行探究, 而其他同类文章大部分针对DNA、mRNA等其他筛查标志物。

## ■应用要点

癌胚抗原作为广谱蛋白质标志物, 在任一联合检测中均有重要作用; 金属蛋白酶1组织抑制剂(plasmatissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)常与粪便潜血联合进行早期筛查; 转铁蛋白、M2-PK与粪便潜血联合检测可改善粪便潜血的假阳性率, 且此研究可作用于无症状受试者, 可考虑其在大规模的人口筛查中的作用。

- 11 Wang RF, Song BR, Peng JJ, Cai GX, Liu FQ, Wang MH, Cai SJ, Ye X. The Prognostic Value of Preoperative Serum CEA and CA19-9 Values in Stage I-III Colorectal Cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 994-999 [PMID: 26158155]
- 12 Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrić I, Gogov B, Mehmedovic A. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch* 2013; 67: 397-401 [PMID: 25568506 DOI: 10.5455/medarch.2013.67.397-401]
- 13 Raeisossadati R, Farshchian M, Ganji A, Tavassoli A, Velayati A, Dadkhah E, Chavoshi S, Mehrabi Bahar M, Memar B, Rajabi Mashhadi MT, Naseh H, Forghanifard MM, Moghbeli M, Moaven O, Abbaszadegan MR. Quantitative analysis of TEM-8 and CEA tumor markers indicating free tumor cells in the peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1265-1270 [PMID: 21573768 DOI: 10.1007/s00384-011-1230-8]
- 14 Rahman MR, Sheikh SH, Lima JJ, Islam MR, Faisal M, Islam MS, Faruk MO, Jalal MT. Correlation of the Serum Level of Carcinoembryonic Antigen and Prolactin with Different Stages of Colorectal Carcinoma According to Dukes' Staging. *Mymensingh Med J* 2016; 25: 61-65 [PMID: 26931251]
- 15 Wang W, Li Y, Zhang X, Jing J, Zhao X, Wang Y, Han C. Evaluating the significance of expression of CEA mRNA and levels of CEA and its related proteins in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2014; 109: 440-444 [PMID: 24783267]
- 16 Wild N, Andres H, Rollinger W, Krause F, Dilba P, Tacke M, Karl J. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6111-6121 [PMID: 20798228 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0119]
- 17 Liu ZP, Li LM, Liu XL, Zhang DX. Comparative Analysis of Tumor Markers and Evaluation of Their Predictive Value in Patients with Colorectal Cancer. *Onkologie* 2012; 35: 108-113 [DOI: 10.1159/000336816]
- 18 Wang YR, Yan JX, Wang LN. The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 307-309 [PMID: 25693941 DOI: 10.4103/0973-1482.151538]
- 19 Fung KY, Nice E, Priebe I, Belobrajdic D, Phatak A, Purins L, Tabor B, Pompeia C, Lockett T, Adams TE, Burgess A, Cosgrove L. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 888-898 [PMID: 24574763 DOI: 10.3748/wjg.v20.i4.888]
- 20 Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, Gunu R, Ryan A, Jacobs I, Menon U, Alderton W, Gentry-Maharaj A, Timms JF. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer* 2015; 113: 268-274 [PMID: 26035703 DOI: 10.1038/bjc.2015.202]
- 21 吕忠船, 陈红兵, 姜立新. 应用肿瘤标志物进行筛查结直肠癌的方法的建立及评价. *中国医学工程* 2013; 21: 133-133
- 22 张慧, 李平原, 韩路英. MMP-11及TIMP-1在结直肠癌组织中的表达及意义. *中国医学工程* 2014; 22: 9-10
- 23 Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, Murphy G, Christensen IJ, Stetler-Stevenson W, Brünner N. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4292-4299 [PMID: 11106246]
- 24 Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH, Sørensen S, Overgaard J, Lilja H, Harris A, Murphy G, Brünner N. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 156-164 [PMID: 11801553]
- 25 梁彬, 郭政东, 李云慧. 血清中基质金属蛋白酶-9和基质金属蛋白酶组织抑制因子-1在结直肠癌中的诊断价值. *广东医学* 2012; 33: 2932-2934
- 26 Waas ET, Hendriks T, Lomme RM, Wobbes T. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 correlate with disease stage and survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 700-710 [PMID: 15906450]
- 27 Niewiarowska K, Pryczynicz A, Dymicka-Piekarska V, Gryko M, Cepowicz D, Famulski W, Kemon A, Guzińska-Ustymowicz K. Diagnostic significance of TIMP-1 level in serum and its immunohistochemical expression in colorectal cancer patients. *Pol J Pathol* 2014; 65: 296-304 [PMID: 25693084]
- 28 Nielsen HJ, Brünner N, Jorgensen LN, Olsen J, Rahr HB, Thygesen K, Hoyer U, Laurberg S, Stieber P, Blankenstein MA, Davis G, Dowell BL, Christensen IJ. Plasma TIMP-1 and CEA in detection of primary colorectal cancer: a prospective, population based study of 4509 high-risk individuals. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 60-69 [PMID: 20799911 DOI: 10.3109/00365521.2010.513060]
- 29 Christensen IJ, Brünner N, Dowell B, Davis G, Nielsen HJ, Newstead G, King D. Plasma TIMP-1 and CEA as Markers for Detection of Primary Colorectal Cancer: A Prospective Validation Study Including Symptomatic and Non-symptomatic Individuals. *Anticancer Res* 2015; 35: 4935-4941 [PMID: 26254391]
- 30 Tao S, Haug U, Kuhn K, Brenner H. Comparison and combination of blood-based inflammatory markers with faecal occult blood tests for non-invasive colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2012; 106: 1424-1430 [PMID: 22454079 DOI: 10.1038/bjc.2012.104]
- 31 王宇, 沈玉栋, 雷红涛, 刘文字, 王弘, 孙远明. 免疫分析标记技术研究进展. *食品工业科技* 2007; 28: 221-225
- 32 刘瑶, 田亚平. 免疫标记技术的现状和发展. *中华临床医师杂志: 电子版* 2013; 7: 3536-3539
- 33 张莹, 冯海, 吴秋平, 谈增, 贺加贝. 胶体金免疫层析技术的研究进展. *现代生物医学进展* 2015; 15: 2349-2351
- 34 Chen JG, Cai J, Wu HL, Xu H, Zhang YX, Chen C, Wang Q, Xu J, Yuan XL. Colorectal cancer

- screening: comparison of transferrin and immuno fecal occult blood test. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2682-2688 [PMID: 22690078 DOI: 10.3748/wjg.v18.i21.2682]
- 35 Thorsen SB, Lundberg M, Villablanca A, Christensen SL, Belling KC, Nielsen BS, Knowles M, Gee N, Nielsen HJ, Brünner N, Christensen IJ, Fredriksson S, Stenvang J, Assarsson E. Detection of serological biomarkers by proximity extension assay for detection of colorectal neoplasias in symptomatic individuals. *J Transl Med* 2013; 11: 253 [PMID: 24107468 DOI: 10.1186/1479-5876-11-253]
  - 36 Takashima Y, Shimada T, Yokozawa T. Clinical benefit of measuring both haemoglobin and transferrin concentrations in faeces: Demonstration during a large-scale colorectal cancer screening trial in Japan. *Diagnosis* 2015; 2: 53-59 [DOI: 10.1515/dx-2015-0011]
  - 37 金鹏, 武子涛, 李爱琴. 粪便转铁蛋白和免疫粪便隐血试验在结直肠癌筛查中效能的比较. *胃肠病学和肝病杂志* 2012; 21: 858-860
  - 38 Das MR, Bag AK, Saha S, Ghosh A, Dey SK, Das P, Mandal C, Ray S, Chakrabarti S, Ray M, Jana SS. Molecular association of glucose-6-phosphate isomerase and pyruvate kinase M2 with glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cancer cells. *BMC Cancer* 2016; 16: 152 [PMID: 26911935 DOI: 10.1186/s12885-016-2172-x]
  - 39 Tonus C, Sellinger M, Koss K, Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4004-4011 [PMID: 22912551 DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4004]
  - 40 Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test--A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0131616 [PMID: 26158845 DOI: 10.1371/journal.pone.0131616]
  - 41 Kim YC, Kim JH, Cheung DY, Kim TH, Jun EJ, Oh JW, Kim CW, Chung WC, Kim BW, Kim SS, Kim JI, Park SH, Kim JK. The Usefulness of a Novel Screening Kit for Colorectal Cancer Using the Immunochromatographic Faecal Tumor M2 Pyruvate Kinase Test. *Gut Liver* 2015; 9: 641-648 [PMID: 25473070 DOI: 10.5009/gnl13457]
  - 42 Bond AD, Burkitt MD, Sawbridge D, Corfe BM, Probert CS. Correlation between Faecal Tumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 71-77 [PMID: 27014756 DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.m2p]
  - 43 Uppara M, Adaba F, Askari A, Clark S, Hanna G, Athanasiou T, Faiz O. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of pyruvate kinase M2 isoenzymatic assay in diagnosing colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 48 [PMID: 25888768 DOI: 10.1186/s12957-015-0446-4]
  - 44 Huang JX, Zhou Y, Wang CH, Yuan WW, Zhang ZD, Zhang XF. Tumor M2-pyruvate kinase in stool as a biomarker for diagnosis of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: C225-C228 [PMID: 25450288 DOI: 10.4103/0973-1482.145886]
  - 45 Caviglia GP, Cabianca L, Fagoonee S, Gili FM. Colorectal cancer detection in an asymptomatic population: fecal immunochemical test for hemoglobin vs. fecal M2-type pyruvate kinase. *Biochem Med (Zagreb)* 2016; 26: 114-120 [PMID: 26981025 DOI: 10.11613/BM.2016.012]
  - 46 Battaglia P, Baritono E, Remo A, Vendraminelli R, Conti A. KRAS mutations and M2PK upregulation in stool samples from individuals with positive fecal occult blood tests screened for colorectal cancer. *Tumori* 2014; 100: 122-127 [PMID: 24852854 DOI: 10.1700/1491.16391]
  - 47 Leen R, Seng-Lee C, Holleran G, O'Morain C, McNamara D. Comparison of faecal M2-PK and FIT in a population-based bowel cancer screening cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 514-518 [PMID: 24699725 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000025]
  - 48 李勇, 王俊江. 联合检测肿瘤M2-PK与CEA和FOBT对结直肠癌早期发现的意义. *华南国防医学杂志* 2011; 25: 479-482
  - 49 Rutka M, Bor R, Bálint A, Fábián A, Milassin Á, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tiszlavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Faecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 2492081 [PMID: 27413251 DOI: 10.1155/2016/2492081]
  - 50 Pox CP. Controversies in colorectal cancer screening. *Digestion* 2014; 8: 274-281 [PMID: 25034478 DOI: 10.1159/000363287]

#### 同行评价

作者阅读了大量关于CRC筛查指标的参考文献, 尤其是TIMP-1和M2-PK两种肿瘤标志物在CRC早期筛查中的临床意义, 信息获取可靠, 作者对此方面内容有深入的了解, 发现早期、非侵袭性、高灵敏度和特异度的检测指标, 对指导临床筛查早期CRC有重要的临床意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

