



· 论 著 ·

血清纤维蛋白降解复合物 (DR-70) 检测 在结直肠癌患者中的诊断价值

开今言¹, 马倩¹, 董颖¹, 谢素红¹, 何成彦², 宋丽娜², 孙静³, 朱广博³, 卢仁泉¹, 郭林¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院检验科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;

2. 吉林大学中日联谊医院检验科, 吉林 长春 130033;

3. 天津市人民医院检验科, 天津 300000

[摘要] 背景与目的: DR-70为纤维蛋白降解复合物, 是肿瘤细胞释放的纤溶酶和凝血酶或其他肿瘤相关过程的降解产物, 探讨其作为结直肠癌肿瘤标志物的潜在应用价值。方法: 收集2016年10月—2017年12月复旦大学附属肿瘤医院、天津市人民医院、吉林大学中日联谊医院收治的具有完整临床病理学资料、经病理学或细胞学、影像学检查确诊的结直肠癌患者为研究对象, 患者血清分为疾病组(215例结直肠癌患者)和对照组(30例良性胃肠道疾病患者和440名健康人), 确定临界值, 同时检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平, 分析其与结直肠癌患者临床特征之间的关系。对43例结直肠癌患者术前及术后化疗过程中的DR-70水平进行动态观察。结果: 与对照组相比, 结直肠癌患者血清DR-70水平显著升高($P<0.05$); CEA和DR-70联合检测时, 在CEA阳性条件下, DR-70弱阳性时, 肠癌多发于结肠, 而DR-70强阳性时, 肠癌明显多发于直肠; 肠癌患者术后化疗有效时, 血清DR-70水平显著下降。结论: 血清DR-70是结直肠癌诊断的一个潜在标志物, 并且可以作为该类患者术后化疗效果判断的一个良好指标。

[关键词] DR-70; 酶联免疫吸附试验; 结直肠癌

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.008

中图分类号: R735.3+5; R735.3+7 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)04-0293-06

Diagnostic value of serum fibrin degradation complex (DR-70) in patients with colorectal cancer KAI Jinyan¹, MA Qian¹, TONG Ying¹, XIE Suhong¹, HE Chengyan², SONG Lina², SUN Jing³, ZHU Guangbo³, LU Renquan¹, GUO Lin¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Clinical Laboratory, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, Jilin Province, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300000, China)

Correspondence to: GUO Lin E-mail: guolin500@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** DR-70 is a fibrin degradation complex, which is a degradation product of plasmin and thrombin released by tumor cells or other tumor-related processes. This article explored its potential application value as a tumor marker for colorectal cancer. **Methods:** Serum samples were collected from the disease group (215 patients with colorectal cancer) and the control group (30 patients with benign gastrointestinal disease and 440 healthy people) in Fudan University Shanghai Cancer Center, China-Japan Union Hospital of Jilin University, and Tianjin People's Hospital to determine the cut-off value; combined with the carcinoembryonic antigen (CEA) level, its relation with clinical characteristics of colorectal cancer patient was analyzed. The DR-70 levels of 43 patients with colorectal cancer before and after chemotherapy were followed up. **Results:** Compared with the control group, the serum DR-70 level of colorectal cancer patient was significantly increased ($P<0.05$). Under carcinoembryonic (CEA) positive conditions following combined detection of CEA and DR-70, colon cancer was more common when DR-70 was weakly positive, while rectal cancer was more common when DR-70 was strongly positive. When chemotherapy was effective in patients with colorectal cancer, serum DR-70 levels were significantly reduced. **Conclusion:** Serum DR-70 is a potential marker for the diagnosis of colorectal cancer and can be used as a good indicator for judging the curative effect of postoperative chemotherapy in this type of patient.

[Key words] DR-70; Enzyme-linked immunosorbent assay; Colorectal cancer

通信作者: 郭林 E-mail: guolin500@hotmail.com

研究表明, 肿瘤生长过程中易形成新生血管, 同时产生较多促凝物质和凝血因子, 使得肿瘤患者血液处于高凝状态^[1]。肿瘤内外源性凝血系统和纤溶级联的异常激活可促进肿瘤的生长、侵袭和转移。局部凝血酶的产生和纤维蛋白的沉积、溶解可能在肿瘤的生长及扩散中起到重要作用。纤维蛋白降解产物有血管生成、趋化活性和抗炎作用。恶性肿瘤患者的血浆中纤维蛋白降解产物水平明显升高^[1]。

结直肠癌是常见的恶性肿瘤。在2018年全球癌症发病率和死亡率估计中, 结直肠癌的发病率为6.1%, 死亡率为9.2%, 均排在第3位。据统计, 目前中国每年约有40万肠癌新发病例, 在消化系统恶性肿瘤中居第2位^[2]。

DR-70为纤维蛋白降解复合物, 肿瘤细胞能够促进体内组织因子、凝血因子等促凝因子的释放, 使机体处于高凝状态, 纤维蛋白原及纤维蛋白水平升高; 同时肿瘤细胞也会高表达合成纤溶酶原激活物 (plasminogen activator, PA), 促进纤维蛋白原及纤维蛋白的降解, 故而血清中纤维蛋白降解产物复合物水平升高。1973年有学者首次发现了该物质的产生过程, 之后另有学者指出, 纤维蛋白降解产物 (fibrin degradation products, FDP) 与癌症发生率、肿瘤分期及预后均有相当大的关联性^[3-5]。

本研究对来自国内3家医院的结直肠癌病例与健康人群样本同步进行DR-70抗原检测, 评价DR-70水平与“金标准”符合性或差异程度, 并对不同类型和不同分期的结直肠癌患者经手术、放疗或化疗后进行半年监测, 比较DR-70水平与临床诊断之间的关系。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究为多中心、前瞻性、观察性研究, 入选了2016年10月—2017年12月复旦大学附属肿瘤医院、天津市人民医院、吉林大学中日联谊医院收治的具有完整临床病理学资料、经病理学或细胞学、影像学检查确诊的结直肠癌患者为研究对象。入选病例组均符合以下纳入标准: ① 30岁≤年龄≤70岁, 男女不限; ② 经病理学诊断为结直

肠癌的患者。入组患者共215例, 其中88例结肠癌患者, 127例直肠癌患者。对照组纳入标准: ① 30岁≤年龄≤70岁, 男女不限; ② 在采集血样当天身体处于健康状态, 没有发热等症状。入组良性胃肠道疾病患者共30例以及体检健康对照组440例。随访病例43例, 随访患者在接受手术治疗后, 均接受一线含奥沙利铂方案化疗, 结合病理学检查结果及患者状态进行评估。本研究通过3家医院伦理审查委员会审查, 所有患者均由本人或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本准备

① 病例组患者, 在治疗前进行血样采集, 并且要求采集血清不少于0.5 mL, 记录采集血样受检者的性别、年龄、临床诊断 (癌种、TNM分期)、病理学检查结果。

② 随访患者在术后化疗1个月±7 d、3个月±15 d、6个月±15 d进行血样采集。

1.2.2 试剂与仪器

肿瘤标记DR-70酶免疫分析诊断试剂购自华宇药品股份有限公司。多功能微孔板检测仪、罗氏e601电化学发光免疫分析仪及配套试剂购自瑞士罗氏公司。

1.2.3 检测方法

DR-70和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 均按照检测试剂盒提供的操作方法进行检测。CEA血清正常值上限为5 ng/mL, 本研究的DR70临界值由受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线计算所得, CEA以超过肿瘤标志物正常值上限为阳性作为判断标准进行结果评价。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS 24.0软件进行分析。计量资料以中位数及四分位数表示, 计数资料以百分比或率表示, 检验方式为 χ^2 检验和非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者血清DR-70和CEA水平比较

经酶联免疫吸附实验检测, 结直肠癌患者血清DR-70水平为1.13 $\mu\text{g/mL}$

(0.95 μg/mL, 1.61 μg/mL), 对照组包括良性胃肠道疾病和健康对照的血清DR-70水平分别为0.44 μg/mL (0.35 μg/mL, 0.52 μg/mL) 和0.43 μg/mL (0.35 μg/mL, 0.55 μg/mL), 经统计学分析, 结直肠癌患者血清DR-70水平显著高于良性胃肠道疾病组和健康人组 ($P < 0.05$, 图1)。

依据肠癌患者及其对照组血清DR-70的检测结果绘制ROC曲线 (图2), 最终确定本研究DR-70检测临界值为0.78 μg/mL (约登指数为0.81), 此时灵敏度达85.1%, 特异度达94.7%, 曲线下面积达到0.95。此时, 阳性预测值为

88.0%, 阴性预测值为93.3%, 总准确度能够达到91.7% (表1)。

结直肠癌患者血清CEA水平为4.33 ng/mL (2.17 ng/mL, 7.82 ng/mL), 对照组包括良性胃肠道疾病和健康对照的血清CEA水平分别为1.86 ng/mL (1.55 ng/mL, 2.90 ng/mL) 和1.41 ng/mL (1.04 ng/mL, 1.96 ng/mL)。结直肠癌患者CEA水平显著高于健康人组 ($P < 0.05$, 图1)。CEA作为传统肠癌指标, 灵敏度比DR-70低, 但是特异度高于DR-70, 能够作为体检筛查的良好指标, 但对于结直肠癌诊断力度不足 (表2)。

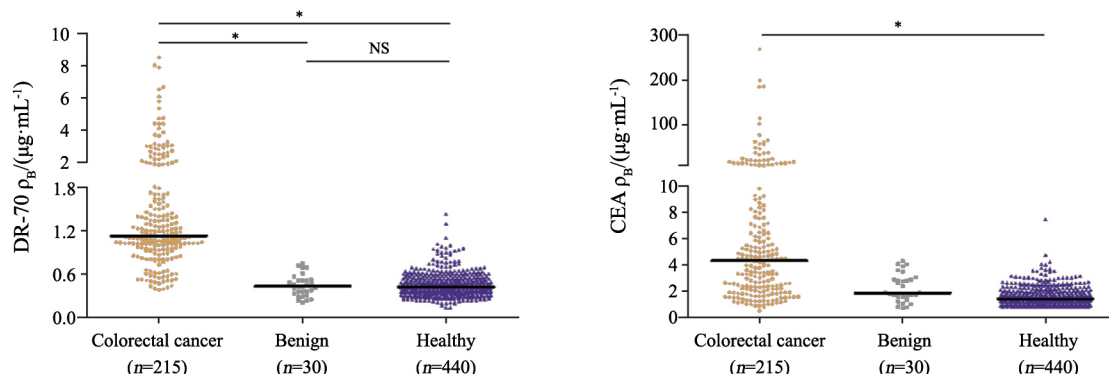


图1 结直肠癌与对照组血清DR-70、CEA水平

Fig. 1 Serum levels of DR-70 and CEA in colorectal cancer and control groups

*: $P < 0.05$, compared with each other

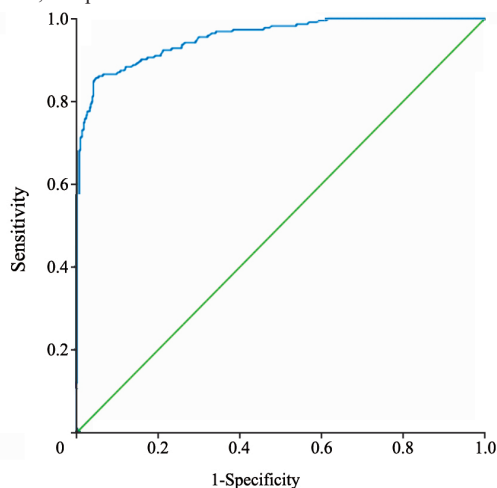


图2 685例血清DR-70检测结果ROC曲线

Fig. 2 ROC curve was drawn with the results of serum DR-70 in 685 cases

表1 结直肠癌组及对照组血清DR-70水平统计

Tab. 1 Serum DR-70 level statistics of colorectal cancer and control groups

Group	[n (%)]		
	Positive	Negative	Total
Colorectal cancer	183 (85.1)	32 (14.9)	215
Control	25 (5.3)	445 (94.7)	470

表2 结直肠癌组及对照组血清CEA水平统计

Tab. 2 Serum CEA level statistics of colorectal cancer and control groups

Group	[n (%)]		
	Positive	Negative	Total
Colorectal cancer	87 (40.5)	128 (59.5)	215
Control	1 (0.2)	469 (99.8)	470

2.2 血清DR-70水平与结直肠癌临床分期、转移情况、发病位置的关系

2.2.1 血清DR-70水平与结直肠癌临床分期及转移情况的关系

结直肠癌临床0~II期患者血清DR-70水平为

1.17 μg/mL (0.95 μg/mL, 1.69 μg/mL), 结直肠癌临床III~IV期患者血清DR-70水平为1.10 μg/mL (0.94 μg/mL, 1.40 μg/mL), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。并且, 结直肠癌未发生转移患者血清DR-70水平为1.17 μg/mL (0.95 μg/mL,

1.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 结直肠癌发生淋巴结转移或远处转移患者血清DR-70水平为1.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.94 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$), DR-70水平与淋巴结转移或远处转移无关 ($P>0.05$, 图3)。

2.2.2 联合CEA指标, 血清DR-70与结直肠癌发病位置的关系

按ROC曲线得到的最佳临界值, 我们以阳性患者1/3为分界, 将0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ \leq DR-70 $<$ 1.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 定

义为弱阳性, 1.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ \leq DR-70 $<$ 1.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 定义为中等阳性, DR-70 \geq 1.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 定义为强阳性, 我们发现在CEA阳性的条件下, DR-70为弱阳性时, 肠癌在结肠发生率更高; 而DR-70为中等阳性和强阳性时, 肠癌更容易发生在直肠, 两者差异有统计学意义 ($P<0.05$, 表3)。因此DR-70的检测有助于为肠癌初筛阳性患者进一步进行内镜检查提供更加明确的信息。

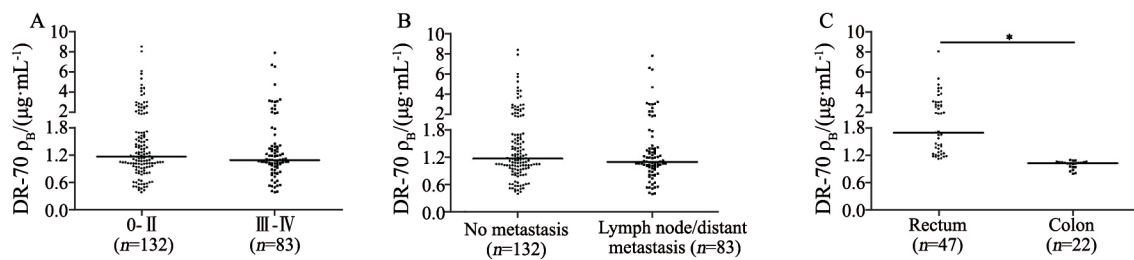


图3 血清DR-70水平与临床特征的关系

Fig. 3 Relationship between serum DR-70 level and clinical features

A: Serum DR-70 level in different stages of colorectal cancer; B: The relationship between serum DR-70 level and colorectal cancer metastasis; C: The relationship between the level of DR-70 and the location of colorectal cancer in patients with positive serum CEA; *: $P>0.05$, compared with each other

表3 血清DR-70与结直肠癌发病位置关系

Tab. 3 Relationship between serum DR-70 level and the location of colorectal cancer

Group	DR-70 ρ_B ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)		Total
	0.78 < DR-70 < 1.1	DR-70 \geq 1.1	
Onset location			
Rectum	14	33	47
Colon	12	10	22
Total	26	43	69

2.3 血清DR-70水平在结直肠癌术后化疗中的临床意义

2.3.1 血清DR-70水平在结直肠癌患者术后化疗中的变化情况

43例结直肠癌患者术后1、3和6个月血清DR-70水平分别是1.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 1.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 0.64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1.31 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 与术前水平1.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 相比, 血清DR-70水平有效治疗后呈现显著的下降, 可用于评估辅助化疗的效果 ($P<0.001$, 图4)。

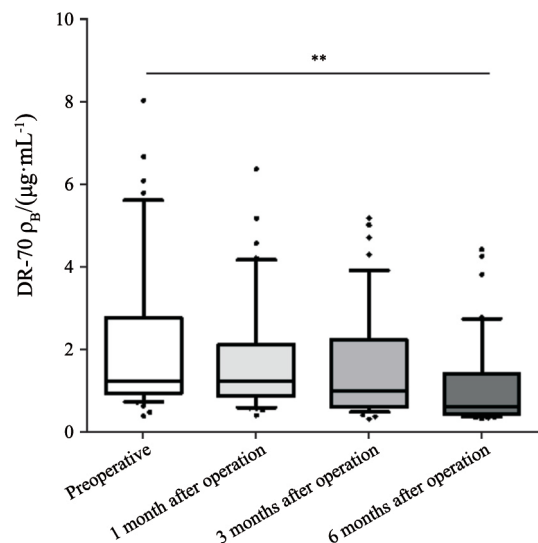


图4 血清DR-70水平术前及术后化疗中的变化

Fig. 4 Changes in serum DR-70 level before and after chemotherapy

** : $P<0.001$, compared with each other

2.3.2 结直肠癌患者血清DR-70水平治疗前后的变化情况

患者A治疗前血清DR-70为1.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 术后化疗1个月后, DR-70降至1.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 在术后化疗3

月后, DR-70转至阴性, 降到了 $0.50 \mu\text{g}/\text{mL}$, 并且维持在此水平, 疗效评估为疾病稳定 (stable disease, SD)。患者B治疗前血清DR-70为 $4.76 \mu\text{g}/\text{mL}$, 术后化疗1个月后, DR-70降至 $3.00 \mu\text{g}/\text{mL}$, 术后化疗3个月后, DR-70为 $3.06 \mu\text{g}/\text{mL}$, 术后化疗6个月后,

DR-70仍有 $2.71 \mu\text{g}/\text{mL}$, 该患者治疗前血清DR-70为强阳性水平, 经过手术及化疗治疗后, 虽然DR-70水平有所降低, 但仍然处于强阳性水平, 最终出现肿瘤复发, 疗效评估为疾病进展 (progressive disease, PD) (图5)。

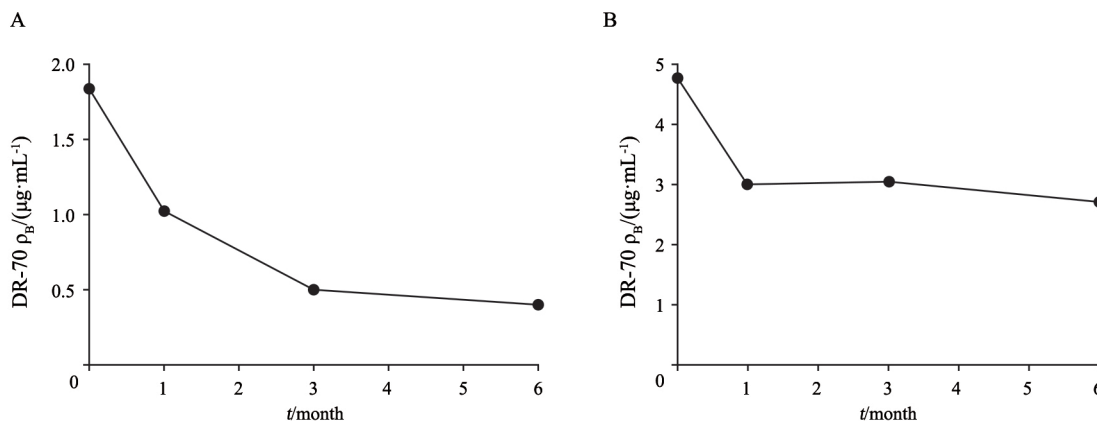


图5 2例典型肠癌患者的血清DR-70水平在治疗前后变化情况

Fig. 5 Serum DR-70 levels of 2 typical colorectal cancer patients changed after treatment

A: The changes of DR-70 in SD patients; B: The changes of DR-70 in PD patients

3 讨 论

癌症的早期诊断是全球肿瘤控制与预防的关键步骤, 及早发现有利于寻找有效的治疗方案从而降低死亡率。为了提高结直肠癌患者的诊断效率, 高灵敏度的筛查方法尤为重要。目前, 临床结直肠癌筛查是以肠镜和活检为主, 其准确度高, 但作为临床筛选推广难度较大。而外周血中疾病标志物的检测, 是一种相对无创、成本低廉的检查方法, 更易推广实施。传统的结直肠癌肿瘤标志物CEA灵敏度高, 但是特异度低。

肿瘤的发生过程会产生凝血因子和纤溶因子, 这种外源性凝血系统的激活和纤溶级联反应被认为与肿瘤的生长、侵袭和转移有关^[6]。传统的FDP检测只能检测到部分降解产物, 我们的DR-70检测是基于多克隆抗FDP抗体的免疫检测方法, 可以检测所有与癌症相关的FDP产生途径的主要产物, 包括片段D、E和D-二聚体。在本次研究中, 血清DR-70的检测灵敏度可以达到85.1%, 特异度可达94.3%, 具有很高的准确性。

因此, DR-70用于结直肠肿瘤筛查具有较好的敏感性。

在本研究中, 结直肠癌患者中DR-70水平显著性高于对照组, 过去有一些研究中也包含了少数结直肠癌患者^[7], 但是, 本研究重点关注DR-70在结直肠癌中的临床价值, 样本涉及结直肠癌患者组和对照组 (健康人和良性胃肠道疾病患者), 数据可靠。CEA作为传统结直肠癌筛查指标, 具有高特异度、低灵敏度的特点, 而DR-70能够很好地弥补其灵敏度低的不足, 提高人群筛查准确性。结直肠癌患者血清DR-70水平不会随着临床分期以及肿瘤转移而产生显著性的差异, 但是, 当传统肠癌肿瘤标志物CEA阳性时, 血清DR-70水平与肠癌的发病位置密切相关, 这将为肠癌内镜检查提供重要的参考。

结直肠癌已经成为中国常见的恶性肿瘤之一, 术后辅助化疗是治疗晚期结直肠癌的重要手段, 为防止肿瘤复发, 提高患者生存质量和延长患者生存时间起到重要作用^[8-10]。在肠癌患者化疗数据分析时, DR-70首次随访记录数据与治疗

前记录数据相比较, 中位数水平无显著变化, 但是随访患者总体水平是降低的。DR-70的3个月随访和6个月随访数据中, 中位数水平出现明显的下降, 随访患者总体水平也显著降低。这表明在术后化疗早期阶段, DR-70弱阳性的患者该指标相对化疗变化较弱, 而DR-70中等或强阳性的患者, 该指标能够更早地指示化疗敏感性。随着化疗周期进展, DR-70水平出现显著性的降低, 预示着较好的化疗效果, 而化疗后患者DR-70仍然长期保持相对较高的阳性水平, 则预示着不良的预后。

综上所述, DR-70是结直肠癌筛查的潜在肿瘤标志物, 可弥补CEA筛查的不足, 并且能够辅助结直肠癌内镜检查, 同时也可作为结直肠癌患者的疗效监测及预后评估指标。

[参 考 文 献]

- [1] LI W, TANG Y, SONG Y, et al. Prognostic role of pretreatment plasma D-dimer in patients with solid tumors: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(4): 1663-1676.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] ARHAN M, YILMAZ H K, ONAL I, et al. DR-70 as a novel diagnostic biomarker for gastric cancer [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2015, 26(6): 480-483.
- [4] KERBER A, TROJAN J, HERRLINGER K, et al. The new DR-70 immunoassay detects cancer of the gastrointestinal tract: a validation study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(9): 983-987.
- [5] SMALL-HOWARD A L, HARRIS H. Advantages of the AMDL-ELISA DR-70 (FDP) assay over carcinoembryonic antigen (CEA) for monitoring colorectal cancer patients [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2010, 31(2): 131-147.
- [6] 吴东方, 周 新, 恩格尔·戴特, 等. DR-70(TM)肺癌免疫测定取得可靠试验结果的关键步骤 [J]. *数理医药学杂志*, 1999, 12(04): 317-318.
- [7] 漆 璐, 李玲霞, 宋丽娜, 等. 血清DR-70(FDP)在恶性肿瘤诊断中的有效性评估 [J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(11): 1883-1885.
- [8] 马妮娜, 婧 王, 磊 赵, 等. XELOX方案与mFOLFOX6方案的剂量强度对结肠癌术后辅助化疗的效果比较 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(7): 782-787.
- [9] 邓海山, 徐小平, 杭 天, 等. 不同新辅助化疗方案治疗结肠癌临床对照观察研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2019, 25(3): 321-324.
- [10] 白玉梅, 薛 丽. 新辅助化疗在中晚期结肠癌患者治疗中的临床价值研究 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(7): 806-808.

(收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2020-01-01)