

肿瘤标志物、免疫组化、炎症指标 对结直肠腺癌的影响

牛雨薇*, 施荣杰#, 何云华, 龚佳佳

大理大学第一附属医院消化内科, 云南 大理

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

结直肠癌作为一类临床上常见的消化道恶性肿瘤, 其具体的发病机理比较复杂。该病在病情初期的症状并无典型表现, 所以入院就诊并接受相关治疗的时候, 病情已经出现了显著性的恶化。对于人体内肿瘤的存在状态、生长状况以及活性表现等关键信息, 可以通过肿瘤标志物获得科学且有效的反映。因此, 肿瘤标志物也被大众认为是最有价值的早期发现肿瘤的检测工具之一。免疫组织化学(IHC)技术则能够通过针对性地寻找和识别细胞以及组织内的抗原, 以初步判断肿瘤的性质, 进而实现更为精确的疾病分期, 以及挖掘肿瘤出现的起因等等。另外, 炎症细胞在某种程度上可能会通过诱发细胞的增殖活动, 进一步推动癌症在体内的发生和发展。近年来大量关于结直肠癌预后的研究, 这篇综述将总结目前的研究进展, 以便更好地了解肿瘤标志物、免疫组化、炎症指标对结直肠腺癌的影响, 为进一步评估结直肠腺癌预后情况提供思路。

关键词

结直肠腺癌, 肿瘤标志物, 免疫组化, 炎症指标

Influence of Tumor Markers, Immunohistochemistry and Inflammatory Indexes on Prognosis in Colorectal Adenocarcinoma

Yuwei Niu*, Rongjie Shi#, Yunhua He, Jiajia Gong

Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 牛雨薇, 施荣杰, 何云华, 龚佳佳. 肿瘤标志物、免疫组化、炎症指标对结直肠腺癌的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2641-2646. DOI: 10.12677/acm.2024.1451729

Abstract

Colorectal cancer, as a common type of digestive tract malignant tumor in clinical practice, has a complex specific pathogenesis. The initial symptoms of this disease do not have typical manifestations, so by the time of admission and receiving relevant treatment, the condition had significantly deteriorated. Key information such as the presence, growth, and activity of tumors in the human body can be scientifically and effectively reflected through tumor markers. Therefore, tumor markers are also widely regarded as one of the most valuable early detection tools for tumors. Immunohistochemistry (IHC) technology can identify and identify antigens in cells and tissues in a targeted manner to preliminarily determine the nature of tumors, thereby achieving more accurate disease staging and uncovering the causes of tumor occurrence. In addition, inflammatory cells may to some extent promote the occurrence and development of cancer in the body by inducing cell proliferation activity. In recent years, there has been a large amount of research on the prognosis of colorectal cancer. This review will summarize the current research progress in order to better understand the impact of tumor markers, immunohistochemistry, and inflammatory indicators on colorectal adenocarcinoma, and provide ideas for further evaluating the prognosis of colorectal adenocarcinoma.

Keywords

Colorectal Adenocarcinoma, Tumor Markers, Immunohistochemistry, Inflammatory Indicators

Copyright © 2024 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. 结直肠癌

结直肠癌作为一种在临床上广泛存在的消化道系统恶性肿瘤[1], 伴随着我国经济的持续发展及人民生活方式逐渐向西方靠拢, 我国的结直肠癌发病率呈现出逐步增加的趋势[2]。根据美国癌症协会公布的《2021 年度癌症统计报告》显示, 结直肠癌的发病率和患病人数已经攀升到了全球范围内的前三位, 尽管早癌筛查措施的积极推广, 病死率有所降低, 但针对结直肠癌的准确可靠的预后评估手段依然相对缺乏[3]。此疾病的原始起始位置皆位于大肠上皮细胞, 疾病的发病机制是由细胞异常增生及恶性增殖构成[4]。在肿瘤的病理分类中, 大多为腺癌分化的结直肠癌, 少量患者则表现为鳞状细胞癌[4]。由于该病的早期症状并不十分明显, 往往需要等到患者的肠道肿瘤体积增大至一定程度后, 方才出现便血、腹泻、便秘及局部腹部疼痛等不适, 大部分患者就诊时, 病情已严重恶化, 在疾病的后期患者还可能不同程度贫血及体重下降的问题[1]。现阶段, 对结直肠癌患者的主要治疗策略为外科手术, 通过手术干预措施, 能够显著缓解患者的临床症状。但是, 部分患者的肿瘤细胞难以彻底清除, 可能导致术后出现复发以及肿瘤转移的风险[5]。

2. 结直肠癌与肿瘤标志物

鉴于肿瘤标志物的采集过程简便快捷, 且对机体的损伤很小, 其在肿瘤疾病的筛查、诊治及预后等

环节中都有着重要地位[6]。近期相关研究表明,通过检测血清肿瘤标志物能够有效地预测肿瘤疾病的发生和发展,同时还有助于评估患者预后情况[5]。肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)以及甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)等在内的多种标志物,均是结直肠癌患者用于诊断或评估预后的重要指标[6],它们与结直肠癌的发生、发展以及预后关系紧密。这四种肿瘤标志物都有望成为晚期结直肠癌靶向治疗效果及其预后评估的潜在指标[7]。

CEA 是一种源自结肠癌和胚胎组织的酸性糖蛋白,其主要分布在由内胚层细胞分化而来的恶性肿瘤细胞表面[8]。在健康人群的血清中,可以检测到微量的此物质存在。在常态下,CEA 会在胃肠道内部代谢。某些生理性及良性的疾病,譬如肝脏疾病,血液中的 CEA 水平往往也会升高。但是当肿瘤出现时,肿瘤细胞会失去原有极性,并促使 CEA 的分泌物进入血液以及淋巴系统之中,从而导致血液当中的 CEA 水平上升[9]。在临床工作中,虽然 CEA 水平的上升会出现在肠梗阻、胰腺炎等良性消化道疾病之中,但其通常被用来诊断诸如结直肠癌、胃癌等消化道肿瘤[8]。因此,虽然 CEA 的特异性不强,敏感度也相对较低,并没有展现出对早期肿瘤诊断方面的显著优势,但在肿瘤术后复发与转移的监测应用方面应用是最为广泛的[9]。

CA125 作为一种大分子糖蛋白,主要存在于间皮组织细胞中,同时也是卵巢上皮肿瘤的重要标志物,应用于卵巢癌的诊断及评估治疗效果。随着应用的扩展,CA125 逐渐被用于胃癌、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌及肺癌的诊治过程中。在正常状况下,人体血清中的 CA125 含量较低,但当组织受肿瘤侵袭或发生癌变时,CA125 便会释放至循环系统中,血液中 CA125 水平也随之上升[9]。目前已有研究证实,肿瘤标志物 CA125 与结直肠癌的诊断和治疗结果及预后有着明显关联性[10]。

作为一种单克隆抗体的代表,CF19-9 是通过骨髓瘤细胞和癌细胞株交配育种而来的产物[11],它与消化系统肿瘤紧密关联,其主要呈现形式为血清中唾液黏蛋白[9]。在胃肠道恶性肿瘤的鉴别领域中,它的特异性能够达到 93%。众多的科学研究成果已充分证实,对血清中 CF19-9 水平进行精确的检测具有极其关键的临床应用价值,特别在揭示胃癌、结直肠癌手术治疗效果以及术后恢复情况的预测等方面发挥了不可或缺的作用[9]。

而另一个同样备受关注的肿瘤标志物——AFP,则是由肝脏细胞和卵黄囊细胞共同合成,在健康个体内的含量相对较低。但是,当肝脏细胞遭受损伤时,控制 AFP 合成的基因便会被唤醒,从而引发肝细胞内部的 AFP 大量合成,因此,其浓度的升高很可能反映出肝脏细胞受损的严重程度,同时也可以直观地反映出肿瘤病是否复发。然而需要注意的是,由于它在转移性肿瘤疾病中的敏感度偏低,因此必须结合其他肿瘤细胞进行综合诊断[6]。

3. 结直肠癌与免疫组化

ki-67 属于核基质的一类[12],其功能与 RNA 转录以及细胞周期中的 DNA 复制和细胞增值过程有着紧密的关联,并具有独特的抗原特性[7] [11],通常对有丝分裂过程起到关键性的调控作用,其在细胞分裂增殖活跃的关键阶段(即 G1 期、S 期、G2 期和分裂期)表现出相对较高的表达水平,然而处于静止状态中的细胞(如 G0 期)则几乎无法检测到其存在。据此特征,ki-67 在标记处于增殖状态下的细胞的领域已获得广泛应用[3]。相关研究表明,Ki-67 在大部分恶性肿瘤包括结直肠癌中呈现高表达[13],并且与结直肠癌的发生和发展进程存在密切关系[12],是评估肿瘤恶性程度的指标之一[13]。对于肿瘤的恶性程度和预后情况有着重要的预测能力,也可以预测肿瘤的转移情况。但仍有不同意见,当患者 Ki-67 蛋白高表达时,其无病生存期较 Ki-67 蛋白低表达患者短,且复发或远处转移概率也较大,表明 Ki-67 蛋白高表达并不利于患者的预后。但有其他研究显示,尽管患者体内 Ki-67 蛋白高表达,但与低表达患者相比,前

者肿瘤复发率更低、生存率较高,证明 Ki-67 蛋白高表达对患者的预后状况产生了有利的影响[3]。

根据 p53 基因的不同状态,可以分为野生型及突变型两类。野生型 p53 具有抑制肿瘤发展的功能,然而,突变型 p53 却展现出明显的促瘤性质,其空间构象发生了显著变化[12],失去了其抑癌功能[13],原有的调控细胞生长、凋亡以及 DNA 修复功能均已失效,并促进细胞异常增殖[13]。多项研究揭示出,绝大多数人类肿瘤都或多或少地含有 p53 基因的突变现象。以进展中的大肠癌作为例子来说明,诸多恶性生物学特性与 p53 的表达之间存在紧密的联系,通过检测 p53 蛋白的特定表达含量有助于评估对大肠癌患者的治疗预后[13]。

结肠直肠癌中的基因遗传事件包括染色体不稳定性(Chromosome Instability, CIN)以及微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)两个方面[14]。微卫星是一种由数个甚至数十个多次重复的核苷酸所组成的短 DNA 片段序列,在这些重复的 DNA 片段复制期间很易出现突变,从而使微卫星等位基因发生变化,从而改变了整体基因片段的结构和长度,最终发生了微卫星遗传不稳定性情况[15]。错配修复蛋白(Mismatch Repair, MMR)的作用主要是修正 DNA 双螺旋上错配的碱基对,当 MMR 发生缺陷, DNA 双螺旋上错配的碱基对无法被有效纠正,从而导致肿瘤的出现[14]。依据 MSI 发生的频繁程度,可以分为微卫星高度不稳定(high-frequency microsatellite instability, MSI-H)、微卫星低度不稳定(low-frequency microsatellite instability, MSI-L)和微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)三种不同的类型。其中,MSI-H 肿瘤往往表现出密集的免疫浸润和丰富的细胞因子的环境特征,这些特性的存在无疑与肿瘤的发生过程息息相关[15]。不可忽视的是,伴有 MMR 缺陷的 MSI 现象,也是结肠直肠癌内众多重要的生物学标记之一[14]。

4. 结直肠癌与炎性指标

越来越多的科学研究成果揭示了炎症介质在恶性肿瘤的产生和演进过程中扮演着极其重要的角色。诸如白细胞(包括中性粒细胞、淋巴细胞以及单核细胞)及血小板这类生物学标志物能够精准预知恶性肿瘤的预后情况以及对于治疗手段的反应效果[16]。白细胞是人体免疫系统中的重要组成部分之一,其主要任务便是清除外界的致病因子和病原体,保护机体健康[4]。淋巴细胞属于细胞毒性免疫应答的核心构成元素,通过细胞因子所介导的细胞毒性能有效地抑止肿瘤细胞的生长和浸润[16]。中性粒细胞可活化非特异性炎症反应[17],其数量的异常提升也成为导致总生存期(OS)与无进展生存期(PFS)缩短的重要危险因素之一[18]。单核细胞作为单核吞噬系统中的先天性免疫细胞[19],在肿瘤生长过程中协助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监管,并借由与内皮细胞和肿瘤细胞之间的相互作用,推动了肿瘤的转移和扩散[19]。血小板在机体中是指从人体骨髓中巨核细胞胞浆崩解脱落下来的小块胞质,是分析人类生理状况的另一项主要的血常规指标[4],它与血管生成和肿瘤侵犯的过程有着紧密联系。活化的血小板具备引导恶性肿瘤细胞发生转移的能力,推动肿瘤细胞向间质转化,同时人体中肿瘤细胞的数量也因此升高。与此同时恶性肿瘤细胞可以引发血小板凝聚,加大了癌症相关血栓的形成风险。因此,在肿瘤微环境中,肿瘤细胞在血小板的帮助下,躲避机体免疫的检测,从而避开机体的物理清除[16],因此,血小板可用于评估病程发展评估及预测预后效果[4]。

鉴于此,中性粒细胞与淋巴细胞的比例(NLR)、淋巴细胞与单核细胞的比例(LMR)、血小板与淋巴细胞的比例(PLR)这类炎症指标也成为了各类肿瘤潜在预后评估的重要指标[16]。以往的相关研究结果表明,LMR 的降低以及 NLR 或 PLR 的升高已被视为评估癌症预后的关键参考依据[20]。

NLR 被誉为评估诸多癌症病情预后最强有力的生物学标志之一[21],其不仅可以展现全身性的炎症状态,NLR 失衡所引发的肿瘤发生与发展问题更不容忽视[22]。作为广受认可且频繁使用的全系统炎症评价标杆工具之一,NLR 已经成为评估各种类型癌症患者预后状况的可靠指标[23],尤其对于食道癌、

胃癌和肝癌患者而言，其不仅是预测患者总生存期的独立预后依据，有研究表明其在预测大肠癌患者长期治疗效果方面起着至关重要的作用[24]。

而 PLR 是反映血液中血小板与淋巴细胞计数波动相关性的主要指标，它可以用来评估感染性疾病的严重程度，并且还能间接体现或评估体内血栓形成与炎症反应的剧烈程度[17]。当人体内 PLR 水平有所提高时，这很可能意味着机体免疫平衡状态已经被打破，此时肿瘤转移的风险便有可能增加[17]。

LMR 的动态变化则可以用来预判大肠癌的复发情况，成为预测其复发的生物学标志物。考虑其背后的潜在机制，我们可以认为 LMR 间接反映肿瘤微环境中免疫细胞的变化规律。肿瘤微环境中的免疫细胞浸润数量及其表型均可能对大肠癌的预后以及复发情况产生重大影响[25]。

当前，RDW 已广泛应用于检测和鉴别缺铁性贫血、地中海贫血以及各类血红蛋白病，同时在动脉粥样硬化、炎症性疾病以及癌症患者中，RDW 往往显著高于健康人群[26]。以肺癌、肾细胞癌、食管鳞状细胞癌以及乳腺癌为例，这些恶性肿瘤的 RDW 水平呈现上升的趋势，这有力地证明了这个指标与实体瘤预后之间存在密切的联系[27]。

5. 总结与展望

综上所述，结直肠癌作为世界范围内常见的恶性肿瘤之一，大多患者诊断时病情已达晚期，所以发现更多其预后的评估指标相当重要。其中，肿瘤标志物由肿瘤组织分泌并释放入血，免疫组化指标对于评估肿瘤性质及活性发挥着重要作用，而炎症与肿瘤的发生发展密切相关。三者均在肿瘤的产生、发展、转移等过程中发挥重要的作用，所以联合肿瘤标志物、免疫组化指标、炎症指标对于结直肠癌的预后可能有着更好的预测价值。

参考文献

- [1] 赵轶, 邓庆梅. 结直肠癌患者筛查中生化检测以及肿瘤标志物的应用价值[J]. 系统医学, 2023, 8(3): 163-166.
- [2] 程希凤. 血清 CEA、CA242、CRP 水平联合检测对结直肠癌患者术后复发转移的预测价值[J]. 中国民康医学, 2023, 35(22): 133-135+142.
- [3] 刘益, 苗进, 仲蕊, 张苗, 费素娟. SEPT9 甲基化与多种血清肿瘤标志物对结直肠癌诊断价值的比较[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(5): 360-363.
- [4] 陈素华, 刘朵平, 李陶威, 王一迪, 马天江. 血清肿瘤标志物 CEA、CA125、CA199 对晚期结直肠癌患者靶向治疗临床疗效的评估价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2023, 43(5): 22-24.
- [5] 王毅, 何晓炜, 史青. II-III 期结直肠癌患者根治术后肿瘤标志物水平检测及其对复发的预测价值[J]. 浙江创伤外科, 2023, 28(7): 1230-1233.
- [6] 印滇, 杨莉, 曹莉莉. 结直肠癌术后 CTCs、CA125、CEA 及 CA19-9 表达及与病理特征的关系[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(8): 536-540. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.002>
- [7] 栾焕玲, 徐强, 杜晓楠. EGFR、P53、Ki-67 在结直肠癌患者癌组织中的表达及与临床病理学特征、预后的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(20): 3535-3537. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.20.045>
- [8] 丁剑锋, 刘颖, 靳钦, 王伟, 周正友. 结直肠癌中 DRP1、p53 及 Ki67 的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2023, 52(9): 1363-1367.
- [9] 曾辉光, 许沈南. 微卫星不稳定性对结直肠癌术后 5-氟尿嘧啶为基础方案化疗效果及其预后的影响[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(7): 1143-1145. <https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.07.021>
- [10] 何佳明, 张燕. 微卫星不稳定性与结直肠癌关系的研究[J]. 中国现代医生, 2022, 60(25): 101-104.
- [11] 徐燕, 雷俊平, 尚松, 等. 结直肠癌中错配修复蛋白 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 和 Ki-67 表达的意义及与预后的关系[J]. 广东医学, 2023, 44(1): 90-95.
- [12] 苏日新, 朱静雅, 吴书胜, 李梦鸽, 何义富, 等. 外周血 NLR、PLR 和 SII 对 RAS 野生型转移性结直肠癌西妥昔单抗为基础一线治疗疗效的预测作用[J]. 肿瘤, 2022, 42(10): 681-691.

- [13] 马晓, 陈国荣, 李君艳, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值及血清癌胚抗原、糖类抗原 199 联合检测对结直肠癌的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(1): 62-65+69.
- [14] Yang, Q., Sun, C. and Zhao, L. (2022) Expression and Predictive Value of Serum NLR, PLR Combined with SAA in Patients with Different Stages of Colorectal Cancer. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 906074. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.906074>
- [15] Xiao, Z., Wang, X., Chen, X., Zhou, J., Zhu, H., Zhang, J. and Deng, W. (2023) Prognostic Role of Preoperative Inflammatory Markers in Postoperative Patients with Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1064343. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1064343>
- [16] 毛富巍, 曹英豪, 邓胜和, 等. 基于 NLR、PLR、WLR、MLR 的系统炎症标志物评分与结直肠癌患者术后生存时间的相关性[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(2): 229-234.
- [17] 王伟, 彭军瑞, 韩丽. 术前 NLR、PLR、RDW 检测对结直肠癌预后及复发转移的应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7): 1147-1150+1155. <https://doi.org/10.19930/j.cnki.jmdt.2023.07.036>
- [18] Gao, Y., Wang, J., Zhou, Y., Sheng, S., Qian, S.Y. and Huo, X. (2018) Evaluation of Serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and Ferritin as Diagnostic Markers and Factors of Clinical Parameters for Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2732. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21048-y>
- [19] 魏超, 高艳如, 孟亮, 等. 结直肠癌预后相关免疫组化标志物研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(6): 137-138. <https://doi.org/10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.06.065>
- [20] 陈小林, 姚国强, 刘剑荣. 术前外周血中 NLR、d-NLR、PLR 和 LMR 四种比值在结直肠癌患者预后诊断中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10): 1389-1393.
- [21] He, Y., He, X., Zhou, Y. and Luo, S. (2023) Clinical Value of Circulating Tumor Cells and Hematological Parameters in 617 Chinese Patients with Colorectal Cancer: Retrospective Analysis. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 707. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11204-7>
- [22] Chen, S., Zhang, J., Qian, C., Qi, X., Mao, Y. and Lu, T. (2023) Prognostic Value of Combined LMR and CEA Dynamic Monitoring in Postoperative Colorectal Cancer Patients. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 4229-4250. <https://doi.org/10.2147/JIR.S422500>
- [23] Shi, C., Xie, M., Li, L., Li, K. and Hu, B.L. (2019) The Association and Diagnostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15560. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015560>
- [24] Zhao, X., Zhou, Y., Liu, B., Shen, Y., Qian, J., Zhang, X. and Zhao, H. (2023) Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)-Binding Fibrinogen-Albumin Ratio (FAR) Is Superior to Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)-Binding Fibrinogen-Albumin Ratio (FAR) and Lymphocyte-Monocyte (LMR)-Binding Fibrinogen-Albumin Ratio (FAR) as Predictors of Survival in Surgical Patients with Colorectal Adenocarcinoma. *Medical Science Monitor*, **29**, e939442. <https://doi.org/10.12659/MSM.939442>
- [25] Yamamoto, T., Kawada, K. and Obama, K. (2021) Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8002. <https://doi.org/10.3390/ijms22158002>
- [26] Yang, Q., Sun, C. and Zhao, L. (2022) Expression and Predictive Value of Serum NLR, PLR Combined with SAA in Patients with Different Stages of Colorectal Cancer. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 906074. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.906074>
- [27] 张俊丽, 张媛, 雷腾腾. 血清 AFR、FPR 及 NLR 与早期结直肠癌患者术后辅助化疗疗效及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(8): 1300-1303+1364.