

# 血清 ESM-1、TuM2-PK 联合结肠镜检查诊断早期结直肠癌的临床价值

王微微<sup>1,2</sup>, 朱晓继<sup>1,2</sup>, 丛卉<sup>1,3</sup>, 姜树中<sup>1,2</sup>, 殷建飞<sup>1,4</sup>, 袁伟燕<sup>5</sup>

(1. 南通大学, 江苏 南通 226019; 上海大学附属南通医院·南通市第六人民医院, 2. 消化内科; 3. 内镜中心; 4. ICU; 江苏 南通 226000; 5. 南通市第一人民医院消化内科, 江苏 南通 226001)

**【摘要】目的:** 探讨血清内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1)、肿瘤 M2 型丙酮酸激酶 (TuM2-PK) 联合结肠镜检查诊断早期结直肠癌的临床价值。**方法:** 纳入 120 例疑似结直肠癌患者, 根据病理检查结果分为恶性组 ( $n=52$ )、良性组 ( $n=68$ ), 两组均行血清 ESM-1、TuM2-PK 检测及结肠镜检查, 分析 ESM-1、TuM2-PK 单独及联合诊断结直肠癌的诊断效能。**结果:** 恶性组血清 ESM-1、TuM2-PK 水平均高于良性组 ( $P<0.05$ ), 结肠镜检查阳性率高于良性组 ( $P<0.05$ ); 结肠镜阳性患者血清 ESM-1、TuM2-PK 水平均高于阴性组 ( $P<0.05$ ); ESM-1、TuM2-PK 单独及联合诊断结直肠癌的敏感度与特异度分别为 72.12% 与 69.12%、67.31% 与 63.24%、78.85% 与 66.18%, 对应的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.79、0.75、0.83; 以病理诊断为“金标准”, 血清 ESM-1、TuM2-PK 联合结肠镜诊断结直肠癌的敏感度、特异度、准确度及 Kappa 值分别为 98.08%、80.88%、88.33%、0.77。**结论:** 血清 ESM-1、TuM2-PK 联合结肠镜对早期结直肠癌有较高的诊断效能, 联合检测与病理检查有较好的一致性。

**【关键词】** 结直肠癌; 内皮细胞特异性分子-1; 肿瘤 M2 型丙酮酸激酶; 结肠镜; 诊断

**【中图分类号】** R735.35 **【文献标志码】** A

## Clinical value of serum ESM-1 and TuM2-PK combined with colonoscopy in the diagnosis of early colorectal cancer

WANG Wei-wei<sup>1,2</sup>, ZHU Xiao-ji<sup>1,2</sup>, CONG Hui<sup>1,3</sup>, JIANG Shu-zhong<sup>1,2</sup>, YIN Jian-fei<sup>1,4</sup>, YUAN Wei-yan<sup>5</sup>

(1. Nantong University, Nantong 226019; 2. Department of Gastroenterology; 3. Endoscopy Center; 4. ICU, the Sixth People's Hospital of Nantong, Affiliated Nantong Hospital of Shanghai University, Nantong 226000; 5. Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, Jiangsu, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the clinical value of serum endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and tumor M2-pyruvate kinase (TuM2-PK) combined with colonoscopy in the diagnosis of early colorectal cancer. **Methods:** A total of 120 patients with suspected colorectal cancer were selected and divided into malignant group ( $n=52$ ) and benign group ( $n=68$ ) according to the pathological examination results. Serum ESM-1, TuM 2-PK test and colonoscopy were performed to analyze the diagnostic efficacy of ESM-1, TuM 2-PK alone and combined for the diagnosis of colorectal cancer. **Results:** The levels of serum ESM-1 and TuM2-PK in malignant group were higher than those in benign group ( $P<0.05$ ), and the positive rate of colonoscopy was higher than benign group ( $P<0.05$ ). Serum levels of ESM-1 and TuM2-PK in colonoscopy-positive patients were higher than those in negative group ( $P<0.05$ ). The sensitivities/specificities of ESM-1 and TuM2-PK alone and in combination in the diagnosis of colorectal cancer were 72.12%/69.12%, 67.31%/63.24% and 78.85%/66.18%, and the corresponding areas under the curves (AUC) were 0.79, 0.75 and 0.83 respectively. Taking pathological diagnosis as the “gold standard”, the sensitivity, specificity, accuracy and Kappa value of serum ESM-1 and TuM2-PK combined with colonoscopy in the diagnosis of colorectal cancer were 98.08%, 80.88%, 88.33% and 0.77, respectively. **Conclusion:** Serum ESM-1, TuM2-PK combined with colonoscopy has high diagnostic efficiency on early colorectal cancer, and the combined detection has good consistency with pathological examination.

**【Key words】** Colorectal cancer; Endothelial cell specific molecule-1; Tumor M2-pyruvate kinase; Colonoscopy; Diagnosis

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, WHO 数据<sup>[1]</sup>显示, 每年新增病例约为 190 万例, 致死人数约为 90 万例, 占所有癌症死亡的 9.2%。在过去的几十年里, 尽管结直肠癌的发病率和死亡率在发达

国家有所下降,但在发展中国家仍呈上升趋势,早期诊断和治疗对于改善患者生存率和生活质量具有重要意义<sup>[2]</sup>。结肠镜检查作为结直肠癌筛查的重要手段,在提高结直肠癌早期发现和预防的效果方面具有明显优势,但受限于技术水平、操作者经验等因素,其准确性仍有待提高,寻找辅助结肠镜检查的高灵敏度和高特异度生物标志物,以提高结直肠癌筛查的准确性和可靠性,具有重要的临床价值<sup>[3]</sup>。内皮细胞特异性分子-1 (endothelial cell-specific molecule-1, ESM-1) 是一种分泌型糖蛋白,在肿瘤生长、转移及新生血管形成过程中表达增加。近年来,研究发现 ESM-1 在结直肠癌患者中的表达水平显著高于正常人群,提示其可作为结直肠癌诊断的潜在生物标志物<sup>[4]</sup>。肿瘤 M2 型丙酮酸激酶 (tumor M2-pyruvate kinase, TuM2-PK) 是一种肿瘤标志物,主要存在于肿瘤细胞的细胞质和线粒体中,一些研究<sup>[5]</sup>表明, TuM2-PK 在结直肠癌患者血清中的表达水平明显升高,且与肿瘤的生物行为、临床分期及预后密切相关。但目前尚无 ESM-1、TuM2-PK 与结肠镜联合用于结直肠癌联合诊断的相关报道。本研究旨在探讨血清 ESM-1、TuM2-PK 水平及结肠镜检查联合诊断早期结直肠癌的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月至 2022 年 12 月南通市第六人民医院 120 例疑似结直肠癌患者作为研究对象。纳入标准:(1) 年龄 > 18 岁;(2) 因长期腹泻、便秘、黏液血便等消化道症状入院就诊;(3) 临床资料、检查记录完整。排除标准:(1) 存在严重心、肝、肾等器官功能不全;(2) 有血液系统疾病;(3) 有严重感染或炎症者;(4) 凝血功能异常者;(5) 合并其他恶性肿瘤者;(6) 无法耐受相关检查者。根据病理检查结果分为恶性组 ( $n = 52$ )、良性组 ( $n = 68$ )。恶性组中,男性 30 例,女性 22 例;年龄 ( $50.21 \pm 10.13$ ) 岁;体质量指数 BMI ( $23.25 \pm 2.55$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;结肠癌 35 例,直肠癌 17 例。良性组中,男性 35 例,女性 33 例, ( $49.34 \pm 9.87$ ) 岁; BMI ( $23.75 \pm 2.68$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ; 结肠息肉 45 例,炎症性肠病 23 例。两组性别、年龄、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 结肠镜检查

采用日本 Olympus CF H260AI 电子结肠镜,检查前 2 d 开始低残渣饮食,检查前 1 d 晚上 6 点开始口服 10% 硫酸钠镇痛剂,每次 30 mL,间隔 30 min,

共 4 次,检查当天早上 6 点继续使用 10% 硫酸钠,每次 30 mL,间隔 30 min,共 3 次。以清洁结肠,确保肠道内无明显残留粪便。检查时取左侧卧位,双腿屈曲,内镜医师在规范的无菌操作条件下进行结肠镜检查,首先对肛门及直肠进行局部麻醉,然后将结肠镜沿肛门缓慢插入,并顺着结肠的生理弯曲向前推进,检查过程中医师需要注意调整结肠镜的角度,避免损伤患者肠道。进镜时,结肠镜沿肠道向前推进,逐步穿过乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠,最后到达回盲部,退镜时对肠道进行仔细观察,寻找并记录病变部位、范围、形态等特征。阳性征象:肿块或不规则增生,尤其是腺瘤样息肉,黏膜颜色、质地或形状改变,存在溃疡、糜烂或其他异常病变,有出血或出肠分泌物。可疑病变取活检标本,送病理科检查。

### 1.3 血液指标检测

采集患者空腹外周静脉血,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验测定血清 ESM-1、TuM2-PK 水平。

### 1.4 观察指标

比较恶性组和良性组血清 ESM-1、TuM2-PK 水平及结肠镜检查结果,绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 ESM-1、TuM2-PK 单独及联合诊断结直肠癌的诊断效能,以病理检查结果为“金标准”,分析 ESM-1、TuM2-PK、结肠镜单独及联合诊断结直肠癌的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值及 Kappa 值。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 进行数据分析。计量资料符合正态分布采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料采用 [ $n(\%)$ ] 表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验;绘制 ROC 曲线,获取最佳截断值、曲线下面积 (AUC)、敏感度、特异度等信息;采用 Kappa 一致性检验分析各指标诊断 EP 的诊断效能,  $Kappa \geq 0.75$  表示两者一致性较好,  $0.75 > Kappa \geq 0.4$  表示两者一致性一般,  $Kappa < 0.4$  表示两者一致性较差;所有检验均采用双侧检验,检验水平  $\alpha = 0.05$ 。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 恶性组与良性组血清 ESM-1、TuM2-PK 水平及结肠镜检查结果比较

恶性组血清 ESM-1、TuM2-PK 水平均高于良性组 ( $P < 0.05$ ),结肠镜检查阳性率高于良性组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 恶性组与良性组血清 ESM-1、TuM2-PK 水平及结肠镜检查检查结果 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	ESM-1 (ng/mL)	TuM2-PK (U/mL)	结肠镜检查	
			阳性	阴性
恶性组 (n=52)	40.25 ± 9.47	25.67 ± 6.23	46(88.46)	6(11.54)
良性组 (n=68)	20.87 ± 6.32	14.93 ± 4.52	12(17.65)	56(82.35)
$\chi^2/t$ 值	13.421	10.945	59.172	
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	

## 2.2 结肠镜检查阳性与阴性患者血清 ESM-1、TuM2-PK 水平比较

结肠镜检查阳性患者血清 ESM-1、TuM2-PK 水平平均高于结肠镜检查阴性组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 结肠镜检查阳性与阴性患者血清 ESM-1、TuM2-PK 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

结肠镜检查结果	ESM-1 (ng/mL)	TuM2-PK (U/mL)
阳性 (n=58)	39.57 ± 10.21	24.88 ± 6.78
阴性 (n=62)	21.45 ± 7.04	15.72 ± 5.01
t 值	11.380	8.454
P 值	<0.001	<0.001

## 2.3 血清 ESM-1、TuM2-PK 单独及联合诊断结肠癌的诊断价值

ROC 曲线显示,ESM-1、TuM2-PK 联合诊断结肠癌敏感度及对应的曲线下面积 (AUC) 均高于单独诊断 ( $P < 0.05$ )。见表 3 及图 1。

表 3 血清 ESM-1、TuM2-PK 单独及联合诊断结肠癌的诊断价值

指标	AUC 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
ESM-1	0.82	30.50 ng/mL	80.77	75.00
TuM2-PK	0.69	19.70 U/mL	75.00	69.12
ESM-1 + TuM2-PK	0.83	-	86.54	72.06

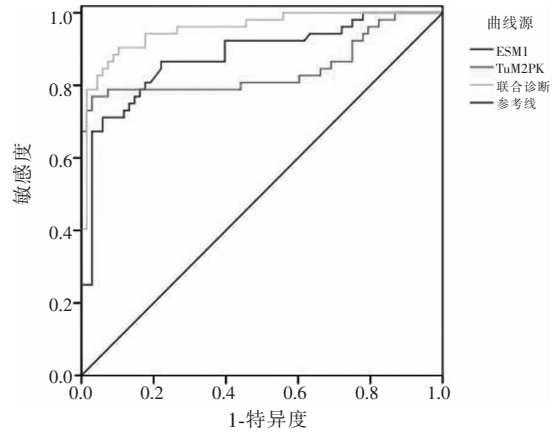


图 1 ESM-1、TuM2-PK 单独及联合诊断结肠癌 ROC 曲线

## 2.4 血清 ESM-1、TuM2-PK 水平及结肠镜检查对的结肠癌诊断效能分析

以病理诊断为“金标准”,血清 ESM-1、TuM2-PK 水平联合结肠镜诊断结肠癌敏感度、准确度及 Kappa 值均高于各单项诊断 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 血清 ESM-1、TuM2-PK 水平及结肠镜检查对的结肠癌诊断效能

诊断方法	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Kappa 值
结肠镜检查	88.46	82.35	85.00	79.31	90.32	0.70
ESM-1 + TuM2-PK	86.54	72.06	78.33	70.31	87.50	0.57
ESM-1 + TuM2-PK + 结肠镜	98.08	80.88	88.33	79.69	98.21	0.77

## 2.5 影像学表现

结肠癌影像学表现。见图 2。

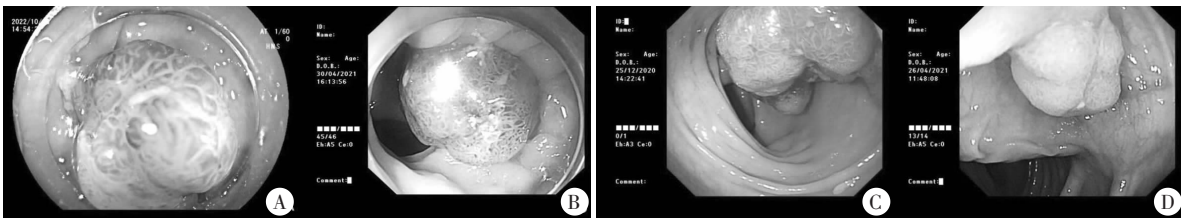


图 2 结肠癌影像学图片

A. 距肛门 30 cm 可见 1.0×1.2 cm 亚蒂息肉,病理为绒毛状管状腺瘤伴腺上皮高级别上皮内病变,局灶癌变; B. 距肛门 15 cm 可见 5×5 cm 巨大息肉,病理为绒毛状管状腺瘤伴腺上皮高级别上皮内病变,具有癌变倾向; C. 距肛门 20 cm 可见粗蒂 3×3 cm 新生物,顶端潮红,病理为管状绒毛状腺瘤伴腺上皮低级别上皮内病变,局灶具有高级别倾向; D. 距肛门 55 cm 可见 1.0×1.0 cm 大小带蒂息肉,病理为绒毛状管状腺瘤伴腺上皮低级别上皮内病变,部分区域呈高级别上皮内病变。

## 3 讨论

早诊断、早治疗对于结肠癌患者的预后至关重要,然而许多结肠癌患者在确诊时已经进入中晚期,错过了最佳治疗时机,因此寻求一种敏感且特

异的方法来提高早期结肠癌的诊断效能具有重要的临床意义。

本研究发现,恶性组患者血清 ESM-1 和 TuM2-PK 水平均显著高于良性组。ESM-1 主要表达于内皮细胞、肺泡上皮细胞、肾脏髓质细胞等细胞中,近

年来研究发现,ESM-1 在多种恶性肿瘤中表达上调,与肿瘤的侵袭、转移及预后密切相关<sup>[6-7]</sup>。恶性组 ESM-1 水平高于良性组的可能原因如下:(1) ESM-1 与肿瘤的血管生成有关,而血管生成是肿瘤生长和转移的关键过程,而恶性肿瘤细胞可分泌细胞因子刺激血管生成,从而提高血液中 ESM-1 水平;(2) ESM-1 在炎症反应中起着重要作用,可作为炎症和肿瘤进展的标志物,在恶性肿瘤中,炎症反应更为显著,导致 ESM-1 水平显著增加;(3) 恶性肿瘤具有较高的增值率、侵袭性和转移潜力,这些特性可导致恶性肿瘤中 ESM-1 的表达和分泌更为活跃,表现为血清 ESM-1 水平升高<sup>[8-9]</sup>。TuM2-PK 是一种细胞代谢酶,参与肿瘤细胞的能量代谢,既往相关研究<sup>[10-11]</sup>显示 TuM2-PK 在多种恶性肿瘤中表达上调,与肿瘤的生长、侵袭和预后相关。恶性组血清 TuM2-PK 水平高于良性组,可能原因是:TuM2-PK 是一种在糖酵解过程中起作用的酶,与肿瘤细胞的代谢活动密切相关,恶性肿瘤快速增殖导致细胞代谢率增高, TuM2-PK 的活性和表达通常增加;恶性肿瘤的微环境通常更加复杂多变,导致 TuM2-PK 的表达和活性增强<sup>[12-13]</sup>。由此可见,血清 ESM-1 和 TuM2-PK 可作为结直肠癌的潜在生物标志物。

ROC 曲线显示,血清 ESM-1 和 TuM2-PK 联合诊断结直肠癌的效能要优于它们各自单独诊断,这表明将两种生物标志物组合应用可提高早期结直肠癌的诊断效能。结肠镜检查的优势在于可直接观察肠道黏膜,发现早期结直肠癌如息肉、隆起型病变,部分早期病灶可在结肠镜下进行切除,实现微创治疗。但受到多种主客观因素的影响,单独依靠结肠镜诊断具有一定的漏诊、误诊风险<sup>[14-15]</sup>。本研究发现,血清 ESM-1、TuM2-PK 水平联合结肠镜诊断结直肠癌的敏感度与准确度均优于单独使用结肠镜诊断,这意味着结合血清生物标志物和结肠镜检查可以有效提高早期结直肠癌的诊断准确性,联合诊断的一致性检验 *Kappa* 值为 0.77,提示与病理诊断一致性良好。

综上,结肠镜检查在结直肠癌的早期诊断中具有一定优势,结合血清 ESM-1 和 TuM2-PK 水平检测,可进一步提高早期结直肠癌的诊断准确度,血清 ESM-1、TuM2-PK 联合结肠镜对早期结直肠癌敏感度、准确度较高,具有较高的诊断效能,与病理检查具有良好的一致性,值得临床推广应用。

#### 参考文献

[1] Wei MT, Hwang JH, Watson RR, et al. Novel rigidizing overtube for

colonoscope stabilization and loop prevention (with video) [J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2021, 93(3): 740-749.

- [2] Sebastián-Tomás JC, Domingo-Del PC, Gómez-Abril Sá, et al. Laparoscopic staged colon-first resection for metastatic colorectal cancer: Perioperative and midterm outcomes from a single-center experience [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2020, 122(7): 1453-1461.
- [3] Sali L, Ventura L, Mascacchi M, et al. Single CT colonography versus three rounds of faecal immunochemical test for population-based screening of colorectal cancer (SAVE): a randomised controlled trial [J]. *The Lancet Gastroenterology Hepatology*, 2022, 7(11): 1016-1023.
- [4] 裴家强,游波,游凯,等. PET/CT 联合血清 HE4, ESM-1 在肺癌诊断中的应用价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(14): 2125-2128.
- [5] Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death [J]. *The England Journal of Medicine*, 2022, 387(17): 1547-1556.
- [6] 郭雅慧,费素娟. 血浆 CLIP4 基因甲基化检测与 3 种血清肿瘤标志物对结直肠癌诊断效果的对比性研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(5): 338-345.
- [7] 吴秀方,南琼,张晓红,等. 血浆 SEPT9 甲基化检测对结直肠癌诊断价值的临床研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(15): 1915-1919.
- [8] Forsberg A, Westerberg M, Metcalfe C, et al. Once-only colonoscopy or two rounds of faecal immunochemical testing 2 years apart for colorectal cancer screening (SCREESCO): preliminary report of a randomised controlled trial [J]. *The Lancet Gastroenterology Hepatology*, 2022, 7(6): 513-521.
- [9] 刘建,胡涛,金成武. 直肠癌患者术后 1 年内低位前切除综合征的变化特征分析及其对患者术后短期生存质量的影响[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(5): 853-857.
- [10] 兰莉莉,黎军,孙琳,等. 结直肠癌肿瘤干细胞标记物研究进展[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(1): 127-130.
- [11] Wang H, Ding W, Peng L, et al. Gadolinium-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Colorectal Tumor in MR Colonography [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2020, 16(5): 594-602.
- [12] 邓江,黎相照. 结直肠癌中 HSF1, c-Jun, p-c-Jun 及 DPD 的表达水平及临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(15): 1926-1930.
- [13] Chen H, Shi J, Lu M, et al. Comparison of Colonoscopy, Fecal Immunochemical Test, and Risk-Adapted Approach in a Colorectal Cancer Screening Trial (TARGET-C) [J]. *Clin Gastroenterology Hepatology*, 2023, 21(3): 808-818.
- [14] Randel KR, Schult AL, Botteri E, et al. Colorectal Cancer Screening With Repeated Fecal Immunochemical Test Versus Sigmoidoscopy: Baseline Results From a Randomized Trial [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1085-1096.
- [15] 李泽泳,叶海燕,陈丹霞,等. 粪便隐血试验联合肿瘤标志物检测在结直肠癌中的临床应用价值[J]. *中国医学装备*, 2020, 17(7): 101-104.

(收稿日期:2023-10-02

修回日期:2023-11-17)