

血液学指标在结直肠癌肝转移中的诊断价值

邓黎雪^{1,2}, 程倩^{1,2}, 姚春东^{1,2}, 孙佳^{1,2}, 刘佳², 王琳^{1,2*}

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科, 湖北 武汉

²华中科技大学同济医学院附属协和医院组织工程与再生医学研究中心, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

结直肠癌作为一种极为常见的恶性肿瘤, 多数患者在确诊时已处于中晚期阶段, 并常伴有肝转移。若不能早期发现并手术切除已形成的转移灶, 患者的生存期将不可避免地受到显著影响。当前, 影像学检查如计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)等, 被视为结直肠癌肝转移诊断的金标准。然而, 这些检查手段往往仅能检出较大的转移病灶, 可能导致错过手术切除的最佳时间窗口。相比之下, 血液学标志物作为肿瘤诊断中的常规检测项目, 不仅更为经济、快捷, 而且近年来的研究表明, 部分血液学指标对于结直肠癌肝转移的早期诊断具有显著价值, 能够有效监测早期肝转移的发生。本文旨在综述血液学标志物在结直肠癌肝转移诊断中的重要作用。

关键词

结直肠癌肝转移, 血液学指标, 诊断

The Diagnostic Value of Hematological Indicators in Liver Metastasis of Colorectal Cancer

Lixue Deng^{1,2}, Qian Cheng^{1,2}, Chungong Yao^{1,2}, Jia Sun^{1,2}, Jia Liu², Lin Wang^{1,2*}

¹Department of Clinical Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Research Center for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 邓黎雪, 程倩, 姚春东, 孙佳, 刘佳, 王琳. 血液学指标在结直肠癌肝转移中的诊断价值[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2598-2609. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34370

Abstract

Colorectal cancer, a widely prevalent form of malignancy, is frequently diagnosed at advanced stages in the majority of patients. It is commonly associated with liver metastasis. The failure to detect and surgically excise these metastatic lesions in their early stages inevitably leads to a reduction in the patient's lifespan. While imaging examinations such as CT and MRI are regarded as standard diagnostic methods for colorectal cancer liver metastasis, they tend to identify only larger metastases, thereby missing the optimal time for surgical intervention. Hematological markers, serving as standard diagnostic indices in oncology, offer a more cost-effective and rapid approach compared to imaging examinations. In recent years, emerging research has highlighted the significant utility of specific hematological markers in the early detection of colorectal cancer liver metastasis, facilitating the monitoring of the initial stages of metastatic formation. This review is dedicated to examining the pivotal role of hematological markers in the diagnostic process of colorectal cancer liver metastasis.

Keywords

Colorectal Cancer Liver Metastasis, Hematological Indicators, Diagnosis

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. 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤。据 2020 年的统计数据,全球 CRC 新发病例已逾 190 万例,死亡病例更是高达 93 万例。更为严峻的是,CRC 发病率和死亡率呈现逐年上升的趋势[1]。国际癌症研究机构预测,预计到 2040 年,CRC 新发病例将激增至 320 万例,死亡人数也将攀升至 160 万例[2]。在 CRC 的早期阶段,大多数患者无明显临床症状,这导致许多患者在确诊时已进展至疾病的中晚期阶段,并伴随全身转移,这是 CRC 预后不良的主要原因之一。对于转移性 CRC 患者而言,其中位总生存期仅为 32~40 个月。而对于无法进行手术切除治疗的患者,其总生存期将进一步缩短[2]。CRC 具有通过多种途径进行转移的能力,可通过血液循环途径转移至肝脏,肺脏,肾上腺和骨骼等器官,也可通过淋巴途径转移到周围淋巴结。肝脏是 CRC 最为常见的转移部位,结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastasis, CRCLM)更是成为 CRC 患者死亡的首要原因[3] [4]。

当前,在原发性 CRCLM 的诊断中,准确识别肝转移病灶的成功率仅为 14%到 25% [5]。由于早诊困难,多数患者往往直至疾病进展至晚期才被临床检出,此时已形成较大的肝转移灶,导致难以实施手术切除[6]-[8]。对于此类患者,局部化疗的预后效果往往不佳,5 年生存率更是低于 5%,预后极差[9]。然而,若能在早期阶段及时发现并完全切除肝转移灶,患者中位生存期可显著延长至 35 个月,且 5 年生存率可提高至 30%到 57%之间[10]。因此,早期诊断对于 CRCLM 患者的治疗方案制定和预后改善至关重要。

目前,CRCLM 的一线诊断策略主要依赖于血清肿瘤标记物的筛查,以及包括腹部超声,计算机断层扫描(computer tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等在内的影像学检查手段。尽管目前影像学检查在诊断中发挥着重要作用,但它们通常对仪器设备要求较高,且伴随着较

高的检查费用,易受人为因素影响等缺点。尤为重要的是,超过 50%的患者仅有较小转移灶,影像学检查往往难以有效诊断[11]。相比而言,血液学检查展现出更高的灵敏度,客观性和经济性。鉴于此,本文通过系统回顾近年来的相关文献,对各种血液学诊断指标,包括:肿瘤标志物、基因标志物以及肝功能指标等,在 CRCLM 中的诊断价值进行了全面的综述,旨在为 CRCLM 的早期诊断提供更为精准和可靠的依据。

2. 血液学指标在 CRCLM 中的诊断价值

2.1. 肿瘤标志物对 CRCLM 的诊断价值

2.1.1. 癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)

CEA 作为一种广谱且非特异性肿瘤标志物,在诊断大肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌和肝癌等领域发挥着重要作用,同时也是检测 CRC 患者发生肝转移的首选肿瘤标志物[12][13]。CEA 循环过程中的结合和降解主要发生在肝脏中,由非实质细胞和实质细胞进行[14][15],因此当肝脏发生病变时,CEA 的水平也会相应发生变化。大量研究表明,治疗前 CEA 水平能预示肿瘤状态以及患者生存期,浓度较低往往意味着病情较早,肿瘤转移的可能性相对较小[16]。当血清 CEA 水平达到 15 ng/mL,可能预示肿瘤已发生转移。这是因为 CEA 能够抑制癌细胞凋亡,并与库普弗细胞受体蛋白结合,优化肝脏转移微环境,促进癌细胞存活;同时,CEA 还能上调与转移相关的黏附分子,诱导肿瘤转移的发生[17]。CEA 可通过放射免疫来测定,正常值范围在 0~10 ng/mL。罗炜等[18]研究表明 CEA 诊断 CRCLM 的最佳临界值为 10.54 ng/mL,其诊断 CRCLM 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.710,敏感度为 55.7%,特异度为 76.9%。相比之下,马运宾等[19]的研究则指出,CEA 诊断 CRCLM 的最佳临界值为 24.21 ng/mL,此时灵敏度可达 62.7%,而特异度为 58.2%。值得注意的是,朱宇等[20]研究表明 CEA 诊断 CRCLM 的 AUC 为 0.799,监测 CRCLM 的最佳临界值为 16.05 ng/mL,此时灵敏度为 60%,而特异度高达 93.8%。当诊断临界值在一定范围内(10~20 ng/mL)较高时,其特异度较高,肝转移发生的可能性较大。同时,CEA 在 CRCLM 的诊断中展现出较高的特异度,当 CEA 检测结果为阴性(<5 ng/mL)时,CRCLM 的发生率极低,仅为 7%。此外, G Bonfanti 等[5]研究进一步证实当肝脏病变体积小于总体积的 25%时,CEA 是最敏感的诊断指标,且在 CRC 和 CRCLM 患者之间存在显著差异。

总的来说,CEA 是目前研究和应用最为广泛的肿瘤标志物,其在 CRCLM 的诊断中具有极高的综合价值。因此,对于 CRC 患者而言,实时监测 CEA 水平变化至关重要。一旦发现血清 CEA 出现异常波动,应立即联合其他检查手段进行进一步诊断,并考虑实施肝转移灶切除术等治疗方案,以控制患者的疾病进展和改善预后。

2.1.2. 糖链抗原(Carbohydrate Antigen, CA)

CA 是一种具有糖链结构的肿瘤标志物,表达于细胞膜上,在细胞识别、免疫应答以及细胞间的信号传递等关键生物过程中扮演着重要角色。根据化学结构和生物学功能的不同,CA 可分为多种类型,包括 CA125、CA19-9、CA50 等。这些抗原在特定癌症患者的血清中呈现浓度升高的特征,为癌症的诊断提供了重要线索。其中,CA19-9 与 CRC 密切相关,研究表明 CRC 患者的血清 CA19-9 水平常出现异常升高,其动态变化与 CRC 的发展进程密切相关[21][22];CA50 也常用于消化道恶性肿瘤的诊断和监测,尽管其特异度相对有限,但凭借较高的灵敏度,在多种癌症的早期诊断中仍具有不可忽视的重要价值[23]-[25]。目前,CA 的检测可通过微粒子酶免法(microparticle enzyme immunoassay, MEIA),酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)和化学发光免疫分析法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)等手段进行。这三种方法均具有较高的灵敏度和特异度,且检测结果之间无显著统计学差异,为临床诊

断提供了可靠的依据[26]-[28]。在正常生理状态下, CA19-9 的血清浓度通常维持在 0~37 U/mL 的范围内, CA50 约为 0~20 U/mL。以下将探讨 CA19-9 和 CA50 在 CRCLM 中的诊断价值。

CA19-9 作为一种应用广泛的 CA, 其血清水平在 CRC 患者中能够准确反映肿瘤的负荷和进展情况。相关研究表明, 当 CA19-9 水平高于 200 U/mL 时, 胰腺癌、CRC 和胃癌等恶性肿瘤的发生风险显著增加, 且随着 CA19-9 水平升高, 肿瘤负荷越重[29]-[31], 当 CA19-9 水平高于 1000 U/mL, 通常预示着远处转移的发生[30]。在正常生理状态下, CA19-9 的表达水平极低, 但肿瘤细胞的增殖和侵袭会导致 CA19-9 释放到血液中, 从而引起 CA19-9 血清浓度的显著升高。研究显示, CRCLM 的发生率与 CA19-9 水平呈正相关关系, 即高水平 CA19-9 的患者更易发生肝转移[32]。张晓斌等[16]研究进一步证实, CRCLM 患者的血清 CA19-9 水平显著高于未发生肝转移的 CRC 患者, 这表明 CA19-9 可作为 CRCLM 发生的独立预测因素。然而, 在 CRCLM 的诊断中, CA19-9 的灵敏度较低, 其早期诊断价值受到一定限制[33]。因此, 在临床上常需要与 CEA 联合检测以提高诊断的准确性[34] [35]。马运宾等[19]研究表明, CA19-9 与 CEA 联用诊断敏感度(61.5%)显著高于 CA19-9 单独诊断敏感度(57.4%), 这为 CRCLM 的诊断和病情监测提供了更为可靠的依据。

CA50 作为一种广泛分布在结直肠、肝、胃及胰腺等器官中的非特异性肿瘤标志物, 在消化道恶性肿瘤的诊断和监测中扮演着重要角色。郭艳峰等[36]研究结果表明, CRCLM 患者的 CA50 水平显著高于 CRC 患者, 这说明 CA50 在 CRCLM 的诊断中具有一定的辅助价值。尽管 CA50 的敏感性和特异性相对较低, 但其在临床实践中常与其他肿瘤标志物如 CEA、CA19-9 等联合检测, 以提高早期诊断准确率。马运宾等[19]研究指出, CEA、CA19-9、CA50 均是 CRCLM 的独立预测因素, 但 CA50 单独诊断 CRCLM 时灵敏度和特异度有限, 当与 CA19-9、CEA 联合使用时, 其诊断灵敏度(74.3%)和特异度(76.3%)均显著提升, 有效提高了 CRCLM 的诊断效率[13]。总体而言, CA50 作为 CRCLM 诊断的辅助指标, 不仅有助于临床医师及时调整治疗方案, 还为患者的预后评估提供了重要参考。

2.1.3. 甲胎蛋白(Alpha Fetoprotein, AFP)

AFP 属于白蛋白的亚家族成员, 是目前用于早期诊断原发性肝癌最为敏感且特异的生物标志物[37]。AFP 预测 CRCLM 的特异度较高, 虽然有研究表明 AFP 对 CRCLM 敏感性有限, 但在特定情境下, 通过与其他血清学标志物及临床资料综合分析, 仍能为诊断提供更为精确的指导。AFP 通常使用酶免疫法或 CLIA 法进行检测。正常成人的血清 AFP 水平处于极低水平(低于 10 ng/mL); 然而, 在诸如原发性肝癌、肝硬化、肝细胞癌、转移性肝肿瘤等疾病状态下, AFP 水平会显著上升。王娜等[38]研究表明, CRCLM 组患者血清 AFP 水平显著高于无肝转移组患者, 这一发现证实了 AFP 在预测 CRCLM 发生中具有一定的提示意义, 可作为独立预测因素。此外, 刘鸿章等[39]研究也表明, 血清 CEA、AFP、CA199 水平均与 CRCLM 有关, 三者联合检测能显著提高 CRCLM 的诊断率。以上研究证实, AFP 可作为辅助诊断的重要指标, 当 AFP 水平异常时, 还需排除肝癌或其他可能导致 AFP 变化的疾病, 并结合其他相关检查进行综合分析, 以确保诊断的准确性和及时性。

2.1.4. α -L-岩藻糖苷酶(Alpha-L-Fucosidase, AFU)

AFU 是一种在肝脏及其他组织中普遍存在的酶类蛋白, 已成为诊断肝脏疾病的一种高度敏感且特异的新型生物标志物[40]。AFU 通常用 ELISA 法和 CLIA 法来检测, 其正常值范围大约在 20~100 U/L 之间。临床研究发现, 原发性肝癌患者血清 AFU 水平显著高于其它良恶性肿瘤。在 CRCLM 的进程中, AFU 会从肝脏释放到血液中, 从而导致其血清浓度显著上升。因此, 监测血清中的 AFU 水平有助于揭示 CRCLM 的发生发展, 使其成为 CRCLM 诊断的有力候选标志物。值得注意的是, 即便在常规肿瘤标志物(如 CEA)水平保持正常的 CRC 患者中, AFU 的异常升高也可能预示着 CRCLM 的风险增加[41]。在治疗

过程中,动态监测血清中的 AFU 水平对评估疾病的进展具有重要意义。随着肝转移的恶化,AFU 水平往往会呈现逐渐升高的趋势,这在一定程度上反映了肿瘤负荷的增加。尽管相较于 CEA、CA19-9 等其他肿瘤标志物而言,AFU 在 CRCLM 诊断中的价值可能尚未得到广泛认可,但将其作为辅助标志物,并结合多种肿瘤标志物的检测结果进行综合评估,可以为患者病情的全面判断提供更加丰富的信息,进而为制定更为精准的治疗方案提供有利支持。

2.2. 基因标志物对 CRCLM 的诊断价值

2.2.1. 血清微小 RNA (microRNA, miRNA)

miRNA 是由 20~24 个核苷酸组成的非编码 RNA,转录与 mRNA 相互作用,发挥重要的调控功能。研究发现,miRNA 能够激活或抑制肿瘤转移,在癌症转移的发病机制中扮演关键角色[42]。miRNA 在不同组织、不同细胞以及不同发育阶段的表达谱具有不同的特征,可特异性表达于部分组织中并稳定存在,因此 miRNA 可以作为某些组织或细胞的分子标志。已有研究表明 miRNA 在 CRCLM 的多个方面,如血管生成、肿瘤侵袭、上皮-间充质转化和癌细胞的干性等,都具有重要的调节作用[43]。近年被研究作为 CRCLM 诊断标志物的 miRNA 主要有 miR-21、miR-29a、miR-618 和 miR-141 等,miRNA 可采用实时荧光定量聚合酶链反应技术定量检测。

miR-21 作为一种原癌 miRNA,在 CRCLM 等多种实体肿瘤中高表达,其靶基因包括一些癌基因和肿瘤抑制基因[44]。在肿瘤的增殖、凋亡、侵袭和转移过程中发挥关键作用,是早期 CRCLM 检测的生物标志物。肖霞等[45]研究表明与 CRC 无肝转移组相比,CRCLM 组血清 miR-21 水平显著升高,AUC 为 0.78,且具有较高的特异度(85.62%)。与 CEA 联合诊断时,AUC 提高至 0.86,为 CRCLM 患者提供了更高的诊断价值。此外尹杰等[46]研究也表明血清 miR-21 在 CRCLM 患者中的差异性表达与肝转移相关,可作为独立预测标志物。综上所述,miR-21 在 CRCLM 的诊断和治疗中具有潜在的重要作用,但目前主要用于研究领域,未来需要更多的研究来明确其在临床应用中的具体价值和机制。

miR-29a 作为 miR-29 家族的一员,长度约 22 个核苷酸。它可通过影响 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin 等信号通路,在细胞增殖、分化和代谢等多个生物过程中发挥作用,可作为多种癌症诊断和预后的生物标志物。Daniel G Sur 等[44]研究表明 miR-29a 通过调控 MMP2、MMP9 等转移相关分子,促进 CRC 细胞侵袭和转移。值得注意的是,周德军等[47]研究表明 miR-29a 在 CRCLM 组患者血清中水平要远远超过无转移组及对照组,其 AUC 值高达 0.852,说明血清高水平 miR-29a 对 CRCLM 具有很高的诊断价值。另外,Shulin Huang 等[43]研究进一步证实 miR-29a 水平不仅可以区分 CRCLM 患者和非转移性 CRC 患者,且灵敏度和特异度均较高,甚至比血清 CEA 更灵敏。这说明血清 miR-29a 可作为早期诊断 CRCLM 的生物标志物。

miR-618 主要参与转录后调控,通过调节其他基因的表达来影响细胞功能。研究表明,miR-618 可通过靶向调控与肿瘤增殖和侵袭有关的 mRNA,抑制肿瘤转移[48][49]。傅冬梅等[50]研究表明与未发生肝转移的 CRC 患者相比,肝转移患者的血清 miR-618 水平更低,且其水平与肿瘤分期和分化程度相关。综上所述,血清 miR-618 水平与 CRCLM 患者的病情程度密切相关。然而目前关于 miR-618 在 CRCLM 中的研究还比较少,诊断价值有待进一步探究。随着研究的深入,miR-618 可作为肝转移诊断和患者预后评估的生物标志物。

miR-141 属于 miR-200 家族,既可以作为肿瘤抑制因子也可以作为癌基因,在 CRCLM 过程中调节上皮间充质转化的发生[51][52]。尹杰等[46]研究表明 miR-141 在 CRCLM 和 CRC 患者中的表达存在差异,与 miR-21 相比有更好的灵敏度和特异度。虽然 miR-141 诊断 CRCLM 的研究仍处于初步阶段,但其展现出的高敏感度和高特异度预示着血清 miR-141 可能成为 CRCLM 早诊的关键标志物。

2.2.2. 环形 RNA (Circular RNA, circRNA)

CircRNA 是一类具有独特闭环结构的非编码 RNA, 其 5'端和 3'端通过共价键相连, 形成稳定的环状结构, 这种结构比线性 RNA 更为稳定[53]。CircRNA 的表达与多种疾病密切相关, 包括癌症、神经系统疾病和心血管疾病等, 可用于疾病的诊断和治疗[54][55]。目前对 circRNA 的研究尚处于起步阶段, 其具体的功能机制和生物学意义仍需深入探究。CircRNA 的检测方法与 miRNA 相似, 通过实时荧光定量聚合酶链反应技术进行分析。在 CRCLM 领域应用较多的 circRNA 主要有 circFAT1、circ-YAP 和 circZNF720。

CircFAT1 是 FAT1 基因产生的环状 RNA, FAT1 基因在维持器官功能和发育、细胞信号传导、肿瘤发生发展以及线粒体功能调节等方面发挥着重要作用, 其功能异常与多种疾病紧密相关[56][57]。徐咏强等[58]研究表明 CRCLM 患者血清中 circFAT1 含量明显升高, 且 circFAT1 含量越高的患者肿瘤浸润越深, 肿瘤转移的风险越高, 表明 circFAT1 与 CRC 的侵袭和转移相关; 此外, circFAT1 可作为 CRCLM 的独立预测因素, 诊断 AUC 达 0.839, 同时具有较高的特异性。CircFAT1 分布广泛且半衰期长, 有望成为 CRCLM 诊断和治疗的关键靶点。

Circ-YAP 可编码一种新型截短蛋白 YAP-220aa, 该蛋白通过竞争性结合大肿瘤抑制激酶 1, 使 YAP 蛋白去磷酸化, 从而激活一系列促进转移的基因。曾凯旋等[59]研究表明由 m6A 修饰的 circ-YAP 驱动的正反馈回路可促使 CRCLM 发生, CRCLM 患者中 circ-YAP 水平显著上调, 并与不良预后相关。

CircZNF720 也与肿瘤的发展有着密切的联系, 研究表明, circZNF720 可通过调节 miR-421/MAPK9 途径来抑制肿瘤的发展[60]。并通过 miR-23b-3p 调控间充质细胞向上皮细胞转化, 进而促进肿瘤的转移。此外, 韦婧[61]研究表明 circZNF720 水平在 CRCLM 患者中显著上调, 可作为 CRCLM 的诊断标志物, 进一步证实了 circZNF720 对 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭的促进作用。

综上所述, 基因标志物在 CRCLM 的发病机制中扮演着重要角色, 并有望成为诊断和治疗的新靶点。随着研究的不断深入, 基因标志物将为 CRCLM 的诊断和治疗带来新的策略和希望。

2.3. 肝功能指标对 CRCLM 的诊断价值

2.3.1. 丙氨酸转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(Aspartate Aminotransferase, AST)

ALT 和 AST 以及 ALT 与 AST 的比值(liver-specific ratio, LSR)是评价肝功能的重要指标。生理状态下, ALT 主要分布于肝细胞胞浆中, 一旦肝细胞膜通透性改变, ALT 便释放入血。仅需 1%的肝细胞坏死, 就能使血液中的 ALT 活性翻倍[62], 因此 ALT 是急性肝细胞损伤的高度敏感指标, 在 CRCLM 中也具有较高的预测价值。AST 则主要位于肝细胞线粒体中, 仅在肝细胞严重损伤时才会进入血液循环, 其特异度和灵敏度虽不如 ALT, 但常作为辅助诊断指标, 与 ALT 联合应用。ALT 与 AST 通常采用连续监测法和比色法进行检测, ALT 正常范围约 5~40 U/L, AST 正常范围约 8~28 U/L。白傲雪等[63]研究表明 ALT 水平增高的 CRC 患者发生肝转移的风险更高, 实时监测 CRC 患者的 ALT 水平有助于早期诊断肝转移, 从而改善患者预后。另外, 樊万里等[17]研究进一步表明 ALT 可作为独立危险因素预测 CRCLM, 其 AUC 为 0.704, 当与 CEA 联合使用时, 可以更有效地预测 CRCLM 发生的风险。值得注意的是, 相比于单独的 ALT 和 AST, LSR 对于 CRCLM 具有更大的临床意义和诊断效能。徐达等[64]研究表明 LSR 的大小与肝转移灶的直径和数量显著相关, 尤其是当 LSR 升高(ALT 升高比 AST 更明显)时, 预示着肝脏可能存在弥漫性损伤。综上所述, ALT 与 AST 是诊断 CRCLM 的敏感指标, 但其特异性有限。ALT 和 AST 水平的升高可能由多种因素引起, 如药物副作用、酒精滥用、病毒性肝炎等肝脏疾病。因此, 在 ALT 与 AST 水平异常时, 应尽早结合其他指标进行综合诊断, 将显著改善 CRCLM 患者的预后。

2.3.2. 碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)

ALP 主要来源于肝脏、骨骼、肠道和胎盘等部位, 它是临床诊断和鉴别肝胆系统疾病的关键指标[65]

[66]。ALP 水平的异常可能指示胆道梗阻和肝细胞损伤等状况[67]。在临床实践中, ALP 常采用比色法进行检测, 其正常值范围因年龄和性别而异。已有研究发现在 CRCLM 的诊断中, ALP 具有一定的临床价值。罗炜等[18]研究表明 ALP 预测 CRCLM 的临界值为 95.73 U/L, AUC 为 0.625, 此时诊断特异度(72.0%)较高, 但灵敏度(57.0%)有限。然而当 ALP 与 CEA 和 CA19-9 联合检测时, AUC 提高至 0.740, 显著增强了 CRCLM 的诊断准确性。此外, P I Tartter 等[68]研究通过结合 ALP 和 CEA, 建立了一种灵敏且经济的 CRCLM 筛查方法: 当 ALP 水平超过 135 U/L 和/或 CEA 大于 10 ng/mL 时, 筛查的敏感性可达 88%。综上, ALP 可以与其他肝功能指标(如 ALT、AST)和肿瘤标志物(如 CEA、CA19-9)联合使用, 以更准确评估 CRCLM 发生的风险。

2.3.3. 异常凝血酶原(PIVKA-II)

PIVKA-II 作为一种由维生素 K 缺乏 II 型诱导的蛋白质, 已成为监测肝癌和 CRCLM 的关键血清标志物。在 CRCLM 情况下, PIVKA-II 的水平会显著升高[69][70], 实时监测 PIVKA-II 的水平可有效评估肝脏疾病进展和治疗效果。PIVKA-II 可通过 ELISA 法和 CLIA 法检测, 正常参考范围是 5~40 mAU/mL。陈芳彬等[71]研究表明血清 PIVKA-II 的水平在健康人群、无肝转移的 CRC 患者和 CRCLM 患者中呈现递增趋势, 且 CRCLM 患者中 PIVKA-II 的水平显著高于另外两组, 可作为 CRCLM 的独立预测因素, 其 AUC 为 0.737, 具有较高的特异度(85.5%)。与 CA19-9 和 CEA 相比, PIVKA-II 的特异度明显提升。此外, 朱宇等[20]研究进一步指出 PIVKA-II 诊断 CRCLM 的最佳临界值为 28.5 mAU/mL, 在此阈值下, AUC 为 0.818, 特异度高达 90%, 但灵敏度较为有限(60%)。值得注意的是, 这一诊断临界值位于生理正常范围内, 这提示在 CRCLM 的诊断中, 应谨慎关注 PIVKA-II 在正常范围内的异常波动, 并适时联合其他检查以进一步明确诊断。当 PIVKA-II 与 CEA 联合使用时, 诊断 CRCLM 的灵敏度将提高到 85%, 结合 PIVKA-II 自身的高特异性, 使其成为诊断 CRCLM 患者的关键指标之一。

2.3.4. 血浆总胆汁酸(Total Bile Acid, TBA)

TBA 是检测肝实质性损伤和消化系统病变的敏感指标, 它能够特异性地反映肝脏的排泄功能。一旦肝细胞发生病变或肠-肝循环出现障碍, TBA 便会升高, 其变化与肝损伤的程度呈正相关[72]。血浆 TBA 通常用高效液相色谱-质谱联用法和 ELISA 法进行检测, 正常范围大约在 0.1~15 $\mu\text{mol/L}$ 。TBA 根据其结构和功能可分为两大类: 初级胆汁酸(primary bile acid, PBA)和次级胆汁酸(secondary bile acid, SBA), PBA 由肝脏直接合成, 进入肠道后可被肠道细菌转化为 SBA。研究显示, 大量 SBA 的产生能够激活癌症相关信号通路, 从而诱发肿瘤转移[73]-[75]。贾茹等[76]研究表明 CRCLM 患者中血浆 SBA 的含量和 SBA/PBA 的大小较无肝转移患者显著升高, 证明 TBA 是诊断 CRCLM 的有效指标。此外, 她们的研究还分析了 TBA 在各种肝脏肿瘤中的差异及应用价值, 证实了原发性肝癌与转移性肝癌患者之间 TBA 含量具有显著差异, 这一结论证实了 TBA 为联合诊断 CRCLM 提供了重要辅助信息。

2.4. 其他血液学指标对 CRCLM 的诊断价值

2.4.1. 血清神经突起导向因子 1 (Netrin-1)

Netrin-1 是一种分泌型蛋白, 能够诱导血管生成, 在多种肿瘤组织中高表达, 可作为癌症早期检测的重要生物标志物。研究显示, Netrin-1 水平升高可能与肿瘤的早期转移相关[77]。在临床实践中, 血清 Netrin-1 通常采用 ELISA 法检测。目前, 陈宇翔[78]研究发现肝转移组的血清 Netrin-1 水平显著高于无肝转移组, 表明 Netrin-1 与 CRCLM 的发生风险呈正相关, 且具有较高的特异性, 但灵敏度较低。当 Netrin-1 与 CEA 这种灵敏度较高的指标联合检测时, 其 AUC 可达 0.748, 对于预测 CRCLM 具有更高的临床价值。另外, Suh Youn Ko 等[79]研究表明 Netrin-1 表达增加会促进 CRC 细胞的迁移和侵袭, 并证实了 Netrin-

1 的产生可由肿瘤微环境中的周围基质细胞触发。王志军等[80]研究也表明 CRCLM 组 Netrin-1 阳性表达远高于未转移组, 且 CRCLM 患者组织中 Netrin-1 的表达与 Dukes 分期、分化程度和淋巴结转移相关, 这表明 Netrin-1 在预测 CRCLM 方面具有重要的临床价值。

2.4.2. 血脂

血脂的主要成分包括甘油三酯(triglyceride, TG)和胆固醇(total cholesterol, TC), 普遍存在于人体内。血脂异常, 亦称高脂血症, 通常指的是血浆中 TG ≥ 150 mg/dL 和/或 TC ≥ 220 mg/dL [81], 以及低密度脂蛋白胆固醇的升高和/或高密度脂蛋白胆固醇的降低[82]。这种疾病的发生与多种因素有关, 包括基因突变、不良饮食习惯, 以及糖尿病、肝脏疾病等。近年来大量研究指出, 血脂异常(尤其是高胆固醇血症)可能是 CRC 的一个危险因素[83]。张锐[82]研究结果显示, 在 CRCLM 患者中, 高脂血症的比例显著高于无肝转移的患者, 表明高脂血症与 CRCLM 的发生存在密切的关系。一种可能的机制是较高的血脂水平能够满足肿瘤细胞不断增长的繁殖需求, 促进癌细胞的生长和繁殖, 从而加速 CRC 的远处转移。另一项研究也证实了 CRCLM 与高脂血症紧密相关, 有肝转移的 CRC 患者高脂血症的比例高于无肝转移者[84]。徐璟等[85]研究同样表明, 血清 TG 是 CRCLM 的独立危险因素, CRCLM 患者的血 TG、TC 水平明显高于无肝转移患者。这些研究均指出血脂代谢异常与 CRCLM 的发生显著相关, 因此在疾病的监测中具有重要的提示作用。

3. 小结与展望

在 CRC 的发展过程中, 肿瘤细胞会侵入血液循环, 进而扩散到肝脏等部位。在肿瘤播散的过程中, 血液学指标作为一种诊断手段, 显示出其极高的灵敏度、简便性以及快速性。在临床实践中, 对 CRC 患者进行血液学指标的实时监测, 并结合多项指标进行联合诊断, 能够显著提升肝转移的早期发现率。这样, 我们就能在肿瘤播散初期进行转移灶的切除, 有效提升患者的生存率和生存质量。然而, 目前尚无单一检查指标能在诊断 CRCLM 时兼具高灵敏度和高特异性, 通常需要多项指标联合检测。鉴于此, 探寻更多具有诊断价值的血液学标志物, 成为改善 CRCLM 患者预后的关键所在。为此, 我们还需开展更多系统化、深入的研究工作。

基金项目

国家重点研发计划项目(2022YFC2408100), 国家自然科学基金面上项目(82072167, 82272277), 湖北省科技创新团队项目([2022] No.11)。

参考文献

- [1] 黄理宾, 黄秋实, 杨烈. 全球及中国的结直肠癌流行病学特征及防治: 2022《全球癌症统计报告》解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(5): 530-537.
- [2] Eng, C., Yoshino, T., Ruiz-García, E., Mostafa, N., Cann, C.G., O'Brian, B., *et al.* (2024) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **404**, 294-310. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00360-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00360-x)
- [3] 田传鑫, 赵磊. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(13): 1033-1038.
- [4] Engstrand, J., Nilsson, H., Strömberg, C., Jonas, E. and Freedman, J. (2018) Colorectal Cancer Liver Metastases—A Population-Based Study on Incidence, Management and Survival. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>
- [5] Bonfanti, G., Bombelli, L., Bozzetti, F., Doci, R., Gennari, L. and Koukouras, D. (1989) The Role of CEA and Liver Function Tests in the Detection of Hepatic Metastases from Colo-Rectal Cancer. *HPB Surgery*, **3**, 29-37. <https://doi.org/10.1155/1990/87874>
- [6] Bouche, O., Conroy, T., Michel, P., Penna, C. and Tournigand, C. (2006) Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, **30**, 30-42. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(06\)73587-4](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(06)73587-4)

- [7] 刘旭. 结直肠癌肝转移的临床病理学研究[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [8] 张怡清. 结直肠癌肝转移患者的临床特征及其预后分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [9] 柏伟宣. 结直肠癌肝转移患者中医证型影响因素研究与预后分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [10] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023) [J]. 中国临床医学, 2023, 30(1): 166-198.
- [11] Baghdadi, A., Mirpour, S., Ghadimi, M., Motaghi, M., Hazhirkarzar, B., Pawlik, T.M., *et al.* (2022) Imaging of Colorectal Liver Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **26**, 245-257. <https://doi.org/10.1007/s11605-021-05164-1>
- [12] Borlinghaus, P. and Lamerz, R. (1991) Circulating "Tumor Markers" in Gastrointestinal Tumors. *Leber, Magen, Darm*, **21**, 199-202.
- [13] 马运宾. 术前多种血清肿瘤标志物联合检测在结直肠癌肝转移预测中的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [14] McVicker, B., Tuma, D.J., Lazure, K.E., Thomas, P. and Casey, C.A. (2014) Alcohol, Carcinoembryonic Antigen Processing and Colorectal Liver Metastases. In: Vasiliou, V., Zakhari, S., Seitz, H. and Hoek, J., Eds., *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer*, Springer International Publishing, 295-311. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_17
- [15] Thomas, P., Forse, R.A. and Bajenova, O. (2011) Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Its Receptor hnRNP M Are Mediators of Metastasis and the Inflammatory Response in the Liver. *Clinical & Experimental Metastasis*, **28**, 923-932. <https://doi.org/10.1007/s10585-011-9419-3>
- [16] 张晓斌. 血常规、血生化联合血清 CEA、CA19-9 在结直肠癌肝转移诊断中的应用价值[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(17): 100-102.
- [17] 樊万里, 何栋, 张树泽, 等. 白蛋白-胆红素评分联合肝功能指标及 CEA 对结直肠癌肝转移的预测价值[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(1): 99-108.
- [18] 罗炜, 马贵亮, 于璐, 等. 血清 CEA、CA19-9 联合 ALP 预测结直肠癌肝转移的价值. 中国现代普通外科进展[J], 2020, 23(4): 326-328.
- [19] 马运宾, 刘骞. 术前血清 CEA、CA19-9、CA50 联合检测在结直肠癌肝转移预测中的应用[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(5): 453-457.
- [20] 朱宇, 王宏洁, 韩彬彬, 等. 人异常凝血酶原(PIVKA-II)在监测结直肠癌肝转移中的应用[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(10): 58-63.
- [21] 付蕾, 李潜, 卢创新, 等. 尿酸联合 CA199 检测对结直肠癌 TNM 分期和预后判断的价值[J]. 肿瘤, 2020, 40(7): 496-502.
- [22] 王毅, 赵红梅, 郭鹏伟, 等. CEA、CA125 和 CA199 在结直肠癌患者贝伐单抗治疗效果评估中的应用[J]. 河北医药, 2023, 45(17): 2632-2635.
- [23] 张军和. 血清 CEA、CA19-9、CA-50 联合检测在结直肠癌诊断中的应用[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2009, 11(17): 162.
- [24] 孔令敏, 张金亮. AFP、CA-50、NSE 联检对原发性肝癌的诊断价值[J]. 医疗装备, 2010, 23(3): 26.
- [25] 陶岚. 血清 AFP、CEA、CA-199、CA-50 联合检测对消化道恶性肿瘤的筛查价值[J]. 海南医学, 2011, 22(23): 12-14.
- [26] 王英, 李建辉, 黄玲莎. 两种检测血清 CA19-9 的方法比较[J]. 广西预防医学, 2002(2): 102-103.
- [27] 董振南, 丁慧, 贾兴旺, 等. ELISA 检测肿瘤相关抗原 CA19-9 的方法学评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(5): 294-295.
- [28] 胡亚远, 张春秀. 罗氏 Cobas e 602 电化学发光分析仪检测 CA19-9 方法学评价[J]. 中国医药科学, 2015, 5(23): 132-134.
- [29] 章玉玲, 周岳. 结直肠癌患者血清循环肿瘤细胞、糖类抗原 24-2、糖类抗原 19-9 水平及其与临床病理特征关系[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(3): 322-324, 329.
- [30] 梁晓清. 晚期胰腺癌患者血清 CA125 及对 CA19-9 肿瘤标志物水平与肝转移的相关性研究[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(9): 906-910.
- [31] 吴永力, 方汉刚, 陈静, 等. 术前外周血微小 RNA-21、血管内皮生长因子、糖类抗原 19-9 水平与结直肠癌病人临床分期和术后复发转移的关系[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(8): 771-774.

- [32] Zhu, H., Wang, D., Xu, L., Chen, J., Chu, E. and Zhou, C. (2022) Diagnostic Value of an Enhanced MRI Combined with Serum CEA, CA19-9, CA125 and CA72-4 in the Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **20**, Article No. 401. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02874-x>
- [33] 李倩影, 耿淑美, 张晓伟. 术前多种血清肿瘤标志物联合检测在结直肠癌肝转移预测中的应用研究[J]. 婚育与健康, 2023, 29(5): 76-78.
- [34] Zhang, D., Yu, M., Xu, T., *et al.* (2013) Predictive Value of Serum CEA, CA19-9 and CA125 in Diagnosis of Colorectal Liver Metastasis in Chinese Population. *Hepato-Gastroenterology*, **60**, 1297-1301.
- [35] Singh, S., Kumar, R., Kumar, U. and kumari, R. (2020) Clinical Significance and Role of TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 Levels in Diagnosis of Colorectal Cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 3133-3136. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.11.3133>
- [36] 郭艳峰. 血清肿瘤标志物联合血清 CA50、AFP 预测结直肠癌肝转移的临床价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(1): 1-3.
- [37] Zamcheck, N. and Puztaszeri, G. (1975) CEA, AFP and Other Potential Tumor Markers. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **25**, 204-214. <https://doi.org/10.3322/canjclin.25.4.204>
- [38] 王娜. 术前血清 CEA、CA19-9、CA50、AFP 和 TPS 检测对结直肠癌肝转移的预测价值[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(8): 1-3.
- [39] 刘鸿章, 段文都, 刘力, 等. 联合检测血清 CEA、AFP、CA199 与诊断结直肠癌肝转移的临床意义[C]//第五届全国中医药免疫学术研讨会——暨环境·免疫与肿瘤防治综合交叉会议论文汇编. 福州: 中国免疫学会中医药免疫分会, 2009: 404.
- [40] 于兆亚, 张孟伟, 陈栋, 等. 原发性肝癌患者血清 α -L-岩藻糖苷酶、糖类抗原 724、糖类抗原 19-9 水平与临床病理特征的相关性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(9): 74-76.
- [41] 郭亚娜. 血清 AFP、AFU、CEA 及 CA19-9 联合检测对肝癌的诊断价值研究[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(11): 1190-1192.
- [42] Chorti, A., Bangeas, P., Papavramidis, T.S. and Tsoulfas, G. (2018) Role of MicroRNA in the Diagnosis and Therapy of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *MicroRNA*, **7**, 167-177. <https://doi.org/10.2174/2211536607666180525073302>
- [43] Huang, S., Tan, X., Huang, Z., Chen, Z., Lin, P. and Fu, S.W. (2018) MicroRNA Biomarkers in Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Journal of Cancer*, **9**, 3867-3873. <https://doi.org/10.7150/jca.28588>
- [44] Sur, D.G., Colceriu, M., Sur, G., Aldea, C., Silaghi, C., Samasca, G., *et al.* (2019) MiRNAs Roles in the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Colorectal Cancer. *Expert Review of Proteomics*, **16**, 851-856. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1659732>
- [45] 肖霞, 马慧, 王欣. 血清 miR-21 对结直肠癌肝转移预测价值的评价[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(8): 1346-1348.
- [46] 尹杰, 白志刚, 蔡军, 等. 血清 MicroRNA 作为结直肠癌肝转移患者早期诊断标志物的探索性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(2): 97-101.
- [47] 周德君, 袁航. 血清 miR-29a、COX-2 及 MMP2 水平在结直肠癌肝转移中的表达意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1944-1947.
- [48] Guo, W., Yu, Q., Zhang, M., Li, F., Liu, Y., Jiang, W., *et al.* (2019) Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 511 Promotes the Progression of Osteosarcoma Cells through Sponging MicroRNA 618 to Upregulate the Expression of Maelstrom. *Aging*, **11**, 5351-5367. <https://doi.org/10.18632/aging.102109>
- [49] Ivanovic, R.F., Viana, N.I., Morais, D.R., Moura, C., Silva, I.A., Leite, K.R., *et al.* (2018) MiR-618: Possible Control over TIMP-1 and Its Expression in Localized Prostate Cancer. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 992. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4930-4>
- [50] 傅冬梅, 刘莉, 朱杰伦. 结直肠癌肝转移患者血清 miR-618 水平及意义[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(16): 2315-2319.
- [51] Mo, Y., Leung, L.L., Mak, C.S.L., Wang, X., Chan, W., Hui, L.M.N., *et al.* (2023) Tumor-Secreted Exosomal MiR-141 Activates Tumor-Stroma Interactions and Controls Premetastatic Niche Formation in Ovarian Cancer Metastasis. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01703-9>
- [52] Luo, Q., Tian, Y., Qu, G., Kun-Huang, and Luo, S. (2022) Functional Mechanism and Clinical Implications of MiR-141 in Human Cancers. *Cellular Signalling*, **95**, Article 110354. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110354>
- [53] 唐琪, 刘宏博, 张哲罡, 等. 环状 RNA 的体外构建及表达[J]. 中国生物制品学杂志, 2024, 37(1): 32-36.
- [54] 戴薇, 李世云, 宋丽云, 等. 结肠癌患者外周血环状 RNA 表达谱的分析[J]. 中国医药指南, 2024, 22(28): 25-28.

- [55] 林熊, 武金才, 褚凤冉, 等. 肝癌中环状 RNA 的表达模式及其编码潜能的研究[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(7): 505-514.
- [56] Pastushenko, I., Mauri, F., Song, Y., de Cock, F., Meeusen, B., Swedlund, B., *et al.* (2020) Fat1 Deletion Promotes Hybrid EMT State, Tumour Stemness and Metastasis. *Nature*, **589**, 448-455. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03046-1>
- [57] Chen, Z.G., Saba, N.F. and Teng, Y. (2022) The Diverse Functions of FAT1 in Cancer Progression: Good, Bad, or Ugly? *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02461-8>
- [58] 徐咏强, 叶伟标, 陈靖, 等. 血清 circFAT1 在结直肠癌肝转移中的预测价值[J]. 系统医学, 2020, 5(12): 24-26.
- [59] Zeng, K., Peng, J., Xing, Y., Zhang, L., Zeng, P., Li, W., *et al.* (2023) A Positive Feedback Circuit Driven by m⁶A-Modified Circular RNA Facilitates Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01848-1>
- [60] Yang, F., Zhuang, Z., Liu, C., Li, F. and Zhou, J. (2023) Overexpression of CircZNF720 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating MiR-421/MAPK9. *Molecular Biotechnology*, **66**, 1165-1173. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-01016-2>
- [61] 韦婧. 环状 RNA circ_ZNF720 在结直肠癌肝转移中的诊断价值及其初步机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [62] 黄家丽. 血清总胆汁酸及谷丙转氨酶测定在肝胆疾病中的意义[J]. 航空航天医学杂志, 2014, 25(6): 781-782.
- [63] 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.
- [64] 徐达, 闫晓峦, 刘佳明, 等. 单发与多发结直肠癌肝转移患者肝切除术后预后分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(7): 503-507.
- [65] 蒙毅军, 余洪立, 杨石. GLDH、GGT、ALT、ALP 联合检测对药物性肝损伤诊断的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(12): 1735-1737.
- [66] 罗羽鸥, 杨晓玲, 李川. 原发性肝癌患者术后血清 IGF-2、AFP、ALP、 γ -GT 水平变化及临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 186-190.
- [67] 罗炜. 综合术前危险因素预测结直肠癌肝转移[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [68] Tartter, P.I., Slater, G., Gelernt, I. and Aufses, A.H. (1981) Screening for Liver Metastases from Colorectal Cancer with Carcinoembryonic Antigen and Alkaline Phosphatase. *Annals of Surgery*, **193**, 357-360. <https://doi.org/10.1097/00000658-198103000-00019>
- [69] Kim, D.Y., Toan, B.N., Tan, C., Hasan, I., Setiawan, L., Yu, M., *et al.* (2023) Utility of Combining PIVKA-II and AFP in the Surveillance and Monitoring of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, 277-292. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0212>
- [70] Feng, H., Li, B., Li, Z., Wei, Q. and Ren, L. (2021) PIVKA-II Serves as a Potential Biomarker That Complements AFP for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 401. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08138-3>
- [71] 陈芳彬, 张平安, 祝成亮. 异常凝血酶原联合 CA50、CA19-9、CEA 对结直肠癌肝转移的辅助诊断价值[J]. 职业与健康, 2019, 35(19): 2618-2622.
- [72] Fogelson, K.A., Dorrestein, P.C., Zarrinpar, A. and Knight, R. (2023) The Gut Microbial Bile Acid Modulation and Its Relevance to Digestive Health and Diseases. *Gastroenterology*, **164**, 1069-1085. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.022>
- [73] Zheng, Z., Wei, J., Hou, X., Jia, F., Zhang, Z., Guo, H., *et al.* (2022) A High Hepatic Uptake of Conjugated Bile Acids Promotes Colorectal Cancer—Associated Liver Metastasis. *Cells*, **11**, Article 3810. <https://doi.org/10.3390/cells11233810>
- [74] Sarkar, J., Aoki, H., Wu, R., Aoki, M., Hylemon, P., Zhou, H., *et al.* (2022) Conjugated Bile Acids Accelerate Progression of Pancreatic Cancer Metastasis via S1PR2 Signaling in Cholestasis. *Annals of Surgical Oncology*, **30**, 1630-1641. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12806-4>
- [75] Zhou, L., Zhang, Y., Wei, M., Du, K., Lin, J. and Wei, L. (2023) Comprehensive Analysis of CXCL14 Uncovers Its Role during Liver Metastasis in Colon Cancer. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 273. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02896-z>
- [76] 贾茹, 张平平, 袁苑, 等. 结直肠癌肝转移患者的血浆胆汁酸谱特征及临床价值[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(5): 578-583.
- [77] Chen, J., He, J., Qiu, J., Yang, G., Wang, D. and Shen, Z. (2024) Netrin-1-CD146 and Netrin-1-S100A9 Are Associated with Early Stage of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer. *BMC Gastroenterology*, **24**, Article No. 308.

- <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03401-w>
- [78] 陈宇翔. 血清 Netrin-1 和 CEA 水平对诊断结直肠癌肝转移的预测价值的研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [79] Ko, S.Y., Blatch, G.L. and Dass, C.R. (2013) Netrin-1 as a Potential Target for Metastatic Cancer: Focus on Colorectal Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **33**, 101-113. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9459-z>
- [80] Wang, Z., Deng, L., Xu, X. and Zhao, L. (2023) Differential Expression of PLAC1 and Netrin-1 in Liver Metastasis of Colorectal Cancer and Its Predictive Value. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02908-y>
- [81] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*, **106**, 3143-3421.
- [82] 张锐. 血脂水平异常与结直肠癌肝转移的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(17): 92-95.
- [83] Hayashi, N., Matsushima, M., Yamamoto, T., Sasaki, H., Takahashi, H. and Egawa, S. (2011) The Impact of Hypertriglyceridemia on Prostate Cancer Development in Patients Aged $\geq$ 60 Years. *BJU International*, **109**, 515-519. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10358.x>
- [84] 姚素萍, 刘业六, 潘晓芳, 等. 血脂与结直肠癌肝转移关系的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(12): 2919-2921.
- [85] 徐璟, 张杰, 冯雁, 等. 血脂代谢异常与结直肠癌肝转移的相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(3): 340-343.