



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.006
China Journal of General Surgery, 2023, 32(4):520-528.

· 专题研究 ·

直肠黏膜渗液游离亚铁血红素检测在结直肠癌早期诊断中的应用价值

伍美容¹, 周刚^{2,3}, 李亮², 周剑宇², 林昌伟²

(中南大学湘雅三医院 1. 手术中心 2. 胃肠外科, 湖南长沙 410013; 3. 湖南省人民医院 急诊科, 湖南长沙 410016)

摘要

背景与目的: 近年来, 游离亚铁血红素 (FH) 检测在恶性肿瘤筛查中表现出较好的筛查效果, 然而, 目前针对结直肠癌 FH 检测的研究较少, 且样本量小, 代表性较差。因此, 本研究以较大的样本量进一步评价直肠黏膜渗液 FH 检测在结直肠癌早期诊断中的应用价值。

方法: 为分析 FH 检测对结直肠癌早期诊断的效能及其普适性或特殊性, 将 2019 年 4 月—2020 年 8 月于中南大学湘雅三医院胃肠外科行直肠黏膜渗液 FH 检测的所有符合纳入标准疑似胃肠恶性肿瘤的住院患者均纳入研究, 收集患者各项临床资料。将患者区分为胃肠组 (所有疑似胃癌与结直肠癌患者)、结直肠组 (疑似结直肠癌患者)、右半结肠组 (疑似右半结肠癌患者)、左半结肠组 (疑似左半结肠癌患者)、直肠组 (疑似直肠癌患者), 比较 FH 检测以及粪便隐血试验 (FOBT)、癌胚抗原 (CEA)、糖抗原 19-9 (CA19-9) 单独或与 FH 联合检测对各组患者的诊断价值。

结果: 共将 345 例患者纳入研究, 其中疑似结直肠癌 291 例, 疑似胃癌 54 例。FH 检测结果显示, 除右半结肠组外, FH 检测的阳性率在胃肠组、结直肠组、左半结肠组、直肠组的恶性肿瘤中均高于同组的良性疾病 (均 $P < 0.05$)。以病检结果为金标准, FH 检测对胃肠癌、结直肠癌、右半结肠癌、左半结肠癌、直肠癌诊断的敏感度分别为 40.72%、47.49%、17.39%、57.89%、72.29%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 特异度分别为 80.65%、78.57%、84.62%、73.33%、71.74%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。排除右半结肠组后, FOBT、CEA、CA19-9 单独检测的阳性率在胃肠组、结直肠组、左半结肠组、直肠组的恶性肿瘤中均高于各自组的良性疾病 (均 $P < 0.05$), 但它们的敏感度与特异度在各组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。各种不同的联合检测中, 结合敏感度与经济性考虑, FH+FOBT 为最佳联合检测, 其对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌、直肠癌诊断的敏感度分别为 74.86%、85.42%、92.45%、97.22%, 特异度分别为 64.91%、57.78%、57.14%、60.00%。

结论: FH 的检测结果显示具有肿瘤发生位置的特异度, 可用于左半结肠癌, 尤其是直肠癌的早期诊断, 而对胃癌于右半结肠癌的价值不大。FH 联合 FOBT 检测具有经济、简易、高敏感度等优点, 为较好的结直肠癌早期诊断方法。

关键词

结直肠肿瘤; 血红素; 癌症早期检测

中图分类号: R735.3

基金项目: 湖南省科技创新-青年科技人才计划基金资助项目 (2022RC1218); 2022 年湖南省卫生健康高层次人才基金资助项目。

收稿日期: 2022-04-01; **修订日期:** 2023-03-17。

作者简介: 伍美容, 中南大学湘雅三医院主管护师, 主要从事胃肠道肿瘤早期诊断分子的筛选与临床应用方面的研究。

通信作者: 林昌伟, Email: linchangwei@csu.edu.cn

Application value of detection of free heme in rectal mucosal secretions for early diagnosis of colorectal cancer

WU Meirong¹, ZHOU Gang^{2,3}, LI Liang², ZHOU Jianyu², LIN Changwei²

(1. Surgery Center 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Department of Emergency Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410016, China)

Abstract

Background and aims: In recent years, free heme (FH) detection has shown good screening performance in malignant tumor screening. However, currently there is limited research on FH detection for colorectal cancer, and the sample sizes are small, with poor representativeness. Therefore, this study was conducted to further evaluate the application value of FH detection in the early diagnosis of colorectal cancer with a relatively large sample size.

Methods: To analyze the efficacy of FH detection for early diagnosis of colorectal cancer as well as its universality or specificity, all hospitalized patients suspicious for gastrointestinal malignancy who underwent FH detection in rectal mucosal secretions from April 2019 to August 2020 in the Department of Gastrointestinal Surgery at the Third Xiangya Hospital of Central South University and met the inclusion criteria were included in the study. Clinical data of the patients were collected. The patients were classified into five groups: the gastrointestinal group (all patients suspicious for gastric or colorectal cancer), the colorectal group (all patients suspicious for colorectal cancer), the right colon group (patients suspicious for right-sided colon cancer), the left colon group (patients suspicious left-sided colon cancer), and the rectum group (patients suspicious rectal cancer). The diagnostic value of FH detection as well as fecal occult blood test (FOBT), carcinoembryonic antigen (CEA), and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) alone or in combination with FH detection were compared among the groups of patients.

Results: A total of 345 patients were included in the study, among whom there were 291 cases suspicious for colorectal cancer and 54 cases suspicious for gastric cancer. The results of FH detection showed that, except for the right colon group, the positive rate of FH detection in malignant tumors of the gastrointestinal group, colorectal group, left colon group, and rectum group was higher than that of benign diseases in the same group (all $P < 0.05$). Using pathological results as the gold standard, the sensitivity of FH detection for diagnosing gastric cancer, colorectal cancer, right colon cancer, left colon cancer, and rectal cancer was 40.72%, 47.49%, 17.39%, 57.89%, and 72.29%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the specificity was 80.65%, 78.57%, 84.62%, 73.33%, and 71.74%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After excluding the right colon group, the positive rates of FOBT, CEA, and CA19-9 single detection in malignant tumors of the gastrointestinal group, colon group, left colorectal group, and rectum group were higher than those of benign diseases in the respective groups (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in sensitivity and specificity among the groups (all $P > 0.05$). Among the various combined tests, FH+FOBT was the best combined test considering both sensitivity and cost-effectiveness. The sensitivity of FH+FOBT for diagnosing gastric cancer, colorectal cancer, left colon cancer, and rectal cancer was 74.86%, 85.42%, 92.45%, and 97.22%, respectively, and the specificity was 64.91%, 57.78%, 57.14%, and 60.00%, respectively.

Conclusion: The detection results of FH have specificity for the location of tumor development and can

be used for early diagnosis of left-sided colon cancer, especially rectal cancer, but have limited value for gastric cancer and right-sided colon cancer. The combination of FH and FOBT detection has advantages such as economy, simplicity, and high sensitivity, and is a better method for early diagnosis of colorectal cancer.

Key words Colorectal Neoplasms; Heme; Early Detection of Cancer

CLC number: R735.3

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一，我国结直肠癌发病率和病死率均处于所有恶性肿瘤的第五位，每年发病及死亡人数分别高达36万例与19万例，并且发病与死亡人数仍在逐年增长^[1]，且呈现年轻化趋势^[2]。早期结直肠癌患者的5年相对生存率可以高达90%，晚期却仅为14%。因此，早期筛查出结直肠癌和癌前病变患者，将会大大提高患者的生存时间及生存质量^[3]。

目前结直肠癌筛查手段有多种，主要分为非侵入性检查和侵入性检查两大类，非侵入性手段主要为：粪便隐血试验（fecal occult blood test, FOBT）^[4]、粪便DNA标志物检测等；侵入性检测手段主要为：血液肿瘤标志物、肠镜检查^[5]等。FOBT是目前临床上早期筛查结直肠癌最常用的方法，但敏感度均较低，有研究^[6]报道仅为37%~79%。而在大便FOBT和粪便DNA标志物的对比研究中，DNA检测能检测出更多的结直肠癌和腺瘤患者^[7-8]，但粪便DNA检测现存的高成本、高技术、低效益等缺点^[9]。肠镜是公认的结直肠肿瘤诊断的金标准^[10-11]，但是肠镜检查费用较高，检查前需行肠道准备，患者存在一定的惧怕心理^[12]，并有穿孔、出血^[13-15]等风险。血液肿瘤标志物癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）^[16]、糖抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9, CA19-9）^[17]亦是结直肠癌早期诊断的常用方法之一，但是两者均无显著脏器特异性^[18]。因此寻找简便易行、经济快速、准确无创的结直肠癌早期筛查方法已然成为目前结直肠癌的研究热点之一。

游离亚铁血红素（free heme, FH）检测这一新兴诊断技术目前在恶性肿瘤早期筛查方面已取得了一定的成效，为寻找高效简易的肿瘤早筛方法带来新的曙光。迄今FH检测在国内的部分恶性肿瘤筛查和早期诊断中取得了较理想的效果，在对于宫颈癌的筛查中，认为其达到宫颈薄层液基细胞学检查相当的敏感度和特异性^[19-20]。然而，目

前针对结直肠癌的FH检测的研究并不多，并且样本量较少^[21]。因此，本研究将扩大样本量进一步评估FH检测在结直肠癌患者早期诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

为探讨FH检测对于早期诊断胃肠道恶性肿瘤的效能与特异性，本研究中将2019年4月—2020年8月中南大学湘雅三医院胃肠外科行FH检测的所有疑似胃或肠恶性肿瘤的住院患者均纳入研究。纳入标准：(1)性别不限，年龄>18岁；(2)有良好的依从性，有FH检测结果和病理组织学检查结果。排除标准：(1)排除FH检测前接受过相应治疗的患者，如：新辅助放化疗、内镜下肿块切除等治疗；(2)排除缺乏病理结果的疑似恶性肿瘤患者；(3)排除月经期、哺乳和妊娠女性；(4)排除近期有明显下消化道出血患者；(5)排除具有全身严重合并症患者（甲状腺功能亢进或者低下、血液病、精神病、全身感染、严重心脑血管疾病）；(6)病情危重，无法实施必要检查的患者。本研究获得医院伦理委员会批准，因研究为回顾性研究，只收集和分析了完全匿名的数据，故伦理委员会豁免了知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 患者分组 将患者区分为胃肠组（所有疑似胃癌与结直肠癌患者）、结直肠组（所有疑似结直肠癌患者）、右半结肠组（疑似右半结肠癌患者）、左半结肠组（疑似左半结肠癌患者）、直肠组（疑似直肠癌患者）。解剖位置分法为：(1)将大肠分为左半结肠和右半结肠，其中左半结肠包括直肠、乙状结肠、降结肠、结肠脾曲和横结肠左1/3，右半结肠包括了横结肠右2/3、结肠肝曲、升结肠、盲肠和阑尾；(2)将大肠分为结肠和直肠；(3)胃和

大肠合并为胃肠道组。恶性肿瘤患者TNM分期参照AJCC第8版所进行。结直肠癌诊断标准参照中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识意见及中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见^[22-23]和中国结直肠癌诊疗规范^[24]及《内科学》^[25]关于结直肠肿瘤的诊断标准。

1.2.2 观察指标 收集患者的性别、年龄、病检结果、FH检测结果、FOBT、CEA、CA19-9检测结果等。

1.2.3 FH检测 检测试剂:结直肠黏膜细胞稳定性FH检测试剂(青岛东孚美伦生物科技有限公司),试剂构成:A试剂、B试剂、C试剂、测试池、比色板。样本的收集:患者取侧卧位,充分润滑手指、肛缘以及肛门镜后,先进行直肠指诊,随后将肛门镜塞入肛门,再用一次性取样拭子在齿状线附近顺时针擦拭,获取足够量的渗液或分泌物,并观察所取样本是否混有血液、粪便,如有血液、粪便污染,则再次取样。样本的检测:(1)将采样拭子头端放入内置样本保存液的白色C试剂中,然后上下颠倒10次,静置10s后,使样本和试剂充分混匀;(2)捏住A试剂的两翼部顺时针折断后,将其内容物倒入反应池中;(3)再用已空置的A试剂滴管取出C试剂瓶中液体(≥ 1 mL),滴入反应池;(4)同样的方法折断B试剂滴管,将其内液体全部倒入反应池;(5)等待120s后,观察反应池中的颜色变化。结果判断:对比比色卡,进行结果判读,当反应池内颜色无任何改变仍未无色时判读为阴性;当反应池内颜色变为浅蓝色时,判读为弱阳性;当反应池内颜色变为蓝色时,判读为阳性;当反应池内颜色变为深蓝色时,判读为强阳性;当反应池内的颜色由无色变成某种颜色后,再转变为深黄色或棕红色时,表明该取样本混有血液,应按第一次出现的颜色变化判读结果,弱阳性及以上结果均视为阳性结果。

1.2.4 其他指标检测 FOBT、CEA、CA19-9等均由医院检验科检测(FOBT:粪便中血红蛋白含量0~0.2 $\mu\text{g/mL}$ 为阴性,粪便中血红蛋白含量 >0.2 $\mu\text{g/mL}$ 为阳性;血液中CEA:0~5 ng/mL为阴性,血液中CEA >5 ng/mL为阳性;血液中CA19-9:0~34 U/mL为阴性,血液中CA19-9 >34 U/mL为阳性)。

1.3 统计学处理

整理原始数据后,运用SPSS 25进行数据分析,计数资料用例数(百分比)[n (%)]表示,采用 χ^2 检验行统计学分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验、方差分析行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过绘制诊断试验四格表,凭敏感度、特异度、假阳性率、假阴性率、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、诊断指数、Youden指数等指标进行评价。

2 结果

2.1 患者一般情况

纳入研究的住院患者共345例,其中胃癌患者42例(男34例,女8例),年龄39~85岁,平均年龄(61.38 ± 9.71)岁;结直肠癌患者179例(男101例,女78例),年龄24~82岁,平均年龄(61.75 ± 11.74)岁。良性疾病中,胃相关良性疾病12例(男6例,女6例),年龄32~77岁,平均年龄(57.50 ± 13.37)岁;结直肠相关的良性疾病112例(男72例,女40例),年龄12~85岁,平均年龄(52.40 ± 15.57)岁。

2.2 不同分组患者FH检测结果

统计学分析结果显示,相比于良性疾病,FH检测的阳性率在胃肠组、结直肠组、右半结肠组、左半结肠组、直肠组的恶性肿瘤中,均高于同组的良性疾病,除了右半结肠组恶性与良性疾病结果差异无统计学意义外($P > 0.05$),其余各组差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表1)。

然后再进一步以病检结果为金标准,分别计算FH检测结果对胃肠癌、结直肠癌、右半结肠癌、左半结肠癌、直肠癌诊断的敏感度、特异度等指标,结果显示,敏感度分别为40.72%、47.49%、17.39%、57.89%、72.29%,特异度分别为80.65%、78.57%、84.62%、73.33%、71.74%(表2)。排除右半结肠癌,FH检测结果对诊断胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌、直肠癌敏感度明显呈现上升趋势(部分 $P < 0.05$),而特异度基本不变($P > 0.05$)(图1)。

表1 不同分组患者FH检测结果[n (%)]

Table 1 Results of FH detection in different patient groups [n (%)]

FH	胃肠组		结直肠组		右半结肠组		左半结肠组		直肠组	
	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性
阳性	90(40.72)	24(19.35)	85(47.49)	24(24.43)	8(17.39)	8(15.38)	77(57.89)	16(26.67)	60(72.29)	13(28.26)
阴性	131(59.28)	100(80.65)	94(52.51)	88(78.57)	38(82.61)	44(84.62)	56(42.11)	44(73.33)	23(27.71)	33(71.74)
χ^2	16.390		19.970		0.072		16.150		23.350	
P	<0.000 1		<0.000 1		>0.05		<0.000 1		<0.000 1	

表2 FH检测对不同分组胃肠道恶性肿瘤的诊断效果评价

Table 2 Evaluation of the diagnostic performance of FH detection for different groups of malignant gastrointestinal tumors

评价指标	胃肠癌	结直肠癌	右半结肠癌	左半结肠癌	直肠癌
敏感度(%)	40.72	47.49	17.39	57.89	72.29
特异度(%)	80.65	78.57	84.62	73.33	71.74
假阴性率(%)	59.28	52.51	82.61	42.11	27.71
假阳性率(%)	19.35	21.43	15.38	26.67	28.26
诊断指数(%)	121.37	126.06	102.01	131.22	144.73
Youden 指数	21.37	26.06	2.01	32.22	44.73
阳性似然比	2.10	2.22	1.13	2.17	2.56
阴性似然比	0.74	0.67	0.98	0.57	0.39
阳性预测值(%)	78.95	77.98	50.00	82.80	82.19
阴性预测值(%)	43.29	48.35	53.66	44.00	58.93

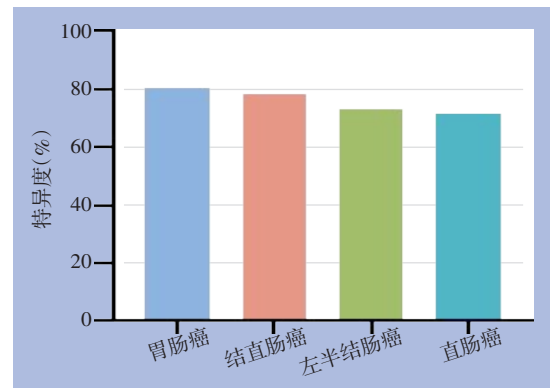
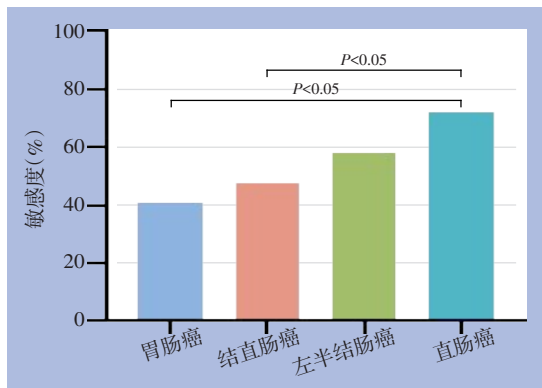


图1 FH检测诊断不同分组胃肠道恶性肿瘤的敏感度和特异度比较

Figure 1 Comparison of sensitivity and specificity of FH detection in diagnosing different groups of gastrointestinal malignant tumors

2.3 FOBT、CEA、CA19-9单独及联合FH检测

因FH检测对右半结肠癌的诊断不敏感,后续分析排除右半结肠组。FOBT、CEA、CA19-9检测的阳性率在胃肠组、结直肠组、左半结肠组与直肠组的恶性肿瘤中均高于各自组的良性疾病,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$) (表3-5)。FOBT结果对结直肠癌、左半结肠癌与直肠癌诊断的敏感度为77.18%、81.08%、80.82%,差异无统计学意义,同时特异度也无明显差别;CEA检测结果对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌与直肠癌诊断的敏感度为21.52%、25.29%、26.40%、28.75%,特异

度为98.80%、98.59%、97.37%、100.00%,差异均无统计学意义;CA19-9检测结果对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌与直肠癌诊断的敏感度为39.34%、40.21%、41.89%、36.36%,特异度为98.80%、98.59%、97.37%、100.00%,差异均无统计学意义。因此,以上结果提示:与FH不同的是,FOBT、CEA、CA19-9的检测结果在不同的解剖学位置上没有明显的差异。每项检测单独检测时,无论在哪个解剖学位置中,FOBT检测的敏感度最高,在直肠癌中能达到80.82%,在结直肠癌、左半结肠癌及胃肠癌中分别达到77.18%、81.08%、

65.75%, CEA 检测的特异度最高,在直肠癌中能达到 100.00%,在结直肠癌、左半结肠癌及胃肠癌中也可达到 98.59%、97.37%、98.80%;反观 FH 检测,其敏感度在任一解剖学位置均弱于 FOBT 试验,但是,直肠癌中敏感度也高达 72.29%,远高于 CEA、CA199 的 28.75% 及 36.36%,且 CEA 和 CA19-9 二者在各组平均值约为 25.00%、40.00%,但 FH 检测特异度相比于 FOBT 稍低,在直肠癌组仅为 71.74%,与 CEA、CA19-9 差距较大,其在直肠癌组中分别为 100.00%、94.44%。联合检测时,相比于单独检测,敏感度均有了一定的提升,特异度有着不同的程度的下降;敏感度最高的是 FH+CEA+FOBT 联合检测手段,对胃肠癌、结肠、左半结肠癌、直肠癌诊断的敏感度为 80.00%、

91.67%、97.17%、100.00%,其次是 FH+FOBT 检测,对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌、直肠癌分别为 74.86%、85.42%、92.45%、97.22%,敏感度最低的是 FH+CEA 联合检测,对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌、直肠癌分别为 55.43%、64.58%、73.58%、81.94%;在各种联合检测方法中,特异度最高的为 FOBT+CEA 联合检测,对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌、直肠癌分别为 77.19%、73.33%、78.57%、80.00%,最低的为 FH+FOBT+CEA 联合检测,对胃肠癌、结直肠癌、左半结肠癌、直肠癌分别为 63.16%、55.56%、57.14%、60.00%,而 FH+FOBT 联合检测分别为 64.91%、57.78%、57.14%、60.00%,FH+CEA 联合检测则分别为 75.44%、68.89%、64.29%、65.00% (表 6)。

表 3 不同分组患者 FOBT 检测结果[n (%)]

Table 3 Results of FOBT detection in different patient groups [n (%)]

FOBT	胃肠组		结直肠组		左半结肠组		直肠组	
	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性
阳性	119(65.75)	15(19.23)	115(77.18)	14(20.90)	90(81.08)	7(16.67)	59(80.82)	5(15.63)
阴性	62(34.25)	63(80.77)	34(22.82)	53(79.10)	21(18.92)	35(83.33)	14(19.18)	27(84.37)
χ^2	47.230		60.870		54.480		39.730	
P	<0.000 1		<0.000 1		<0.000 1		<0.000 1	

表 4 不同分组患者 CEA 检测结果[n (%)]

Table 4 Results of CEA detection in different patient groups [n (%)]

CEA	胃肠组		结直肠组		左半结肠组		直肠组	
	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性
阳性	45(21.53)	1(1.20)	43(25.29)	1(1.41)	33(26.40)	1(2.63)	23(28.75)	0(0.00)
阴性	164(78.47)	82(98.80)	127(74.71)	70(98.59)	92(73.60)	37(97.37)	57(71.25)	26(100.00)
χ^2	18.494		19.146		9.973		9.546	
P	<0.000 1		<0.000 1		0.002 0		0.002 0	

表 5 不同分组患者 CA19-9 检测结果[n (%)]

Table 5 Results of CA19-9 detection in different patient groups [n (%)]

CA19-9	胃肠组		结直肠组		左半结肠组		直肠组	
	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性
阳性	48(39.34)	4(7.41)	39(40.21)	4(8.70)	31(41.89)	1(4.00)	16(36.36)	1(5.56)
阴性	74(60.66)	50(92.59)	58(59.79)	42(91.30)	43(58.11)	24(96.00)	28(63.64)	17(94.44)
χ^2	18.340		14.734		12.265		4.643	
P	<0.000 1		<0.000 1		0.002 0		0.031 2 ¹⁾	

注:1)表格有 1 个格子的理论频数<5,最小值>1,样本量>40,使用连续校正 χ^2 检验法

Notes: 1) Using continuous adjusted χ^2 test for the theoretical frequency of one cell in the table <5, the minimum value >1, and the sample size >40

表6 不同检测方法对不同分组胃肠道恶性肿瘤诊断的敏感度和特异度汇总 (%)

Table 6 Summary of sensitivity and specificity of different diagnostic methods for different groups of gastrointestinal malignancies (%)

方法	胃肠癌	结直肠癌	左半结肠癌	直肠癌
FOBT				
敏感度	65.75	77.18	81.08	80.82
特异度	80.77	79.10	83.33	84.38
CEA				
敏感度	21.53	25.29	26.40	28.75
特异度	98.80	98.59	97.37	100.00
CA19-9				
敏感度	39.34	40.21	41.89	36.36
特异度	92.59	91.30	96.00	94.44
FH+FOBT				
敏感度	74.86	85.42	92.45	97.22
特异度	64.91	57.78	57.14	60.00
FH+CEA				
敏感度	55.43	64.58	73.58	81.94
特异度	75.44	68.89	64.29	65.00
FOBT+CEA				
敏感度	73.14	86.11	89.62	88.89
特异度	77.19	73.33	78.57	80.00
FH+FOBT+CEA				
敏感度	80.00	91.67	97.17	100.00
特异度	63.16	55.56	57.14	60.00

3 讨论

近年来, 由于我国居民饮食结构的变化, 经济水平的发展, 环境的改变, 我国结直肠癌的发病率持续上升^[1], 给社会和家庭造成了沉重的经济负担。根据美国结直肠癌筛查指南^[26], 建议年龄>40岁的高危人群和>50岁的中危人群定期进行结直肠癌筛查, 其筛查手段主要为肠镜检查。然而, 目前我国各地区发展尚不均衡, 经济水平高低不一, 医疗卫生资源差距较大, 现阶段无法实现大规模的肠镜筛查^[23]。与此同时, 目前各种结直肠癌临床早筛手段仍存在局限性^[27-28]。因此, 寻找适合我国国情的快速、简便、价格低廉、准确的早筛手段, 是我国结直肠癌的一大重要研究方向。

目前针对宫颈癌的FH检测, 在宫颈癌的癌前病变和早期诊断中取得了令人较为欣喜的成绩^[29-30]。近几年来, FH检测也开始初步运用于结直肠恶性肿瘤的早期筛查, 从目前为数不多的研究来看^[31], 其具有无创、简单易行、低花费、无

需特殊的实验室及专业技术人员等众多优势, 同时还有着与病理结果较一致的高可靠性。在此基础上, 本研究扩大了研究人数, 并纳入更多的可疑结直肠癌病例, 实施更加规范统一的检测步骤, 从而更进一步验证FH检测在结直肠癌中的准确性。本研究对疑似胃癌、升结肠癌、横结肠癌、降结肠癌、乙状结肠癌、直肠肛管癌的患者实施检测, 发现在对整个消化道中实施检测FH检测时, 其癌症检测的仅为40.72%, 漏诊率接近60.00%, 而越靠近直肠敏感度则越高。从整个肠道、左半结肠再到直肠, 其敏感度分别为47.49%、57.89%、72.29%, 呈现出明显的递增趋势。同时, 对比直肠癌和结肠癌的FH检测结果, 可以明显地看出, 直肠癌FH检测的敏感度明显高于结肠癌, 高达73.00%。而在左半结肠癌和右半结肠癌的对比中, 发现左半结肠癌FH检测的敏感度高于右半结肠癌。这便提示对怀疑直肠癌的高危患者中进行FH检测, 可以更好地预测疾病, 得到与组织病理学检查更为接近的结果, 从而获取更大的临床收益, 而对于胃癌和右半结肠癌的筛查, 由于其敏感度较低, 漏诊率较高, 不仅会造成医疗资源的浪费, 还可能拖延患者疾病诊断, 造成严重不良后果。

此外, 本研究还引入了目前结直肠癌筛查中较为常用的FOBT、CEA、CA19-9检测作为对照, 以找出更加合适、高效的联合诊断方法。随后的结果证实, FH+FOBT+CEA敏感度最高, 其次为FH+FOBT, 但两者的差距不是很大, 特别是在直肠癌组中, FH+FOBT阳性率高达97.22%, 基本和FH+FOBT+CEA相当。考虑到筛查成本、技术难度要求等问题, 相比于FH+FOBT+CEA联合检测, FH+FOBT二联检测有着花费低、时间短、技术要求低的优势。因此, 笔者认为, FH+FOBT这种高敏感度的联合检测方法会使患者更易于接受, 可行性较高。对于结直肠癌的筛查来说, 能够发现更加及时地发现肿瘤患者, 获得更优的预后。因此, FH+FOBT检测是最优的联合检测方法, 在结直肠恶性肿瘤早期诊断中具有很高的临床价值。

综上所述, FH的检测结果具有肿瘤发生位置的特异度, 可用于左半结肠癌, 尤其是直肠癌的早期诊断, 而对胃癌于右半结肠癌的价值不大; FH+FOBT联合检测更加准确、经济、简易。目前, 结直肠癌的FH检测仍处于探索阶段, 还存在一些

不足之处,例如,FH检测作为一种定性的诊断,伴有一定的主观性,这将导致判读结果的准确性不足。相信在解决上述问题后,FH检测在结直肠癌早期筛查中将会有较高的临床应用价值,并在我国结直肠癌的早期诊断中发挥着重要作用。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:林昌伟和伍美容共同设计了该课题,伍美容、周刚、李亮、周剑宇共同收集临床数据,伍美容和周刚进行了数据整理、分析和文章撰写,林昌伟对文章进行修改、审校。

参考文献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [2] 徐谊,赵晓牧,王今.年轻人结直肠癌的诊疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4): 500-505. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.016.
Xu Y, Zhao XM, Wang J. Advance in diagnosis and treatment of young-onset colorectal cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(4): 500-505. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.016.
- [3] Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes[J]. *Gut*, 2015, 64(10):1637-1649. doi: 10.1136/gutjnl-2014-309086.
- [4] 张卿.肿瘤危险度评估及粪便隐血实验筛查在体检途径中对两癌早发现的探索[J]. *中国社区医师*, 2020, 36(29):123-124. doi: 10.3969/j.issn.1007-614x.2020.29.060.
Zhang Q. Explore on the tumor risk assessment and FOBT screening for early detection of gastric cancer and intestine cancer in physical examination[J]. *Chinese Community Doctors*, 2020, 36(29):123-124. doi: 10.3969/j.issn.1007-614x.2020.29.060.
- [5] Sullivan JF, Dumot JA. Maximizing the Effectiveness of Colonoscopy in the Prevention of Colorectal Cancer[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(2):367-376. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.009.
- [6] Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U. S. preventive services task force[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(9): 638. doi: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00245.
- [7] Allison JE, Lawson M. Screening tests for colorectal cancer: a menu of options remains relevant[J]. *Curr Oncol Rep*, 2006, 8(6): 492-498. doi: 10.1007/s11912-006-0079-4.
- [8] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(26):2704-2714. doi: 10.1056/NEJMoa033403.
- [9] Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(5): 1270-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2004.02.016.
- [10] Rastogi A, Wani S. Colonoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1):59-66. doi: 10.1016/j.gie.2016.09.013.
- [11] Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, et al. Comparisons of rigid proctoscopy, flexible colonoscopy, and digital rectal examination for determining the localization of rectal cancers[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(2): 202-206. doi: 10.1097/DCR.0000000000000906.
- [12] Ma BJ, Wang S, Liu F, et al. Self-assembled copper - amino acid nanoparticles for in situ glutathione "AND" H2O2 sequentially triggered chemodynamic therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(2): 849-857. doi: 10.1021/jacs.8b08714.
- [13] Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(3):162-168. doi: 10.1056/NEJM200007203430301.
- [14] Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, et al. Post-colonoscopy complications: a systematic review, time trends, and meta-analysis of population-based studies[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(8): 1092-1101. doi: 10.1038/ajg.2016.234.
- [15] Church J. Complications of colonoscopy[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013, 42(3):639-657. doi: 10.1016/j.gtc.2013.05.003.
- [16] 赵会民,高枫,张森.癌胚抗原在结直肠癌进展及免疫治疗中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(4):420-422. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.04.028.
Zhao HM, Gao F, Zhang S. The role of carcinoembryonic antigen in the progress of colorectal cancer and immunotherapy[J]. *China Journal of General Surgery*, 2011, 20(4): 420-422. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2011.04.028.
- [17] 赵若妃,王磊,李英灿,等.血清CA50、CA242、CA199、癌胚抗原在结直肠癌患者中的表达及诊断价值[J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(5):825-826. doi: 10.19937/j.issn.1671-4199.2021.05.048.
Zhao RF, Wang L, Li YC, et al. Expression and diagnostic value of serum CA50, CA242, CA199 and carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2021, 20(5): 825-826. doi: 10.19937/j.issn.1671-4199.2021.05.048.
- [18] Liu W, Zhang SP, Nekhai S, et al. Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival[J]. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2020, 7(2): 13-19. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.
- [19] 王利明,陈梅竹,徐彩英,等.子宫上皮细胞稳定性FH检测在宫颈癌及癌前病变筛查中的临床研究[J]. *药物生物技术*, 2018, 25

- (5):417-420. doi: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20180509.
- Wang LM, Chen MZ, Xu CY, et al. The clinical research of uterine epithelial cells stability FH test in the screening of cervical cancer and precancerous lesions[J]. Chinese Journal Of Pharmaceutical Biotechnology, 2018, 25(5): 417-420. doi: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20180509.
- [20] 谢珍, 邢娟, 石杨杨, 等. 检测子宫上皮细胞游离亚铁原卟啉与人类乳头瘤病毒在宫颈癌筛查中的价值[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(2):168-171. doi: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.007.
- Xie Z, Xing J, Shi YY, et al. The clinical values of cells free ferrous protoporphyrin and high-risk HPV examination in the screening of cervical carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2018, 21(2):168-171. doi: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.007.
- [21] 徐欣. 直肠上皮细胞渗液中FH物质检测对结直肠癌早期筛查的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- Xu X. Clinical study on early screening of colorectal cancer by detecting FH in rectal epithelial leachate[D]. Chengdu: Chengdu University of Chinese Medicine, 2018.
- [22] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组, 中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组, 中华医学会消化内镜学分会肠道学组, 等. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识意见(2014年11月·重庆)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(4):375-389. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.04.024.
- Digestive System Early Cancer Endoscopy Diagnosis and Treatment Collaboration Group of Chinese Society of Digestive Endoscopy, Digestive Tract Tumor Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology, Intestinal Group of Chinese Society of Digestive Endoscopy, et al. Consensus on screening, diagnosis and treatment of early colorectal cancer and precancerous lesions in China (November 2014, Chongqing)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2015, 54(4): 375-389. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.04.024.
- [23] 中华医学会消化病学分会. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(1):1-10. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.01.001.
- Chinese Society of Gastroenterology. Consensus on screening, early diagnosis and treatment, and comprehensive prevention of colorectal cancer in China (Part 1)[J]. Chinese Journal of Digestion, 2012, 32(1):1-10. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2012.01.001.
- [24] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1):92-106. doi:10.3760/j.issn.1671-0274.2018.01.022.
- Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Committee, Oncology branch of the Chinese Medical Association. Chinese Protocol of Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2018, 21(1):92-106. doi:10.3760/j.issn.1671-0274.2018.01.022.
- [25] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal medicine[M]. 9th Edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [26] Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(9):643-654. doi: 10.7326/M19-0642.
- [27] 商宇麒, 王凯宇. 结直肠癌早期筛查的研究进展[J]. 养生保健指南, 2021, (40): 296-297. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.06.013.
- Shang YQ, Wang KY. Research progress of early screening for colorectal cancer[J]. Health Guide, 2021, (40): 296-297. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2019.06.013.
- [28] 高永辉, 龚杨明, 杜晓利, 等. 结直肠癌早期筛查进展[J]. 现代预防医学, 2020, 47(16):3039-3042.
- Gao YH, Gong YM, Du XL, et al. Progress of screening for colorectal cancer[J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(16): 3039-3042.
- [29] 吴紫莹, 杜盼, 陆雯雯, 等. FH联合hrHPV检测在宫颈癌筛查中的意义[J]. 长治医学院学报, 2022, 36(1):21-26. doi: 10.3969/j.issn.1006-0588.2022.01.005.
- Wu ZY, Du P, Lu WW, et al. Significance of FH combined with hrHPV detection in cervical cancer screening[J]. Journal of Changzhi Medical College, 2022, 36(1): 21-26. doi: 10.3969/j.issn.1006-0588.2022.01.005.
- [30] 王红云. 宫颈上皮细胞FH检测对宫颈癌筛查的应用价值[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- Wang HY. Application value of cervical epithelial cell FH test in cervical cancer screening[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [31] 杨坤. 基于FH检测的中医证候与直肠癌诊断相关性的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- Yang K. Clinical study on the relationship between TCM syndromes and diagnosis of rectal cancer based on FH test[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2019.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 伍美容, 周刚, 李亮, 等. 直肠黏膜渗液游离亚铁血红素检测在结直肠癌早期诊断中的应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(4):520-528. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.006

Cite this article as: Wu MR, Zhou G, Li L, et al. Application value of detection of free heme in rectal mucosal secretions for early diagnosis of colorectal cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2023, 32(4):520-528. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.006