

- [16] 陈松, 王益. 桥接组合式内固定系统治疗股骨干骨折[J]. 临床骨科杂志, 2022, 25(2): 264-267.
- [17] 王文, 龙运涛, 左贵来, 等. 桥接组合式内固定系统与钢板固定股骨假体周围 Vancouver B1 型骨折的生物力学研究[J]. 中华骨科杂志, 2022, 42(1): 47-53.
- [18] ZHOU XD, LI J, YANG HY, et al. Comparison of 2 different fixation implants for operative treatment of mid-shaft clavicle fractures: a retrospective study[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 9728-9736.
- [19] 郑晓辉, 沈泽培, 黄枫, 等. 经皮微创锁定加压钢板内固定术的临床应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2005, 7(6): 515-518.
- [20] 曾浪清, 曾路路, 陈云丰, 等. 经皮微创与传统切开复位锁定钢板内固定治疗成人复杂锁骨中段骨折的疗效比较[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(1): 68-72.
- [21] 罗金金. 经皮微创桥接组合式内固定系统内固定与切开复位重建钢板内固定治疗锁骨骨折的比较研究[J]. 中医正骨, 2021, 33(6): 1-5.

(收稿日期: 2022-12-01, 修回日期: 2022-12-22)

引用本文: 刘玉杰, 赵志强, 王子珍. 血清乳脂肪球表皮生长因子 8、鸢尾素对结直肠息肉病人复发的预测价值[J]. 安徽医药, 2024, 28(3): 530-533. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.022.

◇临床医学◇



血清乳脂肪球表皮生长因子 8、鸢尾素对结直肠息肉病人复发的预测价值

刘玉杰¹, 赵志强¹, 王子珍²

作者单位:¹石家庄市中医医院肛肠科, 河北 石家庄 050000;

²河北北方学院研究生学院, 河北 张家口 075000

基金项目: 河北省中医药管理局资助项目(2022180)

摘要 **目的** 探究血清乳脂肪球表皮生长因子 8(MFG-E8)、鸢尾素对结直肠息肉病人复发的预测价值。**方法** 以石家庄市中医医院 2021 年 6—12 月收治的 96 例结直肠息肉病人为息肉组进行回顾性研究, 另选取该院同期健康体检志愿者 96 例为对照组。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测所有受试者血清 MFG-E8、鸢尾素水平。术后随访半年, 根据是否复发将息肉组病人分为复发组(32 例)和未复发组(64 例), 比较两组血清 MFG-E8、鸢尾素水平。采用受试者操作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 MFG-E8、鸢尾素对结直肠息肉病人复发的预测价值。**结果** 息肉组血清 MFG-E8[(145.31±22.44)μg/L 比(92.39±15.65)μg/L]水平明显高于对照组($P<0.05$), 鸢尾素[(5.17±0.82)ng/L 比(8.54±1.13)ng/L]水平明显低于对照组($P<0.05$)。复发组血清 MFG-E8[(163.39±26.31)μg/L 比(136.27±17.51)μg/L]水平明显高于未复发组($P<0.05$), 鸢尾素[(4.58±0.74)ng/L 比(5.46±0.86)ng/L]水平明显低于未复发组($P<0.05$)。MFG-E8、鸢尾素联合预测结直肠息肉病人复发的 ROC 曲线下面积(AUC)(0.87)显著大于 MFG-E8 单独预测的 AUC(0.74)($P=0.030$)及鸢尾素单独预测的 AUC(0.72)($P<0.05$)。**结论** 结直肠息肉病人血清 MFG-E8 水平明显升高, 鸢尾素水平明显降低, 两者联合检测对于结直肠息肉病人复发具有一定的预测意义。

关键词 结直肠息肉; 乳脂肪球表皮生长因子 8; 鸢尾素; 复发; 预测

Predictive value of serum MFG-E8 and irisin for recurrence in patients with colorectal polyps

LIU Yujie¹, ZHAO Zhiqiang¹, WANG Zicheng²

Author Affiliations:¹Anorectal Department of Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; ²Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract **Objective** To explore the predictive value of serum milk fat globule epidermal growth factor 8 (MFG-E8) and irisin for the recurrence of colorectal polyps. **Methods** Retrospective study on 96 patients with colorectal polyps admitted to Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital from June to December 2021 as the polyp group, and 96 healthy volunteers were regarded as the control group. The levels of serum MFG-E8 and irisin of all subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). After half a year follow-up, the polyp group was separated into recurrence group (32 cases) and non-recurrence group (64 cases) according to the recurrence or not, and the levels of serum MFG-E8 and irisin were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum MFG-E8 and irisin for the recurrence of colorectal polyps. **Results** The level of serum MFG-E8 [(145.31±22.44) μg/L vs. (92.39±15.65) μg/L] in the polyp group was obviously higher than that in the con-

trol group ($P<0.05$), and the level of irisin [(5.17 ± 0.82) ng/L vs. (8.54 ± 1.13) ng/L] was obviously lower than that in the control group ($P<0.05$). The level of serum MFG-E8 [(163.39 ± 26.31) μ g/L vs. (136.27 ± 17.51) μ g/L] in the recurrence group was obviously higher than that in the non-recurrence group ($P<0.05$), and the level of irisin [(4.58 ± 0.74) ng/L vs. (5.46 ± 0.86) ng/L] was obviously lower than that in the non-recurrence group ($P<0.05$). The area under the ROC curve (AUC) (0.87) of MFG-E8 combined irisin to predict the recurrence of colorectal polyps was obviously larger than the AUC (0.74) predicted by MFG-E8 alone and the AUC(0.72) predicted by irisin alone ($P<0.05$). **Conclusion** The serum MFG-E8 level in patients with colorectal polyps is obviously increased, and the level of irisin is obviously decreased, and the combination of the two has certain predictive significance for the recurrence of patients with colorectal polyps.

Keywords Colorectal polyps; Milk fat globule epidermal growth factor 8; Irisin; Recurrence; Prediction

结直肠息肉是隆起于结肠、直肠黏膜表面的向肠腔突出的一类赘生物的统称^[1],其早期并无任何症状,容易被病人忽视,后期可出现便血、贫血、腹痛、乏力等症状。及时进行手术切除是结直肠息肉的主要治疗方案,但术后复发依然比较常见。因此,寻找与结直肠息肉复发相关的生物标志物对于临床改善复发情况意义重大。乳脂肪球表皮生长因子8(MFG-E8)是一种亲脂性分泌型糖蛋白,已被证实在血管肉瘤^[2]、肝细胞癌^[3]、口腔鳞状细胞癌^[4]、结直肠癌^[5]中表达上调,对疾病进展不利。鸢尾素是一种是由纤维连结蛋白Ⅲ型域包含蛋白5(FNDC5)水解后产生的可分泌型肌源细胞因子^[6],能够通过改变肠道菌群减轻溃疡性结肠炎模型小鼠的炎症^[7]。目前尚未见两者在结直肠息肉中的相关报道。本研究通过检测结直肠息肉病人血清MFG-E8、鸢尾素水平,以探讨其对结直肠息肉病人复发的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以石家庄市中医院2021年6—12月收治的96例结直肠息肉病人为息肉组进行回顾性研究,另选取该院同期健康体检志愿者96例为对照组。息肉组年龄范围为32~75岁,对照组年龄范围为34~76岁。两组性别、年龄、身体质量指数(BMI)水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

纳入标准:(1)经内镜检查确认为结直肠息肉;(2)接受结肠镜镜下结直肠息肉切除术;(3)同意术后半年的随访;(4)临床资料完整。排除标准:(1)家族性息肉病变、肠炎等其他肠道疾病病人;(2)结肠癌、直肠癌病人;(3)妊娠期及哺乳期病人;(4)心肝肾等重要器官功能障碍病人;(5)合并其他恶性肿瘤病人。

两组受试者对研究内容知情并签署书面同意书,本研究经石家庄市中医医院医学伦理委员会批准(批号20220311)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 病人入院后,收集病人临床资料,包括性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、高血压、血

表1 健康体检志愿者96例与结直肠息肉96例基线资料比较

组别	例数	性别(男/女)/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	身体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)
对照组	96	55/41	63.25±8.56	23.29±2.65
息肉组	96	57/39	62.75±8.19	23.85±2.47
$t(\chi^2)$ 值		(0.09)	0.41	1.52
P 值		0.770	0.680	0.132

脂异常、糖尿病。采用日本富士能电子结肠镜(EG-590WR)进行检查,记录息肉位置、息肉直径、息肉数目。病人均接受结肠镜镜下结直肠息肉切除术,取术中切除的息肉组织进行病理检查。

1.2.2 血液样本收集 息肉组病人于入院次日清晨(对照组于体检当日)采集空腹静脉血5 mL,4℃以3 000 r/min(离心半径8 cm)离心10 min分离血清,-80℃冰箱中保存待测。

1.2.3 血清MFG-E8、鸢尾素水平检测 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测所有受试者血清MFG-E8(试剂盒货号FY-04025H1)、鸢尾素(试剂盒货号FY-04025H1)水平,试剂盒均购自上海富雨生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 随访 病人术后进行半年的随访,以结肠镜检查结果为判断是否复发的标准。随访期间无失访病例,随访率100%。经过半年的随访,有32例病人出现复发,归为复发组,其余64例归为未复发组。

1.4 统计学方法 SPSS 25.0作为本研究数据的分析软件。计量资料经检验符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;受试者操作特征曲线(ROC曲线)评价血清MFG-E8、鸢尾素水平对结直肠息肉病人复发的预测价值,MFG-E8、鸢尾素联合预测与两者单独预测ROC曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 息肉组与对照组血清MFG-E8、鸢尾素水平比较 息肉组血清MFG-E8 [(145.31 ± 22.44) μ g/L vs. (92.39 ± 15.65) μ g/L]水平明显高于对照组($t=18.95$,

$P<0.001$), 鸢尾素 $[(5.17\pm0.82)\text{ ng/L}$ 比 $(8.54\pm1.13)\text{ ng/L}]$ 水平明显低于对照组($t=23.65, P<0.001$)。

2.2 复发组与未复发组血清MFG-E8、鸢尾素水平比较 复发组血清MFG-E8 $[(163.39\pm26.31)\mu\text{g/L}$ 比 $(136.27\pm17.51)\mu\text{g/L}]$ 水平明显高于未复发组($t=6.01, P<0.001$), 鸢尾素 $[(4.58\pm0.74)\text{ ng/L}$ 比 $(5.46\pm0.86)\text{ ng/L}]$ 水平明显低于未复发组($t=4.94, P<0.001$)。

2.3 复发组与未复发组临床资料比较 经分析发现,复发组性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、高血压、血脂异常、糖尿病、息肉位置、息肉直径、息肉数目与未复发组比较差异无统计学意义($P>0.05$),复发组组织病理类型、家族史与未复发组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 结直肠息肉96例术后复发组与未复发组临床资料比较

项目	未复发组 (n=64)	复发组 (n=32)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别/例			1.75	0.186
男	35	22		
女	29	10		
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	63.00 $\pm$ 8.10	62.25 $\pm$ 8.36	(0.42)	0.673
BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.59 $\pm$ 2.38	24.36 $\pm$ 2.65	(1.44)	0.154
吸烟/例	32	21	2.02	0.147
饮酒/例	31	18	0.74	0.389
高血压/例	35	13	1.69	0.194
血脂异常/例	26	17	1.35	0.246
糖尿病/例	25	16	1.04	0.307
息肉位置/例			1.03	0.311
近端结肠	37	15		
远端结肠	27	17		
息肉直径/例			0.09	0.768
<2 cm	26	12		
≥ 2 cm	38	20		
息肉数目/例			0.83	0.362
<3 枚	24	9		
≥ 3 枚	40	23		
组织病理类型/例			15.19	<0.001
腺瘤性	23	25		
其他	41	7		
有家族史/例	28	26	12.19	<0.001

注: BMI 为身体质量指数。

2.4 血清MFG-E8、鸢尾素水平对结直肠息肉病人复发的预测价值 对复发组和未复发组血清MFG-E8、鸢尾素水平进行ROC曲线分析,结果显示,血清MFG-E8单独预测结直肠息肉病人复发的AUC为0.74[95%CI: (0.64, 0.85)], 灵敏度、特异度分别为84.4%、71.3%, 截断值为150.68 $\mu\text{g/L}$; 鸢尾素单独预

测结直肠息肉病人复发的AUC为0.72[95%CI: (0.62, 0.83)], 灵敏度、特异度分别为81.3%、73.4%, 截断值为5.01 ng/L; 两者联合预测结直肠息肉病人复发的AUC为0.87[95%CI: (0.80, 0.95)], 灵敏度、特异度分别为78.1%、85.9%, 两者联合预测的AUC显著大于MFG-E8单独预测的AUC($Z=1.88, P=0.030$)及鸢尾素单独预测的AUC($Z=2.27, P=0.011$)。

3 讨论

结直肠息肉的发病率呈逐年上升趋势,部分病人会出现便血、腹痛等胃肠道症状,甚至会发展为恶性肿瘤^[8]。结肠镜下手术切除息肉是治疗结直肠息肉的主要手段,但部分结直肠息肉病人接受手术后会出现复发,严重影响病人生活质量。如何降低结直肠息肉的复发率,依然是困扰医学界的重大难题。近年来,随着分子生物学及医学的不断进步,不断有学者开始将目光转向分子研究,为结直肠息肉的治疗和预后的改善提供了一定的依据^[9-10]。寻找更多的与结直肠息肉复发相关的生物标志物,对于结直肠息肉的治疗及降低复发率具有重大的现实意义。

本研究通过对病人的临床资料分析发现,有息肉家族史、组织病理类型(腺瘤性)与病人复发情况显著相关,而性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、高血压、血脂异常、糖尿病、息肉位置、息肉直径、息肉数目等比较差异无统计学意义,这与葛军等^[11]的研究存在一定的差异,与本研究纳入样本数量较少有关,也可能与所纳入病人的个体差异及生活习惯等因素具有一定的关系。

本研究中,结直肠息肉病人血清MFG-E8水平升高,表明MFG-E8在结肠肠息肉中起促进作用。MFG-E8是一种分泌型多效性糖蛋白,参与多种肿瘤的进展。胶质瘤细胞本身产生大量的MFG-E8,将其敲低后,胶质瘤细胞的增殖受到抑制,同时小鼠GL261胶质瘤实验模型显示,敲除MFG-E8可显著减小肿瘤大小,延长存活时间^[12]。在肝细胞癌中,MFG-E8表达上调,并能够促进肝肿瘤细胞系Huh7、HepG2和Hep3B的增殖,并能提高Huh7细胞的迁移能力^[3]。过表达MFG-E8可通过调控磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路促进结直肠癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化过程^[13],MFG-E8在结直肠息肉中的作用可能与PI3K/Akt信号通路具有一定的关系,需进一步研究。本研究中结直肠息肉病人血清鸢尾素水平降低,鸢尾素是一种新的内分泌肌动蛋白标志物,可在多种疾病中发挥作用。腹腔注射鸢尾素能够减轻L-精氨

酸诱导的急性胰腺炎模型小鼠的肠道组织凋亡和损伤程度^[14]。Bi等^[15]学者发现,肠道再灌注模型小鼠血清中鸢尾素水平显著降低,外源性鸢尾素能够与整合素 $\alpha V\beta 5$ 受体结合,激活AMP活化蛋白激酶(AMPK)/解耦联蛋白(UCP)2通路,进而逆转肠道缺血再灌注引起的肠上皮屏障功能障碍。以上研究表明,鸢尾素对疾病进展有利,尤其是对于肠道损伤具有保护作用。

研究已证实,Wnt信号通路在结直肠腺瘤性息肉中显著富集,对疾病发展起促进作用^[16]。结直肠息肉是结直肠癌的起源,结直肠息肉微环境的恶性进展中伴随着Wnt通路的异常激活^[17]。而包括Wnt/ β -连环素(β -catenin)、RAS-细胞外信号调控的激酶(ERK)通路在内的多种信号通路参与结直肠癌的疾病进展过程^[18]。MFG-E8、鸢尾素可能通过这些信号通路在结直肠息肉中发挥作用,但需要进一步的实验验证。复发组与未复发组MFG-E8、鸢尾素水平差异有统计学意义,两者联合对病人复发具有一定的预测价值。影响结直肠息肉病人复发的影响因素较多,遗传病史、生活习惯、药物的使用、基因多态性以及息肉特征等多种因素均可能对其复发造成影响^[19-20]。本研究仅对少量样本的血清指标MFG-E8、鸢尾素进行了相关研究,旨在为临床判断结直肠息肉的复发情况提供一定的血清学参考依据,对于病人复发情况的预测还需要结合病人个体差异和临床指标等多种因素综合考虑,以便制定相应的干预措施。

综上所述,结直肠息肉病人血清MFG-E8水平上调,鸢尾素水平下调,两者联合检测对病人是否会出现复发具有一定的辅助意义。但本研究尚存在不足之处,所纳入样本数量较少,受病人个体影响差异较大,所研究的数据结果可能存在一定的偏倚,同时并未对MFG-E8、鸢尾素的具体作用机制进行探讨,后续将扩大样本数量,结合基础研究,进行更加深入地探讨。

参考文献

- [1] 黄宇,于瀚洋,刘雅婷,等.结直肠息肉发生的危险因素研究现状及分析[J].现代消化及介入诊疗,2022,27(4):528-532.
- [2] FUJIWARA C, MOTEGI SI, OHIRA A, et al. The significance of tumor cells-derived MFG-E8 in tumor growth of angiosarcoma [J]. J Dermatol Sci, 2019,96(1):18-25.
- [3] KO DS, KIM SH, PARK JY, et al. Milk fat globule-EGF factor 8 contributes to progression of hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2020,12(2):403.
- [4] OKAMOTO A, SAKAKURA K, TAKAHASHI H, et al. Immunological and clinicopathological significance of MFG-E8 expression in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2020,26(2):1263-1268.
- [5] CAO Q, HONG S, LI Y, et al. Coptisine suppresses tumor growth and progression by down-regulating MFG-E8 in colorectal cancer[J]. RSC Adv, 2018,8(54):30937-30945.
- [6] MA C, DING H, DENG Y, et al. Irisin: a new code uncover the relationship of skeletal muscle and cardiovascular health during exercise[J]. Front Physiol, 2021,12:620608. DOI: 10.3389/fphys.2021.620608.
- [7] HUANGFU LX, CAI XT, YANG JN, et al. Irisin attenuates inflammation in a mouse model of ulcerative colitis by altering the intestinal microbiota[J]. Exp Ther Med, 2021,22(6):1433.
- [8] PAN JQ, CEN L, XU L, et al. Prevalence and risk factors for colorectal polyps in a Chinese population: a retrospective study [J]. Sci Rep, 2020,10(1):6974.
- [9] 李淑婷,刘楠,李袁飞.结直肠癌与结直肠息肉患者血清IGFBP7水平比较及其诊断价值分析[J].山东医药,2021,61(29):67-69.
- [10] 张莉敏,孙军. FIB-4在代谢相关脂肪性肝病合并结直肠腺瘤性息肉患者的预测价值[J].临床荟萃,2022,37(4):334-338.
- [11] 葛军,华敏,赵冰,等.内镜下结直肠息肉切除术后复发的危险因素分析[J].中国内镜杂志,2020,26(8):20-24.
- [12] WU J, YANG H, CHENG J, et al. Knockdown of milk-fat globule EGF factor-8 suppresses glioma progression in GL261 glioma cells by repressing microglial M2 polarization[J]. J Cell Physiol, 2020,235(11):8679-8690.
- [13] ZHAO Q, XU L, SUN X, et al. MFG-E8 overexpression promotes colorectal cancer progression via AKT/MMPs signalling[J]. Tumour Biol, 2017,39(6):1010428317707881. DOI: 10.1177/1010428317707881.
- [14] REN YF, WANG MZ, BI JB, et al. Irisin attenuates intestinal injury, oxidative and endoplasmic reticulum stress in mice with L-arginine-induced acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2019,25(45):6653-6667.
- [15] BI J, ZHANG J, REN Y, et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin $\alpha V\beta 5$ receptor[J]. J Cell Mol Med, 2020,24(1):996-1009.
- [16] WANG B, WANG X, TSENG Y, et al. Distinguishing colorectal adenoma from hyperplastic polyp by WNT2 expression [J/OL]. J Clin Lab Anal, 2021,35(10):e23961. DOI:10.1002/jcla.23961.
- [17] CHEN B, SCURRAH CR, MCKINLEY ET, et al. Differential pre-malignant programs and microenvironment chart distinct paths to malignancy in human colorectal polyps [J/OL]. Cell, 2021,184(26):6262-6280, e26. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.031.
- [18] AHMAD R, SINGH JK, WUNNAVA A, et al. Emerging trends in colorectal cancer: dysregulated signaling pathways (review) [J]. Int J Mol Med, 2021,47(3):14.
- [19] HAO Y, WANG Y, QI M, et al. Risk factors for recurrent colorectal polyps[J]. Gut Liver, 2020,14(4):399-411.
- [20] CHI ZJ, LIN YY, HUANG J, et al. Risk factors for recurrence of colorectal conventional adenoma and serrated polyp[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2021,10:goab038. DOI: 10.1093/gastro/goab038.

(收稿日期:2022-08-18,修回日期:2022-09-08)