

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.06.007

# 血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 联合检测对结直肠癌的诊断价值\*

李 颖, 张晓茹, 赵洪焕, 徐进霞, 韩素桂<sup>△</sup>

河北省唐山市人民医院核医学检验科, 河北唐山 063001

**摘要:**目的 分析血清微小 RNA(miR)-10a、miR-20a、miR-615-3p、癌胚抗原(CEA)、糖基抗原 19-9(CA19-9)联合检测对结直肠癌(CRC)的诊断价值。方法 回顾性选取 2017 年 10 月至 2019 年 2 月该院收治的 50 例 CRC 患者为 CRC 组,另选取同期该院收治的肠道良性病变患者 50 例为疾病对照组,选取同期在该院体检的 30 例健康体检者为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测各组血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 水平,采用电化学发光法检测各组血清 CEA、CA19-9 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 CRC 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 对 CRC 的诊断价值。结果 疾病对照组患者血清 miR-10a 水平低于健康对照组,而血清 miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );CRC 组患者血清 miR-10a 水平低于疾病对照组和健康对照组,而血清 miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平高于疾病对照组和健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同肿瘤最大径、Dukes 分期、细胞分化程度及是否合并淋巴结转移 CRC 患者的血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但不同肿瘤部位及是否规律饮食 CRC 患者的血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示血清 miR-10a 水平升高是 CRC 发生的保护因素( $P < 0.05$ ),血清 miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平升高是 CRC 发生的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示,血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 联合检测诊断 CRC 发生的曲线下面积(AUC)为 0.952,显著高于各指标单独检测的 AUC( $Z_{\text{联合-miR-10a}} = 3.735, P < 0.001$ ;  $Z_{\text{联合-miR-20a}} = 3.650, P < 0.001$ ;  $Z_{\text{联合-miR-615-3p}} = 4.133, P < 0.001$ ;  $Z_{\text{联合-CEA}} = 4.536, P < 0.001$ ;  $Z_{\text{联合-CA19-9}} = 3.708, P < 0.001$ ;  $Z_{\text{联合-CEA+CA19-9}} = 3.515, P < 0.001$ ),5 项血清指标联合检测的灵敏度为 92.00%,特异度为 94.00%。结论 CRC 患者血清 miR-10a 水平下调,miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平上调,5 项血清指标联合检测对于 CRC 具有较好的诊断价值。

**关键词:**微小 RNA-10a; 微小 RNA-20a; 微小 RNA-615-3p; 癌胚抗原; 糖基抗原 19-9; 结直肠癌  
中图分类号:R446.1;R735.34 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)06-0753-07

## Value of combined detection of serum miR-10a, miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 in the diagnosis of colorectal cancer\*

LI Ying, ZHANG Xiaoru, ZHAO Honghuan, XU Jinxia, HAN Sugui<sup>△</sup>  
Department of Nuclear Medicine Laboratory, Tangshan People's Hospital,  
Tangshan, Hebei 063001, China

**Abstract: Objective** To analyze the diagnostic value of combined detection of serum microRNA(miR)-10a, miR-20a, miR-615-3p, carcinoembryonic antigen(CEA) and carbohydrate antigen 19-9(CA19-9) in colorectal cancer(CRC). **Methods** Fifty CRC patients admitted to the hospital from October 2017 to February 2019 were retrospectively collected as the CRC group, while 50 patients with intestinal benign lesions admitted to the hospital during the same period were selected as the disease control group and 30 healthy individuals underwent physical examination in the hospital were regarded as the healthy control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was applied to detect serum levels of miR-10a, miR-20a and miR-615-3p; electrochemiluminescence was applied to detect the levels of serum CEA and CA19-9. The influencing factors of CRC were analyzed by Multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic(ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum miR-10a, miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 for CRC. **Results** The serum miR-10a level in the disease control group was obviously lower than that in the

\* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191611)。

作者简介:李颖,主管技师,主要从事肿瘤免疫方向的研究。△ 通信作者,E-mail:klwgan89@163.com。

healthy control group, while the serum miR-615-3p, CEA and CA19-9 levels were obviously higher than those in the healthy control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The serum miR-10a level in the CRC group was lower than that in the disease control group and the healthy group, while the levels of serum miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 were higher than those in the disease control group and the healthy group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences in serum miR-10a, miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 levels among patients with different tumor maximum diameter, Dukes stage, cell differentiation degree and whether CRC was combined with lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), but there were no statistically significant differences in serum levels of miR-10a, miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 among CRC patients with different tumor sites and whether they ate regularly ( $P > 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that the elevated level of miR-10a was a protective factor for the occurrence of CRC ( $P < 0.05$ ), and the elevated levels of miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 were risk factors for the occurrence of CRC ( $P < 0.05$ ). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of serum miR-10a, miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 for the diagnosis of CRC was 0.952, which was obviously higher than the AUC detected by each indicator alone ( $Z_{\text{combination-miR-10a}} = 3.735, P < 0.001; Z_{\text{combination-miR-20a}} = 3.650, P < 0.001; Z_{\text{combination-miR-615-3p}} = 4.133, P < 0.001; Z_{\text{combination-CEA}} = 4.536, P < 0.001; Z_{\text{combination-CA19-9}} = 3.708, P < 0.001; Z_{\text{combination-CEA+CA19-9}} = 3.515, P < 0.001$ ), the sensitivity of the combined detection of five indicators was 92.00% and the specificity was 94.00%. **Conclusion** Serum miR-10a level is down-regulated in CRC patients, while miR-20a, miR-615-3p, CEA and CA19-9 levels are up-regulated, and the combined of 5 serum indicators has good diagnostic value for evaluation of CRC.

**Key words:** microRNA-10a; microRNA-20a; microRNA-615-3p; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 19-9; colorectal cancer

结直肠癌(CRC)是全球癌症患者死亡的主要原因,是一个全球性的健康问题,多数患者在诊断时表现为晚期,此外,早期CRC患者中部分患者可能会发生转移,从而导致CRC患者的生存率较低<sup>[1]</sup>。因此,迫切需要制订有效的预防和治疗策略来改善患者生存结果。微小RNA(miRNA)在转移前微环境和细胞间相互作用中具有重要意义。其中,miRNA-10a(miR-10a)在体内通过调节上皮-间质转化和细胞凋亡过程来抑制肿瘤转移,对CRC患者的预后和治疗具有重要价值<sup>[2]</sup>;miRNA-20a(miR-20a)在CRC细胞系中的表达水平升高,且与癌细胞的凋亡和远处转移相关,其能通过调节E-钙黏蛋白表达水平在CRC细胞的迁移和上皮-间充质转化中发挥作用<sup>[3]</sup>;miRNA-615(miR-615)能通过调节转录后不同基因表达间接参与肿瘤细胞生长和血管生成,在不同癌症中发挥促进或抑制作用<sup>[4]</sup>。以上三者均可参与肿瘤细胞的生长和增殖,但其在CRC发展中的生物学作用还有待进一步研究。此外,癌胚抗原(CEA)和糖基抗原19-9(CA19-9)是目前临床早期诊断CRC的常用标志物,具有操作简单、无创、重现性好等优点,但灵敏度不足、特异度较低,即使二者联合使用仍存在局限性,可能导致结果出现偏倚,但其可与其他血清学指标联合进行弥补<sup>[5-6]</sup>。因此,本研究分析miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9联合检测对CRC的诊断价值。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取2017年10月至2019年2月本院收治的50例CRC患者为CRC组,另选取同期本院收治的肠道良性病变患者(结肠息肉26例、直肠息肉24例)50例为疾病对照组,选取同期在本院体检的30例健康体检者为健康对照组。CRC组男29例,女21例;年龄45~73岁,平均(60.12±10.89)岁;体质指数20~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.52±2.31) kg/m<sup>2</sup>;肿瘤最大径:>5 cm 29例,<5 cm 21例;Dukes分期:A+B 20例,C+D 30例;肿瘤部位:结肠25例,直肠25例;细胞分化程度:低分化26例,高中分化24例;规律饮食27例;合并淋巴结转移28例。疾病对照组男27例,女23例;年龄45~73岁,平均(60.23±10.75)岁;体质指数20~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.74±2.52) kg/m<sup>2</sup>。健康对照组男14例,女16例;年龄45~73岁,平均(60.17±10.91)岁;体质指数20~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.81±2.45) kg/m<sup>2</sup>。3组患者年龄、性别、体质指数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(批号:201708136)。CRC组纳入标准:(1)符合《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》<sup>[7]</sup>中CRC的相关诊断标准;(2)首次确诊为CRC且经术后病理证实;(3)临床资料完整;(4)无远端转移;(5)行CRC根治术治疗。CRC组排除标准:(1)术前曾接受抗肿瘤相关治疗;(2)合并其他肿瘤;(3)合并

血液、免疫系统方面疾病；(4) 近期服用过抗菌药物；(5) 合并其他肠道疾病；(6) 合并心、脑、肝、肾严重疾病；(7) 伴急性、慢性感染或创伤。所有研究对象均知晓本研究并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本采集** 入院后次日(未经治疗前)采集全部患者空腹静脉血 5 mL, 健康对照组于体检当天采集空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上

清液于 -80 °C 条件下保存待测, 并在 2 h 内完成检测。

**1.2.2 血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 相对表达水平检测** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 相对表达水平, 以 U6 为内参。反应条件: 95 °C 10 min, 95 °C 10 s, 60 °C 30 s, 74 °C 30 s, 进行 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-10a	GGAGCTACCATTCCGGTCCA	CCTACCGETCACGCATAACT
miR-20a	GCTTATAGTGCAGGTAGT	GCTCATAATGCAGTAGAT
miR-615-3p	GCGCGGGGTCCCCGGTGCT	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	CTCCGTTCGCGAGCACACGA	GTGCCTAGATATTGAGACTG

**1.2.3 血清 CEA、CA19-9 水平检测** 采用 Elecsys 2020 电化学发光免疫分析仪(Roche 公司)检测血清 CEA、CA19-9 水平, 操作步骤严格按说明书进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 CRC 发生的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 对 CRC 的诊断价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组研究对象血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平比较** 3 组血清 miR-10a、miR-

20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。疾病对照组患者血清 miR-10a 水平低于健康对照组, 而血清 miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); CRC 组患者血清 miR-10a 水平低于疾病对照组和健康对照组, 而血清 miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平高于疾病对照组和健康对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.2 不同临床病理特征 CRC 患者血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 水平比较** 不同肿瘤最大径、Dukes 分期、细胞分化程度及是否合并淋巴结转移 CRC 患者的血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但不同肿瘤部位及是否规律饮食 CRC 患者的血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 3 组研究对象血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	miR-10a	miR-20a	miR-615-3p	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	CA19-9(U/mL)
CRC 组	50	0.73 ± 0.21*#	1.36 ± 0.21*#	1.30 ± 0.19*#	2.39 ± 0.38*#	15.64 ± 3.25*#
疾病对照组	50	0.97 ± 0.20*	1.07 ± 0.21	1.11 ± 0.18*	2.15 ± 0.37*	12.28 ± 3.18*
健康对照组	30	1.12 ± 0.22	1.03 ± 0.19	1.01 ± 0.17	1.94 ± 0.33	10.31 ± 3.06
<i>F</i>		35.889	34.210	26.947	14.817	29.149
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与疾病对照组比较, #  $P < 0.05$ 。

**2.3 不同临床病理特征 CRC 患者血清 CEA、CA19-9 水平比较** 不同肿瘤最大径、Dukes 分期、细胞分化程度及是否合并淋巴结转移 CRC 患者的血清 CEA、CA19-9 水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但不同肿瘤部位及是否规律饮食 CRC 患者的血清 CEA、CA19-9 水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

**2.4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 发生的影响因素** 以 CRC 是否发生(发生 = 1, 未发生 = 0)为因变量, 以 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9(均为实测值, 以原值输入)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示 miR-10a 水平升高是 CRC 发生的保护因素( $P < 0.05$ ), miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 水平升高是 CRC 发生的危险因素( $P <$

0.05)。见表5。

**2.5 血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 单独及联合检测诊断 CRC 发生的价值** 根据 2.4 中多因素 Logistic 回归分析结果进行拟合,得方程  $Y = -2.025 \times X_{miR-10a} + 0.12 \times X_{miR-20a} + 0.042 \times X_{miR-615-3p} + 0.214 \times X_{CEA} + 0.233 \times X_{CA19-9} - 39.634$ , 获得联合检测指标。血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 单独检测诊断 CRC 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.801、0.820、0.770、0.727、0.782, CEA、CA19-9 联合检测诊断 CRC 发生的 AUC 为 0.813, 而 5 项血清指标联合检测诊断 CRC 发生的 AUC 为 0.952, 显著高于各指标单独检测诊断的 AUC ( $Z_{联合-miR-10a} = 3.735, P < 0.001$ ;  $Z_{联合-miR-20a} = 3.650, P < 0.001$ ;  $Z_{联合-miR-615-3p} = 4.133, P < 0.001$ ;  $Z_{联合-CEA} = 4.536, P < 0.001$ ;  $Z_{联合-CA19-9} = 3.708, P < 0.001$ ;  $Z_{联合-CEA+CA19-9} = 3.515, P < 0.001$ ), 5 项血清指

标联合检测诊断的灵敏度为 92.00%, 特异度为 94.00%。见表 6、图 1。

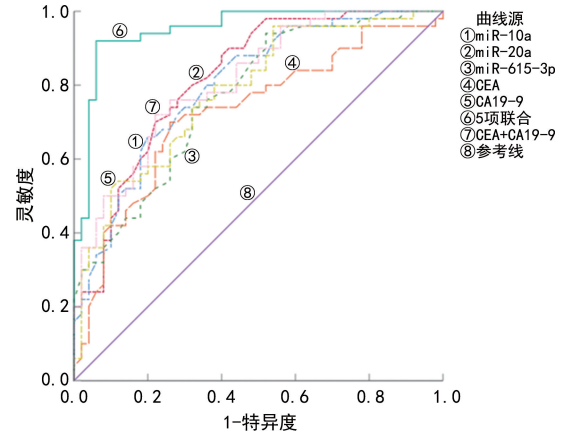


图 1 血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 单独及联合检测诊断 CRC 发生的 ROC 曲线

表 3 不同临床病理特征 CRC 患者血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	miR-10a			miR-20a			miR-615-3p		
		水平	t	P	水平	t	P	水平	t	P
肿瘤最大径(cm)										
>5	29	0.66±0.18	-2.932	0.005	1.41±0.22	2.306	0.025	1.33±0.19	2.021	0.049
≤5	21	0.83±0.23			1.27±0.20			1.22±0.19		
Dukes 分期										
A+B	20	0.92±0.22	5.159	<0.001	1.19±0.22	-4.37	<0.001	1.13±0.18	-4.503	<0.001
C+D	30	0.61±0.20			1.46±0.21			1.38±0.20		
肿瘤部位										
结肠	25	0.75±0.23	0.670	0.506	1.32±0.22	-1.009	0.318	1.25±0.20	-1.115	0.270
直肠	25	0.71±0.19			1.38±0.20			1.31±0.18		
规律饮食										
有	27	0.77±0.22	1.419	0.162	1.30±0.21	-1.846	0.071	1.24±0.19	-1.630	0.110
无	23	0.69±0.17			1.41±0.21			1.33±0.20		
细胞分化程度										
低分化	26	0.61±0.15	-4.632	<0.001	1.63±0.23	9.675	<0.001	1.55±0.21	10.310	<0.001
高中分化	24	0.87±0.24			1.05±0.19			0.99±0.17		
合并淋巴结转移										
是	28	0.61±0.19	-4.715	<0.001	1.47±0.21	4.513	<0.001	1.39±0.19	4.618	<0.001
否	22	0.89±0.23			1.20±0.21			1.14±0.19		

表 4 不同临床病理特征 CRC 患者血清 CEA、CA19-9 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	CEA(μg/L)			CA19-9(U/mL)		
		水平	t	P	水平	t	P
肿瘤最大径(cm)							
>5	29	2.46±0.38	2.089	0.042	15.93±3.26	2.093	0.042
≤5	21	2.23±0.39			13.98±3.24		

续表 4 不同临床病理特征 CRC 患者血清 CEA、CA19-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	CEA( $\mu\text{g/L}$ )			CA19-9(U/mL)		
		水平	t	P	水平	t	P
Dukes 分期							
A+B	20	2.02±0.37	-5.166	<0.001	12.12±3.25	-5.319	<0.001
C+D	30	2.59±0.39			17.11±3.25		
肿瘤部位							
结肠	25	2.30±0.36	-0.743	0.461	14.89±3.24	-0.479	0.634
直肠	25	2.40±0.40			15.33±3.26		
规律饮食							
有	27	2.32±0.38	-0.835	0.408	14.73±3.25	-0.899	0.373
无	23	2.41±0.38			15.56±3.26		
细胞分化程度							
低分化	26	2.59±0.40	4.354	<0.001	17.55±3.27	5.520	<0.001
高中分化	24	2.12±0.36			12.47±3.23		
合并淋巴结转移							
是	28	2.55±0.38	3.926	<0.001	17.53±3.29	5.920	<0.001
否	22	2.12±0.39			12.04±3.21		

表 5 多因素 Logistic 回归分析 CRC 发生的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
miR-10a	-2.025	0.253	64.060	<0.001	0.132	0.080~0.217
miR-20a	0.120	0.033	13.322	<0.001	1.128	1.057~1.203
miR-615-3p	0.042	0.013	10.488	0.001	1.043	1.017~1.070
CEA	0.214	0.065	18.870	0.001	1.238	1.090~1.406
CA19-9	0.233	0.071	10.815	0.001	1.263	1.099~1.452
常量	-39.634	15.905	6.210	0.013	0.000	-

注：-表示无数据。

表 6 血清 miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9 单独及联合检测诊断 CRC 发生的价值

项目	AUC	AUC 的 95%CI	约登指数	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
miR-10a	0.801	0.709~0.874	0.460	0.81	66.00	80.00	<0.05
miR-20a	0.820	0.731~0.890	0.480	1.18	80.00	68.00	<0.05
miR-615-3p	0.770	0.675~0.848	0.420	1.17	74.00	68.00	<0.05
CEA	0.727	0.629~0.811	0.440	2.27 $\mu\text{g/L}$	70.00	74.00	<0.05
CA19-9	0.782	0.689~0.859	0.420	12.91 U/mL	80.00	62.00	<0.05
CEA+CA19-9	0.813	0.722~0.884	0.500	0.487	76.00	74.00	<0.05
5 项联合	0.952	0.889~0.984	0.860	-	92.00	94.00	<0.05

注：-表示无数据。

### 3 讨 论

CRC 是一种消化道恶性肿瘤,起源于大肠内壁良性息肉,是由基因突变和表观遗传变化的积累驱动,发展通常缓慢,无症状,且遵循多步骤过程<sup>[8]</sup>。近年来,年轻成年人 CRC 发病率及病死率持续上升,这与患者的身体因素和生活方式有关<sup>[9]</sup>。且目前诊断技

术和治疗效果有限,尚未找到合适的 CRC 筛查方法,因此为了更好地诊断和治疗 CRC 患者,需要研究新的生物标志物。

miRNA 是一类短单链非编码 RNA,能参与调节转录后基因和蛋白表达,在多种肿瘤发展和转移中起关键作用<sup>[10]</sup>。有研究表明,miR-10a 在 CRC 患者血

清和癌组织中表达水平显著降低,且其表达水平与CRC的侵袭深度呈负相关<sup>[11]</sup>。ZHENG等<sup>[12]</sup>研究表明,miR-10a-5p异常表达能通过调节人肝癌成纤维细胞参与CRC的迁移。LIU<sup>[13]</sup>研究表明,miR-10a水平升高能抑制CRC细胞侵袭和迁移。在本研究中,CRC患者血清miR-10a水平低于健康对照组,提示miR-10a水平可能参与CRC的发生,推测其可能是通过介导PI3K/AKT和Wnt/ $\beta$ -catenin通路的调节发挥作用的<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,miR-10a预测CRC发生的AUC为0.801,灵敏度为66.00%,特异度为80.00%。说明miR-10a水平对CRC的发生具有一定诊断价值。但REN等<sup>[15]</sup>研究表明,miR-10a在CRC细胞和组织中水平上调,靶向miR-10a能抑制CRC细胞的增殖和侵袭。与本研究结果相反,推测原因可能与样本量、地域差异及血清标本收集时间等有关。miR-20a是一种参与细胞增殖和癌症进展的miRNA,其在CRC患者血清中上调,可能作为CRC的诊断生物标志物<sup>[16]</sup>。XIAO等<sup>[17]</sup>研究表明,miR-20a存在于粪便中,对CRC表现出很高的灵敏度,可用作CRC的标志物及防止该疾病患者非侵入性检查的指标。ESLAMIZADEH等<sup>[18]</sup>研究表明,miR-20a在CRC组织中水平升高,且在直肠中的表达水平高于结肠;miR-20a可能作为区分结肠癌和直肠癌的有效标志物。SONG等<sup>[19]</sup>表明,miR-20a在正常结肠组织中的表达水平较低,但在代谢性CRC中表达水平较高;其高表达能通过Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号调节脂肪酸代谢,进而促进CRC的进展。在本研究中,CRC患者血清miR-20a水平较高,说明miR-20a可能参与CRC的发生,推测miR-20a可能通过Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号调控脂肪酸合成酶,促进CRC细胞的增殖和迁移,进而促进CRC。本研究结果显示,miR-20a预测CRC发生的AUC为0.820,灵敏度为80.00%,特异度为68.00%。提示miR-20a在一定程度上能用于CRC的诊断。此外,SCHEE等<sup>[20]</sup>研究表明,miR-615-3p的高表达与肿瘤位置和肿瘤分化程度有关,其能靶向调节APC、TGF- $\beta$ 和PI3K等多种信号通路参与CRC的进展。而本研究中CRC患者血清miR-615-3p水平上调,其预测CRC发生的AUC为0.770,灵敏度为74.00%,特异度为68.00%,说明miR-615-3p可能有助于CRC的早期诊断。但目前关于miR-615-3p在CRC中表达的研究较少,还需进一步探索。

CEA和CA19-9是临床常见的CRC诊断标志物。在所有阶段的CRC个体中,循环肿瘤细胞的数量与CEA、CA19-9水平呈正相关,还可能与转移有较高的相关性,其高表达常预示着较差的预后和较高的复发率<sup>[21]</sup>。有研究指出,CRC患者CEA和CA19-9水平显著升高,且在一定程度上有助于CRC的诊

断<sup>[22]</sup>。这与本研究结果一致。但其灵敏度和特异度不足,因此可与上述miR-10a、miR-20a、miR-615-3p联合进行诊断。在本研究中,CRC患者血清miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9水平与肿瘤最大径、Dukes分期、细胞分化程度、淋巴结转移有关,提示miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9可能反映CRC的发生及恶性程度。本研究ROC曲线分析结果显示,血清miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9水平联合预测CRC发生的AUC显著高于各指标单项检测,联合检测的AUC为0.952,灵敏度为92.00%,特异度为94.00%,说明miR-10a、miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9联合检测对CRC具有较好的诊断价值。

综上所述,CRC患者血清miR-10a水平下调,miR-20a、miR-615-3p、CEA、CA19-9水平上调,5项联合检测对CRC辅助诊断具有重要意义。但本研究样本量较少,且缺乏治疗前后及长期随访研究,此外,本研究联合指标过多可能存在经济成本高等缺陷,因此还需进行深入研究以补充和修改试验结果,并探索其可能机制,为临床早期诊断CRC提供依据。

## 参考文献

- [1] FAN A, WANG B D, WANG X, et al. Immunotherapy in colorectal cancer; current achievements and future perspective[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(14): 3837-3849.
- [2] LIU Y K, ZHANG Y N, WU H D, et al. miR-10a suppresses colorectal cancer metastasis by modulating the epithelial-to-mesenchymal transition and anoikis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4): e2739.
- [3] QIANG Y, FENG L, WANG G, et al. miR-20a/Foxj2 axis mediates growth and metastasis of colorectal cancer cells as identified by integrated analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923559.
- [4] GODÍNEZ-RUBÍ M, ORTUÑO-SAHAGÚN D. miR-615 fine-tunes growth and development and has a role in cancer and in neural repair[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1566.
- [5] DING R, CHEN Z, HE M, et al. Application value of combined detection of NLR, PNI, D-Dimer, CD3<sup>+</sup> T lymphocytes, and CEA in colorectal cancer screening[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 7913025.
- [6] LAKEMEYER L, SANDER S, WITTAU M, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer[J]. *Diseases*, 2021, 9(1): 21.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(10): 783-799.
- [8] PICARD E, VERSCHOOR C P, MA G W, et al. Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 369.
- [9] AHMAD R, SINGH J K, WUNNAVA A, et al. Emerging

trends in colorectal cancer: dysregulated signaling pathways (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3):14.

[10] ZHENG S X, HU L L, SONG Q W, et al. miR-545 promotes colorectal cancer by inhibiting transferring in the non-normal ferroptosis signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(24):26137-26147.

[11] WANG J, LIU Y T, LI Y, et al. Exosomal-miR-10a derived from colorectal cancer cells suppresses migration of human lung fibroblasts, and expression of IL-6, IL-8 and IL-1 $\beta$ [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1):84.

[12] ZHENG X, LI J W, LIU Y K, et al. microRNA-10a-5p overexpression suppresses malignancy of colon cancer by regulating human liver cancer fibroblasts[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(6):1157-1168.

[13] LIU M. CircFAT1 is overexpressed in colorectal cancer and suppresses cancer cell proliferation, invasion and migration by increasing the maturation of miR-10a [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:4309-4315.

[14] GHAEMI Z, MOWLA S J, SOLTANI B M. Novel splice variants of LINC00963 suppress colorectal cancer cell proliferation via miR-10a/miR-143/miR-217/miR-512-mediated regulation of PI3K/AKT and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(2):194921.

[15] REN W D, CHEN S, LIU G W, et al. TUSC7 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(9):4026-4035.

[16] MOODY L, DVORETSKIY S, AN R, et al. The efficacy of miR-20a as a diagnostic and prognostic biomarker for colorectal cancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1-14.

[17] XIAO Z, CHEN S, FENG S J, et al. Function and mechanisms of microRNA-20a in colorectal cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3):1605-1616.

[18] ESLAMIZADEH S, ZARE A A, TALEBI A, et al. Differential expression of miR-20a and miR-145 in colorectal tumors as potential location-specific miRNAs[J]. *Microna*, 2021, 10(1):66-73.

[19] SONG K, LIU C, ZHANG J S, et al. Integrated multi-omics analysis reveals miR-20a as a regulator for metabolic colorectal cancer[J]. *Heliyon*, 2022, 8(3):e09068.

[20] SCHEE K, LORENZ S, WORREN M M, et al. Deep sequencing the microRNA transcriptome in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66165.

[21] CAI M Z, HE H D, HONG S J, et al. Synergistic diagnostic value of circulating tumor cells and tumor markers CEA/CA19-9 in colorectal cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2023, 58(1):54-60.

[22] RAO H, WU H M, HUANG Q Y, et al. Clinical value of serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in patients with colorectal cancer[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(4):1-8.

(收稿日期:2024-08-26 修回日期:2024-11-18)

(上接第 752 页)

[16] GAUER J S, AJJAN R A, ARIËNS R A S. Platelet-neutrophil interaction and thromboinflammation in diabetes: considerations for novel therapeutic approaches [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(20):e027071.

[17] LIU Y, LEI Z, CHAI H, et al. Thrombomodulin-mediated inhibition of neutrophil extracellular trap formation alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury by blocking TLR4 in rats subjected to liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2021, 106(2):e126-e140.

[18] FENG Y, BAO X, ZHAO J, et al. MSC-derived exosomes mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing neutrophil infiltration and the formation of neutrophil extracellular traps [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:2071-2090.

[19] NAKAZAWA D, KUMAR S V, MARSCHNER J, et al. Histones and neutrophil extracellular traps enhance tubular necrosis and remote organ injury in ischemic AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(6):1753-1768.

[20] TONNUS W, MAREMONTI F, BELAVGENI A, et al. Gasdermin D-deficient mice are hypersensitive to acute

kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9):792.

[21] LI C, YU Y, ZHU S, et al. The emerging role of regulated cell death in ischemia and reperfusion-induced acute kidney injury: current evidence and future perspectives [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):216.

[22] SHEN W, MA X, SHAO D, et al. Neutrophil extracellular traps mediate bovine endometrial epithelial cell pyroptosis in dairy cows with endometritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14013.

[23] CUI Y, YANG Y, TAO W, et al. Neutrophil extracellular traps induce alveolar macrophage pyroptosis by regulating nlrp3 deubiquitination, aggravating the development of septic lung injury [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:861-877.

[24] WANG H, GAO T, ZHANG R, et al. Neutrophil extracellular traps aggravate contrast-induced acute kidney injury by damaging glomeruli and peritubular capillaries [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16:5629-5646.

(收稿日期:2024-09-11 修回日期:2024-12-29)