

## 大肠癌早期筛查技术研究进展

杨俊丽<sup>1</sup>, 李云霞<sup>1</sup>, 张强<sup>1</sup>, 杨琴<sup>2</sup>, 宋建忠<sup>2</sup>, 袁向珍<sup>1</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院 体检中心, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院 消化内科)

**摘要:** 大肠癌(CRC)是结肠癌和直肠癌的总称,指大肠粘膜上皮的恶性病变,是恶性肿瘤。但是目前大众对早期大肠癌早期筛查的重视程度较低,并且目前的筛查技术方法多种多样,导致CRC的发现概率比较低。本人搜集国内外一些早癌筛查方法,用以供临床及各体检中心参考。

**关键词:** 大肠癌; 早癌筛查; 粪便的潜血试验

**中图分类号:** R57

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2095-512X(2020)03-0333-05

## RESEARCH PROGRESS OF EARLY SCREENING TECHNIQUES FOR COLORECTAL CANCER

YANG Jun-li, LI Yun-xia, ZHANG Qiang, et al.

(Physical Examination Center, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

**Abstract:** Colorectal Cancer (CRC) is a malignant lesion of the Mucosal epithelium of the colon, which is a general term for the cancer of colon and rectal, it is the most common malignant tumor of the digestive tract. However, the public pay less attention to the early screening of CRC and the screening techniques are varied, which leads to a Low detection rate of CRC. I collect some early cancer screening methods at home and abroad, for clinical and physical examination center reference.

**Key words:** colorectal cancer, CRC; Early cancer screening; FOBT

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是指大肠粘膜上皮的恶性病变,在全球范围内的消化道恶性肿瘤中,最为常见。CRC是结肠癌和直肠癌的总称,发病率占恶性肿瘤的第三位<sup>[1]</sup>。在恶性肿瘤的死亡病例中,结、直肠癌的发生率居国内第3位。CRC的发病率及死亡率均呈现逐年上升,罹患大肠癌严重损害了人类的健康,缩减人类寿命<sup>[2]</sup>。国内外许多的临床实验室也在不断研究并且改进多种检测方法,现就各种检测方法研究进展予以概述。

### 1 粪便常规检验和粪便隐血试验

大便是人消化系统的代谢产物。粪便常规主要化验主要检查粪便中有无白细胞和红细胞以及

查虫卵、细菌、隐血试验等7项内容。通过做粪便常规检验可以发现一些消化道的疾病,明确有无炎症、寄生虫、出血、肿瘤等疾病<sup>[3]</sup>。粪便检验中最常观察的是粪便性状、颜色的异常,通过观察能提高检验效率<sup>[4]</sup>。如果粪便呈现细条状或者扁条状的外形改变时,提示可能是直肠癌所致直肠部位的狭窄;如果大便的颜色黑色时,最典型的是柏油样大便时,上消化道出血的概率很高<sup>[5]</sup>。根据消化道出血量判断粪便隐血试验结果,当达到或者超过5 mL时,记阳性,提示可能有消化道出血或者肿瘤。粪便常规检验对消化道的一些疾病、常见寄生虫病等具有较高的敏感性,它能在早期发现疾病<sup>[6-8]</sup>。本试验作为临床中三大常规之一,具有最基础的初筛作用,但是本试验容易受一些食物或者食用铁剂的影

收稿日期: 2020-02-18; 修回日期: 2020-05-10

基金项目: 2019年内蒙古自治区自然科学基金(2019MS08147)

作者简介: 杨俊丽(1982-),女,内蒙古医科大学附属医院体检中心主治医师。

通讯作者: 袁向珍,主任医师, E-mail: xzyuan1973@163.com 内蒙古医科大学附属医院体检中心, 010050

响而出现假阳性的结果。

## 2 针对粪便的潜血试验(FOBT)

大便带血是CRC发生的报警信号,尤其是胃癌和CRC,其早期出现的唯一特征可能就只是持续粪便中带血,所以FOBT对胃肠道癌早期监测最有帮助。FOBT价格低廉,取材方便,可在家中取材,可以用于筛查、诊断消化道出血、胃肠道肿瘤,是临床上的一项重要常规检查。如果能够把FOBT筛查普及,可有效提高CRC早期诊断率。

### 2.1 化学法粪便潜血试验(gFOBT)

早在150年前,就有Vandeem发明了用gFOBT方法检测粪中是否有隐血,并在之后用于针对CRC的筛查。利用血红蛋白(Hb)中的含亚铁血红素具有过氧化物酶活性,催化过氧化氢释放新生氧使试剂显色的原理,显色深浅与出血程度相关。此法替代联苯胺法,增加试验安全性和敏感度。gFOBT在CRC的筛查中具有低廉、便捷的优势,但是敏感性较低和假阳性率高,对检前食物有要求:禁食含叶绿素较多的大叶蔬菜、瘦肉等导致假阳性。由于以上因素的影响,限制了首选gFOBT做为CRC筛查的试验。

### 2.2 免疫法粪便潜血试验(iFOBT)

iFOBT是利用可特异性针对人体Hb、白蛋白等成分的抗体检测的试验。试验原理是针对人类Hb的特异性的抗原-抗体反应,因此,iFOBT不受食物的影响。于培霞<sup>[9]</sup>通过应用免疫学试验研究800例便隐血标本结果发现该法假阴性率为3.4%。iFOBT的免疫学试验方法作为化学方法的升级,因抗原抗体反应原理的特异性和高灵敏度,是当前临床上、包括体检中心最有实用价值的粪便潜血筛查试验。此法优点是:特异性针对人类Hb,不受食物影响,假阳性率低,对伴有正在出血的病变有很高的敏感性等特点。另外,Hb在上消化道被分解破坏,iFOBT仅检测完整的Hb,与gFOBT比较,iFOBT检测下消化道出血更有特异性,因而此法更适用于CRC的筛查。

## 3 基因检测

即对CRC相关基因进行检测。基因的异常表达可能诱发或者促进肿瘤的形成,随着分子学研究和基因诊断技术的进步,人类对基因检测的探索也

越发拓宽。我院侯明星等人<sup>[10]</sup>通过PCR实验发现,结肠癌干细胞中NOTCH 1、AKT及ABCG 2基因的表达量明显高于对照组。也有研究<sup>[11]</sup>表明Survivin基因与p53蛋白,PTEN和AKT等多种基因共同调控肿瘤,参与了CRC的发生、发展,其多态性的表达有增加CRC风险的可能。还有人指出Kras基因的突变与CRC的发生、发展、预后、及其药物、放射疗效有关<sup>[12]</sup>。基因检测目前已经展现高效应用前景,但目前此法的临床推广应用还存在成本效益、技术要求高等问题<sup>[13]</sup>。

## 4 粪便脱落细胞筛查及基因检测(sDNA)

首先是从粪便中筛查出脱落的肠道上皮细胞,进行常规的病理学检查,再高倍镜下观察细胞,发现肿瘤细胞,是肠道肿瘤的诊断依据。第二步从粪便脱落的肿瘤细胞里萃取DNA。因为粪便中脱落的肿瘤细胞和肿瘤组织本身的突变基因存在很高的一致性,所以同时进行癌细胞的sDNA检测,两种方法结合使得CRC诊断更加明确。此方法从最早提出历经半个多世纪,直到Fearon等<sup>[14]</sup>深入研究,使学术界重新认识了粪便筛查大肠脱落细胞的价值。尽管病理学检查是当前诊断CRC的金标准,但是此法可直接在镜下观察脱落细胞的形态学特点,结合基因检测结果判断是否为癌细胞,对早期CRC或者微小病灶有良好的早期诊断价值。

## 5 与CRC发生相关的一些特异性检查

与CRC相关的肿瘤标志物种类繁多,非核酸类分子包括蛋白类复合物、酶类、激素类,以及血清补体等生物标记物。以癌胚抗原(CEA)及常见的蛋白类复合物中的CA125、CA242、CA199,为临床最为常用的检测指标。近年有研究<sup>[15]</sup>发现经治疗后CRC病人CEA、CA72-4、CA199有下降,证实上述肿瘤标记物与CRC相关。宝莹娜等人<sup>[16]</sup>发现CRC病人放疗前后血清中VEGF、EGFR的表达变化与病人的疗效相关,Yang等<sup>[17]</sup>采用纳米新方法测定血CEA浓度,灵敏度90%,有助于提高CRC的早期诊断率。以上CRC相关肿瘤标志物检测指标结合FOBT和肠镜检查是临床上诊断CRC的典辅助方法。

## 6 大肠结构性检查

常见有结肠镜检查(CSPY)、乙状结肠镜检查(FS)、钡灌肠、CT结肠仿真成像(CTC)等。可以对结肠全段黏膜进行直观观察,同时可行结肠镜下切除一些癌前病变,发现可疑病变可以同时行活检取材,必要时可以在结肠镜下进行手术治疗,免除了肠段切除的创伤。近年朱国兵<sup>[18]</sup>进行相关研究发现,FOBT联合CSPY检查,可使CRC疾病诊断的灵敏度达89.23%,准确度大于99%,特异度接近百分之百。CSPY的检查精确度高,被认为是CRC诊断最直观的大肠结构性检查,因其术前肠道准备且为侵入性检查,大规模推广有限制。但在高危人群中进行FOBT联合CSPY检查,具有重要结肠早癌筛查意义。

## 7 结肠磁共振成像(MRC)、CT

MRC对结肠疾病的诊断和鉴别诊断具有巨大的潜在价值<sup>[19]</sup>。在结肠增殖性病变诊断敏感度和特异度较高,同时结合CT影像诊断可有效进行直肠癌临床术前分期<sup>[20]</sup>。MRC优点:没有辐射,对软组织的分辨能力高;可进行术前影像学分期;三维成像有仿真内镜之效。MRC可做为CRC辅助检查方法,但是检查价格偏贵,目前不能普及为CRC筛查的常规手段。

## 8 胶囊内镜检查

由于小肠肠腔狭窄,普通胃肠镜难以到达,胶囊内镜效果最好。不明原因的消化道出血、消化道肿瘤<sup>[21]</sup>等是其最佳检查适应症。李明轩等<sup>[22]</sup>通过系统性回顾498例行胶囊内镜检查的病人,证实胶囊内镜疾病检出率可观,对小肠疾病有良好的诊断价值,在小肠疾病检查中具有一定的安全性,对临床的辅助诊断仍有一定的价值。

## 9 EMR、ESD治疗

内镜下黏膜切除术(EMR),是内镜下粘膜注射术和息肉切除术的科学延伸,是CRC治疗的常规手术之一,具有手术创面小的优点。内镜下粘膜剥离术(ESD)是EMR术式的科学延伸,与黏膜病变相比,病灶越大、浸润深度越深,切缘阳性的可能性越大。在治疗结肠直肠癌及CRC中,其较EMR更安全、有效。近年来出现新型ESD对早期CRC兼有治

疗切除,以及此种微创术式也可以达到优化CRC病人疗效及预后,可高效降低CRC的复发及死亡率,提高病人生存质量,潘定国等人<sup>[23]</sup>的研究也发现ESD对早期CRC治疗效果最显著。内镜检查既可以筛查一些肿瘤,也可以通过进行微创治愈性切除,因此,内镜在筛查CRC方面具有独特的优势,在一些有条件的医院里还可以推荐开展将ESD作为内镜筛查及治疗结肠直肠癌或者怀疑CRC的首选方案。

## 10 讨论

综上所述,虽然CRC筛查的方法较多,但是公认被广泛使用的方法较少。为了能寻找到一种更加科学、敏感的检测筛查方法,用以供临床及各体检中心参考,本人推荐结合调查问卷,采用连续3次FOBT阳性再结合CSPY检查,并且每年检测1次。在临床上筛查结肠直肠癌占据主导地位。结合我国基本国情,全部依赖卫生部门筛查CRC花费巨大。若每个公民都关注CRC,主动早期、规律行CRC早筛,达到发现一例早癌,挽救一个家庭,实现健康中国梦。

## 参考文献

- [1]Siegel R, Desantis C, Jemal A.Colorectal cancer statistics, 2014[J].Cancer Journal Clinicians, 2014; 64(2): 104-117
- [2]安太,马莹,刘琰等.大肠癌筛查技术的研究进展[J].临床误诊误治, 2017; 30(3): 09-112
- [3]Gonzales-Huerta LE, Datta S, Evans CA.The potential for testing stool to reduce tuberculosis missed diagnoses and misdiagnoses[J]. American Journal Of Tropical Medicine & Hygiene, 2018; 9(2): 243-245
- [4]谭罗坤,罗海顺,伍尚剑,等.粪便隐血试验和转铁蛋白联合检测在诊断消化性出血中的意义[J].中国当代医药, 2018; 5(21): 143-145
- [5]钱明,袁君君,李文辉.粪便涂片在诊断腹泻患儿肠道菌群失衡中的临床意义[J].中国医学创新, 2017; 8(19): 80-81
- [6]张春莹,黄茜,谢恒,等.FA160型粪便自动分析仪检测粪便隐血的性能评价[J].检验医学, 2018; 3(10): 64-66
- [7]CHEN CZ.The Importance and Necessity of Routine Stool Test and Occult Blood Test in Clinical Diagnosis[J].World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2019; 19(77): 13-14
- [8]Singh A, Ashburn J, Kochhar G, et al.Value of routine stool testing for pathogenic bacteria in the evaluation of symptomatic patients with ileal pouches[J].Gastroenterology Report, 2018; 6

- (2):93-100
- [9]于培霞,便隐血试验免疫学方法的临床应用效果评价[J].临床医药实践,2013;22(1):39-41
- [10]曲泽,姜东,侯明星.Notch1、Akt、PTEN及ABCG2在直肠癌干细胞中的表达研究[J].内蒙古医科大学学报.2020;(1):69-70,73
- [11]Zhou X, Lin C.Survivin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J].World Surg Oncol, 2015; 13: 27
- [12]张薇,孙晓革,宝莹娜.结直肠癌中Kras基因表达与放射治疗的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2018;(1):532-535
- [13]许成,刘朝奇,黄艳芳,等.基因检测在肿瘤免疫检查点抑制剂应用中的研究进展[J].医药导报,2019;38(12):1616-1618
- [14]Fearon ER, Vogelstein B.A genetic model for colorectal tumorigenesis[J].Cell, 1990;61(5):759-767
- [15]杜旦锋,郭丽,祝利民.扶正衡通法对进展期大肠癌肿瘤标记物及免疫功能的影响[J].浙江中医杂志,2017;5(12):871-872
- [16]宝莹娜,郁志龙,乌晓礼,等.VEGF、EGFR在结直肠癌血清中的表达及临床意义[J].内蒙古医科大学学报,2017;39(05):396-398
- [17]Yang CC, Yang SY, Ho CS, et al. Development of antibody functionalized magnetic nanoparticles for the immunoassay of carcinoembryonic antigen: a feasibility study for clinical use[J]. J Nanobiotechnology, 2014; 12:44
- [18]ZHU Guo-bing. Application value of sequential examination of fecal occult blood test and colonoscopy for colorectal cancer screening in community high-risk residents.[J].Guangxi Medical Journal, 2019; 41(21):2748-2750
- [19]姚玉唐,CT及MRI结肠成像的研究进展[J].放射学实践, 2010;25(8):931-934
- [20]姜勇,CT影像诊断在直肠癌临床术前分期中的应用价值[J].现代医用影像学,2019;28(11):2489-2490
- [21]SORRENTINO D.Clinically Significant Small Bowel Crohn's Disease Might Only be Detected by Capsule Endoscopy[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018; 24:1566-1574
- [22]李明轩,颜琼,王忠琼.498例胶囊内镜检查回顾性分析[J].西南军医,2019;21(6):550-553
- [23]潘定国,董树强,李富荣,等.早期结直肠癌应用ESD的治疗效果及预后观察[J].医药前沿,2019;9(16):42-43

(上接第332页)

- [5]Zu Y, Zhang S, Fu Y, et al. Rapid microwave-assisted transesterification for the preparation of fatty acid methyl esters from the oil of yellow horn (*Xanthoceras sorbifolia* Bunge.)[J]. European Food Research and Technology, 2009; 229(1):43-49
- [6]商庆辉,孙妍.文冠果的化学成分和药理作用研究进展[J].中国药房, 2015;(30):4316-4320
- [7]Yao Z Y, Qi J H, Yin L M. Biodiesel production from *Xanthoceras sorbifolia* in China: Opportunities and challenges[J]. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2013; 24 (Complete):57-65
- [8]伊希巴拉吉儿.认药白晶鉴[M].赤峰:内蒙古科技出版社, 2015:117
- [9]占布拉道尔吉.无误蒙药鉴[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1998:139
- [10]丹增彭措.晶珠本草[M].赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2013: 242
- [11]内蒙古中蒙医研究所译.蓝玻璃[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1999:289
- [12]达日茂玛仁巴·罗布桑朝日嘎.金光注释集[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1984:815
- [13]蒙药学家罗布桑学术成果编辑部.蒙药学家罗布桑学术成果[M].赤峰:内蒙古科学技术出版社, 2011:720-728
- [14]中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志[M].北京:科学出版社, 1986; 47(1):072
- [15]内蒙古自治区革命委员会卫生局编.内蒙古中草药[M].呼和浩特:内蒙古人民出版社, 1973:349-350
- [16]内蒙古师范学院生物系.种子植物图鉴[M].呼和浩特:内蒙古教育出版社, 1977:979-980
- [17]张文霞,包文芳.文冠木化学成分的研究[J].药学学报, 2000; 35(2):124-127
- [18]倪慧艳,张朝晖.文冠木化学成分研究[J].中药材, 2009; 32(5):702-704
- [19]董玉,王宏伟,陈朝军,等.文冠木化学成分的研究[J].北京中医药大学学报, 2008; 31(12):844-846
- [20]王亚静,刘景林,杨冠华,等.蒙药文冠木化学成分的研究[J].内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2016; 31(01):15-16+93
- [21]其日格尔.不同生长期采集的蒙药森登化学成分比较研究[D].内蒙古民族大学, 2016
- [22]其日格尔,布和巴特尔,拉喜那木吉拉.蒙药森登指纹图谱的建立及其3种成分含量测定研究[J].中药材, 2016; 39(11):2544-2548
- [23]青梅,鞠爱华,白万富.不同产地文冠木中槲皮素与总黄酮含量的比较研究[J].内蒙古大学学报(自然科学版), 2010; 41(5):540-544
- [24]渠弼,周凯,白万富,等.蒙药文冠木不同药用部位中槲皮素与总黄酮含量的分析比较研究[J].内蒙古医科大学学报, 2011; 33(4):299-302
- [25]宋楠楠,路幢,肖姣,等.基于UHPLC-QTOF/MSE代谢组学方法研究文冠果不同部位化学成分[J].沈阳药科大学学报, 2019; 36(10):900-909