DOI:10.16016/j.1000-5404.201907069

血清 APE1 蛋白在结直肠癌临床诊断中的作用及意义

杨宇馨,何 乐,卢先锋,杨 骁,仲召阳,王 东,戴 楠 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院肿瘤中心

[**摘要**] **目的** 探讨结直肠癌患者血清 APE1 蛋白的表达及其在临床诊断中的价值。**方法** 利用 ELISA 法检测本院 2010 年 1 月至 2015 年 9 月肿瘤中心收治的 202 例结直肠癌患者和健康体检中心 242 例健康对照人群血清 APE1 蛋白的表达水平,通过免疫组化确定相应患者肿瘤组织 APE1 蛋白的表达特征,同时采用 C-12 肿瘤蛋白芯片试剂盒检测上述人群 CEA 的表达水平。分析血清 APE1 蛋白与肿瘤组织 APE1 蛋白表达水平及年龄、性别、分期等临床指标的相关性,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)评估血清 APE1 蛋白及 CEA 在结直肠癌诊断中的应用价值。**结果** 202 例结直肠癌患者中位血清 APE1 蛋白浓度为 0.331(0.007~4.359)ng/mL,显著高于对照组 0.091(0~1.374)ng/mL($P<0.01$)。Spearman 相关分析显示血清 APE1 蛋白水平与肿瘤组织中 APE1 蛋白表达呈正相关($r=0.331$,$P=0.025$),而与年龄、性别、分期等指标不相关。ROC 曲线显示血清 APE1 蛋白的 AUC 为 0.799(95%*CI*=0.756~0.843),灵敏度为 76.20%,特异性为 76.40%,血清 CEA 的 AUC 为 0.736(95%*CI*=0.687~0.785),其灵敏度为 51.00%,特异性为 99.60%。血清 APE1 蛋白与 CEA 联合后其 AUC 为 0.857(95%*CI*=0.819~0.896),灵敏度和特异性分别为 72.30% 和 91.30%。**结论** 结直肠癌患者血清 APE1 蛋白水平与肿瘤组织 APE1 表达呈正相关且较健康对照人群显著增高。血清 APE1 蛋白可与 CEA 联合作为结直肠癌辅助诊断的血清学标志物。

[**关键词**] APE1;结直肠癌;肿瘤标志物;诊断

[**中图法分类号**] R341;R730.43;R735.35 [**文献标志码**] A

Diagnostic value and significance of serum APE1 in colorectal cancer

YANG Yuxin, HE Le, LU Xianfeng, YANG Xiao, ZHONG Zhaoyang, WANG Dong, DAI Nan Cancer Center, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of serum apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1) in colorectal cancer and its diagnostic value. **Methods** A total of 202 patients with identified colorectal cancer admitted in our center from January 2010 to September 2015 were recruited in this study, and another 242 healthy volunteers who took physical examination at the same period served as normal control. Their serum APE1 level was quantified by ELISA. The expression of APE1 protein in colorectal cancer tissues was detected by immunohistochemistry. The expression of carcinoembryonic antigen (CEA) was detected by C-12 tumor protein chip kit. The correlations of APE1 protein levels in the serum and tumor tissues with age, gender, clinical stage and other indicators were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the value of serum APE1 and CEA levels in the diagnosis of colorectal cancer. **Results** The serum APE1 level was 0.331 (0.007~4.359) ng/mL in the colorectal cancer patients, which was significantly higher than that in healthy control [0.091(0~1.374) ng/mL, $P<0.001$]. Spearman correlation analysis showed that the serum APE1 level was positively correlated with its protein expression in colorectal

[**基金项目**] 第三军医大学科技成果转化基金(2013XZH01);陆军军医大学临床科研重大专项基金(2018XLC2016)

[**通信作者**] 戴 楠,E-mail:dn400042@hotmail.com

cancer tissues ($r=0.331$, $P=0.025$), but had no relations with age, sex and clinical stages. ROC curve displayed that the area under the curve (AUC) was 0.799 (95%*CI*=0.756~0.843), the sensitivity was 76.20%, and the specificity was 76.40% for serum APE1 level in the diagnosis. While, the AUC value was 0.736 (95%*CI*=0.687~0.785), the sensitivity was 51.00%, and the specificity was 99.60% for serum CEA level. Their combination increased the AUC value to 0.857 (95%*CI*=0.819~0.896), and the sensitivity and accuracy to 72.30% and 91.30%, respectively. **Conclusion** The serum APE1 level is positively correlated with its expression level in the colorectal cancer tissue, and both are significantly higher than those in the health control. Combined detection of serum APE1 and CEA levels might be considered as serum markers in auxiliary diagnosis for colorectal cancer.

[**Key words**] apurinic/apyrimidinic endonuclease 1; colorectal cancer; tumor biomarker; diagnosis

Supported by the Science and Technology Achievements Transformation Fund of Third Military Medical University (2013XZH01) and the Major Special Fund of Clinical Research of Army Military Medical University (2018XLC2016). Corresponding author: DAI Nan, E-mail: dn400042@hotmail.com

结直肠癌是在美国发病率与病死率均排名第3位的恶性肿瘤[1]。虽然在我国目前结直肠癌的发病与病死率排名第5[2],但统计数据显示近年来我国结直肠癌的发病率和病死率分别以3.33%和3.05%的速度逐年升高,已经严重危害我国国民的生命健康[3]。目前,手术仍然是早期结直肠癌的首选治疗方式,但是由于发病隐匿,早期症状不典型,多数结直肠癌患者就诊时已处于晚期而失去手术机会。因此,提高早期诊断水平对于延长结直肠癌患者生存和提高生存质量都尤为重要。

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)仍是目前最常用的结直肠癌临床诊断参考标志物。然而临床实践证实,单独检测血清CEA无法满足结直肠癌早期诊断的要求[4]。脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶1(apurinic/apyrimidinic endonuclease 1,APE1)是碱基切除修复(base excision repair,BER)途径的关键限速酶,负责BER中切除脱嘌呤脱嘧啶位点,除此之外APE1还具有氧化还原功能,作为共刺激因子与HIF、TP53等分子相互作用,参与多种细胞生理过程[5-6]。研究证实,APE1在维持基因组的稳定性方面发挥着重要的作用,不仅参与肿瘤的发生、发展,而且与肿瘤预后以及治疗反应有着密切的关系[7]。本课题组前期分别在非小细胞肺癌和结直肠癌患者的外周血中检测到显著高于健康人群的APE1抗体[8-9],随后又发现在非小细胞肺癌患者外周血中能够检测到APE1蛋白,并且其水平与肿瘤组织中的表达显著相关[10]。但是APE1抗体是机体免疫系统对血清中APE1蛋白的间接反映,而APE1蛋白在结直肠癌患者血清中的表达情况尚不清楚。因此,本研究检测结直肠癌患者血清APE1蛋白的表达,进一步与CEA联合分析,评价血清APE1在结直肠癌诊断中的作用及潜在临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

本研究纳入从2010年1月到2015年9月就诊于本院肿瘤中心,经组织病理学确诊为结直肠癌且未接受过任何治疗患者202例(病例组)。其中包括男性124例,女性78例,中位年龄63岁。入组的结直肠癌患者均排除创伤、感染、其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病以及其他特殊疾病等。利用医院电子病历系统,收集其年龄、性别、吸烟史、饮酒史、TMN分期等临床信息。同时,纳入同期于本院健康体检中心行体检确定无肿瘤病史及其他疾病的242例健康人群作为对照组,其中男性128例,女性114例,中位年龄为55岁。

1.2 血清样本采集

于清晨空腹条件下采集研究对象静脉血,在室温下静置30 min后以3 000 r/min离心10 min,分离出血清,保存于-80 ℃。检测前进行筛选,剔除溶血等不合格血清样本。

1.3 血清APE1蛋白检测

采用由本实验室与天津华博特生物科技有限公司共同研发的APE1定量检测试剂盒进行检测,其中制备试剂盒所需APE1纯化蛋白、APE1单克隆抗体以及APE1多克隆抗体按照Wilson实验室方法纯化[7]。实验前1 d将待测血清标本置于4 ℃冰箱缓融。检测前将标本与试剂平衡至室温(20~28 ℃)。具体检测方法:①将3.1 mg/mL蛋白原液配制成浓度为0、0.1、0.4、1.6、4、8 ng/mL的蛋白检测标准品;②将标准品和待测血清标本100 μL分别加至相应的微孔底部,轻轻振荡混匀,盖板后置于恒温箱37 ℃条件下温育60 min;③倒掉孔内液体,每孔加入清洗液200 μL,轻轻振荡后倒掉,共洗板5次。将微孔板置于吸水纸上轻拍,以

去除孔内残液;④分别于每孔加入 100 μL 酶结合物,轻轻振荡混匀,盖板后再次置于 37 ℃恒温箱中温育 60 min;⑤重复步骤 3 过程洗板;⑥每个微孔分别加入显色剂 A 和 B 的混合液;⑦再次于 37 ℃恒温箱中反应 15 min;⑧取出微孔板,每孔加入 50 μL 终止液(2 mol/L 硫酸)终止显色,轻轻振荡混匀后,利用酶标仪(测定波长 450 nm,参比波长 620 nm)测定各孔的光密度值[*D*(450)]。再利用 Origin 9.0 软件将 *D*(450)值推算成浓度水平。

1.4 血清 CEA 水平的检测

采用 C-12 肿瘤诊断用蛋白芯片试剂盒(浙江湖州数康生物科技有限公司)进行检测。CEA 的正常参考范围<5 ng/mL。高于 5 ng/mL 则判定为阳性。

1.5 APE1 免疫组化染色

结直肠癌患者组织 APE1 蛋白表达检测采用二步法。鼠抗人 APE1 单克隆抗体购自 Novus Biologicals 公司(Litlleton,CO),工作浓度为 1∶2 000;S-P 免疫组化试剂盒 PowerVision™(IgG 抗体- HRP 多聚体)购自北京中山公司。4 μm 连续石蜡切片,二甲苯脱蜡,乙醇梯度水化,3%H_2O_2-甲醇室温 10 min,EDTA 热修复抗原,滴加一抗,4 ℃过夜,复温后 PBS 冲洗 3 次,PowerVision™ 复合物 50 μL,37 ℃孵育 30 min,DAB-H_2O_2 显色,苏木精复染。以 PBS 代替一抗作阴性对照。

APE1 免疫组化评分=染色强度×着色细胞数量。染色强度计 0~3 分,0:无着色,1:轻度着色,2:中度着色,3:高度着色;着色细胞数量计 0~3 分,0:无阳性细胞,1:阳性细胞比例≤25%;2:25%<阳性细胞比例<75%;3:阳性细胞比例≥75%。根据免疫组化评分判断 APE1 的表达强度,阴性(Score 0):APE1 免疫组化评分为 0;低表达(Score 1):免疫组化评分 1~3;中度表达(Score 2):免疫组化评分 4~6;高表达(Score 3):免疫组化评分 7~9。

1.6 统计学分析

运用 SPSS 23.0 和 GraphPad 7.0 软件进行统计学分析和绘图。两组临床基线资料比较采用卡方检验;两组血清 APE1 水平比较采用非参数检验。运用 Logistic 回归分析血清 APE1 和 CEA 与结直肠癌发病相关性,Spearman 法分析 APE1 在肿瘤组织中的表达与血清表达水平的相关性。绘制受试者工作特征曲线(receiver operative characteristic curve,ROC 曲线),通过计算曲线下面积(area under curve,AUC)和约登系数(Youden's index,灵敏度+特异性-1)判定血清 APE1 在结直肠癌诊断中的合理性及其决断值(cut-off 值),将血清 APE1 水平高于此 cut-off 值定义为阳性。检验水准:α=0.05。

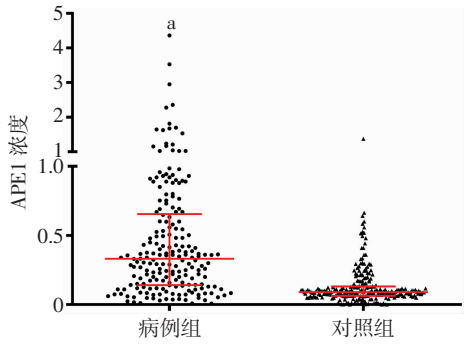
2 结果

2.1 两组人群临床基线资料和血清 APE1 水平对比

202 例结直肠癌患者中位年龄为 63(24~90)岁,242 例健康对照人群中位年龄为 55(29~89)岁,两组差异有统计学意义(*P*<0.05)。其他临床基线资料(性别、吸烟、饮酒、肿瘤家族史)之间差异均无统计学意义(表 1)。ELISA 检测结果显示,结直肠癌患者的中位血清 APE1 蛋白浓度为 0.331(0.007~4.359)ng/mL,健康对照人群的中位血清 APE1 浓度为 0.091(0~1.374) ng/mL,病例组的血清 APE1 浓度显著高于健康对照组(*P*<0.01,图 1)。

表 1 病例组与对照组的一般临床信息[例(%)]

临床因素	病例组	对照组	*P* 值
年龄/岁			
<60	80(39.60)	156(64.46)	<0.05
≥60	122(60.40)	86(35.54)	
性别			
男	124(61.39)	128(52.89)	0.072
女	78(38.61)	114(47.11)	
吸烟史			
有	65(32.18)	97(40.08)	0.085
无	137(67.82)	145(59.92)	
饮酒史			
有	42(20.79)	56(23.14)	0.552
无	160(79.21)	186(76.86)	
肿瘤家族史			
有	29(14.36)	31(12.81)	0.635
无	173(85.64)	211(87.19)	



a:*P*<0.01,与对照组比较

图 1 病例组血清 APE1 浓度与对照组血清 APE1 浓度的比较

2.2 血清 APE1 浓度与结直肠癌患者临床因素的关系

结直肠癌患者血清 APE1 浓度与年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤家族史以及 TNM 分期等临床因素之间均无明显的统计学相关性(表 2)。

表 2　结直肠癌患者血清 APE1 浓度与临床因素之间的关系

临床因素	n	中位 APE1/ng·mL^{-1}	P 值
年龄/岁			
<60	80	0.360	0.294
≥60	122	0.307	
性别			
男	124	0.358	0.062
女	78	0.290	
吸烟史			
有	65	0.330	0.720
无	137	0.332	
饮酒史			
有	42	0.281	0.354
无	160	0.345	
TNM 分期			
Ⅰ+Ⅱ	75	0.297	0.119
Ⅲ+Ⅳ	127	0.360	

2.3　结肠癌患者组织 APE1 的表达与血清 APE1 浓度的关系

在 202 例结直肠癌患者样本中,收集匹配了其中 46 例患者的肿瘤组织进行 APE1 蛋白免疫组化检测。结果显示,APE1 在结直肠癌中呈高表达状态(图 2),其中 score 3 为 28 例,score 2 为 9 例,score 1 为 5 例,score 0 为 4 例。APE1 高表达(score 2+score 3)和低表达(score 1+score 0)与患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史及 TMN 分期等临床因素之间均无明显的统计学相关性(表 3)。相关分析显示,APE1 在肿瘤组织中的表达水平与血清 APE1 浓度呈正相关($r=0.331$,$P=0.025$)。

2.4　利用 ROC 曲线分析血清 APE1 在结直肠癌中的诊断价值

在血清 APE1 的 ROC 曲线中,曲线下面积(AUC)为 0.799(95%$CI=0.756\sim0.843$),根据约登指数,其 cut-off 值为 0.136,在此 cut-off 值时,利用血清 APE1 诊断结直肠癌的灵敏度为 76.20%,特异性为 76.40%。在血清 CEA 的 ROC 曲线中,其 AUC 为 0.736(95%$CI=0.687\sim0.785$),其灵敏度为 51.00%,特异性为 99.60%。利用 Logistic 回归模型,分析血清 APE1 和 CEA 联合效果,绘制 ROC 曲线,AUC、灵敏度及特异性均得到综合性提升,其 AUC 为 0.857(95%$CI=0.819\sim0.896$),灵敏度为 72.30%,特异性为 91.30%(图 3)。

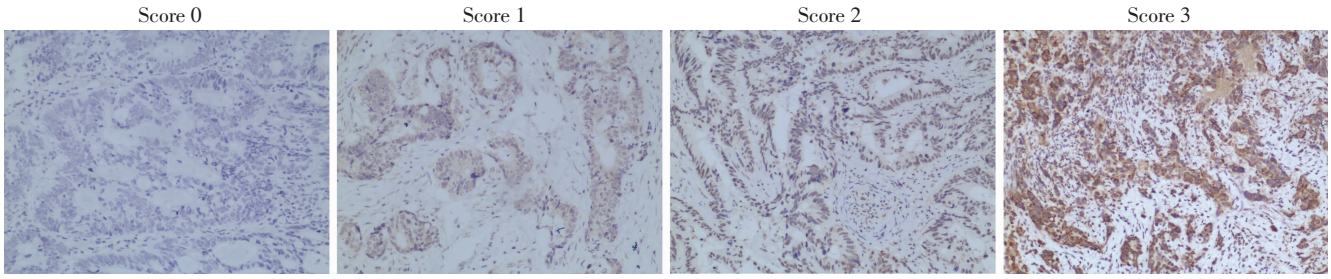
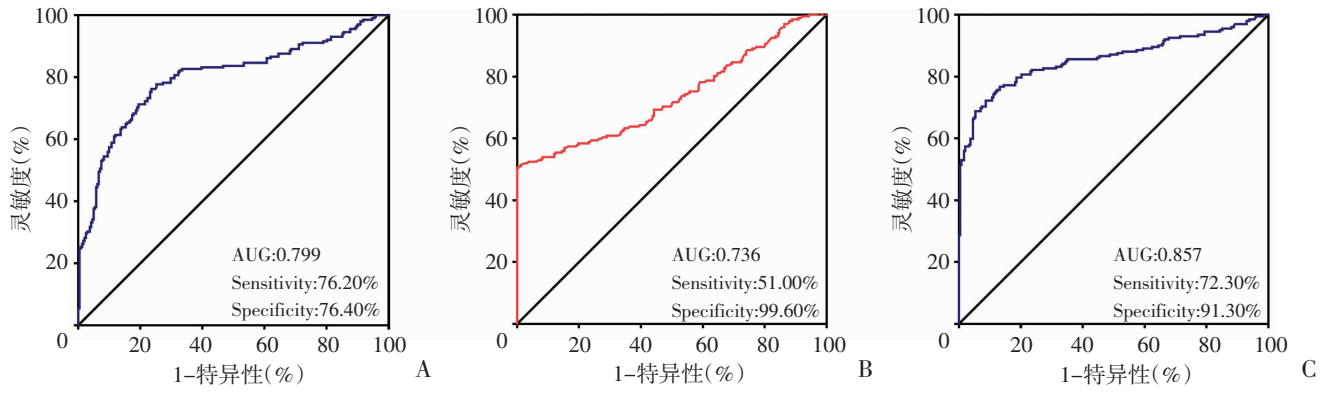


图 2　结肠癌组织 APE1 的表达　(S-P ×200)



A:APE1;B:CEA;C:APE1 联合 CEA

图 3　血清 APE1、CEA 以及两者联合诊断结直肠癌的 ROC 曲线分析

表 3 APE1 在结直肠癌组织中的表达与临床因素的关系

临床因素	n	APE1 低表达		APE1 高表达		P 值
		score 0	score 1	score 2	score 3	
总数	46	4	5	9	28	
年龄/岁						
<60	22	1	2	6	13	0.464
≥60	24	3	3	3	15	
性别						
男性	26	2	3	5	16	1.000
女性	20	2	2	4	12	
吸烟史						
有	19	1	2	4	12	0.716
无	27	3	3	5	16	
饮酒史						
有	12	1	1	4	6	1.000
无	34	3	4	5	22	
TNM 分期						
Ⅰ+Ⅱ	10	0	2	1	7	1.000
Ⅲ+Ⅳ	36	4	3	8	21	

3 讨论

DNA 损伤修复相关蛋白通过维持基因组稳定性,参与肿瘤发生、发展及肿瘤细胞耐药等多个病理过程,并且在肿瘤的诊断及预后评估等方面显示出了巨大的潜力[11-12]。APE1 是 BER 途径中的关键酶,具有氧化还原功能。既往研究证实 APE1 是结直肠癌等恶性肿瘤稳定的组织标志物[13]。首先,APE1 在结直肠癌肿瘤组织中的表达模式与正常组织明显不同,主要体现在表达强度增高和胞质异位表达,而这种异常的表达形式与结直肠癌的发生、放化疗抵抗以及不良预后等密切相关[14-15]。向德兵等[15]利用人 APE1 siRNA 重组腺病毒 Ad5/F35-APE1 siRNA 转染直肠癌 LOVO 细胞株,可显著增强 LOVO 细胞对 5-FU 化疗敏感性及放射敏感性。此外,LAI 等[16]研究表明 APE1 的基因多态性(Asp148Glu 和 T-656G)也与结直肠癌的发病相关。

我们的前期研究与其他研究均发现在血清中能够检测到 APE1 蛋白,并可作为多种肿瘤的诊断标志物。2015 年,SHIN 等[17]首次在膀胱癌患者中检测到血清 APE1 的表达,其浓度显著高于对照人群,被认为是膀胱癌潜在的血清标志物。同时本课题组首次在非小细胞肺癌患者外周血中检测到高水平的 APE1 蛋白,其浓度与肿瘤组织中 APE1 的表达水平呈正相关,且与非小细胞肺癌化疗敏感性有关,提示血清 APE1 是非小细胞肺癌的潜在肿瘤标志物,并且是预测患者的化疗预后的有效指标[10]。随后,PASCUT 等[18]在晚期肝癌患者血清中再次证实存在 APE1 的表达,其浓度显著高于正常人和肝硬化患者,可作为肝癌诊断的标志物,其诊断效力优于现有标志物 AFP。最近,HUAJUN 等[19]对 60 例结直肠癌患者进行血清学 APE1 抗体的检测,结果显示结直肠癌患者的 APE1 自身抗体显著高于正常对照人群,APE1 自身抗体联合 CEACAM-1 检测的敏感性和诊断正确率更优。上述研究均提示血清 APE1 可能在结直肠癌的诊断中也有意义。本研究结果显示,结直肠癌患者血清中的 APE1 浓度显著高于正常对照人群,且与组织中 APE1 的表达水平呈正相关,与上述国内外研究结果基本一致。然而,目前对于外周血中出现 APE1 蛋白的原因尚不明确,我们推测其可能与外泌体机制有关,并已在肺癌、肝癌等肿瘤中进行探索研究。

目前,临床上用于结直肠癌诊断的经典标志物仍是 CEA。其在评价肿瘤进展,特别是监测疗效方面具有较大的应用价值,而作为单项指标的敏感性仍达不到早期诊断的要求[20-21]。因此,合理选择肿瘤标志物联合检测,对于提高肿瘤诊断的敏感性和特异性至关重要。本研究通过绘制 ROC 曲线发现血清 APE1 诊断结直肠癌有较高的灵敏度,但特异性较低,进而运用 Logistic 回归分析,绘制 ROC 曲线发现血清 APE1 和 CEA 联合后的综合预测效力得到显著提升,提示血清 APE1 可以与 CEA 联合作为结直肠癌早期筛查指标。

综上,结直肠癌患者血清 APE1 水平与肿瘤组织 APE1 表达正相关且较健康对照人群显著增高。血清 APE1 可与 CEA 联合作为结直肠癌辅助诊断的血清学标志物。由于样本量有限,且临床数据中预后部分尚未完善,本研究的结论仍需扩大样本量进一步验证,血清 APE1 水平与结直肠癌患者预后相关性仍有待进一步研究。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21551.

[2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.

[3] CHEN W Q, SUN K X, ZHENG R S, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.

[4] DE MAIO G, RENGUCCI C, ZOLI W, *et al*. Circulating and stool nucleic acid analysis for colorectal cancer diagnosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(4): 957-967. DOI:10.3748/wjg.v20.i4.957.

[5] LI M X, WILSON D M 3rd. Human apurinic/apyrimidinic endonuclease 1[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(4): 678-707. DOI:10.1089/ars.2013.5492.

[6] KELLEY M R, GEORGIADIS M M, FISHEL M L. APE1/Ref-1 role in redox signaling: translational applications of targeting the redox function of the DNA repair/redox protein APE1/Ref-1[J]. Curr Mol Pharmacol, 2012, 5(1): 36-53. DOI: 10.2174/1874-470211205010036.

[7] TELL G, FANTINI D, QUADRIFOGLIO F. Understanding different functions of mammalian AP endonuclease (APE1) as a promising tool for cancer treatment[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(21): 3589-3608. DOI:10.1007/s00018-010-0486-4.

[8] DAI N, CAO X J, LI M X, *et al*. Serum APE1 autoantibodies: a novel potential tumor marker and predictor of chemotherapeutic efficacy in non-small cell lung cancer[J]. PLoS ONE, 2013, 8(3): e58001. DOI: 10.1371/journal.pone.0058001.

[9] 何乐, 杨宇馨, 张诗珩, 等. 血清 APE1 自身抗体在结直肠癌诊断中的价值[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(11): 1297-1301. DOI:10.16016/j.1000-5404.201601165.
HE L, YANG Y X, ZHANG S H, *et al*. Diagnostic value of serum APE1 autoantibodies in colorectal cancer[J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(11): 1297-1301. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601165.

[10] ZHANG S H, HE L, DAI N, *et al*. Serum APE1 as a predictive marker for platinum-based chemotherapy of non-small cell lung cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 77482-77494. DOI:10.18632/oncotarget.13030.

[11] GORGOULIS V G, VASSILIOU L V, KARAKAIDOS P, *et al*. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions[J]. Nature, 2005, 434(7035): 907-913. DOI:10.1038/nature03485.

[12] LI Z, QING Y, GUAN W, *et al*. Predictive value of APE1, BRCA1, ERCC1 and TUBB3 expression in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line platinum-paclitaxel chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(4): 777-786. DOI:10.1007/s00280-014-2562-1.

[13] CHOI S, JOO H K, JEON B H. Dynamic regulation of APE1/ref-1 as a therapeutic target protein[J]. Chonnam Med J, 2016, 52(2): 75-80. DOI:10.4068/cmj.2016.52.2.75.

[14] 向德兵, 牟江洪, 谢家印, 等. 大肠癌 APE1 的表达特点及临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2006, 31(2): 115-116. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2006.02.011.
XIANG D B, MOU J H, XIE J Y, *et al*. Expression feature of APE1 and its clinical implication in colorectal carcinoma[J]. Med J Chin PLA, 2006, 31(2): 115-116. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2006.02.011.

[15] XIANG D B, CHEN Z T, WANG D, *et al*. Chimeric adenoviral vector Ad5/F35-mediated APE1 siRNA enhances sensitivity of human colorectal cancer cells to radiotherapy *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Gene Ther, 2008, 15(10): 625-635. DOI:10.1038/cgt.2008.30.

[16] LAI C Y, HSIEH L L, TANG R, *et al*. Association between polymorphisms of APE1 and OGG1 and risk of colorectal cancer in Taiwan[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(12): 3372-3380. DOI:10.3748/wjg.v22.i12.3372.

[17] SHIN J H, CHOI S, LEE Y R, *et al*. APE1/ref-1 as a serological biomarker for the detection of bladder cancer[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(4): 823-833. DOI:10.4143/crt.2014.074.

[18] PASCUT D, SUKOWATI C H C, ANTONIALI G, *et al*. Serum AP-endonuclease 1 (sAPE1) as novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2019, 10(3): 383-394. DOI:10.18632/oncotarget.26555.

[19] HUAJUN W, YING F, HONGXING Z, *et al*. Clinical value of combined detection of serum APE1-Aabs and CEACAM-1 in the diagnosis of colorectal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(5): 1286-1289. DOI:10.26355/eurrev_201803_14469.

[20] 陈虞梅, 黄钢. 肿瘤标志物 CEA, CA50 和 CA19-9 在大肠癌诊断中的意义[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(1): 8-10.
CHEN Y M, HUANG G. Diagnostic significance of tumor markers CEA, CA50 and CA19-9 for colorectal cancer[J]. J Radioimmunol, 2005, 18(1): 8-10.

[21] FAKIH M G, PADMANABHAN A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know[J]. Oncology (Williston Park), 2006, 20(6):579-587.

(**收稿**:2019-07-09;**修回**:2019-11-01)

(编辑 汪勤俭)