



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞与止凝血功能联合检测对提高消化道肿瘤转移诊断的价值初探

作者： 肖彦琳，季杜欣，冯青青，何慧丹，卞茂红

网络首发日期： 2025-06-05

引用格式： 肖彦琳，季杜欣，冯青青，何慧丹，卞茂红. 叶酸受体阳性循环肿瘤细胞与止凝血功能联合检测对提高消化道肿瘤转移诊断的价值初探[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20250604.1742.011>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

叶酸受体阳性循环肿瘤细胞与止凝血功能联合检测 对提高消化道肿瘤转移诊断的价值初探

肖彦琳¹，季杜欣²，冯青青¹，何慧丹¹，卞茂红¹

(¹安徽医科大学第一附属医院输血科，合肥 230022；

²安徽医科大学附属宿州市立医院神经内科，宿州 234000)

摘要 目的 探讨叶酸受体阳性循环肿瘤细胞 (FR⁺-CTCs) 和止凝血功能指标联合检测对提高消化道肿瘤 (GITs) 转移的诊断价值。**方法** 收集年龄 18~80 岁、经病理学确诊为 GITs 的 186 例患者的 FR⁺-CTCs、止凝血功能指标和病理分期等临床资料进行回顾性分析。采用 *t* 检验、 χ^2 检验、Fisher 确切概率法、Logistic 回归分析及受试者工作曲线 (ROC) 评估 FR⁺-CTCs 联合凝血指标对消化道肿瘤转移的诊断价值。**结果** FR⁺-CTCs 水平及阳性率与 GITs 患者的临床病理特征 (性别、病理类型、N 分期) 存在相关性 ($P<0.05$)。转移组患者纤维蛋白原 (FIB) 水平升高，凝血酶时间 (TT) 和血小板 (PLT) 水平在 N₁~N₃ 期明显增加 ($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示 PLT 和抗凝血酶 III (AT-III) 是 GITs 转移的独立危险因素 ($P<0.05$)，其预测 GITs 转移的 ROC 曲线下面积分别为 0.678 (95%CI: 0.540 ~ 0.816) 和 0.664 (95%CI: 0.512 ~ 0.815)。将 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型、FIB、TT 以及性别等多因素联合用于 GITs 转移的诊断时，ROC 曲线下面积为 0.757 (95%CI: 0.621 ~ 0.893)，相较于各指标单一检测具有更高的敏感度和特异度。**结论** FR⁺-CTCs 联合止凝血功能指标检测对于 GITs 的诊断具有更高的诊断价值，并为 GITs 的早期诊断特别是转移监测提供依据。

关键词 循环肿瘤细胞；叶酸受体；消化道肿瘤；液体活检；止凝血功能；诊断

中图分类号 R446.11

文献标识码 A

Preliminary exploration of the value of combined detection of folate receptor-positive circulating tumor cells and hemostatic function in improving metastasis diagnosis of gastrointestinal tumor

Xiao Yanlin¹, Ji Duxin², Feng Qingqing¹, He Huidan¹, Bian Maohong¹

基金项目：国家发展和改革委员会专项子课题项目 (编号：2019X000G125)

作者简介：肖彦琳，女，硕士研究生；

卞茂红，男，教授，硕士生导师，通信作者，E-mail: mhbian@126.com

(¹Dept of Blood Transfusion, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Dept of Neurology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000)

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of folate receptor-positive circulating tumor cells (FR⁺-CTCs) and hemostatic function indicators in improving the diagnosis of gastrointestinal tumors (GITs) metastasis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 186 patients aged 18 to 80 years who were diagnosed with gastrointestinal tumors *via* pathology and received treatment, including data on FR⁺-CTCs, hemostatic function indicators, and pathological staging. The collected data encompassed FR⁺-CTCs levels, coagulation parameters, and pathological staging. Statistical analysis included *t*-tests, chi-square tests, fisher's exact test, logistic regression analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curves to assess the diagnostic value of combined FR⁺-CTCs and coagulation parameters in detecting tumor metastasis. **Results** FR⁺-CTCs levels and positive rates demonstrated significant associations with clinicopathological characteristics (gender, histological type, N staging) in GITs patients ($P<0.05$). In patients with metastasis, elevated fibrinogen levels were observed, while both thrombin time and platelet counts showed significant increases in N₁ ~ N₃ stages ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that PLT and antithrombin III (AT-III) were independent risk factors for GITs metastasis ($P<0.05$). The areas under the ROC curves for predicting GITs metastasis were 0.678 (95%CI: 0.540-0.816) and 0.664 (95%CI: 0.512~0.815), respectively. When combining multiple factors, including FR⁺-CTCs, PLT, AT-III, pathological type, FIB, TT, and gender, for the diagnosis of GITs metastasis, the AUC increased to 0.757 (95%CI: 0.621-0.893), indicating higher sensitivity and specificity compared to using each indicator alone. **Conclusion** The combined detection of FR⁺-CTCs and anticoagulation function indicators has a higher diagnostic value for the diagnosis of GITs, providing a valuable basis for the early diagnosis of GITs, especially in metastasis surveillance.

Key words circulating tumor cells; folate receptor; gastrointestinal tumors; liquid biopsy; hemostatic function; diagnosis

Fund program Sub-Project of the Special Program of the National Development and Reform Commission (No. 2019X000G125)

Corresponding author Bian Maohong, E-mail: mhbian@126.com

消化道肿瘤（gastrointestinal tumors, GITs）约占世界各国肿瘤新发病例和死亡病例的50%以上^[1]，且患者对内窥镜等常规筛查的低依从性进一步影响肿瘤早期诊断、患者预后和生存率。叶酸受体阳性循环肿瘤细胞（folate receptor-positive circulating tumor cells, FR⁺-CTCs）水平检测是一种新型的液体活检方法，不依赖传统的肿瘤标志物，在非小细胞肺癌和胰腺癌等疾病的诊断中已经显示出较高的灵敏度^[2-3]。与以上皮细胞黏附分子为核心的传统循环肿瘤细胞（circulating tumor cells, CTCs）相比，FR⁺-CTCs 检测可识别更广泛的CTCs 类型，尤其可以捕获上皮-间质转化的 CTCs 亚群，显著提高检测的特异度^[3-4]。然而，关于 FR⁺-CTCs 在其他 GITs 中的诊断价值尚不明确。同时，GITs 患者常伴有止凝血功能障碍，其与肿瘤的进展和转移密切相关^[5]。基于此，该研究旨在探讨血清 FR⁺-CTCs 联合止凝血功能检测在 GITs 转移中的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料 纳入标准：① 年龄 18 岁~80 岁；② GITs 患者；③ 未确诊其他任何系统恶性肿瘤。排除标准：① 使用影响止凝血功能的药物；② 合并严重心、肝和/或肾功能不全；③ 处于妊娠或哺乳期；④ 有血栓栓塞、严重感染或有相关病史；⑤ 相关资料不全。该研究通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准（编号：安医一附院伦审—PJ2024-12-81）

1.2 标本采集与检测

1.2.1 FR⁺-CTCs 采用含 EDTA 抗凝剂管抽取患者静脉血 4 mL，使用 FR⁺-CTCs 检测试剂盒（格诺思博生物科技有限公司）进行检测。

1.2.2 血小板（platelet, PLT）计数采用含 EDTA 抗凝剂管抽取患者静脉血 1 mL，使用全自动血细胞分析仪 XN-1000（日本希森美康株式会社）及配套试剂检测。

1.2.3 止凝血功能指标 D-二聚体（D-dimer, D-D）、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、凝血酶原时间国际标准化比值（prothrombin time-International normalized ratio, PT-INR）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）、纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）、凝血酶时间（thrombin time, TT）、抗凝血酶III（antithrombin III, AT-III）和纤维蛋白降解产物（fibrinogen degradation products, FDP）采用含枸橼酸钠抗凝剂试管抽取患者静脉血 3 mL，使用全自动血凝分析仪 CA-700（日本希森美康株式会社）及配套试剂检测。

1.3 诊断标准及检测值

1.3.1 FR⁺-CTCs 阳性的诊断标准：FR⁺-CTCs ≥8.7 FU/3 mL。凝血指标的参考范围：D-D：0~0.50 μg/mL；PT：11.0~16.0 s；PT-INR：0.85~1.15；APTT：28~42 s；FIB：2.00~4.00 g/L；TT：14.0~21.0 s；AT-III：75%~125%；FDP：0~5.00 μg/mL；PLT：（125~350）×10⁹/L。

1.3.2 各类消化道肿瘤的分期和术后病理，均参照美国癌症委员会（AJCC）第八版病理分期标准进行^[6]。

1.4 统计学处理 连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，分类变量采用 $n(\%)$ 进行表示。依据性别、年龄、病理类型、TNM 分期和是否转移进行分组分析，当样本量 ≥40 且理论频数 ≥5 时，计数资料组间比较采用 χ^2 检验；若理论频数 <5 时，采用 Fisher 确切概率法进行组间比较，正态分布的计量资料使用 t 检验或单因素方差分析（ANOVA）进行组间比较，非正态分布的计量资料使用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis 检验进行组间比较。采用单因素及多因素 Logistics 回归分析确定 FR⁺-CTCs 联合止凝血功能指标和临床基础信息对肿瘤转移的预测价值。进一步绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线，利用 ROC 曲线下面积（area under the ROC curve, AUC）评估指标的预测能力，Youden 检验用于确定截断值，DeLong 检验用于 ROC 曲线的差异性检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有分析均采用 R 4.2.1 完成。

2 结果

2.1 患者一般资料 共纳入符合标准的 GITs 患者 115 例，男性 86 例，女性 29 例，男女比例 3:1，患者的基本临床信息见表 1。

表 1 患者基本临床信息 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$), $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 Basic clinical information of patients [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$), $M(P_{25}, P_{75})$]

Variables	Total
Gender	
Male	86 (74.80)
Female	29 (25.20)
Age (year)	61.86 ± 8.82
T stage	
T ₁	2 (1.70)
T ₂	3 (2.60)
T ₃	96 (83.50)
T ₄	14 (12.20)
N stage	
N ₀	29 (25.20)

N ₁	34 (29.60)
N ₂	30 (26.10)
N ₃	22 (19.10)
M stage	
M ₀	79 (68.70)
M ₁	36 (31.30)
Clinical stage	
Stage I	0
Stage II	16 (13.90)
Stage III	63 (54.80)
Stage IV	36 (31.30)
Diagnosis	
Gastric tumor	52 (45.20)
Colon tumor	30 (26.20)
Rectal tumor	15 (13.00)
Others	
Esophageal tumor	8 (7.00)
Small intestinal tumor	2 (1.70)
Liver tumor	3 (2.60)
Appendiceal tumor	2 (1.70)
Pancreatic tumor	3 (2.60)
FR ⁺ -CTCs (FU/3 mL)	9.49 (8.60, 11.35)
D-D (μg/mL)	0.75 (0.39, 1.72)
PT (s)	11.3 (10.80, 12.40)
PT-INR	0.95 (0.87, 1.02)
APTT (s)	26.3 (24.80, 28.70)
FIB (g/L)	3.04 (2.55, 3.62)
TT (s)	17 (16.30, 17.80)
AT-III (%)	92.4 (84.60, 101)
FDP (μg/mL)	2.43 (1.50, 4.27)
PLT (×10 ⁹ /L)	175 (136, 222)

2.2 FR⁺-CTCs 在各亚组的水平分析 女性 FR⁺-CTCs 水平明显高于男性 ($Z = -2.438, P < 0.05$); 腺癌的 FR⁺-CTCs 水平 ($Z = -2.406, P = 0.016$) 和 FR⁺-CTCs 阳性率 ($\chi^2 = 5.412, P = 0.014$) 均明显高于其他类型; N 分期中 FR⁺-CTCs 水平高于 N₁~N₃ 期 ($Z = 2.006, P = 0.045$)。其余分组 FR⁺-CTCs 水平和 FR⁺-CTCs 阳性率均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 FR⁺-CTCs 水平及阳性率在不同组间的比较

Tab.2 Comparison of FR ⁺ -CTCs levels and positive rates between different groups						
Variables	FR ⁺ -CTCs positive	$t/Z/\chi^2$	P	FR ⁺ -CTCs level	t/Z	P
	Rate (%)	value	value	(FU/3 mL)	value	value
Gender		0.566	0.452		-2.438	0.015

Male	60 (69.8)			9.29 (8.53, 10.86)		
Female	23 (79.3)			10.9 (9.19, 13.70)		
Age (year)		-	1.000		-0.229	0.819
<45	3 (75.5)			9.46 (9.20, 9.81)		
≥45	80 (72.1)			9.49 (8.62, 11.41)		
Pathological Type		-	0.014		-2.406	0.016
Adenocarcinoma	80 (75.5)			9.50 (8.73, 11.44)		
Others	3 (33.3)			7.14 (6.63, 9.77)		
Metastasis		-	0.776		-0.173	0.862
Yes	13 (76.5)			9.19 (8.75, 11.03)		
No	70 (71.4)			9.50 (8.60, 11.44)		
T stage		-	0.061		3.485	0.175
T ₁	0			7.87 (7.87, 7.87)		
T ₂	3 (100.0)			10.0 (9.85, 10.47)		
T ₃ ~T ₄	80 (72.7)			9.49 (8.62, 11.44)		
N stage		-	0.058		2.006	0.045
N ₀	25 (86.2)			9.85 (9.14, 12.06)		
N ₁ ~N ₃	58 (67.4)			9.34 (8.24, 11.16)		
M stage		0.464	0.496		-0.956	0.339
M ₀	55 (69.6)			9.40 (8.61, 11.15)		
M ₁	28 (77.8)			9.81 (9.05, 11.62)		
Clinical stage		2.171	0.338		1.011	0.603
Stage II	13 (81.2)			9.30 (9.00, 11.04)		
Stage III	42 (66.7)			9.43 (8.45, 11.17)		
Stage IV	28 (77.8)			9.81 (9.05, 11.62)		
Diagnosis		0.488	0.784		0.847	0.655
Colorectal tumor	3 (71.1)			9.50 (8.62, 11.17)		
Gastric tumor	34 (75.6)			9.40 (8.78, 12.29)		
Others	17 (68.0)			9.40 (7.86, 11.09)		

" - " no test statistic.

2.3 止凝血功能与消化道肿瘤转移的关系 GITs 患者转移组的 FIB 水平高于未转移组 ($Z = -2.199$, $P < 0.05$), N_0 期 TT 水平高于 $N_1 \sim N_3$ 期 ($Z = 3.029$, $P < 0.05$), N_0 期 PLT 水平低于 $N_1 \sim N_3$ 期 ($Z = -0.217$, $P < 0.05$), 其他各组别的止凝血功能指标对比均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 止凝血功能与 GITs 转移的关系

Tab.3 Correlation between coagulation function and GITs metastasis

Variables	Metastasis		t/Z	P	N stage		t/Z	P	M stage		t/Z	P
	Yes	No	value	value	N ₀	N ₁ ~N ₃	value	value	M ₀	M ₁	value	value
D-D (μg/mL)	0.740	0.770	0.902	0.367	0.770	0.740	0.779	0.436	0.750	0.730	0.087	0.930

	(0.38, 1.61)	(0.51, 1.84)		(0.49, 1.84)	(0.39, 1.49)		(0.41, 1.60)	(0.30, 1.79)	
PT (s)	11.300	11.200	-0.527 0.597	11.300	11.300	0.197 0.844	11.200	11.600	-1.240 0.215
	(10.80, 12.40)	(10.80, 11.90)		(10.80, 12.40)	(10.72, 12.47)		(10.70, 12.40)	(10.88, 12.53)	
PT-INR	0.950	0.930	-0.517 0.605	0.950	0.950	0.274 0.784	0.950	0.960	-0.830 0.407
	(0.88, 1.02)	(0.87, 1.02)		(0.89, 1.02)	(0.87, 1.02)		(0.88, 1.02)	(0.88, 1.03)	
APTT (s)	26.300	26.500	-0.422 0.673	26.500	26.250	0.364 0.716	26.300	26.700	-1.348 0.178
	(24.65, 28.87)	(25.40, 27.50)		(25.60, 27.80)	(24.60, 28.87)		(24.60, 28.25)	(25.60, 29.48)	
FIB (g/L)	3.110	2.440	-2.199 0.028	2.820	3.110	-1.301 0.193	3.040	3.100	-1.656 0.098
	(2.71, 3.66)	(2.20, 3.27)		(2.36, 3.47)	(2.71, 3.61)		(2.45, 3.44)	(2.75, 3.97)	
TT (s)	16.950	17.400	1.514 0.130	17.500	16.800	3.029 0.002	17.000	17.000	0.353 0.724
	(16.30, 17.70)	(16.70, 18.00)		(17.00, 18.50)	(16.20, 17.60)		(16.30, 17.95)	(16.28, 17.52)	
AT-III (%)	93.120	86.780	-1.514 0.131	89.240	93.180	-1.577 0.116	91.720	93.210	-0.628 0.527
	(11.50)	(11.37)		(10.47)	(11.91)		(11.95)	(11.05)	
FDP (μg/mL)	2.460	2.400	-1.510 0.132	2.500	2.170	-0.898 0.370	2.100	2.500	-1.199 0.230
	(1.54, 3.77)	(1.50, 4.67)		(1.64, 5.05)	(1.45, 3.75)		(1.40, 4.14)	(1.69, 3.95)	
PLT (×10 ⁹ /L)	184.500	140.000	-1.504 0.133	150.000	187.500	-2.170 0.030	169.000	184.000	-0.353 0.724
	(149.25, 228.00)	(112.00, 184.00)		(117.00, 203.00)	(152.25, 228.00)		(135.50, 224.00)	(136.75, 218.25)	

2.4 化疗对 FR⁺-CTCs 水平的影响 为明确 FR⁺-CTCs 水平及其阳性率在 GITs 化疗患者中的作用，筛选所有化疗患者 102 例，分为转移和未转移组，进一步分析，发现 FR⁺-CTCs 水平及阳性率在不同组间均未见明显差异 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 化疗对 FR⁺-CTCs 水平的影响
Tab.4 Effects of chemotherapy on FR⁺-CTCs levels

Variables	Non-metastasis	Metastasis	Z/χ^2 value	P value
	n=17	n=85		
FR ⁺ -CTCs level (FU/3 mL)	9.19 (8.75, 11.03)	9.39 (8.22, 11.13)	0.355	0.723
FR ⁺ -CTCs positive rate (%)	13.00 (76.5)	57.00 (67.1)	0.228	0.633

2.5 FR⁺-CTCs 单独及联合止凝血功能指标对 GITs 转移诊断的价值 以 GITs 患者是否转移为因变量，对转移和未转移组的 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、FIB、TT、年龄、性别和病理类型进行单因素 Logistics 回归分析，结果显示 PLT 和 AT-III 是 GITs 转移的危险因素(表 5)。根据单因素 Logistics 回归进一步分析，建立模型 6：包括 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III；模型 7：包括 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型；模型 8：包括 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型、FIB 和 TT；模型 9：包括 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III、病理类型、FIB、TT 和性别，并分析各指标单独及联合应用时 ROC 曲线的 AUC、敏感度和特异度，以评价其对 GITs 转移的预测价值。同时，因本研究的因变量（转移）包括淋巴结转移和/或远处转移，为避免自变

量(N 分期)与因变量重叠导致模型解释混淆,N 分期未纳入模型分析。结果提示:FR⁺-CTCs、止凝血功能、病理类型和性别等多指标联合评估后 AUC、敏感性和特异性相较于单一指标检测提高($P<0.05$) (表 6)。为评估 FR⁺-CTCs 对模型预测价值的贡献,构建不含 FR⁺-CTCs 的替代模型(模型 10),即仅纳入 AT-III、PLT、病理类型、FIB、TT 和性别作为预测因子,进行 GITs 转移风险的 ROC 分析(表 6)。采用 DeLong 检验对相关的 ROC 曲线进行差异性检验,结果显示,拟合的 ROC 6~ROC 10 之间均无显著差异($P>0.05$)。提示 FR⁺-CTCs 在联合其他临床参数时,能够提升整体诊断的敏感性和特异性,体现了其在 GITs 转移风险评估中的重要价值。

表 5 FR⁺-CTCs、PLT、AT-III及病理类型在 GITs 转移诊断中的单因素 Logistics 回归分析
Tab.5 Univariate analysis of FR⁺-CTCs, PLT, AT-III, and pathological type in diagnosing

GITs metastasis					
Variables	β	SE	Z value	P value	OR (95% CI)
Age	-0.020	0.030	-0.668	0.500	0.98 (0.92-1.04)
Gender	0.107	0.617	0.174	0.862	1.11 (0.33-3.72)
FR ⁺ -CTCs	0.024	0.108	0.218	0.821	1.02 (0.89-1.23)
PLT	0.013	0.006	2.222	0.026	1.01 (1.00-1.02)
AT-III	0.056	0.025	2.212	0.027	1.06 (1.00-1.10)
Pathological Type					
Others	-	-	-	-	-
Adenocarcinoma	-1.109	1.205	0.920	0.351	0.33 (0.04-4.23)

" - " denotes the reference group.

表 6 多指标单独及联合评估 GITs 转移的 ROC 特征分析
Tab.6 ROC characteristic analysis of individual and combined multi-parameter assessment
for GITs metastasis

Group	AUC	95% CI	Cutoff value	Specificity	Sensitivity
ROC 1	0.513	0.380-0.647	9.200	0.529	0.612
ROC 2	0.678	0.540-0.816	166.500	0.706	0.592
ROC 3	0.664	0.512-0.815	83.700	0.529	0.816
ROC 4	0.489	0.425-0.552	-	-	-
ROC 5	0.510	0.397-0.623	-	-	-
ROC 6	0.723	0.579-0.867	0.791	0.588	0.816
ROC 7	0.741	0.601-0.880	0.768	0.588	0.867
ROC 8	0.745	0.602-0.888	0.750	0.588	0.908
ROC 9	0.757	0.621-0.893	0.762	0.588	0.908
ROC 10	0.748	0.608-0.888	0.752	0.588	0.888

ROC 1: FR⁺-CTCs; ROC 2: PLT; ROC 3: AT-III; ROC 4: Pathological type; ROC 5: Gender; ROC 6: F

R⁺-CTCs+PLT+AT-III; ROC 7: FR⁺-CTCs+PLT+AT-III+Pathological type; ROC 8: FR⁺-CTCs+PLT+AT-III+Pathological type+FIB+TT; ROC 9: FR⁺-CTCs+PLT+AT-III+Pathological type+FIB+TT+Gender; ROC 10: PLT+AT-III+Pathological type+FIB+TT+Gender.

3 讨论

与世界各国相比,中国的GITs特别是食管癌、胃癌、结直肠癌和肝癌的发病率和死亡率高,且发生转移时,传统治疗手段难以发挥有效作用,这是导致大多数患者死亡的主要原因^[7]。尽管糖类抗原125、癌胚抗原和糖类抗原19-9等血清肿瘤标志物被广泛应用于GITs的筛查^[8],但因肿瘤的异质性及肿瘤标志物特异度和灵敏度差异,对GITs转移的监测作用较弱,GITs转移检出率远远低于预期,从而影响患者的生存及预后。基于这一现状,探索寻找新型生物标志物以准确诊断GITs的早期转移至关重要。

CTCs从原发性肿瘤部位脱离,进入血液或淋巴循环系统^[4],通过血液循环系统在体内游走,离开血流便可作为播散性肿瘤细胞定居于其他器官,形成转移灶^[9]。叶酸受体在胃肠道、乳腺和肺部等肿瘤中过度表达,但在正常人的组织中几乎不表达^[10]。同时,肿瘤细胞能够通过多种机制影响凝血、抗凝和纤溶等止凝血系统功能,最终可能因血栓或出血导致患者死亡^[11-12]。据此推断FR⁺-CTCs联合止凝血功能的检测,对于GITs转移诊断具有重要价值。

本研究表明,女性患者FR⁺-CTCs水平高于男性患者,这可能与雌激素通过调节叶酸受体的表达、血管生成及免疫微环境等因素有关,从而影响肿瘤细胞的侵袭^[13],促进CTCs的释放并延长循环时间。腺癌患者FR⁺-CTCs水平和阳性率高于其他病理类型患者,同时,FR⁺-CTCs水平和阳性率在N分期分组中存在差异,因此,可进一步探究FR⁺-CTCs在预测GITs转移中的应用价值。

化疗对患者FR⁺-CTCs阳性率和FR⁺-CTCs水平检测可能造成影响^[3,14-15],使得结果呈假阴性。本研究分析所有进行化疗的GITs患者,发现FR⁺-CTCs水平及阳性率在化疗患者转移和未转移组间均未见明显差异($P>0.05$),据此,能够排除化疗带来的混杂因素和误差,因此FR⁺-CTCs阳性率和水平仍可作为GITs患者肿瘤转移诊断的重要指标。考虑到回顾性分析受限于病例选择和数量等因素影响,后续研究应做大样本量的前瞻性研究,以明确化疗用药对于FR⁺-CTCs检测的影响。

GITs转移与止凝血功能改变之间存在显著相关性,特别是FIB、TT和PLT在转移组与非转移组间存在差异,提示止凝血功能改变可能是肿瘤转移过程中的重要环节。因此,在日常肿瘤的诊疗和随访中增加止凝血功能指标的检测显得尤为重要。

本研究显示, FR^+ -CTCs 联合止凝血功能指标的 AUC 明显高于各指标单独检测, 且联合检测对于 GITs 转移诊断的灵敏度和特异度均明显提高。这一结果可能与肿瘤微环境中止凝血功能改变和 CTCs 的释放入血密切相关^[16-17]。肿瘤细胞进入血液循环时会激活凝血系统, 而止凝血功能的改变又可能为 CTCs 存活和转移提供有利条件, 且 CTCs 阳性将降低患者远期生存率^[18-19]。在比较不同模型的分类性能时, 采用 DeLong 检验对相关的 ROC 曲线进行比较, 结果显示拟合的 ROC 6~ROC 10 之间均无显著差异 ($P>0.05$), 但 ROC 9 和 ROC 10 取得了较高且稳定的 AUC, 能够提供较好的预测或分类效果。与传统的单一指标检测相比, 联合检测能为临床医生提供更全面的疾病评估信息, 有助于及早发现 GITs 转移并制定个体化治疗方案。

总之, FR^+ -CTCs 联合止凝血功能指标检测对 GITs 转移的诊断具有更高的 AUC 值、灵敏度和特异度, 这为高效、精准和便捷的临床诊治提供依据, 进一步改善患者的预后和生存率。由于 GITs 种类较多, 本研究的样本量较少, 后续研究将扩大样本量, 完善随访数据并进行多中心研究, 分析化疗等因素对 FR^+ -CTCs 与止凝血功能的影响, 构建更加完善的 GITs 转移的诊断方式。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] Cheng H, He W, Yang J, et al. Ligand-targeted polymerase chain reaction for the detection of folate receptor-positive circulating tumour cells as a potential diagnostic biomarker for pancreatic cancer[J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12880. doi: 10.1111/cpr.12880.
- [3] Yan S, Guo W, Liu Y, et al. The role of folate receptor-positive circulating tumor cell analysis in the diagnosis of colorectal cancer: a retrospective cohort study[J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(3): 538-44. doi: 10.1007/s10147-021-02097-2.
- [4] Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 404. doi: 10.1038/s41392-021-00817-8.
- [5] 刘 利, 曹培杰, 代怀杰, 等. 胃肠道恶性肿瘤患者凝血功能改变的临床分析[J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(1): 80-2. doi: 10.3969/j.issn.1671-301X.2021.01.029.
- [5] Liu L, Cao P J, Dai H J, et al. Clinical analysis of coagulation function changes in patients with

- gastrointestinal malignant tumor[J]. Lingnan J Emerg Med, 2021, 26(1): 80-2. doi: 10.3969/j.issn.1671-301X.2021.01.029.
- [6] Weiser M R. AJCC 8th edition: colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(6): 1454-5. doi: 10.1245/s10434-018-6462-1.
- [7] Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis[J]. Cell, 2023, 186(8): 1564-79. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- [8] He Y, He X, Zhou Y, et al. Clinical value of circulating tumor cells and hematological parameters in 617 Chinese patients with colorectal cancer: retrospective analysis[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 707. doi: 10.1186/s12885-023-11204-7.
- [9] Zhou Q, He Q, He W, et al. Clinical value of folate receptor-positive circulating tumor cells in patients with esophageal squamous cell carcinomas: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1171. doi: 10.1186/s12885-023-11565-z.
- [10] Young O, Ngo N, Lin L, et al. Folate receptor as a biomarker and therapeutic target in solid tumors[J]. Curr Probl Cancer, 2023, 47(1): 100917. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2022.100917.
- [11] 黄远玲, 李纯团, 王少雄, 等. 胃癌患者凝血功能、D 二聚体、血小板计数的变化与肿瘤临床特征的关系 [J]. 血栓与止血学, 2019, 25(6): 906-8, 912. doi: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.06.003.
- [11] Huang Y L, Li C T, Wang S X, et al. Relationship between clotting function, D-dimer, changes in platelet count and clinical characteristics of tumor[J]. Chin J Thromb Hemostasis, 2019, 25(6): 906-8, 912. doi: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.06.003.
- [12] Tawil N, Rak J. Blood coagulation and cancer genes[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2022, 35(1): 101349. doi: 10.1016/j.beha.2022.101349.
- [13] Subramanyan L V, Rasheed S A K, Wang L, et al. GNA13 suppresses proliferation of ER+ breast cancer cells *via* ER α dependent upregulation of the MYC oncogene[J]. Breast Cancer Res, 2024, 26(1): 113. doi: 10.1186/s13058-024-01866-x.
- [14] 黄于庭, 施险峰, 汪超, 等. 循环肿瘤细胞在局部晚期食管癌放化疗中的价值研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(2): 290-5. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.024.
- [14] Huang Y T, Shi X F, Wang C, et al. The value of circulating tumor cells in chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinomas[J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(2): 290-5. doi:

10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.024.

- [15] Shen J, Zhao J, Jiang T, et al. Predictive and prognostic value of folate receptor-positive circulating tumor cells in small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49044-52. doi: 10.18632/oncotarget.17039.
- [16] Rubio-Jurado B, Sosa-Quintero L S, Guzmán-Silahlua S, et al. The prothrombotic state in cancer[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 105: 213-42. doi: 10.1016/bs.acc.2021.03.001.
- [17] Shi Q, Ji T, Tang X, et al. The role of tumor-platelet interplay and micro tumor thrombi during hematogenous tumor metastasis[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023, 46(3): 521-32. doi: 10.1007/s13402-023-00773-1.
- [18] Okabe H, Tsunoda S, Hosogi H, et al. Circulating tumor cells as an independent predictor of survival in advanced gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12): 3954-61. doi: 10.1245/s10434-015-4483-6.
- [19] Wang S, Zheng G, Cheng B, et al. Circulating tumor cells (CTCs) detected by RT-PCR and its prognostic role in gastric cancer: a meta-analysis of published literature[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99259. doi: 10.1371/journal.pone.0099259.