中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年8月 第28卷 第8期 Aug. 2025 Vol. 28 No. 8

血清DKK1、CXCR2对结直肠癌肝转移瘤患者动脉灌注化疗栓塞术后预后的预测价值

郭影[1] 张丽娜[2] 孙爱国[3] 孙召龙[2] 王铁[4]

河北省沧州中西医结合医院 [1]介入科 [2]影像中心 [4]外科 （河北 沧州 061001）
[3]沧县医院 影像科 （河北 沧州 061001）

【摘要】探究血清Dickkopf相关蛋白1（DKK1）、CXC趋化因子受体2（CXCR2）对结直肠癌肝转移瘤（CRLM）患者动脉灌注化疗栓塞（TACE）术后预后的预测价值。收集2020年10月至2022年10月于河北省沧州中西医结合医院行TACE治疗的CRLM患者82例。采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定血清DKK1、CXCR2水平；采用Logistic回归分析CRLM患者TACE术后预后的影响因素。ROC曲线评估血清DKK1、CXCR2水平对CRLM患者TACE术后预后的预测价值。CRLM患者TACE术前血清DKK1、CXCR2水平显著高于术后（$P<0.05$）；术后随访2年，45.12%（37/82）CRLM患者死亡，54.88%（45/82）CRLM患者生存。与死亡组相比，生存组CRLM患者术后血清DKK1、CXCR2水平显著降低（$P<0.05$）。血清DKK1、CXCR2是影响CRLM患者TACE术后预后的危险因素（$P<0.05$）。血清DKK1、CXCR2二者联合预测CRLM患者TACE术后预后的敏感度91.89%、特异性为80.00%，优于血清DKK1、CXCR2各自单独预测（$Z_{二者联合-DKK1}=2.328$、$P=0.020$，$Z_{二者联合-CXCR2}=2.947$、$P=0.003$）。CRLM患者TACE术后血清DKK1、CXCR2显著降低，二者联合检测可以更好地预测CRLM患者预后。

【关键词】结直肠癌•转移瘤，肝•Dickkopf相关蛋白1•CXC趋化因子受体2•动脉灌注化疗栓塞•预后•预测
【中图分类号】RR735.3+5；R73-37
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.08.014
【文章编号】1009-9905（2025）08-0661-05

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和死亡率均较高[1]。随着医疗技术的不断进步，CRC的早期诊断和综合治疗策略取得了显著进展[2]。据统计，20%~25%的CRC患者在初诊时即发现肝转移，而在整个病程中，约50%的患者最终发生肝转移[3]。结直肠癌肝转移瘤（colorectal cancer liver metastasis，CRLM）是指CRC细胞通过血液循环转移到肝脏并形成新的肿瘤病灶，是CRC患者预后不良的主要原因之一[4]。动脉灌注化疗栓塞术（transarterial chemoembolization，TACE）是目前治疗不可切除CRLM的常用方法之一，该技术经导管动脉内灌注化疗药物并栓塞肿瘤供血动脉，使肿瘤区域获得高浓度的化疗药物，同时阻断肿瘤血供，达到杀灭肿瘤细胞、控制肿瘤生长的目的[5-6]。然而，TACE术后CRLM患者的预后存在较大个体差异，如何准确预测CRLM患者的预后并优化治疗策略，是当前临床研究的热点和难点[7]。血清生物标志物在肿瘤诊断、预后评估和疗效监测中发挥重要作用。研究表明，血清Dickkopf相关蛋白1（Dickkopf-1，DKK1）和CXC趋化因子受体2（CXC chemokine receptor 2，CXCR2）与多种肿瘤的预后密切相关，可能作为评估预后的血清标志物[8-10]。本研究探讨血清DKK1、CXCR2水平对CRLM患者TACE术后预后的预测价

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划项目（20200618）
[通信作者] 孙召龙，E-mail: 15931708350@163.com

值，旨在为优化CRLM治疗策略、改善患者预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年10月至2022年10月于河北省沧州中西医结合医院行TACE治疗的82例CRLM患者的临床资料。其中男44例，女38例；年龄50~75岁，平均年龄（59.96±4.44）岁；原发肿瘤部位：直肠40例，结肠42例；肝转移瘤数量：1~3个65例，≥4个17例；最大肿瘤直径：≤5 cm 45例，>5 cm 37例；肝功能分级：A级61例，B级21例。

纳入标准：（1）经病理确诊为CRC[11]；（2）经影像学检查证实存在肝转移瘤；（3）接受TACE治疗；（4）至少有1个转移灶在CT图像上可以测量，并且病灶直径≥3 cm；（5）肝功能分级为Child-Pugh A或B级；（6）前期未曾行TACE治疗；（7）预计生存期≥2个月。排除标准包括：（1）病灶占全肝体积超过75%；（2）合并其他恶性肿瘤；（3）合并腹水、其他肝脏疾病以及心、脑、肾疾病；（4）无法耐受化疗药物或栓塞剂；（5）碘对比剂过敏。所有CRLM患者及其家属均签署知情同意书，本研究经河北省沧州中西医结合医院伦理委员会批准[编号：（2020）伦审第（041）号]。

1.2 方法

1.2.1 TACE 于患者右侧腹股沟区注入利多卡因进行局部麻醉，以Seldinger穿刺技术经股动脉插管。将导管缓慢插入腹腔干动脉造影，明确肿瘤血供后行超选择性插管，将导管精准送达肝固有动脉或左、右肝动脉分支，并超选择性插入目标动脉。将丝裂霉素C和超液化碘油充分混合，经导管缓慢推注至肿瘤滋养动脉，直至肿瘤区域在造影剂作用下显影消失，拔出导管并局部加压止血。术后给予综合对症治疗。

1.2.2 血清样本的采集及检测 于TACE术前3 d和术后2个月采集患者清晨空腹静脉血。所有样本均在采集后2 h内离心分离血清（3000 r/min离心20 min，离心半径8 cm），并储存于-80℃冰箱中备用。ELISA法检测DKK1、CXCR2水平，严格按照DKK1、CXCR2试剂盒（购于伊艾博武汉科技股份有限公司，货号：E0741h，E2006h）说明书要求操作。每个样本均设置3个复孔，取平均值作为最终结果。

1.2.3 随访和预后评估 所有CRLM患者均在首次TACE术后接受定期随访。随访时间从TACE术后第1天开始，每隔2个月随访1次，随访截至2024年10月，随访率100%。根据随访期间患者的生存情况分为死亡组和生存组。总生存时间（OS）定义为TACE术后第1天至死亡的时间。

1.3 统计学分析 所获数据应用SPSS27.0软件进行统计处理。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较行t检验；计数资料以频数表示，组间比较行χ^2检验。采用Logistic回归分析CRLM患者TACE术后预后的影响因素。采用ROC曲线评估血清DKK1、CXCR2水平对CRLM患者TACE术后预后的预测价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRLM患者TACE前后血清DKK1、CXCR2水平比较 CRLM患者TACE术前血清DKK1、CXCR2水平显著高于术后（$P<0.05$），见表1。

表1 CRLM患者TACE前后血清DKK1、CXCR2水平比较（$\bar{x}\pm s$）

时间	例数	DKK1（pg/mL）	CXCR2（ng/mL）
术前	82	2861.54±491.67	7.28±1.52
术后	82	2221.68±453.41	5.65±1.34
t值		22.36	18.70
P值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后的CRLM患者临床资料比较 随访2年，37例CRLM患者死亡，占比45.12%；45例CRLM患者生存，占比54.88%。不同预后的CRLM患者临床资料比较，年龄、性别、原发肿瘤部位等差异无统计学意义（$P>0.05$），乳酸脱氢酶水平差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

2.3 不同预后的CRLM患者TACE术后血清DKK1、CXCR2水平比较 与死亡组相比，生存组CRLM患者术后血清DKK1、CXCR2水平显著降低（$P<0.05$）。见表3。

2.4 多因素Logistic分析CRLM患者TACE术后预后的影响因素 以CRLM患者TACE术后预后情况（1="死亡"，0="生存"）为因变量，以血清DKK1、CXCR2、术前乳酸脱氢酶为自变量（均为连续变量），进行Logistic分析。结果显示，血清DKK1、CXCR2是影响CRLM患者TACE术后预后的危险因素（$P<0.05$），术前乳酸脱氢酶与患者预后无关（$P>0.05$）。见表4。

2.5 血清DKK1、CXCR2对CRLM患者TACE术后预后的预测价值 以CRLM患者TACE术后预后情况为状态变量（1="死亡"，0="生存"），以血清DKK1、CXCR2为检验变量（均为连续变量），绘制ROC曲线。血清DKK1、CXCR2及二者联合预测CRLM患者TACE术后预后的AUC分别为0.784（95%*CI*：0.680~0.868）、0.757（95%*CI*：0.649~0.845）、

表2　不同预后的CRLM患者临床资料比较

观察指标	死亡组（n=37）	生存组（n=45）	t/χ^2值	P值
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	59.76±4.72	60.12±4.21	0.365	0.716
性别（男/女）	18/19	26/19	0.681	0.409
原发肿瘤部位[例（%）]				
直肠	17（45.95）	23（51.11）	0.217	0.641
结肠	20（54.05）	22（48.89）		
肝转移瘤数量[例（%）]				
1~3个	27（72.97）	38（74.44）	1.626	0.202
≥4个	10（27.03）	7（15.56）		
最大肿瘤直径[例（%）]				
≤5 cm	17（45.95）	28（62.22）	2.172	0.141
>5 cm	20（54.05）	17（37.78）		
肝功能分级[例（%）]				
A级	25（65.57）	36（80.00）	1.647	0.199
B级	12（32.43）	9（20.00）		
术前中性粒细胞计数（$\bar{x}\pm s$，$\times10^9$/L）	3.81±1.44	3.96±1.25	0.505	0.615
术前乳酸脱氢酶（$\bar{x}\pm s$，U/L）	192.16±36.85	174.28±34.27	2.272	0.026
术前血红蛋白（$\bar{x}\pm s$，g/L）	135.56±19.83	135.02±20.18	0.122	0.904
术前白蛋白（$\bar{x}\pm s$，g/L）	36.78±3.37	37.34±3.19	0.771	0.443

表3　不同预后的CRLM患者TACE术后血清DKK1、CXCR2水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	DKK1（pg/mL）	CXCR2（ng/mL）
死亡组	37	2537.07±473.92	6.35±1.46
生存组	45	1962.35±436.55	5.08±1.24
t值		5.707	4.260
P值		<0.001	<0.001

表4　CRLM患者TACE术后预后的影响因素

影响因素	B	SE	Waldχ^2	P	OR	95%CI
DKK1	0.230	0.061	14.256	0.000	1.259	1.117~1.419
CXCR2	0.843	0.256	10.851	0.001	2.324	1.407~3.838
术前乳酸脱氢酶	0.515	0.306	2.835	0.092	1.674	0.919~3.049

0.915（95%CI：0.833~0.965），血清DKK1、CXCR2二者联合预测CRLM患者TACE术后预后的敏感度为91.89%、特异性为80.00%，优于血清DKK1、CXCR2各自单独预测（$Z_{二者联合-DKK1}$=2.328、P=0.020，$Z_{二者联合-CXCR2}$=2.947、P=0.003）。见表5、图1。

表5　血清DKK1、CXCR2对CRLM患者TACE术后预后的预测价值

变量	AUC	截断值	95%CI	敏感度（%）	特异性（%）	Youden指数
DKK1	0.784	2117.082（pg/mL）	0.680~0.868	72.91	71.11	0.441
CXCR2	0.757	5.339（ng/mL）	0.649~0.845	75.68	71.11	0.468
二者联合	0.915		0.833~0.965	91.89	80.00	0.719

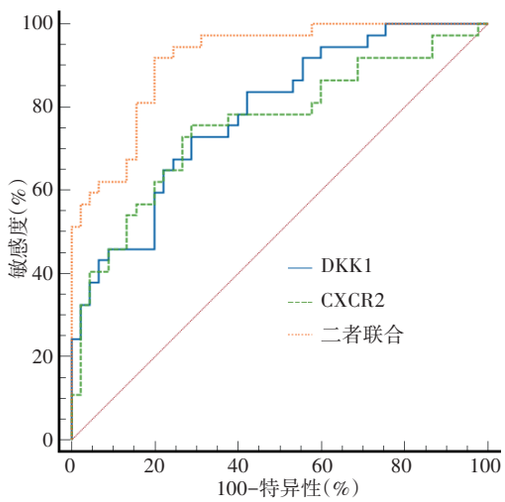


图1　血清DKK1、CXCR2预测CRLM患者TACE术后预后的ROC曲线

3　讨论

DKK1是一种分泌型糖蛋白，具有多种生物学功能，包括抑制Wnt信号通路、调节骨代谢和免疫应答等[8]。DKK1在多种肿瘤组织中的表达水平升高，促进肿瘤细胞增殖和侵袭，与患者预后不良显著相关[9,12-13]。Seo等[14]研究发现，肝细胞癌患者血清DKK1表达明显高于健康对照者，抑制DKK1可以通过调节GSK3β活性影响肝细胞癌的PI3K/Akt和Wnt/β-catenin通路，增强索拉非尼的抗肿瘤效果。DKK1还可能通过调节免疫应答和炎症反应，影响肿瘤微环境，促进肿瘤的生长和转移[15]。李森等[16]的研究结果显示，原发性肝癌介入治疗后病灶有残留的患者血清DKK1水平明显高于病灶灭活患者，DKK1对原发性肝癌患者TACE的疗效具有一定的诊断价值。Iguchi等[17]认为，DKK1和细胞骨架相关膜蛋白4（CKAP4）同时表达能够通过DKK1-CKAP4信号轴增强肝细胞癌的侵袭性。本研究结果显示，CRLM患者TACE术前血清DKK1水平显著高于术后，生存组CRLM患者术后血清DKK1水平较死亡组显著降低，提示血清DKK1高表达与CRLM患者预后不良有关。推测原因可能为DKK1高表达能够

促进肿瘤细胞迁移、抑制机体抗肿瘤免疫反应，从而增加患者术后复发和转移的风险[15-17]。

CXCR2是一种G蛋白偶联受体，主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞表面，参与肿瘤微环境中的免疫调节和炎症反应[18-19]。研究发现，CXCR2在多种肿瘤中表达上调，且与肿瘤的增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为密切相关[10]。CXCL5-CXCR2轴能够增强CRC细胞的胞外HSPC111分泌，促进肝转移[20]。Yang等[21]研究结果显示，脂肪肝疾病促进$CXCR2^+$特异性髓源性抑制细胞的浸润，显著增加CRC患者肝转移风险。张玉敏等[22]研究结果表明，血清CXCR2水平可显著提升原发性肝癌患者TACE治疗后疗效的评估效果。Wang等[23]发现，KIAA1199通过CXCL3/1-CXCR2轴促进免疫抑制性中性粒细胞的肝脏浸润，推动结直肠癌肝脏转移瘤的发展。本研究结果显示，CRLM患者TACE术前血清CXCR2水平显著高于术后，生存组CRLM患者术后血清CXCR2水平较死亡组显著降低，提示CRLM患者血清CXCR2高表达与预后不良有关。推测原因可能为CXCR2高表达通过激活相关信号通路，促进肿瘤血管生成，增强肿瘤细胞侵袭性，导致肿瘤复发和转移的风险增加[21-23]。

本研究结果显示，DKK1、CXCR2均是影响CRLM患者TACE术后预后的危险因素，血清DKK1、CXCR2高表达可能增加CRLM患者的死亡风险。对于高DKK1和高CXCR2水平的CRLM患者，可能需要采取更加积极的治疗措施，如增加化疗药物的剂量或联合其他治疗手段，以提高治疗效果。马亚辉等[24]研究表明，CEA评估CRC术后肝转移患者预后总生存率的AUC为0.754；而本研究结果显示血清DKK1、CXCR2二者联合预测CRLM患者TACE术后预后的AUC为0.912。这一结果提示，血清DKK1、CXCR2水平二者联合检测可以提高预测CRLM患者TACE术后预后的准确性。

综上所述，CRLM患者TACE术后血清DKK1、CXCR2显著降低，二者联合检测可以更好地预测CRLM患者预后。但本研究样本量较少，临床上推广价值尚不确定，尚需开展随机对照双盲临床试验加以验证，并进一步探究DKK1、CXCR2在CRLM中的具体作用机制，为CRLM的个性化精准治疗和预后评估提供更为充分的理论依据。

参 考 文 献

[1] LI J, MA X, CHAKRAVARTI D, et al. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer[J]. Genes Dev, 2021, 35(11-12): 787-820. DOI: 10.1101/gad.348226.120.

[2] 孟祥安，郝永欣，骆允，等.基于多模态超声参数及临床指标的结直肠癌变诊断的预测模型[J].中国现代普通外科进展，2025，28（1）：17-22. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2025.01.004.

[3] ZHAO W, DAI S, YUE L, et al. Emerging mechanisms progress of colorectal cancer liver metastasis[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2022, 13(1): 10-18. DOI: 10.3389/fendo.2022.1081585.

[4] HAJIBANDEH S, HAJIBANDEH S, SULTANA A, et al. Simultaneous versus staged colorectal and hepatic resections for colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a meta-analysis of outcomes and clinical characteristics[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(9): 1629-1650. DOI: 10.1007/s00384-020-03694-9.

[5] SWIERZ MJ, STORMAN D, MITUS JW, et al. Transarterial (chemo) embolisation versus systemic chemotherapy for colorectal cancer liver metastases[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 8(8): 1-12. DOI: 10.1002/14651858.CD012757.

[6] 杨涵，李明晋，赵年.MSCTPI和MRI检查在肝癌TACE术后肿瘤活性评估中的应用[J].中国现代普通外科进展，2024，27（3）：239-241.DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2024.03.019.

[7] 杨星朋，李松岩，胡时栋，等.术前红细胞分布宽度联合乳酸脱氢酶对结直肠癌肝转移术后患者预后的预测价值[J].解放军医学院学报，2020，41（9）：853-856，864. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-5227.2020.09.001.

[8] BLEY IA, ZWICK A, HANS MC, et al. DKK1 inhibits canonical Wnt signaling in human papillomavirus-positive penile cancer cells[J]. Transl Oncol, 2022, 15(1): 1-10. DOI: 10.1016/j. tranon.2021.101267.

[9] YAO CY, GAO ZX, HOU LL, et al. DKK1 promotes NUAK1 transcriptional expression through the activation Akt in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Biol Int, 2023, 47(2): 383-393. DOI: 10.1002/cbin.11974.

[10] KORBECKI J, KUPNICKA P, CHLUBEK M, et al. CXCR2 Receptor: Regulation of Expression, Signal Transduction, and Involvement in Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2168-2184. DOI: 10.3390/ijms23042168.

[11] 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（2017年版）[J].中华外科杂志，2018，56（4）：241-258. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0529-5815.2018.04.001.

[12] 刘冲，商中华，，等.血清SOS、DKK-1水平与分化型甲状腺癌术后骨质疏松患者代谢指标的相关性研究[J].中华内分泌外科杂志，2023，17（2）：194-197. DOI: 10.3760/cma. jcn. 115807-20221229-00390.

[13] ZHAI J, CHEN H, WONG CC, et al. ALKBH5 Drives Immune Suppression Via Targeting AXIN2 to Promote Colorectal Cancer and Is a Target for Boosting Immunotherapy[J]. Gastroenterology, 2023, 165(2): 445-462. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.04.032.

[14] SEO SH, CHO KJ, PARK HJ, et al. Inhibition of Dickkopf-1 enhances the anti-tumor efficacy of sorafenib via inhibition of the PI3K/Akt and Wnt/β-catenin pathways in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 339-351. DOI: 10.1186/s12964-023-01355-2.

[15] PARK M, CHO JH, MOON B, et al. CDK9 inhibitors downregulate DKK1 expression to suppress the metastatic potential of HCC cells [J]. Genes Genomics, 2023, 45(3): 285-293. DOI: 10.1007/s13258-022-01351-9.

[16] 李森，曾庆，马彦高，等.血清DKK1、FGF19联合CT在原发性肝癌患者介入治疗疗效评估中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志，2024，22（4）：96-99. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-5131. 2024.04.030.

[17] IGUCHI K, SADA R, MATSUMOTO S, et al. DKK1-CKAP4 signal axis promotes hepatocellular carcinoma aggressiveness[J]. Cancer Sci, 2023, 114(5): 2063-2077. DOI: 10.1111/cas.15743.

[18] YANG Z, ZHANG H, YIN M, et al. TGF-β1/Smad3 upregulates UCA1 to promote liver fibrosis through DKK1 and miR18a[J]. J Mol Med(Berl), 2022, 100(10): 1465-1478. DOI: 10.1007/s00109-022-02248-6.

[19] CHEN H, PAN Y, ZHOU Q, et al. METTL3 Inhibits Antitumor Immunity by Targeting m6A-BHLHE41-CXCL1/CXCR2 Axis to Promote Colorectal Cancer[J]. Gastroenterology, 2022 , 163(4): 891-907. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.024.

[20] ZHANG C, WANG XY, ZHANG P, et al. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1): 57-68. DOI: 10.1038/s41419-022-04506-4.

[21] YANG Y, CHEN Y, LIU Z, et al. Concomitant NAFLD Facilitates Liver Metastases and PD-1-Refractory by Recruiting MDSCs via CXCL5/CXCR2 in Colorectal Cancer[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 18(2): 10-13. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.04.008.

[22] 张玉敏，赵现伟，何前进，等.超声造影联合血清CXCL8、CXCR2在原发性肝癌经导管动脉化疗栓塞术后疗效评估中的价值分析[J].国际肿瘤学杂志，2022，49（10）：592-596. DOI:10.3760/cma.j.cn371439-20220429-00117.

[23] WANG H, ZHANG B, LI R, et al. KIAA1199 drives immune suppression to promote colorectal cancer liver metastasis by modulating neutrophil infiltration[J]. Hepatology, 2022 , 76(4): 967-981. DOI: 10.1002/hep.32383.

[24] 马亚辉，杨琪，苗祥，等.清蛋白-胆红素评分及癌胚抗原在结直肠癌术后肝转移患者预后评估中的临床价值[J].肿瘤研究与临床，2023，35（10）：755-760. DOI: 10.3760/cma. j. cn115355-20230504-00224.

（收稿日期：2025-02-17）

读者·作者·编者

欢迎使用《中国现代普通外科进展》杂志在线投稿系统

为了方便作者投稿，提高来稿处理效率，优化审稿流程，本刊编辑部已全面启用在线投稿系统。请登录本刊网站www.puwaijinzhan.com或https://pwjz.cbpt.cnki.net，点击“作者投稿入口”，按导航提示操作，后续稿件处理进度可通过系统查询，请及时关注站内信及邮件通知。欢迎广大作者踊跃投稿，共同推动普通外科及相关领域的学术进步。

《中国现代普通外科进展》编辑部