

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.23.011

文章编号: 1005-8982 (2025) 23-0076-08

临床研究·论著

## 直肠癌患者血清 MAGEA3、MAGEA4 水平 与临床病理特征和预后的关系\*

陈冬<sup>1</sup>, 姚淑铭<sup>2</sup>, 姚成<sup>1</sup>, 俞森权<sup>1</sup>

(浙江中医药大学附属第二医院 1. 肿瘤内科, 2. 儿科, 浙江 杭州 310005)

**摘要:** **目的** 探讨直肠癌患者血清黑色素瘤抗原 A3(MAGEA3)、黑色素瘤抗原 A4(MAGEA4)水平及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取2020年10月—2021年12月浙江中医药大学附属第二医院94例直肠癌患者作为观察组,另同期选取该院50例健康志愿者作为对照组。检测血清 MAGEA3 和 MAGEA4 水平,并分析其与临床病理特征的关系。所有患者术后进行为期3年的随访,Kaplan-Meier法绘制生存曲线,分析血清 MAGEA3 和 MAGEA4 的表达水平与预后的关系。采用多因素一般 Logistic 回归模型分析影响患者预后的独立因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 MAGEA3 和 MAGEA4 对直肠癌术后生存的预测价值。**结果** 观察组血清中 MAGEA3 和 MAGEA4 水平均高于对照组( $P < 0.05$ )。MAGEA3、MAGEA4 水平均与分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),在低分化、Ⅲ期及有淋巴结转移患者中水平更高。Kaplan-Meier 分析结果显示,MAGEA3 和 MAGEA4 高水平组的3年总生存率均低于低水平组( $P < 0.05$ )。多因素一般 Logistic 回归分析结果显示,TNM 分期为Ⅲ期[ $\hat{OR} = 14.463$  (95% CI: 1.915, 109.216)]、低分化[ $\hat{OR} = 47.179$  (95% CI: 3.175, 701.090)]、淋巴结转移[ $\hat{OR} = 34.908$  (95% CI: 2.876, 423.724)]、血清 MAGEA3 水平高[ $\hat{OR} = 1.121$  (95% CI: 1.018, 1.233)]和 MAGEA4 水平高[ $\hat{OR} = 1.283$  (95% CI: 1.070, 1.538)]均为直肠癌患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,MAGEA3 和 MAGEA4 联合预测时的敏感性为 95.7% (95% CI: 0.878, 0.989),特异性为 85.4% (95% CI: 0.722, 0.939),曲线下面积为 0.966 (95% CI: 0.935, 0.997)。**结论** 血清 MAGEA3 和 MAGEA4 在直肠癌患者中均表达上调,且与患者的临床病理特征关系密切。血清 MAGEA3、MAGEA4 联合检测具有较高的预测价值,可作为直肠癌患者预后的独立指标,为临床提供新的生物标志物,并为免疫治疗提供靶向依据。

**关键词:** 直肠癌; 黑色素瘤抗原 A3; 黑色素瘤抗原 A4; 临床病理特征; 预后

**中图分类号:** R735.3

**文献标识码:** A

## The relationship between serum MAGEA3 and MAGEA4 levels and clinical pathological features and prognosis in rectal cancer patients\*

Chen Dong<sup>1</sup>, Yao Shu-ming<sup>2</sup>, Yao Cheng<sup>1</sup>, Yu Sen-quan<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, 2. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310005, China)

**Abstract: Objective** This study aims to investigate the levels of melanoma-associated antigen A3 (MAGEA3) and melanoma-associated antigen A4 (MAGEA4) in the serum of rectal cancer patients and their correlation with clinical pathological features and prognosis. **Methods** This retrospective study included 94 rectal

收稿日期: 2025-07-14

\* 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (No: 2023ZR098)

[通信作者] 俞森权, E-mail: 352464199@qq.com; Tel: 13777352022

cancer patients admitted to our hospital from October 2020 to December 2021 as the observation group, and 50 healthy volunteers as the control group. Serum MAGEA3 and MAGEA4 protein levels were measured, and their association with clinical pathological features was analyzed. All patients were followed up for 3 years after surgery, and Kaplan-Meier survival curves were used to explore the relationship between serum MAGEA3 and MAGEA4 expression and prognosis. Multivariate logistic regression analysis was used to identify independent prognostic factors, and ROC curves were used to evaluate the predictive value of MAGEA3 and MAGEA4 for postoperative survival in rectal cancer patients. **Results** Serum levels of MAGEA3 and MAGEA4 were higher in the observation group than in the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in serum MAGEA3 and MAGEA4 levels among patients with different differentiation grades, TNM stages, and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ), with higher levels observed in patients with poor differentiation, stage III disease, and lymph node metastasis. Kaplan-Meier survival analysis showed that the 3-year overall survival rate was lower in the high MAGEA3 and MAGEA4 expression groups compared to the low expression groups ( $P < 0.05$ ). Comparison of TNM stage, differentiation grade, lymph node metastasis, and serum MAGEA3 and MAGEA4 levels between the survival and death groups showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis revealed that TNM stage [ $\hat{OR} = 14.463$  (95% CI: 1.915, 109.216)], poor differentiation grade [ $\hat{OR} = 47.179$  (95% CI: 3.175, 701.090)], lymph node metastasis [ $\hat{OR} = 34.908$  (95% CI: 2.876, 423.724)], MAGEA3 [ $\hat{OR} = 1.121$  (95% CI: 1.018, 1.233)], and MAGEA4 [ $\hat{OR} = 1.283$  (95% CI: 1.070, 1.538)] were independent risk factors for poor prognosis in rectal cancer patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that When MAGEA3 and MAGEA4 were used in combination, the sensitivity and specificity were 95.7% (95% CI: 0.878, 0.989) and 85.4% (95% CI: 0.722, 0.939), respectively, with an AUC of 0.966 (95% CI: 0.935, 0.997). **Conclusion** Serum MAGEA3 and MAGEA4 are upregulated in rectal cancer patients and are closely related to clinical pathological features. The combined detection of MAGEA3 and MAGEA4 has high diagnostic value and can serve as an independent prognostic marker for rectal cancer patients. These biomarkers may also provide a basis for immunotherapy targeting.

**Keywords:** rectal cancer; melanoma-associated antigen A3; melanoma-associated antigen A4; clinical pathological features; prognosis

直肠癌是发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。根据世界卫生组织的统计,直肠癌已经成为全球第三大常见癌症<sup>[3]</sup>,且大部分患者在确诊时已处于中晚期,导致治疗效果差,预后不良<sup>[4]</sup>。因此,如何早期发现直肠癌并准确评估其预后,已成为当前临床肿瘤学研究的热点之一。癌症-黑色素瘤抗原的研究显示,黑色素瘤抗原基因 A3 (melanoma antigen gene family a member 3, MAGEA3) 和黑色素瘤抗原基因 A4 (melanoma antigen gene family a member 4, MAGEA4) 常因 DNA 低甲基化而在多种实体瘤中重新激活,并通过共同的分子通路促进肿瘤进展。直肠癌的表观遗传易感性、信号通路依赖、免疫微环境特征与 MAGEA3/4 的致癌、免疫原性作用机制存在关联<sup>[5-6]</sup>。而通过检测血清中的肿瘤标志物,能够实现对癌症的早期发现和预后预测。因此,本研究通过对直肠癌患者的血清样本进行分析,旨在评估 MAGEA3 和 MAGEA4 在直肠癌中的表达特征,进一步探讨其作为潜在诊断标志物和预后预测因子的价值,为直肠癌的早期诊

断、靶向治疗及免疫治疗提供新的思路和依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 10 月—2021 年 12 月浙江中医药大学附属第二医院 94 例直肠癌患者作为观察组,另同期选取本院 50 例健康志愿者作为对照组。观察组男性 55 例,女性 39 例;年龄 38~62 岁,平均(57.69±9.70)岁。对照组男性 27 例,女性 23 例;年龄 41~64 岁,平均(55.28±14.24)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已获得本院医学伦理委员会的审查和批准(No: 科研 202506011)。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①符合直肠癌的诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄 18~75 岁;③预计生存期>3 个月;④签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** ①心、肺、肝、肾等功能不全;②妊娠或哺乳期妇女;③有急性感染、炎症或其他

严重并发症的患者;④存在其他肠道疾病;⑤存在其他原发性肿瘤或转移瘤。

### 1.3 随访

本研究对直肠癌患者进行为期 3 年的随访。以患者初次根治性手术日期作为随访起点。随访方式采用门诊复查及电话/微信/短信主动随访结合的混合模式。术后 1、3、6 个月及此后每 6 个月安排门诊影像与实验室复查;除门诊复查月份外,其余月份由专职研究护士通过电话或微信小程序进行 1 次症状及生存状态调查,必要时调阅外院就诊记录。随访截至 2024 年 12 月 31 日(末次随访日)。因此,患者随访时间为 36~54 个月,中位随访时间为 38.5 个月。随访终点事件定义为:①任何原因导致的死亡(记为事件发生);②截止日期前仍生存但失访/退出研究的患者(记为删失,以末次成功联系日期计)。主要结局指标为 3 年总生存期,计算方式为从手术日期至死亡日期或末次随访日的时间间隔。

### 1.4 观察指标

①性别和年龄:记录患者的性别,同时记录患者的年龄。②分化程度:根据肿瘤组织学检查结果,将分化程度分为中高分化和低分化两类。③肿瘤-淋巴结-转移(Tumor-Node-Metastasis)分期系统:根据患者的临床病理检查,依据国际 TNM 分期标准将患者分为 I 期、II 期和 III 期。④肿瘤与肛门的距离:通过影像学检查,测量肿瘤最接近肛门的距离,并将其分为 <4 cm 和 ≥4 cm 两组。⑤肿瘤最大径:根据影像学检查结果,测量肿瘤的最大直径,分为 <4 cm 和 ≥4 cm 两组。⑥淋巴结转移:根据影像学 and 病理学检查,评估患者是否存在淋巴结转移,分为有转移和无转移两类。⑦脉管癌栓:通过病理检查或影像学检查,判断患者是否存在脉管癌栓,分为有脉管癌栓和无脉管癌栓两组。⑧手术方式:记录患者所接受的手术方式,分为直肠前切除术和经腹会阴联合切除术。⑨血清 MAGEA3 和 MAGEA4 水平通过酶联免疫吸附试验进行测定,依据标准曲线法定量测定蛋白浓度(相关试剂及材料购自武汉华美生物工程有限公司,型号:96T/48T)。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计数资料

以构成比或率(%)表示,比较用  $\chi^2$  检验;计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用方差分析或  $t$  检验,方差分析的两两比较采用 Bonferroni 法;影响因素的分析采用多因素一般 Logistic 回归模型;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log-rank  $\chi^2$  检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 MAGEA3、MAGEA4 水平比较

观察组与对照组血清 MAGEA3、MAGEA4 水平的比较,经  $t$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组血清 MAGEA3、MAGEA4 水平均高于对照组。见表 1。

表 1 两组 MAGEA3、MAGEA4 水平比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	MAGEA3	MAGEA4
观察组	48	47.56 ± 10.90	38.17 ± 9.06
对照组	46	32.24 ± 6.58	27.46 ± 6.02
<i>t</i> 值		10.497	8.472
<i>P</i> 值		0.000	0.000

### 2.2 血清 MAGEA3、MAGEA4 水平在不同临床病理特征患者中的比较

不同性别、年龄、肿瘤与肛门距离、肿瘤最大径、脉管癌栓和手术方式患者的 MAGEA3 水平比较,经  $t$  检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同分化程度、TNM 分期和淋巴结转移患者的 MAGEA3 水平比较,经  $t/F$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );其中,中高分化患者 MAGEA3 水平低于低分化患者( $P < 0.05$ ),TNM 分期 III 期患者的 MAGEA3 水平均高于 I、II 期患者( $P < 0.05$ ),有淋巴结转移患者的 MAGEA3 水平高于无淋巴结转移患者( $P < 0.05$ )。

不同性别、年龄、肿瘤与肛门距离、肿瘤最大径、脉管癌栓和手术方式患者的 MAGEA4 水平比较,经  $t$  检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。不同分化程度、TNM 分期和淋巴结转移患者的 MAGEA4 水平比较,经  $t/F$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );其中,中高分化患者的 MAGEA4 水平低于低分化患者( $P < 0.05$ ),TNM 分期 III 期患者

的 MAGEA4 水平高于 I、II 期患者 ( $P < 0.05$ ), 有淋巴结转移患者的 MAGEA4 水平高于无淋巴结转移患者 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同临床病理特征患者血清 MAGEA3、MAGEA4 水平比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	MAGEA3	t/F 值	P 值	MAGEA4	t/F 值	P 值
性别							
男	55	47.88 ± 10.69	0.337	0.737	37.82 ± 9.03	0.443	0.659
女	39	47.11 ± 11.20			38.66 ± 9.11		
年龄							
≥60 岁	40	48.29 ± 11.33	0.557	0.579	38.79 ± 9.18	0.573	0.568
<60 岁	54	47.02 ± 10.64			37.71 ± 8.94		
分化程度							
中高分化	52	40.55 ± 9.43	7.147	0.000	32.17 ± 7.98	7.163	0.000
低分化	42	56.24 ± 11.86			45.60 ± 10.20		
TNM 分期							
I 期	30	36.46 ± 7.21	32.052	0.000	31.12 ± 6.93	18.696	0.000
II 期	42	49.85 ± 10.46			38.92 ± 8.84		
III 期	22	58.32 ± 12.31			46.35 ± 11.28		
肿瘤与肛门距离							
<4 cm	45	47.91 ± 10.39	0.297	0.767	38.75 ± 9.23	0.593	0.554
≥4 cm	49	47.24 ± 11.38			37.64 ± 8.90		
肿瘤最大径							
<4 cm	50	46.24 ± 9.67	1.263	0.210	36.58 ± 8.40	1.812	0.073
≥4 cm	44	49.06 ± 11.96			39.98 ± 9.79		
淋巴结转移							
有	61	53.28 ± 11.59	6.891	0.000	42.28 ± 10.62	7.226	0.000
无	33	36.99 ± 9.60			29.57 ± 6.41		
脉管癌栓							
有	8	46.19 ± 8.60	0.375	0.708	36.87 ± 8.18	0.425	0.672
无	86	47.69 ± 10.98			38.29 ± 9.10		
手术方式							
直肠前切除术	41	47.13 ± 10.64	0.335	0.739	37.58 ± 8.66	0.558	0.578
经腹会阴联合切除术	53	47.89 ± 11.12			38.63 ± 9.34		

### 2.3 MAGEA3、MAGEA4 与直肠癌预后的关系

以血清 MAGEA3、MAGEA4 水平的平均值 (分别为 47.56 pg/mL、38.17 pg/mL) 为截断值, 将患者分为 MAGEA3 高水平组 (45 例) 与 MAGEA3 低水平组 (49 例)。两组各时间点总生存率比较, 经 Log-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=8.412$ ,  $P=0.004$ ), MAGEA3 高水平组总生存率低于 MAGEA3 低水平组。MAGEA4 高水平组 (50 例) 与 MAGEA4 低水平组 (44 例) 各时间点总生存率比较, 经 Log

-rank  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.978$ ,  $P=0.008$ ), MAGEA4 高水平组总生存率低于 MAGEA4 低水平组。见图 1。

### 2.4 直肠癌患者预后不良的单因素分析

存活组与死亡组性别、年龄、肿瘤与肛门距离间、肿瘤最大径间、脉管癌栓间和手术方式比较, 经  $t$  或  $\chi^2$  检验, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组不同分化程度比较, 经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 死亡组低分化患者比例高于存活组。

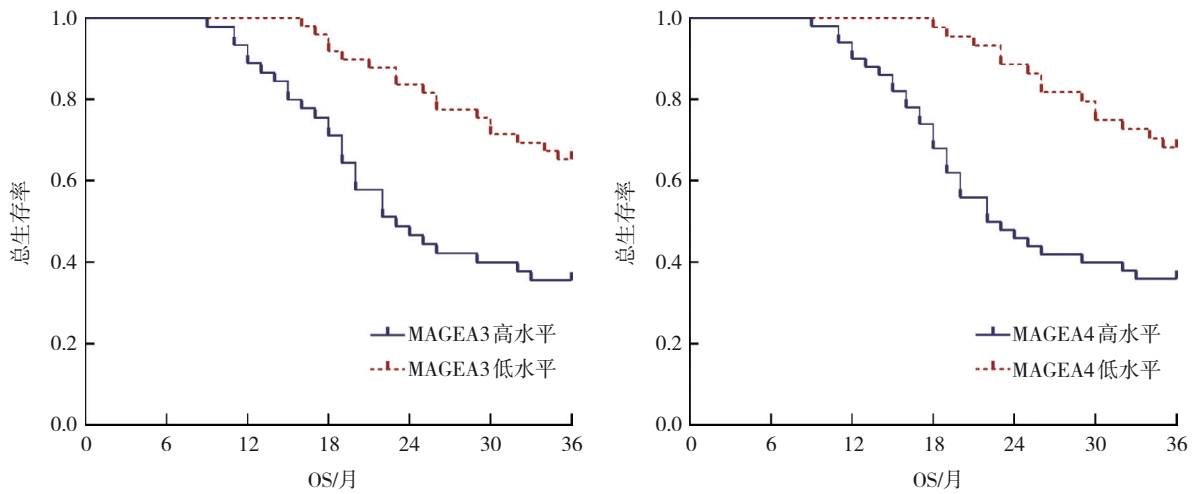


图 1 直肠癌患者预后的生存曲线

两组不同TNM分期比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );死亡组Ⅲ期患者比例高于存活组。两组淋巴结转移比较,经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );死亡组有淋巴结转移患者比例高于

存活组。两组血清 MAGEA3、MAGEA4 水平比较,经  $t$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );死亡组 MAGEA3、MAGEA4 水平均高于存活组。见表 3。

表 3 直肠癌患者预后不良的单因素分析

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	分化程度/例		TNM分期/例			肿瘤与肛门距离/例	
				中高分化	低分化	I期	II期	III期	<4 cm	≥4 cm
存活组	48	28/20	56.33 ± 9.14	36	12	30	18	0	23	25
死亡组	46	27/19	59.11 ± 10.25	16	30	0	24	22	22	24
$\chi^2/t$ 值		0.001	1.389	15.371		52.839			0.993	
P值		0.972	0.168	0.000		0.000			0.000	

组别	肿瘤最大径/例		淋巴结转移/例		脉管癌栓/例		手术方式/例		MAGEA3/ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	MAGEA4/ (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )
	<4 cm	≥4 cm	有	无	有	无	直肠前切除术	经腹会阴联合切除术		
存活组	28	20	18	30	5	43	21	27	39.13 ± 9.52	30.82 ± 6.86
死亡组	22	24	43	3	3	43	20	26	56.36 ± 12.28	45.84 ± 11.31
$\chi^2/t$ 值	1.042		32.309		0.458		0.979		7.621	7.745
P值	0.307		0.000		0.499		0.000		0.000	0.000

### 2.5 直肠癌患者预后不良的多因素一般 Logistic 回归分析

以是否预后不良(否=0,是=1)为因变量,分化程度(中高分化=0,低分化=1)、TNM分期(I期=0,II期=1,III期=2)、淋巴结转移(否=0,是=1)以及血清 MAGEA3 水平(实测值)、MAGEA4 水平(实测值)为自变量,进行多因素一般 Logistic 回归分析。结果显示:TNM 分期为 III 期 [ $\hat{O}R = 14.463$  (95% CI: 1.915, 109.216)]、低分化 [ $\hat{O}R = 47.179$  (95% CI:

3.175, 701.090)]、有淋巴结转移 [ $\hat{O}R = 34.908$  (95% CI: 2.876, 423.724)]、MAGEA3 水平高 [ $\hat{O}R = 1.121$  (95% CI: 1.018, 1.233)]、MAGEA4 水平高 [ $\hat{O}R = 1.283$  (95% CI: 1.070, 1.538)]均为直肠癌患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.6 MAGEA3、MAGEA4 对直肠癌患者术后预后不良的预测价值

MAGEA3 预测直肠癌患者术后预后不良的敏感性为 84.8% (95% CI: 0.746, 0.918),特异性为 77.1%

表 4 直肠癌患者预后不良的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S <sub>b</sub>	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI	
						下限	上限
分化程度	3.854	1.377	7.834	0.005	47.179	3.175	701.090
TNM 分期	2.672	1.032	6.708	0.010	14.463	1.915	109.216
淋巴结转移	3.553	1.274	7.780	0.005	34.908	2.876	423.724
MAGEA3	0.114	0.049	5.455	0.020	1.121	1.018	1.233
MAGEA4	0.249	0.093	7.222	0.007	1.283	1.070	1.538

(95% CI: 0.632, 0.870), 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.871 (95% CI: 0.801, 0.941)。MAGEA4 预测直肠癌患者术后预后不良的敏感性为 67.4% (95% CI: 0.550, 0.779), 特异性为 91.7% (95% CI: 0.800, 0.973), AUC 为 0.860 (95% CI:

0.787, 0.933)。当 MAGEA3 和 MAGEA4 联合预测时, 敏感性升高至 95.7% (95% CI: 0.878, 0.989), 特异性为 85.4% (95% CI: 0.722, 0.939), AUC 为 0.966 (95% CI: 0.935, 0.997)。见表 5 和图 2。

表 5 血清 MAGEA3、MAGEA4 预测直肠癌患者术后预后不良的效能分析

指标	截断值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
MAGEA3	45.69 pg/mL	0.871	0.801	0.941	84.8	0.746	0.918	77.1	0.632	0.870
MAGEA4	39.30 pg/mL	0.860	0.787	0.933	67.4	0.550	0.779	91.7	0.800	0.973
联合	-	0.966	0.935	0.997	95.7	0.878	0.989	85.4	0.722	0.939

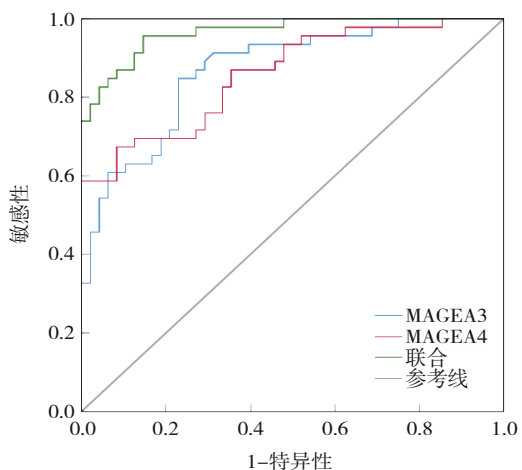


图 2 MAGEA3、MAGEA4 预测直肠癌患者术后预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

随着早期筛查技术和治疗手段的进步, 直肠癌的生存率虽有所提高, 但高复发率和转移性的特点使其治疗仍然面临严峻挑战<sup>[8-9]</sup>。肿瘤标志物的研究为直肠癌的早期诊断、预后评估和个体化治疗提供了新的思路。在众多潜在的肿瘤标志物中, 癌症睾丸抗原作为一类特异性较高的肿瘤标

志物, 受到了广泛关注<sup>[10]</sup>。MAGEA3 和 MAGEA4 是癌症睾丸抗原家族中的重要成员, 在多种肿瘤类型中呈现出异常表达<sup>[11-12]</sup>。然而, 关于 MAGEA3 和 MAGEA4 在直肠癌中的表达特征及其临床意义的研究相对较少。现有研究表明, MAGEA3 和 MAGEA4 的表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关, 并且二者在肿瘤免疫逃逸机制中发挥重要作用<sup>[13-14]</sup>。此外, MAGEA3 是一种潜在的免疫治疗靶点, 具有较强的临床应用前景<sup>[15]</sup>。因此, 探讨血清 MAGEA3 和 MAGEA4 的表达水平与直肠癌患者的临床病理特征和预后之间的关系, 能够为早期诊断、预后评估及个体化治疗提供新的生物标志物依据。

本研究结果显示, 血清 MAGEA3、MAGEA4 水平在直肠癌患者中显著升高, 且其表达水平与患者的临床病理特征密切相关。此外, 血清 MAGEA3、MAGEA4 水平升高与患者的预后不良显著相关, 提示 MAGEA3、MAGEA4 可能作为预测直肠癌患者术后预后的潜在生物标志物。有组织学研究证实 MAGEA3 在结直肠癌组织中过表达, 并与不良预后及抗血管生成药物耐药相关<sup>[16]</sup>; MAGEA4

在包括直肠癌的多种实体瘤中同样呈阳性表达, 并可能为潜在免疫治疗靶点<sup>[17-18]</sup>。本研究从血清层面验证了其上调趋势, 并进一步展示了与分化、分期、淋巴结转移等临床病理参数的关联性, 印证了早期组织芯片分析中 MAGEA3/4 表达随 Dukes 分期递增的观察<sup>[19]</sup>。与此前仅限组织或免疫组织化学报告相比, 血清检测具有无创、可重复优势, 为围手术期风险分层提供了更友好的手段。结直肠癌常见的 CIMP-high 表型及 DNA 去甲基化可导致 CTA 基因簇启动子解封, 诱发 MAGEA3/4 的胚系样再激活<sup>[20]</sup>。体外实验也证实 MAGEA3 在包括直肠癌在内的胃癌、黑色素瘤等肿瘤细胞系中可增强增殖、抑制凋亡, 提示其在肿瘤进展中具有促癌作用; 而 MAGEA4 能够促使肿瘤抑制蛋白 p53 的泛素化与降解, 从而削弱细胞的凋亡机制并增强肿瘤存活与抗性; MAGEA3/4 在多数正常体细胞中表达极低, 却在肿瘤中过表达, 使其具有极高的肿瘤特异性<sup>[21-22]</sup>。二者均是直肠癌进展的关键节点, 解释了本研究中其与晚期分期、低分化及淋巴结转移的显著关联。基于上述研究, 笔者可以推测 MAGEA3 和 MAGEA4 在直肠癌中的促癌作用可能包括增强增殖、抑制凋亡, 使肿瘤细胞更具活性; 通过破坏 p53 途径等机制削弱细胞损伤反应, 促进肿瘤进展; 参与免疫逃逸, 抑制杀伤性 T 细胞识别与杀伤功能; 表观遗传异常驱动其异常表达, 从而参与癌变启动与维持。生存曲线分析进一步表明, MAGEA3 和 MAGEA4 水平的升高与患者的不良预后密切相关。MAGEA3 和 MAGEA4 高水平组的 3 年总生存率均低于低水平组, 提示这两个标志物的升高可能预示着患者的生存预后较差。这一结果与前期研究一致, 已有研究表明, MAGEA3 和 MAGEA4 在多种肿瘤中的水平均呈上调, 且其高表达与患者的不良预后相关<sup>[11, 16]</sup>。因此 MAGEA3 和 MAGEA4 可为临床判断直肠癌患者的生存期提供参考。存活组与死亡组的临床病理特征比较结果也显示, 两组 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移、血清 MAGEA3、MAGEA4 水平等因素有差异。这一结果进一步证明了血清 MAGEA3 和 MAGEA4 在反映肿瘤临床病理特征中的潜在价值。通过多因素一般 Logistic 回归分析, 发现 TNM 分期为 III 期、低分化、有淋巴结转移、MAGEA3 水平高、MAGEA4 水平高

均为直肠癌患者预后不良的独立危险因素。提示结合这些因素可以更精准地评估直肠癌患者的预后。ROC 曲线分析结果显示, 单独使用 MAGEA3 或 MAGEA4 均具有较好的预测效果。然而, 当 MAGEA3 和 MAGEA4 联合预测时, 敏感性和特异性分别为 95.7% 和 85.4%, AUC 为 0.966, 显示出更高的诊断价值。联合检测的提高可能是由于 MAGEA3 和 MAGEA4 具有不同的生物学功能和作用机制, 联合评估可以提高预测的准确性和可靠性。目前临床用于直肠癌诊断与预后的常用血清或分子标志物包括 CEA<sup>[23]</sup>、CA19-9<sup>[24]</sup>、CA125<sup>[25]</sup>、CA242<sup>[26]</sup> 及多种 microRNA<sup>[23-24, 26]</sup>, 这些指标单独应用时诊断敏感性有限, 但联合检测可显著提高诊断和预测效能。与上述传统及新型分子标志物相比, 本研究中 MAGEA3 和 MAGEA4 的单独预测 AUC (0.871 和 0.860) 已处于较高水平, 且二者联合预测的 AUC 为 0.966, 敏感性为 95.7%、特异性为 85.4%, 优于多数已报道的单项及部分联合检测策略。这提示 MAGEA3、MAGEA4 不仅在直肠癌组织水平存在异常表达, 在血清层面也具有稳定、显著的预后预测能力, 且联合检测的诊断效能可与甚至超越多项现有组合标志物模型。未来可进一步探索将 MAGEA3、MAGEA4 与 CEA、CA19-9 及 miRNA 等多种标志物进行多维度整合, 以形成更高精度的预后预测模型, 为临床精准分层和个体化治疗提供支持。不足之处: ①本研究整体样本量相对有限, 研究按 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移等进行亚组分析时, 部分分组的病例数较少, 可能导致效应量估计偏倚, 降低统计结果的稳定性与推广性, 小样本也可能增加假阳性或假阴性风险, 影响结果的精确性。②本研究中的患者均接受了根治性手术, 但未收集并分析如化疗、放疗及靶向/免疫治疗术后辅助治疗相关信息。这些治疗方式可显著影响结直肠癌患者的生存率与复发风险, 若未在统计分析中加以控制, 可能成为干扰 MAGEA3、MAGEA4 与预后关系的重要混杂因素。未来研究应详细记录患者的术后治疗方案, 并在多因素分析中对其进行调整, 以获得更为准确的独立预测效应评估。

综上所述, 血清 MAGEA3、MAGEA4 与直肠癌的临床病理特征及预后密切相关, 且联合检测对直肠癌的预后具有较高的预测价值。未来的研究

可以进一步探索二者在免疫治疗中的潜力, 以及在其他类型肿瘤预后中的预测价值。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 顾海涛. 碳水化合物摄入量而非数量与美国人群结直肠癌发病率和死亡率的降低相关: 来自一项前瞻性研究的证据[J]. 中华健康管理学杂志, 2024, 18(7): 505.
- [2] 毛纯, 陈桂芳, 盘宇洁, 等. 1972—2015 年广州市城区居民结直肠癌发病率和死亡率趋势分析及预测[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(5): 640-645.
- [3] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [4] BENSON A B, VENOOK A P, ADAM M, et al. NCCN Guidelines® insights: rectal Cancer, Version 3.2024: featured updates to the NCCN guidelines[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2024, 22(6): 366-375.
- [5] NIN D S, DENG L W. Biology of cancer-testis antigens and their therapeutic implications in cancer[J]. Cells, 2023, 12(6): 926.
- [6] GRIFFITH-JONES S, ÁLVAREZ L, MUKHOPADHYAY U, et al. Structural basis for RAD18 regulation by MAGEA4 and its implications for RING ubiquitin ligase binding by MAGE family proteins[J]. EMBO J, 2024, 43(7): 1273-1300.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625.
- [8] HOSSAIN M S, KARUNIAWATI H, JAIROUN A A, et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(7): 1732.
- [9] SHIN A E, GIANCOTTI F G, RUSTGI A K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(4): 222-236.
- [10] 肖开禹, 刘新光. 肿瘤-睾丸抗原 83 在肿瘤中的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2024, 52(5): 86-91.
- [11] XIAO H Q, NI J W, YU Q. Identification of ECE2 signaling in promoting non-small lung cancer progression through ET1/YAP1/MAGEA3 axis[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 5626.
- [12] GAN Y H, KANG Y L, ZHONG R F, et al. Cancer testis antigen MAGEA3 in serum and serum-derived exosomes serves as a promising biomarker in lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7573.
- [13] DAS B, SENAPATI S. Immunological and functional aspects of MAGEA3 cancer/testis antigen[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 121-147.
- [14] CHOI K, JEONG H, LEE D H, et al. Innovative cancer immunotherapy with MAGE-A3 mRNA cancer vaccines[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(19): 3428.
- [15] ALSALLOUM A, SHEVCHENKO J A, SENNIKOV S. The melanoma-associated antigen family a (MAGE-A): a promising target for cancer immunotherapy?[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6): 1779.
- [16] SU J C, WANG J H, CHEN W L, et al. Unveiling MAGEA3: a novel predictive biomarker for bevacizumab resistance in colorectal cancer[J]. Cancer Drug Resist, 2025, 8: 22.
- [17] XUE W H, YANG L, CHEN C X, et al. Wnt/β-catenin-driven EMT regulation in human cancers[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 79.
- [18] HABIGT C, ROTTEY S, SPANGGAARD I, et al. Mapping MAGE-A4 expression in solid cancers for targeted therapies[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1484182.
- [19] CHANDORA K, CHANDORA A, SAEED A, et al. Adoptive T cell therapy targeting MAGE-A4[J]. Cancers (Basel), 2025, 17(3): 413.
- [20] LI K, KRONE M W, BUTRIN A, et al. Development of ligands and degraders targeting MAGE-A3[J]. J Am Chem Soc, 2024, 146(36): 24884-24891.
- [21] ZHU W J, YI Q, CHEN Z, et al. Exploring the role and mechanisms of MAGEA4 in tumorigenesis, regulation, and immunotherapy[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 43.
- [22] SUN G Y, CHEN H L, XIA J F, et al. Diagnostic performance of anti-MAGEA family protein autoantibodies in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 125 (Pt A): 111041.
- [23] 邹超世, 刘燕萍, 王东旭, 等. Septin9、SDC2 基因甲基化和 CEA 及 FOBT 联合检测在结直肠癌筛查中的临床应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2025, 32(3): 537-543.
- [24] 韩卓婷, 林小聪, 曾涛. circ-CCDC66 联合 CEA、CA19-9 在结直肠癌诊断中的应用及其与临床病理特征的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2025, 53(2): 260-263.
- [25] 郭鹏伟, 赵红梅, 王毅, 等. 晚期结直肠癌患者靶向治疗前后血清 CEA、CA125、CA199 变化及与疗效的关系[J]. 河北医药, 2024, 46(12): 1849-1852.
- [26] 栗宇, 佟赫, 阴建, 等. 血清 CEA、CA19-9 和 CA242 检测在中国人结直肠癌机会性筛查中应用的荟萃分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2024, 18(8): 601-608.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈冬, 姚淑铭, 姚成, 等. 直肠癌患者血清 MAGEA3、MAGEA4 水平与临床病理特征和预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(23): 76-83.

Cite this article as: CHEN D, YAO S M, YAO C, et al. The relationship between serum MAGEA3 and MAGEA4 levels and clinical pathological features and prognosis in rectal cancer patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(23): 76-83.