



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113138278 A

(43)申请公布日 2021.07.20

(21)申请号 202010062050.8

(22)申请日 2020.01.19

(71)申请人 中国医学科学院肿瘤医院

地址 100021 北京市朝阳区潘家园南里17  
号中国医学科学院肿瘤医院老科研楼  
1118

(72)发明人 赫捷 孙楠 卢志亮 郑苏菲

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 闫书宁

(51)Int.Cl.

G01N 33/68(2006.01)

G01N 33/574(2006.01)

权利要求书2页 说明书17页 附图2页

(54)发明名称

S100A7蛋白作为标志物在食管鳞癌辅助诊断和预后判断中的应用

(57)摘要

本发明公开了S100A7蛋白作为标志物在食管鳞癌辅助诊断和预后判断中的应用。实验证明,血清中S100A7蛋白的浓度与食管鳞癌与否密切相关,即血清中S100A7蛋白的浓度可以辅助诊断食管鳞癌;食管鳞癌组织中S100A7表达量与预后密切相关,S100A7的表达量越低,预后越好。本发明具有重要的应用价值。

1. (Y1) 或 (Y2) :  
(Y1) 用于检测S100A7蛋白的物质在制备诊断或辅助诊断食管鳞癌的产品中的应用;  
(Y2) 用于检测S100A7蛋白的物质、用于检测SCC的物质和用于检测Crfra211的物质在制备诊断或辅助诊断食管鳞癌的产品中的应用。
2. 如权利要求1所述的应用,其特征在于:所述产品的检测样本为血清。
3. (X1) 或 (X2) :  
(X1) 检测S100A7表达量的系统的应用,为a3) 或a4) ;  
(X2) 检测S100A7表达量的系统、食管鳞癌组织分化程度、淋巴结是否转移、食管鳞癌组织TNM分期和年龄的应用,为a3) 或a4) ;  
a3) 预测食管鳞癌患者预后;  
a4) 制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品。
4. 如权利要求3所述的应用,其特征在于:所述系统包括检测S100A7表达量的试剂和/或试剂盒;所述试剂和/或试剂盒包括能与S100A7蛋白特异结合的物质和/或能与S100A7蛋白的编码基因特异结合的物质。
5. 如权利要求3或4所述的应用,其特征在于:所述检测S100A7表达量的系统包括通过免疫组织化学染色方法检测S100A7蛋白的表达量所需的试剂和/或仪器。
6. 如权利要求3至5任一所述的应用,其特征在于:所述S100A7表达量为食管鳞癌组织中S100A7的表达量。
7. 如权利要求3至6任一所述的应用,其特征在于:所述产品的检测样本为食管鳞癌组织。
8. S100A7蛋白作为标志物的应用,为a1) 、a2) 、a3) 或a4) :  
a1) 诊断或辅助诊断食管鳞癌  
a2) 制备用于诊断或辅助诊断食管鳞癌的产品;  
a3) 预测食管鳞癌患者预后;  
a4) 制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品。
9. 产品甲或产品乙;  
产品甲包括用于检测S100A7蛋白的物质;产品甲的检测样本为血清;产品甲的功能为诊断或辅助诊断食管鳞癌;  
产品乙包括权利要求3-6中所述检测S100A7表达量的系统;产品乙的检测样本为食管鳞癌组织和/或食管组织;产品乙的功能为预测食管鳞癌患者预后。
10. 如权利要求9所述的产品甲或产品乙,其特征在于:  
所述产品甲还包括记载有判断标准甲的载体;所述判断标准甲为:如果待测者血清中S100A7蛋白的浓度高于对照血清中S100A7蛋白的浓度,则待测者为或疑似为食管鳞癌患者;如果待测者血清中S100A7蛋白的浓度低于对照血清中S100A7蛋白的浓度,则待测者不为或疑似不为食管鳞癌患者;对照血清为非食管鳞癌患者的血清;  
所述产品乙还包括记载有判断标准乙和/或判断标准丙的载体;  
所述判断标准乙为:如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7蛋白的表达量高于正常食管组织中S100A7蛋白的表达量,则食管鳞癌患者预后不良;如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7蛋白的表达量低于正常食管组织中S100A7蛋白的表达量,则食管鳞癌患

者预后良好；

所述判断标准丙为：如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7基因的表达量高于正常食管组织中S100A7基因的表达量，则食管鳞癌患者预后不良；如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7基因的表达量低于正常食管组织中S100A7基因的表达量，则食管鳞癌患者预后良好。

## S100A7蛋白作为标志物在食管鳞癌辅助诊断和预后判断中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物医学领域,具体涉及S100A7蛋白作为标志物在食管鳞癌辅助诊断和预后判断中的应用。

### 背景技术

[0002] 食管癌(Esophageal Carcinoma,EC)是威胁人类生命和健康的重大疾病,主要有两种病理类型:食管鳞癌(Esophageal Squamous Cell Carcinoma,ESCC)和食管腺癌(Esophageal Adenocarcinoma,EAC)。根据2015年的统计数据显示,我国90%的食管癌为食管鳞状细胞癌。尽管目前对食管癌的诊断和治疗技术都在不断进步,但食管癌发病隐匿,加上缺乏有效的早期诊断标志物及对食管鳞癌分子机制不清楚,大部分患者首诊时就已经发展为中晚期,失去了根治的机会,这也是食管癌疗效差、死亡率高的主要原因之一。因此,早期筛查诊治是食管癌防治的重中之重。目前,食管癌诊断筛查方法主要是食管拉网细胞学检查和纤维内镜检查,但由于这些检查方法有创、费用相对较高、操作过程比较痛苦以及患者配合率低等原因难以进行全面普及。

[0003] 目前,应用于临床辅助诊断食管鳞癌的标志物有CEA、CYFRA21-1、SCC等。CEA是Gold和Freeman在1965年首先在大肠癌中发现的,它是一种糖蛋白,分子量180KDa,半衰期为3-4天,是胚胎发展过程产生的抗原,出生后显著下降;其特异性不强,可用于肿瘤发展的检测、疗效的判断和预后估计,对于早期诊断并不敏感;食管癌患者虽有升高,但存在较高的假阴性和假阳性,并不适用于诊断中单独使用。CYFRA21-1(或名CYFRA211)是细胞角蛋白的水溶性片段,半衰期约为4天。鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)最早用于诊断鳞癌、宫颈癌、肺癌、头颈部癌,患者血清中鳞状上皮细胞癌抗原增高,其浓度随病情加重而增高;测定鳞状上皮细胞癌抗原可监测这些肿瘤的疗效、复发、转移及评价预后。然而,上述辅助诊断食管鳞癌的标志物诊断效率低下,远远达不到临床诊疗需求。开发新的辅助诊断食管鳞癌的标志物已迫不及待。

[0004] S100家族属于钙离子结合蛋白超家族,因能够在100%饱和硫酸铵中溶解而得名。S100家族蛋白具有两个EF-hand结构(EF-hand是一个碱性螺旋-环-螺旋拓扑结构,是Ca<sup>2+</sup>离子与其配体结合位点),分别位于羧基端和氨基末端,其结构和功能受Ca<sup>2+</sup>结合调节,这使得它们可以作为Ca<sup>2+</sup>传感器,将细胞内Ca<sup>2+</sup>水平的波动转化为细胞应答。S100家族成员根据其发挥功能的部位不同可分为三类:一是胞内型,即只在细胞内发挥作用;细胞内S100家族可通过与多种靶蛋白(包括酶、细胞骨架亚基、受体、转录因子等)的相互作用参与调节细胞生物学过程;二是分泌型-分泌到胞外发挥作用;胞外S100蛋白不仅可通过激活表面受体、G蛋白偶联受体及清道夫受体并以自分泌和旁分泌方式调节细胞功能,还能够进入体循环协调长距离的生物事件;三是既可以在胞内发挥生物学功能又可通过外分泌发挥作用,这种类型可以兼备以上两种的功能。

## 发明内容

[0005] 本发明的目的有两个,一是诊断或辅助诊断食管鳞癌,二是预测食管鳞癌患者的预后。

[0006] 本发明首先保护用于检测S100A7蛋白的物质在制备诊断或辅助诊断食管鳞癌的产品中的应用。

[0007] 本发明还保护用于检测S100A7蛋白的物质、用于检测SCC的物质和用于检测Crfra211的物质在制备诊断或辅助诊断食管鳞癌的产品中的应用。

[0008] 上述应用中,所述产品的检测样本可为血清。

[0009] 上述应用中,所述产品的检测对象可为血清中的S100A7蛋白。

[0010] 本发明还保护用于检测S100A7蛋白的物质在诊断或辅助诊断食管鳞癌中的应用。

[0011] 本发明还保护用于检测S100A7蛋白的物质、用于检测SCC的物质和用于检测Crfra211的物质在诊断或辅助诊断食管鳞癌中的应用。

[0012] 本发明还保护检测S100A7表达量的系统的应用,可为a3)或a4):

[0013] a3) 预测食管鳞癌患者预后;

[0014] a4) 制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品。

[0015] 本发明还保护上述任一所述检测S100A7表达量的系统、食管鳞癌组织分化程度、淋巴结是否转移、食管鳞癌组织TNM分期和年龄的应用,可为a3)或a4):

[0016] a3) 预测食管鳞癌患者预后;

[0017] a4) 制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品。

[0018] 所述检测S100A7表达量的系统可包括检测S100A7表达量的试剂和/或试剂盒。所述检测S100A7表达量的试剂和/或试剂盒可包括能与S100A7蛋白特异结合的物质和/或能与S100A7蛋白的编码基因特异结合的物质。

[0019] 所述检测S100A7表达量的系统具体可由检测S100A7表达量的试剂和/或试剂盒组成。

[0020] 所述检测S100A7表达量的试剂和/或试剂盒具体可由能与S100A7蛋白特异结合的物质和/或能与S100A7蛋白的编码基因特异结合的物质组成。

[0021] 上述任一所述检测S100A7表达量的系统可包括通过免疫组织化学染色方法检测S100A7蛋白的表达量所需的试剂和/或仪器。

[0022] 上述任一所述检测S100A7表达量的系统具体可由通过免疫组织化学染色方法检测S100A7蛋白的表达量所需的试剂和/或仪器组成。

[0023] 上述任一所述S100A7表达量可为食管鳞癌组织中S100A7的表达量。

[0024] 上述任一所述检测S100A7表达量的系统还包括蛋白质表达量数据处理系统。所述蛋白质表达量数据处理系统用于计算待预测食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7的表达量,根据S100A7的表达量预测食管鳞癌患者的预后。S100A7的表达量越低,预后越好。

[0025] 上述任一所述制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品的检测样本可为食管鳞癌组织。

[0026] 上述任一所述制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品的检测对象可为食管鳞癌组织中的S100A7。

[0027] 本发明还保护S100A7蛋白作为标志物的应用,可为a1)、a2)、a3)或a4):

- [0028] a1) 诊断或辅助诊断食管鳞癌
- [0029] a2) 制备用于诊断或辅助诊断食管鳞癌的产品；
- [0030] a3) 预测食管鳞癌患者预后；
- [0031] a4) 制备用于预测食管鳞癌患者预后的产品。
- [0032] 本发明还保护产品甲或产品乙。
- [0033] 所述产品甲可包括用于检测S100A7蛋白的物质；产品甲的检测样本可为血清；产品甲的功能可为诊断或辅助诊断食管鳞癌。
- [0034] 所述产品甲具体可由用于检测S100A7蛋白的物质组成。
- [0035] 上述任一所述用于检测S100A7蛋白的物质可为用于检测S100A7蛋白浓度的物质。
- [0036] 上述任一所述用于检测S100A7蛋白的物质包括检测S100A7蛋白的浓度的试剂和/或试剂盒和/或仪器。在本发明的一个实施例中，检测S100A7蛋白的浓度的试剂盒具体可为CircuLex S100A7/Psoriasis ELISA Kit (MBL公司的产品, Cat#CY-8073)。
- [0037] 所述产品甲还可包括记载有判断标准甲的载体；所述判断标准甲为：如果待测者血清中S100A7蛋白的浓度高于对照血清中S100A7蛋白的浓度，则待测者为或疑似为食管鳞癌患者；如果待测者血清中S100A7蛋白的浓度低于对照血清中S100A7蛋白的浓度，则待测者不为或疑似不为食管鳞癌患者；对照血清为非食管鳞癌患者的血清。所述非食管鳞癌患者可为健康人。
- [0038] 所述待测者可为进行食管癌筛查的人群、具有食管癌高危因素的人群、进行食管癌分型的人群、有食管癌影像学证据的人群或具有疑似食管癌临床表现的人群。
- [0039] 所述产品甲具体可由用于检测S100A7蛋白的物质和记载有判断标准甲的载体组成。
- [0040] 所述产品乙可包括上述任一所述检测S100A7表达量的系统；产品乙的检测样本可为食管鳞癌组织和/或食管组织；产品乙的功能可为预测食管鳞癌患者预后。
- [0041] 所述产品乙具体可由上述任一所述检测S100A7表达量的系统组成。
- [0042] 所述产品乙还可包括上述任一所述蛋白质表达量数据处理系统。
- [0043] 所述产品乙具体可由上述任一所述检测S100A7表达量的系统和上述任一所述蛋白质表达量数据处理系统组成。
- [0044] 所述产品乙还可包括记载有判断标准乙和/或判断标准丙的载体；
- [0045] 所述判断标准乙可为：如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7蛋白的表达量高于正常食管组织中S100A7蛋白的表达量，则食管鳞癌患者预后不良；如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7蛋白的表达量低于正常食管组织中S100A7蛋白的表达量，则食管鳞癌患者预后良好；
- [0046] 所述判断标准丙可为：如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7基因的表达量高于正常食管组织中S100A7基因的表达量，则食管鳞癌患者预后不良；如果食管鳞癌患者的食管鳞癌组织中S100A7基因的表达量低于正常食管组织中S100A7基因的表达量，则食管鳞癌患者预后良好。
- [0047] 所述正常食管组织可为食管鳞癌旁组织或健康人的食管组织。
- [0048] 所述产品乙具体可由上述任一所述检测S100A7表达量的系统和记载有判断标准乙和/或判断标准丙的载体组成。

[0049] 所述产品乙具体可由上述任一所述检测S100A7表达量的系统、记载有判断标准乙和/或判断标准丙的载体和上述任一所述蛋白质表达量数据处理系统组成。

[0050] 上述任一所述食管鳞癌患者的食管鳞癌组织可为食管鳞癌患者手术切除的食管鳞癌组织、其石蜡切片或其冰冻切片。

[0051] 所述预后良好是指从手术切除食管鳞癌组织时开始,患者生存时间超过3年。

[0052] 所述预后不良是指从手术切除食管鳞癌组织时开始,患者在3年内死亡。

[0053] 上文中,食管鳞癌患者均内镜活检或术后病理证实为食管鳞癌。

[0054] 结合年龄、分化程度、淋巴结转移、TNM分期和S100A7表达量进行预后评分,采用预后评分对食管鳞癌根治术后患者预后进行分析。结果表明,结合S100A7后的预后评分对食管鳞癌术后患者的预后判断更为准确,AUC曲线下面积为0.725。采用血清中S100A7蛋白的浓度可以诊断或辅助诊断食管鳞癌,结果表明,ROC曲线下面积可达到0.771(0.723-0.818,  $p < 0.001$ );当阈值设定为0.94ng/mL时,敏感度为59.1%,特异度为89.3%。S100A7、SCC和Crfra211结合可以显著提高对食管鳞癌的诊断效率,ROC曲线下面积为0.872(0.805-0.938,  $p < 0.001$ ),特异度为89.3%时,敏感度可达70.5%。由此可见,血清中S100A7蛋白的浓度与食管鳞癌与否密切相关,即血清中S100A7蛋白的浓度可以辅助诊断食管鳞癌;食管鳞癌组织中S100A7表达量与预后密切相关,S100A7的表达量越低,预后越好。本发明具有重要的应用价值。

#### 附图说明

[0055] 图1为S100A7在食管鳞癌组织中的表达量显著增加。

[0056] 图2为S100A7蛋白为食管鳞癌预后标志物。

[0057] 图3为病例组和对照组的血清中S100A7蛋白的浓度统计结果。

[0058] 图4为采用血清中S100A7蛋白的浓度诊断食管鳞癌的ROC曲线。

#### 具体实施方式

[0059] 以下的实施例便于更好地理解本发明,但并不限定本发明。

[0060] 下述实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。

[0061] 下述实施例中所用的试验材料,如无特殊说明,均为自常规生化试剂商店购买得到的。

[0062] 以下实施例中的定量试验,均设置三次重复实验,结果取平均值。

[0063] 下述实施例中的统计学分析均使用Graphad Prism 8.0或SPSS Ver 23.0软件进行分析。计量资料采用student t-test(两组比较),计数资料资料采用秩和检验,均为双侧检验。如无特殊说明,以 $p < 0.05$ 认为有显著的统计学意义。

[0064] 实施例1、S100A7在食管鳞癌组织中的表达量检测及预后分析

[0065] 一、数据分析

[0066] 本发명의发明人通过分析TCGA数据库(网址为:<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中食管鳞癌组织和正常食管组织的表达谱数据,发现多个S100家族成员在食管鳞癌组织中高表达(见图1中A);与正常食管组织相比,食管鳞癌组织中S100A7 mRNA的表达量显著增加(见图1中B)。

[0067] 二、检测食管鳞癌组织中S100A7 mRNA的表达量

[0068] 1、取119位临床确诊为食管鳞癌(均为知情同意的志愿者)的食管鳞癌组织和癌旁组织,制备RNA芯片(Li J,et al,LncRNA profile study reveals a three-lncRNA signature associated with the survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma.Gut.2014Nov;63(11):1700-10.)。

[0069] 2、完成步骤1后,检测RNA芯片中各个组织的S100A7 mRNA的表达量,检测方法(参考文献:Li J,et al.LncRNA profile study reveals a three-lncRNA signature associated with the survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma.Gut.2014Nov;63(11):1700-10.)如下:LncRNA表达谱分析使用安捷伦人lncRNA+mRNA阵列V.2.0平台进行;对所有119对配对的肿瘤正常样本的微阵列数据(包含8900个lncRNA和微阵列中的所有mRNA)进行了分位数归一化,并将数据进行log<sub>2</sub>对数转换;使用随机森林无监督分类算法估算缺失值;采用t检验比较食管鳞癌和癌旁组织中S100A7mRNA的表达量;其中每个患者的食管鳞癌组织和癌旁组织需成对检测。

[0070] 检测结果见图1中C(正常对照为癌旁组织)。结果表明,与癌旁组织相比,食管鳞癌组织中S100A7 mRNA的表达量显著增加。

[0071] 三、检测S100A7蛋白在食管鳞癌组织中的表达量

[0072] 1、病例的选择

[0073] 331例食管鳞癌组织和221例正常食管组织的石蜡切片标本取自1999年1月-2001年9月期间和2005年12月-2008年11月期间在国家癌症中心或中国医学科学院肿瘤医院接受外科手术的食管鳞癌患者。所有患者均没有接受过术前的新辅助放疗或者化疗。手术3年内均没有患过其它部位肿瘤或者接受过抗肿瘤治疗。TNM分期按照第七版AJCC食管鳞癌分期系统进行分期。病人的预后信息采取电话随访的方式获得。术中标本离体后立即按操作规范取材,分装于标记好的冻存管中,及时放入液氮速冻,整个过程保证30min内完成,过夜后转移到-80℃超低温冰箱长期保存。所有食管鳞癌组织标本和所有正常食管组织标本均得到术后病理组织切片证实。标本获取及操作过程获得中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会批准。标本的提供者均知情同意。

[0074] 将331例食管鳞癌组织作为病例组。221例正常食管组织作为对照组。

[0075] 2、检测石蜡切片标本中S100A7蛋白的表达量

[0076] (1)脱蜡至水

[0077] 取步骤1获得的标本,先用二甲苯脱蜡3次、每次15min,再用无水乙醇浸泡2次、每次5min,最后依次用85%乙醇水溶液水化5min、75%乙醇水溶液水化5min和蒸馏水洗涤5min。

[0078] (2)抗原修复

[0079] 取完成步骤(1)的标本,置于盛满柠檬酸抗原修复缓冲液(pH6.0)的修复盒中,置于微波炉内进行抗原修复(具体参数为:中火8min至沸,停火8min保温再转中低火7min,此过程中应防止缓冲液过度蒸发,切勿干片);自然冷却后将标本置于PBS缓冲液(pH7.4),在脱色摇床上晃动洗涤3次,每次5min。

[0080] (3)阻断内源性过氧化物酶

[0081] 将完成步骤(2)的标本置于3%双氧水溶液,室温避光孵育25min;然后将标本置于

PBS缓冲液(pH7.4),在脱色摇床上晃动洗涤3次,每次5min。

[0082] (4) 血清封闭

[0083] 将完成步骤(3)的标本置于组化圈,滴加3%(v/v)BSA水溶液均匀覆盖标本,室温封闭30min。

[0084] (5) 加一抗

[0085] 完成步骤(4)后,轻轻甩掉封闭液(即3%(v/v)BSA水溶液),在标本上滴加S100A7抗体稀释液(用PBS缓冲液(pH7.4)稀释S100A7抗体(Abcam#ab13680)至100倍),然后平放于湿盒内(湿盒内加少量水防止抗体蒸发),4℃孵育过夜。

[0086] (6) 加二抗

[0087] 完成步骤(5)后,将标本置于PBS缓冲液(pH7.4)中在脱色摇床上晃动洗涤3次,每次5min;稍甩干后在圈内滴加与一抗相应种属的二抗(HRP标记)覆盖组织,室温孵育50min。

[0088] (7) DAB显色

[0089] 完成步骤(6)后,将标本置于PBS缓冲液(pH7.4)中在脱色摇床上晃动洗涤3次,每次5min;稍甩干后在圈内滴加新鲜配制的DAB显色液,显微镜下控制显色时间,阳性为棕黄色,自来水冲洗切片终止显色。

[0090] (8) 复染细胞核

[0091] 完成步骤(7)后,将标本苏木素复染3min左右,自来水洗,苏木素分化液分化数秒,自来水冲洗,苏木素返蓝液返蓝,流水冲洗。

[0092] (9) 脱水封片

[0093] 完成步骤(8)后,将标本依次用75%乙醇水溶液脱水5min、85%乙醇水溶液脱水5min、无水乙醇脱水3次(每次5min),将标本从二甲苯拿出来稍晾干,中性树脂封片。

[0094] (10) 显微镜镜检,图像采集分析。免疫组化结果判读由阳性面积a和阳性强度b的乘积(即ab值)来决定。阳性面积小于30%时,a为1;阳性面积为30%以上且小于60%时,a为2;阳性面积为60%以上时,a为3。完全没有表达时,b为0;弱阳性时,b为1;中等强度时,b为2;强阳性时,b为3。当ab值等于0时,S100A7无表达;当 $1 \leq ab$ 值 $< 3$ 时,S100A7弱表达;当 $3 \leq ab$ 值 $< 6$ 时,S100A7中等表达,当ab值为6以上时,S100A7强表达。

[0095] 食管鳞癌组织和正常食管组织中S100A7蛋白的表达量的统计结果见图1中D(正常对照为对照组,食管鳞癌为病例组,-为S100A7无表达,+为S100A7弱表达,++为S100A7中等表达,+++为S100A7强表达)。

[0096] 食管鳞癌组织和正常食管组织的图像见图1中E。

[0097] 结果表明,与正常食管组织相比,食管鳞癌组织中S100A7蛋白的表达量显著增加。这一结果与S100A7 mRNA的表达量检测结果完全一致。

[0098] 四、S100A7是食管鳞癌的独立预后因素

[0099] 1、为了明确S100A7与食管鳞癌患者的预后等临床病理相关性,获取331例食管鳞癌组织的提供者的人口学资料(如性别、年龄或出生日期)、生活饮食习惯(如吸烟、饮酒)、家族史、临床病理信息和随访信息。

[0100] 2、根据331例食管鳞癌组织的S100A7蛋白的表达量,分为S100A7高表达组(ab值为6以上时)和S100A7低表达组(ab值小于6)。将高表达组和低表达组中步骤1获得的信息进行统计学分析。

[0101] 结果表明,S100A7与食管鳞癌的分化程度相关而与年龄、性别、吸烟状态、肿瘤分期等没有显著相关性(表1)。Cox多因素预后分析显示,S100A7蛋白、年龄、淋巴结转移和肿瘤分期是食管鳞癌的独立预后因素(表2)。

[0102] 表1

[0103]

	低表达组 (n=110)	高表达组 (n=221)	p value
<b>年龄</b>			
<60	53 (32.1%)	112 (67.9%)	0.727
≥60	57 (34.3%)	109 (65.7%)	
<b>性别</b>			
男	85 (33.2%)	171 (66.8%)	0.983
女	25 (33.3%)	50 (66.7%)	
<b>吸烟状态</b>			
不吸烟	41 (35%)	76 (65%)	0.627
吸烟	69 (32.2%)	145 (67.8%)	
<b>饮酒状态</b>			
不饮酒	46 (30.7%)	104 (69.3%)	0.414

	饮酒	63 (35%)	117 (65%)	
	<b>家族史</b>			
	没有	88 (32.2%)	185 (67.8%)	0.444
	有	22 (37.9%)	36 (62.1%)	
	<b>部位</b>			
	上段	18 (35.3%)	33 (64.7%)	0.325
	中段	55 (29.9%)	129 (70.1%)	
	下段	37 (33.6%)	59 (61.5%)	
	<b>分化程度</b>			
	高	18 (22.8%)	61 (77.2%)	<b>0.001</b>
	中	57 (31.0%)	127 (69.0%)	
	低	35 (51.5%)	33 (48.5%)	
	<b>T 时期</b>			
	T1	6 (42.9%)	8 (57.1%)	0.224
	T2	11 (23.4%)	36 (76.6%)	
	T3	74 (32.9%)	151 (67.1%)	
	T4	19 (42.2%)	26 (57.8%)	
	<b>淋巴结转移</b>			
	阴性	61 (33.5%)	121 (66.5%)	0.907
	阳性	49 (32.9%)	100 (67.1%)	
	<b>TNM 时期</b>			
	I-II	54 (31.6%)	117 (68.4%)	0.559
	III-IV	55 (34.8%)	103 (65.2%)	

[0105] 表2

	单变量分析	Cox 多因素分析	OR	95% CI for OR	
				Lower	Upper
年龄	0.013	<b>0.045</b>	1.340	1.006	1.784
分化程度	0.002	0.139	1.187	0.946	1.491
淋巴结转移	0.000	<b>0.010</b>	1.673	1.128	2.480
TNM 时期	0.000	<b>0.007</b>	1.720	1.159	2.554
S100A7	0.024	<b>0.026</b>	1.443	1.046	1.990

[0107] 3、以生存时间为横坐标，累计生存率为纵坐标，绘制高表达组和低表达组的生存曲线。

[0108] 生存曲线见图2中A。结果表明，高表达组的预后较差。

[0109] 4、采用Logistic回归分析，结合年龄、分化程度、淋巴结转移、TNM分期及S100A7表达量得到预后评分，采用预后评分对食管鳞癌根治术后患者预后进行分析。

[0110] 结果见图2中B。结果表明，结合S100A7后的预后评分对食管鳞癌术后患者的预后判断更为准确，曲线下面积 (AUC) 为0.725。

[0111] 实施例2、食管鳞癌患者及健康对照人群血清标本中游离S100A7蛋白检测及诊断分析

[0112] 一、病例的选择

[0113] 由2018年5月到2019年6月就诊于中国医学科学院肿瘤医院的234名食管鳞癌患者(依次命名为Tumor\_1—Tumor\_234)组成病例组。2018年5月到2019年6月到中国医学科学院肿瘤医院防癌科进行体检的127名健康人(依次命名为Normal\_1—Normal\_127)组成对照组。要求病例组和对照组的性别年龄应相互匹配,无明显分布差异且均无精神疾病,思维清晰,能理解提问并清楚回答问题,愿意配合。234名食管鳞癌患者均满足病例组的纳入标准和排除标准。127名健康人均满足对照组的纳入标准和排除标准。

[0114] 病例组的纳入标准:(1)样本信息齐全,包括性别、年龄、临床诊断信息等;(2)无其它恶性肿瘤病史,术前亦未进行过放化疗等抗肿瘤治疗;(3)所有患者均内镜活检或者术后病理证实为食管鳞癌。

[0115] 对照组的纳入标准:来自防癌体检人群,体检结果无重大基础疾病,并且无肿瘤征象。

[0116] 排除标准:(1)受检者信息不齐全;(2)样本保存条件和期限不符合要求的样本或发生过反复冻融。

[0117] 二、检测病例组和对照组血清中S100A7蛋白的浓度

[0118] 1、采用CircuLex S100A7/Psoriasis ELISA Kit(MBL公司的产品,Cat#CY-8073)分别检测234名食管鳞癌患者和127名健康人的血清中S100A7蛋白的浓度。血清从进行生化检测后的外周血中获取。

[0119] 病例组和对照组的血清中S100A7蛋白的浓度见图3和表3中第2列。结果表明,与对照组相比,病例组中S100A7蛋白的浓度显著增加( $p < 0.001$ )。

[0120] 表3

[0121]

编号	S100A7	cyfra21-1	SCC	S100A7+SCC	SCC+crf211	S100A7+SCC+CrF211
Tumor_1	1.269347939					
Tumor_2	1.013525587					
Tumor_3	1.696956644	7.25	1.4	0.85126	0.99766	0.99953
Tumor_4	2.523016437					
Tumor_5	1.07181838					
Tumor_6	19.70831424					

[0122]

Tumor_7	3.442945668					
Tumor_8	2.248855039					
Tumor_9	0.86970838	2.73	1.5	0.54527	0.84669	0.80876
Tumor_10	0.722207575					
Tumor_11	0.640284867					
Tumor_12	2.703460519					
Tumor_13	0.741993014	3.33	2.8	0.75281	0.97174	0.92026
Tumor_14	0.96870821					
Tumor_15	0.769680214					
Tumor_16	0.880177808					
Tumor_17	1.692350713		2.6	0.94435		
Tumor_18	0.739975743					
Tumor_19	1.159700936	2.44	0.5	0.46209	0.61552	0.76648
Tumor_20	0.865353888					
Tumor_21	0.975102556	7.53	1.4	0.57469	0.99822	0.99877
Tumor_22	0.834060707					
Tumor_23	0.823257816	2.31	1.6	0.54489	0.80082	0.72273
Tumor_24	2.549376534					
Tumor_25	58.76488317	2.11	12.6	1	0.99999	1
Tumor_26	1.010936146					
Tumor_27	0.826053909					
Tumor_28	2.120321827	6.33	8.3	0.99986	0.99999	0.99997
Tumor_29	0.848257814					
Tumor_30	0.870332069					
Tumor_31	7.220837788					
Tumor_32	1.102131655	3.15	1.7	1	1	0.99991
Tumor_33	0.962325569	0.85	1.2	0.52318	0.39538	0.36917
Tumor_34	1.00816255					
Tumor_35	1.139402434					
Tumor_36	2.00909999	4.58	2.3	0.96049	0.98647	0.9969
Tumor_37	1.041805115	15.45	6.1	0.99123	1	1
Tumor_38	0.83860557		1	0.41646		
Tumor_39	0.855611389					
Tumor_40	1.149874367					
Tumor_41	0.826820721					
Tumor_42	1.112087464					
Tumor_43	0.905873028					
Tumor_44	1.302827332					
Tumor_45	0.834015948					
Tumor_46	0.589892179					
Tumor_47	0.911685783	2.25	1.4	0.54344	0.75801	0.72283
Tumor_48	0.784334884	3.39	0.7	0.32742	0.8313	0.83673
Tumor_49	1.210046518	2.34	0.7	0.53281	0.63713	0.77913
Tumor_50	0.623529655					
Tumor_51	9.692976564	6.17	6.7	1	0.99996	1
Tumor_52	0.935428798					

[0123]

Tumor_53	1.184738198	3.18	7	0.99709	0.99939	0.99305
Tumor_54	1.826921282					
Tumor_55	7.341092596					
Tumor_56	0.515166239					
Tumor_57	1.055320949					
Tumor_58	1.300751364	1.66	1	0.64264	0.54503	0.69642
Tumor_59	1.668375557	1.11	3	0.95886	0.82443	0.85728
Tumor_60	0.492597994	1.17	1.3	0.31969	0.49626	0.27439
Tumor_61	0.428991771					
Tumor_62	1.123927341					
Tumor_63	1.015043326					
Tumor_64	1.153266623					
Tumor_65	0.887889609					
Tumor_66	0.490552479					
Tumor_67	1.033800528					
Tumor_68	0.63656408					
Tumor_69	1.225525902					
Tumor_70	0.3654					
Tumor_71	1.598145998	2.05	0.5	0.67366	0.52181	0.82361
Tumor_72	0.841916008					
Tumor_73	2.633040387	2.19	1.4	0.97382	0.74703	0.98037
Tumor_74	1.197265579	5.46	1.7	0.73484	0.98987	0.99342
Tumor_75	4.367233612	2.06	1.6	0.9993	0.75872	0.99899
Tumor_76	1.890397521					
Tumor_77	3.639680578					
Tumor_78	5.760809483					
Tumor_79	2.426804685	1.53	0.7	0.92854	0.44198	0.92616
Tumor_80	3.219520213	3.35	1	0.98815	0.86313	0.99751
Tumor_81	0.551234335					
Tumor_82	1.384907448	2.3	1.1	0.69982	0.71196	0.84623
Tumor_83	3.841047056	1.96	2.1	0.99873	0.82114	0.99776
Tumor_84	0.808406421					
Tumor_85	2.49464903					
Tumor_86	0.520103109	2.9	0.7	0.223	0.75274	0.65672
Tumor_87	3.975305661	3.98	4.2	0.99986	0.99597	0.99992
Tumor_88	1.104676716					
Tumor_89	1.179985947					
Tumor_90	2.402409194	4.71	0.7	0.92524	0.94746	0.9972
Tumor_91	1.05798276					
Tumor_92	2.092520507					
Tumor_93	1.069135818					
Tumor_94	0.856524175	2.25	0.9	0.40304	0.66041	0.65378
Tumor_95	0.68078253	2.9	0.7	0.28354	0.75274	0.71712
Tumor_96	2.178867393	3.29	0.6	0.8784	0.80238	0.98066
Tumor_97	2.138364945					
Tumor_98	1.202874784	1.95	0.6	0.50643	0.52107	0.68719

[0124]

Tumor_99	0.838512223					
Tumor_100	2.15864527					
Tumor_101	0.936912043		2	0.68411		
Tumor_102	1.345475117	3.58	0.6	0.5771	0.84373	0.94129
Tumor_103	1.042768123	3.78	2	0.72798	0.96148	0.95651
Tumor_104	2.372323579					
Tumor_105	0.266615572		0.7	0.1474		
Tumor_106	1.263441526					
Tumor_107	4.816735727					
Tumor_108	0.668123052					
Tumor_109	1.075129546	2.83	1.1	0.55651	0.80625	0.8491
Tumor_110	0.796161145					
Tumor_111	1.367301785	19.31	2.8	0.91405		1
Tumor_112	7.638162126					
Tumor_113	0.772708492	10.35	2.4	0.69205	0.99996	0.99994
Tumor_114	3.297150833					
Tumor_115	0.7883352					
Tumor_116	0.238029061	1.74	0.5	0.11973	0.44587	0.23636
Tumor_117	6.555787959	3.36	4	1	0.99109	1
Tumor_118	0.803995445					
Tumor_119	2.740913527					
Tumor_120	0.42308759	2.59	0.8	0.20572	0.71176	0.54821
Tumor_121	0.408336188					
Tumor_122	3.416527704					
Tumor_123	3.411932365					
Tumor_124	0.874875393	2.29	3	0.82665	0.9374	0.8403
Tumor_125	0.295369536					
Tumor_126	6.607875218		9.5	1		
Tumor_127	0.245159881					
Tumor_128	0.497428042	2.51	0.6	0.20022	0.65355	0.53692
Tumor_129	0.982414379	3.16	0.9	0.46479	0.82628	0.86134
Tumor_130	1.07918305		1.4	0.6246		
Tumor_131	2.596459801		2.5	0.98952		
Tumor_132	0.702809513					
Tumor_133	1.336254349					
Tumor_134	1.129284					
Tumor_135	1.146553286	3.75	2	0.76708	0.96038	0.96234
Tumor_136	0.873850437	6.32	1.3	0.5018	0.99361	0.99444
Tumor_137	0.063907585	5.86	4.4	0.77193	0.99947	0.9908
Tumor_138	0.642022922					
Tumor_139	1.81220287					
Tumor_140	0.802826434	2.9	1.9	0.60186	0.90527	0.84382
Tumor_141	3.864472675	6.28	1.5	0.99791	0.9945	0.99997
Tumor_142	1.692551891	2.4	0.9	0.78227	0.69265	0.90555
Tumor_143	0.699813838	3.77	2.7	0.71869	0.97966	0.94245
Tumor_144	0.342023494	3.35	1.1	0.22461	0.87401	0.73054

[0125]

Tumor_145	2.730536645					
Tumor_146	2.046124463	1.57	0.8	0.86929	0.4754	0.87544
Tumor_147	0.744838822	3.16	0.4	0.25485	0.74703	0.76566
Tumor_148	1.303465313					
Tumor_149	1.105447332					
Tumor_150	0.18367868					
Tumor_151	0.770597435					
Tumor_152	0.189996081					
Tumor_153	5.27565526					
Tumor_154	7.307380278					
Tumor_155	0.828137858	4.04	1.1	0.43367	0.93182	0.92987
Tumor_156	0.782033462					
Tumor_157	1.538689661					
Tumor_158	0.57530871					
Tumor_159	3.841607765	3.11	19.8	1	1	1
Tumor_160	0.392576858					
Tumor_161	1.526928386					
Tumor_162	0.862755665					
Tumor_163	0.462685783					
Tumor_164	0.625561624	4.11	0.7	0.26166	0.90908	0.89316
Tumor_165	4.011364912	1.84	3.1	0.99964	0.91368	0.9988
Tumor_166	4.284558641					
Tumor_167	0.182082	5.64	2.2	0.36493	0.99471	0.97482
Tumor_168	0.441023683					
Tumor_169	1.118531287					
Tumor_170	0.376114577	1.73	0.9	0.2053	0.53845	0.31854
Tumor_171	0.36530765					
Tumor_172	0.93374852					
Tumor_173	0.257415282					
Tumor_174	1.954621192					
Tumor_175	1.71869232					
Tumor_176	0.61468072	1.78	0.8	0.27532	0.52695	0.41717
Tumor_177	0.876710147					
Tumor_178	1.151627512	5.64	1.3	0.63707	0.98761	0.99295
Tumor_179	0.246643735	2.64	0.4	0.11213	0.63918	0.43945
Tumor_180	2.62505968	2.07	0.8	0.95488	0.59698	0.97062
Tumor_181	0.778232005					
Tumor_182	0.38692472					
Tumor_183	0.756383354	1.87	0.9	0.35593	0.57241	0.51377
Tumor_184	3.928556717	7.66	6.1	0.99997	0.99998	1
Tumor_185	4.98103728	2.26	1.7	0.99981	0.80808	0.99973
Tumor_186	0.778232005					
Tumor_187	3.399981506	4.59	2.3	0.99746	0.98661	0.99973
Tumor_188	0.38692472	3.45	0.7	0.18026	0.83941	0.73139
Tumor_189	13.65435494					
Tumor_190	0.90959409					

[0126]

Tumor_191	1.94335432					
Tumor_192	0.560324445					
Tumor_193	1.082788202					
Tumor_194	2.024141674	1.42	1.2	0.90168	0.5338	0.87352
Tumor_195	0.678518693					
Tumor_196	0.018734635					
Tumor_197	0.73598927	2.74	4.7	0.94465	0.99158	0.93498
Tumor_198	0.256160118					
Tumor_199	2.636824145		5.3	0.99924		
Tumor_200	0.210808282					
Tumor_201	1.001565545	2	0.8	0.45162	0.58033	0.64062
Tumor_202	0.460988418	2.62	1.5	0.34622	0.83212	0.6476
Tumor_203	0.728457928					
Tumor_204	0.409345328	1.51	0.4	0.14883	0.36848	0.23812
Tumor_205	0.643673834					
Tumor_206	1.546633757		1.1	0.76312		
Tumor_207	0.701882281					
Tumor_208	1.062571762					
Tumor_209	0.797450248	4.49	1	0.39661	0.95082	0.95099
Tumor_210	0.791333431	7.44	0.6	0.31062	0.99585	0.99732
Tumor_211	1.33343072	3.04	1.4	0.7345	0.87193	0.92688
Tumor_212	0.829070746		0.6	0.327		
Tumor_213	1.801234375	3.22	7.8	0.99959	0.99972	0.99842
Tumor_214	0.871422098	2.29	0.8	0.38832	0.64774	0.65908
Tumor_215	0.901331725		1.2	0.4927		
Tumor_216	0.888486724		0.8	0.39645		
Tumor_217	1.094307347	2.47	2.1	0.76473	0.88343	0.86173
Tumor_218	0.888486724					
Tumor_219	1.314611181					
Tumor_220	1.71964562	1.69	3.3	0.9714	0.91703	0.93319
Tumor_221	0.879945548					
Tumor_222	4.12709277	1.48	1.1	0.99822	0.52474	0.99645
Tumor_223	1.404635495					
Tumor_224	1.162055474	4.55	1.5	0.6827	0.97062	0.98005
Tumor_225	1.496259617					
Tumor_226	0.983609602	1.99	2.5	0.78965	0.87379	0.78667
Tumor_227	1.263223055		0.9	0.60359		
Tumor_228	1.089826258					
Tumor_229	0.791333431	2.28	0.6	0.31062	0.60076	0.60294
Tumor_230	1.428592		1.5	0.7857		
Tumor_231	2.679518855		1.3	0.97386		
Tumor_232	0.905622255	2.53	0.9	0.42687	0.71916	0.73502
Tumor_233	1.589483546		19	1		
Tumor_234	2.815098551	1.76	2.5	0.99321	0.84668	0.9862
Normal_1	0.748388795		0.8	0.33172		
Normal_2	0.825369054		1.3	0.47758		

[0127]

Normal_3	1.018230672		1.1	0.52827		
Normal_4	0.952149388		1	0.47246		
Normal_5	0.975008778		1.4	0.57464		
Normal_6	0.911685783		1.2	0.49788		
Normal_7	0.536282987		0.6	0.21295		
Normal_8	1.512970689		1.3	0.78334		
Normal_9	0.567378697		0.5	0.2081		
Normal_10	0.761553914		0.5	0.27926		
Normal_11	0.66945348		0.6	0.26097		
Normal_12	0.601043576		0.6	0.23546		
Normal_13	0.858701762		1	0.42626		
Normal_14	0.852523942		1.1	0.44568		
Normal_15	0.819520487		1.2	0.45195		
Normal_16	0.770697324		0.7	0.32144		
Normal_17	0.681986297		0.6	0.26583		
Normal_18	0.830993742		1.1	0.43507		
Normal_19	0.657623785	2.06	0.8	0.29278	0.59462	0.50984
Normal_20	0.843463542	1.12	0.8	0.37512	0.36802	0.34589
Normal_21	0.640794135	1.95	0.6	0.25007	0.52107	0.45069
Normal_22	0.803522731	2.07	1.5	0.51231	0.74273	0.65075
Normal_23	0.661013475	2.14	0.9	0.3135	0.63577	0.54384
Normal_24	0.794418396	2.2	1	0.39516	0.67069	0.62687
Normal_25	0.827929459		1.6	0.54721		
Normal_26	0.824754542	3.34	1.2	0.45454	0.88312	0.86736
Normal_27	0.834696121	2.62	1.4	0.50506	0.81838	0.77173
Normal_28	0.8232166		1.7	0.56742		
Normal_29	0.873011633		1.4	0.5242		
Normal_30	0.985705695		1.2	0.53482		
Normal_31	0.496009461		1.4	0.34141		
Normal_32	0.3654		1.1	0.23286		
Normal_33	0.742602461		1.1	0.39223		
Normal_34	0.799670064		0.8	0.35483		
Normal_35	0.52306004		0.9	0.25737		
Normal_36	0.457625399		0.9	0.23317		
Normal_37	0.3654	2.42	0.9	0.20182	0.69682	0.48909
Normal_38	0.889007292		0.9	0.41876		
Normal_39	0.892432483		0.8	0.39834		
Normal_40	0.388137293		0.8	0.19454		
Normal_41	0.981532397		1	0.48712		
Normal_42	0.476333058		0.7	0.2082		
Normal_43	1.040403452		0.7	0.44823		
Normal_44	1.507554904		1.2	0.7655		
Normal_45	0.850524479		0.9	0.40015		
Normal_46	0.557447306		0.9	0.27074		
Normal_47	0.582255035		0.7	0.24527		
Normal_48	0.582255035		1	0.29944		

[0128]

Normal_49	0.170818899		0.6	0.11526		
Normal_50	0.489950738	1.84	1.7	0.40249	0.73591	0.47955
Normal_51	0.922493087	1.96	0.9	0.43514	0.59391	0.60876
Normal_52	0.864891286	1.4	0.9	0.40707	0.45755	0.43638
Normal_53	0.610711163	2.37	0.7	0.25596	0.64392	0.56031
Normal_54	1.030663344	1.47	1.22	0.56161	0.55073	0.56316
Normal_55	1.329794043	2.43	1	0.65586	0.71857	0.84581
Normal_56	0.36066794	1.41	1.1	0.23117	0.50756	0.26149
Normal_57	0.572718787	1.35	1	0.29546	0.46903	0.31521
Normal_58	0.18136639	1.1	0.6	0.11743	0.3206	0.12908
Normal_59	1.415087363		1.4	0.7651		
Normal_60	0.131587435	3.39	1.2	0.17244	0.8881	0.67184
Normal_61	0.932092875					
Normal_62	0.609964665		0.7	0.25568		
Normal_63	0.240584465					
Normal_64	0.347044406		1.3	0.25994		
Normal_65	1.113962311		0.7	0.48482		
Normal_66	0.632609961		0.6	0.24701		
Normal_67	0.62278387					
Normal_68	1.061887781					
Normal_69	0.472403515		1.1	0.27324		
Normal_70	0.108986773		1.1	0.15381		
Normal_71	1.428245322					
Normal_72	0					
Normal_73	0.189996081					
Normal_74	0.654855786					
Normal_75	0.764155733					
Normal_76	0.431069493					
Normal_77	0.171047975					
Normal_78	0.71267129					
Normal_79	0.165517		0.7	0.12376		
Normal_80	0.680014391		0.6	0.26506		
Normal_81	0.592928561					
Normal_82	0.920561837					
Normal_83	0.376114577		0.7	0.17709		
Normal_84	0.678518693		1	0.34131		
Normal_85	0.39773808					
Normal_86	0					
Normal_87	0.462685783					
Normal_88	0.075114		1	0.13423		
Normal_89	0.6440815		1.2	0.36735		
Normal_90	0.441023683					
Normal_91	0.701818013					
Normal_92	0.90959409					
Normal_93	0.997426125		2.2	0.74581		
Normal_94	0.451853125					

Normal_95	0.39773808		0.8	0.19756		
Normal_96	0.354503939					
Normal_97	0.690914594					
Normal_98	0.408554656		1	0.23196		
Normal_99	0.658223635					
Normal_100	0.149844554					
Normal_101	0.36530765		0.6	0.16122		
Normal_102	0.182082	1.77	0.5	0.10843	0.45316	0.22465
Normal_103	0.800093522	2.28	0.9	0.37621	0.66699	0.63848
Normal_104	0.506671382	0.992	0.9	0.25116	0.36096	0.21107
Normal_105	0.582057306	3.01	0.5	0.21298	0.73706	0.68655
Normal_106	0.235875405	1.75	0.9	0.16329	0.54333	0.27192
Normal_107	0.887668245	2.3	0.7	0.37443	0.628	0.65771
Normal_108	0.39773808	1.87	1	0.22813	0.59556	0.37096
Normal_109	0.462685783	0.965	0.5	0.1757	0.27308	0.16724
Normal_110	0.83290992		1.1	0.43601		
[0129] Normal_111	0.778232005		1	0.38745		
Normal_112	0.83290992		1.2	0.45859		
Normal_113	0.52953544		1.4	0.35664		
Normal_114	0.647333082		1.4	0.41231		
Normal_115	0.278968024		1	0.18902		
Normal_116	0.426765705		0.7	0.19234		
Normal_117	0.745463853		1.3	0.43794		
Normal_118	0.403969377		1	0.23033		
Normal_119	1.769189837	2.47	1.3	0.85786	0.77948	0.93404
Normal_120	0.438169514		0.9	0.22628		
Normal_121	0.770516769		0.7	0.32136		
Normal_122	0.460988418		0.7	0.20319		
Normal_123	0.598217922		1	0.30618		
Normal_124	0.981508606					
Normal_125	0.609678173		0.7	0.25557		
Normal_126	0		0.9	0.10855		
Normal_127	0.755270583		0.4	0.25884		

[0130] 2、根据血清中S100A7蛋白的表达情况绘制ROC曲线,分析诊断效率。

[0131] ROC曲线见图4中A。结果表明,ROC曲线下面积可达到0.771(0.723-0.818,  $p < 0.001$ );当阈值设定为0.94ng/mL时,敏感度为59.1%,特异度为89.3%。

[0132] 3、采用Logistics回归分析,结合血清中S100A7蛋白表达水平与临床现有肿瘤标志物SCC和Crfra211表达情况(中国医学科学院肿瘤医院检验科检测,通过查阅病例获得,Crfra211见表3中第3列,SCC见表3中第4列),绘制ROC曲线。结果见图4中B和表3中第5-7列。结果表明,S100A7、SCC和Crfra211结合可以显著提高对食管鳞癌的诊断效率,ROC曲线下面积为0.872(0.805-0.938,  $p < 0.001$ ),特异度为89.3%时,敏感度可达70.5%。

[0133] 上述结果表明,血清中S100A7蛋白的浓度与食管鳞癌与否密切相关,即血清中S100A7蛋白的浓度可以辅助诊断食管鳞癌。

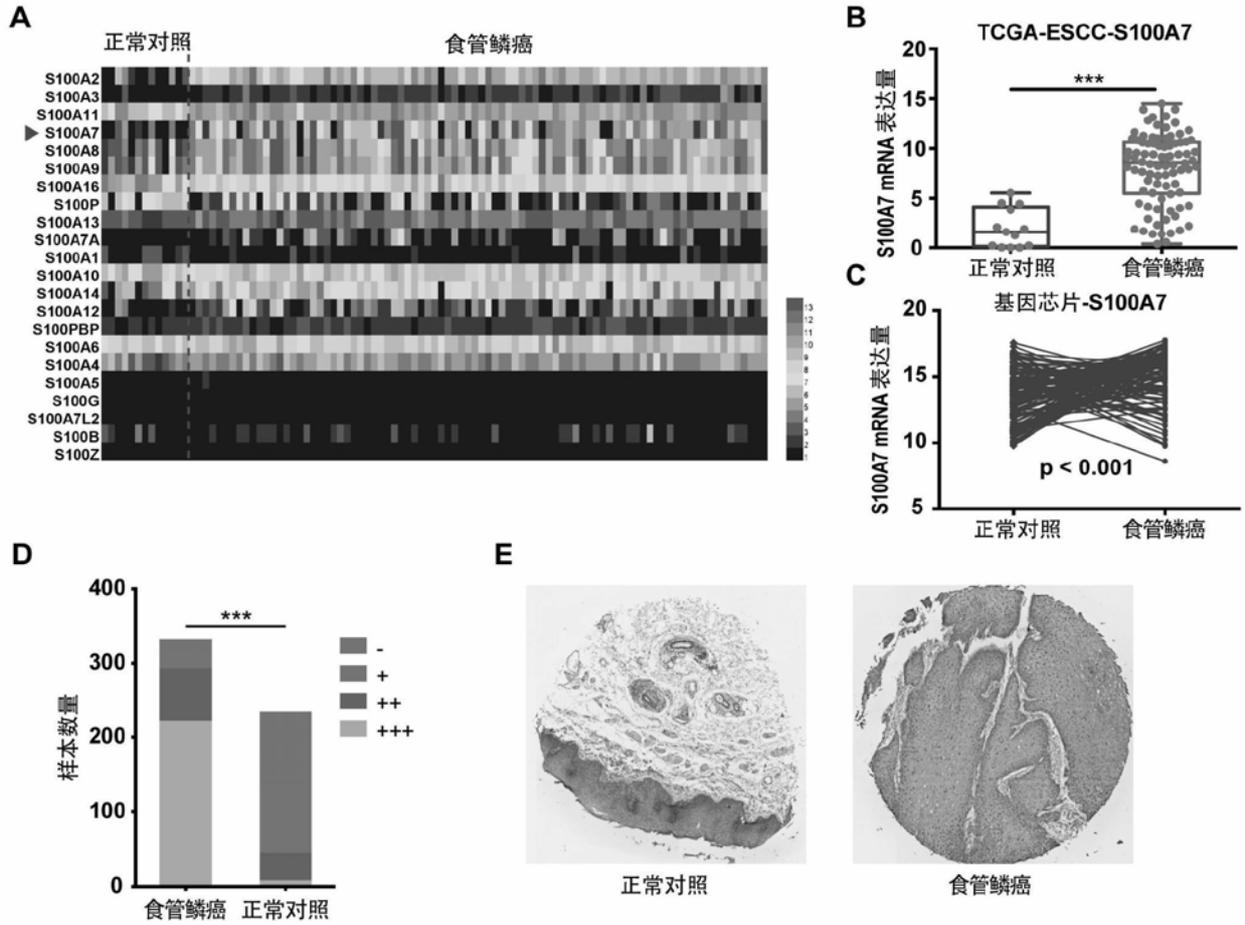


图1

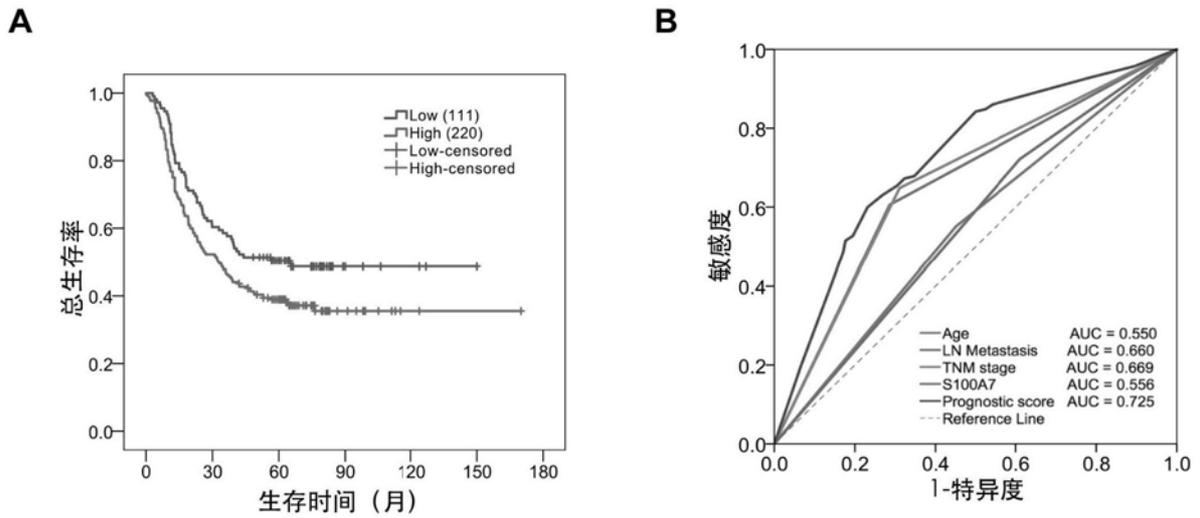


图2

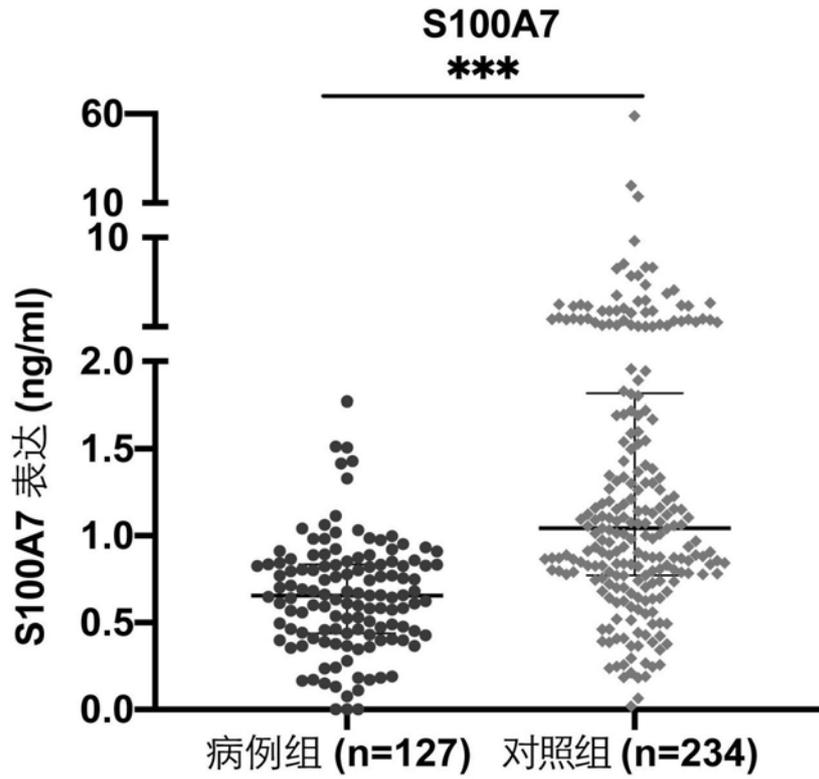


图3

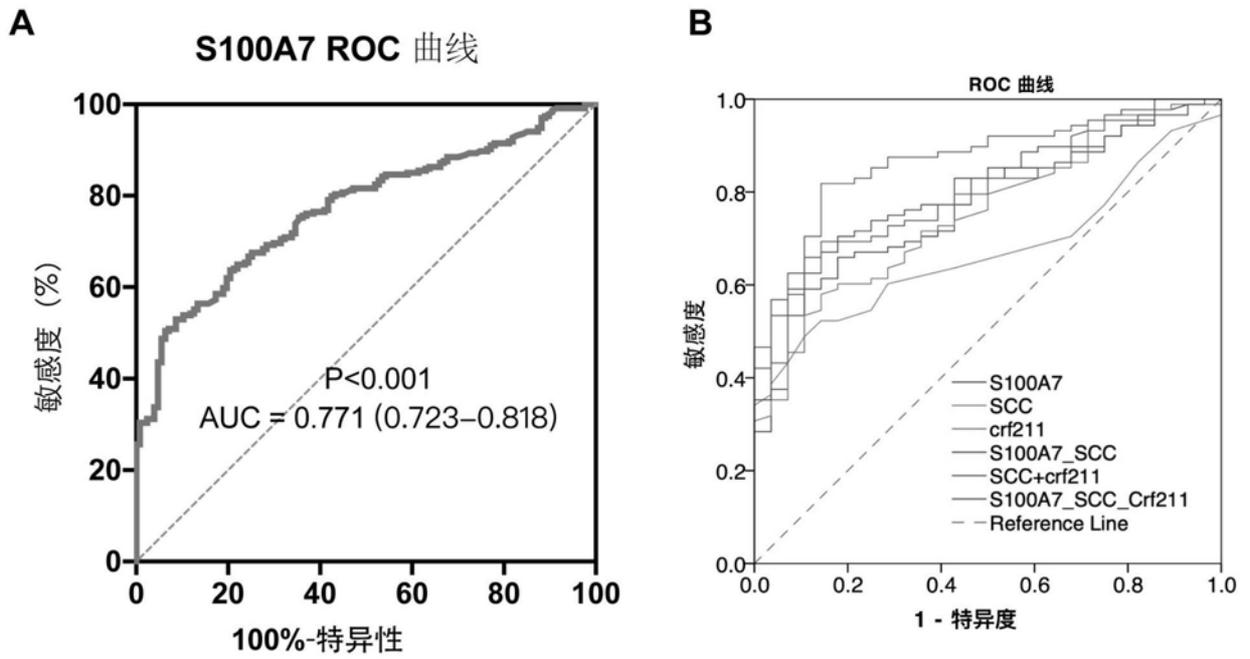


图4