

# 结直肠癌P27表达与Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6的关系及意义

顾国利, 杜长征, 薛卫成, 顾晋, 赵军

顾国利, 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100142

杜长征, 顾晋, 赵军, 北京大学肿瘤医院结直肠外科 北京市 100142

薛卫成, 北京大学肿瘤医院病理科 北京市 100142

顾国利, 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事遗传性结直肠肿瘤的临床和基础研究。

**作者贡献分布:** 顾国利与赵军对此文所作贡献均等; 此课题由顾国利与赵军共同设计; 试验过程由赵军, 杜长征及顾国利完成; 试验结果判定由薛卫成与杜长征完成; 数据统计分析由顾国利与杜长征完成; 本论文写作由顾国利, 赵军及顾晋完成; 顾晋参与论文审阅。

**通讯作者:** 赵军, 博士, 副主任医师. 100142, 北京市海淀区阜成路52号, 北京大学肿瘤医院结直肠外科. hero1822@163.com  
电话: 010-88196085

收稿日期: 2012-06-23 修回日期: 2012-07-27

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-18

## P27 expression in colorectal cancer: Significance and correlation with expression of Ki-67, P170, MLH1, MSH2, and MSH6

Guo-Li Gu, Chang-Zheng Du, Wei-Cheng Xue, Jin Gu, Jun Zhao

Guo-Li Gu, Department of General Surgery, the Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Chang-Zheng Du, Jin Gu, Jun Zhao, Department of Colorectal Surgery, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China

Wei-Cheng Xue, Department of Pathology, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China

Correspondence to: Jun Zhao, Associate Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China. hero1822@163.com

Received: 2012-06-23 Revised: 2012-07-27

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between P27 expression and tumor invasion, metastasis, multidrug resistance and prognosis of colorectal cancer (CRC), and to explore the possible mechanisms involved.

**METHODS:** Two hundred and sixty-three sporadic CRC patients who underwent surgery in the Department of Colorectal Surgery, Beijing Cancer Hospital from March 2008 to March 2012 were in-

cluded in this study. All patients were diagnosed by histological examination and did not undergo chemoradiotherapy before surgery. Immunohistochemistry was used to detect P27, Ki-67, P170, MLH1, MSH2 and MSH6 protein expression in samples from these patients. The association between expression and clinical data was analysed retrospectively.

**RESULTS:** The positive rates of P27, Ki-67, P170, MLH1, MSH2 and MSH6 expression in CRC were 71.1%, 81.4%, 82.5%, 86.7%, 87.8% and 71.1%, respectively. Deficient expression of P27 was closely associated with tumour size, location, differentiation, invasion depth, vascular invasion and lymph node metastasis, but had no association with patients' gender, age, or tumor macroscopic morphology. P27 expression was negatively correlated with Ki-67 and P170 expression ( $r = -0.315, -0.163, P = 0.00, 0.01$ ), but positively with MLH1, MSH2 and MSH6 expression ( $r = 0.129, 0.136, 0.159, P = 0.03, 0.03, 0.01$ ).

**CONCLUSION:** P27 expression is closely associated with the development, invasion and metastasis of CRC. P27 protein expression can be regarded as an important parameter for evaluation of colorectal cancer progression and for selection of chemotherapy drugs and prevention of multidrug resistance.

**Key Words:** Colorectal cancer; P27; Ki-67; Multidrug resistance; Mismatch repair protein; Histopathology; Immunohistochemistry; Prognosis

Gu GL, Du CZ, Xue WC, Gu J, Zhao J. P27 expression in colorectal cancer: Significance and correlation with expression of Ki-67, P170, MLH1, MSH2, and MSH6. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(23): 2157-2161

## 摘要

**目的:** 探讨P27表达与结直肠癌侵袭转移、多药耐药及预后的关系, 并初步分析其机制。

**方法:** 随机选取北京大学肿瘤医院结直肠外科2008-03/2012-03收治的散发性结直肠癌患

## ■背景资料

疾病治疗的突破有赖于人们对其生物学行为机制的认识和掌握。结直肠癌是我国最常见的消化系统恶性肿瘤之一。目前, 临床治疗结直肠癌采用手术、化疗等综合措施, 但其病死率仍居我国所有恶性肿瘤的前列。因此, 对结直肠癌的生物学行为及其机制进行深入的研究具有迫切的现实意义。

## ■同行评议者

杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院

## ■创新盘点

结直肠癌组织P27、Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6表达及其关系的报道鲜见。本研究发现随着结直肠癌肿瘤的进展, P27蛋白表达的缺失率也明显增加, 其表达与Ki-67和P170呈明显的负相关。与MLH1、MSH2、MSH6表达呈明显的正相关。因此, P27可以作为临床评估结直肠癌侵袭转移能力、指导化疗和判定预后的一个客观参考指标。

者263例, 所有病例均经组织学证实, 全部肿瘤病例术前均未行放化疗。应用免疫组织化学SP法检测大肠癌组织中P27、Ki-67、P170、MLH1、MSH2和MSH6的表达; 并结合其临床病理特征进行回顾性分析。

**结果:** P27、Ki-67、P170、MLH1、MSH2和MSH6在结直肠癌组织中的阳性表达率依次为71.1%、81.4%、82.5%、86.7%、87.8%和71.1%。P27蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤的大体形态无关; 而其表达缺失与肿瘤的大小、部位、分化类型、侵袭深度、脉管癌栓和淋巴结转移密切相关。P27表达与Ki-67( $r = -0.315, P = 0.00$ )、P170( $r = -0.163, P = 0.01$ )呈明显的负相关。而P27与MLH1( $r = 0.129, P = 0.03$ )、MSH2( $r = 0.136, P = 0.03$ )、MSH6( $r = 0.159, P = 0.01$ )的表达均呈明显的正相关。

**结论:** P27蛋白与结直肠癌发生发展、侵袭转移密切相关, 其状态与结直肠癌MSI状态密切相关。P27蛋白的检测可以作为一个反映结直肠癌疾病进展的重要指标, 并对临床化疗用药和预防多药耐药具有一定的指导意义。

**关键词:** 结直肠肿瘤; P27; 核增殖抗原; 多药耐药; 错配修复蛋白; 免疫组织化学; 预后

顾国利, 杜长征, 薛卫成, 顾晋, 赵军. 结直肠癌P27表达与Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6的关系及意义. 世界华人消化杂志 2012; 20(23): 2157-2161

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2157.asp>

## 0 引言

结直肠癌已成为我国最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 且发病率呈逐年上升的趋势<sup>[1,2]</sup>。目前, 临床治疗结直肠癌采用手术、化疗等综合措施, 但其病死率仍居我国所有恶性肿瘤的前列。肿瘤对化疗药物的多药耐药是导致结直肠癌预后不佳的一个重要原因<sup>[3]</sup>。因此, 对结直肠癌的生物学行为及其机制进行深入的研究具有迫切的现实意义。研究显示<sup>[4-6]</sup>: 抑癌基因p27及其蛋白产物与肿瘤的发生发展关系密切, P27蛋白的表达与恶性肿瘤的侵袭转移密切相关。本研究采用免疫组织化学法研究结直肠癌组织P27蛋白表达与临床病理特征之间的关系, 以及P27表达与错配修复蛋白、核增殖抗原、多药耐药蛋白的相关性, 旨在探讨P27表达与结直肠癌侵袭转移、多药耐药及预后的关系, 并初步分析其机制。这有助于为临床评估结直肠癌侵袭转移能力、指导化疗和判定预后提供一个客观的参考

指标。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机选取北京大学肿瘤医院结直肠外科2008-03/2012-03收治的散发性结直肠癌患者263例, 所有病例均经组织学证实, 全部肿瘤病例术前均未行放化疗。取其手术切除的、经甲醛液固定和石蜡包埋的结直肠癌标本进行实验, 即用型P27鼠抗人mAb(ZM-0340)、即用型Ki-67鼠抗人mAb(ZM-0165)、即用型P170鼠抗人mAb(ZM-0179)、即用型MLH1鼠抗人mAb(ZM-0154)、即用型MSH2鼠抗人mAb(ZM-0156)、即用型MSH6鼠抗人mAb(ZM-0387)均购自北京中杉金桥生物公司。试验由LAB vision Autostainer 360自动染色仪系统(福建迈新公司)程控完成、镜下图像以Olympus Dp70图像采集分析仪进行采集、分析。

**1.2 方法** 实验按产品说明书操作。切片常规脱蜡至水, P27、Ki-67、P170采用高压热修复, MLH1、MSH2、MSH6经1 mmol/L pH 8.0的EDTA抗原修复液高压热修复。30 mL/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>孵育10 min, 蒸馏水冲洗, PBS浸泡5 min, 滴加正常兔血清工作液, 孵育10 min后倾去, 不洗; 滴加一抗37℃孵育2 h, PBS冲洗3 min×3次。滴加二抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min×3次。滴加三抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min×3次, DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。PBS代替一抗作阴性对照, 正常大肠黏膜上皮表达情况作阳性对照。在200倍的视野下随机选取10个视野, 记数每个视野中正常黏膜或肿瘤细胞的染色情况, 取平均值。P170定位于细胞膜, P27、Ki-67、MLH1、MSH2、MSH6均定位于细胞核。依据染色强度和阳性细胞率来计算评分<sup>[6-8]</sup>。染色强度: 0为无染色, 1为染色弱, 2为中等染色强度, 3为染色强。阳性细胞率: 0为<1%, 1为<25%, 2为<50%, 3为<75%, 4为≥75%。以染色强度与阳性细胞率之和计算评分, 0-2分为阴性(-), 3-5分为阳性(+), 6-7分为强阳性(++). 评分过程由两名高年资病理科医生双盲法独立完成。

**统计学处理** 应用SPSS19.0统计软件包进行统计分析。计数资料采用2个(或多个)样本率比较的 $\chi^2$ 检验; 积分相关性采用Spearman等级相关分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床资料及P27、Ki-67、P170、MLH1、**

表 1 病例临床资料和P27、Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6的表达

项目	n	年龄(mean, 岁)	性别		组织部位		P27		Ki-67		P170		MLH1		MSH2		MSH6	
			男	女	结肠	直肠	-	++	-	++	-	++	-	++	-	++	-	++
结直肠癌病例	263	35-86(62.7)	143	120	165	98	76	187	49	214	46	217	35	228	32	231	76	187
表达阳性率							71.1%		81.4%		82.5%		86.7%		87.8%		71.1%	

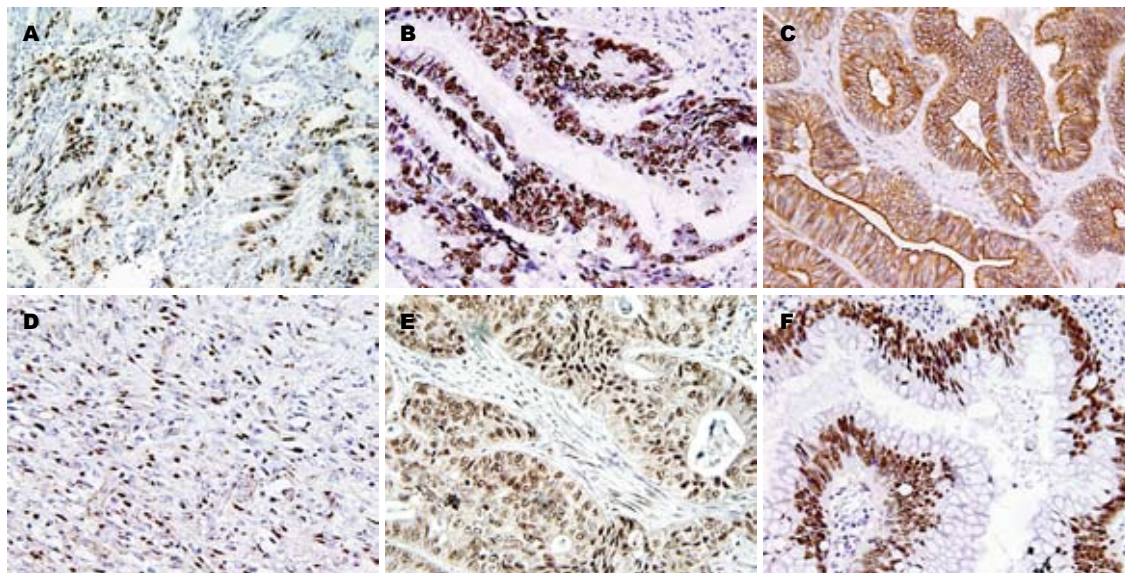


图 1 结直肠癌组织P27、Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6的表达(SP×200)。A: P27核表达; B: Ki-67核表达; C: P170膜表达; D: MLH1核表达; E: MSH2核表达; F: MSH6核表达。

MSH2、MSH6表达 入组病例的临床资料见表1。免疫组织化学染色显示: P170定位于细胞膜, 镜下可见肿瘤细胞膜呈棕黄色颗粒染色, 胞质轻染, 胞核和肿瘤间质不染色。P27、Ki-67、MLH1、MSH2、MSH6均定位于肿瘤细胞核, 镜下可见胞核呈棕褐色或棕黄色颗粒, 胞质可轻染, 胞膜和肿瘤间质不染色(图1)。

2.2 结直肠癌P27表达缺失与临床病理特征之间的关系 散发性结直肠癌中P27蛋白的表达见表2。P27蛋白表达与患者性别、年龄、肿瘤的大体形态无关; 而其表达缺失与肿瘤的大小、部位、分化类型、侵袭深度、脉管癌栓和淋巴结转移密切相关。高分化腺癌、右半结肠癌的P27蛋白表达缺失率较高; 而随着肿瘤增大、侵袭加深、发生脉管癌栓和淋巴结转移时, P27蛋白表达的缺失率也明显增加。

2.3 结直肠癌P27与Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6表达的相关性 结直肠癌组织P27与Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6的共同表达见表3。按照配对资料四格表计算可知: P27与Ki-67、P170、MLH1、MSH2的表达呈现明显相关。而将P27、Ki-67、P170、MLH1、

MSH2、MSH6的表达积分资料按照Spearman等级相关分析计算可知: 结直肠癌组织中P27与Ki-67、P170呈明显的负相关( $r = -0.315, -0.163, P = 0.00, 0.01$ )。而P27与MLH1、MSH2、MSH6的表达均呈明显的正相关( $r = 0.129, 0.136, 0.159, P = 0.03, 0.03, 0.01$ )。

### 3 讨论

疾病治疗的突破有赖于人们对其生物学行为机制的认识和掌握。我们目前尚未彻底认识和掌握结直肠癌侵袭转移、多药耐药等生物学行为的具体机制。研究发现<sup>[9-11]</sup>: 抑癌基因p27的蛋白产物与结直肠癌的发生发展、侵袭转移关系密切。非特异细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制物P27(又称KIP1), 属于细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制剂CIP/KIP蛋白家族成员之一, 他可阻止细胞由G<sub>1</sub>期进入S期, 从而抑制细胞增殖。本研究发现: 随着结直肠癌肿瘤的增大、侵袭加深、发生脉管癌栓和淋巴结转移, P27蛋白表达的缺失率也明显增加, 且其表达与代表肿瘤增殖能力的Ki-67呈明显的负相关。这说明P27蛋白具有抑制结直肠癌发生发展、侵袭转移的作用,

### ■应用要点

本研究通过研究结直肠癌组织P27蛋白表达与临床病理特征之间的关系, 以及P27表达与错配修复蛋白、核增殖抗原、多药耐药蛋白的相关性, 旨在探讨P27表达与结直肠癌侵袭转移、多药耐药及预后的关系, 并初步分析其机制。这有助于为临床评估结直肠癌侵袭转移能力、指导化疗和判定预后提供一个客观的参考指标。



### ■名词解释

肿瘤的多药耐药性(MDR): 指肿瘤细胞被一种药物诱导耐药后, 同时对其他多种结构和作用机制完全不同的药物产生交叉耐药的一种现象; 这是导致大肠癌化疗失败的主要原因之一。MDR是一个多基因参与、涉及多种基因产物的复杂过程。目前已明确机制的MDR有4种: 典型MDR(由MDR1及其产物P170介导); 非典型MDR(由Topo-II介导); GST- $\pi$ 表达; TS表达。

表 2 结直肠癌P27表达缺失与临床病理特征的关系

项目	n	P27表达		$\chi^2$ 值	P值
		-	++		
性别				2.98	>0.05
男	143	35	108		
女	120	41	79		
年龄(岁)				8.40	>0.05
≤40	14	0	14		
41-50	22	9	13		
51-60	72	19	53		
61-70	93	25	68		
>70	62	13	49		
形态				1.13	>0.05
溃疡型	205	56	149		
隆起型	58	20	38		
肿瘤大小(cm)				12.76	<0.01
<3	43	11	32		
3-5	134	28	106		
>5	86	37	49		
部位				14.66	<0.01
右半结肠	75	34	41		
左半结肠	90	23	67		
直肠	98	19	79		
分化				13.01	<0.01
高分化	20	12	8		
中分化	165	49	116		
低分化、黏液	78	15	63		
侵袭深度				6.32	<0.05
肌层内	48	11	37		
浆膜	184	61	123		
浆膜外	31	4	27		
脉管癌栓				7.31	<0.01
无	205	51	154		
有	58	25	33		
淋巴结转移				9.03	<0.05
无	114	22	92		
1-3	85	31	54		
≥4	64	23	41		

结直肠癌肿瘤组织P27蛋白的检测可以作为一个反映疾病进展的重要指标。

P170是多药耐药基因MDR1的蛋白产物, 参与介导肿瘤的典型多药耐药<sup>[3]</sup>。P170属于ABC(ATP binding cassette)跨膜转运蛋白超家族成员; 对疏水性抗癌药(如: 蒽环类、长春碱类、表鬼臼毒素类、放线菌素D、米托蒽醌、紫杉碱等)起作用, 通过与细胞内化疗药物结合、借助ATP供能将药物“泵”出细胞外, 使细胞内化疗药物浓度下降、毒性减低或消失, 从而达到耐药作用<sup>[12-14]</sup>。本研究发现: 结直肠癌中P170的阳性表达率高达82.5%, 且其表达与P27呈明显

表 3 结直肠癌P27与Ki-67、P170、MLH1、MSH2、MSH6共同表达

结直肠癌	n	Ki-67		P170		MLH1		MSH2		MSH6	
		(-)	(++)	(-)	(++)	(-)	(++)	(-)	(++)	(-)	(++)
P27											
(-)	76	10	66	4	72	19	57	15	61	22	54
(++)	187	39	148	42	145	16	171	17	170	54	133
$\chi^2$ 值		6.94		7.89		23.03		24.82		0.00	
P值		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		>0.05	

的负相关; 而P27的表达与结直肠癌的病程(大小、侵袭、转移)呈负相关。这提示我们: 疏水性抗癌药可能应尽量避免应用于那些P27低表达、P170高表达的结直肠癌患者。因此, P27和P170的联合检测对于结直肠癌的临床化疗用药和预防多药耐药具有一定的指导意义。

错配修复基因(mismatch repair genes, MMR)的突变在散发性结直肠癌的发生中也扮演着重要角色<sup>[15]</sup>。MMR突变所导致微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)可引起众多下游基因的突变失活。转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF $\beta$ )的II型受体(TGF $\beta$ RII)就是MMR的一个下游基因<sup>[16,17]</sup>。而TGF $\beta$ RII和TGF $\beta$ 的结合是TGF $\beta$ /Smad信号通路的启动环节<sup>[18]</sup>。因此, MMR的突变失活将使TGF $\beta$ 无法启动肿瘤细胞中的TGF $\beta$ /Smad下游通路。研究发现<sup>[19-22]</sup>: TGF $\beta$ 通过抑制CDK4的合成而减少G<sub>1</sub>中期细胞内形成的Cyclin D1-CDK4-P27三元复合物, 从而使细胞内可利用的、游离的P27相对增加。因此, MMR基因突变、MMR蛋白失活可以间接地影响P27的表达。这可能就是本研究发现MLH1、MSH2、MSH6这3种错配修复蛋白的表达均与P27呈明显正相关的原因之一。由于MLH1、MSH2、MSH6表达的减少预示着肿瘤细胞处于微卫星不稳定状态<sup>[23]</sup>。因此, 本研究进一步印证了P27表达状态与结直肠癌MSI状态密切相关的科学结论<sup>[24-26]</sup>。

### 4 参考文献

- 顾晋. 浅析我国结直肠癌领域存在的问题. 中国医学前沿杂志(电子版) 2011; 3: 1-4
- 项芳芳, 毛高平. 大肠癌与抑癌基因相关性的研究现状. 世界华人消化杂志 2012; 20: 394-398
- 魏学明, 顾国利, 任力, 李德昌, 王石林, 宁守斌, 熊梅. 多药耐药基因产物在大肠癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2463-2468
- Luo J, Chen YJ, Wang WY, Zou SQ. Effect of mutant p27(kip1) gene on human cholangiocarcinoma cell line, QBC(939). World J Gastroenterol 2008; 14: 5344-5348

- 5 Al-Maghrabi J, Al-Ahwal M, Buhmeida A, Syrjänen K, Sibyani A, Emam E, Ghanim A, Al-Qahtani M. Expression of cell cycle regulators p21 and p27 as predictors of disease outcome in colorectal carcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 279-287
- 6 李铸, 周宁新, 张德林, 吕雅莉. P27蛋白和PCNA在肝门部胆管癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 2478-2482
- 7 顾国利, 王石林, 魏学明, 任力, 熊梅, 胡益云, 李德昌, 邹福先, 成健. COX-2、 $\beta$ -cat、MMP-7表达与遗传性非息肉病性大肠癌特殊侵袭转移行为的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 151-157
- 8 Ohrling K, Edler D, Hallström M, Ragnhammar P. Mismatch repair protein expression is an independent prognostic factor in sporadic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2010; 49: 797-804
- 9 Ye JM, Deng T, Zhang JB. Influence of paeonol on expression of COX-2 and p27 in HT-29 cells. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4410-4414
- 10 张沛怡, 苏连明, 杜明, 胡立华, 李庆华. 结直肠癌PTEN基因表达及与ERK2、p27kip1的相关性. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 156-162
- 11 Gao FH, Hu XH, Li W, Liu H, Zhang YJ, Guo ZY, Xu MH, Wang ST, Jiang B, Liu F, Zhao YZ, Fang Y, Chen FY, Wu YL. Oridonin induces apoptosis and senescence in colorectal cancer cells by increasing histone hyperacetylation and regulation of p16, p21, p27 and c-myc. *BMC Cancer* 2010; 10: 610
- 12 隋华, 周利红, 殷佩浩, 王炎, 范忠泽, 周树峰, 李琦. JNK信号通路介导MDR1/P-gp调控人结肠癌多药耐药. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 892-898
- 13 张利, 于红刚, 于皆平, 罗和生. PI3K/Akt/p27kip1通道介导胃癌细胞对阿霉素、足叶乙甙化疗的耐药性及其机制. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 575-581
- 14 Takakura Y, Hinoi T, Oue N, Sasada T, Kawaguchi Y, Okajima M, Akyol A, Fearon ER, Yasui W, Ohdan H. CDX2 regulates multidrug resistance 1 gene expression in malignant intestinal epithelium. *Cancer Res* 2010; 70: 6767-6778
- 15 Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Jang SJ, Cho DH, Roh SA, Kim JC. Mismatch repair status in sporadic colorectal cancer: immunohistochemistry and microsatellite instability analyses. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1733-1739
- 16 顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 胡益云, 李德昌. 遗传性非息肉病性大肠癌中hMSH2, hMLH1, T $\beta$ R II, MMP-7及TIMP-2的表达和其特殊生物学行为间的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1738-1744
- 17 Zhao DB, Chandler I, Chen ZM, Pan HC, Popat S, Shao YF, Houlston RS. Mismatch repair, minichromosome maintenance complex component 2, cyclin A, and transforming growth factor  $\beta$  receptor type II as prognostic factors for colorectal cancer: results of a 10-year prospective study using tissue microarray analysis. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 483-490
- 18 Buschke S, Stark HJ, Cerezo A, Prätzel-Wunder S, Boehnke K, Kollar J, Langbein L, Heldin CH, Boukamp P. A decisive function of transforming growth factor- $\beta$ /Smad signaling in tissue morphogenesis and differentiation of human HaCaT keratinocytes. *Mol Biol Cell* 2011; 22: 782-794
- 19 Lecanda J, Ganapathy V, D'Aquino-Ardalan C, Evans B, Cadacio C, Ayala A, Gold LI. TGF $\beta$  prevents proteasomal degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 for cell cycle arrest. *Cell Cycle* 2009; 8: 742-756
- 20 Xu Y, Pasche B. TGF- $\beta$  signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 2007; 16: R14-R20
- 21 Romero M, Ortega A, Izquierdo A, López-Luna P, Bosch RJ. Parathyroid hormone-related protein induces hypertrophy in podocytes via TGF- $\beta$ (1) and p27(Kip1): implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2447-2457
- 22 李娟娟, 闵大六. Skp2和p27kip1与肿瘤关系的研究进展. *癌症进展* 2009; 7: 529-532
- 23 Gu M, Kim D, Bae Y, Choi J, Kim S, Song S. Analysis of microsatellite instability, protein expression and methylation status of hMLH1 and hMSH2 genes in gastric carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 899-904
- 24 Sarli L, Bottarelli L, Azzoni C, Campanini N, Di Cola G, Barilli AL, Marchesi F, Mazzeo A, Salvemini C, Morari S, Di Mauro D, Donadei E, Necchi F, Roncoroni L, Bordini C. Loss of p27 expression and microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Surg Oncol* 2006; 15: 97-106
- 25 Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, Yamaji T, Loda M, Fuchs CS. Loss of nuclear p27 (CDKN1B/KIP1) in colorectal cancer is correlated with microsatellite instability and CIMP. *Mod Pathol* 2007; 20: 15-22
- 26 Ogino S, Shima K, Nosho K, Irahara N, Baba Y, Wolpin BM, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Fuchs CS. A cohort study of p27 localization in colon cancer, body mass index, and patient survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1849-1858

## ■同行评价

本研究结果对临床治疗结直肠癌有一定的指导意义。

编辑 曹丽鸥 电编 鲁亚静