

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 18 日 第 26 卷 第 32 期 (Volume 26 Number 32)



32 / 2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

1849 直肠癌术后吻合口瘘的防治进展

魏东

基础研究

1857 hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函

临床研究

1864 “含黄连素四联方案”治疗幽门螺杆菌感染及其相关消化性溃疡的Meta分析

司小北, 张旭敏, 蓝宇

1874 加速康复外科理念对胰腺癌胰十二指肠切除术患者临床预后的影响分析

侯计平, 赵娜, 陈杰, 韩恩崑, 杜庆云

1879 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和T淋巴细胞水平的影响

孙译维, 张良

文献综述

1886 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展

赵亚男, 许翠萍

临床实践

1893 腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移患者的临床疗效及免疫功能和预后的影响

张永奎, 马望, 吴志宏

1901 马来酸曲美布汀联合文拉法辛治疗功能性消化不良的疗效观察及对胃容受性和胃肠激素水平的影响

孙寿广, 江冬莲

消 息

- 1856 《世界华人消化杂志》正文要求
1873 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1878 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1885 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1892 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

郭强, 二级教授, 博士生导师, 国务院特殊津贴专家, 卫生部有突出贡献优秀中青年专家, 云南省有突出贡献优秀专业人才, 首批云岭名医, 云南省消化内科研究所所长, 云南省消化病学省创新团队带头人, 云南省胃肠病学医学领军者。擅长消化内镜诊治技术, 主要从事消化道早癌的内镜筛查、诊疗和应用基础研究。中国医师学会内镜医师分会副会长, 第二、三、四届云南省消化内镜学会主任委员, 第四、五、六、七届中华消化内镜学会全国委员, 第六、七届中华消化内镜学会大肠镜学组副组长。担任《中华消化内镜杂志》、《中华胰腺病学杂志》等核心期刊编委。先后主持2项国家自然科学基金和8项省部级等十余项科研项目。以第一完成人获云南省科技进步奖一等奖2项, 二等奖1项, 三等奖5项。发表国内外核心期刊学术论文150余篇, 主编专著6部。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-11-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[http://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 32 Nov 18, 2018

EDITORIAL

- 1849 Progress in prevention and treatment of anastomotic leakage after surgery for rectal cancer

Wei D

BASIC RESEARCH

- 1857 Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer

Ni HL, Han YJ, Jin XH

CLINICAL RESEARCH

- 1864 Berberine-based quadruple therapy for patients with *Helicobacter pylori* associated peptic ulcer: A meta-analysis

Si XB, Zhang XM, Lan Y

- 1874 Effect of accelerated rehabilitation program on prognosis of pancreatic cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy

Hou JP, Zhao N, Chen J, Han EK, Du QY

- 1879 Effect of liquorice decoction combined with mesalazine on serum inflammatory factors and T lymphocyte levels in patients with ulcerative colitis

Sun YW, Zhang L

REVIEW

- 1886 Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of bile reflux gastritis

Zhao YN, Xu CP

CLINICAL PRACTICE

- 1893 Clinical efficacy of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy for patients with gastric cancer peritoneal metastasis: Impact on immune function and prognosis

Zhang YX, Ma W, Wu ZH

- 1901 Efficacy of trimebutine maleate combined with venlafaxine in treatment of functional dyspepsia: Impact on gastric tolerance and gastrointestinal hormone levels

Sun SG, Jiang DL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 32 Nov 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiang Guo, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming Technology and Science University, 157 Jinbi Street, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函, 浙江大学金华医院(金华市中心医院)肛肠外科 浙江省金华市 321000

倪浩亮, 主治医师, 主要从事肛肠外科研究.

作者贡献分布: 本课题由倪浩亮、韩越俊及金晰函共同设计, 贡献均等; 临床病例的管理与数据收集由韩越俊与金晰函共同完成; 数据分析与论文撰写由倪浩亮完成.

通讯作者: 倪浩亮, 主治医师, 321000, 浙江省金华市婺城区明月街351号, 浙江大学金华医院(金华市中心医院)肛肠外科. wuzo2295@163.com
电话: 0579-82558857

收稿日期: 2018-08-27

修回日期: 2018-09-21

接受日期: 2018-10-08

在线出版日期: 2018-11-18

Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer

Hao-Liang Ni, Yue-Jun Han, Xi-Han Jin

Hao-Liang Ni, Yue-Jun Han, Xi-Han Jin, Department of Anorectal Surgery, Jinhua Hospital of Jinhua University, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author to: Hao-Liang Ni, Attending Physician, Department of Anorectal Surgery, Jinhua Hospital of Jinhua University, 351 Mingyue Street, Wucheng District, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China. wuzo2295@163.com

Received: 2018-08-27

Revised: 2018-09-21

Accepted: 2018-10-08

Published online: 2018-11-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 in colorectal cancer and to

analyze their effect on the prognosis of this malignancy.

METHODS

One hundred and sixty-two tumor specimens of colorectal cancer patients treated in Jinhua Hospital of Jinhua University were collected, and immunohistochemical staining was used to determine the expression of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 in the specimens. The results were analyzed statistically.

RESULTS

Among 162 specimens, 36 were found to have missing expression of hMLH1, hMSH2, and hMSH6, with a deletion rate of 22.22%. The expression of MMR protein was significantly associated with tumor diameter ($P = 0.0005$), Dukes stage ($P = 0.0248$), family history of tumor ($P = 0.0042$), and lymph node metastasis ($P = 0.0014$). The positive expression of integrin β 1 was significantly associated with Dukes stage ($P = 0.0002$), and the positive expression of Ki-67 was significantly associated with Dukes stage ($P = 0.0002$) and lymph node metastasis ($P = 0.0111$). Loss of MMR protein expression and positive expression of integrin β 1 and Ki-67 were significantly associated with Dukes stage ($P = 0.006$) and lymph node metastasis ($P = 0.023$). The 5-year survival rate was 88.89% in the deficient mismatch repair group and 59.52% in the proficient mismatch repair group, and the difference was statistically significant ($P = 0.0010$). The 5-year survival rate was significantly lower in the integrin β 1 positive group than in the integrin β 1 negative group (59.69% vs 90.91%, $P = 0.0007$). The 5-year survival rate was also significantly lower in the Ki-67 positive group than in the Ki-67 negative group (63.27% vs 93.33%, $P = 0.0192$).

CONCLUSION

The expression of MMR protein, integrin β 1, and Ki-67 is

statistically correlated with Dukes stage and lymph node metastasis in colorectal cancer, and all the three factors are related to the prognosis of patients: loss of MMR protein expression and negative expression of integrin β 1 and Ki-67 are associated with better prognosis and higher 5-year survival rate.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Mismatch repair protein expression; Integrin β 1; Ki-67; Dukes staging; Lymph node metastasis

Ni HL, Han YJ, Jin XH. Effect of hMLH1, hMSH2, hMSH6, integrin β 1, and Ki-67 expression on prognosis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(32): 1857-1863 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1857>

摘要

目的

探究分析错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)蛋白中的hMLH1、hMSH2、hMSH6以及整合素 β 1(Integrin β 1)和Ki-67在结直肠癌组织表达水平以及对预后的影响。

方法

收集来我院治疗的结直肠癌患者的肿瘤标本162例, 采用免疫组织化学染色法测定标本中hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达水平, 分析其影响因素, 进行统计学分析比较。

结果

(1)162例标本中有36例标本存在hMLH1、hMSH2、hMSH6的表达缺失, 缺失率为22.22%; (2)MMR蛋白表达缺失在肿瘤直径($P = 0.0005$)、Dukes分期($P = 0.0248$)、肿瘤家族史($P = 0.0042$)和淋巴结转移($P = 0.0014$)等方面差异具有统计学意义($P < 0.05$); (3)Integrin β 1阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)方面差异存在统计学意义($P < 0.05$), Ki-67的阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)、淋巴结转移($P = 0.0111$)等方面差异具有统计学意义($P < 0.05$); (4)MMR蛋白表达缺失、Integrin β 1阳性表达和Ki-67的阳性表达与Dukes分期($P = 0.006$)、淋巴结转移($P = 0.023$)有关, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); (5)dMMR组患者5年的生存率为88.89%, pMMR组患者5年的生存率为59.52%, 差异具有统计学意义($P = 0.0010$); Integrin β 1阳性表达组患者5年生存率为59.69%, 阴性表达组患者5年生存率为90.91%, 差异具有统计学意义($P = 0.0007$); Ki-67的阳性表达组患者5年生存率为63.27%, 阴性表达组患者5年生存率为93.33%, 差异具有统计学意义($P = 0.0192$)。

结论

患者的MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67的表达水平与患者肿瘤的Dukes分期及淋巴结是否转移具有统计学意义上的相关性, 且这三种因素均与患者的预后有关。其中, MMR蛋白表达缺失, Integrin β 1和Ki-67的阴性表达的患者预后情况较好, 患者的5年生存率较高。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 错配修复基因蛋白表达; Integrin β 1; Ki-67; Dukes分期; 淋巴结转移

核心提要: 结直肠癌的发生与错配修复基因蛋白中的hMLH1、hMSH2、hMSH6有密切关系, Integrin β 1与肿瘤的转移有相关联系, Ki-67可反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态。本研究综合探讨以上因素的表达对结直肠癌患者对预后的影响。

倪浩亮, 韩越俊, 金晰函. hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响分析. *世界华人消化杂志* 2018; 26(32): 1857-1863 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i32/1857.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i32.1857>

0 引言

结直肠癌是临床上常见的一种发病率和死亡率都非常高的疾病^[1,2], 对于该病的研究一直是研究人员关注的热点。研究表明, 错配修复基因(mismatch repair protein, MMR)蛋白与结直肠癌的发生有密切关系^[3], 其中, hMLH1、hMSH2、hMSH6起到主要作用^[4]。整合素(Integrins)是一种细胞黏附分子, 它能够影响细胞的迁移, 与肿瘤的转移具有相关联系^[5,6], Ki-67是一种核蛋白质, 与细胞增殖有密切关系, 因此可以用来反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态^[7]。临床上对于以上因素均有所研究, 但是并未将其进行综合考量, 本研究综合探究hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67在结直肠癌组织表达对预后的影响, 以期对临床研究有所参考。现将报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院近年来收治的结直肠癌患者肿瘤标本共计162例, 其中男性85例, 女性77例, 年龄40-68岁, 平均年龄54.1岁 \pm 5.3岁。患者纳入标准: (1)患者经临床确诊为结直肠癌, 且患者病历资料完整; (2)患者入院前均未进行治疗; (3)患者均采用相同的治疗方式; (4)化疗方案均应用FOLFOX; (5)患者及其家属均知情并同意,

且签订知情书。排除标准: (1)患者病历资料不完整者; (2)患者入院前进行过治疗; (3)患者患有其他疾病, 对本研究有影响者; (4)未签署知情书者。两组患者在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 采用免疫组织化学法测定上述基因蛋白的表达情况, 具体如下: (1)标本采用10%甲醛固定, 常规脱水及石蜡包埋, 以5 μ m厚度连续切片; (2)常规HE染色, 用PV-9000二步法进行免疫组织化学法染色; (3)对于MMR蛋白, 一抗为hMLH1、hMSH2、hMSH6鼠抗人单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司), 用正常的结直肠黏膜上皮作阳性对照, 以磷酸盐缓冲液替代一抗作阴性对照; (4)对于Integrin β 1, 一抗为鼠抗人Integrin β 1单克隆抗体(Santa Cruz 公司), 磷酸盐缓冲液PBS替代一抗作为阴性对照; (5)对于Ki-67, 鼠抗人Ki-67单克隆抗体(德泰生物科技有限公司), 以磷酸盐缓冲液替代一抗作阴性对照; (6)采用苏木素进行染色, 脱水后用透明树胶封片。

1.3 结果评定标准

1.3.1 MMR蛋白评定标准: 判断标准参考《免疫组织化学反应结果的判断标准》^[8]中, 以细胞核出现黄褐色或棕黄色颗粒为hMLH1、hMSH2、hMSH6阳性细胞。(1)按染色程度进行评分: 无色为0分, 黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分。(2)按阳性细胞所占的比例进行评分: 阴性为0分, 阳性细胞 $\leq 10\%$ 为1分, 11%-50%为2分, 51%-75%为3分, $> 75\%$ 为4分。其蛋白两项评分的乘积 > 3 分判定为该蛋白表达正常, 否则判定为表达缺失。将hMLH1、hMSH2、hMSH6中至少一项蛋白表达缺失判定为MMR蛋白表达缺失(deficient mismatch repair, dMMR), 全部蛋白表达正常定为MMR蛋白表达正常(proficient mismatch repair, pMMR)。

1.3.2 Integrin β 1评定标准: Integrin β 1以细胞膜或胞质着棕黄色颗粒为阳性。采用半定量方法评定染色结果^[9], 根据阳性细胞的数量和染色强度进行计分: (1)染色强度的记分标准, 不着色记0分、轻度着色(略强于阴性对照, 表现为淡黄色颗粒)记1分、中度着色记2分、重度着色记3分; (2)阳性细胞数量的记分标准, $< 10\%$ 的细胞着色记1分、10%-50%的细胞着色记2分、 $> 50\%$ 的细胞着色记3分。

1.3.3 Ki-67评定标准: 染色阳性细胞的细胞核呈棕黄色至深棕色。统计1000个肿瘤细胞, 计算阳性细胞所占百分比(即阳性表达率), 若阳性表达率低于10%, 则呈现无明显阳性反应; 若阳性表达率大于或等于10%, 则为阳性反应。

1.3.4 术后随访: 对患者治疗后进行为期5年的随访, 出院后每3 mo随访一次, 两年后每6 mo随访一次。随访方

式以电话随访为主, 辅以门诊随访。患者的总生存期以出院当天开始, 直至随访结束或者患者去世。

统计学处理 采用SPSS 20软件进行统计学处理, 肿瘤部位、肿瘤直径等临床病理特征资料采用 χ^2 检验, 多因素分析采用Logistic回归分析。当 $P<0.05$ 时, 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MMR蛋白的表达情况以及其与患者临床病理特征关系 在162例标本中, 有36例MMR蛋白表达缺失(dMMR组), 缺失率为22.22%。分析dMMR组和pMMR组与患者临床病理特征之间的关系: 两组患者在肿瘤直径($P = 0.0005$)、Dukes分期($P = 0.0248$)、肿瘤家族史($P = 0.0042$)和淋巴结转移($P = 0.0014$)等方面差异具有统计学意义($P<0.05$)(表1和图1)。

2.2 Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征关系 Integrin β 1阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)方面差异存在统计学意义($P<0.05$), Ki-67的阳性表达水平在Dukes分期($P = 0.0002$)、淋巴结转移($P = 0.0111$)等方面差异具有统计学意义($P<0.05$)(表2和图2)。

2.3 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征多因素分析 通过Logistic回归分析, MMR蛋白表达缺失、Integrin β 1阳性表达和Ki-67的阳性表达与Dukes分期($P = 0.006$)、淋巴结转移($P = 0.023$)有关, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

2.4 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与术后5年患者生存率分析 对患者进行术后随访, dMMR组患者5年的生存率为88.89%, pMMR组患者5年的生存率为59.52%, 差异具有统计学意义($P = 0.0010$); Integrin β 1阳性表达组患者5年生存率为59.69%, 阴性表达组患者5年生存率为90.91%, 差异具有统计学意义($P = 0.0007$); Ki-67的阳性表达组患者5年生存率为63.27%, 阴性表达组患者5年生存率为93.33%, 差异具有统计学意义($P = 0.0192$)。详见表4。

3 讨论

结直肠癌的发病率和病死率正在呈现逐年上升的趋势^[10], 对结直肠癌进行研究十分必要。很多研究表明, MMR蛋白在结直肠癌患者中具有重要的作用^[11-13]。MMR基因的功能在于校正基因复制时出错的碱基, 从而保持基因复制的准确性, 避免基因发生突变; 当细胞发生变异时, 又可以介导其凋亡, 避免肿瘤的发生^[14]。在本研究中, dMMR组和pMMR组在肿瘤直径、Dukes分期、肿瘤家族史和淋巴结转移等方面存在差异, 同时, dMMR组的生存率要高于pMMR组。分析其原因:

表 1 dMMR组和pMMR组患者临床病理特征比较表

| | <i>n</i> | dMMR组 | pMMR组 | χ^2 | <i>P</i> 值 |
|---------|----------|-------|-------|----------|------------|
| 年龄 | | | | | |
| ≥60岁 | 87 | 22 | 65 | 1.0215 | 0.3122 |
| < 60岁 | 75 | 14 | 61 | | |
| 肿瘤位置 | | | | | |
| 右半结肠 | 97 | 21 | 76 | 0.0459 | 0.8304 |
| 直肠+左半结肠 | 65 | 15 | 50 | | |
| 肿瘤直径 | | | | | |
| ≥5 cm | 67 | 24 | 43 | 12.2241 | 0.0005 |
| <5 cm | 95 | 12 | 83 | | |
| 肿瘤类型 | | | | | |
| 腺癌 | 118 | 27 | 91 | 0.1092 | 0.7410 |
| 其他 | 44 | 9 | 35 | | |
| Dukes分期 | | | | | |
| A | 16 | 8 | 8 | 9.3643 | 0.0248 |
| B | 68 | 16 | 52 | | |
| C | 43 | 7 | 36 | | |
| D | 35 | 5 | 30 | | |
| 肿瘤家族史 | | | | | |
| 直结肠癌肿瘤史 | 14 | 7 | 7 | 10.9586 | 0.0042 |
| 其他肿瘤史 | 26 | 9 | 17 | | |
| 无 | 122 | 20 | 102 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | |
| 有 | 83 | 10 | 73 | 10.1932 | 0.0014 |
| 无 | 79 | 26 | 53 | | |

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

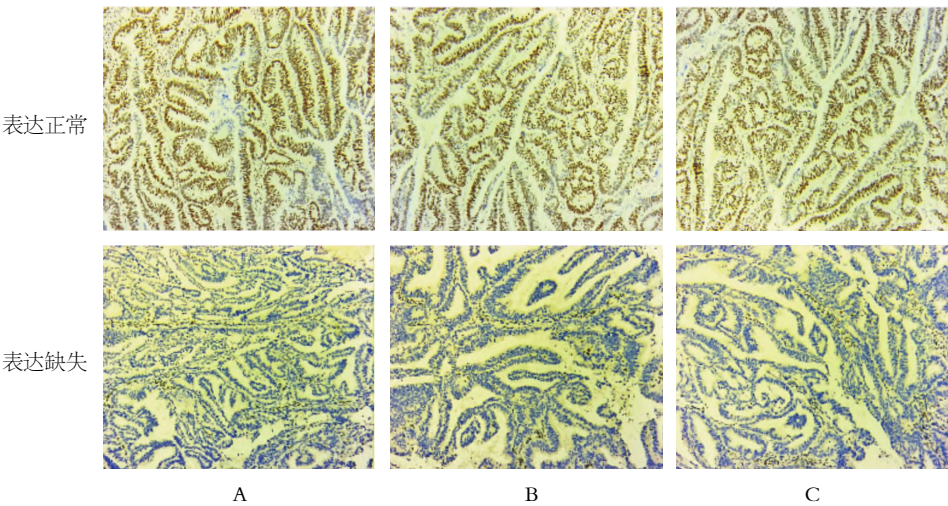


图 1 MMR蛋白免疫组织化学图. A: hMLH1蛋白; B: hMLH2蛋白; C: hMLH6蛋白.

(1)dMMR组患者的肿瘤直径要大于pMMR组, 这样其肿瘤便于切除, 且不易转移(dMMR组患者淋巴转移率低于pMMR组也证实此点); (2)dMMR组患者基本上在Dukes分期的B阶段, 属于中前期肿瘤, 便于治疗. 因此

预后较好.

细胞的黏附反应是肿瘤淋巴转移的关键环节, 而淋巴转移是术后复发及影响患者生存的一个重要因素^[15]. Integrin β1是整合素中最大亚群, 整合素是重要

表 2 Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征比较表

| | <i>n</i> | Integrin β 1阳性表达 | χ^2 | <i>P</i> 值 | Ki-67阳性表达 | χ^2 | <i>P</i> 值 |
|---------|----------|------------------------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| 年龄 | | | | | | | |
| ≥60岁 | 87 | 69 | 0.0118 | 0.9135 | 79 | 0.0009 | 0.9759 |
| <60岁 | 75 | 60 | | | 68 | | |
| 肿瘤位置 | | | | | | | |
| 右半结肠 | 97 | 77 | 0.0092 | 0.9237 | 87 | 0.3172 | 0.5733 |
| 直肠+左半结肠 | 65 | 52 | | | 60 | | |
| 肿瘤直径 | | | | | | | |
| ≥5 cm | 67 | 54 | 0.0088 | 0.9251 | 61 | 0.0126 | 0.9107 |
| <5 cm | 95 | 75 | | | 86 | | |
| 肿瘤类型 | | | | | | | |
| 腺癌 | 118 | 94 | 0.0003 | 0.9870 | 107 | 0.0020 | 0.9640 |
| 其他 | 44 | 35 | | | 40 | | |
| Dukes分期 | | | | | | | |
| A | 16 | 9 | 19.4143 | 0.0002 | 8 | 19.4662 | 0.0002 |
| B | 68 | 47 | | | 63 | | |
| C | 43 | 40 | | | 42 | | |
| D | 35 | 33 | | | 34 | | |
| 肿瘤家族史 | | | | | | | |
| 直肠癌肿瘤史 | 14 | 11 | 0.0316 | 0.9843 | 13 | 0.1989 | 0.9053 |

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

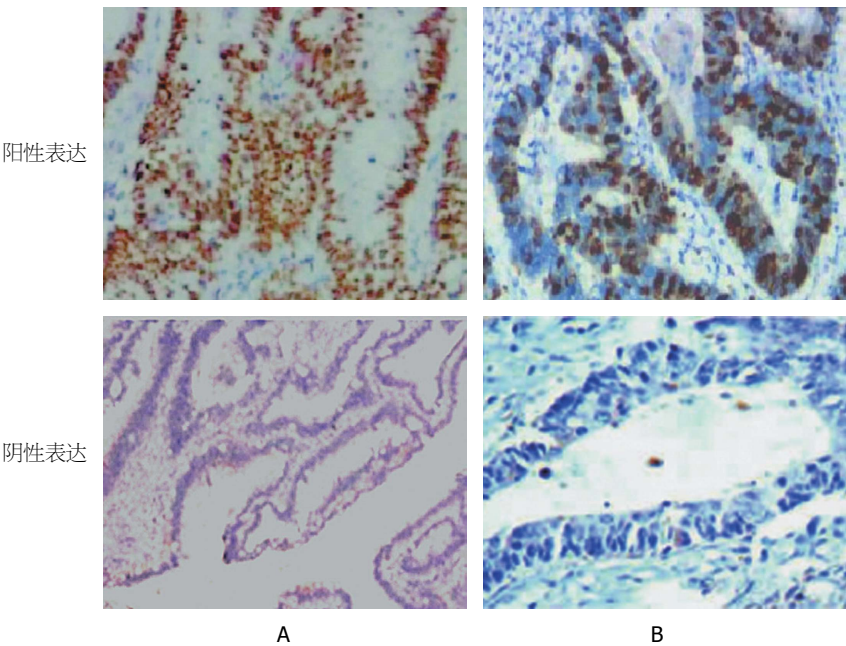


图 2 Integrin β 1和Ki-67蛋白表达情况图. A: Integrin β 1蛋白表达情况; B: Ki-67表达情况.

的细胞黏附分子, 它对于肿瘤转移具有重大意义. 在本研究中, Integrin β 1表达水平在Dukes分期具有差异, 这与罗冲等^[16]人研究一致. 分析其原因, Dukes分期的重要标志就是肿瘤的发展程度, 因此Integrin β 1表达水平在Dukes分期具有差异. Ki-67是一种能提示细胞增殖

活跃程度的核蛋白质, 可作为细胞增殖的标记物^[17]. 在本研究中, Ki-67表达水平在Dukes分期、淋巴结转移方面具有差异, 这与钟华等^[18]人研究一致. 通过Logistic回归分析, MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与Dukes分期、淋巴结转移有关系. 究其原因, Dukes分期和淋巴结

表 3 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与患者临床病理特征多因素分析表

| 特征变量 | b值 | SE | Wald χ^2 值 | OR(95%CI) | P值 |
|---------|-------|-------|-----------------|--------------------|-------|
| 肿瘤直径 | 0.265 | 0.249 | 1.217 | 1.297(0.821–2.158) | 0.294 |
| 肿瘤家族史 | 1.562 | 0.326 | 6.427 | 0.612(0.651–0.742) | 0.086 |
| Dukes分期 | 1.523 | 0.517 | 7.261 | 0.327(0.094–0.658) | 0.006 |
| 淋巴结转移 | 0.852 | 0.394 | 5.237 | 2.326(1.212–4.685) | 0.023 |

表 4 MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达与术后5年患者生存率比较表

| | MMR | | Integrin β 1 | | Ki-67 | |
|----------|---------------|----------------|--------------------|---------------|----------------|---------------|
| | dMMR组 | pMMR组 | 阳性表达 | 阴性表达 | 阳性表达 | 阴性表达 |
| 生存率 | 88.89%(32/36) | 59.52%(75/126) | 59.69%(77/129) | 90.91%(30/33) | 63.27%(93/147) | 93.33%(14/15) |
| χ^2 | 10.7672 | | 11.4213 | | 5.4877 | |
| P值 | 0.0010 | | 0.0007 | | 0.0192 | |

dMMR: MMR蛋白表达缺失; pMMR: MMR蛋白表达正常.

转移, 肿瘤细胞处于一个活跃状态, 细胞的分化、增殖与以上因素的表达有紧密联系.

在本研究中, dMMR组、Integrin β 1和Ki-67阴性表达的患者5年生存率比较高, 患者的预后较好. 分析原因: (1)dMMR组患者大部分处于Dukes分期B期、高分化、肿瘤直径>5 cm的患者, 更难发生淋巴结转移; (2)Integrin β 1阴性表达, 表明细胞黏附分子水平处于正常水准, 肿瘤细胞不具有强大侵袭迁移能力; (3)Ki-67阴性表达, 表明细胞活动水平低, 进而肿瘤细胞的分裂分化活跃程度低. 肿瘤的产生是一个复杂的过程, 与很多因素有关, 由于肿瘤发展的复杂性, 可能有一些因素本研究中未能考虑到. 在本研究中, dMMR组、Integrin β 1和Ki-67的表达与结直肠癌患者的临床病理特征以及预后都具有相关性.

总之, 结直肠癌患者的MMR蛋白、Integrin β 1和Ki-67的表达水平与患者肿瘤的Dukes分期及淋巴结是否转移具有统计学意义上的相关性, 此外, MMR蛋白表达缺失, Integrin β 1和Ki-67的阴性表达的患者预后情况较好, 患者的5年生存率较高.

文章亮点

实验背景

结直肠癌是临床上常见的一种发病率和死亡率都非常高的疾病, 研究表明, 错配修复基因蛋白(mismatch repair protein, MMR), 特别是其中的hMLH1、hMSH2、hMSH6分子, 与结直肠癌的发生有密切关系. 整合素(Integrins)是一种细胞黏附分子, 它能够影响细胞的迁移, 与肿瘤的转移具有相关联系, Ki-67是一种核蛋白质,

与细胞增殖有密切关系, 因此可以用来反映肿瘤细胞的分化程度及转移状态. 临床上对于以上因素均有所研究, 但是并未将其进行综合考量, 因此综合探究上述因素的表达对患者预后的影响具有重要的临床价值.

实验动机

本研究采用前瞻性对照研究方式, 来对比癌症组织与正常组织之间的hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达水平, 旨在为临床治疗提供客观参考和治疗依据.

实验目标

本研究采用前瞻性对照研究方式, 探讨癌症组织与正常组织之间的hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达水平的高低, 观察两种组织之间水平变化趋势并分析其原因, 旨在综合探究相关因素的表达变化在癌症组织中的影响, 并分析其与患者预后关系.

实验方法

收集患者癌症组织标本, 采用免疫组织化学法测定hMLH1、hMSH2、hMSH6、Integrin β 1和Ki-67的表达情况, 参考《免疫组织化学反应结果的判断标准》对测定结果进行判断, 并将其与正常组织标本进行对比验证. 此外, 对癌症标本提供患者进行术后随访, 以判断患者预后情况.

实验结果

本研究的实验目标基本达到, MMR蛋白的表达缺失与患者的肿瘤直径、Dukes分期、肿瘤家族史和淋巴

结转移等指标具有相关性, 统计结果具有统计学意义($P<0.05$)。Integrin β 1和Ki-67表达与患者的Dukes分期、淋巴结转移具有相关性, 统计结果具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析表明, Dukes分期、淋巴结转移与患者相关因素表达具有相关性意义, 统计结果具有统计学意义($P<0.05$)。术后随访结果表明, 患者生存率与MRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平有关。

实验结论

本研究分析对比了不同组织中, MRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平与患者相关病理特征之间的关系, 并通过对患者术后随访调查, 证实了这几种因素与患者预后情况具有很大关系。降低pMRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平, 能够提高患者预后, 这给临床上的研究提供参考。

展望前景

本研究探究了MRR蛋白、Integrin β 1和Ki-67表达水平与结直肠癌患者预后之间的关系, 得出了MMR蛋白表达缺失, Integrin β 1和Ki-67的阴性表达对患者预后有利的结论。但是, 本研究也存在不足之处, 例如对于这几种因素之间的相关关系未做进一步研究, 研究方案还需进一步完善。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-117 [PMID: 24639052 DOI: 10.3322/caac.21220]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 Farchoukh L, Kuan SF, Dudley B, Brand R, Nikiforova M, Pai RK. MLH1-deficient Colorectal Carcinoma With Wild-type BRAF and MLH1 Promoter Hypermethylation Harbor KRAS Mutations and Arise From Conventional Adenomas. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1390-1399 [PMID: 27438990 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000695]
- 4 Suzuki S, Iwaizumi M, Yamada H, Sugiyama T, Hamaya Y, Furuta T, Kanaoka S, Sugimura H, Miyajima H, Osawa S, Carethers JM, Sugimoto K. MBD4 frameshift mutation caused by DNA mismatch repair deficiency enhances cytotoxicity by trifluridine, an active antitumor agent of TAS-102, in

- colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2017; 9: 11477-11488 [PMID: 29545913 DOI: 10.18632/oncotarget.22484]
- 5 Tharmalingam S, Hampson DR. The Calcium-Sensing Receptor and Integrins in Cellular Differentiation and Migration. *Front Physiol* 2016; 7: 190 [PMID: 27303307 DOI: 10.3389/fphys.2016.00190]
- 6 Haase G, Gavert N, Brabletz T, Ben-Ze'ev A. The Wnt Target Gene L1 in Colon Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers (Basel)* 2016; 8 [PMID: 27187476 DOI: 10.3390/cancers8050048]
- 7 薛军, 武雪亮, 贾光辉, 屈明, 王立坤, 史永兴, 赵秀芳. 联合检测大肠癌中RUNX3和Ki-67表达的临床意义. *实用医学杂志* 2014; 30: 422-424 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.03.026]
- 8 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准. *中国癌症杂志* 1996; 4: 229-231 [DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.1996.04.001]
- 9 Xu Y, Zhang H, Nguyen VT, Angelopoulos N, Nunes J, Reid A, Buluwela L, Magnani L, Stebbing J, Giamas G. LMTK3 Represses Tumor Suppressor-like Genes through Chromatin Remodeling in Breast Cancer. *Cell Rep* 2015; 12: 837-849 [PMID: 26212333 DOI: 10.1016/j.celrep.2015.06.073]
- 10 徐治中, 竺平, 周寄文, 杨柏霖. 黄芩苷促使细胞G2/M阻滞抑制错配修复基因缺失的结直肠癌裸鼠原位移植瘤生长. *中药药理与临床* 2017; 33: 24-28 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyy.2017.02.007]
- 11 张良良, 宋蓓, 石红建, 任景丽, 卞晓星. 老年散发性结直肠癌中hMLH1、hMSH2、hMSH6的表达及与预后的相关性[J/OL]. *安徽医科大学学报* 2018; 9: 1426-1431 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.022]
- 12 郑紫恒, 周英发, 任景丽, 贾萌萌, 黄丽娜, 刘淑红, 农文志. hMLH1、hMSH2、hMSH6在中青年散发性结直肠癌中的表达及对预后的影响. *郑州大学学报(医学版)* 2018; 53: 165-170 [DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.07.50]
- 13 于显博, 王海江, 孙振强, 许睿玮, 赵泽亮, 张烁. 散发性结直肠癌患者错配修复蛋白表达水平及其临床意义. *中国全科医学* 2014; 17: 883-887 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.08.009]
- 14 Seifert M, Reichrath J. The role of the human DNA mismatch repair gene hMSH2 in DNA repair, cell cycle control and apoptosis: implications for pathogenesis, progression and therapy of cancer. *J Mol Histol* 2006; 37: 301-307 [PMID: 17080293 DOI: 10.1007/s10735-006-9062-5]
- 15 Moriarity A, O'Sullivan J, Kennedy J, Mehigan B, McCormick P. Current targeted therapies in the treatment of advanced colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8: 276-293 [PMID: 27482287 DOI: 10.1177/1758834016646734]
- 16 苑海刚, 曹文萍, 赵金鹏, 栗明, 常亚娟. Integrin β 1在结肠癌及其淋巴转移灶中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2015; 15: 4757-4760 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.24.042]
- 17 王晓元, 赵铁峰, 杨永江, 武雪亮, 李坤, 李曙光. SLC12A5和Ki-67在结直肠癌中的表达及临床意义. *安徽医科大学学报* 2018; 53: 420-424 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.03.019]
- 18 钟华, 刘迪群. 结直肠癌组织中Ki-67和COX-2的表达及其临床意义. *吉林大学学报(医学版)* 2016; 42: 1168-1172; 1214 [DOI: 10.13481/j.1671-587x.20160623]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

