

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

2020 年 11 月 28 日 第 28 卷 第 22 期 (Volume 28 Number 22)



22 / 2020

ISSN 1009-3079
22>
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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1107 浅谈联合动脉切除的胰腺癌根治术的进展
贾浪, 朱世凯
- 1112 炎症性肠病的发病机制及基于肠道菌群的药物研究策略
廖紫琼, 纪秋风, 周本杰

基础研究

- 1121 翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响
张建海, 俞建洪
- 1128 基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证
池强伟, 赵畅, 李绍堂

临床研究

- 1137 无创模型在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的价值
杨晴, 王岩, 关欣, 谷野, 李鲁平, 戴文颖, 卞丽, 尚宁
- 1145 乳头括约肌不同大小切开联合大气囊扩张术对胆总管大结石患者远期结石复发的影响
周盟, 何家俊, 费诗茵, 王婷婷, 陈炜炜, 陈超伍, 刘军

文献综述

- 1150 胰腺癌细胞内吉西他滨耐药机制的研究进展
顾宗廷, 李宗泽, 王成锋
- 1162 水辅助结肠镜的发展现状
沈军权

消 息

- 1111 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1136 《世界华人消化杂志》正文要求
1161 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1166 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

闫峰, 男, 主任医师、医学博士、博士后、硕士研究生导师. 厦门市首批创新创业人才, 首批厦门市科技计划杰出青年基金获得者. 中国医师协会结直肠癌专委会委员、中国医师协会肥胖及糖尿病外科医师委员会中青年委员、中国NOSES联盟福建省分会常务理事、福建省肿瘤防治联盟胃癌专委会委员. 《世界华人消化杂志》编委. 在胃肠道肿瘤基础与临床、肿瘤多药耐药相关研究方面成绩突出. 主持国家自然科学基金、中国医学基金会、福建省自然科学基金等课题多项. 发表论文近30篇, 其中SCI收录6篇, 研究成果获厦门市科技进步奖. 擅长胃癌、结直肠癌的腹腔镜微创手术治疗、胃肠间质瘤的手术及靶向治疗、便秘的综合治疗等.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-11-28

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

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:

<https://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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://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: +86-10-85381892

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(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136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 28 Number 22 November 28, 2020

EDITORIAL

- 1107 Recent advances in radical resection combined with arterial resection in pancreatic cancer

Jia L, Zhu SK

- 1112 Strategies for inflammatory bowel disease drug research by targeting gut microbiota

Liao ZQ, Ji QF, Zhou BJ

BASIC RESEARCH

- 1121 Effect of total flavones of *Selaginella uncinata* (Desv.) spring on proliferation, apoptosis, and glycolysis in gastric cancer cells

Zhang JH, Yu JH

- 1128 Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients

Chi QW, Zhao C, Li S

CLINICAL RESEARCH

- 1137 Evaluation of liver fibrosis by non-invasive diagnostic indexes in patients with chronic hepatitis B

Yang Q, Wang Y, Guan X, Gu Y, Li LP, Dai WY, Bian L, Shang N

- 1145 Effect of different size sphincterotomy combined with large balloon dilatation on long-term recurrence of choledocholithiasis in patients with large common duct stones

Zhou M, He JJ, Fei SY, Wang TT, Chen WW, Chen CW, Liu J

REVIEW

- 1150 Research advances of intracellular mechanisms underlying gemcitabine resistance in pancreatic cancer

Gu ZT, Li ZZ, Wang CF

- 1162 Current status of water-assisted colonoscopy

Shen JQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 22 November 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng Yan, Chief Physician, Associate Professor, Zhongshan Hospital Xiamen University, No. 201, Hubin South Road, Siming District, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Han Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date November 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

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 <https://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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

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

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://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

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

基于HOXB8基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证

池强伟, 赵畅, 李绍堂

池强伟, 赵畅, 李绍堂, 温州医科大学附属第一医院结直肠外科 浙江省温州市 325000

池强伟, 在读硕士, 主要从事结直肠肿瘤领域研究.

基金项目: 温州市科技局项目, No. Y20180085.

作者贡献分布: 此课题由李绍堂与池强伟设计; 研究过程由池强伟与赵畅操作完成; 数据分析由池强伟与赵畅完成; 本论文写作由池强伟、赵畅及李绍堂完成.

通讯作者: 李绍堂, 博士, 主任医师, 325000, 浙江省温州市瓯海区南白象, 温州医科大学附属第一医院结直肠外科. lishaotangess@163.com

收稿日期: 2020-08-03

修回日期: 2020-09-18

接受日期: 2020-10-16

在线出版日期: 2020-11-28

Development and validation of a HOXB8 gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients

Qiang-Wei Chi, Chang Zhao, Shao-Tang Li

Qiang-Wei Chi, Chang Zhao, Shao-Tang Li, Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325015, Zhejiang Province, China

Supported by: Wenzhou Science and Technology Bureau Project of China, No. Y20180085.

Corresponding author: Shao-Tang Li, PhD, Chief Physician, Department of Colorectal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ouhai District, Nanbaixiang, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China. lishaotangess@163.com

Received: 2020-08-03

Revised: 2020-09-18

Accepted: 2020-10-16

Published online: 2020-11-28

Abstract

BACKGROUND

At present, colorectal cancer (CRC) is still associated with a high rate of recurrence and distant metastasis with a poor prognosis. HOXB8 gene is related to the tumorigenesis and development in CRC.

AIM

To explore the prognostic value of HOXB8 gene in CRC patients, and provide a novel insight into the monitoring of disease progression and cancer recurrence in patients with high-risk CRC.

METHODS

The mRNA sequencing data of HOXB8 in CRC patients was downloaded from The Cancer Genome Atlas database. Then, we analyzed the relationship between HOXB8 expression and clinicopathologic features in CRC, and performed survival analysis based on HOXB8 expression. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed for identifying prognostic factors for CRC, and then a nomogram was established and evaluated by concordance index, calibration curve, and decision curve analysis (DCA).

RESULTS

HOXB8 mRNA expression was significantly correlated with CRC tumor tissue ($P < 0.001$), right-side CRC ($P < 0.001$), T stage ($P = 0.024$), and M stage ($P = 0.0074$). Survival analysis showed that overexpression of HOXB8 was associated with a poor progression-free survival (PFS) in CRC patients ($P = 0.0019$). Univariate and multivariate COX analyses suggested that the expression level of HOXB8 [HR: 1.539 (1.066-2.221), $P = 0.021$] and TNM stage were independent prognostic factors for PFS of CRC patients. A nomogram was established to

predict 3- and 5-year PFS of CRC patients based on four factors including *HOXB8* expression and TNM stage. The concordance index was 0.735, suggesting good discrimination; the calibration curve and DCA showed that the nomogram had good predictive power and clinical practicability.

CONCLUSION

The expression of *HOXB8* is significantly related to the prognosis of CRC patients, and it has appreciated predictive ability for disease progression and cancer recurrence in CRC patients. *HOXB8* could act as a potential biomarker to identify high-risk CRC patients and become a novel therapeutic target and prognostic indicator for CRC.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colorectal cancer; *HOXB8*; Biomarker; Prognosis model; Nomogram; Survival analysis.

Citation: Chi QW, Zhao C, Li S. Development and validation of a *HOXB8* gene-based prognostic model and nomogram for colorectal cancer patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(22): 1128-1136
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1128.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1128>

摘要

背景

目前结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的患者仍有很高比例的复发和远处转移,严重影响预后。*HOXB8*与CRC发生发展相关。

目的

本研究旨在探讨*HOXB8*基因在CRC患者预后中的判断价值,为监测高危CRC的疾病进展和复发提供思路。

方法

从肿瘤基因组图谱数据库下载CRC患者*HOXB8*基因的mRNA测序数据,分析*HOXB8*的表达与CRC临床病理因素之间的关系,并进行生存分析。使用单因素和多因素COX模型筛选出CRC的预后危险因素。然后基于*HOXB8*及上述多因素COX模型的危险因素建立一个新的CRC预后模型及列线图,并分别使用一致性指数、标准曲线和临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)进行评价。

结果

*HOXB8*的表达分析显示*HOXB8*在CRC肿瘤组织($P<0.001$)、右半CRC($P<0.001$)、T分期($P=0.024$)、M分期($P=0.0074$)中均存在不同程度的差异表达。生

存分析显示*HOXB8*的高表达与CRC患者更差的无进展生存期(progression-free survival, PFS)的相关($P=0.0019$)。单因素和多因素COX分析显示*HOXB8*的表达水平[HR: 1.539 (1.066-2.221), $P=0.021$]、TNM分期($P<0.05$)是影响CRC患者PFS的独立预后因素。利用*HOXB8*和TNM分期总共4个因素建立了预测3年和5年患者PFS的列线图。一致性指数结果为0.735,提示区分度较好;标准曲线和DCA的结果同样显示该列线图的预测能力和临床实用性较好。

结论

*HOXB8*的表达与CRC患者预后密切相关,对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力。*HOXB8*可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者,有望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标。

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结直肠癌; *HOXB8*; 分子标记物; 预后模型; 列线图; 生存分析

核心提要: 本研究首先对*HOXB8*在结直肠癌中的表达进行分析,发现其与结直肠癌的发生发展关系密切,并基于*HOXB8*基因建立了结直肠癌的预后模型及列线图,且验证的结果表明该模型及列线图有较好的预测价值。

文献来源: 池强伟, 赵畅, 李绍堂. 基于*HOXB8*基因的结直肠癌预后模型及列线图的建立与验证. *世界华人消化杂志* 2020; 28(22): 1128-1136

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i22/1128.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i22.1128>

0 引言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率及病死率仍居高不下,每年有接近140万人的新发确诊病例和70万人的死亡病例^[1]。尽管近年来多种抗癌策略的发展改善了CRC的治疗效果,但仍有很高比例的患者最终出现局部复发或远处转移,预后非常差^[2,3]。目前,有一些血清标记物已广泛用于CRC的预后监测,如癌胚抗原、糖类抗原等,但其对CRC的预后价值仍不理想^[4-6]。因此,鉴定一个敏感分子标志物来早期发现预后较差的CRC患者对CRC的治疗和预后监测具有重要意义。

Homeobox B8 (*HOXB8*)基因属于Homeobox基因家族的成员之一,位于17号染色体,其编码的蛋白质是一种参与胚胎发育的序列特异性转录因子^[7]。据报道,*HOXB8*在CRC细胞中表达显著上调^[8],并且这种情况在CRC发展的各个阶段都有出现^[9]。然而,目前还没有证据表明*HOXB8*可以作为一个敏感的生物标记物来预测

CRC患者的预后。

本研究基于肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库, 收集和分析了CRC患者的HOXB8的mRNA表达信息和相关临床预后资料, 探索HOXB8与CRC临床病理特征及预后的关系, 建立了具有良好预后判断价值的列线图, 为CRC的研究开拓新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 数据来源和处理: 从TCGA数据库(<http://portal.gdc.cancer.gov>)下载临床和生存资料完善的RNA测序数据, 包括538个CRC患者样本和44个正常组织样本^[10]。使用R软件(R version 3.6.0)读入下载的mRNA数据, 并将每个mRNA的readcounts值转化成TPM值以便后续进行表达水平比较, 接着对探针进行基因名称注释, 最终提取HOXB8的mRNA的表达量和相应临床数据。对HOXB8在CRC患者中的表达进行统计分析, 并初步评估HOXB8与CRC患者的预后关系。此外, 以HOXB8的中位表达量为分组依据将538个CRC样本分为HOXB8高表达组和低表达组, 收集并统计其临床基线资料。

1.2 方法 单因素和多因素COX回归分析: 首先, 我们使用Cox回归模型对CRC患者的相关临床病理因素进行单因素生存分析, 包括诊断时的年龄(>65岁, ≤65岁)、性别、肿瘤位置、HOXB8表达水平、是否接受放疗、TNM分期(AJCC标准), 生存时间包括总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)。接着, 将单因素COX分析中有统计学意义的变量纳入多因素COX分析筛选预后相关的风险因素。

1.3 列线图的构建与评价 基于上述建立的多因素COX分析模型, 我们使用R软件的survival包和rms (Regression Modeling Strategies)包将预后相关的风险因素可视化建立列线图。接着我们使用一致性指数(concordance index, C指数)、标准曲线^[11]和临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)^[12]来评价列线图的区分度、准确性和临床实用性。

统计学处理 所有的统计分析均在R 3.6.0软件中完成, 包括HOXB8表达比较、生存分析、单因素和多因素的COX分析、列线图构建、一致性指数的计算、标准曲线和DCA的绘制。HOXB8的mRNA表达量使用log₂(TPM+1)表示, 两组组间比较采用Wilcoxon检验。临床基线特征的组间差异采用卡方检验。HOXB8的生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验进行分析。P<0.05认为有统计学差异。

2 结果

2.1 CRC患者的临床特征资料和HOXB8的表达情况

我们一共统计了538例患者资料, 其临床特征资料收入表1。统计分析显示HOXB8高表达与CRC的肿瘤位置(P<0.001)、T分期(P=0.050)相关(表1)。HOXB8的表达分析显示HOXB8在CRC肿瘤组织(P<0.001)、右半CRC(P<0.001)、晚期T分期(P=0.024)、M1分期(P=0.0074)中均存在不同程度的表达上调(图1)。如图2所示, 生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的PFS的相关(P=0.0019)。

2.2 单因素和多因素COX分析 在单因素分析中, 年龄[HR: 2.214 (1.449-3.381), P<0.001]、T分期(P<0.001)、N分期(P<0.001)、M分期(P<0.001)、总分期(P<0.001)与CRC患者的OS相关; 而HOXB8的高表达[HR: 1.742 (1.222-2.482), P=0.002]、T分期(P<0.001)、N分期(P<0.001)、M分期(P<0.001)、总分期(P<0.001)则与PFS相关(表2)。接着我们将单因素分析中有统计学意义的变量如年龄、T、N、M分期纳入OS的多因素COX分析, 同时把HOXB8表达水平、T、N、M分期纳入PFS的多因素COX分析(为避免多重共线性, 均没有将总分期与TNM共同纳入多因素分析)。在多因素分析中, 年龄[HR: 2.508 (1.628-3.864), P<0.001]、T分期(P=0.016)、N分期(P<0.001)、M分期(P<0.001)与CRC患者的OS相关; 而HOXB8的高表达[HR: 1.539 (1.066-2.221), P=0.021]、T分期(P=0.016)、N分期(P=0.004)、M分期(P<0.001)则与CRC患者的PFS相关(表3)。

2.3 列线图的构建 经过单因素和多因素COX分析, 我们发现HOXB8的表达水平及TNM分期与CRC的PFS相关。为了更好的预测CRC患者的预后情况, 我们通过rms包和survival包将上述多因素COX模型可视化建立了列线图(图3)。

2.4 列线图的评价 为了评估所建立的列线图的价值, 我们计算和构建了C指数、标准曲线和DCA。该列线图C指数的计算结果为0.735, 大于0.7提示该列线图的区分度较好。标准曲线的结果显示列线图在估计3年和5年PFS预测值与实际观测值之间展现了较好的可接受的一致性(图4), 提示该列线图的准确度较好。另外, DCA分析显示列线图预测3年和5年PFS在较广的阈值概率范围内均表现出良好的净效益, 说明该列线图的临床实用性和可靠性较好(图5)。

3 讨论

HOX基因是一段长度约183 bp的核苷酸序列, 编码高度保守的61个氨基酸的同源结构域。目前, 已鉴定出39种人类HOX基因, 将其分为HOXA, HOXB, HOXC, HOXD四个簇, 分别位于7p15、17p21、12q13和2q31染色体上^[13,14]。HOXB8是Hox基因家族的一员。近年来越来越

表 1 来源于肿瘤基因组图谱数据库的538例结直肠癌患者的临床特征资料

	所有病人(<i>n</i> = 538)	HOXB8表达水平		χ^2 值	<i>P</i> 值
		高表达(<i>n</i> = 269)	低表达(<i>n</i> = 269)		
性别				0.268	0.604
男	287	147	140		
女	251	122	129		
年龄				0.03	0.862
≤ 65岁	235	116	119		
> 65岁	303	153	150		
肿瘤位置				22.676	< 0.001
左半	220	93	127		
右半	216	135	81		
未知	102	41	61		
放射治疗				0	1
有	267	134	133		
无	271	135	136		
AJCC T				7.782	0.05
T1	16	9	7		
T2	93	45	48		
T3	367	174	193		
T4	62	41	21		
AJCC N				1.865	0.393
N0	317	152	165		
N1	128	65	63		
N2	93	52	41		
AJCC M				4.743	0.093
M0	407	206	201		
M1	77	43	34		
Mx	54	20	34		
AJCC stage				2.454	0.483
I	94	48	46		
II	214	99	115		
III	153	79	74		
IV	77	43	34		

多的证据表明HOXB8在人类癌症中表达失调, 与多种恶性肿瘤的发生、发展和转移密切相关, 包括胃癌、结肠直肠癌和卵巢浆液性癌等^[15-17]。在CRC中HOXB8能通过激活STAT3诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 进而参与CRC细胞的发生、发展和进展^[17]。同时, 也有研究发现HOXB8的过表达与CRC细胞化疗耐药也存在密切相关^[18]。Shen等^[19]的实验证明miR-196通过上调HOXB8的表达使CRC患者对术前新辅助化疗FOLFOX4方案的治疗反应变差, 从而影响患者预后。Lu等^[20]的研究中利用HOXB8等7个基因建立了预测肝转移的CRC患者对FOLFOX4化疗方案治疗敏感性的预测模型, 并且表现出很好的预测能力。以上发现提示HOXB8有望成为一个潜在的生物标记物, 用于CRC治疗反应检测和预后评估。

TCGA是一个具有里程碑意义的癌症基因组学计划, 收集了33种不同癌症类型、11000多个人类肿瘤样本的临床病理数据以及多平台分子图谱, 其对于癌症的研究有着不可估量的价值^[10]。本研究基于TCGA数据库, 获得HOXB8的mRNA的表达量数据和相应临床数据并进行统计分析, 探索HOXB8在CRC种表达和预后判断价值。

本研究首先比较了HOXB8在CRC中的mRNA表达水平, 评估其表达与CRC相关临床特征间的关系。我们发现HOXB8在CRC肿瘤组织中显著高表达, 同时还与T分期和M分期之间存在密切相关。林飞燕等^[21]通过细胞实验证明高表达的HoxB8基因能够促进CRC细胞的增殖和克隆形成能力, 同时HoxB8能够增强CRC细胞的迁移能力。这与本研究结果相一致, 都提示了HOXB8在

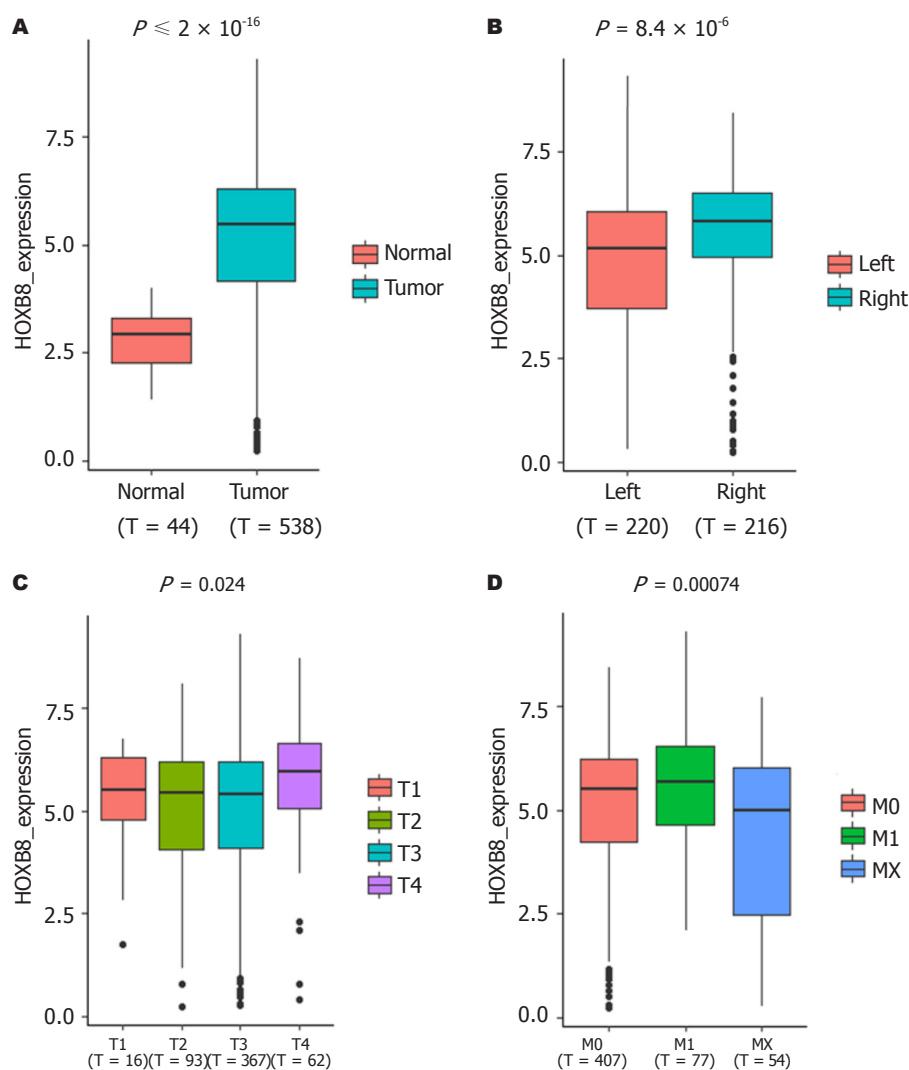


图 1 HOXB8在结直肠癌中的表达. A: 肿瘤与正常组织; B: 左右半结直肠癌; C: T1-4分期; D: M1分期.

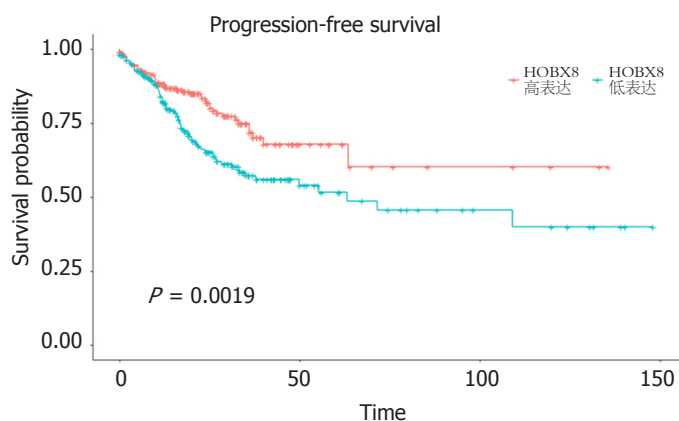


图 2 HOXB8的生存分析.

肿瘤发生发展、局部浸润和远处转移中起重要作用. 其次, 我们还发现HOXB8在不同肿瘤位置的CRC中也有差异表达. 以往的研究已经证明左半和右半CRC之间在病理类型、临床表现、预后与化疗耐药等方面均存在显著不同^[22-24]. 然而, 其潜在的分子机制还不甚清楚. 对

HOXB8深入探索或许能为研究左右半结肠癌提供新的思路. 另外, HOXB8的生存分析也表明其表达与CRC患者的PFS密切相关. 因此, 我们推断HOXB8可能在CRC的发生发展中起到了关键作用, 导致结果截然不同的化疗耐药和预后.

表 2 结直肠癌患者的总生存期与无进展生存期的单因素COX分析

	OS		PFS	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
性别	1.016 (0.699–1.478)	0.932	1.172 (0.828–1.656)	0.37
年龄	2.214 (1.449–3.381)	<0.001	1.068 (0.754–1.512)	0.711
肿瘤位置		0.157		0.98
左半	Ref.		Ref.	
右半	1.487 (0.986–2.241)	0.058	1.033 (0.709–1.506)	0.862
未知	1.147 (0.646–2.033)	0.639	0.994 (0.607–1.626)	0.981
放射治疗	1.340 (0.919–1.953)	0.128	0.909 (0.644–1.283)	0.59
HOXB8表达水平	1.148 (0.788–1.673)	0.472	1.742 (1.222–2.482)	0.002
AJCC T stage		<0.001		<0.001
T1	Ref.		Ref.	
T2	0.924 (0.195–4.367)	0.92	0.864 (0.186–4.008)	0.852
T3	1.769 (0.434–7.211)	0.425	2.342 (0.576–9.512)	0.233
T4	5.622 (1.326–23.842)	0.019	6.738 (1.600–28.380)	0.009
AJCC N stage		<0.001		<0.001
N0	Ref.		Ref.	
N1	1.717 (1.070–2.757)	0.025	1.680 (1.099–2.569)	0.016
N2	4.005 (2.593–6.185)	<0.001	4.082 (2.716–6.135)	<0.001
AJCC M stage		<0.001		<0.001
M0	Ref.		Ref.	
M1	3.904 (2.569–5.932)	<0.001	4.681 (3.187–6.875)	<0.001
Mx	1.716 (0.921–3.197)	0.088	1.207 (0.656–2.217)	0.545
AJCC stage		<0.001		<0.001
I	Ref.		Ref.	
II	1.883 (0.784–4.519)	0.156	2.241 (1.051–4.776)	0.036
III	3.450 (1.455–8.180)	0.004	3.370 (1.577–7.203)	0.001
IV	8.064 (3.390–19.183)	<0.001	10.66 (4.990–22.779)	<0.001

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期.

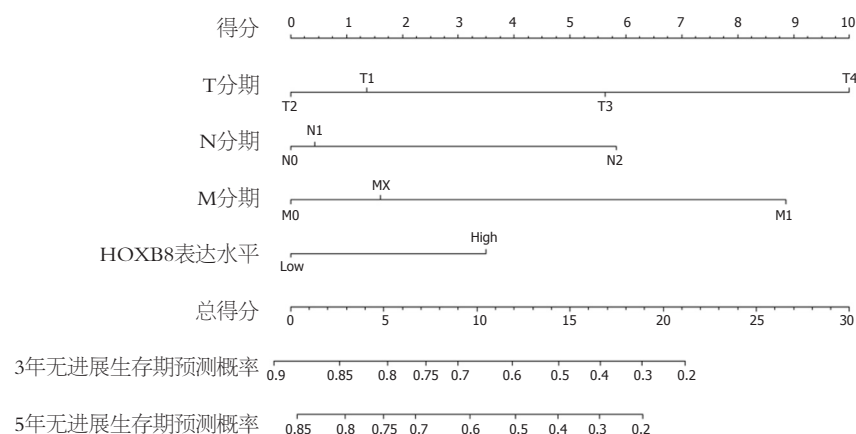


图 3 结直肠癌患者的3年和5年无进展生存期预测列线图.

其次, 为了评估HOXB8在CRC中的预后价值, 我们进行了单因素和多因素COX分析, 发现HOXB8的表达水平、TNM分期是CRC患者独立预后因素. 为了更好的预测CRC患者的PFS, 我们依据上述的预后因素将

COX模型可视化后建立了列线图, 并全面地对其进行评价, 结果发现HOXB8在预测CRC患者3年和5年的PFS中表现良好. 这些结果进一步证明了HOXB8在CRC中预后价值.

表 3 结直肠癌患者的总生存期与无进展生存期的多因素COX分析

	OS		PFS	
	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)	P值
年龄	2.508 (1.628–3.864)	<0.001	–	–
HOXB8表达水平	0.974 (0.655–1.446)	0.894	1.539 (1.066–2.221)	0.021
AJCC T stage		0.009		0.016
T1	Reference		Reference	
T2	0.561 (0.117–2.692)	0.47	0.845 (0.182–3.922)	0.829
T3	0.784 (0.186–3.312)	0.741	1.694 (0.410–6.987)	0.466
T4	1.766 (0.393–7.931)	0.458	2.906 (0.664–12.714)	0.156
AJCC N stage		0.002		0.004
N0	Reference		Reference	
N1	1.382 (0.818–2.335)	0.227	1.055 (0.662–1.681)	0.82
N2	2.508 (1.492–4.216)	0.001	2.054 (1.275–3.307)	0.003
AJCC M stage		0.005		<0.001
M0	Reference		Reference	
M1	2.289 (1.382–3.789)	0.001	2.986 (1.888–4.721)	<0.001
Mx	1.619 (0.855–3.066)	0.139	1.220 (0.658–2.259)	0.527

OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期.

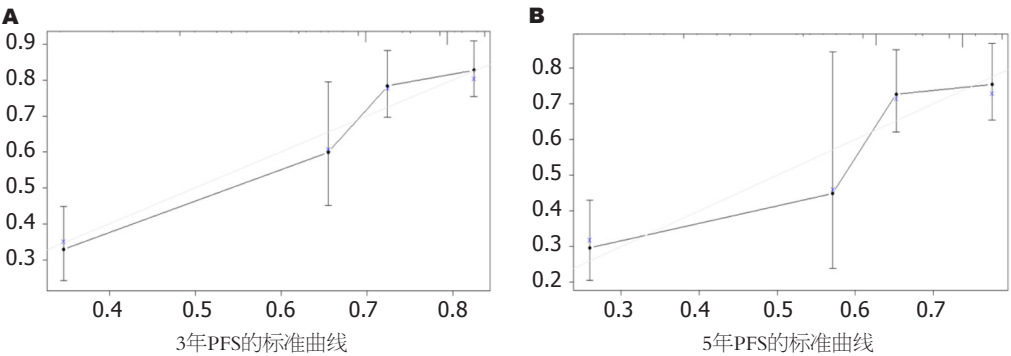


图 4 列线图预测3年和5年无进展生存期的标准曲线. A: 3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)的预测; B: 5年PFS的预测. PFS: 无进展生存期.

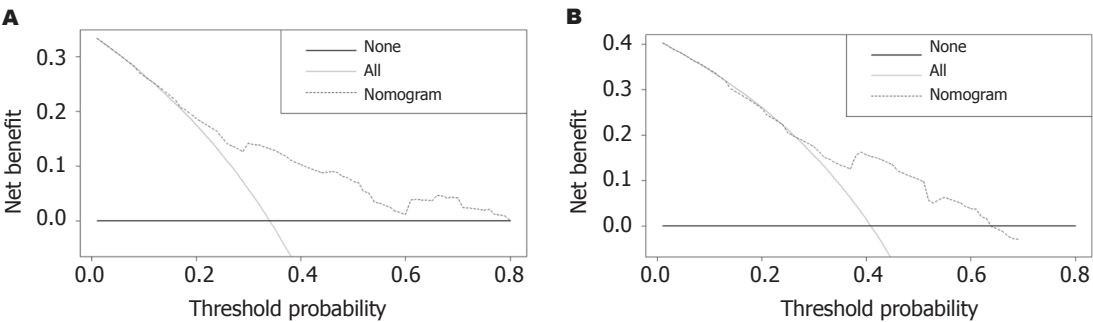


图 5 列线图预测3年和5年无进展生存期的临床决策曲线. A: 3年无进展生存期(progression-free survival, PFS)的临床决策曲线(decision curve analyses, DCA); B: 5年PFS的DCA.

4 结论

综上所述, HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力. HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危

CRC患者, 有希望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标. 同时, 还需要进行更深入的分子基础研究和随机化临床试验, 来揭示HOXB8与CRC患者的预后之间的作用机制及HOXB8在CRC中的临床应用.

文章亮点

实验背景

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤, 目前CRC患者仍有很高比例的复发和远处转移, 严重影响预后. 同时, HOXB8与CRC发生发展相关.

实验动机

基于CRC的转移和复发居高不下, 本研究旨在探讨HOXB8基因在CRC患者预后中的判断价值, 为监测高危CRC的疾病进展和复发提供思路.

实验目标

本研究希望了解HOXB8基因的表达与CRC患者相关病理特征及预后的联系, 并利用HOXB8建立一个全新的及有价值的CRC预后模型.

实验方法

通过分析肿瘤基因组图谱数据库中的HOXB8表达数据与CRC临床病理因素及生存预后之间的关系, 然后基于HOXB8建立一个新的CRC预后模型及列线图, 并对其进行全面科学的验证和评价.

实验结果

HOXB8主要在CRC肿瘤组织、右半CRC及较晚的临床分期中呈现高表达. 生存分析显示HOXB8的高表达与CRC患者更差的无进展生存期的相关. 基于HOXB8建立的CRC预后模型及列线图具有良好的预测价值.

实验结论

HOXB8的表达与CRC患者预后密切相关, 对CRC患者的疾病进展和复发具有一定的预测能力.

展望前景

HOXB8可以作为一种潜在的生物标记物来识别高危CRC患者, 有望成为CRC的新治疗靶点和预后监测指标.

5 参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210]
- 2 Chua YJ, Zalberg JR. Progress and challenges in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 595-604 [PMID: 18402526 DOI: 10.1586/14737140.8.4.595]
- 3 Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment

- and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271-289 [PMID: 27253694 DOI: 10.3322/caac.21349]
- 4 Zhong W, Yu Z, Zhan J, Yu T, Lin Y, Xia ZS, Yuan YH, Chen QK. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2015; 21: 83-95 [PMID: 24875250 DOI: 10.1007/s12253-014-9791-9]
- 5 Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, Sturgeon C. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134: 2513-2522 [PMID: 23852704 DOI: 10.1002/ijc.28384]
- 6 Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Sakurai K, Toyokawa T, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Hirakawa K. Significance of CEA and CA19-9 combination as a prognostic indicator and for recurrence monitoring in patients with stage II colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3753-3758 [PMID: 24982398]
- 7 Yue Y, Farcas R, Thiel G, Bommer C, Grossmann B, Galetzka D, Kelbova C, Küpferling P, Daser A, Zechner U, Haaf T. De novo t(12;17)(p13.3;q21.3) translocation with a breakpoint near the 5' end of the HOXB gene cluster in a patient with developmental delay and skeletal malformations. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 570-577 [PMID: 17327879 DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201795]
- 8 Vider BZ, Zimmer A, Hirsch D, Estlein D, Chastre E, Prevot S, Gespach C, Yaniv A, Gazit A. Human colorectal carcinogenesis is associated with deregulation of homeobox gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 742-748 [PMID: 9126347 DOI: 10.1006/bbrc.1997.6364]
- 9 Vider BZ, Zimmer A, Chastre E, Gespach C, Halperin M, Mashiah P, Yaniv A, Gazit A. Deregulated expression of homeobox-containing genes, HOXB6, B8, C8, C9, and Cdx-1, in human colon cancer cell lines. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 513-518 [PMID: 10833444 DOI: 10.1006/bbrc.2000.2804]
- 10 Liu J, Lichtenberg T, Hoadley KA, Poisson LM, Lazar AJ, Cherniack AD, Kovatich AJ, Benz CC, Levine DA, Lee AV, Omberg L, Wolf DM, Shriver CD, Thorsson V; Cancer Genome Atlas Research Network, Hu H. An Integrated TCGA Pan-Cancer Clinical Data Resource to Drive High-Quality Survival Outcome Analytics. *Cell* 2018; 173: 400-416. e11 [PMID: 29625055 DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.052]
- 11 Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW; Topic Group 'Evaluating diagnostic tests and prediction models' of the STRATOS initiative. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med* 2019; 17: 230 [PMID: 31842878 DOI: 10.1186/s12916-019-1466-7]
- 12 Zhang Z, Rousson V, Lee WC, Ferdynus C, Chen M, Qian X, Guo Y; written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Decision curve analysis: a technical note. *Ann Transl Med* 2018; 6: 308 [PMID: 30211196 DOI: 10.21037/atm.2018.07.02]
- 13 Bhattacharjee A, Ghargal R, Garg R, Jain M. Genome-wide analysis of homeobox gene family in legumes: identification, gene duplication and expression profiling. *PLoS One* 2015; 10: e0119198 [PMID: 25745864 DOI: 10.1371/journal.pone.0119198]
- 14 Haria D, Naora H. Homeobox Gene Deregulation: Impact on the Hallmarks of Cancer. *Cancer Hallm* 2013; 1: 67-76 [PMID: 24761365 DOI: 10.1166/ch.2013.1007]
- 15 Stavnes HT, Holth A, Don T, Kaern J, Vaksman O, Reich R, Tropé CG, Davidson B. HOXB8 expression in ovarian serous carcinoma effusions is associated with shorter survival. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 358-363 [PMID: 23438671 DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.02.021]

- 16 Ding WJ, Zhou M, Chen MM, Qu CY. HOXB8 promotes tumor metastasis and the epithelial-mesenchymal transition via ZEB2 targets in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 385-397 [PMID: 27761656 DOI: 10.1007/s00432-016-2283-4]
- 17 Wang T, Lin F, Sun X, Jiang L, Mao R, Zhou S, Shang W, Bi R, Lu F, Li S. HOXB8 enhances the proliferation and metastasis of colorectal cancer cells by promoting EMT via STAT3 activation. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 3 [PMID: 30622439 DOI: 10.1186/s12935-018-0717-6]
- 18 徐宗斌, 张逸群, 卢星榕, 池畔. 人结直肠癌耐药细胞株HCT-8/L-OHP的构建及HOXB8过表达的探讨. *福建医科大学学报* 2018; 52: 1-6
- 19 Shen S, Pan J, Lu X, Chi P. Role of miR-196 and its target gene HoxB8 in the development and proliferation of human colorectal cancer and the impact of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX4 on their expression. *Oncol Lett* 2016; 12: 4041-4047 [PMID: 27895768 DOI: 10.3892/ol.2016.5210]
- 20 Lu X, Pan J, Li S, Shen S, Chi P, Lin H, Huang Y, Xu Z, Huang S. Establishment of a predictive genetic model for estimating chemotherapy sensitivity of colorectal cancer with synchronous liver metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28: 552-558 [PMID: 23721165 DOI: 10.1089/cbr.2012.1431]
- 21 林飞燕, 吴爱华, 张培丽, 蒋磊, 李绍堂. HoxB8对结直肠癌细胞生长迁移的影响. *温州医科大学学报* 2015; 45: 785-790 [DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2015.11.002]
- 22 Mukund K, Syulyukina N, Ramamoorthy S, Subramaniam S. Right and left-sided colon cancers - specificity of molecular mechanisms in tumorigenesis and progression. *BMC Cancer* 2020; 20: 317 [PMID: 32293332 DOI: 10.1186/s12885-020-06784-7]
- 23 Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 418-423 [PMID: 17532785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x]
- 24 Gao P, Song YX, Xu YY, Sun Z, Sun JX, Xu HM, Wang ZN. Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. *Histopathology* 2013; 63: 603-615 [PMID: 23991632 DOI: 10.1111/his.12190]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第 3 套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

