

错配修复蛋白和人表皮生长因子受体 2 表达与结直肠癌患者淋巴结转移的相关性

贾红梅

作者单位: 257234 山东东营, 东营市河口区中医院检验科

通信作者: 贾红梅, Email: chenxin9931@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.03.025

【摘要】 目的 分析错配修复蛋白(MSH2、MSH6、MLH1、PMS2)以及人表皮生长因子受体 2(Her-2)表达与结直肠癌患者淋巴结转移的相关性。**方法** 选择 2020 年 12 月—2023 年 1 月东营市河口区中医院收治的 116 例结直肠癌患者作为研究对象,采用免疫组化法检测错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达和组织中 Her-2 表达阳性率。根据结直肠癌患者是否发生淋巴结转移分为淋巴结转移组和无淋巴结转移组,比较 2 组错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达阳性率;采用 Logistic 回归分析法分析上述蛋白表达阳性与结直肠癌患者淋巴结转移的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC),考察错配修复蛋白及 Her-2 表达阳性对结直肠癌淋巴结转移的评估价值。**结果** 病理学诊断结果显示,116 例结直肠癌患者中有淋巴结转移 59 例,无淋巴结转移 57 例。淋巴结转移组和无淋巴结转移组的 MSH6 表达阳性率比较差异无统计学意义(93.22% 比 96.49%, $P>0.05$);淋巴结转移组的 MSH2、MLH1、PMS2 缺失率及 Her-2 阳性表达率均明显高于无淋巴结转移组,差异均有统计学意义(MSH2: 15.25% 比 1.75%, MLH1: 16.95% 比 3.51%, PMS2: 15.25% 比 1.75%, Her-2: 47.46% 比 24.56%, 均 $P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,错配修复蛋白 MSH6 表达阳性与结直肠癌患者淋巴结转移无相关性[优势比(OR)为 2.000, 95% 可信区间(95%CI)为 0.352~11.372],错配修复蛋白 MSH2、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达阳性与结直肠癌患者淋巴结转移呈正相关(OR 值分别为 10.080、5.612、10.080、2.774, 95%CI 为 1.233~82.388、1.172~26.875、1.233~82.388、1.258~6.116)。ROC 曲线分析显示,错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达评估结直肠癌患者淋巴结转移的 AUC 分别为 0.567、0.516、0.567、0.567、0.614,均有一定评估价值,但评估性能不高。**结论** 错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达缺失及 Her-2 阳性表达均与结直肠癌患者淋巴结转移具有相关性。

【关键词】 结直肠癌; 淋巴结转移; 错配修复蛋白; 人表皮生长因子受体 2

Correlation between expression of mismatch repair proteins and human epidermal growth factor receptor 2 with lymph node metastasis of colorectal cancer patients

Jia Hongmei. Department of Clinical Laboratory, Hekou District Traditional Chinese Medicine Hospital of Dongying City, Dongying 257234, Shandong, China

Corresponding author: Jia Hongmei, Email: chenxin9931@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between the expression of mismatch repair proteins (MSH2, MSH6, MLH1 and PMS2) and human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) with lymph node metastasis in colorectal cancer patients. **Methods** The 116 patients with colorectal cancer admitted to Hekou District Traditional Chinese Medicine Hospital of Dongying City from December 2020 to January 2023 were selected as research objects. Immunohistochemical method was used to detect the expression positive rates of mismatch repair proteins MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, and Her-2 in tissues. According to whether colorectal cancer patients had lymph node metastasis, they were divided into lymph node metastasis group and non-lymph node metastasis group. The expression positive rate of mismatch repair proteins MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, and Her-2 were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between positive protein expression and lymph node metastasis in colorectal cancer patients. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to investigate the evaluation value of positive expression of mismatch repair protein and Her-2 in lymph node metastasis. **Results** The pathological diagnosis results showed that out of 116 patients with colorectal cancer,

59 cases had lymph node metastasis and 57 cases had no lymph node metastasis. There was no significant difference in the positive rate of MSH6 expression between lymph node metastasis group and non-lymph node metastasis group (93.22% vs. 96.49%, $P > 0.05$). The deletion rates of MSH2, MLH1, PMS2 and the positive expression rate of Her-2 in lymph node metastasis group were significantly higher than those in non-lymph node metastasis group, with statistical significant differences (MSH2: 15.25% vs. 1.75%, MLH1: 16.95% vs. 3.51%, PMS2: 15.25% vs. 1.75%, Her-2: 47.46% vs. 24.56%, all $P < 0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that there was no correlation between the positive expression of mismatch repair protein MSH6 and lymph node metastasis in patients with colorectal cancer [odds ratio (OR) was 2.000, the 95% confidence interval (95%CI) was 0.352–11.372]. The positive expression of mismatch repair proteins MSH2, MLH1, PMS2, and Her-2 were related to lymph node metastasis in patients with colorectal cancer (OR values were 10.080, 5.612, 10.080 and 2.774, respectively, 95%CI were 1.233–82.388, 1.172–26.875, 1.233–82.388 and 1.258–6.116). The ROC curve showed that the AUC values of mismatch repair proteins MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 expression, and Her-2 expression in evaluating lymph node metastasis in colorectal cancer patients were 0.567, 0.516, 0.567, 0.567 and 0.614, respectively, which had certain evaluation value, but the evaluation performance was not high. **Conclusion** The positive expression of mismatch repair proteins MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 and Her-2 are all associated with lymph node metastasis in patients with colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Lymphatic metastasis; Mismatch repair protein; Human epidermal growth factor receptor 2

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,也是全世界癌症患者死亡的第二大原因,在 2020 年有超过 180 万例新病例和 90 万例患者死亡^[1]。结直肠癌的早期诊断率普遍较低,大多数患者在中晚期才被确诊,结直肠癌术后复发和转移受淋巴结转移的影响,也是预后的关键因素^[2]。因此,对结直肠癌淋巴转移的深入研究十分必要。结直肠癌主要由环境因素、遗传因素及其相互作用引起,与至少三种不同的遗传途径相关,包括微卫星不稳定性、染色体不稳定性及 CpG 二核苷酸(CpG 岛)甲基化表型^[3]。其中,微卫星不稳定性特征是 DNA 甲基化或基因突变引起,导致短重复序列长度的广泛改变。错配修复蛋白是结直肠癌的特异性分子标志物,错配修复蛋白的种系突变可引起错配修复基因失活,进而造成无法修复的错误 DNA 复制,导致正常细胞的基因组发生改变,转化为肿瘤细胞。

有研究表明,错配修复蛋白是影响结直肠癌发生的风险因素。MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 均为常见错配修复蛋白,但其与结直肠癌患者淋巴转移的相关性尚不明确^[4]。人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)是一种与恶性肿瘤密切相关的大分子,与癌细胞增殖和细胞外基质重构有关,可能会影响结直肠癌患者的淋巴结转移^[5]。基于此,本研究分析错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达与结直肠癌患者淋巴结转移的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及一般资料 选择 2020 年 12 月—2023 年 1 月东营市河口区中医院收治的 116 例结直肠癌患者作为研究对象。其中男性 64 例,女性 52 例,年龄 32~78 岁,平均 (52.11 ± 6.62) 岁;体质指数(body mass index, BMI) $18.9 \sim 26.7 \text{ kg/m}^2$,平均 $(22.17 \pm 0.86) \text{ kg/m}^2$;肿瘤直径 $0.9 \sim 67.7 \text{ mm}$,平均 $(34.1 \pm 5.6) \text{ mm}$;TNM 分期:Ⅰ期 13 例,Ⅱ期 46 例,Ⅲ期 34 例,Ⅳ期 23 例;病理组织学诊断:黏液腺癌 50 例,非黏液腺癌 66 例;肿瘤部位:左半结肠 39 例,右半结肠 33 例,直肠 44 例;侵袭程度:黏膜及下层 2 例,肌层 19 例,浆膜及其外部 95 例;淋巴结转移 59 例,无淋巴结转移 57 例。

1.1.1 纳入标准 ① 符合《中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)》^[6]诊断标准;② 经组织病理学诊断确诊为结肠癌或直肠癌;③ 切除前未进行化疗或放疗;④ 资料完整;⑤ 意识与认知功能无异常,可正常交流;⑥ 愿意接受随访。

1.1.2 排除标准 ① 肿瘤复发;② 合并其他恶性肿瘤;③ 患有精神疾病;④ 患有严重呼吸系统、肝脏、肾脏或心血管疾病。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经东营市河口区中医院医学伦理委员会审核通过(审批号:20230809),患者与家属均知情同意。

1.2 仪器与试剂 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 抗体试剂盒均由福州迈新生物技术开发有限公司提

供, Her-2 表达检测试剂盒由圣克鲁斯生物技术(上海)有限公司公司提供。

1.3 研究方法 研究对象均通过两名病理医师诊断为结肠癌或直肠癌,收集术后肿瘤组织和邻近组织,使用 4% 中性甲醛液固定,进行石蜡包埋(石蜡切片厚度为 3~4 μm)及苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。采用 Max Vision 二步法进行免疫组化试验,于 65 $^{\circ}\text{C}$ 烤片 2 h,石蜡切片,脱蜡、水化,使用磷酸缓冲盐溶液进行 3 次冲洗(每次 30 min),使用过氧化物酶阻断剂对内源性过氧化物酶活性进行封闭 10 min,加入一抗至组织完全覆盖。在室温下孵育至恢复室温,加入生物素标记的二抗至组织被完全覆盖,向其中滴加 DAB 显色试剂,放置 5 min,使用苏木素复染 1 min,流水冲洗,常规脱水、透明和封片。

1.3.1 错配修复蛋白表达检测 使用免疫组化法抗体试剂盒检测 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 蛋白的阳性表达率。判断标准:错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 均定位于细胞核,细胞核(间质细胞、上皮细胞、浸润淋巴细胞)呈黄色或棕黄色颗粒为阳性细胞,细胞核不着色为缺失。在 400 倍显微镜下随机选择每张切片 10 个视野,记录阳性细胞占比。染色强度为深棕色、深黄色、浅黄色、不着色分别记为 3 分、2 分、1 分、0 分,阳性细胞占比>80%、51%~80%、11%~50%、 $\leq 10\%$ 分别计为 4 分、3 分、2 分、1 分,染色强度评分与阳性细胞占比评分的乘积 ≥ 2 分表示错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 为阳性表达,任意一项缺失均可判定为微卫星不稳定性。

1.3.2 Her-2 表达检测 使用免疫组化法试剂盒测定 Her-2 表达阳性率。判断标准:标本显色度为棕黑色、棕黄色、淡黄色、无色分别记为 3 分、2 分、1 分、0 分,阳性细胞占比>75%、51%~75%、11%~50%、 $\leq 10\%$ 分别记为 4 分、3 分、2 分、1 分,标本显色度评分与阳性细胞占比评分之和为 Her-2 表达评判标准,评分 ≥ 4 分、2~3 分、<2 分可分别判定为强阳性、阳性、阴性。

1.3.2 患者分组 参考《肿瘤病理诊断规范(结直肠癌)》^[7]以及结合病理形态学诊断结果,确定结直肠癌患者的淋巴结转移发生情况,根据是否发生淋巴结转移分为淋巴结转移组(59 例)和无淋巴结转移组(57 例)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处

理。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 Logistic 回归分析检验 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2、Her-2 表达与结直肠癌患者淋巴结转移的关系。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),检验 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2、Her-2 表达对结直肠癌患者淋巴结转移的评估价值, $\text{AUC}>0.90$ 表示评估性能较高, $0.71\leq\text{AUC}\leq 0.90$ 表示有一定评估性能, $0.50\leq\text{AUC}<0.71$ 表示评估性能较低, <0.50 表示无评估性能。

2 结果

2.1 是否淋巴结转移结直肠癌患者错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达阳性比较 病理形态学诊断结果显示,本研究 116 例结直肠癌患者中,有淋巴结转移 59 例,无淋巴结转移 57 例。两组 MSH6 表达差异无统计学意义($P>0.05$);淋巴结转移组的 MSH2、MLH1、PMS2 缺失率及 Her-2 阳性率均明显高于无淋巴结转移组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同淋巴结转移情况结直肠癌患者错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 及 Her-2 表达比较

检查指标		表达情况[例(%)]		χ^2 值	P 值
		淋巴结转移组($n=59$)	无淋巴结转移组($n=57$)		
MSH2	缺失	9(15.25)	1(1.75)	5.103	0.024
	阳性	50(84.75)	56(98.25)		
MSH6	缺失	4(6.78)	2(3.51)	0.141	0.707
	阳性	55(93.22)	55(96.49)		
MLH1	缺失	10(16.95)	2(3.51)	5.647	0.017
	阳性	49(83.05)	55(96.49)		
PMS2	缺失	9(15.25)	1(1.75)	5.103	0.024
	阳性	50(84.75)	56(98.25)		
Her-2	阳性	28(47.46)	14(24.56)	6.580	0.010
	阴性	31(52.54)	43(75.44)		

注: MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 为错配修复蛋白, Her-2 为人表皮生长因子受体 2

2.2 Logistic 回归分析错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达与结直肠癌患者淋巴结转移的相关性 将结直肠癌患者淋巴结转移情况作为状态变量(1=有淋巴结转移, 0=无淋巴结转移),将 MSH2(1=缺失, 0=阳性)、MSH6(1=缺失, 0=阳性)、MLH1(1=缺失, 0=阳性)、PMS2(1=

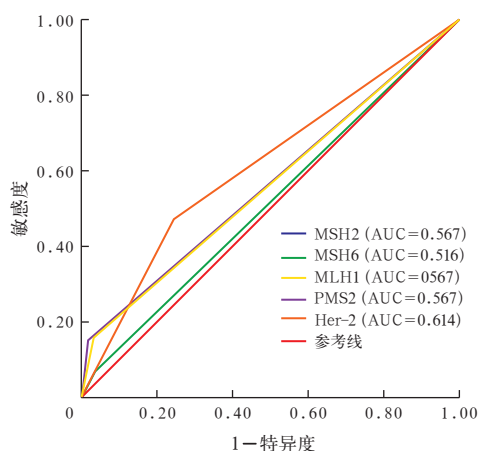
缺失, 0=阳性)、Her-2 (1=阳性, 0=阴性) 表达作为自变量, 经 Logistic 回归分析结果显示, 错配修复蛋白 MSH6 表达与结直肠癌患者淋巴转移无相关性 ($P>0.05$), 错配修复蛋白 MSH2、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达均与结直肠癌患者淋巴转移呈正相关 (均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达与结直肠癌患者淋巴转移的相关性

项目	β 值	s_e	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
MSH2	2.311	1.072	4.646	0.031	10.080	1.233 ~ 82.388
MSH6	0.693	0.887	0.611	0.434	2.000	0.352 ~ 11.372
MLH1	1.725	0.799	4.659	0.031	5.612	1.172 ~ 26.875
PMS2	2.311	1.072	4.646	0.031	10.080	1.233 ~ 82.388
Her-2	1.020	0.403	6.401	0.011	2.774	1.258 ~ 6.116

注: MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 为错配修复蛋白, Her-2 为人表皮生长因子受体 2, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.3 错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达对结直肠癌患者淋巴转移的评估价值 将结直肠癌患者淋巴转移情况作为状态变量 (1=有淋巴转移, 0=无淋巴转移), 将 MSH2 (1=缺失, 0=阳性)、MSH6 (1=缺失, 0=阳性)、MLH1 (1=缺失, 0=阳性)、PMS2 (1=缺失, 0=阳性)、Her-2 (1=阳性, 0=阴性) 表达作为检验变量, 绘制 ROC 曲线图。结果显示, 错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达评估结直肠癌患者淋巴转移的 AUC 分别为 0.567、0.516、0.567、0.567、0.614, 均有一定评估价值, 但评估性能不高。见图 1, 表 3。



注: MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 为错配修复蛋白, Her-2 为人表皮生长因子受体 2, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达评估结直肠癌患者淋巴转移评估价值的 ROC 曲线

表 3 错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达评估结直肠癌患者淋巴转移的评估价值

评分	AUC	s_e	95%CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
MSH2	0.567	0.053	0.463 ~ 0.672	0.210	15.3	99.2
MSH6	0.516	0.054	0.411 ~ 0.622	0.761	6.8	96.5
MLH1	0.567	0.053	0.463 ~ 0.672	0.212	16.9	96.5
PMS2	0.567	0.053	0.463 ~ 0.672	0.210	15.3	99.2
Her-2	0.614	0.052	0.512 ~ 0.717	0.033	47.5	75.4

注: MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 为错配修复蛋白, Her-2 为人表皮生长因子受体 2, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

结肠直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 全世界每年约有 120 万例新发病例和 60 万例死亡病例^[8]。结直肠癌具有复杂的生物学行为, 并且容易对化疗药物产生耐药性, 淋巴转移是恶性肿瘤的主要生物学特征, 结直肠癌疗效差往往与肿瘤的转移有关^[9]。因此, 迫切需要了解如何预测和控制淋巴转移, 并在临床上对肿瘤进行早期综合治疗。

结直肠癌的发生发展是多种基因和因素共同作用的结果, 其发病机制复杂^[10]。错配修复系统可以及时修复受损的 DNA, 保证遗传信息的稳定性, 错配修复缺陷被定义为在肿瘤和微卫星不稳定性中缺乏免疫组织化学可检测的错配修复蛋白表达, 当错配修复系统存在缺陷时, 由于校对和修复功能减弱或缺失, 受损的 DNA 不能被及时修复, 导致 DNA 错配的积累, 造成微卫星不稳定性, 最终导致细胞癌变^[11-13]。Her-2 是 Her 家族的成员, 也是一种原癌基因, Her-2 基因扩增和蛋白过表达参与了几种人类癌症的发病和进展, 包括肺癌、前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、胰腺癌等, 因此常被认为是一种不良预后因素^[14]。本研究结果显示, 淋巴转移组患者体内 MSH6 表达与无淋巴转移组患者比较差异无统计学意义, 淋巴转移组的 MSH2、MLH1、PMS2 缺失率及 Her-2 阳性表达率均明显高于无淋巴转移组。Logistic 回归分析结果显示, 错配修复蛋白 MSH6 表达与结直肠癌患者淋巴转移无相关性, 错配修复蛋白 MSH2、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达与结直肠癌患者淋巴转移有关。分析原因: MSH2 与大肠埃希菌 MutS 基因同源, 参与 DNA 错配修复, 可以处理 DNA 损伤的修复, 促进细胞凋亡^[15]。MLH1 编码的蛋白质是 DNA 损伤信号的一部分, MLH1 可参与 DNA 错配的修复系统, 并参与减数分裂^[16]。错配修复蛋白在维持 DNA 的结构和功能中具有重要的作用, 随着这种修复机制的丧失,

复制期间的错误率增加了 100 ~ 1 000 倍,可能表现为微卫星不稳定性引起的癌基因激活或抑癌基因失活,也可能表现为直接引起癌基因或抑癌基因突变,从而诱发癌变^[17-18]。错配修复蛋白缺失患者的微卫星不稳定性显著增加,从而导致淋巴结转移的概率相应增加。Her-2 是一种由细胞癌基因编码的具有酪氨酸激酶活性的蛋白质,是细胞基因组的正常组成部分,参与对细胞生长、分化和分裂的调节^[19]。Her-2 激活引起异常基因扩增、异常转录调节和 mRNA 过度表达,其蛋白产物过度表达并产生肿瘤转化活性,造成表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)蛋白激酶的持续激活,使细胞生长失控,导致肿瘤的发生发展,加快肿瘤的生长,诱发淋巴结转移^[20]。另外,本研究绘制 ROC 曲线图,结果显示,错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达及 Her-2 表达评估结直肠癌患者淋巴转移的 AUC 分别为 0.567、0.516、0.567、0.567、0.614,均有一定评估价值,但评估性能不高。

综上所述,错配修复蛋白 MSH2、MSH6、MLH1、PMS2 表达缺失及 Her-2 阳性表达与结直肠癌患者淋巴结转移有关。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- SIENA S, Di BARTOLOMEO M, RAGHAV K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (6): 779-789. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3.
- 王能一. 肿瘤标志物联合检测在消化道恶性肿瘤诊断中的价值[J]. *实用检验医师杂志*, 2022, 14 (2): 113-116. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.02.001.
- 侯少华, 齐立温, 纪小红, 等. 结直肠癌微卫星不稳定性与程序性死亡配体 1 表达的临床意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44 (3): 223-227. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2022.03.002.
- 付萍, 林俐, 王秋实, 等. 应用优化的全自动免疫组化染色方案检测错配修复蛋白 MLH1、PMS2 在结直肠癌组织中的表达[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 (13): 2254-2257. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.13.010.
- NAKAMURA Y, OKAMOTO W, KATO T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (11): 1899-1903. DOI: 10.1038/s41591-021-01553-w.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58 (8): 561-585. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.
- 韩安家, 黄艳, 来茂德. 肿瘤病理诊断规范(结直肠癌)[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45 (12): 822-824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.12.002.
- 刘任林, 周录平, 邓文胜, 等. 益气健脾汤对腹腔镜直结肠癌术后患者炎症反应和免疫功能以及营养状态的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (4): 448-451. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.018.
- 宋宝强, 李贵轩, 徐绍强, 等. 血清 LP、TTR、sB7-H1 水平与初发结直肠癌患者 TNM 分期、淋巴结转移的关系及临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21 (9): 1197-1201. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2021.09.025.
- MAO R, KRAUTSCHEID P, GRAHAM R P, et al. Genetic testing for inherited colorectal cancer and polyposis, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [J]. *Genet Med*, 2021, 23 (10): 1807-1817. DOI: 10.1038/s41436-021-01207-9.
- 李云凤, 田琳. 结直肠癌中错配修复蛋白的表达及其与临床病理特征的相关性分析[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2022, 56 (3): 285-288. DOI: 10.20010/j.issn.1000-1905.2022.03.0285.
- 张光耀. 胶体金法和免疫比浊法大便隐血检测在结直肠癌筛查中的应用[J]. *实用检验医师杂志*, 2022, 14 (1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.007.
- 伍文, 李锦, 梁霞. 粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜在早期结直肠癌筛查中的意义[J]. *实用检验医师杂志*, 2020, 12 (1): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.01.007.
- AFRASANIE V A, MARINCA M V, ALEXA-STRATULAT T, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer—practical implications for the clinician [J]. *Radiol Oncol*, 2019, 53 (3): 265-274. DOI: 10.2478/raon-2019-0033.
- 徐燕, 雷俊平, 尚松, 等. 结直肠癌中错配修复蛋白 MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 和 Ki-67 表达的意义及与预后的关系[J]. *广东医学*, 2023, 44 (1): 90-95. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20224005.
- 何杨, 周珏, 孙翔云, 等. 结直肠癌组织错配修复蛋白表达与临床病理特征关系的随机森林分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29 (6): 408-413. DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2022.06.05.
- SALEM M E, BODOR J N, PUCCINI A, et al. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147 (10): 2948-2956. DOI: 10.1002/ijc.33115.
- 潘思琼, 陆奉科, 李山. 错配修复蛋白 MLH1、MSH2、PMS2、MSH6 及 p53 在结直肠癌中的表达及意义[J]. *海南医学*, 2021, 32 (1): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.01.002.
- 王进峰, 彭雷, 付豹, 等. 结直肠癌术前区域动脉灌注化疗联合腹腔镜手术对患者血清 EGFR HER-2 MMP-2 表达及远期预后的影响[J]. *安徽医学*, 2021, 42 (12): 1355-1359. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2021.12.006.
- ODUKOYA L A, BADMOS K B, KHRAMTSOVA G, et al. Immunohistochemical study and clinicopathologic correlation of Cox-2 and Her-2 expression in colorectal carcinoma: a 5-year retrospective study [J]. *West Afr J Med*, 2022, 39 (11): 1134-1140.

(收稿日期: 2023-07-27)

(本文编辑: 邵文)