

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.012

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.012>

## 结直肠癌中 DNA 错配修复功能缺陷与血管密度的相关性

陈博, 胡悦, 黄笑笑, 华兴

(广州市红十字会医院病理科, 广州 510235)

**[摘要]** 目的: 探讨DNA错配修复功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)在结直肠癌中的临床病理特征及与血管密度的关系。方法: 选取2016年1月至2018年12月因结直肠癌于广州市红十字会医院住院行根治手术的患者样本。采用免疫组织化学法检测101例患者样本中MMR蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)用以判断dMMR; 检测CD34和D2-40以计算血管密度。结果: 101例结直肠癌患者癌组织中, dMMR共有18例(17.8%), 肿瘤位于右半结肠、肿瘤最大径<5 cm及肿瘤低分化比例较高, 淋巴结转移率较低(均 $P<0.05$ )。dMMR与肿瘤浸润深度及是否远处转移无关。dMMR者具有较低的血管密度及淋巴管密度, MMR蛋白表达与血管密度及淋巴管密度呈正相关(均 $P<0.05$ )。结论: dMMR与结直肠癌肿瘤大小、位置及分化程度密切相关, dMMR患者的低淋巴结转移率与较低的血管及淋巴管密度相关。

**[关键词]** 结直肠癌; DNA错配修复功能缺陷; 血管密度; 淋巴管密度

## Correlation between DNA mismatch repair defects and vascular density in colorectal cancer

CHEN Bo, HU Yue, HUANG Xiaoxiao, HUA Xing

(Department of Pathology, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510235, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the correlation of clinicopathologic features of deficient mismatch repair (dMMR) defects in colorectal cancer and vessel density. **Methods:** Samples of colorectal cancer patients admitted to Guangzhou Red Cross Hospital from January 2016 to December 2018 were selected. Immunohistochemistry was applied in 101 samples to detect four MMR proteins (including MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) so as to estimate dMMR. CD34 and D2-40 were used to detect microvessel density and microlymphatic density. **Results:** In 101 cases of cancer tissue, 18 (17.8%) samples were detected as dMMR defects, which was characterized by tumor located in the right colon, with the maximum diameter less than 5 cm, higher proportion of poor differentiation and lower rate of lymphatic metastasis (all  $P<0.05$ ). dMMR had no relationship with depth of tumor invasion and distant metastasis. The dMMR patients had lower microvessel and microlymphatic density. There was positive correlation between MMR protein expression and microvessel and microlymphatic density (all  $P<0.05$ ).

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-20

通信作者 (Corresponding author): 华兴, Email: huaxingtime@126.com

**Conclusion:** dMMR is closely associated with tumor location, tumor size and tumor differentiation. The reduced rate of lymphatic metastasis in dMMR is correlated with lower density of microvessel and microlympatic density.

**Keywords** colorectal cancer; deficient mismatch repair; microvessel density; microlympatic density

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 在世界范围内的病死率中仅次于肺癌、肝癌和胃癌, 成为第4大致致命癌症。随着我国人民生活水平的提高及饮食习惯的改变, 结直肠癌的病死率呈现出升高的趋势, 严重影响人们的生命健康<sup>[1]</sup>, 其中散发性结直肠癌约占85%, 遗传性非息肉性结直肠癌为10%~15%<sup>[2]</sup>。

微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)是结直肠癌主要存在的遗传不稳定性之一, 主要由DNA错配修复(mismatch repair, MMR)系统基因缺陷引起。MMR功能异常可导致DNA复制错误无法得到纠正并不断累积, 基因组呈现高突变表型并改变正常细胞功能。对MMR系统蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)的免疫组织化学染色与基于DNA检测的MSI测定具有高度一致性, 敏感性(>90%)及特异性(100%)均较好, 为我国临床MMR检测的基本推荐<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现: MSI与遗传性非息肉性结直肠癌的风险评估、诊断及预后密切相关, 对于高危患者进行MSI筛查可显著提高遗传性非息肉性结直肠癌检测的敏感性, 也可对患者一级和二级亲属进行MSI筛查确定随访检测频率; 同时, 可根据MSI表型优化手术方式, 增加总生存时间。在散发性结直肠癌方面, 近年来研究发现MSI与结直肠癌肿瘤的发生部位、患者的临床分期、淋巴结转移情况及术后放化疗效果都有不同程度的关联<sup>[5]</sup>。

肿瘤的生长和转移依赖于脉管生成, 血管及淋巴管生成对肿瘤生长及转移均有重要影响<sup>[6-7]</sup>。血管密度及淋巴管密度是临床病理学中检测脉管生成的重要评价方法<sup>[8]</sup>。但目前尚无研究探讨在结直肠癌中MSI与脉管生成的相关性。本研究旨在分析结直肠癌MSI患者的临床病理学特点以及与血管密度的相关性, 进一步拓展MSI检测在结直肠癌风险评估及预后中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2016年1月至2018年12月因结直肠癌于广州市红十字会医院住院行根治手术患者标本

101例。纳入标准: 1)癌组织原发于结直肠; 2)病理资料完整。排除标准: 1)同时合并其他恶性肿瘤; 2)病理切片存在丢片、掉片、选择位置不当等情况; 3)临床资料不全。本研究经广州市红十字会医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂

CD34(Code QBE10)、D2-40(Code D2-40)、MLH1(Code ES05)、MLH2(Code FE11)、PMS2(Code EP51)、MSH6(Code EP49)鼠抗人单克隆抗体均购自丹麦Dako公司; EnVision两步法免疫组织化学试剂盒购自瑞士罗氏公司。

### 1.3 临床数据收集

患者临床病理情况从电子病历系统中提取, 包括年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移及远处转移。

### 1.4 免疫组织化学染色

结直肠癌组织标本在10%中性甲醛中固定24~48 h, 常规脱水、固定、石蜡包埋、切片后进行“脱蜡-抗原修复-染色-脱水封片”一系列免疫组织化学常规检测, 每组实验均设用PBS液代替第一抗体作为阴性对照; 以癌旁组织作为阳性对照。病理切片均由两位高年资病理医师根据WHO 2010消化系统肿瘤分类标准<sup>[9]</sup>明确诊断及复核。

### 1.5 结果判定

#### 1.5.1 MMR 状态评估

MLH1、MSH2、MSH6、PMS2蛋白表达均为细胞核阳性。判断标准: 细胞核出现黄褐色或棕黄色染色判定为表达阳性, 细胞核不着色判断为表达缺失。如肿瘤样本中4个MMR蛋白均阳性表达, 则为MMR功能完整(proficient mismatch repair, pMMR); 任一MMR蛋白缺失即为MMR功能缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)(图1)<sup>[3]</sup>。

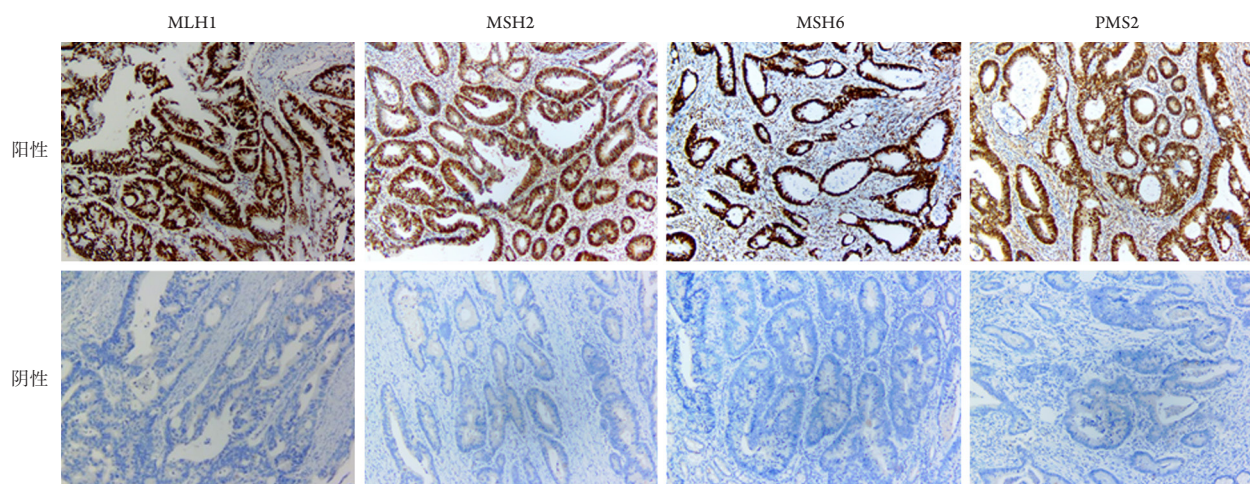


图1 MMR蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)在结直肠癌组织中的免疫组织化学表达情况(SP染色,  $\times 40$ )

Figure 1 Immunohistochemical expression of MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) in colorectal cancer tissues (SP staining,  $\times 40$ )

### 1.5.2 血管密度评估

CD34表达于血管内皮, D2-40表达于淋巴管内皮, 两者均表达为细胞质阳性。血管密度及淋巴管密度参照Weidner等<sup>[10-11]</sup>的判断方法, 以血管内皮或者淋巴管内皮细胞细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性判断标准, 首先在100倍镜下由表皮到基底选取3个组织内血管最多的区域, 然后通过图像采集仪在400倍镜下计数每一个视野内的脉管数目, 取其平均值进行分析。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。分类变量采用例(%)表示, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验。两分类变量间的相关性分析采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的临床病理特征

本研究纳入101例结直肠癌患者, 年龄33~93(平均70)岁, 其中女48例, 男53例; 肿瘤位于右半结肠38例, 横结肠5例, 左半结肠13例, 乙状结肠26例, 直肠19例; 肿瘤最大径 $\leq 5$  cm者47例, 5~10 cm者49例,  $> 10$  cm者5例; 高分化(腺管结构 $> 95\%$ )、中分化(50%~95%)、低分化(腺管结构0~49%)分别为6例、67例、28例; 浸润深度T1+T2者10例, T3+T4者91例; 有淋巴结转移者45例, 有远处转移者7例(表1)。

### 2.2 MMR 蛋白表达情况

在本研究纳入的101例标本中, 18例(17.8%) MMR蛋白表达缺失(dMMR组), 其中MLH1联合PMS2缺失有5例, MSH2联合MSH6缺失有1例, MLH1、MSH2、MSH6及PMS2均缺失有2例, MLH1、MSH2、MSH6及PMS2表达缺失率分别为9.9%、10.9%、3.0%及8.9%。

### 2.3 MMR 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系

比较两组患者临床病理特征发现, dMMR组相比pMMR组肿瘤主要位于右半结肠(61.1% vs 32.5%,  $P < 0.05$ ), 肿瘤最大径 $\leq 5$  cm者比例较高(72.2% vs 41.0%,  $P < 0.05$ ), 肿瘤低分化比例较高(61.1% vs 20.5%,  $P < 0.01$ ), 淋巴结转移率较低(5.6% vs 53.0%,  $P < 0.01$ )(表1)。而在肿瘤浸润深度以及是否远处转移中, 两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 血管密度及淋巴管密度与结直肠癌患者临床病理特征的关系

在101例标本中, 血管密度为 $(58.42 \pm 15.54)/\text{mm}^2$ , 淋巴管密度为 $(11.52 \pm 5.45)/\text{mm}^2$ 。血管密度高的患者较血管密度低者肿瘤最大径 $> 5$  cm的比例较高(64.7% vs 42.0%,  $P < 0.05$ ), T3+T4深度浸润比例较高(96.1% vs 84.0%,  $P < 0.01$ ), 远处转移比例较高(11.8% vs 2.0%,  $P < 0.05$ ; 表2)。淋巴管密度高的患者较密度低者, 肿瘤高分化比例较高(9.8%

vs 2.0%,  $P < 0.01$ ), 淋巴结转移比例较高(54.9% vs 34.0%,  $P < 0.01$ )。

## 2.5 结直肠癌患者血管密度及淋巴管密度与 MMR 蛋白表达的相关性

dMMR组血管密度高者显著低于pMMR组

(22.2% vs 56.6%,  $P < 0.05$ ; 表1)。dMMR组淋巴管高密度比例显著低于pMMR组(27.8% vs 55.4%,  $P < 0.05$ ; 表1)。进一步通过Spearman相关性分析发现: 在结直肠癌患者中, 血管密度( $r = 0.263$ ,  $P < 0.01$ )及淋巴管密度( $r = 0.212$ ,  $P < 0.05$ )与MMR蛋白表达呈正相关。

表1 MMR蛋白表达与结直肠癌临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between MMR protein expression and clinicopathological characteristics of colorectal cancer

项目	<i>n</i>	pMMR/[例(%)]	dMMR/[例(%)]	<i>P</i>
总计	101	83 (82.2)	18 (17.8)	
年龄/岁				0.282
<70	50	39 (47.0)	11 (61.1)	
≥70	51	44 (53.0)	7 (38.9)	
性别				0.423
男	53	42 (50.6)	11 (61.1)	
女	48	41 (49.4)	7 (38.9)	
肿瘤最大径/cm				0.014
<5	47	34 (41.0)	13 (72.2)	
5~10	49	44 (53.0)	5 (27.8)	
>10	5	5 (6.0)	0 (0.0)	
分化程度				0.003
高分化	6	5 (6.0)	1 (5.6)	
中分化	67	61 (73.5)	6 (33.3)	
低分化	28	17 (20.5)	11 (61.1)	
浸润深度				0.131
T1+T2	10	7 (8.4)	3 (16.7)	
T3+T4	91	76 (91.6)	15 (83.3)	
淋巴结转移				0.001
无	56	39 (47.0)	17 (94.4)	
有	45	44 (53.0)	1 (5.6)	
远处转移				0.446
无	94	78 (94.0)	16 (88.9)	
有	7	5 (6.0)	2 (11.1)	
肿瘤部位				0.022
右半结肠	38	27 (32.5)	11 (61.1)	
横结肠	5	5 (6.0)	0 (0.0)	
左半结肠	13	10 (12.0)	3 (16.7)	
乙状结肠	26	23 (27.8)	3 (16.7)	
直肠	19	18 (21.7)	1 (5.5)	
血管密度				0.010
高密度	51	47 (56.6)	4 (22.2)	
低密度	50	36 (43.4)	14 (77.8)	
淋巴管密度				0.040
高密度	51	46 (55.4)	5 (27.8)	
低密度	50	37 (44.6)	13 (72.2)	

表2 结直肠癌组织中血管密度及淋巴管密度与临床病理因素的关系

Table 2 Relationship between vascular density or lymphatic vessel density and clinicopathological factors in colorectal cancer tissues

项目	血管密度/[例(%)]			淋巴管密度/[例(%)]		
	高	低	P	高	低	P
总计	51	50		51	50	
年龄/岁			0.767			0.490
<70	26 (51.0)	24 (48.0)		27 (52.9)	23 (46.0)	
≥70	25 (49.0)	26 (52.0)		24 (47.1)	27 (54.0)	
性别			0.199			0.925
男	30 (58.9)	23 (46.0)		27 (52.9)	26 (52.0)	
女	21 (41.1)	27 (54.0)		24 (47.1)	24 (48.0)	
肿瘤最大径/cm			0.014			0.201
<5	18 (35.3)	29 (58.0)		27 (53.0)	20 (40.0)	
5~10	29 (56.9)	20 (40.0)		22 (43.1)	27 (54.0)	
>10	4 (7.8)	1 (2.0)		2 (3.9)	3 (6.0)	
分化程度			0.489			0.008
高分化	1 (2.0)	5 (10.0)		5 (9.8)	1 (2.0)	
中分化	36 (70.6)	31 (62.0)		35 (68.6)	30 (60.0)	
低分化	14 (27.4)	14 (28.0)		9 (17.6)	19 (38.0)	
浸润深度			0.000			0.572
T1+T2	2 (3.9)	8 (16.0)		7 (13.7)	3 (6.0)	
T3+T4	49 (96.1)	42 (84.0)		44 (86.3)	47 (94.0)	
淋巴结转移			0.913			0.035
无	28 (54.9)	28 (56.0)		23 (45.1)	33 (66.0)	
有	23 (45.1)	22 (44.0)		28 (54.9)	17 (34.0)	
远处转移			0.045			0.054
无	45 (88.2)	49 (98.0)		45 (88.2)	49 (98.0)	
有	6 (11.8)	1 (2.0)		6 (11.3)	1 (2.0)	
肿瘤部位			0.209			0.706
右半结肠	16 (31.4)	22 (44.0)		20 (39.2)	18 (36.0)	
横结肠	2 (3.9)	3 (6.0)		4 (7.8)	1 (2.0)	
左半结肠	8 (15.7)	5 (10.0)		4 (7.8)	9 (18.0)	
乙状结肠	14 (27.5)	12 (24.0)		13 (25.6)	13 (26.0)	
直肠	11 (21.6)	8 (16.0)		10 (19.6)	9 (18.0)	

### 3 讨论

结直肠癌是人类常见的肿瘤之一, 结直肠癌发病率与病死率均在逐年上升, 威胁着全球特别是中国、日本等东亚国家患者的健康。MMR系统在DNA损伤反应网络中可通过识别并修复碱基缺失、错配、插入等错误, 维持细胞DNA的稳定及

完整<sup>[12]</sup>。MSI为结直肠癌主要存在的遗传不稳定性之一, 由dMMR所致。多项研究<sup>[13-14]</sup>显示MSI与结直肠癌的临床病理特征密切相关。

本研究纳入101例结直肠癌患者肿瘤组织切片, dMMR有18例(17.8%), 与既往国内外报道的10%~20%发生率相符<sup>[13,15]</sup>。MLH1、MSH2、MSH6及PMS2表达缺失率分别为9.9%、10.9%、3.0%及

8.9%，其比例与既往报道<sup>[16]</sup>的比例不尽相同。Ye等<sup>[16]</sup>纳入538个中国人群肿瘤组织样本进行分析，发现dMMR发生率为11.4%，MLH1、MSH2、MSH6及PMS2表达缺失率分别为5.8%、2.7%、3.8%及6.5%，MLH1/PMS2缺失率在女性患者中较高，MSH2、MSH6在年龄<50岁的患者中表达缺失率较高。本研究纳入患者男女比例均衡，且年龄较大(平均年龄为70岁)，因此与既往研究数据有出入<sup>[16]</sup>。本研究中dMMR组肿瘤位于右半结肠者、肿瘤低分化比例及肿瘤最大径≤5 cm者比例较高，与既往研究<sup>[17-19]</sup>结果相符。本研究未观察到dMMR与年龄的相关性，考虑与本研究纳入肿瘤患者年龄偏高有关。同时在本研究中，dMMR与肿瘤浸润深度及是否远处转移无关，提示dMMR在结肠癌初始阶段就已存在。

血道转移与淋巴道转移是恶性肿瘤的2个最主要的转移途径，血道转移造成恶性肿瘤远处器官播散、淋巴道转移造成区域淋巴结播散，均是造成患者死亡的重要原因，因此随着血管与淋巴管特异性标志物的出现，血管密度及淋巴管密度与患者临床特征及患者预后间的关系也陆续被报道<sup>[20-21]</sup>。常家聪等<sup>[22]</sup>纳入80例结肠癌标本、40例直肠息肉标本、80例正常直肠组织标本，结果显示：结肠癌组织中血管密度明显高于直肠息肉及正常直肠组织，且血管及淋巴管密度与淋巴结转移、术前远处转移存在显著的正相关。本研究发现：血管密度高的患者较血管密度低者肿瘤最大径>5 cm比例、T3+T4深度浸润比例及远处转移比例较高，淋巴管密度高的患者肿瘤高分化比例、淋巴结转移比例较高。进一步分析血管密度与dMMR相关性发现：dMMR组血管密度及淋巴管密度更低，且淋巴结转移比例较低。相关性分析发现MMR蛋白表达水平与血管密度及淋巴管密度均呈正相关，即MMR蛋白表达水平越低/缺失，血管及淋巴管密度越低，推测dMMR患者中MSI可通过抑制血管及淋巴管生成，降低淋巴结转移比例。

MMR蛋白与结肠癌肿瘤生物学特征及其分子机制尚不明确，近期研究提示p53、SFRP4等基因在其中发挥了一定作用<sup>[23-24]</sup>。孙伟杰等<sup>[23]</sup>发现：在散发性结肠癌标本中，MMR系统重要组成蛋白MLH1与p53基因密切相关，MLH1为p53下游靶基因，MLH1缺失及p53基因突变均可促进肿瘤的发展。陈可绪等<sup>[24]</sup>在II期结肠癌组织标本中发现：MMR缺陷型结肠癌组织中SFRP4表达显著上调，细胞实验也明确SFRP4表达水平在HCT116(MLH1缺失)细胞中显著上升，细胞晚期

凋亡率显著上升，提示通过siRNA干扰SFRP4表达可降低HCT116细胞株死亡率。未来仍需进一步探索MMR蛋白与结肠癌生物学特征的具体分子机制，以期寻找监测及治疗的靶点。

本研究存在以下局限性：1) dMMR组样本量较少；2) 仅分析了MMR蛋白表达与结肠癌的相关性，未行结肠癌相关基因的检测；3) 纳入患者年龄偏大，存在一定的选择偏倚；4) 观察对象随访依从性较差，且年龄偏大合并症较多，随访到死亡结局的患者中大部分死亡原因为合并症恶化，而非结肠癌直接导致的死亡，未进行生存曲线分析。

综上，dMMR与结肠癌的临床病理特点密切相关，包括主要位于右半结肠、肿瘤最大径较小、分化程度较低，淋巴结转移率低。dMMR低淋巴结转移率与其低密度的血管密度及淋巴管密度相关，MSI可能参与调节血管及淋巴管生成。下一步需探索MSI在脉管形成中的具体分子作用机制，本研究也为今后结肠癌的早期诊断、预后判断、基因治疗和药物开发提供了新线索。

## 参考文献

1. Brody H. Colorectal cancer[J]. *Nature*, 2015, 521(7551): S1.
2. Romanowicz-Makowska H, Smolarz B, Langner E, et al. Analysis of microsatellite instability and BRCA1 mutations in patients from hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) family[J]. *Pol J Pathol*, 2005, 56(1): 21-26.
3. 袁瑛. 结肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 34(5): 381-389.  
YUAN Ying. Consensus on the detection of microsatellite instability in colorectal cancer and other related solid tumors in China[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 34(5): 381-389.
4. Schneider JL, Davis J, Kauffman TL, et al. Stakeholder perspectives on implementing a universal Lynch syndrome screening program: a qualitative study of early barriers and facilitators[J]. *Genet Med*, 2016, 18(2): 152-161.
5. Yan WY, Hu J, Xie L, et al. Prediction of biological behavior and prognosis of colorectal cancer patients by tumor MSI/MMR in the Chinese population[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 7415-7424.
6. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer[J]. *Mod Pathol*, 2004, 17(5): 503-511.
7. den Uil SH, van den Broek E, Coupe VMH, et al. Prognostic value of microvessel density in stage II and III colon cancer patients: a retrospective cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 146.

8. 苏亦斌, 吴伟岗, 陈国宝. 微血管密度在结直肠癌中的表达及意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(3): 236-238.  
SU Yibin, WU Weigang, CHEN Guobao. The expression of microvessel density in colorectal cancer and its significance[J]. Chinese Clinical Oncology, 2011, 16(3): 236-238.
9. 周晓军, 樊祥山. 解读2010年消化系统肿瘤WHO分类(1)[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(4): 683-688.  
ZHOU Xiaojun, FAN Xiangshan. Interpretation of WHO classification of digestive system tumors in 2010 (I)[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2011, 27(4): 683-688.
10. Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma[J]. N Engl J Med, 1991, 324(1): 1-8.
11. Koide N, Yamada T, Iida F, et al. Immunohistochemical studies of vascular volume and proliferative activity in squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Surg Today, 1997, 27(2): 99-106.
12. 陈晓晨. 散发性结直肠癌微卫星不稳定性检测及其与临床病理学特征相关性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.  
CHEN Xiaochen. Detection of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer and its correlation with clinicopathological features[D]. Shanghai: Fudan University, 2012.
13. 郭源, 张龙, 张舜, 等. 结直肠癌错配修复蛋白表达及微卫星不稳定性与TNM分期的相关性[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(6): 376-380.  
GUO Yuan, ZHANG Long, ZHANG Shun, et al. Correlation of mismatch repair protein expression and microsatellite instability with TNM staging in colorectal cancer[J]. Cancer Research and Clinic, 2019, 31(6): 376-380.
14. 刘超, 姬乐, 白铁成. MSI状态与II期、IV期结肠癌患者预后及其临床病理特征的相关性分析及思考[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2019, 13(3): 283-286.  
LIU Chao, JI Le, BAI Tiecheng. Correlation between MSI status, clinicopathological features and prognosis of patients with stage II and IV colon cancer[J]. Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery. Electronic Version, 2019, 13(3): 283-286.
15. Ghanipour L, Jirstrom K, Sundstrom M, et al. Associations of defect mismatch repair genes with prognosis and heredity in sporadic colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(2): 311-321.
16. Ye JX, Liu Y, Qin Y, et al. KRAS and BRAF gene mutations and DNA mismatch repair status in Chinese colorectal carcinoma patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(5): 1595-1605.
17. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients[J]. Gastroenterology, 2006, 131(3): 729-737.
18. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features[J]. Histopathology, 2007, 50(1): 113-130.
19. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2000, 342(2): 69-77.
20. 牟江洪, 阎晓初, 李增鹏, 等. 结直肠癌淋巴管生成的特点及其临床病理意义[J]. 中华病理学杂志, 2005, 34(6): 348-352.  
MOU Jianghong, YAN Xiaochu, LI Zengpeng, et al. Characteristic and clinicopathologic significance of lymphangiogenesis in colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Pathology, 2005, 34(6): 348-352.
21. 陈松耀, 缪娜波, 李展宇, 等. 肿瘤组织中CD105标记的微血管密度对II期结直肠癌预后价值的临床研究[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2019, 11(3): 201-211.  
CHEN Songyao, MIAO Nabo, LI Zhanyu, et al. Clinical study on the prognostic value of CD105-labeled tumor microvessel density in stage II colorectal cancer[J]. Journal of Digestive Oncology. Electronic Version, 2019, 11(3): 201-211.
22. 常家聪, 魏宜胜, 刘弋, 等. 血管内皮生长因子D和微淋巴管密度及微血管密度与直肠癌进展的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(4): 367-370.  
CHANG Jiacong, WEI Yisheng, LIU Yi, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor D, microlymphatic density and microvessel density with development and metastasis of rectal cancer[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2008, 11(4): 367-370.
23. 孙伟杰, 徐莹, 杨静, 等. 散发性结直肠癌 DNA错配修复系统蛋白表达及其临床意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(7): 759-763.  
SUN Weijie, XU Ying, YANG Jing, et al. Expression and clinical significance of DNA mismatch repair protein in sporadic colorectal carcinoma[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science, 2019, 39(7): 759-763.
24. 陈可绪, 梁汉霖, 彭杰文, 等. 分泌型卷曲相关蛋白4在不同DNA错配修复功能状态II期肠癌中的表达及意义[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(11): 1300-1305.  
CHEN Kexu, LIANG Hanlin, PENG Jiewen, et al. Expression of secreted frizzled-related protein 4 in DNA mismatch repair-deficient and mismatch repair-proficient colorectal cancers[J]. Journal of Southern Medical University, 2018, 38(11): 1300-1305.

本文引用: 陈博, 胡悦, 黄笑笑, 华兴. 结直肠癌中DNA错配修复功能缺陷与血管密度的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6): 1313-1319. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.012

Cite this article as: CHEN Bo, HU Yue, HUANG Xiaoxiao, HUA Xing. Correlation between DNA mismatch repair defects and vascular density in colorectal cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(6): 1313-1319. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.012