

- 血压患者凝血功能血浆 cTnIHcyPCT 水平及神经功能的影响[J].河北医学,2019,25(5):787~791
- [4] Robert Iusarz, Monika Biercewicz, Barbara Smarszcz, et al. Application of the functional capacity scale in the early assessment of functional efficiency in patients after aneurysm embolization: Preliminary reports [J]. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2017, 26(6):981~986.
- [5] 廖可立,童瑜,陈贵军,等.吲哚菁绿荧光血管造影在颅内动脉瘤手术中的应用[J].新乡医学院学报,2019,36(3):234~237.
- [6] De-zhang Huang, Bin Jiang, Wei He, et al. Risk factors for the recurrence of an intracranial saccular aneurysm following endovascular treatment [J]. Oncotarget, 2017, 8(20):33676~33682.
- [7] 郑津,胡学斌,赵洪洋,等.血管介入栓塞治疗时机对颅内动脉瘤患者并发症及神经功能的影响[J].中国医药,2018,13(2):219~223.
- [8] Christoph Kabbasch, Lukas Goertz, Eberhard Siebert, . WEB embolization versus stent-assisted coiling: comparison of complication rates and angiographic outcomes [J]. Journal of Neurointerventional Surgery, 2019, 11(8):812~816.
- [9] Jun Kyeung Ko, Won Ho Cho, Seung Heon Cha, et al. Semi-jailing technique using a neuroform3 stent for coiling of wide-necked intracranial aneurysms [J]. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2017, 60(2):146~154.
- [10] 沈育.颅内动脉瘤显微夹闭手术 124 例疗效分析及影响预后的危险因素[J].安徽医药,2018,22(6):1087~1090.

【文章编号】1006-6233(2020)08-1321-04

大肠不同部位恶性上皮肿瘤中错配修复蛋白表达及意义

段运动,代俊利

(河北省承德市中心医院重症医学科, 河北 承德 067000)

【摘要】目的:探讨大肠中不同部位大肠癌组织中错配修复蛋白(Mismatch repair, MMR)的表达及MMR在大肠癌中的表达意义。**方法:**采用免疫组化方法(SP法)标记大肠癌组织中错配修复蛋白(MSH1、MSH2、MSH6及PMS2)的表达并分析其意义,同时分析MMR蛋白在不同部位大肠癌中的表达意义。MSH1、MSH2、MSH6及PMS2四种蛋白中的1种及以上表达缺失判定为错配修复基因缺陷(dMMR),全部表达判定为错配基因完整(pMMR)。**结果:**在168例大肠癌组织中,pMMR为141例(83.93%),dMMR 27例(16.07%),78例癌旁正常大肠黏膜组织MMR蛋白表达缺失组(dMMR)56例(71.79%),MMR蛋白无缺失组(pMMR)为22例(28.21%)($P < 0.05$)。同时分析发现,在大肠癌组织中,dMMR与大肠癌发病部位有相关性,在47例右半结肠癌患者中,dMMR共有19例(40.42%),左半结肠癌92例当中,dMMR共有5例(5.43%),在29例直肠癌组织中,dMMR有3例(10.34%)。而且dMMR与大肠癌临床病理特征有一定关系,经分析有淋巴结转移组,侵袭肌层组dMMR要明显低于无淋巴结转移组、侵袭肌层组($P < 0.05$)。**结论:**错配修复蛋白在大肠癌中表达高于正常肠黏膜,而且错配修复蛋白在不同部位大肠癌中表达不同,不同错配修复蛋白状态与大肠癌的进展有一定相关性,而且提示具有错配修复蛋白缺失的大肠癌预后可能会更好。

【关键词】 大肠癌; 错配修复蛋白; 部位

【文献标识码】 A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2020.08.021

Expression and Significance of Mismatch Repair Protein in Malignant Epithelial Tumors in Different Parts of the Large Intestine

DUAN Yongdong, DAI Junli

(Chengde Central Hospital, Hebei Chengde 067000, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of mismatch repair protein (MMR) in colorectal cancer tissues in different parts of the large intestine and the significance of MMR expression in colorectal

cancer. **Methods:** The expression and significance of mismatch repair proteins (msh1, MSH2, MSH6, and PMS2) in colorectal cancer tissues were analyzed by immunohistochemical method (SP method), and the expression significance of MMR protein in different parts of colorectal cancer was analyzed. Deletion of one or more of msh1, MSH2, MSH6 and PMS2 proteins was determined as mismatch repair gene defect (dmmr), and all expression levels were determined as mismatch repair gene integrity (PMMR). **Results:** In 168 cases of colorectal cancer, there were 141 cases (83.93%) of PMMR, 27 cases (16.07%) of dmmr, 56 cases (71.79%) of MMR protein expression loss group (dmmr) and 22 cases (28.21%) of MMR protein non deletion group (PMMR) in 78 cases of normal colorectal mucosa adjacent to carcinoma ($P < 0.05$). In 47 cases of right colon cancer, there were 19 cases (40.42%) of dmmr, 5 cases (5.43%) of left colon cancer, 3 cases (10.34%) of 29 cases of rectal cancer. Furthermore, there was a certain relationship between dmmr and clinicopathological features of colorectal cancer. The dmmr in the group with lymph node metastasis and invasion into the muscular layer was significantly lower than that in the group without lymph node metastasis and the group with invasion of muscle layer ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of mismatch repair protein in colorectal cancer is higher than that in normal intestinal mucosa, and the expression of mismatch repair protein is different in different parts of colorectal cancer. Different status of mismatch repair protein is related to the progress of colorectal cancer, and suggests that the prognosis of colorectal cancer with mismatch repair protein deficiency may be better.

【Key words】 Colorectal cancer; Mismatch repair protein; Location

大肠癌是消化道比较常见的恶性肿瘤之一,2014年WHO在世界癌症大会上指出,大肠癌发病率位于恶性肿瘤发病率的第三位,2012年世界癌症协会统计大约有69万人死于大肠癌^[1]。大肠癌的发病有很多因素,由于其发病机理较为复杂,截止到现在还没有一个共性的说法,根据相关的文献资料可知,大肠癌的发病与微卫星不稳定有很大的关系,错配修复基因是造成微卫星不稳定的主要因素,也就是说是由于错配修复蛋白(Mismatch repair, MMR)的表达缺失造成的^[2]。本研究通过免疫组化SP方法研究MMR的表达,并分析其表达情况对大肠癌发病率和死亡率的影响,希望可以找到该种蛋白是如何影响大肠癌的发病及在不同部位大肠癌中的表达意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料:收集的资料来源于承德市中心医院。病例为2017年6月至2018年12月确诊的大肠癌患者,患者的年龄在37岁到71岁(平均 $57+6.41$ 岁),共计168例。在这168例患者中右半结肠癌、左半结肠癌和直肠癌的人数分别是47人、92人和29人。所有病例的诊断均是按照2015年中国结直肠癌诊疗标准进行判定的,而且这些患者在进行诊断之后均没有接受过放化疗及生物治疗,而且具有详细的临床病理资料,其中选用的对照组为与肿瘤相距5cm的正常大肠

黏膜(78例)。

1.2 方法:本研究中采用免疫组织化学染色法对MMR进行分析和研究,MLH1、MSH2、MSH6、PMS2这四种错配修复蛋白,全部正常表达,认为MMR正常。若只要有一种不表达,就可以认MMR缺失,也就是错配修复出现缺陷。免疫组化试剂均购于北京中杉金桥生物有限公司。

1.3 结果判定:四种错配修复蛋白(MMR):MLH1、MSH2、MSH6、PMS2,阳性表达均位于细胞核。为了试验的完整性和科学性,以阳性肿瘤细胞周围的正常上皮细胞、淋巴细胞作为对照。肿瘤细胞核呈现棕黄色为阳性表达。

1.4 统计方法:本次研究数据处理使用SPSS19.0统计学软件,计数资料以构成比描述,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 在168例大肠癌组织中MMR蛋白表达缺失组(dMMR)27例(16.07%),MMR蛋白无缺失组(pMMR)为141例(83.93%),78例癌旁正常大肠黏膜组织MMR蛋白表达缺失组(dMMR)56例(71.79%),MMR蛋白无缺失组(pPMMR)为22例(28.21%),MMR蛋白在大肠癌中与正常肠黏膜中的表达具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表 1 MMR 蛋白在大肠癌及正常肠黏膜组织中的表达 n (%)

部位	例数	MMR		χ^2	P
		dMMR	pMMR		
大肠癌组织	168	27(16.07)	141(83.93)	246	<0.05
癌旁黏膜	78	56(71.79)	22(28.21)		

2.2 在 168 例大肠癌组织中 MMR 蛋白表达缺失组 (dMMR) 27 例 (16.07%), MMR 蛋白无缺失组 (pMMR) 为 141 例 (83.93%)。在 47 例右半结肠癌中, dMMR 为 19 例 (40.42%), 在左半结肠癌和直肠癌中 dM-

MR 分别为 5 例 (5.43%) 和 3 例 (10.34%), dMMR 在不同部位大肠癌具有统计学意义 ($P < 0.05$)。并且有淋巴结转移组和侵透肌层组 dMMR 要明显低于无淋巴结转移组及侵犯肌层组 ($P < 0.05$), 见图 1、表 2。

表 2 MMR 蛋白表达与大肠癌临床病理特征的关系 n (%)

病理参数	例数	MMR		χ^2	P
		dMMR	pMMR		
发病部位				26.568	<0.05
右半结肠	47	19(40.42)	28(59.58)		
左半结肠	92	5(5.43)	87(94.57)		
直肠	29	3(10.34)	26(89.66)		
淋巴结转移				5.593	<0.05
有	72	6(8.33)	66(91.67)		
无	96	21(21.87)	75(78.13)		
浸润深度				5.228	<0.05
侵透肌层	64	5(7.81)	59(92.19)		
侵犯肌层	104	22(21.15)	82(78.85)		

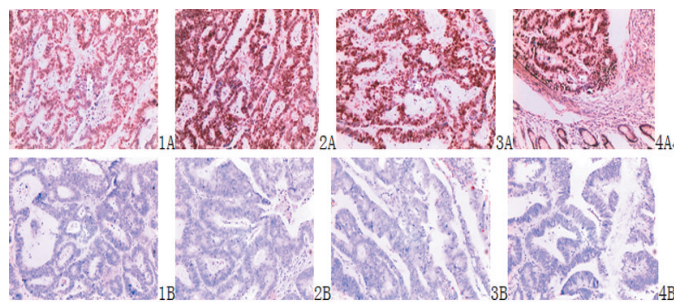


图 1 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 在大肠癌中的表达

1A: MLH1 (+) 2A: MSH2 (+) 3A: MSH6 (+) 4A: PMS2 (+)。1B: MLH1 (-) 2B: MLH2 (-) 3B: MSH6 (-) 4B: PMS2 (-)。SPX100

3 讨论

恶性肿瘤的病因不明确,发生与多种因素有关,正常的人体中存在一套完整的 DNA 修复系统,如果修复机制出现异常,可引起基因突变导致癌变。作为消化道常见肿瘤之一的大肠癌,根据不同的分子变异基础,可以将病因分成两种类别。第一,就是染色体不稳定 (CIN),第二,就是与 dMMRT 相关^[3,4],这其中大约有 15% 大肠癌的发生与微卫星不稳定 (MSI) 相关,而错配修复基因的改变是导致 MSI 的直接原因。MMR 蛋白在修复机制中发挥着重要作用,可识别 DNA 复制过程中出现的错配碱基,并进行水解和修复,从而维持遗传物质的稳定性^[5]。研究^[6]发现如果大肠癌患者处于 MSI 的 II 和 III 期,那么采用 5-氟尿嘧啶对其生存期

的意义并不是很大,所以在使用该药物来分析病症的时候可以利用 MSI 作为预后和疗效预测的一个基本生物指标。而且 MSI 机制引起的大肠癌,相对于其它原因引起的大肠癌来说预后相对较好,在机体中发生转移的概率也比较低,并且该机制引起的大肠癌对一些化疗药物的敏感度不高,比如 5-氟尿嘧啶和顺铂等,但是对伊利替康比较敏感,放疗敏感性也会较高^[7]。现在对于子宫内膜癌也进行错配修复蛋白检测,如果 MMR 基因的胚系发生了突变,那么很有可能是 Lynch 综合症的病因,而且在这个过程中就可能会引起大肠癌、卵巢癌等衍生病症,所以检测 MMR 蛋白不仅可以筛查 Lynch 综合症,还可以进一步降低患者家族的致病率。目前免疫组化方法已被广泛应用于 MMR 蛋白检测,其准确率与 PCR 技术相似,而且操作相对简便,费用更低,因此被科研机构和医院所用^[8]。对于 dMMR 结直肠癌的病例,其具有的典型特征有:发病年龄早;右半结肠多见;黏液腺癌为常见组织学类型;Crohn's 样淋巴细胞反应常见;一般预后较好等^[9]。本研究采用免疫组化 SP 方法来分析 MMR 蛋白在大肠癌中的表达,其中在 168 例患者中,MMR 无缺失 141 例(83.93%),MMR 缺失 27 例(16.07%),同时也显示 MMR 蛋白表达与肿瘤发生部位相关,MMR 蛋白缺失组中右半结肠(17/47,40.42%)、左半结肠(5/92,5.43%)、直肠(3/29,10.34%),很明显右半结肠癌 MMR 蛋白缺失明显高于其它部位,而且从病例来看右半结肠癌淋巴结转移率低及侵犯深度浅,这可能说明,发生右半结肠癌的途径与左半结肠癌和直肠癌的病因有差异,并且相对来说右半结肠癌预后可能会更好。

【参考文献】

- [1] Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014 [M]. Lyon: International agency for research on cancer, 2014. 392~402.
- [2] 谢晓丹. 错配修复蛋白四项和 p53 蛋白表达与结直肠癌的临床病理关系及其相关性分析 [J]. 医药前沿, 2020, 10 (2): 131~132.
- [3] Leskela S, Romero I, Cristobal E, et al. Mismatch repair deficiency in ovarian carcinoma: frequency, causes and consequences [J]. Am Surg Pathol 2020, 44 (5): 649~656.
- [4] 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与 TNM 分期的相关性 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31 (6): 376~380.
- [5] 李宇阳, 丁祺, 董丽儒, 等. 错配修复蛋白 MLH1 MSH2 MSH6 及 PMS2 在结直肠癌中的表达及其临床意义 [J]. 河北医学, 2019, 25 (4): 536~539.
- [6] Ju JY, Dibbern ME, Mahadevan MS, et al. Mismatch repair protein deficiency/microsatellite instability is rare in cholangiocarcinomas and associated with distinctive morphologies [J]. Am Clin Pathol 2020, 153 (5): 598~604.
- [7] 王超, 高志冬, 姜可伟, 等. 结肠癌组织中错配修复蛋白表达及其对患者预后的影响 [J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34 (4): 349~352.
- [8] Neumann J, Heinemann V, Engel J, et al. The prognostic impact of CDX2 correlates with the underlying mismatch repair status and BRAF mutational status but not with distant metastasis in colorectal cancer [J]. Virchows Arch, 2018, 473 (2): 199~207.
- [9] Leicher LW, Lammertink MHA, Offerman SR, et al. Consequences of testing for mismatch repair deficiency of colorectal cancer in clinical practice [J]. Scand Gastroenterol 2018, 53 (5): 632~636.

【文章编号】1006-6233(2020)08-1324-06

飞秒激光辅助白内障手术后患者远期视力恢复情况 角膜内皮细胞变化及相关因素探讨

段琼¹, 王飞², 马波¹

(1. 陕西省西安市第四医院眼科, 陕西 西安 710004

2. 延安大学附属医院眼科, 陕西 延安 716000)

【摘要】目的: 探头飞秒激光辅助白内障手术治疗后患者远期视力恢复情况, 角膜内皮细胞变化与相关影响因素。方法: 选取我院 2015 年 8 月至 2017 年 7 月行飞秒激光辅助白内障手术患者 73 例作为研究对象, 观察患者术前、术后 1d、术后 1 周、术后 1 个月、术后 6 个月视力、角膜内皮细胞计数变化情况; 根据角膜内皮细胞丢失情况进行分组, 分为严重丢失组与一般丢失组, 首先采用单因素分析, 将具

【基金项目】陕西省延安市科学技术研究发展计划项目, (编号: 2019HM-07-03)

【通讯作者】王飞