

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.039

## 结直肠癌组织 LASS2、HOXB7 蛋白表达与凋亡指数及预后的关系分析 \*

余红璐<sup>1</sup> 张莉<sup>1</sup> 汪朦朦<sup>1</sup> 丰小敏<sup>2</sup> 付强<sup>2</sup> 江馨<sup>1</sup> 熊莉娜<sup>1Δ</sup>

(1 华中科技大学同济医学院附属梨园医院消化内科 湖北 武汉 430000;

2 华中科技大学同济医学院附属梨园医院肿瘤科 湖北 武汉 430000)

**摘要 目的:**探讨结直肠癌(CRC)组织人源长寿保障基因 2(LASS2)、同源异型盒基因 B7(HOXB7)表达与凋亡指数(AI)及预后的关系。**方法:**选择 2013 年 10 月至 2015 年 4 月期间在我院接受治疗的 105 例 CRC 患者作为研究对象。检测其 CRC 组织以及癌旁组织中 LASS2、HOXB7 表达以及 AI,分析 LASS2、HOXB7 表达与临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 LASS2、HOXB7 表达患者总生存率的差异,Cox 比例风险回归分析 CRC 患者预后的影响因素。**结果:**CRC 组织中 LASS2 阳性率低于癌旁正常组织,而 HOXB7 阳性率高于癌旁正常组织( $P<0.05$ ),CRC 组织中 AI 低于癌旁正常组织( $P<0.05$ )。经 Spreaman 相关性分析显示 CRC 组织 LASS2 阳性率和 AI 呈正相关关系,而 HOXB7 阳性率和 AI 呈负相关关系( $P<0.05$ )。LASS2 表达与临床分期、浸润深度和淋巴结转移有关( $P<0.05$ ),而 HOXB7 表达与临床分期和淋巴结转移有关( $P<0.05$ )。HOXB7 表达阳性患者的生存率低于 HOXB7 表达阴性患者,而 LASS2 表达阳性患者的生存率高于 LASS2 表达阴性患者( $P<0.05$ )。Cox 比例风险回归分析结果显示,临床分期为 III 期、有淋巴结转移、LASS2 阴性表达、HOXB7 阳性表达以及  $AI<2.0\%$  均是影响 CRC 患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**在 CRC 组织中 HOXB7 阳性率升高,而 LASS2 阳性率以及 AI 下降,且与临床分期以及淋巴结转移密切相关。LASS2、HOXB7 表达及 AI 与 CRC 患者的生存和预后联系密切。

**关键词:**结直肠癌;LASS2;HOXB7;预后;淋巴结转移;凋亡指数

**中图分类号:**R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)17-3383-05

## Expression of LASS2 and HOXB7 in Colorectal Cancer and its Relationship With Apoptosis Index and Prognosis\*

YU Hong-lu<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, WANG Meng-meng<sup>1</sup>, FENG Xiao-min<sup>2</sup>, FU Qiang<sup>2</sup>, JIANG Xin<sup>1</sup>, XIONG Li-na<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Gastroenterology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China; 2 Department of Oncology, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between the expression of human longevity guarantee gene 2 (LASS2) and homologous box gene B7 (HOXB7) and apoptosis index (AI) and prognosis in colorectal cancer (CRC) tissues. **Methods:** A total of 105 patients with CRC who received treatment in our hospital from October 2013 to April 2015 were selected as subjects. The expressions of LASS2 and HOXB7 and AI in CRC tissues and adjacent tissues were detected, and the relationship between the expressions of LASS2 and HOXB7 and clinicopathological characteristics was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the differences in overall survival of patients with different expressions of LASS2 and HOXB7. Cox proportional risk regression analysis of prognostic factors in CRC patients. **Results:** The positive rate of LASS2 in CRC tissues was lower than that in adjacent normal tissues, while the positive rate of HOXB7 was higher than that in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). The AI in CRC tissues was lower than that in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). Spreaman correlation analysis showed that the positive rate of LASS2 was positively correlated with AI, while the positive rate of HOXB7 was negatively correlated with AI( $P<0.05$ ). The expression of LASS2 was correlated with clinical stage, invasion depth and lymph node metastasis( $P<0.05$ ), while the expression of HOXB7 was correlated with clinical stage and lymph node metastasis( $P<0.05$ ). The survival rate of HOXB7 positive patients was lower than that of HOXB7 negative patients, while the survival rate of LASS2 positive patients was higher than that of LASS2 negative patients ( $P<0.05$ ). Cox proportional risk regression analysis showed that clinical was stage III, lymph node metastasis, negative expression of LASS2, positive expression of HOXB7 and  $AI<2.0\%$  were all risk factors affecting the prognosis of CRC patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The positive rate of HOXB7 is increased in CRC tissues, while the positive rate of LASS2 and AI are decreased, which are closely related to clinical staging and lymph node metastasis. The expression of LASS2, HOXB7 and AI are closely related to the survival and prognosis of CRC patients.

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81974381)

作者简介:余红璐(1990-),女,硕士,住院医师,从事消化道肿瘤方面的研究,E-mail: yuhonglu664@163.com

Δ 通讯作者:熊莉娜(1978-),女,硕士,主任医师,从事消化道肿瘤方面的研究,E-mail: xiong6788x@163.com

(收稿日期:2021-03-30 接受日期:2021-04-26)

**Key words:** Colorectal cancer; LASS2; HOXB7; Prognosis; Lymph node metastasis; Apoptosis index

**Chinese Library Classification(CLC):** R735.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)17-3383-05

## 前言

结直肠癌(CRC)作为全球范围内较为常见的消化系统恶性肿瘤之一,具有发病率以及死亡率较高的特点,其发生、发展是多因素共同作用的结果,威胁患者的生命健康<sup>[1-3]</sup>。CRC患者发病早期无典型症状,大部分患者确诊后既是中晚期,失去了手术切除的机会,预后相对较差。故此,对该病患者预后进行准确的预测具有极其重要的意义<sup>[4,5]</sup>。既往,临床上对CRC患者预后的评估主要是通过临床分期实现,然而该预后判定方案存在一定的局限性<sup>[6]</sup>。随着近年来相关研究的不断深入,肿瘤生物标记物开始进入人们的视野之中,且在肿瘤诊治以及预后评估中发挥着至关重要的作用,是目前研究的热点<sup>[7,8]</sup>。人源长寿保障基因 2(LASS2)编码膜蛋白,主要分布于细胞膜上,参与调节信号通路转导以及细胞间黏附,在膀胱癌和前列腺癌等肿瘤中表达下调,参与了肿瘤细胞侵袭以及转移过程<sup>[9,10]</sup>。同源异型盒基因 B7(HOXB7)属于转录因子家族成员,通过结合基因启动子区域起到基因转录调节的作用,在肺癌<sup>[11]</sup>和胃癌<sup>[12]</sup>等肿瘤中表达上调,参与肿瘤增殖、转移和侵袭等过程。凋亡指数主要是指凋亡细胞所占比例,在一定程度上反映了细胞的凋亡情况,可间接反映肿瘤活性<sup>[13]</sup>。本研究旨在研讨CRC组织LASS2、HOXB7表达与凋亡指数(AI)及预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将105例自2013年10月1日起直至2015年4月25日于我院接受诊治的CRC患者纳入研究。入组标准:(1)所有入组对象均经病理检查确诊;(2)入组前未接受过任何抗肿瘤治疗;(3)无自身免疫性疾病或(和)感染性疾病;(4)临床分期为I-III期患者。剔除标准:(1)肝、肾等重要脏器发生严重病变者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)存在手术禁忌证者;(4)神志异常者;(5)研究期间失访或退出者。105例CRC患者中有淋巴结转移38例、神经浸润26例、脉管浸润23例;分化程度:低分化20例,中分化69例,高分化16例;浸润深度:T1~T2 30例,T3~T4 75例;肿瘤部位:左半结肠38例,右半结肠36例,直肠31例;肿瘤直径:<3 cm 57例,≥3 cm 48例;临床分期:I期20例,II期53例,III期32例;男性60例,女性45例;平均年龄(52.54±12.98)岁。本研究开展经我院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 仪器及试剂

AK1077型生物组织包埋机以及WK0078型荧光倒置生物显微镜(均由德国爱维康医疗设备有限公司提供)。中性甲醛(编号:9873,美国Sigma科技有限公司)。3%过氧化氢溶液由广东恒健制药有限公司提供。货号为ab176709的Anti-LASS2抗体及货号为ab152454的Anti-HOXB7,均由Acam生物科技有限公司提供。货号为91-95-2的二氨基联苯胺(四川海诺威科技有限公司)。货号为517-28-2的苏木精(南京春秋生物工程有

限公司)。

### 1.3 免疫组化染色

通过手术切除的方式获取样本,实施甲醛固定,梯度酒精脱水处理,随后开展石蜡包埋,制成厚度为4 μm的连续切片。切片脱石蜡后再进行水合,以过氧化氢置于湿盒中(37℃)孵育20 min,在高压锅内完成抗原修复,然后置于封闭液中(37℃)进行30 min的孵育。随后封闭滴加LASS2以及HOXB7相关抗体过夜,翌日追加二抗,孵育30 min(37℃)后采用二氨基联苯胺法进行显色,苏木精复染后进行脱水固定,最后在显微镜下阅片。

### 1.4 结果判定

主要是通过染色评分以及阳性细胞占比评分进行综合判定。染色评分标准:无色即为0分,淡黄色即为1分,棕黄色即为2分,棕褐色即为3分。阳性细胞占比评分标准:阳性细胞占比不足5%即为0分,5%~25%即为1分,26%~50%即为2分,51%~75%即为3分,>75%即为4分。将两项评分乘积作为最终结果,≤4分为阴性,>4分为阳性<sup>[14]</sup>。凋亡指数(AI)判定标准:采用TUNEL法检测肿瘤细胞凋亡,显示为细胞核阳性物质呈紫蓝色颗粒状,综合细胞核染色阳性情况以及凋亡细胞形态特征综合评估细胞凋亡。每例随机选取5个高倍视野,总计观察细胞1000个,计算凋亡细胞百分率即AI。

### 1.5 随访

所有受试者均接受随访,随访终止日期以2020年4月18日为准,随访方式包括电话随访、上门随访或门诊复查等。

### 1.6 统计学分析

选择SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料以[n(%)]表示,实施 $\chi^2$ 检验。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,实施t检验。预后影响因素分析采用Cox比例风险回归模型,生存分析借助Kaplan-Meier生存曲线实现,采用Spreaman相关性分析明确LASS2、HOXB7表达与AI的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 不同组织LASS2、HOXB7表达和AI比较

CRC组织中LASS2阳性率低于癌旁正常组织,而HOXB7阳性率高于癌旁正常组织( $P<0.05$ ),CRC组织中AI低于癌旁正常组织( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 LASS2、HOXB7表达与AI的相关性分析

经Spreaman相关性分析显示,CRC组织LASS2阳性率和AI呈正相关关系( $rs=0.682, P=0.000$ ),而HOXB7阳性率和AI呈负相关关系( $rs=-0.644, P=0.001$ )。

### 2.3 CRC组织中LASS2、HOXB7表达与临床病理特征的关系

CRC组织中LASS2表达在不同临床分期、浸润深度及淋巴结转移中存在明显差异( $P<0.05$ )HOXB7表达在不同临床分期及淋巴结转移中存在明显差异( $P<0.05$ );而CRC组织中LASS2、HOXB7表达在不同性别、年龄、神经浸润、脉管浸润、分化程度、肿瘤部位、肿瘤直径患者中无明显差异( $P>0.05$ )。见表2。

表 1 不同组织 LASS2、HOXB7 表达和 AI 比较

Table 1 Comparison of LASS2 and HOXB7 expression and AI in different tissues

| Groups                 | n   | LASS2 positive [n(%)] | HOXB7 positive [n(%)] | AI (%)     |
|------------------------|-----|-----------------------|-----------------------|------------|
| CRC tissues            | 105 | 30(28.57)             | 69(65.71)             | 1.62± 0.43 |
| Adjacent normal tissue | 105 | 72(68.57)             | 33(31.43)             | 3.47± 0.52 |
| $\chi^2/t$             |     | 33.627                | 24.706                | 28.094     |
| <i>P</i>               |     | 0.000                 | 0.000                 | 0.000      |

表 2 CRC 组织中 LASS2、HOXB7 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

Table 2 Relationship between LASS2, HOXB7 expression and clinicopathological features in CRC tissues[n(%)]

| Clinicopathological parameters |                        | n  | LASS2     |           | $\chi^2$ | <i>P</i> | HOXB7     |           | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|--------------------------------|------------------------|----|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                                |                        |    | Positive  | Negative  |          |          | Positive  | Negative  |          |          |
| Age(years old)                 | <60                    | 69 | 21(30.43) | 48(69.57) | 0.342    | 0.558    | 45(65.22) | 24(34.78) | 0.022    | 0.882    |
|                                | ≥ 60                   | 36 | 9(25.00)  | 27(75.00) |          |          | 24(66.67) | 12(33.33) |          |          |
| Gender                         | Male                   | 60 | 18(30.00) | 42(70.00) | 0.140    | 0.708    | 39(65.00) | 21(35.00) | 0.032    | 0.859    |
|                                | Female                 | 45 | 12(26.67) | 33(73.33) |          |          | 30(66.67) | 15(33.33) |          |          |
| Tumor size (cm)                | <3                     | 57 | 19(33.33) | 38(66.67) | 1.385    | 0.239    | 40(70.18) | 17(29.82) | 1.101    | 0.294    |
|                                | ≥ 3                    | 48 | 11(22.92) | 37(77.08) |          |          | 29(60.42) | 19(39.58) |          |          |
| Tumor site                     | Left hemicolon         | 38 | 11(28.95) | 27(71.05) | 0.017    | 0.992    | 25(65.79) | 13(34.21) | 0.034    | 0.105    |
|                                | Right hemicolon        | 36 | 10(27.78) | 26(72.22) |          |          | 24(66.67) | 12(33.33) |          |          |
|                                | Rectum                 | 31 | 9(29.03)  | 22(70.97) |          |          | 20(64.52) | 11(35.48) |          |          |
| Depth of infiltration          | T1~T2                  | 30 | 16(53.33) | 14(46.67) | 12.619   | 0.000    | 19(63.33) | 11(36.67) | 0.106    | 0.745    |
|                                | T3~T4                  | 75 | 14(18.67) | 61(81.33) |          |          | 50(66.67) | 25(33.33) |          |          |
| Clinical staging               | I                      | 20 | 11(55.00) | 9(45.00)  | 12.619   | 0.000    | 10(50.00) | 10(50.00) | 7.808    | 0.020    |
|                                | II                     | 53 | 16(30.19) | 37(69.81) |          |          | 32(60.38) | 21(39.62) |          |          |
|                                | III                    | 32 | 3(9.37)   | 29(90.63) |          |          | 27(84.37) | 5(15.63)  |          |          |
|                                | Low differentiation    | 20 | 6(30.00)  | 14(70.00) |          |          | 13(65.00) | 7(35.00)  |          |          |
| Differentiation degree         | Medium differentiation | 69 | 19(27.54) | 50(72.46) | 0.112    | 0.945    | 43(62.32) | 26(37.68) | 2.072    | 0.355    |
|                                | High differentiation   | 16 | 5(31.25)  | 11(68.75) |          |          | 13(81.25) | 3(18.75)  |          |          |
| Vascular invasion              | No                     | 82 | 24(29.27) | 58(70.73) | 0.089    | 0.765    | 53(64.63) | 29(35.37) | 0.194    | 0.660    |
|                                | Yes                    | 23 | 6(26.09)  | 17(73.91) |          |          | 16(69.57) | 7(30.43)  |          |          |
| Nerve infiltration             | No                     | 79 | 23(29.11) | 56(70.89) | 0.046    | 0.830    | 50(63.29) | 29(36.71) | 0.831    | 0.362    |
|                                | Yes                    | 26 | 7(26.92)  | 19(73.08) |          |          | 19(73.08) | 7(26.92)  |          |          |
| Lymph node metastasis          | No                     | 67 | 25(37.31) | 42(62.69) | 6.933    | 0.008    | 36(53.73) | 31(46.27) | 11.799   | 0.001    |
|                                | Yes                    | 38 | 5(13.16)  | 33(86.84) |          |          | 33(86.84) | 5(13.16)  |          |          |

#### 2.4 CRC 组织中 LASS2、HOXB7 表达与患者预后的关系

Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, LASS2 阴性患者的 5 年总生存率为 45.33%(34/75), 明显低于阳性患者的 70.00%(21/30)(Log-rank  $\chi^2=7.482, P=0.006$ )。HOXB7 阴性患者的 5 年总生存率为 83.33%(30/36), 明显高于阳性患者的 36.23%(25/69)(Log-rank  $\chi^2=19.706, P=0.000$ )。见图 1。

#### 2.5 CRC 患者预后影响因素分析

对 CRC 患者预后影响因素进行 Cox 比例风险回归分析, 赋值如下: 临床分期(2=III, 1=II, 0=I), 淋巴结转移(1=有, 0=无), 浸润深度(1=T3~T4, 0=T1~T2), LASS2 表达(1=阴性, 0=阳性), HOXB7 (1=阳性, 0=阴性), AI (1=<2.0%, 0=≥2.0%)。结果显示, 临床分期为 III 期、有淋巴结转移、LASS2 阴性表达、HOXB7 阳性表达以及 AI<2.0% 均是影响 CRC 患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

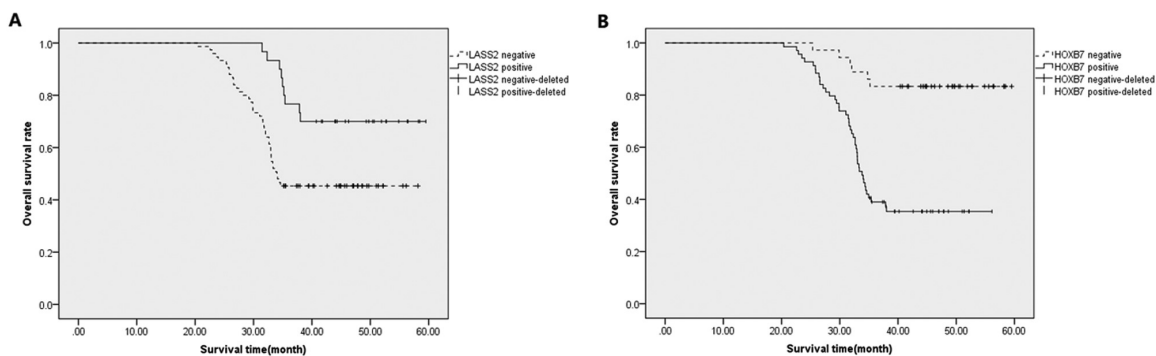


图 1 CRC 组织不同 LASS2、HOXB7 表达患者的生存曲线图

Fig.1 The survival curves of patients with different LASS2 and HOXB7 expression in CRC tissues

表 3 影响 CRC 患者预后的 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Cox proportional hazards regression analysis of prognosis in patients with CRC

| Factors               | Regression coefficient | Standard error | Wald $\chi^2$ | P     | HR    | HR 95%      |
|-----------------------|------------------------|----------------|---------------|-------|-------|-------------|
| Clinical staging      | 1.127                  | 0.219          | 10.285        | 0.000 | 1.409 | 1.101~3.215 |
| Lymph node metastasis | 0.744                  | 0.0105         | 4.916         | 0.023 | 1.810 | 1.233~3.185 |
| Depth of infiltration | 1.148                  | 1.228          | 0.875         | 0.351 | 3.148 | 0.289~8.916 |
| LASS2                 | 0.902                  | 0.105          | 6.016         | 0.011 | 1.523 | 1.137~2.553 |
| HOXB7                 | 1.085                  | 0.389          | 12.708        | 0.000 | 1.250 | 1.117~1.536 |
| AI                    | 0.845                  | 0.115          | 7.294         | 0.005 | 1.394 | 1.051~2.315 |

### 3 讨论

CRC 的发生发展实际上是多因素共同作用所致的结果,其具体发病机制尚未完全阐明,目前普遍认为可能和基因突变、遗传以及生活方式等因素有关<sup>[15,16]</sup>,且肿瘤细胞侵袭以及转移与该病的发生发展过程中发挥着至关重要的作用<sup>[17,18]</sup>。寻找积极有效的肿瘤标志物是目前广大医务工作者共同关注的热点,对 CRC 的诊治以及预后评估具有极其重要的意义。

LASS2 是肿瘤转移的重要调节蛋白,已有研究报道显示 LASS2 能够抑制细胞外信号调节激酶信号通路,进而抑制肿瘤转移<sup>[19,20]</sup>。Yang Y 等人<sup>[21]</sup>的研究发现 LASS2 能够抑制核因子- $\kappa$ B 信号通路,进而抑制肿瘤炎症反应以及肿瘤转移。本研究发现现在 CRC 中 LASS2 呈异常低表达,且与淋巴结转移、临床分期、浸润深度以及不良预后密切相关。提示了 CRC 存在较为明显的 LASS2 低表达,并且此种表达与患者的病情状况及预后情况均有紧密的联系。究其原因,这可能是因为 LASS2 一方面能够抑制 CRC 细胞外信号调节激酶和核因子- $\kappa$ B 等肿瘤转移信号通路的活化,从而抑制 CRC 细胞转移的发生。其次, LASS2 可能能够抑制核因子- $\kappa$ B 和肿瘤坏死因子- $\beta$  等肿瘤炎症相关信号通路的活化,使得 CRC 患者体内的炎症反应被抑制,免疫细胞能够正常行使免疫监督和清除的功能,将转移的 CRC 细胞及时清除而抑制肿瘤转移的形成。此外, LASS2 可能参与到 CRC 肿瘤细胞的形成及进展过程当中,从而发挥相应的调节作用,最终直接或间接地参与到了病情演变的有关过程。

HOXB7 是一种转录因子蛋白,其能够识别并结合到基因的启动子区并诱导转录起始复合体的形成,从而上调基因转录水平<sup>[22-24]</sup>。本文结果发现其在 CRC 组织中呈异常高表达,且和

淋巴结转移、临床分期以及不良预后密切相关,这也充分表明了 HOXB7 与 CRC 的病情状况及临床预后均具有较为明显的关联。分析原因,这主要可能是因为 HOXB7 作为转录因子能够上调一系列肿瘤转移促进基因的表达,从而促进 CRC 细胞发生转移<sup>[25,26]</sup>;其次, HOXB7 通过激活肿瘤转移多种信号通路,继而刺激肿瘤细胞的上皮-间质转化,抑制了 CRC 细胞表面多种细胞黏附蛋白的表达,从而影响了 CRC 细胞之间以及 CRC 细胞与正常细胞之间的粘附力,为肿瘤转移创造了有利条件<sup>[27]</sup>。这在王艺等<sup>[28]</sup>的报道结果中也有类似的结论可加以佐证,其在报道中指出,在结直肠癌的有关组织中 HOXB7 分子也存在较为明显的高表达状态,并参与到了肿瘤转移的信号通路途径当中,与肿瘤的转移具有紧密联系。此外,本次研究通过分析 CRC 组织中 LASS2 阳性率以及 HOXB7 阳性率于 AI 之间的关系,结果显示, CRC 组织 LASS2 阳性率和 AI 呈正相关关系,而 HOXB7 阳性率和 AI 呈负相关关系,这也再次证实了 LASS2 以及 HOXB7 与肿瘤细胞的凋亡之间存在明显的关联。这也提示了在今后的临床诊疗过程当中,可以尝试通过监测 LASS2 以及 HOXB7 的表达情况,从而为后续治疗方案的拟定提供较为科学的依据。本次研究亦存在相应的局限性,比如研究所涉及的样本量比较少,这可能限制了本文进行更加深入地数据挖掘,今后可重点针对此种情况扩增样本容量,从而获得更具科学性和精准性,以及代表性的研究结论。

综上所述,在 CRC 组织中 HOXB7 阳性比例升高,而 LASS2 阳性比例下降,且与临床分期以及淋巴结转移关系密切。LASS2、HOXB7 表达与 AI 均和 CRC 患者的预后、生存密切相关,在其预后判定中具有一定的辅助价值。

## 参考文献(References)

- [1] Janney A, Powrie F, Mann EH. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer[J]. *Nature*, 2020, 585(7826): 509-517
- [2] Shaikat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1916-1934.e2
- [3] 武雪亮,王立坤,黄先涛,等.结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J].中国医药导报, 2019, 16(20): 60-63, 75
- [4] 柳俊刚,黄晓量,羊文康,等.PNI 预测不同部位、不同分期结直肠癌患者预后价值的初步研究[J].结直肠肛门外科, 2019, 25(6): 645-650
- [5] 赵晓朋,赵猛,任丽.术前血清 CEA、CA19-9、CA72-4 联合检测对 I~III 期结直肠癌手术患者预后的预测价值[J].山东医药, 2019, 59(34): 66-69
- [6] 肖华平,邱敏华,李欠云,等.磁共振成像及 CT 在梗阻性结直肠癌 TNM 分期中的诊断临床价值研究 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(9): 1432-1434
- [7] 王冲,徐立,李兆波.微小 RNA 作为生物标记物在结直肠癌诊断和预后中的应用[J].广西医学, 2019, 41(9): 1164-1165, 1169
- [8] 杜彪.血清肿瘤标志物联合检验诊断结直肠癌的价值[J].中国肛肠病杂志, 2021, 41(1): 4-6
- [9] Huang L, Luan T, Chen Y, et al. LASS2 regulates invasion and chemoresistance via ERK/Drp1 modulated mitochondrial dynamics in bladder cancer cells[J]. *J Cancer*, 2018, 9(6): 1017-1024
- [10] Zou P, Yang Y, Xu X, et al. Silencing of vacuolar ATPase c subunit ATP6V0C inhibits the invasion of prostate cancer cells through a LASS2/TMSG1-independent manner [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 298-306
- [11] Monterisi S, Lo Riso P, Russo K, et al. HOXB7 overexpression in lung cancer is a hallmark of acquired stem-like phenotype [J]. *Oncogene*, 2018, 37(26): 3575-3588
- [12] He X, Liu Z, Xia Y, et al. HOXB7 overexpression promotes cell proliferation and correlates with poor prognosis in gastric cancer patients by inducing expression of both AKT and MARKs [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 1247-1261
- [13] 李睿,何聪玲.基于 p38-MAPK 信号通路探讨和厚朴酚对结直肠癌细胞增殖、凋亡的影响[J].医学分子生物学杂志, 2021, 18(1): 20-25
- [14] Janardhan KS, Jensen H, Clayton NP, et al. Immunohistochemistry in Investigative and Toxicologic Pathology[J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(5): 488-510
- [15] Lai DM, Bi JJ, Chen YH, et al. CCN2 plays a promoting role in the progression of colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(6): 1913-1924
- [16] Mohammadi-Ziveh Z, Mirhosseini SA, Mahmoodzadeh Hosseini H. Satureja Khuzestanica Mediated Synthesis of Silver Nanoparticles and Its Evaluation of Antineoplastic Activity to Combat Colorectal Cancer Cell Line[J]. *Iran J Pharm Res*, 2020, 19(4): 169-180
- [17] 亢奎刚,张建伟,支蕾. T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1、赖氨酰氧化酶 mRNA 的表达与结直肠癌淋巴结微转移及预后的关系[J]. 中国医刊, 2020, 55(2): 209-213
- [18] 周超照,王贵英,牛文博,等. 受体相互作用蛋白 2 在结直肠癌组织的表达及其与肿瘤侵袭转移的关系 [J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(6): 1114-1117
- [19] 王侨,栾婷,王剑松,等. LASS2 基因对恶性肿瘤作用机制研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(12): 2020-2024
- [20] 何俊,王海峰,王剑松. LASS2 基因对恶性肿瘤转移抑制作用的研究进展[J].山东医药, 2016, 56(36): 100-102
- [21] Yang Y, Yang X, Li L, et al. LASS2 inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 cells by affecting mitochondrial dynamics, the cell cycle and the nuclear factor  $\kappa$ B pathways[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 3005-3014
- [22] Zhou T, Fu H, Dong B, et al. HOXB7 mediates cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma through involvement of DNA damage repair[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(11): 3071-3085
- [23] de Bessa Garcia SA, Araújo M, Pereira T, et al. HOXB7 Overexpression Leads Triple-Negative Breast Cancer Cells to a Less Aggressive Phenotype[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 515
- [24] Huo XY, Zhang XY, Yuan F, et al. HOXB7 promotes proliferation and metastasis of glioma by regulating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(8): 3146
- [25] 周颖,戴数,任振唤,等.同源异形盒基因 HOXB7 在直肠癌组织中的表达及其预后研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(8): 977-979
- [26] 罗云春,易文,姚宇宙,等.结直肠癌组织中同源异形盒基因 B7 蛋白的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 60-62
- [27] 肖海娟,杨林,徐鹏飞,等. 结直肠癌侵袭转移过程中 HOXB7 介导 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路作用及机制研究[J]. 中国临床研究, 2016, 29(11): 1453-1457
- [28] 王艺,赵雪峰.结直肠癌组织中 HOXB7 分子的表达及其临床意义 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(6): 673-677
- [29] Li Z, Shan F, Ying X, et al. Laparoscopic or open distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: study protocol for a randomised phase II trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(8): e021633
- [29] 马晨阳,胡明华,王小明,等.腹腔镜胰十二指肠切除术中解剖技巧与手术体会 (附 30 例报告)[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(8): 720-723

(上接第 3377 页)

- [25] 龚国金,殷朝丽,冯泽勇.腹腔镜胃大部切除术对胃癌患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、C 反应蛋白及并发症的影响[J]. 医疗装备, 2019, 32(23): 13-14
- [26] 许国梁.腹腔镜辅助远端胃大部切除术与传统开腹胃癌切除术对老年胃癌患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 的影响及短期疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(18): 4581-4582
- [27] 焦兰农,周绍荣.腹腔镜胃大部切除术对胃癌患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平及胃排空功能的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2017,