

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.013

❖ 临床研究 ❖

不同良恶性结直肠肿瘤患者 PMS2、P53 的表达情况及其与预后的相关性

吴翔,李春芸,岳春迪

(海口市人民医院监管医疗科,海南 海口 570206)

【摘要】目的: 分析良恶性结直肠肿瘤患者错配修复蛋白(PMS2)、P53 的表达情况及其与预后的相关性。**方法:** 根据肿瘤的良恶性不同将 113 例结直肠肿瘤患者分为结直肠腺瘤组($n=55$),结直肠癌组($n=58$),所有患者均切除病理组织。通过免疫组化法检测 PMS2、P53 阳性表达率。分析 PMS2、P53 与临床特征的关系、预后的相关性,采用 Logistic 回归分析预后的影响因素。**结果:** 与结直肠腺瘤组相比,结直肠癌组 PMS2 阳性率较低,P53 阳性率较高($P<0.05$)。PMS2 与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期均呈负相关关系($P<0.05$),P53 与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期均呈正相关($P<0.05$)。与预后良好患者相比,预后不良患者 PMS2 阳性率较低,P53 阳性率较高($P<0.05$)。PMS2 与预后负相关,P53 与预后正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归模型显示,分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期、PMS2、P53 为影响结直肠癌预后的危险因素。随访 3 年,54 例结直肠癌患者 3 年生存率为 81.48% (44/54),PMS2 阳性表达患者生存率高于 PMS2 阴性表达患者($\chi^2=6.965, P=20.011$),P53 阳性表达患者生存率低于 P53 阴性表达患者($\chi^2=5.429, P=20.020$)。**结论:** 在结直肠癌组织中,PMS2 阳性表达率较低,P53 阳性表达率较高,PMS2、P53 与患者预后相关,是导致预后不良的影响因素。

【关键词】 结直肠肿瘤;错配修复蛋白;P53;预后

【中图分类号】 R735.3 **【文献标志码】** A

Expression of PMS2 and P53 in patients with different benign and malignant colorectal tumors and their correlation with prognosis

WU Xiang, LI Chun-yun, YUE Chun-di

(Department of Regulatory Medical, Haikou People's Hospital, Haikou 570206, Hainan, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the expression of mismatch repair protein (PMS2) and P53 in patients with benign and malignant colorectal tumors and their correlation with prognosis. **Methods:** 113 patients with colorectal tumors were selected as the research subjects. According to the benign and malignant nature of the tumors, the patients were divided into a colorectal adenoma group ($n=55$) and a colorectal cancer group ($n=58$). All patients had their pathological tissues removed. Detected the positive expression rates of PMS2 and P53 through immunohistochemistry. The relationship between PMS2, P53 and clinical features was analyzed, as well as the correlation with prognosis, and use Logistic regression to analyze the influencing factors of prognosis. **Results:** Compared with the colorectal adenoma group, the PMS2 positivity rate in the colorectal cancer group was lower and the P53 positivity rate was higher ($P<0.05$). PMS2 was negatively correlated with differentiation degree, lymph node metastasis, location of onset, and clinical stage, while P53 was positively correlated with differentiation degree, lymph node metastasis, location of onset, and clinical stage ($P<0.05$). Compared with patients with good prognosis, patients with poor prognosis had a lower PMS2 positivity rate and a higher P53 positivity rate ($P<0.05$). PMS2 was negatively correlated with prognosis, while P53 was positively correlated with prognosis ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression model showed that differentiation degree, lymph node metastasis, location of onset, clinical stage, PMS2 and P53 were risk factors affecting the prognosis of colorectal cancer. Follow up for 3 years, 54 colorectal cancer patients had a 3-year survival rate of 81.48% (44/54). PMS2 positive expression patients had a higher survival rate than PMS2 negative expression patients ($\chi^2=6.965, P=20.011$), while P53 positive expression patients had a lower survival rate than P53 negative expression patients ($\chi^2=5.429, P=20.020$). **Conclusion:** In colorectal cancer tissue, the positive expression rate of PMS2 is low, while the positive expression rate of P53 is high. PMS2 and P53 are related to the patient's prognosis and are influencing factors leading to poor prognosis.

【Key words】 Colorectal tumors; Mismatch repair protein; P53; Prognosis

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(19A200044)

作者简介: 吴翔(1982-),男,硕士,副主任医师。E-mail:wuxiang6601@163.com

结直肠肿瘤在我国发病率逐年升高,具有较高的死亡率^[1]。结直肠肿瘤主要包括结直肠癌、结直肠腺瘤。结直肠腺瘤为结直肠癌的前体,随着病情的不断恶化,可导致结直肠癌的发生,临床主要采用内镜下息肉切除阻止肿瘤的发展,使患者预后得到改善,故早期对结直肠癌、结直肠腺瘤进行诊断较为重要^[2-3]。PMS2 为结直肠癌中常见的错配修复蛋白,可使 DNA 错配碱基恢复正常,避免基因突变导致癌变,在肿瘤的早期筛查中有重要作用^[4]。P53 在肿瘤的发生发展过程中至关重要,P53 突变可增加肿瘤的恶性程度,使肿瘤的恶性程度的增加,加速肿瘤的生长^[5]。目前关于 PMS2、P53 在结直肠肿瘤中的研究较少,且未联合分析 PMS2、P53 与预后的相关性。基于此,本研究拟探讨 PMS2、P53 在结直肠肿瘤中的表达及其与预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月海口市人民医院收治的 113 例结直肠肿瘤患者为研究对象,年龄 28 ~ 80 岁,根据肿瘤的良恶性将患者分为结直肠腺瘤组 ($n = 55$) 与结直肠癌组 ($n = 58$)。所有患者均在海口市人民医院进行手术切除病理组织,患者对本研究内容均知情并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核通过。纳入标准:(1) 患者符合《结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识(2017)》^[6]中对于结直肠肿瘤的诊断标准;(2) 病理组织学检查确诊为结直肠腺瘤或结直肠癌;(3) 患者临床病理资料完整。排除标准:(1) 患者处于妊娠、哺乳期;(2) 有结直肠癌史;(3) 近期服用抗生素;(4) 心肝肾功能障碍;(5) 患有血液系统疾病。

1.2 免疫组化法检测 PMS2、P53 表达

通过免疫组化法对结直肠癌病理组织标本 PMS2、P53 表达情况进行检测,将 PMS2、P53 多克隆体稀释为 1:100,将所采集的组织标本在福尔马林(10%)中进行固定,脱水、包埋,制作 4 μm 组织切片,将切片通过二甲苯浸泡、经酒精 3 次脱蜡、脱水,每次持续 5 min,蒸馏水冲洗后浸泡于过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2) 中 15 min,用磷酸缓冲盐(phosphate buffered saline, PBS)溶液进行冲洗,每次持续 5 min。滴加(1:200)的 PMS2、P53 抗体,4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜,次日常温下放置 1 h,使用 PBS 进行清洗。将二氨基联苯胺加入,进行显色处理,1 min 后加入蒸馏水,使反应终止。后采用苏木素复染,使用盐酸乙醇进行分化处理,后采用梯度酒精进行脱水处理,使用 PBS 进行清洗至透明,进行封片,显微镜

下观察免疫组化情况。随机选择 5 个高倍视野,根据阳性细胞百分比、染色强度进行评价:阳性细胞数 < 10% 为(-),10 ~ 25% 为(+),26 ~ 75% 为(++), > 75% 为(+++)。

1.3 资料收集与随访

对结直肠癌患者病情资料(年龄、性别、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、肿瘤直径、发病位置、临床分期)进行统计记录,并在患者术后进行为期 3 年的随访,根据随访结果将患者分为预后不良组($n = 22$)与预后良好组($n = 36$),预后良好为肿瘤大小未增加,未再度复发肿瘤转移,未再度复发至死亡,反之为预后不良,对比预后良好及预后不良患者 PMS2、P53 阳性表达率。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较用独立样本 χ^2 检验;将结果分析中 $P < 0.05$ 的变量作为多因素条件进行 Logistics 回归分析,OR 值 > 1 提示该因素可能影响结直肠癌患者预后;相关性分析采用 Spearman 相关系数模型;PMS2、P53 阳性表达对预后的影响用生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 PMS2、P53 的阳性表达率对比

与结直肠腺瘤组相比,结直肠癌组 PMS2 阳性率较低,P53 阳性率较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 及图 1。

表 1 组患者组织中 PMS2、P53 的阳性表达率对比 [$n(\%)$]

组别	PMS2	P53
结直肠腺瘤组 ($n = 55$)	37 (67.27)	39 (70.91)
结直肠癌组 ($n = 58$)	15 (25.86)	50 (86.21)
χ^2 值	19.488	3.949
P 值	0.001	0.047

2.2 PMS2 与结直肠癌组的关系分析

PMS2、P53 阳性表达率与年龄、性别、浸润深度、肿瘤直径无相关性($P > 0.05$);PMS2 与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期均呈负相关关系;P53 与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期均呈正相关关系,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 预后良好、预后不良患者组织中 PMS2、P53 的阳性表达率对比

与预后良好患者相比,预后不良患者 PMS2 阳性率较低,P53 阳性率较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

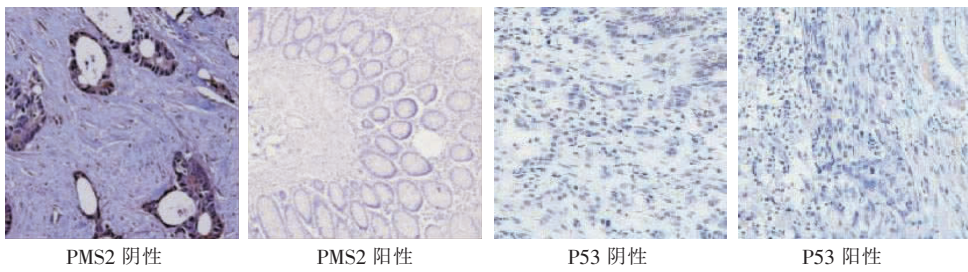


图 1 PMS2、P53 在结直肠癌组织中的表达 (免疫组化染色 200×)

表 2 PMS2、P53 与结直肠癌组的关系分析 [n (%)]

资料	PMS2		χ^2/P 值	r/P 值	P53		χ^2/P 值	r/P 值
	阳性 (n = 15)	阴性 (n = 43)			阳性 (n = 50)	阴性 (n = 8)		
年龄 (岁)			1.081/0.299	-0.758/0.169			0.004/0.947	0.625/0.118
≥ 60 (n = 32)	10 (31.25)	22 (68.75)			28 (87.50)	4 (12.50)		
< 60 (n = 26)	5 (19.23)	21 (80.77)			22 (84.62)	4 (15.38)		
性别			0.809/0.368	-0.965/0.155			0.145/0.703	0.361/0.121
男 (n = 29)	9 (31.03)	20 (68.97)			24 (82.76)	5 (17.24)		
女 (n = 29)	6 (20.69)	23 (79.31)			26 (89.66)	3 (10.34)		
分化程度			5.043/0.025	-6.965/0.014			20.346/0.001	8.256/0.001
中低分化 (n = 26)	3 (11.54)	23 (88.46)			25 (96.15)	1 (3.85)		
高分化 (n = 32)	12 (37.50)	20 (62.50)			25 (78.13)	7 (21.88)		
浸润深度			0.207/0.649	-0.328/0.614			0.236/0.627	1.365/0.321
T1 + T2 (n = 28)	8 (28.57)	20 (71.43)			23 (82.14)	5 (17.86)		
T3 + T4 (n = 30)	7 (23.33)	23 (76.67)			27 (90.00)	3 (10.00)		
淋巴结转移			4.406/0.036	-5.663/0.028			11.429/0.001	6.941/0.023
未转移 (n = 29)	11 (37.93)	18 (62.07)			22 (75.86)	7 (24.14)		
转移 (n = 29)	4 (13.79)	25 (86.21)			28 (96.55)	1 (3.45)		
肿瘤直径 (cm)			0.788/0.375	-0.812/0.236			0.001/0.968	0.889/0.274
> 5 (n = 25)	5 (20.00)	20 (80.00)			21 (84.00)	4 (16.00)		
≤ 5 (n = 33)	10 (30.30)	23 (69.70)			29 (87.88)	4 (12.12)		
发病位置			2.301/0.021	-6.954/0.022			2.161/0.031	3.695/0.145
右半结肠 (n = 21)	3 (14.29)	18 (85.71)			20 (95.24)	1 (4.76)		
左半结肠 (n = 22)	4 (18.18)	18 (81.82)			20 (90.91)	2 (9.09)		
直肠 (n = 15)	8 (53.33)	7 (46.67)			10 (66.67)	5 (33.33)		
临床分期			4.581/0.032	-7.563/0.007			15.578/0.001	8.156/0.001
I - II (n = 25)	10 (40.00)	15 (60.00)			19 (76.00)	6 (24.00)		
III - IV (n = 33)	5 (15.15)	28 (84.85)			31 (93.94)	2 (6.06)		

表 3 预后良好、预后不良患者组织中 PMS2、P53 的阳性表达率对比 [n (%)]

组别	PMS2	P53
预后良好组 (n = 22)	9 (40.91)	16 (72.72)
预后不良组 (n = 36)	6 (16.67)	34 (94.44)
χ^2 值	4.185	5.416
P 值	0.041	0.020

表 4 PMS2、P53 与预后的相关性

因素	预后	
	r 值	P 值
PMS2	-0.559	0.021
P53	0.614	0.001

2.4 PMS2、P53 与预后的相关性

PMS2 与预后负相关, P53 与预后正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 生存分析

以结直肠癌预后是否良好为因变量 (0 = 否, 1 = 是), 以分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分

期、PMS2、P53 为自变量,建立 Logistic 回归模型,多因素结果显示分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期、PMS2、P53 为影响结直肠癌预后的危险因素。随访 3 年,失访 4 例,54 例结直肠癌患者 3 年生存率为 81.48% (44/54),PMS2 阳性表达患者生存率高于 PMS2 阴性表达患者 ($\chi^2 = 6.965, P = 20.011$),P53 阳性表达患者生存率低于 P53 阴性表达患者 ($\chi^2 = 5.429, P = 20.020$)。见表 5 及图 2。

表 5 影响结直肠癌预后的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
分化程度	1.531	0.314	23.773	4.623	3.995 ~ 5.251	<0.001
淋巴结转移	1.485	0.321	21.401	4.415	3.773 ~ 5.057	<0.001
发病位置	1.243	0.285	19.022	3.466	2.896 ~ 4.036	<0.001
临床分期	1.511	0.321	22.157	4.531	3.889 ~ 5.173	<0.001
PMS2	1.053	0.223	22.297	2.866	2.420 ~ 3.312	<0.001
P53	1.258	0.338	13.852	3.518	2.842 ~ 4.194	<0.001

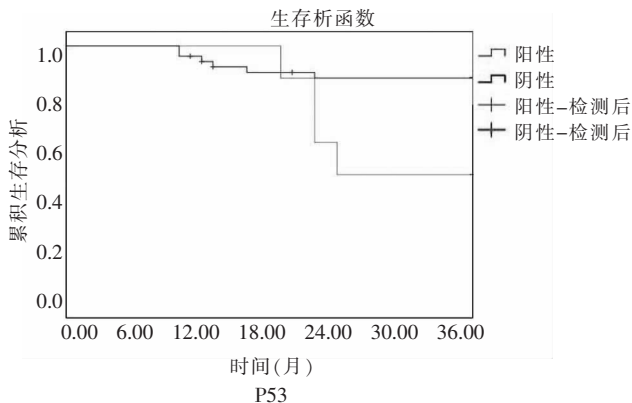
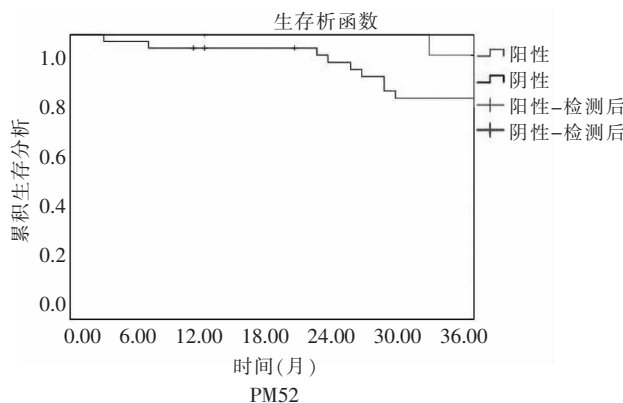


图 2 生存曲线

3 讨论

结直肠癌为恶性结直肠肿瘤,其发生为息肉转变为腺瘤、腺瘤转变为癌症的过程,结直肠癌临床发病率、死亡率逐渐升高,主要表现为排便习惯改变、便血,可损害患者消化系统,并导致其侵袭转移,对患者生命安全造成较大威胁^[7-9]。早期对结直肠癌患者干预,可使患者预后得到改善,临床主要通过肠镜对结直肠癌进行筛查,但肠镜检查可导致患者产生强烈的不适感,在结直肠癌早期筛查中使用效果较差,故寻找其他筛查方式较为重要^[10-11]。

错配基因 PMS2 为遗传易感基因,可维持遗传物质的稳定性、完整性,PMS2 可对基因复制出错的碱基进行校正,保持基因复制准确性,减少基因突变率^[12]。一方面,PMS2 突变后,可导致机体内正常细胞的错配修复功能发生异常,引发基因序列紊乱,使复制、转录发生错误,导致正常细胞基因发生突变^[13]。另一方面,PMS2 表达缺失,可引发微卫星 DNA 的极度不稳定性,使简单重复序列丢失,导致机体内正常细胞增殖、分化异常,使正常结肠上皮细胞转化肿瘤细胞,促进结直肠癌的发展^[14]。PMS2 表达缺失与临床发病位置相关,在结直肠右半结肠发生率较高,可能与胚胎起源、生理功能、血管供应有关,右半结肠早期症状不明显,随着肿瘤的生长,可导致全身症状的发生,不利于早期诊断^[15-16]。本研究显示,PMS2 蛋白在恶性结直肠肿瘤中表达降低,且表达水平与分化程度、淋巴结转移、发病位置、

临床分期有关,随着预后不良的发生,PMS2 蛋白阳性表达率下降,与不良预后负相关,与上述研究^[15-16]保持一致,表明在结直肠癌的发生、发展过程中,PMS2 具有重要作用,经多因素 Logistic 回归分析显示,PMS2 为结直肠癌患者不良预后的独立危险因素,可用于结直肠癌不良预后的诊断。

P53 为肿瘤抑制因子,为肿瘤中常见的突变基因,且与恶性肿瘤具有较高相关性,临床研究较为广泛,P53 为细胞核蛋白,可通过磷酸化、乙酰化、泛素化的作用使机体内部分通路激活发挥作用^[17-18]。机体内 P53 可分为野生型、突变型,野生型 P53 可调控 P21 的转录,阻碍细胞的周期进展,对其增殖产生抑制作用,修复机体内 DNA 损伤,但突变型 P53 无法修复机体内损伤 DNA,可促进细胞的持续增殖,加速肿瘤进展^[19-20]。突变型 P53 具有较强的稳定性,且半衰期较长,可抑制细胞的凋亡,促进细胞的进展,使肿瘤的发生速度加快^[21-22]。P53 在多数结直肠癌患者中存在基因突变,且为多种恶性肿瘤中的抑癌蛋白,机体受到生物因素影响后,可使 P53 表达异常,导致异常细胞的增殖能力加强,促进肿瘤细胞的增殖^[23]。本研究发现,P53 在恶性结直肠肿瘤中具有较高的阳性表达率,且随着预后不良的发生,P53 阳性表达率升高,且 P53 阳性表达与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期有关,表明在结直肠癌的发生、发展过程中,P53 具有重要作用,多因素 Logistic 回归分析显示,P53 表达为阳性,是结直肠癌患者不良预后的独立危险因素,在结直肠癌患

者预后的检测中具有重要作用。

综上,在恶性结直肠肿瘤中 PMS2 阳性表达率较低,P53 阳性表达率较高,PMS2、P53 阳性表达与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期有关,且 PMS2 表达与分化程度、淋巴结转移、发病位置、临床分期呈负相关,与 P53 呈正相关。随着预后不良的发生,PMS2 阳性表达率下降,P53 阳性表达率升高,PMS2、P53 为结直肠癌患者发生不良预后的影响因素。

参考文献

[1] Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, *et al.* The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2022, 7(3): 262–274.

[2] Preventive Services Task Force US, Davidson KW, Barry MJ, *et al.* Screening for colorectal cancer: us preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2021, 325(19): 1965–1977.

[3] Kishore C, Bhadra P. Current advancements and future perspectives of immunotherapy in colorectal cancer research [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 893: 173819.

[4] Liu YL, Cadoo KA, Maio A, *et al.* Early age of onset and broad cancer spectrum persist in MSH6- and PMS2-associated Lynch syndrome [J]. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2022, 24(6): 1187–1195.

[5] Liu Y, Gu W. The complexity of p53-mediated metabolic regulation in tumor suppression [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 85: 4–32.

[6] 王锡山. 结直肠肿瘤经自然腔道取标本手术专家共识(2017) [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2017, 6(4): 266–272.

[7] Perrod G, Rahmi G, Cellier C. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: indication, techniques and future perspectives [J]. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 2021, 33(4): 520–528.

[8] Andrei P, Battuello P, Grasso G, *et al.* Integrated approaches for precision oncology in colorectal cancer: the more you know, the better [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 84: 199–213.

[9] Poturnajova M, Furielova T, Balintova S, *et al.* Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review) [J]. *Oncology Reports*, 2021, 45(4): 10.

[10] Chakraborty P, Jacob A. Extended chemothromboprophylaxis use in colorectal cancer surgery: a literature review [J]. *ANZ Journal of Surgery*, 2022, 92(7–8): 1644–1650.

[11] Macaron C, Mankaney GN, Haider M, *et al.* Chemoprevention considerations in patients with hereditary colorectal cancer syndromes [J]. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2022, 32(1): 131–146.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 钟璧璟, 雷芹. 结直肠癌患者 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 蛋白的表达水平及其与淋巴转移的相关性 [J]. *海南医学*, 2020, 31(3): 287–290.

[15] 刘焱, 杨重庆, 李文举, 等. 老年结直肠癌患者 MLH1 和 PMS2 错配修复基因表达情况和临床病理特征分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(8): 927–930.

[16] 张园园, 邹霜梅, 王振宁, 等. 26280 例结直肠癌患者 MLH1 和 PMS2 基因表达情况及临床病理特征的多中心回顾性研究 [J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2019, 8(1): 16–22.

[17] 吴亭, 张云芳, 邱晓堂, 等. 滋肾固髓汤通过调控 p38MAPK/p53 信号通路诱导结直肠癌 HCT-116 细胞凋亡 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(9): 1608–1613.

[18] 白杨, 吴林林, 安建多, 等. 结直肠癌组织中 KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA 基因突变与临床病理特征及 MMR 蛋白、p53 蛋白表达的相关性研究 [J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(3): 183–188, 193.

[19] 张之蕙, 费梅, 孙美娟. 黄芪颗粒联合贝伐单抗对老年转移性结直肠癌患者血清 TIMP-1、MMP-7 和 P53 水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21): 4654–4657.

[20] 朱小坚, 林康, 卜凡钦, 等. DJ-1 的高表达通过 cyclin D1/p53-MDM2-AKT 途径促进结直肠癌细胞的增殖、侵袭 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(3): 208–216.

[21] 任宝军, 耿岩, 封静, 等. Aurora A 激酶抑制剂 Alisertib 诱导结直肠癌细胞凋亡性程序性死亡的作用及其与 p53 表达的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(5): 867–870.

[22] 任建林, 祝明洁, 陈峰, 等. TS、Ki-67 及 P53 在结直肠癌原发灶及转移淋巴结中的表达及与 5-FU 化疗敏感性的关系 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2020, 29(4): 328–332.

[23] 张辉, 叶颖江, 周静. p53 基因突变和 Numb 蛋白表达与结直肠癌临床病理学特征及预后的关系 [J]. *中华普通外科杂志*, 2022, 37(2): 122–126.

(收稿日期: 2023-11-29

修回日期: 2024-01-10)