

结直肠癌 MMR 表达与微卫星病灶状态及预后水平的关联研究*

韩金兰, 张惠瑞

(河南省濮阳惠民医院 病理科, 河南 濮阳 457000)

摘要: **目的** 分析结直肠癌错配修复 (MMR) 基因表达情况与微卫星病灶状态及预后水平的关联。**方法** 本次研究以 2020 年 7 月至 2022 年 7 月河南省濮阳惠民医院收治的 102 例结直肠癌患者为研究对象, 根据免疫组化检测结果, 将 MMR 表达缺失的 42 例患者列为 dMMR 组, 将其余 60 例 MMR 完全表达的患者列为 pMMR 组, 收集、对比两组患者的一般资料、临床资料, 经统计学单因素分析、Logistic 多因素回归分析归纳结直肠癌 MMR 表达缺失的危险因素; 所有患者均行含奥沙利铂的一线化疗, 并开展为期 1 年随访, 比较两组治疗后的生存情况, 应用 Spearman 相关性系数验证 MMR 表达与微卫星不稳定 (MSI) 及预后水平的关联。**结果** 统计学单因素分析结果显示, 两组患者的年龄、病灶直径、肿瘤分化程度、肿瘤区域淋巴结受累情况、肿瘤远处转移情况及微卫星病灶状态均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Logistic 多因素回归分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、病灶直径 ≥ 5 cm、肿瘤低分化、区域淋巴结受累 N0、肿瘤远处转移 M0、微卫星病灶检测标志物 $< 40\%$ 或 $\geq 40\%$ (MSI-L 或 MSI-H) 为导致结直肠癌 MMR 表达缺失的主要影响因素。经含奥沙利铂一线化疗治疗后, pMMR 组的客观缓解率 (ORR) 为 75.00% (45/60), 疾病控制率 (DCR) 为 80.00% (48/60), 中位无进展生存期 (PFS) 为 (10.24 \pm 3.35) 个月, 中位总生存期 (OS) 为 (11.46 \pm 2.49) 个月, 均高于 dMMR 组 [52.38% (22/42)、59.52% (25/42)、(8.28 \pm 3.14) 个月、(10.33 \pm 2.02) 个月], MSI 为 (32.44 \pm 5.18) %, 低于 dMMR 组 (35.45 \pm 5.26) %, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经 Spearman 相关性系数验证, MMR 表达与结直肠癌的 ORR、DCR、中位 PFS、中位 OS 负相关, 与 MSI 表达正相关。**结论** 区域淋巴结未受累且无发生远处转移, 及 MSI 为导致结直肠癌 MMR 表达缺失的主要影响因素, MMR 表达缺失可导致结直肠癌患者 MSI, 若患者存在 dMMR 或 MSI 不宜应用含奥沙利铂一线化疗治疗。

关键词: 结直肠癌; 错配修复基因; 微卫星不稳定; 预后情况; 相关性分析

中图分类号: R735.34

Correlation study between MMR expression and microsatellite lesion status and prognosis level in colorectal cancer*

HAN Jinlan, ZHANG Huirui

(Department of Pathology, Huimin Hospital, Puyang, Henan 457000, China)

Abstract: **[Objective]** To analyze the correlation between the expression of mismatch repair (MMR) gene in colorectal cancer and the status and prognosis of microsatellite lesions. **[Methods]** This study focuses on 102 colorectal cancer patients admitted from July 2020 to July 2022. Based on immunohistochemical results, 42 patients with MMR expression deficiency were classified as dMMR, and the remaining 60 patients with full MMR expression were classified as pMMR group. General and clinical data of the two groups of patients were collected and compared, and risk factors for MMR expression deficiency in colorectal cancer were summarized through statistical univariate analysis and logistic multiple regression analysis. All patients received first-line chemotherapy containing Oxaliplatin and were followed up for one year to compare the survival of the two groups after treatment. Spearman correlation coefficient was used to verify the correlation between MMR expression and microsatellite instability (MSI) and prognosis. **[Results]** The results of statistical univariate analysis showed that there were certain differences in age, lesion diameter, tumor differentiation, lymph node involvement in the tumor area, distant tumor metastasis, and microsatellite lesion status between the two groups of patients ($P < 0.05$). The results of logistic multiple factor regression analysis showed that age ≥ 60 years

收稿日期: 2023-07-31

* 基金项目: 河南省医学科技攻关项目 (LHGJ202200131)

old, lesion diameter ≥ 5 cm, poorly differentiated tumor, unaffected regional lymph nodes, no distant metastasis of the tumor, and microsatellite lesion detection biomarkers $<40\%$ or $\geq 40\%$ (MSH-L or MSI-H) were the main influencing factors for the loss of MMR expression in colorectal cancer. After the first-line chemotherapy with Oxaliplatin, the objective response rate (ORR) of the pMMR group was 75.00% (45/60), the disease control rate (DCR) was 80.00% (48/60), the median progression-free survival (PFS) was 10.24 \pm 3.35 months, and the median overall survival (OS) was 11.46 \pm 2.49 months, which were higher than those of the dMMR group [52.38% (22/42), 59.52% (25/42), 8.28 \pm 3.14 months, and 10.33 \pm 2.02 months], and the MSI was 32.44% \pm 5.18%, which was lower than that of the dMMR group 35.45% \pm 5.26% ($P < 0.05$). According to Spearman correlation coefficient validation, MMR expression is negatively correlated with ORR, DCR, median PFS, and median OS in colorectal cancer, and positively correlated with MSI expression. **【Conclusion】** The absence of involvement of regional lymph nodes and the absence of distant metastasis, as well as MSI, are the main influencing factors leading to the loss of MMR expression in colorectal cancer. The loss of MMR expression can lead to MSI in colorectal cancer patients. If patients have dMMR or MSI, they should not be treated with first-line chemotherapy containing Oxaliplatin.

Keywords: colorectal cancer; mismatch repair genes; unstable microsatellites; prognostic situation; correlation analysis

结直肠癌为临床常见消化道恶性肿瘤，多见于 40 岁以上中老年男性群体，相关研究数据表明，此病患病在所有恶性肿瘤中居第三位，病死率居第五位^[1]。目前针对早期结直肠癌临床多以外科手术为主要治疗方法，而对于病情已进展至中期、晚期，且已错失手术最佳时机患者来说，含奥沙利铂的一线化疗更具临床优势^[2]。尽管目前用于治疗中晚期结直肠癌的手术及化疗方案均已逐步成熟及规范化，但仍有部分患者治疗后远期生存率较低，常规治疗方法难以实现对肉眼无法察觉的微小转移病灶的有效治疗^[3]。近年有研究指出^[4-5]，基于遗传学改变的错配修复基因 (MMR) 表达缺失在结直肠癌的发病机制中有重要作用，与患者为微卫星病灶不稳定 (MSI) 也有密切关联。为进一步优化中晚期结直肠癌患者的临床治疗方法，本研究旨在分析 MMR 基因表达情况与微卫星病灶状态及预后水平的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本次研究以 2020 年 7 月至 2022 年 7 月河南省濮阳惠民医院收治的 102 例结直肠癌患者为研究对象，根据免疫组化检测结果，将入组患者分为 MMR 表达缺失组 (dMMR 组，42 例) 和 MMR 完全表达组 (pMMR 组，60 例)，两组患者一般资料比较见表 1。本次研究已获得医院伦理委员会批准 (T63738)。

纳入标准：①符合结直肠癌诊断要点^[6]；②经临床评估确认为中期、晚期患者；③符合含奥沙利铂一线化疗指征且自愿接受化疗；④均已知悉此次研究试验目的及内容，同意获取并公开既往临床资料。

排除标准：①早期结直肠癌者；②参与本研究前 1 个月内接受过其他相关化疗者；③经临床评估预计生存周期不足 1 年者；④临床资料缺失者。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)	疾病类型[n(%)]		病灶直径($\bar{x} \pm s$, cm)
		男	女			直肠癌	结肠癌	
dMMR 组	42	22(52.38)	20(47.62)	62.15 \pm 5.27	5.66 \pm 1.23	18(42.86)	24(57.14)	5.82 \pm 2.05
pMMR 组	60	35(58.33)	25(41.67)	59.22 \pm 5.31	5.28 \pm 1.41	26(43.33)	34(56.67)	4.14 \pm 1.06
$t\chi^2$		0.716		2.751	1.411	0.005		5.406
P		0.397		0.007	0.162	0.946		<0.001

1.2 方法

MMR 基因检测方法：①将病灶组织进行常规石蜡切片后予以脱蜡，加入 0.01 mmol/L 的柠檬酸钠缓冲溶液修复切片组织中抗原；加入浓度为 3%

的过氧化氢溶液 (海德润制药, H11021382, 3%) 并于室温下孵育 10 min，然后封闭内源性过氧化氢酶。②应用磷酸盐缓冲液对样本进行反复冲洗，后加入 1:10 的 MMR 单抗稀释后孵育 120 min；再

次应用磷酸盐缓冲液（北京生物制品研究所，S10850002）反复冲洗并加入 MMR 单抗后再孵育 30 min 经磷酸盐缓冲液进行第 3 次反复冲洗后加入二氨基联苯胺 [北京沃凯生物科技有限公司，沪食药监械（准）字 2013 第 1401615 号] 进行原位杂交显色反应。③依次采用苏木素复染，经脱水、透明并应用中性树胶予以封片后，于显微镜下随机观察 3 个 400 倍视野，评估阳性细胞比例及染色强度，若肿瘤组织中无任何细胞核染色则判定为 MMR 表达缺失，反之则为 MMR 阳性。

含奥沙利铂一线化疗方法：首日取 130 mg/m² 奥沙利铂（深圳海王药业，H20031048，20 mL: 40 mg）加入至 500 mL 浓度为 5% 的葡萄糖溶液中稀释后经静脉持续滴注 2 h；第 1~5 天按 500 mg/m² 剂量经静脉注射 5-氟尿嘧啶，每 3 周用药 1 次；第 1~14 天按 1 000 mg/m² 剂量口服卡培他滨（上海罗氏制药，H20073024，500 mg），2 次/d，21 d 为 1 个周期，所有患者均连续治疗 3 个周期。

1.3 观察指标

①比较两组患者的一般资料、临床资料：一般资料包括性别、年龄、病程、疾病类型、病灶直径等；临床资料包括肿瘤分化程度（低分化、中分化、高分化）、肿瘤浸润深度（T1~T4）、肿瘤区域淋巴结受累情况（N0~N2）、肿瘤远处转移情况（M0、M1）^[7] 及微卫星病灶状态 [微卫星病灶稳定（MSS）、微卫星病灶检测标志物<40%（MSI-L）、微卫星病灶检测标志物≥40%（MSI-H）]^[8]。②结直肠癌 MMR 表达缺失的危险因素分析^[9]：由于自变量、因变量间存在非线性关系，本研究将存在 MMR 表达缺失设为自变量，其余单因素设为因变量，将存在一定差异的单因素纳入 Logistic 多因素回归分析，当 $P<0.05$ 时认为该因素为导致结直肠癌 MMR 表达缺失的危险因素。③预后情况评估：依据实体肿瘤疗效评估标准^[10]，以靶病灶最大直径和为基数，若治疗后直径和较基线水平减小>30% 时判定为完全缓解（CR），较基线水平减小 20%~30% 时判定为部分缓解（PR），较治疗前减小不足 20% 但病灶未生长时判定为病情稳定（SD），较治疗前病灶再次生长则判定为疾病进展（PD），CR、PR 之和百分比记录为病灶客观缓解率（ORR），CR、PR、SD 之和百分比记录为疾病控制率（DCR）；记录并对比两组随访期间的无进展生存率（PFS）、总生存率（OS）、中位 PFS 以及中位 OS，自随机分化开始，任何原因导致患者

病情进展记录为 PFS，任何原因导致患者死亡记录为 OS^[11]。④MMR 表达缺失与 MSI 及预后的相关性分析^[12]：经 Spearman 相关性系数验证 MMR 表达情况与 MSI、病灶 ORR、DCR、中位 PFS、中位 OS 的相关性。

1.4 统计学方法

数据均采用软件 SPSS 22.0 处理，计数资料以百分率（%）表示，比较用 χ^2 检验，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌 MMR 表达缺失的统计学单因素分析

统计学单因素分析结果显示，两组患者的年龄、病灶直径、肿瘤分化程度、肿瘤区域淋巴结受累情况、肿瘤远处转移情况及微卫星病灶状态均差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 结直肠癌 MMR 表达缺失的统计学单因素分析 [n(%)]

单因素	dMMR 组(n=42)	pMMR 组(n=60)	χ^2	P
年龄				
<60 岁	14(33.33)	30(50.00)	5.717	0.017
≥60 岁	28(66.67)	30(50.00)		
病灶直径			18.022	<0.001
<5 cm	12(28.57)	35(58.33)		
≥5 cm	30(71.43)	25(41.67)		
肿瘤分化程度			7.507	0.006
中高分化	15(35.71)	33(55.00)		
低分化	27(64.29)	27(45.00)		
肿瘤浸润深度			0.002	0.961
T1~T2	25(59.52)	36(60.00)		
T3~T4	17(40.48)	24(40.00)		
区域淋巴结受累			21.038	<0.001
N1~N2	13(30.95)	38(63.33)		
N0	29(69.05)	22(36.67)		
远处转移			19.143	<0.001
M1	11(26.19)	34(56.67)		
M0	31(73.81)	26(43.33)		
微卫星病灶状态			37.076	<0.001
MSS	10(23.81)	40(66.67)		
MSI-L 或 MSI-H	32(76.19)	20(33.33)		

2.2 结直肠癌 MMR 表达缺失的 Logistic 多因素回归分析

结合单因素分析结果，分别对 $P<0.05$ 的单因素进行赋值，具体赋值情况见表 3。

表 3 各单因素赋值情况

单因素	赋值情况
年龄	≥60 岁=1, <60 岁=0
病灶直径	≥5 cm=1, <5 cm=0
分化程度	低分化=1, 中高分化=0
区域淋巴结受累	N0=1, N1~N2=0
远处转移	M0=1, M1=0
微卫星病灶	MSI-L 或 MSI-H=1, MSS=0

Logistic 多因素回归分析结果显示, 年龄≥60 岁、病灶直径≥5 cm、肿瘤低分化、区域淋巴结受累 N0、肿瘤远处转移 M0、MSI-L 或 MSI-H 为导致结直肠癌 MMR 表达缺失的危险因素, 见表 4。

表 4 不孕症的 Logistic 多因素回归分析

单因素	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄≥60 岁	1.526	0.822	6.241	5.339	0.241~0.811	0.012
病灶直径≥5 cm	1.634	0.728	7.826	5.772	0.231~0.889	0.005
低分化	1.625	0.791	8.113	6.033	0.224~0.914	0.009
区域淋巴结受累 N0	1.618	0.782	8.352	6.441	0.216~0.844	0.023
远处转移 M0	1.623	0.725	7.362	5.258	0.267~0.955	0.031
MSI-L 或 MSI-H	1.635	0.814	7.663	6.414	0.165~0.925	0.014

2.3 两组患者的 MSI 及预后情况比较

经含奥沙利铂一线化疗治疗后, pMMR 组的 ORR、DCR、中位 PFS、中位 OS 均高于 dMMR 组, MSI 低于 dMMR 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者的预后情况比较

组别	n	ORR[n(%)]	DCR[n(%)]	中位 PFS($\bar{x} \pm s$, 个月)	中位 OS($\bar{x} \pm s$, 个月)	MSI($\bar{x} \pm s$, %)
dMMR 组	42	22(52.38)	25(59.52)	8.28±3.14	10.33±2.02	35.45±5.26
pMMR 组	60	45(75.00)	48(80.00)	10.24±3.35	11.46±2.49	32.44±5.18
χ^2		11.063	9.941	2.983	2.453	2.870
P		0.001	0.002	0.004	0.016	0.005

2.4 MMR 表达缺失与 MSI、预后情况的相关性分析

经 Spearman 相关性系数验证, MMR 表达缺失与结直肠癌的 ORR、DCR、中位 PFS、中位 OS 负相关, 与 MSI 表达正相关, 见表 6。

表 6 MMR 表达缺失与 MSI、预后情况的相关性分析

指标	r	P
ORR	-0.152	0.012
DCR	-0.153	0.014
中位 PFS	-0.155	0.015
中位 OS	-0.154	0.013
MSI	0.254	0.008

3 讨论

结直肠癌为临床常见消化道恶性肿瘤, 多见于中老年群体, 近年随国内人口老龄化加剧, 其患病率在逐步上升。目前针对早期结直肠癌, 多以根治性手术为主要治疗方法, 但对于病灶已发生明显浸润或远处转移的中期、晚期患者, 临床更多会实施含奥沙利铂的一线化疗^[13]。但实践表明^[14], 因存在部分肉眼难以识别的微小转移病灶, 部分患者经上述一线化疗治疗后的远期生存期仍处于较低水平, 深入分析结直肠癌发病机制并探讨其机制中的可控环节并予以针对性治疗或可进

一步增加患者临床获益。近年随分子生物学技术的不断进步及发展, 临床逐步认识到了遗传学改变在结直肠癌发生及病情进展中的重要作用。

已有的研究证实^[15], 结直肠癌的 MMR 表达缺失会导致微卫星病灶不稳定并增加微小病灶向远处转移、扩散风险, 除会加大临床治疗难度外, 还可能进一步提升病死风险。本研究结果显示, 年龄≥60 岁、病灶直径≥5cm、肿瘤低分化、区域淋巴结受累 N0、肿瘤远处转移 M0、MSI-L 或 MSI-H 为导致结直肠癌 MMR 表达缺失的危险因素。目前已发现的与结直肠癌发病相关的 MMR 基因主要包括 MLH1、MLH2、MSH6、PMS2 等 4 种, 当上述 MMR 基因表达均为阴性时则判定为 MMR 表达缺失^[16]。目前认为, MMR 表达缺失与肿瘤细胞的生物学特征存在密切关联, MMR 基因表达缺失的结直肠癌患者预后相对较好, 因此 dMMR 患者中大多区域淋巴结未受累且病灶未发生远处转移^[17]。MMR 基因能有效矫正 DNA 碱基错配并抑制基因突变, 对预防肿瘤发生或恶变均有积极意义, 但当 MMR 基因受外界生物因素及温度变化干扰时, 则无法识别 DNA 复制时碱基错配并促使 MSI 发生^[18]。MSI 为基因上由多个重复单位组成的单核苷酸区域, 广泛存在于人类基因组, 其分布均匀, 具有多态性、可遗传性等特征^[19]。本研究中两组

患者的统一经含奥沙利铂方案化疗后的预后情况、差异有统计学意义，dMMR 组内患者多为高度 MSI-H，其对应的 ORR、DCR 较 pMMR 组更低，中位 PFS、中位 OS 较 pMMR 组更短，提示若结直肠癌患者伴有 MMR 表达缺失或 MSI-H 时不适宜应用一线化疗进行治疗。冯强等^[20]研究指出，MMR 表达缺失且伴高度 MSI 者对 5-氟尿嘧啶（5-FU）、奥沙利铂在内的一线化疗似乎敏感性较低，该研究中，高度 MSI 患者应用 FOLFOX4 方案治疗后的病情复发时间较非 MSI 患者更短，提示此类患者对含 5-FU 及奥沙利铂的 FOLFOX4 化疗方法敏感性较差，且该学者认为，MMR 蛋白的表达与 MSI 表达之间存在明显相关性。曾辉光等^[21]也认为，MMR 表达缺失所致 MSI 可对结直肠癌的 5-FU 基础化疗效果产生不利影响，为有效指导临床治疗，应将 MSI 作为其常规检测项目。而本研究经 Spearman 相关性系数验证，MMR 表达与结直肠癌的 ORR、DCR、中位 PFS、中位 OS 正相关，与 MSI 表达负相关，也进一步证实了 MMR 表达与结直肠癌 MSI 及预后水平的关联。

综上所述，结直肠癌 MMR 表达缺失可导致 MSI，dMMR 及高度 MSI 会影响患者含奥沙利铂一线化疗效果，为增加患者临床获益并改善预后水平，应进行 MMR 及 MSI 检测并酌情调整治疗方案。

参考文献

[1] CROCKETT SD, NAGTEGAAL ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 949-966. e4.

[2] 周彤, 王烁, 胡帅航, 等. 复方苦参注射液联合含奥沙利铂化疗方案治疗晚期结直肠癌临床疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(20): 1579-1589.

[3] 朱灵, 孟芳, 崔英. 环氧合酶-2、微卫星稳定表达与结直肠癌术后患者含奥沙利铂化疗方案预后的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(17): 97-100, 104.

[4] 李志宇, 郝艳娇, 程波, 等. 敲低错配修复基因 MSH6 抑制结直肠癌细胞上皮间充质转化及其增殖[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(6): 1022-1026.

[5] TAIEB J, SVRCEK M, COHEN R, et al. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 175: 136-157.

[6] 白雪杉, 林国乐. 2019. V1 版《NCCN 结直肠癌诊治指南》更新

要点解析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(33): 4031-4034.

[7] 陈晓丹, 黄从想, 刘军平. 结直肠癌不同 TNM 分期 MMR 蛋白表达水平及临床意义[J]. *浙江创伤外科*, 2022, 27(1): 87-89.

[8] 刘文婷, 田林. 结直肠癌中 NDRG2 的表达与微卫星不稳定的相关性及其联合检测的意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2023, 30(3): 238-242, 247.

[9] AKEBI T, MATSUGAKI R, ONO T. Relationship between wearing a lead apron and work-related musculoskeletal disorders: a questionnaire survey of Japanese radiological technologists[J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(5): 541-545.

[10] SJOQUIST KM, MARTIN A, PAVLAKIS N, et al. Value of central review of RECIST v1.1 outcomes in the AGITG INTEGRATE randomised phase 2 international trial for advanced oesophago-gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(8): 4959-4965.

[11] MA YJ, ZONG H, WANG JS, et al. Efficacy and safety of apatinib in treatment of gastric cancer: a real-world study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_suppl): 182.

[12] ROVETTA A. Raiders of the lost correlation: a guide on using Pearson and spearman coefficients to detect hidden correlations in medical sciences[J]. *Cureus*, 2020, 12(11): e11794.

[13] 郭小花. 奥沙利铂联合替吉奥与 FOLFOX 化疗方案治疗晚期结直肠癌的疗效及不良反应评价[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(30): 135-137.

[14] 韩越俊, 杜金林, 王建平, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗对结直肠癌伴肝转移患者生存时间的影响[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(11): 104-107.

[15] 黄伟, 顾瑞冬, 张瑜, 等. 联合错配修复蛋白免疫组化法与基因二代测序在结直肠癌中筛查 Lynch 综合征的单中心研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(11): 991-996.

[16] JIN ZH, SINICROPE FA. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: building on checkpoint blockade[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(24): 2735-2750.

[17] YAMADA A, YAMAMOTO Y, MINAMIGUCHI S, et al. Clinicopathological and molecular characterization of deficient mismatch repair colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 2022, 130: 1-9.

[18] 陶迺冉, 钟攀益, 陈婷娜, 等. 结直肠癌患者错配修复缺陷相关预后基因的筛选[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(6): 1154-1156.

[19] 陈飞虎, 黄璐, 陈晓童, 等. 玉林地区结直肠癌患者微卫星不稳定相关研究[J]. *诊断病理学杂志*, 2023, 30(3): 257-259, 266.

[20] 冯强, 孙琦, 孙霞, 等. 微卫星不稳定性及错配修复蛋白表达与结直肠癌化疗疗效相关性的研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2020, 39(6): 793-799.

[21] 曾辉光, 许沈南. 微卫星不稳定性对结直肠癌术后 5-氟尿嘧啶为基础方案化疗效果及其预后的影响[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(7): 1143-1145.

(方丽蓉 编辑)