

## 左、右半结肠癌 KRAS 基因和 VEGF 表达水平及其临床意义\*

邹劲林,牛斌,莫湘琼,凌志东

(中山大学附属第五医院胃肠外科,广东珠海 519000)

**[摘要]** **目的** 探讨左半结肠癌(LCC)、右半结肠癌(RCC)鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)和血管内皮生长因子(VEGF)表达的差异性及其临床意义。**方法** 选择 2004 年 1 月至 2011 年 12 月该院收治的 218 例结肠癌患者。采用 PCR 技术检测 KRAS 基因突变和免疫组织化学技术检测 VEGF 在 LCC、RCC 癌组织中的表达,比较 LCC、RCC 中 KRAS 和 VEGF 表达的差异性及其与临床病理特征的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 LCC、RCC 肝转移的因素。**结果** LCC、RCC 的 KRAS 基因突变率分别为 29.41%、42.24%,二者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。RCC 发病年龄超过 60 岁、低分化、原发肿瘤大于 5 cm、脉管及神经侵犯、IV 期病例数、初诊时合并肝转移等构成比均高于 LCC( $P<0.05$ ),但是初诊时合并肠梗阻和可切除肝转移比例 LCC 高于 RCC(20.58% vs. 11.21% 和 26.27% vs. 16.67%, $P<0.05$ )。LCC、RCC 的 VEGF 阳性表达率分别为 64.71%、80.17%,二者比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤部位、大小、分化程度、脉管侵犯、KRAS 基因突变率和 VEGF 阳性表达率均是结肠癌肝转移的危险因素。LCC、RCC 总 5 年生存率分别是 71.61%、59.53%,二者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** LCC、RCC 的生物学特性存在较大差异性,KRAS 基因突变率和 VEGF 阳性表达率均是结肠癌肝转移的危险因素。

**[关键词]** 结肠肿瘤;鼠类肉瘤病毒癌基因;血管内皮生长因子;免疫组织化学

**[中图分类号]** 735.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)31-4010-04

## Expression of KRAS gene and VEGF in left and right colon cancer and their clinical significance\*

ZOU Jinlin, NIU Bin, MO Xiangqiong, LING Zhidong

(Department of Gastroenterology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the different expression of KRAS gene and vascular endothelial growth factor (VEGF) between the left colon cancer (LCC) and right colon cancer (RCC) and their clinical significance. **Methods** Retrospectively analyzed 218 patients with colon cancer from January 2004 to December 2011. The KRAS gene mutation was detected by PCR, the expression of VEGF was detected by immunohistochemistry in LCC and RCC tissues. The relation between the different expressions and the clinicopathological features were compared. Multivariate regression model was used to analyze the factors affecting liver metastasis of LCC and RCC by Logistic regression analysis. **Results** The KRAS gene mutation rates in LCC and RCC tissues were 29.41% and 42.24%, there was statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The composition of RCC was higher than that of LCC at the age of onset more than 60 years, poor differentiation, primary tumor greater than 5 cm, vascular and nerve invasion, number of IV stage cases, and liver metastases at the time of initial diagnosis ( $P<0.05$ ). However, the proportions of combined with intestinal obstruction and resectable liver metastasis at the time of initial diagnosis in LCC were higher than those of RCC (20.58% vs. 11.21% and 26.27% vs. 16.67%,  $P<0.05$ ). The positive expression rates of VEGF in LCC and RCC were respectively 64.71% and 80.17%, the difference was statistically significant ( $P<0.01$ ). Logistic regression analysis showed that tumor location, size, differentiation, vascular invasion, KRAS gene mutation rate and VEGF positive expression rate were all risk factors for liver metastasis of colon cancer. The 5-year survival rate of LCC and RCC were 71.61% and 59.53%, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There are great differences in the biological characteristics between LCC and RCC, KRAS gene mutation rate and VEGF positive expression rate are the risk factors for liver metastasis of colon cancer.

**[Key words]** colonic neoplasms; kirsten rat sarcoma viral oncogene; vascular endothelial growth factors; immunohistochemistry

结肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,1990 年 BUFILL 等<sup>[1]</sup>首次较为系统的从流行病学、病理学、细胞遗传学、分子特征、致癌机制等方面阐述了左半结肠癌(LCC)与右半结肠癌(RCC)的差异,提出 LCC、RCC 是两种疾病。原发肿瘤的部位对结直肠癌预后的影响是其研究的热点之一,但是仍存在争议<sup>[2]</sup>。肝转移是结肠癌重要致死性因素之一,与多种因素有关,其中血管内皮生长因子(VEGF)在恶性肿瘤发生与发展中具有重要促进作用。鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)对人类癌症影响很大。KRAS 和神经母细胞瘤癌基因(NRAS)是 Ras 基因家族中的重要基因,是表皮生长因子受体(EGFR)信号转导通路中重要的介导因子,控制细胞增殖和存活。作者通过回顾性分析本院收治的结肠癌患者的临床资料,对比 LCC、RCC 的主要临床病理特征与 KRAS 基因突变率和 VEGF 表达差异性及其对肝转影响情况。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选择 2004 年 1 月至 2011 年 12 月本院收治的结肠癌患者 218 例,其中男 123 例,女 95 例,年龄 29~83 岁,平均(47.40±5.60)岁。临床、病理、影像、治疗、随访资料完整,随访时间 5 年以上。按照原发肿瘤部位分为 LCC 组和 RCC 组,所有患者术后辅助治疗参照《NCCN 结直肠癌临床实践指南》,肝转移患者的治疗参照文献<sup>[3]</sup>。两组患者临床相关资料比较,见表 1。

**1.2 方法**

**1.2.1 主要试剂和仪器** 人类 KRAS 基因突变检测试剂盒及石蜡包埋组织 DNA 提取试剂盒购自厦门艾德生物医药科技有限公司;微量紫外分光光度计购自美国 Thermofisher scientific 公司;CFX96 荧光定量 PCR 仪购自美国 BIO-RAD 公司。

**1.2.2 KRAS 基因突变检测方法** (1)DNA 提取:挑选肿瘤组织相对较多的蜡块切 10 张 4 μm 厚切片,脱蜡处理,再切 1 张 2.5 μm 厚切片进行 HE 染色,据 HE 染色结果,提取 DNA。(2)基因突变检测:严格按照艾德 DNA 提取试剂盒的说明进行操作。

**1.2.3 免疫组织化学法检测 VEGF 表达** 将已知阳性切片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作阴性对照。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,两样本率进行  $\chi^2$  检验,样本小于 40 的采用 Fisher 确切概率法, Mann-Whitney 秩和检验比较基因突变与结肠癌及其肝转移灶临床病理特征的关系,采用 Logisitie 多因素回归分析影响肝转移发生的危险因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 LCC 及 RCC 的临床病理特点** RCC 发病年龄超过 60 岁、低分化、原发肿瘤大于 5 cm、脉管侵犯、神经侵犯、IV 期病例数、初诊时合并肝转移等构成比均高于 LCC( $P < 0.05$ ),但初诊时合并肠梗阻和可切除

肝转移比例 LCC 高于 RCC( $P < 0.05$ ),见表 1。

**表 1 两组患者临床相关资料比较[n(%)]**

| 项目       | LCC 组(n=102) | RCC 组(n=116) | $\chi^2$ | P    |
|----------|--------------|--------------|----------|------|
| 年龄(岁)    |              |              | 8.22     | 0.02 |
| ≤60      | 83(81.37)    | 76(65.52)    |          |      |
| >60      | 19(18.63)    | 40(34.48)    |          |      |
| 性别       |              |              | 0.15     | 0.08 |
| 男        | 58(56.86)    | 65(56.03)    |          |      |
| 女        | 44(43.14)    | 51(43.97)    |          |      |
| 分化程度     |              |              | 7.85     | 0.02 |
| 中/高分化    | 79(77.45)    | 72(62.07)    |          |      |
| 低分化      | 23(22.55)    | 44(37.93)    |          |      |
| 肿瘤大小(cm) |              |              | 8.01     | 0.02 |
| ≤5       | 79(77.45)    | 69(59.48)    |          |      |
| >5       | 23(22.55)    | 47(40.52)    |          |      |
| 脉管侵犯     | 6(5.88)      | 16(13.79)    | 8.76     | 0.02 |
| 神经周围侵犯   | 5(4.90)      | 13(11.21)    | 5.15     | 0.04 |
| AJCC 分期  |              |              | 7.06     | 0.04 |
| I~II     | 59(57.84)    | 53(45.69)    |          |      |
| III      | 32(31.37)    | 39(33.62)    |          |      |
| IV       | 11(10.78)    | 24(20.69)    |          |      |
| 初诊时      |              |              | 7.51     | 0.02 |
| 合并肝转移    | 11(10.78)    | 24(20.69)    |          |      |
| 可切除肝转移   | 3(27.27)     | 4(16.67)     |          |      |
| 不可切除肝转移  | 8(72.73)     | 20(83.33)    |          |      |
| 合并肠梗阻    | 21(20.58)    | 13(11.21)    | 8.13     | 0.02 |

**2.2 LCC 及 RCC 组的 KRAS 基因突变和 VEGF 阳性表达比较** LCC、RCC 的 KRAS 基因突变率分别为 29.41%(30/102)、42.24%(49/116),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。初诊时合并神经周围侵犯、肝转移的 LCC、RCC 基因突变率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );肝转移可切除和不可切除基因突变率组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 LCC 和 RCC 可切除与不可切除组内基因突变率比较,差异均有统计学意义(66.67% vs. 87.50%, 50.00% vs. 95.00%,  $\chi^2 = 9.55, 16.71, P < 0.05$ )。其他项目 KRAS 基因突变率组间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );KRAS 基因突变率在年龄、性别和分化程度方面组内比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。LCC、RCC 组患者的 VEGF 阳性表达率分别为 64.71%(66/102)、80.17%(93/116),两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。LCC 和 RCC 组间大于 60 岁、原发肿瘤大于 5 cm、合并脉管侵犯、IV 期、肝转移和肠梗阻阳性率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。分化程度和合并神经侵犯组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 LC 和 RC 主要临床病理因子构成比、KRAS 突变率及 VEGF 阳性率(%)

| 项目       | KRAS 突变率     |              |          |      | VEGF 阳性表达率   |              |          |      |
|----------|--------------|--------------|----------|------|--------------|--------------|----------|------|
|          | LCC 组(n=102) | RCC 组(n=116) | $\chi^2$ | P    | LCC 组(n=102) | RCC 组(n=116) | $\chi^2$ | P    |
| 年龄(岁)    |              |              |          |      |              |              |          |      |
| ≤60      | 27.71        | 39.47        | 5.06     | 0.03 | 66.26        | 75.00        | 3.14     | 0.05 |
| >60      | 36.84        | 47.50        | 3.78     | 0.03 | 57.89        | 77.50        | 9.18     | 0.00 |
| 性别       |              |              |          |      |              |              | 5.28     | 0.02 |
| 男        | 27.59        | 40.00        | 5.18     | 0.02 | 62.17        | 76.92        |          |      |
| 女        | 32.50        | 45.10        | 5.37     | 0.02 | 67.50        | 84.31        |          |      |
| 分化程度     |              |              |          |      |              |              |          |      |
| 中高分化     | 30.38        | 43.06        | 5.20     | 0.02 | 56.96        | 68.06        | 1.14     | 0.08 |
| 低分化      | 26.09        | 40.91        | 5.52     | 0.01 | 91.30        | 97.73        | 1.16     | 0.07 |
| 肿瘤大小(cm) |              |              |          |      |              |              |          |      |
| ≤5       | 27.85        | 37.68        | 3.56     | 0.04 | 63.29        | 75.36        | 5.18     | 0.02 |
| >5       | 34.78        | 48.94        | 5.46     | 0.02 | 69.57        | 87.23        | 7.96     | 0.00 |
| 脉管侵犯     | 33.33        | 50.00        | 7.30     | 0.00 | 66.67        | 81.24        | 5.81     | 0.01 |
| 神经周围侵犯   | 40.00        | 46.17        | 1.08     | 0.08 | 60.56        | 69.15        | 2.87     | 0.05 |
| AJCC 分期  |              |              |          |      |              |              |          |      |
| I~II     | 28.81        | 39.62        | 3.79     | 0.03 | 59.32        | 67.92        | 2.72     | 0.06 |
| III      | 31.25        | 48.72        | 7.38     | 0.00 | 68.75        | 76.92        | 2.70     | 0.06 |
| IV       | 18.18        | 37.50        | 9.11     | 0.00 | 81.82        | 95.83        | 5.43     | 0.02 |
| 初诊时      |              |              |          |      |              |              |          |      |
| 合并肝转移    | 81.82        | 87.50        | 1.06     | 0.08 | 45.45        | 79.17        | 13.10    | 0.00 |
| 可切除      | 66.67        | 50.00        | 2.05     | 0.06 | 33.33        | 75.00        | 15.51    | 0.00 |
| 不可切除     | 87.50        | 95.00        | 2.08     | 0.06 | 50.00        | 79.17        | 12.47    | 0.00 |
| 合并肠梗阻    | 33.33        | 46.17        | 5.42     | 0.01 | 38.08        | 61.50        | 11.95    | 0.00 |

**2.3 影响 LCC 及 RCC 肝转移的因素** 进行 Logistic 回归分析结果显示,肿瘤部位、大小、分化程度、脉管侵犯、KRAS 基因突变率和 VEGF 阳性表达率均是结肠癌肝转移的危险因素。

**2.4 两组患者随访结果比较** 两组患者随访时间均大于或等于 60 个月,7 例失访,60 个月随访率为 96.79%(211/218)。LCC、RCC 组患者总 5 年生存率分别为 71.61%(73/102)、59.53%(69/116),两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

在过去较长时期临床上一直将 LCC、RCC 视为同一种疾病进行治疗。自从 BUFILL 等<sup>[1]</sup>提出二者是两种不同疾病并基于结肠不同胚胎起源提出左、右半结肠之分,认为 LCC、RCC 应被视为不同类型的两种疾病<sup>[4]</sup>。国内外不少学者从不同角度研究二者的生物学特征的差异性。流行病学分析显示,世界范围内 RCC 发病率呈升高趋势,LCC 发病率呈下降趋势<sup>[5]</sup>。临床病理及预后方面二者存在明显差异性,RCC 中晚期预后比 LCC 更差<sup>[6-9]</sup>。

本研究联合检测 KRAS 和 VEGF 两个与肿瘤发生、发展和转移密切相关的基因,结合临床病理特点,旨在从临床、病理、基因多个层面探讨 LCC、RCC 的生物学特性差异性及其原因。本研究结果显示,>60 岁患者 RCC 与 LCC 比例高;RCC 原发肿瘤较左侧大,低分化、脉管侵犯、神经侵犯及合并肝转移比例均较 LCC 高( $P<0.05$ )。LCC、RCC 组患者总 5 年生存率分别为 71.61%、59.53%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在临床、病理及预后方面二者存在差异性与上述文献报道相似。推测出现上述差异性的解剖因素:右半结肠由肠系膜上动脉供血,经肠系膜上静脉回流入肝。右半结肠管径较大,管腔壁较薄故而弹性好,其内容物水分较多。左半结肠则由肠系膜下动脉供血,经肠系膜下静脉回流入肝。左半结肠因肠道狭小且壁厚,水分逐渐被大部分吸收,粪便形成。右半结肠动脉弓血供相对左半结肠丰富,有利于肿瘤构建自身丰富的微循环,因此肿瘤生长较快,生长的空间相对较大,所以临床发现相对较晚。由于右半结肠静脉丛丰富且回流距离肝脏相对较近,更容易

出现肝转移,因此,初诊时 RCC 发现较晚,合并肝转移比例相对较高,从而导致预后相对较差。

在基因层面,微卫星不稳定性(MSI)是 DNA 错构修复基因突变或失活。多见于 LCC,启动区域 CpG 岛甲基化导致的遗传改变多见于 RCC<sup>[10-11]</sup>。曾亮等<sup>[12]</sup>研究发现 LCC 与 LCC 癌旁的差异基因共有 389 个,而 RCC 和 RCC 癌旁的差异基因共有 103 个,这些基因可能与结肠癌的发生和发展有关,进一步从基因水平揭示 LCC、RCC 的生物学特性不同。KRAS 基因是 EGFR 信号通路上的重要靶点,抗 EGFR 单克隆抗体治疗的疗效与其密切相关,只有野生型方可获益<sup>[13]</sup>。KRAS 基因结直肠癌中突变率较高,与肿瘤发生、发展有关<sup>[14]</sup>。RUI 等<sup>[15]</sup>认为 KRAS 基因与肿瘤分化程度和部位等无关。然而 FRIEDRICH 等<sup>[16]</sup>研究提示,KRAS 基因的突变与 RCC 高分化程度、黏液化成分及低淋巴结转移率相关。VEGF 在肿瘤形成、生长和转移中起重要作用,其表达受许多信号通路的调节,同时取决于细胞的环境<sup>[17]</sup>。林冰等<sup>[18]</sup>认为 VEGF 在转移性结肠癌中呈现高表达,与分期分化程度无关。

本研究显示,RCC 的 KRAS 基因突变率较 LCC 高( $P < 0.01$ )。初诊时合并神经周围侵犯及肝转移的 LCC、RCC 患者 KRAS 基因突变率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),其余研究因子组间比较均存在明显差异,RCC 组高于 LCC 组( $P < 0.05$ )。KRAS 基因突变与性别、肿瘤部位、分化程度、分期、脉管侵犯等因素有关。RCC 的 VEGF 阳性表达率、原发肿瘤大于 5 cm、合并脉管侵犯和肝转移阳性率均高于 LCC( $P < 0.05$ ),提示该基因可能与结肠癌肝转移有一定关系,RCC 更容易发生肝转移,可能是 RCC 初诊时肝转移率较高原因之一。KRAS 基因第 13 位密码子突变与结直肠癌发生同时性肝转移及局部转移相关,在结肠癌病理过程中,肠黏膜上形成大量新生血管,VEGF 因其具有促进细胞增殖、促进血管生成的功能,在肿瘤的发生、发展及转移中具有重要作用<sup>[19-20]</sup>,从而可以解释文献报道 RCC 患者对抗 VEGF 治疗的贝伐单抗治疗优于 LCC 的原因<sup>[21]</sup>。

本研究进行 Logistic 多因素回归分析显示,肿瘤部位、大小、分化程度、脉管侵犯、KRAS 基因突变率和 VEGF 阳性表达率均是结肠癌肝转移的危险因素。

综上所述,LCC、RCC 二者在临床、病理、基因及预后等多方面的生物学特性均存在较大差异性,解剖因素、KRAS 基因和 VEGF 的差异性表达可能是影响其临床病理和预后等不同的重要因素。本研究认为将二者视为不同病种研究治疗更符合精准医疗原则。KRAS 基因突变率和 VEGF 阳性表达率均是影响结

肠癌肝转移的危险因素。

## 参考文献

- [1] BUFILL JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal location[J]. *Ann Intern Med*,1990,113(10):779-788.
- [2] WARSCHKOW R,SULZ M C,MARTI L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I-III colon cancer patients[J]. *BMC Cancer*,2016,16(1):554.
- [3] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2016)[J]. *中华胃肠外科杂志*,2016,19(7):721-729.
- [4] LEE G H,MALIETZIS G,ASKARI A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer. A systematic review[J]. *Ann Intern J Surg Oncol*,2015,41(4):300-308.
- [5] SIGEL R,DESANTIS C,JEMAL A, et al. Colorectal cancer statistic 2014[J]. *CA Cancer J Clin*,2014,64(2):104-117.
- [6] 胡俊杰,周志祥,梁建伟,等. 左、右半结肠癌患者临床病理特点及预后差异分析[J]. *中华医学杂志*,2015,95(28):2268-2270.
- [7] HEGEN N,VAN DE VEIDE C J,DE WILT J H, et al. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype[J]. *Ann Oncol*,2014,25(3):651-657.
- [8] MURCIA O,JUÁREZ M,HERNÁNDEZ' ILLÁN E, et al. Serrated colorectal cancer: molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(13):3516-3530.
- [9] 王进,武亚运,张志,等. 536 例左半和右半结肠癌患者的临床特征与预后的对照分析[J]. *中国血液流变学杂志*,2016,26(4):410-414.
- [10] KIM J H,KANG G H. Molecular and prognostic heterogeneity of micro-satellite-unstable colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(15):4230-4243.
- [11] SIMONS C C,HUGHES L A,SMITI K M, et al. A novel classification of colorectal tumors bases on microsatellite instability, the CpG island methylator phenotype and chromosomal instability: implications for prognosis[J]. *Ann Oncol*,2013,24(8):2048-2056.
- [12] 曾亮,裴海平,朱红,等. 左半结肠癌和右半结肠癌基因差异表达谱的建立[J]. *现代生物医学进展*,2010,22(10):4218-4221.
- [13] XU J,QIN X,WANG J, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2011,137(9):1379-1396.
- [14] 陈伊,韦常宏,宁淑芳,等. 结直肠癌组织 KRAS/BRAF 基因突变情况及其临床意义[J]. *山东医药*,2017,57(16):77-80.

cm),通常采用保留少许扩张胆管的方法,使肝总管残端呈喇叭口,破坏扩张胆管黏膜,然后行胆肠吻合,本研究随访结果,到随访结束无胆管癌及胆管狭窄发生。

综上所述,腹腔镜治疗成人 I 型 CBD 具有创伤小、术后恢复快、术中出血少等优点,并不增加术后并发症发生率,随着手术经验的不断积累,手术时间有可能进一步减少。本研究为回顾性研究,且病例数量较少,下一步拟进行前瞻性的对比研究,进一步验证腹腔镜手术治疗成人 I 型 CBD 的效果。

## 参考文献

- [1] KATABATHINA V S, KAPALCZYNSKI W, DASYAM A K, et al. Adult choledochal cysts: current update on classification, pathogenesis, and cross-sectional imaging findings[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(6):1971-1981.
- [2] KAMISAWA T, EGAWA N, NAKAJIMA H, et al. Origin of the long common Channel based on pancreaticobiliary maljunction[J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(5):363-367.
- [3] TODANI T, WATANABE Y, TOKI A, et al. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(5):340-344.
- [4] SOARES K C, ARNAOUTAKIS D J, KAMEL I, et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(6):1167-1180.
- [5] LEE S E, JANG J Y, LEE Y J, et al. Choledochal cyst and associated malignant tumors in adults: a multicenter survey in South Korea[J]. *Arch Surg*, 2011, 146(10):1178-1184.
- [6] 杨晓平, 王伟, 王勇. 完全腹腔镜成人胆总管囊肿切除术的技术改进[J]. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(7):657-661.

- [7] ALY M Y, MORI Y, MIYASAKA Y, et al. Laparoscopic surgery for congenital biliary dilatation: a single-institution experience[J]. *Surg Today*, 2018, 48(1):44-50.
- [8] TANG S T, YANG Y, WANG Y, et al. Laparoscopic choledochal cyst excision, hepaticojejunostomy, and extracorporeal Roux-en-Y anastomosis: a technical skill and intermediate-term report in 62 cases[J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(2):416-422.
- [9] JANG J Y, YOON Y S, KANG M J, et al. Laparoscopic excision of a choledochal cyst in 82 consecutive patients [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(5):1648-1652.
- [10] 王越琦, 薄晓波, 王瑶婕. 全腹腔镜下成人胆总管囊肿切除术临床疗效分析[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(3):405-408.
- [11] WANG D C, LIU Z P, LI Z H, et al. Surgical treatment of congenital biliary duct cyst[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12(1):1-6.
- [12] HE X, ZHENG C, ZHANG Z, et al. Congenital choledochal cyst—report of 56 cases[J]. *Chin Med Sci J*, 2000, 15(1):52-54.
- [13] DONG Q, JIANG B, ZHANG H, et al. Management strategy for congenital choledochal cyst with co-existing intrahepatic dilation and aberrant bile duct as well as other complicated biliary anomalies[J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(6):826-832.
- [14] 刘源, 刘冰阳, 周勇, 等. 先天性胆总管囊肿术后远期并发症及处理[J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(1):86-88.
- [15] DONG J H, YANG S Z, XIA H T, et al. Aggressive hepatectomy for the curative treatment of bilobar involvement of type IV-A bile duct cyst[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(1):122-128.
- [16] 陈建敏, 徐泽宽, 钱祝银, 等. 成人先天性胆总管囊肿的诊断和治疗[J]. *中华消化外科杂志*, 2012, 11(5):440-443.

(收稿日期:2018-03-30 修回日期:2018-06-12)

(上接第 4013 页)

- [15] RUI Y, WANG C, ZHOU Z, et al. K-Ras mutation and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2015, 62(137):19-24.
- [16] FRIEDRCH T, LRONG S, LIES C H. Beyond RAS and BRAF: a target rich disease that is ripe for piching[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(5):705-712.
- [17] CHEKHONIN V P, SHEIN S A, KORCHAGINA A A, et al. VEGF in tumor progression and targeted therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(4):423-443.
- [18] 林冰, 雷晴, 郎锦义, 等. Nucleolin 与 VEGF 在结肠癌中的表达及其转移的关系[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2015, 28

(1):18-21.

- [19] MODEST D P, STINTZING S, LAUBENDER R P, et al. Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status[J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(9):913-918.
- [20] 李占霞, 杨翔, 张国锋. 结肠癌抗血管生成治疗研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(9):707-709.
- [21] WONG H L, LEE B, FIELD K, et al. Impact of primary tumor site on bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(2):9-15.

(收稿日期:2018-03-16 修回日期:2018-06-28)