

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240119.1512.012\(2024-01-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240119.1512.012(2024-01-22))

左、右半结肠癌患者分子生物学与临床病理特征分析*

韩婷婷¹, 刘馨², 王晓雄², 李鸿生³, 蔡静静³, 李卓颖⁴, 郭银金⁴, 杨锐娇¹, 周永春^{1△}
(云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院:1.分子诊断中心;2.云南省肺癌研究
重点实验室;3.教育部高原区域性高发肿瘤国际合作联合实验室;
4.云南省肿瘤精准诊疗工程研究中心,昆明 650118)

[摘要] **目的** 比较左半结肠癌(LCC)和右半结肠癌(RCC)患者下一代测序基因检测结果和临床病理特征。**方法** 回顾性收集 2022 年 1 月至 2023 年 6 月该院分子诊断中心 335 例结肠癌患者的下一代测序技术基因检测结果及临床病例资料,分析 LCC、RCC 的分子生物学和临床病理特征。**结果** 335 例患者中 LCC 267 例,RCC 72 例。与 LCC 患者比较,RCC 患者肿瘤最大径 ≥ 5 cm 占比(44.44% vs. 14.83%)及 BRAF(8.33% vs. 3.04%)、PTEN(12.50% vs. 3.80%)、PIK3CA(26.39% vs. 10.65%)、SMAD4(16.90% vs. 9.47%)基因突变率和微卫星高度不稳定型(MSI-H)占比(13.89% vs. 1.52%)更高,TP53 基因突变率(66.67% vs. 82.51%)更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** LCC、RCC 患者的分子生物学和病理特征存在差异。

[关键词] 左右半结肠癌;二代测序;基因突变;分子生物学特征;临床病理特征

[中图法分类号] R735.35 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)07-1016-05

Analysis on molecular biology and clinical pathological characteristics in patients with left and right hemicolon cancer*

HAN Tingting¹, LIU Xin², WANG Xiaoxiong², LI Hongsheng³, CAI Jingjing³, LI Zhuoying⁴,
GUO Yinjin⁴, YANG Ruijiao¹, ZHOU Yongchun^{1△}

(1. Molecular Diagnosis Center; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Lung Cancer Research;
3. International Cooperation Joint Laboratory of High Altitude Regional High Incidence Tumor
of Ministry of Education; 4. Yunnan Provincial Tumor Precision Diagnosis and Treatment
Engineering Research Center, Yunnan Provincial Tumor Hospital/Third Affiliated
Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650118, China)

[Abstract] **Objective** To compare the results of the next generation sequencing gene testing and clinicopathological characteristics in the patients with left hemicolon cancer(LCC) and right hemicolon cancer(RCC). **Methods** The next generation sequencing gene testing results and clinical pathological data of 335 patients with colon cancer in the Molecular Diagnosis Center of this hospital from January 2022 to June 2023 were collected retrospectively. The molecular biological and clinical characteristics of LCC and RCC were analyzed. **Results** Among 335 patients, 263 cases were LCC and 72 cases were RCC. The proportions of tumors maximal diameter ≥ 5 cm, gene mutation rates of BRAF, PTEN, PIK3CA and SMAD4, and microsatellite instability-high (MSI) in the patients with RCC were higher than those in the patients with LCC (44.44% vs. 14.83%, 8.33% vs. 3.04%, 12.50% vs. 3.80%, 26.39% vs. 10.65%, 16.90% vs. 9.47%, 13.89% vs. 1.52%, $P < 0.05$), the TP53 gene mutation rate was lower (66.67% vs. 82.51%), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** There are differences in molecular biology and pathological characteristics between the patients with LCC and the patient with RCC.

[Key words] left and right hemicolon cancer; second generation sequencing; gene mutations; molecular biological characteristics; clinical pathological features

结直肠癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,是一种多因素疾病,与遗传、环境和生活方式等危险因素有关。2020 年的一项全球范围的癌症统计数据显示,结直肠癌的发病率居第 3 位,病死率居第 2 位^[1],是医疗卫生系统非常严重的负担。近年来随着人们生活及饮食习惯的不断变化,结直肠癌的发病率及病死率也逐年上升,在解剖学上以结肠脾曲为界分为左半结肠癌(left-sided colon cancer, LCC)和右半结肠癌(right-sided colon cancer, RCC),二者在发病机制、基因变异谱、肿瘤微环境及预后、靶向治疗疗效等方面均有差异^[2-3]。结直肠癌的治疗多以手术为主,随着科技的发展,肿瘤的诊疗已经迈入以基因检测结果作为指导,以靶向和免疫为基础的精准治疗新时代。《结直肠癌靶向治疗中国专家共识》指出^[4],对于 RAS/BRAF 野生型转移性结直肠癌的一线治疗中,抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗在 LCC 和 RCC 中疗效不同,所以在决策一线治疗靶向药物选择时,要综合考虑肿瘤原发灶部位和基因检测结果。因此,本研究旨在探讨二者分子生物学与临床病理特征差异,以期为临床治疗方案的制订提供一定的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 6 月云南省肿瘤医院分子诊断中心的 335 例结直肠癌患者的临床病例资料。纳入标准:(1)病理组织学确诊为结直肠癌;(2)临床病例资料完整。排除标准:合并其他恶性肿瘤。335 例患者中男 194 例,女 141 例;年龄 27~83 岁,平均(58.77±10.97)岁,其中≥60 岁 163 例,<60 岁 172 例;LCC 263 例,RCC 72 例;肿瘤最大径≥5 cm 71 例,<5 cm 264 例;有家族史 23 例,无家族史 312 例。

1.2 方法

采用目标区域探针捕获技术和基于 Illumina 测序平台的下一代测序(next generation sequencing, NGS)技术对患者的结直肠癌肿瘤组织进行基因检测。检测 Panel 包含 49 个与结直肠癌个性化治疗方案高度相关的基因,覆盖目标基因捕获外显子及其+/-20 bp 范围内的单核苷酸变异、短片段插入或缺失变异、基因拷贝数变异,以及断点发生在 Panel 捕获范围内的基因融合,并评估微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)状态,测序深度达到 1 000。收集患者基因检测结果,并与临床资料进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 LCC、RCC 临床及病理学特征

RCC 患者肿瘤最大径≥5 cm 占比高于 LCC 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 LCC、RCC 临床及病理学特征[n(%)]

项目	LCC(n=263)	RCC(n=72)	χ^2	P
性别			0.007	0.935
男	152(57.79)	42(58.33)		
女	111(42.21)	30(41.67)		
年龄			0.651	0.420
≥60 岁	131(49.81)	32(44.44)		
<60 岁	132(50.19)	40(55.56)		
肿瘤最大径			29.683	<0.001
<5 cm	224(85.17)	40(55.56)		
≥5 cm	39(14.83)	32(44.44)		
家族史			2.585	0.108
有	15(5.70)	8(11.11)		
无	248(94.30)	64(88.89)		
大体分型			4.649	0.098
溃疡型	126(47.91)	26(36.11)		
隆起型	70(26.62)	28(38.89)		
浸润型	67(25.48)	18(25.00)		
组织学类型			1.030	0.598
腺癌	255(96.96)	70(97.22)		
黏液腺癌	5(1.90)	2(2.78)		
印戒细胞癌	3(1.14)	0		

2.2 LCC、RCC 基因突变特征

基因检测结果统计了肠癌常见的 11 个基因的突变情况和 MSI 检测结果,结果显示,LCC 和 RCC 患者 KRAS、NRAS、EGFR、HER2、APC、KIT 基因突变率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。RCC 患者 BRAF、PTEN、PIK3CA、SMAD4 基因突变率及微卫星高度不稳定型(microsatellite instability-high, MSI-H)占比高于 LCC,TP53 基因突变率低于 LCC,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 LCC、RCC 基因突变特征[n(%)]

基因	LCC(n=263)	RCC(n=72)	χ^2	P
KRAS			3.575	0.059
突变型	124(47.15)	43(59.72)		
野生型	139(52.85)	29(40.28)		
NRAS			1.034	0.309
突变型	8(3.04)	4(5.56)		
野生型	255(96.96)	68(94.44)		

续表 2 LCC、RCC 基因突变特征[n(%)]

基因	LCC(n=263)	RCC(n=72)	χ^2	P
BRAF			3.952	0.047
突变型	8(3.04)	6(8.33)		
野生型	255(96.96)	66(91.67)		
EGFR			3.661	0.056
突变型	1(0.38)	2(2.78)		
野生型	262(99.62)	70(97.22)		
HER2			1.034	0.309
突变型	8(3.04)	4(5.56)		
野生型	255(96.96)	68(94.44)		
PTEN			7.993	0.005
突变型	10(3.80)	9(12.50)		
野生型	253(96.20)	63(87.50)		
APC			0.097	0.755
突变型	166(63.12)	44(61.11)		
野生型	97(36.88)	28(38.89)		
KIT			0.212	0.645
突变型	5(1.90)	2(2.78)		
野生型	258(98.10)	70(97.22)		
PIK3CA			11.614	0.001
突变型	28(10.65)	19(26.39)		
野生型	235(89.35)	53(73.61)		
SMAD4			4.588	0.032
突变型	25(9.47)	12(16.90)		
野生型	239(90.53)	59(83.10)		
TP53			8.583	0.003
突变型	217(82.51)	48(66.67)		
野生型	46(17.49)	24(33.33)		
MSI			21.592	<0.001
MSI-H	4(1.52)	10(13.89)		
MSS	259(98.48)	62(86.11)		

MSS:微卫星稳定型。

3 讨 论

本研究显示,LCC的发病率(78.51%)高于RCC(21.49%),这与左、右半结肠的解剖及生理功能方面的差异有关。在性别差异方面,男性的LCC和RCC总体发病率比女性高,这一结果与国内外相关报道^[5-7]一致。有报道称这可能与女性雌激素对肿瘤的发生和进展具有保护作用有关,尽管其机制尚不清楚^[8-9]。在病理特征方面,肿瘤最大径 ≥ 5 cm的RCC患者(44.44%)比例高于LCC(14.83%),差异有统计学意义($P < 0.05$);因右半结肠的肠腔内储存的是稀薄的粪便,导致RCC比较隐匿,不易发现,肿瘤生长速度快,肿瘤最大径较大。LCC和RCC大体分型都

是以溃疡型和隆起型为主,浸润型最少;组织学类型均以腺癌为主,占95%以上,其次是黏液腺癌和印戒细胞癌^[10-11]。

目前靶向治疗在临床备受关注,因此LCC和RCC患者的基因表达差异也越来越受到重视,本研究筛选了结直肠癌患者高表达的11个基因和MSI状态。KRAS和NRAS属于RAS基因家族,编码的蛋白是一种GTP酶,调控受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)下游的MAPK和PI3K致瘤途径信号传导。KRAS或NRAS突变可导致抗EGFR靶向药治疗无效,影响肠癌患者的预后。在结直肠癌患者中,KRAS突变率为30%~50%,NRAS突变率 $< 5\%$ ^[6,12],与本研究数据一致。本研究显示RCC(59.72%)的KRAS突变率高于LCC(47.15%),但差异无统计学意义($P > 0.05$);RCC(5.56%)的NRAS突变率高于LCC(3.04%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。BRAF属于致癌基因,编码的蛋白调节参与细胞功能的基因表达。BRAF突变可导致西妥昔单抗或帕尼单抗治疗结直肠癌失败,且BRAF突变可作为西妥昔单抗或帕尼单抗治疗疗效的独立预测因素^[13]。本研究显示,RCC(8.33%)的BRAF突变率高于LCC(3.04%),差异有统计学意义($P < 0.05$),与吴婷等^[14]研究结果一致,提示RCC患者对帕尼单抗和西妥昔单抗的耐药可能性更大,应引起临床的重视。

EGFR和HER2都同属于RTK家族HER/erbB家族成员,HER2过表达可激活EGFR的信号通路,刺激癌细胞增殖,与多种肿瘤的发生、发展及预后相关^[15];EGFR及其信号通路的关键组分发生异常表达或体细胞突变,会导致肿瘤细胞增殖和转移^[16-17]。本研究显示,LCC、RCC的EGFR和HER2突变率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。PTEN是抑癌基因,编码的蛋白是一种脂质和蛋白磷酸酶,为PI3K/Akt/mTOR途径的下游抑制剂,是EGFR信号通路途径之一,PTEN基因失活促进细胞生长、增殖和存活^[18]。本研究显示,RCC(12.50%)的PTEN突变率明显高于LCC(3.80%),与国内外的一些研究报道一致^[19]。PTEN突变可能与EGFR单抗治疗不敏感相关^[4],PTEN在RCC的突变率更高,提示RCC治疗中抗EGFR疗效更差。APC是与家族性腺瘤性息肉病高度相关的抑癌基因,编码肿瘤抑制蛋白,编码的蛋白作为Wnt通路的拮抗剂,在Wnt/ β -catenin信号通路中起负向调节作用,通过调节 β -catenin的水平达到抑制肿瘤发生的作用;当APC蛋白活性丧失时,Wnt通路异常激活,导致增生进而最终发展成肿瘤^[20]。本研究显示,LCC(63.12%)的APC突变率略高于RCC(61.11%),但差异无统计学意义($P >$

0.05),这与 LEE 等^[21]报道的 LCC 突变率明显高于 RCC($P < 0.05$)的结果并不一致,分析其原因可能与入组人数、地区、民族等有关。

KIT 是原癌基因,编码 III 型跨膜受体酪氨酸激酶,与配体干细胞因子(stem cell factor, SCF)结合,激活下游通路,通过 PI3K、MAPK、STAT3 这 3 种途径来增加细胞内信号传导,调控细胞的生长与增殖,但 3 种途径的结果都是抑制细胞凋亡^[22]。本研究结果显示,RCC (2.78%)的 KIT 突变率高于 LCC (1.90%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。PIK3CA 是原癌基因,发生突变时,可使 PI3K/Akt/mTOR 通路异常激活,导致结直肠癌的发生^[23]。有研究显示,PIK3CA 突变可能和 EGFR 单克隆抗体耐药性相关,患者对西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的响应性低,患者的生存期短,预后差;但关于 PIK3CA 突变在结直肠癌抗 EGFR 靶向治疗和预后评估中的意义也有不一致的报道^[24-25]。本研究显示,RCC (26.39%)的 PIK3CA 突变率高于 LCC (10.65%),差异有统计学意义($P < 0.05$),与国内的研究结果也不一致^[26-27],分析原因可能是 PIK3CA 基因突变与人种和地区环境差异有关,云南少数民族聚居地的癌症基因图谱可能与国内其他地区存在差异。KRAS 野生型而伴有 PIK3CA 突变的患者,应用抗 EGFR 治疗较易出现耐药,RCC 患者 PIK3CA 的突变率更高,提示 RCC 患者的 EGFR 疗效更差。

TP53 是抑癌基因,编码的蛋白是肿瘤蛋白 p53,其通过诱导下游抗肿瘤反应如 DNA 修复和凋亡来响应细胞应激(包括 DNA 损伤和致癌活化),在抑制癌症的发生方面发挥重要的作用^[28]。TP53 与结肠癌的发生、发展及转移密切相关^[29],有研究显示,TP53 突变的结直肠癌患者预后更差,更容易发生转移且复发风险也更高^[30-31]。本研究显示,LCC (82.51%)的 TP53 突变率高于 RCC (66.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$),提示临床应关注结直肠癌患者的复发与转移风险。SMAD4 是抑癌基因,编码转录因子蛋白,调控细胞增殖、分化和组织稳态,发生突变后促进癌症进展过程中的侵袭和转移。研究发现,SMAD4 表达缺失与结直肠癌患者较差的总生存期和无病生存期明显相关,SMAD4 表达缺失和 SMAD4 表达阳性的患者的中位总生存期分别为 31 个月和 89 个月^[32]。另有研究证实,SMAD4 突变可作为肿瘤不良预后的标志物^[33]。本研究显示,RCC (16.90%)的 SMAD4 突变率高于 LCC (9.47%),差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 RCC 患者预后可能比 LCC 患者差,临床医生应引起重视。

MSI 是由于简单重复序列的缺失或插入,改变微卫星长度及等位基因大小,产生遗传不稳定性。其发

生主要由于 DNA 错配修复基因(MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2 等基因)失活突变引起,是结直肠癌发病的重要分子生物学途径之一^[34-35]。NGS 技术将 MSI 检测结果分为微卫星稳定型(microsatellite stability, MSS)和 MSI-H,MSI-H 的患者提示可能拥有较好的免疫治疗应答。本研究显示,RCC 的 MSI-H 占比(13.89%)高于 LCC (1.52%),且差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 RCC 患者接受免疫学治疗有更好的应答。

综上所述,LCC 和 RCC 在分子生物学及病理学特征上有着明显区别,本研究数据可为二者差异提供依据,并提供潜在的治疗靶点,为结直肠癌的个体化、精准化治疗提供方向。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] HONG Z, WANG T, WANG W, et al. Proteomic profiling and tumor microenvironment characterization reveal molecular and immunological hallmarks of left-sided and right-sided colon cancer tumorigenesis[J]. J Proteome Res, 2023, 22(9): 2973-2984.
- [3] CAO L, ZHANG S, YAO D, et al. Comparative analyses of the prognosis, tumor immune microenvironment, and drug treatment response between left-sided and right-sided colon cancer by integrating scRNA-seq and bulk RNA-seq data[J]. Aging, 2023, 15(14): 7098.
- [4] 顾艳宏,姜争,李健,等.结直肠癌靶向治疗中国专家共识[J/CD].中华普通外科学文献(电子版),2023,17(1):1-8.
- [5] SIEGEL R L, WAGLE N S, CERCEK A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254.
- [6] 朱凤伟,吕亚莉,宋欣,等.左右半结肠癌分子生物学表达与临床病理特征关系[J].诊断病理学杂志,2020,27(3):145-149.
- [7] BRENNER R, AMAR-FARKASH S, KLEINBRIILL A, et al. Comparative analysis of first-line FOLFOX treatment with and without anti-VEGF therapy in metastatic colorectal carcinoma: a real-world data study[J]. Cancer Control, 2023, 30: 10732748231202470.

- [8] SYMER M M, WONG N Z, ABELSON J S, et al. Hormone replacement therapy and colorectal cancer incidence and mortality in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(2): e281-288.
- [9] HASES L, IBRAHIM A, CHEN X, et al. The importance of sex in the discovery of colorectal cancer prognostic biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1354.
- [10] FRANCESCHI W, BLIGGENSTORFER J, SARODE A L, et al. Primary colorectal tumor location and predictors for metastasis to the brain[J]. *Cureus*, 2023, 15(5):e39735.
- [11] 吴泽华, 邓艳红. 结直肠癌流行病学东西方差异对肿瘤部位的影响[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(5):356-360.
- [12] WANG Y, LIU H, HOU Y, et al. Performance validation of an amplicon-based targeted next-generation sequencing assay and mutation profiling of 648 Chinese colorectal cancer patients[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(6):959-968.
- [13] XIN L, TANG F, SONG B, et al. Objective quantitation of EGFR protein levels using quantitative dot blot method for the prognosis of gastric cancer patients[J]. *J Gastric Cancer*, 2021, 21(4):335.
- [14] 吴婷, 邹立, 黎辉, 等. 左右半结肠癌肿瘤组织中 KRAS、NRAS、BRAF 状态及错配修复蛋白表达与临床病理特征的关系[J]. *中外医学研究*, 2022, 20(35):170-174.
- [15] EL DIKA I, ILSON D H. Current and future therapies for targeting HER2 mutations in gastrointestinal cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(11):1085-1092.
- [16] BEEKHOF R, BERTOTTI A, BÖTTGER F, et al. Phosphoproteomics of patient-derived xenographs identifies targets and markers associated with sensitivity and resistance to EGFR blockade in colorectal cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(709):eabm3687.
- [17] SABBAH D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10):815-834.
- [18] HAN X, YAN T, WANG L, et al. Knockdown of PTEN promotes colon cancer progression and induces M2 macrophage polarization in the colon cancer cell environment[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2023, 66(3):478.
- [19] NARAYANANKUTTY A. PI3K/Akt/mTOR pathway as a therapeutic target for colorectal cancer: a review of preclinical and clinical evidence[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(12):1217-1226.
- [20] LÄHDE M, HEINO S, HÖGSTRÖM J, et al. Expression of R-spondin 1 in *Apc^{min/+}* mice suppresses growth of intestinal adenomas by altering Wnt and transforming growth factor beta signaling[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):245-259.
- [21] LEE M S, MENTER D G, KOPETZ S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3):411-419.
- [22] KÜÇÜKKÖSE E, PETERS N A, UBINK I, et al. KIT promotes tumor stroma formation and counteracts tumor-suppressive TGF β signaling in colorectal cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7):617.
- [23] 武景波, 李小静, 刘慧, 等. 结直肠癌患者 KRAS、NRAS、BRAF 及 PIK3CA 基因突变与其临床病理特征关系的研究[J]. *诊断病理学杂志*, 2022, 29(12):1101-1105.
- [24] AFRĂȘĂNIE V A, MARINCA M V, GAFTON B, et al. Clinical, pathological and molecular insights on KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and TP53 mutations in metastatic colorectal cancer patients from northeastern romania[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16):12679.
- [25] SEPULVEDA A R, HAMILTON S R, ALLEGRA C J, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology [J]. *J Oncol Pract*, 2017, 147(3):221-260.
- [26] 朱凤伟, 吕亚莉, 钟梅, 等. 423 例结直肠癌 KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA 基因突变与临床病理的关系分析[J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(10):976-980. (下转第 1026 页)

- Lund-Kennedy score with endoscopic dacryocystorhinostomy results[J]. *Orbit*, 2021, 40(4): 274-280.
- [12] HUANG T, WEI Y, WU D. Effects of olfactory training on posttraumatic olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(7): 1102-1112.
- [13] MARIN C, LANGDON C, ALOBID I, et al. Olfactory dysfunction in traumatic brain injury: the role of neurogenesis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2020, 20(10): 55.
- [14] 刘佳, 占小俊, 姚淋尹, 等. 嗅觉障碍患者临床特点分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(7): 510-514.
- [15] IHUNWO A O, TEMBO L H, DZAMALALA C. The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(12): 1869-1883.
- [16] 齐恩博, 李一明, 韩凯伟, 等. 颅脑外伤后发生嗅觉障碍的相关危险因素分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17(3): 233-235.
- [17] MOHAMED L S, ABDUL R N. Functional outcomes and health-related quality of life after severe traumatic brain injury: a review[J]. *Clin Nurs Res*, 2020, 29(7): 433-439.
- [18] CHEN T, CHIDARALA S, YOUNG G, et al. Association of computed tomography scores to psychophysical measures of olfaction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(2): 151-159.
- [19] 代丽丽, 汤维, 解道宇, 等. 慢性鼻窦炎患者鼻内窥镜术后嗅觉改善不佳的预测模型构建分析[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(2): 246-250.
- [20] 尹成, 刘涛. 重型颅脑外伤患者外科治疗后远隔位置再次手术的影响因素分析[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(1): 78-80.
- [21] 向荣, 高生发. 加速性与减速性脑损伤机制的探讨[J]. *中国公共安全(学术版)*, 2016, 12(4): 116-117.
- [22] NASU M, SHIMAMURA K, ESUMI S, et al. Sequential pattern of sublayer formation in the paleocortex and neocortex[J]. *Med Mol Morphol*, 2020, 53(3): 168-176.
- [23] LI A, RAO X, ZHOU Y, et al. Complex neural representation of odour information in the olfactory bulb[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 228(1): e13333.
- (收稿日期: 2023-08-23 修回日期: 2023-12-28)
(编辑: 石芸)
-
- (上接第 1020 页)
- [27] 林志坚, 徐韞健, 温广明. KRAS、NRAS、BRAF 及 PIK3CA 基因突变与结直肠癌患者临床病理特征的关系[J/CD]. *中华临床实验室管理电子杂志*, 2021, 9(4): 217-221.
- [28] CAO D Z, OU X L, YU T. The association of p53 expression levels with clinicopathological features and prognosis of patients with colon cancer following surgery[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3538-3546.
- [29] ALADHRAEI M, AL-SALAMI E, POUNGVARIN N, et al. The roles of p53 and XPO1 on colorectal cancer progression in Yemeni patients[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(3): 437-444.
- [30] PENG X Y, ZHANG T, JIA X J, et al. Impact of a haplotype (composed of the APC, KRAS, and TP53 genes) on colorectal adenocarcinoma differentiation and patient prognosis[J]. *Cancer Genet*, 2022, 268/269: 115-123.
- [31] HASSIN O, NATARAJ N B, SHREBERKSHAKED M, et al. Different hotspot p53 mutants exert distinct phenotypes and predict outcome of colorectal cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2800.
- [32] SZEGLIN B C, WU C, MARCO M R, et al. A SMAD4-modulated gene profile predicts disease-free survival in stage II and III colorectal cancer[J]. *Cancer Rep*, 2022, 5(1): e1423.
- [33] WANG C, SANDHU J, TSAO A, et al. Presence of concurrent TP53 mutations is necessary to predict poor outcomes within the SMAD4 mutated subgroup of metastatic colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3644.
- [34] MANN S A, LIANG C. Microsatellite instability and mismatch repair deficiency in the era of precision immuno-oncology [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2020, 20(1): 1-4.
- [35] 贾铮, 徐任, 张文新, 等. 高通量测序法微卫星不稳定性检测评价[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(10): 1565-1568.
- (收稿日期: 2023-07-18 修回日期: 2023-12-22)
(编辑: 袁皓伟)