

· 论 著 ·

CDX-2、PD-L1、Ki-67 在大肠癌组织中的表达及与临床病理、预后的关系

许涛, 余阳, 方军, 刘念

江汉大学附属医院胃肠外科, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 观察大肠癌组织中尾型同源盒转录因子-2(CDX-2)、程序性死亡配体 1(PD-L1)、细胞增殖核抗原(Ki-67)表达情况,并分析其与临床病理、预后的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月江汉大学附属医院 267 例大肠癌患者手术切除标本及对应的癌旁组织(距离大肠癌病灶 5 cm 以上),采用免疫组织化学染色检测癌组织及癌旁正常组织中 CDX-2、PD-L1、Ki-67 表达情况,并分析其表达与大肠癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果** CDX-2 在大肠癌组织中的阳性表达率显著低于癌旁正常组织($P<0.01$),PD-L1、Ki-67 阳性表达率显著高于对照组($P<0.01$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,CDX-2 阳性表达组总生存率显著高于 CDX-2 阴性表达组(68.00% vs 48.91%, $P<0.01$),PD-L1 阳性表达组总生存率显著低于 PD-L1 阴性表达组(45.24% vs 88.89%, $P<0.01$),Ki-67 阳性表达组总生存率显著低于 Ki-67 阴性表达组(58.44% vs 91.67%, $P<0.01$)。多因素回归分析显示,TNM 分期Ⅲ期和Ⅳ期、淋巴结转移、CDX-2 阴性表达、PD-L1 阳性表达、Ki-67 阳性表达是大肠癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** CDX-2 在大肠癌组织中表达显著下调,PD-L1、Ki-67 在大肠癌组织中表达显著上调,CDX-2、PD-L1、Ki-67 异常表达可能参与大肠癌发生发展,并与大肠癌预后密切相关。

关键词: 大肠癌; 尾型同源盒转录因子-2; 程序性死亡配体 1; 细胞增殖核抗原; 病理类型; 预后

中图分类号: R735.34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)05-0639-06

Expressions of CDX-2, PD-L1 and Ki-67 in colorectal cancer tissues and their relationship with clinicopathology and prognosis

XU Tao, YU Yang, FANG Jun, LIU Nian

Department of gastrointestinal surgery, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan, Hubei 430000, China

Corresponding author: YU Yang, E-mail: yuyang7003@yahoo.com

Abstract: Objective To observe the expressions of caudal type homeobox transcription factor 2 (CDX-2), programmed death ligand 1 (PD-L1) and proliferating cell nuclear antigen (Ki-67) in colorectal cancer tissues and their relationship with clinicopathology and prognosis. **Methods** The surgical resection specimens of 267 patients with colorectal cancer admitted to the hospital between January 2016 and January 2018 were collected as study group, and the adjacent normal tissues of corresponding patients (more than 5 cm from the colorectal cancer lesions) were used as control group. The expressions of CDX-2, PD-L1 and Ki-67 in cancer tissues and adjacent normal tissues were detected by immunohistochemical staining, and the relationship between their expressions and clinicopathological characteristics and prognosis of patients with colorectal cancer was analyzed. **Results** The positive expression rate of CDX-2 in colorectal cancer tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues ($P<0.01$), while the positive expression rates of PD-L1 and Ki-67 were significantly higher than those in control group ($P<0.01$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival rate of CDX-2 positive expression group was significantly higher than that of CDX-2 negative expression group (68.00% vs 48.91%, $P<0.01$), and the overall survival rate of PD-L1 positive expression group was significantly lower than that of PD-L1 negative expression group (45.24% vs 88.89%, $P<0.01$), and the overall survival rate of Ki-67 positive expression group was significantly lower than that of Ki-67 negative

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.05.009

基金项目: 湖北省教育厅-指导项目 (B2019244)

通信作者: 余阳, E-mail: yuyang7003@yahoo.com

出版日期: 2022-05-20

expression group (58.44% vs 91.67%, $P < 0.01$). Multivariate regression analysis showed that TNM stages III and IV, lymph node metastasis, CDX-2 negative expression, PD-L1 positive expression and Ki-67 positive expression were independent prognostic factors for patients with colorectal cancer ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of CDX-2 is significantly down-regulated while the expressions of PD-L1 and Ki-67 are significantly up-regulated in colorectal cancer tissues. The abnormal expressions of CDX-2, PD-L1 and Ki-67 may be involved in the occurrence and development of colorectal cancer, and are closely related to the prognosis of colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer; Caudal type homeobox transcription factor 2; Programmed death ligand 1; Proliferating cell nuclear antigen; Pathological type; Prognosis

Fund program: Guiding Project of Department of Education of Hubei Province (B2019244)

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,已成为我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率呈升高趋势^[1]。据调查,我国2018年大肠癌病例占全球病例总数的28.2%,死亡病例占全球死亡病例总数的28.1%,位居全球第一^[2]。尽管过去几年我国外科手术、化疗以及分子靶向治疗快速发展,但因大肠癌局部复发或远处转移仍会导致患者预后不佳^[3]。因此,不断寻找与大肠癌发生发展及预后相关的生物标志物,深入阐明其发病机制,对大肠癌的尽早筛查和及时干预具有极其重要的临床意义。尾型同源盒转录因子-2(caudal type homeobox transcription factor 2, CDX-2)属于同源盒基因家族,是在肠道上皮细胞中特异性表达的核转录因子,发挥调节正常肠道上皮细胞增殖、分化和凋亡的作用,其下调或缺失表达可导致基因调控异常,从而导致肿瘤发生^[4]。程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)是一种负性免疫调节蛋白,其在肿瘤细胞中表达上调,并与相应受体结合,从而抑制T细胞活化,促进细胞凋亡,最终使得肿瘤细胞逃避免疫系统的监视^[5]。细胞增殖核抗原(Ki-67)是一种与RNA转录及细胞增殖有关的核蛋白,其在细胞分裂增殖期表达水平较高,与细胞增殖活性及肿瘤发生发展有关^[6]。目前,临床上尚且缺乏针对大肠癌的客观、综合、有效的分子预后判断指标,CDX-2、PD-L1、Ki-67在大肠癌发生发展中的作用并无完全统一的结论。鉴于此,本研究通过检测CDX-2、PD-L1、Ki-67在大肠癌组织及其癌旁正常组织中的表达情况,并分析与大肠癌临床病理特征及预后的关系,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集2016年1月至2018年1月收治的267例大肠癌患者手术切除标本作为研究组,男142例,女125例,年龄55~84(69.33±7.16)岁。同时,收集患者对应的癌旁正常组织(距离大肠癌病灶5 cm以上的正常结肠直肠黏膜组织)标本作为对照组。标本经10%甲醛溶液固定,石蜡包埋,制成4 μm切片。纳入

标准:(1)经病理学明确诊断为大肠癌;(2)术前未进行任何抗肿瘤治疗;(3)均接受规范性大肠癌根治手术;(4)患者临床资料和随访资料齐全。排除标准:(1)合并既往其他部位恶性肿瘤史者;(2)术前发生转移者;(3)术前接受姑息性切除者。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,患者签订知情同意书。

1.2 试剂与仪器 10%甲醛溶液、石蜡(日本Takara公司);PBS缓冲液、DAB显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);柠檬酸缓冲液、EDTA抗原修复液(福州迈新生物技术开发有限公司);兔抗人CDX-2单克隆抗体、鼠抗人PD-L1单克隆抗体、鼠抗人Ki-67单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司);辣根过氧化物酶标记的二抗(羊抗兔二抗,武汉赛维尔生物科技有限公司);光学显微镜(日本OLYMPUS公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集全部大肠癌患者一般资料及病理信息,包括性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤直径、分化程度、病理类型、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移等。

1.3.2 免疫组织化学染色 采用免疫组织化学染色试剂盒进行,主要步骤如下:首先,将石蜡切片置于58℃恒温箱中烘烤,过夜,二甲苯脱蜡,酒精梯度水化;经高温高压抗原修复法进行抗原修复,并使用3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性,取5%山羊血清室温封闭30 min;加入CDX-2、PD-L1、Ki-67一抗(1:50,1:50,1:200),4℃孵育过夜;次日,滴加二抗,37℃孵育30 min;采用DAB显色试剂盒进行显色,采用苏木精对切片进行复染,中性树胶封片,在光学显微镜下进行阅片和结果判定。以PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。

1.3.3 结果判定 由2名高年资病理科医生在双盲情况下进行免疫组织化学染色评分。CDX-2、Ki-67定位于细胞核,显示棕黄色颗粒为阳性染色;PD-L1定位于细胞膜,显示棕黄色颗粒为阳性染色。采用半

定量评分系统评估染色结果,随机选取5个高倍视野进行计数,按染色强度计分:无染色记0分,淡黄色记1分,棕黄色记2分,棕褐色记3分;按阳性细胞占百分比计分:无阳性细胞记0分,阳性细胞<25%记1分,阳性细胞25%~50%记2分,阳性细胞51%~75%记3分,阳性细胞>75%记4分,以染色强度评分×阳性细胞占百分比评分作为最终染色评分,其中>4分为阳性表达,≤4分为阴性表达。

1.4 随访 采用电话随访或门诊复诊等形式自手术结束后即日起对大肠癌患者进行随访,随访截止患者死亡或末次随访结束,随访截止时间为2021年1月。记录不同CDX-2、PD-L1、Ki-67表达大肠癌患者总生存率。

1.5 统计学方法 应用SPSS 22.0软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比行 t 检验;计数资料以例数或率(%)表示,组间对比行 χ^2 检验;采用Kaplan-

Meier法分析大肠癌患者生存情况,并绘制总生存曲线,组间对比行Log-rank检验;采用单因素和多因素Cox比例风险回归模型分析影响大肠癌患者总生存率的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CDX-2、PD-L1、Ki-67在大肠癌组织及癌旁正常组织中的表达 CDX-2在大肠癌组织中的阳性表达率显著低于癌旁正常组织($P < 0.01$),PD-L1、Ki-67阳性表达率显著高于对照组($P < 0.01$)。见表1。

2.2 CDX-2、PD-L1、Ki-67表达与大肠癌患者临床病理特征的关系 CDX-2、PD-L1、Ki-67阳性表达与大肠癌分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤直径无关($P > 0.05$)。见表2。

表1 CDX-2、PD-L1、Ki-67在大肠癌组织及癌旁正常组织中阳性表达率比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of positive expression rates of CDX-2, PD-L1 and Ki-67 in colorectal cancer tissues and adjacent normal tissues [case(%)]

组别	例数	CDX-2		PD-L1		Ki-67	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织	267	175(65.54)	92(34.46)	168(62.92)	99(37.08)	243(91.01)	24(8.99)
癌旁组织	267	259(97.00)	8(3.00)	57(21.35)	210(78.65)	62(23.22)	205(76.78)
χ^2 值		86.818		94.634		250.474	
P 值		<0.001		<0.001		<0.001	

表2 CDX-2、PD-L1、Ki-67表达与大肠癌患者临床病理特征的关系 [例(%)]

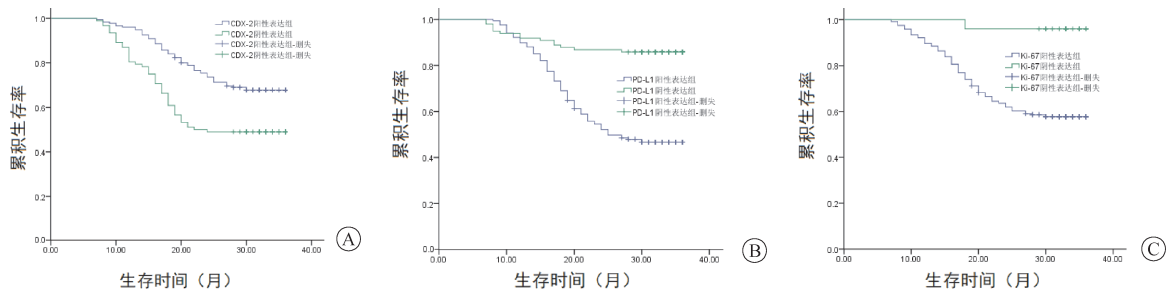
Tab. 2 Relationship between expressions of CDX-2, PD-L1 and Ki-67 and clinicopathological characteristics of colorectal cancer [case(%)]

临床特征	例数	CDX-2 阳性	χ^2 值	P 值	PD-L1 阳性	χ^2 值	P 值	Ki-67 阳性	χ^2 值	P 值
性别										
男	142	105(66.90)	0.248	0.619	94(66.20)	1.395	0.238	128(90.14)	0.281	0.596
女	125	70(64.00)			74(59.20)			115(92.00)		
年龄(岁)										
<60	109	74(67.89)	0.449	0.503	66(60.55)	0.444	0.505	97(88.99)	0.919	0.338
≥60	158	101(63.92)			102(64.56)			146(92.41)		
肿瘤位置										
结肠	131	84(64.12)	0.230	0.632	90(68.70)	1.311	0.252	121(92.37)	0.577	0.447
直肠	136	91(66.91)			78(61.90)			122(89.71)		
肿瘤直径										
<5 cm	174	119(68.39)	1.794	0.180	105(60.34)	1.421	0.233	155(89.08)	2.276	0.131
≥5 cm	93	56(60.22)			63(67.74)			88(94.62)		
分化程度										
高、中分化	115	87(75.65)	9.141	0.002	59(51.30)	11.685	0.001	97(84.35)	10.964	0.001
低分化	152	88(57.89)			109(71.71)			146(96.05)		
浸润深度										
T1~T2	172	121(70.35)	4.944	0.026	99(57.56)	5.960	0.015	151(87.79)	6.129	0.013
T3~T4	95	54(56.84)			69(72.63)			92(96.84)		
TNM分期										
I、II期	110	83(75.45)	8.137	0.004	60(54.55)	5.625	0.018	95(86.36)	4.939	0.026
III、IV期	157	92(58.60)			108(68.79)			148(94.27)		
淋巴结转移										
无	124	95(76.61)	12.562	<0.001	57(45.97)	28.523	<0.001	103(83.06)	17.872	<0.001
有	143	80(55.94)			111(77.62)			140(97.90)		

2.3 CDX-2、PD-L1、Ki-67 表达与大肠癌患者生存预后的关系 截止随访结束,267 例大肠癌患者均取得随访,死亡 103 例,生存 164 例,生存率为 61.42%。Kaplan-Meier 生存函数分析显示,CDX-2 阳性表达组总生存率 68.00%(119/175)显著高于 CDX-2 阴性表达组的 48.91%(45/92) ($\chi^2 = 13.195, P < 0.01$), PD-L1 阳性表达组总生存率 45.24%(76/168)显著低于 PD-L1 阴性表达组的 88.89%(88/99) ($\chi^2 = 34.751, P <$

0.01), Ki-67 阳性表达组总生存率 58.44%(142/243)显著低于 Ki-67 阴性表达组的 91.67%(22/24) ($\chi^2 = 11.508, P < 0.01$)。见图 1。

2.4 CDX-2、PD-L1、Ki-67 表达与大肠癌患者生存预后的多因素 Cox 风险回归分析 多因素 Cox 风险回归分析显示, TNM 分期、淋巴结转移、CDX-2 表达、PD-L1 表达、Ki-67 表达是影响大肠癌患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。



注: A 为 CDX-2; B 为 PD-L1; C 为 Ki-67。

图 1 不同 CDX-2、PD-L1、Ki-67 表达大肠癌患者总生存情况比较

Fig. 1 Comparison of overall survival status of patients with colorectal cancer of different CDX-2、PD-L1、Ki-67 expressions

表 3 影响大肠癌患者生存预后的单因素和多因素 Cox 风险回归分析

Tab. 3 Univariate analysis and multivariate Cox risk regression analysis of survival and prognosis of patients with colorectal cancer

自变量	单因素分析		多因素分析	
	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)
性别(男和女)	0.627	1.119 (0.458~1.439)	/	/
年龄(<60 岁和≥60 岁)	0.926	1.145 (0.726~1.530)	/	/
肿瘤位置(结肠和直肠)	0.224	1.023 (0.509~1.623)	/	/
肿瘤直径(<5 cm 和 ≥5 cm)	0.291	1.376 (0.774~2.418)	/	/
分化程度(高、中分化和低分化)	0.070	1.478 (0.993~2.046)	/	/
浸润深度(T1~T2 和 T3~T4)	0.045	1.595 (1.012~2.514)	0.464	1.113 (0.836~1.482)
TNM 分期(I、II 期和 III、IV 期)	<0.001	1.974 (1.401~2.782)	0.010	1.452 (1.093~1.929)
淋巴结转移(无和有)	0.003	2.812 (1.413~5.595)	0.015	2.497 (1.197~5.207)
CDX-2(阳性和阴性)	<0.001	1.674 (1.267~2.211)	<0.001	1.626 (1.253~2.110)
PD-L1(阴性和阳性)	<0.001	2.012 (1.428~2.835)	<0.001	1.962 (1.387~2.776)
Ki-67(阴性和阳性)	<0.001	1.835 (1.318~2.555)	<0.001	1.689 (1.261~2.262)

3 讨论

大肠癌早期缺乏特异性症状,大部分患者确诊时已处于进展期,超过一半病例病情将持续进展,最终发展为转移性大肠癌^[7]。转移性大肠癌患者即使接受根治性手术治疗,患者术后仍可能出现局部复发及远处转移,预后不甚理想^[8]。大肠癌侵袭、转移是一个多因素、多步骤的复杂过程,由多个环节及多基因异常表达共同调控^[9]。

CDX-2 是一种肠道特异性转录因子,可参与调控肠道细胞增殖、分化、凋亡等过程,其在维持肠道上皮细胞正常形态、结构及功能中发挥着重要作用^[10]。动物模型结果表明,小鼠 CDX-2 基因缺失与大肠癌

发生有关^[11]。本研究结果提示 CDX-2 低表达可能在一定程度上反映大肠癌的发生。这与毛胜冬^[12]研究一致。进一步分析发现,CDX-2 低表达与大肠癌恶性程度、疾病进展以及转移存在密切关联。PD-L1 是程序性死亡受体-1(PD-1)的配体,PD-1 与 PD-L1 结合产生负反馈信号,进而抑制机体免疫功能^[13]。刘宗航等^[14]报道指出,PD-L1 在大肠癌组织中上调表达,并与患者不良临床病理特征密切相关。Ki-67 是反映细胞增殖活性的可靠指标之一,与肿瘤发生发展有关^[15]。孙习英等^[16]研究发现,Ki-67 在结肠癌组织中上调表达,并可能参与大肠癌发生发展。本研究结果显示,PD-L1、Ki-67 高表达可能参与大肠癌的侵袭、转移,并与大肠癌分化程度有关,可为大肠癌患者临床

治疗及预后判断提供指导。这与既往报道相符^[17-18]。但一项 Meta 分析研究发现,PD-L1 表达与大肠癌患者肿瘤直径有关^[19]。本研究所得结果与之相左,这可能与样本差异有关,有待深入进行分析研究。

通过 Kaplan-Meier 生存函数分析不同 CDX-2、PD-L1、Ki-67 表达大肠癌患者总生存情况,结果发现,CDX-2 阳性表达组总生存率显著高于 CDX-2 阴性表达组,PD-L1、Ki-67 阳性表达组总生存率显著低于 PD-L1、Ki-67 阴性表达组,表明 CDX-2 低表达及 PD-L1、Ki-67 高表达大肠癌患者预后不良,CDX-2、PD-L1、Ki-67 可能是预测大肠癌患者生存预后的生物学标志物。本研究结果显示,TNM 分期Ⅲ期和Ⅳ期、淋巴结转移、CDX-2 阴性表达、PD-L1 阳性表达、Ki-67 阳性表达是影响大肠癌患者预后的独立危险因素。进一步表明 CDX-2、PD-L1、Ki-67 与大肠癌疾病进展及不良预后有关,可作为预测大肠癌预后的生物学标志物。Yu 等^[20]研究指出,CDX-2 可抑制 Akt 和 GSK-3 β 磷酸化,从而降低 Snail 表达以及促进 β -catenin 稳定和核易位,最终抑制大肠癌上皮间质转化和转移。PD-L1 可能是通过激活 HMG1A1 依赖的信号通路(包括 PI3K/Akt 和 MEK/ERK)来促进大肠癌干细胞增殖^[21]。Ki-67 有可能是泛素特异性蛋白酶 USP7 的底物之一,并受其泛素化/去泛素化调节,从而在大肠癌进展中发挥作用^[22]。但 CDX-2、PD-L1、Ki-67 影响大肠癌发生发展和预后的具体作用机制尚不清楚,有待深入进行体内和体外实验以探讨。本研究存在一定的局限性,在于所收集的样本有限,结果可能存在偏倚;随访时间有限,为进一步分析 CDX-2、PD-L1、Ki-67 表达与大肠癌患者临床病理特征及预后的关系,后续有待扩大样本、延长随访时间,为以上结论提供更充分的支持。

综上所述,CDX-2 在大肠癌组织中表达显著下调,PD-L1、Ki-67 在大肠癌组织中表达显著上调,CDX-2、PD-L1、Ki-67 异常表达可能参与大肠癌发生发展,并与大肠癌预后密切相关,有望作为预测大肠癌预后的生物学标志物及成为大肠癌分子靶向治疗的潜在靶点。

参考文献

[1] Zhang S, Yang Y, Yan D, et al. Internet videos and colorectal cancer in mainland China: a content analysis [J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2018, 18(1): 129.
[2] Yang Y, Wang HY, Chen YK, et al. Current status of surgical treatment of rectal cancer in China [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(22): 2703-2711.

[3] 张永超,周广玺,孔令斌.炎症相关信号通路对结肠炎相关结直肠癌发生的影响研究进展[J].中国临床实用医学,2019,10(2):59-61.
Zhang YC,Zhou GX,Kong LB.Research Progress on the effect of inflammation related signaling pathway on the occurrence of colitis related colorectal cancer [J]. China Clin Prac Med, 2019, 10(2): 59-61.
[4] Yin F,Xie H,Lai J,et al.Double negativity for expression of YAP1 and CDX2 defines an aggressive type of colitis-associated cancer[J]. Anticancer Res,2020,40(10):5411-5416.
[5] Cao H, Wang Q, Gao Z, et al. Programmed death-ligand 1 and survival in colorectal cancers: a meta-analysis [J]. Int J Biol Markers,2019,34(4):356-363.
[6] Tong G,Zhang G,Liu J,et al.Cutoff of 25% for Ki67 expression is a good classification tool for prognosis in colorectal cancer in the AJCC-8 stratification[J].Oncol Rep,2020,43(4):1187-1198.
[7] 王奇龙,陈南征,吕铁升.血清 CEA、CA19-9、CA242 对结直肠癌转移及预后的评估价值 [J].解放军医药杂志,2020,32(6):29-33.
Wang QL, Chen NZ, Lv TS. Value of serum CEA, CA19-9 and CA242 in evaluation of metastasis and prognosis of colorectal cancer [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2020, 32(6): 29-33.
[8] 张红彬,李蜀华,曹万龙.术中雷替曲塞腹腔灌洗在结直肠癌根治术后预防复发的效果 [J].中国临床研究,2018,31(4):521-523.
Zhang HB,Li SH,Cao WL.Effect of intra-operative peritoneal lavage with Raltitrexed on preventing recurrence after radical resection of colorectal carcinoma[J].Chin J Clin Res,2018,31(4):521-523.
[9] 王鹏宇,胡圣晨,陈浙南,等.基于数据库挖掘:TRIM44 蛋白在结直肠癌中的表达差异分析 [J].中南医学科学杂志,2021,49(1):12-19.
Wang PY, Hu SC, Chen ZN, et al. Based on database mining: analysis of the differential expression of TRIM44 protein in colorectal cancer [J]. Med Sci J Central South China, 2021, 49(1): 12-19.
[10] Larsen S, Davidsen J, Dahlgard K, et al. HNF4 α and CDX2 Regulate Intestinal YAP 1 Promoter Activity [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(12): 2981-2998.
[11] Chawengsaksophak K. Cdx2 Animal Models Reveal Developmental Origins of Cancers [J]. Genes (Basel), 2019, 10(11): 928-943.
[12] 毛胜冬.CDX-2、CK 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义 [J].药物生物技术,2019,26(1):37-40.
Mao SD.The expression of CDX-2 and CK in colorectal cancer tissue and its clinical significance [J]. Pharm Biotechnol, 2019, 26(1): 37-40.
[13] 杨林,时林森,江涛,等.PD-L1 和 A2aR 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义 [J].中国普外基础与临床杂志,2019(4):423-427.
Yang L, Shi LS, Jiang T, et al. Expressions of PD-L1 and A2aR in colorectal cancer and its clinical significances [J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2019, 26(4): 423-427.

- sociated with immune checkpoint inhibitors for solid tumors; a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 108.
- [9] Illouz F, Drui D, Caron P, et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy [J]. *Ann D'endocrinologie*, 2018, 79(5): 555-561.
- [10] Delivanis DA, Gustafson MP, Borschlegl S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2770-2780.
- [11] Khoja L, Day D, Chen TWW, et al. Tumour-and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2377-2385.
- [12] Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, et al. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach [J]. *Oncologist*, 2013, 18(6): 733-743.
- [13] Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities [J]. *Chest*, 2018, 154(6): 1416-1423.
- [14] Shankar B, Zhang JJ, Barasa D, et al. Multisystem immune-related adverse events from anti-PD-1/PD-L1 in patients with lung cancer: Incidence, clinical patterns, management, and outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8_suppl): 84.
- [15] 易善永, 赵玲, 易强, 等. 肿瘤突变负荷在非小细胞肺癌免疫靶向治疗疗效预测中的应用 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4): 566-569.
- Yi SY, Zhao L, Yi Q, et al. Application of tumor mutation load in predicting the efficacy of immunotargeted therapy for non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Clin Res*, 2019, 32(4): 566-569.
- [16] Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T-cell repertoire [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1322-1330.
- [17] Tarhini AA, Zahoor H, Lin Y, et al. Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF-beta1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(1): 39.
- [18] 李彦泽, 王磊, 陈志远, 等. 晚期膀胱癌 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(4): 40-43, 51.
- Li YZ, Wang L, Chen ZY, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced bladder cancer [J]. *China Med Her*, 2020, 17(4): 40-43, 51.
- 收稿日期: 2021-09-25 修回日期: 2021-11-30 编辑: 石嘉莹

(上接第 643 页)

- [14] 刘宗航, 史丽芸, 郑立锋, 等. PD-1/PD-L1 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32(10): 1364-1367.
- Liu ZH, Shi LY, Zheng LF, et al. Expressions and clinical significance of PD-1/PD-L1 in colorectal carcinoma tissues [J]. *Chin J Clin Res*, 2019(10): 1364-1367.
- [15] Saleh R, Taha RZ, Toor SM, et al. Expression of immune checkpoints and T cell exhaustion markers in early and advanced stages of colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(10): 1989-1999.
- [16] 孙习英, 褚明亮, 张赟, 等. 细胞因子 PARP6, Survivin 和 Ki-67 在肠癌和正常肠组织中的表达 [J]. *贵州医药*, 2019, 43(8): 1193-1196.
- Sun XY, Chu ML, Zhang Y, et al. Expression of PARP6, Survivin and Ki-67 in intestinal cancer and normal intestinal tissues [J]. *Guizhou Med J*, 2019, 43(8): 1193-1196.
- [17] Shen Z, Gu L, Mao D, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 4.
- [18] 周欣, 李晖, 徐彩虹, 等. 结直肠癌组织中 Ki-67 和 pAKT 的表达及其临床意义 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(2): 122-127.
- Zhou X, Li H, Xu CH, et al. Expressions of pAKT and Ki-67 in colorectal carcinoma tissue and their significance [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2019, 27(2): 122-127.
- [19] Wang S, Yuan B, Wang Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(1): 117-130.
- [20] Yu J, Li S, Xu Z, et al. CDX2 inhibits epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer by modulation of Snail expression and beta-catenin stabilisation via transactivation of PTEN expression [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 270-280.
- [21] Wei F, Zhang T, Deng SC, et al. PD-L1 promotes colorectal cancer stem cell expansion by activating HMGA1-dependent signaling pathways [J]. *Cancer Lett*, 2019, 450: 1-13.
- [22] 高雪原, 齐广莹, 苏如葵, 等. USP7 和 Ki-67 在大肠癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *华夏医学*, 2020, 33(2): 11-13.
- Gao XY, Qi GY, Su RK, et al. Expressions and clinical significances of USP7 and Ki-67 in colorectal carcinoma [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 33(2): 11-13.
- 收稿日期: 2021-10-20 修回日期: 2021-12-23 编辑: 王宇