

结直肠癌组织中HER-2表达水平及与临床病理特征和预后的关系研究

马克奇* 王桂芝 张 星

郑州大学第五附属医院病理科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨结直肠癌(CRC)组织中表皮生长因子受体-2(HER-2)表达情况,并分析其表达水平与患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 采用回顾性分析法,选取本院2019年1月至2021年11月期间收治且行手术治疗的CRC患者120例,术中收集癌旁组织、癌组织标本,用免疫组织化学法检测HER-2表达情况,并分析其阳性表达与CRC患者临床病理特征及预后的相关性。**结果** 癌组织内HER-2阳性率较癌旁组织高,差异有统计学意义($P<0.05$);不同分化程度、淋巴结转移、TNM分期CRC患者HER-2阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);癌组织内HER-2阳性表达与CRC患者淋巴结转移、TNM分期、分化程度均呈正相关($P<0.05$);HER-2阳性表达者生存率低于阴性表达者,差异有统计学意义($P<0.05$);HER-2表达与CRC患者的预后呈正相关($P<0.05$)。**结论** HER-2异常表达与CRC发生、进展及预后密切相关。

【关键词】 结直肠癌; 临床病理特征; 表皮生长因子受体-2; 预后

【中图分类号】 R735.3+7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.4.052

Study on the Expression Level of HER-2 in Colorectal Cancer and Its Relationship with Clinicopathological Features and Prognosis

MA Ke-qi*, WANG Gui-zhi, Zhang Xing.

Department of Pathology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the expression of human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) in colorectal cancer (CRC) tissues and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 120 patients with CRC who underwent surgical treatment in our hospital from January 2019 to November 2021. Specimens of cancer tissues and adjacent normal tissues were collected during surgery. The expression of HER-2 in different tissues was detected by immunohistochemistry, and the relationship between positive HER-2 expression in CRC tissues and clinicopathological characteristics as well as prognosis was analyzed. **Results** The positive rate of HER-2 in cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ($P<0.05$). Significant differences were found in the positive expression rates of HER-2 among CRC patients with different lymph node metastasis status, histological differentiation grades, and TNM stages ($P<0.05$). Positive HER-2 expression in cancer tissues was positively correlated with lymph node metastasis, TNM stage, and histological differentiation degree in CRC patients ($P<0.05$). The survival rate of patients with positive HER-2 expression was significantly lower than that of those with negative expression ($P<0.05$). HER-2 expression was positively correlated with the prognosis of CRC patients ($P<0.05$). **Conclusion** HER-2 is abnormally highly expressed in colorectal cancer tissues, and its positive expression is closely related to disease severity and prognosis in patients.

Keywords: Colorectal Cancer; Clinicopathological Features; Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; Prognosis

结直肠癌(CRC)是指发生于肠道末端的恶性肿瘤,在所有恶性肿瘤中,其发病率位居第三位,而死亡率位居第二位,且随着人们饮食习惯改变,如红肉和加工肉类的过量摄入及高脂肪、低膳食纤维的饮食等,其发病率呈逐年增高趋势^[1-2]。对于结直肠癌患者临床首选根治性手术治疗,彻底切除肿瘤,提高患者生存质量,但术后仍存在复发转移情况,总体预后欠佳^[3]。因此,寻求CRC的特征性早期诊断及预后标志物至关重要。随着分子生物学不断发展,发现结直肠癌发生与多基因突变、多节段、多步骤有关,且基因突变与其治疗方案及预后密切相关^[4]。表皮生长因子受体-2(HER-2)是与原癌基因人类表皮生长因子受体相关的重要分子,可通过抑制细胞凋亡、促进肿瘤新生血管形成等机制增强肿瘤的侵袭与转移能力,在多种恶性肿瘤中均有表达^[5]。本研究旨在探讨HER-2在CRC组织中的表达水平,并探讨其表达与患者临床病理特征及预后的相关性。信息如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性分析法,选取本院2019年1月至2021年11月期间收治且行手术治疗的CRC患者120例,性别:105例男,15例女;年龄44~77岁,平均(60.55±5.66)岁;病灶直径:45例≥5cm,75例<5cm;淋巴结转移52例;病理类型:5例浸润型,98例溃疡型,17例肿块型;TNM分期:68例I~II期,52例III~IV期;病灶位置:41例左半结肠,44例直肠,35例右半结肠;分化程度:15例高分化,90例中分化,15例低分化。

纳入标准:经手术病理组织检查证实为CRC;病历资料与随访资料完整;接受直肠癌根治术治疗者,且术中取癌旁组织(与肿瘤边缘相距5cm)与癌组织标本。排除标准:复发性、转移性CRC;失访者;患有林奇综合征者;合并其他恶性肿瘤者;患有家族性腺瘤息肉病;术前接受放疗等辅助治疗者;伴有自身免疫性疾病者;肝肾等重要脏器功能异常者;合并严重感染性疾病者。

【第一作者】 马克奇,女,住院医师,主要研究方向:病理诊断工作。E-mail: sow092@sina.com

【通讯作者】 马克奇

1.2 主要仪器与试剂 北京中杉金桥生物技术有限公司生产的鼠抗人Her-2单克隆抗体、磷酸缓冲盐溶液(PBS)、免疫组化SP-9000试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)显色剂、10%山羊血清封闭液;上海徕卡仪器公司生产的切片机(LEICA RM2135型);生物组织摊烤片机购自河北省亚光医用电子公司; -20℃超低温冰箱购自日本三洋公司;电热恒温干燥箱(上海三发科学仪器有限公司, DHG-9209-os型);日本Olympus光学显微镜;安徽安科生物工程有限公司载玻片与盖玻片;上海跃进医疗器械厂生产的电热恒温水槽(DK-8D型);上海中达医学应用研究所实验微波炉。

1.3 方法 用免疫组织化学法测定组织内HER-2表达水平。用10%中性福尔马林溶液对获取的组织标本实施固定,石蜡包埋,对每个蜡块连续切成厚度为4μm的切片,依次使用二甲苯I、II、III脱蜡,再依次使用酒精脱水。在0.01M的柠檬酸盐缓冲液(pH 7.4)中浸泡将切片,放置在微波炉内加热约12min,自然冷却。用PBS缓冲液清洗3min×3次,加入3%过氧化氢溶液内,放置于室温下10min。用PBS缓冲液清洗5min×3次,滴加5%正常山羊血清,孵育30min(37℃保湿盒中),吸干。滴加一抗,4℃冰箱过夜。复温,PBS缓冲液清洗5min×3次。PBS缓冲液吸弃后,滴加生物素标记的二抗,37℃环境下孵育20~30min,PBS缓冲液清洗3次,每次3min。将辣根过氧化酶试剂(链亲和素标记)加入,37℃环境下孵育10min,PBS缓冲液清洗3次,每次5min。滴加DAB显色液,放置5-10min于室温下,用终止显色(自来水),加入苏木素复染,时间为1min,流水冲洗3min,中性树胶封片。随机在高倍镜下在每张切片上选取5个视野,各取100个CRC细胞,用半定量计分法判定HER-2表达情况。HER-2主要定位细胞膜,以黄色颗粒为阳性细胞。阳性细胞比例:<5%计0分;5~10%计1分;11~50%计2分;51~80%计3分;>80%计4分。着色程度:棕褐色计3分;棕黄色计2分;浅黄色计1分;无明显着色计0分。着色程度、阳性细胞比例得分乘积≥4分即为阳性,反之,则为阴性。

1.4 观察指标 (1)对比不同组织内HER-2阳性表达情况;(2)分析HER-2阳性表达与CRC患者年龄、病灶直径、性别、病灶位置、分化程度、淋巴结转移、TNM分期、病理类型等临床病理特征的关系。(3)入组患者随访3年,随访截止日期至2024年11月30日或患者死亡,统计患者预后情况。分析HER-2阳性表达与CRC患者预后的关系。

1.5 统计学方法 数据用SPSS 26.0软件分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用t检验;计数资料率表示,用 χ^2 检验,用Spearman分析相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织内HER-2阳性表达情况对比 与癌旁组织相比,癌组织内HER-2阳性率高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 不同临床病理特征CRC患者癌组织内HER-2阳性表达情况比较 不同分化程度、淋巴结转移、TNM分期患者的癌组织内HER-2阳性表达率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同年

龄、病灶直径、病理类型、病灶位置、性别患者癌组织内HER-2阳性表达率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 HER-2阳性表达与CRC患者临床病理特征的关系 Spearman分析显示,CRC患者TNM分期和淋巴结转移、分化程度与癌组织内HER-2阳性表达均呈正相关($P < 0.05$),见表3。

2.4 HER-2阳性表达与CRC患者预后的关系 HER-2阳性表达者生存率低于阴性表达者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。经Spearman分析显示,HER-2表达与CRC患者的预后呈正相关($r = 0.339, P < 0.001$)。

表1 不同组织内HER-2阳性表达情况对比n(%)

组别	n	阳性	阴性
癌旁组织	120	11(9.17)	109(90.83)
癌组织	120	51(42.50)	69(57.50)
χ^2		34.795	
P		<0.001	

表2 不同临床病理特征CRC患者癌组织内HER-2阳性表达情况比较

临床病理特征	n	阳性(n=51)	阴性(n=69)	χ^2	P	
年龄	≥60岁	65	27(41.54)	38(58.46)	0.054	0.817
	<60岁	55	24(43.64)	31(56.36)		
性别	男	105	45(42.86)	60(57.14)	0.490	0.484
	女	15	5(33.33)	10(66.67)		
病灶直径	≥5cm	45	20(44.44)	25(55.56)	0.111	0.739
	<5cm	75	31(41.33)	44(58.67)		
病灶位置	右半结肠	35	14(40.00)	21(60.00)	1.820	0.402
	左半结肠	41	18(43.90)	23(56.10)		
	直肠	44	19(43.18)	25(56.82)		
淋巴结转移	有	52	36(69.23)	16(30.77)	26.831	<0.001
	无	68	15(22.06)	53(77.94)		
TNM分期	I~II期	68	14(20.59)	54(79.41)	30.831	<0.001
III~IV期	52	37(71.15)	15(28.85)			
病理类型	浸润型	5	2(40.00)	3(60.00)	0.969	0.616
	肿块型	17	6(35.29)	11(64.71)		
	溃疡型	98	43(43.88)	55(56.12)		
分化程度	低分化	15	12(80.00)	3(20.00)	36.857	<0.001
	中分化	90	36(40.00)	54(60.00)		
	高分化	15	3(20.00)	12(80.00)		

表3 HER-2阳性表达与CRC患者临床病理特征的关系

组别	r	P
淋巴结转移	0.483	<0.001
TNM分期	0.507	<0.001
分化程度	0.554	<0.001

表4 不同HER-2表达的CRC患者预后情况对比n(%)

HER-2表达	n	生存	死亡
阴性	69	59(85.51)	10(14.49)
阳性	51	28(54.90)	23(45.10)
χ^2		13.777	
P		<0.001	

3 讨论

目前尚不十分清楚CRC具体病因，其发生是饮食习惯和遗传、环境等多种因素协同作用的结果，患病早期可能会出现排便习惯改变(如便秘、腹泻等)以及血便、黏液便、粪条变细等大便性质改变等非特异性表现，随着病情进展可能会出现尿急、血尿、营养不良、腹痛等，甚至威胁患者生命安全^[6-7]。根治性手术虽能切除病灶，降低患者病死率，但因患者发病早期缺乏典型性表现，部分患者确诊时病情已进展至中晚期，手术效果较差，影响其预后^[8]。

HER-2是EGFR/ErbB家族的重要成员之一，具有酪氨酸蛋白激酶活性，其高表达在癌症的诊断、病情评估和预后评估中起到重要作用^[9-10]。陈志冰^[11-12]等分析显示，与对照组(正常人)相比，研究组(CRC)HER-2阳性表达率较高，且HER-2与浆膜浸润、组织学类型、淋巴结转移、临床分期有关，认为CRC组织中HER-2表达与患者临床病理特征显著相关。本研究中，癌组织内HER-2阳性率高于癌旁组织($P<0.05$)，且进一步分析显示，CRC组织内HER-2阳性表达与其TNM分期、分化程度、淋巴结转移均呈正相关($P<0.05$)，提示HER-2阳性表达与CRC发生与进展密切相关，上述研究结果相似。HER-2可与家族中如HER1、HER3、HER4等其他成员形成异二聚体，激活下游信号传导通路，包括PI3K/AKT和RAS/MAPK途径，可抑制细胞凋亡，增强细胞增殖能力，导致肿瘤的生长和扩散进一步加快，致使病情严重程度加重^[12]。本研究中，HER-2阳性表达者生存率低于阴性表达者($P<0.05$)，进一步分析显示，HER-2表达与CRC患者的预后呈正相关($P<0.05$)，提示HER-2阳性表达会增加CRC病死率，与何耀海^[10-13]研究结果相似。HER-2可通过RNA、基因扩增、蛋白质过度表达而激活，其具备加速蛋白水解酶分泌和细胞分裂的作用，会相应的增强细胞的运动能力，相应的增加体内肿瘤细胞的转移和侵袭概率，影响患者预后^[14-15]。另外，HER-2的过度表达促进细胞周期进程，抑制细胞凋亡，增强肿瘤细胞的增殖能力，并通过激活PI3K/Akt和MAPK等信号通路，

抑制细胞凋亡，使肿瘤细胞能够逃避正常的细胞死亡程序，还能通过调节HIF1 α 等因子，促进肿瘤血管生成，利于肿瘤生长和转移，导致肿瘤进展加速，并对患者的临床预后产生不良影响。

综上所述，HER-2异常表达与CRC发生、进展及预后密切相关，临床需密切监测HER-2表达情况，为临床治疗方案制定提供参考。

参考文献

- [1] 刘固, 李兴, 雷建林, 等. 表皮生长因子样结构域7蛋白在154例结直肠癌中的表达及其临床意义分析[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(4): 305-309.
- [2] 范国红, 杨鸿林, 陆赵阳, 等. 细胞角蛋白18片段M65和表皮生长因子样结构域蛋白7在结直肠癌患者中的表达及临床价值[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(11): 826-829.
- [3] 邢国强, 杨怀成, 邓腾, 等. 结直肠癌患者的血清血管内皮生长因子, 糖类抗原19-9, 癌胚抗原水平及与临床特征和预后的关系[J]. 癌症进展, 2023, 21(4): 424-427.
- [4] 陈思, 刘华, 刘馨雯, 等. 血清HER-2, CD44联合检测在结直肠癌中的临床价值[J]. 检验医学, 2022, 37(4): 336-341.
- [5] 张傲, 夏长河, 牛志新. 组织内HIF-1 α , 骨桥蛋白及血清VEGF, CA19-9水平与结直肠癌患者治疗后2年预后的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(10): 1029-1033.
- [6] 吴永力, 方汉刚, 陈静, 等. 术前外周血微小RNA-21, 血管内皮生长因子, 糖类抗原19-9水平与结直肠癌病人临床分期和术后复发转移的关系[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(8): 771-774.
- [7] 鲁全芝, 王刚, 乔超峰, 等. EGFR、Her-2及VEGF在结直肠癌组织中的表达及对患者治疗效果的影响[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(10): 18-22.
- [8] 赵洁, 江珊, 廖鑫, 等. 结直肠癌患者KRAS、NRAS、BRAF、HER2基因突变及MSI状态与临床特征的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(19): 2360-2365, 2371.
- [9] 杨飞, 张亚铭, 周潮平, 等. MMR蛋白, HER2, Ki-67在结直肠癌中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2024, 53(9): 1317-1322.
- [10] 何耀海. 结直肠癌组织LGR5 Her-2 Ki-67与临床病理参数及预后的关系[J]. 河北医学, 2023, 29(10): 1635-1640.
- [11] Cortese M, Torchiario E, D'Andrea A, et al. Preclinical efficacy of a HER2 synNotch/CEA-CAR combinatorial immunotherapy against colorectal cancer with HER2 amplification[J]. Mol Ther, 2024, 32(8): 2741-2761.
- [12] 陈志冰, 陈英云. 结直肠癌组织VEGF、HER-2、MMP-9的表达与临床病理特征的相关性分析[J]. 药品评价, 2022, 19(3): 169-171.
- [13] Ahn D, Walden D, Bekaii-Saab T. Tucatinib: an investigational novel therapeutic agent for the treatment of HER-2 colorectal cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31(5): 437-441.
- [14] 王紫晶, 韩逸群, 李俏, 等. 人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌靶向治疗耐药与预后关系的真实世界研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(4): 360-363.
- [15] 魏修兴, 李文炼. 人表皮生长因子受体2低表达和零表达乳腺癌患者的临床特征及预后影响因素分析[J]. 癌症进展, 2024, 22(9): 999-1003.

(收稿日期: 2025-01-13)

(校对编辑: 赵望淇)

(排版编辑: 刘维嘉)