

· 论著 · 胃肠腹腔 ·

结直肠癌中CDX-2、错配修复基因的表达水平及与临床病理特征的关系



张智博* 张迎泽 李建辉

1.许昌市中心医院胃肠外科(河南 许昌 461000)

2.许昌市中心医院病理科(河南 许昌 461000)

【摘要】目的 探讨结直肠癌中CDX-2、错配修复基因的表达水平及与临床病理特征的关系。方法 选取2021年5月至2024年5月我院收治的结直肠癌患者97例，采用免疫组化SP法检测所有患者错配修复(MMR)蛋白和CDX-2表达，与病理特征的关系进行分析。结果 错配修复缺陷(DMMR)20例，DMMR与组织病理学类型、TNM分期有关($P<0.05$)。CDX-2在结直肠癌中的阳性表达31例，其表达情况与分化程度、TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。结论 CDX-2、错配修复基因在结直肠癌中均有表达，与其病理特征有密切关系，可为临床评估病情提供参考依据。

【关键词】结直肠癌；错配修复基因；尾型同源盒转录因子-2；病理特征

【中图分类号】R735.3+7

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.7.040

The Expression Levels of CDX-2 and Mismatch Repair Genes in Colorectal Cancer and Their Relationship with Clinical Pathological Characteristics

ZHANG Zhi-bo*, ZHANG Ying-ze, LI Jian-hui.

1.Department of Gastrointestinal Surgery,Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, Henan Province, China

2.Department of Pathology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of CDX-2 and mismatch repair genes in colorectal cancer and their relationship with clinical pathological characteristics. **Methods** 97 patients with colorectal cancer admitted to our hospital from May 2021 to May 2024 were selected. Immunohistochemistry SP method was used to detect the expression of mismatch repair (MMR) protein and CDX-2 in all patients, and the relationship with pathological characteristics was analyzed. **Results** There were 20 cases of mismatch repair defects (DMMR), which were related to histopathological type and TNM staging ($P<0.05$). CDX-2 was positively expressed in 31 cases of colorectal cancer, and its expression was related to differentiation degree, TNM stage, and lymph node metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** CDX-2, mismatch repair genes are expressed in colorectal cancer and are closely related to their pathological characteristics, providing a reference for clinical evaluation of the condition.

Keywords: Colorectal Cancer; Mismatch Repair Genes; Tail Type Homologous Box Transcription Factor-2; Pathological Features

结直肠癌作为一种恶性肿瘤，其发病部位主要位于结肠区域或直肠部位，在胃肠道肿瘤中占据较高发病比例，该病症在早期阶段，往往缺乏显著的临床表现特征，随着病情的持续进展与恶化，便血、腹痛、贫血等一系列典型症状会逐渐显现，降低患者生活质量^[1]。结直肠癌发病率、死亡率均较高，并呈现出逐年上升的趋势，针对结直肠癌的研究也受到越来越广泛的关注^[2]。在分子检测技术迅猛发展的时代背景之下，诸多研究已证实结直肠癌的发生发展存在两种关键机制性途径：其一为染色体不稳定性途径，此途径以抑癌基因与癌基因的异常改变为主要特征，这些基因的异常状态在结直肠癌的发生进程中扮演着重要角色；其二则是微卫星不稳定性(MSI)途径，该途径由错配修复(MMR)基因发生突变失活或者因甲基化修饰而导致功能失活所引发，进而促使微卫星区域出现不稳定状态，15%的结直肠癌与MSI密切相关^[3]。MMR蛋白失活会导致DNA错配积聚，引发错配修复缺陷(DMMR)^[4]。归属于同源盒基因

家族，是一种具有肠道特异性的转录因子，在生物体的发育过程中，其发挥着关键作用，能够对胚胎细胞的发育分化进程实施调控，进而影响细胞的增殖与分化平衡状态^[5]。目前关于结直肠癌中错配修复基因与CDX-2的表达及与临床病理特征关系的研究报道尚少，故本研究就此展开分析，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年5月至2024年5月我院收治的97例结直肠癌患者。

纳入标准：符合相关诊疗规范^[6]中的标准；年龄 ≥ 18 岁；未接受手术或放化疗治疗；精神、认知正常，配合度高；签署知情同意书。排除标准：继发性结直肠癌；重要器官功能不全；存在其他原发肿瘤；资料完整。

1.2 方法 收集全部患者的术后肿瘤病理组织样本或经活检获取的病理标本，运用4%中性甲醛溶液对所有收集到的标本实

【第一作者】张智博，男，主治医师，主要研究方向：消化系统。E-mail: 15290942036@163.com

【通讯作者】张智博

施固定处理。完成固定后，采用石蜡对这些标本进行包埋处理，并按照标准流程执行HE染色步骤。采用Max Vision法开展免疫组化实验，具体操作流程如下：首先对组织切片进行脱蜡及水化处理，处理结束后，使用磷酸盐缓冲液(PBS)对切片进行冲洗，以彻底去除切片上残留的杂质；接着采用过氧化物酶封闭液来阻断内源性过氧化物酶活性，避免其对后续实验产生干扰；随后通过高温高压法对组织抗原进行修复，使抗原表位充分暴露。之后，加入即用型的MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、CDX - 2抗体，使其与相应抗原特异性结合；再经DAB显色反应，使阳性部位呈现特定颜色，并用苏木素进行复染，增强细胞核与细胞质的对比度；最后进行脱水、透明处理，用中性树胶进行封片。在400倍高倍显微镜下对切片进行拍照观察，同时设置阴性对照和阳性对照以保障实验结果的准确性。结果判定标准如下：(1)MMR蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)：在细胞核内观察到明确的棕黄色染色时，判定为阳性；若检测结果显示细胞核未被染上相应颜色，则可判定该结果为阴性。在评估微卫星状态时，若检测发现MLH1、MSH2、MSH6、PMS2这四种关键蛋白中有任意一种发生表达缺失，即可判定为存在MSI；反之，若这四种蛋白均呈现出正常的表达水平，则判定为微卫星稳定(MSS)。(2)CDX-2：于400倍高倍显微镜下进行观察时，可见CDX-2在细胞核内呈现出浅黄至中黄程度的颗粒状染色特征(其着色强度评分规则设定为：无着色情况对应0分，浅黄色对应1分，棕黄色对应2分，棕褐色则对应3分)。随后，随机选取组织切片的5个互不重叠的视野区域，对其中阳性细胞的数量及所占比例进行统计。具体评分标准为：阳性细胞比例小于或等于10%时计0分，处于10%~25%区间时计1分，处于25%~50%区间时计2分，大于50%时计3分。依据染色程度评分与阳性细胞比例评分开展定量分析，将这两项得分相乘，若所得乘积大于或等于1，则判定为CDX-2阳性；反之，则判定为阴性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0分析，计量资料描述为($\bar{x} \pm s$)，行t检验，计数资料描述为[n(%)]，关系分析采用 χ^2 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DMMR与临床病理特征的关系 DMMR结直肠癌患者有20例，DMMR与组织病理学类型、TNM分期有关($P<0.05$)。见表1。

2.2 CDX-2表达与临床病理特征的关系 CDX-2在结直肠癌中的阳性表达31例，其表达情况与分化程度、TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。见表2。

3 讨 论

结直肠癌作为临床上高发的一类消化道恶性肿瘤，具备较高的恶性程度特征，特别是当病情进展至中晚期阶段时，患者所面临的疾病负担与治疗挑战均显著增加，普遍存在疗效较差、预后欠佳等问题，近年来随着结直肠癌发病率日益升高，针对该病的研究也受到越来越广泛的关注^[7]。随着分子生物学领域的持续进展，相关研究揭示了结直肠癌的临床病理学特

表1 DMMR与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征		例数	DMMR	PMMR	χ^2	P
性别	男	53	12(22.64)	41(77.36)	0.292	0.589
	女	44	8(18.18)	36(81.82)		
年龄(岁)	<60	35	7(20.00)	28(80.00)	0.013	0.910
	≥60	62	13(20.97)	49(79.03)		
发病部位	升结肠	38	7(18.42)	31(81.58)	1.125	0.771
	横结肠	7	1(14.29)	6(85.71)		
	乙状结肠	31	6(19.35)	25(80.65)		
	直肠	21	6(28.57)	15(71.43)		
组织学类型	腺癌	68	9(13.24)	59(86.76)	7.575	0.006
	黏液腺癌	29	11(37.93)	18(62.07)		
分化程度	高	10	2(20.00)	8(80.00)	0.097	0.953
	中	57	13(22.81)	44(77.19)		
	低	20	5(25.00)	15(75.00)		
TNM分期	I + II	56	16(28.57)	40(71.43)	5.120	0.024
	III+IV	41	4(9.76)	37(90.24)		
淋巴结转移	有	37	7(18.92)	30(81.08)	0.106	0.745
	无	60	13(21.67)	47(78.33)		

表2 CDX-2表达与临床病理特征的关系[n(%)]

临床病理特征		例数	CDX-2阳性	CDX-2阴性	χ^2	P
性别	男	53	18(33.96)	35(66.04)	0.216	0.642
	女	44	13(29.55)	31(70.45)		
年龄(岁)	<60	35	12(34.29)	23(65.71)	0.136	0.712
	≥60	62	19(30.65)	43(69.35)		
发病部位	升结肠	38	11(28.95)	27(71.05)	1.508	0.680
	横结肠	7	1(14.29)	6(85.71)		
	乙状结肠	31	10(32.26)	21(67.74)		
	直肠	21	8(38.10)	13(61.90)		
组织学类型	腺癌	68	24(35.29)	44(64.71)	1.164	0.281
	黏液腺癌	29	7(24.14)	22(75.86)		
分化程度	高	10	7(70.00)	3(30.00)	8.898	0.012
	中	57	21(36.84)	36(63.16)		
	低	20	3(15.00)	17(85.00)		
TNM分期	I + II	56	21(37.50)	35(62.50)	6.161	0.013
	III+IV	41	6(14.63)	35(85.37)		
淋巴结转移	有	37	6(16.22)	31(83.78)	6.817	0.009
	无	60	25(41.67)	35(58.33)		

征以及患者的预后状况，与错配修复(MMR)蛋白等分子标志物之间呈现出极为紧密的关联性^[8]。人类DNA MMR基因系统在维持生命活动正常进行中扮演着关键角色，其核心功能在于确保DNA复制过程的保真度以及基因组的稳定性。在MMR过程中，MLH1、MSH2、MSH6、PMS2这四个关键基因发挥着不可或缺的作用，MMR系统所表达产生的相关物质被统一称作MMR蛋白，在错配修复进程中四种MMR蛋白相互协作，以蛋

白异二聚体复合物的特定形式共同发挥作用,其具备特异性识别DNA复制过程中所产生错误的能力,并积极参与后续的修复环节^[9]。一旦MMR功能出现缺陷,DNA复制错误将无法得到及时有效的修复,基因突变会逐渐累积,最终增加肿瘤风险^[10]。DMMR被视为结直肠癌发生发展过程中的关键致病因素之一,而且在决定结直肠癌患者是否能够从化疗或免疫治疗中获益方面也起着关键作用^[11]。CDX-2作为一种具备高度特异性的转录因子,其表达状态与细胞周期相关基因的调控存在紧密关联,该因子参与了细胞增殖、凋亡、分化以及癌变等一系列关键的生长发育进程的调控环节^[12]。研究^[13]发现,于结直肠癌组织内,CDX-2呈现出表达水平降低的情况,且与结直肠癌的起始发生以及后续发展进程之间存在极为紧密的关联。

目前关于MMR基因、CDX-2表达与结直肠癌患者临床病理特征关系的报道较少,了解其关系对结直肠癌的治疗及预后评估有积极意义。本研究发现,DMMR与组织病理学类型、TNM分期有关($P<0.05$);CDX-2表达情况与分化程度、TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。本研究得出的结论显示,DMMR在黏液腺癌这一病理类型中呈现出更高的发生率,此发现与既往相关研究成果相契合。进一步分析发现,黏液腺癌中,低分化腺癌占据较大比例,而低分化腺癌在临床进程中往往预示着不良的预后结局。值得注意的是,那些通过DMMR机制发病的黏液腺癌亚型,其患者的预后状况通常表现得更为乐观。有研究^[14]显示,存在DMMR的结直肠癌患者临床病理特征包括肿瘤分期为Ⅱ期、黏液腺癌等,本研究中DMMR常见于TNMⅠ+Ⅱ期,与上述研究结果一致。有研究^[15]发现,CDX-2对结直肠癌有抑制作用,其表达减少与结直肠癌预后不良有关。CDX-2作为一种关键转录因子,其展现出了诱导细胞发生分化的生物学特性。CDX-2能通过上调p21蛋白表达水平,有效抑制肿瘤细胞的DNA合成活性。此外,现有研究表明,CDX-2在染色体稳定性维持及微卫星位点监控等细胞周期调控过程中发挥重要作用。当CDX-2表达水平显著降低时,结直肠癌细胞的增殖与凋亡平衡机制可能发生紊乱,这种调控失衡状态可能成为肿瘤发生发展的驱动因素。本研究结果中显示,在结直肠癌患者群体中,那些分化程度处于较低水平、TNM分期处于较晚阶段或伴有淋巴结转移情况的患者,其肿瘤组织内CDX-2蛋白的阳性表达率呈现出显著的降低态势,这一现象提示CDX-2表达状态与结直肠癌的恶性生物学行为、临床病理特征存在显著关联。

综上所述,错配修复基因和CDX-2与结直肠癌临床病理特征相关,有助于肿瘤病情评估。

参考文献

- [1] 张哲,杜鹏,张嘉诚,等.增强CT与MRI在结直肠癌肝转移贝伐珠单抗治疗疗效评估中的应用价值比较[J].中国CT和MRI杂志,2025,23(7):145-147.
- [2] 彭军,宋光林,罗强.CT、MRI检查在结直肠癌术前评估中的应用价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(3):143-145.
- [3] 滕陆康,王秩卓,李春生,等.DNA错配修复系统与结直肠癌临床病理特征的关系[J].中国实验诊断学,2023,27(4):417-420.
- [4] 朱枫,王辉,彭蕾,等.结直肠癌KRAS、NRAS、BRAF基因突变和MSI状态与其临床病理特征的关系[J].江苏医药,2022,48(6):561-565.
- [5] 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.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中华外科杂志,2020,58(8):561-585.
- [7] 杨楠,何乐,李振珺,等.结直肠癌不同转移部位的KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA基因突变特点及其与预后的关系[J].医学研究杂志,2025,54(1):48-53,115.
- [8] 徐燕,雷俊平,尚松,等.结直肠癌中错配修复蛋白MLH1、PMS2、MSH2、MSH6和Ki-67表达的意义及与预后的关系[J].广东医学,2023,44(1):90-95.
- [9] 周雅淑,符洋,马怡晖,等.DNA错配修复缺陷与结直肠黏液腺癌临床病理特征的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2023,37(11):1123-1128.
- [10] 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.
- [11] 陈国群,嵇学仙,沈苗,等.结直肠癌中MMR蛋白表达意义的验证与研究[J].浙江临床医学,2023,25(4):506-508.
- [12] 张娜娜,柴力佳,钟洁.结直肠癌组织中CDX-2、PMS2表达水平及对不同分期结直肠癌的诊断价值[J].中国肛肠病杂志,2024,44(6):1-4.
- [13] 张兴琼,张敬麟,杨媛,等.病理学参数对Ⅱ期结直肠癌术后患者预后评估的价值[J].西南国防医药,2019,29(12):1206-1209.
- [14] 余金川,肖雪雪,何伟堂,等.不同错配修复状态结直肠癌患者临床病理特征及与KRAS/NRAS/BRAF基因突变的相关性[J].肿瘤防治研究,2024,51(11):937-944.
- [15] 刘小景,吴香萍.结直肠癌患者组织细胞角蛋白7、尾型同源盒转录因子-2、抑制P53基因蛋白表达及意义[J].中国当代医药,2022,29(36):45-48.

(收稿日期:2025-05-21)

(校对编辑:江丽华)

(排版编辑:刘淮嘉)