

论著·临床研究

肿瘤标志物及 EMT 通路表达水平对黑色素瘤预后的影响

王 倩

(空军军医大学第二附属医院皮肤科, 陕西 西安 710038)

[摘要] **目的** 探讨上皮-间充质转化(EMT)通路对黑色素瘤患者预后的影响及黑色素瘤常见肿瘤标志物与 EMT 通路的相关性,为临床识别和随访高转移风险的黑色素瘤患者提供新思路。**方法** 从 TCGA 数据库中获得 461 例黑色素瘤患者的转录及临床数据,通过 GSVA 包对每个样本的表达进行非参数的无监督分析,得到 EMT 通路的表达评分并分为低和高两组,使用 Survival 包进行生存分析。随后对肿瘤标志物的 mRNA 和 EMT 通路表达水平进行 Spearman 相关性分析,并根据年龄、性别和肿瘤分期进行亚组分析。进一步从 TCGA 数据库中下载黑色素瘤患者肿瘤标志物的蛋白表达水平,同样进行 Spearman 相关性分析,从 mRNA 和蛋白表达水平 2 个角度探讨常见肿瘤标志物与 EMT 通路的相关性。最后将上述肿瘤标志物、EMT 通路表达水平和临床特征纳入多因素分析以明确对黑色素瘤预后的影响。**结果** EMT 通路的高表达预示黑色素瘤患者的不良预后。黑色素瘤肿瘤标志物 PMEL、MLANA、TYR 和 MITF 的 mRNA 表达水平与 EMT 通路呈负相关($P < 0.05$),MKI67 的 mRNA 表达水平与 EMT 通路呈正相关($P < 0.05$)。肿瘤标志物与 EMT 通路相关性的亚组分析结果与总样本中所得结果基本一致。肿瘤标志物 PMEL 高表达和 EMT 相关通路低表达时预示良好预后,EMT 相关通路低表达时 MLANA、MKI67 低表达预示良好预后($P < 0.05$)。PMEL、MLANA 和 MITF 的蛋白表达水平与 EMT 通路的表达呈负相关($P < 0.05$)。PMEL、年龄和病理分期是影响黑色素瘤预后的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 黑色素瘤的常见肿瘤标志物 PMEL、MLANA 和 MITF 较低表达可能与 EMT 通路的高表达相关;EMT 相关通路低时,PMEL 与 MLANA 高表达、MKI67 低表达预示良好预后,随访中应给予一定程度重视。

[关键词] 黑色素瘤; 肿瘤标志物; 生物信息学分析; EMT 通路; 随访

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.017

中图法分类号:R739.5

文章编号:1009-5519(2024)01-0081-07

文献标识码:A

Effect of tumor markers and EMT pathway expression level on prognosis of melanoma

WANG Qian

(Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of EMT pathway on the prognosis of the patients with melanoma and the correlation between common tumor markers and EMT pathway to provide the new ideas for clinical identification and follow-up of melanoma patients with high risk of metastasis. **Methods** The transcriptional and clinical data of 461 melanoma patients were obtained from the TCGA database. The expression of each sample was analyzed by GSVA package with non-parametric unsupervised analysis, and the expression score of EMT pathway was obtained and divided into the low and high groups. The survival package was used for conducting the survival analysis. Then the mRNA and EMT pathway expression levels of tumor markers conducted the Spearman correlation analysis, moreover the subgroup analysis was performed according to age, sex and tumor stage. The protein expression levels of tumor markers in melanoma patients were further downloaded from the TCGA database, and the correlation analysis was also conducted to explore the correlation between the common tumor markers and EMT pathways from two perspectives of mRNA and protein expression levels. Finally, the above tumor markers, EMT pathway expression levels and clinical features were included in a multi-factor analysis to determine their impact on melanoma prognosis. **Results** The high expression of EMT pathway predicted the poor prognosis of melanoma patients. The mRNA expression levels of

melanoma tumor markers PMEL, MLANA, TYR, and MITF were negatively correlated with the EMT pathway ($P < 0.05$), while the mRNA expression level of MKI67 was positively correlated with the EMT pathway ($P < 0.05$). The results of subgroup analysis of the correlation between the tumor markers and EMT pathway were basically consistent with those obtained in the total sample. High expression of tumor marker PMEL and low expression of EMT-related pathway predicted a good prognosis, while low expression of MLANA and MKI67 predicted a good prognosis when EMT-related pathway was low expression ($P < 0.05$). The protein expression levels of PMEL, MLANA and MITF were negatively correlated with the expression of EMT pathway ($P < 0.05$). PMEL, age and tumor stage might be the independent risk factors for melanoma prognosis.

Conclusion The lower expressions of PMEL, MLANA and MITF common markers of melanoma may be related to the high expression of EMT pathway. When the EMT-related pathways are low, high expression of PMEL and MLANA and low expression of MKI67 predict a good prognosis, which should be paid a certain degree of attention to during follow-up.

[Key words] Melanoma; Tumor marker; Bioinformatics analysis; Epithelial mesenchymal transformation pathway; Follow-up

黑色素瘤是一种源于黑色素细胞的高度恶性皮肤肿瘤^[1],我国每年新发患者超过 8 000 例。黑色素瘤的发生与人体的遗传基因、免疫系统、环境因素等多种因素有关^[2]。黑色素瘤的治疗主要包括手术切除^[3]、放射治疗、化疗、免疫治疗等^[4]。手术切除是最常见的治疗方式,早期发现并及时切除,患者的治愈率较高。但黑色素瘤是病死率较高的一种恶性肿瘤,具有较高的转移潜能^[5]。复发和转移是患者死亡的主要原因,近年来对黑色素瘤转移和侵袭机制的深入研究,很大程度上提高了患者的生存率。

肿瘤细胞发生上皮-间充质转化(EMT)被认为是癌症转移的起始和关键步骤之一^[6]。EMT 是上皮细胞在特定病理生理条件下转换为在形态学上具有间充质表型细胞的过程,其发生会导致细胞黏附和机械性能的显著改变,包括细胞间连接破坏、细胞骨架重组和细胞运动性增加^[7]。因此,细胞力学特性在肿瘤进展中起着关键作用。近年来,基因检测技术的应用能帮助医生识别黑色素瘤的高危患者,也有助于接受靶向治疗患者的“对症下药”和预后评估^[8]。然而,基因检测花费较高并且受到地区医疗条件限制,多数患者无法进行检测。本研究采用生物信息学分析,探究常规黑色素瘤肿瘤标志物表达与 EMT 通路的关系,为识别和随访高转移风险的黑色素瘤患者提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源 从 TCGA 数据库下载黑色素瘤患者肿瘤组织的转录数据、蛋白表达数据和对应的临床数据。为黑色素瘤确诊患者,共 472 例,其中男 293 例,年龄 18~90 岁,平均(57.91±15.38)岁;女 179 例,年龄 15~90 岁,平均(58.56±16.25)岁。样本纳入标准:经病理证实为黑色素瘤,具有完整的临床预后

数据。经过分析后共 461 例黑色素瘤患者纳入研究。

1.2 方法

1.2.1 EMT 相关通路对于预后的影响 通过 GSEA 网站(<https://www.gsea-msigdb.org/>),以“Melanoma EMT”为检索词进行搜索,最终下载 EMT 相关基因集 ALONSO_METASTASIS_EMT_UP(EMT 相关通路),其中包含相关基因 35 个。使用 R 语言中的 GSVA 包对每个样本的表达进行非参数的无监督分析,最终得到 EMT 相关通路的表达评分。根据评分的中位数将样本分成高、低两组,并使用 Survival 包进行生存分析。

1.2.2 肿瘤标志物的 mRNA 与 EMT 相关通路的相关性 提取黑色素瘤患者肿瘤标志物 mRNA 表达水平,包括 S100A1、PMEL、MLANA、TYR、MITF 及 MKI67。并将其与每个样本对应的 EMT 相关通路的表达评分进行 Spearman 相关性分析。随后根据年龄、性别和肿瘤分期进行上述相关性的亚组分析。

1.2.3 不同表达水平的肿瘤标志物与 EMT 相关通路对预后的影响 分别根据 S100A1、PMEL、MLANA、TYR、MITF 和 MKI67 的中位数将样本分成高低两组,在各组中使用 Survival 软件包分析 EMT 相关通路对预后的影响。然后,再根据 EMT 相关通路评分将样本分为两组,分别探讨上述肿瘤标志物表达水平对预后的影响。

1.2.4 肿瘤标志物的蛋白表达水平与 EMT 相关通路的相关性 从 TCGA 数据库下载黑色素瘤患者肿瘤标志物的蛋白表达水平,获得具有蛋白表达数据的样本 352 例。将蛋白表达数据与样本的 EMT 相关通路评分进行合并,获得转录组数据和蛋白表达数据能对应的样本 343 例。最后将肿瘤标志物蛋白表达水平与每个样本对应的 EMT 通路的表达评分进行

Spearman 相关性分析。

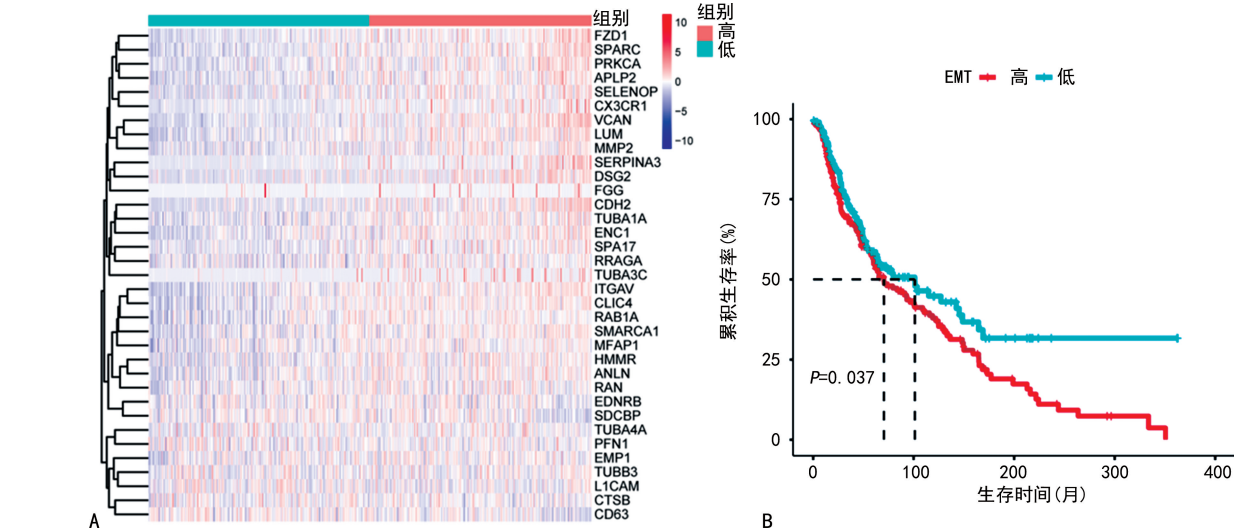
1.3 统计学处理 本研究中的统计分析使用 R 软件 (4.2.3) 完成, Spearman 相关性分析计算肿瘤标志物的表达水平和 EMT 通路的相关性; Kaplan-Meier 曲线比较肿瘤标志物不同表达水平及 EMT 通路总生存期的差异; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EMT 相关通路对预后的影响 根据 EMT 通路

表达评分的中位数将样本分成高低两组 (图 1A); 生存分析结果显示, EMT 相关通路的高表达预示黑色素瘤患者的不良预后 ($P<0.05$), 见图 1B。

2.2 肿瘤标志物的 mRNA 与 EMT 相关通路的相关性 Spearman 相关性分析结果表明, S100A1、PMEL、MLANA、TYR 及 MITF 与 EMT 通路呈负相关 ($P<0.05$), 而 MKI67 与 EMT 相关通路呈正相关 ($P<0.05$), 见图 2。



注: A. 黑色素瘤组织 EMT 相关通路中基因的表达; B. EMT 相关通路高表达组预示不良预后。

图 1

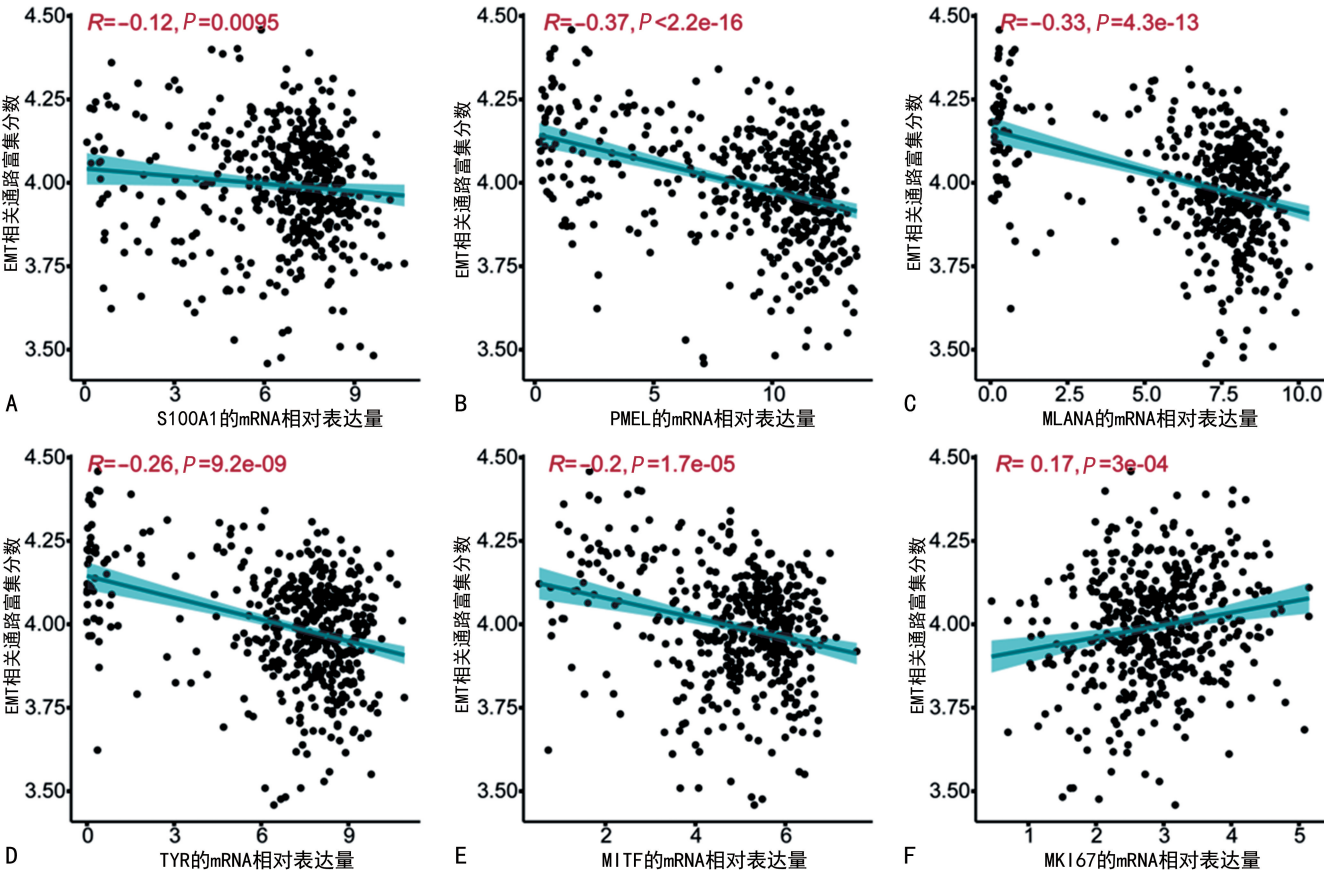


图 2 常见肿瘤标志物的 mRNA 表达水平与 EMT 通路的相关性

2.3 肿瘤标志物 mRNA 与 EMT 相关通路的亚组分析 分别按年龄(≤ 65 岁和 >65 岁)、性别(男和女)、分期(0~Ⅱ 和 Ⅲ~Ⅳ)将样本分成两组,在 各 组 中 将 2.2 中 的 肿 瘤 标 志 物 与 对 应 的 EMT 通 路 的 表 达 评 分 进 行 Spearman 相 关 性 分 析,探 究 2.2 中 得 到 的 结 果 在 不 同 亚 组 中 是 否 一 致。结 果 表 明,65 岁 及 以 下 和 65 岁 以 上 患 者 有 一 致 的 结 果,即 PMEL、MLANA、TYR、MITF 与 EMT 通 路 呈 负 相 关($P<0.05$),而 MKI67 与 EMT 通 路 呈 正 相 关($P<0.05$);男 性 患 者 的 结 果 与 总 样 本 所 得 结 果 一 致,女 性 患 者 PMEL、MLANA 与 EMT 通 路 呈 负 相 关($P<0.05$),MKI67 与 EMT 通 路 呈 正 相 关($P<0.05$);0~Ⅱ 期 患 者 结 果 与 总 样 本 所 得 结 果 一 致,Ⅲ~Ⅳ 期 患 者 PMEL、MLANA、TYR、MITF 与 EMT 通 路 呈 负 相 关($P<0.05$),见 表 1。亚 组 分 析 结 果 与 总 样 本 中 所 得 结 果 基 本 一 致。

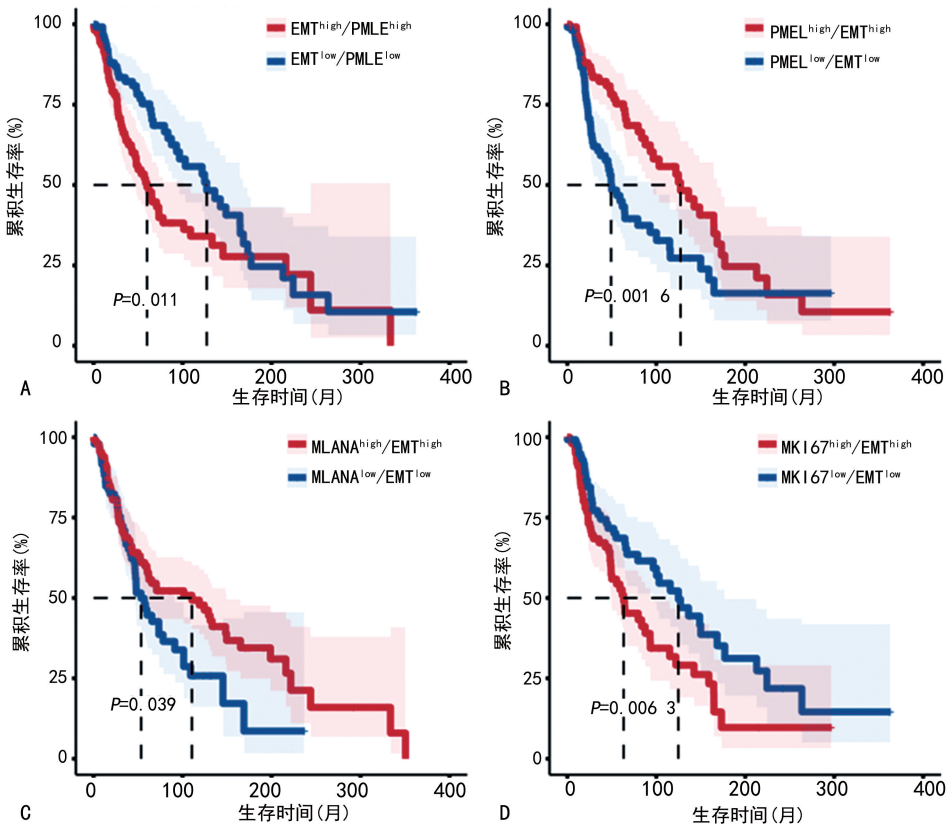
2.4 不同表达水平的肿瘤标志物与 EMT 相关通路对预后的影响 结果显示 PMEL 高表达和 EMT 通路低表达时预后良好,见图 3A、B;EMT 相关通路低表达时 MLANA 高表达、MKI67 低表达,预示预后良好($P<0.05$),见图 3C、D。

2.5 肿瘤标志物蛋白表达水平与 EMT 通路的相关性 考虑到上述结果仅是 mRNA 与 EMT 通路的相关性,而临床上肿瘤标志物的检测常检测的是蛋白质。因此,进一步下载了黑色素瘤患者蛋白表达数据,并进行相关性分析。TCGA 数据库中缺乏 TYR 和 MKI67 的蛋白表达数据,故进行了其他 4 种肿瘤标志物蛋白表达的分析。结果显示,PMEL、MLANA、MITF 与 EMT 通路的表达呈负相关($P<0.05$),见图 4,与图 2 中对应的 mRNA 与 EMT 通路相关性结果一致。

表 1 肿瘤标志物 mRNA 水平与 EMT 相关通路相关性的亚组分析(r)

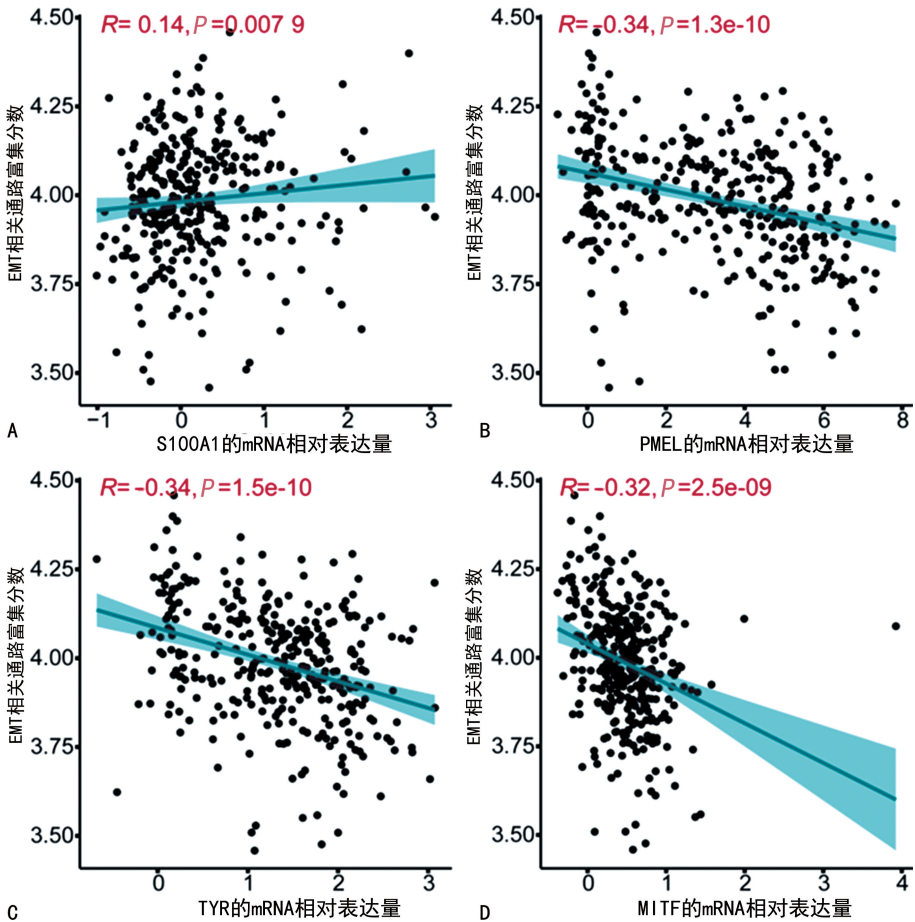
肿瘤标志物	年龄(岁)		性别		分期	
	≤ 65	>65	男	女	0~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ
SI00A1	-0.11	-0.13	-0.17 ^a	-0.01	-0.18 ^a	-0.05
PMEL	-0.36 ^a	-0.41 ^a	-0.38 ^a	-0.40 ^a	-0.42 ^a	-0.36 ^a
MLANA	-0.37 ^a	-0.38 ^a	-0.36 ^a	-0.31 ^a	-0.34 ^a	-0.28 ^a
TYR	-0.36 ^a	-0.28 ^a	-0.38 ^a	-0.15	-0.29 ^a	-0.30 ^a
MITF	-0.19 ^a	-0.18 ^a	-0.23 ^a	-0.12	-0.23 ^a	-0.14 ^a
MKI67	0.13 ^a	0.16 ^a	0.13 ^a	0.17 ^a	0.18 ^a	0.09

注:^a $P<0.05$ 。



注:A. PMEL 高表达时,EMT 相关通路低表达预示着预后良好;B. EMT 相关通路低表达时,PMEL 高表达的患者可获得更好预后;C. EMT 相关通路低表达时,MLANA 高表达预示更好预后;D. EMT 相关通路低表达时,MKI67 低表达的患者可获得更好预后。

图 3 不同水平肿瘤标志物与 EMT 相关通路对应的预后分析



注：A. S100A1 蛋白表达水平与 EMT 通路呈正相关($P<0.05$)；B. PMEL 蛋白表达水平与 EMT 通路呈负相关($P<0.05$)；C. MLANA 蛋白表达水平与 EMT 通路呈负相关($P<0.05$)；D. MITE 蛋白表达水平与 EMT 通路呈负相关($P<0.05$)。

图 4 肿瘤标志物蛋白表达水平与 EMT 相关通路的相关性

2.6 影响恶性黑色素瘤预后的因素分析 单因素分析结果显示,PMEL、MKI67、EMT 相关通路、年龄和病理分期是恶性黑色素瘤预后的影响因素。进一步将上述因素纳入多因素分析,结果显示 PMEL、年龄和病理分期是恶性黑色素瘤预后的影响因素($P<0.05$),见表 2。

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
PMEL	0.87(0.49~0.97)	0.011	0.83(0.62~0.98)	0.046
MLANA	1.05(0.90~1.22)	0.549		
MITF	1.10(0.82~1.48)	0.512		
SI00A1	0.93(0.76~1.15)	0.522		
MKI67	1.40(1.29~2.26)	0.016	1.14(0.96~1.37)	0.143
TYR	1.02(0.87~1.19)	0.807		
EMT-UP	1.22(1.04~2.21)	0.046		
年龄	1.46(1.09~1.94)	0.001	1.47(1.10~1.96)	0.010
性别	1.19(0.89~1.59)	0.239		
分期	2.14(1.31~3.50)	0.002	1.69(1.26~2.25)	<0.001

注:OR 为比值比;95%CI 为 95%可信区间。

3 讨 论

恶性黑色素瘤是一种恶性程度较高的肿瘤,起源于外胚层的神经嵴,常见于皮肤、眼葡萄膜、消化道、呼吸道和泌尿生殖道等部位^[9]。黑色素瘤较强的转移、侵袭能力在其复发和转移过程中发挥着重要作用。而 EMT 是上皮细胞在特定病理生理条件下转换为在形态学上具有间充质表型细胞的过程^[10],也是肿瘤转移、侵袭的重要机制。

基因检测的应用极大帮助了医护人员评估黑色素瘤患者的复发和转移风险,也有助于随访计划的制订。但因其应用也存在局限性^[11],一是并非所有黑色素瘤患者均需要进行基因检测,二是基因检测的费用较高也限制了其推广,也给医护人员的随访带来一定困难。由于黑色素瘤患者大多会接受病理组织活检和(或)免疫组织化学(免疫组化)检测^[12],因此作者想探究能否通过常见黑色素瘤肿瘤标志物的免疫组化结果来评估患者的复发和转移风险。本研究旨在了解 EMT 是否对黑色素瘤患者的预后存在影响,以及黑色素瘤肿瘤标志物是否与 EMT 存在相关性。

根据《黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021

版)》^[13],常用于临床诊断和预后判断的肿瘤标志物包括 S100A1、PMEL、MLANA、TYR 及 MITF 等。本研究分析了上述部分肿瘤标志物和 EMT 通路的相关性。结果显示,EMT 通路的高表达预示着患者的不良预后,黑色素瘤肿瘤标志物 PMEL、MLANA、TYR 和 MITF 的 mRNA 表达水平与 EMT 通路呈负相关($P<0.05$);MKI67 的 mRNA 表达水平与 EMT 通路呈正相关($P<0.05$)。由于 TCGA 数据库中蛋白表达数据有限,只发现 PMEL、MLANA 和 MITF 的蛋白表达水平与 EMT 通路的表达呈负相关,这与对应的 mRNA 水平与 EMT 通路的相关性一致。S100A1 被认为灵敏度最高,既往也有研究者将其和酪氨酸酶用于黑色素瘤预后的判断^[14]。S100A1 与 EMT 的相关性研究较少,现有研究结果显示在头颈部鳞癌中与 EMT 呈正相关($P<0.05$)^[15];而本研究结果显示,S100A1 与 EMT 通路相关性较弱。尽管 PMEL 对黑色素瘤预后是否具有价值还尚存争议,但本研究结果提示 PMEL 和 EMT 通路存在相关性,PMEL 低表达可能预示黑色素瘤的高转移潜能,而 PMEL 高表达和 EMT 通路低表达时预示预后良好。HEENEN 等^[16]也报道 MLANA 蛋白的减少预示着黑色素瘤患者的不良预后;本研究提示 EMT 通路可能是其中一条途径,而 EMT 通路低表达时 MLANA 高表达也预示预后良好,这一结果与现有研究一致。MITF 是黑素生成和黑素细胞发育的重要调节因子,有研究表明 MITF 的表达能促进局部增殖并抑制侵袭、炎症和 EMT 转化^[17],MITF 表达的缺失导致侵袭和 EMT 过程的增加,这与本研究一致,也提示 MITF 表达低的黑色素瘤患者 EMT 通路活跃,随访应注意远处转移的可能。MKI67 是一种核蛋白,其在细胞周期的 G1、S、G2 和 M 期均有表达,但在静止期(G0)的细胞中不表达^[18],故 MKI67 的表达水平可以反映细胞增殖的活跃程度,其在黑色素瘤中高表达预示预后不良^[19]。本研究结果显示,MKI67 与 EMT 通路呈正相关($P<0.05$),当 EMT 低表达时 MKI67 高表达预示预后不良。年龄也是黑色素瘤转移和预后的重要因素,高龄患者远处转移发生更早并与不良预后有关^[20]。另外,黑色素瘤的病理分期也是影响预后的关键因素,分期越高往往代表更差的预后^[21]。本研究结果也显示,年龄和病理分期是影响黑色素瘤患者预后的独立危险因素。

本研究对 TCGA 中黑色素瘤患者常见肿瘤标志物的转录组数据、临床数据和蛋白表达数据进行了分析,最终发现 PMEL、MLANA 和 MITF 的 mRNA 和蛋白表达水平与 EMT 通路的表达呈负相关,而 EMT

通路表达低时 PMEL 高表达、MLANA 高表达、MKI67 低表达预示良好预后,并且年龄和病理分期也需考虑在内。多学科协作模式下随访管理中护士发挥着不可或缺的作用,本研究可能为主管护士识别和随访未接受基因检测的高危患者提供一定依据。

参考文献

[1] LIN L,LI Z,YAN L,et al. Global,regional,and national cancer incidence and death for 29 cancer groups in 2019 and trends analysis of the global cancer burden,1990-2019[J]. J Hematol Oncol,2021,14(1):197.

[2] LUGOVIĆ-MIHIĆ L,ČESIĆ D,VUKOVIC P, et al. Melanoma development: Current knowledge on melanoma pathogenesis[J]. Acta Dermatovenerol Croat,2019,27(3):163-168.

[3] 高原,商冠宁. 皮肤黑色素瘤的外科治疗现状及研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志,2020,12(2): 100-104.

[4] LAZAROFF J,BOLOTIN D. Targeted therapy and immunotherapy in melanoma[J]. Dermatolclin,2023,41(1):65-77.

[5] ADLER N R,HAYDON A,MCLEAN C A,et al. Metastatic pathways in patients with cutaneous melanoma [J]. Pigment Cell Melanoma Res,2017,30(1):13-27.

[6] 卢镇宇,温炬,秦思,等. 上皮-间质转化在皮肤肿瘤中的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志,2022,36(3):347-350.

[7] 陈瑜,姜晓敏,李亭亭,等. 上皮-间质转化过程中黑色素瘤细胞力学特性变化与迁移关系研究[J]. 医用生物力学,2022,37(5):874-880.

[8] 尹家胜,胡锦涛,张建海,等. 皮肤恶性黑色素瘤的临床诊断与治疗进展[J]. 中国医疗美容,2023,13(1):53-58.

[9] MAO L,QI Z,ZHANG L,et al. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma:Current status and future directions[J]. Front Immunol,2021,12:680407.

[10] TANG Y,DURAND S,DALLE S,et al. EMT-Inducing transcriptionfactors, drivers of melanoma phenotype switching, and resistance to treatment[J]. Cancers,2020,12(8):2154.

[11] 张乐吟,孙磊涛,沈敏鹤. 基因变异检测技术在恶性肿瘤精准医疗中的应用[J]. 中国肿瘤生物

治疗杂志,2019,26(1):22-28.

[12] 黄善君,贾博文,余蓓尔,等. 影响皮肤恶性黑色素瘤患者预后的病理因素及分子生物标志[J]. 吉林医药学院学报,2022,43(4):300-303.

[13] 中华医学会病理学分会,中华医学会病理学分会皮肤病理学组. 黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021 版)[J]. 中华病理学杂志,2021,50(6):572-582.

[14] ANDRÉS R, MAYORDOMO J I, VISUS C, et al. Prognostic significance and diagnostic value of protein S-100 and tyrosinase in patients with malignant melanoma[J]. Am J Oncol, 2008, 31(4):335-339.

[15] JASSEM E, SERKIES K, DZIADZIUSZKO R, et al. Prognostic value of S-100 immunostaining in tumour cells of non-small cell lung cancer [J]. Biomarkers, 2006, 11(3):262-269.

[16] 刘静,李荣,周小平,等. 若干分子标志物及临床特征与恶性黑色素瘤预后的多因素相关分析[J]. 南方医科大学学报,2012,32(6):847-853.

[17] HEENEN M, LAPORTE M. Molecular markers associated to prognosis of melanoma[J]. Ann Dermatol Venereol, 2003, 130(11):1025-1031.

[18] KAUFMANN C, KEMPF W, MANGANA J, et al. The role of cyclin D1 and Ki-67 in the development and prognostication of thin melanoma [J]. Histopathology, 2020, 77(3):460-470.

[19] LIU Q, PENG Z, SHEN L, et al. Prognostic and clinicopathological value of Ki-67 in melanoma: A meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11:737760.

[20] GASSENMAIER M, KEIM U, LEITER U, et al. Age as key factor for pattern, timing, and extent of distant metastasis in patients with cutaneous melanoma: A study of the german central malignant melanoma registry[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(5):1299-1307.

[21] 田勇,李孟伟,刘起昆,等. 皮肤黑色素瘤的临床病理特征及预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10):1146-1154.

(收稿日期:2023-06-06 修回日期:2023-10-21)

(上接第 80 页)

[10] 孟闯,张跃,姚泽明,等. 直肠癌患者根治术后盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 预测早期吻合口瘘的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(22):2772-2775.

[11] 秦启元,马腾辉,蔡建,等. 经括约肌间切除术治疗新辅助放化疗后低位直肠癌的近远期并发症研究[J]. 中华外科杂志,2018,56(12):892-899.

[12] YIN T C, TSAI H L, YANG P F, et al. Early closure of defunctioning stoma increases complications related to stoma closure after concurrent chemoradiotherapy and low anterior resection in patients with rectal cancer[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1):80-87.

[13] SUN Z, ZHAO Y, LIU L, et al. Clinical outcomes of ileostomy closure before adjuvant chemotherapy after rectal cancer surgery: An observational study from a Chinese center[J]. Gastroenterol Res Pract, 2021, 20(10):1-9.

[14] HAJIBANDEH S, HAJIBANDEH S, SARMA D R, et al. Meta-analysis of temporary loop ileostomy closure during or after adjuvant chemotherapy following rectal cancer resection: The dilemma remains [J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(7):1151-1159.

[15] HU M H, HUANG R K, ZHAO R S, et al. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. Colorectal Dis, 2017, 19(1):16-26.

(收稿日期:2023-05-16 修回日期:2023-10-21)