

• 论 著 •

结直肠癌 KRAS 基因突变与临床病理及实验室特征的关系分析

巴琴文, 袁 旭, 王 云, 鲁艳军[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030

摘要:目的 探讨结直肠癌患者克尔斯滕大鼠肉瘤(KRAS)基因突变情况与其临床病理及实验室特征的关系。方法 KRAS 基因突变检测采用突变扩增系统 PCR(ARMS-PCR), 将 297 例结直肠癌患者根据 KRAS 基因突变情况分为 KRAS 野生型(KRAS-WT)组与 KRAS 突变型(KRAS-MT)组。收集患者性别、年龄、原发部位、转移浸润、TMN 分期、病理类型、分化程度、免疫组织化学及血清肿瘤标志物等资料, 并进行统计学分析。结果 297 例结直肠癌患者中, KRAS 基因总突变率为 47.81%(142/297), 其中第 2 号外显子上的位点突变率最高, 占 35.69%(106/297)。与 KRAS-WT 组比较, KRAS-MT 组原发部位为右半结肠及女性患者占比更高($P<0.05$)。第 2 号外显子突变组、第 3、4 号外显子突变组和 KRAS-WT 组在 Ki67 阳性细胞比例方面比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。第 2 号外显子突变组、第 3、4 号外显子突变组和 KRAS-WT 组血清 CEA、CA199 水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 结直肠癌中 KRAS 基因突变类型与患者不同临床病理与实验室特征之间存在一定的相关性, 可为结直肠癌临床诊疗提供线索。

关键词: 结直肠癌; KRAS; 突变; 临床病理特征

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.24.017

中图法分类号: R735.3

文章编号: 1673-4130(2024)24-3030-05

文献标志码: A

Analysis of KRAS mutations in colorectal cancer and their clinical,
pathological, and laboratory characteristicsBA Qinwen, YUAN Xu, WANG Yun, LU Yanjun[△]Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between KRAS gene mutations and their clinical, pathological, and laboratory characteristics in patients with colorectal cancer. **Methods** KRAS gene mutation detection was performed using the Mutation Amplification System PCR (ARMS-PCR) method. 297 colorectal cancer patients were divided into [KRAS wild-type (KRAS-WT) group and KRAS mutant type (KRAS-MT) group] based on their KRAS gene mutation status. Data on patient gender, age, primary site, metastatic infiltration, TMN staging, pathological type, differentiation degree, immunohistochemistry, and serum tumor markers were collected. Statistical analysis was performed. **Results** Among 297 colorectal cancer patients, the total mutation rate of KRAS gene was 47.81% (142/297), with the highest mutation rate at the locus on exon 2, accounting for 35.69% (106/297). Compared with the KRAS-WT group, the KRAS-MT group had a higher proportion of patients with the primary site being the right colon and females ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in the proportion of Ki67 positive cells among the exon 2 mutation group, the exon 3 and 4 mutation group, and the KRAS-WT group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in serum CEA and CA199 levels among the exon 2 mutation group, exon 3 and 4 mutation groups, and KRAS-WT group ($P<0.05$). **Conclusion** There is a certain correlation between KRAS gene mutation types in colorectal cancer and different clinical, pathological, and laboratory characteristics of patients, which could provide clues for the clinical diagnosis and treatment of colorectal cancer.

Key words: colorectal neoplasms; KRAS; mutation; clinicopathological characteristics

结直肠癌(CRC)是消化系统常见恶性肿瘤, 据统计我国 CRC 发病率和病死率分别居恶性肿瘤的第 2

位和第 4 位, 并呈逐年上升趋势^[1-2]。研究表明 CRC 是一种多基因参与、多步骤积累、具有高度时空异质性的疾病, 克尔斯滕大鼠肉瘤(KRAS)基因突变所参

与的表面生长因子受体(EGFR)下游 MAPK 信号通路持续激活被证明在肿瘤细胞异常增殖过程中发挥了重要作用^[3-4]。晚期复发性或转移性 CRC(mCRC)是临床治疗的难点,除了常规手术、放化疗方案,基于分子检测的抗 EGFR 靶向治疗已成为重要治疗手段,2022 年最新版美国国立综合癌症网络(NCCN)指南明确指出拟使用抗 EGFR 单抗前须明确 KRAS 基因状态^[5],当前关于 KRAS G12C 等位基因等相关分子的特异性抑制剂的开发更将靶向 KRAS 基因的研究推向了一个新的水平^[6]。

KRAS 基因作为 CRC 中最常见的突变癌基因,其不同突变表型可能影响 CRC 免疫表型及功能状态的异质性,从而使患者表现出不同的临床病理及实验室特征。本研究通过分析 CRC 患者的 KRAS 基因突变情况及其与临床病理和实验室特征的关系,旨在为探索 CRC 发病机制与靶向治疗中的潜在分子靶点提供理论依据,以便于临床上针对特定 CRC 患者亚群的肿瘤生物学特征进行精确诊断及个体化治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 2 月至 2023 年 2 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 CRC 患者为研究对象,最终入组患者 297 例。纳入标准:(1)符合《结直肠癌诊疗指南 2023》^[7]中 CRC 的诊疗规范;(2)组织病理学、影像学检查明确为原发性 CRC;(3)已接受 KRAS 基因突变检测。排除标准:(1)遗传性 CRC 或具有可疑 CRC 家族遗传史;(2)多发性恶性肿瘤。收集 297 例 CRC 患者的完整临床病理及实验室资料,包括性别、年龄、肿瘤原发部位、肿瘤最大径、转移浸润、TMN 分期、病理类型、分化程度、免疫组织化学,以及常规检验指标[血常规、凝血功能、血生化、C 反应蛋白(CRP)、血清肿瘤标志物]等。本研究经华中科技大学同济医学院附属同济医院医学伦理委员会批准(TJ-JRB202402116),基因突变检测取得患者本人或其家属的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 突变扩增系统 PCR 检测 KRAS 基因突变情况 (1)组织 DNA 提取:选取 3~5 张 5 μ m 厚的石蜡包埋的 CRC 组织切片,严格按照甲醛水溶液固定石蜡包埋样品分离试剂盒说明书(恺硕生物科技股份有限公司)提取基因组 DNA。(2)基因突变检测:使用人类 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变联合检测试剂盒(厦门艾德生物医药科技股份有限公司),标本 DNA 的稀释、配制、加样、反应循环参数及结果判读均严格按照试剂盒说明书进行。每次反应均设定各种基因突变的阳性及阴性对照。PCR 仪为 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪。检测包括 KRAS 基因第 2、3、4 号外显子,NRAS 基因第 2、3、4 号外显子和 BRAF 基因第 15 号外显子的体细胞基因突变情况。

1.2.2 免疫组织化学染色及结果判定 (1)使用全自动免疫组织化学染色系统-UltraPATH(北京中杉金桥生物技术有限公司)完成切片的脱蜡、水化、抗原修复至免疫组织化学染色成片。抗体信息如下:MLH1 兔单抗、PMS2 兔单抗、MSH2 兔单抗、MSH6 兔单抗、Ki67 兔单抗、CDX2 兔单抗、P53 鼠单抗(北京中杉金桥生物技术有限公司);(2)观察染色强度,根据有无着色分为阳性表达和阴性表达。MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 为错配修复(MMR)蛋白,至少 1 种错配修复蛋白表达阴性为错配修复功能缺陷,4 种错配修复蛋白表达阳性为错配修复功能完整;Ki67 按照阳性细胞比例分为 $\leq 40\%$ 、 $> 40\% \sim 70\%$ 、 $> 70\%$ 3 组。

1.3 分组情况 297 例患者中 KRAS 基因野生型占比 52.19%(155/297),KRAS 基因突变型占比 47.81%(142/297),第 2 号外显子位点突变发生率为 35.69%(106/297),第 3、4 号外显子位点突变发生率为 12.12%(36/297)。根据 KRAS 基因突变情况,将 CRC 患者分为 KRAS 野生型(KRAS-WT)组(155 例)和 KRAS 突变型(KRAS-MT)组(142 例),根据突变位点所在外显子将 KRAS-MT 组进一步分为第 2 号外显子突变组(106 例)和第 3、4 号外显子突变组(36 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 297 例 CRC 患者整体临床病理特征 297 例 CRC 患者中,男 172 例(57.91%),女 125 例(42.09%);中位年龄 58 岁, > 60 岁 116 例(39.06%), ≤ 60 岁 181 例(60.94%);原发部位:左半结肠 140 例(47.14%),右半结肠 130 例(43.77%),直肠 22 例(7.41%),不明 5 例(1.68%);TNM 分期:Ⅱ期 71 例(23.91%),Ⅲ期 105 例(35.35%),Ⅳ期 117 例(39.39%),不明 4 例(1.35%);病理类型:腺癌 235 例(79.12%),黏液腺癌 62 例(20.88%);远处转移:腹膜转移 25 例(8.42%),肝转移 79 例(26.60%),其他部位转移 12 例(4.04%),无转移 178 例(59.93%),不明 3 例(1.01%);分化程度:低分化 68 例(22.90%),中分化 151 例(50.84%),高分化 23 例(7.74%),缺失 55 例(18.52%);P53:阳性 134 例(45.12%),阴性 94 例(31.65%),缺失 69 例(23.23%);Ki67 $\leq 40\%$ 19 例(6.40%), $40\% < \text{Ki67} \leq 70\%$ 122 例(41.08%),Ki67 $> 70\%$ 94 例(31.65%),缺失 62 例(20.88%)。

2.2 KRAS-WT 组和 KRAS-MT 组临床病理特征比

较 与 KRAS-WT 组比较, KRAS-MT 组原发部位为右半结肠及女性患者占比更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 KRAS-WT 组和 KRAS-MT 组临床病理特征比较[$n(\%)$]

变量	KRAS-MT 组 ($n=142$)	KRAS-WT 组 ($n=155$)	χ^2	P
性别			8.288	0.004
女	72(50.70)	53(34.19)		
男	70(49.30)	102(65.81)		
年龄(岁)			1.168	0.280
≤60	82(57.75)	99(63.87)		
>60	60(42.25)	56(36.13)		
原发部位			7.401	0.025
右半结肠	72(51.43)	58(38.16)		
左半结肠	62(44.29)	78(51.32)		
直肠	6(4.29)	16(10.53)		
远处转移			3.071	0.381
肝	41(29.08)	38(24.84)		
腹膜	8(5.67)	17(11.11)		
其他转移	6(4.26)	6(3.92)		
无转移	86(60.99)	92(60.13)		
TNM 分期			0.037	0.982
Ⅱ期	35(24.65)	36(23.84)		
Ⅲ期	51(35.92)	54(35.76)		
Ⅳ期	56(39.44)	61(40.40)		
分化程度			1.312	0.519
低分化	36(30.00)	32(26.23)		

续表 1 KRAS-WT 组和 KRAS-MT 组临床病理特征比较[$n(\%)$]

变量	KRAS-MT 组 ($n=142$)	KRAS-WT 组 ($n=155$)	χ^2	P
中分化	75(62.50)	76(62.30)		
高分化	9(7.50)	14(11.48)		
病理类型			0.454	0.501
黏液腺癌	32(22.54)	30(19.36)		
腺癌	110(77.47)	125(80.65)		

2.3 KRAS 突变类型与 CRC 患者免疫组织化学特征的关系分析 第 2 号外显子突变组、第 3、4 号外显子突变组和 KRAS-WT 组在 Ki67 阳性细胞比例方面比较差异有统计学意义($P<0.05$),第 2 号外显子突变组和 KRAS-WT 组 Ki67>70% 占比、40%<Ki67≤70% 占比均高于第 3、4 号外显子突变组($P<0.05$),第 3、4 号外显子突变组 Ki67≤40% 占比高于第 2 号外显子突变组和 KRAS-WT 组($P<0.05$)。3 组 P53、CDX2、MLH1、MLH2、MLH6、PMS2、MMR 特征比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 KRAS 突变类型与 CRC 患者血清肿瘤标志物水平的关系分析 第 2 号外显子突变组、第 3、4 号外显子突变组和 KRAS-WT 组血清 CEA、CA199 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),第 3、4 号外显子突变组 CEA 水平高于 KRAS-WT 组($P<0.05$),第 3、4 号外显子突变组、第 2 号外显子突变组 CA199 水平高于 KRAS-WT 组($P<0.05$),血清 CA724 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2 3 组免疫组织化学特征对比[$n(\%)$]

变量	分类项	KRAS-MT 组		KRAS-WT 组	χ^2	P
		第 3、4 号外显子突变组	第 2 号外显子突变组			
Ki67	Ki67≤40%	8(30.77)	4(4.49) ^a	7(5.83) ^a	21.340	<0.001
	40%<Ki67≤70%	8(30.77)	48(53.93) ^a	66(55.00) ^a		
	Ki67>70%	10(38.46)	37(41.57) ^a	47(39.17) ^a		
P53	野生	8(34.78)	39(44.83)	47(39.83)	0.955	0.620
	突变	15(65.22)	48(55.17)	71(60.17)		
CDX2	阴性	4(16.00)	7(8.14)	6(5.13)	3.622	0.164
	阳性	21(84.00)	79(91.86)	111(94.87)		
MLH1	阴性	1(3.70)	6(6.67)	5(4.07)	0.848	0.654
	阳性	26(96.30)	84(93.33)	118(95.94)		
PMS2	阴性	1(3.70)	7(7.78)	8(6.50)	4.754	0.313
	阳性	24(88.89)	82(91.11)	113(91.87)		
	弱阳性	2(7.41)	1(1.11)	2(1.63)		
MSH2	阴性	1(3.57)	1(1.10)	3(2.42)	0.814	0.666
	阳性	27(96.43)	90(98.90)	121(97.58)		
MSH6	阴性	1(3.57)	1(1.10)	5(4.07)	1.690	0.430
	阳性	27(96.43)	90(98.90)	118(95.94)		
MMR	pMMR	13(92.86)	38(84.44)	55(90.16)	1.137	0.566
	dMMR	1(7.14)	7(15.56)	6(9.84)		

注:与第 3、4 号外显子突变组比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 3 组血清肿瘤标志物特征对比[$M(P_{25}, P_{75})$]

变量	KRAS-MT 组		KRAS-WT 组	<i>H</i>	<i>P</i>
	第 3、4 号外显子突变组	第 2 号外显子突变组			
CEA(ng/mL)	12.32(5.19,50.63)	5.80(2.31,25.87)	4.33(1.99,24.53) ^a	6.505	0.039
CA199(U/mL)	37.46(11.08,352.20)	20.92(8.76,134.10)	11.06(6.27,26.55) ^{ab}	14.505	<0.001
CA724(U/mL)	4.31(1.68,11.08)	2.28(1.27,8.27)	2.99(1.31,8.30)	2.313	0.315

注:第 3、4 号外显子突变组比较,^a $P<0.05$;与第 2 号外显子突变组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

CRC 作为一种高度异质性的肿瘤,其发病机制涉及多种基因改变和多种途径,其中 EGFR 与 CRC 的发生发展密切相关^[8-9],KRAS 基因编码的 kras 蛋白是一种 GTP 酶,参与 EGFR 的信号转导,调控细胞生长、分化、增殖和存活,KRAS 基因突变导致 kras 蛋白的组成性激活,持续刺激下游 MAPK 信号通路并诱导肿瘤细胞的增殖分化^[10-11],靶向 EGFR 的单克隆抗体已被证明有益于难治性 CRC 患者,然而对于携带 KRAS 基因突变的患者治疗疗效却不佳^[6,12]。有文献报道,约 40%~50% 的 CRC 患者携带导致 KRAS 激活的错义突变,其中大多数发生在密码子 12、13 和 61 处^[6]。本研究中,KRAS 基因突变发生率为 47.81%,其中第 2 号外显子突变发生率最高,占 KRAS 基因突变总发生率的 74.65%(106/142),突变位点主要发生在第 2 号外显子的第 12、13 位密码子上,与上述文献报道基本一致。

关于 CRC 患者 KRAS 基因突变与临床病理特征之间关系的研究结论并不完全一致,争议的焦点主要集中在肿瘤原发部位、性别和年龄上,研究结论的差异可能是由于种族、地域、样本量及检测方法等的限制。ALJEHANI 等^[13]和谢明智等^[14]的研究指出,KRAS 基因突变在肿瘤原发部位为右半结肠的 CRC 患者中较为频繁,而在肿瘤原发部位为左半结肠的 CRC 患者中突变频率较低;刘威等^[15]研究结果表明,KRAS 基因突变的 CRC 患者肿瘤原发部位多为左半结肠,pMMR、高中分化腺癌患者比例更高;本研究发现,与 KRAS-WT 组比较,KRAS-MT 组原发部位为右半结肠及女性患者占比更高($P<0.05$)。左、右半结肠癌及直肠癌由于存在胚胎起源、解剖学供应、遗传学及分子生物学特征上的差异,导致其流行病学和致癌机制不同,且靶向治疗效果及预后各异。该结论提示不同性别、不同原发部位的 CRC 患者生存率可能存在一定的差异,同时可为采用分子分型方法对不同类型的 CRC 进行早期诊断提供一定思路。

Ki67 是由位于第 10 号染色体上的 MKi-67 基因所编码参与核糖体 RNA 合成的核蛋白,是一种肿瘤细胞增殖标志物,与多种肿瘤的发生发展、转移及预后密切相关^[16],LOU 等^[17]的一项纳入 6 180 例 CRC 患者的 meta 分析显示,Ki67 高表达是患者总生存期和无病生存期的独立危险因素。本研究结果显示,第

2 号外显子突变组及第 3、4 号外显子突变组和 KRAS-WT 组在 Ki67 阳性细胞比例方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),第 2 号外显子突变组和 KRAS-WT 组 Ki67>70% 占比、40%<Ki67≤70% 占比均高于第 3、4 号外显子突变组($P<0.05$)。这提示 KRAS 基因第 2 号外显子上相关密码子的突变可能与 CRC 患者肿瘤低分化、远处转移和生存率低有关。

CEA 是具有人类胚胎抗原特异性决定簇的大分子多糖蛋白,CA199 是一种低聚糖类肿瘤相关糖类抗原,二者在临床中常被作为胃肠道肿瘤检测的血清标志物,在 CRC 的诊断、判断复发与转移中具有重要临床意义^[18-19]。本研究发现,第 3、4 号外显子突变组 CEA 水平高于 KRAS-WT 组($P<0.05$),第 3、4 号外显子突变组、第 2 号外显子突变组 CA199 水平高于 KRAS-WT 组($P<0.05$),这与 JONES 等^[20]的研究结果相似。这些结果提示与未携带 KRAS 基因突变的 CRC 患者相比,携带 KRAS 基因突变的 CRC 患者肿瘤复发和转移的风险可能更高,KRAS 基因突变具有作为 CRC 患者生存预后评价指标的潜力。

综上所述,本研究回顾性分析了近 5 年就诊于本院的 297 例 CRC 患者的 KRAS 基因突变情况,并对 CRC 患者 KRAS 基因表型与临床病理特征及实验室指标进行了关系分析,发现 KRAS 基因突变的 CRC 患者原发部位为右半结肠、女性、Ki67>70% 患者占比更高,血清肿瘤标志物 CEA、CA199 水平更高。KRAS 基因突变与 CRC 患者部分临床病理及实验室特征存在一定联系,但需更多病例研究进一步证实;KRAS 基因突变在 CRC 发生、发展过程中的作用机制及抗 EGFR 靶向治疗的效果评价和预后情况也有待进一步研究。

参考文献

[1] PATEL S G,KARLITZ J J,BOLAND C R,et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer:a comprehensive review of epidemiology,clinical features,biology,risk factors,prevention,and early detection[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2022,7(3):262-274.

[2] ZHENG R S,CHEN R,HAN B F,et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024,4(1):47-53.

[3] ZHU G,PEI L,XIA H,et al. Role of oncogenic KRAS in the prognosis,diagnosis and treatment of colorectal cancer

[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 143.

[4] STEFANI C, MIRICESCU D, JINGA M, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis; where are we now[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10260.

[5] FAKIH M G, SALVATORE L, PIETRANTONIO F, et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2125-2139.

[6] DIENSTMANN R, CONNOR K, BYRNE A T. Precision therapy in RAS mutant colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158: 806-811.

[7] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 结直肠癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 1-132.

[8] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685.

[9] TIAN J, CHEN J H, CORCORAN R B, et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in BRAFV600E colorectal cancer: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 458-466.

[10] PARSEGHIAN C M, SUN R, KOPETZ S, et al. Resistance mechanisms to anti-epidermal growth factor receptor therapy in RAS/RAF wild-type colorectal cancer vary by regimen and line of therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 460-471.

[11] PONSIOEN B, POST J B, SNIPPERT H J G, et al. Quantifying single-cell ERK dynamics in colorectal cancer organoids reveals EGFR as an amplifier of oncogenic MAPK pathway signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(4): 377-390.

[12] JOHNSON R M, QU X, BAIS C, et al. ARID1A mutations confer intrinsic and acquired resistance to cetuximab treatment in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5478.

[13] ALJEHANI M A, BIEN J, LIN A Y, et al. KRAS sequence variation as prognostic marker in patients with young- vs. late-onset colorectal cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(11): e2345801.

[14] 谢明智, 李科志, 利基林, 等. 结直肠癌 KRAS 和 BRAF 基因突变及其与临床病理的相关性[J]. *广东医学*, 2019, 40(8): 1128-1131.

[15] 刘威, 王菲, 杜洪, 等. KRAS、BRAF 基因突变的结直肠癌患者临床病理特征分析[J]. *广州医科大学学报*, 2021, 49(4): 13-18.

[16] ZHANG A, WANG X, FAN C, et al. The role of Ki67 in evaluating neoadjuvant endocrine therapy of hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 687244.

[17] LUO Z W, ZHU M G, ZHANG Z Q, et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta analysis[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 123.

[18] MURAKAMI T, YAO T, YATAGAI N, et al. Colorectal adenocarcinoma with enteroblastic differentiation: a clinicopathological study of five cases[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 325-332.

[19] 赵爽, 王彬潘, 阳莎, 等. 外周血炎症相关指标联合癌胚抗原对结直肠癌的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(5): 513-518.

[20] JONES R P, SUTTON P A, EVANS J P, et al. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116: 923-929.

(收稿日期: 2024-03-02 修回日期: 2024-08-18)

(上接第 3029 页)

[15] RODELO-HAAD C, SANTAMARIA R, MUÑOZCASTAÑEDA J R, et al. FGF23, biomarker or target[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(3): 175-194.

[16] RAMLI F F, CHIN K Y. A review of the potential application of osteocyte-related biomarkers, fibroblast growth factor-23, Sclerostin, and Dickkopf-1 in predicting osteoporosis and fractures[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(3): 145-154.

[17] SØRENSEN M H, BOJER A S, JØRGENSEN N R, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with imaging markers of diabetic cardiomyopathy and anti-diabetic therapeutics[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 158-166.

[18] RIBEIRO A L, MENDES F, CARIAS E, et al. FGF23-klotho axis as predictive factors of fractures in type 2 diabetics with early chronic kidney disease[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(1): 107476.

[19] XIONG L, CHEN Q Q, CHENG Y, et al. The relationship between coronary artery calcification and bone metabolic markers in maintenance hemodialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 238-247.

[20] LI W, LIU X, LIU L, et al. Relationships of serum bone turnover markers with metabolic syndrome components and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9(1): 824561-824567.

[21] 向省平, 刘琳, 陈艳, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者血清 N-MID、TP1NP、 β -CTX 水平与冠状动脉钙化的相关性[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(7): 985-988.

[22] 王丽. 绝经后女性 N-MID、PINP、TRAP-5b、25-(OH)D 水平与骨质疏松的关系[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2023, 33(2): 58-60.

[23] 李达春, 周德勇, 邹耀, 等. 围绝经期骨质疏松症合并 2 型糖尿病患者糖代谢与骨代谢的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 893-897.

(收稿日期: 2024-04-02 修回日期: 2024-07-16)