DOI:10.16016/j.1000-5404.201509020

# 梗阻性结直肠癌中 E-cadherin、CD44v6 的表达及与预后的关系

赵 鹏[1],白 鍊[1],李启刚[1],温泽霖[1],简 斌[1],李中福[1],吴 帅[1],谢 建[1],廖 娟[2],钟正福[3] (402160 重庆,重庆医科大学附属永川医院:普外科[1],中心实验室[2],病理科[3])

[摘要] **目的** 探讨梗阻性结直肠癌中 E-cadherin(E-cad)、CD44v6 的表达及与预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学方法分别检测 48 例梗阻性结直肠癌、121 例非梗阻性结直肠癌组织和 30 例癌旁肠黏膜组织中 E-cad 和 CD44v6 蛋白的表达,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Cox 比例风险模型多因素分析。**结果** 梗阻性结直肠癌组织中 E-cad 和 CD44v6 的标准化阳性率分别为 30.2% 和 81.3%,非梗阻性结直肠癌组织中 E-cad 和 CD44v6 的标准化阳性率分别为 51.8% 和 58.9%,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。E-cad 的表达与肿瘤 pTNM 分期、淋巴结转移、分化程度、浸润深度有关($P<0.05$)。CD44v6 表达与肿瘤 pTNM 分期和淋巴结转移有关($P<0.05$)。单因素生存分析显示:梗阻、E-cad 和 CD44v6 表达是影响预后的危险因素。Cox 回归模型显示:E-cad 的表达、淋巴结转移、分化程度为影响结直肠癌患者预后的独立危险因素。**结论** E-cad 表达下降和 CD44v6 表达升高与梗阻性结直肠癌较差的预后密切相关。

[关键词] 梗阻性结直肠癌;CD44v6;E-cadherin;上皮间质转化
[中图法分类号] R446.8;R730.23;R735.35 [文献标志码] A

# Expression of E-cadherin and CD44v6 in human obstructive colorectal cancer: correlation with prognosis

Zhao Peng[1], Bai Lian[1], Li Qigang[1], Wen Zelin[1], Jian Bin[1], Li Zhongfu[1], Wu Shuai[1], Xie Jian[1], Liao Juan[2], Zhong Zhengfu[3] ([1]Department of General Surgery, [2]Department of Central Laboratory, [3]Department of Pathology, Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of E-cadherin (E-cad) and CD44v6 in human obstructive colorectal cancer and their relationships with prognosis. **Methods** Forty-eight cases of obstructive colorectal cancer, 121 cases of non-obstructive colorectal cancer, and 30 cases of adjacent non-tumor tissues were selected for immunohistochemical staining of E-cad and CD44v6 proteins. Survival curves were described with Kaplan-Meier analysis. Multivariate analysis was performed with Cox proportional hazard model. **Results** There were significant differences in the standardized positive rates of E-cad and CD44v6 between obstructive colorectal cancer group and non-obstructive colorectal cancer group (30.2% *vs* 51.8%, 81.3% *vs* 58.9%, $P<0.05$). The expression of E-cad was correlated to pTNM stage, node involvement, histological grade and depth of invasion ($P<0.05$). The expression of CD44v6 was correlated to pTNM stage and node involvement. Univariate survival analysis showed that obstruction and expression of CD44v6 and E-cad were the risk factors for prognosis. Cox multivariate analysis showed that the expression of E-cad, node involvement and histological grade were the independent risk factors for the prognosis of patients with colorectal cancer. **Conclusion** Down-regulated expression of E-cad and up-regulated expression of CD44v6 are closely related to poor prognosis of the patients with obstructive colorectal cancer.

[**Key words**] obstructive colorectal cancer; CD44v6; E-cadherin; epithelial-mesenchymal transition

Supported by the Youth Scientific Research Project of Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University (YJQN20120022). Corresponding author: Bai Lian, E-mail: 850034345@qq.com

[基金项目] 重庆医科大学附属永川医院青年科研项目(YJQN20120022)
[通信作者] 白 鍊,E-mail: 850034345@qq.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.022.html(2015-12-07)

研究表明,相同 pTNM 分期的结直肠癌患者,合并梗阻的比未发生梗阻的拥有更高的远处复发转移率和更差的五年生存率。癌性肠梗阻是影响结直肠癌患者预后的重要危险因素[1]。目前尚少见研究探讨及寻找与梗阻性结直肠癌更易侵袭转移相关的生物学标志。上皮-间质转化(epithelial- mesenchymaltransition EMT)被认为是肿瘤侵袭转移的关键启动步骤,表现为上皮细胞丧失上皮源性标志物,主要是上皮钙依赖黏附蛋白(E-cadherin,E-cad),并且获得间叶源性标志物,包括 CD44v6 等[2]。本研究通过免疫组化方法,分别检测梗阻性结直肠癌与非梗阻性结直肠癌组织中 E-cad、CD44v6 的表达,结合临床病理及随访资料,探讨梗阻对结直肠癌中 E-cad、CD44v6 的表达及其预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集重庆医科大学附属永川医院普外科 2008 年 12 月至 2009 年 12 月手术切除的结直肠癌标本 169 例,其中 48 例患者伴有肠梗阻典型症状(腹痛腹胀、恶心呕吐及肛门停止排气排便),并且影像学检查提示不全性或完全性肠梗阻,纳入梗阻性结直肠癌组;余 121 例患者患者无上述肠梗阻症状且影像学检查无肠梗阻征象,纳入非梗阻性结直肠癌组。纳入标准:我院行手术治疗且术后病理报告明确为结直肠癌。排除标准:结直肠癌复发或既往有其他恶性肿瘤病史;术前已接受放疗、化疗或其他药物治疗;是否并发肠梗阻诊断不明确;由于癌性穿孔导致弥漫性腹膜炎激发的麻痹性肠梗阻。根据 WHO 组织学分级标准:高分化 40 例,中分化 86 例,低分化 43 例;根据国际抗癌联盟(UICC)第 7 版结直肠癌 TNM 系统进行分期:Ⅰ期 36 例,Ⅱ期 51 例,Ⅲ期 61 例,Ⅳ期 21 例。89 例无淋巴结转移,80 例有淋巴结转移。收集同期 30 例结直肠癌患者癌旁正常肠黏膜组织(距癌组织边缘 > 5 cm)做对照。所用标本均经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,HE 常规染色后明确诊断。

### 1.2 主要试剂

即用型鼠抗人 E-cad 单克隆抗体和即用型鼠抗人 CD44v6 单克隆抗体购自福州迈新生物技术开发公司,即用型快速免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自福州迈新生物技术开发公司。

### 1.3 免疫组织化学 S-P 法检测 E-cad、CD44v6 的表达

采用常规 S-P 法检测 E-cad、CD44v6 的表达,E-cad 和 CD44v6 阳性染色均定位于细胞膜,两者判断标准一致。根据阳性细胞所占视野面积的百分比和染色强度进行记分:阳性细胞数 <25% 为 1 分,25% ~50% 为 2 分,>50% ~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。阳性强度以无显色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕黄色为 3 分。两者相乘,1 ~3 分为阴性,4 ~12 分为阳性。分别阅片记分,并请两名病理科医师确认。

### 1.4 随访

对 169 例患者进行电话随访获取生存或死亡信息,生存时间按月计算,随访时间从手术之日开始,截至 2014 年 12 月。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件,计数资料行 $\chi^2$ 检验,分类资料行 Spearmn 相关分析,标准化率的比较行 u 检验,生存资料单因素分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,并进行 Log-rank 检验,生存资料多因素分析采用 Cox 风险比例回归模型。$P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 梗阻与结直肠癌患者临床病理特征的关系

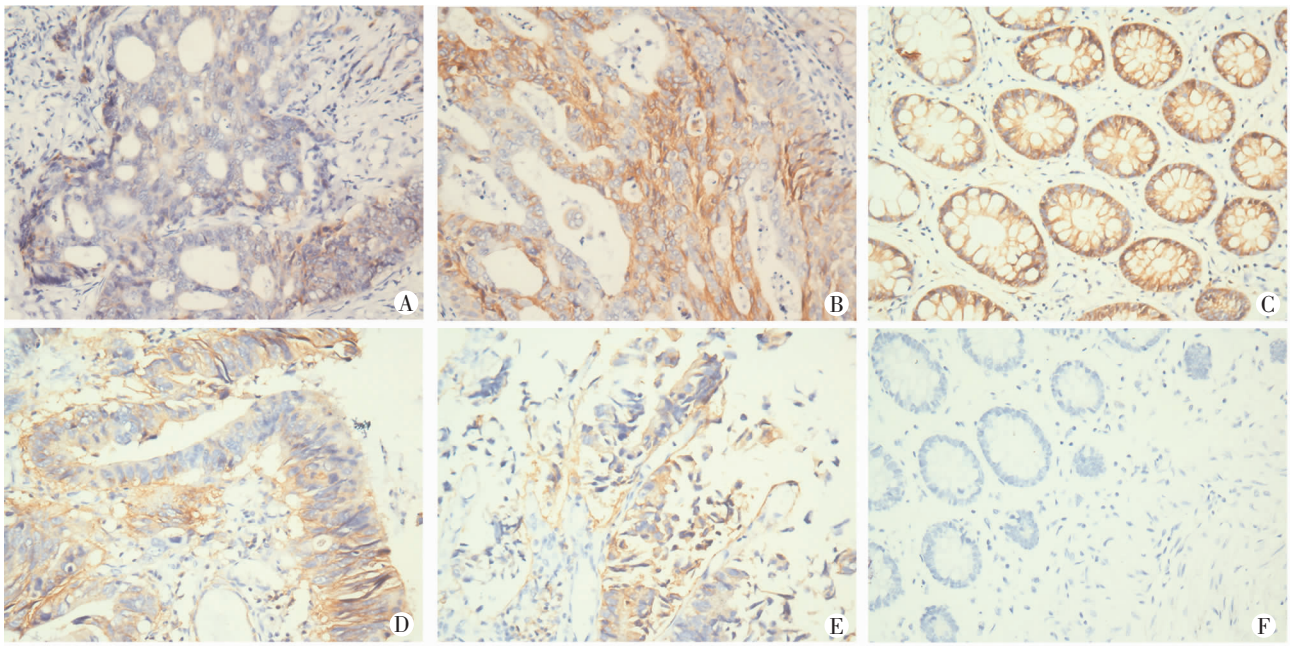
梗阻和患者性别、年龄、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、分化程度无明显相关($P>0.05$);与肿瘤 pTNM 分期显著相关($P=0.003$,表 1)。

**表 1 梗阻与结直肠癌患者临床病理特征的相关性**

| 临床病理特征 | 例数 | 梗阻 | | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 是 | 非 | | |
| 性别 | | | | 1.254 | 0.263 |
| 男 | 80 | 26 | 54 | | |
| 女 | 89 | 22 | 67 | | |
| 年龄 | | | | 0.009 | 0.924 |
| ≤60 岁 | 89 | 25 | 64 | | |
| >60 岁 | 80 | 23 | 57 | | |
| 浸润深度 | | | | 1.431 | 0.232 |
| T1 + T2 | 50 | 11 | 39 | | |
| T3 + T4 | 119 | 37 | 82 | | |
| 淋巴结转移 | | | | 3.252 | 0.071 |
| 有 | 80 | 28 | 52 | | |
| 无 | 89 | 20 | 69 | | |
| pTNM 分期 | | | | 13.857 | 0.003 |
| Ⅰ | 36 | 4 | 32 | | |
| Ⅱ | 51 | 15 | 36 | | |
| Ⅲ | 61 | 17 | 44 | | |
| Ⅳ | 21 | 12 | 9 | | |
| 分化程度 | | | | 1.203 | 0.273 |
| 高 + 中分化 | 120 | 37 | 83 | | |
| 低 + 未分化 | 49 | 11 | 38 | | |

### 2.2 E-cad 和 CD44v6 在两组结直肠癌及正常肠黏膜组织中的表达

免疫组化显示,E-cad 阳性表达定位于细胞膜,




A:E-cad 在梗阻性结直肠癌组织中的表达;B:E-cad 在非梗阻性结直肠癌组织中的表达;C:E-cad 在癌旁正常组织中的表达;D:CD44v6 在梗阻性结直肠癌组织中的表达;E:CD44v6 在非梗阻性结直肠癌组织中的表达;F:CD44v6 在癌旁正常组织中的表达

**图 1 免疫组化检测 E-cad 和 CD44v6 在 3 种组织中的表达** (S-P ×400)

CD44v6 阳性表达主要定位于细胞膜、少量存在于细胞质。梗阻性结直肠癌与非梗阻性结直肠癌组织中 E-cad 的阳性表达率分别为 25.0%(12/48),54.6%(66/121),均明显低于正常肠黏膜组织中 E-cad 的阳性表达率[96.7%(29/30),$P<0.01$]。两组癌组织中 CD44v6 的阳性表达率分别为 83.3%(40/48),57.0%(69/121),均明显高于正常肠黏膜组织中 CD44v6 的阳性表达率[6.7%(2/30),$P<0.01$]。

因梗阻与肿瘤 pTNM 分期显著相关,故 E-cad 和 CD44v6 在两组结直肠癌组织中阳性表达率的比较需进行率的标准化,再行标准化率的 u 检验。标准构成比采用两组结直肠癌患者合并后的构成比:Ⅰ期 36 例,Ⅱ期 51 例,Ⅲ期 61 例,Ⅳ期 21 例。梗阻性结直肠癌组织 E-cad 的标准化阳性表达率为 30.2%,明显低于非梗阻性结直肠癌组织 E-cad 的标准化阳性表达率 51.8%($u=2.52$,$P<0.05$)。梗阻性结直肠癌组织 CD44v6 的标准化阳性表达率为 81.3%,明显高于非梗阻性结直肠癌组织 CD44v6 的标准化阳性表达率 58.9%($u=2.55$,$P<0.05$,图 1)。

### 2.3 E-cad 和 CD44v6 蛋白表达与结直肠癌临床病理特征的关系

结直肠癌中 E-cad 的表达与患者性别和年龄无关,与肿瘤 pTNM 分期、淋巴结转移、分化程度、浸润深度有关($P<0.05$)。CD44v6 表达与患者性别、年龄、分化程度和浸润深度无关,与肿瘤 pTNM 分期和淋巴结转移有关($P<0.05$,表 2)。

**表 2 E-cad 和 CD44v6 蛋白表达与结直肠癌临床病理特征的相关性**

| 临床病理特征 | $n$ | E-cad | | $\chi^2$ | $P$ | CD44v6 | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | + | − | | | + | − | | |
| 性别 | | | | 0.353 | 0.552 | | | 1.200 | 0.273 |
| 男 | 89 | 43 | 46 | | | 54 | 35 | | |
| 女 | 80 | 35 | 45 | | | 55 | 25 | | |
| 年龄 | | | | 0.412 | 0.521 | | | 1.342 | 0.247 |
| ≤60 岁 | 89 | 39 | 50 | | | 61 | 28 | | |
| >60 岁 | 80 | 39 | 41 | | | 48 | 32 | | |
| 浸润深度 | | | | 5.478 | 0.019 | | | 1.309 | 0.253 |
| T1+T2 | 50 | 30 | 20 | | | 29 | 21 | | |
| T3+T4 | 119 | 48 | 71 | | | 80 | 39 | | |
| 淋巴结转移 | | | | 21.270 | 0.000 | | | 11.217 | 0.001 |
| 有 | 80 | 22 | 58 | | | 62 | 18 | | |
| 无 | 89 | 56 | 33 | | | 47 | 42 | | |
| pTNM 分期 | | | | 24.956 | 0.000 | | | 12.310 | 0.006 |
| Ⅰ | 36 | 27 | 9 | | | 16 | 20 | | |
| Ⅱ | 51 | 27 | 24 | | | 31 | 20 | | |
| Ⅲ | 61 | 21 | 40 | | | 44 | 17 | | |
| Ⅳ | 21 | 3 | 18 | | | 18 | 3 | | |
| 分化程度 | | | | 6.307 | 0.012 | | | 0.851 | 0.356 |
| 高+中分化 | 120 | 48 | 72 | | | 80 | 40 | | |
| 低+未分化 | 49 | 30 | 19 | | | 29 | 20 | | |

### 2.4 E-cad 和 CD44v6 蛋白表达的相关性

梗阻性结直肠癌与非梗阻性结直肠癌中 E-cad 和 CD44v6 蛋白的表达均呈明显负相关(分别为 $r=-0.516$,$P<0.01$ 和 $r=-0.491$,$P<0.01$)。

### 2.5 梗阻及 E-cad、CD44v6 表达与结直肠癌患者生存时间的关系

行 Kaplan-Meier 生存曲线分析,梗阻性结直肠癌患者术后五年总生存率为 47.9%(23/48),明显低于非梗阻性结直肠癌患者术后 5 年总生存率[67.8%(82/121),log-rank 检验:$P=0.005$](图 2)。E-cad 表达阳性组生存率明显高于 E-cad 表达阴性组(log-rank 检验:$P<0.01$,图 2)。CD44v6 表达阳性组生存率明显低于 CD44v6 表达阴性组(log-rank 检验:$P<0.01$,图 3)。

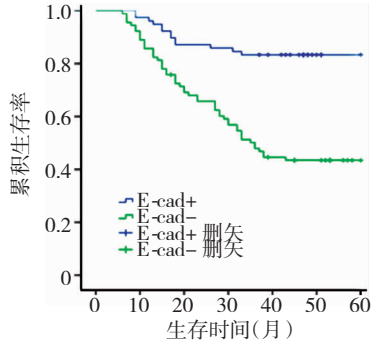



**图 2 E-cad 阳性表达组与阴性表达组生存曲线**

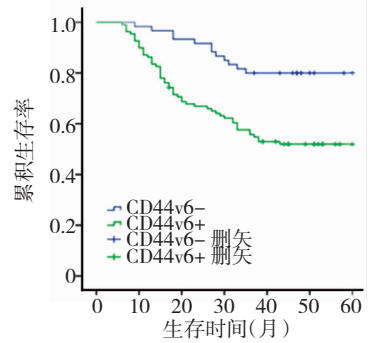



**图 3 CD44v6 阳性表达组与阴性表达组生存曲线**

### 2.6 Cox 比例风险模型多因素分析

经 log-rank 检验筛选出其他影响结直肠癌患者生存时间的因素为淋巴结转移($\chi^2=27.800$,$P<0.01$)、浸润深度($\chi^2=5.513$,$P=0.019$)、分化程度($\chi^2=7.866$,$P=0.005$)。将单因素分析有意义的变量纳入 Cox 比例风险回归模型行多因素分析,结果显示 E-cad 的表达、淋巴结转移、分化程度为影响结直肠癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$,表 3)。

**表 3 预后相关因素的 Cox 多因素分析**

| 因素 | B | SE | RR | 95% *CI* | *P* |
|---|---|---|---|---|---|
| 梗阻 | 0.516 | 0.265 | 1.676 | (0.997,2.816) | 0.051 |
| E-cad | 1.250 | 0.386 | 3.489 | (1.637,7.437) | 0.001 |
| CD44v6 | 0.261 | 0.383 | 1.298 | (0.612,2.751) | 0.496 |
| 淋巴结转移 | 0.926 | 0.280 | 2.523 | (1.457,4.368) | 0.001 |
| 分化程度 | 1.142 | 0.275 | 3.133 | (1.828,5.370) | 0.000 |
| 浸润深度 | 0.492 | 0.334 | 1.635 | (0.849,3.150) | 0.141 |

## 3 讨论

上皮-间质转化是胚胎发育过程中的常见现象。然而,越来越多的证据表明 EMT 在肿瘤侵袭和转移过程中同样发挥着重要作用[3]。EMT 发生后的一个显著特征是 Wnt/β-catenin 信号通路的异常激活和 E-cad 表达降低或缺失[4],同时可伴随其他上皮源性标志物如 Cytokeratin、ZO-1、laminin-1 等表达降低或缺失及间叶源性标志物如 CD44v6、N-cadherin、Vinmentin 等表达增加[2,5]。从而引起上皮细胞间黏附稳定性和细胞极性消失,最终导致肿瘤细胞侵袭、转移运动能力增强。

E-cad 是一种跨膜糖蛋白,广泛分布在各种上皮组织中,在钙的参与下介导同种细胞间的黏附[6]。大量实验证实,E-cad 表达缺失和肿瘤的侵袭、转移密切相关,这是 EMT 的重要标志之一[7-8]。本研究显示:E-cad 在梗阻性结直肠癌与非梗阻性结直肠癌组织中的阳性表达率均明显低于正常肠黏膜组织,并且其表达水平随着 pTNM 分期的升高、淋巴结转移的产生、分化程度的降低和浸润深度的加深而下降。这与 Naito 等[9]的结论基本一致。提示 E-cad 表达下降或缺失参与了肿瘤发生、发展过程,且赋予了肿瘤细胞更强的侵袭和转移能力。进一步的生存分析发现,E-cad 表达阴性患者五年生存率明显低于 E-cad 表达阳性患者。Cox 多因素分析显示 E-cad 表达为影响结直肠癌患者预后的独立危险因素。

CD44 是一种分布广泛的细胞表面黏附分子,根据外显子组成类型的不同分为标准型 CD44s 和变异型 CD44v[10]。其中,CD44v6 被认为与许多恶性肿瘤的浸润和转移密切相关[11]。近年研究证实,结直肠肿瘤中 Wnt/β-catenin 信号通路的异常激活可诱导肿瘤微环境分泌肝细胞生长因子(HGF)、骨桥蛋白(OPN)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1),进而引起 CD44v6 表达的增加和 EMT 的发生[12]。目前,有关 CD44v6 表达与结直肠癌患者临床病理特征和预后的关系尚存在争议[13]。本研究显示:梗阻性结直肠癌与非梗阻性结直肠癌组织中的阳性表达率均明显高于正常肠黏膜组织。其表达水平与肿瘤 pTNM 分期、淋巴结转移密切相关,而与分化程度和浸润深度无明显相关。提示 CD44v6 表达增加主要参与肿瘤侵袭、转移过程,是否参与肿瘤的增殖与分化有待进一步前瞻性临床研究。

单因素生存分析显示,CD44v6 表达阳性患者生存时间明显低于 CD44v6 表达阴性患者,但 Cox 多因素分析,CD44v6 未进入最终模型。目前,尚不能将 CD44v6 视为结直肠癌患者预后的独立危险因素。

肠梗阻是结直肠癌最常见的并发症。本组 169 例肠梗阻发生率为 28.6%,处于文献报道的 7% ~47% 范围内。两组结直肠癌患者临床病理资料的比较表明,梗阻和患者性别、年龄、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、分化程度无明显相关,与肿瘤 pTNM 分期显著相关。这与 Yang 等[14]的研究结果基本一致。本研究显示,梗阻组 E-cad 的标准化阳性表达率明显低于非梗阻组,且梗阻组 CD44v6 的标准化阳性表达率明显高于非梗阻组。提示梗阻性结直肠癌中 EMT 被更多的激活。近期,Fernandez-Sanchez 等[15]通过结直肠癌小鼠模型证明迅速增殖的肿瘤通过机械挤压可导致受压细胞中 Myc 表达量增加、β-catenin 磷酸化水平和入核频率增多,激活 Wnt 信号通路,影响 E-cad 的表达并诱导肿瘤 EMT 的发生。因此,作者推测,结直肠癌并发肠梗阻时肠腔压力的增加以及肿瘤本身占位效应共同引起肿瘤微环境尤其是基质力学变化,肿瘤细胞受压并异常激活 Wnt 信号通路,促进 EMT 的发生。汪建平等[16]认为肠梗阻是影响结直肠癌预后的一个重要因素但不是独立影响因素。本研究单因素分析显示,肠梗阻是影响预后的一个危险因素($P=0.005$)。多因素分析显示,肠梗阻不是影响结直肠癌预后的独立变量,这与上述研究结果一致。进一步分析发现,当 E-cad、CD44v6 表达纳入回归模型时,肠梗阻对预后的影响消失,说明 E-cad、CD44v6 表达包含了梗阻对预后影响的作用。

综上所述,本研究初步证实,E-cad 表达的下降和 CD44v6 表达的升高与梗阻性结直肠癌较差的预后密切相关,其可能的机制是 Wnt 信号通路的过度激活以及 EMT 的发生。

**参考文献:**


[1] Yuan Y, Li M D, Hu H G, *et al*. Prognostic and survival analysis of 837 Chinese colorectal cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(17): 2650 - 2659. DOI:10.3748/wjg.v19.i17.2650

[2] Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology[J]. Pathology, 2007, 39(3): 305 - 318.

[3] Kalluri R, Weinberg R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1420 - 1428. DOI: 10.1172/JCI39104

[4] 任林飞,程勇,贾健锋,等. Twist 在结直肠癌中的表达及在上皮间质转化中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2011,33(22): 2381 - 2385.

[5] Mashita N, Yamada S, Nakayama G, *et al*. Epithelial to mesenchymal transition might be induced via CD44 isoform switching in colorectal cancer[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(6): 745 - 751. DOI:10.1002/jso.23705

[6] Lu M, Marsters S, Ye X, *et al*. E-cadherin couples death receptors to the cytoskeleton to regulate apoptosis[J]. Mol Cell, 2014, 54(6): 987 - 998. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.04.029

[7] Yun J A, Kim S H, Hong H K, *et al*. Loss of E-Cadherin expression is associated with a poor prognosis in stage III colorectal cancer[J]. Oncology, 2014, 86(5/6): 318 - 328.

[8] Purnak T, Ozaslan E, Efe C. Molecular basis of colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 362(13): 1246 - 1247.

[9] Naito A, Iwase H, Kuzushima T, *et al*. Clinical significance of E-cadherin expression in thyroid neoplasms[J]. J Surg Oncol, 2001, 76(3): 176 - 180.

[10] Cho S H, Park Y S, Kim H J, *et al*. CD44 enhances the epithelial-mesenchymal transition in association with colon cancer invasion[J]. Int J Oncol, 2012, 41(1): 211 - 218. DOI:10.3892/ijo.2012.1453

[11] Saito S, Okabe H, Watanabe M, *et al*. CD44v6 expression is related to mesenchymal phenotype and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2013, 29(4): 1570 - 1578. DOI:10.3892/or.2013.2273

[12] Todaro M, Gaggianesi M, Catalano V, *et al*. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis[J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(3): 342 - 356. DOI:10.1016/j.stem.2014.01.009

[13] Zlobec I, Gunthert U, Tornillo L, *et al*. Systematic assessment of the prognostic impact of membranous CD44v6 protein expression in colorectal cancer[J]. Histopathology, 2009, 55(5): 564 - 575.

[14] Yang Z, Wang L, Kang L, *et al*. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with obstructive colorectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(7): 1213 - 1222.

[15] Fernandez-Sanchez M E, Barbier S, Whitehead J, *et al*. Mechanical induction of the tumorigenic beta-catenin pathway by tumour growth pressure[J]. Nature, 2015, 523(7558): 92 - 95.

[16] 汪建平,杨祖立,王磊,等. 结直肠癌临床病理特征与预后的多因素回归分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(1): 59 - 61.


(**收稿**:2015-09-05;**修回**:2015-10-28)

(编辑 龙 亮)