

## • 临床研究 •

## 结直肠癌患者癌组织中成纤维细胞生长因子 19 的表达及其意义

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院南院普外科 (福州 350007) 郑圣斌 杨国华<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨成纤维细胞生长因子 19 (FGF19) 在结直肠癌中的表达及其预测结直肠癌神经侵犯及脉管癌栓可行性。**方法** 选取我院 2015—2016 年结直肠癌手术后标本 60 例, 取癌组织及癌旁组织, 应用免疫组化分析两者 FGF19 蛋白的表达情况, 并分析 FGF19 表达与病理参数之间的关系; 应用 ROC 曲线观察 FGF19 预测结直肠癌神经转移及脉管癌栓情况; 应用 GEPIA 公共数据库生物信息学平台分析 FGF19 表达与结直肠癌患者生存期及无疾病生存期曲线。**结果** FGF19 在结直肠癌组织表达明显高于癌旁组织; FGF19 高表达组脉管癌栓、神经侵犯明显高于低表达组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); FGF19 高表达组年龄明显低于低表达组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); ROC 曲线提示 FGF19  $> 65$  时, 预测神经侵犯及脉管癌栓敏感性均较高。**结论** FGF19 表达与结直肠癌的脉管癌栓及神经侵犯关系密切, 可作为脉管癌栓及神经侵犯的预测因子。

**【关键词】** FGF19; 结直肠癌; 脉管癌栓; 神经侵犯; 侵袭与转移

**【中图分类号】** R735.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2023)04-0001-04

Expression and significance of FGF19 in colorectal cancer tissue ZHENG Shengbin, YANG Guohua.

Department of General Surgery, Fujian Provincial Hospital south branch, Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350007, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of fibroblast growth factor 19 (FGF19) in colorectal cancer and whether there is a correlation between it and the clinicopathological parameters of colorectal cancer. **Methods** Sixty postoperative colorectal cancer specimens were selected from our hospital between 2015 and 2016, and cancerous and paracancerous tissues were taken, and the expression of FGF19 protein in both was analyzed by immunohistochemistry; and the relationship between FGF19 protein and pathological parameters was analyzed; ROC curves were used to observe neural metastasis and vascular cancer embolism by FGF19 in colorectal cancer; The GEPIA public database bioinformatics platform was adopted to analyze the expression of FGF19 and its association with overall survival and disease-free survival curves in patients with colorectal cancer. **Results** FGF19 was significantly higher in colorectal cancer tissues than in paracancerous tissues; vascular cancer thrombosis and nerve invasion were significantly higher in the FGF19 high expression group than that in the low expression group ( $P < 0.01$ ); the age of the FGF19 high expression group was significantly lower than that of the low expression group ( $P < 0.01$ ); the sensitivity and specificity of the ROC curve suggested that the prediction of nerve invasion and vascular thrombosis was higher when FGF19 was  $> 65$ . **Conclusion** FGF19 protein is positively correlated with vascular cancer thrombosis and nerve invasion in colorectal cancer, and can be used as a predictor of them.

**【Key words】** FGF19; colorectal cancer; invasion and metastasis

结直肠癌是临床常见的消化道肿瘤之一, 据统计, 其发病率、死亡率均呈上升趋势, 位居我国恶性肿瘤发病率第 3 位和肿瘤死亡的第 5 位, 严重威胁着人们的生命健康<sup>[1]</sup>。研究发现, 结直肠癌神经侵袭及脉管浸润是肿瘤复发及转移的重要原因<sup>[2]</sup>, 寻找预测结直肠癌神经侵袭及脉管浸润的实验室指标具有重要的临床意义。成纤维细胞生长因子 19

(fibroblast growth factor 19, FGF19) 是成纤维细胞生长因子亚家族的成员, 在胚胎发育、伤口愈合、造血和血管生成等多种生理过程中具有重要作用。FGF19 表达的上调与恶性肿瘤的发病有关, 如肝癌、甲状腺癌、前列腺癌时 FGF19 均可过表达<sup>[3-5]</sup>; 但 FGF19 表达与结直肠癌的关系国内文献鲜见报道。本文检测 FGF19 蛋白在结直肠癌中的

基金项目: 福建省卫生健康中青年骨干人才培养项目 (2020GGB007)

1 通信作者、在职博士、主任医师, 主要从事胃肠肿瘤基础与临床研究工作, Email: yang9903276@163.com

表达情况,旨在探讨与结直肠癌神经侵袭及脉管浸润之间的关联性。

## 1 对象与方法

**1.1 对象:**选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月我院普外科手术的结直肠癌患者 60 例,男 46 例,女 14 例,年龄 42~85 岁。术前均行肠镜病理检验证实为结直肠癌;术中均行结肠癌根治术(CME 术)或直肠癌根治术(TME 术);术后取癌组织及癌旁组织(距肿瘤组织 >5 cm)标本,经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋切片后作染色分析。

**1.2 方法:**1) 免疫组化分析:组织标本常规石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$  切片,脱蜡、脱水,抗原修复;滴加一抗(FGF19 单克隆抗体为美国 R&D 公司原装进口),置入 4  $^{\circ}\text{C}$  孵箱过夜;滴加辣根过氧化物酶, DAB 显色,苏木精复染胞核、脱水、封片。结果判定:每张组织切片在高倍镜下( $\times 400$ )随机选取 5 个视野,在视野中计数 100 个结肠癌细胞。计分标准:染色细胞百分率 $\leq 10\%$ 为 0 分,11%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分;胞内出现棕色或褐色颗粒者为染色阳性,浅棕色为 1 分,棕色为 2 分,深棕色为 3 分。将染色细胞百分率的分值和染色强度的分值进行乘积评分:0 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为中度阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。2) 生物信息学分析:通过 GEPIA 公共数据库生物信息学平台(<http://gepia.cancer-pku.cn>)分析 FGF19 表达与结直肠癌的总生存时间(over survival, OS)及无疾病生存时间(disease free survival, DFS)之间的关系。

**1.3 统计学方法:**采用 SPSS 25.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以  $M(QR)$  表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以百分数表示,采用  $\chi^2$  检验。对 FGF19 高、低表达组检测结果的比较采用单因素分析,将有统计学差异的变量引入二分类 logistic 回归模型,分析高表达 FGF19 的独立危险因素。应用受试者工作特征曲线(ROC)分析 FGF19 预测神经侵犯、脉管癌栓的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 FGF19 在结直肠癌和正常组织的表达:**从图 1 和图 2 免疫组化染色结果的比较可以看出, FGF19 在结直肠腺癌细胞质中深染并呈棕黄色颗粒,同一个视野下染色细胞数量较正常结直肠组织

中多,着色程度较正常结直肠组织深。FGF19 在结直肠腺癌组织和正常结直肠组织表达的染色评分差异有统计学意义。

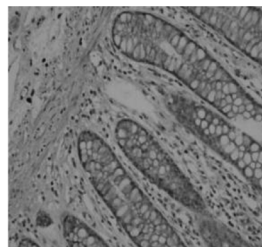


图 1 FGF19 在癌旁组织表达

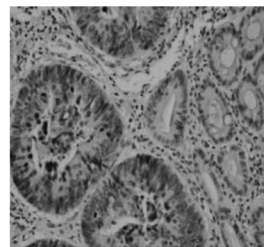


图 2 FGF19 在结直肠腺癌组织表达

**2.2 FGF19 表达与结直肠腺癌临床病理指标的关系:**从表 1 可以看出, FGF19 表达与年龄、脉管癌栓、神经侵犯有密切关系,高表达组脉管癌栓、神经侵犯明显高于低表达组,年龄明显低于低表达组(均  $P < 0.01$ );两组在性别、淋巴结转移、侵出外膜的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 结直肠癌 FGF19 高、低表达组与病理指标的关系 [例 (%)]

因素	低表达组 (n=27)	高表达组 (n=33)	$\chi^2/Z/t$ 值	$P$ 值
年龄	71.9 $\pm$ 10.3	65.0 $\pm$ 10.5	2.54	0.014
性别	14/13	18/15	0.043	0.835
淋巴结转移	10 (37.0%)	18 (54.5%)	1.193	0.275
脉管癌栓	7 (25.9%)	31 (93.9%)	26.725	<0.01
神经侵犯	11 (40.7%)	29 (87.9%)	12.803	<0.01
侵出外膜 ( $T_4$ )	6 (22.2%)	5 (15.2%)	0.136	0.712

**2.3 FGF19 预测结直肠癌神经侵犯及脉管浸润发生的能力:**FGF19 高表达组神经侵犯及脉管癌栓发生的比例明显高于低表达组,进一步行 ROC 曲线效能预测分析发现(表 2,图 3~4),当 FGF19>65 时,预测神经侵犯及脉管癌栓的敏感性、特异性均较高,可有效预测结直肠癌神经侵犯及脉管癌栓。

表 2 FGF19 预测神经侵犯和脉管癌栓的效能

指标	AUC	95%CI	截点	特异度/%	灵敏度/%
神经侵犯	0.839	0.697, 0.980	65	80.0	80.0
脉管癌栓	0.929	0.852, 1.000	65	90.9	89.5

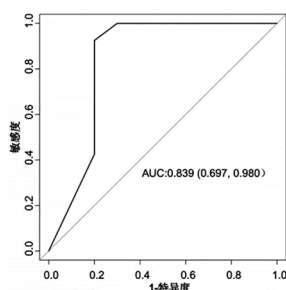


图 3 FGF19 预测神经转移效能的 ROC 曲线

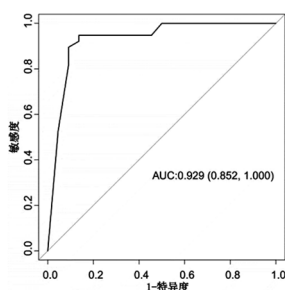


图 4 FGF19 预测脉管癌栓效能的 ROC 曲线

**2.4 生物信息学分析：**分析结果表明，结直肠癌中 FGF19 高表达组与低表达组的 OS 比较的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；结肠癌中 FGF19 高表达组 DFS 明显低于低表达组，两组比较的差异有统计学意义 ( $P = 0.027$ )；而在直肠癌中 FGF19 高表达组 DFS 明显低于低表达组，两组比较的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

FGFs 作为体液性局部因子，在调节细胞生长和分化方面发挥着不同的生物学作用。FGF19 与 FGF21 和 FGF23 一样，属于内分泌 FGF 亚家族，在血清中循环，以类似内分泌的方式发挥作用<sup>[6]</sup>，与经典的 FGFs 不同，FGF19 的硫酸肝素结合亲和力大大降低，使其能够作为内分泌激素发挥作用<sup>[7]</sup>。FGF19 选择性地与其受体 (FGFR4) 结合，促进受体的二聚化和自身磷酸化，激活控制各种生物学的信号通路，参与肿瘤微环境中瘤相关成纤维细胞与肿瘤细胞之间调控，促进肿瘤细胞生长及转移<sup>[8]</sup>。相关的研究陆续都有报道，Zhang 等<sup>[3]</sup>研究表明，FGF19 过表达与甲状腺肿瘤转移显著相关，如甲状腺外血管侵犯、淋巴结转移和远处转移等。此外，通过转染 siRNA-FGF19 敲除 FGF19，可以有效地抑制甲状腺癌的迁移和侵袭能力。Hu 等<sup>[9]</sup>的研究发现，FGF19 过表达与卵巢癌的淋巴结转移正相关，并影响到卵巢癌的 5 年生存率。Feng 等<sup>[5]</sup>体外实验研究发现，外源性 FGF19 在低配体浓度下促进了前列腺癌细胞的生长、侵袭、黏附和集落形成。Wang 等<sup>[10]</sup>研究结果表明，FGF19 在胃癌中过量表达与胃癌的侵犯深度、淋巴结转移和 TNM 分期有关。

本研究结果发现，结直肠癌组织 FGF19 表达明显高于癌旁组织，进一步分析发现，结直肠癌组织 FGF19 表达与神经侵犯、脉管癌栓有密切关系；而神经侵犯、脉管癌栓是结直肠癌独立预后因素，

与结直肠癌复发转移正相关<sup>[11]</sup>。然而，Hakan 等<sup>[12]</sup>研究表明，FGF19 表达与结肠癌周围神经、血管侵犯、淋巴结受累和分化程度之间无明显的统计学相关性。这与我们得到的和其他学者报道的结果不尽一致，说明，FGF19 在结直肠癌中的作用尚有分歧，值得进一步研究。本研究还发现，FGF19 过表达与年龄有密切关系，年龄较低的患者 FGF19 表达高，这与临床中年龄越小，结直肠癌的恶性程度越高，更容易出现神经侵犯、脉管癌栓，预后越差相一致。其中的机制有待进一步实验研究。此外，本研究通过生物信息学分析数据提示，FGF19 并不能影响结直肠癌生存期，但影响结肠癌无疾病生存期，却不能影响直肠癌无疾病生存期。

总之，本研究结果初步表明，FGF19 过表达可促进结直肠神经侵犯、脉管癌栓形成，FGF19 > 65 可作为预测结直肠癌神经侵犯及脉管癌栓的指标。不足之处，FGF19 促进结直肠癌的分子机制有待进一步研究；另外，需要更多的病例分析，以及多中心研究用于明确 FGF19 在结直肠癌中的作用。

### 参考文献

- [1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23 (1): 1-10.
- [2] Betge J, Pollheimer M J, Lindtner R A, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting [J]. Cancer, 2012, 118 (3): 628-638.
- [3] Zhang X L, Wang Z H, Tian L, et al. Increased expression of FGF19 contributes to tumor progression and cell motility of human thyroid cancer [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 154 (1): 52-58.
- [4] Desnoyers L R, Pai, Ferrando R E, et al. Targeting Fgf19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and Fgf19 transgenic hepatocellular carcinoma models [J]. Oncogene, 2008, 27 (1): 85-97.
- [5] Feng S, Dakhova O, Creighton C J, et al. Endocrine fibroblast growth factor FGF19 promotes prostate cancer progression [J]. Cancer Res, 2013, 73 (8): 2551-2562.
- [6] Sawey E T, Chanrion M, Cai C, et al. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by Oncogenomic screening [J]. Cancer Cell, 2011, 19 (3): 347-358.
- [7] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8 (3): 235-253.
- [8] Wu X, Li Y. Understanding the structure-function relationship between FGF19 and its mitogenic and metabolic activities [J]. Adv Exp Med Biol, 2012 (728): 195-213.
- [9] Hu L L, Cong L X. Fibroblast growth factor 19 is correlated

with an unfavorable prognosis and promotes progression by activating fibroblast growth factor receptor 4 in advanced-stage serous ovarian cancer [J]. *Oncology reports*, 2015, 34 (5): 2683-2691.

- [10] Wang S, Zhao D Q, Tian R H, et al. FGF19 contributes to tumor progression in gastric cancer by promoting migration and invasion [J]. *Oncol Res*, 2016, 23 (4): 197-203.
- [11] Betge J, Pollheimer M J, Lindtner R A, et al. Intramural and

extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting [J]. *Cancer*, 2012, 118 (3): 628-638.

- [12] Hakan U U, Ebru D, Merih T, et al. Lack of relationships between FGF19 staining pattern, lymph node metastasis and locally invasive characteristics of the tumor in colorectal cancers [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (5): 3151-3314.

## • 临床研究 •

# 单胎宫颈环扎术的临床疗效及基于人工智能的影响因素分析

福建省妇幼保健院 (福州 350005) 杨丹林 张 钧 蒋玲玲 潘 勉<sup>1</sup>

**【摘 要】 目的** 探讨 McDonald 子宫颈环扎术的临床疗效及其影响因素。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 3 月在我院行 McDonald 子宫颈环扎术的宫颈机能不全孕妇资料, 并分别使用多因素 logistic 回归、神经网络模型以分析宫颈环扎失败的影响因素。**结果** 共纳入 226 例孕妇, 其中 30 例 (13.3%) 孕妇于孕 28 周之前流产。多因素 logistic 回归分析结果: 绒毛膜羊膜炎 ( $OR=5.2$ ; 95% $CI$  2.013, 13.428;  $P=0.001$ )、血小板淋巴细胞比 (PLR) ( $OR=1.013$ ; 95% $CI$  1.005, 1.021;  $P=0.02$ ) 和臀先露 ( $OR=6.372$ ; 95% $CI$  2.017, 13.428;  $P=0.001$ ) 是宫颈环扎失败的影响因素。神经网络模型结果: 宫口扩张、绒毛膜羊膜炎、PLR、胎膜膨出、臀先露是环扎失败的影响因素。**结论** McDonald 宫颈环扎术是宫颈机能不全的有效治疗措施。宫口扩张、绒毛膜羊膜炎、PLR、胎膜膨出、臀先露是环扎失败的影响因素。

**【关键词】** 宫颈机能不全; 宫颈环扎; 影响因素

**【中图分类号】** R714.21 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)04-0004-04

## Analysis of clinical effect of McDonald cervical cerclage in singleton pregnancies and the related risk factors

YANG Danlin, ZHANG Jun, JIANG Lingling, PAN Mian. *Fujian Provincial Maternal and Child Health Hospital, Fuzhou, Fujian 350005, China*

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy of McDonald cervical cerclage and its influencing factors. **Methods** A retrospective analysis was conducted on data of pregnant women with cervical insufficiency who underwent McDonald cervical cerclage in our hospital from January 2019 to March 2022. Multivariable logistic regression and neural network model were used to analyze the factors influencing the failure of cervical cerclage. **Results** A total of 226 pregnant women were included, among which 30 cases (13.3%) experienced miscarriage before 28 weeks of gestation. The results of multivariable logistic regression analysis showed that chorioamnionitis ( $OR=5.2$ ; 95% $CI$  2.013, 13.428;  $P=0.001$ ), platelet-to-lymphocyte ratio ( $OR=1.013$ ; 95% $CI$  1.005, 1.021;  $P=0.02$ ), and breech presentation ( $OR=6.372$ ; 95% $CI$  2.017, 13.428;  $P=0.001$ ) were factors influencing the failure of cervical cerclage. The neural network model revealed that cervical dilatation, chorioamnionitis, platelet-to-lymphocyte ratio, membrane prolapse, and breech presentation were factors associated with cerclage failure. **Conclusion** McDonald cervical cerclage is an effective treatment for cervical insufficiency. Cervical dilatation, chorioamnionitis, platelet-to-lymphocyte ratio, membrane prolapse, and breech presentation are factors influencing the failure of cerclage.

**【Key words】** cervical insufficiency; cervical cerclage; risk factors

早产 (PTB) 是临床上一种常见的不良妊娠结局, 而宫颈机能不全是引起晚期流产和早产的主要

原因<sup>[1-2]</sup>。中孕期宫颈长度缩短 (CL) 与早产的风险增加相关, 研究认为, 妊娠中期以  $CL<25\text{ mm}$