

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.005

消化系统肿瘤防治专题

血清 MIP-3 α 、CCR3 对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值

刘军, 乔锴, 高小鹏, 孙博, 申磊花



基金项目: 陕西省重点研发项目(2019SF-181)

作者单位: 710000 西安市中心医院普外科(刘军、高小鹏、孙博、申磊花), 消化外科(乔锴)

通信作者: 乔锴, E-mail: pqw00119@163.com

【摘要】目的 探究血清巨噬细胞炎性蛋白-3 α (MIP-3 α)、CC 趋化因子受体 3(CCR3)对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值。**方法** 选取 2018 年 6 月—2021 年 5 月西安市中心医院普外科收治的结肠癌患者 198 例为结肠癌组,患者均接受结肠癌根治术。术后随访 3 年根据患者复发转移情况分为复发转移亚组($n=65$)与未复发转移亚组($n=133$)。另选取医院同期健康体检者 192 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法测定血清 MIP-3 α 、CCR3 水平;多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者根治术后复发转移的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 MIP-3 α 、CCR3 水平对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值。**结果** 结肠癌组血清 MIP-3 α 、CCR3 水平均高于健康对照组($t/P=22.813/<0.001, 15.164/<0.001$);复发转移亚组血清 MIP-3 α 、CCR3 水平均高于未复发转移亚组($t/P=11.813/<0.001, 12.545/<0.001$);随访 3 年,198 例结肠癌患者复发转移发生率为 32.83%(65/198)。复发转移亚组患者 TNM 分期 T3~T4 期、低分化程度、术前癌胚抗原(CEA) $>10 \mu\text{g/L}$ 的比例均大于未复发转移亚组($\chi^2/P=4.694/0.030, 14.253/<0.001, 5.602/0.018$);TNM 分期 T3~T4 期、低分化程度、术前 CEA $>10 \mu\text{g/L}$ 、MIP-3 α 高、CCR3 高均为结肠癌患者根治术后复发转移的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.869(1.008\sim 3.465), 1.998(1.097\sim 3.640), 1.887(1.090\sim 3.267), 2.335(1.194\sim 4.565), 2.318(1.200\sim 4.478)$];血清 MIP-3 α 、CCR3 水平及二者联合预测结肠癌患者根治术后复发转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.808、0.795、0.899,二者联合的 AUC 大于血清 MIP-3 α 、CCR3 水平单独预测的 AUC($Z/P=2.989/0.003, 2.575/0.010$)。**结论** 结肠癌患者血清 MIP-3 α 、CCR3 水平升高,对结肠癌患者术后复发转移具有一定辅助预测价值,可能作为潜在的肿瘤标志物。

【关键词】 结肠癌;术后复发转移;巨噬细胞炎性蛋白-3 α ;CC 趋化因子受体 3**【中图分类号】** R735.3⁺5 **【文献标识码】** A

The predictive value of serum MIP-3 α and CCR3 for postoperative recurrence and metastasis of colon cancer patients after radical surgery Liu Jun*, Qiao Pu, Gao Xiaopeng, Sun Bo, Shen Leihua.* Department of General Surgery, Xi'an Central Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Key R&D Project (2019SF-181)

Corresponding author: Qiao Pu, E-mail: pqw00119@163.com

【Abstract】 Objective To explore and analyze the predictive value of serum macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α) and chemokine C-C-motif receptor 3(CCR3) for postoperative recurrence and metastasis of colon cancer patients. **Methods** A total of 198 colon cancer patients admitted to our hospital from June 2018 to May 2021 were included as the colon cancer group. According to the follow-up results, they were grouped into a recurrence and metastasis group ($n=65$) and a non-recurrence and metastasis group ($n=133$). 192 healthy volunteers who underwent physical examinations in our hospital during the same period were included as the control group. The expression levels of serum MIP-3 α and CCR3 were detected, and the general clinical data of the patients were analyzed. Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of postoperative recurrence and metastasis in colon cancer patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive value of serum MIP-3 α and CCR3 for postoperative recurrence and metastasis in colon cancer patients. **Results** Compared with the control group, the serum levels of MIP-3 α and CCR3 in the colon cancer group were obviously increased ($t/P=22.813/<0.001; 15.164/<0.001$). The serum levels of MIP-3 α and CCR3 in the recurrence and

metastasis group were obviously higher than those in the non-recurrence and metastasis group ($tP=11.813/<0.001;12.545/<0.001$). The differences in TNM staging, differentiation degree, and preoperative CEA levels between the recurrent and non-recurrent metastatic groups were statistically obvious ($\chi^2/P=4.694/0.030;14.253/<0.001;5.602/0.018$). TNM staging T3+T4, degree of low differentiation, and elevation of preoperative CEA, MIP-3 α , and CCR3 were all risk factors for postoperative recurrence and metastasis in patients [$OR(95\%CI)=1.869(1.008-3.465);1.998(1.097-3.640);1.887(1.090-3.267);2.335(1.194-4.565);2.318(1.200-4.478)$]. ROC curve results showed that the AUC predicted by serum MIP-3 α , CCR3, and their combination for postoperative recurrence and metastasis in colon cancer patients was 0.808, 0.795, and 0.899, respectively. The AUC predicted by the combination was obviously higher than that predicted by MIP-3 α ($Z=2.989, P=0.003$) and CCR3 ($Z=2.575, P=0.010$) alone. **Conclusion** The serum levels of MIP-3 α and CCR3 are elevated in patients with colon cancer, they have certain auxiliary predictive value for postoperative recurrence and metastasis, and may serve as potential biomarkers.

【Key words】 Colon cancer; Postoperative recurrence and metastasis; Macrophage inflammatory protein-3 α ; Chemokine C-C-motif receptor 3

结肠癌是常见的恶性肿瘤,具有较高的发病率及病死率,预后较差^[1-2]。结肠癌的标准治疗方法有手术、化疗和放疗,但经过治疗,患者术后仍会发生复发转移,导致死亡人数和新发病例不断增加^[2]。在我国,结肠癌根治术后的5年总生存率约为60%,病死率仍然很高^[3-4]。因此寻找预测根治术后复发转移的相关生物标志物对临床预防具有重大意义。趋化因子巨噬细胞炎性蛋白 3 α (macrophage inflammatory protein-3 α , MIP-3 α), 也称为趋化因子 (C-C 基序) 配体 20 (CCL20)^[5]。研究表明, MIP-3 α 在结直肠癌中表达升高,与人类结直肠癌患者的不良预后相关^[6]。CC 趋化因子受体 3 (chemokine C-C-motif receptor 3, CCR3) 是 CCL5/RANTES、CCL7/MCP-3 和 CCL11/eotaxin 等趋化因子的受体, CCR3 及其配体是癌症的治疗靶点^[7]。有研究发现,血清 CCR3 在结肠癌患者中表达显著升高^[8]。但有关 MIP-3 α 、CCR3 联合在结肠癌术后复发转移中的临床价值尚不清晰,本研究通过检测结肠癌患者血清 MIP-3 α 、CCR3 水平,分析 MIP-3 α 、CCR3 对患者术后复发转移的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2018 年 6 月—2021 年 5 月西安市中心医院普外科收治的结肠癌患者 198 例为结肠癌组,男 99 例,女 99 例,年龄 (60.35 \pm 6.21) 岁,患者入院后均接受标准化结肠癌根治术。另选取医院同期健康体检者 192 例为健康对照组,男 95 例,女 97 例,年龄 (60.17 \pm 6.33) 岁,2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (20180915),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①经病理检查确诊为结肠癌;②首次确诊;③符合结肠癌根治术手术指征。(2) 排除标准:①合并免疫性疾病;②合并其他肿

瘤疾病;③心、肝、肾功能不全;④合并严重感染;⑤转移性结肠癌;⑥预计生存期 <3 个月。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 MIP-3 α 、CCR3 水平检测:于结肠癌患者入组次日/健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心后留取上清液待测。采用酶联免疫吸附法测定血清 MIP-3 α 、CCR3 水平,检测所用试剂盒分别购自上海瓦兰生物科技有限公司 (货号: APE10452) 和无锡东林科技发展责任有限公司 (货号: DL-CCR3-Hu1)。

1.3.2 随访及分组:患者行结肠癌根治术后开始随访,采用电话和门诊复查的方式进行随访,每 6 个月随访 1 次,随访截至 2024 年 5 月或患者出现复发转移。以术后出现新的结肠癌病灶或盆腔转移灶、伴或不伴远处转移判定为复发转移,随访 3 年根据结肠癌患者复发转移情况分为复发转移亚组 ($n=65$) 与未复发转移亚组 ($n=133$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 进行数据统计分析。计数资料以频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本采用 t 检验;多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者根治术后复发转移的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 MIP-3 α 、CCR3 水平对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 MIP-3 α 、CCR3 水平比较 结肠癌组血清 MIP-3 α 、CCR3 水平均高于健康对照组 ($P<0.01$),见表 1。

2.2 2 亚组血清 MIP-3 α 、CCR3 水平比较 复发转移亚组血清 MIP-3 α 、CCR3 水平均高于未复发转移亚组 ($P<0.01$),见表 2。

表 1 健康对照组与结肠癌组血清 MIP-3α、CCR3 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab.1 Comparison of serum MIP-3 α and CCR3 levels between healthy control group and colon cancer group

组别	例数	MIP-3α	CCR3
健康对照组	192	16.32±1.85	195.68±21.36
结肠癌组	198	21.01±2.19	231.06±24.55
<i>t</i> 值		22.813	15.164
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 2 未复发转移亚组与复发转移亚组结肠癌患者血清 MIP-3α、CCR3 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab.2 Comparison of serum levels of MIP-3 α and CCR3 in colon cancer patients between the non-recurrent and recurrent subgroups

组别	例数	MIP-3α	CCR3
未复发转移亚组	133	19.72±2.03	215.68±22.69
复发转移亚组	65	23.65±2.51	262.54±28.35
<i>t</i> 值		11.813	12.545
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组临床/病理特征比较 随访 3 年,198 例结肠癌患者复发转移发生率为 32.83% (65/198)。复发转移亚组患者 TNM 分期 T3~T4 期、低分化、术前癌胚抗原(CEA)>10 μg/L 的比例均大于未复发转移亚组 ($P<0.05$);2 亚组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、肿瘤部位、肠梗阻、血管侵犯、术后辅助化疗比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析结肠癌患者根治术后复发转移的影响因素 以结肠癌患者根治术后发生复发转移为因变量(否=0,是=1),将上述有差异项目[TNM 分期(T2 期=0,T3~T4 期=1)、分化程度(中高分化=0,低分化=1)、术前 CEA(≤10 μg/L=0,>10 μg/L=1)、MIP-3α 及 CCR3(均为实测值)]作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:TNM 分期 T3~T4 期、低分化程度、术前 CEA>10 μg/L、MIP-3α 高、CCR3 高均为结肠癌患者根治术后复发转移的独立危险因素 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 MIP-3α、CCR3 水平对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值 绘制血清 MIP-3α、CCR3 水平单独与联合预测结肠癌患者根治术后复发转移的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 MIP-3α、CCR3 水平及二者联合预测结肠癌患者根治术后复发转移的 AUC 分别为 0.808、0.795、0.899,二者联合的 AUC 大于血清 MIP-3α、CCR3 水平单独预测的 AUC ($Z=2.989, 2.575, P=0.003, 0.010$),见表 5、图 1。

表 3 未复发转移亚组与复发转移亚组结肠癌患者临床/病理特征比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of clinical/pathological characteristics between non recurrent and recurrent subgroups of colon cancer patients

项目	未复发转移亚组($n=133$)	复发转移亚组($n=65$)	χ^2 值	<i>P</i> 值	
性别	男	65(48.87)	34(52.31)	0.206	0.650
	女	68(51.13)	31(47.69)		
年龄(岁)	<60	71(53.38)	30(46.15)	0.913	0.339
	≥60	62(46.62)	35(53.85)		
吸烟史		68(51.13)	39(60.00)	1.384	0.239
饮酒史		66(49.62)	38(58.46)	1.367	0.242
肿瘤部位	升部	49(36.84)	23(35.38)	0.104	0.991
	降部	21(15.79)	10(15.38)		
	横部	23(17.29)	11(16.92)		
	乙状部	40(30.08)	21(32.31)		
肠梗阻		65(48.87)	29(44.62)	0.317	0.573
血管侵犯		56(42.11)	30(46.15)	0.291	0.589
TNM 分期	T2 期	75(56.39)	26(40.00)	4.694	0.030
	T3~T4 期	58(43.61)	39(60.00)		
分化程度	中高分化	96(72.18)	29(44.62)	4.253	<0.001
	低分化	37(27.82)	36(55.38)		
术后辅助化疗		79(59.40)	30(46.15)	3.095	0.079
术前 CEA(μg/L)	≤10	77(57.89)	26(40.00)	5.602	0.018
	>10	56(42.11)	39(60.00)		

表 4 影响结肠癌患者根治术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting recurrence and metastasis in colon cancer patients after radical surgery

项目	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
TNM T3~T4 期	0.625	0.315	3.942	0.047	1.869	1.008~3.465
低分化程度	0.692	0.306	5.116	0.024	1.998	1.097~3.640
术前 CEA>10 μg/L	0.635	0.280	5.143	0.023	1.887	1.090~3.267
MIP-3α 高	0.848	0.342	6.148	0.013	2.335	1.194~4.565
CCR3 高	0.841	0.336	6.260	0.012	2.318	1.200~4.478

表 5 血清 MIP-3α、CCR3 水平对结肠癌患者根治术后复发转移的预测价值

Tab.5 The predictive value of serum MIP-3α and CCR3 levels for recurrence and metastasis in colon cancer patients after radical surgery

项目	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
MIP-3α	21.08 ng/L	0.808	0.746~0.866	0.815	0.729	0.544
CCR3	238.58 ng/L	0.795	0.732~0.849	0.846	0.645	0.491
二者联合		0.899	0.849~0.938	0.800	0.910	0.710

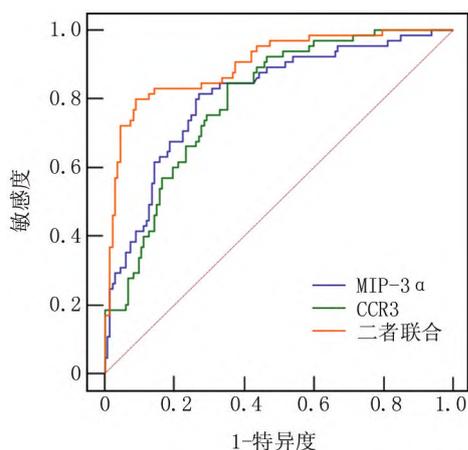


图 1 血清 MIP-3α、CCR3 水平预测结肠癌患者根治术后复发转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predicting postoperative recurrence and metastasis in colon cancer patients based on serum MIP-3α and CCR3 levels

3 讨论

结肠癌是一种起源于结肠上皮的恶性肿瘤,通常发生在乙状结肠直肠交界处。虽然其病因尚不清楚,但大多数结肠癌都是由腺瘤性息肉发展而来,从正常的结肠上皮发展为小腺瘤,然后从小腺瘤的轻度隐窝结构异常发展为最终的侵袭性癌症^[9]。结肠癌是全球发病率较高的癌症之一,也是癌症相关死亡的主要原因之一^[10-11]。随着我国经济的发展,人民生活水平提高和饮食结构改变,我国结肠癌的发病率和病死率呈逐年上升趋势,结肠癌的临床症状主要包括腹胀、消化不良和便血,最初的轻微症状,如消化不良、血便和便秘,在晚期可发展为水肿、黄疸和腹水。多种因素参与结肠癌的发展,如缺乏体育活动、过量饮酒、年龄增大、家族史、高脂肪饮食、糖尿病、炎症肠病等^[12]。结肠癌的发病机制和进展受不同遗传特征和基因组不稳定事件的驱动,从而导致不同的结肠癌表型,这些表型以染色体不稳定性、启动子 CpG 岛位点的高甲基化和高水平的微卫星不稳定性为特征^[13-14]。目前,结肠癌的治疗原则以手术为主,辅以放疗、生物治疗和靶向治疗的综合治疗方案。近年来,腹腔镜结肠癌根治术因其具有创伤小、术后疼痛轻等优点,已成为开腹手术的首选方法。然而,结肠癌患者容易在手术后发生并发症增加复发的风险,甚至导致死亡^[15-16]。因此寻找相关的高效生物标志物对预测患者术后复发转移具有一定临床价值。

趋化因子能诱导免疫细胞迁移和趋化,但也能对肿瘤细胞产生促瘤作用^[6],趋化细胞因子能够以多种

方式诱导癌细胞增殖和存活,并且肿瘤细胞可以表达趋化因子受体并产生促进肿瘤生长的趋化因子。血清 CCL20、CXCL12、CXCL10、CXCL8 等浓度升高是结直肠癌患者预后不良的独立危险因素^[17]。MIP-3α 主要由外周血中的中性粒细胞、Th17 细胞和单核细胞分泌,在肝脏、肺部和外周血细胞中表达。MIP-3α 与特异性趋化因子受体 6 (CCR6) 结合后,参与炎症反应,刺激抗原特异性免疫反应,促进炎症介质和细胞因子的释放,抵御微生物入侵,介导病理组织损伤,从而形成炎症反应的恶性循环^[18]。基质细胞衍生的 CCL20 可促进骨巨细胞瘤的肿瘤进展和骨质溶解,CCL20/CCR6 轴有助于肝脏血管生成,促进肝细胞癌的高血管状态。此外,结直肠癌细胞衍生的 CCL20 通过 FOXO1/CEBPB/NF-κB 信号传导诱导 Tregs 的募集,进一步促进了结肠癌的化疗耐药性^[19]。并且 CCL20 在结直肠癌中显著升高,可通过导致 p130cas 磷酸化并刺激 ERK-MAP 激酶和 Akt 通路来调节结肠癌增殖和转移^[20]。本研究结果发现,术后发生复发转移的结肠癌患者血清 MIP-3α 水平升高,与徐婷婷^[21]研究具有相似性。表明 MIP-3α 表达升高可能与患者术后复发转移具有密切联系,进一步分析发现 MIP-3α 升高为影响结肠癌患者术后发生复发转移的危险因素,表明 MIP-3α 表达水平与结肠癌患者病情发生发展具有一定相关性,推测在结肠癌中,细菌感染、微生物代谢产物、肥胖或上皮损伤会破坏肠上皮屏障,导致 MIP-3α 的产生和释放,在肿瘤进展过程中,MIP-3α 会吸引更多的免疫细胞进入肿瘤,进一步导致病情恶化^[22],MIP-3α 也可能通过调控 p130cas 磷酸化并刺激 ERK-MAP 激酶和 Akt 通路来调节结肠癌增殖和转移,促进癌细胞增殖扩散、复发转移,并且 MIP-3α 水平升高还可能通过相关信号通路诱导癌细胞耐药,导致不良预后。

CCR3 在许多细胞类型(包括嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T 细胞和单核细胞)上都有表达,而且比趋化因子受体家族的其他成员能结合更多的趋化因子配体。CCR3 参与多种病理过程,包括细胞迁移、过敏反应和寄生虫感染^[23]。CCR3 的表达也与侵袭性疾病的发生、局部扩散范围的增大以及生化复发的风险较高有关。最近的研究表明,CCR3 参与了甲状腺癌、前列腺癌、结肠癌和胶质母细胞瘤的扩散^[24],此外趋化因子 CCL7 及其受体 CCR3 也是结肠癌细胞侵袭和转移的关键介质^[25]。本研究结果发现,术后发生复发转移的结肠癌患者血清 CCR3 水平升高,表明 CCR3 水平升高与患者术后复发转移有关,可能参与调控患者病

情进展, Tateyama 等^[26]研究也发现, 结直肠癌患者血清中的 CCR3 水平显著升高, 进一步分析发现 CCR3 升高为影响结肠癌患者复发转移的危险因素, 进一步表明 CCR3 失调可能影响患者病情进展, 推测 CCR3 可能与相关配体结合后, 诱导癌基因, 促进癌细胞增殖扩散, 导致术后复发转移, CCR3 水平升高可能导致嗜碱性粒细胞、T 细胞和单核细胞等免疫细胞增加, 调节免疫反应, 导致免疫抑制, 增加术后癌细胞复发转移的风险^[27]。

此外, MIP-3 α 、CCR3 联合预测结肠癌患者根治术后复发转移的 AUC 为 0.899, 且联合预测具有较高的特异度, 提示 MIP-3 α 、CCR3 联合对患者术后复发转移具有更优的预测价值, 多指标联合可弥补单指标预测的不足, 提高预测准确度。

综上, 术后复发转移的结肠癌患者血清 MIP-3 α 、CCR3 水平升高, 对结肠癌患者术后复发转移具有一定辅助预测价值, 可能为潜在的肿瘤标志物, 但本研究所选样本量较少, 仍需进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘军、乔镭: 提出研究方向、研究思路, 研究选题, 设计论文框架, 撰写论文; 高小鹏、申磊花: 实施研究过程, 数据收集、分析整理, 进行文献调研与整理; 孙博: 设计研究方案、研究流程

参考文献

[1] Chuang JP, Tsai HL, Chen PJ, et al. Comprehensive review of biomarkers for the treatment of locally advanced colon cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3744-3763. DOI: 10.3390/cells11233744.

[2] Dey A, Mitra A, Pathak S, et al. Recent advancements, limitations, and future perspectives of the use of personalized medicine in treatment of colon cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22(1): 15330338231178403. DOI: 10.1177/15330338231178403.

[3] Pang X, Xu B, Lian J, et al. Real-world survival of colon cancer after radical surgery: A single-institutional retrospective analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1): 914076-914087. DOI: 10.3389/fonc.2022.914076.

[4] Chen S, Shen X. Long noncoding RNAs: Functions and mechanisms in colon cancer [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 167-179. DOI: 10.1186/s12943-020-01287-2.

[5] Gordy JT, Hui Y, Schill C, et al. A SARS-CoV-2 RBD vaccine fused to the chemokine MIP-3 α elicits sustained murine antibody responses over 12 months and enhanced lung T-cell responses [J]. *Front Immunol*, 2024, 15(1): 1292059-1292071. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1292059.

[6] Nandi B, Del Valle JP, Samur MK, et al. CCL20 induces colorectal cancer neoplastic epithelial cell proliferation, migration, and further CCL20 production through autocrine HGF-c-Met and MSP-MSPR signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2021, 12(24): 2323-2337. DOI: 10.18632/oncotarget.28131.

[7] Tateyama N, Asano T, Suzuki H, et al. Epitope mapping of anti-mouse CCR3 monoclonal antibodies using flow cytometry [J]. *Antibodies (Basel)*, 2022, 11(4): 75-85. DOI: 10.3390/antib11040075.

[8] Zajkowska M, Kulczyńska-Przybik A, Dulewicz M, et al. Eotaxins and their receptor as biomarkers of colorectal cancer [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(12): 2675-2685. DOI: 10.3390/jcm10122675.

[9] Wei RY, Li CH, Zhong WY, et al. A correlation study affecting survival in patients after radical colon cancer surgery: A retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(11): e33302. DOI: 10.1097/MD.00000000000033302.

[10] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.

[11] 杨同昕, 董建宁, 施雪松, 等. 结直肠癌组织中 SPON2、MGP 表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(2): 207-211. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.02.016.

[12] Aiello P, Sharghi M, Mansourkhani SM, et al. Medicinal plants in the prevention and treatment of colon cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1): 2075614-2075664. DOI: 10.1155/2019/2075614.

[13] Molfetta R, Paolini R. The controversial role of intestinal mast cells in colon cancer [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 459-472. DOI: 10.3390/cells12030459.

[14] 周钰杰, 杨芳, 严晶, 等. 结直肠癌组织 miR-330-5p、PTBP1 的表达与病理参数和预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(1): 68-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.012.

[15] Wang J, Li MH. Risk factors for anastomotic fistula development after radical colon cancer surgery and their impact on prognosis [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(11): 2470-2481. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i11.2470.

[16] Duan X, Su D, Yu H, et al. Adoption of artificial intelligence (AI)-based computerized tomography (CT) evaluation of comprehensive nursing in the operation room in laparoscopy-guided radical surgery of colon cancer [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022(1): 2180788-2180798. DOI: 10.1155/2022/2180788.

[17] Paczek S, Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B. Chemokines-what is their role in colorectal cancer [J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820903384. DOI: 10.1177/1073274820903384.

[18] Liu M, Duan YJ, Zhang Y, et al. Prognostic value of macrophage inflammatory protein-3 α (MIP3- α) and severity scores in elderly patients with sepsis [J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17(1): 1503-1509. DOI: 10.2147/JIR.S447142.

[19] Wang D, Yang L, Yu W, et al. Colorectal cancer cell-derived CCL20 recruits regulatory T cells to promote chemoresistance via FOXO1/CEBPB/NF- κ B signaling [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 215-229. DOI: 10.1136/s40425-019-0701-2corr1.

[20] Li Y, Liu J, Xiao Q, et al. EN2 as an oncogene promotes tumor progression via regulating CCL20 in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 604-614. DOI: 10.1038/s41419-020-02804-3.

[21] 徐婷婷. 趋化因子 CXCL8 与 CCL20 在结直肠癌患者血清中表达与肝转移发生的临床研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.

(下转 1312 页)

- 结直肠癌肝转移的临床疗效及安全性[J].现代中西医结合杂志,2021,30(33):3673-3676,3722. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.33.006.
- [6] 王正洪,方亮,蒋明东,等.FOLFOX6 方案与 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌的疗效和安全性比较及肿瘤转移的临床特点分析[J].实用医院临床杂志,2018,15(1):97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.01.030.
- [7] 胡荣臻,张莉,刘慧革.贝伐珠单抗联合 mFOLFOX6 方案治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性[J].癌症进展,2023,21(24):2703-2706. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.24.09.
- [8] 雷雨,于娇,何莉,等.沙利度胺联合 XELOX 方案治疗转移性结直肠癌的预后效果及影响因素[J].解放军医药杂志,2018,30(10):23-26. DOI:10.3969/j.issn.2095-140X.2018.10.006.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.
- [10] 李康,董龙科.西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 化疗方案治疗转移性结直肠癌的临床效果[J].临床医学研究与实践,2023,8(9):9-12. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202309003.
- [11] 陈晓莉,杜书章,张瑞,等.贝伐珠单抗联合 XELOX、FOLFOX6 方案治疗转移性结直肠癌的疗效对比及其对患者肝肾功能的影响[J].中国合理用药探索,2021,18(3):45-49.
- [12] 李毅斌,曹漫明,胡喜钢,等.射频消融术联合肝动脉化疗栓塞及西妥昔单抗治疗结直肠癌肝转移的疗效评价[J].介入放射学杂志,2016,25(2):129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.009.
- [13] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
- [14] 夏金,王雁军,原园,等.腹腔镜下结直肠癌肝转移同期切除术的疗效及对患者免疫功能的影响[J].癌症进展,2021,19(18):1917-1920. DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.18.22.
- [15] 燕国丽,胡作为,王珊.二联化疗方案辅助应用对结直肠癌肝转移患者生存时间及不良反应的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(36):4065-4067,4074. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.36.021.
- [16] 韩磊,武雪亮,郭飞,等.微波消融在潜在可切除的结直肠癌伴同时性多发肝转移中的临床应用[J].中国医学科学院学报,2024,46(2):161-168. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.15900.
- [17] 朴龙镇,金兰,李滕,等.DC-CIK 联合化疗对结直肠癌根治术后肝转移患者疗效及对 TRF1 和 TRF2 表达的影响[J].疑难病杂志,2021,20(5):446-449,455. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.05.003.
- [18] 张洋,杨帆,王景景.沙利度胺联合 XELOX 方案化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及对生存率的影响[J].癌症进展,2022,20(7):727-730. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.07.21.
- [19] 邱国钦,陈玉强,许英艺,等.FOLFOX6/FOLFIRI 优化给药全身化疗联合 TACE 治疗结直肠癌肝转移[J].实用肿瘤杂志,2023,38(4):371-376. DOI: 10.13267/j.cnki.syzzz.2023.059.
- [20] 张兰会,刘瑜,黄汝芹,等.沙利度胺联合健脾养阴活血方治疗晚期结直肠癌合并重度营养不良疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2020,29(21):2285-2288. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2020.21.002.
- [21] 魏哲威,何裕隆,余捷,等.结直肠癌肝转移术后 mFOLFOX6 方案与 XELOX 方案辅助化疗的疗效观察[J].消化肿瘤杂志:电子版,2018,10(3):153-156. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7402.2018.03.007.
- [22] 马骏,张玉英,陈树军,等.奥沙利铂不同给药方案联合卡培他滨对结直肠癌肝转移患者的疗效及生存率的影响[J].中国医药,2020,15(4):593-596. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.04.027.
- [23] 江经斌.结直肠癌肿瘤标志物的临床应用研究进展[J].疑难病杂志,2020,19(8):860-864. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.08.025.
- [24] 郑璐,许权,陆妙珍,等.贝伐单抗联合 FOLFOX-6 化疗治疗晚期转移性结直肠癌的临床应用[J].现代实用医学,2019,31(4):478-480. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2019.04.023.

(收稿日期:2024-07-17)

(上接 1307 页)

- [22] Li W, Chen F, Gao H, et al. Cytokine concentration in peripheral blood of patients with colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2023, 14(1):1175513-1175525. DOI:10.3389/fimmu.2023.1175513.
- [23] Rege SV, Teichert A, Masumi J, et al. CCR3 plays a role in murine age-related cognitive changes and T-cell infiltration into the brain[J]. Commun Biol, 2023, 6(1):292-302. DOI: 10.1038/s42003-023-04665-w.
- [24] Guérard A, Laurent V, Fromont G, et al. The chemokine receptor CCR3 is potentially involved in the homing of prostate cancer cells to bone: Implication of bone-marrow adipocytes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):1994-2005. DOI: 10.3390/ijms22041994.
- [25] Qi S, Perrino S, Miao X, et al. The chemokine CCL7 regulates invadopodia maturation and MMP-9 mediated collagen degradation in liver-metastatic carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2020, 483(1):98-113. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.03.018.
- [26] Tateyama N, Asano T, Tanaka T, et al. Epitope mapping of anti-mouse CCR3 monoclonal antibodies (C3Mab-6 and C3Mab-7)[J]. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2023, 42(2):68-72. DOI: 10.1089/mab.2022.0034.
- [27] 孙剑,高杨,康荣基,等.LINC00261 和 miR-31 在结直肠癌组织中的表达及与临床病理特征的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(11):44-48. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2021.11.011.

(收稿日期:2024-07-18)