

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.019

CD3⁺、CD8⁺ 调节性 T 细胞与结肠癌术后复发的关系 及列线图预测模型构建 *

杜雪梅¹ 吕 宏¹ 周文婷¹ 邹晓红¹ 何晓凤^{2Δ}

(1 四川大学华西医院龙泉医院病理科 四川 成都 610100;

2 四川大学华西医院龙泉医院肿瘤血液科 四川 成都 610100)

摘要 目的:探究 CD3⁺、CD8⁺ 调节性 T 细胞与结肠癌患者术后复发的相关性并构建列线图模型,分析其预测价值。**方法:**选取 2018 年 12 月至 2020 年 11 月我院收治的 170 例结肠癌患者,根据术后 3 年的复发情况,分为复发组(n=22)和未复发组(n=148)。对比两组患者术前 CD3⁺、CD8⁺ 占比,采用多因素 Logistic 回归分析影响因素,构建列线图预测模型并采用受试者工作特征(ROC)曲线评价预测效能。**结果:**复发组患者 CD3⁺ 占比低于未复发组患者,CD8⁺ 占比高于未复发组($P<0.05$)。TNM 分期、肿瘤病灶位置、淋巴结转移、术前癌胚抗原(CEA)、CD8⁺ 是结肠癌患者复发的独立危险因素,CD3⁺ 是其保护因素($P<0.05$)。列线图模型预测结肠癌患者术后复发风险的曲线下面积(AUC)为 0.892(95% CI: 0.808~0.975)。**结论:**结肠癌术后复发患者 CD3⁺、CD8⁺ 调节性 T 细胞水平异常,TNM 分期、肿瘤病灶位置、淋巴结转移、术前 CEA、CD8⁺、CD3⁺ 是结肠癌患者复发的影响因素。根据影响因素构建的列线图预测模型对结肠癌患者术后复发情况具有较高的预测价值,有助于临床医生更好地评估患者术后复发风险,制定个性化的治疗方案。

关键词:调节性 T 细胞;结肠癌;复发;列线图预测模型

中图分类号:R735.35 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2025)01-132-07

Relationship between CD3⁺, CD8⁺ Regulatory T Cells with the Recurrence of Colon Cancer after Surgery, and the Construction of the Nomogram Prediction Model*

DU Xue-mei¹, LÜ Hong¹, ZHOU Wen-ting¹, ZOU Xiao-hong¹, HE Xiao-feng^{2Δ}

(1 Department of Pathology, Longquan Hospital, Sichuan University West China Hospital,
Chengdu, Sichuan, 610100, China;

2 Department of Oncology and Hematology, Longquan Hospital, Sichuan University West China Hospital,
Chengdu, Sichuan, 610100, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between CD3⁺ and CD8⁺ regulatory T cells with postoperative recurrence in colon cancer patients and construct the nomogram model to analyze predictive value. **Methods:** A total of 170 patients with colon cancer in our hospital from December 2018 to November 2020 were selected, and divided into recurrence group (n=22) and no recurrence group (n=148) according to the recurrence situation in 3 years after surgery. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors, a nomogram prediction model was constructed and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the prediction efficiency. **Results:** The proportion of CD3⁺ in the relapse group was lower than that in the no relapse group, and the

* 基金项目:四川省卫健委医学科研项目(18PJ429);四川省成都市龙泉驿区卫健系统科研课题(WJKY006)

作者简介:杜雪梅(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:肿瘤病理学,E-mail: 18980410283@163.com

Δ 通讯作者:何晓凤(1985-),女,硕士,副主任医师,研究方向:临床肿瘤学,E-mail: luyaoaben@163.com

(收稿日期:2024-10-15)

proportion of CD8⁺ was higher than that in no relapse group ($P<0.05$). TNM staging, tumor focus location, lymph node metastasis, preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) and CD8⁺ were independent risk factors for recurrence of colon cancer, and CD3⁺ was protective factor ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) predicted by the nomogram model for postoperative recurrence risk of colon cancer patients was 0.892 (95% CI: 0.808~0.975). **Conclusion:** CD3⁺, CD8⁺ regulatory T cells level in patients with recurrent colon cancer after surgery is abnormal. TNM staging, tumor focus location, lymph node metastasis, preoperative CEA, CD8⁺, and CD3⁺ were the influencing factors for recurrence in patients with colon cancer. The nomogram prediction model constructed according to the influencing factors has high predictive value for the prognostic recurrence of colon cancer patients, and helps clinicians to better evaluate the risk of postoperative recurrence and develop personalized treatment plan.

Key words: Regulatory T cells; Colon cancer; Relapse; Nomogram prediction model

Chinese Library Classification(CLC): R735.35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-132-07

前言

结肠癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,多发生于直肠与乙状结肠交界处,发病原因复杂多样,具有发病率高、死亡率高、预后差等特点,是导致全球死亡的主要癌症类型之一^[1]。目前,早中期患者临床治疗方法以手术切除为主,腹腔镜结肠癌根治性手术是临床首选方式,具有切口小、恢复快、创伤小、疗效好等优势,较开腹手术更有利于辨识盆腔自主神经,但部分结肠癌患者仍出现术后肿瘤复发,严重影响患者预后^[2]。研究证实^[3],调节性T细胞介导的炎症反应和免疫紊乱在结直肠癌发生、发展中发挥重要作用。其中,CD3⁺调节性T细胞能够通过分泌特定的细胞因子,抑制肿瘤免疫反应,为结肠癌肿瘤细胞的凋亡创造有利环境^[4]。CD8⁺调节性T细胞则可能参与了肿瘤的免疫逃逸机制,促进肿瘤的进展^[5]。列线图预测模型是一种将多个预测因素进行整合,以可视化的方式呈现预测结果的工具,通过列线图预测模型,能够直观地了解各个因素对患者术后复发的贡献程度,该模型可为临床医生提供更为准确的术后复发风险评估^[6]。本研究分析CD3⁺、CD8⁺调节性T细胞与结肠癌术后复发的关系,并构建结肠癌患者术后复发风险列线图预测模型,旨在为临床术后复发风险的预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年12月至2020年11月于我院就诊的170例结肠癌患者,其中平均年龄(57.82 ± 12.22)岁;男99例,女71例;TNM分

期:I期55例,II期65例,III期50例;肿瘤病灶位置:结肠左侧89例,结肠右侧63例,横结肠18例。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)经病理检查确诊为结肠癌^[7];(2)术前未发生远处转移,符合腹腔镜结肠癌根治性手术指征;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)可完成36个月随访;(5)临床资料完整。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能障碍;(2)存在腹部手术史者;(3)合并其他恶性肿瘤者;(4)术前行辅助放疗者;(5)严重精神疾病者;(6)失访者。

1.3 治疗方法

所有患者均行腹腔镜结肠癌根治性手术,全身麻醉后,取头高脚低位,常规建立气腹,肚脐下设观察孔,腹腔镜探查病灶状态。超声刀打开并分离结肠系膜,充分暴露血管,夹闭其根部。离断肠管,取出切除的肠管,送病理检查。根据情况行肠管端端、端侧、侧侧吻合,检查无活动性出血,肠管血运良好后,将吻合部位肠管还纳腹腔,冲洗腹腔后留置引流管并封闭切口。

1.4 观察指标

收集资料:性别、分化程度、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、病理类型、肿瘤病灶位置、淋巴结转移情况、术前外周血癌胚抗原(CEA)、肿瘤最大直径、TNM分期、T淋巴细胞亚群CD3⁺、CD8⁺占比。

1.5 随访

所有患者手术结束后,采用电话回访、门诊或住院复查等方式随访3年,以患者复发或达到随访截止时间2023年11月为随访终点,记录患者复发情况。

1.6 统计学分析

数据分析采用 SPSS 19.0 软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)的形式表示,采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析复发的影响因素;采用 R 语言中的 rms 软件包构建列线图预测模型,利用 Rstudio 中的 rmda 程序包绘制决策曲线,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析列线图预测模型对结肠癌患者术后复发的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表 1 复发组与未复发组患者 CD3⁺、CD8⁺ 占比($\bar{x}\pm s$, %)

Table 1 Proportion of CD3⁺ and CD8⁺ between patients in the relapse group and the non-relapse group($\bar{x}\pm s$, %)

Groups	n	CD3 ⁺	CD8 ⁺
Relapse group	22	58.17 $\pm$ 9.03	29.48 $\pm$ 6.86
Non-relapse group	148	64.75 $\pm$ 8.10	24.79 $\pm$ 5.62
t		3.502	3.545
P		0.001	0.001

2.2 结肠癌患者术后复发的单因素分析

两组肿瘤病灶位置、TNM 分期、术前 CEA 水平、淋巴结转移占比、低分化程度占比比较有差异($P<0.05$),其他资料对比无差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3 结肠癌患者复发的影响因素

以是否复发为因变量(是=1,否=0),以分化程度、TNM 分期、肿瘤病灶位置、淋巴结转移、术前 CEA 和 CD8⁺、CD3⁺ 占比作为自变量,按表 3 进行赋值(二分类变量转化为数值变量,连续性变量转化为二分类变量并进行赋值),结果显示:结肠癌患者复发的独立危险因素包括淋巴结转移、肿瘤病灶位置、TNM 分期、术前 CEA、CD8⁺,保护因素则为 CD3⁺($P<0.05$)。见表 4。

2.4 列线图预测模型的构建

基于 TNM 分期、肿瘤病灶位置、淋巴结转移、术前 CEA、CD8⁺、CD3⁺ 水平构建结肠癌患者术后复发的个体化列线图预测模型,见图 1。模型显示,患者 TNM 分期、肿瘤病灶位置、淋巴结转移、术前 CEA、CD8⁺ 水平的升高会提高复发的风险,而 CD3⁺ 的升高则会降低复发风险。

2.5 模型评价及验证

采用真实值和 ROC 曲线对模型预测值之间的区分度进行评估,一致性指数为 0.795(95% CI: 0.678~0.913),曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.892(95% CI: 0.808~0.975),

2 结果

2.1 复发组与未复发组患者 CD3⁺、CD8⁺ 占比

纳入研究对象的 170 例结肠癌患者中,术后 3 年内复发患者 22 例,复发率为 12.94%(22/170),根据是否复发分为未复发组(n=148)、复发组(n=22)。复发组患者 CD3⁺ 占比低于未复发组患者,CD8⁺ 占比高于未复发组($P<0.05$)。见表 1。

以上结果显示该预测模型对术后复发的预测精度较高,见图 2。通过模型校准曲线分析可知,列线图模型预测概率较好拟合实际概率,见图 3。临床决策曲线显示,模型远离极端曲线,净获益率高,见图 4。

3 讨论

结肠癌是一种临床高发性消化道恶性肿瘤,任何年龄段均有发生,且病因尚不明确,发病受生活习惯、饮食习惯等因素影响^[9]。临床初期表现为下腹部局部腹痛、腹泻等症状,部分患者伴长期贫血、营养不良等症状,严重影响患者的生活质量和身心健康^[10]。临床治疗结肠癌以手术切除为主,腹腔镜技术已被广泛应用患者治疗中,更有利于手术顺利进行,保护病灶周围神经组织^[11]。尽管科学技术及医学理念的不断更新,但仍有较多患者术后出现病情复发,因此如何降低术后复发的概率仍是临床亟待解决的难题^[12]。

调节性 T 细胞是机体免疫细胞群之一,可保障免疫系统正常运转^[13]。CD3⁺T 细胞是成熟 T 淋巴细胞的标志,能够识别肿瘤细胞表面的异常抗原,这种识别过程使 CD8⁺T 细胞能够区分正常细胞和肿瘤细胞,为后续的免疫攻击提供基础,CD3⁺、CD8⁺T 细胞还能与其他免疫细胞相互作用,共同调节结肠癌肿瘤微环境^[14]。本研

表 2 结肠癌患者术后复发的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of postoperative recurrence in colon cancer patients

Items	Relapse group (n=22)	Non-relapse group (n=148)	t/ χ^2	P
Gender[n(%)]			0.303	0.581
Male	14(63.64)	85(57.43)		
Female	8(36.36)	63(42.57)		
Age(years)	56.32±11.78	58.43±12.92	0.722	0.471
BMI(kg/m ²)	22.67±4.82	22.59±4.43	0.078	0.938
History of smoking[n(%)]	13(59.09)	70(47.30)	1.066	0.301
Tumor diameter(cm)	4.31±0.92	3.94±0.81	1.963	0.051
Degree of differentiation[n(%)]			11.843	0.001
Moderately/well-differentiated	8(36.36)	108(72.97)		
Poorly differentiated	14(63.64)	40(27.03)		
TNM[n(%)]			14.257	0.001
I, II	8(36.36)	112(75.68)		
III	14(63.64)	36(24.32)		
Pathology type[n(%)]			0.641	0.433
Undifferentiated carcinoma	3(13.64)	12(8.11)		
Adenosquamous carcinoma	5(22.73)	54(36.49)		
Mucinous adenocarcinoma	10(45.45)	24(16.21)		
Adenocarcinoma	4(18.18)	58(39.19)		
Location of tumor lesions[n(%)]			12.042	0.002
Colon transversum	7(31.82)	11(7.44)		
Left hemicolon	9(40.91)	80(54.05)		
Right hemicolon	6(27.27)	57(38.51)		
Lymphatic metastasis [n(%)]			5.258	0.021
Yes	13(59.09)	25(16.89)		
No	9(40.91)	123(83.11)		
CEA(μg/L)	5.38±1.98	4.52±1.34	2.621	0.009

表 3 变量赋值

Table 3 Variable assignments

Variable	Items	Assignment
X1	Degree of differentiation	Poorly differentiated =1, Moderately/well-differentiated=0
X2	TNM	I, II =1, III =0
X3	Location of tumor lesions	Colon transversum=2, Left hemicolon =1, Right hemicolon=0
X4	Lymphatic metastasis	Yes=0, No=1
X5	CEA	<5.06 μg/L=1, ≥5.06 μg/L=0
X6	CD8 ⁺	<26.15%=1, ≥26.15%=0
X7	CD3 ⁺	<62.58%=0, ≥62.58%=1

Note: CD3⁺ and CD8⁺ classify the mean values of patients.

表 4 多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis

Items	β	SE	Wald	OR	95 % CI	P
Degree of differentiation	1.068	0.471	4.766	2.749	1.111~7.029	0.291
TNM	1.695	0.483	12.318	5.444	2.113~14.026	0.000
Location of tumor lesions	0.869	0.365	5.676	2.384	1.046~4.503	0.009
Lymphatic metastasis	1.961	0.486	16.284	7.107	2.742~18.421	0.000
CEA	1.485	0.479	9.607	4.417	1.726~11.299	0.004
CD8 ⁺	1.927	0.538	12.835	6.869	2.394~19.741	0.000
CD3 ⁺	-1.251	0.535	5.473	0.286	0.100~0.816	0.019

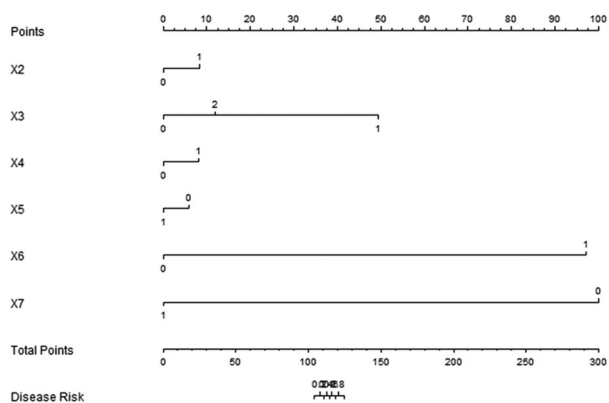


图 1 列线图风险预测模型

Fig.1 The nomogram risk prediction model

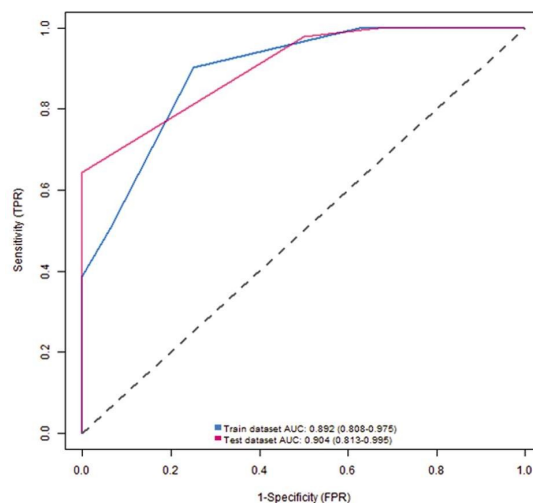


图 2 ROC 曲线

Fig.2 The ROC curves

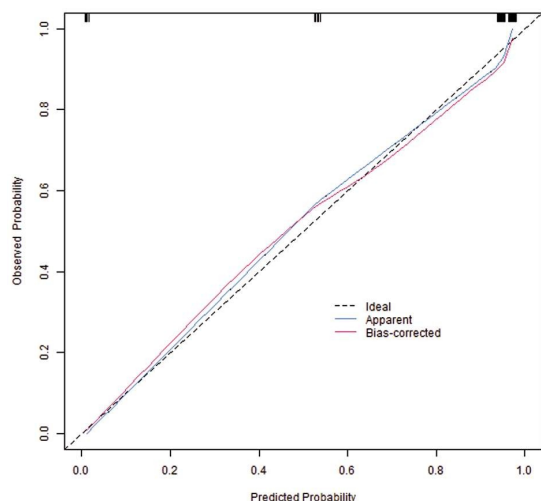


图 3 校准曲线

Fig.3 The calibration curve

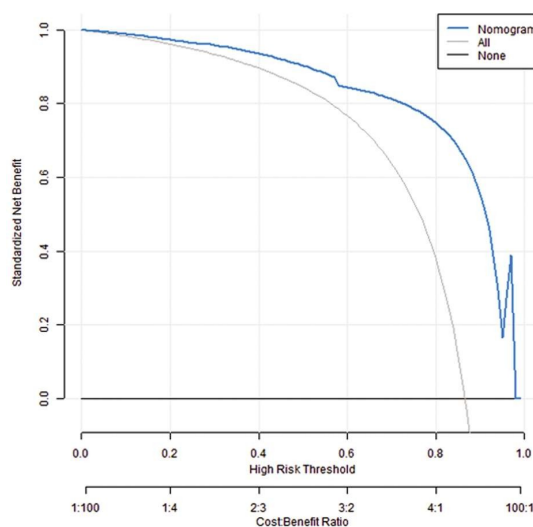


图 4 临床决策曲线

Fig.4 The clinical decision curve

究结果显示,与未复发组相比,复发组 CD3⁺ 更低,术前 CD8⁺ 更高。CD3⁺、CD8⁺ 异常提示患者免疫功能降低,加重机体代谢,进而导致抵抗病

毒细菌感染能力不足,易激发体内炎性反应,而炎性反应又会进一步降低免疫功能,提高复发

风险^[15]。

本研究结果显示,结肠癌患者复发的独立危险因素包括淋巴结转移、肿瘤病灶位置、TNM分期、术前CEA、CD8⁺,保护因素则为CD3⁺。TNM分期综合反映了结肠癌肿瘤的原发灶情况、区域淋巴结转移情况以及远处转移情况,更高的TNM分期表示肿瘤的浸润深度越严重,患者术后复发的风险也极大地增加^[16-18]。结肠癌的淋巴结转移是肿瘤细胞通过淋巴管系统扩散到区域淋巴结的过程,肿瘤细胞脱离原发肿瘤部位,侵入周围淋巴管,随着淋巴液流动到达区域淋巴结,并在其中定植和生长,恶性肿瘤细胞随淋巴系统转移至身体其他部位。发生淋巴结转移的患者通常病情较为严重,手术切除疗效甚微,只能依靠术后放化疗杀死肿瘤细胞,因此发生淋巴结转移的结肠癌患者术后复发的风险较高^[19]。CEA是目前临床常用肿瘤标志物之一,其水平的升高提示机体出现恶性肿瘤的概率明显增大,对结肠癌肿瘤具有诊断、检测等重要价值^[20]。CEA具有使肿瘤细胞免疫逃避和促使肿瘤细胞扩散和转移的作用。因此结肠癌患者术前血清CEA值升高,往往表示病变范围较广,提示患者术后复发风险更大^[21]。CD3⁺是反映总体T细胞水平的指标,其水平的降低可导致淋巴细胞免疫监视功能降低,不易察觉恶性肿瘤的发生^[22]。CD8⁺可分泌抑制T淋巴细胞因子,CD3⁺、CD8⁺T共同作用维持机体免疫平衡^[23]。结肠癌中CD3⁺、CD8⁺T细胞的浸润程度与肿瘤的免疫微环境密切相关,较高的细胞浸润程度通常意味着更强的抗肿瘤免疫反应,有助于控制肿瘤的生长和扩散^[24],因此CD3⁺、CD8⁺T细胞与结肠癌的复发相关。

此外,在本研究中,对列线图预测模型的验证结果显示,校准曲线C-index值为0.955,说明该列线图预测模型具备较好的区分度,ROC曲线的AUC值为0.892(95%CI: 0.808~0.975),说明该列线图预测模型具有良好的预测效能。通过构建列线图预测模型,可以深入了解疾病的发生发展机制,发现新的治疗靶点和生物标志物。

综上所述,TNM分期、肿瘤病灶位置、淋巴结转移、术前CEA、CD8⁺是结肠癌患者复发的独立危险因素,CD3⁺是其保护因素。基于以上因素构建的列线图模型对结肠癌患者术后复发的预测效能较高。建议临床根据以上影响因素,

为患者制定个体化治疗方案,通过干预措施降低患者术后复发风险。

参 考 文 献(References)

- [1] Chen H, Luo J, Guo J. Development and validation of a five-immune gene prognostic risk model in colon cancer[J]. *Bmc Cancer*, 2020, 20(1): 395.
- [2] 刘欢,邵琛,马焱,等.艾司氯胺酮联合舒芬太尼术后镇痛对老年腹腔镜结肠癌根治术患者细胞免疫功能、疼痛因子和认知功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(2): 294-298.
- [3] 黄建辉,蒋晨,王兴超,等. MGB1-RAGE 通路调节 Treg 分化在结肠癌进程中的机制分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(04): 416-420.
- [4] 陈自喜,张孟哲,朱兆伟,等. 结肠癌患者外周血 microRNA-21、淋巴细胞亚群及炎症因子的相关性研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(4): 6.
- [5] 谭骏岚,任丽芝,龙梦铃,等. 肠复方逆转肠癌髓源性抑制细胞对 CD8⁺T 细胞免疫功能抑制的机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 1(9): 031.
- [6] 丁志翔,于鹏,刘郁. 预测老年结肠癌患者根治术后生存情况的列线图模型的构建以及验证 [J]. *国际老年医学杂志*, 2024, 45(04): 464-468.
- [7] Mody SK, Ba-Thike K, Gaffield ME. The world health organization- united nations population fund strategic partnership programme's implementation of family planning guidelines and tools in Asia-Pacific countries [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 39(4): 825-830.
- [8] 裴全正. 血清 NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 水平动态监测在转移性结肠癌化疗患者疗效评估中的应用价值 [J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(3): 425-427.
- [9] Yaghoubi A, Khazaei M, Avan A, et al. The bacterial instrument as a promising therapy for colon cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(4): 595-606.
- [10] 邱泰霖,纪云兆,蒋文静,等. 结肠癌中 P2X7 受体表达水平及其与患者预后的关系 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(6): 831-835.
- [11] Alonso S, Saltz L. The landmark series: chemotherapy for non-metastatic colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 995-1001.
- [12] 冯坤,宋丁铭,陈华进,等. UTUC 腹腔镜下根治性切除术联合 LND 的回顾性分析[J]. *锦州医科大学学报*, 2024, 45(4): 66-71.
- [13] Li C, Jiang P, Wei S, et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116.

- [14] Akagi J, Takai E, Tamori Y, et al. CD3⁺CD56⁺CD8⁺ cells demonstrating a suppressor T cell-like function in the peripheral blood of colon cancer patients[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(3): 561-566.
- [15] 钱亚萍, 路芳芳, 王凌菲, 等. 结肠癌术后化疗感染与细胞免疫及肠道菌群的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(05): 738-742.
- [16] Ogawa S, Itabashi M, Bamba Y, et al. Stage II colon cancer staging using the number of retrieved lymph nodes may be superior to current TNM staging for prognosis stratification: the Japanese study group for postoperative follow-up of colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(10): 2205-2214.
- [17] 刘松鸽, 王军凯, 李晓娜. IPO-38、NIBP2 表达与结肠癌 TNM 分期的关系 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(06): 1200-1202, 1211.
- [18] 肖力, 罗朝军, 陈景艺. 多层螺旋 CT 增强及重建在结肠癌术前 TNM 分期评估中的价值[J]. *中国卫生标准管理*, 2023, 14(20): 98-102.
- [19] Huang Y, Ji L, Zhu J, et al. Lymph node status and its impact on the prognosis of left-sided and right-sided colon cancer: A SEER population-based study[J]. *Cancer Med-us*, 2021, 10(23): 8708-8719.
- [20] Azari F, Meijer RPJ, Kennedy GT, et al. Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule Type 5 Receptor-Targeted Fluorescent Intraoperative Molecular Imaging Tracer for Lung Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1): e2252885.
- [21] 傅芳美. 术前血 NLR、dNLR、CEA 和 CA19-9 乘积与结肠癌术后生存时间相关性研究 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(01): 130-132.
- [22] Kim IK, Lee KY, Kang J, et al. Immune-modulating Effect of Korean Red Ginseng by Balancing the Ratio of Peripheral T Lymphocytes in Bile Duct or Pancreatic Cancer Patients With Adjuvant Chemotherapy [J]. *In Vivo*, 2021, 35(3): 1895-1900.
- [23] Lea D, Watson M, Skaland I, et al. A template to quantify the location and density of CD3⁺ and CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in colon cancer by digital pathology on whole slides for an objective, standardized immune score assessment [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 2049-2057.
- [24] 梁艳玲, 金捷, 吴妮莎, 等. 结肠癌微环境中免疫细胞浸润模式及其预后评估 [J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(04): 361-368.

(上接第 125 页)

- [23] Santos DAR, Gaitero C, Santos M, et al. MicroRNA Biomarkers as Promising Tools for Early Colorectal Cancer Screening-A Comprehensive Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11023.
- [24] Zhang N, Zhang PP, Huang JJ, et al. Reduced serum exosomal miR-874 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 664-672.
- [25] Castanhole-Nunes MMU, Tunissiolli NM, Oliveira ARCP, et al. MiR-612, miR-637, and miR-874 can Regulate VEGFA Expression in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(2): 282.
- [26] 范丽娟, 李慧, 张慧敏, 等. 信号转导和转录活化因子 3 通过趋化因子 CX3C 配体 1 促进血管内皮细胞增殖迁移 [J]. *生物工程学报*, 2019, 35(4): 142-151.
- [27] 程晓范, 朱胡太龙, 刘灵, 等. STAT3 信号在炎症性肠病及结肠炎相关结直肠癌发生发展中的作用和相关药物研究进展[J]. *药学报*, 2022, 57(08): 2253-2261.
- [28] 唐杰. miR-874 抑制 STAT3 蛋白的表达进而调控胃癌细胞血管拟态形成及远处转移 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(z1): 51-51.
- [29] 马二民, 张兆宏, 黄晶晶, 等. 外泌体源性 LncRNA ESCCAL-1/miR-874/ITGBL1 对结直肠癌细胞增殖凋亡的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(3): 442-450.