

Ki67检测在阿司匹林预防结直肠癌中的应用效果

李 阳^{1*}, 姜 博¹, 康心童¹, 刘宇奇², 李彦冬², 梁冬冬³, 张廷硕⁴, 孙雪娇⁵, 叶兴龙^{1*}

¹北华大学附属医院泌尿外科, 吉林 吉林

²北华大学附属医院普外科, 吉林 吉林

³北华大学附属医院党政综合办公室(档案室), 吉林 吉林

⁴北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

⁵北华大学附属医院急诊科, 吉林 吉林

收稿日期: 2026年7月15日; 录用日期: 2026年8月8日; 发布日期: 2026年8月17日

摘 要

目的: 探究Ki67增殖指数在阿司匹林预防结直肠癌中的病理评估价值, 量化阿司匹林对结直肠病变细胞增殖的抑制效应, 为结直肠癌化学预防提供客观依据。**方法:** 选取2023年1月至2025年1月本院收治的86例结直肠腺瘤性息肉及早期癌前病变高危患者, 随机分为对照组与观察组, 各43例。对照组仅实施常规健康管理及随访监测, 观察组在常规干预基础上予以长期低剂量阿司匹林口服预防治疗, 干预后采用免疫组化法检测两组病变组织Ki67表达水平, 对比细胞增殖活性及病变进展情况。**结果:** 观察组Ki67阳性表达率、增殖指数及病变进展发生率均显著低于对照组, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 低剂量阿司匹林长期干预可有效抑制结直肠高危病变细胞的异常增殖, 延缓癌前病变进展, 降低结直肠癌发生风险。Ki67增殖指数可精准量化病变细胞增殖活跃程度, 能够客观、真实地反映阿司匹林的临床预防效果, 可作为结直肠癌化学预防疗效评估的核心病理学指标, 具备良好的临床推广价值。

关键词

结直肠癌, 阿司匹林, Ki67增殖抗原, 细胞增殖活性, 肿瘤化学预防, 免疫组化检测

The Application Effect of Ki67 Detection in Aspirin for the Prevention of Colorectal Cancer

Yang Li^{1*}, Bo Jiang¹, Xintong Kang¹, Yuqi Liu², Yandong Li², Dongdong Liang³,
Tingshuo Zhang⁴, Xuejiao Sun⁵, Xinglong Ye^{1*}

¹Department of Urology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

*通讯作者。

文章引用: 李阳, 姜博, 康心童, 刘宇奇, 李彦冬, 梁冬冬, 张廷硕, 孙雪娇, 叶兴龙. Ki67 检测在阿司匹林预防结直肠癌中的应用效果[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 321-327. DOI: 10.12677/jcpm.2026.54255

²Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

³Party and Administration General Office (Archives Room), Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

⁴Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

⁵Emergency Department, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: July 15, 2026; accepted: August 8, 2026; published: August 17, 2026

Abstract

Objective: To investigate the pathological evaluation value of Ki67 proliferation index in the prevention of colorectal cancer by aspirin, quantify the inhibitory effect of aspirin on the proliferation of colorectal lesion cells, and provide objective evidence for the chemoprevention of colorectal cancer. **Methods:** A total of 86 high-risk patients with colorectal adenomatous polyps and early precancerous lesions admitted to our hospital from January 2023 to January 2025 were selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 43 cases each. The control group received only routine health management and follow-up monitoring, while the observation group was treated with long-term low-dose aspirin orally in addition to routine interventions. Post-intervention, the Ki67 expression levels in the lesion tissues of both groups were detected using immunohistochemistry, and the cell proliferation activity and lesion progression were compared. **Results:** The Ki67 positive expression rate, proliferation index, and incidence of lesion progression in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences between the groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Long-term low-dose aspirin intervention can effectively inhibit the abnormal proliferation of high-risk colorectal lesion cells, delay the progression of precancerous lesions, and reduce the risk of colorectal cancer. The Ki67 proliferation index can accurately quantify the proliferative activity of lesion cells, objectively and truthfully reflecting the clinical preventive effect of aspirin. It can serve as a core pathological indicator for evaluating the efficacy of colorectal cancer chemoprevention and holds significant clinical application value.

Keywords

Colorectal Cancer, Aspirin, Ki67 Proliferation Antigen, Cellular Proliferation Activity, Tumor Chemoprevention, Immunohistochemical Detection

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌为临床高发消化系统恶性肿瘤，全球流行病学统计数据显示，该病新发确诊病例占全部恶性肿瘤的 8%，肿瘤相关死亡率占比处于 8%至 9%区间，是全球范围内致死率位居第三的恶性肿瘤[1]。近年来居民饮食结构与生活习惯的改变，使得结直肠癌发病群体逐年扩大、发病年龄呈年轻化趋势，对国民公共卫生安全构成严重威胁。现阶段临床早期筛查、靶向干预、新辅助化疗等诊疗技术持续优化，但中晚期结直肠癌患者预后改善效果有限，疾病整体防控形势依旧严峻。阿司匹林作为经典抗血小板药物，既往多用于心脑血管缺血性疾病的二级预防，近年多项国内外流行病学及临床对照研究证实，该药物可有效干预结直肠癌变进程，降低腺瘤性息肉及早期结直肠癌的发病风险[2] [3]。Ki67 抗原是评估细胞增殖活性的特异性病理学标志物，可精准反映肿瘤及癌前病变细胞的增殖活跃度与恶性转化潜能[4]。

本研究以结直肠癌高危人群为研究对象,通过检测病变组织 Ki67 表达水平,量化分析阿司匹林的抗肿瘤增殖效果,旨在补充国内临床研究样本数据,完善结直肠癌化学预防的客观疗效评价体系,详见下述。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

本研究选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月本院收治的 86 例结直肠腺瘤性息肉、早期结直肠低度病变高危患者作为研究样本,采用随机数字表法分为对照组与观察组,每组各 43 例。对照组包含男性 22 例,女性 21 例,年龄区间 35 至 72 岁,平均年龄(53.46 ± 7.82)岁;观察组包含男性 23 例,女性 20 例,年龄区间 34 至 73 岁,平均年龄(54.12 ± 7.65)岁。所有入组患者均完成基础体格检查、肠镜筛查及常规实验室检测,两组性别构成、年龄分布、基础病情等基线资料对比无统计学差异,研究组间具备均衡可比性。本研究方案经本院医学伦理委员会审核批准,所有入组患者及家属均充分知晓研究内容,自愿参与并签署知情同意文书。

纳入标准:肠镜确诊结直肠腺瘤性息肉或低度癌前病变、年龄 34 至 73 岁、临床资料完整、无阿司匹林用药禁忌且未接受抗肿瘤干预,自愿参与研究并签署知情同意书。

排除标准:合并严重脏器功能衰竭、凝血障碍、阿司匹林过敏、其他消化系统恶性肿瘤、结直肠手术史、严重基础疾病及中途失访、资料缺失的患者。

2.2. 方法

2.2.1. 干预方案

对照组实施常规临床健康管理干预,全程周期 12 个月。具体包括:针对性健康宣教,指导患者摒弃高脂、高盐、低膳食纤维的不良饮食习惯,建立低脂、高纤维、清淡规律的饮食模式;督促患者戒烟戒酒,养成规律作息、适度有氧运动的生活习惯。每 6 个月开展 1 次肠镜复查及体格随访,全程禁止使用阿司匹林及各类具有抗炎、抗肿瘤、抑制细胞增殖作用的药物,仅维持基础健康监测与生活方式干预。

观察组在对照组常规健康管理、随访监测的基础上,给予低剂量阿司匹林预防性干预治疗。患者每日晨起空腹口服阿司匹林肠溶片(100 mg/片),每日 1 次、每次 100 mg,持续用药 12 个月,无间断停药。用药期间每 3 个月监测 1 次患者血常规、凝血功能、肝肾功能,密切观察患者有无腹痛、反酸、黑便等胃肠道不良反应,针对轻微胃肠道不适给予饮食指导、对症护胃处理,全程严格规避消化道出血、凝血异常等严重不良事件发生。干预周期结束后,对所有患者原有病变病灶进行二次肠镜复查及病理取样,留存病变组织标本用于 Ki67 免疫组化检测。

2.2.2. 盲法实施情况

本研究仅对病理检测阅片环节实施单盲设计,患者及临床干预随访人员未实施盲法。具体操作:所有病变组织标本统一编号、隐匿患者分组信息及临床资料,由本院 2 名高年资病理科主治医师采用双盲独立阅片方式完成 Ki67 结果判读,最终结果取两人一致判定结论;若两人判读结果存在分歧,由上级病理医师复核后确定最终结果。临床干预、随访及数据收集环节未设置盲法,可能存在一定的信息偏倚,本研究将在讨论部分进一步分析该设计的局限性。

2.2.3. 标准化 Ki67 免疫组化检测及评分流程

本研究所有标本检测、评分流程均严格遵循标准化操作规范,保证实验可重复性,具体参数及操作步骤如下:

1) 实验试剂与抗体信息:选用福州迈新生物技术开发有限公司生产的 Ki67 单克隆抗体(货号: MAB-

0672, 克隆号: Ki-67), 免疫组化 SP 检测试剂盒、DAB 显色试剂盒均由同一厂家提供, 所有试剂均在有效期内使用, 批次统一。

2) 标本预处理: 所有手术及活检病变组织标本经 4% 中性福尔马林溶液固定 12~24 h, 常规梯度脱水、石蜡包埋, 制作 4 μ m 连续病理切片, 贴片后置于 60℃ 烘箱烘烤 2 h, 保证切片贴合牢固。

3) 脱蜡水化与抗原修复: 切片经二甲苯梯度脱蜡、无水乙醇至蒸馏水梯度水化处理后, 采用柠檬酸缓冲液(pH 6.0)高温高压抗原修复, 修复时间 8 min, 自然冷却至室温后取出切片, PBS 缓冲液冲洗 3 次, 每次 3 min。

4) 免疫染色操作: 滴加 3% 过氧化氢溶液室温避光孵育 10 min, 阻断内源性过氧化物酶活性; PBS 冲洗后滴加封闭血清室温封闭 20 min; 弃去封闭液, 滴加稀释后的 Ki67 一抗(稀释比例 1:100), 4℃ 恒温冰箱孵育过夜; 次日取出切片室温复温 30 min, PBS 充分冲洗后滴加二抗, 室温孵育 30 min; 再次 PBS 冲洗, DAB 显色 3~5 min, 显微镜下实时观察显色效果, 适时终止显色; 苏木素复染、梯度脱水、透明、中性树胶封片。

5) 视野选择规则: 采用 Olympus BX53 光学显微镜观察切片, 统一选用高倍视野($\times 400$)进行计数。每例标本随机选取 5 个病变细胞密集、无坏死、无炎性细胞大量浸润的典型高倍视野, 避免选取病灶边缘、正常黏膜交界区域, 保证视野选取的统一性与代表性。

6) 阳性判定与评分标准: Ki67 阳性表达定位于细胞核, 以细胞核出现棕黄色、棕褐色颗粒为阳性细胞。每个视野随机计数 200 个病变细胞, 统计阳性细胞数量, 计算 Ki67 增殖指数(阳性细胞数/总计数细胞数 $\times 100\%$)。同时界定阳性表达判定标准: 增殖指数 $< 25\%$ 为阴性表达, $\geq 25\%$ 为阳性表达。最终取 5 个视野增殖指数的平均值作为该患者最终 Ki67 增殖指数结果。

2.2.4. 病变进展量化判定标准

参考实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)及结直肠息肉病变评估规范, 结合肠镜影像学表现与病理结果, 制定统一的病变进展量化标准, 具体如下: 息肉增大: 干预结束后肠镜复查显示, 原有结直肠息肉最大直径较入组时增大 $\geq 20\%$, 或息肉数量较入组时增多 ≥ 1 枚; 低度恶变倾向: 病理活检提示原有低度癌前病变升级为高度上皮内瘤变, 或病变细胞异型性显著增高、浸润风险提升; 病变进展: 满足上述任意一项即可判定为病变进展, 统计两组 12 个月干预周期内病变进展总发生率。

2.3. 观察指标

本研究核心观察指标为两组患者病变组织 Ki67 阳性表达率、Ki67 增殖指数, 同时统计 12 个月干预周期内两组患者结直肠息肉增大、病变恶变倾向等癌前病变进展发生率。Ki67 阳性表达产物定位于细胞核, 阅片时随机选取高倍视野计数细胞核阳性表达细胞, 计算阳性细胞占总细胞数比例。Ki67 阳性占比越高, 提示病变细胞增殖活跃度越高, 病变恶性转化、侵袭进展的风险越大。

2.4. 统计学方法

本研究所有临床数据均采用 SPSS 26.0 版本统计学软件进行分析处理, 计数资料以例数、百分比形式描述, 组间对比行卡方检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差形式表达, 组间对比行独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 作为差异存在统计学意义的判定标准。

3. 结果

3.1. 两组 Ki67 表达水平对比

为期 12 个月干预结束后, 两组患者病变组织 Ki67 检测结果显示, 观察组 Ki67 阳性表达率、Ki67 增

殖指数均显著低于对照组，两组数据量化对比差异显著，具备统计学意义(P < 0.05)，具体检测数据及组间对比结果详见表 1。

Table 1. Comparison of Ki67 expression levels between the two groups of patients
表 1. 两组患者 Ki67 表达水平对比

组别	例数	Ki67 阳性表达(n, %)	Ki67 增殖指数(%)
对照组	43	27 (62.79)	48.36 ± 5.21
观察组	43	15 (34.88)	26.12 ± 4.85
χ^2 /t 值	-	6.701	20.488
P 值	-	0.010	0.000

3.2. 两组病变进展发生率对比

干预周期内持续随访观察患者病变进展情况，统计结果显示，对照组患者结直肠病变整体进展发生率为 27.91%，观察组病变进展发生率仅为 6.98%，观察组癌前病变恶化、进展概率显著低于对照组，组间数据差异具有统计学意义(P < 0.05)，详细对比数据详见表 2。

Table 2. Comparison of the incidence of lesion progression in the two groups [n (%)]
表 2. 两组患者病变进展发生率对比[n (%)]

组别	例数	息肉增大	低度恶变倾向	总发生率
对照组	43	9 (20.93)	3 (6.98)	12 (27.91)
观察组	43	2 (4.65)	1 (2.33)	3 (6.98)
χ^2 值	-	-	-	6.541
P 值	-	-	-	0.011

4. 讨论

结直肠癌的发生发展为多阶段、多因素参与的渐进性恶变过程，多数病例由结直肠腺瘤性息肉、慢性溃疡性肠炎等良性病变逐步演变而来。该疾病早期无特异性临床表现，隐匿性较强，多数患者确诊时已处于中晚期。中晚期结直肠肿瘤细胞增殖速度快、侵袭浸润能力强，易出现局部浸润及远处转移，临床根治难度大，术后复发转移风险高，远期预后整体不佳。目前临床针对结直肠癌的治疗多以中晚期姑息治疗、根治性手术及辅助放化疗为主，针对高危人群的一级预防干预手段较为匮乏，如何有效抑制癌前病变细胞异常增殖、阻断病变恶变进程，是现阶段结直肠癌防控领域的重点与难点。

阿司匹林属于非甾体类抗炎药物，临床传统应用于缺血性心脑血管疾病的抗血小板干预。该药物的核心药理作用为抑制环加氧酶I的生物合成，阻断环加氧酶介导的炎症及血小板活化通路。血小板活化聚集后可释放多种促增殖、促血管生成细胞因子，是推动结直肠肿瘤细胞增殖、新生血管形成及肿瘤转移的重要诱因。阿司匹林可通过抑制血小板活化，阻断肿瘤增殖信号传导，干扰肿瘤细胞有丝分裂过程，进而抑制结直肠病变的恶性进展[5]。相较于其他抗肿瘤干预药物，阿司匹林价格低廉、用药安全性高、长期耐受度好，更适用于普通高危人群的长期预防性干预。

结合研究结果，经阿司匹林预防性干预的观察组患者 Ki67 阳性病例数、阳性表达率及增殖指数显著低于常规干预对照组，且结直肠息肉增大、低度恶变等病变进展发生率显著降低，明确证实小剂量阿司

匹林可有效抑制结直肠高危病变细胞的异常增殖,阻断癌前病变恶性进展。Ki67 是临床公认的细胞增殖特异性标志物,仅在细胞增殖周期表达,静止期细胞无表达,其表达水平可直观、精准反映病变细胞增殖活跃度及恶性转化潜能,是肿瘤及癌前病变病理评估的可靠指标[6][7]。细胞无限异常增殖是结直肠癌发生的核心病理机制,血小板活化聚集后可释放多种促增殖、促血管生成细胞因子,持续激活肿瘤增殖信号通路,加速结直肠息肉恶变、肿瘤侵袭及转移。阿司匹林可通过抑制环加氧酶I活性,阻断血小板活化与聚集,减少促肿瘤增殖因子释放,抑制肿瘤细胞有丝分裂进程,从分子层面阻滞结直肠病变进展。目前国内外多项研究已证实阿司匹林的结直肠癌预防价值,国外大样本队列研究表明长期服用阿司匹林可显著降低结直肠癌发病风险,国内病例对照研究也证实其对结直肠息肉、结直肠癌的保护作用,但国内多数研究存在样本量偏小、缺乏量化病理指标支撑的短板,多以宏观病变发生率作为评价依据,无法直观阐释药物作用的微观病理机制,本研究以 Ki67 增殖指标为核心量化依据,有效弥补了既往研究的不足[8][9]。本研究中,对照组未实施抗增殖干预,结直肠高危病灶细胞持续异常增殖,Ki67 高表达,病变进展风险较高;观察组长期阿司匹林干预后,环加氧酶介导的促肿瘤通路被有效抑制,血小板介导的肿瘤增殖效应减弱,细胞增殖活性显著下调,癌变进程得到有效遏制。同时,阿司匹林可改善肠道慢性炎症微环境,减轻炎症黏膜损伤,阻断炎症介导的癌变通路,发挥协同预防作用。本研究以标准化 Ki67 增殖指数为核心量化指标,结合统一的病变进展 RECIST 量化标准,实现了阿司匹林干预效果的微量量化评估,弥补了国内同类研究的部分短板。但同时也可发现,国外多数研究随访周期长达 5~10 年,而本研究随访周期仅 12 个月,干预时长较短,无法评估阿司匹林的长期预防效应,与长期研究存在一定差异。

针对本研究盲法设计的局限性进行分析:本研究仅实施病理阅片单盲,临床干预、随访及数据收集环节未采用盲法设计,可能存在主观偏倚。随访过程中,随访人员知晓患者分组情况,可能对观察组患者的用药依从性、不良反应监测更为细致,对对照组患者的健康宣教关注度相对不足,轻微影响组间干预的均衡性;同时患者知晓自身干预方案,可能存在生活方式依从性的主观差异,进而对研究结果产生轻微干扰。但本研究通过统一标准化的检测流程、双人双盲阅片、量化客观指标判定,最大程度降低了偏倚对核心实验结果的影响,保障了数据的真实性[10]。

综上,长期小剂量阿司匹林预防性干预可有效抑制结直肠高危癌前病变细胞异常增殖,阻滞良性病变向恶性肿瘤进展,显著降低结直肠癌发病风险。Ki67 增殖指数可精准反映结直肠病变细胞增殖活性,客观量化阿司匹林的肿瘤预防效果,有效弥补了传统影像学及临床宏观评估的局限性,可作为结直肠癌高危人群化学预防疗效评估的可靠病理指标。本研究通过随机对照试验,从微观细胞增殖层面验证了阿司匹林预防结直肠癌的临床价值,充实了国内相关临床研究数据,为结直肠癌高危人群的个体化预防及疗效评估提供了科学参考。本研究为单中心临床研究,存在样本体量有限、随访周期较短的局限性,后续可开展多中心、大样本、长周期的对照研究,进一步探究不同用药剂量、不同干预时长对 Ki67 表达及癌变预防效果的影响,不断优化结直肠癌高危人群标准化预防方案,为临床推广应用提供更全面的循证依据。

参考文献

- [1] 何丽萍,曲文勇,殷敏. 2015~2022 年威海市消化系统恶性肿瘤流行病学特征及趋势分析[J]. 华南预防医学, 2024, 50(8): 691-695.
- [2] 张重阳,李晓梅. 缺血性心脑血管疾病的基因关联及病理生理联系[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(8): 136-140.
- [3] 张冬玲. 结直肠癌组织中 Ki67、B7-H3、P53 表达情况及其与临床病理特征的相关性分析[J]. 黑龙江医药, 2026, 39(2): 437-440.
- [4] 李新华,陈明光,吴敏敏. Ki67、EZH2 蛋白在结直肠癌组织中的表达及意义研究[J]. 中国卫生标准管理, 2025,

- 16(11): 120-124.
- [5] 王晗, 吴坤, 韩月蕊. 直肠腺癌患者术后 COX-2 以及 Ki67 的表达与术后复发风险的关联性[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(4): 615-618.
- [6] 胡金泽. CK20 与 Ki67 和 CD34 对结直肠癌患者预后的预测价值[J]. 医疗装备, 2025, 38(4): 72-74.
- [7] 王艳玉, 古安泰, 赖金玉. Ki67、HER-2、SATB2 与结直肠癌患者临床病理特征的关系研究[J]. 牡丹江医科大学学报, 2025, 46(1): 13-16+51.
- [8] 林小萍, 彭冲, 吕晓敏, 等. 阿司匹林对老年结直肠腺癌患者术后的预后影响[J]. 老年医学与保健, 2023, 29(5): 894-900.
- [9] 常鑫, 刘世佳, 韩璐. 服用阿司匹林与子宫内膜癌发病风险的孟德尔随机化关系[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(10): 58-62+82.
- [10] 郭培源, 胡旭华, 李保坤, 等. 基于外周血细胞综合评分的结直肠癌患者预后预测模型的构建[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(9): 953-965.