

结直肠癌组织中硫氧还蛋白-1与硫氧还蛋白互作蛋白的表达及其临床意义

杨婕琳^a, 陈文婷^b, 胡晓利^a (河北北方学院附属第一医院 a. 消化内科; b. 内镜中心, 河北张家口 075000)

摘要: **目的** 探讨硫氧还蛋白-1 (TRX-1) 以及硫氧还蛋白互作蛋白 (TXNIP) 在结直肠癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 选取2019年1~12月河北北方学院附属第一医院收治的结直肠癌患者72例, 另选取同时期在该院接受治疗的结直肠息肉患者40例作为对照组。采用免疫组化法检测手术切除的病理标本中TRX-1和TXNIP的表达情况, 分析结直肠癌组织中TRX-1和TXNIP的表达和临床病理特征的关系, 分析结直肠癌组织中TRX-1和TXNIP表达的相关性, 接受者工作特征曲线 (ROC) 分析TRX-1和TXNIP对结直肠癌的诊断价值。**结果** 结直肠癌组织中TRX-1的阳性表达率为66.67%, 高于结直肠息肉组织中的25.00%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=17.880$, $P=0.000$), 结直肠癌组织中TXNIP的阳性表达率为30.56%, 低于结直肠息肉组织中的77.50%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.733$, $P=0.000$)。结直肠癌组织中TRX-1的表达与TNM分期、淋巴结转移、肿瘤大小以及分化程度有关 ($\chi^2=4.114\sim4.938$, $P=0.026\sim0.043$); 结直肠癌组织中TXNIP的表达与TNM分期、淋巴结转移有关 ($\chi^2=4.675, 5.531$, $P=0.019, 0.031$)。结直肠癌组织中TRX-1和TXNIP的表达呈负相关 ($r=-0.298$, $P=0.011$)。TRX-1和TXNIP对结直肠癌有一定的诊断价值, 曲线下面积分别为0.708和0.735, 而二者联合可进一步提高诊断价值, 曲线下面积为0.792。**结论** TRX-1在结直肠癌组织中异常高表达, TXNIP异常低表达, 二者的表达水平均与部分临床病理参数有关, 且对结直肠癌均有一定的诊断价值。

关键词: 结直肠癌; 硫氧还蛋白-1; 硫氧还蛋白互作蛋白

中图分类号: R735.34; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-022-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.005

Expression and Clinical Significance of Thioredoxin-1 and Thioredoxin Interacting Protein in Colorectal Cancer

YANG Jie-lin^a, CHEN Wen-ting^b, HU Xiao-li^a

(a. Department of Gastroenterology; b. Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of thioredoxin-1 (TRX-1) and thioredoxin interaction protein (TXNIP) in colorectal cancer. **Methods** A total of 72 patients with colorectal cancer who were admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2019 to December 2019 were selected, and 40 patients with colorectal polyps who were received treatment in the hospital during the same period were selected as controls group. Immunohistochemical method was used to detect the expression of TRX-1 and TXNIP in surgically resected pathological specimens. The relationship between the expression of TRX-1 and TXNIP in colorectal cancer tissues and clinicopathological characteristics were analyzed, and the correlation between the expression of TRX-1 and TXNIP in colorectal cancer were analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of TRX-1 and TXNIP for colorectal cancer. **Results** The positive expression rate of TRX-1 in colorectal cancer tissue was 66.67%, which was higher than 25.00% in colorectal polyp tissue, the difference was statistically significant ($\chi^2=17.880$, $P=0.000$). The positive expression rate of TXNIP in colorectal cancer tissue was 30.56%, which was lower than 77.50% in colorectal polyp tissue, the difference was statistically significant ($\chi^2=22.733$, $P=0.000$). The expression of TRX-1 in colorectal cancer tissue was related to TNM stage, lymph node metastasis, tumor size and degree of differentiation ($\chi^2=4.114\sim4.938$, $P=0.026\sim0.043$), and the expression of TXNIP in colorectal cancer tissue was related to TNM stage and lymph node metastasis ($\chi^2=4.675, 5.531$, $P=0.019, 0.031$). The expression of TRX-1 and TXNIP in colorectal cancer tissue was negatively correlated ($r=-0.298$, $P=0.011$). TRX-1 and TXNIP had certain diagnostic value for colorectal cancer, and the area under the curve was 0.708 and 0.735, respectively. The combination of the two could further improve the diagnostic value, the area under the curve was 0.792. **Conclusion** TRX-1 was abnormally

基金课题: 2019 河北省卫健委青年科技课题 (20190874)。

作者简介: 杨婕琳 (1984-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 消化病学, E-mail: yyj11884@163.com。

highly expressed in colorectal cancer tissues, and TXNIP was abnormally lowly expressed. The expression levels of both were related to some clinicopathological parameters, and both have certain diagnostic value for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; thioredoxin-1; thioredoxin interacting protein

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,在疾病早期通常无明显的临床症状,即使到了中期也仅会出现血便、腹痛、排便习惯改变等缺乏特异度的症状,因此疾病的早期确诊率低,患者的预后普遍较差^[1]。结直肠癌的发病机制复杂,可能与遗传、饮食、肥胖等多种因素有关,目前结直肠癌的具体发病机制仍未完全阐明,因此研究与结直肠癌发病相关的分子机制具有重要的意义^[2]。硫氧还蛋白-1(thioredoxin-1, TRX-1)以及硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)均是硫氧还蛋白系统的重要组成部分,具有调节机体氧化应激的作用^[3],近年来的研究发现^[4-6], TRX-1和TXNIP与非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤密切相关,二者在恶性肿瘤的发生发展中有着促癌因子与抑癌因子的作用。炎症性肠病是结直肠癌的重要危险因素,相关研究发现^[7], TRX-1在溃疡性结肠炎患者的肠隐窝上皮细胞中表达增加,且可促进疾病的进展。然而目前少有关于TRX-1和TXNIP与结直肠癌的报道,二者在结直肠癌中发挥着何种作用尚不明确。本研究旨在探讨TRX-1和TXNIP在结直肠癌组织中的表达及其临床意义,为研究硫氧还蛋白系统在结直肠癌的发生、发展中的作用,现将研究报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月~12月河北北方学院附属第一医院收治的结直肠癌患者72例,年龄45~70岁,平均年龄 59.84 ± 7.52 岁,男性44例,女性28例;TNM分期:I~II期48例,III~IV期24例;淋巴结转移30例,无淋巴结转移42例;肿瘤大小:<5cm 44例,≥5cm 28例;分化程度:中高分化52例,低分化20例。纳入标准:①所有患者均经临床病理确诊为结直肠癌;②未并发其他恶性肿瘤;③入组前未接受任何形式的抗肿瘤治疗;④患者及其家属对本次研究内容均知情,并自愿参与本次研究。排除标准:①并发有严重感染者;②心、肝、肾等重要脏器功能障碍者;③临床资料不全者;④结直肠癌复发者。另选同时期在我院接受治疗的结直肠息肉患者40例作为对照组,年龄43~68岁,平均年龄 58.52 ± 6.51 岁,男性26例,女性14例。本研究通过了我院伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 SP免疫组化试剂盒, DAB试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司); TRX-1一抗、TXNIP一抗(美国Zymed公司); LECIA石蜡切片机,

德国LECIA公司;光学显微镜(日本Olympus公司)。

1.3 方法 收集结直肠癌患者以及结直肠息肉患者手术切除的病理标本,采用免疫组化法进行检测,常规石蜡包埋切片,分别采用二甲苯和梯度酒精进行脱蜡、水化处理。采用3ml/dl H₂O₂除去内源性的过氧化氢酶活性后常规进行抗原修复。山羊血清封闭后加入稀释好的一抗(TRX-1为1:200, TXNIP为1:400),4℃过夜。滴加生物素标记的二抗,37℃温箱孵育30min。采用DAB试剂进行显色,苏木精复染。分别采用梯度酒精和二甲苯进行脱水、透明处理,中性树胶封片。

显微镜高倍视野下随机选取的5个不相重叠区域进行观察, TRX-1和TXNIP的阳性染色均是细胞质中出现黄色颗粒。染色强度评分标准如下:无着色0分,淡黄色1分,黄色2分,棕褐色3分。阳性染色细胞数比例评分标准如下:低于5% 0分,6%~25%之间1分,26%~50%之间2分,51%~75%之间3分,75%以上4分。最终得分为染色强度得分与阳性染色细胞数比例得分之和,若最终得分为0~1分则判定为阴性表达,最终得分为2~7分则判定为阳性表达^[8-9]。

1.4 统计学分析 采用SPSS23.0对数据进行统计学分析。计量数据均通过正态性检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料采用率的形式描述,采用卡方检验。相关分析为spearman相关检验。采用接受者工作特征曲线(receiver operation characteristic, ROC)分析TRX-1和TXNIP对结直肠癌的诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 结直肠癌组织和结直肠息肉组织中TRX-1, TXNIP的表达情况 结直肠癌组织中TRX-1的阳性表达率高于结直肠息肉组织(66.67% vs 25.00%), TXNIP的阳性表达率低于结直肠息肉组织(30.56% vs 77.50%),差异有统计学意义($\chi^2=17.880, 22.733$, 均 $P<0.05$)。

2.2 结直肠癌组织中TRX-1, TXNIP的表达和临床病理特征的关系 见表1。结直肠癌组织中TRX-1的表达与年龄、性别无关($P>0.05$),与TNM分期、淋巴结转移、肿瘤大小以及分化程度有关($P<0.05$);结直肠癌组织中TXNIP的表达与年龄、性别、肿瘤大小、分化程度无关($P>0.05$),与TNM分期、淋巴结转移有关($P<0.05$),差异均有统计学意义。

表1 结直肠癌组织中 TRX-1 和 TXNIP 的表达和临床病理特征的关系

类 别		n	TRX-1		χ^2 值	P 值	TXNIP		χ^2 值	P 值
			阳性	阴性			阳性	阴性		
TNM 分期	I-II 期	48	28 (58.33)	20 (41.67)	4.500	0.034	19 (39.58)	29 (60.42)	5.531	0.019
	III~IV 期	24	20 (83.33)	4 (16.67)			3 (12.50)	21 (87.50)		
淋巴结转移	有	30	24 (80.00)	6 (20.00)	4.114	0.043	5 (16.67)	25 (83.33)	4.675	0.031
	无	42	24 (57.14)	18 (42.86)			17 (40.48)	25 (59.52)		
肿瘤大小 (cm)	≥ 5	28	23 (82.14)	5 (17.86)	4.938	0.026	6 (21.43)	22 (78.57)	1.799	0.180
	< 5	44	25 (56.82)	19 (43.18)			16 (36.36)	28 (63.64)		
分化程度	中高分化	52	31 (59.62)	21 (40.38)	4.188	0.041	18 (34.62)	34 (65.38)	1.454	0.228
	低分化	20	17 (85.00)	3 (15.00)			4 (20.00)	16 (80.00)		

2.3 结直肠癌组织中 TRX-1 和 TXNIP 表达的相关性 经 spearman 相关分析显示, 结直肠癌组织中 TRX-1 和 TXNIP 的表达呈负相关 ($r = -0.298$, $P < 0.05$)。

2.4 TRX-1, TXNIP 对结直肠癌的诊断价值 见表2, 图1。以病理诊断结果为金标准, 以结直肠癌组织中的相关数据为阳性样本, 以结直肠息肉组织中的相关数据为阴性样本, 采用 ROC 曲线分析 TRX-1 和 TXNIP 对结直肠癌的诊断价值。结果显示, TRX-1 和 TXNIP 对结直肠癌均有一定的诊断价值, 曲线下面积分别为 0.708 和 0.735。联合诊断时存在 TRX-1 表达阳性或 TXNIP 表达阴性即判定为结直肠癌诊断阳性, TRX-1 表达阴性且 TXNIP 表达阳性则判定为结直肠癌诊断阴性。结果显示, 二者联合可进一步提高诊断价值, 曲线下面积为 0.792, 且敏感度有了大幅度的提升。

表2 TRX-1, TXNIP 对结直肠癌的诊断价值

指标	曲线下面积 (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)
TRX-1	0.708 (0.608~0.809)	66.67	75.00
TXNIP	0.735 (0.637~0.832)	69.44	77.50
二者联合	0.792 (0.699~0.885)	83.33	75.00

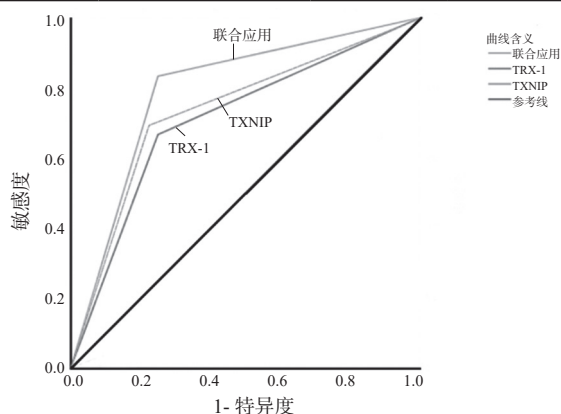


图1 TRX-1, TXNIP 诊断结直肠癌的 ROC 曲线图

3 讨论

结直肠癌具有较高的发病率, 在世界范围内结直肠癌的发病率排在男性恶性肿瘤中的第三位, 女性恶性肿瘤中的第二位^[10]。由于发病早期缺乏特异性症状, 大部分患者确诊时已处于中晚期, 现有的化学疗法和分子靶向疗法等治疗效果欠佳, 患者预后普遍较差^[11]。癌胚抗原、糖类抗原 199 等肿瘤标志物虽可在早期辅助诊断结直肠癌, 但还是存在部分的误诊和漏诊的情况^[12]。另一方面, 恶性肿瘤的靶向治疗在近年来取得了较大的进展, 但现有的靶点依然存在较多局限性。研究与结直肠癌发生、发展密切相关的蛋白, 对寻找新的肿瘤标志物以及治疗靶点均有重要意义。

TRX-1 是硫氧还蛋白家族的成员之一, 由 104 个氨基酸组成, 分子量 12 kD, 其是机体氧化还原调控的重要蛋白质, 可起到抗氧化作用。近年来的研究发现, TRX-1 在多种恶性肿瘤中异常高表达, 发挥着促癌的作用, 如杨荟敏等^[13]人的研究发现, TRX-1 在肝癌患者肿瘤组织中的表达高于癌旁组织, 且过表达 TRX-1 可减弱脂连蛋白对小鼠移植性肝癌生长的抑制作用; 潘涛等^[14]人的研究显示, TRX-1 高表达与胃癌患者预后不良有关。本研究结果显示, 结直肠癌组织中 TRX-1 的阳性表达率高于结直肠息肉组织, 且高 TNM 分期、有淋巴结转移、肿瘤大小 ≥ 5 cm、分化程度低的结直肠癌组织中 TRX-1 的阳性表达率明显增高, 这提示 TRX-1 可促进结直肠癌的恶性进展。相关研究发现^[15], TRX-1 可促进上皮到间质细胞的转化, 进而促进结直肠癌的迁移和侵袭; 细胞实验发现^[16], 抑制 TRX-1 的表达可增强丁酸钠对结直肠癌细胞生长和迁移的抑制作用, 而过表达 TRX-1 则可减弱丁酸钠的抗肿瘤作用; WANG 等^[17]人的研究也显示, TRX-1 抑制剂可有效抑制结直肠癌细胞的生长、迁移和侵袭。

由此可见, TRX-1 在结直肠癌中也是发挥着促癌作用, 抑制其表达可能是治疗结直肠癌的新思路。

TXNIP 是 TRX-1 的配体蛋白, TXNIP 第 247 位半胱氨酸残基可与 TRX-1 的第 32 位半胱氨酸残基形成稳定的二硫键^[18], 因此, TXNIP 可负向调控 TRX-1 的表达, 通过相关性分析发现, 结直肠癌组织中 TRX-1 和 TXNIP 的表达呈负相关。结果显示, 结直肠癌组织中 TXNIP 的阳性表达率低于结直肠息肉组织, 且低 TNM 分期、无淋巴结转移的结直肠癌组织中 TXNIP 的阳性表达率较高, 这提示 TXNIP 可能参与了结直肠癌的发生、发展, 发挥着抑癌因子的作用。目前较少研究涉及到 TXNIP 调控结直肠癌进展的具体作用机制, 负向调控 TRX-1 可能是其重要的作用机制之一。LIN 等^[19] 人的研究发现, S100P 可通过负向调控 TXNIP 的表达来促进 TRX-1 的表达, 进而促进结直肠癌的恶性进展。调节机体的抗氧化功能是 TXNIP 最主要的生理作用之一, 其在与 TRX-1 结合后会影响机体的抗氧化性, 促进活性氧的生成^[20]。相关研究显示^[21], TXNIP 可通过促进活性氧的生成来诱导子宫内膜癌细胞凋亡和细胞周期阻滞, 进而发挥抑癌的作用, 这可能是其影响肿瘤恶性进展的重要作用机制之一。

此外, 本研究通过 ROC 分析发现, TRX-1 和 TXNIP 对结直肠癌均有一定的诊断价值, 曲线下面积分别为 0.708 (95%CI: 0.608~0.809) 和 0.735 (95%CI: 0.637~0.832)。然而单一指标诊断通常具有一定的局限性, 结合多个相关的生物标志物进行联合诊断是目前趋势。本研究结果显示 TRX-1 和 TXNIP 二者联合可进一步提高诊断价值, 曲线下面积为 0.792 (95%CI: 0.699~0.885), 提示两者也具有成为临床辅助诊断结直肠癌生物标志物的潜力。然而本研选取的病例数较少, 该结论还有待大型研究进行验证。另一方面, 本研究仅通过组织学中的表达情况分析了 TRX-1 和 TXNIP 诊断结直肠癌的潜力, 然而实际临床中获得组织样本后即可通过病理检查进行诊断, 因此研究组织中的表达对临床诊断的辅助价值有限, 在后续的研究将进一步分析血清 TRX-1 和 TXNIP 对结直肠癌的辅助诊断价值。

综上所述, TRX-1 在结直肠癌组织中异常高表达, TXNIP 异常低表达, 二者的表达水平均与部分临床病理参数有关, 且对结直肠癌均有一定的诊断价值。TRX-1 和 TXNIP 有望成为结直肠癌新的诊断标志物和治疗靶点。然而目前 TRX-1 和 TXNIP 与结直肠癌的相关研究较少, 尤其是 TXNIP, 二者在结直肠癌中的具体作用机制还有待更多的基础研究进行验证。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 李功娟, 张治洋, 樊阳阳. FEZF1-AS1 在子宫内膜癌中的表达及其与患者临床特征的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 77-80.
LI Gongjuan, ZHANG Zhiyang, FAN Yangyang. Expression of FEZF1-AS1 in endometrial carcinoma and its correlation with clinical characteristics of patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 77-80.
- [3] LEE B W, JEON B S, YOON B. Exogenous recombinant human thioredoxin-1 prevents acetaminophen-induced liver injury by scavenging oxidative stressors, restoring the thioredoxin-1 system and inhibiting receptor interacting protein-3 overexpression[J]. Journal of Applied Toxicology, 2018, 38(7): 1008-1017.
- [4] 余纪会, 赵文萃, 陈容, 等. 硫氧还蛋白 1、触珠蛋白在非小细胞肺癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(2): 238-242.
YU Jihui, ZHAO Wenping, CHEN Rong, et al. Expression and clinical significance of thioredoxin 1 and haptoglobin in serum of patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Modern Oncology, 2021, 29(2): 238-242.
- [5] WEN Chuangyu, WANG Huihui, WU Xiaobin, et al. ROS-mediated inactivation of the PI3K/AKT pathway is involved in the antitumor effects of thioredoxin reductase-1 inhibitor chaetocin[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(11): 809.
- [6] PARK J W, LEE S H, WOO G H, et al. Downregulation of TXNIP leads to high proliferative activity and estrogen-dependent cell growth in breast cancer[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 498(3): 566-572.
- [7] HORIE K, MIKAMI T, YOSHIDA T, et al. Peroxiredoxin 1 expression in active ulcerative colitis mucosa identified by proteome analysis and involvement of thioredoxin based on immunohistochemistry[J]. Oncology Letters, 2018, 15(2): 2364-2372.
- [8] 张志刚, 倪锋, 党建功, 等. CXC 趋化因子受体 4 在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(2): 88-91.
ZHANG Zhigang, NI Feng, DANG Jiangong, et al. Expression of CXC chemokine receptor 4 in clear cell renal cell carcinoma [J]. Chinese Journal of Urology, 2017, 38(2): 88-91.
- [9] 谢鸣, 高磊, 潘铁军. C-MYC 和硫氧还蛋白相互作用蛋白在前列腺癌组织的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 340-342.
XIE Ming, GAO Lei, PAN Tiejun. Expression and significance of C-MYC and thioredoxin-interacting protein in prostate cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2019, 36(2): 340-342.

- [10] TESTA U, PELOSI E, CASTELLI G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells[J]. Medical Sciences (Basel, Switzerland), 2018, 6(2): 31.
- [11] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2017, 67(3): 177-193.
- [12] HALILOVIC E, RASIC I, SOFIC A, et al. The importance of determining preoperative serum concentration of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in assessing the progression of colorectal cancer[J]. Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina), 2020, 74(5): 346-349.
- [13] 杨荟敏, 邢素倩, 白晓旭, 等. 硫氧还蛋白-1 减弱脂连蛋白对小鼠移植性肝癌生长的抑制作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(9): 900-907.
YANG Huimin, XING Suqian, BAI Xiaoxu, et al. Thioredoxin 1 alleviates the inhibitory effect of APN on mouse grafted hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 33(9): 900-907.
- [14] 潘涛. 远端胃癌根治术后复发转移与硫氧化还原蛋白-1 表达的关系 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(2): 251-253.
PAN Tao. Relationship between recurrence and metastasis and expression of thioredoxin-1 after radical resection of distal gastric cancer [J]. Journal of Clinical Research, 2018, 35(2): 251-253.
- [15] ZUO Zhigui, ZHANG Peili, LIN Feiyan, et al. Interplay between Trx-1 and S100P promotes colorectal cancer cell epithelial-mesenchymal transition by up-regulating S100A4 through AKT activation[J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2018, 22(4): 2430-2441.
- [16] WANG Wenqi, FANG Daoquan, ZHANG Hao, et al. Sodium butyrate selectively kills cancer cells and inhibits migration in colorectal cancer by targeting thioredoxin-1.[J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 13 : 4691-4704.
- [17] WANG Fule, LIN Feiyan, ZHANG Peili, et al. Thioredoxin-1 inhibitor, 1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide, inhibits the growth, migration and invasion of colorectal cancer cell lines[J]. Oncology Reports, 2015, 33(2): 967-973.
- [18] CHO M J, YOON S J, KIM W, et al. Oxidative stress-mediated TXNIP loss causes RPE dysfunction[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2019, 51(10): 1-13.
- [19] LIN Feiyan, ZHANG Peili, ZUO Zhigui, et al. Thioredoxin-1 promotes colorectal cancer invasion and metastasis through crosstalk with S100P[J]. Cancer Letters, 2017, 401: 1-10.
- [20] 莫与琳, 杨亚军, 崔燎. TXNIP 介导的氧化应激在疾病中的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 16-19.
MO Yulin, YANG Yajun, CUI Liao. Action and mechanism of oxidative stress mediated by TXNIP in diseases [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2018, 34(1): 16-19.
- [21] KIM Y, KIM Y S, KIM M, et al. Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) mediates thioredoxin-dependent antioxidant mechanism in endometrial cancer cells treated with 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3)[J]. Anticancer Research, 2019, 39(9): 4795-4803.
- 收稿日期: 2021-05-06
修回日期: 2021-06-07

(上接第5页)

- [12] SOUROULLAS G P, FEDORIW Y, STAUDT L M, et al. LKB1 deletion in murine B lymphocytes promotes cell death and cancer[J]. Experimental Hematology, 2017, 51(4): 63-70.e1.
- [13] SKOULIDIS F, HEYMACH J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy[J]. Nature Reviews Cancer, 2019, 19(9): 495-509.
- [14] SKOULIDIS F, GOLDBERG M E, GREENAWALT D M, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-Mutant lung adenocarcinoma[J]. Cancer Discovery, 2018, 8(7): 822-835.
- [15] ZHANG Ming, LI Hai, ZHANG Yun, et al. Oncogenic miR-744 promotes prostate cancer growth through direct targeting of LKB1[J]. Oncology Letters, 2019, 17(2): 2257-2265.
- [16] GALAN-COBO A, SITTHIDEATPHAIBOON P, QU Xiao, et al. LKB1 and KEAP1/NRF2 pathways cooperatively promote metabolic reprogramming with enhanced glutamine dependence in KRAS-Mutant lung adenocarcinoma[J]. Cancer Research, 2019, 79(13): 3251-3267.
- [17] CHEN Song, FANG Lijun, GUO Wei, et al. Control of T(reg) cell homeostasis and immune equilibrium by LKB1 in dendritic cells[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 775-787.
- [18] DOHLMAN H G, CAMPBELL S L. Regulation of large and small G proteins by ubiquitination[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2019, 294(49): 18613-18623.
- [19] 杨富兰. RabEX-5 在肝细胞癌组织中的表达及在预后中的临床意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(7): 505-509, 566.
YANG Fulan. Rabex-5 expression in hepatocellular carcinoma and its clinical significance in prognosis [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2020, 23(7): 505-509, 566.
- [20] YANG Haitang. Co-Occurring LKB1 deficiency determinates the susceptibility to ERK-Targeted therapy in Ras-Mutant lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2020, 15(4): e58-e59.
- [21] XU Lizhong, LUBKOV V, TAYLOR L J, et al. Feedback regulation of Ras signaling by RabEX-5-mediated ubiquitination[J]. Current Biology, 2010, 20(15): 1372-1377.
- 收稿日期: 2021-04-25
修回日期: 2021-05-17