

结直肠癌组织中 RREB1 和 ANKRD1 的表达与 临床病理特征和预后的相关性研究

姜秋利, 鲁华东, 郑景妹, 管瑛瑛 (复旦大学附属中山医院厦门医院病理科, 福建厦门 361000)

摘要: 目的 探讨结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 组织 ras 反应元件结合蛋白 1 (ras-responsive element binding protein 1, RREB1), ankyrin 重复结构域 1 (ankyrin repeat domain 1, ANKRD1) 的表达及与临床病理特征和预后不良的关系。方法 选取 2013 年 1 月 ~ 2016 年 12 月复旦大学附属中山医院厦门医院收治的 105 例 CRC 患者, 应用免疫组织化学 SP 法检测 CRC 患者癌组织和癌旁组织 RREB1 和 ANKRD1 蛋白表达, 分析 RREB1 和 ANKRD1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系, 患者均随访 5 年, 比较不同 RREB1 和 ANKRD1 表达患者的预后情况, 并分析 CRC 患者预后不良的影响因素。采用 Spearman 相关系数分析 RREB1 与 ANKRD1 表达的相关性。结果 CRC 癌组织 RREB1 蛋白阳性率 (59.05%) 显著高于癌旁组织 (27.61%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=21.120$, $P=0.000$)。CRC 癌组织 ANKRD1 蛋白阳性率 (31.43%) 显著低于癌旁组织 (60.95%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=18.410$, $P=0.000$)。TNM 分期 III 期、淋巴结转移 N1 ~ N2 患者 RREB1 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、淋巴结转移 N0 患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.263$, 8.199, 均 $P < 0.05$)。TNM 分期 III 期、淋巴结转移 N1 ~ N2 患者 ANKRD1 蛋白阳性率低于 TNM 分期 I ~ II 期、淋巴结转移 N0 患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.515$, 7.411, 均 $P < 0.05$)。RREB1 高表达组 5 年生存率 (54.84%) 低于 RREB1 低表达组 (74.42%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.459$, $P=0.020$); ANKRD1 高表达组的 5 年生存率 (78.79%) 高于 ANKRD1 低表达组 (55.56%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.130$, $P=0.024$)。RREB1 高表达 (HR=2.437, 95%CI: 1.113 ~ 4.684)、ANKRD1 低表达 (HR=0.573, 95%CI: 0.185 ~ 1.952)、TNM 分期 III 期 (HR=2.202, 95%CI: 1.357 ~ 4.215) 和淋巴结转移 N1 ~ N2 (HR=1.247, 95%CI: 1.532 ~ 4.368) 是 CRC 患者预后不良的危险因素 (均 $P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析结果, CRC 癌组织中 RREB1 与 ANKRD1 表达呈负相关 ($r=-0.389$, $P=0.036$)。结论 CRC 癌组织中 RREB1 表达升高, 而 ANKRD1 表达降低, 二者共同参与 CRC 的发生发展, 有望成为评估 CRC 患者预后的组织肿瘤标志物。

关键词: 结直肠癌; ras 反应元件结合蛋白 1; ankyrin 重复结构域 1

中图分类号: R735.3; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-016-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.004

Correlation between the Expression of RREB1 and ANKRD1 and Clinicopathological Features and Prognosis in Colorectal Cancer

JIANG Qiu-li, LU Hua-dong, ZHENG Jing-mei, GUAN Ying-ying

(Department of Pathology, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital Affiliated of Fudan University,
Fujian Xiamen 361000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of ras response element-binding protein 1 (RREB1) and ankyrin repeat domain 1 (ANKRD1) in colorectal cancer (CRC) tissues and their relationship with clinicopathological features and poor prognosis. **Methods** A total of 105 CRC patients admitted to Xiamen Branch, Zhongshan Hospital Affiliated of Fudan University from January 2013 to December 2016 were selected and immunohistochemical SP method was used to detect the protein expression of RREB1 and ANKRD1 in CRC cancer tissue and paracancerous tissue. The relationship between RREB1 and ANKRD1 protein expression and clinicopathological characteristics of patients was analyzed. All patients were followed up for 5 years, the prognosis of patients with different RREB1 and ANKRD1 expressions was compared, and the influencing factors of poor prognosis of CRC patients were analyzed. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between RREB1 and ANKRD1 expression. **Results** The positive rate of RREB1 protein in CRC cancer tissues (59.05%) which was significantly higher than in adjacent tissues (27.61%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=21.120$, $P=0.000$). The positive rate of ANKRD1 protein in CRC cancer tissues (31.43%) which was significantly lower than in adjacent

基金项目: 复旦大学附属中山医院厦门医院科研孵化课题 (2020ZSXMY526)。

作者简介: 姜秋利 (1988-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 临床病理, E-mail: 741958123@qq.com。

通讯作者: 许建芳 (1959-), 女, 本科, 主任医师, 研究方向: 临床病理, E-mail: xu.jianfang@zs-hospital.sh.cn。

tissues (60.95%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=18.410$, $P=0.000$). The positive rate of RREB1 protein in patients with TNM stage III and lymph node metastasis N1 ~ N2 was higher than that in patients with TNM stage I ~ II and lymph node metastasis N0, and the differences were statistically significant ($\chi^2=4.263$, 8.199, all $P<0.05$). The positive rate of ANKRD1 protein in patients with TNM stage III and lymph node metastasis N1 ~ N2 was lower than that in patients with TNM stage I ~ II and lymph node metastasis N0, and the differences were statistically significant ($\chi^2=5.515$, 7.411, all $P<0.05$). The 5-year survival rate of RREB1 high expression group was 54.84%, which was lower than 74.42% of RREB1 low expression group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=5.459$, $P=0.020$). The 5-year survival rate of ANKRD1 high expression group was 78.79%, which was higher than 55.56% of ANKRD1 low expression group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=5.130$, $P=0.024$). High expression of RREB1 (HR=2.437, 95%CI: 1.113 ~ 4.684), low expression of ANKRD1 (HR=0.573, 95%CI: 0.185 ~ 1.952), TNM stage III (HR=2.202, 95%CI: 1.357 ~ 4.215) and lymph node metastasis N1 ~ N2 (HR=1.247, 95%CI: 1.532 ~ 4.368) were risk factors for poor prognosis of CRC patients (all $P < 0.05$). The results of Spearman rank correlation analysis showed that the expression of RREB1 and ANKRD1 in CRC cancer tissues was negatively correlated ($r=-0.389$, $P=0.036$). **Conclusion** The expression of RREB1 was increased in CRC cancer tissue, while the expression of ANKRD1 was decreased. Both of them were involved in the occurrence and development of CRC, and are expected to become tissue tumor markers for evaluating the prognosis of CRC patients.

Keywords: colorectal cancer; ras-responsive element binding protein 1; ankyrin repeat domain 1

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是临床常见恶性肿瘤, 发病率居于我国恶性肿瘤第三位^[1]。目前虽然手术和放化疗等治疗技术在不断的进步, 但由于 CRC 早期临床症状隐匿, 发现时常处于晚期, 患者预后不尽人意^[2]。因此, 寻找有效评估患者预后的标志物对指导临床治疗有着重要的意义。研究发现^[3], Ras-Raf-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路与 CRC 发生发展相关。锌指转录因子 ras 反应元件结合蛋白 1 (ras-responsive element binding protein 1, RREB1) 为促进 ras 信号传导降钙素的转录激活剂, 可通过结合转化生长因子 β 和 ras 信号, 以驱动上皮-间充质转换生物过程^[4], 在 CRC 中 RREB1 被报道为促癌基因^[5]。ankyrin 重复结构域 1 (ankyrin repeat domain 1, ANKRD1) 是锚蛋白重复序列家族成员, 其与靶蛋白结合可参与信号转导、炎症、免疫等生理过程^[6], 并参与恶性肿瘤的发生发展^[7-8]。本研究探讨 CRC 癌组织中 RREB1, ANKRD1 的表达与临床病理特征及不良预后的关系, 旨在为 CRC 的临床诊治提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 1 月 ~ 2016 年 12 月在复旦大学附属中山医院厦门医院行手术切除治疗的 105 例 CRC 患者, 其中男性 62 例, 女性 43 例; ≤ 60 岁 35 例, > 60 岁 70 例; 肿瘤部位: 结肠 67 例, 直肠 38 例; 肿瘤大小: ≤ 5 cm 58 例, > 5 cm 47 例; 分化程度: 高分化 40 例, 中分化 42 例, 低分化 23 例; 肿瘤 T 分期: T1 28 例, T2 35 例, T3 28 例, T4 14 例; 淋巴结转移: N0 46 例, N1 39 例, N2 20 例; TNM 分期: I 期 30 例, II 期 36 例, III 期 39 例。纳入标准: ①经病理检查确诊为 CRC;

②初次确诊, 未经放化疗、免疫治疗或靶向治疗; ③临床及随访资料完整。排除标准: ①发生远处转移; ②伴有其它肿瘤; ③并发类风湿关节炎等自身免疫疾病。本研究患者及家属均知情研究, 并经伦理委员会批准 (批准文号: M20120411)。

1.2 仪器与试剂 甲醛固定液 (湖北康迪斯化工试剂公司); 包埋石蜡 (德国 Leica 公司); 二甲苯、无水乙醇和双氧水 (天津风船化工试剂有限公司); 抗原修复液 (西安齐岳生物科技有限公司); 羊血清和苏木素 (北京索莱宝试剂公司); RREB1 一抗 (ab64168), ANKRD1 一抗 (ab247009) (英国 Abcam 试剂公司); 山羊抗兔二抗和显色液 (丹麦 Dako 试剂公司); 包埋机和切片机 (德国 Leica 公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学 SP 法: 取手术切除的癌及癌旁组织样本切片、脱蜡、水化、PBS 清洗, 采用 3g/dl H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶后常规进行抗原修复; 山羊血清封闭后加一抗 (RREB1 稀释浓度: 1:200, ANKRD1 稀释浓度: 1:50) 4℃孵育过夜; 加入生物素化二抗, 37℃孵育 20 min; 采用 DAB 试剂染色, 苏木精复染, 梯度乙醇中脱水, 二甲苯透明后中性树脂封片。

1.3.2 免疫组织化学结果判定: 高倍镜下观察组织染色情况, RREB1 和 ANKRD1 阳性判定为细胞核内出现黄色颗粒。根据染色强度和阳性细胞数计数进行评分。其中染色强度评分为: 无染色为 0 分, 淡黄色 1 分, 棕黄色 2 分, 褐色 3 分; 阳性细胞数占总细胞数比例评分: $<25\%$ 为 1 分, $25\% \sim 50\%$ 为 2 分, $>50\%$ 为 3 分。免疫组织化学染色评分 = 染色强度评分 \times 阳性细胞率评分。免疫组织化学染色评分 > 2 计为高表达。

1.3.3 随访：以门诊、住院查询及打电话的形式进行随访，以手术日期开始，每三个月随访一次，随访五年或者患者死亡时终止随访。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，计数资料以率（%）表示，组间比较采用卡方检验。Kaplan-Meier 绘制生存曲线，采用 Log-rank 检验。采用 Spearman 相关系数分析 RREB1 与 ANKRD1 表达的相关性，单因素和多因素 COX 回归分析 CRC 患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC 癌组织及癌旁组织中 RREB1 和 ANKRD1 蛋白表达情况 见图 1、图 2。CRC 癌组织 RREB1 蛋白阳性率（59.05%）高于癌旁组织（27.61%），差异有统计学意义（ $\chi^2=21.120$, $P=0.000$ ）；CRC 癌组织 ANKRD1 蛋白阳性率（31.43%）低于癌旁组织（60.95%），差异有统计学意义（ $\chi^2=18.410$, $P=0.000$ ）。

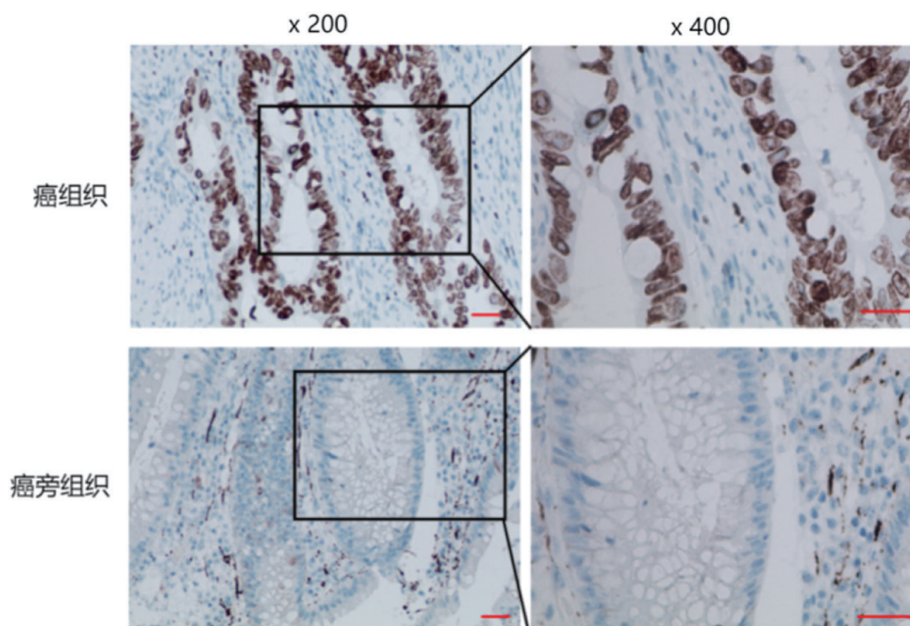


图1 RREB1在CRC癌组织及癌旁组织中的表达免疫组织化学图

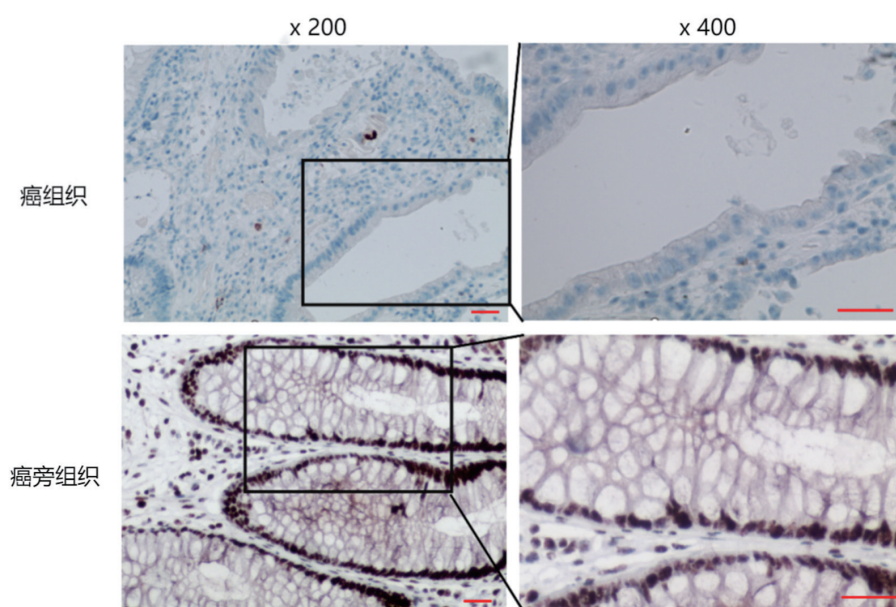


图2 ANKRD1在CRC癌组织及癌旁组织中的表达免疫组织化学图

2.2 CRC 癌组织中 RREB1, ANKRD1 表达与临床病理特征的关系 见表 1。不同性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度和肿瘤 T 分期 CRC 患

者 RREB1 和 ANKRD1 蛋白阳性率比较，差异均无统计学意义（ $\chi^2=0.034\sim2.975$, 均 $P > 0.05$ ）。TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移 N1 ~ N2 患者 RREB1

蛋白阳性率高于 TNM 分期 I ~ II 期、淋巴结转移 N0 患者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.263, 8.199$, 均 $P < 0.05$)。TNM 分期 III 期、淋巴结转移 N1~N2

患者 ANKRD1 蛋白阳性率低于 TNM 分期 I ~ II 期、淋巴结转移 N0 患者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.515, 7.411$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 CRC 癌组织中 RREB1, ANKRD1 表达与临床病理特征的关系 [n(%)]

类 别	n	RREB1 蛋白阳性率	χ^2	P	ANKRD1 蛋白阳性率	χ^2	P
性 别							
男	62	34(54.84)	1.109	0.292	21(33.87)	0.419	0.517
女	43	28(65.12)			12(27.91)		
年 龄 (岁)							
≤ 60	35	17(48.57)	2.383	0.123	14(40.00)	0.790	0.181
> 60	70	45(64.29)			19(27.14)		
肿瘤部位							
结肠	67	41(61.20)	0.353	0.553	25(37.31)	2.975	0.085
直肠	38	21(55.26)			8(21.05)		
肿瘤大小 (cm)							
≤ 5	58	30(51.72)	2.874	0.090	22(37.93)	2.542	0.111
> 5	47	32(68.09)			11(23.40)		
分化程度							
高分化	40	20(50.00)	2.187	0.139	13(32.50)	0.034	0.853
中低分化	65	42(64.62)			20(30.77)		
肿瘤 T 分期							
T1 ~ T2	63	33(52.38)	2.895	0.089	23 (36.51)	1.886	0.170
T3 ~ T4	42	29(69.05)			10(23.81)		
TNM 分期							
I ~ II	46	22(47.83)	4.263	0.039	20(43.78)	5.515	0.019
III	59	40(67.80)			13(22.03)		
淋巴结转移							
N0	66	32(48.48)	8.199	0.004	27(40.91)	7.411	0.006
N1 ~ N2	39	30 (76.92)			6(15.38)		

2.3 不同 RREB1, ANKRD1 表达情况 CRC 患者预后情况 见图 3。105 例 CRC 患者中死亡 39 例, 存活 66 例, 五年生存率为 62.85% (66/105)。RREB1 高表达组五年生存率为 54.84%, 低于 RREB1 低表达组的 74.42%, 差异有统计学意义

($\chi^2=5.459, P=0.020$) ; ANKRD1 高表达组的五年生存率为 78.79%, 高于 ANKRD1 低表达组的 55.56%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.130, P=0.024$)。

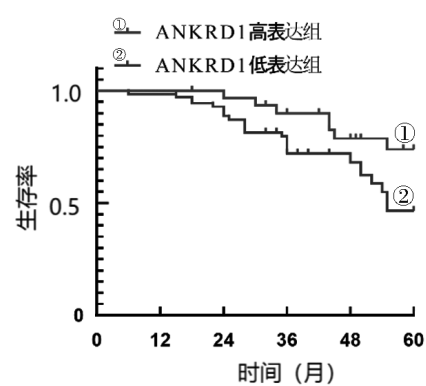
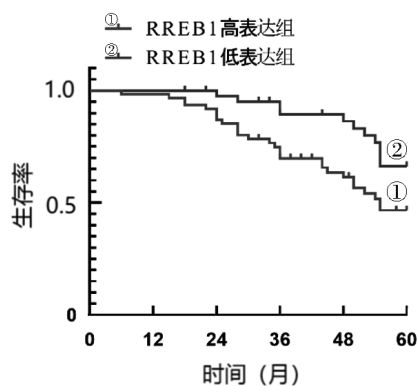


图 3 不同 RREB1, ANKRD1 表达情况 CRC 患者生存曲线

2.4 影响 CRC 患者预后不良的因素分析 见表 2。以 CRC 患者发生预后不良为因变量 (赋值: 0=无, 1=有), 纳入 RREB1, ANKRD1, 性别 (赋值: 0=女, 1=男)、年龄 (赋值: 0=≤ 60, 1=> 60)、肿瘤部位 (赋值: 0=结肠, 1=直肠)、肿瘤大小 (赋值: 0=≤ 5, 1=> 5)、分化程度 (赋值: 0=高分化,

1=中低分化)、肿瘤 T 分期 (赋值: 0=T1~T2, 1=T3 ~ T4)、TNM 分期 (赋值: 0= I ~ II, 1= III), 淋巴结转移 (赋值: 0=N0, 1=N1 ~ N2) 为自变量。单因素 COX 回归分析显示 RREB1 高表达、ANKRD1 低表达、TNM 分期 III 期和淋巴结转移 N1 ~ N2 与 CRC 患者发生预后不良有关 ($P <$

0.05)。将单因素分析中差异有统计学意义项目纳入多因素 COX 回归分析,结果显示 RREB1 高表达、ANKRD1 低表达、TNM 分期Ⅲ期和淋巴结转

移 N1 ~ N2 均是 CRC 患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。

表2 影响 CRC 患者预后不良的单因素和多因素 Cox 回归分析

变量	单因素			多因素		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
RREB1	2.211	1.178 ~ 4.418	0.020	2.437	1.113 ~ 4.684	0.018
ANKRD1	0.408	0.211 ~ 0.787	0.024	0.573	0.185 ~ 1.952	0.013
性别	1.105	0.584 ~ 2.093	0.756			
年龄	1.333	0.689 ~ 2.582	0.409			
肿瘤部位	1.622	0.852 ~ 3.089	0.163			
肿瘤大小	1.501	0.801 ~ 2.813	0.205			
分化程度	1.573	0.831 ~ 2.977	0.180			
肿瘤 T 分期	1.756	0.933 ~ 3.305	0.094			
TNM 分期	2.344	1.251 ~ 4.391	0.003	2.202	1.357 ~ 4.215	0.007
淋巴结转移	1.021	1.185 ~ 3.619	0.023	1.247	1.532 ~ 4.368	0.016

2.5 RREB1 和 ANKRD1 之间相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, CRC 癌组织中 RREB1 与 ANKRD1 蛋白表达呈负相关 ($r = -0.389$, $P = 0.036$)。

3 讨论

CRC 早期无症状,或症状不明显,难以引起重视,而当患者出现持续性腹痛、便血等症状时,表明病情已趋于恶化。晚期 CRC 患者肿瘤恶性程度高,预后较差。有研究显示^[9], CRC 的发生发展与细胞增殖、分化相关基因表达异常有关。探寻影响 CRC 患者预后的敏感指标,对指导早期治疗和提高患者生存率具有重要意义。

锌指转录因子异常改变在肿瘤发生发展中具有重要作用,可作为抗肿瘤治疗的潜在分子靶点^[10]。RREB1 属于锌指转录因子之一,也称为 HNT, FINB 和 LZ321,是一个含有 13 ~ 15 个锌指结构域之间的转录因子,研究显示 RREB1 进化保守,广泛表达于除脑组织以外的人体组织中,其作用于 ras 蛋白的下游,既可作为转录阻遏物又可作为激活剂发挥作用^[4]。RREB1 是多种类型肿瘤中的癌基因,与 DNA 损伤修复、细胞生长、增殖、分化等生物学过程有关^[11]。据报道 RREB1 的乙酰化与人白细胞抗原 G3 等基因的表达有关, RREB1 的磷酸化受细胞外信号调节激酶 1 的调控,这表明乙酰化及磷酸化等翻译后修饰可能在 RREB1 的转录活性中起作用^[4]。GAO 等^[12] 研究报道 RREB1 在胃癌中的表达显著上调, RREB1 阳性胃癌患者的肿瘤直径和淋巴血管侵袭能力比 RREB1 阴性患者更大,敲减 RREB1 的表达通过增强 p16 表达抑制细胞增

殖。本研究显示 CRC 癌组织中 RREB1 蛋白表达阳性率高于癌旁组织, RREB1 表达与 TNM 分期及淋巴结转移有关,与 GAO 等^[12] 的研究结论一致,提示 RREB1 可能与 CRC 的发生有关,促进 CRC 的恶性进展。研究显示 RREB1 是 MAPK 信号通路的下游效应子,与表皮生长因子受体 /MAPK, c-Jun 氨基末端激酶 /MAPK 和 ras 等肿瘤相关信号通路相互作用,参与促进下游转录因子活性的调节^[5, 13]。因此,我们分析在 CRC 中 RREB1 促进肿瘤恶性进展,可能是通过促进 MAPK 等促癌信号通路发挥作用的,后续需进一步研究探讨。

Hippo 途径是一种激酶级联反应,在调节器官大小及细胞分化、增殖和细胞死亡中发挥重要作用,并调控癌蛋白 Yes 相关蛋白 1(Yes-associated protein 1, YAP1) 的表达,新近研究发现 ANKRD1 是 YAP1 的靶基因^[14]。JIMÉNEZ 等^[15] 报道 ANKRD1 调节肿瘤抑制基因如 TP53, BAX 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 的表达,发挥抑癌作用。但是研究显示干扰 MINDY1 的表达通过降低 YAP 蛋白和 ANKRD1,进而抑制膀胱癌细胞的增殖能力,表明 ANKRD1 在膀胱癌中发挥促癌作用^[7],提示 ANKRD1 在肿瘤发生发展中充当的角色具有双面性,可以发挥促癌作用,也可以发挥抑癌作用。本研究结果显示 CRC 癌组织中 ANKRD1 蛋白表达阳性率明显低于癌旁组织,这可能与 JIMÉNEZ 等^[15] 检测到 ANKRD1 在肺癌和前列腺癌等人类癌症中表观遗传灭活有关。同时本研究统计数据显示 ANKRD1 在 TNM 分期晚期及有淋巴结转移的 CRC

患者中表达降低,表明 ANKRD1 抑制 CRC 的恶性进展。分析原因,ANKRD1 与 p53 相互作用,诱导 TP53 以及 BAX 和 CDKN1A 的表达,促进细胞的凋亡,并抑制肿瘤细胞的集落形成^[7]。

同时本研究发现 RREB1 高表达、ANKRD1 低表达的 CRC 患者生存预后较差,分析原因可能与 RREB1 高表达、ANKRD1 低表达的 CRC 患者肿瘤恶性程度更高,存在淋巴结转移有关。而多因素分析显示 RREB1 高表达、ANKRD1 低表达、TNM 分期Ⅲ期和淋巴结转移 N1~N2 是 CRC 患者预后不良的危险因素,提示检测 CRC 癌组织中 RREB1, ANKRD1 的表达水平可能有助于 CRC 患者的预后判断。本研究中, CRC 癌组织中 RREB1 与 ANKRD1 表达呈负相关性,提示两者之间在 CRC 中可能存在一定的调控关系。HUI 等^[6]报道 RREB1 诱导的长链非编码 RNA AGAP2-AS1 上调可以通过募集 zeste 基因增强子人类同源物 2 抑制 ANKRD1 的表达来调节胰腺癌细胞的增殖和迁移能力。但是 RREB1 和 ANKRD1 在 CRC 中的调控关系尚不清楚,仍需要进一步的深入研究。

综上所述, CRC 癌组织中 RREB1A 蛋白表达升高, ANKRD1 蛋白表达降低,并与 TNM 分期、淋巴结转移有关,可能共同参与 CRC 的恶性进展。RREB1 高表达、ANKRD1 低表达是 CRC 患者不良生存预后的危险因素,可能是 CRC 新的预后不良的肿瘤分子标志物。但本研究受临床样本量及地域的限制,可能导致分层分析统计的误差,后续仍需扩大样本进行深入地分析研究。

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] 杨婕琳, 陈文婷, 胡晓利. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 22-26.
YANG Jieli, CHEN Wenting, HU Xiaoli. Expression and clinical significance of thioredoxin-1 and thioredoxin interacting protein in colorectal cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 22-26.
- [3] STEFANI C, MIRICESCU D, STANESCU-SPINU I, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: Where are we now?[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(19): 10260.
- [4] DENG Yanan, XIA Zijing, ZHANG Peng, et al. Transcription factor RREB1: From target genes towards biological functions[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(8): 1463-1473.
- [5] KENT O A, SAHA M, COYAUD E, et al. Haploinsufficiency of RREB1 causes a noonan-like RASopathy via epigenetic reprogramming of RAS-MAPK pathway genes[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 4673.
- [6] HUI Bingqing, JI Hao, XU Yetao, et al. RREB1-induced upregulation of the lncRNA AGAP2-AS1 regulates the proliferation and migration of pancreatic cancer partly through suppressing ANKRD1 and ANGPTL4[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(3): 207.
- [7] LUO Yongwen, ZHOU Jun, TANG Jianing, et al. MINDY1 promotes bladder cancer progression by stabilizing YAP[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 395.
- [8] TANG Jianning, LUO Yongwen, XIAO Liang. USP26 promotes anaplastic thyroid cancer progression by stabilizing TAZ[J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(4): 326.
- [9] 张愉涵, 陈宏达, 卢明, 等. 结直肠癌筛查和早期诊断生物标志物研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 142-148.
ZHANG Yuhan, CHEN Hongda, LU Ming, et al. Progress in research of biomarkers for colorectal cancer screening and early detection [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2021, 42(1): 142-148.
- [10] 李立方, 仇丽, 胡凯. 锌指蛋白在基因转录翻译及肿瘤发生发展中的调控作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(30): 83-87.
LI Lifang, QIU Li, HU Kai. Research progress on the regulatory mechanism of Zinc finger protein in gene transcription and translation and tumorigenesis and development[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(30): 83-87.
- [11] YAO Juanjuan, ZHONG Liang, ZHONG Pengqiang, et al. RAS-responsive element-binding protein 1 blocks the granulocytic differentiation of myeloid leukemia cells[J]. Oncology Research, 2019, 27(7): 809-818.
- [12] GAO Qi, WU Yunhua, LU Chaoxiang, et al. Knockdown of RREB1 inhibits cell proliferation via enhanced p16 expression in gastric cancer[J]. Cell Cycle (Georgetown, Tex.), 2021, 20(23): 2465-2475.
- [13] SU Jie, MORGANI S M, DAVID C J, et al. TGF- β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1[J]. Nature, 2020, 577(7791): 566-571.
- [14] WANG Lijun, LI Jing, WANG Rongli, et al. NGF signaling interacts with the hippo/YAP pathway to regulate cervical cancer progression[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 688794.
- [15] JIMÉNEZ A P, TRAUM A, BOETTGER T, et al. The tumor suppressor RASSF1A induces the YAP1 target gene ANKRD1 that is epigenetically inactivated in human cancers and inhibits tumor growth[J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88437-88452.

收稿日期: 2022-05-22

修回日期: 2022-09-18