

# 局部晚期直肠癌患者血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 表达与临床病理特征及其对新辅助放化疗疗效评估价值研究

白小慧<sup>a</sup>, 魏英<sup>a</sup>, 李王斌<sup>a</sup>, 贺宁<sup>b</sup>, 李雨遥<sup>b</sup>, 赵昌涛<sup>a</sup> (西安交通大学第一附属医院榆林医院 a. 肿瘤放疗科; b. 肿瘤内科, 陕西榆林 719000)

**摘要:** 目的 探讨局部晚期直肠癌患者血清核糖体生物发生因子核仁蛋白 53 (NOP53) mRNA 和 III 型纤维连接蛋白域蛋白 1 (FNDC1) mRNA 对新辅助放化疗 (NACRT) 疗效的评估价值。方法 选取 2020 年 1 月~2023 年 1 月西安交通大学第一附属医院榆林医院诊治的 140 例接受 NACRT 治疗的局部晚期直肠癌患者为研究组, 根据 NACRT 治疗疗效, 分为反应良好组 ( $n=99$ ) 与反应不良组 ( $n=41$ )。选取同期 70 例健康人为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测两组血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 水平。Logistic 回归分析影响 NACRT 治疗疗效的因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 对直肠癌 NACRT 疗效的评估价值。结果 研究组血清 NOP53 mRNA ( $3.21 \pm 0.36$ ), FNDC1 mRNA ( $2.73 \pm 0.34$ ) 表达高于对照组 ( $0.61 \pm 0.17$ ,  $0.72 \pm 0.18$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=57.267$ ,  $46.287$ , 均  $P < 0.001$ )。T 分期 T4 期、N 分期 N1+N2 直肠癌患者血清 NOP53 mRNA ( $4.08 \pm 0.43$ ,  $4.10 \pm 0.40$ ), FNDC1 mRNA ( $3.62 \pm 0.39$ ,  $3.40 \pm 0.39$ ) 表达高于 T 分期 T3 期 ( $2.52 \pm 0.30$ ,  $2.02 \pm 0.29$ )、N 分期 N0 患者 ( $2.21 \pm 0.31$ ,  $1.02 \pm 0.30$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=25.241 \sim 40.106$ ,  $P$  均  $< 0.001$ )。反应不良组 T 分期 T4 占比 (73.17%)、N 分期 N1+N2 占比 (75.61%)、血清 NOP53 mRNA ( $5.56 \pm 0.39$ )、FNDC1 mRNA ( $4.42 \pm 0.38$ ) 高于反应良好组 (32.32%, 43.43%,  $2.24 \pm 0.31$ ,  $2.03 \pm 0.29$ ), 差异具有统计学意义 ( $t/\chi^2=12.045 \sim 53.337$ , 均  $P < 0.001$ )。T 分期 T4 期、N 分期 N1+N2, 血清 NOP53 mRNA 高表达和血清 FNDC1 mRNA 高表达是影响直肠癌 NACRT 疗效的危险因素 (Wald  $\chi^2=9.463 \sim 15.589$ , 均  $P < 0.001$ )。血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 联合对直肠癌 NACRT 疗效评估的曲线下面积高于血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 单项预测, 差异具有统计学意义 ( $Z=4.645$ ,  $4.321$ , 均  $P < 0.001$ )。结论 局部晚期直肠癌患者血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 水平升高, 两者与患者不良临床病理特征有关, 联合血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 能够有效预测直肠癌患者 NACRT 治疗的临床疗效。

**关键词:** 直肠癌; 核糖体生物发生因子核仁蛋白 53; III 型纤维连接蛋白域蛋白 1; 新辅助放化疗

**中图分类号:** R735.37; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 04-055-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.010

## Study on the Expression and Clinical Pathological Characteristics of Serum NOP53 mRNA and FNDC1 mRNA in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer and Their Value in Evaluating the Efficacy of Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy

BAI Xiaohui<sup>a</sup>, WEI Ying<sup>a</sup>, LI Wangbin<sup>a</sup>, HE Ning<sup>b</sup>, LI Yuyao<sup>b</sup>, ZHAO Changtao<sup>a</sup> (a. Department of Tumor Radiotherapy; b. Department of Medical Oncology, Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Yulin 719000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum ribosomal biogenesis factor nucleolar protein53 (NOP53) mRNA and fibronectin type III domain containing 1 (FNDC1) mRNA in evaluating the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) in patients with locally advanced rectal cancer. **Methods** A total of 140 patients with locally advanced rectal cancer who received NACRT treatment in Yulin Hospital the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2020 to January 2023 were selected as the study group. According to the efficacy of NACRT treatment, they were divided into good response group (99 cases) and poor response group (41 cases). At the same time, 70 healthy people were selected as control group. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect serum NOP53 mRNA and FNDC1 mRNA levels in the two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the efficacy of NACRT. The value of serum NOP53 mRNA and FNDC1 mRNA in evaluating the efficacy of NACRT for rectal cancer was analyzed by receiver operating characteristic analysis.

**基金项目:** 陕西省科学技术厅科技计划项目 (2021SF-104)。

**作者简介:** 白小慧 (1990-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肿瘤放疗, E-mail: baixiaohui1978@163.com。

**通讯作者:** 赵昌涛 (1984-), 男, 研究方向: 肿瘤放疗, E-mail: 304317937@qq.com。

**Results** The expression of serum NOP53 mRNA ( $3.21 \pm 0.36$ ) and FNDC1 mRNA ( $2.73 \pm 0.34$ ) in the study group was higher than that in the control group ( $0.61 \pm 0.17$ ,  $0.72 \pm 0.18$ ), and the differences were statistically significant ( $t = 57.267, 46.287$ , all  $P < 0.001$ ). The expression of serum NOP53 mRNA ( $4.08 \pm 0.43, 4.10 \pm 0.40$ ) and FNDC1 mRNA ( $3.62 \pm 0.39, 3.40 \pm 0.39$ ) in patients with T stage T4 and N stage N1 + N2 rectal cancer was higher than that in patients with T stage T3 ( $2.52 \pm 0.30$ ,  $2.02 \pm 0.29$ ) and N stage N0 ( $2.21 \pm 0.31$ ,  $1.02 \pm 0.30$ ), and the differences were statistically significant ( $t = 25.241 \sim 40.106$ , all  $P < 0.001$ ). The proportion of T stage T4 (73.17%), N stage N1 + N2 (75.61%), serum NOP53 mRNA ( $5.56 \pm 0.39$ ) and FNDC1 mRNA ( $4.42 \pm 0.38$ ) in the poor response group were higher than those in the good response group (32.32%, 43.43%,  $2.24 \pm 0.31$ ,  $2.03 \pm 0.29$ ), and the differences were statistically significant ( $t = 12.045 \sim 53.337$ , all  $P < 0.001$ ). T stage T4, N stage N1 + N2, high serum NOP53 mRNA, high serum FNDC1 mRNA were risk factors affecting the efficacy of NACRT for rectal cancer (Wald  $\chi^2 = 9.463 \sim 15.589$ , all  $P < 0.001$ ). The AUC of serum NOP53 mRNA combined with FNDC1 mRNA in evaluating the efficacy of NACRT for rectal cancer higher than predicted by serum NOP53 mRNA and FNDC1 mRNA alone, and the differences were statistically significant ( $Z = 4.645, 4.321$ , all  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The levels of serum NOP53 mRNA and FNDC1 mRNA in patients with locally advanced rectal cancer are increased, which are related to the poor clinicopathological features of patients. Combined with serum NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA can effectively predict the clinical efficacy of NACRT in patients with rectal cancer.

**Keywords:** rectal cancer; ribosomal biogenesis factor nucleolar protein 53(NOP53); fibronectin type III domain containing 1; neoadjuvant chemoradiotherapy

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是人类常见的恶性肿瘤,全球每年新发120万例,死亡60万例<sup>[1]</sup>。直肠癌约占结直肠癌的30%<sup>[2]</sup>。新辅助放化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, NACRT)是在术前进行放化疗,能有效提高R0切除率、低位直肠癌的保肛率<sup>[3]</sup>,但仍有20%~40%的患者存在NACRT治疗无反应的现象<sup>[4]</sup>。核糖体生物发生因子核仁蛋白53(ribosomal biogenesis factor nucleolar protein 53, NOP53)具有5S核糖体RNA结合活性,参与细胞蛋白质代谢、细胞内信号转导的调节<sup>[5]</sup>。研究表明,NOP53基因rs78530808位点的多态性导致NOP53的表达升高,增加甲状腺癌的发生风险<sup>[6]</sup>。Ⅲ型纤维连接蛋白域蛋白1(Fibronectin type III domain containing 1, FNDC1)位于核斑点中,调控蛋白质磷酸化、细胞凋亡等过程,与川崎病、恶性肿瘤等疾病关系密切<sup>[7]</sup>。研究表明,肺癌<sup>[8]</sup>、食管癌<sup>[9]</sup>中FNDC1表达上调,其能促进癌细胞增殖、迁移及化疗耐药性形成,导致患者不良预后。目前直肠癌患者血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA表达及与NACRT治疗疗效的关系尚不清楚。本研究通过检测直肠癌患者血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA水平,分析两者对NACRT治疗疗效的评估价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月~2023年1月西安交通大学第一附属医院榆林医院诊治的140例接受NACRT治疗的局部晚期直肠癌患者为研究组。纳入标准:①经结肠镜活检病理学证实为直肠癌,TNM分期(tumor node metastasis classification)为T3-4bN0M0或任何T, N1-2M0;②均接受NACRT治疗,术后接受直肠癌根治术;③年龄18~80岁;④中低位直肠癌,肿瘤下缘距肛门12cm以内;

⑤体能状况良好,美国东部肿瘤合作组(Eastern cooperative oncology group, ECOG)评分0~1分;⑥临床资料完整。排除标准:①既往接受免疫治疗、靶向治疗及皮质激素类药物;②因肿瘤出血、穿孔、梗阻等并发症行急诊手术;③并发其他恶性肿瘤或家族遗传性直肠癌;④已出现肿瘤远处器官转移;⑤放化疗不同步;⑥高位直肠癌。研究组中,男性75例,女性65例;年龄41~77( $57.64 \pm 7.13$ )岁;ECOG评分:0分82例,1分58例;肿瘤距肛缘距离: $\leq 5$ cm 68例, $> 5$ cm 72例;T分期:T3 78例,T4 62例;N分期:N0 66例,N1+N2 74例;肿瘤分化程度:高中分化96例,低分化44例。选取同期70例健康人为对照组,男性42例,女性28例;年龄40~76( $58.03 \pm 8.01$ )岁。研究组和对照组年龄和性别比较,差异无统计学意义( $\chi^2/t = 0.358, 0.782$ , 均 $P > 0.05$ )。本次研究经院内伦理委员会审核通过(批准文号:2023伦审第39号)。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量PCR仪(美国赛默飞公司,型号ABI7500); TRIzol试剂(上海远慕生物科技有限公司,货号YM-0110-168); 逆转录试剂盒(日本Takara公司,货号:RR901Q); SYBR® Premix Ex Taq™试剂(北京伊塔生物科技有限公司,货号SY4008); 引物由北京睿博兴科生物技术提供; 卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073023)。

## 1.3 方法

1.3.1 血清NOP53, FNDC1的mRNA检测: 留取研究组NACRT治疗前、对照组查体时静脉血5ml, 3 000r/min离心10min, 取上清, 用TRIzol提取RNA, 逆转录为cDNA。以cDNA为模板, 采用SYBR® Premix Ex Taq™建立

qRT-PCR反应。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法评估NOP53, FNDC1的mRNA相对表达量。条件为: 94℃ 5 min 1次, 94℃ 34s, 60℃ 30s, 72℃ 32s, 40次循环。引物如下: NOP53上游5'-GCCAAGGCAITGAACTGC-3', 下游5'-CTGGTAGCATCTTTGGGTGGG-3'; FNDC1上游5'-ACCCAAAGATGCTACCAGTAGA-3', 下游5'-AGCAGCAAAGTACTACTACC-3'; GAPDH上游5'-GAGCCGTCC TGTTCACAGAGC-3', 下游5'-CGTGATCTGCGTGGACT CTTG-3'。

1.3.2 治疗方法: 所有患者CT定位后采用常规分割放疗。在膀胱充盈的状态下, 患者取俯卧位, 热塑体模固定, 进行CT增强扫描定位, 扫描层厚为5mm。采用Pinacle38.0治疗计划系统进行靶区定义和勾画。肿瘤大体靶区总剂量45~58.75Gy, 分次剂量1.8~2.35Gy, 5次/周, 共计25次; 计划靶区为50Gy, 分次剂量2Gy, 5次/周, 共计25次。同时配合口服卡培他滨片同步化疗, 825mg/m<sup>2</sup>, 口服, 1日2次, 共5周。放化疗结束后6~8周行直肠癌根治术。

1.3.3 疗效评估: 同步放化疗结束后, 采用实体瘤疗效评价标准1.1 (response evaluation criteria in solid tumors1.1, RECIST1.1)<sup>[10]</sup>评估患者NACRT治疗的疗效。完全缓解: 目标病灶完全消失。部分缓解: 所有可测量目标病灶的直径总和低于基线 $\geq 30\%$ 。

疾病进展: 所有测量的靶病灶直径之和相对增加至少20%或出现一个或多个新病灶。疾病稳定: 靶病灶变化介于部分缓解和疾病进展之间。将完全缓解+部分缓解纳入反应良好组( $n=99$ ), 疾病稳定+疾病进展纳入反应不良组( $n=41$ )。

1.4 统计学分析 应用SPSS25.0统计软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用t检验。计数资料以率表示, 组间比较采用卡方检验。多因素Logistic回归分析影响直肠癌NACRT治疗疗效的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA对直肠癌NACRT疗效的评估价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA比较 研究组血清NOP53 mRNA ( $321\pm 036$ ), FNDC1 mRNA ( $2.73\pm 0.34$ )表达高于对照组 ( $0.61\pm 0.17, 0.72\pm 0.18$ ), 差异具有统计学意义 ( $t=57.267, 46.287$ , 均 $P < 0.001$ )。

2.2 血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA与直肠癌临床病理特征的关系 见表1。T分期T4期, N分期N1+N2直肠癌患者血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA表达高于T分期T3期, N分期N0患者, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表1 血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA与直肠癌临床病理特征的关系 ( $\bar{x}\pm s$ )

类别	n	NOP53 mRNA	t	P	FNDC1 mRNA	t	P	
年龄(岁)	< 60	76	3.16 $\pm$ 0.34	1.314	0.191	2.68 $\pm$ 0.33	1.833	0.069
	$\geq 60$	64	3.27 $\pm$ 0.38			2.79 $\pm$ 0.38		
性别	男性	75	3.23 $\pm$ 0.39	0.629	0.530	2.76 $\pm$ 0.38	0.992	0.323
	女性	65	3.19 $\pm$ 0.36			2.70 $\pm$ 0.33		
ECOG评分(分)	0	82	3.17 $\pm$ 0.35	1.607	0.110	2.69 $\pm$ 0.32	1.662	0.099
	1	58	3.27 $\pm$ 0.38			2.79 $\pm$ 0.39		
肿瘤距肛缘距离(cm)	$\leq 5$	68	3.17 $\pm$ 0.34	1.330	0.186	2.71 $\pm$ 0.31	0.680	0.498
	> 5	72	3.25 $\pm$ 0.37			2.75 $\pm$ 0.38		
T分期	T3	78	2.52 $\pm$ 0.30	25.241	<0.001	2.02 $\pm$ 0.29	27.832	<0.001
	T4	62	4.08 $\pm$ 0.43			3.62 $\pm$ 0.39		
N分期	N0	66	2.21 $\pm$ 0.31	30.973	<0.001	1.02 $\pm$ 0.30	40.106	<0.001
	N1+N2	74	4.10 $\pm$ 0.40			3.40 $\pm$ 0.39		
肿瘤分化程度	高中分化	96	3.18 $\pm$ 0.32	1.600	0.112	2.70 $\pm$ 0.29	1.732	0.085
	低分化	44	3.28 $\pm$ 0.39			2.80 $\pm$ 0.37		

2.3 不同NACRT疗效直肠癌患者临床资料比较 见表2。反应不良组直肠癌患者T分期T4占比、N分期

N1+N2占比、血清NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA表达高于反应良好组患者, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。

表2 不同 NACRT 疗效直肠癌患者临床资料比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

类别	<i>n</i>	反应良好组 ( <i>n</i> =99)	反应不良组 ( <i>n</i> =41)	$\chi^2/t$	<i>P</i>	
年龄 (岁)	< 60	76	57 (57.58)	19 (46.34)	1.475	0.225
	≥ 60	64	42 (42.42)	22 (53.66)		
性别	男性	75	54 (54.55)	21 (51.22)	0.129	0.720
	女性	65	45 (45.45)	20 (48.78)		
ECOG 评分 (分)	0	82	63 (63.64)	19 (46.34)	3.534	0.059
	1	58	36 (36.36)	22 (53.66)		
肿瘤距肛缘距离 (cm)	≤ 5	68	45 (45.45)	23 (56.10)	1.315	0.252
	> 5	72	54 (54.55)	18 (43.90)		
T 分期	T3	78	67 (67.68)	11 (26.83)	19.606	<0.001
	T4	62	32 (32.32)	30 (73.17)		
N 分期	N0	66	56 (56.57)	10 (24.39)	12.045	0.001
	N1+N2	74	43 (43.43)	31 (75.61)		
肿瘤分化程度	高中分化	96	72 (72.73)	24 (58.54)	2.709	0.100
	低分化	44	27 (27.27)	17 (41.46)		
NOP53 mRNA			2.24 ± 0.31	5.56 ± 0.39	53.337	<0.001
FNDC1 mRNA			2.03 ± 0.29	4.42 ± 0.38	40.378	<0.001

2.4 影响直肠癌 NACRT 疗效的多因素 Logistic 回归分析 见表 3。以直肠癌患者 NACRT 治疗疗效为因变量 (1=反应不良, 0=反应良好), 以表 2 中  $P < 0.05$  的变量为自变量, 多因素 Logistic 回

归分析结果: T 分期 T4 期、N 分期 N1+N2, 血清 NOP53 mRNA 高表达和血清 FNDC1 mRNA 高表达是影响直肠癌 NACRT 疗效的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。

表3 影响直肠癌 NACRT 疗效的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95%CI
T 分期	1=T4, 0=T3	0.466	0.123	14.354	<0.001	1.594	1.252 ~ 2.028
N 分期	1=N1+N2, 0=N0	0.387	0.102	14.395	<0.001	1.473	1.206 ~ 1.798
NOP53 mRNA	原值录入	0.267	0.068	15.589	<0.001	1.306	1.144 ~ 1.492
FNDC1 mRNA	原值录入	0.472	0.152	9.463	<0.001	1.603	1.190 ~ 2.160

2.5 血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 对直肠癌 NACRT 疗效的评估价值 见表 4, 图 1。血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 联合检测对直肠癌 NACRT

疗效评估的曲线下面积高于血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 单项预测, 差异具有统计学意义 ( $Z=4.645, 4.321$ , 均  $P < 0.001$ )。

表4 血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 及联合对直肠癌患者 NACRT 疗效的评估价值

项目	曲线下面积 (95%CI)	约登指数	最佳截断值	敏感度	特异度
NOP53 mRNA	0.838(0.802 ~ 0.877)	0.605	3.47	0.802	0.803
FNDC1 mRNA	0.850(0.821 ~ 0.882)	0.596	3.01	0.776	0.820
联合检测	0.927(0.892 ~ 0.958)	0.672	-	0.882	0.790

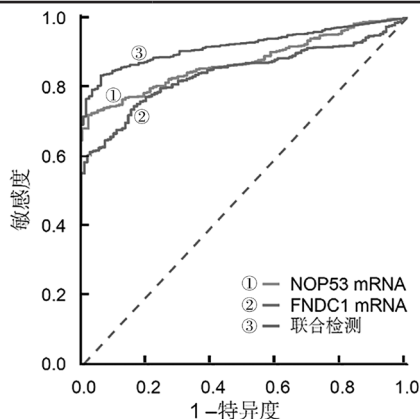


图1 ROC 曲线分析血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 对直肠癌 NACRT 疗效的评估价值

### 3 讨论

局部进展性直肠癌是指肿瘤侵出肠壁肌层至周围结构, 或真骨盆范围出现淋巴结转移, 但尚未出现远处器官转移。NACRT 是局部进展性直肠癌的重要治疗方案, 有助于提高 R0 切除率和低位直肠癌的保肛率, 减少术中播散, 降低术后复发和转移率, 延长患者远期生存<sup>[1]</sup>, 但部分患者存在治疗抵抗或耐药的现象, 不仅增加药物毒性反应, 还可能因延迟手术导致病情进展, 使患者失去手术治疗的机会<sup>[12]</sup>。深入研究影响结肠癌 NACRT 治疗疗效的机制, 寻找能够预测 NACRT 敏感性的血清标志物, 对于优化直肠癌的个体化治疗, 具有重要的临床意义。

NOP53 基因位于人类染色体 19q13.33, 是一种核仁蛋白, 参与调节 p53 的活化、核糖体生物发生, DNA 损伤和氧化应激等过程<sup>[13]</sup>。研究表明, 甲状腺癌、食道癌等肿瘤中 NOP53 表达上调, 其能促进癌细胞的增殖及侵袭, 导致患者不良预后<sup>[14]</sup>。本研究中, 直肠癌患者血清 NOP53 mRNA 升高, 与既往学者在结直肠癌中报道的结果一致<sup>[15]</sup>。直肠癌中 NOP53 的表达上调与 NOP53 基因启动子的扩增有关。研究表明, NOP53 基因启动子的扩增能显著上调 NOP53 的表达, 继而转录激活人端粒酶逆转录酶的表达, 维持肿瘤细胞核分裂过程中细胞核形态, 增加染色体稳定性和有丝分裂完整性, 促进肿瘤的发生<sup>[16]</sup>。本研究中, T 分期 T4 期、N 分期 N1+N2 直肠癌患者血清 NOP53 mRNA 明显升高, 表明血清 NOP53 水平升高参与直肠癌肿瘤的恶性进展。有学者发现, 卵巢癌细胞系 SKOV-3, PEO1 中 NOP53 的表达上调能激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路, 促进癌细胞的恶性增殖及转移, 增强对铂类化疗药物的耐药性, 导致肿瘤进展<sup>[17]</sup>。此外, NOP53 基因外显子 rs78530808 位点的胚系突变能够促进正常甲状腺上皮细胞恶性转化, 增强癌细胞的侵袭和转移能力, 导致肿瘤淋巴转移的发生<sup>[6]</sup>。本研究发现, 血清 NOP53 mRNA 高是影响直肠癌 NACRT 疗效的危险因素, 这与既往学者在结直肠癌细胞中观察的结果一致<sup>[15]</sup>。分析其原因, NOP53 能促进癌细胞液-液相分离的发生, 增强癌细胞对放化疗的抵抗性, 降低 NACRT 治疗的疗效。研究表明, NOP53 通过其富含精氨酸的线性基序维持放化疗过程中 DNA 损伤反应诱导的液-液相分离过程, 促进在体内和体外形成高度浓缩的液滴及相邻缩合物的融合, 抑制结直肠癌细胞中 p53 信号通路, 增强癌细胞对放射治疗的抵抗性<sup>[15]</sup>。另外, NOP53 的表达上调能够促进核糖体蛋白 L11 从细胞核释放到核质, 增加其与鼠双微染色体 2 基因的结合, 激活 p53 通路, 增强癌细胞化疗过程中的 DNA 损伤修复反应, 抑制细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

FNDC1 基因位于人类染色体 6q25.3, 编码蛋白含有纤连蛋白 III 型结构域, 激活 G 蛋白偶联信号通路的信号传导及细胞自噬通路, 调控细胞凋亡, 与骨质疏松症、炎症及肿瘤等疾病关系密切<sup>[9]</sup>。研究表明, 乳腺癌组织中 FNDC1 过度表达, 其能激活 AKT 信号通路, 上调间充质标记物如波形蛋白、N 钙黏蛋白的表达, 癌细胞发生上皮间质转化, 促进癌细胞的迁移和侵袭<sup>[20]</sup>。本研究中, 直肠癌患者血清 FNDC1 mRNA 表达上调, 既往学者利用基因组图谱数据库 (GDS4296, GDS4515 和 GDS5232) 分析也证实结直肠癌中 FNDC1 mRNA 表达升高, 但

该研究仅对 30 例结直肠癌患者进行 qPCR 验证, 结果可能存在一定的偏倚<sup>[21]</sup>。直肠癌中 FNDC1 的表达升高与转录激活有关。研究表明, 胃癌中碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1 表达升高, 其能够结合 FNDC1 基因启动子区域, 在转录水平促进 FNDC1 的表达, FNDC1 能够磷酸化激活癌细胞表面血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 及下游丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 诱导癌细胞的恶性增殖及肿瘤转移<sup>[22]</sup>。本研究中, T 分期 T4 期、N 分期 N1+N2 直肠癌患者血清 FNDC1 mRNA 明显升高, 提示 FNDC1 能促进直肠癌的肿瘤进展。有研究表明, 乳腺癌组织中 FNDC1 的表达上调, 其能激活 PI3K/AKT 信号通路, 上调 MMP-2 的表达, 促进癌细胞的侵袭及转移<sup>[20]</sup>。本研究发现, 血清 FNDC1 mRNA 高表达是影响直肠癌 NACRT 疗效的危险因素, 其机制可能是 FNDC1 的表达上调能够诱导直肠癌化疗耐药性形成, 降低辅助化疗的疗效。既往研究表明, 结直肠癌细胞中 FNDC1 的表达上调能够激活 AKT 信号通路, 促进癌细胞干性特性形成, 增强肿瘤对 5 氟尿嘧啶及放射治疗的抵抗性, 导致疾病进展和患者不良生存预后<sup>[23]</sup>。有学者报道, 胃癌中 FNDC1 的表达升高能够激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路, 促进胃癌细胞的上皮间质转化, 增强癌细胞对化疗的耐药性, 而敲低癌细胞中 FNDC1 的表达能够恢复癌细胞对化疗的敏感性, FNDC1 是潜在的改善化疗耐药的治疗靶点<sup>[24-25]</sup>。本研究中, 血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 联合检测对直肠癌 NACRT 疗效评估的曲线下面积为 0.927, 敏感度和特异度分别为 0.882, 0.790, 表明血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 联合检测能有效评估直肠癌患者 NACRT 疗效, 是新的评估 NACRT 疗效的血清标志物。

综上所述, 直肠癌患者血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 水平升高, 两者与患者 T 分期、N 分期有关, 均参与促进直肠癌的恶性进展。T 分期 T4 期、N 分期 N1+N2, 血清 NOP53 mRNA 和 FNDC1 mRNA 高表达是影响直肠癌 NACRT 疗效的危险因素。血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 联合检测能够有效预测直肠癌患者 NACRT 治疗的临床疗效, 有助于临床医生寻找 NACRT 治疗敏感的直肠癌患者, 以提高手术切除率, 改善患者临床预后, 但未来仍需要大规模的临床验证, 进一步研究血清 NOP53 mRNA, FNDC1 mRNA 对直肠癌 NACRT 治疗的评估价值。

#### 参考文献:

- [1] SIEGEL R L, WAGLE N S, CERCEK A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer

- Journal for Clinicians, 2023,73(3):233-254.
- [2] XIONG K, BAO T T, CAO Y B, et al. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis[J]. International Journal of Colorectal Disease, 2023,38(1):89.
- [3] LIU S, JIANG T, XIAO L, et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. the Oncologist, 2021,26(9):1555-1566.
- [4] TENG H J, WANG Y, SUI X, et al. Gut microbiota-mediated nucleotide synthesis attenuates the response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer[J]. Cancer Cell, 2023,41(1):124-138,e6.
- [5] ATARI N, RAJAN K S, CHIKNE V, et al. Lytic reactivation of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is accompanied by major nucleolar alterations[J]. Viruses, 2022, 14(8):1720.
- [6] OROIS A, GARA S K, MORA M, et al. NOP53 as a candidate modifier locus for familial non-medullary thyroid cancer[J]. Genes, 2019,10(11):899.
- [7] LIN K, ZHANG L Y, WANG Y S, et al. FNDC1 polymorphism (rs3003174 C > T) increased the incidence of coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease in a southern Chinese population[J]. Journal of Inflammation Research, 2021,14:2633-2640.
- [8] 洪海宁, 朱浩楠, 李超, 等. FNDC1 在肺腺癌中高表达并与不良预后相关 [J]. 南方医科大学学报, 2022,42(8):1182-1190.
- HONG H N, ZHU H N, LI C, et al. FNDC1 is highly expressed in lung adenocarcinoma and closely related with poor prognosis[J]. Journal of Southern Medical University, 2022, 42 (8): 1182-1190.
- [9] 许瀚, 孟祥瑞, 周悦, 等. FNDC1 蛋白在食管癌组织中的表达及干扰 FNDC1 表达对食管癌细胞生物学行为的影响 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2020,55(4):445-450.
- XU H, MENG X R, ZHOU Y, et al. Expression of FNDC1 protein expression in esophageal cancer tissue and effect of inhibiting its expression on biological behavior of TE13 and KYSE180 cells[J]. Journal of Zhengzhou University(Medical Sciences), 2020, 55 (4): 445-450.
- [10] YU H L, BAI Y P, XIE X Y, et al. RECIST 1.1 versus mRECIST for assessment of tumour response to molecular targeted therapies and disease outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2022,12(6):e052294.
- [11] 袁昊雯, 陆思懿, 王皓. 直肠癌新辅助化疗对肛门功能的影响和治疗进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022,29(9):681-686.
- YUAN H W, LU S Y, WANG H. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on anal function in rectal cancer and its progress in treatment[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2022, 29 (9): 681-686.
- [12] 郑光明, 孙建华, 宋秋月. 结直肠癌组织中锌指蛋白 139(ZNF139) 的表达及临床意义研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4):107-111,168.
- ZHENG G M, SUN J H, SONG Q Y. Expression and clinical significance of zinc finger protein 139 (ZNF139) in colorectal cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37 (4): 107-111,168.
- [13] MIYAO S, SAITO K, OSHIMA R, et al. MTR4 adaptor PICT1 functions in two distinct steps during pre-rRNA processing[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2022,637:203-209.
- [14] BARELI Y, SHIMON I, TOBAR A, et al. PICT-1 regulates p53 splicing and sensitivity of medullary thyroid carcinoma cells to everolimus[J]. Journal of Neuroendocrinology, 2022, 34(10):e13187.
- [15] SHI J, CHEN S Y, SHEN X T, et al. NOP53 undergoes liquid-liquid phase separation and promotes tumor radio-resistance[J]. Cell Death Discovery, 2022,8(1):436.
- [16] LI X H, ZHANG N, WU N, et al. Identification of GdRFC1 as a novel regulator of telomerase in *Giardia duodenalis*[J]. Parasitology Research, 2020, 119(3):1035-1041.
- [17] CAMARA-QUILEZ M, BARREIRO-ALONSO A, VIZOSO-VAZQUEZ A, et al. The HMGB1-2 ovarian cancer interactome. The role of HMGB proteins and their interacting partners MIEN1 and NOP53 in ovary cancer and drug-response[J]. Cancers, 2020,12(9):2435.
- [18] KACHAEV Z M, IVASHCHENKO S D, KOZLOV E N, et al. Localization and functional roles of components of the translation apparatus in the eukaryotic cell nucleus[J]. Cells, 2021, 10(11):3239.
- [19] XIAO Y H, WEI R, YUAN Z, et al. Rutin suppresses FNDC1 expression in bone marrow mesenchymal stem cells to inhibit postmenopausal osteoporosis[J]. American Journal of Translational Research, 2019,11(10):6680-6690.
- [20] CHEN Y W, GAO S S, BEN Z F, et al. The silencing of FNDC1 inhibits the tumorigenesis of breast cancer cells via modulation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2021,23(6):479.
- [21] WUENSCH T, WIZENTY J, QUINT J, et al. Expression analysis of fibronectin type III domain-containing (FNDC) genes in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. Gastroenterology Research and Practice, 2019, 2019: 3784172.
- [22] LU Y, HUANG P P, ZENG X L, et al. Inhibition of FNDC1 suppresses gastric cancer progression by interfering with G  $\beta$   $\gamma$  - VEGFR2 complex formation[J]. iScience, 2023,26(9):107534.
- [23] CHEN L, LIU J, WANG L F, et al. Up-regulated FNDC1 accelerates stemness and chemoradiation resistance in colorectal cancer cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2022,602:84-90.
- [24] JIANG T, GAO W Y, LIN S J, et al. FNDC1 promotes the invasiveness of gastric cancer via Wnt/  $\beta$  -catenin signaling pathway and correlates with peritoneal metastasis and prognosis[J]. Frontiers in Oncology, 2020,10:590492.
- [25] LIU C, LIU L. Hypoxia-related tumor environment correlated with immune infiltration and therapeutic sensitivity in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Frontiers in Genetics, 2022,13:1037716.

收稿日期: 2024-07-11

修回日期: 2024-10-23