

• 论 著 •

结直肠癌组织中 lncRNA CCAT2 和 NDRG1 的表达及意义*

周钰杰¹, 杨 芳², 严 晶³, 钱 政¹

1. 南通市中医院肛肠科, 江苏南通 226001; 2. 南通市中医院消化内科, 江苏南通 226001;

3. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏南通 210023

摘 要: **目的** 探讨结直肠癌(CRC)患者组织中长链非编码 RNA(lncRNA)结肠癌相关转录物 2 (CCAT2)、N-myc 下游调节基因(NDRG)1 的表达及与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月在南通市中医院行 CRC 根治性手术治疗的 96 例 CRC 患者作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测组织中 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 表达, 采用免疫组织化学检测组织中 NDRG1 蛋白表达, 采用 Kaplan-Meier 曲线分析不同 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 表达组患者的预后差异, 采用多因素 Cox 回归分析 CRC 预后影响因素。**结果** 与癌旁组织比较, 癌组织中 lncRNA CCAT2 表达较高, NDRG1 mRNA 表达及蛋白阳性率较低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移比较, TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的 CRC 患者癌组织中 lncRNA CCAT2 表达较高, NDRG1 mRNA 表达较低($P<0.05$)。lncRNA CCAT2 高表达组 3 年累积生存率低于 lncRNA CCAT2 低表达组, 而 NDRG1 mRNA 高表达组 3 年累积生存率高于 NDRG1 mRNA 低表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。TNM 分期、淋巴结转移, lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 是 CRC 预后影响因素($P<0.05$)。**结论** CRC 组织中 lncRNA CCAT2 表达升高, NDRG1 表达降低, 二者均参与 CRC 肿瘤的进展, 可作为评估 CRC 患者生存预后的新指标。

关键词: 结直肠癌; 长链非编码 RNA 结肠癌相关转录物 2; N-myc 下游调节基因 1; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.20.002

中图法分类号: R735.34

文章编号: 1673-4130(2024)20-2437-06

文献标志码: A

Expression and significance of lncRNA CCAT2 and NDRG1 in colorectal cancer tissues*

ZHOU Yujie¹, YANG Fang², YAN Jing³, QIAN Zheng¹

1. Department of Proctology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226001, China; 2. Department of Gastroenterology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226001, China; 3. the First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 210023, China

Abstract: Objective To investigate the expression of long non-coding RNA(lncRNA) colon cancer associated transcript 2(CCAT2) and N-myc downstream regulated gene (NDRG) 1 in colorectal cancer (CRC) tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 96 patients with CRC who underwent radical surgery in Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2018 to February 2020 were selected as the research objects. Quantitative real-time PCR was used to detect the mRNA expression of lncRNA CCAT2 and NDRG1 in tissues. The expression of NDRG1 protein was detected by immunohistochemistry. Kaplan-Meier curve was used to analyze the prognosis differences of patients with different lncRNA CCAT2 and NDRG1 mRNA expression groups. Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of CRC. **Results** The expression of lncRNA CCAT2 in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the expression of NDRG1 mRNA and protein was lower than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of lncRNA CCAT2 was higher and the expression of NDRG1 mRNA was lower in TNM stage III CRC patients with lymph node metastasis than in TNM stage I—II CRC patients without lymph node metastasis ($P<0.05$). The 3-year cumulative survival rate of lncRNA CCAT2 high expression group was lower than that of lncRNA CCAT2 low expression group, while the 3-year cumulative survival rate of NDRG1 mRNA high expression group was higher than that of NDRG1 mRNA low expression group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). TNM stage, lymph node metastasis, lncRNA

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81503536)。

作者简介: 周钰杰, 男, 副主任医师, 主要从事肛肠科疾病临床研究。

CCAT2 and NDRG1 mRNA were the prognostic factors of CRC ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of lncRNA CCAT2 is increased and the expression of NDRG1 is decreased in CRC tissues. Both lncrna CCAT2 and NDRG1 are involved in the progression of CRC and can be used as new indicators for evaluating the survival and prognosis of CRC patients.

Key words:colorectal cancer; long non-coding RNA colon cancer associated transcript 2; N-myc downstream regulated gene 1; prognosis

结直肠癌(CRC)是世界范围内常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率已升至所有恶性肿瘤第三位,每年新增 220 万例,死亡 110 万例^[1]。根治性手术及术后辅助放化疗是 CRC 的主要治疗手段,但肿瘤仍可发生复发及转移^[2]。CRC 的发病病因和机制尚不清楚,研究 CRC 预后相关肿瘤标志物,有利于 CRC 的临床诊治。长链非编码 RNA(lncRNA)结肠癌相关转录物 2(CCAT2)基因位于 8q24,能够作为分子诱饵诱导转录复合物结合调控下游靶基因表达,参与感染、免疫及肿瘤等过程^[3]。有研究表明,胃癌中 lncRNA CCAT2 表达上调,其能与上皮剪接调节蛋白 1 结合促进 CD44 mRNA 的选择性剪接,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[4]。N-myc 下游调节基因(NDRG)1 定位于 8q24.22,编码蛋白含有 394 个氨基酸,参与滋养细胞形成、肥大细胞和巨噬细胞的分化成熟过程^[5]。有研究表明,NDRG1 在胃癌、卵巢癌等肿瘤中表达下调,其能抑制 Wnt 信号通路,抑制肿瘤细胞迁移和血管生成等过程,是新的肿瘤抑制因子^[6]。还有研究表明,lncRNA CCAT2 的表达能够抑制 NDRG1 基因启动子的转录活性,下调 NDRG1 的表达,进而促进肝癌肿瘤细胞的增殖和转移^[7]。目前,关于 lncRNA CCAT2 及 NDRG1 在 CRC 组织中的表达及临床意义的研究较少,因此,本研究通过检测 CRC 患者组织中 lncRNA CCAT2 及 NDRG1 mRNA 和蛋白表达,分析二者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月在南通市中医院行 CRC 根治性手术治疗的 96 例 CRC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)经病理组织检查明确诊断为 CRC 且接受 R0 切除及术后以卡培他滨为基础的辅助化疗;(2)原发、初治患者;(3)各项临床资料完整;(4)患者精神状态正常,能够配合治疗和随访;(5)一般身体状况良好,生存质量卡氏评分>80 分。排除标准:(1)伴有严重的肾功能不全、肝衰竭;(2)既往有其他恶性肿瘤;(3)围术期死亡;(4)年龄<18 岁或>80 岁;(5)妊娠期、哺乳期女性。96 例 CRC 患者中,男 55 例,女 41 例;年龄 30~79 岁,平均(62.53±8.15)岁;病理类型:腺癌 72 例,黏液腺癌及其他 24 例;肿瘤位置:结肠 50 例,直肠 46 例;肿瘤分化程度:中高分化 57 例,低分化 39 例;淋巴结转移:无淋巴结转移 60 例,有淋巴结转移 36 例;TNM 分期:I~II 期 60 例,III 期 36 例。所有入选患者均已签署知情同意书。

本研究通过南通市中医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 表达检测 留取患者癌组织和癌旁组织(距癌组织边缘>2 cm,经病理检查明确为正常组织),在加入 RIPA 裂解液(4℃预冷)的研钵中研磨后,3 000 r/min 离心 10 min,留取上清液,采用 Trizol 提取上清液中总 RNA,逆转录后进行实时荧光定量 PCR 反应。实时荧光定量 PCR 仪器购自美国 ABI 公司,型号 ABI7500。实时荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司,货号 RR420A。采用 Primer3.0 软件设计引物并由上海生工公司合成。引物序列:lncRNA CCAT2 上游引物为 5'-GCTTAAGTCCAGCCCGAAGT-3',下游引物为 5'-TTCTCTTCAGTGCCCCACTG-3';NDRG1 上游引物为 5'-AGCGAAGTGCCAACACCTAAG-3',下游引物为 5'-TGGTGGTTTTCCGGGTCTTG-3';GAPDH 上游引物为 5'-TTCGTGGATTCTCT-GAAAACATCA-3',下游引物为 5'-CCAGCAT-CAGACAGTTTGGAAC-3'。PCR 反应过程:94℃ 5 min,94℃ 40 s,60℃ 30 s,72℃ 50 s,共循环 35 次,最后 72℃ 10 min。反应体系:2×Master Premix 5 μL,引物 1 μL(上、下游引物各 0.5 μL),互补 DNA(cDNA) 0.5 μL 和不含核酸酶的焦碳酸二乙酯(DEPC)水 3.5 μL。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算各组织中 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 的相对表达水平,每个标本进行独立重复 3 次实验,结果取平均值。分别以 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 的平均值作为临界值,分为 lncRNA CCAT2 高表达组(>3.17,46 例)和低表达组(≤3.17,50 例),NDRG1 mRNA 高表达组(>0.85,47 例)和低表达组(≤0.85,49 例)。

1.2.2 NDRG1 蛋白水平检测 将癌和癌旁组织用固定液固定 16 h,石蜡包埋切片,厚度 4 μm。组织脱水机和切片机购自德国徕卡公司,型号为 ASP3005、RM2235。采用免疫组化染色试剂盒(北京中杉金桥公司,货号:PV9004)进行 NDRG1 蛋白免疫组化染色。60℃烤片 2 h,二甲苯 I、II 脱蜡 2 次,每次 10 min,100%、95%、80%、70%、50%梯度乙醇水化,每次 5 min,柠檬酸盐抗原修复液中微波炉法 100℃ 10 min,自然冷却至室温后,3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶室温避光孵育 15 min,NDRG1 兔多克隆抗体(abcam 公司,货号:ab214689)4℃孵育 16 h,酶标羊抗兔二抗 37℃ 30 min,DAB 显色 5 min,苏木素染组

胞核 10 s,水中返蓝,50%、70%、80%、95%、100%梯度乙醇脱水,每次 5 min,二甲苯透明 5 min 后,树脂封片,镜下观察染色情况(日本奥林巴斯公司,型号:XDS-1A)。染色以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,以既往证实 NDRG1 阳性的组织切片为阳性对照。染色结果由 2 位有经验的病理科医生独立阅片,对于有异议的结果,协商讨论决定。染色程度评分:未染色 0 分,淡黄色 1 分,棕褐色 2 分。阳性面积评分:≤10% 0 分,10%~≤25% 1 分,25%~50% 2 分,>50% 3 分。将免疫组化染色强度和阳性面积相乘,以结果<2 分为阴性,≥2 分为阳性。

1.2.3 随访 CRC 患者自确诊日起开始定期门诊和电话结合的形式随访,随访终止日期为 2023 年 3 月。随访内容包括常规体检、腹盆腔超声及 CT 等检查,同时了解随访期内 CRC 患者肿瘤复发、转移情况及生存情况,记录死亡时间和死因。随访终点为随访时间终止或患者发生肿瘤相关死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件分析数据,GraphPad Prism8.0 绘制统计图。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 lncRNA CCAT2 与 NDRG1 mRNA 的关系,通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 lncRNA

CCAT2、NDRG1 mRNA 表达患者的生存差异,采用多因素 Cox 回归分析 CRC 患者预后的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRC 组织中 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 表达 相比于癌旁组织,CRC 癌组织中 lncRNA CCAT2 表达较高(3.17 ± 0.52 vs. 0.85 ± 0.33),NDRG1 mRNA 表达较低(1.08 ± 0.32 vs. 2.79 ± 0.34),差异有统计学意义($t=36.909,35.884$,均 $P<0.001$)。相关性分析显示,CRC 组织中 lncRNA CCAT2 与 NDRG1 mRNA 表达呈负相关($r=-0.647,P<0.001$)。

2.2 CRC 组织中 NDRG1 蛋白表达 癌组织中 NDRG1 蛋白位于细胞质和细胞膜。癌组织中 NDRG1 蛋白阳性率低于癌旁组织[$6.25\%(6/96)$ vs. $90.63\%(87/96)$],差异有统计学意义($\chi^2=136.821,P<0.001$)。见图 1。

2.3 不同临床病理特征 CRC 患者 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 表达 与 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移比较,TNM 分期 III 期、有淋巴结转移的 CRC 患者癌组织中 lncRNA CCAT2 表达较高,NDRG1 mRNA 表达较低,差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

表 1 lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 表达与 CRC 患者临床病理特征的关系

项目	n	lncRNA CCAT2			NDRG1 mRNA		
		$\bar{x} \pm s$	χ^2	P	$\bar{x} \pm s$	χ^2	P
年龄(岁)			1.034	0.304		1.038	0.302
<60	43	3.11±0.54			1.12±0.35		
≥60	53	3.22±0.50			1.05±0.31		
性别			1.303	0.196		1.055	0.294
男	55	3.23±0.49			1.05±0.29		
女	41	3.09±0.56			1.12±0.36		
病理类型			0.968	0.334		1.103	0.273
腺癌	72	3.20±0.54			1.06±0.30		
黏液腺癌及其他	24	3.08±0.48			1.14±0.33		
肿瘤位置			0.950	0.344		0.918	0.361
结肠	50	3.22±0.47			1.05±0.30		
直肠	46	3.12±0.56			1.11±0.34		
肿瘤分化程度			1.884	0.063		1.839	0.069
中高分化	57	3.09±0.44			1.13±0.26		
低分化	39	3.29±0.60			1.01±0.38		
TNM 分期			13.437	<0.001		11.897	<0.001
I~II 期	60	2.57±0.60			1.40±0.36		
III 期	36	4.17±0.50			0.55±0.25		
淋巴结转移			12.663	<0.001		12.139	<0.001
有	36	4.15±0.53			0.58±0.26		
无	60	2.58±0.62			1.38±0.34		

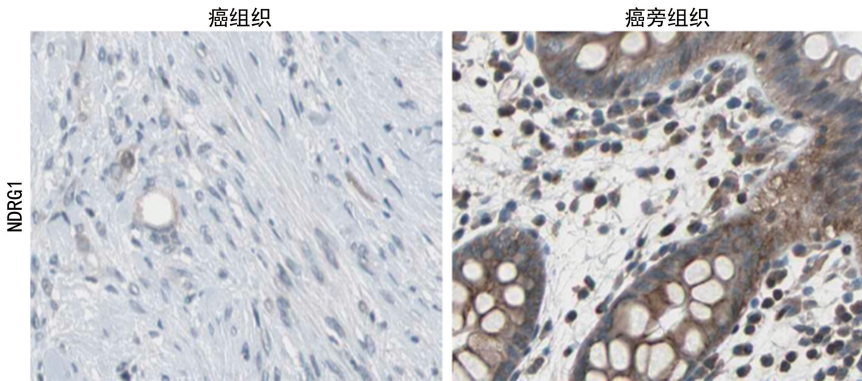
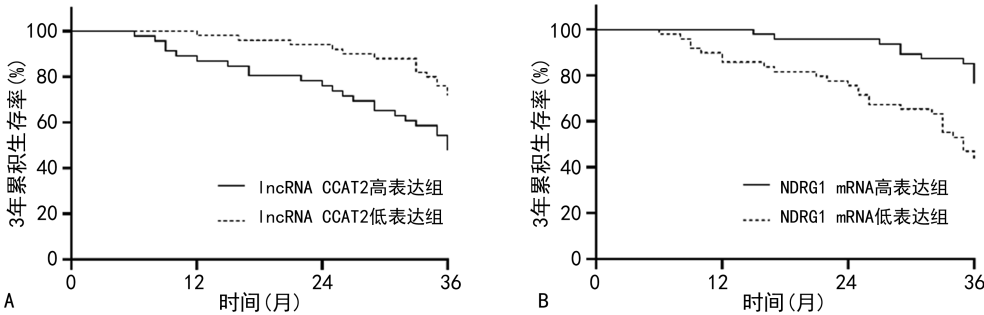


图 1 癌组织和癌旁组织中 NDRG1 蛋白表达(免疫组化,×200)

2.4 生存预后的关系 患者随访过程中,死亡 38 例,无失访病例,3 年累积生存率为 60.42%(58/96)。lncRNA CCAT2 高、低表达组 CRC 患者 3 年累积生存率分别为 47.83%(22/46)、72.00%(36/50)。NDRG1 mRNA 高、低表达组 3 年累积生存率分别为 78.72%(37/47)、42.86%(21/49)。lncRNA CCAT2 高表达组 3 年累积生存率低于 lncRNA CCAT2 低表达组(Log-rank $\chi^2=6.958, P=0.008$),NDRG1 mRNA 高表达组 3 年累积生存率高于 NDRG1 mRNA

低表达组(Log-rank $\chi^2=13.120, P<0.001$)。见图 2。

2.5 CRC 患者预后影响因素分析 以预后为因变量(1=死亡,0=生存,t=时间),以 TNM 分期,淋巴结转移,lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 为自变量,采用多因素 Cox 回归分析预后影响因素,结果显示 TNM 分期、淋巴结转移、lncRNA CCAT2、NDRG1 mRNA 是 CRC 患者预后的独立影响因素。见表 2。



注:A 为 lncRNA CCAT2 表达与 CRC 患者预后的关系;B 为 NDRG1 mRNA 表达与 CRC 患者预后的关系。

图 2 Kaplan-Meier 曲线分析表达与 CRC 患者预后的关系

表 2 预后影响因素							
因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TNM 分期	1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期	0.361	0.108	11.173	<0.001	1.435	1.161~1.773
淋巴结转移	1=有,0=无	0.313	0.104	9.058	<0.001	1.368	1.115~1.677
lncRNA CCAT2	1=高表达,0=低表达	0.288	0.097	8.815	<0.001	1.334	1.103~1.613
NDRG1 mRNA	1=低表达,0=高表达	0.279	0.090	9.610	<0.001	1.322	1.108~1.577

3 讨 论

我国 CRC 每年发病约 37.6 万例,死亡约 19.1 万例,并且发病率和病死率有升高的趋势^[8]。目前 CRC 患者生存预后的评估主要依据 TNM 分期系统,但该系统未纳入肿瘤分化程度、脉管浸润及基因突变情况等,单纯依据 TNM 分期系统难以准确对 CRC 患者的治疗情况进行全面判断^[9]。因此,寻找用于预测 CRC 疾病进展及预后的肿瘤标志物,对准确地评估 CRC 患者的治疗效果,以及指导临床诊治十分重要。

lncRNA 是长度介于 100~300 个核苷酸的 RNA

分子,能够通过 DNA 表观遗传修饰、转录修饰等介导基因激活或沉默,广泛参与心血管疾病、神经系统疾病及肿瘤等疾病过程^[10]。lncRNA CCAT2 是近年来发现的具有致癌作用的 lncRNA,有研究表明,lncRNA CCAT2 基因 rs1281615 位点的多态性能够增加乳腺癌的发生风险,是新的评估患者预后的肿瘤标志物^[11]。本研究结果显示,CRC 组织中 lncRNA CCAT2 表达较高,这与既往学者研究报道结果一致^[12]。有研究表明,结肠癌中 lncRNA CCAT2 基因 rs6983267 位点的单核苷酸多态性能够促进 lncRNA

CCAT2 的过度表达,导致染色体基因组不稳定性增加,癌基因 N-myc 表达升高,促进 CRC 的肿瘤发生及癌细胞的恶性增殖和转移^[12]。笔者认为,本研究 CRC 组织中 lncRNA CCAT2 表达升高与单核苷酸多态性有关。本研究还发现,CRC 组织中 lncRNA CCAT2 的表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关,提示 lncRNA CCAT2 参与促进 CRC 的恶性进展。原因可能是,lncRNA CCAT2 能够通过激活 CRC 组织中增殖相关信号通路及血管生成信号通路,促进 CRC 的增殖、侵袭和淋巴结转移。有研究表明,lncRNA CCAT2 能与与肿瘤源性黏附分子 15 相互作用,促进 RAS 癌基因家族成员 14 及下游蛋白激酶 B (AKT)/糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)信号通路的激活,导致 CRC 癌细胞的过度增殖、迁移和侵袭^[13]。此外,lncRNA CCAT2 还能够作为分子支架结合微小 RNA(miR)-200b,上调血管内皮生长因子的转录及蛋白表达,血管内皮生长因子促进血管和淋巴管生成,导致肿瘤血行转移或淋巴转移的发生^[14]。本研究中,lncRNA CCAT2 高表达的 CRC 患者生存预后较差,分析其原因,一方面,lncRNA CCAT2 的表达升高参与促进 CRC 肿瘤的增殖及转移,增加术中肿瘤微小肿瘤病灶残留的风险及术后肿瘤复发转移风险^[4];另一方面,lncRNA CCAT2 的表达能降低放疗等治疗的敏感性,导致患者不良生存预后。既往研究发现,lncRNA CCAT2 通过负调控 miR-145/P70 核糖体蛋白 S6 激酶 1,抑制宫颈癌细胞中 AKT 的磷酸化激活,促进肿瘤细胞的放疗抵抗^[15]。另外,lncRNA CCAT2 还能通过激活人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径,降低乳腺癌肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶的化疗治疗的敏感性,降低患者新辅助化疗疗效^[16]。

NDRG1 属于 NDRG 家族成员,其表达受 N-myc 的调控,具有抑制细胞增殖和自噬,促进细胞凋亡和分化的生物学作用。近年来有研究发现,NDRG1 作为转移抑制因子,其磷酸化激活后能够促进磷酸酶张力蛋白基因的表达,抑制肿瘤细胞的增殖^[17]。本研究发现,CRC 组织中 NDRG1 mRNA 及蛋白表达均明显降低,与既往学者在 CRC 肿瘤细胞中报道结果一致^[18]。CRC 患者组织中 NDRG1 的表达下调与转录水平异常降低有关。既往研究表明,CRC 组织中紧密连接蛋白 2 能够促进 NDRG1 启动子处的 ZO1 转录复合体的解离,抑制 NDRG1 的转录,导致下游上皮间质转化通路和细胞周期依赖蛋白激酶过度激活,促进 CRC 肿瘤细胞增殖及转移^[18]。本研究中,NDRG1 的表达与 TNM 分期 I ~ II 期、淋巴结转移有关,表明 NDRG1 的表达下调促进 CRC 的肿瘤进展。分析其机制,NDRG1 的表达缺失破坏了 Rho 蛋白二磷酸鸟苷解离抑制因子 α 和细胞分裂周期蛋白 42 之间的结合,激活丝切蛋白的表达,促进细胞骨架的重组及丝足的形成,导致肿瘤细胞侵袭性增强^[19]。另外,敲

除或抑制胃癌肿瘤细胞中 NDRG1 的表达能够引起基质金属蛋白酶 9 的表达增加,进而导致细胞外基质降解,促进肿瘤的侵袭和转移^[20]。

本研究中,NDRG1 低表达的 CRC 患者预后较差,原因可能是 NDRG1 的表达降低 CRC 患者术后辅助治疗的疗效,增加术后肿瘤进展的风险。既往研究表明,NDRG1 能够抑制 CRC 组织中表皮生长因子受体,阻断表皮生长因子受体下游细胞信号传导,增强 CRC 肿瘤细胞对靶向药物治疗的耐药性,导致患者不良预后^[21]。本研究中,CRC 组织中 lncRNA CCAT2 与 NDRG1 mRNA 表达呈负相关,提示二者在 CRC 疾病进展中可能存在潜在的调控关系。笔者分析,NDRG1 基因启动子区域受上游多种 lncRNA 的表达调节,如 lncRNA CCAT2 能够直接抑制 NDRG1 启动子的转录活性,发挥促进肝癌细胞增殖和转移的效应^[21]。但 CRC 组织中 lncRNA CCAT2 与 NDRG1 的相互作用机制尚不清楚,有待今后进行深入研究。

综上所述,CRC 患者癌组织中 lncRNA CCAT2 表达升高,NDRG1 表达降低,其水平与 CRC 患者 TNM 分期、淋巴结转移有关,二者均是影响 CRC 患者不良生存预后的独立因素。因此,临床上可根据 CRC 组织中 lncRNA CCAT2、NDRG1 的表达,对不同预后的 CRC 患者进行风险分层,并采取相应治疗,以改善患者临床预后。此外,未来能否通过干预 CRC 组织中 lncRNA CCAT2、NDRG1 的表达,抑制癌细胞的肿瘤进展,改善患者生存预后,值得进一步研究。

参考文献

- [1] SONG M. Global epidemiology and prevention of colorectal cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(7): 588-590.
- [2] 马骏,黄俊敏,罗运生,等.血清 ICAM-1、IFN- γ 水平与老年结直肠癌肝转移患者预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(15): 1900-1903.
- [3] CHEN B, DRAGOMIR M P, FABRIS L, et al. The long noncoding RNA CCAT2 induces chromosomal instability through BOP1-AURKB signaling[J]. Gastroenterology, 2020, 159(6): 2146-2162. e33.
- [4] DENG H, GAO J, CAO B, et al. LncRNA CCAT2 promotes malignant progression of metastatic gastric cancer through regulating CD44 alternative splicing[J]. Cell Oncol (Dordr), 2023, 24(4): 1147-1159.
- [5] ZHANG G, QIN Q, ZHANG C, et al. NDRG1 signaling is essential for endothelial inflammation and vascular remodeling[J]. Circ Res, 2023, 132(3): 306-319.
- [6] PARK K C, PALUNCIC J, KOVACEVIC Z, et al. Pharmacological targeting and the diverse functions of the metastasis suppressor, NDRG1, in cancer[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 157(8): 154-175.
- [7] JOSHI V, LAKHANI S R, MCCART R. NDRG1 in cancer: a suppressor, promoter, or both[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 5739-5748.

[8] 周宗磊,周茹珍. 1994—2019 年中国结直肠癌发病趋势与年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023,31(5):321-326.

[9] LUO X J,ZHAO Q,LIU J,et al. Novel genetic and epigenetic biomarkers of prognostic and predictive significance in stage II / III colorectal cancer[J]. Mol Ther, 2021, 29 (2):587-596.

[10] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. Mol Cell, 2022,82(12):2252-2266.

[11] MA S, WANG W, ZHANG D, et al. Long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 2: role and function in human cancers[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135 (23):2785-2797.

[12] THEAN L F, BLOCKER C, LI H H, et al. Enhancer-derived long non-coding RNAs CCAT1 and CCAT2 at rs6983267 has limited predictability for early stage colorectal carcinoma metastasis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):404-415.

[13] WANG D, LI Z, YIN H. Long non-coding RNA CCAT2 activates RAB14 and acts as an oncogene in colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11(8):7519-7533.

[14] MA S, WANG W, ZHANG D, et al. Long non-coding RNA colon cancer-associated transcript 2: role and function in human cancers[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135 (23):2785-2797.

[15] WANG M, WANG L, HE X, et al. lncRNA CCAT2 promotes radiotherapy resistance for human esophageal carcinoma cells via the miR-145/p70S6K1 and p53 pathway [J]. Int J Oncol, 2020, 56(1):327-336.

[16] ZHOU D, GU J, WANG Y, et al. Long noncoding RNA CCAT2 reduces chemosensitivity to 5-fluorouracil in breast cancer cells by activating the mTOR axis[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(5):1392-1401.

[17] KOTEPUI K, KOTEPUI M, MAJIMA H J, et al. Association between NDRG1 protein expression and aggressive features of breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):1003-1012.

[18] WEI M, ZHANG Y, YANG X, et al. Claudin-2 promotes colorectal cancer growth and metastasis by suppressing NDRG1 transcription[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(12):667-680.

[19] AIKEMU B, SHAO Y, YANG G, et al. NDRG1 regulates filopodia-induced colorectal cancer invasiveness via modulating CDC42 activity[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(7):1716-1730.

[20] KYAW K Z, PARK J, OH S H, et al. Antimetastatic activity of apoptolidin a by upregulation of N-Myc downstream-regulated gene 1 expression in human colorectal cancer cells[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(4):491-504.

[21] YANG G, HUANG L, JIA H, et al. NDRG1 enhances the sensitivity of cetuximab by modulating EGFR trafficking in colorectal cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(41):5993-6006.

(收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-06-01)

(上接第 2436 页)

in hepatocellular carcinoma[J]. BIOCELL, 2022, 46(7):1687-1696.

[11] WEN S, WEI Y, ZEN C, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes bone metastasis of prostate cancer through N6-methyladenosine [J]. Mol Cancer, 2020, 19 (1):171.

[12] MA P, PAN Y, YANG F, et al. KLF5-modulated lncRNA NEAT1 contributes to tumorigenesis by acting as a scaffold for BRG1 to silence GADD45A in gastric cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22:382-395.

[13] WANG P, LI Q, SUN Y, et al. Long Noncoding RNA NEAT1: a potential biomarker in the progression of laryngeal squamous cell carcinoma[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2021, 83(6):464-470.

[14] CAI H, LI M, DENG R, et al. Advances in molecular biomarkers research and clinical application progress for gastric cancer immunotherapy[J]. Biomark Res, 2022, 10 (1):67.

[15] BASILE D, SIMIONATO F, CAPPETTA A, et al. State-of-the-art of monoclonal antibodies for the treatment of gastric cancer[J]. Dove Press, 2021, 15(3):451-462.

[16] VERMA R, AND SHARMA P C. Chapter 15-molecular pathogenesis and precision medicine in gastric cancer. precision medicine for investigators, practitioners and providers [M]. Academic Press, Cambridge, 2020:153-165.

[17] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. JNCCN, 2022, 20(2):167-192.

[18] CHEN P, LIU Z, XIAO H, et al. Effect of tumor exosome-derived Lnc RNA HOTAIR on the growth and metastasis of gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25 (12):3447-3495.

[19] 周永兴,谭观桥,周大为,等. LncRNA FTH1P3 通过调控 PI3K/AKT 信号通路促进胃癌细胞增殖和迁移能力[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(19):2380-2385.

[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21 (9):1137-1164.

[21] BAI X, SUN M, HE Y, et al. Serum CA72-4 is specifically elevated in gout patients and predicts flares [J]. RHEUMATOLOGY, 2020, 59(10):2872-2880.

(收稿日期:2024-03-02 修回日期:2024-07-25)