

• 论 著 •

结直肠癌患者组织 USP21、KLF15 表达与上皮间质转化的
关系及其预后价值*

孙 杰,赵宗贤,徐 永[△]

安徽医科大学附属阜阳人民医院/阜阳市人民医院肛肠外科,安徽阜阳 236000

摘 要:**目的** 研究结直肠癌(CRC)患者组织泛素特异性蛋白酶 21(USP21)、Krüppel 样因子 15(KLF15)表达,分析其与上皮间质转化(EMT)的关系及对临床预后的预测价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 156 例 CRC 患者作为研究对象。通过荧光定量 PCR(qPCR)分析 USP21、KLF15 和 EMT 基因[上皮性钙黏素(E-cad)、间质性钙黏素(N-cad)、E 盒锌指结合蛋白 1(ZEB1)] mRNA 表达水平。采用 Pearson 相关分析 USP21、KLF15 与 EMT 基因的相关性。采用免疫组化检测蛋白表达水平,应用 Kaplan-Meier 法和 COX 回归模型评估预后价值。**结果** 与癌旁组织比较,癌组织 USP21、KLF15、N-cad、ZEB1 mRNA 表达水平较高,E-cad mRNA 表达水平较低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CRC 组织 USP21 mRNA、KLF15 mRNA 表达水平与 N-cad mRNA 表达水平($r=0.722、0.630$,均 $P<0.05$)、ZEB1 mRNA 表达水平($r=0.681、0.743$,均 $P<0.001$)呈正相关,与 E-cad mRNA 表达水平($r=-0.734、-0.678$,均 $P<0.001$)呈负相关。癌组织 USP21、KLF15 阳性率为 66.67%(104/156)、69.23%(108/156),高于癌旁组织的 6.41%(10/156)、5.77%(9/156),差异有统计学意义($\chi^2=122.135、134.031$,均 $P<0.001$)。癌组织 USP21、KLF15 表达与 TNM 分期和淋巴结转移明显相关,TNM 分期Ⅲ期、合并淋巴转移的癌组织 USP21、KLF15 阳性率均升高($P<0.001$)。USP21 阳性组、KLF15 阳性组 3 年总体生存率分别为 71.15%(74/104)、72.22%(78/108),低于 USP21 阴性组,KLF15 阴性组的 88.46%(46/52)、87.50%(42/48),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.330、4.605$, $P=0.012、0.032$)。COX 回归分析结果表明,USP21 阳性、KLF15 阳性及 TNM 分期Ⅲ期均为影响 CRC 预后的危险因素($P<0.001$)。**结论** CRC 组织 USP21、KLF15 表达水平升高,并与 EMT 相关,二者可作为评估的 CRC 预后的新型标志物。

关键词:结直肠癌; 泛素特异性蛋白酶 21; Krüppel 样因子 15; 上皮间质转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.16.012 **中图法分类号:**R735.3

文章编号:1673-4130(2026)16-1987-07 **文献标识码:**A

Relationship between the expression of USP21 and KLF15 in colorectal cancer tissues and
epithelial-mesenchymal transition, and their prognostic value*

Sun Jie, Zhao Zongxian, Xu Yong[△]

Department of Proctology, Fuyang People's Hospital Affiliated to Anhui Medical
University/Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui 236000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of ubiquitin specific protease 21 (USP21) and Krüppel like factor 15 (KLF15) in colorectal cancer (CRC) tissues, and to analyze their relationship with epithelial mesenchymal transition (EMT) and their clinical prognostic value. **Methods** A total of 156 CRC patients admitted to the hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the research subjects. The mRNA expression levels of USP21, KLF15, and EMT genes [E-cadherin, N-cadherin, zinc finger E-box binding protein 1 (ZEB1)] were analyzed by fluorescence quantitative PCR (qPCR). Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between USP21, KLF15 and EMT genes. Protein expression levels were detected by immunohistochemistry, and the prognostic value was evaluated using the Kaplan-Meier method and COX regression model. **Results** Compared with the adjacent tissues, the mRNA expression levels of USP21, KLF15, N-cad, and ZEB1 in the cancer tissues were higher, while the expression level of E-cad was lower, and

* 基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2023BAa20164);阜阳市卫生健康科研项目(FYHR2024-008)。

作者简介:孙杰,男,副主任医师,主要从事肛肠外科研究。 [△] 通信作者, E-mail:497854651@qq.com。

the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of USP21 mRNA and KLF15 mRNA in the CRC tissues were positively correlated with the expression levels of N-cad ($r=0.722, 0.630$, both $P<0.001$) and ZEB1 ($r=0.681, 0.743$, both $P<0.001$), and negatively correlated with the expression level of E-cad ($r=-0.734, -0.678$, both $P<0.001$). The positive rates of USP21 and KLF15 in the cancer tissues were 66.67% (104/156) and 69.23% (108/156), respectively, which were higher than those in the adjacent tissues 6.41% (10/156) and 5.77% (9/156), and the differences were statistically significant ($\chi^2=122.135, 134.031$, both $P<0.001$). The expression of USP21 and KLF15 in the cancer tissues was significantly related to TNM stage and lymph node metastasis. The positive rates of USP21 and KLF15 in the cancer tissues at TNM stage III and with lymph node metastasis increased (both $P<0.001$). The 3-year overall survival rates of the USP21 positive group [71.15% (74/104)] and the KLF15 positive group [72.22% (78/108)] were lower than those of the USP21 negative group [88.46% (46/52)] and the KLF15 negative group [87.50% (42/48)], and the differences were statistically significant (Log-rank $\chi^2=6.330, 4.605$; $P=0.012, 0.032$). The results of COX regression analysis indicated that USP21 positivity, KLF15 positivity, and TNM stage III were all risk factors for CRC prognosis ($P<0.001$). **Conclusion** The expression of USP21 and KLF15 in CRC tissues are elevated, and they were correlated with EMT indicators. The two markers can be used as novel biomarkers for evaluating the prognosis of CRC.

Key words: colorectal cancer; ubiquitin specific protease 21; Krüppel like factor 15; epithelial mesenchymal transition; prognosis

结直肠癌(CRC)是人类常见的恶性肿瘤,全球每年新发病例高达 193 万例,死亡病例达 93.5 万例^[1]。CRC 的治疗手段主要包括手术治疗、放化疗及免疫治疗等,但术后仍可能发生复发或转移^[2]。泛素特异性蛋白酶 21(USP21)属于去泛素化酶家族成员,通过去泛素化稳定下游蛋白表达,参与调控炎症、细胞周期及细胞凋亡等过程^[3]。研究表明,口腔鳞癌、肝癌中 USP21 高表达,其能去泛素化 β -连环蛋白,继而增强癌细胞的侵袭和转移能力^[4]。Krüppel 样因子 15 (KLF15)属于 KLF 转录因子家族成员,参与维持糖脂代谢的能量稳态、促进脂肪细胞和肌细胞分化等过程^[5]。研究表明,肝癌中 KLF15 高表达,其能通过上调 MARCH2 的表达,诱导癌细胞发生上皮间质转化(EMT),促进癌细胞的增殖和迁移,是潜在的预后评估标志物^[6]。EMT 是上皮细胞失去极性特征,获得迁移侵袭能力,与肿瘤干性维持、化疗耐药及免疫逃逸密切相关的过程,是肿瘤发生发展的重要机制^[7]。基础研究提示,USP21 可能通过稳定 EMT 相关的核心转录因子,而 KLF15 能够直接激活 EMT 过程,直接参与调控 EMT 进程^[4,7]。然而,目前 USP21、KLF15 在 CRC 组织的表达及其与 EMT 标志物及预后价值尚不清楚。本研究旨在通过检测 CRC 癌组织中 USP21 与 KLF15 的表达,分析其与 EMT 标志物的相关性,进一步探讨二者对患者预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月至 2022 年 1 月期

间阜阳市人民医院诊治的 156 例 CRC 患者的临床资料。纳入标准:(1)接受根治性手术(R0 切除)且未接受术前新辅助治疗;(2)经组织学证实为原发性结直肠癌;(3)临床资料完整,至少 3 年完整随访记录(生存状态、复发/转移时间)。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤病史;(2)术前接受过化疗、放疗或靶向治疗;(3)存在遗传性结直肠癌(如 Lynch 综合征、家族性腺瘤性息肉病)。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,并经阜阳市人民医院伦理委员会批准(伦理批件号:2020005)。

1.2 USP21、KLF15 mRNA 及 EMT 基因表达检测 取术中留存的癌组织和癌旁组织约 100 mg,研钵中研磨,3 000 r/min 离心 10min,使用 TRIzol 法提取组织总 RNA, NanoDrop 检测纯度 ($A_{260}/A_{280}>1.8$)。取 1 μ g RNA, PrimeScript RT 试剂盒(日本 TaKaRa,货号 RR047A)合成 cDNA。引物由北京天一辉远生物科技公司合成,引物序列见表 1。使用 ABI 7500 型 PCR 仪进行 qPCR 反应,按 TaKaRa RR420A(SYBR@ Premix Ex Iag)试剂盒组分在冰上配制反应液,样品管和内参管均设 3 个重复。反应体系:SYBR Green Master Mix 10 μ L, cDNA 2 μ L, 上、下游引物各 0.5 μ L, ddH₂O 补至 20 μ L。循环条件:95 $^{\circ}$ C 5 min, 1 个循环;95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40 个循环。实验重复 3 次,结果取平均值。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 USP21、KLF15 和 EMT 基因[上皮性钙黏素(E-cad)、间质性

钙黏素(N-cad)、E 盒锌指结合蛋白 1(ZEB1)]的相对表达水平。

1.3 USP21、KLF15 蛋白表达检测 按照常规免疫组化染色方法进行染色,将石蜡切片(4 μm)脱蜡、水化,柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0)高压修复抗原,3% H₂O₂ 阻断 15 min,10% 羊血清封闭 30 min,一抗 4℃ 孵育过夜,其中 USP21(美国 Santa 公司,货号:sc-293400,稀释比 1:200)、KLF15(美国 Proteintech 公司,货号:13749-AP,稀释比 1:150),滴加二抗,

HRP 标记山羊抗兔 IgG(Dako 公司,货号:K4003)室温 30 min。DAB 显色,苏木精复染,中性树胶封片。镜下阅片,由两名病理医师双盲评估免疫组化评分。评分标准(H-score):染色强度评分为 0 分(无)、1 分(浅黄色)、2 分(黄褐色)、3 分(棕褐色);阳性细胞比例评分为 0 分(<5%)、1 分(5%~25%)、2 分(>25%~50%)、3 分(>50%~75%)、4 分(>75%)。H-score=染色强度评分×阳性细胞比例评分。以 H-score≥4 分为阳性,H-score<4 分为阴性。

表 1 引物序列(5'-3')

基因	上游引物	下游引物
USP21	GCTGGAGAAGGACCTCAACG	TGGTCCAGGTAGGCGTAGTT
KLF15	CAGCCACCTACGAGCACATC	GTCGTAGCCGTCTTCCTTCC
E-cad	GGAGCGAGATCCCTCCAAAT	GGCTGTTGTCTACTTCTCATGG
N-cad	GTGTCTGTGTTTCACTGATGGC	TTTACGATTACACCCAGACTGC
ZEB1	GATGATGAATGCGAGTCAGATGC	ACAGCAGTGTCTTGTGTTGT
GAPDH	CAGCTTGATACCTGTGAATGGG	TATCTGTGGTCGTGTGGGACT

1.4 随访 对所有纳入研究的结直肠癌患者进行系统性门诊随访和电话随访。随访周期为术后前 2 年每 3 个月随访 1 次,术后第 3 年每 6 个月随访 1 次。随访内容为血常规、肝肾功能等基础检查,肠镜,腹部/盆腔增强 CT 等影像学检查,记录患者生存状态及死亡原因。随访终点设定为患者发生肿瘤相关死亡,或随访截止(2025 年 2 月)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。利用 Kaplan-Meier 曲线和 COX 回归模型分析影响 CRC 预后的相关因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRC 组织 USP21、KLF15 及 EMT 相关基因的 mRNA 表达 与癌旁组织相比,癌组织中 USP21、KLF15 mRNA 及 EMT 相关基因 N-cad、ZEB1 mRNA 表达水平显著升高,E-cad mRNA 表达水平则显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 CRC 组织 USP21、KLF15 与 EMT 基因 mRNA 表达水平的相关性 CRC 组织 USP21 mRNA 及 KLF15 mRNA 表达水平与 N-cad mRNA 表达水平($r=0.722,0.630,P<0.001$)、ZEB1 mRNA 表达水平($r=0.681,0.743$,均 $P<0.001$)呈正相关,与 E-cad mRNA($r=-0.734,-0.678$,均 $P<0.001$)呈负

相关)。

2.3 CRC 组织 USP21、KLF15 蛋白表达 CRC 组织 USP21 位于细胞质和细胞膜,KLF15 蛋白位于细胞核、细胞质和细胞膜,见图 1。癌组织中 USP21、KLF15 阳性率为 66.67%(104/156)、69.23%(108/156),高于癌旁组织的 6.41%(10/156)、5.77%(9/156),差异有统计学意义($\chi^2=122.135,134.031$,均 $P<0.001$)。

2.4 CRC 组织 USP21、KLF15 表达与临床参数的关系 在 TNM 分期为Ⅲ期、合并淋巴转移的癌组织中,USP21 和 KLF15 的阳性率显著高于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴转移的癌组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 CRC 组织 USP21、KLF15 蛋白表达与预后的关系 随访中死亡 36 例,3 年总体生存率为 76.92%(120/156)。USP21 阳性组,KLF15 阳性组 3 年总体生存率分别为 71.15%(74/104)、72.22%(78/108),低于 USP21 阴性组,KLF15 阴性组的 88.46%(46/52)、87.50%(42/48),差异均有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.330,4.605,P=0.012,0.032$)。见图 2。

2.6 CRC 预后影响因素分析 以预后作为因变量(1=死亡,0=生存),单因素和多因素 COX 回归分析结果表明,USP21 阳性、KLF15 阳性及 TNM 分期Ⅲ期均为影响 CRC 预后的显著危险因素($P<0.001$)。见表 4、5。

表 2 CRC 组织 USP21、KLF15 及 EMT 相关基因的 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	USP21 mRNA	KLF15 mRNA	E-cad mRNA	N-cad mRNA	ZEB1 mRNA
癌组织	156	2.91±0.43	3.16±0.49	0.80±0.16	3.25±0.66	2.61±0.47
癌旁组织	156	1.05±0.21	0.88±0.25	2.47±0.38	0.98±0.22	0.85±0.19
<i>t</i>		48.546	51.768	50.589	40.754	43.362
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

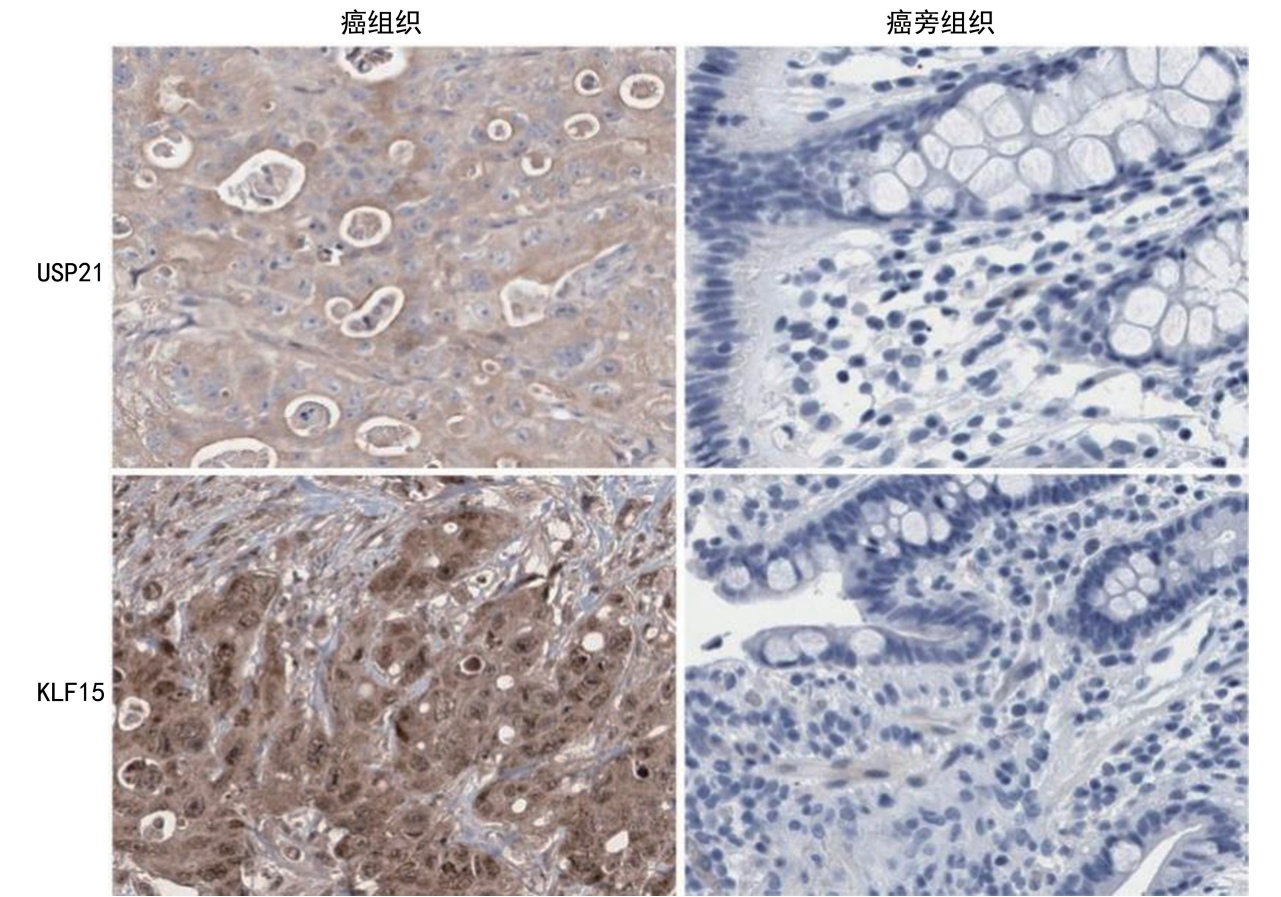


图 1 CRC 组织 USP21、KLF15 蛋白表达(免疫组化染色,×200)

表 3 CRC 患者组织 USP21、KLF15 蛋白表达与临床参数的关系[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	USP21			KLF15		
		阳性	χ^2	<i>P</i>	阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄			0.829	0.362		0.737	0.391
<60 岁	70	44(62.86)			46(65.71)		
≥60 岁	86	60(69.77)			62(72.09)		
性别			2.902	0.088		2.844	0.092
男	84	61(72.62)			63(75.00)		
女	72	43(59.72)			45(62.50)		
病理类型			0.700	0.403		0.972	0.324
腺癌	103	71(68.93)			74(71.85)		
黏液腺癌及其他	53	33(62.26)			34(64.15)		
肿瘤部位			0.630	0.427		0.183	0.669
结肠	82	57(69.51)			58(70.73)		

续表 3CRC 患者组织 USP21、KLF15 蛋白表达与临床参数的关系[n(%)]

项目	n	USP21			KLF15		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
直肠	74	47(63.51)			50(67.57)		
分化程度			4.132	0.127		4.315	0.116
高分化	42	24(57.14)			25(59.52)		
中分化	73	48(65.75)			50(68.49)		
低分化	41	32(78.05)			33(80.49)		
TNM 分期			9.145	0.010		10.371	0.006
Ⅰ期	29	16(55.17)			17(58.62)		
Ⅱ期	65	38(58.46)			39(60.00)		
Ⅲ期	62	50(80.65)			52(83.87)		
淋巴结转移			13.705	<0.001		12.760	<0.001
有	62	52(83.87)			53(85.48)		
无	94	52(55.32)			55(58.51)		

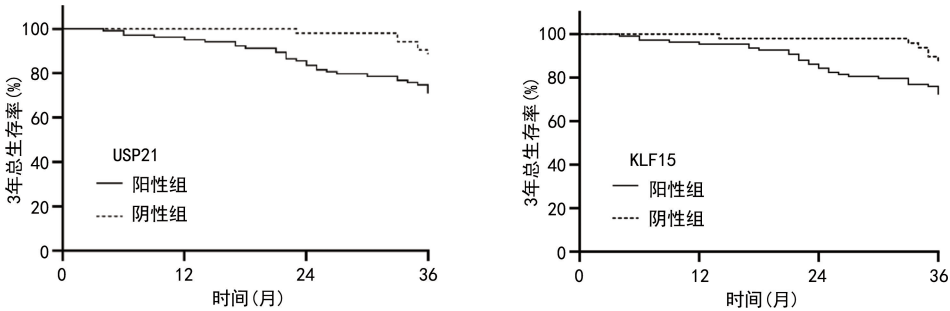


图 2K-M 曲线分析 CRC 患者组织 USP21、KLF15 蛋白表达与预后的关系

表 4单因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄 ≥ 60 岁	0.156	0.138	1.278	0.612	1.169	0.892~1.532
男性	0.163	0.125	1.700	0.533	1.184	0.921~1.504
腺癌	0.233	0.181	1.657	0.482	1.262	0.885~1.800
低分化程度	0.257	0.176	2.132	0.371	1.293	0.916~1.826
结肠癌	0.265	0.143	3.434	0.206	1.303	0.985~1.725
淋巴结转移	0.198	0.125	2.509	0.353	1.219	0.954~1.557
TNM 分期Ⅲ期	0.331	0.147	5.070	<0.001	1.392	1.044~1.857
USP21 阳性	0.463	0.169	7.506	<0.001	1.589	1.141~2.213
KLF15 阳性	0.404	0.138	8.570	<0.001	1.498	1.143~1.963

表 5多因素 COX 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
TNM 分期Ⅲ期	0.280	0.101	7.686	<0.001	1.323	1.085~1.613
USP21 阳性	0.277	0.095	8.502	<0.001	1.319	1.095~1.589
KLF15 阳性	0.263	0.087	9.138	<0.001	1.301	1.097~1.543

3 讨 论

CRC 是我国常见消化系统恶性肿瘤,全国每年新发 55.5 万例,死亡 28.6 万例^[8]。目前临床上评估 CRC 预后的指标包括 TNM 分期、组织学分级等临床病理参数。但临床中相同 TNM 分期的 CRC 患者预后存在差异^[9]。EMT 是 CRC 肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的重要机制,导致患者不良临床预后,但目前驱动 EMT 的机制尚不明确,从分子机制层面寻找激活 EMT 过程的肿瘤标志物,对于 CRC 患者的预后评估意义重大。

USP21 是一种去泛素化酶,结构上具有特征性的 Cys、His 和 Asp 三联复合物,能切割泛素链,去泛素化调控下游蛋白稳定性,参与细胞增殖与分化过程^[10]。研究表明,食管癌中 USP21 高表达,其能激活信号转导和转录激活因子 3/插头框 O1 通路,促进细胞糖酵解和细胞增殖^[11]。本研究中,CRC 组织 USP21 的表达水平显著上调,这与之前人类基因组图谱数据库中的报道结果相吻合^[12]。在 CRC 组织,USP21 的表达受到肿瘤微环境中转化生长因子 β 和缺氧条件的共同调控。这两种因素均能转录激活 CRC 组织 USP21 的表达,进而促进调节性 T 细胞的浸润,并抑制肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的免疫杀伤能力,从而促进 CRC 的肿瘤发生^[13]。本研究中,CRC 组织 USP21 的表达与 EMT 指标有关,提示 USP21 在 CRC 组织可能通过驱动 EMT 过程,促进 CRC 的肿瘤进展,其机制可能是 USP21 通过去泛素化修饰 EMT 核心调控因子,如 Snail、Twist 或 ZEB1,阻止其被蛋白酶体降解,延长其半衰期并持续激活 EMT 过程。有学者证实,USP21 能够与转录因子 YY1 相互作用,抑制 YY1 的泛素化降解,促进膀胱癌细胞的 EMT 的发生,增强癌细胞的侵袭和转移能力^[14]。本研究中,高 TNM 分期、淋巴转移的癌组织中 USP21 表达上调。分析其原因,CRC 组织 USP21 的表达上调能够促进癌细胞 EMT 的发生。研究表明,CRC 细胞中 USP21 表达能够去泛素化 ZEB1 蛋白,增加 ZEB1 蛋白稳定性,ZEB1 能够促进癌细胞 EMT 的发生,增强癌细胞的增殖、迁移能力^[15]。本研究中,USP21 表达与 CRC 患者不良预后相关。研究显示,USP21 阳性的 CRC 肿瘤细胞呈间质性特征,侵袭转移能力显著增强,同时肿瘤细胞还具有较强的干细胞特性,降低放化疗治疗的敏感性^[16]。有研究报道,胆管癌中 USP21 能直接与热休克蛋白 90 相互作用,上调 α -烯醇化酶 1 等糖酵解酶基因的表达,增强癌细胞对吉西他滨等化疗治疗耐药性^[17]。

KLF15 是一种转录因子,羧基端含有 3 个 C2H2 型锌指结构,特异性识别富含 GC/GT 序列,介导蛋白间相互作用和转录抑制,参与调控炎症、糖脂代谢及细胞分化等生物学过程。研究表明,胃癌中 KLF15 的表达水平上调,其能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,抑制细胞凋亡和自噬,促进癌细胞的增殖,从而成为潜在的预后评估标志物^[18]。在本研究中,CRC 组织 KLF15 的表达同样上调,这一发现与既往学者在 CRC 肿瘤细胞系中的报道结果相一致^[19]。进一步的研究表明,CRC 组织的长链非编码 RNA TTN-AS1 能够作为“分子海绵”,结合 miR-376a-3p,增加 KLF15 mRNA 的稳定性和蛋白表达水平,从而促进 CRC 癌细胞的增殖和侵袭^[19]。本研究中,CRC 组织 KLF15 与 EMT 指标相关,这与既往研究发现结果相似^[19],CRC 组织 KLF15 的表达上调可能通过激活 EMT 过程,增强癌细胞的侵袭转移能力,促进 CRC 的发生发展。研究表明,甲状腺癌组织中 KLF15 表达上调,其能够通过诱导癌细胞 EMT 的发生,促进癌细胞增殖、迁移^[20]。也有研究通过 ChIP-qPCR 实验证实,KLF15 能够直接结合 TWIST2 的启动子区域,从而促进子宫内膜上皮细胞 EMT 的发生。而敲除 KLF15 则可上调 E-cad 的表达,下调波形蛋白的表达,进而抑制细胞的侵袭和迁移^[21]。本研究中,KLF15 的表达与 CRC 患者的不良预后密切相关。分析其原因,肺癌中 KLF15 的表达上调能够促进超级增强子 MYCNOSSE 的表达,其能够通过激活 NOTCH 信号通路,诱导化疗耐药性形成,导致患者不良预后^[22]。研究发现,宫颈癌 Hela 细胞中 KLF15 的表达还能够促进细胞外小泡中 miR-152-3p 的表达和分泌,抑制放射治疗引起的细胞凋亡和 DNA 损伤,降低了体内的放射敏感性^[23]。

综上所述,USP21、KLF15 在结直肠癌组织中显著表达升高,与 EMT 标志物表达相关,两者可能通过促进 EMT 的发生,促进 CRC 发生发展,是新的评估 CRC 预后的标志物。本研究局限性在于 USP21 是否直接对 KLF15 进行去泛素化修饰,这一调控的具体分子细节及其下游通路需要后续的基础实验进一步研究。其次,本研究是一项单中心研究,下一步应在多中心、大规模的前瞻性结直肠癌队列中,验证 USP21 和 KLF15 作为预后标志物的临床应用价值。

参考文献

- [1] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates

from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72(2):338-344.

[2] Mahmoud N N. Colorectal cancer: preoperative evaluation and staging[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2):127-141.

[3] An T, Lu Y, Yan X, et al. Insights into the properties, biological functions, and regulation of USP21 [J]. Front Pharmacol, 2022, 13:944089.

[4] Guo J, Zhao Y, Sui H, et al. USP21-mediated G3BP1 stabilization accelerates proliferation and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via activating Wnt/ β -Catenin signaling[J]. Oncogenesis, 2024, 13(1):23.

[5] Hirata Y, Nomura K, Kato D, et al. A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy [J]. J Clin Invest, 2022, 132(10):1-13.

[6] Ni D, Qi Z, Wang Y, et al. KLF15-activated MARCH2 boosts cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition and presents diagnostic significance for hepatocellular carcinoma[J]. Exp Cell Res, 2024, 440(1):114117.

[7] Yang M, Sun M, Zhang H. The interaction between epigenetic changes, EMT, and exosomes in predicting metastasis of colorectal cancers (CRC) [J]. Front Oncol, 2022, 12:879848.

[8] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.

[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] Hong Y, Lee S O, Oh C, et al. USP21 deubiquitinase regulates AIM2 inflammasome activation [J]. J Immunol, 2021, 207(7):1926-1936.

[11] Wu Y, Guo Y, Wang Q. USP21 accelerates the proliferation and glycolysis of esophageal cancer cells by regulating the STAT3/FOXO1 pathway[J]. Tissue Cell, 2022, 79:101916.

[12] Nie H, Yu Y, Wang F, et al. Comprehensive analysis of the relationship between ubiquitin-specific protease 21 (USP21) and prognosis, tumor microenvironment infiltration, and therapy response in colorectal cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(8):156.

[13] Montauti E, Weinberg S E, Chu P, et al. A deubiquitination module essential for Treg fitness in the tumor microenvironment[J]. Sci Adv, 2022, 8(47):eabo4116.

[14] Wang Q D, Liu L L, Li D, et al. Salt-like transcription factor 4 promotes laryngeal cancer progression through transcriptional activation of ubiquitin-specific protease 21 to stabilize Yin Yang 1[J]. Pathol Int, 2023, 73(3):109-119.

[15] Lin J J, Lu Y C. Ubiquitin-specific protease 21 promotes tumorigenicity and stemness of colorectal cancer by deubiquitinating and stabilizing ZEB1[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(3):1006-1018.

[16] Zhang Q, Chen Z, Tang Q, et al. USP21 promotes self-renewal and tumorigenicity of mesenchymal glioblastoma stem cells by deubiquitinating and stabilizing FOXD1[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(8):712.

[17] Xu X, Chen Y, Shao S, et al. USP21 deubiquitinates and stabilizes HSP90 and ENO1 to promote aerobic glycolysis and proliferation in cholangiocarcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(4):1492-1508.

[18] Wang X, Liu J, Xi S, et al. Exploring the mechanism of KLF15 on the biological activity and autophagy of gastric cancer cells based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2025, 28(9):1515-1523.

[19] Wang Y, Jiang F, Xiong Y, et al. LncRNA TTN-AS1 sponges miR-376a-3p to promote colorectal cancer progression via upregulating KLF15[J]. Life Sci, 2020, 244:116936.

[20] Sun C X, Liu B J, Su Y, et al. MiR-181a promotes cell proliferation and migration through targeting KLF15 in papillary thyroid cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(1):66-75.

[21] Huang Y, Wang Z, Li B, et al. Loss of KLF15 impairs endometrial receptivity by inhibiting EMT in endometriosis [J]. J Endocrinol, 2024, 261(2):e230319.

[22] Niu Y, Tang Y, Ma F, et al. Super-enhancer MYCNOS-SE promotes chemoresistance in small cell lung cancer by recruiting transcription factors CTCF and KLF15[J]. Oncogene, 2025, 44(4):255-268.

[23] Zhou J, Lei N, Tian W, et al. Hypoxic tumor cell-derived small extracellular vesicle miR-152-3p promotes cervical cancer radioresistance through KLF15 protein[J]. Radiat Oncol, 2023, 18(1):183.

(收稿日期:2025-11-02 修回日期:2026-03-19)