

· 论 著 ·

FJX1 基因在结肠癌中的临床意义

薛 丽, 黄 奔[△]

南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210009

摘 要:目的 研究四连接同源 (FJX1) 基因在结肠癌中的表达情况, 分析其表达与患者临床特征及预后的关系, 探讨 FJX1 的分子作用机制。方法 在 TCGA 官方数据库中下载结肠癌转录组测序数据和患者的临床资料。使用 R4.1.2 软件提取 FJX1 基因在结肠癌组织与正常组织中的表达量, 使用 Mann-Whitney U 检验分析 FJX1 基因在两组之间的表达差异, 分析 FJX1 基因表达与患者临床病理特征的关系。使用 Kaplan-Meier 法分析 FJX1 基因表达与患者总体生存率的相关性。采用 Cox 回归分析 FJX1 基因在结肠癌中的分子预后价值。采用基因富集分析探索 FJX1 基因在结肠癌中的作用机制。结果 与正常组织相比, FJX1 基因表达在结肠癌组织中明显上调 ($P < 0.001$)。FJX1 基因表达水平在患者不同 Stage 分期、M 分期中比较, 差异均有统计学意义 (均 $P = 0.038$)。高表达 FJX1 基因患者的总体生存率低于低表达的患者 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归结果显示, FJX1 基因可以作为结肠癌患者预后的独立影响因素 ($HR = 1.133, 95\%CI: 1.025 \sim 1.253, P = 0.015$)。基因富集结果显示, FJX1 基因在体内可以通过细胞黏附、细胞因子作用、ECM 受体作用以及癌症相关信号途径发挥其生物学功能。结论 FJX1 基因在结肠癌组织中表达上调, 与患者的恶性进展特征相关, 可作为结肠癌潜在的分子标志物。

关键词: 结肠癌; FJX1 基因; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.24.021

中图法分类号: R735.3+5

文章编号: 1673-4130(2022)24-3043-05

文献标志码: A

Clinical significance of FJX1 gene in colon cancer

XUE Li, HUANG Ben[△]

Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: **Objective** To explore the expression level of four-jointed box kinase 1 (FJX1) gene in colon cancer, to analyze the correlation between its expression with clinical characteristics and prognosis, and to explore its molecular mechanism. **Methods** The transcriptome sequencing data of colon cancer and clinical data of the patients were downloaded from the TCGA database. The R4.1.2 software was used to extract the expression levels of FJX1 gene in colon cancer tissue and normal tissue, the Mann-Whitney U test was used to analyze the expression difference of FJX1 gene between the two groups, and the relationship between the FJX1 gene expression and clinical pathological characteristics of the patients was analyzed. The Kaplan-Meier method was utilized to analyze the correlation between the FJX1 gene expression and overall survival rate of the patients. The Cox regression analysis was utilized to analyze the molecular prognostic value of FJX1 gene in colon cancer. Moreover, the gene enrichment analysis was used to explore the action mechanism of FJX1 gene in colon cancer. **Results** Compared with normal tissues, the FJX1 gene expression level in colon cancer tissue was significantly up-regulated ($P < 0.001$). The expression level of FJX1 gene had statistical difference among the patients with different Stage stages and M stages ($P = 0.038$). The overall survival rate of the FJX1 gene high expression group was lower than that of the FJX1 gene low expression group ($P < 0.05$). The multivariate Cox regression result showed that the FJX1 gene could serve as an independent prognostic factor for the patients with colon cancer ($HR = 1.133, 95\%CI: 1.025 - 1.253, P = 0.015$). The gene enrichment results showed that FJX1 gene could exert its biological functions in vivo through cellular adhesion, cytokine interaction, ECM receptor interaction and cancer-related signaling pathways. **Conclusion** FJX1 gene is up-regulated in colon cancer tissue, which is correlated with the malignant progression characteristics of the patients and could serve as a potential molecular marker for colon cancer.

Key words: colon cancer; FJX1 gene; prognostic

人类四连接同源 (FJX1) 基因与果蝇高尔基体固 有跨膜激酶 (Fj) 基因高度同源, 位于 11 号染色体

作者简介: 薛丽, 女, 技师, 主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: HHHjoe123@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20221031.1546.002.html\(2022-11-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20221031.1546.002.html(2022-11-01))

(11p13),可以编码含有 437 个氨基酸的表面分泌蛋白^[1]。FJX1 基因可以在神经系统、多个器官的上皮细胞和肢体发育过程中表达,对生物体的发育起着重要的作用^[2-3]。有研究指出,FJX1 基因可以作为致癌基因,通过多种信号途径影响肿瘤的发生、发展。FJX1 基因被报道在鼻咽癌^[3]、黑色素瘤^[4]、头颈癌^[5]等多种肿瘤中发挥了重要的作用。虽然有研究指出,FJX1 mRNA 和蛋白在晚期结直肠癌上皮细胞中表达上调^[6],但研究者并未探讨 FJX1 基因表达与结肠癌患者临床病理参数、预后的关系。因此,本研究通过数据挖掘癌症基因组图谱(TCGA)数据库,利用生物信息学的方法,综合多种数据库加以验证,探讨 FJX1 基因在结肠癌中的临床意义、预后价值以及 FJX1 基因在结肠癌中的分子作用机制,旨在为结肠癌的诊治提供新型分子标志物。

1 材料与方法

1.1 数据下载与处理 登陆 TCGA 官方数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>),下载结肠癌转录组测序数据(level 3,HTSeq-FPKM)和患者的临床资料。患者的临床数据包括年龄、性别、肿瘤 TNM 分期、生存状态以及随访时间。共下载结肠癌组织标本 473 例、正常组织标本 41 例。在后续分析中,删除临床数据不完整或者缺失的标本 86 例,纳入 387 例结肠癌组织标本,其中男性患者 203 例,女性患者 184 例;年龄>65 岁患者 235 例,≤65 岁患者 152 例;Stage 分期 I~II 期患者 224 例,III~IV 期患者 163 例;存活患者 291 例,死亡患者 96 例;最长随访时间为 4 502 d。使用 R 4.1.2 软件提取基因表达数据并进行归一化处理。在后续分析中,根据 FJX1 基因在结肠癌患者中表达水平的中位值,将患者分为高表达(>中位值)、低表达(≤中位值)。

1.2 FJX1 基因在结肠癌中的表达以及与临床特征关系的分析 根据 TCGA 结肠癌数据集的临床资料,分析 FJX1 基因在结肠癌组织中的表达情况,探讨 FJX1 基因表达与结肠癌患者临床特征(年龄、性别、肿瘤分期)的关系。同时,使用 UALCAN 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)验证分析 FJX1 基因在结肠癌组织中的表达情况。在 UALCAN 数据库中,共下载结肠癌组织标本 286 例、正常组织标本 41 例。在分析 TP53 基因突变的时候,删除 4 例信息缺失的标本。在后续分析中,删除临床数据不完整或者缺失的标本 7 例,纳入 279 例结肠癌组织标本,其中男性患者 156 例,女性患者 123 例;年龄>65 岁患者 177 例,≤65 岁患者 102 例;Stage 分期 I~II 期患者 155 例,III~IV 期患者 124 例;存活患者 183 例,死亡患者 96 例;最长随访时间为 4 000 d。

1.3 FJX1 基因表达与结肠癌患者预后关系的分析 根据结肠癌患者的生存资料,结合 FJX1 基因的表达情况,分析高、低表达患者总体生存率的差异。在本研究中,利用 UALCAN 数据库、GEPIA2 数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)和 OncoLnc 在线数据库(<http://www.oncolnc.org>)验证分析 FJX1 基

因表达与患者总体生存率的关系。其中,在 GEPIA2 数据库中,共下载结肠癌组织标本 275 例、正常组织标本 41 例。275 例结肠癌组织标本中男性患者 192 例,女性患者 83 例;年龄>65 岁患者 165 例,≤65 岁患者 110 例;Stage 分期 I~II 期患者 149 例,III~IV 期患者 126 例;存活患者 165 例,死亡患者 110 例;最长随访时间为 5 400 d。在 OncoLnc 数据库中,共下载结肠癌组织标本 440 例,正常组织标本 41 例。440 例结肠癌组织标本中男性患者 239 例,女性患者 201 例;年龄>65 岁患者 215 例,≤65 岁患者 225 例;Stage 分期 I~II 期患者 239 例,III~IV 期患者 201 例;存活患者 342 例,死亡患者 98 例;最长随访时间为 4 502 d。

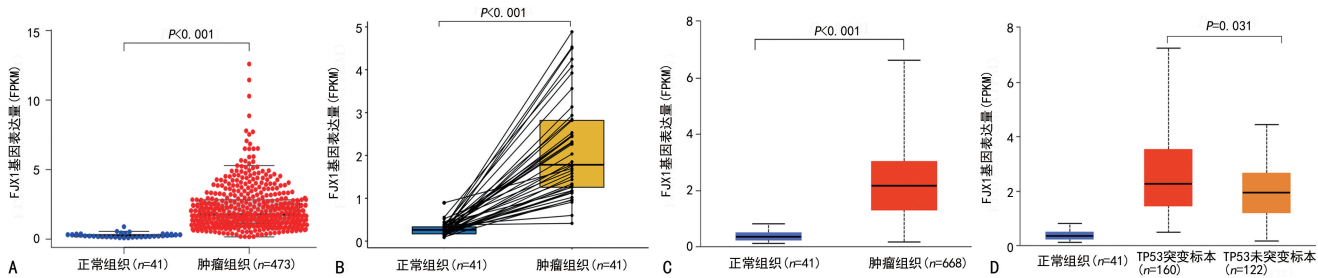
1.4 基因富集分析 使用 R4.2.2 软件对 FJX1 基因进行功能富集分析,探讨 FJX1 基因在结肠癌中的分子作用机制。采用加权富集法分析,分析的通路来自 Molecular Signature Database (Msig-DB)数据库中的 c2.cp.kegg.v7.0.symbols.gmt 数据集。参数设置随机组合次数 1 000 次。错误发现率(FDR)小于 0.05 和 $P<0.05$ 的基因集作为显著富集的基因集。此外,为了充分研究 FJX1 基因的生物学功能,使用 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)探索与 FJX1 基因相互作用的基因网络,对网络中的基因进行基因本体(GO)富集分析,探讨其参与的生物学过程(BP)、细胞学组分(CC)和分子功能(MF)。

1.5 统计学处理 使用 SPSS Statistics 25.0 统计学软件及 R 4.2.2 软件进行统计学分析。采用 Mann-Whitney U 检验比较 FJX1 基因在癌组织和正常组织中的表达差异,采用 χ^2 检验分析在患者不同临床病理参数下 FJX1 基因的表达差异,采用 Kaplan-Meier 法和 Cox 回归分析探讨 FJX1 基因表达对预后的判断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FJX1 基因在结肠癌组织中的表达 在 TCGA 结肠癌数据集中,相比于正常组织(FJX1 基因表达水平中位值为 0.261),FJX1 基因在结肠癌组织中的表达(中位值为 1.761)显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 1A。与相应的癌旁组织(中位值为 0.261)相比,癌组织中的 FJX1 基因表达水平(中位值为 1.960)显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 1B。此外,在 UALCAN 数据库中,结果也显示 FJX1 基因在结肠癌组织表达(中位值为 2.150)显著高于正常组织(中位值为 0.350),差异有统计学意义($P<0.001$),见图 1C;与未发生 TP53 基因突变的组织标本(中位值为 1.939)相比,发生 TP53 基因突变的组织标本 FJX1 基因表达水平(中位值为 2.255)显著升高,差异具有统计学意义($P=0.031$),见图 1D。

2.2 FJX1 基因表达与结肠癌患者临床特征的关系 根据 FJX1 基因表达水平中位值 1.761,将结肠癌患者分为高、低表达。结果显示,FJX1 基因表达水平在患者不同 Stage 分期、M 分期中比较,差异均有统计学意义(均 $P=0.038$),见表 1。



注:A 为在 TCGA 结肠癌数据集中 FJX1 基因表达情况;B 为在 TCGA 结肠癌数据集中癌组织和相应癌旁组织中 FJX1 基因表达情况;C 为在 UALCAN 数据库中 FJX1 基因表达情况;D 为在 TCGA 结肠癌数据集中具有 TP53 基因突变标本与 TP53 基因未突变标本之间 FJX1 基因表达情况。

图 1 FJX1 基因在正常组织和结肠癌组织中的表达

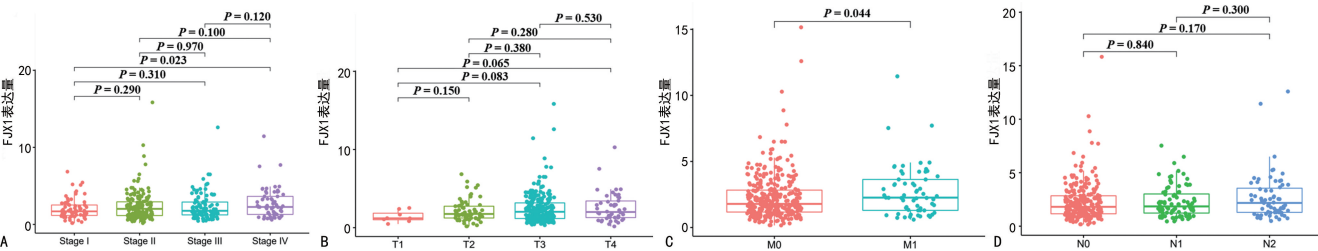
临床特征	FJX1 表达		χ^2	P
	低表达(n)	高表达(n)		
年龄(岁)				
≤65	78	74	0.209	0.648
>65	115	120		
性别				
女	87	97	0.940	0.332
男	106	97		
Stage 分期				
I ~ II	116	108	4.318	0.038
III ~ IV	77	86		
T 分期(局部浸润)				
T1 ~ T2	43	30	2.937	0.087
T3 ~ T4	150	164		
N 分期(淋巴结转移)				
N1	118	114	0.228	0.633
N0	75	80		
M 分期(远处转移)				
M1	170	156	4.287	0.038
M0	23	38		

期的患者中表达情况如图 2 所示。其中,Stage 分期Ⅳ期患者 FJX1 基因的表达量显著高于 Stage 分期Ⅰ期的患者,差异具有统计学意义($P=0.023$);M1 期患者的 FJX1 基因的表达量显著高于 M0 期的患者,差异具有统计学意义($P=0.044$)。

2.3 FJX1 基因表达与结肠癌患者预后的关系 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,高表达 FJX1 基因组的患者总体生存率显著低于低表达的患者($P=0.007$),见图 3A。此外,在 UALCAN 数据库、GEPIA2 数据库和 OncoLnc 数据库中,均显示了高表达 FJX1 基因组的患者预后不良($P<0.05$),见图 3B~D。

2.4 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归分析结果显示,年龄、TNM 分期和 FJX1 基因表达均在结肠癌不同预后患者中差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。而多因素 Cox 回归分析结果显示,年龄($HR=1.043,95\%CI:1.022\sim1.065,P<0.001$)、T 分期($HR=1.981,95\%CI:1.177\sim3.336,P=0.010$)、FJX1 基因表达($HR=1.133,95\%CI:1.025\sim1.253,P=0.015$)可以作为患者预后的独立影响因素。

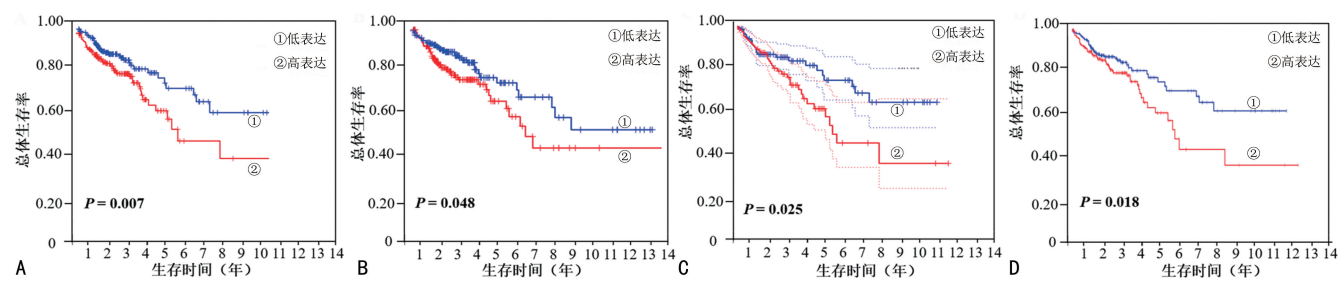
在 TCGA 结肠癌数据集中,FJX1 基因在不同分



注:A 表示 FJX1 基因在患者不同 Stage 分期中的表达情况;B 表示 FJX1 基因在 T 分期中的表达情况;C 表示 FJX1 基因在 M 分期中的表达情况;D 表示 FJX1 基因在 N 分期中的表达情况。

图 2 FJX1 基因在 TCGA 结肠癌患者中的表达情况

临床特征	单因素 Cox 分析			多因素 Cox 分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.032	1.011~1.054	0.002	1.043	1.022~1.065	<0.001
性别	1.109	0.658~1.579	0.932	0.832	0.532~1.302	0.421
Stag 分期	2.230	1.733~2.870	<0.001	1.447	0.678~3.092	0.340
T 分期	3.023	1.949~4.690	<0.001	1.981	1.177~3.336	0.010
M 分期	4.370	2.751~6.941	<0.001	1.600	0.578~4.427	0.365
N 分期	1.999	1.541~2.593	<0.001	1.238	0.773~1.981	0.375
FJX1 基因表达	1.171	1.067~1.285	0.001	1.133	1.025~1.253	0.015

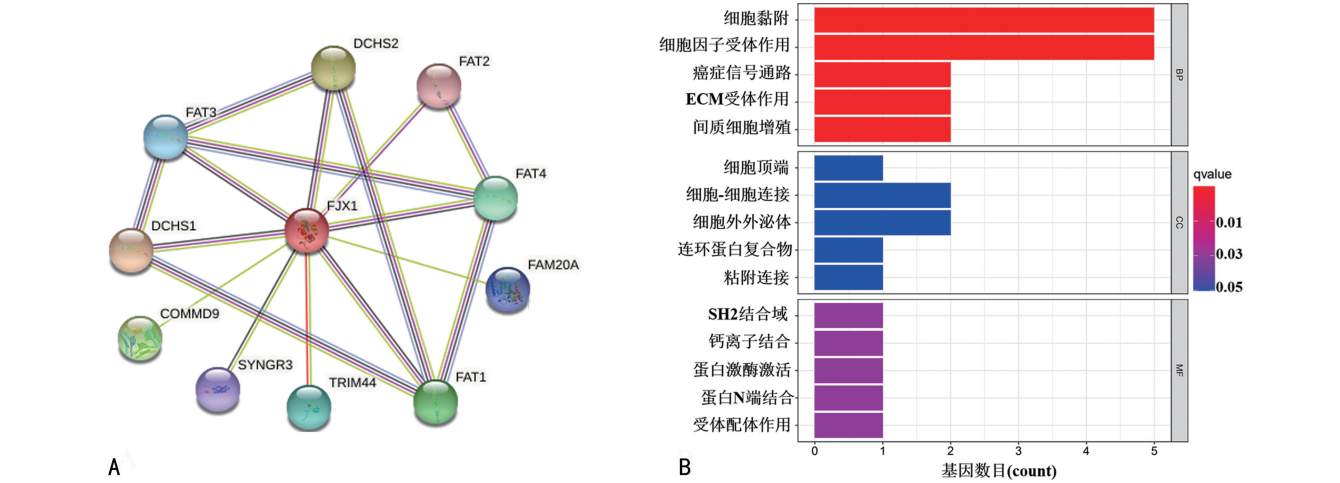


注:A 为在 TCGA 结肠癌数据集中 FJX1 基因表达与结肠癌患者总体生存率的关系;B 为 UALCAN 数据库中 FJX1 基因表达与结肠癌患者总体生存率的关系;C 为 GEPIA2 数据库中 FJX1 基因表达与结肠癌患者总体生存率的关系;D 为在 OncoLnc 数据库中 FJX1 基因表达与结肠癌患者总体生存率的关系。

图 3 FJX1 基因表达与结肠癌患者预后的关系

2.5 基因富集分析 基因富集分析结果显示,FJX1 基因主要参与了致癌相关信号途径、细胞黏附分子、趋化因子信号通路、补体和凝血级联、细胞因子受体相互作用、细胞外基质(ECM)受体相互作用、Hedgehog(Hh)信号通路等分子作用通路。使用 STRING 数据库探索与 FJX1 基因相互作用的基因网络,结果显示,共有 10 个基因与 FJX1 基因互相作用(图 4A)。

富集分析结果显示,这些基因与 FJX1 基因共同参与了细胞黏附、细胞因子受体作用、癌症信号途径等生物学过程;参与了细胞顶端、细胞连接、细胞外泌体等细胞学组分;参与了钙离子、蛋白激酶激活、受体配体作用等分子功能(图 4B)。因此,FJX1 基因可以通过细胞黏附、细胞因子受体作用、ECM 受体作用以及癌症相关信号途径发挥其生物学功能。



注:A 图为 STRING 数据库中与 FJX1 基因相互作用的基因网络图;FAT1~4 即脂肪非典型钙黏蛋白 1~4;DCHS1~2 即钙依赖性细胞黏附蛋白;COMMD9 即铜代谢结构域蛋白-9;SYNGR3 即神经细胞囊泡循环蛋白 3;TRIM44 即含三联基元蛋白 44;FAM20A 即序列相似家族 20 成员 A;B 图为 GO 富集分析结果图。

图 4 基因富集分析

3 讨 论

人类 FJX1 基因与在果蝇和小鼠中的直系同源物具有 29% 和 88% 的同源性^[6]。在果蝇体内,Fj 是生长发育和平面细胞极性调节所必需的^[7],而在小鼠体内,FJX1 基因存在于发育中的大脑中,纯合型 FJX1 基因小鼠在大脑海马中会表现出异常形态的树突结构,在体外培养时,这些小鼠的海马神经元会表现出更高水平的树突延伸和分支^[8]。因此,这些研究强调了 FJX1 基因在不同生物体发育中的重要性。尽管 FJX1 基因在人类中的确切生物学功能尚不完全清楚,但来自发育研究的数据表明,FJX1 基因参与调节细胞的生长和分化,在多种人类疾病中发挥了重要的作用^[9],FJX1 基因在癌症发展中的作用可能与其在促进生长和细胞运动中的作用有关^[3]。目前许多研究已经证实 FJX1 基因在人类癌症中过表达,如乳腺癌^[10]、肺癌^[11]等,这表明了 FJX1 基因可能是癌症的

分子驱动因素。在鼻咽癌组织中,FJX1 基因和蛋白水平均表达上调,促进了癌细胞增殖和侵袭^[3]。与正常卵巢内皮细胞相比,FJX1 mRNA 在卵巢肿瘤内皮细胞中表达上调^[12-13]。CHANG 等^[14]的研究发现,与无子宫内膜异位症的女性相比,FJX1 基因表达水平在异位子宫内膜分泌期显著升高。在结直肠癌中,CUI 等^[15]研究者构建了 miRNA-mRNA 调节网络以揭示结直肠癌的发病机制,并指出了 FJX1 等基因可以作为结直肠癌的关键基因。然而,关于 FJX1 基因在结肠癌中的临床意义和预后作用,目前鲜有研究报道。本研究通过数据分析发现,FJX1 基因在结肠癌组织中表达上调,并且与患者的 Stage 分期和远处转移相关,这表明 FJX1 基因表达参与了结肠癌患者的恶性进展。高表达 FJX1 基因患者总体生存率较低,这表明 FJX1 基因影响患者的生存,可以作为结肠癌

潜在的预后分子标志物。有研究指出,在结直肠癌组织中,FJX1 基因的表达与血管生成基因如低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子受体、血管内皮生长因子 C 的变化显著相关,FJX1 基因可以通过 HIF-1 α 依赖性方式促进内皮细胞毛细管的形成^[6]。因此,研究者认为 FJX1 基因是一种新型的肿瘤进展调节因子,FJX1 基因增强血管生成的能力可能解释了 FJX1 基因高表达的患者总体生存率较低。

基因富集分析结果显示,FJX1 基因表达参与了多种信号途径,如调控细胞分化与增殖、ECM 受体途径^[16],与肿瘤转移和恶性进展相关的通路^[17],与肿瘤发生、侵袭和转移相关的细胞因子途径^[18-19]等。分子机制研究指出,FJX1 基因的过表达可以通过上述多种途径参与肿瘤的发生与发展。Hippo 通路在调节细胞增殖和凋亡方面发挥着关键作用,FJX1 基因是该通路中 YAP 和 TAZ 癌基因的直接靶标^[20],FJX1 蛋白过表达还可以进一步反馈调节 YAP 的激活,参与癌细胞的增殖途径^[21]。FJX1 基因过表达后细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)和 E1(cyclin E1)的表达水平也相应增加,这表明 FJX1 基因可以协同调节细胞周期的关键蛋白来增强癌细胞增殖^[3]。FJX1 基因还可以通过参与调节平面细胞极性(PCP)来增强癌细胞的侵袭,虽然 PCP 是伤口修复和发育的关键过程,它参与促进了原肠形成、神经管闭合等过程,该生物学过程的失调可能导致癌细胞产生侵袭和转移的行为^[3,22]。此外,FJX1 基因表达还可以通过促进血管生成素等促血管生成基因的表达,诱导血管生成肽的产生来增强癌症进展^[23]。

由于 FJX1 基因的关键致癌作用,靶向 FJX1 基因被认为是一种潜在的结直肠癌治疗策略。LIU 等^[24]的研究发现,抑制非编码 RNA PVT1 的表达可以通过靶向调控 miR-106b-5p/FJX1 信号轴,抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭,为结直肠癌患者治疗策略的发展提供了新思路。此外,miR-532-3p^[25]、miR-1249^[26]均可以靶向调控 FJX1 基因表达,抑制结肠腺癌细胞的增殖和侵袭。因此可以推断,FJX1 基因有望成为结直肠癌潜在的分子标志物。

然而,本研究也存在一定的局限性。首先,本研究是通过生物信息学的方法,综合多种数据库进行验证分析 FJX1 基因在结肠癌中的表达及对患者总体生存率的影响,初步揭示了 FJX1 基因在结肠癌中的分子意义。在分析患者的临床数据时,虽然排除了临床信息不完整、生存数据缺失的患者资料,但由于每位患者的情况不同,接受的临床治疗也存在差异,本研究是利用患者的随访数据初步显示了 FJX1 基因对结直肠癌预后的判断作用,结果可能存在偏倚。因此,在后续研究中仍需大标本的医学实验进一步验证。其次,通过基因富集分析指出了 FJX1 基因在致癌过程中的潜在分子作用机制,仍需要进行生物体内的医学实验进行验证。

综上所述,本研究显示 FJX1 基因在结肠癌组织

中异常表达上调,与患者的恶性进展特征和不良预后相关。FJX1 基因通过参与调节细胞黏附、细胞因子受体作用、ECM 受体作用以及癌症相关信号途径促进了肿瘤的进展。FJX1 基因可作为结肠癌患者的分子预后标志物和潜在的治疗靶点,这为进一步探讨 FJX1 基因在结肠癌中的生物学功能提供了线索和依据。

参考文献

- [1] 韩野,匡玉庭,朱东明. FJX1 基因在实体肿瘤中的功能研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版),2021,31(2):101-103.
- [2] ROCK R, HEINRICH A C, SCHUMACHER N, et al. FJX1: a notch-inducible secreted ligand with specific binding sites in developing mouse embryos and adult brain[J]. Dev Dyn,2005,234(3):602-612.
- [3] CHAI S J, AHMAD ZABIDI M M, GAN S P, et al. An oncogenic role for four-jointed box 1 (FJX1) in nasopharyngeal carcinoma[J]. Disease markers,2019,2019(4):3857853.
- [4] WAN N, YANG W, CHENG H, et al. FOXD3-AS1 contributes to the progression of melanoma via miR-127-3p/FJX1 Axis[J]. Cancer Biother Radiopharm,2020,35(8):596-604.
- [5] CHAI S J, FONG S C, GAN C P, et al. In vitro evaluation of dual-antigenic PV1 peptide vaccine in head and neck cancer patients[J]. Hum Vaccin Immunother,2019,15(1):167-178.
- [6] ROCK R, SCHRAUTH S, GESSLER M. Expression of mouse dchs1, fjsx1, and fat-j suggests conservation of the planar cell polarity pathway identified in drosophila[J]. Dev Dyn,2005,234(3):747-755.
- [7] STRUTT H, MUNDY J, HOFSTRA K, et al. Cleavage and secretion is not required for Four-jointed function in Drosophila patterning[J]. Development,2004,131(4):881-890.
- [8] PROBST B, ROCK R, GESSLER M, et al. The rodent Four-jointed ortholog Fjx1 regulates dendrite extension[J]. Dev Biol,2007,312(1):461-470.
- [9] FORMICA C, HAPPÉ H, VERAAR K A, et al. Four-jointed knock-out delays renal failure in an ADPKD model with kidney injury[J]. J Pathol,2019,249(1):114-125.
- [10] ONG C A, SHANNON N B, ROSS-INNES C S, et al. Amplification of TRIM44: pairing a prognostic target with potential therapeutic strategy[J]. J Natl Cancer Inst,2014(5):2504-2511.
- [11] CHANG J W, WEI N C, SU H J, et al. Comparison of genomic signatures of non-small cell lung cancer recurrence between two microarray platforms[J]. Anticancer Res,2012,32(4):1259-1265.
- [12] BUCKANOVICH R J, SASAROLI D, O' BRIEN-JENKINS A, et al. Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer[J]. J Clin Oncol,2007,25(7):852-861.
- [13] LU C, BONOME T, LI Y, et al. Gene alterations identified by expression profiling in tumor-associated endothelial cells from invasive ovarian carcinoma[J]. Cancer Res,2007,67(4):1757-1768.

(下转第 3052 页)

- 339(7):451-458.
- [2] LI J, MA H, LEI Y, et al. Diagnostic value of parameters from a spot urine sample for renal potassium loss in hypokalemia[J]. Clin Chim Acta, 2020, 511: 221-226.
 - [3] GRUBER S, BEUSCHLEIN F. Hypokalemia and the prevalence of primary aldosteronism[J]. Horm Metab Res, 2020, 52(6): 347-356.
 - [4] 陈丽萌, 张抒扬, 张磊, 等. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识: 2021 版[J]. 罕见病研究, 2022, 1(1): 56-67.
 - [5] 高霞, 韩辉, 景斐, 等. 低钾血症的鉴别诊断[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(4): 268-271.
 - [6] JDIAA S S, WALSH S B, BOCKENHAUER D, et al. The hypokalemia mystery: distinguishing Gitelman and Bartter syndromes from 'pseudo-Bartter syndrome'[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 37(1): 29-30.
 - [7] CARAVACA-FONTAN F, MARTINEZ-SAEZ O, DELGADO-YAGUE M, et al. An unexpected cause of severe hypokalemia[J]. Case Rep Nephrol, 2015, 2015: 957583.
 - [8] JORDAN M, CAESAR J. Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital[J]. BMJ Qual Improv Rep, 2015, 4(1): u209049. w3670.
 - [9] GILLIGAN S, RAPHAEL K L. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: prevalence, risk factors, and clinical outcomes[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2017, 24(5): 315-318.
 - [10] COREGLIANO-RING L, GOIA-NISHIDE K, RANGEL É B. Hypokalemia in diabetes mellitus setting[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(3): 431.
 - [11] HOORN E J, TUUT M K, HOORNTJE S J, et al. Dutch guideline for the management of electrolyte disorders; 2012 revision[J]. Neth J Med, 2013, 71(3): 153-165.
 - [12] CHADHA V, GARG U, ALON U S. Measurement of urinary concentration: a critical appraisal of methodologies[J]. Pediatr Nephrol, 2001, 16(4): 374-382.
 - [13] KOO H, LEE S G, KIM J H. Evaluation of random urine sodium and potassium compensated by creatinine as possible alternative markers for 24 hours urinary sodium and potassium excretion[J]. Ann Lab Med, 2015, 35(2): 238-241.
 - [14] KAMEL K S, SCHREIBER M, HALPERIN M L. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion[J]. Kidney Int, 2018, 93(1): 41-53.
 - [15] UBETAGOYENA ARRIETA M, ARESES TRAPOTE R, MENDIA UBETAGOYENA J, et al. Basal renal function in paediatric patients: correlation of methods that depend on a 24 h urine collection with simpler methods that do not require a timed urine[J]. An Pediatr (Engl Ed), 2020, 92(2): 65-70.
 - [16] MEYER H E, JOHANSSON L, EGGEN A E, et al. Sodium and potassium intake assessed by spot and 24-h urine in the population-based tromsø study 2015 – 2016[J]. Nutrients, 2019, 11(7): 1619.
 - [17] LIN S H, HALPERIN M L. Hypokalemia: a practical approach to diagnosis and its genetic basis[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(14): 1551-1565.
- (收稿日期: 2022-09-28 修回日期: 2022-11-26)
-
- (上接第 3047 页)
- [14] CHANG H J, YOO J Y, KIM T H, et al. Overexpression of four joint box-1 protein (FJX1) in eutopic endometrium from women with endometriosis[J]. Reprod Sci, 2018, 25(2): 207-213.
 - [15] CUI M F, WU Y Y, CHEN M Y, et al. Identification of an miRNA-mRNA regulatory network in colorectal cancer[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2021, 24(10): 1736-1745.
 - [16] 孙美琪, 贺亚楠, 焦宗林, 等. Hedgehog 信号通路 with 肿瘤的研究新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21): 3933-3937.
 - [17] BAO Y, WANG L, SHI L, et al. Transcriptome profiling revealed multiple genes and ECM-receptor interaction pathways that may be associated with breast cancer[J]. Cell Mol Biol Lett, 2019, 6(24): 38.
 - [18] 徐辉, 唐言华, 刘继武, 等. 趋化因子诱导的 T 细胞对结肠癌微环境的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(9): 1107-1112.
 - [19] 鲁莹, 李勃, 王蓉, 等. 趋化因子及其受体参与癌痛的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(2): 364-369.
 - [20] WANG Y, XU X, MAGLIC D, et al. Comprehensive molecular characterization of the hippo signaling pathway in cancer[J]. Cell Rep, 2018, 25(5): 1304-1317.
 - [21] DAI X, LIU H, SHEN S, et al. YAP activates the Hippo pathway in a negative feedback loop[J]. Cell Res, 2015, 25(10): 1175-1178.
 - [22] MUÑOZ-SORIANO V, BELACORTU Y, PARICIO N. Planar cell polarity signaling in collective cell movements during morphogenesis and disease[J]. Curr Genomics, 2012, 13(8): 609-622.
 - [23] AL-GREENE N T, MEANS A L, LU P, et al. Four jointed box 1 promotes angiogenesis and is associated with poor patient survival in colorectal carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69660.
 - [24] LIU F, WU R, GUAN L, et al. Knockdown of PVT1 suppresses colorectal cancer progression by regulating miR-106b-5p/FJX1 axis[J]. Cancer Manag Res, 2020, 9(12): 8773-8785.
 - [25] CHENG T, ZHU X, LU J, et al. MiR-532-3p suppresses cell proliferation, migration and invasion of colon adenocarcinoma via targeting FJX1[J]. Pathol Res Pract, 2022, 4(232): 153835.
 - [26] DANG W, ZHU Z. MicroRNA-1249 targets four-jointed box kinase 1 and reduces cell proliferation, migration and invasion of colon adenocarcinoma[J]. J Gene Med, 2020, 22(7): e3183.
- (收稿日期: 2022-03-23 修回日期: 2022-10-28)