

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.013

GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌中的表达及与预后的关系*

王科峰¹, 崔 喆², 曹景恺¹, 王晓辉¹

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院宝山分院/上海市宝山区大场医院普外科, 上海 200444;

2. 上海交通大学医学院附属仁济医院普外科, 上海 200120

摘 要:目的 探究谷胱甘肽过氧化物酶 2(GPX2)、核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)蛋白在直肠癌中的表达及其与预后的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于上海交通大学医学院附属仁济医院及上海交通大学医学院附属仁济医院宝山分院普外科行手术切除治疗的 80 份直肠癌患者病理组织标本及术中留存的癌旁(距肿瘤病灶>5 cm)正常直肠黏膜组织标本 57 份,采用免疫组化法检测 GPX2、Nrf2 蛋白的表达水平。基于 Ualcan 网站的 TCGA 数据库分析 GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中的表达。分析 GPX2、Nrf2 蛋白表达水平与直肠癌患者年龄、性别临床病理参数及生存情况的关系。**结果** TCGA 数据库显示,GPX2 蛋白在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中表达差异有统计学意义($P<0.05$),Nrf2 蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$);免疫组化结果显示,GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌组织中的阳性表达率分别为 67.50%(54/80)、76.25%(61/80),明显高于正常直肠黏膜组织中的 24.56%(14/57)、31.58%(18/57),差异均有统计学意义($P<0.05$);直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 蛋白表达存在一定相关性($P<0.05$);GPX2、Nrf2 蛋白表达水平在不同肿瘤分化程度、不同 TNM 分期、是否有淋巴结转移直肠癌患者之间,差异有统计学意义($P<0.05$);直肠癌组织中 GPX2 蛋白高表达组患者 3 年累积生存率为 31.92%,明显低于低表达组的 45.54%($\chi^2=4.429$, $P=0.035$);Nrf2 蛋白高表达组患者 3 年累积生存率为 26.93%,明显低于低表达组的 51.27%($\chi^2=7.822$, $P=0.009$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,GPX2 蛋白高表达、Nrf2 蛋白高表达、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ、淋巴结转移是影响直肠癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌组织中高表达,且 GPX2、Nrf2 蛋白高表达患者 3 年累积生存率较低表达患者低,可能作为直肠癌预后评估的潜在标志物。

关键词:直肠癌; 谷胱甘肽过氧化物酶 2; 核因子 E2 相关因子 2; 表达; 预后

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)13-1874-06

Expression of GPX2 and Nrf2 protein in rectal cancer and their relationship with prognosis*

WANG Kefeng¹, CUI Zhe², CAO Jingkai¹, WANG Xiaohui¹

1. Department of General Surgery, Baoshan Branch of Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University/Dachang Hospital of Baoshan District of Shanghai, Shanghai 200444, China; 2. Department of General Surgery, Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200120, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of glutathione peroxidase 2 (GPX2) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) protein in rectal cancer and their relationship with prognosis. **Methods** From January 2016 to June 2017, pathological specimens of a total of 80 patients with rectal cancer treated by surgical resection in Department of General Surgery of Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University and Baoshan Branch of Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University and 57 cases specimens of normal rectal mucosa (more than 5 cm away from the tumor focus) preserved during the operation were selected. The expression levels of GPX2 and Nrf2 protein were detected by immunohistochemistry. The expression of GPX2 and Nrf2 genes in rectal cancer tissues and normal rectal mucosa tissues was analyzed based on TCGA database of Ualcan website. The relationship between GPX2, Nrf2 protein expression levels and age, gender, clinicopathological parameters, survival of patients with rectal cancer was analyzed. **Results** TCGA database showed that the expression of GPX2 gene was significantly different between rectal cancer tissues and normal rectal mucosa tissues ($P<0.05$), but the expression of Nrf2

* 基金项目:上海市宝山区科技创新专项资金项目(17-E-32)。

作者简介:王科峰,男,副主任医师,主要从事胃肠外科临床研究。

本文引用格式:王科峰,崔喆,曹景恺,等. GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌中的表达及与预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1874-

gene was not significantly different ($P>0.05$). Immunohistochemical results showed that the positive expression rates of GPX2 and Nrf2 protein in rectal cancer tissues were 67.50% (54/80) and 76.25% (61/80) respectively, which were significantly higher than 24.56% (14/57) and 31.58% (18/57) in normal tissues ($P<0.05$). There was a correlation between the expression of GPX2 and Nrf2 in rectal cancer ($P<0.05$). The differences of expression levels of GPX2 and Nrf2 in patients with different tumor differentiation, different TNM stage and with/without lymph node metastasis were statistically significant ($P<0.05$). The 3-year cumulative expression rate in the GPX2 high expression group (31.92%) was significantly lower than 45.54% in the low expression group ($\chi^2=4.429, P=0.035$). The 3-year cumulative survival rate of Nrf2 overexpression group was 26.93%, which was significantly lower than 51.27% of low expression group ($\chi^2=7.822, P=0.009$). Multivariate Cox regression analysis showed that high expression of GPX2 protein, high expression of Nrf2 protein, TNM stage III–IV and lymph node metastasis were independent risk factors for the prognosis of rectal cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** GPX2 and Nrf2 highly expressed in rectal cancer, and the 3-year cumulative survival rate of patients with high expression of GPX2 and Nrf2 is lower than that of patients with low expression, which might be used as potential markers for prognosis evaluation of rectal cancer.

Key words: rectal cancer; glutathione peroxidase 2; nuclear factor erythroid 2-related factor 2; expression; prognosis

直肠癌是消化道常见肿瘤之一,发生于乙状结肠与直肠交界处至齿状线之间,临床多行根治性手术切除以改善患者预后。晚期直肠癌患者由于病情恶化,肿瘤细胞发生转移、侵袭等,预后情况往往较早期患者差。谷胱甘肽过氧化物酶 2(GPX2)又称为胃肠特异性谷胱甘肽过氧化物酶,是一种含硒蛋白,主要表达于胃肠道系统,具有抗炎抗氧化损伤的作用^[1]。近年来研究发现,GPX2 在多种肿瘤中高表达,尤其是炎症诱发的肿瘤中,可能起到促进细胞增殖、抑制凋亡等作用^[2-3]。关于 GPX2 在直肠癌中的表达关系近年来国内外少见报道。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)结构中包含亮氨酸拉链,在调节细胞氧化还原中发挥重要作用^[4-5]。早期研究发现,肿瘤组织中 Hmox1/Nrf2 mRNA 水平的比值可能作为大肠癌远处转移的预测因子,提示 Nrf2 基因可能参与大肠癌的发生、发展^[6]。而 Nrf2 蛋白在直肠癌中的表达情况不甚明确。基于此,本研究通过检测直肠癌患者肿瘤组织中 GPX2、Nrf2 蛋白表达情况,分析其不同表达水平与患者生存的关系,初步探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月于上海交通大学医学院附属仁济医院及上海交通大学医学院附属仁济医院宝山分院肿瘤科行手术切除治疗的直肠癌患者病理组织标本 80 份,以术中所取癌旁(距肿瘤病灶>5 cm)正常直肠黏膜组织标本 57 份为对照,所有组织标本均用 4%中性甲醛固定,常规脱水,采用石蜡包埋。纳入标准:(1)接受根治术治疗;(2)术前未接受放、化疗或其他抗肿瘤药物治疗;(3)临床资料和随访资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤患者;(2)合并急慢性感染性疾病者;(3)合并免疫系统疾病患者。所有患者及家属均自愿签署知情同意书,本研究获得本院医学伦理委员会批准。

1.2 数据库分析 Ualcan (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)是一个可全面分析癌症组学的网站,其中 TCGA 数据库可实现相关基因/靶标分析和可视化。基于该数据库,本研究分析 GPX2、Nrf2 基因在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中的表达。

1.3 方法 使用兔抗人多克隆抗体 GPX2(美国 Sigma 公司),一抗工作浓度为 1:500;兔抗人多克隆抗体 Nrf2,稀释浓度为 1:200。将组织以 4 μm 连续切片,充分烘烤后采用免疫组化法检测直肠癌组织和正常直肠黏膜组织 GPX2、Nrf2 蛋白的表达情况。标本检测均由检验科两名经验丰富的医生进行操作,免疫组化 Envision 染色法按照试剂盒说明书步骤进行。利用磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。

用半定量方法对免疫组化结果进行判定。随机选取 5 个高倍镜视野进行染色结果评分,取平均值。评分方法如下,(1)依据细胞染色强度进行评分:细胞不着色记为 0 分,淡黄色记 1 分,黄色或黄棕色记 2 分,棕褐色或深褐色记 3 分;(2)依据阳性细胞所占百分比进行评分:阳性细胞<5%记为 0 分,阳性细胞占 5%~25%记 1 分,>25%~50%记 2 分,阳性细胞>50%记 3 分。将细胞染色强度和阳性细胞所占百分比评分的乘积作为最终得分,若最终得分≥2 分,判定为表达阳性(+),<2 分为表达阴性(-);同时将得分≥3 分定义为高表达,<3 分定义为低表达。

1.4 随访观察 所有患者均进行电话随访或门诊随访,第 1~2 年每 3 个月进行一次随访,第 3 年每 6 个月进行一次随访。随访时间从术后开始,截止日期为 2020 年 6 月,随访时间为 10~42 个月,中位随访时间为 27 个月。分析不同 GPX2、Nrf2 蛋白表达水平直肠癌患者的生存情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据的录入与分析。计数资料以频数或百分比表示,组间比

较采用 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier法,组间生存曲线差异用对数秩检验(Log-Rank test);多因素Cox回归分析影响直肠癌患者预后不良的危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GPX2、Nrf2 基因在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中的表达差异 比较TCGA数据库中166份直肠癌组织标本和10份正常直肠黏膜组织标本中GPX2、Nrf2基因的表达水平,结果显示,GPX2基因在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中表达差异有统计学意义($P<0.05$),Nrf2基因表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中的免疫组化结果 免疫组化结果显示,GPX2、Nrf2蛋白主要定位于直肠癌组织细胞的细胞质和细胞膜,见图1。GPX2、Nrf2蛋白在直肠癌组织中的阳性表达率分别为67.50%(54/80)、76.25%(61/80),明显高于正常直肠黏膜组织中的24.56%(14/57)、31.58%(18/57),差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

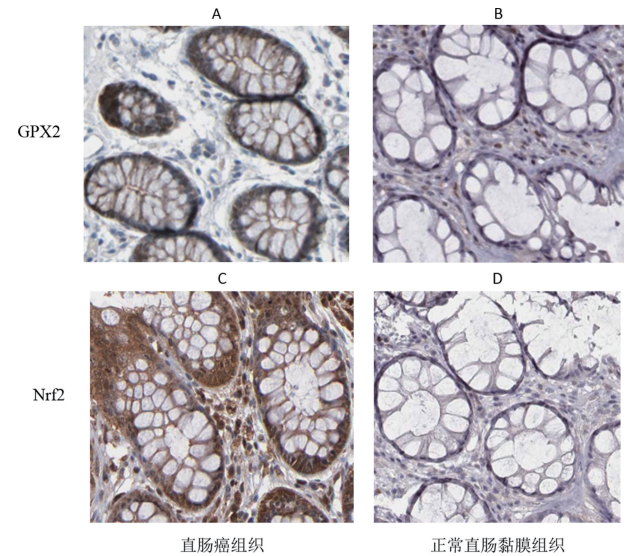
表 1 GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中的阳性表达情况[n(%)]					
组别	n	GPX2 蛋白		Nrf2 蛋白	
		阳性(+)	阴性(-)	阳性(+)	阴性(-)
结直肠癌组织	80	54(67.50)	26(32.50)	61(76.25)	19(23.75)
正常结直肠组织	57	14(24.56)	43(75.44)	18(31.58)	39(68.42)
χ^2		24.548		27.207	
P		<0.001		<0.001	

2.3 直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 蛋白表达相关性 GPX2、Nrf2蛋白在直肠癌组织中共表达阳性46例,共表达阴性11例,二者表达存在相关性($\chi^2=7.325$, $P<0.05$)。见表2。

2.4 直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 蛋白表达情况与患者特征之间的关系 GPX2、Nrf2蛋白表达情况在不同年龄、性别、肿瘤大小直肠癌患者之间,差异无统计学意义($P>0.05$),在不同肿瘤分化程度、TNM分

期、淋巴结转移直肠癌患者之间,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 2 直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 表达相关性(n)			
Nrf2 蛋白	GPX2 蛋白		合计
	阳性	阴性	
阳性	46	15	61
阴性	8	11	19
合计	54	26	80



注:A表示GPX2在直肠癌组织中高表达;B表示GPX2在正常直肠黏膜组织中低表达;C表示Nrf2在直肠癌组织中高表达;D表示Nrf2在正常直肠黏膜组织中低表达。

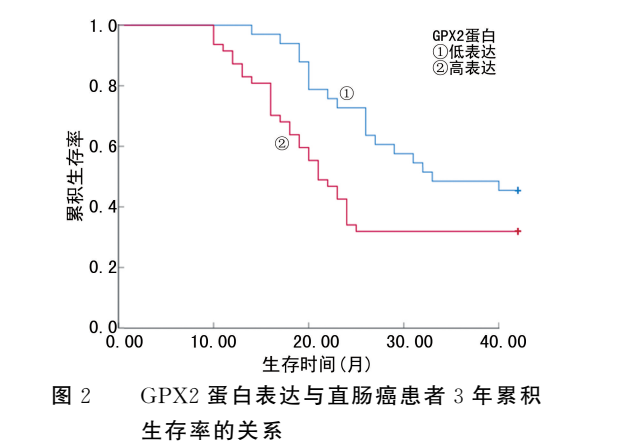
图 1 免疫组化检测 GPX2、Nrf2 在直肠癌组织和正常直肠黏膜组织中的表达(×400)

2.5 GPX2、Nrf2 蛋白表达情况与直肠癌患者术后 3 年生存情况的关系 直肠癌组织中 GPX2 蛋白高表达组和低表达者 3 年累积生存率分别为 31.92%、45.54%,经Log-Rank比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.429$, $P=0.035$);Nrf2蛋白高表达者和低表达者 3 年累积生存率分别为 26.93%、51.27%,经Log-Rank比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.822$, $P=0.009$),见图2、3。

表 3 直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 蛋白表达情况与患者特征之间的关系 (n)							
特征	n	GPX2 蛋白		χ^2/P	Nrf2 蛋白		χ^2/P
		高表达 (n=47)	低表达 (n=33)		高表达 (n=52)	低表达 (n=28)	
年龄 (岁)							
≥55	51	32	19	0.927/0.336	35	16	0.814/0.367
<55	29	15	14		17	12	
性别							
男	48	26	22	1.040/0.308	34	14	1.795/0.180
女	32	21	11		18	14	
肿瘤大小 (cm)							
<3	34	19	15	0.201/0.654	21	13	0.272/0.602

续表 3 直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 蛋白表达情况与患者特征之间的关系(n)

特征	n	GPX2 蛋白		χ^2/P	Nrf2 蛋白		χ^2/P
		高表达(n=47)	低表达(n=33)		高表达(n=52)	低表达(n=28)	
≥3	46	28	18		31	15	
分化程度							
中/高分化	30	11	19	9.659/0.002	13	17	9.905/0.002
低分化	50	36	14		39	11	
临床分期							
I~Ⅱ期	36	16	20	6.216/0.013	18	18	6.474/0.011
Ⅲ~Ⅳ期	44	31	12		34	10	
淋巴结转移							
无	28	12	16	4.490/0.034	12	16	9.284/0.002
有	52	35	17		40	12	



2.6 影响直肠癌患者预后的多因素 Cox 回归分析
多因素 Cox 回归分析结果显示,GPX2 蛋白高表达、

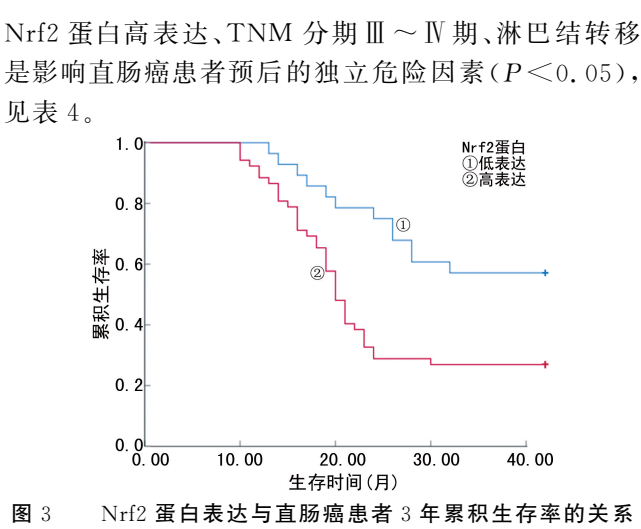


表 4 影响直肠癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

影响因素	B	S. E.	Wald	HR	P	95%CI
GPX2 蛋白(高表达 vs. 低表达)	0.851	0.327	6.766	2.341	0.009	1.233~4.443
Nrf2 蛋白(高表达 vs. 低表达)	0.999	0.335	8.896	2.716	0.003	1.409~5.237
TNM 分期						
(Ⅲ~Ⅳ期 vs. I~Ⅱ期)	0.628	0.236	7.083	1.874	0.008	1.180~2.976
分化程度(低分化 vs. 中/高分化)	0.496	0.274	3.276	1.642	0.070	0.960~2.809
淋巴结转移(是 vs. 否)	0.605	0.199	9.255	1.832	0.002	1.240~2.706

3 讨 论

GPX2 是一种含硒酶,属于谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)家族,是谷胱甘肽氧化还原系统的关键酶。目前已知 GPX 家族有 8 个亚型(GPX1~GPX8),其中在人类中表达的有 5 种,分别为 GPX1、GPX2、GPX3、GPX4、GPX6,且均是含硒蛋白^[7-8]。研究表明,硒具有抗氧化、抗衰老、提高机体免疫力和预防地方性疾病等作用,硒主要以硒蛋白的方式发挥生物学功能,因此,GPX2 在抗氧化损伤、抗炎等方面的研究已较为普遍^[9-10]。随着研究的深入,人们发现 GPX2 在肿瘤

中也发挥重要作用。有研究发现,利用硒增强饲料喂养慢性结肠炎小鼠可增加结肠组织中 GPX2 表达,从而降低氧化应激作用,使小鼠免于罹患慢性炎症引起的结肠癌^[11]。EMMINK 等^[12]研究发现,GPX2 沉默可导致结直肠癌细胞中自由基氧的积累,增加细胞凋亡,降低克隆形成和转移能力,而 GPX2 过表达则有利于细胞对自由基氧的清除,有利于细胞增殖和肿瘤生长,促进克隆形成和转移能力。本研究免疫组化结果显示,GPX2 蛋白在直肠癌组织中的阳性表达率明显高于正常直肠黏膜组织,与 TCGA 数据库中 GPX2

基因表达趋势一致;进一步分析直肠癌患者特征发现,GPX2 蛋白表达水平在不同肿瘤分化程度、不同 TNM 分期、是否有淋巴结转移的直肠癌患者之间,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 GPX2 蛋白高表达与肿瘤恶性进展有关,推测 GPX2 蛋白高表达可能有利于肿瘤细胞应对氧化应激,使得直肠癌细胞增殖、迁移侵袭能力增强,从而促进疾病发展。生存分析结果显示,GPX2 蛋白高表达患者 3 年累积生存率与 GPX2 蛋白低表达患者相比明显降低,提示 GPX2 蛋白高表达与直肠癌患者预后不良有关。另外,有学者发现 GPX2 通过 Wnt 通路介导肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[13],然而该通路是否在直肠癌中发挥调控作用有待进一步细胞实验研究。

Nrf2 属于碱性亮氨酸拉链(bZIP)家族,作为转录因子可调控抗氧化应激反应元件(ARE)、GPX2 等抗氧化蛋白的表达^[14]。研究发现,Nrf2 结构中包含 7 个高度保守的多肽域,其中 Neh2 是与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)结合的结构域^[15]。研究发现,癌细胞中 Nrf2 的异常激活是通过 Keap1 或 Nrf2 基因的体细胞突变及其他破坏 Keap1 与 Nrf2 结合的机制发生的^[16]。Nrf2 是细胞抗氧化反应的主要调节因子,已有研究证实正常细胞中 Nrf2 缺失所致氧化应激过分激活可导致 DNA 损伤突变,增加肿瘤发生及恶化风险^[17],然而 Nrf2 蛋白在肿瘤中表达上调,亦可提高癌细胞的抗氧化和解毒能力,赋予肿瘤细胞快速增殖生长、转移、侵袭等致癌活性,对肿瘤宿主产生不利影响^[18-19]。国内学者靳倩倩等^[20]研究发现,Nrf2 蛋白在结直肠癌组织中阳性表达率明显高于癌旁组织,且Ⅲ~Ⅳ期患者 Nrf2 蛋白阳性表达率高于Ⅰ~Ⅱ期,说明 Nrf2 蛋白参与结直肠癌的发生、发展。本研究免疫组化结果显示,Nrf2 蛋白在直肠癌组织中的阳性表达率明显高于正常直肠黏膜组织,与 TCGA 数据库中趋势不一致,可能是因为基因与蛋白水平存在一定差异。另外,Nrf2 蛋白表达水平与直肠癌患者肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关,提示 Nrf2 蛋白可能通过调控肿瘤细胞氧化应激及炎症作用影响癌症发展。本研究还发现,直肠癌组织中 GPX2 与 Nrf2 蛋白表达具有一定的相关性,提示 GPX2、Nrf2 蛋白在直肠癌可能共同作用参与调控直肠癌的发生、发展,Nrf2 蛋白可调控 GPX2 蛋白表达,二者在直肠癌中的具体作用机制有待进一步研究。生存分析结果显示,Nrf2 高表达患者 3 年累积生存率明显低于低表达患者,表明 Nrf2 蛋白与直肠癌患者预后不良有关。进一步 Cox 回归分析结果显示,GPX2 蛋白高表达、Nrf2 蛋白高表达、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ、淋巴结转移是影响直肠癌患者预后的独立危险因素,提示 GPX2 蛋白高表达、Nrf2 蛋白高表达患者预后不良风险增高,GPX2、Nrf2 蛋白可能成为临床治疗直肠癌的潜在靶点。

综上所述,直肠癌组织中 GPX2、Nrf2 蛋白呈高表达,GPX2、Nrf2 蛋白高表达患者 3 年累积生存率较低表达患者短,进一步研究发现,GPX2 与 Nrf2 蛋白水平有一定相关性,推测 Nrf2 可能调控 GPX2 表达,共同通过氧化应激途径影响直肠癌的发展,进而影响患者预后,然而具体作用机制有待更深入研究。

参考文献

- [1] KENDALL A, WOOLCOCK A, BROOKS A, et al. Glutathione peroxidase activity, plasma total antioxidant capacity, and urinary F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in anemic dogs[J]. J Vet Intern Med, 2017, 31(6):1700-1707.
- [2] DU H, CHEN B, JIAO N L, et al. Elevated glutathione peroxidase 2 expression promotes cisplatin resistance in lung adenocarcinoma[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(1):1-14.
- [3] LIU T, KAN X F, MA C, et al. GPX2 overexpression indicates poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Tum Biol, 2017, 39(6):1-10.
- [4] KOEBERLE S C, GOLLOWITZER A, LAOUKILI J, et al. Distinct and overlapping functions of glutathione peroxidases 1 and 2 in limiting NF- κ B-driven inflammation through redox-active mechanisms[J]. Redox Biol, 2020, 28(1):1-12.
- [5] NIU X, ZHAO Y, YANG N, et al. Proteasome activation by insulin-like growth factor-1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling promotes exercise-induced neurogenesis[J]. Stem Cells, 2020, 38(2):246-260.
- [6] CHANG L C, FAN C W, TSENG W K, et al. The ratio of Hmox1/Nrf2 mRNA level in the tumor tissue is a predictor of distant metastasis in colorectal cancer[J]. Dis Markers, 2016, 2016(1):1-12.
- [7] BRIGELIUS-FLOHÉ R, FLOHÉ L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily[J]. Antioxid Redox Signal, 2020, 33(7):498-516.
- [8] HUGHES D J, KUNICKÁ T, SCHOMBURG L, et al. Expression of selenoprotein genes and association with selenium status in colorectal adenoma and colorectal cancer[J]. Nutrients, 2018, 10(11):1-12.
- [9] PÉREZ S, TALÉNS-VISCONTI R, RIUS-PÉREZ S, et al. Redox signaling in the gastrointestinal tract[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104(1):75-103.
- [10] NAIKI T, NAIKI-ITO A, IIDA K, et al. GPX2 promotes development of bladder cancer with squamous cell differentiation through the control of apoptosis[J]. Oncotarget, 2018, 9(22):15847-15859.
- [11] MAZUR-BIALY A I, KOZLOWSKA K, POCHÉC E, et al. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase[J]. J Physiol Pharmacol, 2018, 69(1):117-125.
- [12] EMMINK B L, LAOUKILI J, KIPP A P, et al. GPx2 suppression of H₂O₂ stress links the (下转第 1882 页)

- [J]. 中外医疗, 2017, 36(1):195-198.
- [2] MAHLER M, MILLER F W, FRITZLER M J. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5):367-371.
- [3] 王高亚, 邓瀚文, 祝紫葳, 等. 皮炎炎与多发性肌炎临床表现和实验室检查对比分析[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(12):1067-1069.
- [4] 谢苗苗, 邹如意, 李燕, 等. 结缔组织病相关间质性肺病患者肌炎抗体检测的临床意义[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10):765-770.
- [5] LONG K, DANOFF S K. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis[J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3):561-572.
- [6] KANEKO Y, NUNOKAWA T, TANIGUCHI Y, et al. Clinical characteristics of cancer-associated myositis complicated by interstitial lung disease: a large-scale multi-centre cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(1):112-119.
- [7] SHI J, LI S S, YANG H B, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(7):1051-1057.
- [8] MARCO J L, COLLINS B F. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020, 34(4):101503.
- [9] BETTERIDGE Z, TANSLEY S, SHADDICK G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101:48-55.
- [10] 沈括, 冯建明, 李文倩, 等. 抗 Jo-1 抗体水平与多发性肌炎/皮炎炎活动度的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2):183-185.
- [11] ALENZI F M. Myositis specific autoantibodies: a clinical perspective[J]. *Open Access Rheumatol*, 2020, 12(2):9-14.
- [12] CHEN F, ZUO Y, LI S, et al. Clinical characteristics of dermatomyositis patients with isolated anti-Ro-52 antibody associated rapid progressive interstitial lung disease: data from the largest single Chinese center[J]. *Respir Med*, 2019, 155(10):127-132.
- [13] SATOH M, TANAKA S, CERIBELLI A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(1):1-19.
- [14] PARKES J E, ROTHWELL S, OLDROYD A, et al. Genetic background may contribute to the latitude-dependent prevalence of dermatomyositis and anti-TIF1- γ autoantibodies in adult patients with myositis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):117-124.
- [15] 平雯雯, 梅焕平. 肌炎特异性抗体与皮炎炎/多肌炎相关性的研究进展[J]. 实用老年医学, 2018, 32(2):181-185.
- [16] ZHANG L, WU G Q, GAO D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0155381.
- [17] CEN X, ZUO C, YANG M, et al. A clinical analysis of risk factors for interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy [J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:648570.
- (收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-01-20)
-
- (上接第 1878 页)
- formation of differentiated tumor mass to metastatic capacity in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(22):6717-6730.
- [13] LI F, DAI L, NIU J. GPX2 silencing relieves epithelial-mesenchymal transition, invasion, and metastasis in pancreatic cancer by downregulating Wnt pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11):7780-7790.
- [14] SILVA D, CORREIA T, PEREIRA R, et al. Tempol reduces inflammation and oxidative damage in cigarette smoke-exposed mice by decreasing neutrophil infiltration and activating the Nrf2 pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 329(1):1-10.
- [15] BALA A, PANDITHARADYULA S S. Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF-2) mediated antioxidant response on the synergistic antitumor effect of L-Arginine and 5-fluoro uracil (5FU) in breast adenocarcinoma[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(14):1643-1652.
- [16] TAGUCHI K, YAMAMOTO M. The Keap1-Nrf2 system in cancer[J]. *Front Oncol*, 2017, 7(1):1-11.
- [17] SHEIKH T, GUPTA P, GOWDA P, et al. Hexokinase 2 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 transcriptionally coactivate xanthine oxidoreductase expression in stressed glioma cells[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(13):4767-4777.
- [18] KRAJKA-KUZNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: An update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment [J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(3):393-402.
- [19] KITAMURA H, MOTOHASHI H. NRF2 addiction in cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4):900-911.
- [20] 靳倩倩, 乔玉洁, 王晓焕, 等. 核因子 E2 相关因子 2 和 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 在结直肠癌中表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(10):32-34.
- (收稿日期: 2020-08-25 修回日期: 2021-01-30)