

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.13.013

癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 在结直肠癌根治术后发生异时性肝转移患者中的表达水平及其对异时性肝转移的预测价值*

杨邯平¹, 季晓宾¹, 毛占杰¹, 李学永^{2△}

河北省邯郸市第一医院:1. 胃肠外科;2. 消化内二科,河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨癌组织活化转录因子 6(ATF6)、微小核糖核酸-375(miR-375)、微小核糖核酸-148a(miR-148a)在结直肠癌(CRC)根治术后发生异时性肝转移患者中的表达水平及其对异时性肝转移的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月邯郸市第一医院收治的进行腹腔镜根治术治疗的 CRC 患者 128 例作为研究对象。术后随访 1 年,根据是否发生异时性肝转移将患者分为发生组与未发生组。比较 2 组临床资料及癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析 CRC 腹腔镜根治术后患者发生异时性肝转移的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 对 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的预测价值。结果 随访结果显示,发生异时性肝转移 30 例(发生组),未发生异时性肝转移 98 例(未发生组)。发生组癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平均低于未发生组($P < 0.05$);肿瘤最大径 ≥ 5 cm、临床分期 II a 期、低分化、浸润深度 T3~T4、有淋巴结转移 CRC 患者癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平分别低于肿瘤最大径 < 5 cm、临床分期 I 期、中高分化、浸润深度 T1~T2、无淋巴结转移患者($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 水平升高是 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的独立保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 单独预测 CRC 患者根治术后发生异时性肝转移的曲线下面积(AUC)分别为 0.808、0.773、0.751,灵敏度分别为 80.00%、80.00%、76.67%,特异度分别为 77.55%、74.49%、77.55%;癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 联合预测 CRC 患者根治术后患者发生异时性肝转移的 AUC 为 0.929,灵敏度为 83.33%,特异度为 94.90%,三者联合预测的 AUC 明显优于各指标单独预测($P < 0.05$)。结论 ATF6、miR-375、miR-148a 在 CRC 癌组织中呈低表达,与患者临床病理特征相关,可有效预测 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的风险,且三者联合预测价值更高。

关键词:结直肠癌; 根治术; 异时性肝转移; 活化转录因子 6; 微小核糖核酸-375; 微小核糖核酸-148a; 预测价值

中图法分类号:R735.34;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)13-1798-06

Expression levels of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissues and their predictive value for metachronous liver metastasis after radical resection of colorectal cancer*

YANG Hanping¹, JI Xiaobin¹, MAO Zhanjie¹, LI Xueyong^{2△}

1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Department of Gastroenterology II, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression levels of activating transcription factor 6 (ATF6), microRNA-375 (miR-375) and microRNA-148a (miR-148a) in metachronous liver metastasis after radical resection of colorectal cancer (CRC), as well as their predictive value for metachronous liver metastasis. **Methods** A total of 128 CRC patients who underwent laparoscopic radical resection in Handan First Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the study subjects. Postoperative follow-up lasted for 1 year, and patients were divided into the occurrence group and the non-occurrence group based on whether metachronous liver metastasis occurred or not. The clinical data and expression levels of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissues were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of metachronous liver metastasis in CRC patients undergoing laparoscopic radical resection. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissue for metachronous liver metastasis in CRC patients undergoing laparoscopic radical resection. **Results** Follow-up results showed that 30 cases developed

* 基金项目:河北省重点研发计划项目(22011310815D)。

作者简介:杨邯平,男,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤临床方向的研究。△ 通信作者, E-mail:741934370@qq.com。

metachronous liver metastasis (the occurrence group), while 98 cases did not develop metachronous liver metastasis (the non-occurrence group). The expression levels of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissues in the occurrence group were lower than those in the non-occurrence group ($P < 0.05$). The expression levels of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissues of CRC patients with a maximum tumor diameter ≥ 5 cm, clinical stage II a, low differentiation, infiltration depth of T3 to T4 and patients with lymph node metastasis were lower than those of CRC patients with a maximum tumor diameter < 5 cm, clinical stage I, medium-high differentiation, infiltration depth of T1 to T2 and patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results revealed that elevated levels of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissues were independent protective factors for the occurrence of metachronous liver metastasis in CRC patients undergoing laparoscopic radical resection ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the areas under the curve (AUCs) of ATF6, miR-375 and miR-148a alone in cancer tissues for predicting metachronous liver metastasis after radical surgery in CRC patients were 0.808, 0.773 and 0.751, respectively, with sensitivities of 80.00%, 80.00% and 76.67%, and specificities of 77.55%, 74.49%, and 77.55% respectively. The AUC of combination of ATF6, miR-375 and miR-148a in cancer tissues for predicting metachronous liver metastasis after radical surgery in CRC patients was 0.929, with a sensitivity of 83.33% and a specificity of 94.90%. The AUC of combined prediction of three indicators was significantly better than that of each index alone ($P < 0.05$). **Conclusion** ATF6, miR-375 and miR-148a exhibit low expression in CRC tissues, which is associated with clinical pathological characteristics and can effectively predict the risk of metachronous liver metastasis in CRC patients after radical surgery, and the combination of the three indicators had a higher predictive value.

Key words: colorectal cancer; radical surgery; metachronous liver metastasis; activate transcription factor 6; microRNA-375; microRNA acid-148a; predictive value

目前,根治性手术是治疗早期结直肠癌(CRC)的最有效手段,可通过切除肿瘤病灶组织达到治疗目的,然而相关数据统计显示,CRC患者根治术后有20%~25%患者会发生异时性肝转移,而异时性肝转移是CRC患者根治术后死亡的主要原因之一^[1-3]。因此,积极探索能够有效预测CRC患者根治术后异时性肝转移风险的生物标志物对改善患者预后、提高生存率具有重要意义。活化转录因子6(ATF6)属于内质网膜结合转录因子,能够调控多种细胞功能,参与恶性肿瘤发生发展过程^[4]。微小核糖核酸(miRNA)表达失调与肿瘤发生发展及其预后情况联系紧密。miRNA-375(miR-375)拥有独立的启动子,对多种重要癌基因具有抑制作用^[5]。miRNA-148a(miR-148a)属于与癌症相关的miRNA分子,其在血清中的表达水平对多种恶性肿瘤具有重要的辅助诊断意义^[6]。但关于三者与CRC患者根治术后异时性肝转移的关系仍缺乏充分的循证依据。鉴于此,本研究拟分析ATF6、miR-375、miR-148a在CRC根治术后发生异时性肝转移患者中的表达水平,及其对异时性肝转移的预测价值,以期对临床诊治CRC提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2023年1月邯郸市第一医院收治进行腹腔镜根治术的CRC患者128例作为研究对象。纳入标准:(1)符合CRC诊断标准^[7],且经手术病理检查确诊;(2)首次确诊,且为原发性CRC;(3)进行腹腔镜根治术。排除标准:(1)

中晚期CRC;(2)合并其他系统恶性肿瘤;(3)合并心、肝、肾等重要脏器功能异常;(4)伴有血液系统疾病;(5)无法耐受手术;(6)术中发现远处转移;(7)术后切缘阳性;(8)术后半年内发生肠道复发或肝脏转移;(9)妊娠期或哺乳期女性;(10)随访期间失访。本研究经本院医学伦理委员会审批(批号:2020090012)。患者及其家属均知情,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 于患者入院后收集其性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤最大径、临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移。

1.2.2 癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平检测 取手术切除的CRC病灶组织,经Trizol RNA试剂盒提取组织总RNA,EvoM-MLV反转录试剂盒将总RNA反转录为互补(cDNA)。进行实时定量聚合酶链反应,反应体系:7 μ L 反应体系混合,3 μ L Taqman 引物,5 μ L cDNA 样本。扩增条件:95 $^{\circ}$ C 10 min,95 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 1 s,循环40次,最后60 $^{\circ}$ C 1 min。ATF6正向引物序列:5'-AAATGACAAAGCCCTGATGG-3',反向引物序列:5'-GAACCCATCCTCGAAGTTCA-3';miR-37正向引物序列:5'-TTTGTTCGTTTCGGCTCGCGTGA-3',反向引物序列:5'-GCAGGGTCCGAGGTATTC-3';miR-148a正向引物序列:5'-AGCTCTGCTACTGAGATGCG-3',反向引物序列:5'-GACTGCCAGCTATCATCG-3。以U6作为内参(正向引物序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物序列:5'-

AACGCTTCACGAATTTGCGT-3['])。通过 2^{-ΔΔCt} 法计算 ATF6、miR-375、miR-148a 相对表达水平。

1.2.3 随访 采用门诊定期复查和电话沟通等方式对患者进行随访,术后每 3 个月随访 1 次,随访截至 2024 年 6 月 30 日,或发生异时性肝转移。异时性肝转移的诊断标准参照《中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020 版)》^[8]中的相关标准,并根据是否发生异时性肝转移将患者分为发生组与未发生组。

1.3 观察指标 (1)发生组与未发生组临床资料。(2)发生组与未发生组癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平。(3)不同临床病理特征患者癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平。(4)癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 对异时性肝转移的影响。(5)癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 对异时性肝转移的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布且具备方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 对 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的预测价值,采用 DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 发生组与未发生组临床资料比较 128 例 CRC 患者中男 70 例、女 58 例,年龄 35 ~ 71 岁、平均(58.38 ± 4.40)岁,肿瘤最大径 1.5 ~ 6.4 cm、平均(3.71 ± 0.52)cm,肿瘤部位:结肠 71 例、直肠 57 例,临床分期:Ⅰ期 53 例、Ⅱa 期 75 例,分化程度:中高分化 83 例、低分化 45 例,浸润深度:T1 ~ T2 63 例、T3 ~ T4 65 例,淋巴结转移 62 例。随访结果显示,发生异时性肝转移 30 例(发生组),未发生异时性肝转移 98 例(未发生组)。发生组与未发生组性别、年龄、肿瘤部位比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);2 组肿瘤最大径 > 5 cm、临床分期Ⅱa 期、低分化程度、T3 ~ T4 浸润深度及淋巴结转移占比比较,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 发生组与未发生组临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]				
资料	发生组 (<i>n</i> = 30)	未发生组 (<i>n</i> = 98)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.062	0.804
男	17(56.67)	53(54.08)		
女	13(43.33)	45(45.92)		
年龄(岁)	58.77 ± 4.16	58.26 ± 4.35	0.568	0.571
肿瘤最大径(cm)			24.436	<0.001
<5	7(23.33)	72(73.47)		

续表 1 发生组与未发生组临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]				
资料	发生组 (<i>n</i> = 30)	未发生组 (<i>n</i> = 98)	χ^2/t	<i>P</i>
≥5	23(76.67)	26(26.53)		
肿瘤部位			0.072	0.788
结肠	16(53.33)	55(56.12)		
直肠	14(46.67)	43(43.88)		
临床分期			9.85	0.002
Ⅰ期	5(16.67)	48(48.98)		
Ⅱa 期	25(83.33)	50(51.02)		
分化程度			17.066	<0.001
中高分化	10(33.33)	73(74.49)		
低分化	20(66.67)	25(25.51)		
浸润深度			5.791	0.016
T1 ~ T2	9(30.00)	54(55.10)		
T3 ~ T4	21(70.00)	44(44.90)		
淋巴结转移			5.213	0.022
无	10(33.33)	56(57.14)		
有	20(66.67)	42(42.86)		

2.2 发生组与未发生组癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平比较 发生组癌组织中 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平均低于未发生组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 发生组与未发生组癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	ATF6	miR-375	miR-148a
发生组	30	0.32 ± 0.10	0.28 ± 0.08	0.30 ± 0.06
未发生组	98	0.45 ± 0.14	0.40 ± 0.12	0.38 ± 0.11
<i>t</i>		-4.725	-5.132	-3.807
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同临床病理特征 CRC 患者癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平比较 不同肿瘤部位 CRC 患者癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);肿瘤最大径 ≥ 5 cm、临床分期Ⅱa 期、低分化、浸润深度 T3 ~ T4、有淋巴结转移 CRC 患者癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平分别低于肿瘤最大径 < 5 cm、临床分期Ⅰ期、中高分化、浸润深度 T1 ~ T2、无淋巴结转移患者,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 不同临床病理特征患者 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)				
病理特征	<i>n</i>	ATF6	miR-375	miR-148a
肿瘤最大径(cm)				
<5	79	0.46 ± 0.11	0.43 ± 0.09	0.40 ± 0.07

表 3 不同临床病理特征患者 ATF6、miR-375、 miR-148a 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
病理特征	<i>n</i>	ATF6	miR-375	miR-148a
≥5	49	0.36±0.08	0.31±0.10	0.30±0.09
<i>t</i>		5.519	7.025	7.030
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
肿瘤部位				
结肠	71	0.43±0.12	0.38±0.11	0.35±0.10
直肠	57	0.41±0.14	0.36±0.08	0.37±0.11
<i>t</i>		0.870	1.150	—1.076
<i>P</i>		0.386	0.252	0.284
临床分期				
I期	53	0.49±0.09	0.45±0.09	0.42±0.08
IIa 期	75	0.38±0.12	0.32±0.12	0.32±0.06
<i>t</i>		5.489	6.487	8.037
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
分化程度				
中高分化	83	0.46±0.11	0.42±0.12	0.41±0.09
低分化	45	0.35±0.10	0.28±0.08	0.27±0.11
<i>t</i>		5.573	7.020	7.760
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
浸润深度				
T1~T2	63	0.47±0.07	0.43±0.10	0.39±0.06
T3~T4	65	0.37±0.09	0.31±0.07	0.33±0.05
<i>t</i>		7.002	7.885	6.154
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
淋巴结转移				
无	66	0.48±0.13	0.45±0.12	0.40±0.08
有	62	0.36±0.10	0.28±0.07	0.32±0.07
<i>t</i>		5.827	9.709	6.005
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的影响因素 以 CRC 根治术后患者是否发生异时性肝转移作为因变量(否=0,是=1),以肿瘤最大径、临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、ATF6、miR-375、miR-148a 作为自变量,经多重共线性诊断,VIF>10,存在多重共线性,故将肿瘤最大径、临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移剔除后进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平升高是 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 对 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的预测价值 以发生组为阳性样本,以未发生组为阴性样本绘制 ROC 曲线。结果显示,癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 单独预测 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的 AUC 分别为 0.808、0.773、0.751。对 ATF6、miR-375、miR-148a 进行综合回归,建立 Logistic 预测模型,即 $\text{Log}(P)=0.867-0.250\times X_{\text{ATF6}}-0.204\times X_{\text{miR-375}}-0.210\times X_{\text{miR-148a}}$,获取 ATF6、miR-375、miR-148a 联合预测 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的 AUC 为 0.929,明显优于三者单独预测($P<0.05$)。见图 1、表 5。

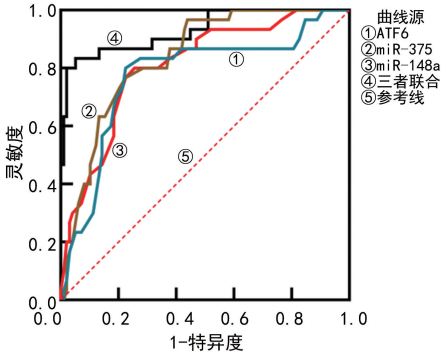


图 1 癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 单独及联合预测 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的 ROC 曲线

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的影响因素							
变量	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
ATF6	连续变量,原值输入	—0.250	0.081	9.513	<0.001	0.779	0.651~0.932
miR-375	连续变量,原值输入	—0.204	0.065	9.812	<0.001	0.816	0.702~0.948
miR-148a	连续变量,原值输入	—0.210	0.062	11.506	<0.001	0.810	0.684~0.960
常数项		0.867	0.294	15.082	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

表 5 癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 对 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的预测价值							
指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
ATF6	0.38	0.808	0.691~0.842	<0.001	80.00	77.55	0.575
miR-375	0.35	0.773	0.761~0.896	<0.001	80.00	74.49	0.540
miR-148a	0.33	0.751	0.667~0.823	<0.001	76.67	77.55	0.542
三者联合	—	0.929	0.870~0.967	<0.001	83.33	94.90	0.782

注:—表示无数据。

3 讨 论

肝脏是 CRC 发生远处转移的最常见部位之一, 50% 以上 CRC 患者会发生肝转移, 其中异时性肝转移是指根治术后半年后出现的肝转移, 此类患者生活质量较低、生存时间较短, 预后较差^[9-11]。本研究在对比发生组与未发生组临床资料时发现, 肿瘤最大径、临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移等病理特征与 CRC 患者根治术后异时性肝转移有关。除了关注病理因素对异时性肝转移发生风险的影响之外, 探索相关预测因子成为临床重要研究方向。

近年来, 国内外研究均证实, 内质网应激在恶性肿瘤发生发展中扮演重要角色^[12-13]。相关报道显示, 内质网应激参与 CRC 病理生理改变过程^[14]。ATF6 是一种与缓解内质网应激的未折叠蛋白反应相关的活化转录因子^[15]。高磊等^[16]报道指出, ATF6 在结肠癌中呈低表达。本研究结果显示, ATF6 与 CRC 肿瘤最大径、临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移等病理特征有关, 且在异时性肝转移患者中呈明显低表达。分析原因, 在恶性肿瘤发生时, 肿瘤细胞已适应总体能量水平下降、局部缺氧的机体环境, 在肿瘤细胞增殖、分化过程中, 需要合成大量的蛋白质, 导致 ATF6 通路在正常细胞内质网应激时的作用受到抑制, 从而致使 ATF6 的基因转录水平下调^[17]。同时, ATF6 下调会对凋亡相关信号分子功能和表达水平产生明显影响, 有利于肿瘤细胞生长^[18]。本研究结果还显示, ATF6 是 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的独立影响因素, 单独预测异时性肝转移的 AUC>0.8, 提示 ATF6 在 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移方面具有良好的预测价值, 还提示激活 ATF6 通路可能是防治异时性肝转移发生的新思路。

miR-375 位于 2q2.3, 受相关转录调控信号调节, 既往有研究报道其可作为肿瘤抑制分子调控肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭^[19]。相关文献指出, miR-375 可通过抑制胰岛素样生长因子 1 受体、Janus 激酶 2 等癌基因发挥显著的抑癌作用^[20-21]。本研究结果表明, miR-375 表达水平与 CRC 病理特征相关, 是异时性肝转移的影响因素。相关机制如下: miR-375 能够靶向下调 β 连环蛋白表达, 抑制 CRC 肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移^[22]; 间充质干细胞来源的胞外囊泡能够经由装载 miR-375, 靶向抑制同源盒基因 3 表达, 促进肿瘤细胞凋亡^[23]; miR-375 还能经由上调 SLC7A11 表达抑制肿瘤细胞形成^[24]。本研究结果还显示, miR-375 预测 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的 AUC 为 0.773, 灵敏度为 80.00%, 特异度为 74.49%, 提示 miR-375 可作为独立预测因子对异时性肝转移风险进行预测, 能为临床开展防治工作提供参考依据。

miR-148a 是一种被广泛关注的癌症 miRNA 分子, 在各种恶性肿瘤中均发挥相关作用, 但其作为致

癌基因还是原癌基因仍尚无定论^[25-26]。DYBOS 等^[27]研究显示, miR-148a 在前列腺癌中发挥加速肿瘤细胞增殖侵袭的作用。周芯亿等^[28]报道表明, miR-148a 在卵巢癌中可通过调控对磷酸鞘氨醇受体 1 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖。本研究发现, miR-148a 与 CRC 病理特征相关, 这与蒋学军等^[29]研究结果相符, 说明 miR-148a 在 CRC 中发挥抑癌作用。本研究结果显示, 发生组癌组织中 miR-148a 表达水平低于未发生组, 是 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的影响因素。原因在于: miR-148a 能够靶向下调 Wnt1 通路蛋白表达水平, 抑制 CRC 肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移; miR-148a 表达水平下调会减弱其对肿瘤细胞的抑制作用, 从而使得肿瘤细胞增殖速度加快, 进而影响患者预后情况^[30]。本研究 ROC 曲线分析结果发现, miR-148a 独立预测 CRC 患者根治术后发生异时性肝转移的 AUC 为 0.751, 提示其能为临床提供有效指导信息。

此外, 本研究还分析了 ATF6、miR-375、miR-148a 联合预测 CRC 患者根治术后发生异时性肝转移的价值, 结果发现, 三者联合预测的 AUC 为 0.929, 明显优于各指标单独预测, 提示临床可通过同时检测 ATF6、miR-375、miR-148a 在 CRC 癌组织中的表达水平以提高预测 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移风险概率。本研究的不足之处是随访时间尚短, 今后需继续随访, 做进一步的分析, 获取更多的数据支持。

综上所述, 癌组织 ATF6、miR-375、miR-148a 表达水平与 CRC 患者临床病理进展情况相关, 是 CRC 根治术后患者发生异时性肝转移的独立影响因素, 可有效预测术后异时性肝转移风险, 且三者联合预测价值更高。

参考文献

[1] NAKAMOTO S, OHTANI Y, SAKAMOTO I, et al. Systemic immune-inflammation index predicts tumor recurrence after radical resection for colorectal cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2023, 261(3): 229-238.

[2] ZENG S, WU W H, ZHANG X B, et al. The significance of anatomical variation of the inferior mesenteric artery and its branches for laparoscopic radical resection of colorectal cancer: a review[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 290.

[3] BERTOCCHI A, CARLONI S, RAVENDA P S, et al. Gut vascular barrier impairment leads to intestinal bacteria dissemination and colorectal cancer metastasis to liver[J]. Cancer Cell, 2021, 39(5): 708-724.

[4] CHEN M L, LIU Y J, YANG Y Q, et al. Emerging roles of activating transcription factor (ATF) family members in tumorigenesis and immunity: implications in cancer immunotherapy[J]. Genes Dis, 2021, 9(4): 981-999.

[5] MIAO Z Y, LI J F, WANG Y, et al. Hsa_circ_0136666 stimulates gastric cancer progression and tumor immune escape by regulating the miR-375/PRKDC axis and PD-L1 phosphorylation[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 205.

[6] BANSARD L, BOUVET O, MOUTIN E, et al. Nicl-osamide induces miR-148a to inhibit PXR and sensitize colon cancer stem cells to chemotherapy[J]. Stem Cell Reports, 2022, 17(4): 835-848.

[7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.

[8] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2020 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 543-553.

[9] HAO M D, LI H M, WANG K, et al. Predicting meta-chronous liver metastasis in patients with colorectal cancer: development and assessment of a new nomogram[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 80.

[10] LI Z F, KANG L Q, LIU F H, et al. Radiomics based on preoperative rectal cancer MRI to predict the metachronous liver metastasis[J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48(3): 833-843.

[11] DAI S Q, LIU C C, CHEN L H, et al. Hepatic steatosis predicts metachronous liver metastasis in colorectal cancer patients: a nested case-control study and systematic review[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(3): 1292-1305.

[12] 彭洪, 刘娟, 王子卫, 等. 内质网应激通过 ATG5 介导的自噬通路促进结直肠癌细胞增殖和侵袭[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(5): 616-621.

[13] MACKE A J, PACHIKOV A N, DIVITA T E, et al. Targeting the ATF6-mediated ER Stress response and autophagy blocks integrin-driven prostate cancer progression[J]. Mol Cancer Res, 2023, 21(9): 958-974.

[14] ZHANG H H, LI C, REN J W, et al. OTUB1 facilitates bladder cancer progression by stabilizing ATF6 in response to endoplasmic reticulum stress[J]. Cancer Sci, 2021, 112(6): 2199-2209.

[15] BENEDETTI R, ROMEO M A, ARENA A, et al. ATF6 prevents DNA damage and cell death in colon cancer cells undergoing ER stress[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 295.

[16] 高磊, 冯丹丹, 戴发亮, 等. 内质网应激相关因子 PERK 和 ATF6 在结肠癌中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(9): 1280-1284.

[17] LI R H, ZHOU H X, LI M Z, et al. Gremlin-1 promotes colorectal cancer cell metastasis by activating ATF6 and inhibiting ATF4 pathways[J]. Cells, 2022, 11(14): 2136.

[18] MCMELLEN A, YAMAMOTO T M, QAMAR L, et al. ATF6-mediated signaling contributes to PARP inhibitor resistance in ovarian cancer[J]. Mol Cancer Res, 2023, 21(1): 3-13.

[19] NI H W, QIN H, SUN C, et al. MiR-375 reduces the stemness of gastric cancer cells through triggering ferroptosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 325.

[20] REN S C, TAN X H, FU M Z, et al. Downregulation of miR-375 contributes to ERBB2-mediated VEGFA overexpression in esophageal cancer[J]. J Cancer, 2021, 12(23): 7138-7146.

[21] ZENG S L, LIN C L, HUANG Y L. MiR-375 combined with SHOX2 methylation has higher diagnostic efficacy for non-small-cell lung cancer[J]. Mol Biotechnol, 2023, 65(7): 1187-1197.

[22] LIU Y, YANG C M, CHEN S S, et al. Cancer-derived exosomal miR-375 targets DIP2C and promotes osteoblastic metastasis and prostate cancer progression by regulating the Wnt signaling pathway[J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(3): 437-449.

[23] 张亮亮, 周兴华, 范丁文, 等. 间充质干细胞来源的胞外囊泡通过装载 miR-375 对结直肠癌发生的影响机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(13): 3291-3297.

[24] WANG S Q, XU L N, ZHANG Z Q, et al. Overexpressed miR-375-loaded restrains development of cervical cancer through down-regulation of frizzled class receptor 4 (FZD4) with liposome nanoparticle as a carrier[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(9): 1882-1889.

[25] OKUMURA S, HIRANO Y, KOMATSU Y. Stable duplex-linked antisense targeting miR-148a inhibits breast cancer cell proliferation[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11467.

[26] GURBUZ V, SOZEN S, BILEN C Y, et al. miR-148a, miR-152 and miR-200b promote prostate cancer metastasis by targeting DNMT1 and PTEN expression[J]. Oncol Lett, 2021, 22(5): 805.

[27] DYBOS S A, FLATBERG A, HALGUNSET J, et al. Increased levels of serum miR-148a-3p are associated with prostate cancer[J]. APMIS, 2018, 126(9): 722-731.

[28] 周芯亿, 杨志惠, 王艳. 微小 RNA-148a 靶向调控 S1PR1 及对卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(2): 133-139.

[29] 蒋学军, 杨勇, 庾磊, 等. miR-148a 靶向 Wnt1 通路对结直肠癌细胞侵袭、迁移能力的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(26): 24-28.

[30] EMIRZEOGLU L, OLMEZ O, MUSTAFAYEV F N A, et al. Prognostic value of expression levels of miR-148a, miR-152 and HLA-G in colon cancer[J]. Oncol Lett, 2022, 24(1): 226.