

• 肿瘤的实验室检测专题 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.20.003

结直肠癌患者癌组织中 DDR2、STK11 表达 及其对患者术后生存结局的预测价值*

孙绍文¹, 林建芳², 倪晓晓^{2△}, 蔡奇志¹, 翁 忠¹, 陈佳霖¹

宁德师范学院附属宁德市医院:1. 消化内科;2. 肿瘤内科, 福建宁德 352100

摘 要:目的 探讨结直肠癌(CRC)患者癌组织中盘状结构域受体家族成员 2(DDR2)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11(STK11)表达,并分析二者对 CRC 患者生存结局的预测价值。**方法** 选取 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在该院接受根治性手术治疗的 102 例 CRC 患者作为研究对象,收集术中留取的癌组织和癌旁组织作为组织标本。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)和免疫组化法检测 CRC 患者癌组织和癌旁组织中 DDR2、STK11 mRNA 表达水平和 DDR2、STK11 蛋白表达。采用 Pearson 相关分析 CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平与 STK11 mRNA 表达水平的相关性。比较不同临床病理特征 CRC 患者癌组织中 DDR2、STK11 蛋白表达差异。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。采用多因素 Cox 回归分析 CRC 患者术后死亡的影响因素。**结果** 与癌旁组织相比,CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平升高,STK11 mRNA 表达水平降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与癌旁组织相比,CRC 患者癌组织中 DDR2 蛋白表达阳性率升高,STK11 蛋白表达阳性率降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平与 STK11 mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.679, P < 0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的 CRC 患者癌组织中 DDR2 蛋白表达阳性率分别高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,而 STK11 蛋白表达阳性率分别低于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。102 例 CRC 患者 3 年总生存率为 58.82%(60/102);DDR2 蛋白表达阳性 CRC 患者 3 年总生存率为 45.71%(32/70),低于 DDR2 蛋白表达阴性患者的 87.50%(28/32),而 STK11 阳性患者 3 年总生存率为 86.84%(33/38),高于 STK11 阴性患者的 42.19%(27/64),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,癌组织中 DDR2 蛋白表达阴性 CRC 患者的生存曲线高于 DDR2 蛋白表达阳性 CRC 患者($\log\text{-rank } \chi^2 = 15.021, P < 0.001$),癌组织中 STK11 蛋白表达阳性 CRC 患者的生存曲线高于 STK11 阴性 CRC 患者($\log\text{-rank } \chi^2 = 17.151, P < 0.001$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,DDR2 蛋白表达阳性是 CRC 患者死亡的危险因素($P < 0.05$),而 STK11 蛋白表达阳性是 CRC 患者死亡的保护因素($P < 0.05$)。**结论** CRC 患者癌组织中 DDR2 蛋白表达阳性率升高,STK11 蛋白表达阳性率降低,DDR2、STK11 蛋白表达均与患者临床病理特征有关,是潜在的评估 CRC 患者术后生存结局的肿瘤标志物。

关键词:结直肠癌; 盘状结构域受体家族成员 2; 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11; 癌组织; 癌旁组织; 预后

中图法分类号:R735.34;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)20-2749-07

Analysis of DDR2, STK11 expression in colorectal cancer and their clinical prognostic value*

SUN Shaowen¹, LIN Jianfang², NI Xiaoxiao^{2△}, CAI Qizhi¹, WENG Zhong¹, CHEN Jialin¹

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Internal Medicine-Oncology, Ningde Normal University Affiliated Ningde City Hospital, Ningde, Fujian, 352100, China

Abstract: Objective To investigate the expression of discoidin domain receptor 2 (DDR2) and serine/threonine kinases 11 (STK11) in colorectal cancer (CRC) tissues, and to analyze their prognostic value for CRC patients. **Methods** A total of 102 CRC patients who underwent radical surgery in the hospital from July 2019 to July 2021 were selected as study subjects, and the cancerous tissues and para-carcinoma tissues obtained during the operation were collected as tissue specimens. Real-time quantitative PCR (qPCR) and immunohistochemistry were employed to detect DDR2 and STK11 mRNA expression levels, as well as DDR2 and

* 基金项目:福建省科技计划项目(2022I0033)。

作者简介:孙绍文,男,主治医师,主要从事消化道肿瘤方向的研究。△ 通信作者, E-mail: nixiaoxiao2883@126.com。

引用格式:孙绍文,林建芳,倪晓晓,等. 结直肠癌患者癌组织中 DDR2、STK11 表达及其对患者术后生存结局的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(20): 2749-2755.

STK11 protein expression, in both cancerous tissues and para-carcinoma tissues of CRC patients. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlation between DDR2 mRNA expression levels and STK11 mRNA expression levels in tumor tissues of CRC patients. The differential expression of DDR2 and STK11 proteins in patients with different clinical pathological features of CRC were compared. Kaplan-Meier curves were used for survival analysis. Multivariate Cox regression analysis were applied to investigate the factors affecting the prognosis of CRC. **Results** Compared with para-carcinoma tissues, the expression levels of DDR2 mRNA in CRC cancer tissues were higher, while STK11 mRNA were lower, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with adjacent tissues, the positivity rate of DDR2 in CRC cancer tissues was higher, while the positivity rate of STK11 was lower, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the expression of DDR2 mRNA was negatively correlated with STK11 mRNA in CRC cancer tissue ($r = -0.679, P < 0.05$). The positive rates of DDR2 of CRC patients with TNM stage III, and with lymph node metastasis were respectively higher than those of CRC patients with TNM stage I – II and without lymph node metastasis, while the positive rates of STK11 were respectively lower than those of CRC patients with TNM stage I – II and without lymph node metastasis, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The 3-year overall survival rate among 102 CRC patients was 58.82% (60/102). The 3-year overall survival rate of DDR2-positive CRC patients was 45.71% (32/70), which was lower than 87.50% (28/32) of DDR2-negative patients, while the 3-year overall survival rate of STK11-positive patients was 86.84% (33/38), which was higher than 42.19% (27/64) of STK11-negative patients, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis revealed that CRC patients with DDR2-negative tumor tissue demonstrated superior prognosis compared to those with DDR2-positive tumor tissue (log-rank $\chi^2 = 15.021, P < 0.001$), while STK11-positive CRC patients had a better prognosis than STK11-negative patients (log-rank $\chi^2 = 17.151, P < 0.001$). Multivariate Cox regression analysis results showed that DDR2 positivity was a risk factor for death of CRC patients ($P < 0.05$), while STK11 positivity was a protective factor for death of CRC patient ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased expression of DDR2 and decreased expression of STK11 in CRC are associated with adverse clinical and pathological features, and are potential new tumor markers for evaluating CRC prognosis. The cancerous tissues of CRC patients are with higher DDR2 protein expression rate and lower STK11 protein expression rate, meanwhile both DDR2 and STK11 correlate with clinical pathological characteristics, and they are potential tumor markers for assessing postoperative survival outcome in CRC patients.

Key words: colorectal cancer; discoid domain receptor 2; serine/threonine protein kinase 11; cancerous tissue; para-carcinoma tissue; prognosis

结直肠癌(CRC)是一种常见的恶性肿瘤,2020 年全球 CRC 新发病例数达 190 万例,死亡病例数达 93.5 万例^[1]。目前 CRC 的治疗方式主要包括手术治疗、放射治疗及靶向治疗等,但转移性 CRC 患者的远期预后仍然不佳^[2]。盘状结构域受体家族成员 2 (DDR2)属于盘状结构域受体家族成员,是一种受体酪氨酸激酶,能将细胞外基质信号传递到细胞内,促进细胞增殖、黏附及迁移^[3]。有研究发现,DDR2 高表达能够通过激活蛋白激酶 B 信号通路促进上皮-间质转化(EMT)从而促进 CRC 转移,提示其可能在 CRC 进展中发挥关键作用^[4]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 11 (STK11)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,调节细胞极性和能量代谢,STK11 基因的突变与常染色体显性 Peutz-Jeghers 综合征以及皮肤癌、胰腺癌和睾丸癌有关^[5]。有研究表明,在 CRC 中,STK11 基因突变可导致其蛋白表达下调,进而增加肿瘤基因组不稳定性,加速肿瘤进展^[6]。目前 CRC 患者癌组织中 DDR2、

STK11 蛋白的表达水平与预后的关系尚不明确,故本研究采用免疫组化法和实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)检测 CRC 患者癌组织中 DDR2、STK11 的表达水平,并探讨二者对 CRC 患者生存结局的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月至 2021 年 7 月在本院接受根治性手术治疗的 102 例 CRC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)术后病理结果证实为 CRC^[9];(2)术前未接受化疗及放疗。排除标准:(1)合并肝衰竭,心、肺功能不全;(2)CRC 非原发性肿瘤;(3)合并其他器官恶性肿瘤。CRC 患者中男 63 例,女 39 例;年龄 31~79 岁,平均(62.16±8.69)岁;≥60 岁 61 例,<60 岁 41 例;肿瘤部位:结肠癌 60 例,直肠癌 42 例;病理类型:腺癌 66 例,黏液腺癌及其他 36 例;TNM 分期^[7]:I 期~II 期 63 例,III 期 39 例;分化程度^[8]:高、中分化 57 例,低分化 45 例;淋巴结转移 37

例。本研究已获得本院医学伦理委员会审核批准(批号:20190084)。所有患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DDR2、STK11 mRNA 表达水平检测 收集术中留取的癌组织和癌旁组织(距离癌组织边缘>5 cm)各约 100 mg,并置于液氮中研钵研磨,采用 TRIzol 法提取组织 RNA,应用 qRT-PCR 试剂盒(日本 TAKARA 公司,货号:RR047A)将 RNA 反转录为互补 RNA(cDNA)。反应体系:SYBR Mix 10 μ L,正向或反向引物各 0.5 μ L,cDNA 1 μ L 和 DEPC 水 8 μ L。反应程序:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min、94 $^{\circ}$ C 变性 30 s、62 $^{\circ}$ C 退火 30 s、70 $^{\circ}$ C 延伸 40 s,40 个循环。SYBR Green Master Mix 试剂盒(货号:SY1020)购自北京索莱宝公司。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 DDR2、STK11 mRNA 的表达水平。引物由北京天一辉远生物公司设计并合成。DDR2 基因正向引物序列:5'-GTCTGGCTGTAGCACCTG-3',反向引物序列:5'-GCAGCACATCGAAGAGAAACT-3'; STK11 基因正向引物序列:5'-TCTGCGTTTCTTGAACCTAAGC-3',反向引物序列:5'-CAGGCGATTATAGGAGATGTCCA-3'; GAPDH 正向引物序列:5'-CATTGTGGTGCCAAGAATGGGA-3',反向引物序列:5'-AGGCTCCGAAGCTCATTGC-3'。

1.2.2 DDR2、STK11 蛋白表达检测 采用常规免疫组化法进行检测,将癌组织和癌旁组织切片脱蜡、水化及热修复后,利用 3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶,进行一抗 DDR2 (Abcam 公司,货号:ab63337)、STK11(Abcam 公司,货号:ab138386)4 $^{\circ}$ C

过夜,二抗室温孵育 2 h,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染,依次经脱水、封片后,镜下进行观察,在高倍镜视野随机选取 3 个视野并进行半定量评分。将无颜色、浅黄色及黄褐色依次评为 0、1、2 分;将染色范围 $\leq 25\%$ 、 $>25\% \sim 50\%$ 、 $>50\%$ 依次评为 0、1、2 分。将以上 2 个评分相乘,若乘积为 0~1 分表示蛋白表达阴性,乘积为 2~4 分表示蛋白表达阳性。

1.3 随访 采用电话结合门诊复查的方式对 CRC 患者进行术后随访,随访内容包括体格检查、CT 或 MRI 等影像学检查。每 3 个月随访 1 次,共随访 3 年。记录随访期间 CRC 患者是否死亡(包括死亡原因及死亡时间)。随访终点为 CRC 患者死亡或截至 2024 年 8 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 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 Pearson 相关分析 CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平与 STK11 mRNA 表达水平的相关性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析。采用多因素 Cox 回归分析 CRC 患者术后死亡的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC 患者癌组织和癌旁组织中 DDR2、STK11 的 mRNA 和蛋白表达情况比较 CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平和 DDR2 蛋白表达阳性率高于癌旁组织,STK11 mRNA 表达水平和 STK11 蛋白表达阳性率低于癌旁组织,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见图 1、表 1。

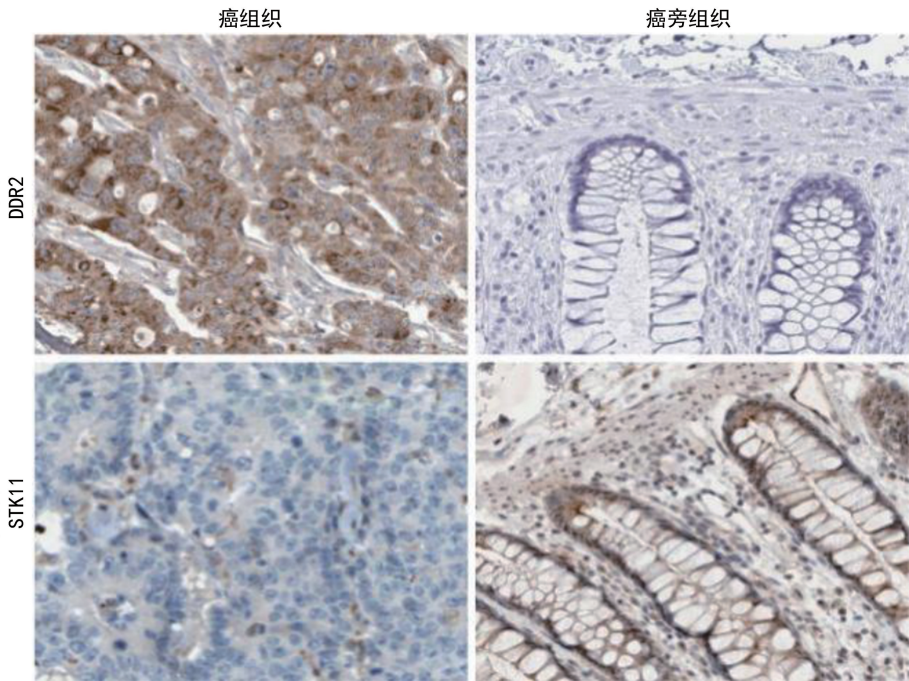


图 1 CRC 患者癌组织和癌旁组织中 DDR2、STK11 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

表 1 CRC 患者癌组织和癌旁组织中 DDR2、STK11 表达情况比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组织	<i>n</i>	DDR2 mRNA	DDR2 蛋白表达阳性	STK11 mRNA	STK11 蛋白表达阳性
癌组织	102	2.81±0.76	70(68.63)	0.79±0.17	38(37.26)
癌旁组织	102	0.83±0.22	6(5.88)	3.12±0.61	91(89.22)
<i>t/χ²</i>		25.274	149.029	—37.161	117.710
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平与 STK11 mRNA 表达水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平与 STK11 mRNA 表达水平呈负相关($r=-0.679,P<0.05$)。

2.3 不同临床病理特征的 CRC 患者癌组织中

DDR2、STK11 蛋白表达情况比较 TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移 CRC 患者癌组织中 DDR2 蛋白表达阳性率分别高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,而 STK11 蛋白表达阳性率分别低于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征的 CRC 患者癌组织中 DDR2、STK11 蛋白表达情况比较[$n(\%)$]

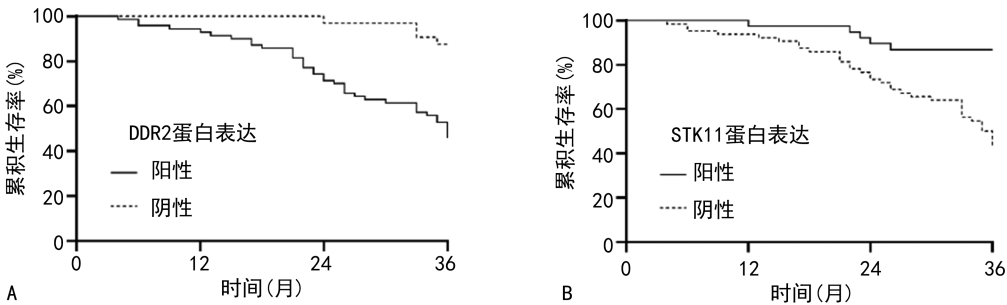
临床病理特征	<i>n</i>	DDR2 蛋白表达			STK11 蛋白表达		
		阳性	χ^2	<i>P</i>	阳性	χ^2	<i>P</i>
年龄			1.137	0.286		0.097	0.756
<60 岁	41	26(63.42)			16(39.02)		
≥60 岁	61	44(72.13)			22(36.07)		
性别			1.936	0.164		1.142	0.285
男	63	46(73.02)			21(33.33)		
女	39	24(61.54)			17(43.59)		
病理类型			0.023	0.881		0.386	0.535
腺癌	66	45(68.18)			26(39.39)		
黏液腺癌及其他	36	25(69.44)			12(33.33)		
肿瘤部位			0.168	0.682		0.334	0.563
结肠癌	60	42(70.00)			21(35.00)		
直肠癌	42	28(66.67)			17(40.48)		
肿瘤分化程度			2.358	0.125		2.541	0.111
高、中分化	57	36(63.16)			25(43.86)		
低分化	45	34(75.56)			13(28.89)		
TNM 分期			6.943	0.008		7.979	0.005
Ⅰ~Ⅱ期	63	38(60.32)			30(47.62)		
Ⅲ期	39	32(82.05)			8(20.51)		
淋巴结转移			5.495	0.019		8.800	0.003
有	37	30(81.08)			7(18.92)		
无	65	40(61.54)			31(47.69)		

2.4 癌组织中 DDR2、STK11 蛋白表达与 CRC 患者术后生存结局的关系 截至随访结束,102 例 CRC 患者因肿瘤进展或转移导致的死亡共 42 例,存活 60 例,3 年总生存率为 58.82%(60/102)。DDR2 蛋白表达阳性 CRC 患者 3 年总生存率为 45.71%(32/70),低于 DDR2 蛋白表达阴性患者的 87.50%(28/32),差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,癌组织中 DDR2 蛋白表达阴性 CRC

患者的生存曲线高于 DDR2 蛋白表达阳性患者(log-rank $\chi^2=15.021,P<0.001$)。见图 2A。STK11 蛋白表达阳性患者 3 年总生存率为 86.84%(33/38),高于 STK11 蛋白表达阴性患者的 42.19%(27/64),差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,癌组织中 STK11 蛋白表达阳性 CRC 患者的生存曲线高于 STK11 蛋白表达阴性患者(log-rank $\chi^2=17.151,P<0.001$)。见图 2B。

2.5 单因素和多因素 Cox 回归分析 CRC 患者术后死亡的影响因素 以 CRC 患者术后生存结局(死亡=1,生存=0)和生存时间为因变量,以临床病理特征和 DDR2、STK11 蛋白表达为自变量,进行单因素 Cox 回归分析。见表 3。对单因素 Cox 回归分析中差

异有统计学意义的指标进一步进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,DDR2 蛋白表达阳性是 CRC 患者死亡的危险因素($P<0.05$),而 STK11 蛋白表达阳性是 CRC 患者死亡的保护因素($P<0.05$)。见表 4。



注:A 为 DDR2 蛋白;B 为 STK11 蛋白。
图 2 癌组织中 DDR2、STK11 蛋白表达与 CRC 患者术后生存关系的 K-M 曲线

表 3 单因素 Cox 回归分析 CRC 患者术后死亡的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
性别	男性=1,女性=0	0.134	0.109	1.511	0.281	1.143	0.923~1.416
年龄	≥ 60 岁=1,<60岁=0	0.115	0.093	1.529	0.275	1.122	0.935~1.346
病理类型	腺癌=1,黏液腺癌及其他=0	0.106	0.093	1.299	0.341	1.112	0.927~1.334
肿瘤位置	结肠癌=1,直肠癌=0	0.130	0.125	1.082	0.447	1.139	0.891~1.455
分化程度	低分化=1,高、中分化=0	0.121	0.095	1.622	0.267	1.129	0.937~1.360
淋巴结转移	有=1,无=0	0.133	0.102	1.700	0.240	1.142	0.935~1.395
TNM 分期	Ⅲ期=1,Ⅰ~Ⅱ期=0	0.161	0.093	2.997	0.101	1.175	0.979~1.410
DDR2 蛋白表达	阳性=1,阴性=0	0.317	0.116	7.468	<0.001	1.373	1.094~1.724
STK11 蛋白表达	阳性=1,阴性=0	-0.288	0.104	7.669	<0.001	0.750	0.612~0.919

表 4 多因素 Cox 回归分析 CRC 患者术后死亡的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	HR 的 95%CI
DDR2 蛋白表达	0.325	0.123	6.982	<0.001	1.384	1.088~1.761
STK11 蛋白表达	-0.279	0.104	7.197	<0.001	0.757	0.617~0.928

3 讨 论

目前临床上对 CRC 患者预后情况的预测及相关治疗方案的选择主要依据美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟发布的 TNM 分期系统^[7]。但临床中发现,相同肿瘤 TNM 分期的 CRC 患者仍可表现出不同的临床结局,部分低 TNM 分期的 CRC 患者术后仍出现快速的肿瘤进展及死亡^[10]。因此,进一步研究并寻找能够评估 CRC 患者预后的分子标志物,有助于指导临床治疗。

DDR2 是一种受体型蛋白酪氨酸激酶,其能够通过调控胶原的合成和降解,参与细胞的增殖、黏附及细胞外基质的重塑,与恶性肿瘤、神经系统疾病关系密切^[11]。研究表明,肺癌、肝癌等恶性肿瘤中 DDR2 表达上调,其能够促进肿瘤微环境中胶原蛋白的重塑,促进肿瘤细胞的侵袭和转移,是潜在的肿瘤治疗

靶点^[12]。本研究中,CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平和 DDR2 蛋白表达阳性率均明显高于癌旁组织,与既往研究中在 CRC 组织中筛选的结果相似^[13]。有研究表明,长链非编码 RNA CEBPA-DT 能够与异质细胞核核糖核蛋白 C 结合,异质细胞核核糖核蛋白 C 向细胞质易位并与 DDR2 mRNA 之间的相互作用,促进 DDR2 的蛋白表达,DDR2 促进 β -连环蛋白的核转位诱导癌细胞 EMT 过程,导致肿瘤转移^[14]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移的患者癌组织中 DDR2 蛋白表达阳性率分别高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移癌组织。研究表明,乳腺癌中 DDR2 的过度激活能够上调叉头框蛋白 Q1 的表达,抑制癌细胞中谷氨酰胺-谷氨酸和天冬氨酸循环,细胞内谷氨酰胺堆积,促进癌细胞的恶性增殖^[15]。此外,DDR2 还能够通过激活卵巢癌细胞中蛋白激酶

B/SNAI1 通路,抑制果糖-1,6-二磷酸酶,激活己糖激酶,促进癌细胞糖酵解过程,促进癌细胞的侵袭和转移^[16]。本研究中,DDR2 蛋白表达阳性 CRC 患者 3 年总生存率低于 DDR2 蛋白表达阴性 CRC 患者,与既往学者观察结果一致^[17],但该研究仅纳入 63 例 CRC 患者,样本代表存在一定的局限性。笔者分析,DDR2 通过整合素 B1 调节骨膜炎蛋白的表达,导致 CRC 患者肿瘤侵袭、转移能力强,引起患者不良生存预后^[18]。此外,有学者在胃癌中发现 DDR2 通过招募 NFATc1-SOX2 复合物,激活人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,上调干性标志物性别决定区 Y 框蛋白 2 的表达,增强癌细胞对放化疗的抵抗性,导致患者不良预后^[19]。

STK11 又称为 LKB1,其能够磷酸化 AMP 活化的蛋白激酶,参与促进三磷酸腺苷的产生、蛋白质和脂质的生物合成过程,在维持细胞能量稳态、细胞自噬及细胞增殖中均发挥重要的作用^[19]。研究表明,STK11 的基因功能丧失型突变能够促进肿瘤微环境中免疫抑制性细胞如巨噬细胞,中性粒细胞的浸润,促进非小细胞肺癌的恶性进展^[19]。本研究中,CRC 患者癌组织中 STK11 mRNA 表达水平和 STK11 蛋白表达阳性率均低于癌旁组织,提示 STK11 的表达下调参与 CRC 的发生。CRC 中 STK11 的表达缺失与染色体的杂合性缺失有关。研究表明,STK11 基因所在的 19 号染色体的杂合性缺失导致 STK11 表达下调,引起肿瘤坏死因子受体相关因子 2 和酪氨酸激酶的非催化区相互作用蛋白激酶的表达上调,促进癌细胞中肌动蛋白细胞骨架的重塑,导致 CRC 癌细胞的远处转移^[20]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴结转移患者癌组织中 STK11 蛋白表达阳性率分别低于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,表明 STK11 的表达下调可促进 CRC 的进展。分析其机制可能为,LKB1 的表达缺失能够增加肿瘤细胞中乳酸堆积,乳酸能够促进肿瘤微环境中 M2 巨噬细胞极化,并抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫杀伤效应,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤的恶性进展^[21]。此外,LKB1 的失活能够激活癌细胞中转录因子性别决定区 Y 框蛋白 17,增加肿瘤细胞染色质的可及性及干细胞特性形成,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[22]。本研究 K-M 生存曲线分析结果显示,癌组织中 STK11 蛋白表达阳性 CRC 患者的生存曲线高于 STK11 蛋白表达阴性患者,提示检测 STK11 蛋白的表达有助于反映 CRC 患者的生存结局。既往学者报道,LKB1 低表达的胃癌患者对碘解磷定单抗免疫治疗的客观缓解率较低,无进展生存率和总体生存率较差,LKB1 的低表达能够抑制肿瘤组织中 CD3⁺CD8⁺和 CD3⁺CD8⁺CD28⁺T 淋巴细胞的浸润,减少 CD3⁺CD8⁺T 淋巴细胞分泌干扰素- γ ,抑制机体的抗肿瘤免疫能力,导致患者不良生存预后^[23]。此外,LKB1 的表达下调激活

AMPK/LC3 通路,增强膀胱癌细胞对受损线粒体和其他细胞器的细胞自噬,减轻活性氧等有害物质对细胞的损伤,减弱顺铂的杀伤作用,增强肿瘤细胞对化疗的耐药性,导致患者不良预后^[24]。本研究 Pearson 相关分析结果发现,CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平与 STK11 mRNA 表达水平呈负相关($P<0.05$),且多因素 Cox 回归分析结果显示,DDR2 蛋白表达阳性是 CRC 患者术后死亡的危险因素($P<0.05$),而 STK11 蛋白表达阳性是 CRC 患者术后死亡的保护因素($P<0.05$),提示 DDR2 蛋白可能通过抑制 STK11 蛋白的表达或功能促进肿瘤进展。可能的互作机制为 DDR2 通过激活 AMPK 信号通路抑制 STK11 的表达。已有研究表明,DDR2 的过度激活可增强 AMPK 信号传导,而 AMPK 通路的激活可通过转录抑制降低 STK11 的表达水平^[25-26]。

综上所述,CRC 患者癌组织中 DDR2 mRNA 表达水平和 DDR2 蛋白表达阳性率均升高,STK11 mRNA 表达水平和 STK11 蛋白表达阳性率降低,DDR2、STK11 均在 CRC 的发生和进展中发挥重要的作用。通过检测 CRC 患者癌组织中 DDR2、STK11 的表达,有助于辅助临床评估 CRC 患者术后生存结局。但本研究也存在不足,由于 DDR2、STK11 在 CRC 中的具体作用机制还不清楚,二者能否成为新的 CRC 治疗靶点,仍有待进行深入的基础研究及临床研究进一步探索。

参考文献

- [1] SONG M. Global epidemiology and prevention of colorectal cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(7): 588-590.
- [2] ZHENG W, LU Y, FENG X, et al. Improving the overall survival prognosis prediction accuracy: a 9-gene signature in CRC patients[J]. Cancer Med, 2021, 10(17): 5998-6009.
- [3] MARIADOSS A, WANG C Z. Exploring the cellular and molecular mechanism of discoidin domain receptors (DDR1 and DDR2) in bone formation, regeneration, and its associated disease conditions[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14895-14907.
- [4] XU X, DUAN X, WANG S, et al. Special issue "the advance of solid tumor research in China": discoidin domain receptor 2 promotes colorectal cancer metastasis by regulating epithelial mesenchymal transition via activating AKT signaling[J]. Int J Cancer, 2023, 152(1): 51-65.
- [5] JIANG L X, CHEN Y R, XU Z X, et al. Peutz-Jeghers syndrome without STK11 mutation may correlate with less severe clinical manifestations in Chinese patients[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(21): 3302-3317.
- [6] ABDULLAH M, MEILANY S, TRIMARSANTO H, et al. Genomic profiles of Indonesian colorectal cancer patients[J]. F1000Res, 2022, 20(11): 443-456.

[7] DELATTRE J F, SELCENOGUZ E A, COHEN R, et al. A comprehensive overview of tumour deposits in colorectal cancer: towards a next TNM classification[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 103(5): 1023-1035.

[8] 《肿瘤病理诊断规范》项目组. 肿瘤病理诊断规范(结直肠癌)[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(12): 822-824.

[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.

[10] MO S, TANG P, LUO W, et al. Patient-derived organoids from colorectal cancer with paired liver metastasis reveal tumor heterogeneity and predict response to chemotherapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(31): 2204-2209.

[11] MIN Y, WANG X, IS O, et al. Cross species systems biology discovers glial DDR2, STOM, and KANK2 as therapeutic targets in progressive supranuclear palsy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6801-6811.

[12] TRONO P, OTTAVI F, ROSANO L. Novel insights into the role of discoidin domain receptor 2 (DDR2) in cancer progression: a new avenue of therapeutic intervention[J]. Matrix Biol, 2024, 125(9): 31-39.

[13] GAO X H, YU G Y, HONG Y G, et al. Clinical significance of multiple gene detection with a 22-gene panel in formalin-fixed paraffin-embedded specimens of 207 colorectal cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(2): 141-152.

[14] CAI Y, LYU T, LI H, et al. LncRNA CEBPA-DT promotes liver cancer metastasis through DDR2/beta-catenin activation via interacting with hnRNPC[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 335-346.

[15] MITCHELL A V, WU J, MENG F, et al. DDR2 coordinates EMT and metabolic reprogramming as a shared effector of FOXQ1 and SNAIL[J]. Cancer Res Commun, 2022, 2(11): 1388-1403.

[16] SCHAB A M, GREENWADE M M, STOCK E, et al. Stromal DDR2 promotes ovarian cancer metastasis through regulation of metabolism and secretion of extracellular matrix proteins[J]. Mol Cancer Res, 2023, 21(11): 1234-1248.

[17] SASAKI S, UEDA M, IGUCHI T, et al. DDR2 Expression is associated with a high frequency of peritoneal dissemination and poor prognosis in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2017, 37(5): 2587-2591.

[18] AKINJIYAN F A, DAVE R M, ALPERT E, et al. DDR2 expression in cancer-associated fibroblasts promotes ovarian cancer tumor invasion and metastasis through perostin-ITGB1[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(14): 3482-3493.

[19] REN L, REN Q, WANG J, et al. miR-199a-3p promotes gastric cancer progression by promoting its stemness potential via DDR2 mediation[J]. Cell Signal, 2023, 106(5): 1106-1116.

[20] HU G, HUANG N, ZHANG J, et al. LKB1 loss promotes colorectal cancer cell metastasis through regulating TNIK expression and actin cytoskeleton remodeling [J]. Mol Carcinog, 2023, 62(11): 1659-1672.

[21] QIAN Y, GALAN-COBO A, GUIJARRO I, et al. MCT4-dependent lactate secretion suppresses antitumor immunity in LKB1-deficient lung adenocarcinoma[J]. Cancer Cell, 2023, 41(7): 1363-1380.

[22] PIERCE S E, GRANJA J M, CORCES M R, et al. LKB1 inactivation modulates chromatin accessibility to drive metastatic progression[J]. Nat Cell Biol, 2021, 23(8): 915-924.

[23] CHEN Y, CHEN S, ZHU J, et al. Prognostic value of liver kinase B1 (LKB1) in gastric cancer-associated tumor microenvironment immunity[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 688-697.

[24] GAO D, WANG R, GONG Y, et al. CAB39 promotes cisplatin resistance in bladder cancer via the LKB1-AMPK-LC3 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 208: 587-601.

[25] NALLANTHIGHAL S, RADA M, HEISERMAN J P, et al. Inhibition of collagen XI alpha 1-induced fatty acid oxidation triggers apoptotic cell death in cisplatin-resistant ovarian cancer[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 258-266.

[26] WANI A, AL RIHANI S B, SHARMA A, et al. Crocetin promotes clearance of amyloid-β by inducing autophagy via the STK11/LKB1-mediated AMPK pathway[J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3813-3832.

(收稿日期: 2025-02-07 修回日期: 2025-05-10)

(上接第 2748 页)

[26] ZHU Z, YE W, WU X, et al. Comprehensive analysis reveals a prognostic and therapeutic biomarker CD3D in the breast carcinoma microenvironment[J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20202898.

[27] MENON A P, VILLANUEVA H, MERAVIGLIA-CRIVELLI D, et al. CD3 aptamers promote expansion and persistence of tumor-reactive T cells for adoptive T cell therapy in cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2024, 35(2): 102198.

[28] 倪娜, 潘雪君, 赵霞, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞免疫治疗的临床研究进展[J]. 世界临床药物, 2023, 44(2): 105-112.

(收稿日期: 2025-01-16 修回日期: 2025-05-18)