

结直肠癌根治术患者 Nrf2、HO-1 因子变化及在预后判断中的应用

徐 伟, 望小杰, 吴 磊

上海市宝山区罗店医院普外科, 上海 201908

摘要:目的 探讨结直肠癌根治术患者转录因子 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)因子变化及在预后判断中的应用价值。方法 选择 2017 年 3 月至 2020 年 1 月于该院接受结直肠癌根治术治疗的结直肠癌患者 84 例为研究对象,术中收集癌组织及其配对癌旁正常组织,采用免疫组织化学染色测定患者不同组织中 Nrf2、HO-1 的表达情况,分析不同临床病理特征患者 Nrf2、HO-1 表达的差异。根据 Nrf2、HO-1 界值分层,采用 Kaplan-Meier 生存函数计算不同分层患者无病生存期(DFS)和总生存期(OS),同时采用 Cox 回归模型分析结直肠癌患者 DFS 和 OS 的独立危险因素。结果 结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 的评分比癌旁组织低($P<0.05$);结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 的低表达率分别为 63.95%(55/86)、66.28%(57/86),进一步分析发现,Nrf2、HO-1 低表达患者肿瘤浸润深度 T3~T4、脉管浸润及 TNM 分期Ⅲ期例数均高于高表达患者($P<0.05$);Kaplan-Meier 生存分析显示,结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 低表达组患者的 DFS 率和 OS 率均低于高表达组($P<0.05$)。Cox 单因素分析结果显示,结直肠癌患者 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移分级 N2~N3、有脉管浸润、浸润深度 T3~T4 及组织中 Nrf2 低表达、HO-1 低表达为患者 DFS 和 OS 的危险因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示,TNM 分期Ⅲ期及组织中 Nrf2 低表达、HO-1 低表达均为患者 DFS 和 OS 的独立危险因素($P<0.05$)。结论 Nrf2、HO-1 在结直肠癌组织中的表达明显低于癌旁组织,其低表达与不良临床病理特征及预后关系紧密,是结直肠癌根治术患者 DFS 和 OS 的影响因素,可作为预测术后死亡及复发转移风险的可靠生物标志物。

关键词:结直肠癌; 转录因子 NF-E2 相关因子 2; 血红素加氧酶-1; 临床病理特征

中图法分类号:R735.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)17-2314-06

Changes of Nrf2, HO-1 factor in patients undergoing radical resection of colorectal cancer and its application in prognostic judgment

XU Wei, WANG Xiaojie, WU Lei

Department of General Surgery, Shanghai Baoshan Luodian Hospital, Shanghai 201908, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of transcription factor NF-E2 related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1) in patients undergoing radical resection of colorectal cancer and its application in prognostic judgment. **Methods** A total of 84 patients with colorectal cancer who received radical resection for colorectal cancer in the hospital from March 2017 to January 2020 were selected as the research subjects. The cancer tissue and its paired normal tissue adjacent to the cancer were collected during the operation, and the difference between the patients was determined by immunohistochemistry. The expression of Nrf2 and HO-1 in tissues, and the differences in the expression of Nrf2 and HO-1 in patients with different clinicopathological characteristics were analyzed. According to the stratification of Nrf2 and HO-1 thresholds, the Kaplan-Meier survival function was used to calculate the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of patients with different stratifications. At the same time, the Cox regression model was used to analyze the independent risk factors DFS and OS in patients with colorectal cancer. **Results** The expression scores of Nrf2 and HO-1 in colorectal cancer tissues were significantly lower than those in paired adjacent tissues ($P<0.05$). The low expression rates of Nrf2 and HO-1 in colorectal cancer were 63.95% (55/86) and 66.28% (57/86), respectively. Further analysis showed that the depth of tumor invasion (T3—T4), vascular invasion and TNM stage Ⅲ cases in patients with low expression of Nrf2 and HO-1 were significantly higher than those in patients with high expression ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the DFS rate and OS rate of patients with low expression of Nrf2 and HO-1 in colorectal cancer were significantly lower than those in high expression group ($P<0.05$). Cox univariate analysis showed that TNM stage Ⅲ, lymph node metastasis grade N2—N3, vascular invasion, depth of invasion T3—T4, low expression of Nrf2 and low expression of

HO-1 in tissues were risk factors for DFS and OS in colorectal cancer patients ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that TNM stage III, low expression of Nrf2 and low expression of HO-1 in tissues were independent risk factors for DFS and OS in colorectal cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of Nrf2 and HO-1 in colorectal cancer tissues are significantly lower than that in adjacent normal tissues. Its low expression is closely related to poor clinicopathological characteristics and prognosis. It is an influencing factor of patients with DFS and OS, and can be used as a reliable biochemical markers to predict postoperative surgery and risk of recurrence and metastasis.

Key words: colorectal cancer; transcription factor NF-E2 related factor 2; heme oxygenase-1; clinicopathological features

随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,结直肠癌发病率日益升高,已在我国居民消化道恶性肿瘤中位列第三,其发生、发展是一个多因素和多步骤的复杂过程,而且伴有淋巴结转移的患者预后较差,远期生存率并不理想^[1-2]。因此,了解结直肠癌发生、发展、侵袭、转移的规律,并对此类患者复发及死亡风险进行准确鉴别及分层,对寻找特异性分子靶点及靶向药物,优化临床结局十分重要^[3]。近年来研究表明,转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf2) 及其信号通路参与了肿瘤的形成与发展,同时其结合核酸序列上含有一段抗氧化反应元件 (ARE) 信序列,可激活基因或其他转录因子的表达,对于癌细胞的增殖、侵袭及转移均具有重要作用,是当下研究热点之一^[4-5]。但是,现阶段对 Nrf2、血红素加氧酶-1 (HO-1) 在结直肠癌预后预测中的价值尚不明确,这两种因子是否也有类似的特性尚缺乏可靠的依据。基于此,本研究以本院接受腹腔镜根治术治疗的 84 例结直肠癌患者为观察对象,并利用免疫组织化学染色检测组织中 Nrf2、HO-1 的表达情况,并收集其与临床特征及预后相关的数据,旨在探讨其可能存在的潜在临床意义,为临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2020 年 1 月于上海市宝山区罗店医院接受结直肠癌根治术治疗的结直肠癌患者 86 例为研究对象,所有患者年龄在 49~76 岁,平均 (67.13 ± 6.95) 岁,术后进行规范的辅助化疗。纳入标准: (1) 术前 1 个月无手术、放疗、化疗等治疗史; (2) 均接受由同一组医护人员实施的规范性结直肠癌根治术^[6],且术后经病理学检测确诊为结直肠癌; (3) 进行长期规律的门诊复诊和电话随访; (4) 保留有完整癌组织及距癌组织边缘 > 5 cm 的正常组织蜡块标本; (5) 入组前 3 个月未服用过非甾体类抗炎药、皮质激素药物。排除标准: (1) 孕产妇或有肺、胃等其他肿瘤的特殊人群; (2) 5 年内有其他恶性肿瘤既往史者; (3) 手术前后缺失血常规、术后病理缺失 TNM 分期等关键数据者; (4) 免疫组织化学染色效果不理想者; (5) 术前已转移、接受姑息性切除的患者; (6) 危重症患者 (Kamofsky 生存质量评分小于 60 分)。

1.2 方法

1.2.1 组织切片制作和免疫组织化学染色 所有患者均选取 3 个典型的癌组织和 2 个相邻癌旁正常组织 (距癌组织边缘 > 5 cm), 经 10% 甲醛固定后制成 4 μ m 厚石蜡切片,参照免疫组织化学染色按试剂盒说明书进行操作。切片脱蜡与水化之后,于室温下进行孵育、漂洗、甩干等操作,二氨基联苯胺法显色,并采用苏木素复染细胞核,时间约 2 min,盐酸酒精分化,流水冲洗返蓝,用梯度浓度的乙醇依次冲洗 5 min,入流水 2 min,二甲苯透明,中性树胶封片。采用 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照,将已得出结果的结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 高表达组织切片作为阳性对照。严格依据免疫组织化学染色试剂盒 (购自英国 Abcam 公司) 说明书标准检测。

1.2.2 免疫组织化学染色结果判定 由两位有经验的病理医师分别双盲阅片,于 400 倍显微镜 (奥林巴斯 CX23) 下观察, NIS-Elements Br3.0 分析软件计算吸光度值,并根据文献^[7]中的相关标准进行结果判定。Nrf2、HO-1 主要定位于细胞质内,阳性结果为细胞出现棕黄色至深褐色,根据染色强度和染色面积百分比量化蛋白相对表达水平。(1) 染色面积百分比评分: 阳性细胞百分比 $< 6\%$ 、 $6\% \sim < 26\%$ 、 $26\% \sim < 51\%$ 、 $51\% \sim < 76\%$ 、 $\geq 76\%$ 分别判定为 0、1、2、3、4 分。(2) 显色评分: 染色强度以无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别判定为 0、1、2、3 分。两项评分的乘积为最终的评分,总分范围 0~12 分,其中 6~12 分为强阳性 (+++), 3~5 分为中等阳性 (++) , 1~2 分为弱阳性 (+), 0 分为阴性 (-), 同时将中等阳性及以下记为“低表达组”, 强阳性为“高表达组”。

1.2.3 临床资料收集及随访 采用联合自制问卷调查表和临床病历,对纳入的 86 例行腹腔镜下根治手术患者的一般资料进行详细记录。同时均要求经规范治疗后,采用电话或门诊复诊等方式进行随访,术后 2 年内每 3 个月随访 1 次,2 年以上每半年随访 1 次,随访开始于手术当日,随访截止时间为 2021 年 7 月 31 日,100% 的患者有完整的随访信息。无病生存期 (DFS) 和总生存期 (OS) 为主要的研究终点,其中 DFS 指从随机化开始到第一次肿瘤复发或任何原因所致死亡的时间,DFS 率为 DFS 内存活个体所占的

百分比^[8];OS 是指从随机化开始至任何原因所致死亡的时间,OS 率为 OS 内存活个体所占的百分比^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理和分析。经 K-S 检验呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 生存函数计算 DFS、OS,差异比较采用 Log-rank 检验;采用 Cox 比例风险模型进行单因素和多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病理组织中 Nrf2、HO-1 免疫组织化学染色评分比较 免疫组织化学染色评分结果显示,结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 的评分比癌旁组织低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 表达与临床病理

特征的关系 根据免疫组织化学染色结果判定标准,结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 的低表达率分别为 63.95%(55/86)、66.28%(57/86)。进一步分析发现,结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 的表达与患者性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤最大径、分化程度及淋巴结转移等临床病理参数无关($P>0.05$);而 Nrf2、HO-1 低表达患者肿瘤浸润深度 T3~T4、脉管浸润及 TNM 分期Ⅲ期例数均高于高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 不同病理组织中 Nrf2、HO-1 免疫组织化学染色评分比较[$M(P_{25},P_{75})$,分]

组别	<i>n</i>	Nrf2	HO-1
结肠癌组织	86	2.79(0.00,8.00)	2.59(0.00,7.00)
癌旁组织	86	6.34(3.00,12.00)	6.50(4.00,12.00)
<i>Z</i>		29.651	38.938
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 表达与临床病理特征的关系(*n*)

临床病理特征	Nrf2				HO-1			
	高表达(<i>n</i> =31)	低表达(<i>n</i> =55)	χ^2	<i>P</i>	高表达(<i>n</i> =29)	低表达(<i>n</i> =57)	χ^2	<i>P</i>
性别								
男	18	32	0.01	0.99	16	34	0.16	0.69
女	13	23			13	23		
年龄(岁)								
49~<60	11	26	1.12	0.29	11	25	0.28	0.60
60~76	20	29			18	32		
肿瘤位置								
结肠	20	27	1.90	0.17	18	29	0.97	0.32
直肠	11	28			11	28		
肿瘤最大径(cm)								
<5	17	24	1.00	0.32	15	28	0.15	0.70
≥5	14	31			14	29		
分化程度								
中、高	15	24	0.18	0.67	13	31	0.70	0.40
低	16	31			16	26		
浸润深度								
T1~T2	18	15	7.95	0.01	17	19	5.05	0.02
T3~T4	13	40			12	38		
淋巴结转移								
N0~N1	16	24	0.51	0.48	15	25	0.48	0.49
N2~N3	15	31			14	32		
脉管浸润								
无	18	18	5.23	0.02	16	18	4.48	0.03
有	13	37			13	39		
TNM 分期								
I~Ⅱ期	17	17	7.41	0.01	18	18	6.50	0.01
Ⅲ期	14	38			11	39		

2.3 结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 表达与患者预后的关系 86 例结直肠癌患者中,组织中 Nrf2、HO-1 呈现异常低表达的患者分别有 55、57 例,DFS 率分别为 49. 09% (27/55)、50. 88% (29/57),OS 率分别为 38. 18% (21/55)、38. 60% (22/57);Nrf2、HO-1 高表达患者分别有 31、29 例,DFS 率分别为 74. 19% (23/31)、75. 86% (22/29),OS 率分别为 67. 74% (21/31)、68. 97% (20/29)。Kaplan-Meier 生存分析显示,结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 低表达组患者的 DFS 率、OS 率均低于高表达组(DFS 率:Log-rank $\chi^2=5.139$ 、4.970, $P=0.022$ 、0.030; OS 率:Log-rank $\chi^2=6.936$ 、7.098, $P=0.009$ 、0.006),见图 1~4。将结直肠癌患者临床资料及生化指标纳入 Cox 单因素分析,结果显示,结直肠癌患者 TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移分级 N2~N3、有脉管浸润、浸润深度 T3~T4 及组织中 Nrf2 低表达、HO-1 低表达是 DFS 和 OS 的危险因素($P<0.05$),见表 3;对单因素分析结果中差异有统计学意义的变量进行多因素分析,结果显示,TNM 分期Ⅲ期及组织中 Nrf2 低表达、HO-1 低表达均为结直肠癌患者 DFS 和 OS 的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

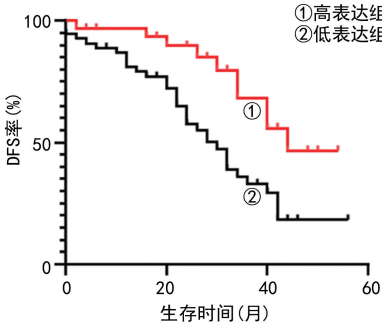


图 1 结直肠癌组织中 Nrf2 表达与患者 DFS 率的关系

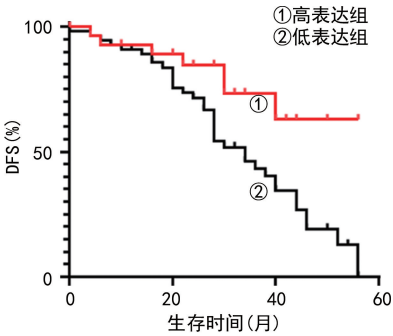


图 2 结直肠癌组织中 HO-1 表达与患者 DFS 率的关系

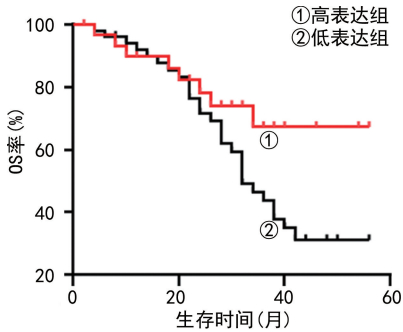


图 3 结直肠癌组织中 Nrf2 表达与患者 OS 率的关系

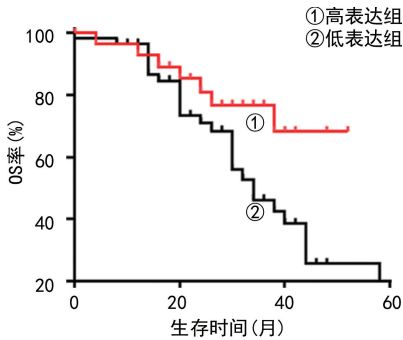


图 4 结直肠癌组织中 HO-1 表达与患者 OS 率的关系

表 3 影响结直肠癌患者预后的单因素分析

影响因素	DFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男 vs. 女)	1.23(0.72~1.85)	0.735	1.17(0.44~1.63)	0.436
年龄(49~<60 岁 vs. 60~76 岁)	0.72(0.35~1.47)	0.187	0.86(0.68~1.79)	0.593
肿瘤位置(结肠 vs. 直肠)	0.86(0.48~1.86)	0.403	0.65(0.37~1.99)	0.408
肿瘤最大径(<5 cm vs. ≥5 cm)	1.30(0.82~1.98)	0.824	1.32(0.75~2.24)	0.465
分化程度(高 vs. 中低)	1.37(0.92~1.95)	0.216	1.46(0.77~2.22)	0.113
浸润深度(T1~T2 vs. T3~T4)	1.42(1.07~2.44)	0.020	1.61(1.20~2.75)	0.007
淋巴结转移(N0~N1 vs. N2~N3)	1.57(1.12~2.20)	0.015	1.83(1.70~2.28)	0.005
脉管浸润(无 vs. 有)	1.42(1.07~2.53)	0.039	1.90(1.86~2.06)	0.008
TNM 分期(Ⅰ~Ⅱ期 vs. Ⅲ期)	2.97(1.68~8.37)	0.001	3.47(1.52~10.81)	0.001
Nrf2 表达(高表达 vs. 低表达)	2.68(1.36~7.04)	0.002	3.40(1.41~8.97)	0.001
HO-1 表达(高表达 vs. 低表达)	2.38(1.17~5.89)	0.004	3.06(1.42~7.03)	0.001

表 4 影响结直肠癌患者预后的多因素分析

影响因素	DFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
浸润深度(T1~T2 vs. T3~T4)	1.13(0.60~1.87)	0.684	0.69(0.40~1.78)	0.525
淋巴结转移(N0~N1 vs. N2~N3)	1.12(0.76~1.85)	0.596	0.56(0.34~1.29)	0.498
脉管浸润(无 vs. 有)	1.26(0.80~2.68)	0.523	1.36(0.61~3.44)	0.569
TNM 分期(Ⅰ~Ⅱ期 vs. Ⅲ期)	3.12(2.03~5.59)	0.003	3.22(1.35~6.87)	0.001
Nrf2 表达(高表达 vs. 低表达)	2.70(1.23~5.14)	0.005	2.41(1.22~5.94)	0.003
HO-1 表达(高表达 vs. 低表达)	1.67(1.26~4.58)	0.008	2.13(1.26~5.11)	0.007

3 讨 论

在消化道恶性肿瘤中,结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,而该病的发生需经历一个长期的发展过程,因此早期发现并明确结直肠癌复发、转移风险是优化患者治疗结局的最可靠方式,寻找简单、高效、可重复的检查手段是目前临床研究的重点^[10-11]。近年来,随着对抗氧化系统研究的深入,人们发现肺癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞的恶性生物学行为似乎与氧化应激密切相关,考虑可能为氧化应激环境的作用促进了肿瘤的血管生成及远处转移^[12]。AQUILANI 等^[13]通过一项回顾性研究证实,结直肠癌患者处于氧化应激状态,而经过奥沙利铂-氟嘧啶联合疗法治疗后,此类患者抗氧化能力得到显著提高且生存获益。YAO 等^[14]研究发现,在所有阶段的结直肠癌患者中,其氧化损伤标志物水平升高,而抗氧化标志物水平降低,同时该研究提出氧化-抗氧化概况可作为诊断、治疗、生存和复发的标志物。但上述观点多停留于研究氧化应激在促进结直肠组织癌变的相关领域,而对结直肠癌患者复发转移风险及预后判断的研究却报道较少,且其具体分子机制仍尚未明确。本研究结果发现,结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 的表达比癌旁组织高($P<0.05$),提示 Nrf2、HO-1 表达异常可为辅助判断结直肠癌患者发生、发展提供一定参考。基于此,本研究拟从氧化应激角度探讨组织中氧化应激因子 Nrf2、HO-1 的异常表达与结直肠癌根治术患者临床病理特征及预后的可能关系。

Nrf2/ARE 是目前发现的最为重要的内源性抗氧化应激通路,其中 Nrf2 是该通路家族成员中活力最强的转录因子,生理状态下,Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Keap1)处于偶合状态,并被固定在主要由肌动蛋白构成的细胞骨架上,通过泛素化降解 Nrf2 而维持细胞质中的 Nrf2 处于基础水平^[15]。一旦受到亲电试剂刺激后,Keap1/Nrf2 解偶联,Nrf2 发生磷酸化,并移位至细胞核,与基因中的 Maf 蛋白相结合,形成异二聚体^[16]。而异二聚体可与 ARE 启动子部位结合,启动下游蛋白酶体、泛素酶及Ⅱ相解毒酶等抗氧化靶基因的表达。HO-1 就是其众多靶基因中重要的一种,可借助还原型辅酶Ⅱ或烟酰胺腺嘌呤

呤二核苷酸作为其电子供体,对醌类及其衍生物产生催化作用,使其失去 2 个电子从而被还原为水合醌类,进一步阻止了醌类及其衍生物继续参与氧化还原反应,从而保护细胞免受一系列过氧化损伤^[17]。由于肿瘤微环境中的氧化应激在疾病发生、发展中的作用,故探究 Nrf2/ARE 的第一信号途径亦有重要价值^[18-19]。Nrf2/ARE 的第一信号途径在恶性肿瘤患者中的异常表达已经被明确,但是其在结直肠癌根治术患者组织中的表达研究及对不良预后的指向性则涉及不多。在本研究中,通过分析 86 例结直肠癌组织中 Nrf2、HO-1 表达及其与患者临床病理特征和预后的关系,发现 Nrf2、HO-1 的表达水平在结直肠癌患者中异常降低。肿瘤浸润深度、脉管浸润、TNM 分期都反映恶性肿瘤的迁移发展能力,而本研究结果显示上述临床病理特征与结直肠癌根治术患者组织中 Nrf2、HO-1 的低表达有关。进一步的单因素和多因素 Cox 分析亦证实,结直肠癌根治术患者 Nrf2、HO-1 的异常低表达是影响其 DFS 和 OS 的独立危险因素,说明 Nrf2、HO-1 在此过程中发挥着关键性作用。以上研究结果均证实了 Nrf2、HO-1 在结直肠癌中扮演着抑癌基因的角色,这与其在胰腺癌^[20]、脑胶质瘤^[21]、非小细胞肺癌^[22]中的效应类似。

综上所述,本研究通过对 86 例结直肠癌患者的生存资料进行统计学分析,发现 Nrf2、HO-1 在结直肠癌组织中呈低表达,证实了 Nrf2、HO-1 表达与多种不良临床病理特征及患者的不良预后有关,这将有助于研究特异性的抗肿瘤转移、耐药性药物,亦可能对此类患者术后死亡及复发转移风险的预测有指导性作用。然而,本研究仅局限于临床标本分析,且样本量相对较小,再加之操作测量误差等也可能会影响研究结果的准确性;同时,未对 Nrf2、HO-1 介导结直肠癌发生、发展的分子机制进行进一步的探索和验证;尽管如此,本研究所获得的数据成果也为临床探索 Nrf2、HO-1 在结直肠癌中的分子功能及潜在机制奠定了一定基础。在未来,本课题组将在细胞及动物水平上,探讨 Nrf2、HO-1 抑制结直肠癌的潜在分子机制;同时也将收集更多临床标本对本研究结果进行进一步验证。

参考文献

- [1] XU W, HE Y Z, WANG Y M, et al. Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies [J]. BMC Med, 2021, 18(1): 172-176.
- [2] GUO Z, YANG Z, LI D, et al. Colorectal cancer with invasive micropapillary components (IMPCs) shows high lymph node metastasis and a poor prognosis: a retrospective clinical study [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(21): 202-206.
- [3] PONSIOEN B, POST J B, AMORIE J, et al. Quantifying single-cell ERK dynamics in colorectal cancer organoids reveals EGFR as an amplifier of oncogenic MAPK pathway signalling[J]. Nat Cell Biol, 2021, 35(9): 1-14.
- [4] PAN X, CHEN T, ZHANG Z, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signal with myricetin for attenuating ECM degradation in human chondrocytes and ameliorating the murine osteoarthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75(30): 1057-1062.
- [5] LUO P, WU S, JI K, et al. LncRNA MIR4435-2HG mediates cisplatin resistance in HCT116 cells by regulating Nrf2 and HO-1[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0223035.
- [6] YUKAMI H, MISHIMA S, KOTANI D, et al. P-120 Prospective observational study monitoring circulating tumor DNA in resectable colorectal cancer patients undergoing radical surgery; GALAXY study in CIRCULATE-Japan (trial in progress) [J]. Anna Oncol, 2020, 31(5): 1039-1042.
- [7] MESINÄC, STOEAN C L, STOEAN R, et al. Immunohistochemical evaluation of tumor budding in colorectal cancer: an important parameter with prognostic value[J]. Rom J Morphol Embryol, 2019, 60(3): 841-846.
- [8] WANG B, LI F, GUO L, et al. Loss of survival advantage for deficient mismatch repair in patients with advanced colorectal cancer may be caused by changes in prognostic value of CD8⁺ T cell[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 716-721.
- [9] CAMANDAROB A M, ISEAS S, OLIVEIRA C, et al. Disease free survival and time to achieve complete response after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the anus according to HIV-infection[J]. Clin Colorectal Cancer, 2020, 19(3): 614-618.
- [10] YAMAMOTO M, TANIGUCHI K, MASUBUCHI S, et al. An in vivo mouse model of pelvic recurrence of human colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 630-635.
- [11] ICHIHARA M, UEMURA M, IKEDA M, et al. Safety and feasibility of laparoscopic pelvic exenteration for locally advanced or recurrent colorectal cancer [J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2019, 29(5): 1-7.
- [12] YURKO-MAURO K, ELSWYK M V, TEO L. A Scoping review of interactions between omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and genetic variation in relation to cancer risk [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1647-1650.
- [13] AQUILANI R, BRUGNATELLI S, DOSSENA M, et al. Oxaliplatin-fluoropyrimidine combination (XELOX) therapy does not affect plasma amino acid levels and plasma markers of oxidative stress in colorectal cancer surgery patients: a pilot study[J]. Nutrients, 2019, 11(11): 223-227.
- [14] YAO D, HH A, HAO W A, et al. Bisphenol A exposure, interaction with genetic variants and colorectal cancer via mediating oxidative stress biomarkers[J]. Environ Pollut, 2021, 58(19): 415-420.
- [15] TAZE HKAND A P, SALEHI R, VELAEI K, et al. The potential impact of trigonelline loaded micelles on Nrf2 suppression to overcome oxaliplatin resistance in colon cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(3): 312-317.
- [16] KUO H, WU R, LI S, et al. Anthocyanin delphinidin prevents neoplastic transformation of mouse skin JB6 P⁺ cells: epigenetic reactivation of Nrf2-ARE pathway[J]. AAPS J, 2019, 21(5): 83.
- [17] CHAKRABORTY S, BALAN M, FLYNN E, et al. Activation of c-Met in cancer cells mediates growth-promoting signals against oxidative stress through Nrf2-HO-1 [J]. Oncogenesis, 2019, 8(2): 1128-1133.
- [18] ZHANG Z, PENG L, FU Y, et al. Ginnalin A binds to the subpockets of Keap1 kelch domain to activate the Nrf2-regulated antioxidant defense system in SH-SY5Y cells [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(5): 872-882.
- [19] SU H K, JEON J I, WOO H A, et al. Bacteroides fragilis enterotoxin upregulates heme oxygenase-1 in dendritic cells via reactive oxygen species-, mitogen-activated protein kinase-, and Nrf2-dependent pathway [J]. World J Gastroenterol, 2020, 32(14): 2162-2166.
- [20] MUKHOPADHYAY S, GOSWAMI D, ADISESHIAIAH P P, et al. Undermining glutaminolysis bolsters chemotherapy while Nrf2 promotes chemoresistance in Kras-driven pancreatic cancers [J]. Cancer Res, 2020, 80(43): 1363-1367.
- [21] PLNEN P, DEEN A J, LEINONEN H M, et al. Nrf2 and SQSTM1/p62 jointly contribute to mesenchymal transition and invasion in glioblastoma [J]. Oncogene, 2019, 38(50): 7473-7490.
- [22] LIGNITTO L, LEBOEUF S E, HOMER H, et al. Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1 [J]. Cell, 2019, 178(2): 213-218.

(收稿日期: 2021-11-22 修回日期: 2022-05-16)