

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.017

结直肠癌患者血清外泌体 miR-122、miR-874 的表达及其临床意义*

龚香¹ 文庆莲^{1Δ} 陈文凡² 廖奇² 李丽²

(1 西南医科大学附属医院肿瘤科 四川 泸州 646000; 2 成都市第五人民医院肿瘤科 四川 成都 611130)

摘要 目的:分析结直肠癌(CRC)患者血清外泌体 miR-122、miR-874 的表达及临床意义。**方法:**选择 2019 年 2 月至 2021 年 1 月期间西南医科大学附属医院的 155 例 CRC 患者(CRC 组)与同时间段 120 例健康体检者作为健康组,利用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)测定 CRC 患者术前及健康体检者体检时血清外泌体 miR-122、miR-874 表达,分析 CRC 患者血清外泌体 miR-122、miR-874 表达与临床病理特征的关系。将 CRC 患者血清外泌体 miR-122、miR-874 表达量均值作为临界值,分为低表达组、高表达组,随访 3 年,绘制 Kaplan-Meier 曲线分析血清外泌体 miR-122、miR-874 表达与总生存期(OS)、无病生存期(DFS)的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 miR-122、miR-874 二者单独及联合应用对 CRC 的诊断价值。**结果:**CRC 组血清外泌体 miR-122 表达高于健康组,血清外泌体 miR-874 表达低于健康组($P < 0.05$);浸润深度为 T₃+T₄、TNM 分期为 III 期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、中低分化、淋巴结转移的 CRC 患者较浸润深度为 T₁+T₂、TNM 分期为 I-II 期、肿瘤直径 < 3 cm、高分化、淋巴结未转移的患者血清外泌体 miR-122 表达升高、miR-874 表达降低($P < 0.05$);随访 3 年,155 例 CRC 患者 3 年总生存率为 75.48%(117/155)、无病生存率为 62.58%(97/155);miR-122 高表达组 OS 为 30.592 个月,DFS 为 28.632 个月,分别低于 miR-122 低表达组的 32.962 个月、32.266 个月($P < 0.05$);miR-874 低表达组 OS 为 29.403 个月,DFS 为 27.778 个月,分别低于 miR-874 高表达组的 33.470 个月、32.627 个月($P < 0.05$);绘制 ROC 曲线发现,血清外泌体 miR-122、miR-874 及二者联合检测诊断 CRC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.869、0.825、0.921。**结论:**CRC 患者血清外泌体 miR-874 呈低表达、miR-122 呈高表达,miR-122、miR-874 表达与患者预后、临床病理特征密切相关,具有较高的诊断价值。

关键词:结直肠癌;血清外泌体;miR-122;miR-874;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2025)01-119-07

Expression and Clinical Significance of Serum Exosomal miR-122 and miR-874 in Patients with Colorectal Cancer*

GONG Xiang¹, WEN Qing-lian^{1Δ}, CHEN Wen-fan², LIAO Qi², LI Li²

(1 Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China;

2 Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 611130, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the expression and clinical significance of serum exosomes miR-122 and miR-874 in patients with colorectal cancer. **Methods:** 155 CRC patients (CRC group) admitted to the The Affiliated Hospital of Southwest Medical University from February 2019 to January 2021 and 120 healthy examined patients in the same period (healthy group) were selected, the expression of serum exosomal miR-122 and miR-874 were deter-

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研资助项目(17P575)

作者简介:龚香(1998-),女,在读硕士研究生,规培医师,从事肿瘤方向的研究,E-mail:gongxiang3240@126.com

Δ 通讯作者:文庆莲(1973-),女,博士,主任医师,从事肿瘤方向的研究,E-mail:2409159270@qq.com

(收稿日期:2024-07-17)

mined by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), furthermore the correlation between the clinicopathological characteristics of colorectal cancer and the expression of serum exosomal miR-122 and miR-874 from CRC patient was examined. The mean expression levels of serum exosomal miR-122 and miR-874 from CRC patient were used as the critical value, colorectal cancer patients were divided into low expression group and high expression group, 3 years after follow-up, the relationship between the expression of serum exosomal miR-122 and miR-874 and overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were analyzed by Kaplan-Meier curve, the value of serum exosomal miR-122, miR-874 and their combination in predicting the diagnosis of colorectal cancer were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Serum exosomal miR-122 was expressed at a greater level in the CRC group compared to the healthy group, whereas miR-874 was expressed at a lower level ($P<0.05$). CRC patients with an invasion depth of T_3+T_4 , TNM stage III, lesion diameter ≥ 3 cm, moderately differentiated, and lymph node metastasis had higher expression of serum exosome miR-122 and lower expression of miR-874 than patients with an invasion depth of T_1+T_2 , TNM stage I - II, lesion diameter < 3 cm, highly differentiated, and lymph node metastasis, respectively ($P<0.05$). Point two column correlation showed that, the infiltration depth, TNM stage, lesion diameter, differentiation degree and lymph node metastasis status of colorectal cancer patients were positively correlated with the expression of serum exosomal miR-122 ($P<0.05$), and negatively correlated with the expression of miR-874 ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate and disease-free survival rate of 155 patients with colorectal cancer were 75.48% (117/155) and 62.58% (97/155), respectively. The OS and DFS of miR-122 high expression group were 30.592 months and 28.632 months, respectively, which were lower than 32.962 months and 32.266 months of miR-122 low expression group ($P<0.05$). The OS and DFS of miR-874 low expression group were 29.403 months and 27.778 months, respectively, which were lower than 33.470 months and 32.627 months of miR-874 high expression group ($P<0.05$). ROC curve showed that, the area under the curve (AUC) of serum exosomal miR-122, miR-874 and their combined detection in diagnosing colorectal cancer were 0.869, 0.825 and 0.921, respectively. **Conclusion:** The expression of serum exosomal miR-122 increased and miR-874 decreased in patients with colorectal cancer, The expression of which is related to the clinicopathological features and survival time of patients, and have a high diagnostic value.

Key words: Colorectal cancer; Serum exosomes; miR-122; miR-874; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-119-07

前言

结直肠癌(CRC)是因结肠、直肠内上皮细胞出现恶性所致的消化道恶性肿瘤^[1,2]。我国一项流行病学调查发现,女性、男性CRC发病率分别位居我国女性、男性恶性肿瘤发病率的第4、5位^[3]。由于CRC缺乏有效的早期筛查手段,患者确诊时多发展至中晚期阶段,甚至部分患者出现癌细胞血行转移,导致预后不佳^[4]。因此,临床需要寻找灵敏度高且便捷易操作的新型生物标志物。外泌体是一种直径范围在70~120 nm之间的纳米级囊泡结构,携带微小RNA(miRNA)、脂质、蛋白质等生物活性物质,在调节CRC肿瘤细胞病理学、破坏血脑屏障中发挥重要作用,已有研究表明外泌体miRNA或可成为CRC治疗的新靶点^[5,6]。研究发现,对奥

沙利铂化疗耐药的CRC组织miR-122呈高表达,且miR-122表达上调会增加人结肠癌(SW620)细胞侵袭能力,阻滞细胞周期运转^[7]。miR-874是一个小分子的非编码RNA,在胃癌^[8]、胰腺癌^[9]等恶性肿瘤中异常表达。一项研究报告显示CRC组织miR-874表达显著下调,且miR-874可通过靶向调节其mRNA 3'非编码区(3'UTR)信号传导与转录活化因子3(STAT3)表达而发挥抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡的作用^[10]。基于此,本研究利用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法分析CRC患者及健康者血清外泌体miR-874、miR-122表达的差异,并分析两项指标表达与患者临床病理特征、生存期的关系,旨在为临床改善CRC的预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 2 月至 2021 年 1 月西南医科大学附属医院的 155 例 CRC 患者 (CRC 组) 与同时时间段 120 例健康体检者 (健康组), 其中 CRC 组男 96 例, 女 59 例; 年龄 41-73 岁, 平均 (52.02 ± 4.85) 岁; 肿瘤部位: 结肠 95 例, 直肠 60 例; 病理分型: 浸润型 71 例, 溃疡型 72 例, 隆起型 12 例; 浸润深度: T_1 、 T_2 72 例, T_3 、 T_4 83 例; TNM 分期: I - II 期 50 例, III 期 105 例; 肿瘤直径: < 3 cm 75 例, ≥ 3 cm 80 例; 分化程度: 高分化 72 例, 低中分化 83 例; 淋巴结转移 62 例。健康组男 72 例, 女 48 例; 年龄 39-72 岁, 平均 (51.78 ± 3.98) 岁。CRC 组、健康组的年龄、性别等资料无统计学差异 ($P > 0.05$)。本研究已通过西南医科大学附属医院伦理委员会审批。

1.2 CRC 组纳入与排除标准

纳入标准: (1) 经影像学 (结肠镜、盆腔磁共振检查等) 确诊, 符合 CRC 诊断标准^[1], 且粪便隐血试验为阳性, 患者伴有腹部可触及包块、脓性血便或大便呈黏液状、腹痛、腹泻、腹胀等症状; (2) TNM 分期为 I~III 期; (3) 患者或患者家属自愿签署知情书; (4) 首次确诊, 符合手术切除适应症。排除标准: (1) 既往有结直肠手术史; (2) 合并溃疡性结肠炎或肠道感染性疾病; (3) 术后失访; (4) 存在血液系统疾病、呼吸系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病; (5) 长期接受免疫抑制剂; (6) 中转开腹; (7) 术前接受靶向治疗、免疫治疗、放化疗; (8) 合并其他部位恶性肿瘤。

1.3 方法

1.3.1 血清外泌体 miR-122、miR-874 检测 采集健康组体检当日晨起空腹 3 mL 静脉血、CRC 组术前晨起空腹 3 mL 静脉血, 置于促凝管中保存, 室温下静置半小时, 离心 (离心半径为 6 cm, 转速为 3000 r/min) 10 min, 留取上层血清。利用血清外泌体提取试剂 (西宝生物科技 (上海) 股份有限公司, 货号: 299-77603) 提取血清外泌体, 用 Trizol 试剂 (上海远慕生物科技有限公司, 货号: YM-0110-168) 提取外泌体中总 RNA, 超微量紫外分光光度计 (上海优宁维生物科技股份有限公司, 货号: OBI-11) 测定 RNA 纯度, 以总 RNA 为模板, 利用逆转录试剂盒 (上海研卉生物科技有限公司, 货号: FSQ-101) 转录为 cDNA。

利用实时荧光定量聚合酶链反应仪 (杭州博日科技股份有限公司, 型号: ineGene 9600 Plus) 扩增产物, 反应总体积为 20 μ L, 扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 10 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 35 个循环, 将 U6 作为内参。miR-122 上游引物序列: 5'-TATTCGCACTGGATACGACACAAAC-3', 下游引物序列: 5'-GCCCGTGGAGTGTGACAATGGT-3'; miR-874 上游引物序列: 5'-GGCCCTGAGGAAGAACTGAG-3', 下游引物序列: 5'-TGA-GATCCAAC AGGCCTTGAC-3'; U6 上游引物序列: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT3', 下游引物序列: 5'-CGCTTCAGAATTTGCGTGT-CAT-3'。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示 miR-122、miR-874 表达量。

1.3.2 临床病理特征 收集患者性别、年龄、肿瘤部位、浸润深度、TNM 分期、病理分型、分化程度、肿瘤直径、淋巴结是否转移等资料。

1.3.3 预后随访 所有患者均接受电话或门诊复诊等形式随访, 随访频率为术后每隔 3 个月随访 1 次, 至术后 3 年, 截止日期为 2024 年 1 月。无病生存期 (DFS) 是指从随访开始至任何原因所致死亡或第一次肿瘤转移 / 复发的时间, 总生存期 (OS) 是指开始治疗至末次随访时间或任何原因死亡时间。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间用单因素方差分析, 两组间用 t 检验; 计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 生存分析采用 Kaplan-Meier 方法, 组间比较应用 Log-Rank 检验; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清外泌体 miR-122、miR-874 及二者联合诊断 CRC 的价值; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组、CRC 组的血清外泌体 miR-122、miR-874 表达对比

CRC 组血清外泌体 miR-122 表达高于健康组, 血清外泌体 miR-874 表达低于健康组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清外泌体 miR-122、miR-874 表达与 CRC 患者临床病理特征的关系

不同性别、年龄、肿瘤部位、病理分型的 CRC 患者血清外泌体 miR-122、miR-874 表达相比, 无统计学差异 ($P > 0.05$); 浸润深度为

T₃+T₄、TNM 分期为 III 期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、中低分化、淋巴结未转移的患者血清外泌体 miR-122 表达升高、miR-874 表达降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 健康组、CRC 组的血清外泌体 miR-122、miR-874 表达对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum exosomal miR-122 and miR-874 expression in healthy group and CRC group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-122	miR-874
Healthy group	120	1.49 ± 0.69	1.58 ± 0.47
CRC group	155	2.52 ± 0.69	1.01 ± 0.39
t		12.277	10.986
P		0.000	0.000

表 2 血清外泌体 miR-122、miR-874 表达与 CRC 患者临床病理特征的关系

Table 2 The relationship between serum exosomal miR-122, miR-874 expression and clinicopathological features of colorectal cancer patients

Pathological features		miR-122	t/F	P	miR-874	t/F	P
Sexuality	Males(n=96)	2.49 ± 0.71	-0.618	0.537	0.98 ± 0.41	-0.665	0.507
	Female(n=59)	2.56 ± 0.64			1.03 ± 0.52		
Age(years)	< 50 years old (n=55)	2.51 ± 0.65	-0.295	0.768	1.02 ± 0.59	0.293	0.770
	≥ 50 years old (n=100)	2.54 ± 0.58			0.99 ± 0.62		
Tumorlocation	Colon(n=95)	2.61 ± 0.71	1.129	0.261	1.08 ± 0.41	1.689	0.093
	Rectum(n=60)	2.48 ± 0.68			0.97 ± 0.37		
	Infiltrating type(n=71)	2.47 ± 0.52	0.144	0.866	1.02 ± 0.41	0.223	0.790
Pathological type	Ulceration type(n=72)	2.51 ± 0.57			0.98 ± 0.34		
	protrude type(n=12)	2.54 ± 0.49			1.03 ± 0.39		
Infiltration depth	T ₁ +T ₂ (n=72)	2.15 ± 0.48	-9.098	0.000	1.24 ± 0.42	6.691	0.000
	T ₃ +T ₄ (n=83)	2.91 ± 0.55			0.81 ± 0.38		
TNM stage	I - II (n=50)	2.21 ± 0.53	-7.735	0.000	1.21 ± 0.39	5.156	0.000
	III (n=105)	2.87 ± 0.48			0.84 ± 0.43		
Tumor diameter (cm)	< 3 cm(n=75)	2.31 ± 0.49	-4.868	0.000	1.27 ± 0.49	6.554	0.000
	≥ 3 cm(n=80)	2.79 ± 0.71			0.81 ± 0.38		
Differentiation degree	High differentiation (n=72)	2.21 ± 0.59	-5.920	0.000	1.25 ± 0.41	7.044	0.000
	Medium low differentiation(n=83)	2.82 ± 0.68			0.82 ± 0.35		
Lymphatic metastasis	Yes(n=62)	2.15 ± 0.55	-7.121	0.000	1.31 ± 0.43	7.294	0.000
	No(n=93)	2.91 ± 0.71			0.81 ± 0.41		

2.3 血清外泌体 miR-122、miR-874 表达与 CRC 患者预后的关系

随访 3 年, 155 例 CRC 患者 3 年总生存率为 75.48% (117/155)、无病生存率为 62.58% (97/155)。根据均值将 155 例 CRC 患者分为 miR-122 低表达组 (< 均值 2.52, 79 例) 与 miR-122 高表达组 (\geq 均值 2.52, 76 例)、miR-874 低表达组 (< 均值 1.01, 72 例) 与 miR-874 高表达组 (\geq 均值 1.01, 83 例)。

miR-122 高表达组 OS 为 30.592 个月, 低于 miR-122 低表达组的 32.962 个月 ($\chi^2=6.054, P=0.014$); miR-122 高表达组 DFS 为 28.632 个月, 低于 miR-122 低表达组的 32.266 个月 ($\chi^2=11.758, P=0.001$)。miR-874 低表达组 OS 为 29.403 个月, 低于 miR-874 高表达组的 33.470 个月 ($\chi^2=9.848, P=0.002$); miR-874 低表达组 DFS 为 27.778 个月, 低于 miR-874 高表达组的 32.627 个月 ($\chi^2=14.379, P=0.000$)。见图 1、图 2。

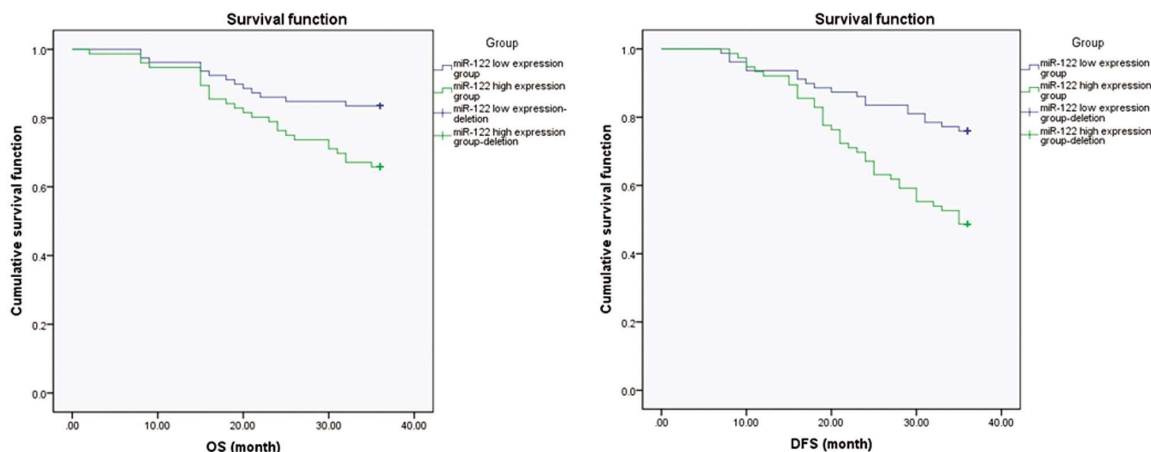


图 1 miR-122 不同表达组的 OS 和 DFS 图对比

Fig.1 Comparison of OS and DFS images of different miR-122 expression groups

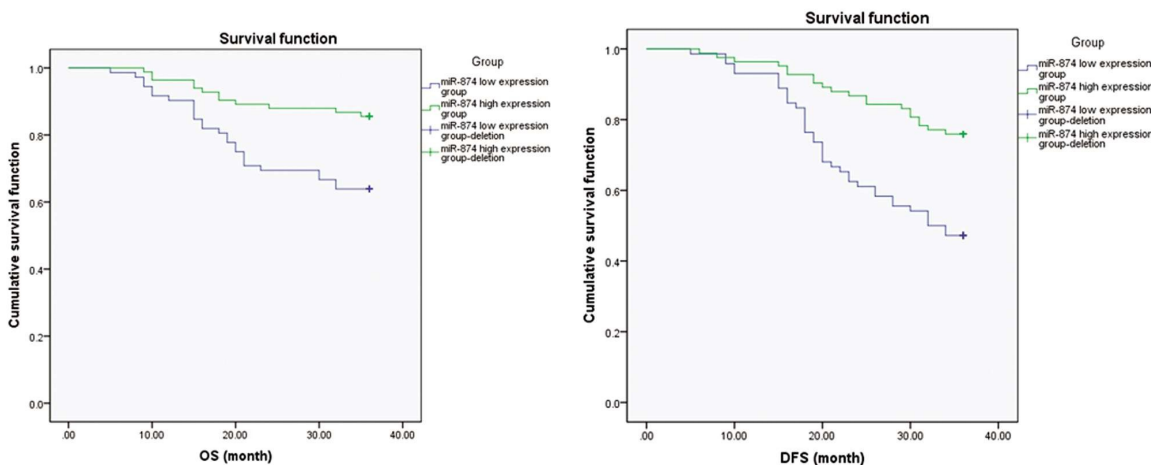


图 2 miR-874 不同表达组的 OS 和 DFS 图对比

Fig.2 Comparison of OS and DFS images of different miR-874 expression groups

2.4 血清外泌体 miR-122、miR-874 表达诊断 CRC 的价值分析

绘制 ROC 曲线发现, 血清外泌体 miR-122、miR-874 及二者联合检测诊断 CRC 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.869、0.825、0.921, 经 Z 值检验, 血清外泌体 miR-122、miR-874 联合检测的 AUC 高于 miR-122、miR-874 单独检测的 AUC

($Z=3.754, 3.415, P=0.000, 0.000$)。见表 3、图 3。

3 讨论

外泌体是细胞分泌的胞外囊泡, 在细胞与体循环、细胞与细胞间承担信号传导的角色^[12]。研究发现, 外泌体可通过调控肿瘤微环境、血管生成、上皮间充质转化等作用机制, 对靶细胞基

表 3 血清外泌体 miR-122、miR-874 表达诊断 CRC 的价值分析

Table 3 Value of serum exosomal miR-122 and miR-874 expression in diagnosing colorectal cancer

Indexes	AUC	SE	Cut-off	95% CI	P	Specificity	Sensitivity	Youden index
miR-122	0.869	0.027	1.952	0.816-0.922	0.000	0.858	0.788	0.6460
miR-874	0.825	0.028	1.270	0.770-0.881	0.000	0.813	0.765	0.5780
Unite	0.921	0.019	-	0.883-0.959	0.000	0.916	0.771	0.6870

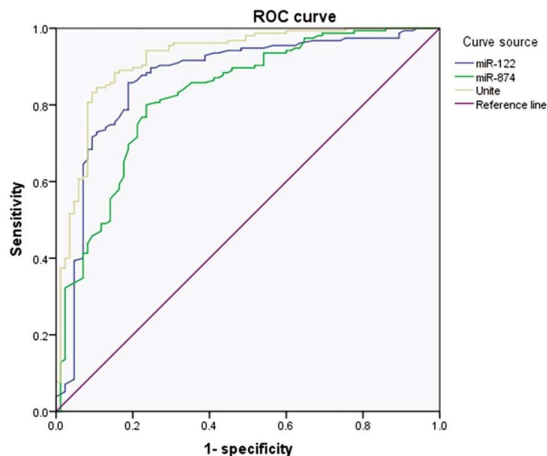


图 3 血清外泌体 miR-122、miR-874 诊断 CRC 的 ROC 图
Fig.3 ROC curve of serum exosomal miR-122 and miR-874 in the diagnosis of CRC

因产生影响进而改变其功能,从而参与 CRC 肿瘤发展进程^[13,14]。miRNA 是一类小分子内源性单链非编码 RNA,可以抑制蛋白质翻译与 mRNA 降解,从而参与 CRC 细胞侵袭、迁移、增殖等生物学行为过程^[15]。

miR-122 来源于 hcr 基因转录本,是由一个较长的前体非编码基因转录本经剪切后产生^[16]。近年来,已有研究证实,miR-122 异常表达于胃癌^[17]等消化系统肿瘤,且与患者分化程度、浸润程度、淋巴结转移等病理特征相关。Li^[18]等研究证实,miR-122 通过抑制果糖二磷酸 A (ALDOA) 参与 CRC 发生发展,表明 CRC 中 miR-122 表达异常并与其调节机制有关。本研究中,与健康组相比,CRC 组血清外泌体 miR-122 表达更高,浸润深度为 T₃+T₄、TNM 分期为 III 期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、中低分化、淋巴结转移的 CRC 患者 miR-122 表达升高,且 miR-122 低表达组的 OS、DFS 更长,证实 CRC 患者血清外泌体 miR-122 呈高表达,且与患者临床病理特征、生存期有关。绘制 ROC 曲线发现,miR-122 对于 CRC 诊断具有一定的效能,可见 miR-122 是一

个潜在的诊断 CRC 的标志物,推测原因可能与 miR-122 促癌机制相关:(1)蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Akt/mTOR) 信号通路激活可促进结肠癌细胞侵袭、增殖、迁移^[19],而 miR-122 可通过正向调控 Akt/mTOR 信号通路活性,从而发挥促癌作用,参与癌症发病过程中^[20];(2)X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 表达升高会致使 CRC 细胞凋亡/增殖失衡,而 miR-122 通过靶向 XIAP 表达进一步加重 CRC 细胞恶性生物学行为^[21]。

最新研究表明,诸多 miRNAs 异常表达与 CRC 血管形成有关^[22,23]。国内一项研究报道,miR-874 通过调控血管生成,可抑制 CRC 细胞迁移、生长、侵袭^[24]。国外一项研究显示,miR-874 表达与血管内皮生长因子 A (VEGFA) 蛋白表达呈负相关,推测 miR-874 可负反馈调节 VEGFA 表达,从而抑制肿瘤血管形成^[25]。由上述国内外研究不难看出,miR-874 在消化道系统肿瘤中发挥抑癌的作用,作用机制可能与调控血管生成相关。为进一步分析 miR-874 在 CRC 中的表达及临床价值,本研究发现,CRC 组血清外泌体 miR-874 表达低于健康组,浸润深度为 T₃+T₄、TNM 分期为 III 期、肿瘤直径 ≥ 3 cm、中低分化、淋巴结转移的 CRC 患者 miR-874 表达降低,miR-874 高表达组的 OS、DFS 均长于 miR-874 低表达组,且 ROC 曲线分析 miR-874 诊断 CRC 的 AUC 为 0.825,表明 miR-874 在 CRC 发生、发展过程中发挥了重要作用,原因可能是:(1)STAT3 可通过激活血管内皮细胞中 CX3C 趋化因子家族配体 1 (CX3CL1)、VEGFA 表达,刺激新生血管形成,促进血管内皮细胞异常迁移、增殖^[26];同时,STAT3 也可促进 CRC 细胞增殖、上皮间质转化^[27],而 miR-874 可通过抑制 STAT3 信号传导通路,从而调控肿瘤血管形成,抑制上皮间质转化,发挥抗肿瘤作用^[28]。(2)miR-874 可通过 LncRNA-miRNA-mRNA 调节

网络抑制 CRC 发展, 此外 miR-874 与整合素 β 样因子 1 (ITGBL1) 具有特异性结合位点, 故推测 miR-874 可抑制 CRC 细胞增殖、集落形成, 促进细胞凋亡^[29]。

综上所述, CRC 患者血清外泌体 miR-874 呈低表达、miR-122 呈高表达, 两项指标表达与患者近期生存期、临床病理特征密切相关, miR-122、miR-874 对于 CRC 具有较好的诊断价值。但本研究仍存在随访时间短、样本来源单一等不足, 需开展更大样本量的多中心研究验证本研究的结论。

参 考 文 献 (References)

- [1] Baidoun F, Elshiyw K, Elkerai Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes [J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22 (9): 998-1009.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 田传鑫. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28 (13): 1033-1038.
- [4] 季从飞, 倪婷婷, 王建红, 等. 结直肠癌组织 miR-137-3p, miR-410-3p 表达水平与上皮间充质转化和预后的关系分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(23): 4550-4554.
- [5] 杨旭东, 于红亮, 李静, 等. 巨噬细胞 J774A.1 外泌体促进结直肠癌细胞系 MC38 和 CT26 的增殖和迁移 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(6): 799-804.
- [6] 郑留昌, 李俊蒙, 郑培明. 血清外泌体 circRPS6 在结直肠癌患者诊断及预后评估中的临床价值 [J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(3): 272-277.
- [7] 张方亮, 郭运生, 武玉, 等. MiR-122 对结直肠癌细胞奥沙利铂化疗敏感性的影响 [J]. *河北医药*, 2021, 43, (20): 3100-3103.
- [8] Sun QH, Yin ZX, Li Z, et al. miR-874 inhibits gastric cancer cell proliferation by targeting SPAG9 [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 522.
- [9] Diao J, Su X, Cao L, et al. MicroRNA-874 inhibits proliferation and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma cells by directly targeting paired box 6 [J]. *Mol Med Rep*. 2018, 18(1): 1188-1196.
- [10] Zhao B, Dong AS. MiR-874 inhibits cell growth and induces apoptosis by targetin g STAT3 in human colorectal cancer cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(2): 269-277.
- [11] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(10): 709-719.
- [12] 闵贝贝, 朱莉, 曾娟. 结直肠癌患者血浆外泌体中 miRNA-23b 的表达及其临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(7): 863-868.
- [13] 陈舒, 荣康, 张楠. 外泌体在结直肠癌放化疗耐药中的研究进展 [J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(08): 864-870.
- [14] Yan Y, Su M, Qin B. CircHIPK3 promotes colorectal cancer cells proliferation and metastasis via modulating of miR-1207-5p/FMNL2 signal [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(4): 839-846.
- [15] 崔雪琴, 马胜辉, 冯美聪, 等. miRNA-485-5p 靶向调控 SOX5 对结直肠癌细胞增殖, 迁移, 侵袭的影响分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(10): 1700-1705.
- [16] Sun L, Liu X, Pan B, et al. Serum exosomal miR-122 as a potential diagnostic and prognostic biomarker of colorectal cancer with liver metastasis [J]. *J Cancer*, 2020, 11(3): 630-637.
- [17] Yuan F, Zhao ZT, Jia B, et al. TSN inhibits cell proliferation, migration, invasion, and EMT through regulating miR-874/HMGB2/ β -catenin pathway in gastric cancer [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(5): 1012-1021.
- [18] Li H, Zhang X, Jin Z, et al. MiR-122 Promotes the Development of Colon Cancer by Targeting ALDOA In Vitro [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18(1): 1533033819871300.
- [19] 郑诚, 东方阳, 程蕾, 等. miR-29 家族通过 AKT/mTOR 信号通路抑制结肠癌 MC38 细胞的增殖, 迁移和侵袭 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(5): 798-806.
- [20] Wang L, Wu W, Chen J, et al. miR-122 and miR-199 synergistically promote autophagy in oral lichen planus by targeting the Akt/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(3): 1373-1381.
- [21] Hua Y, Zhu Y, Zhang J, et al. miR-122 Targets X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein to Sensitize Oxaliplatin-Resistant Colorectal Cancer Cells to Oxaliplatin-Mediated Cytotoxicity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2148-2159.
- [22] 刘少平, 梁群, 胡亚华, 等. 血清 lncRNA GAS5 表达与结直肠癌血管生成的关系及其临床意义 [J]. *临床消化病杂志*, 2023, 35(5): 386-390. (下转第 138 页)

- [14] Akagi J, Takai E, Tamori Y, et al. CD3⁺CD56⁺CD8⁺ cells demonstrating a suppressor T cell-like function in the peripheral blood of colon cancer patients[J]. *Int J Oncol*, 2001, 19(3): 561-566.
- [15] 钱亚萍, 路芳芳, 王凌菲, 等. 结肠癌术后化疗感染与细胞免疫及肠道菌群的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(05): 738-742.
- [16] Ogawa S, Itabashi M, Bamba Y, et al. Stage II colon cancer staging using the number of retrieved lymph nodes may be superior to current TNM staging for prognosis stratification: the Japanese study group for postoperative follow-up of colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(10): 2205-2214.
- [17] 刘松鹤, 王军凯, 李晓娜. IPO-38、NIBP2 表达与结肠癌 TNM 分期的关系 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(06): 1200-1202, 1211.
- [18] 肖力, 罗朝军, 陈景艺. 多层螺旋 CT 增强及重建在结肠癌术前 TNM 分期评估中的价值[J]. *中国卫生标准管理*, 2023, 14(20): 98-102.
- [19] Huang Y, Ji L, Zhu J, et al. Lymph node status and its impact on the prognosis of left-sided and right-sided colon cancer: A SEER population-based study[J]. *Cancer Med-us*, 2021, 10(23): 8708-8719.
- [20] Azari F, Meijer RPJ, Kennedy GT, et al. Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule Type 5 Receptor-Targeted Fluorescent Intraoperative Molecular Imaging Tracer for Lung Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1): e2252885.
- [21] 傅芳美. 术前血 NLR、dNLR、CEA 和 CA19-9 乘积与结肠癌术后生存时间相关性研究 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(01): 130-132.
- [22] Kim IK, Lee KY, Kang J, et al. Immune-modulating Effect of Korean Red Ginseng by Balancing the Ratio of Peripheral T Lymphocytes in Bile Duct or Pancreatic Cancer Patients With Adjuvant Chemotherapy [J]. *In Vivo*, 2021, 35(3): 1895-1900.
- [23] Lea D, Watson M, Skaland I, et al. A template to quantify the location and density of CD3⁺ and CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in colon cancer by digital pathology on whole slides for an objective, standardized immune score assessment [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 2049-2057.
- [24] 梁艳玲, 金捷, 吴妮莎, 等. 结肠癌微环境中免疫细胞浸润模式及其预后评估 [J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(04): 361-368.

(上接第 125 页)

- [23] Santos DAR, Gaitero C, Santos M, et al. MicroRNA Biomarkers as Promising Tools for Early Colorectal Cancer Screening-A Comprehensive Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11023.
- [24] Zhang N, Zhang PP, Huang JJ, et al. Reduced serum exosomal miR-874 expression predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 664-672.
- [25] Castanhole-Nunes MMU, Tunissiolli NM, Oliveira ARCP, et al. MiR-612, miR-637, and miR-874 can Regulate VEGFA Expression in Hepatocellular Carcinoma Cell Lines[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(2): 282.
- [26] 范丽娟, 李慧, 张慧敏, 等. 信号转导和转录活化因子 3 通过趋化因子 CX3C 配体 1 促进血管内皮细胞增殖迁移 [J]. *生物工程学报*, 2019, 35(4): 142-151.
- [27] 程晓范, 朱胡太龙, 刘灵, 等. STAT3 信号在炎症性肠病及结肠炎相关结直肠癌发生发展中的作用和相关药物研究进展[J]. *药科学报*, 2022, 57(08): 2253-2261.
- [28] 唐杰. miR-874 抑制 STAT3 蛋白的表达进而调控胃癌细胞血管拟态形成及远处转移 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(z1): 51-51.
- [29] 马二民, 张兆宏, 黄晶晶, 等. 外泌体源性 LncRNA ESCCAL-1/miR-874/ITGBL1 对结直肠癌细胞增殖凋亡的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(3): 442-450.