

手术标本中生物活性分子表达对 结直肠癌腹腔镜术后早期复发转移的预警价值

郭俊宇¹, 廖驰林², 郭厚基¹

(1. 右江民族医学院附属医院 肛肠科, 广西 百色, 533000;

2. 百色市人民医院 心血管内科, 广西 百色, 533000)

摘要:目的 探讨联合检测手术标本中磷酸甘油酸变位酶 1(PGAM1)、微小核糖核酸-433-3p(miR-433-3p)、细胞周期蛋白依赖性激酶 1(CDK1)表达对结直肠癌(CRC)腹腔镜术后早期复发转移的预警价值。方法 回顾性分析 120 例 CRC 腹腔镜手术患者的临床资料,根据术后 1 年复发转移发生情况分为发生组 31 例和未发生组 89 例。比较 2 组临床资料及手术标本中 PGAM1、miR-433-3p、CDK1 表达;采用 Logistic 回归分析探讨 PGAM1、miR-433-3p、CDK1 对 CRC 腹腔镜术后复发转移的影响;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PGAM1、miR-433-3p、CDK1 单独及联合预测腹腔镜术后复发转移的价值,并进行外部验证。结果 发生组 PGAM1 mRNA、CDK1 mRNA 水平高于未发生组,miR-433-3p 水平低于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,PGAM1 mRNA (OR = 1.387, 95% CI: 1.025 ~ 1.877)、miR-433-3p (OR = 0.543, 95% CI: 0.319 ~ 0.924)、CDK1 mRNA (OR = 1.353, 95% CI: 1.108 ~ 1.651)均是 CRC 腹腔镜术后复发转移的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,PGAM1 mRNA、miR-433-3p、CDK1 mRNA 联合预测 CRC 腹腔镜术后复发转移的曲线下面积(AUC)为 0.904(95% CI: 0.836 ~ 0.950),优于各指标单独预测效能。个体值预测结果显示,诊断准确率为 84.17%的条件下,CRC 患者在腹腔镜术后会发生早期复发转移;外部验证显示,联合预测结果与临床实际结果的 Kappa 值为 0.864(95% CI: 0.611 ~ 0.984),一致性较好。结论 手术标本中 PGAM1、miR-433-3p、CDK1 表达均是 CRC 患者腹腔镜术后早期复发转移的独立影响因素,联合检测对术后复发转移具有较高预测价值。

关键词: 磷酸甘油酸变位酶 1; 微小 RNA-433-3p; 细胞周期蛋白依赖性激酶 1; 结直肠癌; 腹腔镜手术; 复发; 转移; 预测价值

中图分类号: R 735.3; R 730.1; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2025)02-057-06 DOI: 10.7619/jcmp.20244869

Warning value of bioactive molecule expression in surgical specimens for early recurrence and metastasis of colorectal cancer after laparoscopic surgery

GUO Junyu¹, LIAO Chilin², GUO Houji¹

(1. Anorectal Department, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000; 2. Cardiovascular Department, Baise People's Hospital, Baise, Guangxi, 533000)

Abstract: Objective To explore the warning value of expression of phosphoglycerate mutase 1 (PGAM1), microRNA-433-3p (miR-433-3p) and cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) in surgical specimens for early recurrence and metastasis after laparoscopic surgery for colorectal cancer (CRC). **Methods** Clinical materials of 120 patients with laparoscopic surgery for CRC were retrospectively analyzed. Based on the incidence status of recurrence and metastasis within one year after surgery, the patients were divided into recurrence group ($n = 31$) and non-recurrence group ($n = 89$). The clinical materials and the expression levels of PGAM1, miR-433-3p, and CDK1 in surgical specimens were compared between the two groups. Logistic regression analysis was conducted to explore the impacts of PGAM1, miR-433-3p and CDK1 on recurrence and metastasis after laparoscopic surgery for CRC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the values of PGAM1, miR-433-3p

收稿日期: 2024-10-16 修回日期: 2024-12-24

基金项目: 2021 年度百色科学研究与技术开发课题(百科 20213214); 2022 年度广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2022KY0530)

通信作者: 廖驰林

and CDK1 alone as well as their combination for predicting recurrence and metastasis after laparoscopic surgery, and external validation was performed. **Results** The levels of *PGAM1* mRNA and *CDK1* mRNA in the recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group, while the level of miR-433-3p was significantly lower ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that *PGAM1* mRNA (OR = 1.387, 95% CI, 1.025 to 1.877), miR-433-3p (OR = 0.543, 95% CI, 0.319 to 0.924), and *CDK1* mRNA (OR = 1.353, 95% CI, 1.108 to 1.651) were all independent factors associated with recurrence and metastasis after laparoscopic surgery for CRC ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction of recurrence and metastasis after laparoscopic surgery for CRC by *PGAM1* mRNA, miR-433-3p, and *CDK1* mRNA was 0.904 (95% CI, 0.836 to 0.950), which was superior to the predictive performance of each indicator alone. Individual value prediction results indicated that CRC patients would experience early recurrence and metastasis after laparoscopic surgery under the condition of a diagnostic accuracy rate of 84.17%. External validation showed that the Kappa value between the combined prediction result and the actual clinical result was 0.864 (95% CI, 0.611 to 0.984), indicating good consistency. **Conclusion** The expression levels of *PGAM1*, miR-433-3p, and *CDK1* in surgical specimens are all independent factors influencing early recurrence and metastasis after laparoscopic surgery for CRC patients, and their combined detection has high predictive value for postoperative recurrence and metastasis.

Key words: phosphoglycerate mutase 1; microRNA-433-3p; cyclin dependent kinase 1; colorectal cancer; laparoscopic surgery; recurrence; metastasis; predictive value

结直肠癌(CRC)是消化道常见恶性肿瘤,具有较高的患病率和致死率^[1]。腹腔镜手术可有效延长CRC患者生存时间,尤其适用于早期癌细胞未转移者,5年生存率高达90%以上,但鉴于疾病异质性及个体差异,仍有部分患者术后复发和转移^[2-3]。磷酸甘油酸变位酶1(*PGAM1*)属糖酵解途径关键酶,通过其催化作用,可生成磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)等中间产物,参与肿瘤发生及病理进展过程^[4]。微小RNA-433-3p(miR-433-3p)已被证实为抑癌基因,可参与调控多种癌细胞增殖、转移及能量代谢等生物学过程^[5]。细胞周期蛋白依赖性激酶1(*CDK1*)属真核细胞周期关键调控因子,通过结合周期蛋白,可驱动细胞周期进程及肿瘤进展^[6-7]。本研究探讨*PGAM1*、*CDK1*、miR-433-3p与CRC术后复发转移的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年8月—2023年7月120例CRC腹腔镜手术患者的临床资料,根据术后1年复发转移发生情况分为发生组31例和未发生组89例。纳入标准:①符合《中国结直肠癌早诊早治专家共识》^[8]相关标准,经病理结果

证实为CRC者;②首次确诊,符合腹腔镜手术指征,且入组前未接受放疗、化疗等相关抗癌治疗者;③临床资料留存完整者。排除标准:①已参与其他临床研究者;②合并其他恶性病变者;③合并严重感染性疾病者;④合并凝血异常等循环系统病变者;⑤合并自身免疫缺陷者;⑥合并重要脏器损伤者;⑦术后1年未遵医嘱用药、复查、意外死亡或失联者;⑧合并消化道出血、急性肠梗阻者;⑨既往存在腹腔手术史者;⑩术后生存期不足1年者。本研究已通过右江民族医学院附属医院伦理委员会审批(批件号:YYFY-LL-2023-149)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集:基于万方、知网、PubMed等在线数据库数据,以“结直肠癌”“腹腔镜手术”“复发转移”等为关键词,检索CRC术后复发转移相关文献,并结合病情等确定可能影响因素。由2名研究组成员共同查阅医院电子病案系统,采集患者临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、肿瘤位置(直肠、结肠)、TNM分期、分化程度(低、中、高)、肿瘤类型(隆起型、溃疡型、浸润型)、组织学分型(腺癌、黏液腺癌、其他)等。资料调查人员均接受统一培训、考核,熟练掌握研究目的及意义,严格筛选病例,并遵守保密及公平

公正原则。数据录入、核对采用双人形式,统一使用2021版Excel软件,信息采集完成后随机抽20%核查,以确保数据真实性及结果可靠性,再进行统计学分析。

1.2.2 手术标本 *PGAM1*、*miR-433-3p*、*CDK1* 表达水平检测:术中留取病灶实体组织,称取约100 mg 样本,加入1 mL Trizol 制成碾磨液,提取总RNA,以逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)生成cDNA,进行PCR扩增。扩增程序:95℃预变性5 min,95℃变性10 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共40个循环。引物序列:*PGAM1* 上游5'-GGAGGGAAACGTGTACTGA-3',下游5'-AGAACTGCATGGCCTTGAT-3';*CDK1* 上游5'-CCTAGCATCCCATGTCAAAAACCTGG-3',下游5'-TGATTCAGTGCCATTTTGCCAGA-3';*miR-433-3p* 上游5'-AACGAGCTTGTGGCCACG3',下游5'-TGCGCCGTTTTGAACCACTGC-3'。*PGAM1*、*CDK1* 以 *GAPDH* 作为内参,*miR-433-3p* 以 *U6* 作为内参,根据PCR扩增曲线,获取样本循环周期数,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 *PGAM1* mRNA、*CDK1* mRNA、*miR-433-3p* 相对表达量。基因引物及检测试剂盒购自美国应用生物公司,检测期间室内质控均在控,质评合格。

1.2.3 术后复发转移评估:术后1年时,分别行腹部B超、胸部CT、纤维肠镜及病理检查,综合评估复发情况。

1.3 观察指标

比较发生组、未发生组临床资料及手术标本 *PGAM1*、*miR-433-3p*、*CDK1* 表达;分析手术标本 *PGAM1* mRNA、*miR-433-3p*、*CDK1* mRNA 表达对CRC腹腔镜术后复发转移的影响;分析 *PGAM1*、*miR-433-3p*、*CDK1* 单独及联合预测腹腔镜术后复发转移的价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0 软件进行数据分析。计量资料经正态分布(Kolmogorov-Smirnov法)检验,近似服从正态分布时以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较行独立样本 *t* 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较行 χ^2 检验;等级资料采用Ridit分析,以 *U* 表示;构建Logistic回归模型分析术后复发转移的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 *PGAM1*、*miR-433-3p*、*CDK1* 对术后复发转移的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

发生组与未发生组年龄、性别、BMI、肿瘤位置、肿瘤最大直径、T分期、N分期、分化程度、肿瘤类型、组织学分型比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 2组临床资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

临床资料	分类	发生组(n=31)	未发生组(n=89)	<i>t</i> / χ^2 / <i>U</i>	<i>P</i>
年龄/岁		65.82 ± 8.00	63.97 ± 10.14	0.920	0.359
性别	男	18(58.06)	55(61.80)	0.134	0.714
	女	13(41.94)	34(38.20)		
体质量指数/(kg/m ²)		24.15 ± 0.87	24.20 ± 0.79	0.296	0.768
肿瘤位置	直肠	17(54.84)	53(59.55)	0.210	0.647
	结肠	14(45.16)	36(40.45)		
肿瘤最大直径/cm		5.94 ± 1.50	5.59 ± 1.74	0.998	0.321
T分期	T ₁ 期	1(3.22)	6(6.74)	0.075	0.784
	T ₂ + T ₃ 期	30(96.78)	83(93.26)		
N分期	N ₀ 期	1(3.22)	5(5.62)	0.002	0.962
	N ₁ + N ₂ 期	30(96.78)	84(94.38)		
分化程度	低分化	6(19.35)	13(14.61)	0.512	0.609
	中分化	14(45.16)	41(46.07)		
	高分化	11(35.49)	35(39.32)		
肿瘤类型	隆起型	5(16.13)	10(11.23)	0.325	0.745
	溃疡型	25(80.65)	77(86.52)		
	浸润型	1(3.22)	2(2.25)		
	腺癌	23(74.19)	66(74.16)		
组织学分型	黏液腺癌	5(16.13)	17(19.10)	0.060	0.952
	其他	3(9.68)	6(6.74)		

2.2 2 组手术标本 *PGAM1* mRNA、miR-433-3p、*CDKI* mRNA 比较

发生组 *PGAM1* mRNA、*CDKI* mRNA 水平高于未发生组，miR-433-3p 水平低于未发生组，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 2 组手术标本 *PGAM1* mRNA、miR-433-3p、*CDKI* mRNA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>PGAM1</i> mRNA	miR-433-3p	<i>CDKI</i> mRNA
发生组 ($n=31$)	1.04 ± 0.34**	0.43 ± 0.14**	1.69 ± 0.55**
未发生组 ($n=89$)	0.75 ± 0.21	0.68 ± 0.22	0.91 ± 0.30

PGAM1: 磷酸甘油酸变位酶 1; *CDKI*: 细胞周期蛋白依赖性激酶 1。与未发生组比较, ** $P < 0.01$ 。

表 3 联合预测模型的构建

变量	β	S. E.	Wald χ^2	OR	95% CI		P
					下限	上限	
<i>PGAM1</i> mRNA (X_1)	0.327	0.089	13.515	1.387	1.025	1.877	<0.001
miR-433-3p (X_2)	-0.611	0.204	8.965	0.543	0.319	0.924	0.004
<i>CDKI</i> mRNA (X_3)	0.302	0.108	7.818	1.353	1.108	1.651	0.013
常数项	-0.835	0.243	11.801	0.434	—	—	<0.001

2.3.2 联合预测因子的生成及最佳临界值的确定: 采用 Stata 10.0 软件 Predict pre1 命令, 将原始协变量 *PGAM1* mRNA (X_1)、miR-433-3p (X_2)、*CDKI* mRNA (X_3) 拟合, 生成联合预测因子。列出生成的联合预测因子在各取值时的敏感度、特异度, 取约登指数最大时对应的数值作为最佳临界值, 即 0.120。

2.3.3 联合预测因子及各协变量的预测价值: ROC 曲线分析结果显示, 联合预测因子的曲线下面积 (AUC) 大于各协变量 *PGAM1* mRNA (X_1)、miR-433-3p (X_2)、*CDKI* mRNA (X_3) ($Z = 2.157$ 、2.515、2.421, P 均 < 0.05)。见图 1、表 4。

2.3 联合预测模型的构建及验证

2.3.1 建立 Logistic 回归方程: 以 CRC 腹腔镜术后复发转移为因变量 (未发生 = 0, 发生 = 1), 以 *PGAM1* mRNA (X_1)、miR-433-3p (X_2)、*CDKI* mRNA (X_3) 为协变量, 建立 Logistic 回归方程, 模型表达式为: $\text{Logit}(P) = -0.835 + 0.327 \times X_1 - 0.611 \times X_2 + 0.302 \times X_3$, 其中 *PGAM1* mRNA、miR-433-3p、*CDKI* mRNA 均是 CRC 腹腔镜术后复发转移的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

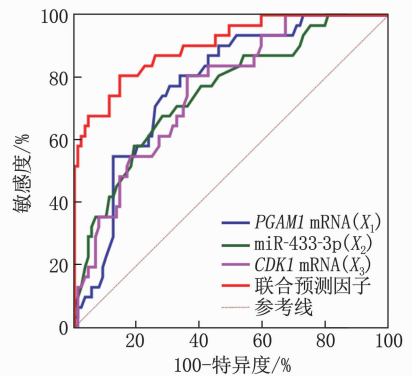


图 1 联合预测因子及各协变量预测术后复发转移的 ROC 曲线

表 4 联合预测因子及各协变量的预测参数

指标	AUC	95% CI	cut-off 值	敏感度/%	特异度/%	P
<i>PGAM1</i> mRNA (X_1)	0.777	0.692 ~ 0.848	0.77	77.42	69.66	<0.001
miR-433-3p (X_2)	0.754	0.667 ~ 0.828	0.46	67.74	71.91	<0.001
<i>CDKI</i> mRNA (X_3)	0.758	0.671 ~ 0.831	1.32	80.65	64.04	<0.001
联合预测因子	0.904	0.836 ~ 0.950	0.120	80.65	85.39	<0.001

2.3.4 个体值预测: 将 $\text{Logit}(P) = -0.835 + 0.327 \times X_1 - 0.611 \times X_2 + 0.302 \times X_3$ 变形, 即

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(-0.835 + 0.327 \times X_1 - 0.611 \times X_2 + 0.302 \times X_3)}}。$$

随机抽取 1 例患者, 其 $X_1 = 0.98$, $X_2 = 0.35$, $X_3 = 1.44$, 代入方程得到概率值 $P = 0.745$, 大于最佳临界值, 因此在诊断准确率为 84.17% 的条件下, 该 CRC 患者在腹腔镜术后会发生早期复发转移。

2.3.5 联合预测价值的验证: 另选取本中心不同时期 60 例满足上述纳入与排除标准的患者作为外部数据集, 以验证联合预测价值。临床随访发现, 发生复发转移 15 例, 未发生 45 例; 采用联合预测发现, 发生复发转移 14 例, 未发生 46 例。Kappa 值检验显示, 联合预测结果与临床实际结果的一致性为 95.00%, Kappa 值为 0.864, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 5。

表5 联合预测价值的验证

临床实际	联合预测		总计	一致性	χ^2	<i>P</i>	Kappa	95% CI
	发生	未发生						
发生	13	2	15					
未发生	1	44	45	95.00%	40.248	<0.001	0.864	0.611~0.984
总计	14	46	60					

3 讨论

流行病学相关数据^[9-10]显示,随着人们饮食结构改变,CRC发病率呈逐年升高趋势,接受腹腔镜手术患者亦增多。本研究结果显示,120例CRC患者术后1年复发转移率为25.83%,与李忠发等^[11]研究结果23.13%相近,可见腹腔镜术后复发转移仍较为常见,临床应加强术后复发转移防治工作。

无论是富氧或乏氧内环境,肿瘤细胞均进行低产能糖酵解途径,即瓦博格效应。PGAM属糖酵解酶,PGAM1作为其特异性异构体之一,主要分布于脑组织,可催化3-磷酸甘油酸(3-DPG)转化为2-DPG,降解为大量PEP,参与糖质新生、糖解作用等,并在糖酵解中经抑癌基因调节,正向影响肿瘤细胞存活、分化等,参与肿瘤生长等恶性生物学行为,若术后机体存在活肿瘤细胞,则高表达PGAM1 mRNA可刺激肿瘤细胞分化、迁移等,增高复发转移风险^[12-13]。此外,PGAM1可特异性地结合平滑肌肌动蛋白,与其发生相互作用,亦可结合转录因子等上游信号蛋白,共同调节下游相关蛋白表达,进而加速肿瘤细胞迁移,促进肿瘤细胞侵袭、转移^[14]。本研究结果显示,发生组PGAM1 mRNA水平高于未发生组,提示手术标本PGAM1 mRNA表达与术后复发转移密切相关;本研究构建Logistic回归模型,发现PGAM1 mRNA是术后复发转移的独立影响因素。LIU M等^[15]研究指出,敲低PGAM1表达水平,可明显阻滞肿瘤细胞增殖、转移及上皮间质转化等过程。

细胞周期调控失常可使细胞生长失控,亦是肿瘤发生、进展及复发转移的关键因素^[16-18]。CDK1作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员,是细胞周期调控系统核心因子,于G₂晚期、M早期较为活跃,在细胞有丝分裂、凋亡及多能性中具有重要作用,其调控功能失调与肿瘤发生、进展联系密切^[19]。既往多项研究^[20-21]显示,CDK1在多种肿瘤细胞中呈异常高表达,具有促癌作用。高

表达CDK1 mRNA可直接干扰机体细胞周期生理过程,引起细胞分化障碍,并加速细胞周期自G₂期转换为M期,加速肿瘤细胞有丝分裂,继而促进肿瘤细胞发生恶性增殖,最终导致术后复发转移^[22]。本研究发现,复发转移患者手术标本中CDK1 mRNA表达水平较高;Logistic回归分析显示,CDK1 mRNA与术后复发转移独立相关。分析原因可能为高表达CDK1 mRNA刺激术后活肿瘤细胞无限增殖、迁移,并抑制其分化程度,增高术后复发转移风险^[23]。

研究^[24]发现miRNA属小分子非编码单链RNA,广泛存在于真核细胞中,可结合靶基因3'非翻译区(3'UTR),促进其降解,进而参与基因转录后调控。CRC患者含有大量SW480细胞,属CRC细胞系,进展能力较强^[25]。miR-433-3p位于染色体14q32.2,通过失活丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制细胞增殖,属抑癌基因,在肿瘤发生、进展或复发转移过程中被大量消耗,其表达可迅速下调,对机体的保护及肿瘤细胞抑制的作用减弱;同时,低表达miR-433-3p可增强CRC SW480细胞增殖、迁移及侵袭,并抑制细胞凋亡,加剧CRC恶性生物学表型,进而增高术后复发转移风险^[26]。白雨微等^[27]研究表明,miR-433-3p在促癌基因Ras相关蛋白1A(RAP1A)3'UTR存在互补位点,基因实验证实二者具有靶向关系,且miR-433-3p是miR-433-3p/RAP1A调控轴信号级联关键因子,可参与调节CRC进展。本研究发现,miR-433-3p是腹腔镜术后复发转移的影响因素;Logistic回归分析发现,miR-433-3p与术后复发转移独立相关。

本研究绘制PGAM1 mRNA、CDK1 mRNA、miR-433-3p单独及联合预测的ROC曲线,发现各指标均对术后复发转移具有一定预测价值,联合检测可明显提高预测效能,且联合预测与临床实际结果具有良好一致性,可作为临床预测CRC术后复发转移的潜在指标。本研究为回顾性研究,纳入临床资料较为有限,结果稳定性及可靠性可

能受到一定影响,未来仍需开展前瞻性研究,并进行更深入的探讨。

综上所述,手术标本 PGAM1、miR-433-3p、CDK1 表达与 CRC 患者腹腔镜术后早期复发转移密切相关,联合检测对术后复发转移具有较高预测价值,可为临床早期预测复发转移提供参考,并对临床防治工作具有一定的指导意义。

参考文献

- [1] SHIN A E, GIANCOTTI F G, RUSTGI A K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(4): 222–236.
- [2] DIJKSTRA E A, NILSSON P J, HOSPERS G A P, *et al.* Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: a 5-year follow-up of the RAPIDO trial [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(4): e766–e772.
- [3] MAHMOUD N N. Colorectal cancer: preoperative evaluation and staging [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2022, 31(2): 127–141.
- [4] LUO J Q, YANG T W, WU J, *et al.* Exosomal PGAM1 promotes prostate cancer angiogenesis and metastasis by interacting with ACTG1 [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 502.
- [5] ZHANG J, GUO Y H, MA Y R, *et al.* MiR-433-3p targets AJUBA to inhibit malignant progression of glioma [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2022, 29(1): 44–54.
- [6] HAN Z T, JIA Q, ZHANG J, *et al.* Deubiquitylase YOD1 regulates CDK1 stability and drives triple-negative breast cancer tumorigenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 228.
- [7] GUAN T M, LI M, SONG Y, *et al.* Phosphorylation of USP29 by CDK1 governs TWIST1 stability and oncogenic functions [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(11): e2205873.
- [8] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(22): 1691–1698.
- [9] IONESCU V A, CHEORGHIE G, BACALBASA N, *et al.* Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis [J]. *Medicina*, 2023, 59(9): 1646.
- [10] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, *et al.* The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262–274.
- [11] 李忠发, 陈元龙, 李扬. 结直肠癌转录因子激活蛋白 2 α 和 2 β 表达与腹腔镜下根治术后复发的临床关系 [J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(11): 33–38.
- [12] HOU Y C, ZHANG X T, YAO H, *et al.* METTL14 modulates glycolysis to inhibit colorectal tumorigenesis in p53-wild-type cells [J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(4): e56325.
- [13] SUN X D, HE L F, LIU H, *et al.* The diapause-like colorectal cancer cells induced by SMC4 attenuation are characterized by low proliferation and chemotherapy insensitivity [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1563–1579, e8.
- [14] 于文文, 李舒展, 王敏, 等. 磷酸甘油酸变位酶 1 在结直肠癌组织中的表达及其对患者预后和癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(10): 862–867.
- [15] LIU M, LI R M, WANG M, *et al.* PGAM1 regulation of ASS1 contributes to the progression of breast cancer through the cAMP/AMPK/CEBPB pathway [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(15): 2843–2860.
- [16] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(1): 74–88.
- [17] 金熠蓉, 储屹, 吴开春, 等. Sec62 对结直肠癌细胞的增殖作用及其潜在机制 [J]. *空军军医大学学报*, 2022, 43(4): 309–314.
- [18] 王国强, 张纲, 唐建坡, 等. SOX4 通过靶向调节 miR-17 表达水平对结直肠癌细胞免疫逃逸及细胞迁移的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(13): 1825–1830.
- [19] WANG Q S, BODE A M, ZHANG T S. Targeting CDK1 in cancer: mechanisms and implications [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 58.
- [20] ZENG K X, LI W H, WANG Y, *et al.* Inhibition of CDK1 overcomes oxaliplatin resistance by regulating ACSL4-mediated ferroptosis in colorectal cancer [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(25): e2301088.
- [21] LIU F, ZHU C M, MA H, *et al.* Curcumin targets miR-134-5p to suppress the progression of colorectal cancer through regulating the CDCA3/CDK1 pathway [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(1): 109–122.
- [22] DING L, XU Y J, XU L, *et al.* Programmed cell death 11 modulates but not entirely relies on p53-HDM2 loop to facilitate G2/M transition in colorectal cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12(1): 57.
- [23] LU P F, YU Z N, WANG K N, *et al.* DDX21 interacts with WDR5 to promote colorectal cancer cell proliferation by activating CDK1 expression [J]. *J Cancer*, 2022, 13(5): 1530–1539.
- [24] LOBERA E S, VARELA M A, JIMENEZ R L, *et al.* miRNA as biomarker in lung cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11): 9521–9527.
- [25] QU J X, CHEN Q Y, BING Z Q, *et al.* C. tropicalis promotes CRC by down-regulating tumor cell-intrinsic PD-1 receptor via autophagy [J]. *J Cancer*, 2023, 14(10): 1794–1808.
- [26] MAO Z H, LIN D P, XU J. Hsa_circ_0001535 regulates colorectal cancer progression via the miR-433-3p/RBPJ axis [J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(3): 861–878.
- [27] 白雨微, 黄小齐, 刘航, 等. 微小 RNA-433-3p 靶向调控 RAPIA 对结直肠癌细胞生物学行为的影响 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(12): 1092–1098.

(本文编辑: 梁璇 钱锋; 校对: 索晓灿)