

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 022

综 述

结直肠锯齿状息肉发病机制及微小 RNA 作用的研究进展

杨凯惠, 马瑞军综述 汪嵘审校

基金项目: 山西省卫生健康委员会面上项目(202203021221259)

作者单位: 030012 太原, 山西医科大学第五临床医学院



【摘要】 锯齿状息肉(SP)具有一定的恶变潜能,通过独特的锯齿状癌变途径,导致了15%~30%结直肠癌的发生。微小RNA(microRNA或miRNA)是一类小的非编码RNA,与肿瘤的发生发展有关。有研究发现,miRNA在锯齿状息肉(尤其是无蒂锯齿状病变)中存在异常表达,可能参与了结直肠癌的进展。文章对锯齿状息肉的发病机制及miRNA在不同类型锯齿状息肉中的表达差异进行综述。

【关键词】 结直肠癌; 锯齿状息肉; 临床特征; 发病机制; 微小RNA

【中图分类号】 R574.6

【文献标识码】 A

Research progress on the pathogenesis of colorectal serrated polyps and the role of microRNAs Yang Kaihui, Ma Rui-jun, Wang Rong. The Fifth Clinical College of Shanxi Medical University, Shanxi Province, Taiyuan 030012, China
Funding program: General Project Shanxi Province Medical and Health Commission(202203021221259)

【Abstract】 Serrated polyps (SP) have certain malignant potential, resulting in approximately 15% to 30% of colorectal cancers through a unique serrated carcinogenic pathway. MicroRNAs (microRNAs or miRNAs) are a class of small, non-coding RNAs that are associated with the development of tumors. Studies have found that miRNA is abnormally expressed in serrated polyps (especially sessile serrated lesions), which may be involved in the progression of colorectal cancer. The article mainly summarizes the pathogenesis of jagged polyps and the differences in miRNA expression in different types of jagged polyps.

【Key words】 Colorectal cancer; Serrated polyps; Clinical features; Pathogenesis; MicroRNA

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤。据2020年全球癌症统计,结直肠癌居全球发病谱第3位,死亡谱第2位^[1]。近年来,我国结直肠癌的发病率和病死率逐年上升。I期结直肠癌的5年生存率>90%,但IV期的5年生存率下降至11%~15%^[2]。CRC的发生途径包括腺瘤—癌、炎—癌、denovo—癌、锯齿状息肉—癌。其中,腺瘤—癌途径导致70%~80%的结直肠癌,其典型特征是染色体不稳定和微卫星稳定。锯齿状癌变途径以CpG岛甲基化表型(CpG island hypermethylator phenotype, CIMP)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、BRAF/KRAS突变和WNT通路激活为特点,此种途径导致15%~30%的结直肠癌^[3]。miRNA是长度为18~24个核苷酸序列的小分子RNA,可通过影响靶基因mRNA的表达来影响肿瘤的进程,被证明在锯齿状息肉中存在表达失调。文章对结直肠锯齿状息肉的发病机制及miRNA的作用研究进展予以综述。

1 锯齿状息肉分类

直至2010年,人们普遍认为锯齿状息肉(serrated polyps, SP),一般不具恶性潜能。此后,研究者们又创造了许多术语来描述这些病变,增加了对SP术语和分类的误解。2019年第五版WHO消化系统肿瘤分类将锯齿状息肉分为5类,包括增生

性息肉(hyperplastic polyp, HP)、无蒂锯齿状病变(sessile serrated lesion, SSL)、无蒂锯齿状病变伴异型增生(SSL with dysplasia, SSLD)、传统锯齿状腺瘤(traditional serrated adenoma, TSA)和锯齿状腺瘤—未分类^[4]。新分类法去除了HP亚型中的黏蛋白缺乏型(mucin-poor type, MPHP)。其中,SSL和TSA被认为是癌前病变,具有一定的恶性潜能。SP亚型之间在细胞学、结构特征等方面的差异可能是由负责细胞增殖和分化的基因突变或表观遗传改变引起^[5]。

1.1 增生性息肉(HP) HP是最常见的亚型,大多数位于远端结肠,通常<5 mm,约占锯齿状息肉的75%,恶性潜能小,包括微囊泡型增生性息肉(microvesicular type, MVHP)和富含杯状细胞型增生性息肉(goblet-cell rich type, GCHP)。由于内镜下特征相似,这2种亚型的鉴别诊断存在一定的挑战性。在分子水平上, MVHP通常带有BRAF V600E突变和CIMP-H,被认为是SSL的前体, GCHP表现为KRAS突变和CIMP-L。据报道, HP可以在7.5年内发展为SSL或TSA,且位于近端结肠的HP更具恶变潜能^[6]。

1.2 无蒂锯齿状病变(SSL) SSL是第二常见的锯齿状病变类型,约占SP的25%,平均大小为5~7 mm,外观为界限不清、形态不规则的苍白病变,组织学上表现为结构扭曲的锯齿状隐窝。BRAF突变和CIMP是SSL典型的分子特征。大约10%的

SSL 可通过锯齿状癌变途径导致 CRC^[6]。由于 SSL 好发于肠道皱褶较多的近端结肠,内镜下不易发现且癌变率较高,因此有研究认为发生在结肠镜筛查后的结直肠癌可能由漏检和未处理的 SSL 发展而来。

1.3 无蒂锯齿状病变伴异型增生 (SSLD) 当 SSL 恶性进展时,会出现异型增生的关键过渡,有 4%~8% 的 SSL 伴有异型增生。在一项包含 266 例锯齿状病变的研究中,SSLD 的中位大小为 12 mm,超过 20 mm 的 SSL 中有高达 32% 伴有异型增生,且多伴有 MLH1 表达缺失^[7-8]。因此,MSI 可能是 SSLD 发生的重要机制。

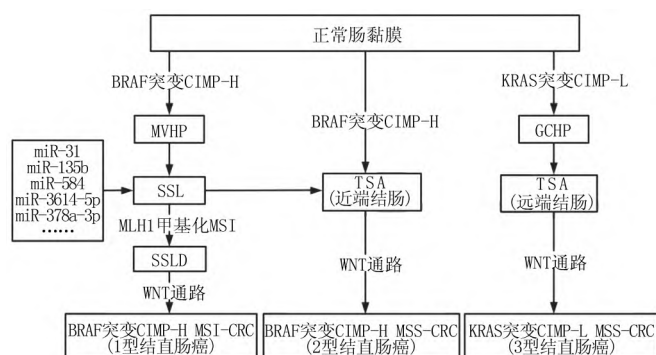
1.4 传统锯齿状腺瘤 (TSA) 与 HP 类似,TSA 常位于远端结肠,占锯齿状息肉的 1%~2%,组织学上表现为扭曲的绒毛或管状结构伴锯齿状病变。TSA 通常较 SSL 大,在白光下表现为红色、突出、带蒂的外观。与 SSL 相比,TSA 的分子谱具有更大的异质性,其发生恶性肿瘤的风险以及进展为癌的速度尚不清楚。

2 锯齿状息肉的危险因素

目前研究已经确定了一些 SP 的危险因素。与传统腺瘤相比,年龄较大和男性不是主要的危险因素。一项包含 141 143 例患者的研究表明,吸烟、饮酒、体质量指数、服用非甾体抗炎药与锯齿状息肉 (尤其是 SSL) 有关联。吸烟人群患 SP 的风险增加近 2.5 倍^[9],饮酒可使患 SP 的风险增加 33%^[10]。与正常体质量患者相比,体质量指数高的患者患 SP 的风险增加 30%^[11]。有研究表明,非甾体抗炎药的使用与 SSL 的发生呈负相关,阿司匹林可将近端结肠 SP 风险降低约 40%^[12-13]。有 CRC 家族史和癌前锯齿状息肉个人史的患者患 SSL 的风险增加。

3 锯齿状息肉癌变的发病机制

一般认为,锯齿状息肉癌变途径的发生过程是 MAPK 信号通路相关基因改变 (如 BRAF/KRAS) 引起 CPG 岛甲基化表型,导致一些肿瘤抑制基因沉默,进而发生 MSI 引起肿瘤。WNT/ β -catenin 通路激活也参与肿瘤的发生。CIMP 和 MSI 是表现遗传 DNA 变化的结果。锯齿状息肉的癌变途径见图 1。



注: MVHP, 微囊泡型增生性息肉; GCHP, 富含杯状细胞型增生性息肉; SSL, 无蒂锯齿状病变; SSLD, 无蒂锯齿状病变伴异型增生; TSA, 传统锯齿状腺瘤; CIMP-H, CIMP 高; CIMP-L, CIMP 低; MSI-CRC, 微卫星不稳定型结直肠癌; MSS-CRC, 微卫星稳定型结直肠癌; miRNA, 微小 RNA。

图 1 锯齿状息肉的癌变途径示意图

3.1 CPG 岛甲基化表型 (CIMP) Toyota 等^[14]于 1999 年提出这一概念,后来被认为是锯齿状通路中的致癌机制。CPG 岛 (胞嘧啶和鸟苷酸以一个磷酸连接) 是胞嘧啶-鸟苷酸残基以

200~1 000 bp 的重复序列出现的 DNA 区域,常位于基因启动子附近区域,大多数处于非甲基化状态,参与基因表达的调控。CPG 二核苷酸中的胞嘧啶通过甲基转移酶转化为 5-甲基胞嘧啶,诱导 DNA 空间结构发生变化,使染色质凝缩成团,导致转录因子不能结合,从而引起相关基因沉默。由 DNA 异常甲基化 (即 CIMP) 引起重要抑癌基因沉默可以促进肿瘤生长。在 SSLD 中,75% 的病例存在 MLH1 基因及其启动子甲基化^[15],被认为是锯齿状通路中最重要的致癌机制。

目前,用来检测 CIMP 状态的基因组、实验室技术和标记阈值无通用标准,最简单常用的 2 种方法是甲基化特异性 PCR (MSP) 和 MethyLight 测定 (甲基化特异性实时定量 PCR),可对 CIMP 进行分级: CIMP 高 (CIMP-H)、CIMP 低 (CIMP-L) 和 CIMP 阴性。CIMP 的预后作用在不同的肿瘤分期中可能不同,不同的研究得出了不同甚至相反的结论^[16-17]。一项包含 15 315 例 CRC 患者生存数据表明:在 III~IV 期的 CRC 中,CIMP-H 的患者较 CIMP-L 的患者总体死亡风险增加 1.52 倍,而在 I~II 期 CRC 中,2 组的总生存期无明显差异^[18]。除了预后价值外,CIMP 在预测化疗疗效中的作用也存在争议,不同的研究结果并不一致。这可能是由于不同 CIMP 状态的 CRC 在药物转运蛋白、药物受体、药物代谢酶或与化疗药物药代动力学等相关的基因表达之间存在差异,导致化疗敏感性不同^[18]。

3.2 微卫星不稳定性 (MSI) CRC 中的 MSI 机制首次在 Lynch 综合征中被发现。MSI 是由 DNA 错配修复 (Mismatch Repair, MMR) 基因活性丧失引起的。MMR 基因可以识别和修复 DNA 复制过程中出现的碱基错配、插入和缺失,对维持基因组稳定性具有重要作用。MMR 基因在人类中多达 12 个,最主要的 4 个基因为 MLH1、PMS2、MSH2 和 MSH6,其中 MLH1 和 MSH2 是 MMR 家族中的主要成员 (发生突变占 90% 以上)。一般使用 5 个微卫星标记 (称为 Bethesda 组,包括 BAT25、BAT26 等 2 个单核苷酸标记和 D2S123、D5S346、D17S250 等 3 个双核苷酸标记) 来识别 MSI 状态,当没有标记物改变时,肿瘤被定义为微卫星稳定 (MSS),有一个标记物改变时,肿瘤被定义为低度微卫星不稳定 (MSI-low, MSI-L),有 2 个或 2 个以上的标记物改变时,肿瘤被定义为高度微卫星不稳定 (MSI-high, MSI-H)。有研究表明,在具有 MSI 表型的 SSLs、TSA 和 CRC 中,存在多种 miRNA 及其下游靶基因的异常表达 (包括 miRNA-5787、miRNA-482-5p、miRNA-200b-3p、miRNA-222-3p、miRNA-6753-3p 和 SRRM2、POLR2J3、ETF1、MYB、SLC26A3、OLFM4)^[19]。一般来说,MSI 发生在致癌序列的后期,与 SSLD 的发生有关。

3.3 MAPK 途径信号通路的改变: BRAF/KRAS 突变 不同于腺瘤-癌途径,锯齿状息肉很少发生 APC 突变,最常见的为 BRAF 突变,偶见 KRAS 突变^[6],并且,这 2 种突变在锯齿状息肉中是互斥的。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是一组能被不同的细胞外刺激,如细胞因子、神经递质、激素等激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,负责把信息从细胞表面传导到细胞核内部。BRAF 基因编码一种名为 B-raf 的蛋白质,在 MAPK 通路中发挥重要作用。根据 BRAF 突变的状态可以将结直肠癌分为 2 种表型: BRAF V600E 突变和非

V600 突变的 CRC^[20]。在锯齿状病变通路中, BRAF 常见的突变位点为 BRAF V600E, 该突变抑制肠黏膜的正常凋亡, 诱导 CIMP 和 MLH1 启动子甲基化^[6], 导致异常隐窝灶转变为 MVHP, 被认为是肿瘤的早期启动事件。在一项对 137 例锯齿状病变的研究中, BRAF 突变占 92.7%^[15]。目前, 有许多证据表明, 部分 SSL 或 HP 可以转变为带有 BRAF 突变的 TSA^[5]。在锯齿状病变通路中, KRAS 突变通常发生在 TSA 中, 多位于远端结肠, 表现为 CIMP-L 或 MSS。

3.4 WNT/ β -catenin 通路 Nourbakhsh 等^[21]通过使用 β -catenin 抗体和对下游靶基因(包括 C-MYC、MMP7 和 AXIN2)的测定发现该通路在 SSLD 中存在激活。在锯齿状息肉中, WNT 通路的激活并不常由 APC 突变引起^[13], 主要是由 RNF43-ZNRF3 复合物突变引起的。RNF43 是一种下调 WNT/ β -catenin 信号通路的肿瘤抑制基因, 该基因的失活意味着 WNT 通路的激活。Hashimoto 等^[22]认为 WNT 通路相关基因突变(主要是 RNF43)在 SSLD 中比 SSL 中更常见, 参与 SSLD 的进展, 并根据 MLH1 的表达状态具有不同的突变谱。Tsai 等^[23]的研究表明, RNF43 突变在 TSA(28%) 和 BRAF 突变 MSS CRC(29%) 中的发生率较 SSL(10%) 更高, 与 BRAF 突变密切相关, 但在 TSA 中与 KRAS 突变呈负相关。

4 miRNA 在锯齿状息肉中的作用

Lee 等^[24]于 1993 年研究 lin-14 基因时在秀丽隐杆线虫中发现了 miRNA, 这是一种内源性的小的非编码 RNA(长度 18 ~ 24 个核苷酸), 可以与靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区(untranslated region, UTR)结合, 促进其降解或抑制翻译功能, 调节肿瘤进展过程中编码重要蛋白质的基因的表达(如 PTEN、PDCD4), 参与细胞的增殖、分化、迁移、侵袭、凋亡等过程^[25]。在结肠中, miRNA 失调可能会影响结肠肿瘤的内镜外观和发育途径^[26], 导致不同类型的息肉的发生。有研究认为, 在锯齿状息肉中, SSL 和 HP 的 miRNA 表达谱相似, 并且二者具有相似的基因组特征^[27], 这可能表明了 HP 在累积基因突变或表观遗传突变后可以进一步发展为 SSL。在锯齿状病变中, miRNA 的表达水平与 MSI 和 CIMP 状态有关。

4.1 miR-31 许多研究表明, miR-31 在锯齿状癌变中起重要作用。Aoki 等^[28]认为 SSL 进展为恶性肿瘤可能与 miR-31 的过度表达有关。Kanth 等^[29]在锯齿状病变中发现了 23 个 miRNA 的差异表达, 其中 miR-31 的表达量较对照组高 45 倍, 较 HP 高 26 ~ 129 倍, 高表达的 miR-31 与 BRAF V600E 突变、CIMP-H 和晚期肿瘤有关^[30-31]。此外, 在 SSL 中有许多差异表达的 miRNA, 可以将其与 HP 分开, 如 miR-31、miR-135b、miR-1247 和 miR-204。miR-31 在锯齿状通路中的潜在机制仍然未知, 据报道, miR-31 增强了核梭杆菌对自噬通量的抑制, 通过靶向抑制 4F 结合蛋白 1/2(4F-binding protein 1/2, eIF4EBP1/2)促进 CRC 细胞增殖^[32]。Kubota 等^[30]认为 miR-31 抑制 SATB2 和 RAS p21 GTP 酶激活蛋白 1(RASA1)来促进上皮-间充质转化(EMT)和上调 BRAF 表达来促进肿瘤的发展, 与肿瘤的晚期和低分化有关, 是一种有潜力的预后生物标志物和有希望的治疗靶点。

4.2 miR-135b miR-135b 过表达与 APC 功能障碍有关, 促进肿瘤的增殖和侵袭, Kanth 等^[29]首次显示了 miR-135b 在 SSL 中过表达, 并且与 HP 之间存在表达差异。此外, 他们对 SSL 中的 miRNA 表达进行了全面分析(包括 miR-135b、miR-378a、miR-548、miR-9、miR-196b), 认为 miRNA 是 SSL 转化为癌症的良好预测因子。

4.3 miR-21 miR-21 是参与 CRC 发生发展最为经典的 miRNA 之一, 与肿瘤的 TNM 分期、组织学类型、浸润深度、淋巴结转移有关, 通过下调 PTEN 和 PDCD4 等的表达来促进肿瘤细胞的增殖、侵袭^[33-34]。Kanth 等^[29]研究表明, miR-21 在 SSL 中较对照组升高 1.5 倍, 但差异无统计学意义。

4.4 其他差异表达的 miRNA 在 SSL 中, 还有许多差异表达的 miRNA, 如 miR-584、miR-3614-5p、miR-378a-3p 等^[29]。一些 miRNA(miR-9、miR-31、miR-196b、miR-584、miR-615)与 CIMP-H 和 BRAF 突变高度相关, 并且有可能随 CPG 岛甲基化水平而分级, 而 miR-196b 和 miR-615 的表达与 MSI 高度相关^[31]。Tsikitis 等^[35]分析了不同类型结肠息肉的 miRNA 特征, 发现 miR-222 和 miR-214 在锯齿状息肉中分别显著下调 2.35 倍和 1.51 倍, miR-335 在非锯齿状组织中显著过表达 2 倍, 基于这 3 种 miRNA 可以将 SP 与非锯齿状息肉区分开, 被认为是锯齿状通路潜在的生物标志物^[31], 并发现在 TSA 中 miR-125b 和 miR-199a 发生下调。

Slattery 等^[27]对正常肠黏膜和不同类型息肉之间的 miRNA 表达谱进行研究, 鉴定出了 19 个在腺瘤性息肉和 HP 之间差异表达的 miRNA, 包括 let-7i-5p、miR-1229-5p、miR-1234-5p、miR-1249、miR-1268b、miR-1275、miR-194-5p、miR-215、miR-2392、miR-30b-5p、miR-331-3p、miR-3653、miR-3960、miR-4281、miR-4689、miR-4739、miR-518a-5p、miR-6510-5p 和 miR-939-5p 等, 认为腺瘤性息肉会上调 miRNA 的表达。SSL 和 HP 会下调 miRNA 的表达, 并且二者之间的表达差异很小, 与 MSI 和 CIMP 水平有关。

5 小结及展望

近年来, 人们对结直肠锯齿状息肉的研究取得了很大进展, 但锯齿状通路仍有不少的空白。文章概述了锯齿状息肉的新分类、命名和发病特征, 并对发病机制及 miRNA 的差异表达进行了初步探讨。基于 CIMP、MSI、BRAF/KRAS 突变、WNT/ β -catenin 通路以及 miRNA 之间的相互关系, 锯齿状通路的致癌机制变得更加明确, 结合 WHO 对锯齿状息肉的规范分类、命名, 有助于临床医生制定合理的治疗方案。而 miRNA 在 CRC 中是一种有潜力的生物标志物和有希望的治疗靶点, 在锯齿状通路中的作用仍需进一步探究。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(5): 409-436. DOI: 10.3322/caac.21731.

- [3] Monreal-Robles R, Jáquez-Quintana JO, Benavides Salgado DE, et al. Serrated polyps of the colon and rectum: A concise review [J]. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*, 2021, 86 (3) : 276-286. DOI: 10.1016/j.rgmex. 2021. 06. 001.
- [4] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76 (2) : 182-188. DOI: 10. 1111/his. 13975.
- [5] Mezzapesa M, Losurdo G, Celiberto F, et al. Serrated colorectal lesions: An Up-to-Date review from histological pattern to molecular pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (8) : 4461. DOI: 10. 3390/ijms23084461.
- [6] Peruhova M, Peshevska-Sekulovska M, Krastev B, et al. What could microRNA expression tell us more about colorectal serrated pathway carcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (42) : 6556-6571. DOI: 10. 3748/wjg. v26. i42. 6556.
- [7] Liu C, Walker NI, Leggett BA, et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: Morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30 (12) : 1728-1738. DOI: 10. 1038/modpathol. 2017. 92.
- [8] Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, et al. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps [J]. *Gut*, 2016, 65 (3) : 437-446. DOI: 10. 1136/gutjnl-2014-308603.
- [9] He X, Wu K, Ogino S, et al. Association between risk factors for colorectal cancer and risk of serrated polyps and conventional adenomas [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155 (2) : 355-373. e18. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2018. 04. 019.
- [10] Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle risk factors for serrated colorectal polyps: A systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152: 92-104. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2016. 09. 003.
- [11] Anderson JC, Rangasamy P, Rustagi T, et al. Risk factors for sessile serrated adenomas [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (8) : 694-699. DOI: 10. 1097/MCG. 0b013e318207f3cf.
- [12] Wallace K, Grau MV, Ahnen D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18 (8) : 2310-2317. DOI: 10. 1158/1055-9965. EPI-09-0211.
- [13] Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (4) : 949-966. e4. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2019. 06. 041.
- [14] Toyota M, Issa JP. CpG island methylator phenotypes in aging and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 1999, 9 (5) : 349-357. DOI: 10. 1006/scbi. 1999. 0135.
- [15] Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma [J]. *Gut*, 2017, 66 (1) : 97-106. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-310456.
- [16] Chen KH, Lin LI, Tseng LH, et al. CpG island methylator phenotype may predict poor overall survival of patients with stage IV colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2019, 96 (3) : 156-163. DOI: 10. 1159/000493387.
- [17] Kim CH, Huh JW, Kim HR, et al. CpG island methylator phenotype is an independent predictor of survival after curative resection for colorectal cancer: A prospective cohort study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 (8) : 1469-1474. DOI: 10. 1111/jgh. 13734.
- [18] Wang J, Deng Z, Lang X, et al. Meta-Analysis of the prognostic and predictive role of the CpG Island methylator phenotype in colorectal cancer [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4254862. DOI: 10. 1155/2022/4254862.
- [19] Sugai T, Osakabe M, Niinuma T, et al. Comprehensive analyses of microRNA and mRNA expression in colorectal serrated lesions and colorectal cancer with a microsatellite instability phenotype [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2022, 61 (3) : 161-171. DOI: 10. 1002/gcc. 23016.
- [20] Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (23) : 2624-2630. DOI: 10. 1200/JCO. 2016. 71. 4394.
- [21] Nourbakhsh M, Mansoor A, Koro K, et al. Expression profiling reveals involvement of WNT pathway in the malignant progression of sessile serrated adenomas [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189 (9) : 1732-1743. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2019. 05. 009.
- [22] Hashimoto T, Yamashita S, Yoshida H, et al. WNT pathway gene mutations are associated with the presence of dysplasia in colorectal sessile serrated adenoma/polyps [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41 (9) : 1188-1197. DOI: 10. 1097/PAS. 0000000000000877.
- [23] Tsai JH, Liao JY, Yuan CT, et al. RNF43 is an early and specific mutated gene in the serrated pathway, with increased frequency in traditional serrated adenoma and its associated malignancy [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40 (10) : 1352-1359. DOI: 10. 1097/PAS. 0000000000000664.
- [24] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-44* [J]. *Cell*, 1993, 75 (5) : 843-854. DOI: 10. 1016/0092-8674 (93) 90529-y.
- [25] To KK, Tong CW, Wu M, et al. MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24: 2949-2973. DOI: 10. 3748/wjg. v24. i27. 2949.
- [26] Nakagawa Y, Akao Y, Tahara T, et al. Development and endoscopic appearance of colorectal tumors are characterized by the expression profiles of miRNAs [J]. *Med Mol Morphol*, 2018, 51 (2) : 82-88. DOI: 10. 1007/s00795-018-0186-y.
- [27] Slattery ML, Herrick JS, Wolff RK, et al. The miRNA landscape of colorectal polyps [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56 (5) : 347-353. DOI: 10. 1002/gcc. 22436.
- [28] Aoki H, Noshio K, Igarashi H, et al. MicroRNA-31 expression in colorectal serrated pathway progression [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (34) : 12346-12349. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i34. 12346.

(下转 125 页)

- imens obtained during the same procedure [J]. *Cancer Cytopathology*, 2016, 124(10): 737-743. DOI: 10. 1002/cncy. 21739.
- [18] 梁伟,赵艳秋,桂东奇,等. 基于影像组学的肺癌分型预测[J]. *解剖学报*, 2019, 50(4): 495-500. DOI: 10. 16098/j. issn. 0529-4356. 2019. 04. 015.
- [19] 徐圆,尚松安,曹正业,等. 基于灰度共生矩阵鉴别小细胞肺癌和非小细胞肺癌[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2019, 30(9): 621-624. DOI: 10. 12117/jccmi. 2019. 09. 004.
- [20] Cooper WA, O'toole S, Boyer M, et al. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements [J]. *Pathology Journal of the RCPA*, 2011, 43 (2): 103-115. DOI: 10. 1097/PAT. 0b013e328342629d.
- [21] Sutiman N, Tan SW, Tan EH, et al. EGFR mutation subtypes influence survival outcomes following first-line gefitinib therapy in advanced Asian NSCLC patients [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(3): 529-538. DOI: 10. 1016/j. jtho. 2016. 11. 2225.
- [22] 陈亮,巴哈提. CT 纹理分析在区分非小细胞肺癌组织学亚型中的应用价值[J]. *肿瘤学杂志*, 2023, 29(2): 123-128. DOI: 10. 11735/j. issn. 1671-170X. 2023. 02. B006.
- [23] Ren C, Zhang J, Qi M, et al. Machine learning based on clinico-biological features integrated 18F-FDG PET/CT radiomics for distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of lung (vol OCT, 10. 1007/s00259-020-05065-6, 2020) [J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021, 48(5): 1696-1696. DOI: 10. 1007/s00259-021-05226-1.
- [24] Ma JW, Li M. Molecular typing of lung adenocarcinoma with computed tomography and CT image-based radiomics: A narrative review of research progress and prospects [J]. *Translational Cancer Research*, 2021, 10(9): 4217-4231. DOI: 10. 21037/tcr-21-037.
- [25] Zhang B, Qi S, Pan X, et al. Deep CNN model using CT radiomics feature mapping recognizes EGFR gene mutation status of lung adenocarcinoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 10: 598721. DOI: 10. 3389/fonc. 2020. 598721.
- [26] Choe J, Lee SM, Kim W, et al. CT radiomics-based prediction of anaplastic lymphoma kinase and epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma [J]. *European Journal of Radiology*, 2021, 139: 109710. DOI: 10. 1016/j. ejrad. 2021. 109710.
- [27] 王婧伊. 基于(18) F-FDG PET/CT 影像组学技术预测非小细胞肺癌 KRAS 基因突变状态的研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2022.
- [28] 刘强,汤园园. CT 纹理参数评估肺腺癌化疗效果的应用分析[J]. *航空航天医学杂志*, 2021, 32(8): 948-950. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1434. 2021. 08. 032.
- [29] 祝令武. CT 纹理分析对肺腺癌患者新辅助化疗预后的评估价值[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(31): 5901-5904. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2021. 31. 048.
- [30] Su Y, Lu C, Zheng S, et al. Precise prediction of the sensitivity of platinum chemotherapy in SCLC: Establishing and verifying the feasibility of a CT-based radiomics nomogram [J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1006172. DOI: 10. 3389/fonc. 2023. 1006172.
- [31] Wang J, Lu S, Zhang Q. Interventions of advanced lung cancer patient receiving chemotherapy by computed tomography image information data analysis-based soothing care plans [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022, 2022: 3585567. DOI: 10. 1155/2022/3585567.
- [32] Meyer HJ, Schnarkowski B, Pappisch J, et al. CT texture analysis and node-RADS CT score of mediastinal lymph nodes-diagnostic performance in lung cancer patients [J]. *Cancer Imaging*, 2022, 22(1): 75. DOI: 10. 1186/s40644-022-00506-x.
- [33] 曹恩涛,陈颖,蔡庆,等. CT 平扫图像纹理分析对预测肺癌纵隔淋巴结转移的价值研究[J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41(12): 2219-2223. DOI: 10. 13437/j. cnki. jcr. 2022. 12. 017.
- [34] Andersen MB, Harders SW, Thygesen J, et al. Potential impact of texture analysis in contrast enhanced CT in non-small cell lung cancer as a marker of survival: A retrospective feasibility study [J]. *Medicine*, 2022, 101(48): e31855. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000031855.

(收稿日期: 2023 - 08 - 04)

(上接 121 页)

- [29] Kanth P, Hazel MW, Boucher KM, et al. Small RNA sequencing of sessile serrated polyps identifies microRNA profile associated with colon cancer [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58(1): 23-33. DOI: 10. 1002/gcc. 22686.
- [30] Kubota N, Taniguchi F, Nyuya A, et al. Upregulation of microRNA-31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2685-2694. DOI: 10. 3892/ol. 2020. 11365.
- [31] Satorres C, García-Campos M, Bustamante-Balén M. Molecular features of the serrated pathway to colorectal cancer: Current knowledge and future directions [J]. *Gut Liver*, 2021, 15(1): 31-43. DOI: 10. 5009/gnl19402.
- [32] Tang B, Lu X, Tong Y, et al. MicroRNA-31 induced by *Fusobacterium nucleatum* infection promotes colorectal cancer tumorigenesis [J]. *iScience*, 2023, 26(5): 106770. DOI: 10. 1016/j. isci. 2023. 106770.
- [33] Wu Y, Song Y, Xiong Y, et al. MicroRNA-21 (Mir-21) promotes cell growth and invasion by repressing tumor suppressor PTEN in colorectal cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(3): 945-958. DOI: 10. 1159/000481648.
- [34] Farasati Far B, Vakili K, Fathi M, et al. The role of microRNA-21 (miR-21) in pathogenesis, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal cancers: A review [J]. *Life Sci*, 2023, 316: 121340. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2022. 121340.
- [35] Tsikitis VL, Potter A, Mori M, et al. MicroRNA signatures of colonic polyps on screening and histology [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9(12): 942-949. DOI: 10. 1158/1940-6207. CAPR-16-0086.

(收稿日期: 2023 - 08 - 25)