

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.011

论著 · 临床

# 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因预测结直肠癌患者淋巴结转移及预后的临床价值

刘岩 仝瑞兵 李荣双 李跃峰 王俊丽 王行宏



基金项目: 包头市卫生健康科技计划项目( 2023wsjkkj51 2024wsjkkj32); 内蒙古医学科学院( 内蒙古自治区卫生健康委员会) 项目( 2024GLLH0544); 内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目( YSXH2024KYF075); 包头市科技计划项目( 2025C1014)

作者单位: 014040 内蒙古包头 包头医学院( 刘岩、李荣双); 014017 内蒙古包头 包头医学院第一附属医院胃肠外科 ( 刘岩、仝瑞兵、李荣双、李跃峰、王俊丽、王行宏)

通信作者: 王行宏 E-mail: 15764938888@163.com

**【摘要】** 目的 探讨血清内质网氨肽酶-1( ERAP1)、RNA 特异性腺苷脱氨酶 1( ADAR1)、锌指蛋白 132 ( ZNF132) 基因预测结直肠癌患者淋巴结转移及预后的临床价值。方法 选取 2019 年 7 月—2020 年 10 月包头医学院第一附属医院胃肠外科诊治的结直肠癌患者 185 例作为病例组,并根据是否发生淋巴结转移分为转移亚组 94 例与未转移亚组 91 例,再根据生存情况分为生存亚组 122 例与死亡亚组 63 例,另选取同期医院健康体检者 100 例为健康对照组。应用 qRT-PCR 法检测血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因表达;基于 Cox 风险回归模型分析结直肠癌患者预后影响因素;ROC 曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达对结直肠癌患者预后的预测价值;Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达与结直肠癌患者 5 年预后生存期的关系。结果 病例组患者血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于健康对照组,ADAR1 mRNA 水平高于健康对照组( $t/P=17.263/<0.001$ 、 $26.671/<0.001$ 、 $29.485/<0.001$ );转移亚组血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于未转移亚组,ADAR1 mRNA 水平高于未转移亚组( $t/P=7.638/<0.001$ 、 $7.797/<0.001$ 、 $5.209/<0.001$ );死亡亚组临床分期 III~IV 期、低分化、淋巴结转移比例及血清 ADAR1 mRNA 表达水平高于生存亚组,ERAP1、ZNF132 mRNA 表达水平低于生存亚组( $\chi^2/P=33.687/<0.001$ 、 $13.618/<0.001$ 、 $16.248/<0.001$ 、 $t/P=7.275/<0.001$ 、 $8.148/<0.001$ 、 $7.567/<0.001$ );临床分期 III~IV 期、淋巴结转移、ADAR1 mRNA 高是影响结直肠癌患者预后死亡的危险因素[ $HR(95\%CI)=2.589(1.975\sim3.393)$ 、 $2.115(1.288\sim3.473)$ 、 $2.437(1.538\sim3.863)$ ];ERAP1 mRNA 高、ZNF132 mRNA 高则是保护因素[ $HR(95\%CI)=0.346(0.201\sim0.597)$ 、 $0.365(0.200\sim0.666)$ ];血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 单独及三者联合预测结直肠癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.832、0.807、0.803、0.925,三者联合的 AUC 高于各自单独预测( $Z/P=3.177/0.002$ 、 $3.480/0.001$ 、 $3.782/<0.001$ );血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 低表达组 5 年总生存率分别低于其高表达组,血清 ADAR1 mRNA 高表达组 5 年总生存率低于其低表达组( $\chi^2/P=10.245/<0.01$ 、 $10.274/<0.01$ 、 $7.782/<0.01$ )。结论 结直肠癌患者血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 表达水平下调,ADAR1 mRNA 表达水平上调,与患者发生淋巴结转移及预后不良密切相关,联合检测三者表达水平对评估结直肠癌患者预后具有一定的预测价值。

**【关键词】** 结直肠癌;内质网氨肽酶-1;RNA 特异性腺苷脱氨酶 1;锌指蛋白 132;淋巴结转移;预后预测

**【中图分类号】** R735.3 **【文献标识码】** A

**The clinical value of serum ERAP1, ADAR1 and ZNF132 mRNA in predicting lymph node metastasis and prognosis in patients with colorectal cancer** Liu Yan\*, Tong Ruibing, Li Rongshuang, Li Yuefeng, Wang Junli, Wang Xinghong. \* Baotou Medical College, Inner Mongolia Baotou 014040, China/Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia Baotou 014017, China

Funding program: Baotou Municipal Health Science and Technology Programme Project ( 2023wsjkkj51 2024wsjkkj32); Inner Mongolia Medical Academy ( Inner Mongolia Autonomous Region Health Commission) Project ( 2024GLLH0544); Inner Mongolia Medical Association Clinical Medical Research and New Clinical Technology Promotion Project ( YSXH2024KYF075); Baotou Municipal Science and Technology Programme Project ( 2025C1014)

Corresponding author: Wang Xinghong, E-mail: 15764938888@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical value of serum endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (ERAP1), adenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1), and zinc finger protein 132 (ZNF132) in predicting lymph node metastasis

and prognosis in patients with colorectal cancer. **Methods** A total of 185 colorectal cancer patients consecutively enrolled between July 2019 and October 2020 at the Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, were included in the case group. Patients were categorized into a metastatic subgroup (94 cases) and a non-metastatic subgroup (91 cases) based on the presence of lymph node metastasis. Patients were further divided into a survival subgroup (122 cases) and a mortality subgroup (63 cases) based on their survival status. Additionally, 100 individuals who underwent health examinations at the hospital were recruited as the healthy control group. A Cox proportional hazards regression model was used to analyze prognostic factors affecting colorectal cancer patients. Kaplan-Meier survival curve analysis was used to examine the relationship between serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA levels and five-year survival outcomes. ROC curve analysis was used to evaluate the prognostic predictive value of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA in colorectal cancer patients. **Results** Compared with the healthy control group, the case group exhibited significantly decreased serum levels of ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA, and significantly increased ADAR1 mRNA levels ( $t/P = 17.263 / < 0.001, 26.671 / < 0.001, 29.485 / < 0.001$ ). Compared with the non-metastatic subgroup, the metastatic subgroup showed significantly decreased serum ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA levels, and significantly increased ADAR1 mRNA levels ( $t/P = 7.638 / < 0.001, 7.797 / < 0.001, 5.209 / < 0.001$ ). Compared with the survival subgroup, the mortality subgroup had significantly higher proportions of clinical stage III - IV, poorly differentiated tumors, and lymph node metastasis, as well as significantly increased serum ADAR1 mRNA levels and decreased ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA levels ( $\chi^2/t/P = 33.687 / < 0.001, 13.618 / < 0.001, 16.248 / < 0.001, 7.275 / < 0.001, 8.148 / < 0.001, 7.567 / < 0.001$ ). Clinical stage III - IV, lymph node metastasis, and elevated ADAR1 mRNA expression were independent risk factors for mortality in colorectal cancer patients, while increased ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA expression were independent protective factors [ $HR(95\% CI) = 2.589 (1.975 - 3.393), 2.115 (1.288 - 3.473), 2.437 (1.538 - 3.863), 0.346 (0.201 - 0.597), 0.365 (0.200 - 0.666)$ ]. The five-year overall survival rates of patients with low serum ERAP1 mRNA and ZNF132 mRNA expression were significantly lower than those of patients with high expression ( $\chi^2 = 10.245, 10.274$ ; both  $P < 0.01$ ). Similarly, the five-year overall survival rate of patients with high serum ADAR1 mRNA expression was significantly lower than that of patients with low expression ( $\chi^2 = 7.782; P < 0.01$ ). The AUC values for serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, ZNF132 mRNA, and their combination in predicting poor prognosis in colorectal cancer patients were 0.832, 0.807, 0.803, and 0.925, respectively, with the combined AUC being the highest ( $Z = 3.177, 3.480, 3.782; P = 0.002, 0.001, < 0.001$ ). **Conclusion** Serum ERAP1 and ZNF132 levels are decreased, while ADAR1 level is increased, in patients with colorectal cancer. These changes are associated with lymph node metastasis and poor prognosis. Combined detection of serum ERAP1, ADAR1, and ZNF132 has predictive value for the prognosis of patients with colorectal cancer.

**【Key words】** Colorectal cancer; Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1; Adenosine deaminase acting on RNA 1; Zinc finger protein 132; Lymph node metastasis; Prognostic prediction

结直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,多数患者确诊时已处于中晚期,可能错过最佳治疗时机,导致治疗效果欠佳,生存率降低<sup>[1-2]</sup>。临床研究显示,淋巴结转移与结直肠癌患者的不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。因此,早期预测结直肠癌患者的淋巴结转移及预后具有重要意义。目前临床上常用的肿瘤标志物如癌胚抗原、糖类抗原 19-9 等在早期筛查中的敏感度和特异度均较为有限,亟需寻找新型生物标志物以提升早期诊断和预后判断能力<sup>[4]</sup>。内质网氨肽酶-1(endoplasmic reticulum aminopeptidase-1, ERAP1)作为一种代谢酶,参与内质网应激、活性氧生成、线粒体代谢及抗原加工等多个生物学过程。研究发现,ERAP1 在结直肠癌组织中的表达下调与患者生存率降低密切相关<sup>[5-6]</sup>。RNA 特异性腺苷脱氨酶 1(adenosine deaminase acting on RNA-1, ADAR1)是一种关键的 RNA 编辑酶,能够催化腺苷转化为肌苷,并发挥促癌作用。在结肠癌肝

转移患者中,ADAR1 高表达与多发性肝转移及淋巴结转移显著相关<sup>[7]</sup>。锌指蛋白 132(zinc finger protein 132 ZNF132)属于 KRAB 结构域相关锌指蛋白家族,具有抑癌功能,可调控结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[8]</sup>。然而,目前关于 ERAP1、ADAR1 和 ZNF132 与结直肠癌患者淋巴结转移及预后关系的研究仍较少见。基于此,本研究通过检测结直肠癌患者血清中 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 的表达水平,探讨其与患者淋巴结转移及预后的关联,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 7 月—2020 年 10 月包头医学院第一附属医院胃肠外科诊治的结直肠癌患者 185 例作为病例组,男 89 例,女 96 例,年龄(60.86 ± 6.89)岁,体质指数(22.25 ± 2.45) kg/m<sup>2</sup>。根据是否发生淋巴结转移将结直肠癌患者分为转移亚组 94 例与未转移亚组 91 例。另选取同期医院健康体检者

100 例为健康对照组 ,男 49 例 ,女 51 例 ,年龄( 59.74± 6.42) 岁 ,体质量指数( 22.37±2.48) kg/m<sup>2</sup>。2 组性别、年龄、体质量指数比较 ,差异无统计学意义( *P*>0.05) ,具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准 [2019 伦理审查第( 24-1) 号] ,受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合结直肠癌诊断标准<sup>[9]</sup>; ②首次确诊 ,入院前未接受相关抗肿瘤治疗; ③临床资料完整; ④均完成随访 ,未失访。(2) 排除标准: ①合并其他恶性肿瘤; ②合并全身感染性疾病者; ③合并克罗恩病、溃疡性结肠炎等其他肠道疾病; ④具有自身免疫性疾病 ,或神经系统疾病者; ⑤心、肝、肾等功能障碍者; ⑥伴随肠梗阻等并发症; ⑦院内死亡; ⑧存在认知障碍 ,无法正常交流者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 基因表达测定: 于患者入院次日/健康对照组体检当日采集肘静脉血 5 ml ,低温离心留取上层血清 ,以 Trizol 试剂( 货号: 15596018 ,深圳子科生物科技有限公司) 提取样本总 RNA ,采用 TransScript® II One-Step RT-PCR SuperMix 反转录试剂( 货号: AH411-02 ,北京全式金生物技术股份有限公司) 将其转录为 cDNA ,并以此为模版 ,参照 TransScript® II Probe One-Step qRT-PCR SuperMix( 货号: AQ321-01 ,北京全式金生物技术股份有限公司) 说明书 ,进行 qRT-PCR ,以 β-Actin 为内参 ,并采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 ERAP1、ADAR1、ZNF132 引物序列

**Tab.1** Primer sequences for ERAP1 , ADAR1 , and ZNF132

基因	上游引物	下游引物
ERAP1 mRNA	5'-CATCGGTTGGATGGA-TAAGAA-3'	5'-CATCCTGTGGGTCA-GCTT-3'
ADAR1 mRNA	5'-TCGCTGCTGAATTCAA-GTTGG-3'	5'-TCGTTCTCCCAATC-AAGAC-3'
ZNF132 mRNA	5'-CCACAGTGTGATGCT-GGAAAACC-3'	5'-GCTTTCTTGTTGGAA-GGATCTGC-3'
β-Actin	5'-ACTGGAACGCTGAAG-GTGAC-3'	5'-AGAGAAGTGGGGTGG-CTTTT-3'

1.3.2 随访情况及分组 患者术后随访 5 年 ,从术后第 1 日起 ,采用电话、微信、门诊复查等方式 ,截止时间为 2025 年 10 月。记录随访期间患者生存和死亡情况 (前 3 年 ,每 3 个月 1 次; 后 2 年 ,每 6 个月 1 次) 将其分为生存亚组( 122 例) 与死亡亚组( 63 例) ,并计算 5 年生存率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统

计分析。计数资料以频数或构成比( % ) 表示 ,组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验; 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; 基于 Cox 风险回归模型分析结直肠癌患者预后影响因素; 受试者工作特征( ROC) 曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达对结直肠癌患者预后的预测价值; Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达与结直肠癌患者 5 年预后生存期的关系。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 水平比较 病例组患者血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于健康对照组 ,ADAR1 mRNA 水平高于健康对照组 ( *P* 均<0.01) ,见表 2。

表 2 健康对照组和病例组血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 水平比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

**Tab.2** Comparison of serum ERAP1 mRNA , ADAR1 mRNA , and ZNF132 mRNA levels between healthy control group and case group

组别	例数	ERAP1	ADAR1	ZNF132
健康对照组	100	1.02±0.14	1.01±0.12	1.04±0.13
病例组	185	0.76±0.11	1.82±0.26	0.69±0.09
<i>t</i> 值		17.263	29.485	26.671
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同淋巴结转移情况结直肠癌患者血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 水平比较 转移亚组血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 水平低于未转移亚组 ,ADAR1 mRNA 水平高于未转移亚组( *P* 均<0.01) ,见表 3。

表 3 未转移亚组与转移亚组结直肠癌患者血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 水平比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

**Tab.3** Comparison of serum ERAP1 mRNA , ADAR1 mRNA , and ZNF132 mRNA levels between non-metastatic subgroup and metastatic subgroup

组别	例数	ERAP1	ADAR1	ZNF132
未转移亚组	91	0.83±0.13	1.72±0.24	0.75±0.11
转移亚组	94	0.70±0.10	1.92±0.28	0.64±0.08
<i>t</i> 值		7.638	5.209	7.797
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后结直肠癌患者临床/病理资料比较 死亡亚组临床分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化、淋巴结转移比例及血清 ADAR1 mRNA 表达水平高于生存亚组 ,ERAP1、ZNF132 mRNA 表达水平低于生存亚组 ( *P*<0.01) ,见表 4。

2.4 多因素 Cox 风险回归分析影响结直肠癌患者预

表 4 生存亚组与死亡亚组结肠直肠癌患者临床/病理资料比较  
Tab.4 Comparison of clinical/pathological data between patients in the survival subgroup and the mortality subgroup

项目	生存亚组 (n=122)	死亡亚组 (n=63)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别[例(%)]	男 56(45.90) 女 66(54.10)	33(52.38) 30(47.62)	0.699	0.403
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	60.77±6.92	61.03±6.84	0.243	0.808
体质量指数( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	22.16±2.39	22.44±2.57	0.736	0.463
临床分期	I~II期 82(67.21)	14(22.22)	33.687	<0.001
[例(%)]	III~IV期 40(32.79)	49(77.78)		
分化程度	低分化 34(27.87)	35(55.56)	13.618	<0.001
[例(%)]	中高分化 88(72.13)	28(44.44)		
肿瘤最大径	<4 cm 67(54.92)	27(42.86)	2.418	0.120
[例(%)]	≥4 cm 55(45.05)	36(57.14)		
肿瘤位置	结肠 58(47.54)	37(58.73)	2.082	0.149
[例(%)]	直肠 64(52.46)	26(41.27)		
合并基础疾病[例(%)]	71(58.20)	33(52.38)	0.571	0.450
淋巴结转移[例(%)]	49(40.16)	45(71.43)	16.248	<0.001
治疗方法	手术治疗 54(44.26)	22(34.92)	1.498	0.221
[例(%)]	非手术治疗 68(55.74)	41(65.08)		
ERAP1 mRNA( $\bar{x}\pm s$ )	0.81±0.12	0.67±0.09	8.148	<0.001
ADAR1 mRNA( $\bar{x}\pm s$ )	1.72±0.25	2.01±0.27	7.275	<0.001
ZNF132 mRNA( $\bar{x}\pm s$ )	0.73±0.10	0.62±0.08	7.567	<0.001

后不良的相关因素 以结肠直肠癌患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以临床分期(I~II期=0, III~IV期=1)、分化程度(中高分化=0,低分化=1)、淋巴结转移(无=0,有=1)、ERAP1 mRNA(实测值)、ADAR1 mRNA(实测值)、ZNF132 mRNA(实测值)为自变量。进行多因素 Cox 风险回归分析 结果显示:临床分期 III~IV 期、淋巴结转移、ADAR1 mRNA 高是影响结肠直肠癌患者预后死亡的危险因素,ERAP1、ZNF132 mRNA 高则是保护因素(P 均<0.01),见表 5。

表 5 多因素 Cox 风险回归分析影响结肠直肠癌患者预后不良的相关因素

Tab.5 Multifactorial Cox proportional hazards regression analysis of factors associated with poor prognosis in colorectal cancer patients

影响因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
临床分期 III~IV 期	0.951	0.138	47.517	<0.001	2.589	1.975~3.393
分化程度低	0.612	0.362	2.858	0.091	1.844	0.907~3.749
淋巴结转移	0.749	0.253	8.766	0.003	2.115	1.288~3.473
ERAP1 mRNA 高	-1.061	0.278	14.575	<0.001	0.346	0.201~0.597
ADAR1 mRNA 高	0.891	0.235	14.368	<0.001	2.437	1.538~3.863
ZNF132 mRNA 高	-1.008	0.307	10.778	0.001	0.365	0.200~0.666

2.5 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达预测结肠直肠癌患者预后不良的价值 绘制血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达预测结肠直肠癌患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显

示:血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 单独及三者联合预测结肠直肠癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.832、0.807、0.803、0.925,三者联合的 AUC 高于单独检测( $Z/P = 3.177/0.002$ 、 $3.480/0.001$ 、 $3.782/<0.001$ ),见表 6、图 1。

表 6 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 表达预测结肠直肠癌患者预后不良的价值

Tab.6 The value of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA in predicting poor prognosis in colorectal cancer patients

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ERAP1 mRNA	0.74	0.832	0.771~0.883	0.810	0.746	0.556
ADAR1 mRNA	1.85	0.807	0.743~0.861	0.683	0.836	0.519
ZNF132 mRNA	0.68	0.803	0.738~0.858	0.825	0.713	0.538
三者联合		0.925	0.877~0.958	0.937	0.795	0.732

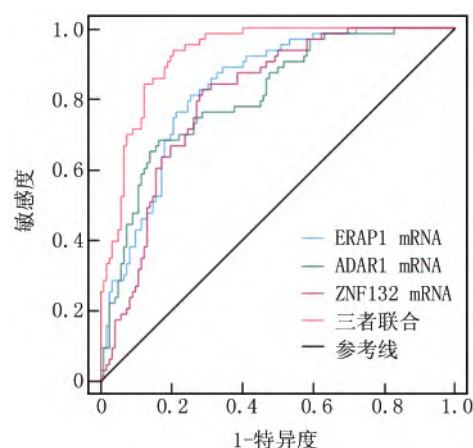


图 1 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 预测结肠直肠癌患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve depicting the predictive value of serum ERAP1 mRNA, ADAR1 mRNA, and ZNF132 mRNA for poor prognosis in colorectal cancer patients

2.6 血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 与结肠直肠癌患者 5 年预后生存期的关系 185 例患者随访期间死亡 63 例,其随访 5~60 个月,中位随访时间为 32.5 个月,5 年总生存率为 65.95%(122/185)。以 ROC 曲线中血清 ERAP1 mRNA(0.74)、ADAR1 mRNA(1.85)、ZNF132 mRNA(0.68)的最佳截断值为界,分为高表达组和低表达组。血清 ERAP1 mRNA 高、低表达组 5 年总生存率分别为 77.53%、55.21%;血清 ADAR1 mRNA 高、低表达组 5 年总生存率分别为 56.38%、75.82%;血清 ZNF132 mRNA 高、低表达组的 5 年总生存率分别为 77.17%、54.84%。血清 ERAP1、ZNF132

mRNA 低表达组 5 年总生存率分别低于其高表达组、血清 ADAR1 mRNA 高表达组 5 年总生存率低于其低表达组( $\chi^2/P=10.245/0.001, 10.274/0.005, 7.782/0.001$ )。

### 3 讨论

近年来,结直肠癌在年轻人群中的发病率有所上升,严重威胁全球公共卫生<sup>[10]</sup>。早期诊断结直肠癌有助于降低发病率和病死率,然而,多数结直肠癌患者确诊时已处于晚期,导致其临床预后较差<sup>[11]</sup>。目前,临床诊断早期结直肠癌主要依赖于结肠镜、病理活检等侵入性手段,尽管有效性、准确性高,但其费用较高且存在并发症风险<sup>[12]</sup>。因此,迫切需要开发可靠的结直肠癌生物指标,从而有效辅助临床早期检测、精准诊断和预后评估。

ERAP1 是一种关键的氨肽酶,通过切割抗原肽 N 端残基,优化肽段长度,从而增强其与主要组织相容性复合体 I 类(MHC-I)结合的亲和力与稳定性,在多种人类疾病发病中扮演重要角色,包括自身免疫疾病、癌症及血液疾病<sup>[13]</sup>。研究发现,ERAP1 参与细胞迁移、血管生成和转移、内质网应激及自噬过程,可作为抑制癌症进展和转移的潜在治疗靶标<sup>[14]</sup>。在非小细胞肺癌中,ERAP1 mRNA 表达水平显著降低<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,病例组 ERAP1 mRNA 水平低于健康对照组,且转移亚组 ERAP1 mRNA 水平低于未转移亚组,提示 ERAP1 可能参与结直肠癌淋巴结转移的病理机制。此外,有研究表明,ERAP1 低表达影响结直肠癌患者的肿瘤免疫微环境,并与患者严重生存结局显著相关<sup>[16]</sup>。本研究与上述研究结果相似,死亡亚组血清 ERAP1 mRNA 水平低于生存亚组,且 ERAP1 mRNA 升高是影响结直肠癌患者预后的保护因素,推测 ERAP1 表达下调,可能导致其与 MHC-I 结合减少,从而通过影响 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫浸润和肿瘤细胞凋亡过程,促进肿瘤免疫逃逸,增加预后不良风险<sup>[16]</sup>。

ADAR1 属于 ADAR 家族,主要介导腺苷转肌苷的 RNA 修饰事件,并通过影响肿瘤微环境、炎症反应途径发挥促癌作用<sup>[17]</sup>。高表达 ADAR1 可通过黏着斑激酶/蛋白激酶 B 通路,促进结直肠癌细胞侵袭和迁移<sup>[18]</sup>。本研究中,病例组 ADAR1 mRNA 水平高于健康对照组,且转移亚组 ADAR1 mRNA 水平高于未转移亚组,提示 ADAR1 可能与结直肠癌发病及淋巴结转移存在一定的关联。ADAR1 是结直肠癌肝转移切除术后残留肝复发的独立危险因素<sup>[19]</sup>。ADAR1 高表达与非小细胞肺癌患者预后不良显著相关,且沉默 ADAR1 表达可显著抑制肿瘤生长、增殖,并改善肿瘤对放疗的敏感性<sup>[20]</sup>。本研究同样显示,死亡亚组血清 ADAR1 mRNA 水平高于生存亚组,且 ADAR1 mRNA 升

高是结直肠癌患者死亡的危险因素,提示 ADAR1 可能参与结直肠癌患者预后。分析可能是 ADAR1 mRNA 高表达后,结直肠癌细胞通过外泌体直接将 ADAR1 蛋白运输到巨噬细胞,促进抗酶抑制剂 1 和胶质瘤相关癌基因同源 1 中的 RNA 编辑,从而导致 M2 巨噬细胞极化,加速肿瘤恶性进展,进而增加预后不良风险<sup>[21]</sup>。

ZNF132 位于 19q13.4 染色体,属于锌指蛋白家族,在 KRAS 突变结直肠癌中,ZNF132 表现出高甲基化和下调,具有作为早期诊断结直肠癌生物标志物的潜质<sup>[22]</sup>。研究表明,DNA 高甲基化导致 ZNF132 表达降低,从而增加肺腺癌细胞迁移和侵袭能力<sup>[23]</sup>。本研究发现,病例组 ZNF132 mRNA 水平低于健康对照组,且转移亚组 ZNF132 mRNA 水平低于未转移亚组,提示 ZNF132 可能参与结直肠癌淋巴结转移,与 Li 等<sup>[8]</sup>研究结果相符。报道指出,在乳腺癌组织中,ZNF132 mRNA、蛋白质表达水平均降低,且与患者预后不良相关<sup>[24]</sup>。本研究同样发现,死亡亚组血清 ZNF132 mRNA 水平低于生存亚组,且 ZNF132 mRNA 降低是结直肠癌患者死亡的危险因素,提示 ZNF132 可能是预测结直肠癌患者预后的良好指标。究其原因,可能是 ZNF132 异常高甲基化导致其 mRNA 表达下调,并通过影响细胞周期调控、糖酵解、钙信号、PPAR 通路及细胞凋亡等途径参与结直肠癌恶性进展,导致预后不良风险增加<sup>[24]</sup>。

本研究绘制 ROC 曲线,发现血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 mRNA 单独预测结直肠癌患者预后的 AUC 均高于 0.8,三者联合的 AUC 可达 0.925,提示三者均对结直肠癌患者预后具有一定的预测价值,而联合预测效能最优。进一步分析结直肠癌患者 5 年生存期情况,发现血清 ERAP1、ZNF132 mRNA 低表达组 5 年总生存率分别低于其高表达组,血清 ADAR1 mRNA 高表达组 5 年总生存率低于其低表达组,与 Pearson 等<sup>[25]</sup>研究结果相似,ZNF132 低表达与头颈部鳞状细胞癌、肺腺癌患者总体生存期缩短显著相关。进一步表明 ERAP1、ADAR1、ZNF132 与结直肠癌患者预后不良密切相关,或可作为评估结直肠癌患者预后的有效生物标志物。

### 4 结论

综上所述,结直肠癌患者血清 ERAP1、ZNF132 水平降低,ADAR1 水平升高,与患者淋巴结转移、预后不良密切相关。血清 ERAP1、ADAR1、ZNF132 联合检测对结直肠癌患者预后具有一定的预测价值。然而,本研究仍存在一定的局限性:纳入病例数量较少、单中心研究,可能影响结论的外推性;同时本研究未完全阐明 ERAP1、ADAR1、ZNF132 在结直肠癌中的具体分子调

控网络。未来可通过扩大样本量、开展多中心验证,并结合细胞与动物实验,进一步解释其生物学功能和相互作用机制,以期对结直肠癌诊断和靶向治疗提供更可靠的理论依据。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘岩: 实施研究过程、论文撰写、统计学分析; 全瑞兵: 分析试验数据、论文修改; 李荣双: 资料搜集整理、统计学分析; 李跃峰: 实施研究过程、资料搜集整理; 王俊丽: 论文修改、课题设计; 王行宏: 论文修改与审核

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] Chao JY, Chang HC, Jiang JK, et al. Using bioinformatics approaches to investigate driver genes and identify BCL7A as a prognostic gene in colorectal cancer [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19(1): 3922-3929. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.06.044.

[3] 向仁仲, 张琦, 陆帅兵, 等. 原发瘤淋巴结指标在结直肠癌肺转移根治性切除术后的预后价值及风险评分模型 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2025, 47(10): 1039-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20250302-00081.

[4] 韩卓婷, 林小聪, 曾涛. circ-CCDC66 联合 CEA、CA19-9 在结直肠癌诊断中的应用及其与临床病理特征的关系 [J]. *中南医学科学杂志*, 2025, 53(2): 260-263. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2025.02.016.

[5] Nikopaschou M, Samiotaki M, Stylianaki EA, et al. ERAP1 activity modulates the immunopeptidome but also affects the proteome, metabolism, and stress responses in cancer cells [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2025, 24(5): 100964. DOI: 10.1016/j.mcp.2025.100964.

[6] Gan L, Yang C, Zhao L, et al. The expression of ERAP1 is favorable for the prognosis and immunotherapy in colorectal cancer: A study based on the bioinformatic and immunohistochemical analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2025, 27(2): 549-566. DOI: 10.1007/s12094-024-03520-6.

[7] Nitta K, Shigeyasu K, Kondo Y, et al. ADAR1 as a prognostic marker for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis and a predictor of chemotherapy efficacy [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 26752. DOI: 10.1038/s41598-025-11918-7.

[8] Li Y, Sun H, Zhu L. Pan-cancer analysis of tumor suppressor ZNF132 reveals its diagnostic and prognostic significance with immunomodulatory implications in colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1416-1421. DOI: 10.1186/s12885-025-14810-9.

[9] 邵仟仟, 林国乐. 2017. V1 版《NCCN 结直肠癌诊治指南》更新解读 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(6): 635-638. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.001.

[10] Housini M, Dariya B, Ahmed N, et al. Colorectal cancer: Genetic alterations, novel biomarkers, current therapeutic strategies and clinical trials [J]. *Gene*, 2024, 892(1): 147857. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147857.

[11] 杨峰, 王宇澄, 唐煜欣, 等. 结直肠癌组织中 CAPRIN1、PDPN 表达与侵袭转移基因的相关性及预后意义 [J]. *疑难病杂志*, 2025,

24(7): 820-825, 837. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.010.

[12] Castells A, Quintero E, Bujanda L, et al. Effect of invitation to colonoscopy versus faecal immunochemical test screening on colorectal cancer mortality (COLONPREV): A pragmatic, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2025, 405(10486): 1231-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00145-X.

[13] Tiburca L, Zaha DC, Jurca MC, et al. The role of aminopeptidase erap1 in human pathology—a review [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(3): 1651-1667. DOI: 10.3390/cimb46030107.

[14] Saulle I, Vitalys AV, D'Agate D, et al. Unveiling the impact of ERAP1 and ERAP2 on migration, angiogenesis and ER stress response [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13(1): 1564649. DOI: 10.3389/fcell.2025.1564649.

[15] Wagner M, Sobczyński M, Jasek M, et al. Down-regulation of ERAP1 mRNA expression in non-small cell lung cancer [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 383. DOI: 10.1186/s12885-023-10785-7.

[16] Zou D, Cai Y, Jin M, et al. A genetic variant in the immune-related gene ERAP1 affects colorectal cancer prognosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(4): 431-440. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002845.

[17] Tassinari V, Kaciulis M, Petrai S, et al. ADAR1 expression is associated with cervical cancer progression and negatively regulates NK cell activity [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(13): 190244. DOI: 10.1172/jci.insight.190244.

[18] He D, Niu C, Bai R, et al. ADAR1 promotes invasion and migration and inhibits ferroptosis via the FAK/AKT pathway in colorectal cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(12): 2401-2413. DOI: 10.1002/mc.23818.

[19] Hata N, Shigeyasu K, Umeda Y, et al. ADAR1 is a promising risk stratification biomarker of remnant liver recurrence after hepatic metastasectomy for colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2078. DOI: 10.1038/s41598-023-29397-z.

[20] Tian C, Li C, Wang J, et al. ADAR1 enhances tumor proliferation and radioresistance in non-small cell lung cancer by interacting with Rad18 [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2025, 48(2): 471-485. DOI: 10.1007/s13402-024-01012-x.

[21] Umeda H, Shigeyasu K, Takahashi T, et al. ADAR1-high tumor-associated macrophages induce drug resistance and are therapeutic targets in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 116-125. DOI: 10.1186/s12943-025-02312-y.

[22] Pu W, Qian F, Liu J, et al. Targeted bisulfite sequencing reveals dna methylation changes in zinc finger family genes associated with kras mutated colorectal cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1): 759813. DOI: 10.3389/fcell.2021.759813.

[23] Hamada K, Tian Y, Fujimoto M, et al. DNA hypermethylation of the ZNF132 gene participates in the clinicopathological aggressiveness of pan-negative-type lung adenocarcinomas [J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(2): 169-179. DOI: 10.1093/carcin/bgaa115.

[24] Liu Z, Liu J, Liu R, et al. Downregulated ZNF132 predicts unfavorable outcomes in breast cancer via hypermethylation modification [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 367-374. DOI: 10.1186/s12885-021-08112-z.

[25] Pearson P, Smith K, Sood N, et al. Kruppel-family zinc finger proteins as emerging epigenetic biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 52(1): 41. DOI: 10.1186/s40463-023-00640-x.

(收稿日期: 2025-12-11)