

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.007

消化系统疾病专题

血清 REG1 α 、Tensin 4 对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的预测价值

曾玮荣, 曾俊峰, 赵勇, 万方圆, 张荣光

基金项目: 湖北省科技计划项目(2021CFB283)

作者单位: 430061 湖北省武汉市第三医院检验科(曾玮荣、曾俊峰、赵勇) , 消化内科(万方圆、张荣光)

通信作者: 赵勇, E-mail: zhaoyongbrave@ 163.com



【摘要】 目的 探讨结直肠癌(CRC) 患者血清中再生胰岛衍生蛋白 1 α (REG1 α) 和张力蛋白同源物 4(Tensin 4) 的水平, 并分析其对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的预测价值。方法 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月武汉市第三医院消化内科收治的接受腹腔镜结直肠癌根治术的 CRC 患者 124 例为 CRC 组, 根据术后是否发生肝转移将 CRC 患者分为肝转移亚组 45 例和无肝转移亚组 79 例, 另选取同期医院健康体检者 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 REG1 α 和 Tensin 4 的表达水平, 分析其与患者临床病理特征的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 REG1 α 、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值。结果 CRC 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于健康对照组($t/P=30.118/<0.001$ 、 $30.155/<0.001$); TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的患者(REG1 α : $t/P=19.452/<0.001$ 、 $20.884/<0.001$; Tensin 4: $t/P=25.004/<0.001$ 、 $30.608/<0.001$); 肝转移亚组 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于无肝转移亚组($t/P=16.472/<0.001$ 、 $45.063/<0.001$); TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、REG1 α 升高、Tensin 4 升高是 CRC 患者术后肝转移的独立危险因素[OR(95%CI) = 1.426(1.145~1.776) , 1.406(1.152~1.718) , 1.335(1.099~1.596) , 1.297(1.096~1.535)]; 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平单独及二者联合评估 CRC 患者术后肝转移的曲线下面积(AUC) 分别为 0.841、0.833、0.915, 二者联合的 AUC 高于单独预测($Z/P=4.410/<0.001$ 、 $4.462/<0.001$)。结论 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平升高, 与肿瘤恶性进展密切相关, 可作为 CRC 术后肝转移评估的潜在血清学标志物。

【关键词】 结直肠癌; 腹腔镜根治术; 再生胰岛衍生蛋白 1 α ; 张力蛋白同源物 4; 肝转移; 预后**【中图分类号】** R735.3**【文献标识码】** A

The predictive value of serum REG1 α and Tensin 4 for liver metastasis after laparoscopic radical resection of colorectal cancer Zeng Weirong*, Zeng Junfeng, Zhao Yong, Wan Yiyuan, Zhang Rongguang.* Clinical Laboratory, Wuhan Third Hospital, Hubei, Wuhan 430061, China

Funding program: Hubei Provincial Science and Technology Program (2021CFB283)

Corresponding author: Zhao Yong, E-mail: zhaoyongbrave@ 163.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels of regenerating family member 1 alpha (REG1 α) and tensin homolog 4 (Tensin 4) in the serum of patients with colorectal cancer (CRC), and to analyze their predictive value for liver metastasis after laparoscopic radical resection of colorectal cancer. **Methods** A total of 124 patients with CRC who underwent laparoscopic radical resection of colorectal cancer in the Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital from January 2019 to January 2022 were enrolled as the study subjects, and 60 healthy individuals undergoing physical examination were enrolled as the healthy control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of REG1 α and Tensin 4 in all subjects, and their correlation with the clinicopathological characteristics of patients was analyzed. Multivariate logistic regression model was used to evaluate the factors affecting postoperative liver metastasis in CRC patients. The value of serum REG1 α and Tensin 4 in evaluating postoperative liver metastasis in CRC patients was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The serum levels of REG1 α (15.41 ± 3.16 $\mu\text{g/L}$ vs. 3.02 ± 0.54 $\mu\text{g/L}$) and Tensin 4 (10.81 ± 2.21 $\mu\text{g/L}$ vs. 2.12 ± 0.42 $\mu\text{g/L}$) in the CRC group were significantly higher than those in the control group ($t/P=30.118/<0.001$, $30.155/<0.001$). Serum levels of REG1 α and Tensin 4 were higher in CRC patients with TNM stage III than in those

with stage I – II, and higher in patients with positive lymph node metastasis than in those without ($t/P = 19.452 / < 0.001$, $20.884 / < 0.001$, $25.004 / < 0.001$, $30.608 / < 0.001$). The liver metastasis group had significantly higher serum REG1 α and Tensin 4 levels compared to the non-liver metastasis group ($t/P = 16.472 / < 0.001$, $45.063 / < 0.001$). TNM stage III, lymph node metastasis, elevated serum REG1 α , and elevated Tensin 4 were independent risk factors for postoperative liver metastasis in CRC patients [OR (95%CI) = 1.426 (1.145–1.776), 1.406 (1.152–1.718), 1.335 (1.099–1.596), 1.297 (1.096–1.535)]. The AUCs of serum REG1 α , Tensin 4, and their combination for predicting postoperative liver metastasis in CRC patients were 0.841, 0.833, and 0.916, respectively. The AUC of the combination was significantly larger than that of either marker alone ($Z/P = 4.410 / < 0.001$, $4.462 / < 0.001$). **Conclusion** Elevated serum levels of REG1 α and Tensin 4 in CRC patients are closely associated with tumor malignant progression and may serve as potential serological markers for predicting liver metastasis after CRC surgery.

【Key words】 Colorectal cancer; Laparoscopic radical resection; Regenerating islet-derived protein 1 α ; Tensin homolog 4; Liver metastasis; Prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见的恶性肿瘤,每年新发190万例,死亡93万例^[1]。尽管腹腔镜微创手术技术不断进步,但腹腔镜结直肠癌根治术后发生肝转移仍是导致CRC患者治疗失败和死亡的主要原因^[2]。再生胰岛衍生蛋白1 α (regenerating family member 1 alpha, REG1 α)是一种胰腺再生相关蛋白,属于C型凝集素超家族,参与组织损伤修复和再生等生物学过程^[3]。研究表明,REG1 α 在胃癌、胰腺癌等肿瘤中异常高表达,其可激活AKT/mTOR信号通路,促进细胞增殖并抑制凋亡,参与肿瘤的恶性进展^[4]。张力蛋白同源物4(Tensin 4)是Tensin家族的成员,参与整合素信号通路的信号转导,调控细胞黏附与迁移等生物学过程。研究显示,Tensin 4在胃癌、肺癌中过表达,其可通过EGFR/ERK通路促进肿瘤侵袭和转移,是评估肿瘤预后的潜在标志物^[5-6]。目前,CRC患者血清REG1 α 与Tensin 4的表达模式及临床意义尚不明确。本研究拟通过检测CRC患者血清REG1 α 与Tensin 4的水平,并分析其对腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年1月—2022年1月武汉市第三医院消化内科收治的接受腹腔镜结直肠癌根治术的CRC患者124例为CRC组,其中男70例,女54例;年龄 ≤ 60 岁58例,年龄 > 60 岁66例;病程3~62(12.34 $\pm$ 4.17)d;肿瘤部位:结肠74例,直肠50例;病理类型:腺癌76例,黏液腺癌及其他48例;淋巴结转移72例;组织学分级:高/中分化73例,低分化51例;TNM分期:I~II期72例,III期52例;基础病:高血压22例,糖尿病14例;不良嗜好:吸烟史28例,饮酒史20例;均无家族遗传史。另选取同期医院健康体检者60例为健康对照组,男33例,女27例;年龄 ≤ 60 岁27例,年龄 > 60 岁33例。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦

理委员会批准(2018057),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经组织病理学确诊的原发性结直肠癌患者;②年龄18~80岁;③术前未接受任何抗肿瘤治疗(包括化疗、放疗、靶向治疗或免疫治疗);④术前采集的外周血标本保存完整。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史;②合并严重感染性疾病、自身免疫性疾病或慢性炎性疾病(如溃疡性结肠炎、克罗恩病等);③合并严重心、肝、肾功能不全(Child-Pugh C级、NYHA心功能III~IV级等);④妊娠或哺乳期妇女。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清REG1 α 、Tensin 4水平检测: 于术前采集患者/健康对照组人员体检时清晨空腹肘静脉血5 ml,离心留取上层血清, -80°C 超低温保存待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清REG1 α 和Tensin 4浓度。试剂盒分别为Human REG1A/PSPS ELISA Kit(武汉云克隆科技股份有限公司,货号SEA884Hu),Human TNS4 ELISA Kit(武汉华美生物科技股份有限公司,货号CSB-EL008258HU)。以全自动酶标仪[安图实验仪器(郑州)有限公司PHOMO型号Microplate Reader酶标仪]450 nm波长处测定OD值。根据标准曲线计算样本浓度,对超出检测范围的样本进行适当稀释后重新检测。

1.3.2 随访及分组: CRC患者住院期间均接受腹腔镜结直肠癌根治术。出院后均采用门诊、电话随访,术后第1年每3个月随访1次,术后第2~3年每6个月随访1次,随访截至2025年2月1日。随访内容包括患者生存状态(存活/死亡,记录具体死亡时间),死亡原因(肿瘤相关/其他原因),局部复发(影像学或病理证实),远处转移(部位、数量、确诊时间)。CRC术后肝转移的确诊必须依据影像学(增强CT或MR)的典型表现,并结合血清肿瘤标志物的动态变化进行综合判断。对于影像学诊断不明确的患者,通过超声或CT

引导下肝穿刺活检获得病理学证实。根据随访过程中是否发生肝转移,将 CRC 患者分为肝转移亚组 45 例和无肝转移亚组 79 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 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;多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 REG1 α 、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 CRC 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 CRC 组血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较
($\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of serum REG1 α and Tensin 4 levels between healthy control group and CRC group

组别	例数	REG1 α	Tensin 4
健康对照组	60	3.02 $\pm$ 0.54	2.12 $\pm$ 0.42
CRC 组	124	15.41 $\pm$ 3.16	10.81 $\pm$ 2.21
t 值		30.118	30.155
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平在不同临床/病理特征中的差异比较 TNM 分期 III 期、淋巴结转移 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 不同病情 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 肝转移亚组 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平

高于无肝转移亚组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 无肝转移亚组和肝转移亚组 CRC 患者血清 REG1 α 、Tensin 4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum REG1 α and Tensin 4 levels in patients with and without liver metastasis

组别	例数	REG1 α	Tensin 4
无肝转移亚组	79	11.82 $\pm$ 3.16	5.44 $\pm$ 1.26
肝转移亚组	45	21.71 $\pm$ 3.31	20.24 $\pm$ 2.40
t 值		16.472	45.063
P 值		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素 以 CRC 患者术后肝转移为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以 TNM 分期(赋值:1=III 期,0=I ~ II 期)、淋巴结转移(赋值:1=有,0=无)、REG1 α (连续变量,原值代入)、Tensin 4(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:TNM 分期 III 期、淋巴结转移、REG1 α 升高、Tensin 4 升高是 CRC 患者术后肝转移的独立危险因素($P < 0.01$),见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CRC 患者术后肝转移的影响因素

Tab.4 Analysis of factors influencing postoperative liver metastasis in CRC patients through multivariate Logistic regression analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TNM 分期 III 期	0.355	0.112	10.047	<0.001	1.426	1.145~1.776
淋巴结转移	0.341	0.102	11.177	<0.001	1.406	1.152~1.718
REG1 α 高	0.281	0.095	8.749	<0.001	1.335	1.099~1.596
Tensin 4 高	0.260	0.086	9.140	<0.001	1.297	1.096~1.535

表 2 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平在不同临床/病理特征中的差异比较 ($\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of differences in serum REG1 α and Tensin 4 levels across different clinical/pathological characteristics

项目	例数	REG1 α	t 值	P 值	Tensin 4	t 值	P 值
性别							
男	70	15.62 $\pm$ 3.21	0.838	0.404	11.15 $\pm$ 2.33	1.897	0.060
女	54	15.14 $\pm$ 3.10			10.37 $\pm$ 2.19		
年龄							
≤ 60 岁	58	14.98 $\pm$ 3.04	1.427	0.156	10.43 $\pm$ 2.10	1.775	0.082
> 60 岁	66	15.79 $\pm$ 3.25			11.14 $\pm$ 2.37		
病理类型							
腺癌	76	15.08 $\pm$ 3.25	1.454	0.149	10.73 $\pm$ 2.14	0.481	0.632
黏液腺癌及其他	48	15.93 $\pm$ 3.04			10.93 $\pm$ 2.43		
肿瘤部位							
结肠	74	15.65 $\pm$ 3.29	1.019	0.310	11.01 $\pm$ 2.30	1.219	0.225
直肠	50	15.05 $\pm$ 3.10			10.51 $\pm$ 2.15		
组织学分级							
高/中分化	73	15.16 $\pm$ 3.24	1.051	0.295	10.63 $\pm$ 2.08	1.404	0.163
低分化	51	15.77 $\pm$ 3.09			11.07 $\pm$ 2.33		
TNM 分期							
I ~ II 期	72	10.71 $\pm$ 3.02	19.452	<0.001	6.71 $\pm$ 1.98	25.004	<0.001
III 期	52	21.92 $\pm$ 3.36			16.48 $\pm$ 2.36		
淋巴结转移							
有	72	20.59 $\pm$ 3.43	20.884	<0.001	15.42 $\pm$ 2.44	30.608	<0.001
无	52	8.24 $\pm$ 2.98			4.42 $\pm$ 1.02		

2.5 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值 绘制血清 REG1 α 、Tensin 4 水平评估 CRC 患者术后肝转移的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC) 结果显示:血清 REG1 α 、Tensin 4 水平单独及二者联合评估 CRC 患者术后肝转移的 AUC 分别为 0.841、0.833、0.915,二者联合的 AUC 高于单独预测 ($Z/P=4.410/<0.001$ 、 $4.462/<0.001$) 见表 5、图 1。

表 5 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平对 CRC 患者术后肝转移的预测价值

Tab.5 Comparison of the value of serum REG1 α and Tensin 4 in evaluating poor prognosis of postoperative liver metastasis in CRC patients

指 标	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
REG1 α	17.20	0.841	0.800~0.883	0.748	0.861	0.609
Tensin 4	14.36	0.833	0.791~0.865	0.742	0.886	0.628
二者联合		0.915	0.861~0.956	0.801	0.978	0.779

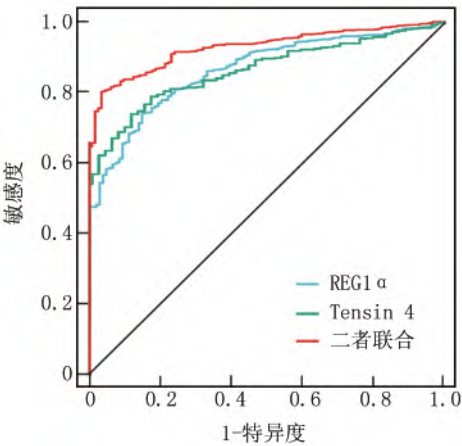


图 1 血清 REG1 α 、Tensin 4 水平预测 CRC 患者术后肝转移的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum REG1 α and Tensin 4 levels for predicting postoperative liver metastasis in CRC patients

3 讨 论

CRC 是全球第三大常见恶性肿瘤,约占所有癌症病例的 10%。目前 CRC 的治疗以多学科综合治疗为主,对于早期局限性病变以手术治疗为主,对于转移性 CRC 的治疗则依赖系统治疗为主,但 5 年生存率仍不足 15%^[7]。目前 CRC 的预后评估主要依赖 TNM 分期系统,但这些指标在预测个体化肝转移风险方面存在明显局限,无法精准识别高危复发人群,导致部分患者可能错失从新辅助或辅助强化治疗中获益的机会^[8]。因此,寻找能够灵敏、特异地预测腹腔镜结直肠癌根治

术后肝转移风险的新型分子标志物,对于实现个体化精准治疗、改善患者预后具有至关重要的临床意义。

REG1 α 属于 C-凝集素超家族,是由 166 个氨基酸组成的分泌型蛋白,其结构包括钙离子结合位点和糖基化修饰位点,能够通过激活 ERK1/2 通路促进组织再生过程^[9]。研究表明,REG1 α 在包括肝癌、胰腺癌等多种上皮性肿瘤中异常高表达,其能诱导白介素 6 的表达,激活信号转导和转化生长因子 3 的表达,促进肿瘤增殖^[10]。本研究中,CRC 患者血清 REG1 α 表达显著上调,这与既往学者在 CRC 癌组织中的研究结果相似^[11]。CRC 中 REG1 α 表达受转录水平的调控。研究表明,CRC 癌细胞中甲基转移酶样因子 3 能够促进 REG1 α mRNA 的 N6 甲基腺苷修饰,增强 REG1 α mRNA 的稳定性及蛋白表达^[11]。本研究中,CRC 患者血清 REG1 α 表达与 TNM 分期及淋巴结转移相关。从机制上讲,REG1 α 通过激活 β -连环蛋白通路,上调 MYC 的表达,促进癌细胞无氧糖酵解和葡萄糖代谢,促进 CRC 癌细胞的增殖和转移^[11]。既往研究发现,REG1 α 可通过激活 AKT 信号通路,保护细胞免受凋亡诱导,REG1 α 的表达升高能够增强进入血液循环的 CRC 癌细胞的抗凋亡能力,能帮助其抵抗由于脱离细胞外基质而引发的失巢凋亡,从而提高循环肿瘤细胞的存活率,促进肿瘤肝脏转移^[4]。本研究中,血清 REG1 α 高是影响 CRC 术后肝转移的危险因素,表明血清 REG1 α 有助于评估 CRC 术后肝转移的风险。分析其机制,REG1 α 的表达不仅能通过诱导肿瘤免疫逃逸增加癌细胞术后复发转移的风险,还能增强癌细胞对放化疗治疗的抵抗性,促进术后肿瘤转移的发生。研究表明,肾细胞癌中 REG1 α 的表达可促进肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞的浸润,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫浸润,促进癌细胞的免疫逃逸,导致肿瘤恶性进展^[12]。既往研究报道,REG1 α 表达与 ABCB1 表达呈正相关,REG1 α 可能通过上调 ABCB1 的表达,促进癌细胞对化疗药物的外排,增强癌细胞对 5-氟尿嘧啶治疗的耐药性,同时减少放疗中 γ -H2AX 位点的形成,促进 DNA 损伤修复,导致患者不良预后^[13-14]。

Tensin 4 又称为 CTEN,属于 Tensin 家族成员,主要定位于黏着斑,具有独特的中央肌动蛋白结合域,N 端磷酸酪氨酸结合域及 C 端 SH2 结构域,介导细胞与细胞外基质的黏附及响应基质刚度变化^[15]。研究表明,胃癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 Tensin 4 表达上调,其通过激活 RhoA/ROCK 信号通路,促进细胞迁移^[16]。本研究中,CRC 患者血清 Tensin 4 表达上调,这与既往

学者在 CRC 癌组织中检测的结果一致^[17]。Tensin 4 的表达受表观遗传学调控。有学者通过癌症基因组图谱数据发现,胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤中 Tensin 4 基因启动子区域呈现低甲基化,导致 Tensin 4 的转录激活,促进癌细胞与细胞外基质的黏附,导致癌细胞过度增殖和迁移^[18]。本研究中,CRC 患者血清 Tensin 4 表达与 TNM 分期及淋巴结转移有关。研究表明,CRC 中 Tensin 4 的表达能够激活 β -catenin/c-Myc 通路,促进癌细胞的糖酵解和乳酸的产生,导致 CRC 癌细胞过度增殖,促进肿瘤恶性进展^[17,19-20]。此外,Tensin 4 的表达还能激活 AKT/GSK-3 β 通路,促进 Snail 的表达及上皮间质转化的发生,增强胃癌细胞的侵袭和迁移能力,导致癌细胞的侵袭和转移^[21-23]。本研究中,血清 Tensin 4 高是影响 CRC 患者术后肝转移的危险因素。分析其原因,Tensin 4 诱导上皮间质转化及促血管生成作用等多种机制是 CRC 术后肝转移独立危险因素的分子基础。研究表明,Tensin 4 通过与 Casitas B 系淋巴瘤结合,增加 β -catenin 的稳定性,上调血管内皮生长因子 A 的表达,促进肿瘤血管生成,增加肿瘤术后复发和远处转移的风险^[24]。此外,Tensin 4 的表达还能够通过激活转化生长因子 β 通路,诱导癌细胞上皮间质转化,增强癌细胞对放化疗等治疗的抵抗性,是潜在的肿瘤治疗靶点^[25-27]。

本研究分析发现,血清 REG1 α 与 Tensin 4 联合检测评估腹腔镜结直肠癌根治术后肝转移具有更高的预测效能,有助于识别肝转移风险高的患者群体。两者联合预测价值的提升,可能源于两者在肝转移这一多步骤过程中的协同互补作用。REG1 α 作为一种分泌型再生与抗凋亡因子,可通过激活经典 AKT 信号通路,保护脱离原发灶的循环肿瘤细胞免于失巢凋亡,增强其在血流压力下的存活能力^[4]。而 Tensin 4 作为黏着斑动力学的核心调节因子,促进肿瘤细胞从原发灶脱离并向周围组织侵袭^[17]。因此,当两者在血清中同时处于高水平时,提示患者体内同时存在具备“高运动”与“高存活”能力的肿瘤细胞亚群,其发生肝转移的风险显著增高。这一结果提示,两者联合检测能够更全面地反映 CRC 肿瘤的转移潜能,有望成为临床识别 CRC 术后肝转移高危人群的可靠工具,为制定个体化的辅助治疗策略和强化随访方案提供重要参考。

4 结 论

综上所述,CRC 患者血清 REG1 α 和 Tensin 4 水平升高,与肿瘤恶性进展密切相关,可能作为结直肠癌腹腔镜根治术后肝转移的潜在血清学标志物。本研究的局限在于为单中心前瞻性研究,样本量较小,可能影

响统计效力。其次,本研究仅检测血清 REG1 α 和 Tensin 4 水平,未通过细胞或动物实验验证二者在 CRC 术后肝转移中的具体作用机制。未来将扩大验证队列,设计多中心前瞻性临床试验进一步研究。此外,未来将通过基因敲除或过表达实验明确 REG1 α 和 Tensin 4 在 CRC 增殖、转移中的调控网络,探索其作为液体活检标志物在早诊和疗效监测中的价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

曾玮荣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;曾俊峰:实施研究过程,论文修改,进行统计学分析;赵勇:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;万—圆、张荣光:实施研究过程,资料搜集整理

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] 高旺, 陈斌, 陈广浩. 增强 CT 衍生的细胞外体积分联合 HALP 评分对Ⅲ期结直肠癌术后预后的预测价值 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2025, 30(4): 371–377. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2025.04.010.
- [3] 陈升, 黄楠, 黄璐, 等. 血清再生蛋白 I α 与糖尿病肾脏病肾功能进展相关性的队列研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(11): 1231–1239. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20240403-00154.
- [4] Pereira J, Melo S, Ferreira RM, et al. E-cadherin variants associated with oral facial clefts trigger aberrant cell motility in a REG1A-dependent manner [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 152–164. DOI: 10.1186/s12964-024-01532-x.
- [5] Heo H, Kim HJ, Haam K, et al. Epigenetic activation of tensin 4 promotes gastric cancer progression [J]. Mol Cells, 2023, 46(5): 298–308. DOI: 10.14348/molcells.2023.2148.
- [6] 刘冬运, 韩浩, 戚胜波, 等. PDCD5-TNS4 表达水平与中晚期肺癌患者预后的相关性研究 [J]. 临床肺科杂志, 2025, 30(2): 245–249. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2025.02.014.
- [7] 黄丽娜, 唐令, 宋斌华, 等. B7-H3 和 CD133 在结直肠癌患者预后预测中的价值 [J]. 中国肿瘤临床, 2025, 52(8): 386–391. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2025.20250272.
- [8] Mahmoud NN. Colorectal cancer: Preoperative evaluation and staging [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2): 127–141. DOI: 10.1016/j.soc.2021.12.001.
- [9] Manhas A, Tripathi D, Jagavelu K. Involvement of HIF1 α /Reg protein in the regulation of HMGB3 in myocardial infarction [J]. Vascu Pharmacol, 2023, 152(9): 1071–1097. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107197.
- [10] Zhou M, He J, Li Y, et al. N6-methyladenosine modification of REG1 α facilitates colorectal cancer progression via β -catenin/MYC/LDHA axis mediated glycolytic reprogramming [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(8): 557. DOI: 10.1038/s41419-023-06067-6.
- [11] Sun YH, Zhang JX, Jin HS, et al. Crosstalk between metabolic re-

- programming and epigenetic modifications in colorectal cancer: Mechanisms and clinical applications [J]. Curr Issues Mol Biol , 2025 ,47(9) : 751. DOI: 10.3390/cimb47090751.
- [12] Cao L , Zhang S , Yao D , et al. Comparative analyses of the prognosis , tumor immune microenvironment , and drug treatment response between left-sided and right-sided colon cancer by integrating scRNA-seq and bulk RNA-seq data [J]. Aging (Albany NY) , 2023 ,15(14) : 7098-7123. DOI: 10.18632/aging.204894.
- [13] Niu Z , He J , Wang S , et al. Targeting glycolysis for treatment of breast cancer resistance: Current progress and future prospects [J]. Int J Biol Sci , 2025 ,21 (6) : 2589-2605. DOI: 10.7150/ijbs.109803.
- [14] Lebart MC , Trousse F , Valette G , et al. Reg-1alpha , a new substrate of Calpain-2 depending on its glycosylation status [J]. Int J Mol Sci , 2022 ,23(15) : 8591-8606. DOI: 10.3390/ijms23158591.
- [15] 张鑫 ,吴静 ,刘亚锋 .等. TNS4 在肺癌中的表达及预后分析 [J]. 安徽理工大学学报: 自然科学版 ,2022 ,42(2) : 102-108. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4098.2022.02.014.
- [16] Zhao X , Mai Z , Liu L , et al. Hypoxia-driven TNS4 fosters HNSCC tumorigenesis by stabilizing integrin $\alpha 5 \beta 1$ complex and triggering FAK-mediated Akt and TGF β signaling pathways [J]. Int J Biol Sci , 2024 ,20(1) : 231-248. DOI: 10.7150/ijbs.86317.
- [17] Wang Y , Lu Y , Xu C. Tensin 4 facilitates aerobic glycolysis , migration and invasion of colorectal cancer cells through the beta-catenin/ c-Myc signaling pathway [J]. Oncol Lett , 2024 ,28(2) : 356-365. DOI: 10.3892/ol.2024.14489.
- [18] Christodoulidis G , Koumarelas KE , Kouliou MN , et al. Gastric cancer in the era of epigenetics [J]. Int J Mol Sci , 2024 ,25(6) : 3381-3393. DOI: 10.3390/ijms25063381.
- [19] 胡立宏 ,潘雪峰 ,关佳恒 .等. 结直肠癌患者血清 miR-21-5p、miR-377-3p 表达与 Wnt/ β -catenin 信号通路和预后的关系分析 [J]. 疑难病杂志 ,2023 ,22(4) : 383-389. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.009.
- [20] 彭俊付 ,王振彪 ,彭继升 .等. miR-142-3p 靶向 Wnt/ β -链蛋白通路对结直肠癌细胞增殖的影响 [J]. 临床误诊误治 ,2021 ,34(4) : 81-86. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2021.04.017.
- [21] Qi X , Sun L , Wan J , et al. Tensin4 promotes invasion and migration of gastric cancer cells via regulating AKT/GSK-3 β /snail signaling pathway [J]. Pathol Res Pract , 2020 ,216(7) : 1530-1542. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153001.
- [22] 任拾璞 ,李云霞 ,朱增强 .等. 外周血相关指标联合检测对结直肠癌患者根治性切除术后 3 年生存情况的预测价值 [J]. 中国医药 ,2025 ,20(2) : 221-225. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.02.013.
- [23] 王婷 ,胡丹 ,陈兰玉 .等. KIF21A 调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化促进结直肠癌增殖转移的机制研究 [J]. 中国当代医药 ,2025 ,32(25) : 4-8 ,13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2025.25.01.
- [24] Lu X , Zhou B , Cao M , et al. CTEN inhibits tumor angiogenesis and growth by targeting VEGFA through down-regulation of beta-catenin in breast cancer [J]. Technol Cancer Res Treat , 2021 ,20(8) : 2091-2110. DOI: 10.1177/15330338211045506.
- [25] 高阳 ,陈小华 ,翟蕾 .花旗松素调节环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子信号通路对结直肠癌细胞增殖、凋亡及免疫逃逸的影响 [J]. 河北中医 ,2025 ,47(10) : 1673-1677 ,1683. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2025.10.019.
- [26] 杨志文 ,阿古达木 ,韩怡茹 .等. miR-494-3p/RRS1 轴对结直肠癌影响作用及机制 [J]. 临床军医杂志 ,2022 ,50(4) : 389-393. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.04.16.
- [27] Zou F , Zhang G , Mei G , et al. CTEN-induced TGF- β 1 expression facilitates EMT and enhances paclitaxel resistance in bladder cancer cells [J]. Am J Transl Res , 2024 ,16(7) : 3248-3258. DOI: 10.62347/QWAK3951.

(收稿日期: 2025-12-28)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》对形态学图片的质量和制作要求

作者提供的形态学图片既应用于论文的出版 ,也应用于论文的评审和编辑 ,除图片要足够的大小外 ,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰 ,对比度好 ,色彩正常。基本要求如下:

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片 ,图像要能显示出形态特征 ,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。
2. 数码照片的图像分辨率调整为 300 dpi 或以上 ,总像素至少要在 150 万 ~ 200 万像素或以上 ,图像文件用 tif 格式。
3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述 ,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。
4. 大体标本图片上应有标尺 ,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数 ,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。
5. 插入到文本文件中的图片 ,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 Shift 键 ,再进行缩放操作)。