

结直肠癌前病变的蛋白图谱研究进展

罗苑珂¹, 王佳梅¹, 罗斯敏¹, 李雪珂^{1,2}, 肖冲^{1,2}, 由凤鸣^{1,3}, 郑川^{1*}

1. 成都中医药大学附属医院, 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 成都 610075;

2. 成都中医药大学肿瘤学教研室, 成都 610075;

3. 成都中医药大学肿瘤研究所, 成都 610075

* 联系人, E-mail: zhengchuan@cdutcm.edu.cn

2024-09-01 收稿, 2024-11-24 修回, 2024-12-02 接受, 2024-12-04 网络版发表

四川省自然科学基金(2023NSFSC1830)资助

摘要 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)已成为全球第二大癌症死亡原因. 尽早发现具有恶性转化风险的结直肠癌前病变, 对于实现CRC预防关口前移有重要意义. 随着检测技术的日益发展, 通过蛋白图谱可实现对结直肠癌前病变的微观病理变化进行刻画. 本文以结直肠腺瘤、锯齿状病变、侧向发育型肿瘤为主, 回顾了结直肠癌前病变的蛋白相关研究进展, 重点探讨了从癌前向癌转化过程中特征蛋白的种类、表达变化与相关作用机制, 这些蛋白可通过直接或间接方式影响癌前病变的恶性转化, 这些机制包括细胞增殖与凋亡、上皮-间质转化及免疫逃逸等, 同时, 本文也讨论了现有研究中的不足, 如可供研究的样本数量较少、样本类型局限、机制研究不够深入等, 并提出了未来研究应关注的方向, 包括扩大研究队列、拓展样本类型、多组学联合机器学习开发预测模型以及加强基础实验研究等, 以期全面了解结直肠癌前病变发展至癌性病灶的蛋白图谱变化、挖掘CRC早期诊断标志物以及药物靶点开发提供思路.

关键词 结直肠癌, 癌前病变, 蛋白质, 生物标志物, 作用机制

据报道, 四分之一的人在其一生中被诊断患有癌症^[1]. 2022年全球癌症统计数据显示^[2], 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)已成为全球发病率第三、死亡率第二的恶性肿瘤, 发病率和死亡率在近年来均呈上升趋势, 给人类健康带来了严重威胁. 结直肠癌前病变是具有恶性转化风险的结直肠恶性肿瘤前驱病变, 以最常见的腺瘤为例, 其中46.11%可能发展为CRC^[3], 且患病率随年龄增长而增加^[4]. 与CRC相似, 结直肠癌前病变也受年龄、遗传信息、饮食习惯以及慢性炎症等多种因素影响, 其发展是一个长期渐进的过程. 大约85%的CRC遵循“正常黏膜-腺瘤-癌”的病变过程^[5], 这一自然演变过程至少需要5~10年. 因此, 结直肠癌前病变的缓慢演进特点可为CRC的早筛早诊提供重要的时间窗口^[6].

蛋白质是生命活动的物质基础, 其种类及表达量变化可从微观层面反映机体的生理、病理状态. 随着蛋白质检测技术日益发展, 尤其是近年来蛋白组学技术的逐渐成熟, 研究发现多种蛋白在结直肠癌前病变阶段就发生显著变化. 例如, 与正常黏膜相比, 结直肠腺瘤中 β -catenin表达量增加, 进而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 促进癌细胞增殖与转移. 癌前阶段发展到CRC的过程中, 也存在蛋白质异常表达, 它们通过引发基因突变、CpG岛甲基化或导致异常错配修复等, 影响细胞恶性转化, 暗示这些蛋白质可为结直肠癌前病变的诊断、治疗提供重要线索, 也能为深入研究CRC癌变作用机制奠定基础.

鉴于癌前病变对肿瘤防治的重要性以及蛋白质的潜在生物标志物作用, 相关研究在近些年获得了更多

引用格式: 罗苑珂, 王佳梅, 罗斯敏, 等. 结直肠癌前病变的蛋白图谱研究进展. 科学通报, 2024, 69: 5271–5286

Luo Y K, Wang J M, Luo S M, et al. Progress in protein atlas of colorectal precancerous lesions (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 5271–5286, doi: 10.1360/TB-2024-0936

研究者的广泛关注。本文综述了近20年间结直肠癌前病变的蛋白图谱相关研究，总结了相似蛋白质的种类、表达量变化及潜在致癌机制，并探讨目前研究中存在的挑战以及未来可能的发展方向，以期对结直肠癌前病变的深入研究提供参考。

1 结直肠癌前病变类型

目前，结直肠癌前病变的相关专家共识主要有4项(表1)。共识度较高的癌前病变类型包括以下4种：(1) 结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA): 肠上皮异型增生形成腺管状或绒毛状结构，或两种结构同时存在^[7]；(2) 锯齿状病变(serrated lesion, SL): 肠上皮病变具有锯齿状(波浪状或星状)结构^[8]；(3) 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP): 镜下可见大量普通型腺瘤，包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤及管状绒毛混合型腺瘤^[9]；(4) 炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)相关的异型增生：具有类似于管状腺瘤的结构模式和细胞分化改变，并伴有异型增生^[10]。典型病理表现

详见图1。

FAP的发病与基因突变高度关联，其发展为CRC的风险几乎为100%^[7]，通过基因检测可准确筛查，IBD与CRC的关联探究也已形成了一个相对独立的研究领域，暂不纳入本文讨论范围。结直肠侧向发育型肿瘤(laterally spreading tumor, LST)的发病率日益升高，且具有31%的恶性转化率^[19]，许多研究者已将其视为结直肠癌前病变进行研究^[20,21]。因此，本文主要综述临床常见且与CRC发病关联较高的3种病理类型，即结直肠腺瘤、锯齿状病变、侧向发育型肿瘤。

2 结直肠腺瘤

腺瘤是结直肠最常见的癌前病变，在65岁以上群体中，腺瘤的发病率高达50%~67%^[22]。根据其病理特点可分为管状腺瘤、绒毛状腺瘤、绒毛状管状腺瘤。其中，以绒毛状腺瘤癌变率最高，管状腺瘤最低^[7]。因多遵循“正常黏膜-腺瘤-癌”病变过程发展，因此，通过分析正常黏膜、腺瘤、癌三类样本中的蛋白表达差异，

表 1 结直肠癌前病变相关专家共识

Table 1 Consensus related to colorectal precancerous lesions

共识名称	病理类型	发布时间	发布机构
《中国结直肠癌及癌前病变内镜诊治共识(2023, 广州)》 ^[7]	结直肠腺瘤、腺瘤病(家族性腺瘤性息肉病以及非家族性腺瘤性息肉病)、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤以及炎性肠病相关的异型增生	2023年	中华医学会消化内镜学分会结直肠学组
《中国恶性肿瘤整合诊治指南—结直肠癌部分》 ^[11]	传统腺瘤(管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤)、锯齿状腺瘤(传统锯齿状腺瘤、无蒂锯齿状病变、无蒂锯齿状病变伴异型增生等)、遗传性综合征(息肉病以及非息肉病)、炎性肠病相关的异型增生(上皮内瘤变)、畸变隐窝灶，尤其伴异型增生	2022年	中国抗癌协会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会
《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》 ^[12]	结直肠腺瘤、腺瘤病(息肉病伴异型增生)、广基锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤以及炎性肠病相关异型增生等	2022年	国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海)等
《The 2019 WHO classification of tumors of the digestive system》 ^[8]	传统结直肠腺瘤、结直肠锯齿状病变(包括增生性息肉、无蒂锯齿状病变、无蒂锯齿状病变伴异型增生、传统锯齿状腺瘤、锯齿状腺瘤，未分类)、与炎性肠病相关的结直肠上皮不典型增生	2020年	International Agency for Research on Cancer

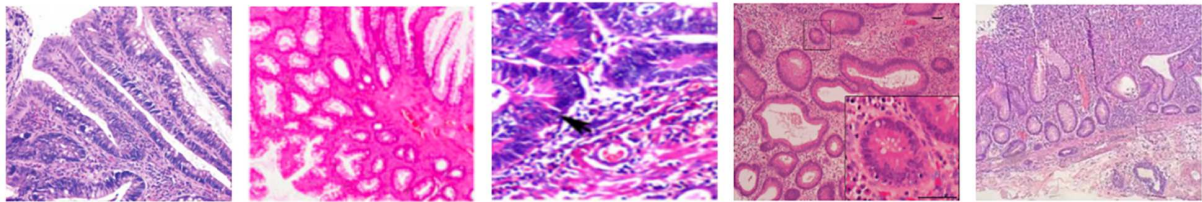


图 1 结直肠癌前病变的病理分型。从左到右依次为：结直肠腺瘤^[13]、锯齿状病变^[14]、家族性腺瘤性息肉病^[15]、炎性肠病相关异型增生^[16]、侧向发育型肿瘤^[17]。
Figure 1 Pathological staging of colorectal precancerous lesions. From left to right: Colorectal adenoma^[13], serrated lesions^[14], familial adenomatous polyposis^[15], inflammatory bowel disease-associated heterologous hyperplasia^[16], laterally spreading tumor^[17]

有助于全面了解特征蛋白的动态变化。

2.1 基于组织的蛋白图谱

2.1.1 “正常黏膜-腺瘤”演变过程

从正常黏膜发展到腺瘤的病理过程中,多种蛋白质在其中发挥了重要作用。Francis等人^[23]采用双向凝胶电泳、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)以及免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测发现,与正常黏膜相比,腺瘤中S100钙结合蛋白(S100 calcium-binding protein) S100A11与S100P、膜联蛋白A3(annexin A3, ANXA3)、真核生物翻译起始因子5A1的表达上调,而S100A9、半乳糖凝集素-1和肝脏脂肪酸结合蛋白的表达下调。S100A11、S100P、S100A9均属于S100钙结合蛋白家族,它们通过不同的机制参与CRC的进展。其中S100A11表达上调可促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,实现癌细胞迁移^[24]; S100P过表达可激活Wnt/ β -catenin、ERK信号通路,异常调控细胞周期、促进癌细胞侵袭和转移^[25,26]。与S100A9在腺瘤中表达下调不同的是, S100A9在CRC组织边缘的炎性细胞中表达上调^[27],并调控介导PI3K/AKT、MAPK/ERK信号通路,促进细胞恶性转化^[28-30]。这一表现可归因于腺瘤不具备CRC中具有恶性肿瘤特征的炎症反应^[23],未来,若发现S100A9在腺瘤中过表达,可能是向恶性肿瘤进展的启动信号。

2.1.2 “腺瘤-癌”演变过程

结直肠腺瘤到CRC的进展过程被称为“腺瘤-癌”演变过程,其中涉及多种蛋白表达量变化和信号通路传导异常。结合转录组测序和串联质谱标记(tandem mass tag, TMT)高通量蛋白质组技术,Guo等人^[31]从偶氮甲烷/右旋糖酐硫酸钠加高脂肪饮食诱导的腺瘤小鼠中筛选出42个异常表达的蛋白,这些蛋白富集于肌动蛋白细胞骨架的调节、白细胞跨内皮迁移和细胞黏附分子等信号通路,参与腺瘤癌变过程。

Cyclin蛋白家族是一组调控细胞周期的蛋白质,其表达量升高可引发细胞周期失控,导致癌症发生。Wnt/ β -catenin信号通路的上调可促进CRC的发展^[32], β -catenin是该通路中的主要信号分子,而细胞周期蛋白D1(cyclin D1)作为下游分子,其表达受到该通路调节。陈玉北等人^[33]发现,分化抑制因子(differentiation inhibition factor1, Id1)、 β -catenin及Cyclin D1的表达随着腺

瘤向癌转化呈上升趋势,且 β -catenin与Id1、Cyclin D1的表达变化呈正相关。在CRC中Id1可通过激活PI3k/Akt信号通路使Cyclin D1表达上调^[34],从而加快细胞周期进程,促进癌细胞增殖^[35,36]。由此可推测,这种逐渐上升的表达趋势或许与Id1能激活Wnt/ β -catenin通路上调 β -catenin与Cyclin D1的表达关联,促进CRC的发生与发展。

结合蛋白在机体内通过与其他分子结合参与基因表达调控、细胞信号传导、代谢调节等过程。Bech等人^[37]对一组长期进行临床随访的结直肠癌腺瘤样本进行蛋白质组学分析显示,3种蛋白质存在丰度差异,其中补体C1q和肌动蛋白在腺瘤样本中的表达量高于正常黏膜与癌组织样本,而前者被认为能促进细胞增殖、迁移^[38],同时能抵抗凋亡^[39]。此外,在本研究中蛋白整合素 α 1的表达量在腺瘤中降低,既往研究表明,在CRC中*c-Myc*基因可控制该蛋白表达,并通过Ras/ERK途径调节肿瘤侵袭、迁移等过程^[40]。丝氨酸蛋白酶抑制剂H1(serpin family H member 1, SERPINH1)又称热激蛋白47(heat shock protein 47, HSP47),是定位于细胞表面的胶原结合蛋白。Zhang等人^[41]研究显示, SERPINH1是“腺瘤-癌”演变过程中的关键蛋白,可通过激活Wnt/ β -catenin信号通路增强细胞恶性转化能力^[42]。目前, SERPINH1已被证实在胃癌、肾透明细胞癌、乳腺癌、神经胶质瘤等肿瘤组织中显著表达,与肿瘤的发展和预后密切相关^[43-47]。另外,该团队还鉴定了前胶原-赖氨-1, 2-酮戊二酸-5-双加氧酶3是绒毛状管状腺瘤向CRC进展的特征蛋白^[41]。核糖体蛋白U3小核仁RNA相关蛋白18同源物(U3 small nucleolar RNA-associated protein 18 homolog, UTP18)是一类RNA结合蛋白, Pan等人^[48,49]经过蛋白质组学分析以及免疫荧光标记等实验证实了其在“腺瘤-癌”的进展中持续上调,并异常调控细胞周期,激活与细胞增殖有关的Hippo信号通路,促进细胞异常增殖及转移。这些结果表明,某些结合蛋白在腺瘤向癌转化过程中的表达变化,可能成为恶性发展的潜在诊断标志物。

膜相关蛋白的作用通常与细胞的增殖与分化、结构形成及信号传导有关。随着腺瘤的恶性程度升高,结直肠上皮细胞膜上的钠-葡萄糖协同转运蛋白1表达上调,促进癌细胞增殖^[50]。而Toll样受体4(Toll like receptor 4, TLR4)作为跨膜受体,在腺瘤中高表达可激活NF- κ B、MAPK信号通路,从而提高细胞的增殖、抗凋亡及免疫逃避能力^[51]。此外,高迁移率族蛋白B2亦检测

到上调,其主要参与异常的细胞周期调控,并通过调节p53基因表达,影响肿瘤细胞凋亡^[52]。因此,上述蛋白的表达量变化或可作为评估癌变风险及诊断早期CRC的有效指标。

黏蛋白(mucin, MUC)家族中的部分成员在腺瘤与癌组织中存在表达变化,且不同成员间的表达变化亦有不同。MUC2是肠道黏液层的主要成分,也是上皮屏障破坏环节中的一个关键蛋白。Krishn等人^[53]基于IHC分析发现,MUC2在腺瘤向癌进展期间逐步下调,并与细胞增殖、凋亡及迁移密切相关^[54-56]。MUC4是跨膜黏蛋白,广泛分布于肠上皮组织,在癌变进程中表达下降,可能与肿瘤的发生、发展及EMT过程相关^[57]。MUC1与MUC4的作用机制相同,但其表达上调,被认为是一种重要的CRC生物标志物^[56]。此外,分泌型糖蛋白MUC5AC在腺瘤中高表达,被认为与CRC发病部位、分化程度、肿瘤浸润深度及淋巴结转移等相关^[54,55]。不仅如此,该研究还表示MUC17在腺瘤癌变过程中表达下调,该蛋白能有效地区分增生性息肉和腺瘤,为不同癌前病变间的鉴别提供线索^[53]。综上所述,黏蛋白是一类与“腺瘤-癌”演变过程紧密关联的蛋白,部分黏蛋白已成为CRC肿瘤标志物,其变化模式在CRC的诊疗及预后监测过程中有着重要的作用^[58]。随着对其结构、功能以及在正常组织、肿瘤组织中的表达差异的深入研究,目前该类蛋白已被用于肿瘤的免疫治疗,未来需更好地认识其致癌的内在机制,作为新的靶点进行药物开发。

上述研究表明,结合蛋白通常与其他分子结合激活与细胞增殖、凋亡、转移相关的信号通路;膜相关蛋白主要通过促进EMT,提高癌细胞迁移能力;而黏蛋白的表达变化与CRC的生长模式和侵袭性相关。未来还需深入研究更多同类型蛋白质的结构和相似功能,寻找诊断与治疗共同作用靶点。

近年来随着对癌前病变研究的深入,许多研究者利用结直肠正常黏膜、腺瘤/息肉/癌旁组织、癌组织进行对比,对癌前病变到CRC全过程中的蛋白表达变化有更加全面的描绘。Runt相关转录因子3蛋白(runt-related transcription factor 3, RUNX3)作为一种肿瘤抑制蛋白,在结肠息肉、CRC组织中表达持续下调^[59],其表达水平降低可能激活TGF- β 信号通路,影响Smad同源物4转录,从而促进癌细胞的增殖与侵袭^[60]。此外,通过对比癌旁组织、腺瘤组织及癌组织发现,Id1、 β -catenin、CyclinD1的表达呈逐渐上调趋势^[33],与CRC的

进展密切相关。富含半胱氨酸的酸性蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)是一种基质外蛋白,可通过诱导多种蛋白酶,影响癌细胞增殖、黏附、迁移和血管生成的过程^[61]。Jiang等人^[18]采用IHC结果显示,对比正常结直肠组织,SPARC在腺瘤和CRC组织中表达下调,而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2表达上调。既往研究推测,SPARC的低表达可能促进MMP-2表达上调,使癌细胞向周围组织浸润,加速侵袭转移^[62]。因此,提高SPARC的表达,可能抑制肿瘤发生、发展。近日,有研究团队^[63]构建出包括膀胱癌细胞系、类器官和小鼠皮下移植瘤等多个实验模型,设计开发出一种具有特异性癌细胞识别响应的SPARC基因调控元件,可通过提高SPARC含量,增强药物的肿瘤靶向递送,从而提高药物抑制癌细胞的效果,为肿瘤类疾病的研究与治疗提供新的方向。

以上结论证明了在“正常黏膜-腺瘤-癌”演变过程中蛋白表达发生变化,其中大多数蛋白在腺瘤组织与癌组织中表达一致,如图2显示,支持细胞增殖和存活的蛋白质上调,抑制肿瘤反应的蛋白质下调,这些相同的表达模式可能是腺瘤向癌进展的关键证据。在癌变进展过程中,与蛋白质相互作用的分子同样具有重要作用,例如S100家族和膜联蛋白家族的钙结合蛋白通过与钙离子结合,产生表达变化,支持了钙离子在CRC发展中具有重要作用的观点^[27]。对这些蛋白质的功能和相互作用的进一步研究,能提高我们对CRC发生初期阶段的理解,并以此鉴别早期恶性病变。

2.2 基于血液的蛋白图谱

与肿瘤发生、发展相关的部分蛋白会被释放入血液中,实时提供疾病发展的相关信息。血浆中存在多种重要的蛋白质,如糖蛋白、补体、纤维蛋白原、转铁蛋白等,这些蛋白质在机体的生命活动中发挥着关键作用。通过对比腺瘤与腺癌患者的血液样本,Choi等人^[64]利用蛋白质组学分析并确定了包括富含亮氨酸 α -2-糖蛋白-1(leucine-rich α -2 glycoprotein-1, LRG1)、人血红蛋白 β 、Ig α -2链C区和补体因子B等11种血浆蛋白表达上调;锌- α -2-糖蛋白、玻连蛋白和 α -1-抗胰蛋白酶等13种血浆蛋白表达下调,目前这些蛋白在腺瘤恶性转变过程中的作用机制还未具体阐明,但其可能具有预测从腺瘤进展为癌的诊断潜力。Setareh等人^[65]证实了在晚期腺瘤患者血浆及组织样本中,纤维蛋白原 β (fibrinogen beta chain, FGB)和补体成分4A

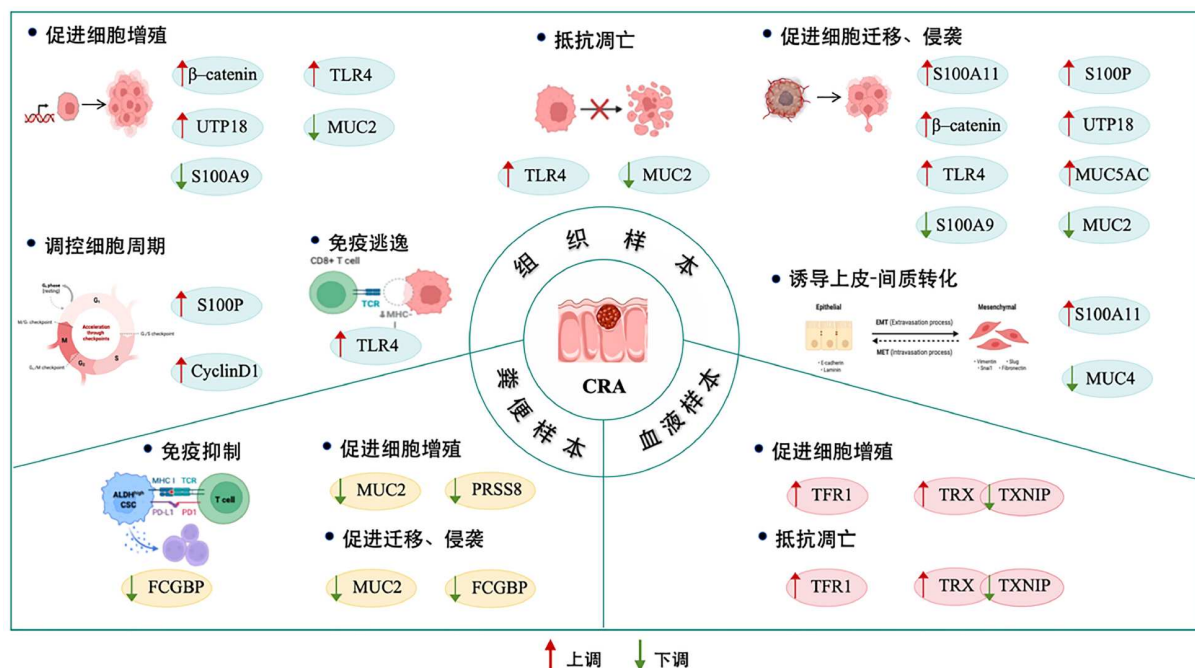


图2 结直肠腺瘤中特征蛋白的表达及功能

Figure 2 Expression and function of characteristic proteins in colorectal adenomas

(complement C4-A, C4A)的表达相较于正常下调。FGB是一种凝血因子,其下调可导致腺瘤患者凝血异常,而C4A可介导炎症过程^[66],这两种蛋白通过参与补体和凝血级联通路,促进肿瘤细胞生长和转移^[67]。在Tang等人^[68]的研究中,转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)、S-腺苷同型半胱氨酸水解酶和免疫球蛋白重链变量3-7在腺瘤性息肉中出现显著表达变化。其中,TFR1高表达可以激活IL-6/IL-11-Stat3信号通路,促进结肠上皮细胞增殖,加重肠黏膜损伤并导致CRC发生^[69]。杨婕琳等人^[70]通过ELISA研究表明随着腺瘤恶性程度增加,血清硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)表达升高、TRX相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)表达降低。TXNIP与TRX相互作用可激活MAPK信号通路,影响细胞增殖和凋亡^[71]。

血液样本在蛋白质检测中应用广泛,并具有实时、微创、可重复使用等优势,是疾病分子特征、生物标志物和分子分型等研究的重要载体,而血液蛋白与癌症风险之间存在多重关联。图2总结了上述研究中的蛋白质在血液样本中表达变化,可促进或抑制细胞的恶性转化,对于进一步探究血液中的蛋白质是否可能成为CRC发生过程的潜在生物标志物,更新癌前病变的低创筛查手段及诊断方式具有积极意义。

2.3 基于粪便的蛋白图谱

除上述两类样本外,可进行无创收集的粪便样本对癌前病变的研究同样具有重要价值。蛋白质组学技术及粪便免疫化学试验(fecal immunochemical test, FIT)是目前检测粪便样本的常用方法。从腺瘤到癌变过程中,结肠隐窝内的糖基化模式会发生动态变化,Soares等人^[72]研究显示,癌前病变的粪便蛋白质参与特异和非特异性免疫反应过程,67%的蛋白质可能表现出与癌症相关联的糖基化模式改变。Komor等人^[73]研究表明,触珠蛋白、溶酶体相关膜蛋白1、含有核包膜蛋白的光谱重复蛋白2和ANXA6组成的蛋白质组别(其敏感性和特异性分别为53%、95%)可用于检测高危腺瘤。此外,由触珠蛋白、LRG1、视黄醇结合蛋白4和纤连蛋白1组成的蛋白质组别也可用于高危腺瘤和CRC风险预测(敏感性分别为66%和62%,特异性为95%),因此可以推断这些蛋白质可能作为早期检测高危腺瘤和CRC的粪便生物标志物。由于FIT对结肠腺瘤的敏感性较低,故利用生物标志物组检测,可以提高对高危腺瘤的敏感性,从而提高恶性病变的检出率,且具有改善当前基于FIT的筛选方法的潜力。

IgG-Fc片段结合蛋白(Fc fragment of IgG-binding

protein, FCGBP)具有与MUC2蛋白高度相似的结构域^[74],可能参与结直肠上皮发育、炎症反应和Wnt信号通路调节等过程^[75],促进CRC发展. Bosch等人^[76]通过液相色谱-串联质谱法对腺瘤与CRC患者的粪便样本研究发现,在腺瘤向癌进展过程中,FCGBP与MUC2表达下调,推测这两类蛋白可能作为保护因素降低结直肠癌的发病风险.此外,该研究中还检测到N-磺氨基葡萄糖磺基氢化酶、丝氨酸蛋白酶8(serine protease 8, PRSS8)表达量降低.相关研究显示,PRSS8表达下调能减缓对EMT、Wnt/ β -catenin、Sphk1/S1P/Stat3/ATK信号通路的抑制作用,促进肿瘤细胞的增殖,侵袭和迁移^[77].

基于粪便样本中的蛋白研究,图2概括了这些蛋白的表达变化及作用机制,对于预测癌前病变的癌变风险具有一定贡献.但目前研究存在样本量较小,特异性不高,机制不明等缺陷,这些潜在生物标志物仍需要更深入的基础实验及临床研究来验证它们的可靠性.

目前,结直肠腺瘤的特征蛋白研究相对较多,图3总结了腺瘤患者的组织、血液、粪便三类样本中特征蛋白所涉及的信号通路,包括Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、TGF- β 、NF- κ B等.有助于揭示腺瘤的发病及癌变机制、制定有效的治疗策略,为CRC的预防与干预提供科学依据.

3 锯齿状病变

除腺瘤外,15%~30%散发的CRC是由锯齿状病变发展而来的^[78].结直肠锯齿状病变可分为4类:增生性息肉、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤及未分类的锯齿状腺瘤,其中,无蒂锯齿状病变和传统锯齿状腺瘤的恶性风险较高.通过对锯齿状病变的组织样本进行检测,发现这一过程常伴随着多种基因突变与蛋白质表达变化.

基因突变在结直肠锯齿状病变的癌变过程中扮演重要角色,与通过腺瘤-癌途径产生的CRC不同,在锯齿状病变形成途径中很少发现APC失活突变.大多数通过锯齿状病变癌变途径出现的CRC携带BRAF突变^[79],BRAF是一种编码癌蛋白BRAF(一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)的人类基因^[80],其编码的蛋白参与调节RAS/RAF/MEK/细胞外信号调节激酶(ERK)途径,并与细胞分裂、分化和分泌有关^[81].最常见的BRAF突变是错义突变(V600E),从而在CRC中产生异常的MEK/ERK信号^[82].郭云泉等人^[83]结果表明BRAF V600E突变体含

量随锯齿状腺瘤异型增生程度的加重而随之增加,并可通过激活MAPK信号通路产生一系列级联反应,进而促进癌细胞生长^[84,85].

CpG岛甲基化被认为是锯齿状病变癌变过程中致CRC的主要机制.研究结果显示^[86]DNA损伤修复基因(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子甲基化可能导致MGMT蛋白表达下调;p16基因启动子甲基化可能诱导p16蛋白表达下调^[87];同样Runx3基因启动子区域甲基化也能诱导RUNX3蛋白表达下调或缺失^[88].方园等人^[89]对锯齿状病变的研究发现,Wif-1基因甲基化率与 β -catenin蛋白表达异常阳性率在锯齿状病变中明显升高,提示Wif-1基因启动子区甲基化可能引起Wif-1蛋白表达改变,并激活Wnt/ β -catenin信号通路,参与癌变的过程.这些蛋白质的下调在锯齿状通路中起重要作用,可能成为锯齿状病变恶变进展过程中的一个早期启动信号.

错配修复(mismatch repair, MMR)是DNA损伤修复的重要方式,当机体细胞复制、转录等过程中出现碱基错配时,通过MMR可避免癌症发生^[90].MutL同源物1(mutations in the mutL homolog 1, MLH-1)蛋白是CRC发生过程中与DNA错配修复相关的蛋白,其表达过度缺失是恶性肿瘤增生的标志之一^[91].周德祥^[92]的IHC结果显示MLH1蛋白的表达在增生性息肉、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤三种组织中呈现出逐渐降低趋势,该结果表明传统锯齿状腺瘤癌变的恶性进展的可能性高于前两类病变.另外,细胞角蛋白20在无蒂锯齿状病变与传统锯齿状腺瘤的组织样本中表达率明显升高,现阶段研究发现该蛋白表达是MMR阳性CRC的一个独立不良预后因素^[93],可能与淋巴结转移和肿瘤浸润有关^[94].

通道蛋白在CRC前驱病变进展过程中发挥着多种重要作用,主要影响细胞增殖、侵袭以及诱导耐药等.其中凋亡抑制基因存活素(survivin)、HSP70皆在结直肠锯齿状息肉中被上调,并参与癌细胞生长、侵袭、转移、抗细胞凋亡、诱导血管生成及耐药等过程^[54,95,96],而P-gp的高表达可导致其原发性和继发性耐药^[97].同样促进癌细胞发展的促红细胞生成素肝细胞激酶受体(erythropoietin-producing human hepatoma, Eph)B2在正常结肠组织、锯齿状息肉、CRC中的表达呈递减趋势,但EphB4和EphB2配体(erythropoietin hepatocyte kinase receptor ligand B2, EphrinB2)表达增加.由此可推测EphB2可能抑制CRC的发展,受体EphB4及

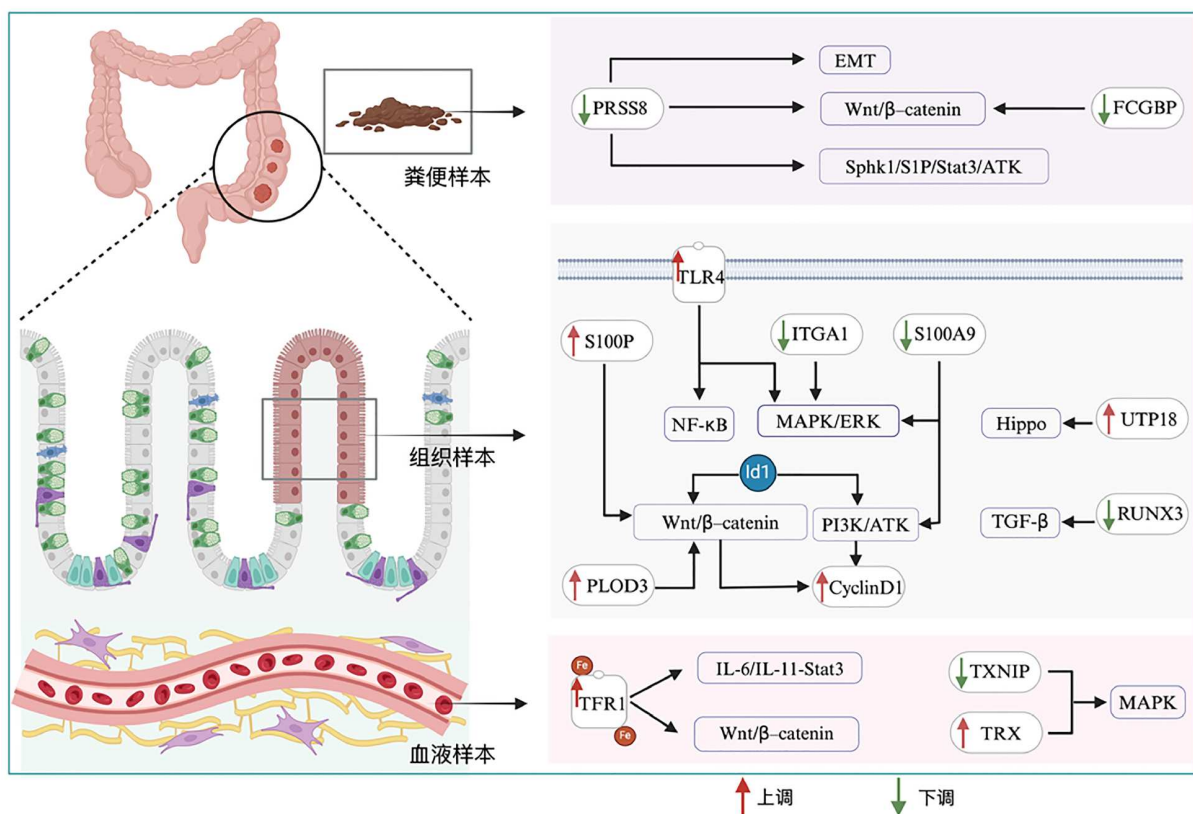


图3 结直肠腺瘤中部分特征蛋白及其相关信号通路

Figure 3 Some characteristic proteins and their associated signaling pathways in colorectal adenomas

其特异性配体EphrinB2的高水平表达可能促进肿瘤的生长和转移,但其具体作用机制尚未阐明^[98]。

MUC家族不仅在结直肠腺瘤中表达改变,在锯齿状病变中也同样有着相同模式的表达变化。研究发现^[99,100],MUC5AC的表达在增生性息肉、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤中上调,MUC2在传统锯齿状病变产生恶变的过程中表达下调,除此之外三叶因子1蛋白在前两类病变组织样本中过表达。Sohier等人^[101]同样揭示了MUC5AC在无蒂锯齿状病变与传统锯齿状腺瘤中高表达,并筛选了特异性表达最多的决定因子作为传统锯齿状腺瘤的潜在标记物。由此可见MUC5AC表达水平在腺瘤、锯齿状病变中表现出一致性的升高,有趣的是该研究还发现了MUC5AC与ANXA10在无蒂锯齿状病变的阳性率高于传统锯齿状腺瘤。目前,有研究提示^[102]MUC5AC的表达可能是CRC的良好预后和治疗靶点的潜在标志物。另一方面,一些研究发现ANXA10在锯齿状病变中特异性高表达^[103],而Wang等人^[104]研究表明通过敲低ANXA10的表达可抑制自噬

介导的转铁蛋白受体降解来诱导细胞铁死亡,从而抑制癌变进展。因此,ANXA10可能作为潜在靶点,诊断和治疗癌前病变以及CRC。

上述研究表明,锯齿状病变癌变的主要机制与基因突变、CpG岛甲基化、错配修复有关,参与细胞增殖、凋亡、迁徙、药物抵抗等过程(详见图4)。我们发现蛋白质的差异表达不但可以预测癌变风险,还可鉴别不同亚型的锯齿状病变,如MUC5AC与ANXA10可能成为区分无蒂锯齿状病变与传统锯齿状腺瘤的生物标志物^[101]。不仅如此,MUC、ANXA蛋白家族在结直肠腺瘤和锯齿状病变向CRC转化过程中有相似的表达模式,这让我们对结直肠癌前病变的整体癌变进展有了新的思考,或许同一类型的蛋白能组合成为CRC检测的标志物,提高CRC早期病变筛查的特异性与准确性。

4 侧向发育型肿瘤

侧向发育型肿瘤是一种形态特殊的结直肠肿瘤,

近年来也被认为是CRC的一种前体病变^[20]。其生长方式与传统腺瘤不同,并非垂直向肠壁深层侵犯,而是沿肠壁周围横向发展,因而易与周围正常黏膜混淆,内镜下难以被检出,增加了诊断难度。侧向发育型肿瘤具有较高的恶变潜能,当其直径 ≥ 2 cm时,癌变风险可达31%,并且随病变直径的增大而增加^[19]。因此,其早期诊断尤为重要,一旦错过最佳治疗时机,便可能迅速发展为CRC。

经典的Wnt/ β -catenin信号通路已被证实在侧向发育型肿瘤及CRC的发生、发展中起重要作用^[105-107]。对比正常组织、结直肠隆起型腺瘤、侧向发育型肿瘤和结直肠癌组织,富含亮氨酸重复序列G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G protein-coupled Receptor 5, LGR5)、细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)及 β -catenin表达逐渐增高^[108]。LGR5与CDK5可能通过Wnt/ β -catenin信号通路调控细胞增殖及EMT,参与侧向发育型肿瘤的生长和癌变。此外,既往研究^[109]表明LGR5的表达量在“正常组织-腺瘤-腺癌”演变过程中同样呈逐渐增高趋势,可能与异型增生的程度相关。环指蛋白6(ring finger protein 6, RNF6)的表达同样上调,且上皮内瘤变级别越高的肿瘤组织中该蛋白的表达量越高^[110]。RNF6促进细

胞癌变的作用机制可能包括两种:一是作为转录因子,促进剪接因子3b亚基2转录上调^[111];二是激活JAK/STAT3及Wnt/ β -catenin信号通路^[112]。另外,Wang等人^[113]使用同位素标记相对和绝对定量的蛋白质组学检测技术发现在结直肠侧向发育型肿瘤患者的肿瘤组织及血清中,载脂蛋白-2和MMP-9表达水平显著增高。这两种蛋白形成的复合物可加速CRC进展,可能成为肿瘤诊断、预后监测的重要指标。

虽然暂未有结直肠癌前病变共识提及侧向发育型肿瘤,但由于其癌变风险高、进展快,故对相关研究逐渐增多。目前关于侧向发育型肿瘤的研究大多与Wnt/ β -catenin信号通路相关,特征蛋白可参与调控细胞增殖、凋亡、迁移、上皮-间质转化等过程(详见图4)。深入研究侧向发育型肿瘤中的蛋白图谱有助于认识其向CRC的发展进程,并推动侧向发育型肿瘤作为结直肠癌前病变的科学研究和临床实践。

5 特征蛋白家族及相关信号通路

综合分析腺瘤、锯齿状病变、侧向发育型肿瘤这3种不同类型结直肠癌前病变的研究结果,我们发现一些蛋白家族在其中发挥重要作用,如S100钙结合蛋白家族、MUC家族、ANXA家族。表2总结了这些蛋白的

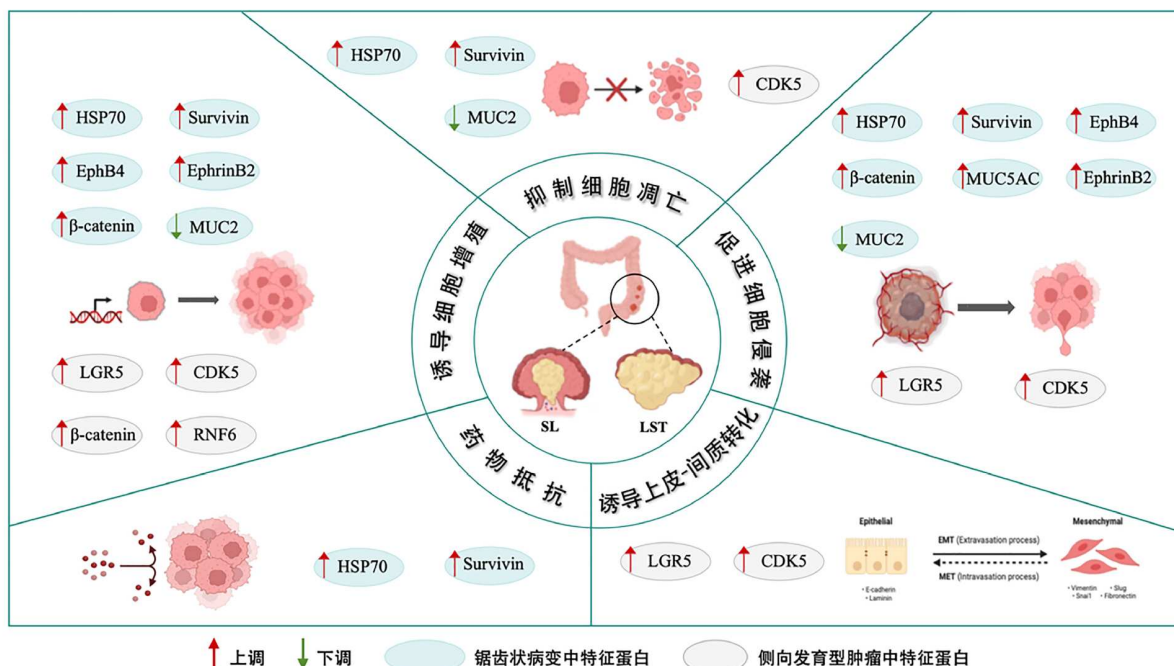


图4 锯齿状病变及侧向发育型肿瘤中特征蛋白的表达及功能

Figure 4 Expression and function of characteristic proteins in serrated lesions and laterally spreading tumors

表 2 特征蛋白家族及相关信号通路

Table 2 Characteristic protein families and related signaling pathways

蛋白名称及表达变化		检出位置	涉及病变类型	相关信号通路	蛋白功能	文献
S100钙结合蛋白家族	S100A9↓	结肠组织	结直肠腺瘤	PI3K/AKT、MAPK/ERK	促进癌细胞增殖、侵袭、转移	[28~30]
	S100A11↑	结肠组织	结直肠腺瘤	TGF-β	参与癌细胞迁移、上皮-间质转化	[24]
	S100P↑	结肠组织	结直肠腺瘤	Wnt/β-catenin、ERK	调控细胞周期、促进癌细胞侵袭、转移	[25,26]
黏蛋白(MUC)家族	MUC1↑	结肠组织	结直肠腺瘤	JAK/STAT	与癌细胞发生、发展及上皮-间质转化有关	[56]
	MUC2↓	结肠组织、腺瘤患者粪便	结直肠腺瘤、锯齿状病变	NF-κB	促进癌细胞增殖、抑制细胞凋亡及肠上皮细胞迁移有关	[54]
	MUC4↓	结肠组织	结直肠腺瘤	Wnt/β-catenin、TGF-β、PI3K/AKT	促进癌细胞侵袭和转移	[57]
	MUC5AC↑	结肠组织、腺瘤患者粪便	结直肠腺瘤、锯齿状病变	Wnt/β-catenin	促进癌细胞生长、抵抗凋亡、限制黏附和逃避免疫监视	[54,55]
膜联蛋白(ANXA)家族	ANXA3↑	结肠组织	结直肠腺瘤	HIF-1α	促进癌细胞增殖和侵袭, 参与耐药形成	[114,115]
	ANXA6	粪便	结直肠腺瘤	Wnt/β-catenin	促进癌细胞增殖, 影响细胞凋亡等	[73]
	ANXA10↑	结肠组织	锯齿状病变	TGF-β	促进癌细胞增殖和迁移, 调控铁死亡途径	[104]
	HSP47↑	结肠组织	结直肠腺瘤	Wnt/β-catenin、TGF-β	与癌细胞应激反应、增殖、凋亡和转移有关	[42]
热激蛋白(HSP)家族	HSP70↑	结肠组织	锯齿状病变	PI3K/AKT	与癌细胞发生、发展、转移有关	[54,95,96]
	β-catenin↑	结肠组织	结直肠腺瘤、锯齿状病变、侧向发育型肿瘤	Wnt/β-catenin	参与癌细胞增殖、分化、侵袭	[116]
	RUNX3蛋白↓	结肠组织	结直肠腺瘤、锯齿状病变	TGF-β、Wnt/β-catenin	促进癌细胞的增殖和侵袭	[88]
	LGR5↑	结肠组织	结直肠腺瘤、侧向发育型肿瘤	Wnt/β-catenin	调控上皮-间质转化, 参与侧向发育型肿瘤特殊生长方式和癌变	[108,109]

表达变化及可能与癌变相关的信号通路，它们与癌细胞的增殖和分化、侵袭、转移、逃避免疫监视等生物学行为紧密相关。例如，在S100钙结合蛋白家族中S100A11与S100P表达上调，参与癌细胞侵袭、转移；S100A9表达下调，促进癌细胞增殖、侵袭、转移。

此外，一些蛋白在同一病变类型的不同样本中，以及不同病变类型的同一种样本中，呈现相似的差异表达图谱(表2)。如MUC2在腺瘤患者的组织及粪便中表达均下调，同时，MUC2也在锯齿状病变的组织中表达量降低。与之类似的蛋白还有β-catenin、LGR5、RUNX3，这些蛋白或许能成为CRC不同类型癌前病变的共同生物标志物。这些特征家族蛋白的差异化表达揭示了癌前到癌的发病机制，不仅有助于深入了解CRC的发生、发展过程，为疾病诊疗提供潜在的生物标志物，还可推动家族蛋白在结直肠癌疾病领域的相关研究进展。当然，未来还需要更多的基础实验及临床研

究来验证这些蛋白的确切作用及相关机制。

6 总结与展望

本文回顾了近20年来腺瘤、锯齿状病变、侧向发育型肿瘤这三种结直肠癌前病变中的蛋白差异性表达及作用机制研究，这些研究主要基于传统蛋白检测技术如Western blot、免疫组化，以及高通量检测技术蛋白质组学开展。结直肠腺瘤患者的组织、血液以及粪便样本中特征蛋白的动态表达主要包括β-catenin、MUC2、MUC5AC蛋白等，这些蛋白通常与细胞增殖、迁移、诱导上皮-间质转化及免疫逃逸密切相关。锯齿状病变中的差异蛋白主要影响基因突变、CpG岛甲基化以及错配修复过程，而侧向发育型肿瘤发展为CRC的过程中，差异蛋白多与Wnt/β-catenin信号通路相关。此外，S100钙结合蛋白、MUC、HSP等蛋白家族发挥重要作用，其中，S100A9、MUC1、HSP47等蛋白被

认为是癌前向恶性转化的潜在标志物, 可为结直肠癌前病变的筛查、诊断及干预提供重要线索。

除蛋白质以外, 现有结直肠癌前病变的标志物研究还包括基因、代谢物、微生物等不同层面。例如, Lin 等人^[117]通过对传统腺瘤或无蒂锯齿状腺瘤患者的组织及血液进行基因组学检测发现, 在体细胞突变谱中存在由 20 个基因组成的突变子集能够区分结直肠腺瘤和腺癌, 以阐明癌前病变的体细胞突变景观。通过微生物组学研究发现, 菌群变化也是细胞恶性转化的关键因素。一项长期回顾并随访的队列研究显示, 结直肠癌前病变、CRC 与链球菌感染的心内膜炎发病率相关, 这可能是由于链球菌能通过血液途径发挥作用, 从而促进 CRC 进展^[118]。肠道微生物组及其代谢物已被证实与 CRC 的发生和发展有关, 且肠道微生物组产生或相关的代谢物可以进入循环系统发挥作用。Chen 等人^[119]研究显示, 在 CRC 和腺瘤患者中, 超过 300 多种肠道微生物组相关血清代谢物的丰度发生显著改变, 并由此开发了一个由八种代谢物组成的预测模型, 其受试者工作特征曲线下面积可达 0.91, 表现出良好的预测效能。这些发现可以更好地识别癌前病变, 寻找有针对性的监测计划和预防性干预措施的候选患者, 以降低结直肠癌的发病率。

虽然涉及结直肠癌前病变的报道逐渐增多, 但相关研究还存在一些局限性: (1) 现有研究多为小样本量的回顾性临床研究。CRC 的早期筛查虽已被大众所认

知, 但大部分患者在癌前阶段尚未出现症状或症状隐匿, 无法及时进行内镜诊断, 因而导致临床上可用样本量不足, 且样本利用率不高。提高结直肠癌前病变研究结果的证据级别, 需要开展更大样本量、多中心前瞻性队列研究, 同时进行长期随访。(2) 目前针对腺瘤的研究较多, 检测技术及涉及样本类型也较为多样, 而对锯齿状病变、侧向发育型肿瘤等其他癌前病变的研究还主要局限于组织样本中, 缺乏对其他样本的探索。未来研究应拓展样本类型, 将更多可进行无创检测的样本纳入研究范围。此外, 还可进一步拓展研究的分子类型, 如胞外囊泡、micro RNA 等, 以建立类型丰富、完善的生物样本库, 拓宽结直肠癌前病变的研究广度。(3) 多组学联合检测并结合机器学习开发预测模型是临床研究的发展方向。目前报道的基于差异蛋白所构建的结直肠癌前病变预测模型, 其特异性及敏感性还有待提高, 因此, 未来也可以通过多组学整合分析, 研发生物标志物群, 提高模型的预测效能, 为模型的临床应用、提高患者获益奠定基础。(4) 此前关于结直肠癌前病变缺乏证据全面的机制报道, 还有待通过基础实验进行深入探究, 未来研究可能会侧重于慢性炎症、病灶局部的微生物及代谢物等潜在因素。随着对结直肠癌前病变领域的深入研究, 我们将更全面地认识从癌前到癌的发生、发展机制, 更快速、简便、精准地预测/诊断癌前病变, 最终降低 CRC 的发病率与死亡率。

参考文献

- Zheng R, Wang S, Zhang S, et al. Global, regional, and national lifetime probabilities of developing cancer in 2020. *Sci Bull*, 2023, 68: 2620–2628
- 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. *CA-Cancer J Clin*, 2024, 74: 229–263
- Yu X N, Shao S Z, Shen C F, et al. A analysis of the risk factors of colorectal polyp malignant transformation (in Chinese). *Chongqing Med J*, 2014, 43: 3866–3869 [于晓娜, 邵顺子, 沈才飞, 等. 大肠息肉癌变相关危险因素分析. *重庆医学*, 2014, 43: 3866–3869]
- Vithayathil M, Smith S, Song M Y. Epidemiology of overall and early-onset serrated polyps versus conventional adenomas in a colonoscopy screening cohort. *Int J Cancer*, 2023, 152: 1085–1094
- Strum W B. Colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1065–1075
- Shaukat A, Levin T R. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol*, 2022, 19: 551–551
- Colorectal Group, Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on endoscopic diagnosis and treatment for colorectal cancer and precancerous lesions in China (2023, Guangzhou) (in Chinese). *Chin J Dig Endosc*, 2023, 40: 505–520 [中华医学会消化内镜学分会结直肠学组. 中国结直肠癌及癌前病变内镜诊治共识(2023, 广州). *中华消化内镜杂志*, 2023, 40: 505–520]
- Nagtegaal I D, Odze R D, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 2020, 76: 182–188
- The Group of Digestive Diseases of Chinese Society of Pathology. Consensus on pathological diagnosis of gastrointestinal adenoma and benign epithelial polyps (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2020, 49: 3–11 [中华医学会病理学分会消化疾病学组. 胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识. *中华病理学杂志*, 2020, 49: 3–11]

- 10 Anders M, Soren L, Najib H. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Historical review, critical histopathological analysis, and clinical implications. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24: 1895–1903
- 11 China Anti-Cancer Association, Colorectal Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese guidelines for integrated diagnosis and treatment of malignant tumors-colon cancer section (in Chinese). *Chin J Colorec Dis*, 2022, 11: 1–16 [中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11: 1–16]
- 12 National Clinical Research Center for Digestive System Diseases (Shanghai), Digestive Endoscopy Branch of Chinese Medical Association, Tumor Endoscopy Professional Committee of Chinese Anti Cancer Association, et al. Expert consensus on management strategies for precancerous lesions and conditions of colorectal cancer in China (in Chinese). *Chin J Dig Endosc*, 2022, 39: 1–18 [国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会, 等. 中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识. 中华消化内镜杂志, 2022, 39: 1–18]
- 13 Li H, Xiao J, Guo X, et al. Analysis of relevant risk factors for the occurrence of colonic villous adenoma (in Chinese). *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2023, 31: 879–883 [李慧, 肖君, 郭欣, 等. 结直肠管状绒毛状腺瘤发生的相关危险因素分析. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31: 879–883]
- 14 Zhou Y J, Lu X F, Chen H M, et al. Single-cell transcriptomics reveals early molecular and immune alterations underlying the serrated neoplasia pathway toward colorectal cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 15: 393–424
- 15 Liu G, Fei F, Qu J, et al. iTRAQ-based proteomic analysis of DMH-induced colorectal cancer in mice reveals the expressions of β -catenin, decorin, septin-7, and S100A10 expression in 53 cases of human hereditary polyposis colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*, 2018, 21: 220–231
- 16 He Y P, Chen L Z, Chen K, et al. Immunohistochemical analysis of HNF4A and β -catenin expression to predict low-grade dysplasia in the colitis-neoplastic sequence. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53: 94–101
- 17 Guo L H, Ding Y, Hu K F, et al. Analysis of pathological manifestations and endoscopic treatment of 137 cases of different types of colorectal lateral developmental tumours (in Chinese). *Zhejiang J Integr Tradit* 2022, 32: 1064–1068 [郭利华, 丁勇, 胡柯峰, 等. 137例不同类型结直肠侧向发育型肿瘤病理表现及内镜治疗分析. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32: 1064–1068]
- 18 Jiang D L, Cao S Q, Jiang Y L. Expression and clinical significance of secreted protein acidic and rich in cysteine and matrix metalloproteinase-2 in human colorectal carcinoma and colorectal adenoma (in Chinese). *J Clin Intern Med*, 2017, 34: 345–348 [江冬莲, 曹仕琼, 江燕丽. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白、基质金属蛋白酶-2在结直肠癌和结直肠腺瘤中的表达及其临床意义. 临床内科杂志, 2017, 34: 345–348]
- 19 Li D H, Liu X Y, Huang C, et al. Pathological analysis and endoscopic characteristics of colorectal laterally spreading tumors. *Cancer Manage Res*, 2021, 13: 1137–1144
- 20 Zhang J C, Wang X Q, Li A M, et al. Analysis of clinical pathological characteristics and treatment trend in colorectal laterally spreading tumor (in Chinese). *Chin J Dig*, 2017, 37: 88–93 [张菊嫦, 王学青, 李爱民, 等. 结直肠侧向发育型肿瘤的临床病理特征和治疗方法的发展趋势分析. 中华消化杂志, 2017, 37: 88–93]
- 21 Rotondano G, Bianco M A, Buffoli F, et al. The Cooperative Italian FLIN Study Group: Prevalence and clinico-pathological features of colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy*, 2011, 43: 856–861
- 22 Cen G L. Clinical and pathological features of colonic polyp in the elderly (in Chinese). *Chin Modern Doctor*, 2010, 48: 87–88 [岑光力. 老年人结肠息肉临床及病理特点观察. 中国现代医生, 2010, 48: 87–88]
- 23 Francis F L, Lucy J, F D O, et al. Identification of distinctive protein expression patterns in colorectal adenoma. *Proteom Clin Appl*, 2010, 4: 60–70
- 24 Ning J Y, Liu M, Zhang J J, et al. Role of calcium binding protein S100A11 promoting the progression of colorecta cancer and its mechanism (in Chinese). *Mod Oncol*, 2024, 32: 405–411 [宁俊娅, 刘敏, 张姣姣, 等. 钙结合蛋白S100A11促进结直肠癌进展的作用及其机制研究. 现代肿瘤医学, 2024, 32: 405–411]
- 25 Zhang Y N, Wang Q, Lu C M, et al. Mechanism of S100P promoting the proliferation and migration of the colorectal cancer cells (in Chinese). *Mod Oncol*, 2016, 24: 2352–2355 [张月宁, 王强, 鲁重美, 等. S100P促进结直肠癌细胞增殖和迁移的机制探讨. 现代肿瘤医学, 2016, 24: 2352–2355]
- 26 Shen Z Y, Fang Y, Zhen L, et al. Analysis of the predictive efficiency of S100P on adverse prognosis and the pathogenesis of S100P-mediated invasion and metastasis of colon adenocarcinoma. *Cancer Genet*, 2016, 209: 143–153
- 27 Stulik J, Österreicher J, Koupilová K, et al. The analysis of S100A9 and S100A8 expression in matched sets of macroscopically normal colon mucosa and colorectal carcinoma: The S100A9 and S100A8 positive cells underlie and invade tumor mass. *Electrophoresis*, 1999, 20: 1047–1054
- 28 Huang B, Zhao J, Li H X, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. *Cancer Res*, 2005, 65: 5009–5014
- 29 Moravkova P, Kohoutova D, Vavrova J, et al. Serum S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 proteins in colorectal neoplasia: Results of a single centre prospective study. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80: 173–178
- 30 Ohata H, Shikawa D, Obata Y, et al. NOX1-dependent mTORC1 activation via S100A9 oxidation in cancer stem-like cells leads to colon cancer progression. *Cell Reports*, 2019, 28: 1282–1295

- 31 Guo C, Xu Y, Han X, et al. Transcriptomic and proteomic study on the high-fat diet combined with AOM/DSS-induced adenomatous polyps in mice. *Front Oncol*, 2021, 11: 736225
- 32 Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017, 169: 985–999
- 33 Chen Y B, Wang M Z. Expression significance of Id1, β -catenin, cyclin D1 in colorectal adenoma and colorectal cancer (in Chinese). *Chin Modern Doctor*, 2022, 60: 1–4 [陈玉北, 王觅柱. Id1、 β -catenin、cyclin D1在结直肠腺瘤和结直肠癌中的表达意义. *中国现代医生*, 2022, 60: 1–4]
- 34 Sun Y X. Effect of Id1/Id3 on stemness of colon cancer cells and its mechanism (in Chinese). Master Thesis. Fuzhou: Fujian Medical University, 2018 [孙艳霞. Id1/Id3对结肠癌细胞“干性”的影响及机制探讨. 硕士学位论文. 福州: 福建医科大学, 2018]
- 35 Cao L. ID-1 and CD44S expression in colorectal cancer tissues and their clinical significance (in Chinese). Master Thesis. Fuzhou: Fujian Medical University, 2013 [曹磊. ID-1与CD44S在结直肠癌中的表达及其临床意义. 硕士学位论文. 福州: 福建医科大学, 2013]
- 36 Xia L, Liang Y. Diagnosis of CyclinD1 and Bcl-2 in patients with B cell lymphoma by flow cytometry (in Chinese). *Mod Oncol*, 2018, 26: 99–101 [夏林, 梁毅. B细胞淋巴瘤患者CyclinD1及Bcl-2流式细胞术检测的诊断价值. *现代肿瘤医学*, 2018, 26: 99–101]
- 37 Bech J M, Terkelsen T, Bartels A S, et al. Proteomic profiling of colorectal adenomas identifies a predictive risk signature for development of metachronous advanced colorectal neoplasia. *Gastroenterology*, 2023, 165: 121–132
- 38 Zhi L L. The mechanism of tumor-associated macrophages promoting the progression of colorectal cancer by regulating C1QBP (in Chinese). Master Thesis. Kaifeng: Henan University, 2023 [智路路. 肿瘤相关巨噬细胞通过调控C1QBP促进结直肠癌进展的机制研究. 硕士学位论文. 开封: 河南大学, 2023]
- 39 Noh S, Phorl S, Naskar R, et al. p32/C1QBP regulates OMA1-dependent proteolytic processing of OPA1 to maintain mitochondrial connectivity related to mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Sci Rep*, 2020, 10: 10618
- 40 Boudjadi S, Carrier J C, Groulx J-F, et al. Integrin alpha 1 beta 1 expression is controlled by c-MYC in colorectal cancer cells. *Oncogene*, 2016, 35: 1671–1678
- 41 Zhang Y, Li C Y, Ge W, et al. Exploration of the key proteins in the normal-adenoma-carcinoma sequence of colorectal cancer evolution using in-depth quantitative proteomics. *J Oncol*, 2021, 2021: 5570058–5570058
- 42 Xu B Y. The circRNA hsa_circ_0008274 co-upregulates the target gene *SERPINE1* by means of ceRNA and binding RBP to promote the progression of colorectal cancer and its mechanism (in Chinese). Doctor Dissertation. Shenyang: China Medical University, 2023 [徐博洋. 环状RNA hsa_circ_0008274通过ceRNA和结合RBP的方式联合上调靶基因SERPINE1从而促进结直肠癌的进展及其机制研究. 博士学位论文. 沈阳: 中国医科大学, 2023]
- 43 Wang F R, Xue Q, Xu D, et al. Identifying the hub gene in gastric cancer by bioinformatics analysis and *in vitro* experiments. *Cell cycle*, 2020, 19: 1326–1337
- 44 Qi Y, Zhang Y, Peng Z, et al. SERPINH 1 overexpression in clear cell renal cell carcinoma: Association with poor clinical outcome and its potential as a novel prognostic marker. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 1224–1235
- 45 Tian S, Peng P L, Li J, et al. SERPINH1 regulates EMT and gastric cancer metastasis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging-US*, 2020, 12: 3574–3593
- 46 Yoneda A, Minomi K, Tamura Y. HSP47 promotes metastasis of breast cancer by interacting with myosin IIA via the unfolded protein response transducer IRE1 α . *Oncogene*, 2020, 39: 4519–4537
- 47 Zhang Y C, Zhu L N, Wang X. A network-based approach for identification of subtype-specific master regulators in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes*, 2020, 11: 16
- 48 Pan M, Xiao T X, Xu L, et al. UTP18-mediated p21 mRNA instability drives adenoma carcinoma progression in colorectal cancer. *Cell Rep*, 2023, 42: 26
- 49 Pan M. The molecular mechanism of UTP18 in the colorectal adenoma-carcinoma sequence (in Chinese). Doctor Dissertation. Beijing: Peking Union Medical College, 2023 [潘蒙. UTP18在结直肠腺瘤癌变过程中分子机制的研究. 博士学位论文. 北京: 北京协和医学院, 2023]
- 50 Wang E H. The expression and clinical significance of SGLT1 protein in colorectal cancer and colorectal polyps (in Chinese). Master Thesis. Dalian: Dalian Medical University, 2022 [王恩慧. SGLT1蛋白在结直肠癌、结直肠息肉中表达差异及临床意义. 硕士学位论文. 大连: 大连医科大学, 2022]
- 51 Li X T, Xu C C, Chai J, et al. Expression of inflammation factors associated with the Toll-like receptor 4 signaling pathway in colorectal cancer and related clinical significance (in Chinese). *J Qingdao Univ Med Sci*, 2017, 53: 580–582+586 [李绪彤, 徐丛聪, 柴洁, 等. TLR4通路相关炎症因子在结直肠癌中表达及意义. *青岛大学医学院学报*, 2017, 53: 580–582+586]
- 52 Quan Z H, Huang X, Lin L, et al. Expression and clinical significance of high mobility group box 1 and lemur tyrosine kinase-3 in colorectal carcinoma tissues (in Chinese). *Chin J Exp Surg*, 2021, 38: 922–924 [全桢蒙, 黄昕, 林琳, 等. 高迁移率族蛋白B1和狐猴酪氨酸激酶-3在结直肠癌组织的表达及其临床意义. *中华实验外科杂志*, 2021, 38: 922–924]
- 53 Krishn S R, Kaur S, Smith L M, et al. Mucins and associated glycan signatures in colon adenoma-carcinoma sequence: Prospective pathological

- implication(s) for early diagnosis of colon cancer. *Cancer Lett*, 2016, 374: 304–314
- 54 Chen J, Lu J, Zhang Y L, et al. Expression of Survivin, MUC2 and MUC5 in colorectal cancer and their association with clinicopathological characteristics (in Chinese). *Mod Interv Diagn Treat Gastroenterol*, 2020, 25: 334–339 [陈洁, 陆军, 张艳玲, 等. Survivin、MUC2和MUC5在结肠直肠癌中的表达及其与临床病理特征的关系. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25: 334–339]
 - 55 Betge J, Schneider N I, Harbaum L, et al. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: Expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch*, 2016, 469: 255–265
 - 56 Lu M L, He J, Ye W D. Combined expression and clinicopathological correlation study of MUC1 and MUC2 in colorectal adenomas and colorectal carcinoma (in Chinese). *J Colorectal Anal Surg*, 2014, 20: 158–163 [鲁明良, 何瑾, 叶卫东. MUC1联合MUC2在结直肠腺瘤及结肠直肠癌中联合表达与临床病理的相关性研究. *结直肠肛门外科*, 2014, 20: 158–163]
 - 57 Zhu F. The expression and significance of MUC4 in colorectal cancer and its effect on the epithelial-mesenchymal transition (in Chinese). Master Thesis. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018 [朱峰. MUC4在结直肠癌中的表达、意义及其对上皮间质转变的影响的研究. 硕士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2018]
 - 58 Li C, You R, Liu L, et al. Perioperative changing patterns and longitudinal trajectories of CA242 with colorectal cancer prognosis: A retrospective longitudinal cohort study. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68: 1875–1879
 - 59 Zhong K Y. A retrospective study on the expression of RUNX3 protein in colon polyps (in Chinese). Master Thesis. Dalian: Dalian Medical University, 2021 [钟恺云. RUNX3蛋白在结肠息肉中表达的回溯性研究. 硕士学位论文. 大连: 大连医科大学, 2021]
 - 60 Jia G H, Ding Y B, Zhao Y Q, et al. Expression and action of RUNX3 in colorectal cancer and its association with TGF- β /SMAD4 signaling pathway (in Chinese). *Chin J Gen Surg*, 2022, 31: 1064–1070 [贾光辉, 丁一冰, 赵永强, 等. RUNX3在结直肠癌中的表达与作用及其与TGF- β /SMAD4信号通路的关系. *中国普通外科杂志*, 2022, 31: 1064–1070]
 - 61 Chlenski A, Cohn S L. Modulation of matrix remodeling by SPARC in neoplastic progression. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21: 55–65
 - 62 Dai F F, Yu G H, Zhang J M, et al. Relationship and clinical significance of SPARC, MMP-2, and VEGF protein expression in colorectal cancer tissues (in Chinese). *Chin J Cancer Prev Treat*, 2012, 19: 1086–1090 [戴芳芳, 于国华, 张居民, 等. 结直肠癌组织SPARC和MMP-2及VEGF的表达临床意义分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19: 1086–1090]
 - 63 Zheng B B, Chen Y P, Niu L M, et al. Modulating the tumoral SPARC content to enhance albumin-based drug delivery for cancer therapy. *J Control Release*, 2024, 366: 596–610
 - 64 Choi J W, Liu H, Shin D H, et al. Proteomic and cytokine plasma biomarkers for predicting progression from colorectal adenoma to carcinoma in human patients. *Proteomics*, 2013, 13: 2361–2374
 - 65 Setareh F, Hakimeh Z, Afsaneh O A, et al. Early diagnosis of colorectal cancer via plasma proteomic analysis of CRC and advanced adenomatous polyp. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2019, 12: 328–339
 - 66 Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc*, 2009, 4: 44–57
 - 67 Lin Y, Liu Z H, Qiu Y F, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ejso*, 2018, 44: 1494–1503
 - 68 Tang M F, Zeng L H, Zeng Z L, et al. Proteomics study of colorectal cancer and adenomatous polyps identifies TFR1, SAHH, and HV307 as potential biomarkers for screening. *J Proteomics*, 2021, 104246
 - 69 Cui C, Cheng X J, Yan L, et al. Downregulation of Tfr1 promotes progression of colorectal cancer via the JAK/STAT pathway. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6323–6341
 - 70 Yang J L, Chen W T, Gao H B. Expression of thioredoxin and its interaction proteins in colorectal adenomas and their significance (in Chinese). *J Chin Oncol*, 2021, 27: 409–411 [杨婕琳, 陈文婷, 高会斌. 硫氧还蛋白及其相互作用蛋白在结直肠腺瘤中的表达及意义. *肿瘤学杂志*, 2021, 27: 409–411]
 - 71 Mo Y L, Yang Y J, Cui L. Action and mechanism of oxidative stress mediated by TXNIP in diseases (in Chinese). *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34: 16–19 [莫与琳, 杨亚军, 崔燎. TXNIP介导的氧化应激在疾病中的作用机制. *中国药理学通报*, 2018, 34: 16–19]
 - 72 Soares J, Eiras M, Ferreira D, et al. Stool glycoproteomics signatures of pre-cancerous lesions and colorectal cancer. *Cancer Manag Res*, 2024, 25: 3722
 - 73 Komor M A, Bosch L J W, Coupé V M H, et al. Proteins in stool as biomarkers for non-invasive detection of colorectal adenomas with high risk of progression. *J. Pathol*, 2020, 250: 288–298
 - 74 Al-Khayal K, Abdulla M, Al-Obaid O, et al. Differential expression of mucins in Middle Eastern patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2016, 12: 393–400
 - 75 He M, Wang Q, Sun X, et al. Correlation between low expression of IgG Fc binding protein and prognostic indicators of colon adenocarcinoma (in Chinese). *Chin Med*, 2024, 19: 248–252 [贺苗, 王琦, 孙星, 等. 免疫球蛋白G Fc段结合蛋白低表达与结肠腺癌预后指标的相关性研究. *中国医药*, 2024, 19: 248–252]

- 76 Bosch S, Acharjee A, Quraishi M N, et al. Integration of stool microbiota, proteome and amino acid profiles to discriminate patients with adenomas and colorectal cancer. *Gut Microbes*, 2022, 14: 2139979
- 77 Li K. The study of tumor suppressor PRSS8 in colorectal cancer (in Chinese). Master Thesis. Xinxiang: Xinxiang Medical College, 2016 [李凯. 抑癌基因PRSS8在结直肠癌中的机制研究. 硕士学位论文. 新乡: 新乡医学院, 2016]
- 78 Zhou L X, Shen L. Analysis of clinical and endoscopic features of colorectal sessile serrated lesions (in Chinese). *Chin J Clin Gastroenterol*, 2023, 35: 376–380 [周林香, 沈磊. 结直肠无蒂锯齿状病变的临床及内镜特征分析. 临床消化病杂志, 2023, 35: 376–380]
- 79 Crockett S D, Nagtegaal I D. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology*, 2019, 157: 949–996
- 80 Morkel M, Riemer P, Bläker H, et al. Similar but different: Distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. *Oncotarget*, 2015, 6: 20785–20800
- 81 Boleij A, Tops B B, Rombout P D, et al. RAS testing in metastatic colorectal cancer: Excellent reproducibility amongst 17 Dutch pathology centers. *Oncotarget*, 2015, 6: 15681–15689
- 82 Sebolt-Leopold J S, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 937–947
- 83 Guo Y Q, Wang C C, Yue N, et al. Characteristics and diagnostic value of BRAF V600E expression in colorectal serrated adenoma (in Chinese). *J Xinjiang Med Univ*, 2021, 44: 679–682 [郭云泉, 王翠翠, 岳娜, 等. 结直肠锯齿状腺瘤患者BRAF V600E表达的特征分析及诊断价值. 新疆医科大学学报, 2021, 44: 679–682]
- 84 Wan P T C, Garnett M J, Roe S M, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*, 2004, 116: 855–867
- 85 Sciafani F, Gullo G, Sheahan K, et al. BRAF mutations in melanoma and colorectal cancer: A single oncogenic mutation with different tumour phenotypes and clinical implications. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 2013, 87: 55–68
- 86 Xu C W, Wang L P, Ge C. Expression and significance of MGMT gene methylation status in colorectal serrated lesions (in Chinese). *China Med Her*, 2014, 11: 11–16+169 [许春伟, 王鲁平, 葛畅. MGMT基因甲基化状态在结直肠锯齿状病变中的表达及意义. 中国医药导报, 2014, 11: 11–16+169]
- 87 Ge C, Wang L P, Xu C W, et al. p16 gene promoter methylation and protein expression in colorectal serrated lesions (in Chinese). *J Diag Pathol*, 2014, 21: 169–174 [葛畅, 王鲁平, 许春伟, 等. 结直肠锯齿状病变中p16基因甲基化状态和蛋白表达的研究. 诊断病理学杂志, 2014, 21: 169–174]
- 88 Zhang Y P, Wang L P, Fang Y, et al. Methylation and protein expression of *Runx3* gene in serrated lesion tissues (in Chinese). *Basic Clin Med*, 2014, 34: 339–344 [张玉萍, 王鲁平, 方园, 等. 锯齿状病变组织中*Runx3*基因的甲基化及蛋白表达. 基础医学与临床, 2014, 34: 339–344]
- 89 Fang Y, Wang L P, Zhang Y P, et al. Wif-1 methylation and β -catenin expression in colorectal serrated lesions (in Chinese). *Chin J Pathol*, 2014, 43: 15–19 [方园, 王鲁平, 张玉萍, 等. 结直肠锯齿状病变的Wif-1基因甲基化状态及 β 连环蛋白的表达. 中华病理学杂志, 2014, 43: 15–19]
- 90 Luo R C, Wang F M. Research progress of microsatellite unstable in colon cancer (in Chinese). *Electron J Clin Med Lit*, 2017, 4: 6136–6137 [骆瑞闯, 王丰梅. 微卫星不稳定在结肠癌中的研究进展. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4: 6136–6137]
- 91 Zhang N, He H Q. The expression and correlation of MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in colorectal polyps and colon cancer (in Chinese). *World Latest Med Inf*, 2019, 19: 10–11+14 [张宁, 何洪芹. 联合检测MLH1、MSH2、MSH6、PMS2在结直肠息肉和结直肠癌中的表达差异及相关性研究. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19: 10–11+14]
- 92 Zhou D X. Expression and significance of mismatch repair proteins MLH1 and CK20 in colorectal precancerous lesions and colorectal cancer (in Chinese). *J Rare Uncommon Dis*, 2021, 28: 81–83 [周德祥. MLH1和CK20在结直肠癌前病变与结直肠癌中的表达及临床意义. 罕少疾病杂志, 2021, 28: 81–83]
- 93 Lugli A, Tzankov A, Zlobec I, et al. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDX2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol*, 2008, 21: 1403–1412
- 94 Li Y J, Cao L Y, Cai Y P, et al. Expression and differential significance of CK7, CK20 and SATB2 in ovarian primary mucinous adenocarcinoma and metastatic colorectal adenocarcinoma (in Chinese). *Chin J Clin Exp Pathol*, 2018, 34: 399–403 [李玉洁, 曹立宇, 蔡永萍, 等. 联合检测CK7、CK20和SATB2在卵巢原发性黏液腺癌和转移性结直肠腺癌中的表达及鉴别意义. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34: 399–403]
- 95 Lu B, Wu X, Wang L D, et al. Expression of survivor in colorectal cancer and its relationship with clinical pathological features (in Chinese). *Shaanxi Med J*, 2010, 39: 169–172 [鲁蓓, 武欣, 王琳冬, 等. Survivin在结直肠癌中表达及与临床病理特征的关系. 陕西医学杂志, 2010, 39: 169–172]
- 96 He H B, Liang Q M, Zheng S G. Effect of colorectal serrated polyposis related channel protein expression level on patients' condition (in Chinese). *Shaanxi Med J*, 2020, 49: 679–682 [何洪标, 梁俏敏, 郑曙光. 结直肠锯齿状息肉病相关通道蛋白表达水平对患者病情的影响. 陕西医学杂志, 2020, 49: 679–682]
- 97 Lian R, Liu S Q, Zheng J N, et al. The expression and clinical value of multidrug resistance gene in colorectal carcinoma: P-gp and Topo- II (in Chinese). *Chin Med Equip*, 2018, 15: 83–85 [廉蕊, 刘少卿, 郑纪宁, 等. 多药耐药基因相关产物P-gp和Topo- II在结直肠癌中的表达及临床意

- 义. 中国医学装备, 2018, 15: 83–85]
- 98 Liu H Y. The research on the role of EphB/EphrinB in the pathway of canceration of serrated polyps (in Chinese). Master Thesis. Binzhou: Binzhou Medical College, 2012 [刘海燕. EphB/EphrinB在锯齿状息肉癌变途径中的作用研究. 硕士学位论文. 滨州: 滨州医学院, 2012]
 - 99 Khaidakov M, Lai K K, Roudachevski D, et al. Gastric proteins MUC5AC and TFF1 as potential diagnostic markers of colonic sessile serrated adenomas/polyps. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146: 530–537
 - 100 Sun Y H. Clinicopathological analysis of traditional serrated adenoma and the study of the role and mechanism of MUC2 in colorectal cancer (in Chinese). Master Thesis. Ji'nan: Shandong University, 2023 [孙云皓. 传统型锯齿状腺瘤的临床病理学特征分析与MUC2在结直肠癌中的作用与机制研究. 硕士学位论文. 济南: 山东大学, 2023]
 - 101 Sohier P, Sanson R, Leduc M, et al. Proteome analysis of formalin-fixed paraffin-embedded colorectal adenomas reveals the heterogeneous nature of traditional serrated adenomas compared to other colorectal adenomas. *J Pathol*, 2020, 250: 251–261
 - 102 Hazgui M, Weslati M, Boughriba R, et al. MUC1 and MUC5AC implication in Tunisian colorectal cancer patients. *Turk J Med Sci*, 2021, 51: 309–318
 - 103 Gonzalo D H, Lai K K, Shadrach B, et al. Gene expression profiling of serrated polyps identifies annexin A10 as a marker of a sessile serrated adenoma/polyp. *J Pathol*, 2013, 230: 420–429
 - 104 Wang X Y, Zhou Y J, Ning L J, et al. Knockdown of ANXA10 induces ferroptosis by inhibiting autophagy-mediated TFRC degradation in colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 588–588
 - 105 Sanduleanu S, Siersema P D. Laterally spreading tumor through the magnifying glass: We only see what we know. *Endoscopy*, 2016, 48: 421–423
 - 106 Stagnitti A, Barchetti F, Barchetti G, et al. Preoperative staging of colorectal cancer using virtual colonoscopy: Correlation with surgical results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19: 1645–1651
 - 107 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68: 394–424
 - 108 Wei E D, Qiu X Z, Wu J N, et al. Expression and clinical significance of Wnt pathway related molecules LGR5, CDK5 and β -catenin in colorectal laterally spreading tumor (in Chinese). *Guangxi Sci*, 2023, 30: 375–382 [韦二丹, 丘新泽, 吴江妮, 等. Wnt信号通路相关分子LGR5、CDK5和 β -catenin在结直肠侧向发育型肿瘤中的表达及其临床意义. 广西科学, 2023, 30: 375–382]
 - 109 Xue W C, Wang J L, Xu J C, et al. The expression of CD24 and Lgr5 in colorectal polyps and colorectal cancer (in Chinese). *Chin J Gerontol*, 2018, 38: 3116–3119 [薛伟彩, 王建立, 许建成, 等. 结直肠息肉和结直肠癌中CD24和Lgr5的表达. 中国老年学杂志, 2018, 38: 3116–3119]
 - 110 Zheng X F, Wang J Y, Li Z X, et al. Expression of RNF6 in colorectal laterally spreading tumor and its clinical significance (in Chinese). *Shandong Med J*, 2023, 63: 36–40 [郑晓芳, 王锦玉, 李子鑫, 等. 结直肠侧向发育型肿瘤组织中RNF6蛋白的表达变化及其意义. 山东医药, 2023, 63: 36–40]
 - 111 Xu H, Wong C C, Li W L, et al. RING-finger protein 6 promotes colorectal tumorigenesis by transcriptionally activating SF3B2. *Oncogene*, 2021, 40: 6513–6526
 - 112 Liu L, Zhang Y, Wong C C, et al. RNF6 Promotes colorectal cancer by activating the Wnt/ β -catenin pathway via ubiquitination of TLE3. *Cancer Res*, 2018, 78: 1958–1971
 - 113 Wang X F, Li A M, Guo Y B, et al. iTRAQ-Based Proteomics Screen identifies LIPOCALIN-2 (LCN-2) as a potential biomarker for colonic lateral-spreading tumors. *Sci Rep*, 2016, 6: 28600
 - 114 Zhu L Q. Effect and mechanism research of ANXA3 on colorectal cancer oxaliplatin resistance (in Chinese). Master Thesis. Nanjing: Nanjing Medical University, 2015 [朱利芹. ANXA3对结直肠癌奥沙利铂耐药的影响及其机制研究. 硕士学位论文. 南京: 南京医科大学, 2015]
 - 115 Fu Y H, Wu M. Astragalus polysaccharide induces the apoptosis of human colon cancer HT-29 cells through ANXA3 (in Chinese). *J Yunyi Med Univ*, 2020, 43: 202–207 [付远虹, 吴敏. 黄芪多糖通过ANXA3诱导人结肠癌HT-29细胞凋亡. 遵义医科大学学报, 2020, 43: 202–207]
 - 116 Yan X Z, Xia W L, Xia J W, et al. The research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer (in Chinese). *Chin J Lab Diagn*, 2021, 25: 1856–1861 [焉秀章, 夏文龙, 夏俊伟, 等. Wnt/ β -catenin信号通路在结直肠癌中的研究进展. 中国实验诊断学, 2021, 25: 1856–1861]
 - 117 Lin S H, Raju G S, Huff C, et al. The somatic mutation landscape of premalignant colorectal adenoma. *Gut*, 2018, 67: 1299–1305
 - 118 Vilardell P, Moral S, Bosch D, et al. 3328Relationship between streptococcal infective endocarditis and pre-neoplastic colorectal lesions. *Eur Heart J*, 2019, 40: ehz745.0080
 - 119 Chen F, Dai X, Cui W. Multi-omics analysis to reveal the role of gut microbiome-associated serum metabolites in the detection of colorectal cancer and adenoma. *J Clin Oncol*, 2021, 39: 3539

Summary for “结直肠癌前病变的蛋白图谱研究进展”

Progress in protein atlas of colorectal precancerous lesions

Yuanke Luo¹, Jamei Wang¹, Simin Luo¹, Xueke Li^{1,2}, Chong Xiao^{1,2}, Fengming You^{1,3} & Chuan Zheng^{1*}¹ TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;² Oncology Teaching and Research Department, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;³ Institute of Oncology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China* Corresponding author, E-mail: zhengchuan@cdutcm.edu.cn

Colorectal cancer (CRC) ranks as the third most prevalent malignancy globally in terms of incidence and the second leading cause of cancer-related mortality. Recent trends indicate an increase in both incidence and mortality rates, thereby presenting a significant threat to public health. Precancerous lesions of the colon and rectum, which carry a risk of malignant transformation, are crucial in the context of CRC prevention. Understanding and addressing these lesions are essential for advancing preventive strategies against CRC. With advancements in detection technology, it is now possible to characterize the microscopic pathological changes of colorectal precancerous lesions through protein mapping. Our paper provides a comprehensive review of studies conducted over the past two decades on the differential protein expression and mechanisms of action associated with three types of colorectal precancerous lesions: adenomas, serrated lesions, and laterally spreading tumors. The studies predominantly employed methodologies such as Western blotting, immunohistochemistry, and high-throughput proteomic technologies. Proteins characteristic of tissue, blood, and fecal samples from patients with colorectal adenomas are frequently associated with cellular proliferation, migration, the induction of epithelial-mesenchymal transition, and immune evasion. In contrast, proteins differentially expressed in serrated lesions predominantly participate in genetic mutations, CpG island methylation, and mismatch repair mechanisms. Meanwhile, proteins implicated in the progression of laterally spreading tumors to CRC are primarily linked to the Wnt/ β -catenin signaling pathway. Furthermore, protein families including S100 calcium-binding proteins, mucins, and heat shock proteins are integral to various biological processes. Certain proteins within these families are regarded as potential biomarkers for the malignant transformation of precancerous lesions, offering valuable insights for the screening, diagnosis, and intervention of colorectal precancerous conditions. Additionally, our paper addresses the limitations of current research, such as the restricted sample sizes, the narrow range of sample types, and the insufficient exploration of underlying mechanisms. The study further proposes several avenues for future research, emphasizing the need to broaden the research cohort and diversify sample types. It advocates for the development of predictive models through the integration of multi-omics approaches and machine learning techniques, alongside the enhancement of fundamental experimental research. These efforts aim to achieve a comprehensive understanding of the alterations in protein profiles associated with the progression of colorectal precancerous lesions to malignant states, facilitate the identification of early diagnostic markers for CRC, and aid in the development of therapeutic targets.

colorectal cancer, precancerous lesions, proteins, biomarker, mechanism of actiondoi: [10.1360/TB-2024-0936](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0936)