

· 论著 ·

结直肠癌中TXNIP和KLF9的表达对患者临床特征及预后的影响

杨婕琳¹, 王晓媛¹, 武雪亮²

(河北北方学院附属第一医院 1. 消化内科; 2. 普外科, 河北 张家口 075000)

摘要 **目的** 探讨结直肠癌(CRC)组织中硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)和Krüppel样转录因子9(KLF9)的表达对患者临床特征及预后的影响。**方法** 选取2017年1月至2020年12月在我院初诊为CRC并手术治疗的患者90例,收集手术切除的癌组织及配对癌旁组织。采用免疫组织化学法检测组织中TXNIP、KLF9蛋白表达水平,用Spearman法分析CRC组织中TXNIP、KLF9表达的相关性,分析CRC组织TXNIP、KLF9蛋白表达与患者临床特征的关系,用Kaplan-Meier生存曲线分析CRC组织TXNIP、KLF9蛋白表达与总生存率的相关性,用Cox回归分析CRC患者预后影响因素。**结果** 直肠腺癌(READ) TXNIP、KLF9 mRNA表达水平明显低于正常组织($P < 0.05$),且TXNIP、KLF9不同表达水平与READ患者总生存率无关($P > 0.05$)。CRC癌组织TXNIP阳性表达率(32.22%)、KLF9阳性表达率(37.78%)明显低于癌旁组织(73.33%、76.67%)($P < 0.05$)。Spearman分析发现,CRC组织中TXNIP与KLF9阳性表达率显著相关($r = 0.519, P < 0.05$); Spearman分析结果显示,TXNIP与KLF9表达呈正相关($P < 0.05$)。临床分期为Ⅲ期、淋巴结发生转移的患者TXNIP、KLF9阳性表达率低于Ⅰ~Ⅱ期、淋巴结无转移者($P < 0.05$)。Kaplan-Meier分析显示,TXNIP阳性表达患者总生存率(89.66%)高于阴性表达患者(67.21%),KLF9阳性表达患者总生存率(88.24%)高于阴性表达患者(66.07%)($P < 0.05$)。多因素Cox回归发现,TNM分期为Ⅲ期($HR = 2.752, 95\%CI: 1.531\sim 4.944$)、TXNIP表达阴性($HR = 2.036, 95\%CI: 1.254\sim 3.302$)、KLF9表达阴性($HR = 1.862, 95\%CI: 1.236\sim 2.804$)是预后危险因素($P < 0.05$)。**结论** TXNIP、KLF9在CRC组织中低表达,且与TNM分期、淋巴结转移及较差的生存率有关。

关键词 结直肠癌; 硫氧还蛋白相互作用蛋白; Krüppel样转录因子9; 临床特征; 预后

中图分类号 R735.34 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024)11-1005-07

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20241120.1429.030>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.11.009

Impacts of TXNIP and KLF9 expressions in colorectal cancer on the clinical characteristics and prognosis of patients

YANG Jieli¹, WANG Xiaoyuan¹, WU Xueliang²

(1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Abstract **Objective** To investigate TXNIP and KLF9 expressions in the tissues of colorectal cancer (CRC) and their impact on clinical characteristics and prognosis. **Methods** This study included 90 CRC patients who were admitted to our hospital between January 2017 and December 2020. The cancer tissue and paired adjacent tissues removed surgically were collected. We performed detection and analysis of TXNIP and KLF9 protein expression levels in cancer and adjacent tissues and their correlation with clinical characteristics and overall survival rate of patients. **Results** GEPIA database analysis showed that TXNIP and KLF9 mRNA expression levels in READ tissues were significantly lower than those in normal tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of TXNIP and KLF9 in CRC tissues were 32.22% and 37.78%, respectively, which were lower than those in adjacent tissues (73.33% and 76.67%, respectively; $P < 0.05$). TXNIP and KLF9 expressions were positively correlated ($r = 0.519, P < 0.05$), and GEPIA database retrieval showed a positive correlation between TXNIP and KLF9 expressions ($P < 0.05$). TXNIP and KLF9 expressions in patients with clinical stage Ⅲ and lymph node metastasis were lower than those in patients with stage Ⅰ/Ⅱ and non-lymph node metastasis ($P < 0.05$). The overall survival rate of patients with TXNIP and KLF9 expressions was higher than that of patients without TXNIP and KLF9 expressions. Negative expression of TXNIP and KLF9 in TNM stage Ⅲ was a prognostic risk factor ($P < 0.05$). **Conclusion** TXNIP and KLF9 expression levels are low in CRC tissues and associated with TNM stage, lymph node metastasis, and poor survival.

Keywords colorectal cancer; thioredoxin interacting protein; Krüppel like transcription factor 9; clinical characteristic; prognosis

基金项目: 河北省科技厅重点研发计划(22377784D); 张家口市级科技计划(2021050D)

作者简介: 杨婕琳(1984-), 女, 主治医师, 硕士。

通信作者: 杨婕琳, E-mail: yang_x871@163.com

收稿日期: 2023-11-13

网络出版时间: 2024-11-21 11:16:29

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种常见的大肠上皮来源胃肠道恶性肿瘤,饮食、肥胖、肠道微生物群、吸烟、环境、遗传等均为CRC的危险因素^[1]。近年来,我国CRC发病率不断增加,到2025年,估计我国CRC患者将达642 300例,其中死亡221 100例^[2]。早期CRC患者5年存活率较高,但多数患者就诊时已达中晚期,预后较差^[3]。因此,研究CRC进展及预后相关分子标志物对制定个体化治疗方案、开发潜在治疗靶点、改善预后尤为关键。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)是 α 阻滞蛋白家族成员,也是硫氧还蛋白活性的内源性抑制剂,参与氧化还原稳态、葡萄糖代谢。研究^[4]证明, TXNIP参与CRC发展,过表达TXNIP可抑制CRC细胞恶性行为。Krüppel样转录因子(Krüppel like transcription factor, KLF)9属于KLF转录因子家族,通过3个C2-H2锌指结构结合GC-box,调控神经元发育、细胞分化和生长、凋亡等过程。近年来的研究^[5-6]表明, KLF9在CRC、肾癌、胃癌等癌症中表达下调,并与癌症转移及预后有关。然而TXNIP、KLF9与CRC临床病理特征及预后的关系鲜有报道。本研究拟通过检测CRC组织中TXNIP、KLF9的表达,探讨TXNIP、KLF9与CRC发生、发展及预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月至2020年12月于我院初次确诊并进行手术治疗的CRC患者90例,术中收集CRC组织及癌旁组织(距离癌组织>5 cm)。年龄40~72岁,平均(59.18 ± 7.65)岁。男53例,女37例。纳入标准:行根治性切除术;初次确诊,无新辅助化疗、放疗等治疗史;无远端转移征象;石蜡病理标本保存完整;无其他部位肿瘤;患者及其家属知情同意。排除标准:发生远处转移;合并感染性疾病;其他器官严重疾病;随访资料不全;自身免疫缺陷症;近期外科手术史;CRC复发。本研究获得我院医学伦理委员会批准(k2020197),符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 检测TXNIP和KLF9表达:采用免疫组织化学试剂盒(货号:ml092486,上海酶联生物科技有限公

司)检测癌组织中TXNIP和KLF9蛋白的表达情况。术中收集新鲜癌组织及癌旁组织,经4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,制作4 μ m切片,脱蜡、水化、抗原修复;依次用ddH₂O、PBST浸泡、清洗,滴加50 μ L灭活酶试剂,室温避光放置15 min, PBST浸泡洗涤,滴加3% BSA-PBST 50 μ L封闭;滴加TXNIP一抗(稀释1 : 200,货号abs136992,爱必信生物科技有限公司)、KLF9一抗(稀释1 : 200,货号CSB-PA622687ES R2HU,武汉华美生物工程有限公司)孵育过夜;室温放置30 min, PBST洗涤;滴加生物素标记羊抗兔二抗(货号ab6721,英国abcam公司)孵育30 min, PBST冲洗;DAB显色,苏木素复染(货号G1080,北京索莱宝科技有限公司),脱色反蓝,封片,光学显微镜下观察。取5个高倍视野(\times 400);由2位经验丰富的病理医师独立阅片,每个视野计数100个肿瘤细胞。染色结果判定^[7]:无着色、浅黄色、黄色、棕褐色分别计为0、1、2、3分。阳性染色细胞占比 \leq 5%、>5%~25%、>25%~50%、>50%~75%、>75%分别计为0、1、2、3、4分;2种计分相乘,0~1分为阴性表达,2~7分为阳性表达。

1.2.2 随访:术后以门诊或电话形式随访CRC患者2年,截止时间为2023年1月或患者死亡。

1.2.3 基因表达水平值的交互式分析平台(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA)数据库检索:在GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)中检索,设定基因为TXNIP、KLF9,癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据集设定为直肠腺癌(rectal adenocarcinoma, READ),分析TXNIP、KLF9表达。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0软件处理数据。计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。采用Kaplan-Meier检验分析TXNIP、KLF9阳性表达与术后3年总生存率的关系,行log-rank检验。利用GEPIA数据库及Spearman法分析CRC组织TXNIP、KLF9表达的相关性。采用Cox回归分析CRC患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

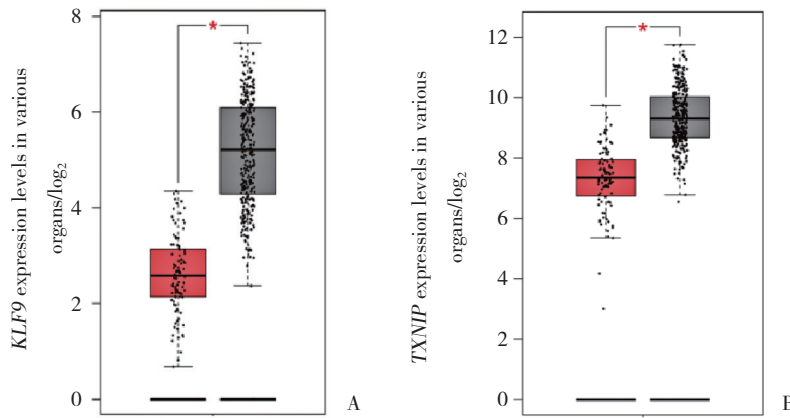
2 结果

2.1 GEPIA数据库中TXNIP、KLF9表达水平比较

GEPIA数据库分析显示,与正常组织相比, TXNIP、KLF9 mRNA表达水平均在READ中明显降

低 ($P < 0.01$), 见图1。进一步分析TXNIP、KLF9不同表达水平与READ患者总生存率的关系, 结果显示,

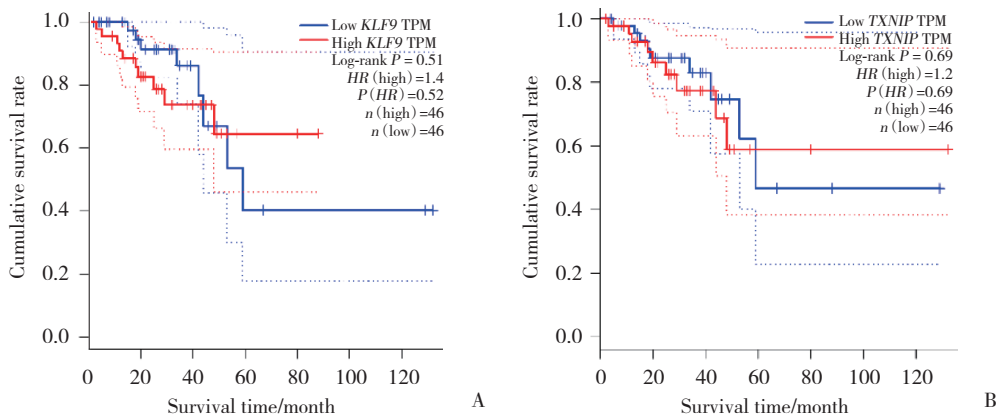
不同TXNIP、KLF9表达水平的READ比较, 总生存率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图2。



A, KLF9 expression levels in various tissues; B, TXNIP expression levels in various tissues. Red, CRC tissue; grey, pericancerous tissue.

图1 GEPIA数据库中TXNIP、KLF9表达水平

Fig.1 Expression levels of TXNIP and KLF9 in GEPIA database



A, overall survival of patients with different levels of KLF9 expression; B, overall survival of patients with different levels of TXNIP expression.

图2 GEPIA数据库中TXNIP、KLF9表达水平与总生存率的关系

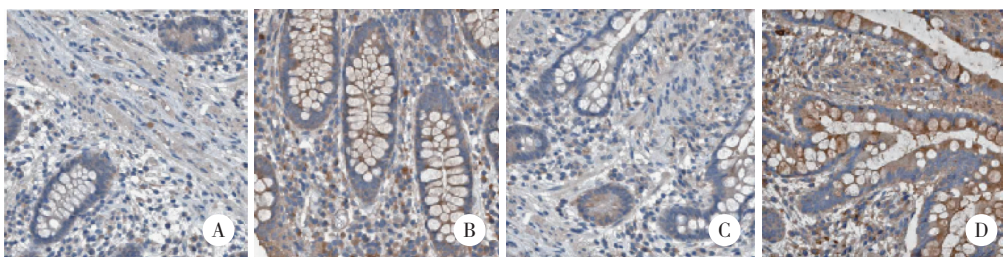
Fig.2 The relationship between TXNIP and KLF9 expression levels and overall survival rate in GEPIA database

2.2 CRC癌组织TXNIP、KLF9蛋白表达比较

免疫组织化学结果显示, CRC癌组织中TXNIP阳性表达率(32.22%, 29/90)、KLF9阳性表达率(37.78%,

34/90)明显低于癌旁组织(73.33%, 66/90; 76.67%, 69/90), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图3、表1。

2.3 CRC组织中TXNIP、KLF9表达的相关性



A, TXNIP expression in CRC tissues; B, TXNIP expression in pericancerous tissues; C, KLF9 expression in CRC tissues; D, KLF9 expression in pericancerous tissues.

图3 不同组织中TXNIP、KLF9蛋白表达 免疫组织化学染色 × 200

Fig.3 TXNIP and KLF9 protein expression in different tissues Immunohistochemical staining × 200

表1 不同组织中TXNIP、KLF9蛋白表达比较 [n (%)]

Tab.1 Comparison of TXNIP and KLF9 protein expressions in different tissues [n (%)]

Group	TXNIP protein		KLF9 protein	
	Positive expression	Negative expression	Positive expression	Negative expression
CRC tissue (n = 90)	29 (32.22)	61 (67.78)	34 (37.78)	56 (62.22)
Pericancerous tissue (n = 90)	66 (73.33)	24 (26.67)	69 (76.67)	21 (23.33)
χ^2	30.516		27.802	
P	<0.001		<0.001	

Spearman分析发现,CRC组织中TXNIP与KLF9阳性表达率显著相关 ($r = 0.519, P < 0.05$);GEPIA数据库检索结果显示,TXNIP与KLF9表达呈正相关 ($P < 0.05$)。见图4。

2.4 CRC组织中TXNIP、KLF9蛋白表达与临床病理特征的关系

Cox回归分析结果显示,TNM分期为Ⅲ期、淋巴结发生转移的患者CRC组织中TXNIP、KLF9阳性表达率显著低于TNM分期为Ⅰ~Ⅱ期、淋巴结无转移患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

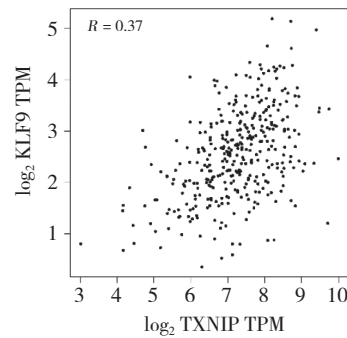


图4 GEPIA数据库分析CRC组织TXNIP与KLF9表达的关系
Fig.4 GEPIA database analysis of the relationship between TXNIP and KLF9 expressions in CRC tissues

表2 CRC中TXNIP、KLF9蛋白表达与患者临床病理特征的关系

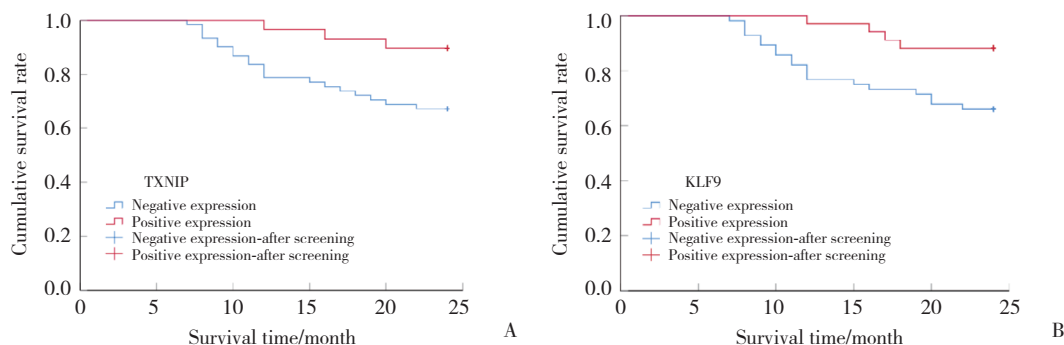
Tab.2 The relationship between TXNIP and KLF9 protein expressions in CRC and clinical pathological characteristics of patients

Clinical pathological characteristics	n	TXNIP		χ^2	P	KLF9		χ^2	P
		Positive (n = 29)	Negative (n = 61)			Positive (n = 34)	Negative (n = 56)		
Age				0.301	0.583			0.422	0.516
≤60 years	49	17	32			20	29		
>60 years	41	12	29			14	27		
Sex				1.795	0.180			1.731	0.188
Men	53	20	33			23	30		
Women	37	9	28			11	26		
Tumor length and diameter				1.312	0.252			0.864	0.353
≤5 cm	42	11	31			18	24		
>5 cm	48	18	30			16	32		
TNM stage				9.583	0.002			9.943	0.002
Ⅰ-Ⅱ	47	22	25			25	22		
Ⅲ	43	7	36			9	34		
Lymph node metastasis				6.874	0.009			10.752	0.001
Yes	49	10	39			11	38		
No	41	19	22			23	18		
Depth of tumor infiltration				2.451	0.117			3.813	0.051
T ₁ -T ₂	36	15	21			18	18		
T ₃ -T ₄	54	14	40			16	38		
Degree of differentiation				0.929	0.335			2.583	0.108
Low differentiation	28	11	17			14	14		
Medium and high differentiation	62	18	44			20	42		

2.5 CRC组织中TXNIP、KLF9蛋白表达水平与总生存率的关系

截至随访结束,本研究90例CRC患者中,死亡23例,存活67例,总生存率为74.44%。生存分析显示, TXNIP阳性表达CRC患者总生存率(89.66%,

26/29) 高于阴性表达患者(67.21%, 41/61), 差异有统计学意义($\chi^2=5.240, P=0.022$); KLF9阳性表达患者2年总生存率(88.24%, 30/34) 高于阴性表达患者(66.07%, 37/56), 差异有统计学意义($\chi^2=5.623, P=0.018$)。见图5。



A, overall survival of patients with different levels of TXNIP expression; B, overall survival of patients with different levels of KLF9 expression.

图5 CRC组织TXNIP、KLF9蛋白表达与总生存率的关系

Fig.5 The relationship between the expression of TXNIP and KLF9 proteins in CRC tissue and overall survival rate

2.6 CRC预后的影响因素分析

以随访期间CRC患者死亡与否为因变量(死亡=1, 存活=0), 单因素分析显示, TNM分期、TXNIP及KLF9蛋白表达与CRC患者预后显著相关($P < 0.05$)。

多因素Cox回归发现, TNM分期为Ⅲ期、TXNIP蛋白阴性表达、KLF9蛋白阴性表达是预后危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 CRC患者预后影响因素的Cox回归分析

Tab.3 Cox regression analysis of prognostic factors in patients with CRC

Independent variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	SE	HR (95%CI)	P	SE	HR (95%CI)	P
Age (>60 years vs. ≤60 years)	0.247	1.509 (0.929–2.448)	0.095			
Sex (male vs. female)	0.199	1.372 (0.928–2.026)	0.112			
TNM stage (I – II vs. III)	0.354	3.846 (1.922–7.697)	<0.001	0.299	2.752 (1.531–4.944)	0.001
Lymph node metastasis (no vs. yes)	0.461	2.139 (0.866–5.279)	0.099			
Tumor length and diameter (≤5 cm vs. >5 cm)	0.375	1.881 (0.901–3.922)	0.092			
Depth of tumor infiltration (T ₁ -T ₂ vs. T ₃ -T ₄)	0.416	2.058 (0.910–4.651)	0.082			
Degree of differentiation (medium and high differentiation vs. low differentiation)	0.293	1.709 (0.962–3.035)	0.067			
TXNIP (negative expression vs. positive expression)	0.269	2.016 (1.189–3.415)	0.009	0.247	2.036 (1.254–3.302)	0.004
KLF9 (negative expression vs. positive expression)	0.370	2.557 (1.238–5.280)	0.011	0.209	1.862 (1.236–2.804)	0.003

3 讨论

据统计,我国CRC平均诊疗费用以每年6.9%~9.2%的速度增长,患者在新诊断后1年内的个人医疗费用约占其家庭收入的60%^[8]。CRC的有效预防

手段为结肠镜检查,有助于尽早明确癌前病变,阻止病情进展,但该方式为有创检查,技术要求较高,人群接受度低,检查时间长。CT和磁共振成像等影像学检查也存在放射性和成本高的缺点^[9]。I期、IV期CRC患者的5年生存率分别为96.6%、

34.3%^[3]。因此,寻找简单、无创、经济、患者接受度高的临床筛查方法,对提高CRC的检出率具有重要的临床意义。

CRC发病过程包含原癌基因激活、DNA甲基化、关键分子突变及分子异常表达等^[10]。TXNIP是一种多功能蛋白,其表达受转录调控、mRNA、微RNA、蛋白质降解等多种机制调控,可促进自噬,调节mRNA、lncRNA表达,对代谢活动、炎症反应、氧化还原稳态、细胞行为等至关重要,已证实TXNIP在CRC、乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种癌症中表达降低,且表达水平越低,癌症分期越高^[11]。YUAN等^[12]有关骨肉瘤的研究显示, TXNIP可通过上调DDIT4和抑制mTORC1下游底物S6的磷酸化,控制癌细胞迁移、侵袭,促进其凋亡。本研究发现, CRC组织中TXNIP蛋白阳性表达率较低,与上述研究相符,表明TXNIP在CRC组织中呈低表达。TXNIP是葡萄糖摄取的有效负调节剂,文献^[13]报道, TXNIP可调节葡萄糖代谢并抑制CRC癌细胞中的葡萄糖摄取, NDRG2通过调节TXNIP作为CRC糖酵解的关键调节因子发挥作用;酮体可刺激TXNIP表达,减少葡萄糖摄取,促进细胞凋亡,抑制CRC细胞增殖,这表明提高TXNIP表达水平可能成为癌症的一种治疗选择^[14]。此外, TXNIP还参与CRC中的免疫炎症反应,抑制MondoA-TXNIP轴促进葡萄糖摄取和糖酵解,诱导高糖酵解Th17样Tregs,促进Th17炎症,促进白细胞介素-17a诱导的CD8⁺T细胞耗竭,促进CRC的发生^[15]。王莹琼等^[16]研究显示,非小细胞肺癌组织中TXNIP低表达与淋巴结转移、TNM分期Ⅲ~Ⅳ期及低分化有关。本研究通过分析TXNIP与CRC临床特征的关系发现, TNMⅢ期、淋巴结发生转移的患者TXNIP阳性表达率较低,表明TXNIP阳性表达与CRC有显著相关性,可反映CRC病情进展, TXNIP低表达可能导致癌细胞增殖能力增强,同时促进转移,推动CRC病情进展。进一步行预后分析显示, TXNIP阳性表达患者总生存率高于阴性表达者,初步证明TXNIP与CRC患者的预后有关, TXNIP阴性表达者预后较差。回归分析发现, TXNIP阴性表达是CRC预后的危险因素,表明TXNIP蛋白阴性表达对CRC进展起推动作用,分析其原因, TXNIP阴性表达导致对癌细胞葡萄糖摄取抑制减弱,癌细胞增殖、转移,加重病情恶化,治疗难度较大,不利于预后。

KLF广泛存在于各种组织中,已被证明可控制细胞增殖、凋亡、迁移和分化等过程。KLF9是KLF家族成员之一,通过激活或抑制具有丰富GC盒的启动子调节基因表达, KLF9的异常表达可导致细胞紊乱,影响癌症发生^[17]。KLF9作为肿瘤抑制因子通常在多种恶性肿瘤中下调, LI等^[18]发现KLF9可通过抑制MMP28转录而抑制胃癌细胞的侵袭和转移; FANG等^[19]证明miR-20a-5p通过靶向抑制KLF9加速非小细胞肺癌的增殖和侵袭。本研究发现, KLF9在CRC组织中阳性表达低于癌旁组织,提示KLF9参与CRC的恶性进展。circNOL10通过在CRC中海绵化miR-135a-5p和miR-135b-5p调控KLF9表达,进而调控CRC细胞周期进展、增殖、侵袭等^[5]。有研究^[20]表明, KLF9表达降低与淋巴结转移、低分化、高临床分期有关,影响乳腺癌患者的生存。本研究进一步分析发现, KLF9蛋白表达与CRC TNM分期、淋巴结转移有关,其低表达促进CRC恶性进展。生存分析显示, KLF9阳性表达者生存率(88.24%)高于阴性表达者(66.07%),提示KLF9低表达者预后较差,靶向KLF9表达可能是CRC治疗的一个潜在靶点。分析其原因, KLF9表达降低对CRC癌细胞恶性行为抑制减弱,从而促进疾病进展。回归分析显示, KLF9阴性表达是CRC预后不良的危险因素,进一步证明KLF9与CRC预后不良密切相关, KLF9可能是评估CRC预后的潜在指标。此外,本研究还发现, CRC组织中TXNIP与KLF9表达呈正相关,推测二者可能共同参与调控CRC发病过程,但具体机制尚有待明确。

综上所述,本研究结果显示, CRC组织中TXNIP、KLF9呈低表达,其表达与TNM分期、淋巴结转移有关,参与CRC的发生、发展,且TXNIP、KLF9阴性表达者总生存率较低,可作为CRC术后预后评估指标。但由于本研究纳入病例数较少,结果可能存在偏倚,后续将继续收集病例,以验证本研究结果,并通过构建动物模型等方式深入探讨TXNIP、KLF9对CRC发生、发展的影响机制。

参考文献:

- [1] 侯志娟,文普帅. 转移性结直肠癌患者总生存期的相关新基因 *APOH*、*KNG1*和*FGG* [J]. 中国医科大学学报, 2023, 52 (2): 126-131. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.02.006.
- [2] ZHANG L, CAO F, ZHANG GY, et al. Trends in and predictions of colorectal cancer incidence and mortality in China from 1990 to 2025

- [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:98. DOI:10.3389/fonc.2019.00098.
- [3] WANG R, LIAN J, WANG X, et al. Survival rate of colorectal cancer in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1033154. DOI: 10.3389/fonc.2023.1033154.
- [4] YIN H, YU SS, XIE YY, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomes upregulate microRNA-135b-5p to promote colorectal cancer cell growth and angiogenesis by inhibiting thioredoxin-interacting protein [J]. *Cell Signal*, 2021, 84: 110029. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2021.110029.
- [5] ZHANG YH, ZHANG ZJ, YI Y, et al. CircNOL10 acts as a sponge of miR-135a/b-5p in suppressing colorectal cancer progression via regulating KLF9 [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5165-5176. DOI: 10.2147/OTT.S242001.
- [6] BAI XY, JIANG X, LIU YT, et al. Krüppel-like factor 9 upregulates E-cadherin transcription and represses breast cancer invasion and metastasis [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11 (7) : 3660-3673.
- [7] 杨婕琳, 陈文婷, 胡晓利. 结直肠癌组织中硫氧还蛋白-1与硫氧还蛋白互作蛋白的表达及其临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36 (6) : 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.005.
- [8] 王廉源, 杨毅, 丛慧文, 等. 基于竞争风险模型的早发性结直肠癌患者预后影响因素分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52 (3) : 199-205. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2023.03.002.
- [9] REN YN, ZHAO MY, ZHOU DC, et al. Cost-effectiveness analysis of colonoscopy and fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening in China [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 952378. DOI: 10.3389/fpubh.2022.952378.
- [10] DE ASSIS JV, COUTINHO LA, OYEYEMI IT, et al. Diagnostic and therapeutic biomarkers in colorectal cancer: a review [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12 (2) : 661-680.
- [11] MASUTANI H. Thioredoxin-interacting protein in cancer and diabetes [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36 (13/15) : 1001-1022. DOI: 10.1089/ars.2021.0038.
- [12] YUAN YH, LIU Q, WU ZY, et al. TXNIP inhibits the progression of osteosarcoma through DDIT4-mediated mTORC1 suppression [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12 (8) : 3760-3779.
- [13] HU JB, FENG L, REN MD, et al. Colorectal cancer cell differentiation is dependent on the repression of aerobic glycolysis by NDRG2-TXNIP axis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67 (8) : 3763-3772. DOI: 10.1007/s10620-021-07188-8.
- [14] ZHU YM, XU NN, WU SM, et al. MEK1-dependent MondoA phosphorylation regulates glucose uptake in response to ketone bodies in colorectal cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (3) : 961-975. DOI: 10.1111/cas.15667.
- [15] LU Y, LI YY, LIU Q, et al. MondoA-thioredoxin-interacting protein axis maintains regulatory T-cell identity and function in colorectal cancer microenvironment [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161 (2) : 575-591.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.041.
- [16] 王莹琼, 陈建欧, 应晓媚, 等. RAGE、Hsp90AB1、TXNIP在非小细胞肺癌患者中的表达及与淋巴结转移的相关性 [J]. *广东医学*, 2022, 43 (4) : 407-411. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20212526.
- [17] TANG YP, LI KZ, HU BL, et al. Fatty acid binding protein 5 promotes the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by degradation of Krüppel-like factor 9 mediated by miR-889-5p via cAMP-response element binding protein [J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23 (1) : 424-438. DOI: 10.1080/15384047.2022.2094670.
- [18] LI Y, SUN Q, JIANG MC, et al. KLF9 suppresses gastric cancer cell invasion and metastasis through transcriptional inhibition of MMP28 [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (7) : 7915-7928. DOI: 10.1096/fj.201802531R.
- [19] FANG QY, DENG QF, LUO J, et al. MiRNA-20a-5p accelerates the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by targeting and downregulating KLF9 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (5) : 2548-2556. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20522.
- [20] JIANG ZR, XU ZP, HU TH, et al. Expression of Krüppel-like factor 9 in breast cancer patients and its effect on prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20 (2) : 1311-1317. DOI: 10.3892/ol.2020.11689.

(编辑 王又冬)

(上接第1004页)

3319. DOI: 10.1210/clinem/dgad335.
- [18] WANG YX, DUAN YS, ZHOU MQ, et al. The diagnostic value of thyroglobulin in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer and its influential factors [J]. *Surg Oncol*, 2021, 39: 101666. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101666.
- [19] 曹亚, 张辉, 孟林, 等. 彩色超声、FNA-C、FNA-Tg在诊断甲状腺乳头状癌(PTC)颈部淋巴结转移中的价值 [J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42 (11) : 105-110. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20211119.
- [20] WANG J, JIANG X, XIAO G, et al. Excellent diagnostic performance of FNA-Tg in detecting lymph nodes metastases from papillary thyroid cancer [J]. *Future Oncol*, 2020, 16 (33) : 2735-2746. DOI: 10.2217/fon-2020-0213.
- [21] HAUGEN BR, ALEXANDER EK, BIBLE KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (1) : 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [22] ZHAO HQ, LI HH. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 112: 14-21. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.01.006.

(编辑 武玉欣)