

# 结直肠癌组织中TIM3、SIAH1的表达特征及其与预后的关系

李志强<sup>1</sup>,高静<sup>1</sup>,姚远<sup>2</sup>,李小成<sup>1</sup>,常畅<sup>1</sup>,闫玉洁<sup>3</sup>

(1.河北北方学院附属第二医院病理科,河北张家口075100;2.河北北方学院附属第二医院手术室,河北张家口075100;3.河北北方学院附属第二医院普通外科,河北张家口075100)

**[摘要]** 目的 探讨结直肠癌(colorectal cancer, CRC)组织中T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM3)、E3泛素蛋白连接酶-1(seven in absentia homolog-1, SIAH1)的表达特征及其与预后的关系。方法 选取2019年6月—2022年3月在河北北方学院附属第二医院住院手术的CRC患者148例为研究对象,收集整理CRC患者临床资料,免疫组化法检测TIM3、SIAH1蛋白表达;Spearman法分析CRC组织TIM3与SIAH1表达之间的相关性;CRC组织TIM3、SIAH1与患者预后关系用Kaplan-Meier法分析;Cox回归分析影响预后的因素。结果 UALCAN数据库中,癌组织中TIM3阳性表达率(53.19%)高于正常组织(15.79%),癌组织中SIAH1阳性表达率(33.64%)低于正常组织(60.71%)( $P < 0.05$ );免疫组织化学检测结果中,TIM3阳性表达率(70.95%)高于癌旁组织(38.51%),SIAH1阳性表达率(33.11%)低于癌旁组织(62.16%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );TIM3、SIAH1表达与CRC患者分化程度、临床分期以及淋巴结转移均有关( $P < 0.05$ );Spearman相关分析得出,CRC组织TIM3、SIAH1表达呈负相关( $r = -0.435, P < 0.05$ );CRC组织TIM3阳性表达患者3年生存率(54/105, 51.43%)低于TIM3阴性表达患者(37/43, 86.05%)(Log Rank  $\chi^2 = 15.183, P < 0.001$ );TIM3阳性组中位生存期为28.124个月(95%CI: 26.220~30.028),短于TIM3阴性组的33.628个月(95%CI: 31.818~35.437);CRC组织SIAH1阳性表达患者3年生存率(43/49, 87.76%)高于SIAH1阴性表达患者(48/99, 48.48%)(Log Rank  $\chi^2 = 21.016, P < 0.001$ ),SIAH1阳性组中位生存期为34.76个月(95%CI: 33.644~35.907)长于SIAH1阴性组的27.222个月(95%CI: 25.219~29.225);分化程度(HR=2.457, 95%CI: 1.133~5.329)、临床分期(HR=2.861, 95%CI: 1.364~6.002)淋巴结转移(HR=2.729, 95%CI: 1.382~5.387)以及TIM3(HR=3.562, 95%CI: 1.833~6.922)、SIAH1(HR=0.613, 95%CI: 0.470~0.799)是影响预后的因素( $P < 0.05$ )。结论 TIM3、SIAH1在CRC组织中呈现不同的表达特征,且其表达水平与患者预后有关。

**[关键词]** 结直肠肿瘤;TIM3;SIAH1;预后 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.02.007

**[中图分类号]** R735.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2026)02-0163-08

## Expression characteristics of TIM3 and SIAH1 in colorectal cancer and their association with prognosis

LI Zhi-qiang<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>1</sup>, YAO Yuan<sup>2</sup>, LI Xiao-cheng<sup>1</sup>, CHANG Chang<sup>1</sup>, YAN Yu-jie<sup>3</sup>

(1. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075100, China; 2. Operating Room, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075100, China; 3. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression characteristics of T cell immunoglobulin and mucin-containing protein 3 (TIM3) and E3 seven in absentia homolog-1 (SIAH1) in colorectal cancer (CRC) tissues and their association with patient prognosis. **Methods** A total of 148 patients with CRC who underwent surgical treatment at the Second Affiliated Hospital of Hebei North University between June 2019 and March 2022 were included. Clinical data of CRC patients were collected, and the protein expression levels of TIM3 and SIAH1 were detected by

[收稿日期] 2025-10-09

[基金项目] 张家口市重点研发计划项目(2421099D); 张家口市重点研发计划项目(2421099D)

[作者简介] 李志强(1982-),男,河北张家口人,河北北方学院附属第二医院副主任医师,医学学士,从事病理学研究。

immunohistochemistry. The correlation between TIM3 and SIAH1 expression in CRC tissues was analyzed using Spearman's method. The association between TIM3 and SIAH1 expression and patient prognosis was assessed by the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed through Cox regression analysis. **Results** In the UALCAN database, the TIM3 positive expression rate in cancer tissues (53.19%) was higher than that in normal tissues (15.79%), while the SIAH1 positive expression rate in cancer tissues (33.64%) was lower than that in normal tissues (60.71%) ( $P<0.05$ ). Immunohistochemical results showed that the positive expression rate of TIM3 in CRC tissues (70.95%) was significantly higher than that in adjacent tissues (38.51%), whereas the positive rate of SIAH1 was lower in CRC tissues (33.11%) than in adjacent tissues (62.16%) ( $P<0.05$ ). The expression of TIM3 and SIAH1 was significantly associated with tumor differentiation, clinical stage, and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed a negative correlation between TIM3 and SIAH1 expression in CRC tissues ( $r=-0.435$ ,  $P<0.05$ ). The 3-year survival rate of TIM3-positive patients (54/105, 51.43%) was significantly lower than that of TIM3-negative patients (37/43, 86.05%) (Log Rank  $\chi^2=15.183$ ,  $P<0.001$ ), with a median survival time of 28.124 months (95%CI: 26.220~30.028), in the TIM3-positive group versus 33.628 months (95%CI: 31.818—35.437) in the TIM3-negative group. In contrast, the 3-year survival rate of SIAH1-positive patients (43/49, 87.76%) was significantly higher than that of SIAH1-negative patients (48/99, 48.48%) (Log Rank  $\chi^2=21.016$ ,  $P<0.001$ ), with a median survival time of 34.76 months (95%CI: 33.644—35.907) in the SIAH1-positive group versus 27.222 months (95%CI: 25.219~29.225) in the SIAH1-negative group. Tumor differentiation (HR=2.457, 95%CI: 1.133—5.329), clinical stage (HR=2.861, 95%CI: 1.364—6.002), lymph node metastasis (HR=2.729, 95%CI: 1.382—5.387), TIM3 (HR=3.562, 95%CI: 1.833—6.922), and SIAH1 (HR=0.613, 95%CI: 0.470—0.799) were independent prognostic factors ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TIM3 and SIAH1 show distinct expression characteristics in CRC tissues, and their expression levels are closely related to patient prognosis.

**[Key words]** colorectal cancer; TIM3; SIAH1; prognosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见恶性肿瘤之一, 在全球范围内, 其发病率位列第三<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化加剧以及不健康饮食结构、生活方式等危险因素的累积, 其发病率与病死率呈逐年升高趋势<sup>[2]</sup>。虽然近年来外科切除、免疫治疗等手段不断发展, 使部分患者的生存状况得到改善, 但由于CRC具有显著的分子与临床异质性, 并伴随免疫逃逸、耐药性等复杂生物学特征, 术后复发与远处转移依旧普遍存在, 整体预后仍不理想<sup>[3-4]</sup>。因此, 探讨与CRC发生发展相关的分子表达特征, 对于加深对该疾病生物学行为的认识具有一定研究意义。T细胞免疫球蛋白黏蛋白3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM3) 是重要的免疫负调控分子, 在肿瘤免疫逃逸机制中受到广泛关注<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>显示, TIM3在多种实体瘤中呈高表达状态, 可通过影响效应T细胞功能等途径参与肿瘤进展。E3泛素蛋白连接酶1 (seven in absentia homolog-1, SIAH1) 是一种参与蛋白质降解和细胞周期调控的E3泛素连接酶, 其表达异常已在多种恶性肿瘤中被报道, 并与肿瘤细胞的增殖和迁移等过程相关<sup>[7-8]</sup>。然而, 关于TIM3与SIAH1在结直肠癌组织中联合表达特征及其与患者预后关系的研究仍相对有限。基于上述背景, 本研究通

过检测CRC组织及癌旁组织中TIM3和SIAH1的表达特征, 分析其与患者预后的相关性, 旨在为进一步认识CRC相关分子表达特征提供临床观察依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2019年6月—2022年3月在河北北方学院附属第二医院住院手术的CRC患者148例为研究对象, 男性84例, 女性64例, 年龄42~89岁, 平均(65.13±10.82)岁。术中切除癌组织和癌旁组织标本进行研究, 收集整理CRC患者临床资料, 其中IV期患者28例中, 术前接受了标准转化治疗方案(如FOLFOX或FOLFIRI联合贝伐珠单抗/西妥昔单抗)21例, 经评估肿瘤缩小后实施根治性手术切除; 其余7例因肿瘤负荷较轻或患者个体意愿直接行手术治疗。IV期患者的主要转移部位包括肝脏(17例)、肺(6例)和腹膜(5例)。纳入标准: ①符合CRC相关诊断标准<sup>[9]</sup>, 且经病理检查明确确诊为CRC; ②接受手术切除治疗, 且术中获取的CRC组织与癌旁组织标本均完整保存, 满足研究检测需求; ③患者及家属均知晓本研究内容, 自愿签署知情同意书, 且能够配合完成随访。排除标准: ①合并除CRC外的其他部位原发性肿瘤患者; ②存在严重心、

肝、肾等重要器官功能不全，无法耐受手术治疗者；③术前已接受过放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗，可能影响组织标本检测结果者；④因个人原因或健康状况，无法配合完成术后随访，导致临床资料不完整者。

本研究经医院伦理委员会审批通过（批准文号：2019YL10022）。

## 1.2 方法

### 1.2.1 UALCAN数据库分析

检索UALCAN数据库 (<https://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>) 中TIM3、SIAH1在CRC中的表达水平，设定癌症类型主要是CRC相关亚型结肠腺癌 (colon adenocarcinoma, COAD)，由于数据库中CRC相关亚型无TIM3蛋白表达数据，因此仅检索COAD中TIM3 mRNA水平，同步检索SIAH1在COAD中的表达情况。

### 1.2.2 免疫组织化学法检测TIM3、SIAH1蛋白表达水平

收集手术切除的组织及癌旁组织，石蜡包埋后切片（厚度4 μm），经60℃烘片2 h处理。随后依次经二甲苯及梯度乙醇（100%、95%、80%、70%）脱蜡水化，蒸馏水漂洗。采用柠檬酸钠缓冲液（pH 6.0）微波修复10~20 min，自然冷却后PBS冲洗。3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>进行孵育，继以正常山羊血清封闭。分别加入TIM3一抗（厂家：Abcam公司，货号：ab209345，稀释比例1:200）和SIAH1一抗（厂家：Santa Cruz Biotechnology公司，货号：sc-393493，稀释比例1:150），4℃过夜孵育；次日PBS冲洗后，加入HRP标记的二抗孵育，DAB显色，细胞质或细胞膜出现棕黄色颗粒判定为阳性表达。最终采用苏木素复染，脱水、透明及中性树胶封片。染色结果采用半定量积分法进行评估，由2名具有副主任医师以上职称、具丰富病理阅片经验的病理科医生在不知实验分组信息的情况下（双盲法）独立阅片，分别

对TIM3、SIAH1染色结果进行评分。评分标准包括染色强度（0、1、2、3分）和阳性表达细胞占比（0、1、2、3分）的乘积为最终评分，最终评分≥3分为阳性表达，<3分为阴性表达<sup>[10]</sup>。为确保评分一致性，采用Kappa一致性检验评估2名观察者评分的一致性，Kappa值为0.792，一致性良好。

### 1.2.3 随访

对所有纳入研究的CRC患者自术后次日起开始随访，随访方式包括门诊复查和电话访问（随访率100%，无失访患者）。随访频率为术后1年内（1次/3个月），1~3年（1次/6个月），持续3年。随访终点为患者死亡或随访截止日期（2025年3月）。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 25.0统计软件分析数据。计数资料以（例数，%）表示，比较采用 $\chi^2$ 检验；连续变量在分析前进行正态性检验（Shapiro-Wilk检验）与方差齐性检验（Levene检验），计量资料均满足正态分布，用 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用独立样本 $t$ 检验；CRC组织TIM3、SIAH1与患者预后关系用Kaplan-Meier法分析，并使用Log-rank检验比较不同组之间的生存差异；采用Cox比例风险模型进行多因素生存分析。进一步采用Schoenfeld残差法对所有协变量进行检验， $P > 0.05$ 为Cox模型中比例风险假设成立。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 UALCAN数据库分析

检索UALCAN数据库中TIM3、SIAH1表达情况，结果显示，癌组织中TIM3阳性表达率（53.19%）高于正常组织（15.79%），癌组织中SIAH1阳性表达率（33.64%）低于正常组织（60.71%）（ $P < 0.05$ ），见表1。

表1 UALCAN数据库中TIM3、SIAH1表达情况

Table 1 Expression of TIM3 and SIAH1 in the UALCAN database

(例数,%)

组别	例数	TIM3		例数	SIAH1	
		阳性	阴性		阳性	阴性
正常组织	19	3(15.79)	16(84.21)	84	51(60.71)	33(39.29)
癌组织	408	217(53.19)	191(46.81)	110	37(33.64)	73(66.36)
$\chi^2$ 值		10.165			14.090	
$P$ 值		0.001			<0.001	

### 2.2 CRC组织与癌旁组织中TIM3、SIAH1的表达水平

免疫组织化学检测结果显示，TIM3阳性表达

率（70.95%）高于癌旁组织（38.51%），SIAH1阳性表达率（33.11%）低于癌旁组

织 (62.16%) ( $P < 0.05$ )。见图1、表2。

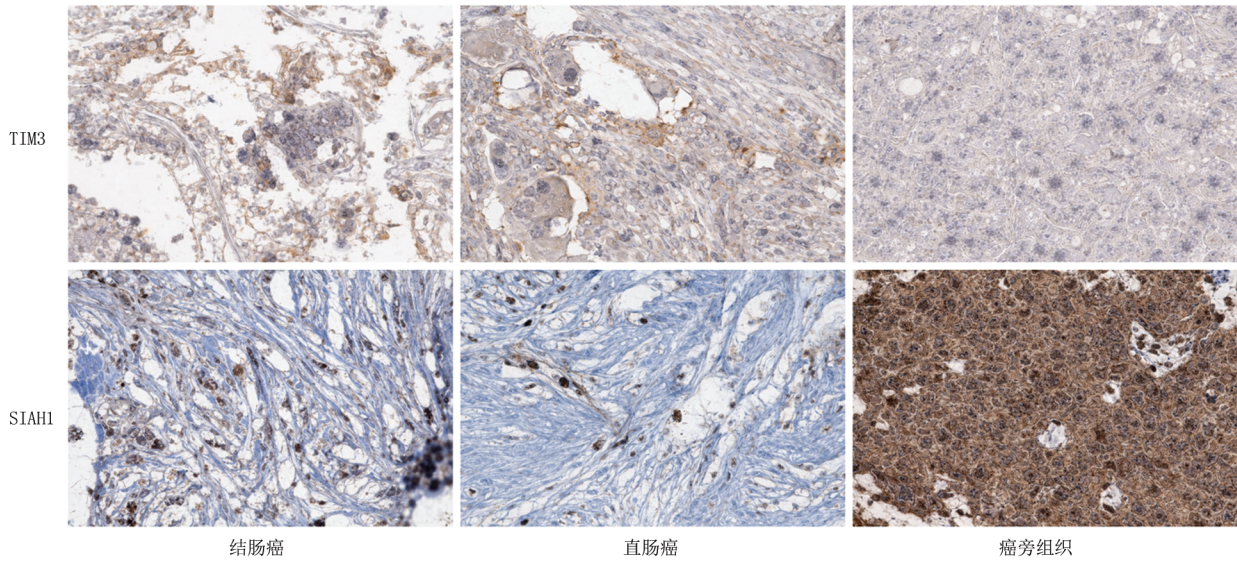


图1 CRC组织和癌旁组织TIM3、SIAH1蛋白表达情况(免疫组织化学×200)

Figure 1 Protein expression of TIM3 and SIAH1 in CRC tissues and adjacent normal tissues ( immunohistochemical ×200)

表2 TIM3、SIAH1表达情况

Table 2 Expression of TIM3 and SIAH1

(n=148,例数,%)

组别	TIM3		SIAH1	
	阳性	阴性	阳性	阴性
CRC组织	105(70.95)	43(29.05)	49(33.11)	99(66.89)
癌旁组织	57(38.51)	91(61.49)	92(62.16)	56(37.84)
$\chi^2$ 值	31.416		25.043	
P值	<0.001		<0.001	

2.3 CRC组织中TIM3、SIAH1与临床病理特征关系  
TIM3、SIAH1的阳性与阴性表达在CRC患者分化程度、临床分期以及淋巴结转移的比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，在性别、年龄等方面比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表3、表4。

2.4 CRC组织TIM3、SIAH1表达相关性  
对TIM3、SIAH1交叉分布进行统计分析，结果显示，在TIM3阳性表达的105例中，SIAH1阴性84

表3 CRC组织中TIM3与临床病理特征关系

Table 3 Correlations between TIM3 expression and clinicopathological characteristics in CRC tissues

(例数,%)

组别	例数	性别		年龄		肿瘤直径	
		男性	女性	≥60岁	<60岁	≥5 cm	<5 cm
TIM3阳性表达	105	59(56.19)	46(43.81)	54(51.43)	51(48.57)	45(42.86)	60(57.14)
TIM3阴性表达	43	25(58.14)	18(41.86)	22(51.16)	21(48.84)	14(32.56)	29(67.44)
$\chi^2$ 值		0.047		0.001		1.350	
P值		0.828		0.977		0.245	
组别	例数	分化程度		肿瘤位置			
		低分化	中、高分化	左半结肠	右半结肠	直肠	
TIM3阳性表达	105	62(59.05)	43(40.95)	20(19.05)	29(27.62)	56(53.33)	
TIM3阴性表达	43	17(39.53)	26(60.47)	12(27.91)	6(13.95)	25(58.14)	
$\chi^2$ 值		4.667		3.645			
P值		0.031		0.162			
组别	例数	临床分期		淋巴结转移		远处转移	
		I~II期	III~IV期	有	无	有(肝/肺腹膜)	无
TIM3阳性表达	105	42(40.00)	63(60.00)	64(60.95)	41(39.05)	24(22.86)	81(77.14)
TIM3阴性表达	43	27(62.79)	16(37.21)	18(41.86)	25(58.14)	4(9.30)	39(90.70)
$\chi^2$ 值		6.367		4.500		3.654	
P值		0.012		0.034		0.056	

表4 CRC组织中SIAH1与临床病理特征关系

Table 4 Correlations between SIAH1 expression and clinicopathological characteristics in CRC tissues

(例数,%)

组别	例数	性别		年龄		肿瘤直径	
		男性	女性	≥60岁	<60岁	≥5 cm	<5 cm
SIAH1 阳性表达	49	31(63.27)	18(36.73)	28(57.14)	21(42.86)	23(46.94)	26(53.06)
SIAH1 阴性表达	99	53(53.54)	46(46.46)	48(48.48)	51(51.52)	56(56.57)	43(43.43)
$\chi^2$ 值		1.264		0.984		1.221	
P值		0.261		0.321		0.269	

组别	例数	分化程度		肿瘤位置		
		低分化	中、高分化	左半结肠	右半结肠	直肠
SIAH1 阳性表达	49	19(38.78)	30(61.22)	12(24.49)	9(18.37)	28(57.14)
SIAH1 阴性表达	99	60(60.61)	39(39.39)	20(20.20)	26(26.26)	53(53.54)
$\chi^2$ 值		6.277		1.221		
P值		0.012		0.543		

组别	例数	临床分期		淋巴结转移		远处转移	
		I~II期	III~IV期	有	无	有(肝/肺/腹膜)	无
SIAH1 阳性表达	49	32(65.31)	17(34.69)	33(67.35)	16(32.65)	5(10.20)	44(89.80)
SIAH1 阴性表达	99	37(37.37)	62(62.63)	49(49.49)	50(50.51)	23(23.23)	76(76.77)
$\chi^2$ 值		10.276		4.228		3.627	
P值		0.001		0.040		0.057	

例(80.0%)、阳性21例(20.0%);而在TIM3阴性表达的43例中,SIAH1阴性15例(34.9%)、阳性28例(65.1%)。Spearman相关分析得出,CRC组织TIM3、SIAH1表达呈负相关( $r=-0.435$ ,  $P<0.05$ )。

**2.5 CRC组织TIM3、SIAH1表达水平与患者预后的关系** 随访148例CRC患者3年后,死亡57例,生存91例,3年生存率为61.49%。CRC组织TIM3阳性表达患者3年生存率(54/105, 51.43%)低于TIM3阴性表达患者(37/43, 86.05%) (Log Rank  $\chi^2=15.183$ ,  $P<0.001$ ),TIM3阳性组中位生存期为28.124个月(95%CI: 26.220~30.028),短于TIM3阴性组的33.628个月(95%CI: 31.818~35.437);CRC组织SIAH1阳性表达患者3年生存率(43/49, 87.76%)高于SIAH1阴性表达患者(48/99, 48.48%) (Log Rank  $\chi^2=21.016$ ,  $P<0.001$ ),SIAH1阳性组中位生存期为34.76个月(95%CI: 33.644~35.907)长于SIAH1阴性组的27.222个月(95%CI: 25.219~29.225),见图2、图3。

**2.6 影响预后的Cox回归分析** 以术后情况为因变量(死亡=1,存活=0),以性别(男性=1,女性=0)、年龄(≥60=1, <60=0)、肿瘤直径(≥5=1, <5=0)、分化程度(低分化=1,中高分化=0)、肿瘤位置(直肠=1,结肠=0)、临床分期(I~II期=0, III~IV期=1)、淋巴结

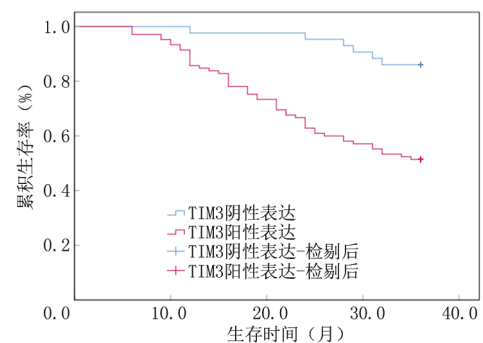


图2 TIM3与CRC患者3年累积生存率关系

Figure 2 Relationship between TIM3 expression and 3-year cumulative survival rate in CRC patients

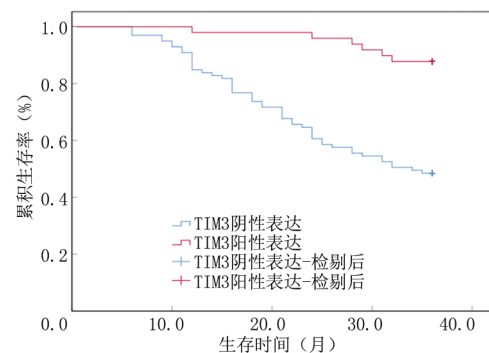


图3 SIAH1与CRC患者3年累积生存率关系

Figure 3 Relationship between SIAH1 expression and 3-year cumulative survival rate in CRC patients

转移(有=1,无=0)、远处转移(有=1,无=0)、TIM3(阳性=1,阴性=0)、SIAH1(阳

性=1, 阴性=0) 为自变量, Cox 回归分析得出, 分化程度 (HR=2.457, 95%CI: 1.133~5.329)、临床分期 (HR=2.861, 95%CI: 1.364~6.002)、淋巴结转移 (HR=2.729, 95%CI: 1.382~5.387) 以及 TIM3 (HR=3.562, 95%CI: 1.833~6.922)、SIAH1 (HR=0.613, 95%CI: 0.470~0.799) 是影响预后的因素 ( $P < 0.05$ ), 见表5、表6。

表5 影响预后的单因素分析

Table 5 Univariate analysis of factors influencing prognosis

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	HR值	95%CI
性别	0.356	0.236	2.270	0.132	1.427	0.899~2.266
年龄	0.516	0.324	2.535	0.111	1.675	0.888~3.161
肿瘤直径	0.700	0.376	3.462	0.063	2.013	0.963~4.206
分化程度	0.927	0.384	5.823	0.016	2.526	1.190~5.362
肿瘤位置	0.615	0.351	3.066	0.080	1.849	0.929~3.679
临床分期	1.070	0.375	8.134	0.004	2.914	1.397~6.077
淋巴结转移	0.986	0.323	9.322	0.002	2.681	1.423~5.049
远处转移	0.568	0.308	3.396	0.065	1.764	0.965~3.226
TIM3	1.168	0.325	12.905	<0.001	3.214	1.700~6.077
SIAH1	-0.364	0.102	12.724	<0.001	0.695	0.569~0.849

表6 影响预后的多因素 Cox 回归分析

Table 6 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing prognosis

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	HR值	95%CI
分化程度	0.899	0.395	5.179	0.023	2.457	1.133~5.329
临床分期	1.051	0.378	7.733	0.005	2.861	1.364~6.002
淋巴结转移	1.004	0.347	8.371	0.004	2.729	1.382~5.387
TIM3	1.270	0.339	14.042	<0.001	3.562	1.833~6.922
SIAH1	-0.489	0.135	13.141	<0.001	0.613	0.470~0.799

### 3 讨论

CRC 是一类起源于结肠或直肠黏膜上皮的常见消化系统恶性肿瘤, 具有高度异质性, 其发生发展受多种因素协同影响, 包括表观遗传调控、慢性炎症、肠道菌群紊乱及生活方式等<sup>[11-13]</sup>。早期 CRC 往往缺乏典型症状, 随着肿瘤进展, 患者可出现腹痛、便血、体重减轻及乏力等表现, 但这些症状多不具特异性, 导致有患者确诊时已处于中晚期, 治疗选择受限, 预后较差<sup>[14-16]</sup>。本研究共纳入 148 例 CRC 患者, 3 年随访, 死亡 57 例 (38.5%), 进一步反映了 CRC 患者预后的严峻性。在此背景下, 探索与 CRC 发生发展及预后密切相关的分子标志物, 具有重要的临床研究价值和潜在的转化意义。

TIM3 是一种关键的 T 细胞免疫调控负向受体, 广泛表达于 CD4<sup>+</sup> T 细胞、树突状细胞等免疫细胞表面, 可通过与 Galectin-9 结合启动免疫抑制信号通路, 导致 T 细胞功能耗竭, 进而削弱机体的免疫监视能力, 促进肿瘤免疫逃逸及免疫抑制性肿瘤微环境形成<sup>[17-19]</sup>。已有研究<sup>[20]</sup>显示,

TIM3 在 CRC 组织中表达水平高于癌旁组织, 且与不良预后密切相关, 具有成为 CRC 免疫治疗靶点的潜力。赵晨晖等<sup>[21]</sup>研究发现, TIM3 是结直肠癌免疫微环境中的关键调控分子, 其表达下调是晚期 CRC 免疫抑制的重要机制之一。此外, 在胃癌<sup>[22]</sup>、肺腺癌<sup>[23]</sup>、胆囊癌<sup>[24]</sup>、前列腺癌<sup>[25]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[26]</sup>中, TIM3 也呈现出相似的促肿瘤恶性进展作用。本研究中, TIM3 阳性表达率较高, 并与低分化、TNM 晚期分期、肿瘤浸润深度加深及淋巴结转移等不良病理特征密切相关, 提示 TIM3 在 CRC 的免疫逃逸及恶性进展中具有重要作用。其高表达状态可能反映 TME 中免疫抑制反应的持续激活, 有助于肿瘤细胞逃避免疫清除、促进增殖和抑制细胞凋亡, 从而加速疾病进展。生存分析亦显示, TIM3 阳性患者总体生存率显著低于阴性者, 进一步证实其为 CRC 患者预后不良的潜在标志物, 支持其作为风险分层和免疫治疗决策的分子靶点。

SIAH1 是泛素-蛋白酶体系统中的 E3 泛素连接酶成员之一, 可通过 p53 依赖通路诱导细胞凋亡, 因而被视为潜在的抑癌基因<sup>[27]</sup>, 已有研究显

示, SIAH1在肺癌<sup>[28]</sup>、结直肠癌<sup>[29]</sup>、肝细胞癌<sup>[30]</sup>、上皮性卵巢癌<sup>[31]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[32]</sup>等多种恶性肿瘤中表达下调, 其低表达与肿瘤细胞增殖和侵袭能力增强密切相关。另有研究<sup>[33]</sup>明确了CK1ε/SIAH1轴是调控Wnt/β-catenin通路的关键节点, 通过影响AXIN1的稳定性在CRC中发挥促癌作用, 这一发现为CRC的治疗提供了潜在靶点, 提示针对该轴的干预可能成为有效的治疗策略。本研究中, SIAH1阳性表达率偏低, 且其低表达与低分化、临床晚期、深层浸润及淋巴结转移等不良病理特征显著相关, 提示其表达水平可能通过调控细胞凋亡和蛋白降解等机制参与CRC的抑癌过程。进一步的生存分析结果表明, SIAH1阳性患者的生存率高于阴性者, 支持其在CRC中作为良性预后生物标志物的潜在价值。

本研究的一个重要发现在于首次联合分析了TIM3与SIAH1在CRC组织中的表达关系, 发现二者在同一患者样本中呈显著负相关。具体表现为: 在TIM3阳性患者中, SIAH1阳性率仅为20.0%; 而在TIM3阴性患者中, SIAH1阳性率则高达65.1%。这一表达联动关系在既往文献中鲜有报道, 提示TIM3与SIAH1在肿瘤免疫调控与细胞稳态机制中可能存在一定的互作或拮抗作用。推测其可能机制为: TIM3上调诱导免疫抑制微环境, 从而抑制SIAH1表达并削弱其诱导凋亡功能; 而SIAH1的低表达可能降低其对免疫负调控分子的降解能力, 从而反向加强TIM3介导的免疫逃逸过程。尽管相关分子机制尚未明确, 但本研究的发现为进一步探索CRC中免疫调控通路与蛋白降解系统的交叉机制提供了新的线索, 也为后续联合靶向策略提供了理论基础。

尽管本研究发现了TIM3与SIAH1在CRC中的潜在互作关系, 但仍存在若干局限。首先, 研究为单中心设计, 样本量相对有限, 且随访时间为3年, 可能对结果的稳定性和外推性产生一定影响。其次, 尽管多因素Cox回归模型已纳入了主要临床病理变量, 但因数据限制, 未能进一步控制分子分型因素(如微卫星不稳定性状态、KRAS/BRAF突变等)可能造成的混杂影响。此外, 本研究主要基于免疫组化的组织水平观察, 机制探讨仍较为初步, 缺乏细胞或动物实验的直接验证。后续研究应在扩大样本量、延长随访时间的基础上, 结合多中心数据和分子检测技术(如实时聚合酶链式反应、免疫印迹、流式细胞术等), 进一

步深入阐明TIM3与SIAH1的表达调控机制及其功能互作。

综上所述, 本研究系统探讨了TIM3与SIAH1在CRC组织中的表达特征及其与临床预后的关系, 发现二者不仅与患者的肿瘤进展及生存预后密切相关, 且存在表达负相关关系, 提示可能存在功能互作或调控轴。这一发现为揭示CRC免疫逃逸与蛋白降解机制的交叉调控提供了新的思路, 也为靶向联合治疗策略的开发提供潜在依据。但其具体作用机制尚需进一步通过基础实验研究加以验证。

#### [参考文献]

- [1] Underwood PW, Ruff SM, Pawlik TM. Update on targeted therapy and immunotherapy for metastatic colorectal cancer [J]. *Cells*, 2024, 13(3):245.
- [2] Liu SC, Zhang H. Early diagnostic strategies for colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(33):3818-3822.
- [3] Wang K, Wang Y, Yin K. Role played by MDSC in colitis-associated colorectal cancer and potential therapeutic strategies [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(5):243.
- [4] Li J, Zhu N, Wang C, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: A retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):17272.
- [5] Zhao C, Wang D, Li Z, et al. IL8 derived from macrophages inhibits CD8<sup>+</sup> T-cell function by downregulating TIM3 expression through IL8-CXCR2 axis in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121:110457.
- [6] Karami R, Fathi M, Jalali P, et al. The emerging role of TIM-3 in colorectal cancer: A promising target for immunotherapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2024, 28(12):1093-1115.
- [7] Zhang H, Wang J, Ge Y, et al. Siah1 in cancer and nervous system diseases (review)[J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(2):35.
- [8] Zhang C, Liu Z, Wang X, et al. Cathepsin K promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma cells through induction of SIAH1 ubiquitination and degradation [J]. *iScience*, 2023, 26(6):106852.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(6):601-625.
- [10] 郑末, 李挺, 姜忠敏, 等. IL-28RA、ALKBH2在老年结直肠癌患者组织中表达特点及其与预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(12):2854-2858.
- [11] Zhou K, Yang C, Li Y. Multi-omics in colorectal cancer liver metastasis: Applications and research advances [J]. *Cancer Biol Med*, 2025, 22(6):618-638.
- [12] Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, et al. Colorectal cancer: From risk factors to oncogenesis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(9):1646.
- [13] Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani HR, et al. Colorectal

- cancer: A comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2):729-753.
- [14] Cappell MS, Tobi M, Yang YX. Colonoscopy screening and colorectal cancer incidence and mortality [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(4):378.
- [15] Matsuda T, Fujimoto A, Igarashi Y. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and public health strategies [J]. *Digestion*, 2025, 106(2):91-99.
- [16] Giardina C, Kuo A, Nito K, et al. Early onset colorectal cancer: Cancer promotion in young tissue [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226:116393.
- [17] Kandel S, Adhikary P, Li G, et al. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2021, 510(1):67-78.
- [18] Sauer N, Janicka N, Szlasa W, et al. TIM-3 as a promising target for cancer immunotherapy in a wide range of tumors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(11):3405-3425.
- [19] Lu C, Tan Y. Promising immunotherapy targets: TIM3, LAG3, and TIGIT joined the party [J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(1):200773.
- [20] Mokhtari Z, Rezaei M, Sanei MH, et al. Tim3 and PD-1 as a therapeutic and prognostic targets in colorectal cancer: Relationship with sidedness, clinicopathological parameters, and survival [J]. *Front Oncol*, 2023, 13(1):1069696.
- [21] 赵晨晖. 结直肠癌中IL8下调TIM3表达进而抑制CD8<sup>+</sup>T细胞功能的研究[D]. 郑州大学, 2023.
- [22] Tsutsumi C, Ohuchida K, Tsutsumi H, et al. TIM3 on natural killer cells regulates antibody-dependent cellular cytotoxicity in HER2-positive gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 611:217412.
- [23] Guégan JP, Peyraud F, Dadone-Montaudie B, et al. Analysis of PD1, LAG3, TIGIT, and TIM3 expression in human lung adenocarcinoma reveals a 25-gene signature predicting immunotherapy response [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(12):101831.
- [24] He X, Peng Y, He G, et al. Increased co-expression of PD1 and TIM3 is associated with poor prognosis and immune microenvironment heterogeneity in gallbladder cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):717.
- [25] Novsyedlak R, Guney M, Al Khouri M, et al. The immune microenvironment in prostate cancer: A comprehensive review [J]. *Oncology*, 2025, 103(6):521-545.
- [26] 吴静, 郭帅, 吕琳, 等. 非小细胞肺癌肿瘤中心与非中心微环境中TIM3+CD8<sup>+</sup>T细胞的表达及临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2024, 27(12):903-910.
- [27] Zhou X, Gao F, Xu G, et al. SIAH1 facilitates the migration and invasion of gastric cancer cells through promoting the ubiquitination and degradation of RECK [J]. *Heliyon*, 2024, 10(11):e32676.
- [28] Yuan H, Wu H, Cheng J, et al. SIAH1 ubiquitination-modified HMGCR inhibits lung cancer progression and promotes drug sensitivity through cholesterol synthesis [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):71.
- [29] Chen J, Feng H, Wang Y, et al. The involvement of E3 ubiquitin ligases in the development and progression of colorectal cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):458.
- [30] Liu Z, Luo P, Cao K, et al. SIAH1/CTR9 axis promotes the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(4):304-316.
- [31] Gao W, Chen L, Lin L, et al. SIAH1 reverses chemoresistance in epithelial ovarian cancer via ubiquitination of YBX-1 [J]. *Oncogenesis*, 2022, 11(1):13.
- [32] Liu Y, Li Q, Geng L, et al. Siah1 promotes the proliferation of NSCLC cells through ubiquitinating and stabilizing Notch1 [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 419(1):113305.
- [33] Yan M, Su Z, Pang X, et al. The CK1ε/SIAH1 axis regulates AXIN1 stability in colorectal cancer cells [J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(9):2277-2297.

(本文编辑:王聪)