

基于 GEO 数据库探究结直肠肿瘤相关基因及其功能

景凯^{1,2}, 徐志伟³, 李乐平^{1,4}

(1.山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250012; 2.济南市槐荫人民医院, 山东 济南 250117;

3.烟台毓璜顶医院门诊部, 山东 烟台 264200; 4.山东省立医院, 山东 济南 250021)

摘要:目的 利用生物信息学分析方法,结合 GEO 数据库,探讨获取结直肠肿瘤关键基因的差异表达情况。

方法 使用 GEO 数据库分析结直肠肿瘤患者的肿瘤组织和正常组织基因表达数据,使用 GEO2R 筛选差异表达基因(differential expression genes, DEGs),利用 David 数据库对 DEG 进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析,获得 DEG 的分子功能、细胞组分和生物过程结果,利用基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)获取差异基因在疾病状态下的信号通路信息,构建差异基因间蛋白质相互作用网络,并使用 Cytoscape 软件对网络中的关键节点进行拓扑分析,筛选出结直肠肿瘤患者发生过程中的关键基因。**结果** 通过对 GSE21510 数据集的生物信息学分析,共鉴定到 664 个 DEGs,其中结直肠肿瘤患者高表达基因 234 个,低表达基因 430 个。这些 DEGs 主要参与细胞分裂、RNA 聚合酶 II 启动子转录正和负调控等生物过程,同时参与细胞核、胞质、细胞质、核浆、细胞膜等细胞成分组成,并参与蛋白质结合、ATP 结合等分子功能的表达和实现等过程,通过蛋白质网络分析确定高表达基因 CDK1、CCNB1、TOP2A、AURKA、UBE2C、BUB1、CHEK1、RRM2、MYC、TPX2 和低表达基因 SLC26A3、CLCA4、GUCA2A、MS4A12、ZG16、GUCA2B、CLCA1、AQP8、MT1E、MT1G 为关键基因。生存分析结果显示,关键基因 CCNB1 低表达与 CRC 患者预后较差显著相关(logrank $P < 0.01$);此外,CCNB1 基因与肿瘤病理分期显著相关($P < 0.01$)。**结论** 所筛选的关键基因可能成为诊断或治疗结直肠肿瘤的的标志物或潜在靶点,本研究结果为结直肠肿瘤的发病机制、治疗方法等领域的研究提供了理论参考。

关键词:结直肠肿瘤;GEO 数据库;数据库芯片;生物信息学分析;差异表达基因

中图分类号:R574

文献标志码:A

Exploring colorectal cancer related genes and their functions based on GEO

JING Kai^{1,2}, XU Zhiwei³, LI Leping^{1,4}

(1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. The People's Hospital of Huaiyin, Jinan, Jinan 250117, Shandong, China; 3. Department of Outpatient, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264200, Shandong, China; 4. Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong, China)

Abstract: Objective To explore the differential expression genes (DEGs) in colorectal cancer (CRC) using bioinformatic analysis in combination with the Gene Expression Omnibus (GEO) database. **Methods** The gene expression data of tumor tissue and normal tissue of CRC patients were obtained from the GEO database. The DEGs were screened using GEO2R, which then underwent GO enrichment analysis using the David database to identify the molecular functions, cellular components and biological processes. The signaling pathways of the DEGs were obtained from the KEGG to construct protein interaction network. Topological analysis of key nodes in the network was performed using Cytoscape software to screen out key genes in the pathogenesis of CRC. **Results** Through bioinformatic analysis of the GSE21510 dataset, a total of 664 DEGs were screened, including 234 upregulated and 430 downregulated genes, which were mainly involved in the biological processes, such as cell division, positive and negative regulation of RNA polymerase II promoter transcription, as well as in the composition of cellular components, such as the nucleus, cytoplasm, cytosol, plasma, and cell membrane, and in processes such as the expression and realization of molecular functions of

protein-binding, ATP-binding, and so on. Protein network analysis identified the upregulated genes, including CDK1, CCNB1, TOP2A, AURKA, UBE2C, BUB1, CHEK1, RRM2, MYC, and TPX2, and the downregulated genes, including SLC26A3, CLCA4, GUCA2A, MS4A12, ZG16, GUCA2B, CLCA1, AQP8, MT1E and MT1G. Survival analysis showed that the low expression of the key gene CCNB1 was significantly correlated with poor prognosis of CRC patients (logrank $P < 0.01$). Moreover, CCNB1 was significantly correlated with tumor pathological stage ($P < 0.01$).

Conclusion The screened key genes may become markers or potential targets for the diagnosis or treatment of CRC, which provide theoretical reference for the research on the pathogenesis and treatment of CRC.

Key words: Colorectal cancer; Gene Expression Omnibus; Database chip; Bioinformatic analysis; Differential expression genes

结直肠肿瘤(colorectal cancer, CRC)是全球范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一,对人类健康和生命安全危害极大^[1-3]。据世界卫生组织卫生数据平台数据显示,2020年世界范围内CRC患者共193万例,位列恶性肿瘤患病率第三,仅次于乳腺癌(226万)和肺癌(221万);其死亡例数高达91.6万例,仅次于肺癌(180万)^[4-5],对人类健康和经济造成了巨大的负担。目前结肠镜检结合病理活检是CRC诊断的金标准,有效的结肠镜检査使CRC的死亡率明显降低,但结肠镜检査是一种侵入性检查,可能会造成患者不适或引起并发症等,存在一定的风险且存在患者隐私暴露等医学伦理问题^[3,6-8]。随着医学技术的发展,一些非侵入性、无创、易耐受的检查指标开始广泛使用于CRC检测,如大便隐血实验、免疫学检查、血清生物学标志物检测等,但其检查结果的灵敏度和特异性仍待提高^[9-12]。有效且精准的CRC的特异性生物学标志物较少,糖类抗原仍是临床主要的筛查指标^[13]。虽然不断有新的基因和蛋白被发现和鉴定为CRC的候选生物标志物,但暂时还没有一种敏感性和特异性都能令人满意的特异性标志,这严重阻碍了CRC的诊疗进展^[1-2,13-14]。发现并鉴定更多有效的、敏感的、特异的生物学标志物,用于CRC的临床检测诊断以及研发针对特异性靶点的治疗举措和新型药物,是现今CRC研究的一个重点和难点^[15-17]。

本研究拟应用生物信息学分析方法,通过比较结直肠肿瘤患者的肿瘤组织和正常组织的基因表达水平,鉴定对CRC有特殊检测、诊断价值的生物学标志物^[18],进一步提高CRC的筛查准确率,为CRC的早诊断、早治疗奠定理论基础。同时,探索特异性生物标志物在CRC的发生机制中的作用,为研发针对特异性靶点的治疗举措和新型药物奠定基础,为CRC治疗技术发展提供理论基础和依据。

1 资料与方法

1.1 数据获取和基因筛选

1.1.1 基因表达微阵列数据获取

本研究选用美国国立生物中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)^[13]和GEO2R(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)数据库^[19],以“Colorectal cancer”为关键字检索已公布的结直肠肿瘤基因表达数据集,确定“type”类型为Data Sets,“Top Organisms”为Homo sapiens,“Study type”为Expression profiling by array。截至2022年5月17日,共检索到52个数据集与结直肠肿瘤相关的数据集,结合本研究的研究方向和实验方式,筛选后选用GSE21510为本研究数据集。GSE21510数据集使用GPL570(Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array)测序平台,该数据集共有148例样本数据,其中包含123例结直肠肿瘤组织和25例正常组织基因表达数据,组织基因表达数据经过归一化处理,归一化后的基因表达水平通过RMA表示为 \log_2 转换值,使用基因表达矩阵用于本研究分析。

1.1.2 差异表达基因的筛选

使用GEO2R对结直肠肿瘤组织及正常组织进行数据处理和差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)鉴定。GEO2R是一个交互式在线网络工具,允许比较不同组的样本GEO基因表达数据,以筛选在实验条件下的差异表达基因^[20-21]。利用GEO2R内置R3.2.3的limma工具包进行数据输出,其中DEGs筛选阈值为 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| > 2$ 。其中 $\log_2FC > 2$ 为在肿瘤组织中上调的DEG, $\log_2FC < -2$ 为在肿瘤组织中下调的

DEG。使用火山图对 DEGs 进行可视化,以 $\log_{10}P$ 为纵坐标,以 \log_2FC 为横坐标进行绘制,其中红色代表上调 DEG,蓝色代表下调 DEG。

1.2 方法

1.2.1 基因本体功能和通路富集分析

使用 Database for Annotation Visualization and Integrated Discovery (DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>) 将鉴定到的 DEGs 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析,获得 DEGs 的功能和信号通路信息。其中 GO 提供了分子功能 (molecular function, MF)、细胞学组成成分 (cellular component, CC) 和生物过程 (biological process, BP) 等功能富集结果,KEGG 可以对 DEGs 进行系统地分析基因功能、链接基因组信息和功能信息,以获取疾病状态下显著改变的细胞代谢通路。

1.2.2 蛋白质相互作用网络构建及模块分析

蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 能够解释肿瘤过程中关键细胞的分子机制。本文拟采用 STRING 数据库对 DEGs 所编码蛋白进行 PPI 网络构建,并利用 Cytoscape 软件的分子复合物检测 (molecular complex detection, MCODE) 功能对 PPI 网络进行拓扑学分析,以 MCODE>5 的前 5 位 DEGs 作为 PPI 网络的关键基因。

1.3 统计学处理

以 Degree>10 分作为显著性模块的筛选标准,筛选出模块关键基因,检验系数选取 $\alpha = 0.05$,即 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[13-14,22]。采用

Kaplan-Meier 生存曲线法研究了关键基因的表达水平与结直肠癌患者的总生存期之间的关系,采用 logrank 检验相应 P 值。

2 结果

2.1 CRC 肿瘤组织的基因表达变化

使用 GEO2R 对结直肠癌肿瘤组织与正常组织归一化基因表达数据进行基因差异表达分析,最终在肿瘤组织和正常组织之间鉴定到 664 个 DEGs。其中在肿瘤组织中高表达基因 234 个,包括 CCNB1、TOP2A、AURKA、UBE2C、BUB1 等,低表达基因 430 个,包括 SLC26A3、CLCA4、GUCA2A、MS4A12、ZG16。具体差异基因分布情况见图 1。其中红色代表高表达基因,蓝色代表低表达基因。结直肠癌 GSE21510 差异基因热图表达见图 2。

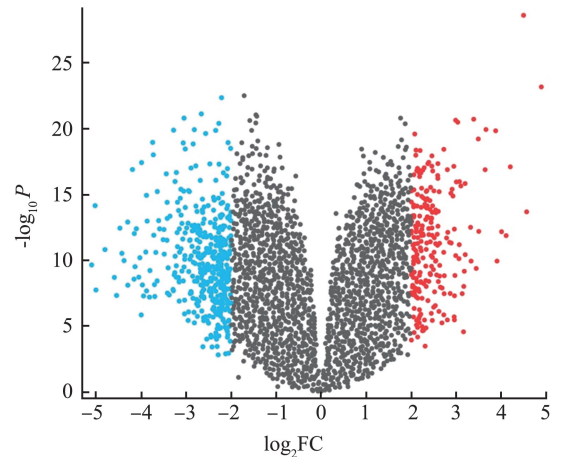


图 1 结直肠癌 GSE21510 差异基因表达火山图

Figure 1 Volcano plot of GSE21510 differential gene expression in CRC

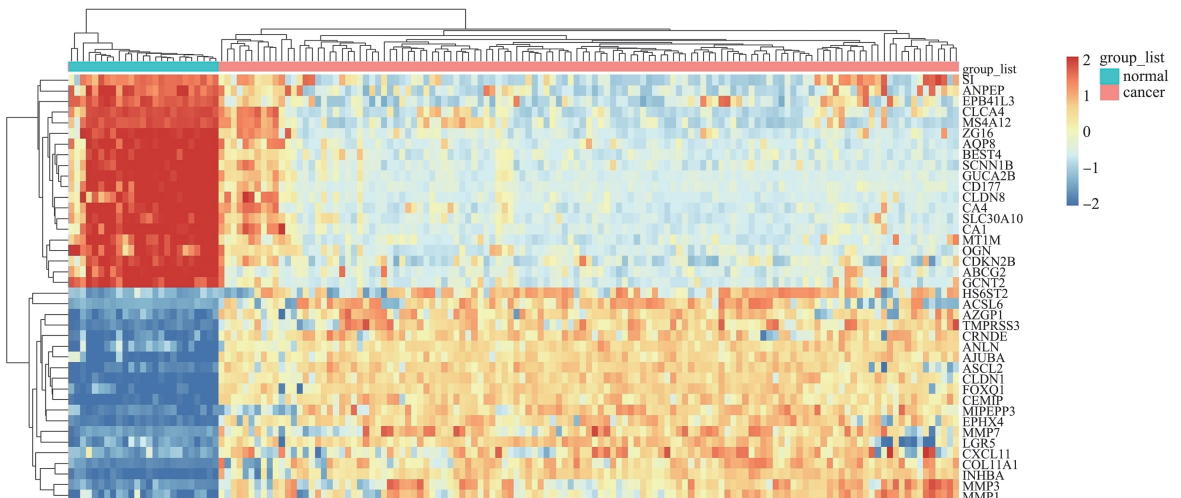


图 2 结直肠癌 GSE21510 差异基因热图表达

Figure 2 Heat map of GSE21510 differential gene expression in CRC

2.2 DEGs GO 和 KEGG 富集分析

将获得的 DEGs 进行 GO 功能富集和 KEGG 信号通路富集分析,根据 P 值由小到大顺序排列,其中 DEGs 在 BP 中主要参与细胞分裂、细胞增殖负调控、阳性调控细胞增殖、凋亡过程、细胞增殖、细胞周期、基因表达正向调控等过程,在 CC 中显示 DEGs 主要参与细胞核、胞质、细胞质、核浆、细

胞膜、外泌体等组分,在 MF 中显示 DEGs 主要参与蛋白质绑定、ATP 绑定、相同的蛋白结合、蛋白激酶绑定等分子功能的表达和实现,见表 1。进行 KEGG 通路分析发现,DEGs 主要集中于癌症通路、细胞因子受体的相互作用、细胞周期等通路,见表 2。

表 1 DEGs 的 GO 功能富集
Table 1 GO functional enrichment of DEGs

| 条目 | 数量 | 占比 | P |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|------|---------------|
| BP cell division | 18 | 9 | 2.06E-07 |
| BP positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter | 18 | 9 | 0.071 964 254 |
| BP negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter | 16 | 8 | 0.046 426 637 |
| BP negative regulation of cell proliferation | 14 | 7 | 5.72E-04 |
| BP positive regulation of cell proliferation | 14 | 7 | 0.002 317 569 |
| BP inflammatory response | 13 | 6.5 | 6.26E-04 |
| BP proteolysis | 11 | 5.5 | 0.011 377 598 |
| BP GO:0043066~ | 11 | 5.5 | 0.030 144 465 |
| BP apoptotic process | 11 | 5.5 | 0.059 837 637 |
| BP cell proliferation | 10 | 5 | 1.68E-05 |
| BP response to drug | 10 | 5 | 0.002 404 412 |
| BP cell cycle | 10 | 5 | 0.008 590 72 |
| BP protein phosphorylation | 10 | 5 | 0.061 300 634 |
| BP positive regulation of gene expression | 10 | 5 | 0.062 512 554 |
| CC nucleus | 79 | 39.5 | 4.25E-04 |
| CC cytosol | 70 | 35 | 0.003 495 76 |
| CC cytoplasm | 65 | 32.5 | 0.026 206 196 |
| CC nucleoplasm | 59 | 29.5 | 1.59E-04 |
| CC membrane | 40 | 20 | 0.001 533 145 |
| CC extracellular region | 39 | 19.5 | 9.94E-05 |
| CC extracellular space | 37 | 18.5 | 5.65E-05 |
| CC extracellular exosome | 30 | 15 | 0.050 751 195 |
| CC chromatin | 16 | 8 | 0.070 974 564 |
| CC centrosome | 13 | 6.5 | 0.005 970 609 |
| CC macromolecular complex | 13 | 6.5 | 0.034 387 511 |
| CC neuronal cell body | 12 | 6 | 0.001 627 144 |
| CC cell surface | 12 | 6 | 0.042 039 372 |
| CC extracellular matrix | 10 | 5 | 8.30E-04 |
| MF protein binding | 150 | 75 | 6.41E-06 |
| MF ATP binding | 27 | 13.5 | 0.004 177 161 |
| MF identical protein binding | 24 | 12 | 0.065 162 823 |
| MF protein kinase binding | 16 | 8 | 1.17E-04 |

表 2 DEGs 的 KEGG 信号通路分析
Table 2 Analysis of the KEGG signalling pathway in DEGs

| 条目 | 数量 | 占比 | P | 参与基因 |
|--------------------------------------------------|----|-----|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| hsa05200: Pathways in cancer | 14 | 7 | 0.007 681 044 | CXCL8, HSP90AB1, MMP1, LEF1, AXIN2, BMP4, EDNRA, GNG4, COL4A1, CDK4, MYC, CKS2, PMAIP1, MET |
| hsa04060: Cytokine-cytokine receptor interaction | 11 | 5.5 | 0.002 049 095 | BMP4, CXCL10, CXCL11, CXCL8, GDF15, CXCL1, PPBP, INHBA, CXCL3, CXCL2, CXCL5 |
| hsa04110: Cell cycle | 10 | 5 | 1.34E-05 | CCNB1, CDK4, MYC, CHEK1, CDK1, TTK, BUB1, CDC25B, MAD2L1, MCM2 |

2.3 DEGs 的 PPI 网络构建及 HUB 基因筛选

将差异 DEGs 采用 String 在线数据库进行差异基因转换,并进行 DEG 编码的 PPI 网络构建。在高表达 DEGs 的 PPI 网络中共包含节点 180 个,边界 1 086 条。见图 3。

度值前 10 位的高表达 DEGs 基因分别为: CDK1, CCNB1, TOP2A, AURKA, UBE2C, BUB1, CHEK1, RRM2, MYC, TPX2。前 4 位高表达 DEGs 的 PPI 网络情况,见图 4。

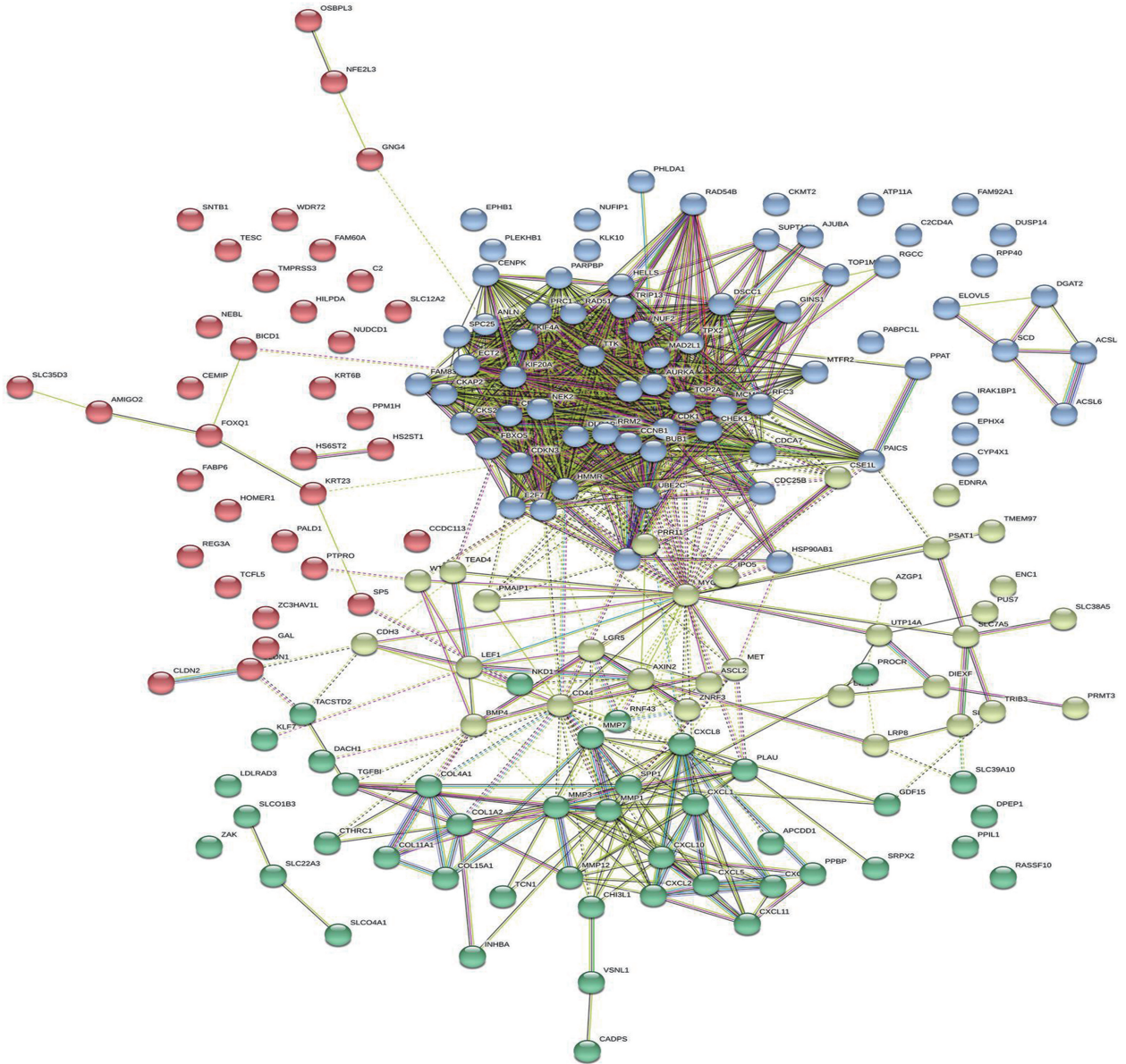
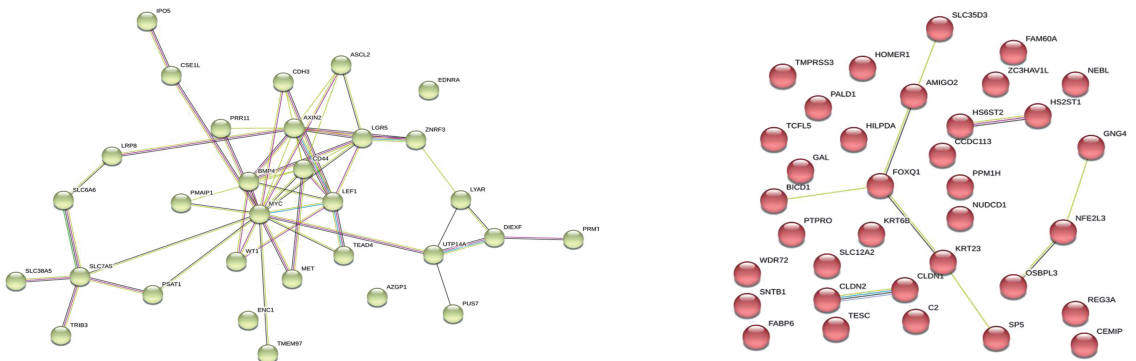


图 3 高表达差异基因 PPI 网络
Figure 3 PPI network of highly differential expressed genes



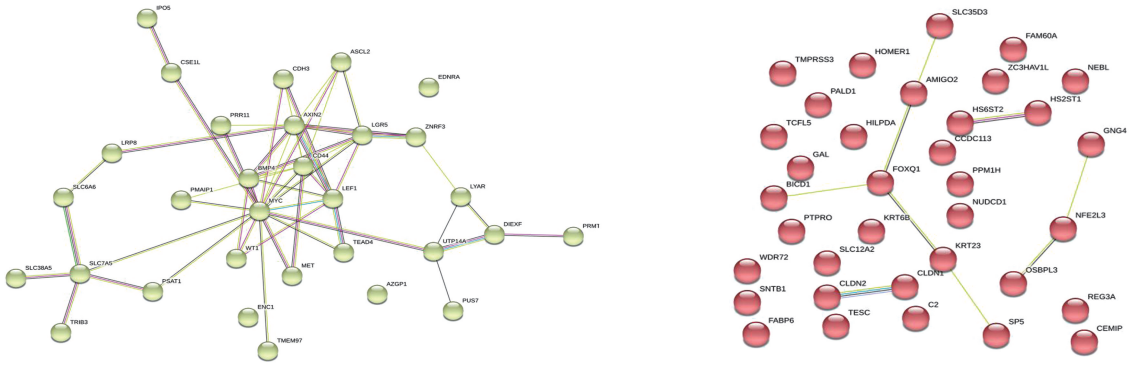


图 4 前 4 位高表达差异基因的 PPI 网络拓扑图

Figure 4 Topology of the PPI network for the first four highly differential expressed genes

在低表达 DEGs 的 PPI 网络中共包含节点 292 个,边界 398 条,见图 5。

CLCA4、GUCA2A、MS4A12、ZG16、GUCA2B、CLCA1、AQP8、MT1E、MT1G,前 4 位低表达 DEGs 的 PPI 网络情况,见图 6。

度值前 10 位的 DEGs 基因分别为:SLC26A3、

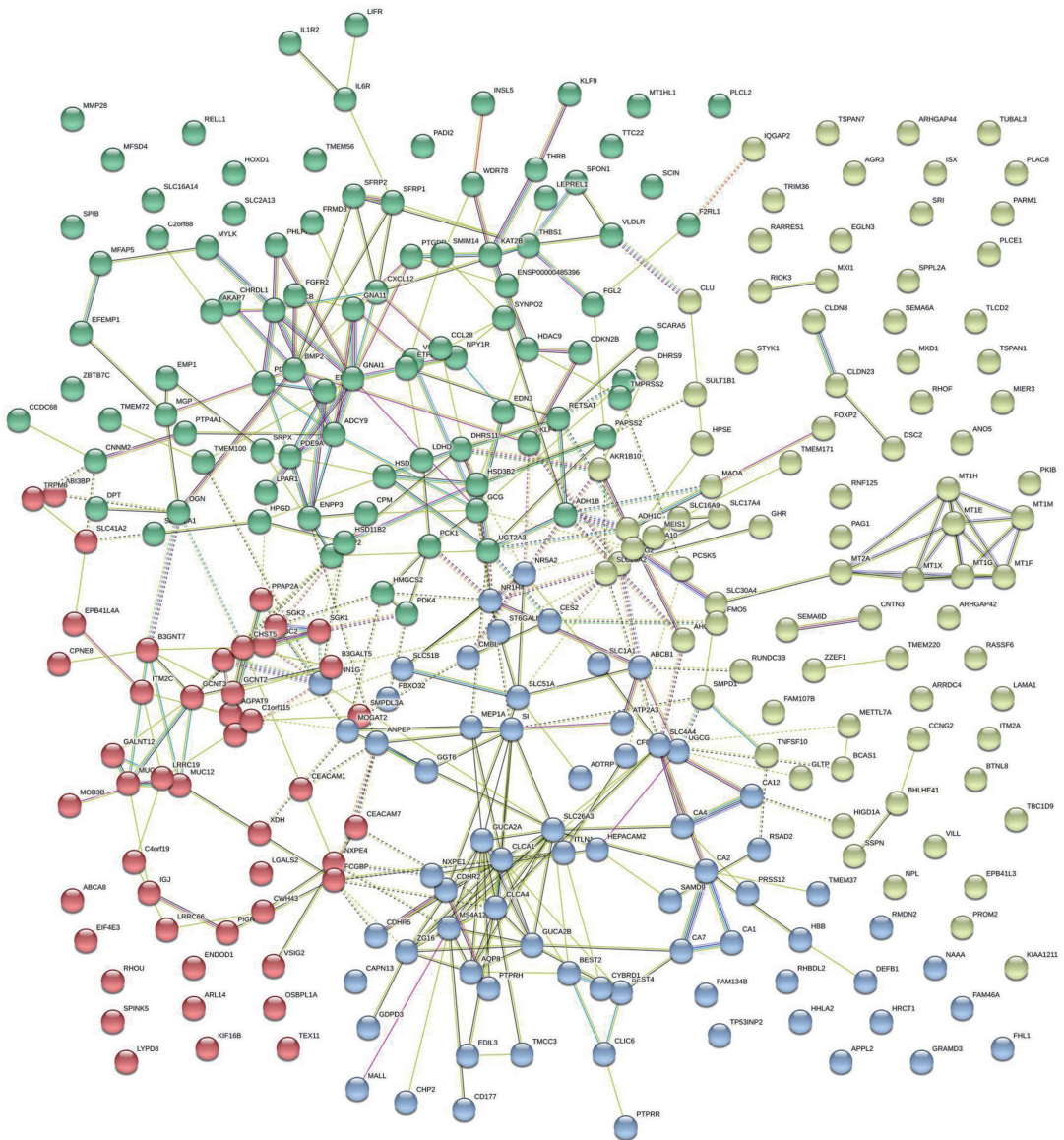


图 5 低表达差异基因 PPI 网络

Figure 5 PPI network of low differential expressed genes

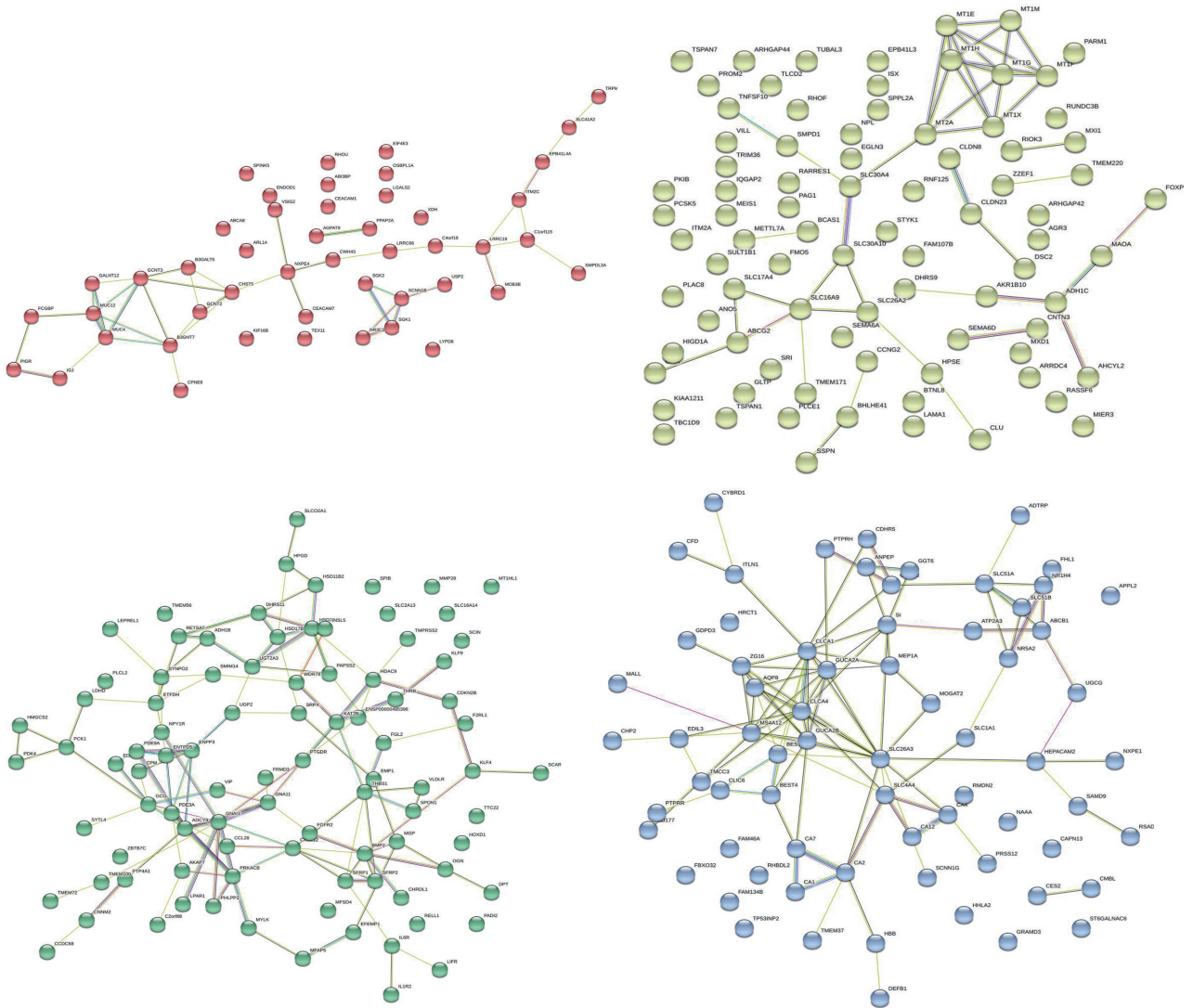


图6 前4位低表达差异基因的PPI网络拓扑图
Figure 6 PPI network topology for the first four low differential expressed genes

2.4 利用 cytoscape 软件对 HUB 基因的验证

采用 CYTOSCAPE 软件的 sytohHubba 插件以及 MCODE 插件对获取的 DEGs 的前 10 位基因进行验证,经 CYTOSCAPE 软件验证,在其中高表达 HUB 分别为: CDK1, CCNB1, TOP2A, AURKA,

UBE2C, BUB1, CHEK1, RRM2, MYC, TPX2, 低表达的 HUB 分别为: SLC26A3, CLCA4, GUCA2A, MS4A12, ZG16, GUCA2B, CLCA1, AQP8, MT1E, MT1G,与经 GEO, GEO2R, STRING 筛选的基因基本一致,见图 7。

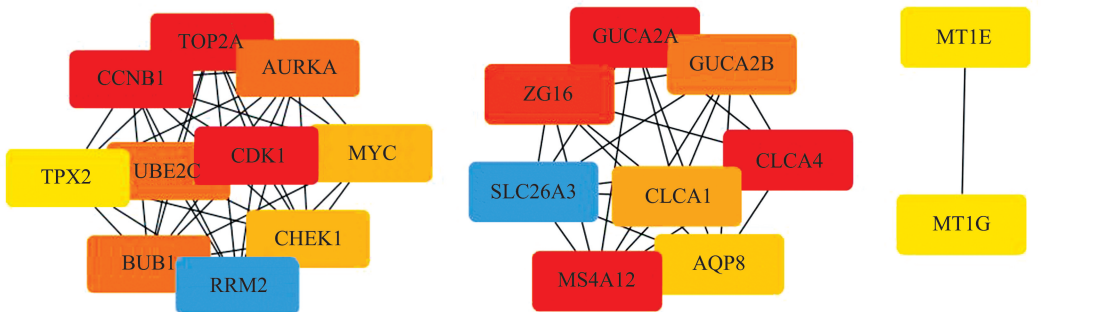


图7 经 CYTOSCAPE 验证的 HUB 基因
A: 高差异 HUB 基因; B: 低差异 HUB 基因。
Figure 7 HUB gene verified by CYTOSCAPE
A: Highly divergent HUB genes; B: Lowly divergent HUB genes.

2.5 关键基因的表达与结直肠癌患者的预后分析及蛋白表达

研究基于 TCGA 数据库,采用 Kaplan-Meier 生存分析验证了上述 Hub 基因与 CRC 患者预后的相

关性,其中 *CCNB1* 基因高表达患者的总生存率高于低表达患者,*CCNB1* 基因低表达与 CRC 患者预后较差显著相关(logrank $P < 0.01$);此外,*CCNB1* 基因与肿瘤病理分期显著相关($P < 0.01$)。见图 8。

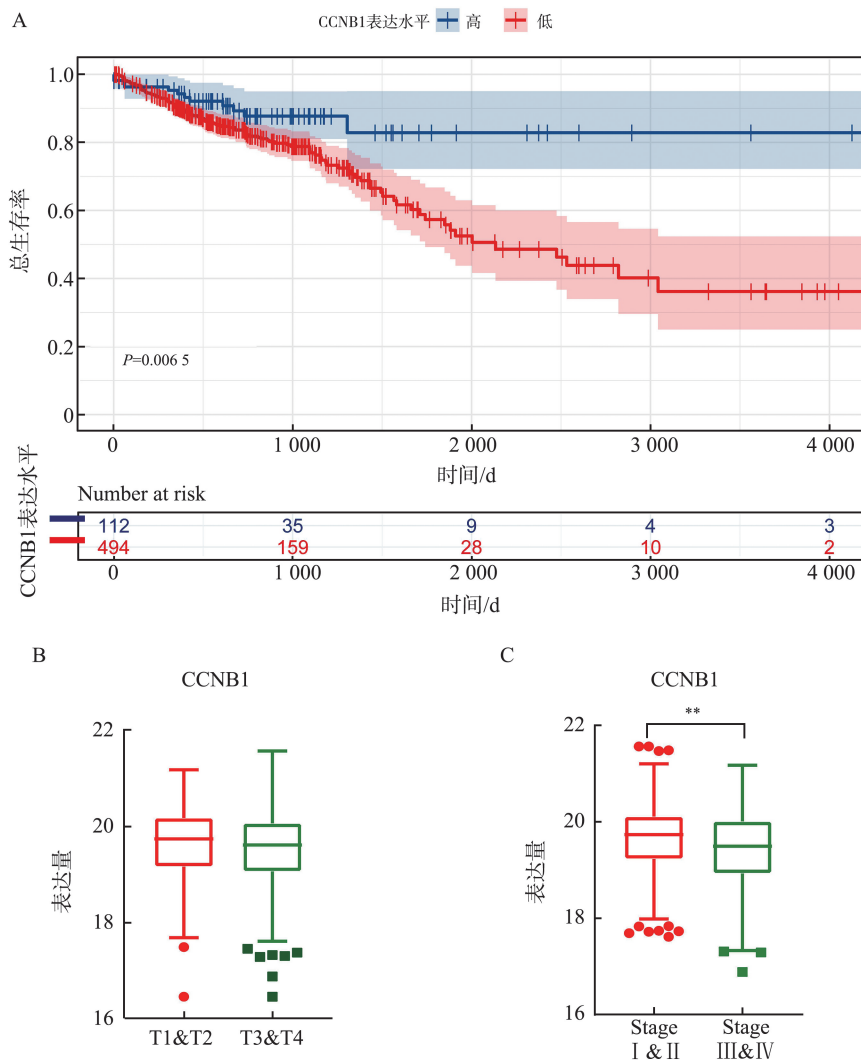


图 8 TCGA 数据库中关键基因 *CCNB1* 与结直肠癌患者的预后分析

A: *CCNB1* 的生存曲线; B: *CCNB1* 表达与肿瘤浸润的相关性; C: *CCNB1* 表达与临床分期的相关性。

Figure 8 Prognosis analysis of key gene *CCNB1* in TCGA database and patients with colorectal cancer

A: Survival curve of *CCNB1*; B: Correlation between *CCNB1* expression and tumor invasion; C: Correlation between *CCNB1* expression and clinical stage.

3 讨论

结直肠肿瘤是世界发病率第三、死亡率第二的恶性肿瘤。结直肠肿瘤确诊方式较为困难,易错过最佳治疗窗口期,且存在较高的转移风险,易造成沉重的社会负担和经济压力,具有较大的社会危害性。因此,正确了解 CRC 的发病机制和早期诊断因子对于制定准确的治疗方案和策略具有重要意义。本研究通过生物信息学分析的方法,识别 CRC 患者肿瘤组织和正常组织之间的 DEGs,通过 GO 和 KEGG

富集分析揭示 DEGs 的功能,并探讨可能与 CRC 发病相关的基因及其功能和相关通路。

通过对 DEGs 功能富集分析发现,DEGs 主要参与组成细胞核、胞质、细胞质、核浆、细胞膜、细胞外区域、细胞外空间、外泌体、染色质、中心体、神经元胞体、细胞表面、细胞外基质等细胞质,通过蛋白质绑定、ATP 绑定、相同的蛋白结合、蛋白激酶绑定等细胞功能发挥细胞分裂、RNA 聚合酶 II 启动子转录正和负调控、细胞增殖负调控、阳性调控细胞增殖、炎症反应、蛋白水解、凋亡过程负调控、凋亡过程、细胞增殖、反应药物、细胞周期、蛋白质磷酸化、

基因表达正向调控等作用。

部分研究表明,部分细胞周期基因在人 CRC 发生、发展过程中的异常可以在一定程度上起到预测 CRC 患者的发病、发展、预后以及生存的作用。我们通过 GO 分析发现,DEGs 参与了细胞各个组成部分,并在肿瘤细胞的发展周期、增殖等过程中发挥重要作用。细胞在正常增殖过程中受到各种机制控制和调节,这些 DEGs 的表达差异情况可能是导致这些控制和调节紊乱,进而导致肿瘤发生、发展的重要原因^[23-24]。

通过 GO 分析和 CYTOSCAPE 软件的验证鉴定 HUB 基因,发现在 CRC 患者肿瘤组织中 CDK1, CCNB1, TOP2A, AURKA, UBE2C, BUB1, CHEK1, RRM2, MYC, TPX2 等基因表达水平增加, SLC26A3、CLCA4、GUCA2A、MS4A12、ZG16、GUCA2B、CLCA1、AQP8、MT1E、MT1G 等基因表达水平显著降低。其中,细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 是丝氨酸、苏氨酸蛋白激酶家族的重要成员之一,其通过与有丝分离周期蛋白结合,作为亚单位调节 CRC 产生作用。先前研究表明,CDK1 可以作为肝癌、乳腺癌、结直肠癌等多种癌症的预后生物标志物^[25-27]。此外,趋化因子是一类由细胞分泌的、具有诱导附近反映细胞定向趋化能力的小细胞因子或信号蛋白,趋化因子主要分为四个亚家族 CXC、CC、CX3C 和 XC, CXC 家族可以诱导细胞定向迁移、分化,被 CXC 家族吸引的细胞沿着趋化因子浓度增加的信号向趋化因子源处的迁徙,进而导致细胞的迅速增生、分化^[18,21]。CXC 家族中典型的中性粒细胞趋化剂是 CXCL1、CXCL2 和 CXCL8,在 CRC 的发病过程中起到重要作用,在 CRC 产生的癌症通路、细胞因子受体的相互作用、细胞周期等过程中发挥了趋化作用^[22,28]。先前有研究发现,细胞周期蛋白 B1 (CyclinB1, CCNB1) 参与细胞周期、细胞增殖、有丝分裂 G1/S 转换、有丝分裂 G2/M 转换及细胞周期调控、p53 信号通路促成,并在多种肿瘤中表达异常,参与肿瘤细胞的分化、转移、凋亡等过程,其差异表达对于肿瘤的发展、治疗过程和预后具有一定的指示价值。类似的,本研究基于生存分析发现,CCNB1 可能对 CRC 具有较好的预后价值,在未来的研究中可继续对此进行深入研究。

通过生物信息学对 GEO 和 GEO2R 数据库检索到 GSE21510 数据集中早期原发结直肠癌患者病理组织和正常对照组织的 DEGs,其中高表达 DEGs 234 个,低表达 DEGs 430 个。鉴定到 HUB 基因分别为 CDK1, CCNB1, TOP2A, AURKA, UBE2C, BUB1, CHEK1, RRM2, MYC, TPX2 和

SLC26A3、CLCA4、GUCA2A、MS4A12、ZG16、GUCA2B、CLCA1、AQP8、MT1E、MT1G,主要通过癌症通路、细胞因子受体的相互作用、细胞周期等通路产生作用。通过使用 CYTOSCAPE 软件的 sytoHubba 插件对 HUB 基因进行验证,发现二者筛选的 HUB 基因基本一致,初步验证 HUB 基因对 CRC 具有一定的诊断价值,为日后更进一步研究提供了理论基础,其作用机制将在未来的临床研究中进一步验证。

参考文献:

- [1] 王智杰, 柏愚.《中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识》解读[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 35-38.
- [2] 史金鑫, 崔健, 李子建, 等. 不同年龄段老年结直肠癌患者术后临床特征分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(8): 563-568.
SHI Jinxin, CUI Jian, LI Zijian, et al. Contrastive analysis about the postoperative clinical characteristics of elderly patients with colorectal cancer in different age groups [J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(8): 563-568.
- [3] 李晗, 曹学峰, 张兴元, 等. 原发性乙状结肠鳞癌 1 例 [J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(10): 120-122.
LI Han, CAO Xuefeng, ZHANG Xingyuan, et al. Primary sigmoid squamous cell carcinoma: a case report [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2021, 59(10): 120-122.
- [4] 王天霄, 李静, 李海林. 网络问卷结直肠早癌筛查效果的初步评估 [J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(4): 90-94.
WANG Tianxiao, LI Jing, LI Hailin. Evaluation of an e-questionnaire in the early screening of colorectal cancer [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2020, 58(4): 90-94.
- [5] 张尚鑫, 李永翔. 腹腔镜结直肠癌手术研究新进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(8): 685-687.
- [6] El Menshawe SF, Shalaby K, Elkomy MH, et al. Repurposing celecoxib for colorectal cancer targeting via pH-triggered ultra-elastic nanovesicles: pronounced efficacy through up-regulation of Wnt/ β -catenin pathway in DMH-induced tumorigenesis [J]. Int J Pharm X, 2023, 20(7): 100225. doi: 10.1016/j.ijpx.2023.100225.
- [7] 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 [J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(1): 1-18.
- [8] Silva CMS, Barros-Filho MC, Wong DVT, et al. Circulating let-7e-5p, miR-106a-5p, miR-28-3p, and miR-542-5p as a promising microRNA signature for the detection of colorectal cancer [J]. Cancers, 2021, 13(7): 1493. doi: 10.3390/cancers13071493.

- [9] 王丽华. 大肠腺瘤癌变大肠镜活检病理 40 例观察[J]. 中国医学创新, 2015, 12(32): 139-142.
WANG Lihua. 40 cases of adenoma canceration colonoscopy biopsy and pathological observation[J]. Medical Innovation of China, 2015, 12(32): 139-142.
- [10] 何静云, 胡鹏, 吕允凤. 为结直肠癌早筛早诊提供可靠依据[N]. 中国医药报, 2021-03-18(4).
- [11] Kim YL, Pradhan P, Turzhitsky VM, et al. Low-coherence enhanced backscattering of light: characteristics and applications for colon cancer screening[C]//SPIE BiOS. Proc SPIE 6446, Biomedical Applications of Light Scattering, San Jose, California, USA. 2007, 6446: 37-48.
- [12] Ladas SD. Ethical issues in the management of elderly patients in gastroenterology and digestive endoscopy [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2007, 1(2): 257-263.
- [13] 孙颖, 马瑾, 顾玮, 等. 结直肠癌筛查对结直肠肿瘤早期诊断的意义[J]. 胃肠病学, 2022, 27(3): 173-176.
SUN Ying, MA Jin, GU Wei, et al. Significance of colorectal cancer screening for early diagnosis of colorectal neoplasms[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2022, 27(3): 173-176.
- [14] 石炳林, 赵士博. 结直肠肿瘤相关基因与靶向药物的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(3): 397-400.
SHI Binglin, ZHAO Shibo. Research progress of colorectal cancer-related genes and targeted drugs [J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2023, 36(3): 397-400.
- [15] Gelli M, Desterke C, Bani MA, et al. Primary colorectal tumor displays differential genomic expression profiles associated with hepatic and peritoneal metastases [J]. Cancers (Basel), 2023, 15(17): 4418. doi:10.3390/cancers15174418.
- [16] 李乐平, 靖昌庆. 结直肠肿瘤[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2011.
- [17] Itou T, Ishibashi Y, Oguri Y, et al. EBP50 depletion and nuclear β -catenin accumulation engender aggressive behavior of colorectal carcinoma through induction of tumor budding [J]. Cancers (Basel), 2023, 16(1): 183. doi: 10.3390/cancers16010183.
- [18] Večurková I, Stupák M, Ka'uchová J, et al. Comparative analysis of matrix metalloproteinases by zymography in patients with colorectal carcinoma [J]. Physiol Res, 2023, 72(5): 607-610.
- [19] 李静, 尹林林, 张钢锋, 等. p27 和 cyclinD1 在结直肠癌预后方面的价值 [J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(7): 105-108.
LI Jing, YIN Linlin, ZHANG Gangfeng, et al. Prognostic implication of p27 and cyclinD1 in colorectal carcinoma [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2012, 50(7): 105-108.
- [20] 宋达为, 黄睿, 汤庆超, 等. 利用 GEO 数据库分析结肠癌中 EZH2 及其相关基因的表达与意义 [J]. 中华结肠直肠疾病电子杂志, 2016, 5(6): 475-479.
SONG Dawei, HUANG Rui, TANG Qingchao, et al. Identification of EZH2-related key pathways and genes in colorectal cancer using bioinformatics analysis [J]. Chinese Journal of Colorectal Diseases (Electronic Edition), 2016, 5(6): 475-479.
- [21] 杜甜甜, 李娟, 赵颖慧, 等. 长链非编码 RNA LINC02474 在结直肠癌中的表达特征及对细胞增殖的影响 [J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(10): 57-67.
DU Tiantian, LI Juan, ZHAO Yinghui, et al. Expression profiles of long non-coding RNA LINC02474 and effects on cell proliferation in colorectal cancer [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2021, 59(10): 57-67.
- [22] 王婷, 许冰, 张静, 等. 结直肠癌相关差异表达基因的生物信息学分析 [J]. 胃肠病学, 2018, 23(11): 652-657.
WANG Ting, XU Bing, ZHANG Jing, et al. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes in colorectal cancer [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2018, 23(11): 652-657.
- [23] 李双, 李洋. 结直肠肿瘤差异表达 RNA 在疾病中作用的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2022, 42(10): 1616-1620.
LI Shuang, LI Yang. Research progress on the role of colon rectal neoplasia differentially expressed RNA in diseases [J]. Basic and Clinical Medicine, 2022, 42(10): 1616-1620.
- [24] 张卉芊, 李卓然, 陈怡欢, 等. 基于生物信息学的结直肠癌关键基因筛选及天然化合物分析 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(6): 42-52.
ZHANG Huiqian, LI Zhuoran, CHEN Yihuan, et al. Screening of key genes of colorectal cancer and analysis of natural compounds based on bioinformatic analysis [J]. Journal of Oncology in Chinese Medicine, 2021, 3(6): 42-52.
- [25] Li JX, Wang YC, Wang X, et al. CDK1 and CDC20 overexpression in patients with colorectal cancer are associated with poor prognosis: evidence from integrated bioinformatics analysis [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 50.
- [26] Han SF, Ye T, Mao YQ, et al. Cuproptosis-related genes CDK1 and COA6 involved in the prognosis prediction of liver hepatocellular carcinoma [J]. Dis Markers, 2023, 2023: 5552798. doi:10.1155/2023/5552798.
- [27] Wang C, Xie XX, Li WJ, et al. Expression of KIF2A, NDC80, CDK1, and CCNB1 in breast cancer patients: their interaction and linkage with tumor features and prognosis [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(9): e24647. doi:10.1002/jcla.24647.
- [28] 张愉涵, 陈宏达, 卢明, 等. 结直肠癌筛查和早期诊断生物标志物研究进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 142-148.
ZHANG Yuhan, CHEN Hongda, LU Ming, et al. Progress in research of biomarkers for colorectal cancer screening and early detection [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2021, 42(1): 142-148.