

AUF1 和 Ki-67 在结直肠癌中的表达及其临床意义

胡婕 刘玉兰 程双华 陈金蓉 陈仕高*
成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院

DOI:10.12238/ffcr.v3i4.15403

[摘要] 目的：研究 AUF1 与 Ki-67 在结直肠癌中的表达特征。方法：检测 82 例结直肠癌及 20 例癌旁组织中 AUF1 与 Ki-67 表达差异。结果：结直肠癌中 AUF1 与 Ki-67 表达增强，且与肿瘤恶性程度及转移相关。结论：AUF1 与 Ki-67 高表达协同促进结直肠癌发生发展。

[关键词] AUF1; Ki-67; 结直肠癌

中图分类号：R735.3 **文献标识码：**A

Expression and Clinical Significance of AUF1 and Ki-67 in Colorectal Cancer

Jie Hu, Yulan Liu, Shuanghua Cheng, Jinrong Chen, Shigao Chen*

The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Nuclear Industry 416 Hospital, Fund

Project: Chengdu Municipal Health Commission (2024173)

Abstract: Objective: Analyze AUF1/Ki-67 expression patterns in CRC. Method: Compare AUF1 & Ki-67 levels in 82 CRC cases and 20 matched normals. Result: AUF1 and Ki-67 expression are enhanced in colorectal cancer and correlated with tumor malignancy and metastasis. Conclusion: High AUF1/Ki-67 co-expression drives CRC progression

Keywords: AUF1; Ki-67; colorectal cancer

引言

在各种消化系统恶性肿瘤之中，结肠癌（CRC）的发病率及死亡率最高^[1]。在全球多个国家其发病率和死亡率都位居前列，死亡率居恶性肿瘤致死率第四位^[2-3]，极大的影响了患者的生活质量，已成为世界范围内比较严重的社会问题^[4]。结直肠癌在疾病初期往往无明显症状，最先可观察到患者排便频率和粪便形态发生异常改变，随着肿瘤的持续发展，临床表现逐渐加重，后期可出现慢性失血性贫血、持续性腹痛以及肠道不完全或完全梗阻等严重并发症。该肿瘤采用 TNM 分期系统评估浸润范围、转移情况以判断预后，病理形态学上表现为溃疡型、隆起型和浸润型三种生长方式，组织学类型以腺癌为主，少数为鳞癌及未分化癌。

当前结直肠癌治疗已突破传统手术模式，形成集外科切除、精准放疗、化学治疗及生物靶向疗法于一体的多学科联合诊疗体系。结直肠癌的外科干预通过完整切除原发病灶及转移灶实现疾病根治或症状缓解，作为主要治疗手段，其疗效与疾病分期密切相关——早期患者术后五年生存率可达较高水平，但多数患者因症状隐匿确诊时已属中晚期，预后显著下降。值得注意的是，术后局部复发或远处转移发生率较高，这成为影响患者长期生存的主要挑战。现代治疗理念强调整合手术、放疗、化疗等多种手段的综合治疗模式，其中放射治疗因其操作简便、适应症广泛，在围手术期应用可有效提升治疗效果，改善患者生存质量。放疗过程中，电离

辐射在杀伤肿瘤细胞的同时会对毗邻健康组织产生不良影响，引发放射性皮肤损伤和消化道黏膜炎症等并发症。为平衡疗效与安全性，需实施精确的靶区勾画、剂量优化和疗程规划等精准放疗策略。化疗通过细胞毒性药物抑制肿瘤增殖，结直肠癌主要采用含氟尿嘧啶的联合用药方案。虽然能协同增强其他疗法效果，但非选择性杀伤机制会导致骨髓抑制等全身性毒副反应。在结直肠癌的药物治疗中，治疗方案的选择需要综合考虑肿瘤分子特征和患者个体因素，重点把握药物配伍、剂量优化和治疗周期等关键参数。以 CapeOx 方案为例，其标准给药模式为：奥沙利铂静脉输注联合卡培他滨周期性口服的序贯给药方案。然而化疗过程中可能产生获得性耐药现象，最新研究提示，调控 RNA 结合蛋白 HuR 的表达可显著提升肿瘤细胞对表柔比星的药物敏感性，这为克服化疗耐药提供了新的干预靶点。

当前，结直肠癌的治疗策略已取得显著进展，早期患者通过多学科综合治疗，其五年生存率可达到 90% 以上。然而，对于中晚期患者，特别是伴随远处转移的病例，现有治疗手段的疗效仍十分有限，五年生存率不足 15%。这一严峻现状与疾病复杂的发病机制密切相关。从流行病学角度分析，高脂低纤维的饮食习惯、长期吸烟酗酒等危险因素，与肠道黏膜的慢性损伤密切相关；在分子层面，APC、KRAS 等关键基因的突变积累，以及表观遗传学的异常改变，共同构成了肿瘤发生的分子基础。近年研究发现 RNA 结合蛋白介导的

转录后调控网络，通过影响细胞周期、凋亡等关键通路，在肿瘤演进中发挥枢纽作用。特别是在化疗耐药过程中，这些调控蛋白的表达谱改变，可能导致肿瘤细胞获得适应性优势。深入解析这一调控机制，不仅有助于阐明肿瘤异质性的形成原因，更能为开发新型分子诊断标志物提供靶点。通过建立基于调控蛋白表达特征的风险预测模型，有望实现疾病的早期预警和精准分型。更重要的是，针对这些调控节点的靶向干预策略，如小分子抑制剂或基因治疗等手段的开发，将为改善中晚期患者预后开辟新途径。

异质性细胞核糖核糖蛋白 D 基因属于 hnRNP 基因族的成员。这些核酸结合蛋白在细胞核内与 mRNA 前体相互作用，从而影响前体 mRNA 的成熟及 mRNA 的代谢和转运的一些过程^[5]。RNA 结合蛋白作为基因表达调控的关键分子，通过与 RNA 特定序列相互作用，广泛参与细胞增殖、分化及命运决定等生命活动。这类蛋白可通过干扰 RNA 代谢的关键环节（包括剪接、稳定性和翻译调控）来影响疾病进程，目前已鉴定出 1500 余种 RNA 结合蛋白，其中部分成员如 AUF1 等被证实具有明确的肿瘤调控功能。实验证据表明，下调 TIA1/TIAR 蛋白表达会显著增强肿瘤细胞的恶性表型，表现为移植瘤体积增大、增殖活性提升及血管生成能力增强等特征。本研究聚焦 RNA 结合蛋白 AUF1 在结直肠癌发生发展中的作用机制，通过检测 AUF1 与细胞增殖标志物 Ki-67 在肿瘤组织中的共表达模式，分析其与临床病理特征的相关性，旨在为结直肠癌的分子靶向治疗提供新的理论依据和潜在生物标志物，同时为阐明 AUF1 在肿瘤进展中的调控网络奠定研究基础。

1 资料与方法

1.1 资料

一般资料选自 2021 年 1 月—2023 年 11 月来成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院就诊并同期行外科手术治疗的 CRC 患者，选取 82 例为研究对象，术后病理诊断均明

确。纳入标准：①患者临床资料完整，病理组织样本保存良好；②术前未接受放疗和化学治疗。排除标准：①合并其他严重疾病患者，如合并其他原发肿瘤、尿毒症和严重心肺功能不全等；②处于哺乳期和妊娠期的女性；③患者术后由其他因素引起死亡者。

1.2 试剂 AUF1 和 Ki-67 的一抗、二抗实验试剂均购自福建福州迈新公司。

1.3 方法

免疫组化法检测 AUF1 和 Ki-67 蛋白的表达：①严格按照说明书操作，应用 EnVision 两步法。石蜡切片脱蜡，在室温下用 3% H₂O₂ 孵育 10 分钟，分别于病灶组织滴加一抗抗体性对照，并用已知阳性组织切片作为阳性对照。然后放置在 4℃ 冰箱里过夜孵育，孵育后滴加二抗抗体，DAB 显色，复染，酒精脱水，中性树胶封片，用显微镜仔细观察判断。②最终结果为：AUF-1 以细胞核出现淡黄色或者棕黄色的颗粒视为阳性，而 Ki-67 阳性则定位于细胞质或细胞膜。由两名具有高级职称的病理诊断专家在光镜下独立阅片，评估免疫组化结果。采用半定量免疫组化评分系统对 AUF1 和 Ki-67 表达水平进行分级评估：依据阳性细胞比例划分为阴性 (< 5%)、弱阳性 (5%~19%)、中度阳性 (20%~49%) 和强阳性 (≥50%) 四个等级；基于临床意义将阴性/弱阳性归类为低表达组，中度/强阳性归类为高表达组。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件处理数据。采用 χ^2 检验进行组间比较。

2 结果

结直肠癌手术切除组织中 AUF1 和 Ki-67 的表达。癌组织中 AUF1 和 Ki-67 的表达均高于癌旁组织。见表 1。AUF1 和 Ki-67 的表达情况与结直肠癌一般病理特征的单因素分析。其中二者在病理分级、淋巴结转移中的表达差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。

表 1 AUF1 和 Ki-67 在结直肠癌组织中的表达与临床病理学特征的关联性

临床病理学特征	AUF1 表达		p	Ki-67 表达		p
	低表达	高表达		低表达	高表达	
低分化	3	3	0.011	3	3	0.017
中/高分化	9	67		10	66	
淋巴结转移						
阴性	10	35	0.032	11	34	0.019
阳性	2	35		2	35	

3 讨论

结直肠癌 (CRC) 是世界范围内重要的公共卫生问题。随着现代肿瘤学的发展，结直肠癌治疗模式已实现革命性变革，从传统单一外科干预发展为包含微创手术、精准放疗、

分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂及中医药辅助治疗在内的多模态综合诊疗体系。这一治疗理念的革新，结合分子诊断技术和影像学评估手段的突破性进展，显著延长了患者的总体生存期并改善了生活质量。临床数据显示^[6-7]，结直肠癌预

后呈现显著年龄分层差异: 年轻早期患者五年生存率可达理想水平, 而老年转移性病例预后极差。这种生存差异主要源于疾病的高度异质性和延迟诊断问题——超过 50% 患者确诊时已届晚期。深入阐明结直肠癌的分子发病机制, 将为开发新型靶向治疗策略、改善患者临床转归提供关键科学依据。

AUF1 是一种调控细胞增殖相关基因的 RNA 结合蛋白, 主要通过加速 mRNA 降解来影响基因表达。它能调控多种关键基因的稳定性, 包括控制细胞周期的基因、炎症因子、信号传导蛋白以及促癌基因产物。研究表明, 该蛋白通过这一机制参与细胞凋亡调控和肿瘤发生发展过程^[8]。AUF1 是一种能够与特定 RNA 序列结合的调控蛋白, 通过影响基因 mRNA 的稳定性参与多种生理过程。多项分子病理学研究证实, 该蛋白在包括乳腺癌、肝癌、结直肠癌、肺癌及胃癌等多种恶性肿瘤组织中均呈现特征性的高表达状态, 其表达水平显著高于对应癌旁正常组织, 特别是在激素受体阳性乳腺癌和 HBV 相关肝癌组织中, 该蛋白的异常过表达现象最为突出, 这种组织特异性高表达模式提示其可能作为新型肿瘤标志物具有重要临床价值。实验证实, AUF1 可通过多种机制影响肿瘤发生发展: 一方面能促进 cyclinD1 等重要调控因子的表达, 另一方面又能抑制 p16INK4A 等抑癌蛋白的产生。在乳腺癌发生发展过程中, 研究发现一种特殊的调控蛋白通过复杂的分子机制参与肿瘤的恶性进展。该蛋白能够特异性地识别并结合特定的基因序列, 通过调控这些基因的稳定性来影响肿瘤细胞的生物学行为。在乳腺癌微环境中, 这种蛋白主要作用于肿瘤周围的间质细胞, 通过改变细胞间的信号交流网络, 显著增强癌细胞的增殖活性和转移潜能。进一步的实验证据表明, 当人为降低该蛋白的表达水平时, 肿瘤微环境会发生显著改变: 间质细胞会异常分泌多种促进肿瘤转移的活性物质, 如促进血管生成的因子和降解细胞外基质的酶类, 这些改变大大加速了乳腺癌的恶性进展。同时, 在免疫系统中, 该蛋白的缺失会导致 B 淋巴细胞等重要免疫细胞的死亡增加, 这说明其在维持免疫细胞存活方面也起着关键作用。这些发现揭示了该蛋白不仅直接影响肿瘤细胞本身, 还通过调控肿瘤微环境和免疫系统来间接影响肿瘤进程。从分子机制上看, 这类具有基因调控功能的蛋白通过影响遗传信息的加工过程来发挥作用。它们能够识别特定的基因序列, 并通过改变这些基因的结构或稳定性来精确调控其表达水平。最新的研究进展显示, 某些调控蛋白可以改变基因末端的结构特征, 这种改变会直接影响基因的功能表达, 进而参与细胞增殖、分化等重要生命活动的调控。尽管目前已经发现多个参与这一过程的调控因子, 并初步绘制了部分调控网络, 但完整的调控体系仍未被完全阐明, 特别是不同调控因

子之间的协同作用机制以及在特定生理病理条件下的动态变化规律等关键问题仍需深入探索。最新分子机制研究表明, AUF1 可能通过调控 ERK1/2 和 KT 信号通路促进结直肠癌恶性进展, 而作为细胞增殖关键标志物的 Ki-67 在多种实体肿瘤中均显示出重要预后价值。本研究首次探讨 AUF1 与 Ki-67 在结直肠癌中的表达相关性, 为揭示肿瘤增殖调控机制提供新视角。

本研究分析结直肠癌组织中两种关键蛋白的表达特征。结果显示, 肿瘤组织中这两种蛋白水平显著升高, 且与肿瘤恶性程度和转移扩散密切相关。实验数据表明, 这两种蛋白可能参与肿瘤发展过程, 其检测有助于评估疾病进展和预后判断, 为临床诊疗提供新依据。

[参考文献]

- [1]王亚南, 陈昭华, 陈卫昌. 结直肠癌血清 microRNA 表达谱的检测及临床应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(1):37-43.
- [2]黄幼生, 翁阳, 解娜, 等. 结肠癌 microRNA 表达谱检测及生物信息学分析[J]. 海南医学, 2017, 28(18):4.
- [3]宋军, 汤黎明, 刘坤, 等. MicroRNA-99a 促进结肠癌细胞的增殖和迁移及其可能机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24 (8):880-883.
- [4]刘赛靓, 姚翔, 刘均驰, 等. 靶向 NAMPT 小分子药物在 NAPRT 低表达结直肠癌中治疗效果的研究[J]. 肿瘤, 2024, 44(10):979-992.
- [5]杨慧, 穆晓峰, 刘银, 等. 生信分析结直肠癌差异表达免疫基因及其临床意义[J]. 生物技术, 2024, 34(4):461-466.
- [6]周兰妮, 欧阳富盛, 郭保亮, 等. 细胞外体积分数联合临床指标构建的列线图预测结直肠癌 p53 表达[J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(5):776-782.
- [7]刘少平, 梁群, 胡亚华, 等. 血清 lncRNA GAS5 表达与结直肠癌血管生成的关系及其临床意义[J]. 临床消化病杂志, 2023, 35(5):386-390.
- [8]中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10):779-797.

作者简介:

胡婕 (1982.11-), 女, 汉族, 四川仁寿人, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为病理。

基金项目:

成都市卫生健康委员会 (2024173)。