

- induced protoporphyrin ix fluorescence imaging for tumor detection; recent advances and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12):6478.
- [38] Filonenko EV, Kaprin AD, Alekseev BY, et al. 5-aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016, 16:106-109.
- [39] Rödel C. Current status of radiation therapy and combined-modality treatment for bladder cancer [J]. Strahlenther Onkol, 2004, 180(11):701-709.
- [40] Nathan AB, Michael A. Treatment options in non-muscle-invasive bladder cancer after BCG failure [J]. Indian J Urol, 2015, 31(4):312-319.
- [41] Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative; a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder [J]. J Urol, 1976, 115(2):150-151.
- [42] Reuter VE. Pathology of bladder cancer; assessment of prognostic variables and response to therapy [J]. Semin Oncol, 1990, 17(5):524-532.
- [43] Adriana C. Clinical uses of 5-aminolevulinic acid in photodynamic treatment and photodetection of cancer: A review [J]. Cancer Lett, 2020, 490:165-173.
- [44] Inoue K, Fukuhara H, Yamamoto S, et al. Current status of photodynamic technology for urothelial cancer [J]. Cancer Sci, 2022, 113(2):392-398.
- [45] Shackley DC, Whitehurst C, Moore J V, et al. Light penetration in bladder tissue; implications for the intravesical photodynamic therapy of bladder tumours [J]. BJU Int, 2000, 86(6):638-643.
- [46] Marti A, Jichlinski P, Lange N, et al. Comparison of aminolevulinic acid and hexylester aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX distribution in human bladder cancer [J]. J Urol, 2003, 170(2):428-432.
- [47] Bachor R, Reich E, Rück A, et al. Aminolevulinic acid for photodynamic therapy of bladder carcinoma cells [J]. Urolog Res, 1996, 24(5):285-289.
- [48] Nohara T, Kato Y, Nakano T, et al. Intraoperative hypotension caused by oral administration of 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis in patients with bladder cancer [J]. Int J Urol, 2019, 26(11):1064-1068.
- [49] Bondad J, Aboumarzouk OM, Moseley H, et al. Oral 5-aminolevulinic acid induced Photodynamic Diagnostic Ureterorenoscopy - Does the blood pressure require monitoring [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(1):39-41.
- [50] Ivan W, Sam E. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence guided resection [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(4):362-367.
- [51] Eichhorn V, Maerz A, Salomon G, et al. Hemodynamic effects of orally administered delta-ALA during radical prostatectomy [J]. World J Urol, 2013, 31(2):371-376.
- [52] Ishizuka M, Abe F, Sano Y, et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(3):358-365.
- [53] Yan X, Al-Hayek S, Huang H, et al. Photodynamic effect of 5-aminolevulinic acid-loaded nanoparticles on bladder cancer cells; a preliminary investigation [J]. Scand J Urol, 2013, 47(2):145-151.
- [54] Miyake M, Nakai Y, Hori S, et al. Transient liver toxicity as a result of the oral administration of 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis in patients with bladder cancer [J]. Int J Urol, 2019, 26(2):315-317.
- [55] Ronald D, Matthijs G, Esther T, et al. Predictors of false positives in 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of bladder carcinoma; identification of patient groups that may benefit most from highly specific optical diagnostics [J]. Urology, 2009, 74(4):851-856.
- [56] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(5):325-337.

(收稿日期:2022-10-01)

CST4 在恶性肿瘤中的研究进展

李媛媛 丁晓琳 张军

【摘要】 恶性肿瘤是一种严重威胁人们生命安全的疾病,对其进行有效的筛查和早期诊断是目前急需解决的问题。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S (CST4) 通过抑制半胱氨酸蛋白酶,参与细胞的应答、衰老、细胞程序化死亡等过程。近期研究表明,CST4 在某些恶性肿瘤中呈现高表达,能影响肿瘤细胞的活力、生长和凋亡,与食管癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等肿瘤的侵袭、转移及预后有一定的关系。本文对 CST4 的结构及功能,以及在肿瘤中的表达特点、可能调控机制进行阐述,探讨 CST4 在今后的癌症治疗中的潜在作用。

【关键词】 CST4; 恶性肿瘤; 肿瘤标志物; 早期诊断; 预后

[中图分类号] R730.2 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.018

Research progress of CST4 in malignant tumors Li Yuanyuan, Ding Xiaolin, Zhang Jun. The first affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China.

Corresponding author: Zhang Jun, Email: 13909652118@163.com.

【Abstract】 Malignant tumor is a serious disease threatening life safety of human been. Effective screening and early diagnosis of malignant tumors are urgent issues. Cysteine protease inhibitor S (CST4) is involved in cellular response, senescence, and programmed cell death by inhibiting cysteine proteases. Recent studies have

基金项目:安徽省教育厅自然科学重点项目(KJ2021A0799);安徽省教育厅重点项目(KJ2018A1024)

作者单位:233000 安徽蚌埠,蚌埠医学院第一附属医院

通信作者:张军,Email:13909652118@163.com

shown that CST4 presents high expression in certain malignant tumors, which can affect the viability, growth and apoptosis of tumor cells, and is related to the invasion, metastasis and prognosis of esophageal, gastric, colorectal and ovarian cancers. In this paper, we describe the structure and function of CST4, as well as the expression characteristics and possible regulatory mechanisms in tumors, and explore the potential role of CST4 in future cancer therapy.

【Keywords】 CST4; Malignant tumors; Tumor marker; Early diagnosis; Prognosis

恶性肿瘤是世界范围内最常见的疾病^[1]。近年来,恶性肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势,严重威胁着人类的生命安全,恶性肿瘤的发生是一个多因素、多步骤的过程,因此,更好地了解癌症的发生和发展机制对癌症的预防、诊断和治疗都至关重要。近年来,半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族(Cystatins, CSTs)与恶性肿瘤之间的关系日益受到学者们关注^[2]。研究显示^[3],半胱氨酸蛋白酶抑制剂可通过调节半胱氨酸蛋白酶,参与肿瘤的转移、浸润及促进血管形成。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S(CST4)作为 II 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的一员,被证明在人类多种肿瘤的发生发展中起着重要作用。本文探讨 CST4 与肿瘤发生发展的关系,分析 CST4 在恶性肿瘤中的表达及作用机制,以期为恶性肿瘤的早期诊断及临床治疗提供一定的依据。

一、CST4 的结构与功能

CSTs 是一种包含多个半胱氨酸蛋白酶抑制剂样序列的蛋白质,存在于所有生物液中的小蛋白,属于低分子量蛋白质超家族。CSTs 依据其分子结构主要分为三大类:包括 I 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂,II 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂和激肽原^[4]。其超家族的成员尽管在蛋白质序列上有很大的差异,但都至少含有一个 cystatin 结构域,典型的 cystatin 结构域包括约 100 个氨基酸多肽,这些氨基酸多肽被折叠成 5 股反平行的折叠,有些则围绕着中央呈螺旋状。折叠末端的两侧各有 3 个疏水性的区域(甘氨酸-11,脯氨酸-105 和色氨酸-106),它们形成一种与半胱氨酸蛋白酶活性位置互补的楔状结构,从而发挥抑制作用^[5]。CST4 属于 II 型半胱氨酸蛋白酶抑制剂中的一种,分子量在 15 kD 左右,C 末端具有两个特殊的二硫键,其编码于 20p11.21 染色体上^[7]。CST4 存在于各种液体和分泌物中,包括血浆、眼泪和唾液,在唾液中的含量最高,1991 年 Bobek 等^[8]通过 Northern blot 分析确定了 CST4 在人颌下腺及腮腺浆液性腺泡中均有表达,在腮腺中的表达水平较低。随后 Dickinson 等^[9]先后通过基因特异性核糖核酸酶保护实验(RPA)发现,CST4 在泪腺、胆囊及精囊的上皮以及前列腺中均有不同水平的表达。

二、CST4 在恶性肿瘤发生、发展中的作用

半胱氨酸蛋白酶可以调节细胞周期,当细胞周

期失控时,原发肿瘤灶会快速生长,并且在肿瘤的侵袭和转移中起着重要的调控作用,其原因在于细胞外基质的降解是侵袭和转移的关键步骤^[10]。细胞外基质在肿瘤细胞的侵袭及转移时起到屏障作用,肿瘤细胞为了躲避这种屏障,产生并释放半胱氨酸蛋白酶等组织蛋白酶参与水解细胞周围的间质组织,以便利于自身的移动。半胱氨酸蛋白酶抑制剂是参与蛋白水解过程的半胱氨酸蛋白酶的竞争性抑制剂,可协调其生物活性,并作为假底物与半胱氨酸蛋白酶活性部位紧密结合,使靶半胱氨酸蛋白酶不能裂解肽键,从而阻止这种水解作用,抑制肿瘤细胞的浸润及转移^[11-12],这表明半胱氨酸蛋白酶抑制剂对肿瘤的浸润和转移具有一定的抑制作用。最近几年很多研究表明,CSTs 的成员在肿瘤组织中高度表达,并参与了肿瘤的形成^[13]。Keppler^[14]研究表明某些结构域、细胞质和细胞分泌的 CST4,使得它们能够参与或抑制肿瘤的生长、侵袭和转移。有研究发现^[15],CST4 在体内与两种纤溶酶原激活剂(PLAT 和 PLAU)联合作用可以促进骨转移的发生。这些研究均表明,CST4 或许参与了肿瘤的发生,尤其是肿瘤侵袭和转移。

三、CST4 与常见恶性肿瘤

1. CST4 与食管癌:中国是食管癌(esophageal cancer, EC)的高风险地区,但 EC 早期没有典型的症状或体征,因此早期诊断并对其治疗至关重要^[1]。但目前 EC 肿瘤标志物的灵敏度和特异度较低,因此,极其需要一种准确性更高的生物标志物。韦成^[16]通过 ELISA 法测定血清 CST4 的表达量,发现血清 CST4 在 EC 患者体内表达量增高,而 EC 患者手术后血清 CST4 明显下降,可为将来 CST4 评估 EC 患者复发情况提供理论依据。并且证实 CST4 含量与肿瘤的恶性程度相关,CST4 含量越高提示肿瘤分化越差,这表明 CST4 有可能对肿瘤组织的分化程度有一定的提示意义。另外发现 CST4 对 EC 的诊断效能高于 cyfra21-1,提示 CST4 或许可以作为一种新型的肿瘤标志物。Yang 等^[17]通过癌症基因组图谱(TCGA)发现 CST4 在食管鳞癌中呈现高表达,生存分析表明 CST4 高的患者总体生存较差。此外,CST4 的过表达会增强 circ_0023984 敲除的食管鳞癌细胞在裸鼠中的肿瘤发生,研究发现 circ_0023984 通过靶

向 miR-134-5p/CST4 轴调节食管鳞癌的进展, miR-134-5p 与 CST4mRNA 的 3'-UTR 结合, circ_0023984 负向调控 miR-134-5p, 进而抑制 CST4 的表达。由此表明 CST4 参与肿瘤的生长、侵袭和迁移, 有可能作为诊断 EC 的潜在指标和未来治疗策略的潜在靶点。

2. CST4 与胃癌: 胃癌 (Gastric cancer, GC) 是世界范围内最常见的消化道肿瘤之一, 对于 GC 的早期分子生物标志物, 目前知之甚少, 也是肿瘤领域研究的热点^[18]。Zhang 等^[19]发现 CST4mRNA 在 GC 组织和细胞株中呈现高表达, 与数据库中的结果一致, 并且 CST4 高表达的 GC 患者总生存期和无进展生存期均较差, 由此推测 CST4 对 GC 预后有一定的参考价值。另外当 CST4 敲低时, 发现 GC 细胞株的体外迁移侵袭能力和体内肺转移能力受到显著抑制, 而 CST4 过表达时, 这些趋势发生逆转。以上结果说明无论是体内还是体外, CST4 均促进 GC 细胞的增殖、转移。进一步研究表明, 在 CST4 敲除的 GC 细胞中过表达 ELFN2 可以有效地挽救细胞的增殖、迁移和侵袭, 且当阻断 ELFN2 可以有效地阻断 CST4 诱导的效应。这表明 ELFN2 是作为 CST4 的下游效应来促进 GC 生长和转移, 提示抑制 CST4/ELFN2 信号轴或许是控制 GC 侵袭的治疗靶点。同样, Dou 等^[20]也发现 CST4mRNA 在 GC 组织中的表达明显高于相应的癌旁组织, 并且在癌细胞株的裂解液中检测到 CST4 蛋白的阳性带, 证实了 CST4 在肿瘤组织和细胞系中的高表达。另外建立了检测人血清 CST4 的 ELISA 分析系统, 该系统具有较高的特异性和敏感性。随后唐明、吴明兰、商平等^[21-23]均采用 ELISA 分析系统检测血清 CST4 含量, 发现 GC 患者 CST4 的含量远高于正常组和胃良性病变组, 此外吴明兰等还发现 IV 期患者 CST4 浓度明显高于 I-III 期患者, 提示 CST4 在 GC 的术前诊断有一定的应用价值, 或许可以作为肿瘤分期的指标。并且 CST4 单项检测的阳性率均高于传统肿瘤标志物, 预示 CST4 存在早期大规模筛查的巨大临床应用潜力, 这对于 GC 患者的早期诊断及预后生存都至关重要。同时, 通过公共数据库分析 CST4 在 GC 中的差异性表达, CST4 在 GC 组织中的表达水平明显高于正常值, 此结果与 Zhang 等^[19]研究结果一致。

3. CST4 与结直肠癌: 据估计, 目前结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 是全球最常见的恶性肿瘤之一, 肿瘤标志物是目前 CRC 主要的筛查方法, 但敏感性和特异性均不高^[24]。因此, 亟需寻求新型的生物学标志物。有研究^[3, 25]发现, 结直肠癌组血清 CST4 的表达明显高于良性病变及健康对照组, 并且

CRC 组织和细胞系中的 CST4 表达均上调, CST4 诊断 CRC 的阳性检测率也显著高于其他四种常见生物标志物 (CEA、CA19-9、CA125 和 CA72-4), 显示出极大的敏感性优势。除此之外, CST4 对 CRC 的检出率为明显高于 CA199 和 CEA, 特异度在 80% 以上, 特别是在 I-II 期的 CRC 组织标本, 其检出率可达到 45%^[26]。Cai 等^[27]通过同样的方法检测血清标本, 仍得出结直肠癌组 CST4 的浓度明显高于良性病变组和健康组, 并且 CST4 和 DR-70 联合检测可提高 CRC 的早期诊断水平。综合以上结果, 明确了 CST4 诊断 CRC 的价值, 提示血清 CST4 可作为 CRC 诊断的新型标志物。

随着对 CST4 研究的不断深入, Shi 等^[28]研究结果同样表明, CST4 在癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织, 另外当 CST4 基因被敲除后, 转染 CST4 siRNA 细胞的 CST4 表达显著降低, 集落生长较少、克隆能力减慢以及细胞的迁移和侵袭性均明显降低, 这进一步提示 CST4 的表达与 CRC 的转移密切相关, 可能是干扰肿瘤侵袭转移的分子靶点。该研究还发现 miRNA-6715-5p 可通过靶向 CST4 的 3'-UTR 区域来调节 CST4 的表达, 转染 miRNA-6715-5p 和敲除 CST4 对 CRC 细胞的活力具有相同的抑制作用。因此, miRNA-6715-5p 的表达与 CST4 的表达呈负相关, 这提示调节 miRNA-6715-5p/CST4 轴或许是治疗 CRC 患者的一种潜在策略。

4. CST4 与卵巢癌: 卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是一种免疫原性肿瘤, 免疫治疗是一种非常有前途的肿瘤治疗方法^[29]。免疫系统由免疫器官、细胞和活性物质组成, 其功能包括免疫监视、防御和调节, 免疫系统参与了 OC 的发生和发展, 对 OC 的治疗和预后有很大的影响^[30]。Wang 等^[31]通过筛选和鉴定与 OC-TME 相关的细胞, 发现 M1 巨噬细胞、活化肥大细胞和活化记忆 CD4-T 细胞与患者的预后有关, 并且发现 CST4 基因对 OC 的预后非常重要。Kaplan-Meier 分析表明, CST4 高表达的患者总体生存率较低。通过对临床标本进行免疫组织化学染色, 结果显示, CST4 在 OC 组织中高表达, 且 CST 表达与 FIGO 分期相关, CST4 高表达的患者生存时间显著缩短, 这与生物信息学结果一致。另外, Western blot 结果显示, OC 中 CST4 蛋白的表达显著高于卵巢交界组织、良性组织和正常卵巢组织, PCR 结果与免疫组织化学和 western blot 分析结果一致, 这在很大程度上证实了 CST4 的差异表达及其对患者生存和预后的意义。为了进一步了解 CST4 与免疫细胞之间的关系, 使用 TIMER 来验证 CST4 与免疫细胞浸润水平之间的相关性。其中, CST4 与巨噬细胞、中性粒细

胞和树突状细胞显著负相关。这项研究表明, CST4 是影响预后的一个及其重要的基因, 可作为 OC 预后的生物标志物或者免疫治疗的靶点。

结语与展望 综上所述, CST4 在食管癌、胃癌、结直肠癌及卵巢癌组织中均较正常组织明显上调, 且与肿瘤的分期及预后相关, 在肿瘤的发生发展中起着重要作用的调节作用, 使其可能成为大规模肿瘤筛查和术后患者预后判断的分子标志物。随着对 CST4 的深入研究, 人们逐渐认识到 CST4 的潜在意义和价值, 进一步研究 CST4 在肿瘤中的作用, 阐明了 CST4 参与恶性肿瘤发生发展的各个环节和机制, 为恶性肿瘤治疗和有效预防恶性肿瘤疾病提供更全面的科学视角。在诊断上, 现在已经建立了 ELISA 分析系统用以检测血清 CST4, 虽然已有数据表明在胃癌及结直肠癌的检测中敏感性较高, 但仍无法作为疾病的单一诊断指标, 仍需联合其他传统肿瘤标志物做出更加准确的判断。CST4 是一个在肿瘤的发生发展中起着重要作用的调节因子, 可通过多种信号通路来调控肿瘤的发生发展和转移, 但要充分了解 CST4 在不同肿瘤发生发展中的具体作用, 还需要进行大量的实验验证, 期待 CST4 可以为肿瘤的诊断和基因治疗提供新的靶点, 为抑制肿瘤进展提供潜在策略及方向。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Breznik B, Mitrovic A, Lah TT, et al. Cystatins in cancer progression; More than just cathepsin inhibitors [J]. Biochimie, 2019, 166: 233-250.
- [3] 王秀, 马新力, 王义国. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂在胃肠道肿瘤中的诊断价值[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(1): 37-39.
- [4] Rawlings ND, Barrett AJ, Thomas PD, et al. The MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors in 2017 and a comparison with peptidases in the PANTHER database[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): D624-632.
- [5] Staniforth RA, Giannini S, Higgins LD, et al. Three-dimensional domain swapping in the folded and molten-globule states of cystatins, an amyloid-forming structural superfamily[J]. EMBO J, 2001, 20(17): 4774-4781.
- [6] Isemura S, Saitoh E, Sanada K. Isolation and amino acid sequence of SAP-1, an acidic protein of human whole saliva, and sequence homology with human gamma-trace[J]. J Biochem, 1984, 96(2): 489-498.
- [7] Isemura S, Saitoh E, Ito S, et al. Cystatin S: a cysteine proteinase inhibitor of human saliva[J]. J Biochem, 1984, 96(4): 1311-1314.
- [8] Bobek LA, Aguirre A, Levine MJ. Human salivary cystatin S. Cloning, sequence analysis, hybridization in situ and immunocytochemistry[J]. Biochem J, 1991, 278(Pt 3): 627-635.
- [9] Dickinson DP, Thiesse M, Hicks MJ. Expression of type 2 cystatin genes CST1-CST5 in adult human tissues and the developing

- submandibular gland[J]. DNA Cell Biol, 2002, 21(1): 47-65.
- [10] 陈洁, 陈众博, 张筠, 等. 细胞外基质在肿瘤发展及治疗中的作用[J]. 生命的化学, 2022, 42(3): 385-393.
- [11] Shamsi A, Bano B. Journey of cystatins from being mere thiol protease inhibitors to at heart of many pathological conditions[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 102: 674-693.
- [12] Akiba S, Hayashi Y, Hakamada Y, et al. Extracellular production of human cystatin S and cystatin SA by Bacillus subtilis[J]. Protein Expr Purif, 2006, 49(2): 203-210.
- [13] Jain V, Bose S, Arya AK, et al. Lysosomes in stem cell quiescence: a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(7): 1618.
- [14] Keppler D. Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin function[J]. Cancer Lett, 2006, 235(2): 159-176.
- [15] Blanco MA, LeRoy G, Khan Z, et al. Global secretome analysis identifies novel mediators of bone metastasis[J]. Cell Res, 2012, 22(9): 1339-1355.
- [16] 韦成. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂-4 在食管鳞癌中的诊断价值[D]. 南京: 南京大学, 2018.
- [17] Yang G, Zhang Y, Lin H, et al. CircRNA circ_0023984 promotes the progression of esophageal squamous cell carcinoma via regulating miR-134-5p/cystatin-s axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10578-10593.
- [18] Johnston FM, Beckman M. Updates on management of gastric cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(8): 67.
- [19] Zhang YQ, Zhang JJ, Song HJ, et al. Overexpression of CST4 promotes gastric cancer aggressiveness by activating the ELFN2 signaling pathway[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(11): 2290-2304.
- [20] Dou Y, Lv Y, Zhou X, et al. Antibody-sandwich ELISA analysis of a novel blood biomarker of CST4 in gastrointestinal cancers [J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 1743-1756.
- [21] 唐明. 人血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S (CST4) 与胃癌的相关性研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2020.
- [22] 吴明兰, 林美花, 翟优, 等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S 在胃肠癌中的诊断价值研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 503-506.
- [23] 商平平, 于泽, 杨晓平. CST4、CA19-9、CA72-4 和 CEA 联合检验诊断胃癌的价值[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(5): 715-718.
- [24] Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors [J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(2): 89-103.
- [25] 石梦珍, 唐明, 谢元茂, 等. 人血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S 联合 CEA、CA199、CA724 在结直肠癌中的诊断价值[J]. 吉林医学, 2020, 41(9): 2061-2064.
- [26] 中华医学会检验医学分会分子诊断学组. 早期结直肠癌和癌前病变实验诊断技术中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(5): 372-380.
- [27] Cai L, Tu M, Yin X, et al. Combination of serum CST4 and DR-70 contributes to early diagnosis of colorectal cancer [J]. Clin Chim Acta, 2022, 531: 318-324.
- [28] Shi D, Zhou Z, Zhang S. MiRNA-6715-5p Inhibits Cellular Proliferation and Invasion in Colorectal Cancer by Directly Targeting CST4[J]. J Oncol, 2021: 7615712.
- [29] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.
- [30] Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system[J]. Lancet, 2001, 357(9270): 1777-1789.
- [31] Wang S, Wang C, Liu O, et al. Prognostic value of immune-related cells and genes in the tumor microenvironment of ovarian cancer, especially CST4[J]. Life Sci, 2021, 277: 119461.

(收稿日期: 2022-09-19)