中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年11月　第28卷　第11期　Nov. 2025　Vol. 28　No. 11

结直肠癌患者血清LOXL4和PTPN3表达及其与术后肝转移的关系

肖超　金佩　李亚楠　梁华

康复大学青岛中心医院　肿瘤内一科　（山东　青岛　266011）

【摘要】目的：分析结直肠癌患者血清赖氨酰氧化酶样4（LOXL4）、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体3型（PTPN3）表达及其与术后肝转移的关系。**方法：**选取2017年4月—2019年12月于康复大学青岛中心医院就诊的137例结直肠癌患者为患癌组，根据随访5年间有无发生肝转移分为肝转移组（*n*=27）和非肝转移组（*n*=110）。另选取同期137例体检健康者为对照组。利用qRT-PCR法检测血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平，比较不同临床病理资料下的血清LOXL4、PTPN3 mRNA水平。比较肝转移组和非肝转移组的病理资料。采用Cox回归分析结直肠癌术后发生肝转移的影响因素。采用ROC曲线分析血清LOXL4、PTPN3对结直肠癌术后肝转移的预测价值。**结果：**与对照组相比，患癌组血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平较高（*P*<0.05）。与中高分化、浸润深度≤1/2肌层、TNM分期Ⅰ～Ⅱ期患者相比，低分化、浸润深度>1/2肌层、TNM分期Ⅲ期患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平较高（*P*<0.05）。与非肝转移组相比，肝转移组血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平较高（*P*<0.05）。血清LOXL4、PTPN3 mRNA高表达是结直肠癌术后发生肝转移的危险因素（*P*<0.05）。与血清LOXL4、PTPN3 mRN A单独预测结直肠癌患者术后肝转移的AUC相比，血清LOXL4与PTPN3联合预测的AUC较高（*P*<0.05）。**结论：**结直肠癌患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平异常升高，这与患者的分化程度、浸润深度及TNM分期等病理特征恶化有关，血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平升高可能增加患者术后肝转移风险，联合检测对术后肝转移的预测价值更高。

【关键词】结直肠肿瘤•赖氨酰氧化酶样4•蛋白酪氨酸磷酸酶非受体3型•肝转移
【中图分类号】R735.3
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.11.002
【文章编号】1009-9905（2025）11-0847-06

Expression of serum LOXL4 and PTPN3 in patients with colorectal cancer and their relationship with postoperative liver metastasis

XIAO Chao, JIN Pei, LI Ya-nan, LIANG Hua

Department of Oncology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Science(Qingdao 266011, China)

【ABSTRACT】*Objective:* To analyze the expression of serum lysyl oxidase like protein 4 (LOXL4) and protein tyrosine phosphatase non receptor type 3 (PTPN3) in patients with colorectal cancer and their relationship with postoperative liver metastasis. ***Methods:*** Totally 137 patients with colorectal cancer who visited Qingdao Central Hospital, University of

［基金项目］2024年度青岛市医疗卫生科研项目（2024-WJKY071）
［通信作者］梁华，E-mail: sumusuyihong@126.com

Health and Rehabilitation Science from April 2017 to December 2019 were recruited as the cancer group. Complying with whether liver metastasis occurred during the follow-up period of 5 years, the patients were classified into the liver metastasis group (27 cases) and the non liver metastasis group (110 cases). Another 137 healthy individuals who underwent physical check ups were recruited as the control group. The qRT-PCR method was used to detect the expression levels of serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs. The serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs were compared under different clinical pathological data, and the pathological data of liver metastasis group and non liver metastasis group were compared. Cox regression analysis was used to explore the influencing factors of postoperative liver metastasis in patients with colorectal cancer. ROC curve was used to explore the predictive value of serum LOXL4 and PTPN3 for postoperative liver metastasis in patients with colorectal cancer. ***Results:*** Compared with the control group, the cancer group had higher levels of serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs expression (P<0.05). Compared with patients with medium to high differentiation, infiltration depth ≤ 1/2 muscle layer, and TNM stage I-II, patients with low differentiation, infiltration depth>1/2 muscle layer, and TNM stage III had higher levels of serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs expression (P<0.05). Compared with the non liver metastasis group, the liver metastasis group had higher levels of serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs expression (P<0.05). High expression of serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs were risk factors for liver metastasis after colorectal cancer surgery (P<0.05). Compared with the single prediction of serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs, the AUC of serum LOXL4 combined with PTPN3 in predicting postoperative liver metastasis in colorectal cancer patients was higher (P<0.05). ***Conclusion:*** Serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs expression levels are abnormally elevated in patients with colorectal cancer, which is related to the deterioration of pathological data such as differentiation degree, infiltration depth, and TNM staging. Elevated serum LOXL4 and PTPN3 mRNAs expression levels may increase the risk of postoperative liver metastasis in patients, and the combination has higher predictive value for postoperative liver metastasis.

【KEY WORDS】Colorectal cancer•Lysyl oxidase like protein 4•Protein tyrosine phosphatase non receptor type 3•Liver metastasis

转移性结直肠癌现已在全球范围内引起广泛关注，肝脏是结直肠癌血行转移的常见部位，20%~25%的结直肠癌患者为同时性肝转移，也有高达25%的患者为异时性肝转移[1]。转移性结直肠癌会严重降低患者的生存率，在中国，结直肠癌患者的5年生存率约为57%，而转移性结直肠癌的5年生存率则为11%[2-3]。结直肠癌肝转移的临床管理依赖于精准的预测与诊断体系。目前临床主要结合肿瘤病理特征、影像学评估及传统肿瘤标志物进行综合判断，但这些指标存在敏度度或特异度不足的问题，难以完全满足早期预警需求[4-5]。肝穿刺活检则是确诊肝转移的金标准，但作为有创检查，其临床应用存在一定局限性[6]。因此，寻找敏感度高且易于检测的新型分子标志物，已成为优化结直肠癌肝转移预测与诊断体系的关键方向。赖氨酰氧化酶样4（lysyl oxidase like protein 4, LOXL4）是调节结直肠肿瘤微环境，促进细胞外基质纤维化的诱导因子，以其为靶点开发特异性抑制剂是一项很有前途的治疗结直肠癌策略[7]。蛋白酪氨酸磷酸酶非受体3型（protein tyrosine phosphatase non receptor type 3, PTPN3）可去磷酸化酪氨酸残基，负向调节酪氨酸激酶信号通路的功能，是多种人类癌症的致癌基因，也是一种新型的癌症免疫疗法潜在靶点[8]。因此，LOXL4、PTPN3在诱导肿瘤细胞进展中具有重要意义，故本研究探究血清LOXL4、PTPN3与结直肠癌患者术后肝转移的相关性，试图挖掘可提前预知发生转移风险的预测因子，为患者预后改善提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年4月—2019年12月于康复大学青岛中心医院就诊的137例结直肠癌患者为患癌组。纳入标准：（1）经临床检查，符合结直肠癌诊断标准[9]；（2）TNM分期为Ⅰ~Ⅲ期；（3）随访依从性良好；（4）患者知情并签署同意书。排除标准：（1）合并同时性肝转移；（2）合并精神障碍和认知障碍；（3）合并炎症性肠病、结直肠非肿瘤性息肉、肠易激综合征等其他结直肠疾病；（4）合并肝功能不全；（5）合并其他恶性肿瘤；（6）近期接受免疫抑制剂治疗；（7）预计生存时间<6个月。另选取同期137例体检健康者为对照组。两组一般资料差异无统计学意义（P>0.05），见表1。本研究已获本院伦理委员会批准（KY201701202）。

1.2 研究方法

1.2.1 术后肝转移评估 结直肠癌患者于根治术后次日起接受定期随访，前2年每3~6个月进行1次

表1　结直肠癌患者与健康对照组一般资料比较

组别	性别[例(%)]		年龄	BMI
	男	女	（岁，$\bar{x}\pm s$）	（kg/m^2，$\bar{x}\pm s$）
对照组（n=137）	82(59.85)	55(40.15)	65.19±9.46	23.55±2.46
患癌组（n=137）	74(54.01)	63(45.99)	64.28±8.73	23.72±2.51
t/χ^2值	0.953		0.827	0.566
P值	0.329		0.409	0.572

门诊询问和肝脏超声检查，随后3年每6个月进行1次检查，共随访5年。根据随访期间有无发生肝转移分为肝转移组和非肝转移组。

1.2.2　血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达检测　采集患癌组与对照组入组后的空腹静脉血3 mL，室温下静置、离心后提取血清，利用qRT-PCR法检测血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平。首先利用TRIzol法提取血清中的总RNA，随后依照反转录试剂盒说明书准备试剂并合成cDNA，然后在PCR仪上扩增LOXL4、PTPN3引物片段，参照基因为β-actin，最后以$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算LOXL4、PTPN3 mRNA的相对表达量。β-actin上游引物5'-GAACATCATGGATCAGAACAACA-3'、下游引物5'-ATAGGGATTCCGGGAGT-3'；LOXL4上游引物5'-TGCCGCTGCAAGTATGATG-3'、下游引物5'-TGTTCCTGAGACGCTGTTCC-3'；PTPN3上游引物5'-TGAAAAACCAAGGGACATCAG-3'、下游引物5'-GGCATCAAGCAGGTCATAG-3'。

1.2.3　收集并整理临床病理资料　收集并整理患癌组的临床病理资料，包括年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径、分化程度、浸润深度及TNM分期等。

1.3　统计学处理　采用SPSS27.0软件。计量资料符合正态分布，表示为$\bar{x}\pm s$，行t检验；计数资料以例数或百分比(%)表示，行χ^2检验；结直肠癌术后发生肝转移的影响因素采用Cox回归分析；血清LOXL4、PTPN3对术后肝转移的预测价值采用ROC曲线分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　对照组、患癌组血清LOXL4、PTPN3 mRNA水平比较　与对照组相比，患癌组血清LOXL4[(1.63±0.30)比(1.01±0.18)]、PTPN3 mRNA [(1.77±0.34)比(1.03±0.22)]表达水平较高，差异有统计学意义（t=20.743、21.388，P<0.001）。

2.2　血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达与临床病理资料的相关性　患癌组血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平在不同年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤直径下差异无统计学意义（P>0.05）。与中高分化、浸润深度≤1/2肌层、TNM分期Ⅰ~Ⅱ期患者相比，低分化、浸润深度>1/2肌层、TNM分期Ⅲ期患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平较高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表2。

表2　结直肠癌患者不同临床病理因素的血清LOXL4、PTPN3 mRNA水平（$\bar{x}\pm s$）

临床病理资料	例数	LOXL4 mRNA			PTPN3 mRNA		
		表达水平	t值	P值	表达水平	t值	P值
年龄（岁）							
<65	77	1.66±0.29	1.238	0.218	1.81±0.36	1.523	0.130
≥65	60	1.60±0.27			1.72±0.32		
性别							
男	74	1.67±0.32	1.737	0.085	1.82±0.38	1.592	0.114
女	63	1.58±0.28			1.72±0.35		
肿瘤部位							
结肠	85	1.59±0.27	1.673	0.097	1.73±0.35	1.671	0.097
直肠	52	1.69±0.43			1.84±0.41		
肿瘤直径（cm）							
<5	59	1.58±0.26	1.474	0.143	1.70±0.31	1.944	0.054
≥5	78	1.66±0.35			1.82±0.39		
分化程度							
中高分化	54	1.46±0.23	4.478	<0.001	1.55±0.30	5.087	<0.001
低分化	83	1.74±0.42			1.91±0.46		
浸润深度							
≤1/2肌层	64	1.54±0.25	3.106	0.002	1.64±0.34	3.698	<0.001
>1/2肌层	73	1.71±0.37			1.88±0.41		
TNM分期							
Ⅰ~Ⅱ期	81	1.50±0.22	5.350	<0.001	1.62±0.32	5.336	<0.001
Ⅲ期	56	1.81±0.45			1.98±0.47		

2.3　非肝转移组、肝转移组临床资料比较　结直肠癌术后非肝转移组与肝转移组年龄、性别、BMI、肿瘤部位、肿瘤直径、分化程度、浸润深度以及 TNM 分期差异均无统计学意义（P>0.05）；与非肝转移组相比，肝转移组血清 LOXL4、PTPN3 mRNA 表达水平较高，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 3。

表 3　结直肠癌术后非肝转移组、肝转移组临床资料比较

临床资料	非肝转移组（n=110）	肝转移组（n=27）	t 值/χ^2 值	P 值
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	64.08±8.02	65.07±8.17	0.573	0.568
性别[例（%）]				
男	56（50.91）	18（66.67）	2.167	0.141
女	54（49.09）	9（33.33）		
BMI（kg/m^2，$\bar{x}\pm s$）	23.63±2.44	24.09±2.49	0.874	0.384
肿瘤部位[例（%）]				
结肠	69（62.73）	16（59.26）	0.111	0.739
直肠	41（37.27）	11（40.74）		
肿瘤直径[例（%）]				
<5 cm	48（43.64）	11（40.74）	0.074	0.785
≥5 cm	62（56.36）	16（59.26）		
分化程度[例（%）]				
中高分化	47（42.73）	7（25.93）	2.563	0.109
低分化	63（57.27）	20（74.07）		
浸润深度[例（%）]				
≤1/2 肌层	54（49.09）	10（37.04）	1.265	0.261
>1/2 肌层	56（50.91）	17（62.96）		
TNM 分期[例（%）]				
Ⅰ～Ⅱ期	69（62.73）	12（44.44）	2.998	0.083
Ⅲ期	41（37.27）	15（55.56）		
LOXL4 mRNA（$\bar{x}\pm s$）	1.53±0.27	2.04±0.42	7.794	<0.001
PTPN3 mRNA（$\bar{x}\pm s$）	1.65±0.31	2.27±0.48	8.266	<0.001

2.4　结直肠癌患者术后肝转移的多因素分析　基于非肝转移组与肝转移组的临床资料比较，对具有统计学意义的血清 LOXL4、PTPN3 mRNA 进行回归分析，以结直肠癌患者术后有无发生肝转移为因变量（无=0，有=1），结果显示，血清 LOXL4、PTPN3 mRNA 高表达是结直肠癌患者术后发生肝转移的危险因素（P<0.05），见表 4。

表 4　结直肠癌术后肝转移的多因素分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	HR	95% CI	
						下限	上限
LOXL4 mRNA	1.367	0.317	18.606	<0.001	3.925	2.109	7.306
PTPN3 mRNA	1.414	0.335	17.814	<0.001	4.112	2.133	7.929

2.5　血清 LOXL4、PTPN3 mRNA 预测结直肠癌患者术后肝转移的价值分析　血清 LOXL4 mRNA 在截断值为 1.801 时预测结直肠癌患者术后肝转移的 AUC 为 0.794，PTPN3 mRNA 在截断值为 1.834 时预测结直肠癌患者术后肝转移的 AUC 为 0.777，均低于血清 LOXL4 与 PTPN3 联合预测结直肠癌患者术后肝转移的 AUC（0.905；$Z_{联合-LOXL4}$=3.424，P=0.001；$Z_{联合-PTPN3}$=2.520，P=0.012），见表 5 和图 1。

表 5　血清 LOXL4、PTPN3 mRNA 预测结直肠癌患者术后肝转移的价值

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感度（%）	特异度（%）	Youden 指数
LOXL4 mRNA	0.794	1.801	0.694~0.893	74.07	75.45	0.495
PTPN3 mRNA	0.777	1.834	0.681~0.873	70.37	72.73	0.431
两者联合	0.905		0.845~0.966	92.59	71.82	0.644

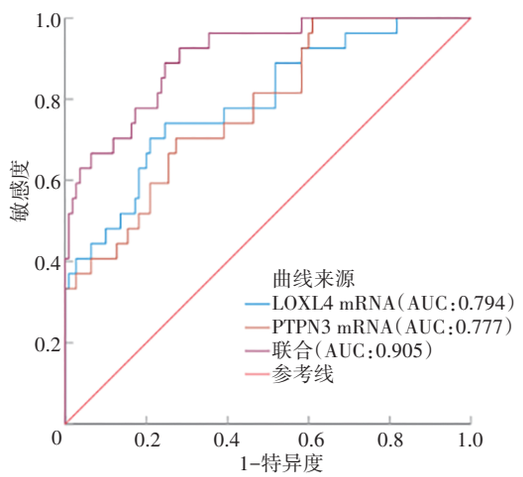


图 1　血清 LOXL4、PTPN3 mRNA 预测结直肠癌患者术后肝转移的 ROC 曲线

3　讨论

结直肠癌的发生是一个复杂且受多因素影响的过程，异常细胞增殖、分化、凋亡及多个基因和信号通路的相互作用与结直肠癌发生有关，且结直肠癌发生风险增加与饮食生活习惯、遗传、息肉、基因突变等已知的风险因素相关[10-11]。上皮-间充质转化（epithelial mesenchymal transition，EMT）是上皮细胞失去上皮状态并获得间充质表型的过程，在此过程中，细胞间黏附减少，运动增强，获得侵入原发肿瘤周围组织的能力，外渗到淋巴管或血管中，通过循环系统和淋巴系统移动并最终定植于转移性生态位，故 EMT 与癌症的发生、侵袭、转移和治疗耐药有关[2]。结直肠癌细胞的侵袭和转移因 EMT 而更加容易，尽管在根治术后，循环肿瘤细胞也有较高的可能性从原发肿瘤脱落到血液中逐渐发展至肝脏，从而进一步影响患者生存。在本研究中，Ⅰ～Ⅲ期结直肠癌患者术后 5 年内肝转移发生率为 19.71%（27/137），与王广月等[12]研究中Ⅱ～Ⅲ期结直肠癌患者术后 5 年内肝转移发生率 22.07%（32/145）接

近，表明结直肠癌患者根治术后的临床形势仍然严峻，需开发敏感度高、特异度强的预测标志物来提前预测术后肝转移的发生，也有助于制定定向治疗方案，降低术后肝转移发生率。

本研究结果表明，结直肠癌患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平明显高于健康对照组（$P<0.05$），且LOXL4、PTPN3 mRNA高表达与患者的多个关键临床特征有关（$P<0.05$），包括分化程度、浸润深度、TNM分期，具体而言，肿瘤病理特征恶化的患者，其血清LOXL4、PTPN3 mRNA水平较高，表明LOXL4、PTPN3 mRNA表达与结直肠癌发生、发展具有相关性，LOXL4、PTPN3 mRNA上调可能促进结直肠癌进展。赖氨酰氧化酶家族的主要功能是催化细胞外基质中胶原蛋白和弹性蛋白之间的交联反应，进而促进纤维沉积物形成，这一过程与组织重塑和胚胎发育密切相关[13]。LOXL4作为赖氨酰氧化酶家族的重要成员之一，其异常表达介导的细胞外基质重塑现象，已在多项研究中被证明可诱导诸如肝纤维化、肝癌等疾病的发生[14-15]。在其他恶性肿瘤（如非小细胞肺癌、喉鳞状细胞癌）中，LOXL4同样占据着重要地位，是受非编码RNA调控的关键靶点，在这些肿瘤组织中均呈现高表达特征，通过上调LOXL4表达可激活细胞外基质转化和EMT过程，从而有效促进肿瘤细胞生长、增殖、存活和转移[16-17]。在肿瘤免疫治疗领域，肿瘤的低免疫原性会抑制肿瘤细胞对免疫疗法的反应性，越来越多的证据表明，PTPN3在各种人类癌症的发生和进展过程中，通过调节免疫反应应答这一关键环节发挥着至关重要的作用[18]。研究表明，PTPN3高表达与肿瘤细胞周期进展和迁移特性紧密相关，在临床实践中，这种联系具体表现为PTPN3高表达能促进卵巢癌FIGO分期进展，增加淋巴结转移可能性，并导致肿瘤出现低分化情况[19]。因此，LOXL4、PTPN3 mRNA高表达为阐明结直肠癌患者发病和病情进展提供极具价值的参考依据。

本研究对结直肠癌患者进行为期5年的随访，发现血清LOXL4、PTPN3 mRNA在非肝转移和肝转移患者中呈现不同水平表达，肝转移患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平较高（$P<0.05$），多因素回归分析进一步证明LOXL4、PTPN3 mRNA表达与结直肠癌患者术后肝转移有关（$P<0.05$）。Tan等[20]研究发现，LOXL4在肝癌组织中高度表达，定位于肝巨噬细胞内，引发免疫抑制表型并激活程序性死亡配体1表达，从而抑制$CD8^+$ T细胞功能，帮助肿瘤细胞逃脱免疫系统监视和攻击，促进巨噬细胞浸润肝脏并加速肿瘤生长。此外，细胞研究发现，敲低LOXL4有可能通过抑制EMT过程影响肿瘤细胞的生物学行为，例如减少肿瘤细胞增殖、增加肿瘤细胞凋亡、阻止肿瘤细胞向远处迁移和侵袭等[21]。Fujimura等[22]研究证明，抑制PTPN3表达可增强淋巴细胞活化和呈递抗原能力。淋巴系统作为免疫系统的核心组成部分，其活化与抗原呈递能力的增强有助于机体免疫系统更高效识别与清除肿瘤细胞，抑制肿瘤细胞生长和进一步转移。PTPN3对肿瘤免疫微环境的影响决定其可能对免疫治疗策略产生影响，从而影响癌症患者的预后[23]。因此，LOXL4、PTPN3在结直肠癌术后肝转移进程中可能起着促进作用，通过促进结直肠癌细胞EMT、增强免疫抑制而诱导癌细胞向肝脏转移，故LOXL4、PTPN3可能是诊断和预测肝转移的重要靶点。本研究ROC曲线分析结果表明，血清LOXL4、PTPN3 mRNA在预测结直肠癌术后肝转移方面具有重要意义，联合血清LOXL4、PTPN3 mRNA可提高预测价值（$P<0.05$），提升预测术后肝转移的可靠性，提示临床应重点关注结直肠癌患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA的变化，识别术后肝转移高危患者并对其进行有效干预，从而降低术后肝转移风险。

综上所述，结直肠癌患者血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平异常升高，且LOXL4、PTPN3 mRNA的升高趋势与患者的肿瘤分化程度、浸润深度及TNM分期等病理特征恶化有关，血清LOXL4、PTPN3 mRNA表达水平升高可能增加结直肠癌术后发生肝转移的风险，联合考量LOXL4、PTPN3 mRNA可能提高对于结直肠癌术后肝转移的预测价值，为临床干预提供有力依据。然而，本研究为单中心研究，样本量较小，存在选取偏倚，可能会影响本研究结果的可靠性，未来需对该项不足作出完善。

参 考 文 献

[1] Oliveira CVC, Santana RC, Coimbra FJF, et al. Metachronous colorectal liver metastasis[J]. Arq Bras Cir Dig, 2025, 38(1): 1874-1880. DOI: 10.1590/0102-6720202500005e1874.

[2] Zhao W, Dai S, Yue L, et al. Emerging mechanisms progress of colorectal cancer liver metastasis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(1): 108-115. DOI: 10.3389/fendo.2022.1081585.

[3] 杨龙飞，隋永领.贝伐珠单抗结合奥沙利铂综合方案治疗结直肠

癌肝转移的临床疗效[J].中国现代普通外科进展,2024,27(5):408-411. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2024.05.018.

[4] Jin Z, Li Y, Yi H, et al. Pathogenetic development, diagnosis and clinical therapeutic approaches for liver metastasis from colorectal cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2025, 66(3): 22-30. DOI: 10.3892/ijo.2025.5728.

[5] Rompianesi G, Pegoraro F, Ceresa CD, et al. Artificial intelligence in the diagnosis and management of colorectal cancer liver metastases [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(1): 108-122. DOI: 10.3748/wjg.v28.i1.108.

[6] Yu Z, Li G, Xu W. Rapid detection of liver metastasis risk in colorectal cancer patients through blood test indicators[J]. Front Oncol, 2024, 14(1): 14-20. DOI: 10.3389/fonc.2024.1460136.

[7] Liu M, Wang J, Liu M. Lysyl oxidase inhibitors in colorectal cancer progression[J]. Transl Oncol, 2025, 52(2): 102-113. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.102233.

[8] Koga S, Onishi H, Masuda S, et al. PTPN3 is a potential target for a new cancer immunotherapy that has a dual effect of T cell activation and direct cancer inhibition in lung neuroendocrine tumor[J]. Transl Oncol, 2021, 14(9): 101-110. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101152.

[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(2023 版)[J].中华消化外科杂志,2023,22(6):667-698. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230526-00236.

[10] Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, et al. Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(9): 16-26. DOI: 10.3390/medicina59091646.

[11] Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(10): 1569-1588. DOI: 10.3748/wjg.v29.i10.1569.

[12] 王广月,周林妍.结直肠癌组织中 METTL3、miR-23a-3p 表达与病理参数及术后肝转移的关系[J].新疆医科大学学报,2024,47(5):729-733,739. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2024.05.020.

[13] Liu R, Li B, Zi J, et al. The dual role of LOXL4 in the pathogenesis and development of human malignant tumors: a narrative review[J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(4): 2026-2042. DOI: 10.21037/tcr-23-2003.

[14] Chen W, Yang A, Jia J, et al. Lysyl oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis [J]. Hepatology, 2020, 72(2): 729-741. DOI: 10.1002/hep.31236.

[15] 赖全友,高远,王尚毓,等.MRI 联合血清赖氨酸氧化酶样蛋白 4、信号转导和转录激活因子 3 检测用于原发性肝癌诊断的价值[J].陕西医学杂志,2024,53(10):1398-1401,1406. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2024.10.022.

[16] Ji Y, You Y, Wu Y, et al. Overexpression of miR-328-5p influences cell growth and migration to promote NSCLC progression by targeting LOXL4[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(6): 301-311. DOI: 10.21037/atm-22-345.

[17] Ren P, Niu X, Zhao R, et al. Long non-coding RNA AGAP2-AS1 promotes cell proliferation and invasion through regulating miR-193a-3p/LOXL4 axis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Cell Cycle, 2022, 21(7): 697-707. DOI: 10.1080/15384101.2021.2016197.

[18] 张园园,陈华根,宋强,等.肝细胞癌患者血清 PTPN3 水平与临床病理参数及预后的关系[J].山东医药,2021,61(26):47-49. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.26.011.

[19] 王丽,王亚辉,景雅超,等.外周血 PTPN3、DCLK1 水平与卵巢癌患者临床病理特征及预后的关系[J].中国性科学,2024,33(5):58-62. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2024.05.015.

[20] Tan HY, Wang N, Zhang C, et al. Lysyl oxidase-like 4 fosters an immunosuppressive microenvironment during hepatocarcinogenesis[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2326-2341. DOI: 10.1002/hep.31600.

[21] Chen J, Zhou D, Liao H, et al. MiR-183-5p regulates ECM and EMT to promote non-small cell lung cancer progression by targeting LOXL4[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(4): 1734-1748. DOI: 10.21037/jtd-23-329.

[22] Fujimura A, Nakayama K, Imaizumi A, et al. PTPN3 expressed in activated T lymphocytes is a candidate for a non-antibody-type immune checkpoint inhibitor[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(10): 1649-1660. DOI: 10.1007/s00262-019-02403-y.

[23] Abdel-Maksoud MA, Ullah S, Nadeem A, et al. PTPN3 in cancer: unveiling its immune-mediated impact on prognosis and dysregulated signaling pathways[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(11): 6464-6475. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.

(收稿日期:2025-07-07)