

CLEC11A基因在结直肠癌中的表达差异及临床意义

薛建飞*, 吴紫文, 江 兵#

安徽医科大学附属巢湖医院胃肠外科, 安徽 巢湖

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

摘 要

目的: 研究CLEC11A基因在结直肠癌患(CRC)者中的表达差异及临床意义, 寻求结直肠癌筛查治疗新靶点。方法: 基于TIMER2.0数据库、UALCAN数据库、GEPIA2.0数据库在线分析CLEC11A在泛癌中表达差异; 进一步展开生存预后分析、临床病理特征分析、免疫浸润、甲基化、富集分析等深入探讨CLEC11A与CRC发生转归间潜在联系。结果: CLEC11A在CRC中较正常组织高度表达, 与患者预后呈负相关。CLEC11A与CD8+ T细胞、CD4+ T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞的浸润水平呈正相关, 与B细胞的浸润水平呈负相关。CLEC11A甲基化水平同CRC患者年龄存在显著相关性。GO与KEGG富集分析显示共表达基因在伤口愈合、自噬调节、细胞外基质组成及癌症的转录失调等多方面富集。结论: CLEC11A与CRC不良预后密切相关, 可能是CRC潜在诊疗靶点。

关键词

CLEC11A, 结直肠癌, 免疫浸润, 甲基化, 富集分析

Expression Difference and Clinical Significance of CLEC11A Gene in Colorectal Cancer

Jianfei Xue*, Ziwen Wu, Bing Jiang#

Department of Gastrointestinal Surgery, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu Anhui

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 29th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 薛建飞, 吴紫文, 江兵. CLEC11A 基因在结直肠癌中的表达差异及临床意义[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2381-2392. DOI: 10.12677/acm.2025.1551630

Abstract

Objectives: To study the expression differences and clinical significance of the CLEC11A gene in patients with colorectal cancer (CRC) and seek new targets for CRC screening and treatment. **Methods:** Based on the TIMER2.0 database, UALCAN database, and GEPIA2.0 database, the expression differences of CLEC11A in pan-cancers were analyzed online. Survival prognosis analysis, clinicopathological feature analysis, immune infiltration, methylation, and enrichment analysis were further carried out to deeply explore the potential connection between CLEC11A and the occurrence and prognosis of CRC. **Results:** CLEC11A was highly expressed in CRC compared with normal tissues and was negatively correlated with the prognosis of patients. CLEC11A was positively correlated with the infiltration levels of CD8+ T cells, CD4+ T cells, macrophages, and neutrophils, and negatively correlated with the infiltration level of B cells. The methylation level of CLEC11A was significantly correlated with the age of CRC patients. GO and KEGG enrichment analyses showed that the co-expressed genes were enriched in multiple aspects such as wound healing, autophagy regulation, extracellular matrix composition, and transcriptional dysregulation in cancer. **Conclusion:** CLEC11A is closely related to the poor prognosis of CRC and may be a potential diagnosis and treatment target for CRC.

Keywords

CLEC11A, Colorectal Cancer, Immune Infiltration, Methylation, Enrichment Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

癌症已然成为全球性的重大健康难题。据对《2020 年全球癌症统计数据》(GLOBOCAN 2020)的分析可知:在 2020 年,全球范围内新增癌症病例以及癌症死亡病例数量颇为庞大[1]。当年,结直肠癌(Colorectal Cancer, 以下简称 CRC)的发病率达到了 10%,死亡率也高达 9.4%。从发病率与死亡率这两方面来看,它均已超越前列腺癌,在相关排名中分别攀升至第三位和第二位[2]。结直肠癌现已严重威胁人类生命健康安全。相关研究表明,结直肠癌的发生发展同不良饮食生活习惯息息相关,高脂饮食、久坐缺乏运动、吸烟酗酒等均是罹患结直肠癌的重要诱因。随着社会发展,近年来我国结直肠癌发病率及死亡率有所上升[3][4]。我国结直肠癌的发病和死亡存在着地理差异,总体上表现为“东部高于西部”和“城市高于农村”这一特点[5]。目前对于结直肠癌的治疗主要基于手术为主,术后辅以放化疗的综合治疗方式。虽然群众健康意识的增强及健康查体的普及一定程度上提高了结直肠癌检出率,但多数结直肠癌患者早期无不适症状,确诊时常错过最佳治疗时机,患者预后情况不容乐观[6]。发达国家肿瘤防治经验表明早期筛查诊疗可显著降低患者死亡率,国内外研究建议对于高危人群应定期完善高质量肠镜及粪便免疫化学检测。近年来分子生物学的兴起带来筛查诊疗手段革新,从分子层面上研究结直肠癌发生发展的作用机制,寻找新的靶点或可降低结直肠癌的发病率及死亡率。

CLEC11A 基因定位于人类 19 号染色体长臂 13.33 区(19q13.33),编码产物属于 C 型凝集素超家族成员。作为一种分泌型硫酸化糖蛋白, CLEC11A 也被称为干细胞生长因子(SCGF),在骨髓组织中呈高表达状态,通过介导原始造血祖细胞的增殖与分化,在造血调控网络中发挥关键作用[7][8]。近年来研究发现,

该基因广泛参与白血病、多发性骨髓瘤及胃肠道肿瘤等多种疾病的病理进程[9]-[11]。然而在 CRC 等肿瘤中, CLEC11A 的基因转录调控机制仍存在诸多未解之谜, 其潜在临床应用价值及治疗靶点意义, 亟待通过系统性研究进一步阐明。

2. 材料方法

2.1. CLEC11A 基因的差异分析

癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)项目由美国国家癌症研究所(NCI)与国家人类基因组研究所(NHGRI)于 2006 年联合发起, 作为国际领先的癌症研究平台, 该项目系统整合了涵盖基因组学、转录组学、表观组学等多组学数据, 为癌症的精准诊疗和机制研究提供了丰富的数据资源。UALCAN、GEPIA2.0 及 TIMER2.0 等生物信息学分析平台均对 TCGA 数据进行深度挖掘与可视化呈现, 为科研工作者提供便捷的在线分析工具。

本研究基于前期文献调研, 选定 CLEC11A 基因为研究靶点。首先利用 TIMER2.0 数据库的 Cancer Exploration 模块, 系统分析该基因在泛癌组织与癌旁组织中的表达差异; 继而借助 UALCAN 数据库, 从蛋白质组学层面进一步验证 CLEC11A 编码蛋白在结直肠癌(CRC)患者癌组织与正常组织间的表达特征, 为后续机制研究奠定基础。

2.2. CLEC11A 基因在 CRC 中的预后价值

Kaplan-Meier Plotter 数据库可针对多种恶性肿瘤生存预后进行绘图分析, 使用不同探针绘制 CLEC11A 高低表达组与 CRC 患者总生存期(OS)、无复发生存率(RFS)及进展后生存期(PPS)生存曲线图, 进一步通过 GEPIA2.0 (基于基因表达水平值的交互式分析平台)数据库及 UALCAN 数据库绘图验证。通过 UALCAN 数据库分析 CLEC11A 基因表达量与 CRC 患者临床病理特征之间关系。

2.3. 免疫细胞浸润及甲基化分析

免疫细胞参与构成肿瘤微环境(TME)并发挥促肿瘤或抗肿瘤作用, 通过 TIMER2.0 数据库 Immune Association 模块进行免疫细胞浸润分析; 进一步通过 UALCAN 数据库选取 TCGA 数据进行甲基化分析。

2.4. PPI 网络构建与富集分析

GeneMANIA 数据库整合了包括基因共表达、蛋白质-蛋白质相互作用、遗传相互作用等数据, 可帮助预测基因功能和构建基因相互作用网络。通过 GeneMANIA 数据库构建 PPI (蛋白质相互作用网络)筛选 20 个共表达基因, 分别通过 R 语言 “clusterProfiler”、“ggplot2” 包对共表达基因进行功能富集分析并将富集结果可视化展示。

2.5. 统计学处理

数据资料使用 SPSS 26.0 进行分析, 计量数据以平均值表示±标准差表示。对于生物信息学验证使用 Spearman 相关性测试评估分析。使用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 分析 CLEC11A 表达水平的生存差异, 以 $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

3. 结果分析

3.1. CLEC11A 基因在 CRC 及其它恶性肿瘤组织中高表达

利用 TIMER2.0 数据库进行系统性分析发现, CLEC11A 基因在乳腺癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)、结

直肠癌(COAD)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)、肺腺癌(LUAD)、前列腺癌(PRAD)及胃腺癌(STAD)等癌组织中的表达量均显著高于对应正常组织(** $P < 0.001$);与之形成鲜明对比的是,该基因在肾嫌色细胞癌(KICH)、肾乳头状细胞癌(KIPP)及子宫内膜癌(UCEC)中呈现显著低表达(** $P < 0.001$)(见 图 1(a))。为进一步明确其蛋白水平的表达差异,通过 UALCAN 数据库对 CLEC11A 编码蛋白进行分析,结果证实结肠直肠癌(CRC)肿瘤组织中 CLEC11A 蛋白表达水平显著高于正常组织(见 图 1(b))。上述多数据库交叉验证结果提示,CLEC11A 基因及其编码蛋白可能通过复杂的调控网络参与多种肿瘤的发生发展及转归过程。尤其是在结肠直肠癌领域,该基因展现出重要的研究潜力与临床价值,其具体的分子作用机制及潜在应用方向,还需通过后续功能实验及机制研究进行深入探索。

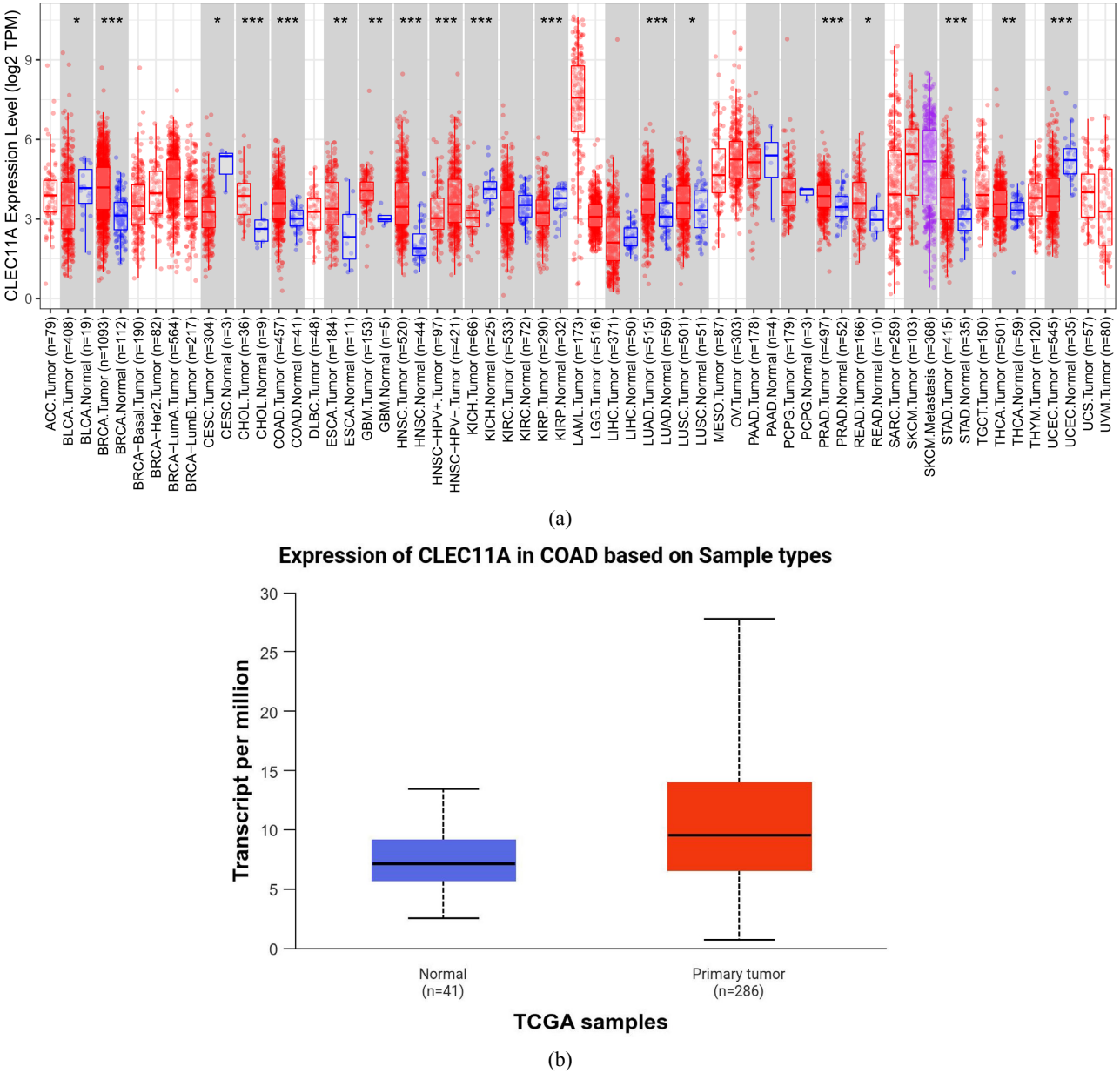


Figure 1. Expression results of the CLEC11A gene in pan-cancer and colorectal cancer

图 1. CLEC11A 基因在泛癌及结肠癌中表达结果

3.2. CLEC11A 表达量与 CRC 患者预后呈负相关

为了研究 CLEC11A 基因与 CRC 患者临床转归之间关系, 通过 Kaplan-Meier Plotter 网站在线绘制 CRC 患者生存曲线图。选取 205131-x-at 探针绘图发现 CLEC11A 基因高表达患者的总体预后较低表达者差(图 2(a))并进一步通过 GEPIA2.0 数据库(图 2(b))及 UALCAN 数据库(图 2(c))验证了该结果。

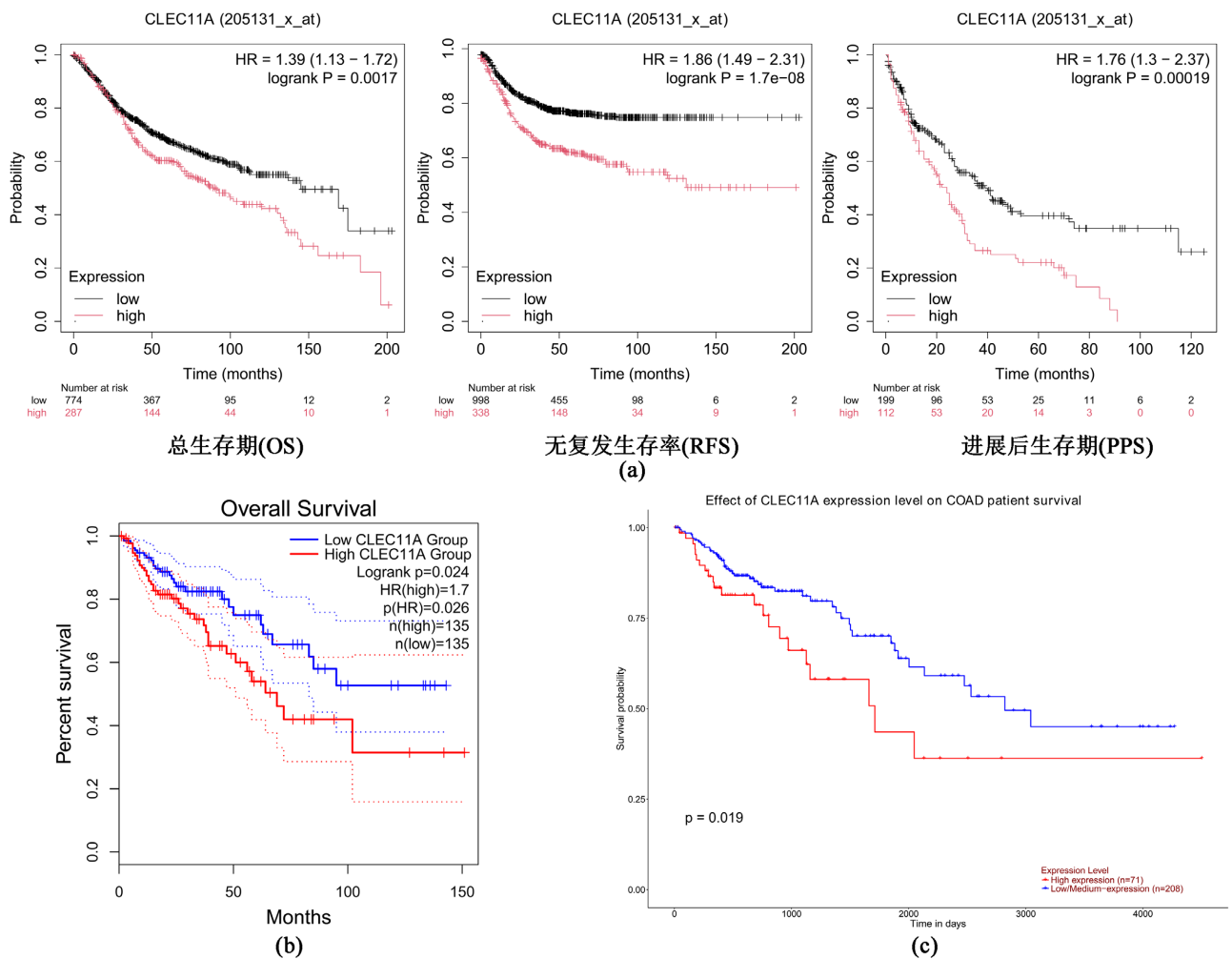


Figure 2. The prognostic value of CLEC11A gene in patients with colon cancer

图 2. CLEC11A 基因对结肠癌患者预后价值

基于 UALCAN 数据库对 CLEC11A 基因与 CRC 患者临床病理特征的关联性分析显示, 该基因表达水平与临床分期、组织学分型、淋巴结转移状态及 TP53 基因突变显著相关(图 3(a)~(d))。具体而言, 在临床分期较晚、存在淋巴结转移的 CRC 患者中, CLEC11A 呈现高表达趋势; 在组织学分型方面, 粘液腺癌患者的 CLEC11A 表达水平显著高于腺癌患者。值得关注的是, 这一表达模式与 CLEC11A 高表达患者不良预后结局高度吻合。上述结果提示, CLEC11A 或具备作为新型生物标志物的潜力。

3.3. 免疫细胞浸润及甲基化分析结果

在 CRC 肿瘤组织中, 生物信息学分析表明, CLEC11A 基因表达水平与 B 细胞浸润程度呈显著负相关, 而与 CD8+ T 细胞、CD4+ T 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞的浸润水平呈现明显正相关(图 4(a))。

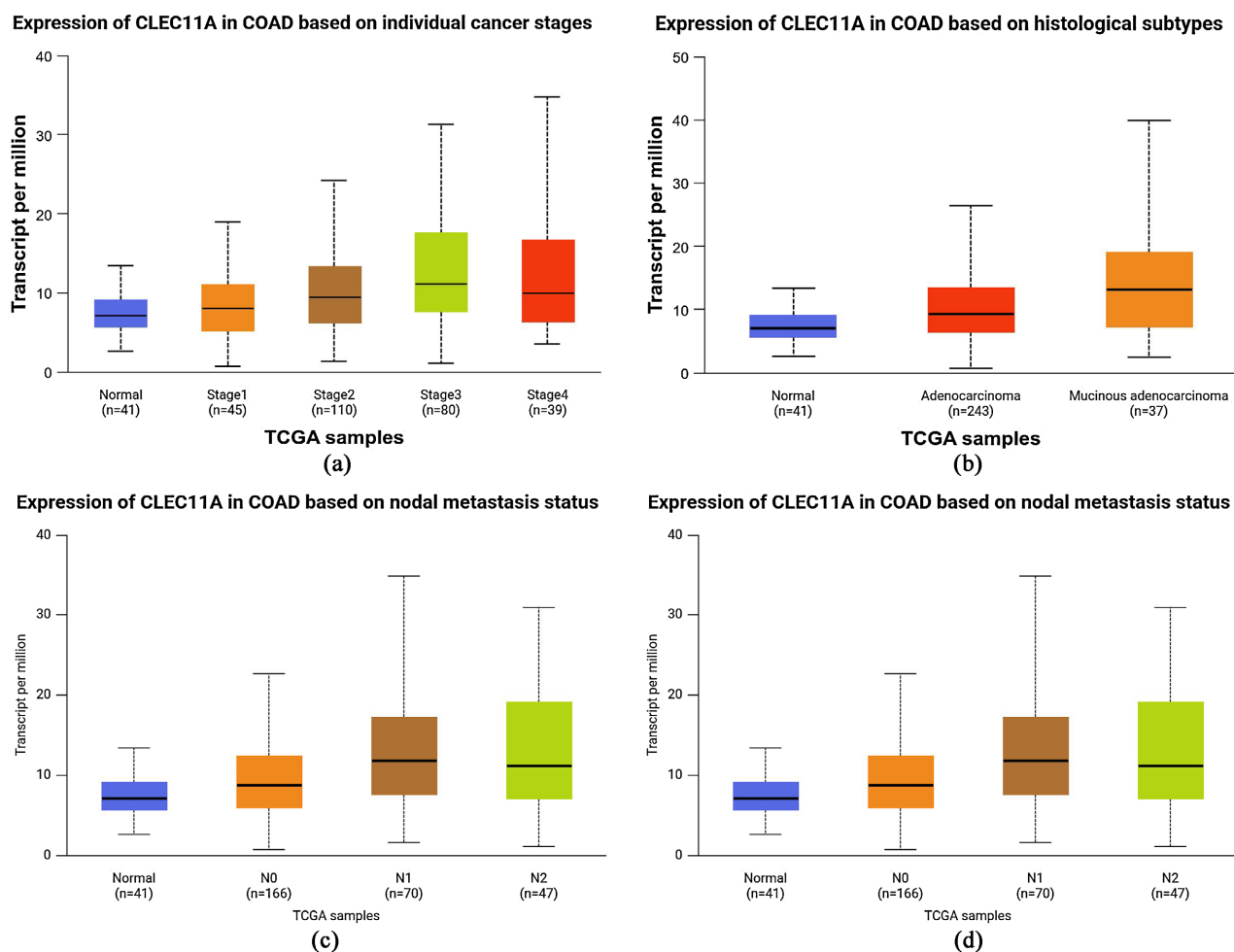


Figure 3. The relationship between CLEC11A expression and clinicopathological characteristics. (a) Clinical stage; (b) Histological classification; (c) Lymph node metastasis; (d) TP53 mutation

图 3. CLEC11A 表达与临床病理特征关系。(a) 临床分期; (b) 组织学类型; (c) 淋巴结转移; (d) TP53 突变

进一步利用 UALCAN 数据库开展甲基化分析发现, 相较于正常组织, CRC 肿瘤组织中 CLEC11A 基因的甲基化水平显著上调(图 4(b))。值得注意的是, 这种甲基化差异在高龄患者群体中尤为突出, 且随年龄增长呈现逐步递增趋势(图 4(c))。

3.4. CLEC11A 基因功能富集分析结果

本研究通过整合生物信息学分析手段系统解析了 CLEC11A 基因的互作网络及其功能特征。首先基于 GeneMANIA 数据库筛选出与 CLEC11A 存在显著互作关系的 top 20 基因(图 5(a)), 通过构建高置信度共表达基因的蛋白质互作网络(PPI network) (图 5(b)), 揭示了核心基因群的功能协同关系。进一步通过 GO/KEGG 通路富集分析发现: 在 GO 功能富集中(图 5(c)), 生物过程(BP)层面显著富集于伤口愈合、自噬调控及病毒入侵宿主细胞等过程。自噬调控与伤口愈合的共现提示 CLEC11A 可能通过协调细胞清除机制与组织修复程序在病理生理过程中发挥双重调控作用。细胞组分(CC)分析显示核心基因群主要定位于内质网腔、含胶原蛋白的细胞外基质及细胞外囊泡, 这一空间分布特征与 CLEC11A 作为分泌型蛋白的分子属性高度吻合, 暗示其可能通过胞外囊泡运输参与细胞间通讯。分子功能(MF)层面显著富集蛋白酶锚定、磷脂酰肌醇 3-激酶结合及生长因子活性, 其中 PI3K 结合与生长因子活性的协同富集,

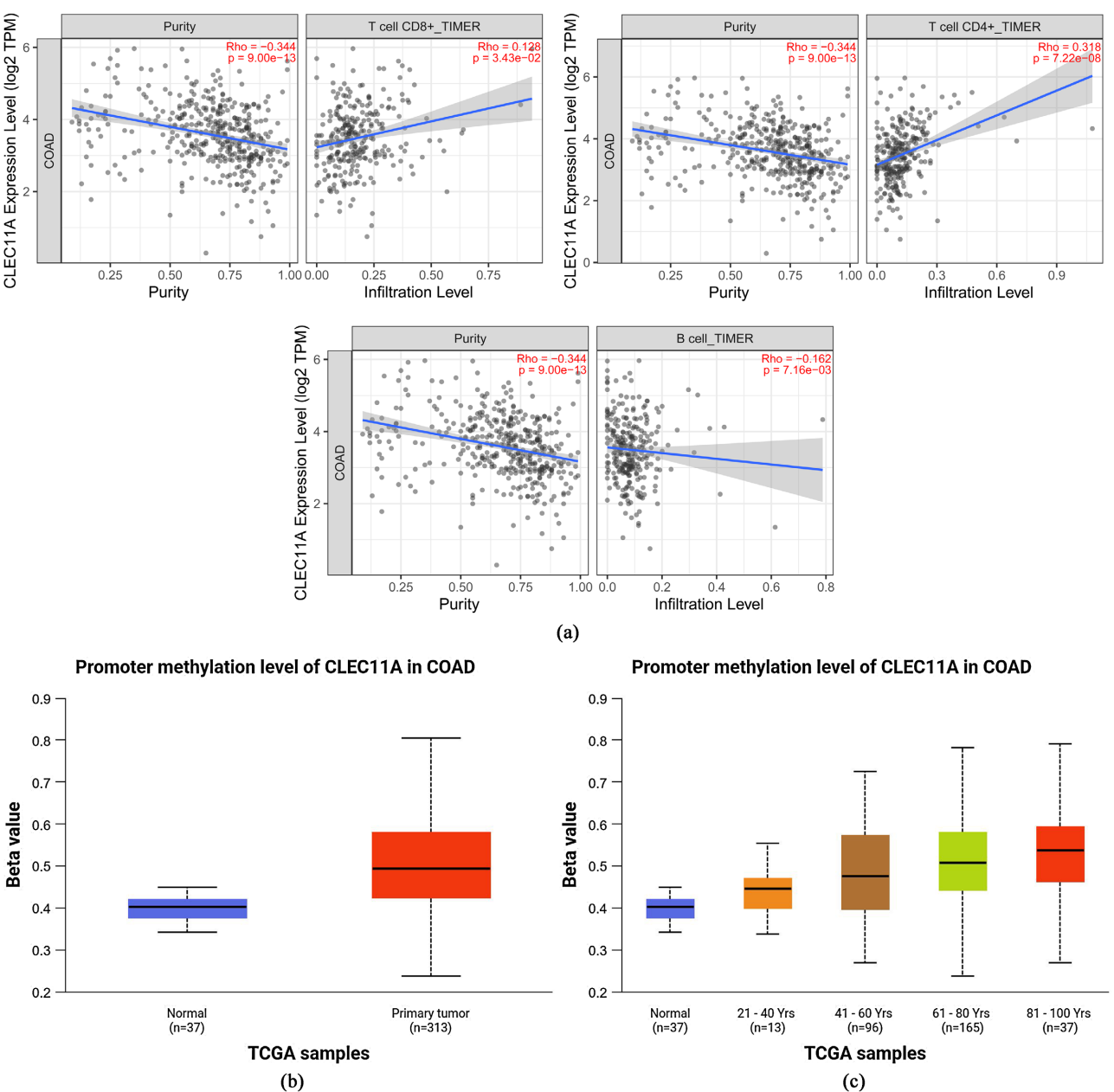
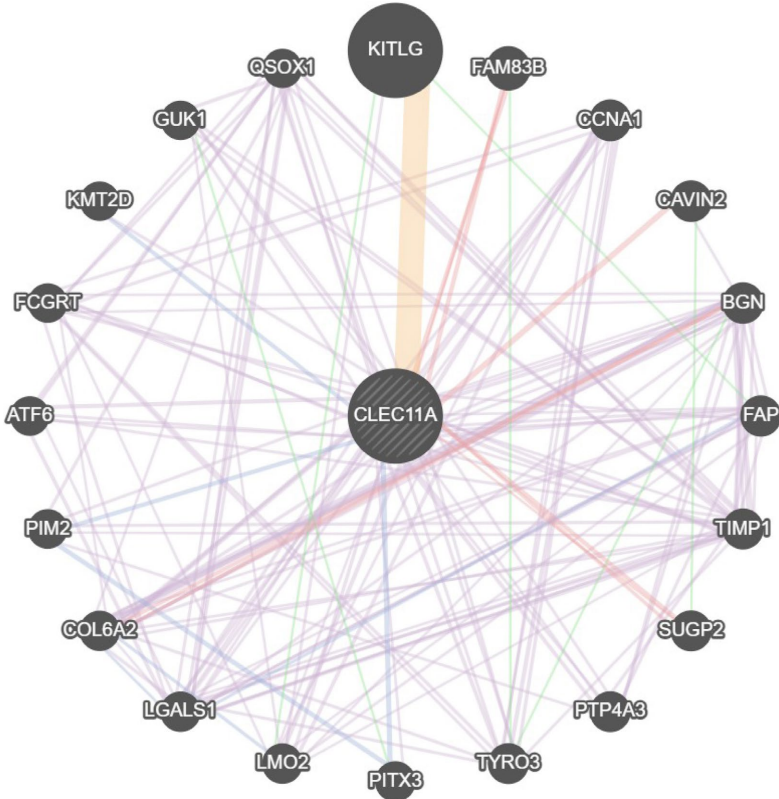


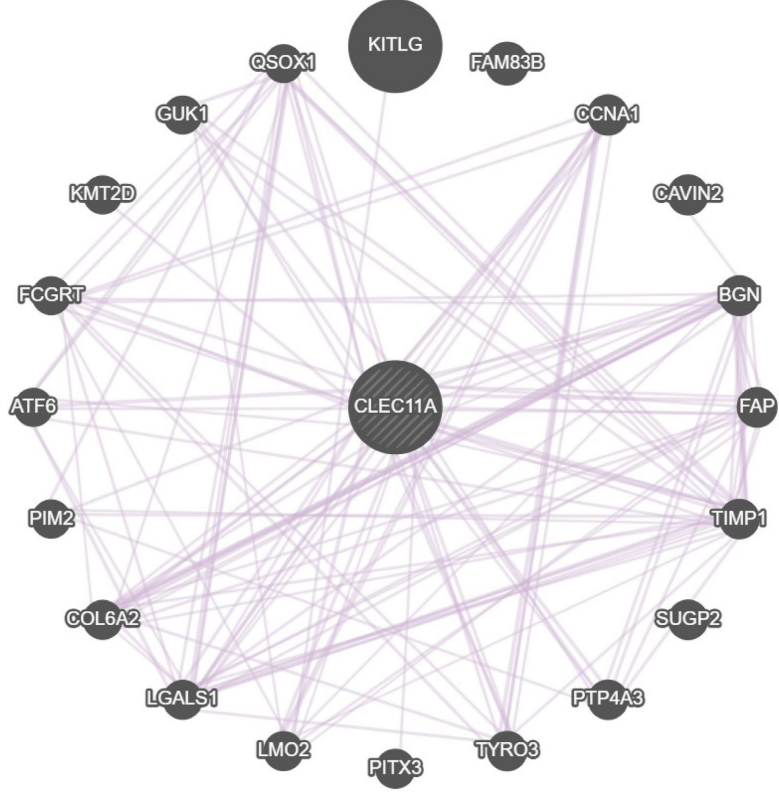
Figure 4. The relationship BETWEEN CLEC11A expression and immune cell infiltration ((a) Immune cell infiltration; (b) Methylation level; (c) The relationship between age and methylation level)
图 4. CLEC11A 表达与免疫细胞浸润的关系((a) 免疫细胞浸润; (b) 甲基化水平; (c) 年龄与甲基化的关系)

为 CLEC11A 可能通过 PI3K/AKT 信号通路介导细胞增殖提供了分子层面的证据。

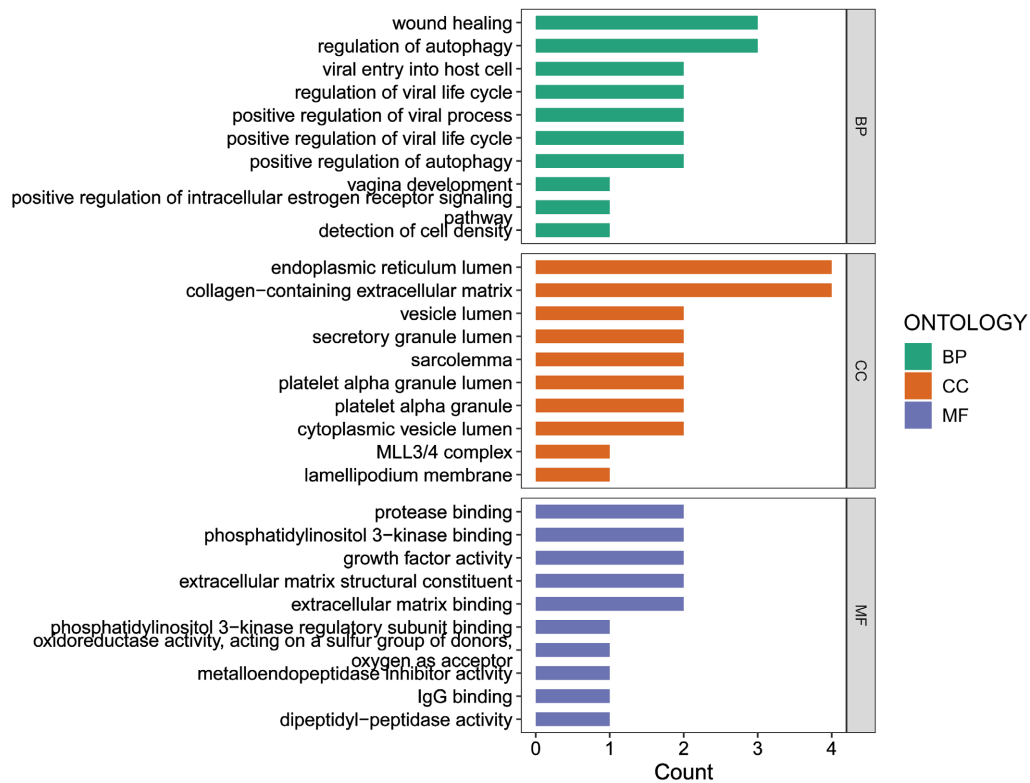
KEGG 通路富集结果(图 5(d))显示核心基因群显著参与急性髓系白血病、癌症转录失调、肌动细胞骨架调控及人乳头瘤病毒感染等通路。急性髓系白血病与 HPV 感染通路的共同富集提示 CLEC11A 可能在不同致癌机制中发挥枢纽作用：一方面通过调控造血细胞分化参与血液系统肿瘤发生，另一方面可能作为病毒入侵的共受体促进 HPV 相关实体瘤发展。特别值得关注的是肌动蛋白细胞骨架通路的显著富集，这为解释 CLEC11A 促进肿瘤细胞迁移侵袭的表型提供了潜在的机制基础——通过重塑细胞骨架结构增强细胞运动能力。



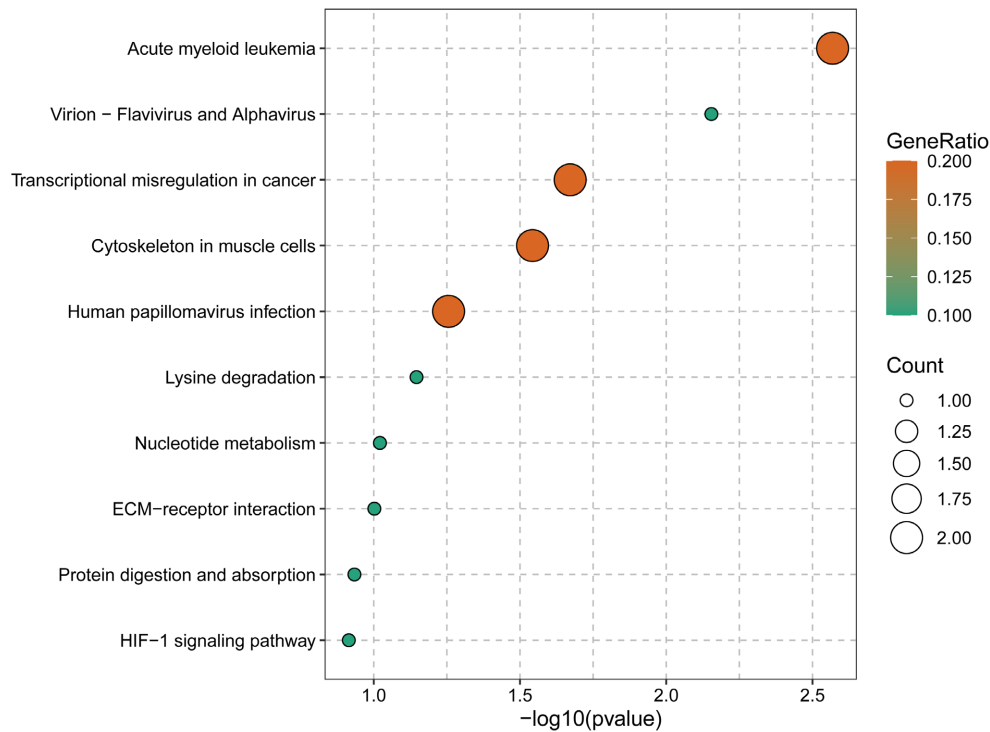
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 5. The results of functional enrichment of CLEC11A gene in colon cancer ((a), (b) The interaction expression of CLEC11A gene (c) Gene Ontology analysis (d) Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes enrichment analysis)
图 5. 结肠癌中 CLEC11A 基因功能富集结果((a), (b) CLEC11A 基因与相关基因的交互作用(c) GO 分析(d) KEGG 分析)

4. 讨论

高通量测序技术的发展完善推动恶性肿瘤精准医疗迈入新阶段,通过基因检测可分析肿瘤组织的基因突变情况,指导免疫及靶向治疗在内的个性化方案选择。最新研究已证实 CLEC11A 在肿瘤治疗领域具有较高潜在价值。例如 Tzu-Yin Lin 教授发现在 EGFR 突变的 LAC (肺腺癌)组织细胞中, CLEC11A 表达量增加同患者的不良预后呈正相关,原因可能是 CLEC11A 通过与血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)相协同间接促进肿瘤血管形成[9]。此外 Zheng Qing 等多位学者通过生物信息学分析发现 CLEC11A 高表达与 GC(胃癌)不良预后相关,并进一步通过 qRT-PCR、细胞迁移、侵袭、细胞周期分析和体内模型分析等方法验证了该结论[12]。然而在 Chengliang Yin 等学者的研究中显示 AML (急性髓性白血病)患者中 CLEC11A 高表达患者较低表达者预后好[13]。基于以上研究成果我们认为 CLEC11A 在不同恶性肿瘤中发挥着癌基因或抑癌基因作用,在肿瘤治疗领域潜在价值有待深入挖掘。

此次研究主要基于 TIMER2.0 数据库、UALCAN 数据库在线检索 CLEC11A 在泛癌肿瘤组织及癌旁组织中的表达差异,分别从基因表达水平、蛋白质表达水平证实了 CLEC11A 在 CRC 肿瘤组织中较癌旁组织高表达,且具有统计学意义($P < 0.05$)。通过绘制 K-M 生存曲线图发现 CLEC11A 表达量与 CRC 患者预后呈负相关,该基因在临床分期晚及存在淋巴结转移患者中的表达水平显著升高,综合临床病理特征及生存曲线分析结果由此推测 CLEC11A 或可成为 CRC 患者新的预后监测指标。

肿瘤微环境(TME)指肿瘤在发生和进展过程中所处生态环境,主要由肿瘤及其周围的免疫和炎症细胞、肿瘤相关成纤维细胞和附近的间质组织、肿瘤血管以及各种细胞因子及趋化因子等构成复杂而动态的生态系统[13],其特征主要包括低氧环境、酸性环境、间质高压、免疫抑制、血管生成及炎症状态等多方面共同影响肿瘤的发生转归。近年来针对 TME 开发的肿瘤治疗药物如免疫检查点抑制剂通过靶向干预 TME 中关键成分进而抑制肿瘤生长和转移在临床治疗中疗效显著[14]。VEGF-A 已被证实是肿瘤血管生成的主要驱动因素,基于此研发的针对血管内皮生长因子(VEGF)的贝伐珠单抗通过阻断 PI3K/AKT、ERK 和 MAPK 等信号通路减少新血管生成起到抗肿瘤作用,已被广泛应用于包括结直肠癌、非小细胞肺癌等众多癌症治疗中[15]。免疫细胞作为 TME 中关键一员,在肿瘤发生转归中起免疫监视及促肿瘤逃逸双重作用,为深入研究 CLEC11A 与 CRC 间作用关系,通过免疫细胞浸润分析发现,高表达的 CLEC11A 基因和 CD8+ T 细胞、CD4+ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞的免疫浸润呈正相关,与 B 细胞的浸润水平呈负相关。而巨噬细胞、中性粒细胞作为 TME 中数量最为丰富的免疫细胞,参与到了 TH1/TH2 模式当中维持免疫稳态[16]。RNA 甲基化的主要类型包括 N6-甲基腺苷(m6A)、5-甲基胞嘧啶(m5C)、N1-甲基腺苷(m1A)和 N7-甲基鸟苷(m7G)以及 3-甲基胞苷(m3C),其中 N6-甲基腺苷(m6A)为人类 mRNA 主要甲基化方式,约占 60%。甲基化可视为调控基因表达的开关,通过改变 DNA 片段活性影响细胞的分化、增殖和凋亡等过程,有关研究表明某些致癌基因甲基化异常激活导致癌症产生并参与 TME 中[17][18],这或间接证明 CLEC11A 的差异表达影响 CRC 的发生转归。

通过构建 PPI 网络查找到前 20 个与 CLEC11A 共表达基因如下:KITLC、FAM83B、CCNA1、CAVIN2、BGN、FAP、TIMP1、SUGP2、PTP4A3、TYRO3、PITX3、LMO2、LGALS1、COL6A2、PIM2、ATF6、FCGRT、KMT2D、GUK1、QSOX1。GO 富集分析显示这些基因主要参与伤口愈合和自噬调控等生物学过程。Dvorak 提出的“肿瘤即未愈合伤口”假说揭示慢性组织修复微环境与肿瘤发生存在密切关联[19][20]。例如,慢性炎症微环境可通过释放促增殖因子促进细胞恶性转化,而本研究发现 CLEC11A 共表达基因群在伤口愈合通路的显著富集,提示其可能通过调控组织修复-肿瘤转化的动态平衡参与致癌过程。在自噬调控方面,尽管自噬相关基因(如 ATG5、ATG7)已被证实具有肿瘤抑制和促癌的双重作用[21],但具体调控机制仍存在争议。近期研究表明,ATG5 在结直肠癌中呈现显著低表达,但其通过何种信号轴影

响肿瘤进展尚未明确[22]。本研究发现 CLEC11A 共表达网络与自噬调控通路存在显著关联, 暗示 CLEC11A 可能作为新型调控节点, 通过影响 ATG5 等关键分子参与自噬-肿瘤信号转导, 这为解析结直肠癌等肿瘤中自噬相关基因的调控网络提供了新视角。

在细胞组分层面, 共表达基因主要定位于内质网腔和细胞外基质。内质网作为蛋白质合成与修饰的核心场所, 其功能异常可能导致错误折叠蛋白积累, 进而激活肿瘤相关应激通路。而细胞外基质的动态重塑是 TME 形成的关键特征, 如 COL6A2 等胶原蛋白编码基因的异常表达可能通过改变基质刚度促进肿瘤细胞侵袭[22]。分子功能分析显示, 共表达基因主要涉及蛋白酶结合和生长因子活性, 提示该基因群可能通过调控蛋白酶-底物相互作用(如 TIMP1-MMP 轴)或分泌型生长因子(如 KITLC)影响肿瘤微环境稳态。

KEGG 通路分析进一步揭示这些基因显著富集于癌症转录失调通路[23]。该通路涵盖 MYC、NOTCH 等关键致癌转录因子的异常激活机制, 而本研究中 LMO2、PIM2 等基因已被证实可通过表观遗传修饰或转录后调控参与白血病发生。值得注意的是, KMT2D 作为组蛋白甲基转移酶编码基因, 其突变可导致全基因组 H3K4me1/2 修饰异常, 进而引发广泛的转录失调。这些发现提示 CLEC11A 共表达网络可能通过多层级转录调控(包括表观遗传修饰、转录因子激活及非编码 RNA 调控)参与肿瘤发生, 但其具体作用节点仍需通过染色质免疫共沉淀或单细胞转录组测序等技术进行深入解析。

本次研究主要基于多个在线数据库进行并进行交叉验证, 进一步查找相关文献资料论证 CLEC11A 基因在 CRC 患者中的研究价值, 或许能够为 CRC 的筛查、诊断、治疗及预后评估提供全新的思路与方向。但受限于各数据库样本量差异及未能进行细胞动物学实验, 此次研究存在一定局限性, 后续需进一步完善实验验证等。

5. 结论

综合上述生物信息学分析结果, CLEC11A 基因在 CRC 的发生发展进程中呈现出显著的生物学功能。本研究通过多维度生物信息学手段, 系统揭示了该基因在 CRC 病理机制中的核心作用。后续深入研究有望证实其作为 CRC 早期筛查、精准诊断及靶向治疗新型分子标志物的临床价值, 为结直肠癌诊疗策略的优化提供重要理论依据。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424.
- [3] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Erratum to Cancer Statistics, 2024(vol 74, pg 12-49, 2024). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 203-203.
- [4] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [5] 郭兰伟, 张兴龙, 蔡林, 等. 全球结直肠癌流行和防控现状[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(1): 57-65.
- [6] Frezza, E.E., Wachtel, M.S. and Chiriva-Internati, M. (2006) Influence of Obesity on the Risk of Developing Colon Cancer. *Gut*, **55**, 285-291.
- [7] Liedauer, D.I.F.H.R. (2019) The Prognostic Relevance of Pre-Operative C-Reactive Protein Levels in Colorectal Carcinoma Patients. Department of Surgery, Medical University of Vienna.
- [8] Bannwarth, S., Giordanengo, V., Lesimple, J. and Lefebvre, J. (1998) Molecular Cloning of a New Secreted Sulfated Mucin-Like Protein with a C-Type Lectin Domain That Is Expressed in Lymphoblastic Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 1911-1916. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.4.1911>
- [9] Ito, C., Sato, H., Ando, K., Watanabe, S., Yoshida, F., Kishi, K., *et al.* (2003) Serum Stem Cell Growth Factor for

- Monitoring Hematopoietic Recovery Following Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **32**, 391-398. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704152>
- [10] Lin, T., Yang, C., Chou, H., Cheng, C., Liu, Y., Wang, J., *et al.* (2022) EGFR Mutation-Harboring Lung Cancer Cells Produce CLEC11A with Endothelial Trophic and Tumor-Promoting Activities. *Cancers*, **14**, Article 1356. <https://doi.org/10.3390/cancers14051356>
- [11] Zheng, Q., Gong, Z., Li, B., Cheng, R., Luo, W., Huang, C., *et al.* (2024) Identification and Characterization of CLEC11A and Its Derived Immune Signature in Gastric Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1324959. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1324959>
- [12] Wang, M., Guo, J., Zhang, L., Kuek, V., Xu, J. and Zou, J. (2020) Molecular Structure, Expression, and Functional Role of Clec11a in Skeletal Biology and Cancers. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 6357-6365. <https://doi.org/10.1002/jcp.29600>
- [13] Yin, C., Zhang, J., Guan, W., Dou, L., Liu, Y., Shen, M., *et al.* (2021) High Expression of CLEC11A Predicts Favorable Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 608932. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.608932>
- [14] Bilotta, M.T., Antignani, A. and Fitzgerald, D.J. (2022) Managing the TME to Improve the Efficacy of Cancer Therapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 954992. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954992>
- [15] Klemm, F. and Joyce, J.A. (2015) Microenvironmental Regulation of Therapeutic Response in Cancer. *Trends in Cell Biology*, **25**, 198-213. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.006>
- [16] Elice, F., Rodeghiero, F., Falanga, A. and Rickles, F.R. (2009) Thrombosis Associated with Angiogenesis Inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **22**, 115-128. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2009.01.001>
- [17] Hinshaw, D.C. and Shevde, L.A. (2019) The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression. *Cancer Research*, **79**, 4557-4566. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-3962>
- [18] Dai, X., Ren, T., Zhang, Y. and Nan, N. (2021) Methylation Multiplicity and Its Clinical Values in Cancer. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **23**, e2. <https://doi.org/10.1017/erm.2021.4>
- [19] Li, Y., Jin, H., Li, Q., Shi, L., Mao, Y. and Zhao, L. (2024) The Role of RNA Methylation in Tumor Immunity and Its Potential in Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02041-8>
- [20] Kuraishy, A., Karin, M. and Grivennikov, S.I. (2011) Tumor Promotion via Injury and Death-Induced Inflammation. *Immunity*, **35**, 467-477. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.006>
- [21] Rybinski, B., Franco-Barraza, J. and Cukierman, E. (2014) The Wound Healing, Chronic Fibrosis, and Cancer Progression Triad. *Physiological Genomics*, **46**, 223-244. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00158.2013>
- [22] Metur, S.P., Lei, Y., Zhang, Z. and Klionsky, D.J. (2023) Regulation of Autophagy Gene Expression and Its Implications in Cancer. *Journal of Cell Science*, **136**, jcs260631. <https://doi.org/10.1242/jcs.260631>
- [23] Cho, D.H., Jo, Y.K., Kim, S.C., *et al.* (2012) Down-Regulated Expression of ATG5 in Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, **32**, 4091-4096.