DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.21.012
文章编号：1005-8982（2026）21-0082-07

临床研究·论著

结直肠癌组织NRF2蛋白表达与M1型TAMs的相关性及对患者预后的影响*

张恒阳，王云帅，王皇建，韩保卫
[新乡医学院洛阳市中心医院 外科(胃肠外科)，河南 洛阳 471600]

摘要：目的 探讨结直肠癌(CRC)组织中核转录因子红系2相关因子2(NRF2)蛋白表达与M1型肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的相关性，并分析其对CRC患者预后的影响。**方法** 回顾性分析2022年5月—2023年12月在新乡医学院洛阳市中心医院进行手术治疗的125例结直肠癌患者的临床资料。收集患者CRC组织。采用免疫组织化学方法检测CD86蛋白标记的CRC组织中的M1型TAMs的表达，根据CD86阳性细胞平均密度进行分组：高CD86阳性细胞组56例，低CD86阳性细胞组69例。采用Western blotting检测两组CRC组织中NRF2蛋白相对表达量。分析两组临床资料，采用Spearman法分析NRF2蛋白相对表达量与M1型TAMs的相关性。绘制生存曲线。采用多因素Cox比例风险回归模型分析CRC患者预后的影响因素。**结果** 高CD86组肿瘤大小<5 cm占比、分化程度中/低占比、$CD8^+$肿瘤浸润性细胞毒性T淋巴细胞($CD8^+$ TILs)密度高占比均高于低CD86组($P<0.05$)。高CD86组NRF2蛋白相对表达量高于低CD86组($P<0.05$)。Spearman相关分析结果表明，肿瘤大小($r_s=-0.328$，$P=0.000$)、分化程度($r_s=-0.237$，$P=0.008$)与CD86水平呈负相关，$CD8^+$ TILs密度($r_s=0.353$，$P=0.000$)、NRF2蛋白水平($r_s=0.763$，$P=0.000$)与CD86水平呈正相关。高CD86组预后总生存期长于低CD86组，高CD86组无病生存期长于低CD86组(均$P<0.05$)。多因素Cox比例风险回归分析结果表明：肿瘤大小≥5 cm[$\hat{HR}=2.091$(95% CI：1.012，4.319)]、分化程度中/低[$\hat{HR}=2.685$(95% CI：1.161，6.210)]均为影响CRC患者预后的危险因素($P<0.05$)；$CD8^+$ TILs密度高[$\hat{HR}=0.433$(95% CI：0.206，0.910)]、NRF2蛋白相对表达量高[$\hat{HR}=0.713$(95% CI：0.510，0.995)]均为影响CRC患者预后的保护因素($P<0.05$)。**结论** NRF2蛋白相对表达量与M1型TAMs水平呈正相关，是CRC患者预后的保护因素。

关键词： 结直肠癌；核转录因子红系2相关因子2蛋白；$CD8^+$肿瘤浸润性细胞毒性T淋巴细胞；M1型肿瘤相关巨噬细胞；免疫组织化学；预后
中图分类号： R735.3　　**文献标识码：** A

Correlation between NRF2 protein expression and M1-type tumor-associated macrophages in colorectal cancer tissues and their effects on patient prognosis*

Zhang Heng-yang, Wang Yun-shuai, Wang Huang-jian, Han Bao-wei
[Department of Gastrointestinal Surgery, Luoyang Central Hospital Affiliated to Xinxiang Medical University, Luoyang, Henan 471600, China]

Abstract: Objective To investigate the correlation between nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) protein expression in colorectal cancer tissues and M1-type tumor-associated macrophages (TAMs) and to analyze its effect on the prognosis of patients with colorectal cancer (CRC). **Methods** The clinical data of 125

收稿日期：2026-02-03
* 基金项目：河南省科技攻关项目(252102311272)
[通信作者] 韩保卫，E-mail：hanbaowei2015@163.com

patients with colorectal cancer who underwent surgery at Luoyang Central Hospital Affiliated to Xinxiang Medical University from May 2022 to December 2023 were retrospectively analyzed. CRC tissues were collected. Immunohistochemistry was used to detect M1-type TAMs in CRC tissues using CD86 as a marker. According to the mean density of CD86-positive cells, 56 patients were assigned to the high CD86-positive cell group and 69 to the low CD86-positive cell group. Western blotting was used to determine the relative expression of NRF2 protein in CRC tissues from the two groups. Clinical data were analyzed, Spearman correlation analysis was used to assess the correlation between relative NRF2 protein expression and M1-type TAMs, and survival curves were plotted. **Results** The proportions of tumors < 5 cm, moderate/poor differentiation, and high $CD8^+$ tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocyte ($CD8^+$ TIL) density were higher in the high CD86 group than in the low CD86 group ($P < 0.05$). Relative NRF2 protein expression was higher in the high CD86 group than in the low CD86 group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that tumor size (r_s = -0.328, $P = 0.000$) and degree of differentiation (r_s = -0.237, $P = 0.008$) were negatively correlated with CD86 levels, whereas $CD8^+$ TIL density ($r_s = 0.353$, $P = 0.000$) and NRF2 protein levels ($r_s = 0.763$, $P = 0.000$) were positively correlated with CD86 levels. Overall survival and disease-free survival were longer in the high CD86 group than in the low CD86 group (both $P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis showed that tumor size ⩾ 5 cm [$\hat{HR}$ = 2.091 (95% CI: 1.012, 4.319)] and moderate/poor differentiation [$\hat{HR}$ = 2.685 (95% CI: 1.161, 6.210)] were risk factors for the prognosis of patients with CRC ($P < 0.05$), whereas high $CD8^+$ TIL density [$\hat{HR}$ = 0.433 (95% CI: 0.206, 0.910)] and high relative NRF2 protein expression [$\hat{HR}$ = 0.713 (95% CI: 0.510, 0.995)] were protective factors ($P < 0.05$). **Conclusion** Relative NRF2 protein expression is positively correlated with M1-type TAM levels and is a protective prognostic factor in patients with CRC.

Keywords: colorectal cancer; nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protein; $CD8^+$ tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes; M1-type tumor-associated macrophages; immunohistochemistry; prognosis

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一，其发病率和病死率均居高不下，严重威胁着人类健康[1]。2022 年，中国新发 CRC 患者高达 51.71 万例，占全部恶性肿瘤的 10.7%，CRC 患者死亡 24.00 万例，占全部恶性肿瘤死亡的 9.3%[2]。全国 CRC 发病率和病死率分别为 36.63/10 万和 17.00/10 万，总体呈上升趋势[2]。近年来，随着分子生物学和免疫学研究的不断深入，肿瘤微环境在 CRC 发生、发展中的作用逐渐受到重视。肿瘤微环境是一个复杂的生态系统，包含多种细胞、细胞因子和信号通路，共同影响着肿瘤的生长、侵袭与转移[3]。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）作为肿瘤微环境的重要组成，根据其功能和表型的不同，分为 M1 型和 M2 型。M1 型 TAMs 具有抗肿瘤作用，通过分泌促炎细胞因子和诱导肿瘤细胞凋亡发挥作用；而 M2 型 TAMs 则具有促肿瘤作用，通过分泌生长因子和抑制免疫应答，促进肿瘤的生长和侵袭[4]。因此，分析 M1 型 TAMs 在 CRC 组织中的分布和功能状态，对于评估患者预后和制订治疗策略具有重要意义。核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, NRF2）是一种重要的抗氧化应激蛋白，通过调控多种抗氧化酶和解毒酶的表达，从而保护细胞免受氧化应激损伤[5]。研究表明 NRF2 蛋白在多种肿瘤中异常表达，并与肿瘤的增殖、侵袭和转移等生物学行为密切相关[6]。然而，NRF2 蛋白在 CRC 中的具体作用机制及与 M1 型 TAMs 的联系尚不清楚。本研究旨在探究 CRC 中 NRF2 蛋白、M1 型 TAMs 的相关性，并分析其对结直肠癌患者预后的影响，为 CRC 治疗策略的制订提供新的潜在靶点。

1　资料与方法

1.1　一般资料

回顾性分析 2022 年 5 月—2023 年 12 月在新乡医学院洛阳市中心医院进行手术治疗的 125 例 CRC 患者的临床资料。采用免疫组织化学方法检测 CD86 蛋白标记的结直肠癌组织中的 M1 型 TAMs 的表达，根据 CD86 阳性细胞平均密度进行分组：高 CD86 组 56 例，低 CD86 组 69 例。本研究经医院医学伦理委员会审核并批准（LL-20220416），并豁免患者知情同意。

1.2　纳入与排除标准

1.2.1　纳入标准　①经组织病理学确诊为原发性

CRC，且未接受过其他恶性肿瘤治疗；②接受根治性手术切除治疗，且手术记录完整；③随访资料完整。

1.2.2 排除标准 合并严重的心、肺、肝、肾等器官衰竭或免疫系统疾病等。

1.3 CD86阳性细胞平均密度

通过免疫组织化学染色观察CD86的表达。取CRC患者手术切除的肿瘤组织，并进行固定（4%甲醛溶液）、脱水、透明和包埋处理，制备成组织蜡块。将组织蜡块切成薄片（厚度4～6 μm），并粘贴在载玻片上。然后，使用小鼠抗CD86单克隆抗体（英国Abcam公司，CD86/1146，稀释比1∶200）对组织切片进行孵育，25 ℃孵育2 h，使抗体与蛋白结合。通过二氨基联苯胺显色，于400倍显微镜下（视野直径约0.237 mm）观察，分析肿瘤巢与肿瘤间质区域，具体步骤包括：①分别测量并计算2个区域的面积；②统计每个观察视野内的CD86阳性细胞数；③将CD86阳性细胞总数除以对应区域面积，计算得出各区域的CD86阳性细胞密度；④计算所有测量区域的平均CD86阳性细胞密度以进行综合评估。若高于平均密度（以29个/mm^3为界），则归为高CD86组；若低于或等于平均密度，则归为低CD86组。此评估过程由2名高级职称的病理科医师采用双盲法进行，对于评估结果不一致的患者，须进一步讨论以达成共识。

1.4 方法

1.4.1 临床资料收集 通过医院电子病历系统收集患者的临床病理资料，包括：年龄、性别、肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移情况、远处转移情况及TNM分期；收集患者术后石蜡包埋组织样本，进行CD8阳性肿瘤浸润性细胞毒性T淋巴细胞（CD8-positive tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes, $CD8^+$ TILs）的免疫组织化学检测，$CD8^+$ TILs密度的判定由2名高级职称病理科医师采用双盲法进行评估，在400倍显微镜下随机选取5个视野，计数CD8阳性细胞数，取平均值，并以中位数作为截断值将患者分为$CD8^+$ TILs高密度组和低密度组；通过门诊复查及电话随访相结合的方式进行随访，随访截止时间为2025年12月，记录患者的总生存期及无病生存期。总生存期定义为从手术日期至因任何原因死亡或末次随访日期的时间；无病生存期定义为从手术日期至首次出现肿瘤复发、转移或死亡的时间。

1.4.2 Westerrn blotting检测肿瘤组织中NRF2蛋白的表达 ①将肿瘤组织标本切成小块，加入适量预冷的放射免疫沉淀测定裂解液（北京索莱宝科技有限公司，R0020），使用低温研磨仪（武汉赛维尔生物科技有限公司，SWE-FP PLUS）使组织充分裂解。将裂解后的组织于4 ℃、12 000 r/min离心15～20 min，收集上清液。使用BCA蛋白定量试剂盒（上海碧云天生物技术有限公司，P0012）测定蛋白浓度。将标准品和待测样品加入96孔板，加入BCA工作液后于37 ℃孵育30 min，用酶标仪（瑞士Tecan公司，Infinite 200 pro）测定吸光度，根据标准曲线计算蛋白浓度。②根据所需凝胶浓度（10%～15%），将十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE）凝胶制备试剂（北京索莱宝科技有限公司，P1200）按比例混合，加入四甲基乙二胺后迅速倒入电泳板中，插入梳子待凝胶凝固。③将蛋白提取物与SDS-PAGE上样缓冲液（含溴酚蓝指示剂）按一定比例混合，95 ℃加热5 min使蛋白质变性。将凝胶板装配到电泳仪（武汉赛维尔生物科技有限公司，SVE-4）上，加入电泳缓冲液，拔出梳子后上样，每个孔蛋白上样量为30 μg。在恒定电压下进行电泳，浓缩胶恒压80 V运行30 min，分离胶恒压120 V运行60 min，直至溴酚蓝指示剂到达凝胶底部。将聚偏二氟乙烯（polyvinylidene fluoride, PVDF）膜在甲醇中活化数秒至1 min，然后移至转膜缓冲液中平衡。按照海绵→滤纸→凝胶→PVDF膜→滤纸→海绵的顺序组装转膜装置，注意排除气泡。将转膜装置放入转膜仪（武汉赛维尔生物科技有限公司，BVT-2）中，加入转膜缓冲液（含甲醇），恒流250 mA，冰浴中转膜90 min。将转印后的PVDF膜置于含5%脱脂奶粉的含Tween 20的Tris缓冲盐溶液（tris-buffered saline with Tween 20, TBST）中室温封闭1 h。将膜置于含兔抗人NRF2特异性一抗（英国Abcam公司，ab137550，稀释比1∶1 000）的TBST中（含3%牛血清白蛋白），4 ℃孵育过夜或室温孵育4 h。用TBST洗涤PVDF膜3次，10 min/次。将PVDF膜置于含辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase, HRP）标记的山羊抗兔二抗（美国CST公司，7074S，稀释比1∶3 000）的TBST中室温孵育1 h。用TBST洗涤PVDF膜3次，

10 min/次。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）作为内参蛋白，一抗为小鼠抗人 GAPDH 单克隆抗体（武汉三鹰生物技术有限公司，60004-1-Ig，稀释比 1∶5 000），二抗为 HRP 标记的山羊抗小鼠二抗（武汉三鹰生物技术有限公司，RGAM001，稀释比 1∶5 000），孵育条件同上。使用全自动化学发光成像系统（上海天能科技有限公司，Tanon 5200 Multi）对 PVDF 膜进行显影，加入化学发光底物（美国 Thermo Fisher Scientific 公司，34580）室温孵育 1 min，拍照记录结果。使用 Image J 软件对蛋白条带的灰度值进行分析，以 NRF2/GAPDH 灰度值作为 NRF2 蛋白的相对表达量。

1.5　统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，比较用 t 检验；计数资料以构成比或率（%）表示，比较用 χ^2 检验；相关性分析用 Spearman 法；Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，比较用 Log-rank χ^2 检验；影响因素分析采用多因素 Cox 比例风险回归模型。P <0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床资料比较

低 CD86 组与高 CD86 组年龄构成、性别构成、淋巴结转移率、远处转移率和 TNM 分期构成比较，经 χ^2 检验，差异均无统计学意义（P >0.05）。低 CD86 组与高 CD86 组肿瘤大小构成、分化程度构成和 $CD8^+$ TILs 密度构成比较，经 χ^2 检验，差异均有统计学意义（P <0.05）；高 CD86 组肿瘤大小<5 cm 占比、分化程度中/低占比、$CD8^+$ TILs 密度高占比均高于低 CD86 组。见表 1。

表 1　两组临床资料比较 例

组别	n	年龄		男/女/例	肿瘤大小		分化程度		淋巴结转移		远处转移		TNM 分期		$CD8^+$ TILs 密度	
		≥55 岁	<55 岁		<5 cm	≥5 cm	高	中/低	有	无	有	无	Ⅰ/Ⅱ期	Ⅲ/Ⅳ期	低	高
低 CD86 组	69	41	28	39/30	26	43	47	22	40	29	39	30	31	38	43	26
高 CD86 组	56	35	21	31/25	33	23	25	31	23	33	22	34	27	29	20	36
χ^2 值		0.123		0.017	5.600		6.974		3.532		3.675		0.134		8.752	
P 值		0.726		0.896	0.018		0.008		0.060		0.055		0.714		0.003	

2.2　两组 NRF2 蛋白相对表达量比较

低 CD86 组与高 CD86 组 NRF2 蛋白相对表达量分别为（1.32 ± 0.15）和（3.61 ± 0.98），经 t 检验，差异有统计学意义（t =19.153，P =0.000）；高 CD86 组 NRF2 蛋白相对表达量较高。见图 1。

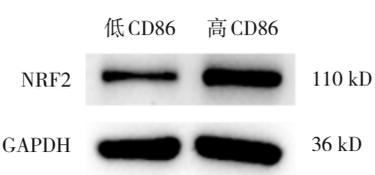


图 1　CRC 组织中 NRF2 蛋白的表达

2.3　肿瘤大小、分化程度、$CD8^+$ TILs 密度、NRF2 蛋白相对表达量与 CD86 水平的相关性

Spearman 相关性分析结果表明，肿瘤大小（r_s =-0.328，P =0.000）、分化程度（r_s =-0.237，P =0.008）与 CD86 水平呈负相关，$CD8^+$ TILs 密度（r_s =0.353，P =0.000）、NRF2 蛋白相对表达量（r_s =0.763，P =0.000）与 CD86 水平呈正相关。

2.4　两组 CRC 患者生存期比较

随访时间为 24 个月。高 CD86 组 11 例死亡，45 例存活，总生存率为 80.36%，低 CD86 组 24 例死亡，45 例存活，总生存率为 65.22%。两组总生存期比较，经 Log-rank χ^2 检验，差异有统计学意义（χ^2 =4.275，P =0.039），高 CD86 组高于低 CD86 组。两组无病生存期比较，经 Log-rank χ^2 检验，差异有统计学意义（χ^2 =4.843，P =0.028），高 CD86 组高于低 CD86 组。见图 2。

2.5　影响 CRC 患者预后的多因素 Cox 比例风险回归分析

以 CRC 患者是否死亡（否=0，是=1）和生存时间为因变量，肿瘤大小（<5 cm=0，≥5 cm=1）、分化程度（高=0，中/低=1）、$CD8^+$ TILs 密度（低=0，高=1）和 NRF2 蛋白相对表达量（实测值）为自变量，进行多因素 Cox 比例风险回归分析，结果显示：肿瘤大小≥

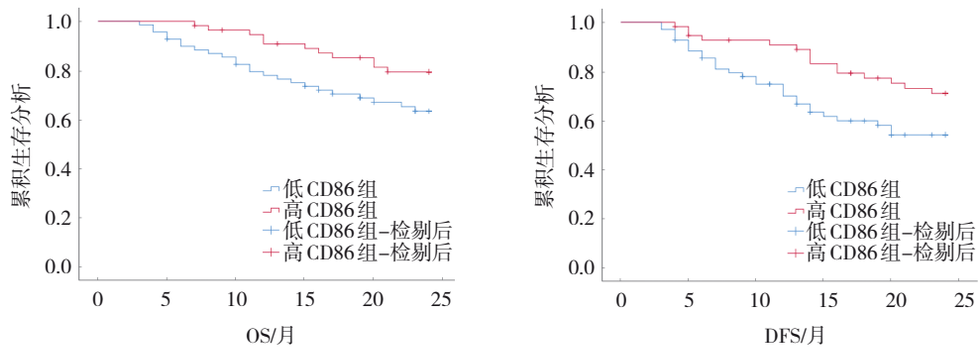


图2　两组CRC患者生存曲线比较

5 cm[$\hat{HR}$ =2.091（95% CI：1.012，4.319）]、分化程度中/低[$\hat{HR}$ =2.685（95% CI：1.161，6.210）]均为影响CRC患者预后的危险因素（P <0.05）；$CD8^+$ TILs密度高[$\hat{HR}$ =0.433（95% CI：0.206，0.910）]、NRF2蛋白相对表达量高[$\hat{HR}$ =0.713（95% CI：0.510，0.995）]均为影响CRC患者预后的保护因素（P <0.05）。见表2。

表2　影响CRC患者预后的多因素Cox比例风险回归分析参数

自变量因素	b	S_b	Wald χ^2值	P值	$\hat{HR}$值	95% CI	
						下限	上限
肿瘤大小	0.738	0.370	3.970	0.046	2.091	1.012	4.319
分化程度	0.988	0.428	5.326	0.021	2.685	1.161	6.210
$CD8^+$ TILs密度	−0.837	0.379	4.873	0.027	0.433	0.206	0.910
NRF2蛋白	−0.339	0.170	3.960	0.047	0.713	0.510	0.995

3　讨论

CRC作为常见的恶性肿瘤之一，其发病率和病死率均居高不下[7]。尽管手术、化疗、放疗及靶向治疗等综合治疗方法在CRC治疗中取得了显著进展，但患者的长期生存率仍然有待提高。近年来，随着对肿瘤微环境研究的深入，抗肿瘤免疫疗法逐渐成为CRC治疗的新热点。其中，针对TAMs和抗氧化应激蛋白NRF2的研究尤为引人注目。TAMs是肿瘤微环境中的重要免疫细胞，其表型和功能在肿瘤的发生、发展中起着关键作用[8]。M1型TAMs具有抗肿瘤作用，能够分泌促炎细胞因子和诱导肿瘤细胞凋亡[9]。而NRF2作为一种重要的抗氧化应激蛋白，其异常表达与多种肿瘤的增殖、侵袭和转移等生物学行为密切相关[10-11]。针对这些分子开展靶向治疗策略，如通过调节TAMs的极化方向或抑制NRF2蛋白的异常表达，为CRC的治疗提供了新的思路。

本研究通过回顾性分析125例CRC患者的临床资料，探讨了CRC组织中NRF2蛋白相对表达量与CD86阳性细胞水平的相关性，并分析了其对CRC患者预后的影响。本研究结果显示，CRC组织中NRF2蛋白相对表达量与CD86阳性细胞水平呈正相关。这一结果提示，NRF2与M1型TAMs可能存在某种协同作用，共同影响CRC的进展。NRF2作为一种抗氧化应激蛋白，通常在保护细胞免受氧化损伤方面发挥着重要作用[12-13]。然而，近年来的研究表明，NRF2在肿瘤中也发挥着复杂的作用，既可能抑制肿瘤的生长，也可能促进肿瘤的进展，这取决于肿瘤的类型、阶段及NRF2的表达水平等[14-16]。而在本研究中，NRF2蛋白高表达与CD86阳性细胞相伴出现，这意味着可能NRF2蛋白在促进TAMs向M1型活化或招募方面发挥重要作用。现有研究表明，NRF2激活后可调控下游抗氧化分子，降低活性氧水平，而适度的氧化应激是刺激巨噬细胞向M1型极化的关键驱动因素之一[17]。此外，NRF2还可能通过调控核因子-κB信号通路，影响促炎细胞因子如白细胞介素-1β、肿瘤坏死因子-α分泌，从而间接促进TAMs向M1型极化[18]。靳佩玉等[19]研究也发现，CRC组织中NRF2表达水

平与 TAMs 浸润程度密切相关，提示 NRF2 可能通过重塑肿瘤免疫微环境参与 CRC 进展。本研究结果表明，高 CD86 组的 CRC 患者生存期更长，NRF2 蛋白相对表达量高的 CRC 患者预后更好。这一发现与 Hsiao 等[20]的研究结果一致，即 M1 型 TAMs 具有抗肿瘤作用，能够抑制肿瘤细胞的生长。而 NRF2 高表达可减轻氧化应激对肿瘤浸润免疫细胞的损伤，维持 M1 型 TAMs 及 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤功能，从而间接抑制肿瘤的进展[21-22]。Liu 等[23]研究表明，NRF2 可通过激活 ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c 级联反应，抑制 CRC 的转移。

本研究还观察到 $CD8^+$ TILs 密度与 CD86 阳性细胞水平呈正相关，且高 $CD8^+$ TILs 密度是影响 CRC 患者预后的保护因素，提示 NRF2、M1 型 TAMs、$CD8^+$ TILs 可能存在协同调控关系。Cao 等[24]的研究指出，M1 型 TAMs 可通过分泌趋化因子招募 $CD8^+$ TILs，并增强其对肿瘤细胞的杀伤作用。同时，NRF2 通过调节肿瘤细胞的免疫原性，影响 $CD8^+$ TILs 对其识别的能力。本研究推测，NRF2 高表达可能通过促进 TAMs 向 M1 型极化，进而增强对 $CD8^+$ TILs 的招募与活化，形成一个有利于抗肿瘤免疫的正反馈调节闭环。此协同作用可能是本研究中高 CD86 组总生存期和无病生存期显著高于低 CD86 组的原因。此外，本研究发现肿瘤大小、分化程度是 CRC 患者预后不良的独立危险因素，与和小华等[25]的研究结果一致。而 $CD8^+$ TILs 密度高及 NRF2 蛋白高表达则是影响 CRC 患者预后的保护因素，与既往研究结论相符[19，26]。上述结果表明，免疫细胞浸润水平和 NRF2 表达水平在一定程度上反映了 CRC 患者机体的免疫状态和抗肿瘤能力[27]。

综上所述，本研究表明在 CRC 患者中，NRF2 蛋白相对表达量与 M1 型 TAMs 水平呈正相关，是 CRC 患者预后的保护因素，为深入探索 CRC 的病理机制提供了新的线索，并为 CRC 患者的预后评估和治疗策略的制订提供了新的潜在靶点。本研究亦存在一定局限性：首先，作为单中心回顾性研究，样本来源单一，可能存在选择偏倚；其次，未进行分层分析（如 TNM 分期、淋巴结转移状态），未能全面评估不同亚组 NRF2 及 M1 型 TAMs 的预后价值；最后，未进行 M2 型 TAMs 检测，无法对 M1/M2 型 TAMs 的预后差异进行比较。未来研究需要进一步探讨 NRF2 和 M1 型 TAMs 在 CRC 中的具体作用机制及潜在的治疗靶点。

参 考 文 献：

[1] 张丽, 凌晨, 沈轶骊. 血清 microRNA-21、microRNA-193a-3p 表达与结直肠癌患者手术预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(5): 1-6.

[2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.

[3] Selemane C, Ferro J, Lorenzoni C, et al. Is the incidence rate of colorectal cancer increasing in Mozambique? [J]. Ecancermedicalscience, 2024, 18: 1693.

[4] 尚靖, 路畅, 侯阳波, 等. 高转移性结直肠癌细胞通过分泌 KLF4 诱导 M2 型巨噬细胞极化对结直肠癌免疫逃逸的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(6): 1036-1042.

[5] 李莺, 吴迪, 谢兴明, 等. miR-373 靶向调控 JAK2/STAT6 信号通路抑制肿瘤相关巨噬细胞 M2 型极化对直肠癌细胞的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2025, 41(3): 211-220.

[6] 徐甲, 厉梦琪, 袁小琴. 肿瘤相关成纤维细胞分泌 THBS2 通过 PI3K/AKT 通路驱动巨噬细胞 M2 极化促进结直肠癌进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2026, 46(1): 1-13.

[7] 胡建, 龚航军, 韩刚, 等. 达芬奇机器人辅助下结直肠癌根治术对患者围手术期指标、胃肠功能及氧化应激的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(2): 78-84.

[8] 唐东豪, 陈进宝, 贾琳琳, 等. 蟾毒灵抑制 M2 型巨噬细胞介导的结直肠癌迁移和上皮间质转化[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(2): 310-315.

[9] 陈念芝, 唐诗韵, 冯媛媛, 等. 乌梅丸通过促进肿瘤相关巨噬细胞 M1 极化抗转移性结直肠癌的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(1): 92-100.

[10] Yan H, Wang Z, Teng D, et al. Hexokinase 2 senses fructose in tumor-associated macrophages to promote colorectal cancer growth[J]. Cell Metab, 2024, 36(11): 2449-2467.e6.

[11] 徐昱栋, 刘子梅, 陈宁, 等. CCR10 通过 NRF2 抑制结直肠癌细胞铁死亡的机制研究[J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(3): 326-334.

[12] Hu M, Yuan L, Zhu J. The dual role of NRF2 in colorectal cancer: targeting NRF2 as a potential therapeutic approach[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 5985-6004.

[13] 贺旸知歌, 姜旭, 张志文, 等. PTGS2 调控细胞增殖及抗氧化能力影响结肠癌患者预后[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(11): 1522-1529.

[14] Lu Y, Wei W, Li M, et al. The USP11/Nrf2 positive feedback loop promotes colorectal cancer progression by inhibiting mitochondrial apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(12): 873.

[15] Abdelgawwad El-Sehrawy A A M, Al-Dulaimi A A, Alkhathami A G, et al. NRF2 as a ferroptosis gatekeeper in colorectal cancer: implications for therapy[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(12): 16479-16506.

[16] Wang M, Hu S, Yang J, et al. Arenobufagin inhibits lung

metastasis of colorectal cancer by targeting c-MYC/Nrf2 axis[J]. Phytomedicine, 2024, 127: 155391.

[17] 赵娟, 陈瀚森, 曹思源. 氧化应激转录因子NRF2及其与肿瘤的关系[J]. 生物学教学, 2025, 50(3): 2-5.

[18] Huang Y, Yang W, Yang L, et al. Nrf2 inhibition increases sensitivity to chemotherapy of colorectal cancer by promoting ferroptosis and pyroptosis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 14359.

[19] 靳佩玉, 郗彦凤, 刘笑, 等. 结直肠癌中NRF2的表达与肿瘤相关巨噬细胞的关系及临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2024, 33(1): 25-31.

[20] Hsiao Y J, Hsieh M S, Chang G C, et al. Tp53 determines the spatial dynamics of M1/M2 tumor-associated macrophages and M1-driven tumoricidal effects[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 38.

[21] Dai J, Zeng Z, Wang L, et al. Obesity rewires $CD8^+$ T cell iron metabolism in adipose tissue to fuel metabolic inflammation[J]. Metabolism, 2026, 175: 156438.

[22] Jiang Z, Ye S, Wu Y, et al. Cyclopeptide RA-V from rubia yunnanensis restores activity of adagrasib against colorectal cancer by reducing the expression of Nrf2[J]. Pharmacol Res, 2024, 206: 107252.

[23] Liu C, Rokavec M, Huang Z, et al. Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(7): 1771-1785.

[24] Cao J, Liu C. Mechanistic studies of tumor-associated macrophage immunotherapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1476565.

[25] 和小华, 史跃燕, 张慧, 等. 血清 microRNA-33a-5p 在结直肠癌患者中的表达及生存预后的关系研究[J]. 四川医学, 2024, 45(4): 409-414.

[26] 王宝良, 张玲, 郝鹏, 等. 结直肠癌患者 $CD8^+$ T 细胞浸润、肿瘤免疫逃逸因子表达及其预后影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志, 2026, 54(1): 79-82.

[27] Pandey A, Trigun S K. Fisetin induces apoptosis in colorectal cancer cells by suppressing autophagy and down - regulating nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2) [J]. J Cell Biochem, 2023, 124(9): 1289-1308.

（童颖丹 编辑）

本文引用格式：张恒阳, 王云帅, 王皇建, 等. 结直肠癌组织NRF2蛋白表达与M1型TAMs的相关性及对患者预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(21): 82-88.

Cite this article as: ZHANG H Y, WANG Y S, WANG H J, et al. Correlation between NRF2 protein expression and M1-type tumor-associated macrophages in colorectal cancer tissues and their effects on patient prognosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(21): 82-88.