

# 结直肠癌中 MMP7 的表达与微血管密度的关系

黄一凡<sup>1</sup>, 白卓<sup>2</sup>, 何琳莉<sup>1</sup>

(1. 川北医学院基础医学与法医学院病理学教研室, 四川 南充 637000; 2. 眉山市人民医院病理科, 四川 眉山 620000)

**【摘要】目的:** 探讨结直肠癌(CRC)组织中基质金属蛋白酶7(MMP7)的表达与微血管密度(MVD)的关系。**方法:** 选取CRC组织140例为实验组, 同期CRC旁组织30例作为对照组, 实验组再根据MMP7表达分为阳性组( $n=114$ )和阴性组( $n=26$ )。应用免疫组织化学法检测实验组与对照组中MMP7表达和MVD值, 分析MMP7的表达、MVD值与CRC患者临床病理特征的关系并分析二者的相关性。**结果:** 实验组中MMP7阳性率与MVD均值分别为81.4%与 $(30.09 \pm 7.54)$ ; 对照组中MMP7阳性率与MVD均值分别为36.7%与 $(15.80 \pm 4.57)$ , 实验组MMP7阳性率及MVD均值高于对照组( $P < 0.05$ )。MMP7阳性组MVD均值高于MMP7阴性组[ $(31.51 \pm 6.92)$  vs.  $(23.88 \pm 7.12)$ ,  $P < 0.05$ ]。多因素分析显示, MMP7阳性率及MVD值均与肿瘤最大径及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ )。CRC组织中MMP7表达水平与MVD值正相关( $P < 0.05$ )。**结论:** CRC中MMP7呈高表达, 并与MVD值正相关, 提示MMP7可能促进CRC组织新生血管的形成, 有望为CRC患者抗血管治疗提供新的理论依据。

**【关键词】** 结直肠癌; 免疫组化; 基质金属蛋白酶7; 微血管密度

**【中图分类号】** R735.9 **【文献标志码】** A

## Correlation between MMP7 expression and MVD in colorectal cancer

HUANG Yi-fan<sup>1</sup>, BAI Zhuo<sup>2</sup>, HE Lin-li<sup>1</sup>

(1. Pathology Teaching and Research Office of Basic Medicine and Forensic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 2. Department of Pathology, Meishan People's Hospital, Meishan 620000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the correlation between the expression of matrix metalloproteinase 7 (MMP7) and microvascular density (MVD) in colorectal cancer (CRC) tissues. **Methods:** 140 cases of colorectal adenocarcinoma tissues were collected as the experimental group, and 30 cases of colorectal cancer adjacent tissues were collected as the control group. The experimental group was further divided into MMP7 positive group ( $n=114$ ) and MMP7 negative group ( $n=26$ ) based on MMP7 expression. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expression and MVD value in the experimental group and the control group. The relationship between MMP7 expression, MVD value, and clinical pathological characteristics of CRC patients was analyzed and the correlation between them was analyzed. **Results:** The positive rate of MMP7 and the mean MVD in experimental group were 81.4% and  $30.09 \pm 7.54$ , respectively. The positive rate of MMP7 and the mean value of MVD in control group were 36.7% and  $15.80 \pm 4.57$ , respectively. The positive rate of MMP7 and the mean value of MVD in the former were higher than those in the latter, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The mean MVD of MMP7 positive patients was higher than that of MMP7 negative patients ( $31.51 \pm 6.92$  vs.  $23.88 \pm 7.12$ ,  $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that the positive rate of MMP7 and MVD value were correlated with the maximum diameter of tumor and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The expression of MMP7 in CRC tissues was positively correlated with MVD values ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** MMP7 is highly expressed in CRC, and the expression of MMP7 is positively correlated with MVD value, suggesting that MMP7 may promote the formation of neovascularization in CRC tissue, which is expected to provide a new theoretical basis for the anti vascular treatment of CRC patients.

**【Key words】** Colorectal cancer; Immunohistochemistry; MMP7; MVD

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化道常见恶性肿瘤之一, 2020年全球癌症机构研究<sup>[1]</sup>统计显示, 其发病率及死亡率在恶性肿瘤中分别排在第二位和第三位。CRC临床症状隐匿, 患者不易察觉, 往往确诊就是中晚期。目前针对中晚期CRC患

者的治疗大多应用的方案较为类似, 但由于个体差异, 患者预后及不良反应相差较大。因此, 探索CRC发生发展的相关分子机制, 对相关信号通路进行干预, 丰富现有CRC治疗手段是研究的热点。CRC的发生发展与血管生成密切相关, 因此抑制肿

**基金项目:** 四川省南充市市校科技战略合作项目(22SXQT0197); 四川省南充市哲学社会科学重点研究基地名老中医医案研究中心2023年度资助项目(YAZX23-ZD-01)

**作者简介:** 黄一凡(1966-), 女, 高级实验师。E-mail: 296182017@qq.com

**通讯作者:** 何琳莉。E-mail: 151443387@qq.com

瘤血管生成可有效限制肿瘤生长。MMP7 是基质金属蛋白酶家族(MMPs)的一员,称为基质溶解素,能降解绝大多数细胞外基质(ECM)<sup>[2]</sup>,其最主要的功能是促进肿瘤细胞侵袭转移,除了能直接降解肿瘤细胞基底膜及周围基质使肿瘤细胞从原有部位发生迁移,还可间接影响上皮间质转化过程(EMT),协同各类血管生成因子促进肿瘤血管生成,间接影响肿瘤生长及转移<sup>[3-4]</sup>。微血管密度作为新生血管数目的具体量化指标,反应肿瘤组织中的血管生成情况。本研究旨在探讨 CRC 组织中 MMP7 的表达与 MVD 的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 组织标本 选取 2015 年 1 月至 2015 年 12 月川北医学院附属医院收治的 140 例结直肠腺癌患者的癌组织为实验组,其中男性 89 例,女性 51 例;年龄 27~84 岁;发生部位:直肠 102 例,结肠 38 例;有淋巴结转移 67 例,无淋巴结转移 73 例;TNM 分期:T1~T2 有 26 例,T3~T4 有 114 例。另选同期 CRC 旁组织 30 例作为对照组(距肿瘤 >5 cm,镜下无癌细胞累及)。所有蜡块均连续切片 4 张,每张切片厚度 4  $\mu\text{m}$ 。纳入标准:(1)肿瘤原发灶为结直肠;(2)术前未接受新辅助化疗;(3)术后接受规范化的临床辅助治疗。排除标准:(1)合并其他部位原发恶性肿瘤;(2)遗传性腺瘤性息肉病;(3)遗传性非息肉性 CRC。

1.1.2 主要试剂 鼠单克隆 MMP7 抗体购自美国圣克鲁斯公司;兔多克隆 CD34 抗体购自武汉菲恩公司;免疫组织化学法(IHC)SP 试剂盒、柠檬酸组织抗原修复液(100 $\times$ )、DAB 染色液(20 $\times$ )购自福州迈新生物公司。

### 1.2 方法

1.2.1 IHC 染色及阳性对照选择 IHC 染色根据 SP 染色试剂盒说明书步骤进行操作,所有抗体即用即配。MMP7 阳性对照为胰腺导管腺癌组织,CD34 阳性对照为正常肾脏组织;以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.2 IHC 结果判读 MMP7 结果判读:以细胞质出现黄色颗粒为阳性反应,每张切片在 IHC 染色均匀区域选取 5 个高倍镜视野(200 $\times$ ),染色强度分为不着色(0 分)、浅黄色(1 分)、棕黄色(2 分)和黄褐色(3 分);阳性细胞率以阳性染色细胞所占百分比划分,从 <5%、5%~25%、25%~50% 到 >50% 依次记为 0 分、1 分、2 分、3 分。切片由两位高年资病理医师分别评分,将阳性率与染色强度评分相加:0~2 分为阴性(-),3~6 分为阳性(+)。MVD 计数:采用 Weidener 法<sup>[5]</sup>,CD34 主要用于标记血管,

以血管内皮细胞膜或细胞质出现棕黄颗粒为阳性反应,被标记成棕黄色的单个内皮细胞或内皮细胞簇为一个微血管计数单位,不论是否形成管腔,管径大于 8 个红细胞直径以及有肌层的血管不参与计数。每张切片在低倍镜下(40 $\times$ )找出血管分布密集的区域,然后在其中选取 5 个高倍镜视野(200 $\times$ )进行计数,最终结果为 5 个区域血管数量的平均值。

### 1.3 观察指标

(1)不同 CRC 组织中 MMP7 的表达和 MVD 值;(2)MMP7 阳性组和阴性组 MVD 值;(3)实验组中 MMP7 的表达及 MVD 值与临床病理特征的关系。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;计数资料以 [ $n$  (%) ]表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验;影响因素采用多重线性回归或 Logistic 回归分析,相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义

## 2 结果

### 2.1 实验组与对照组中 MMP7 的表达和 MVD 值比较

MMP7 阳性表达为胞质中出现黄色颗粒。实验组 MMP7 阳性率及平均 MVD 计数均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1、图 1-图 4。

表 1 两组 MMP7 的表达和 MVD 值比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	MMP7 阳性	MVD 值
实验组( $n=140$ )	114(81.43)	30.09 $\pm$ 7.54
对照组( $n=30$ )	11(36.67)	15.80 $\pm$ 4.57
$\chi^2/t$ 值	25.67	18.57
$P$ 值	<0.01	<0.01

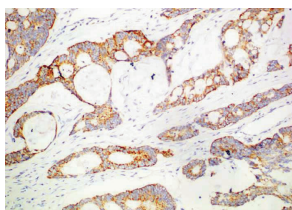


图 1 癌组织 MMP7 强阳性表达(200 $\times$ )

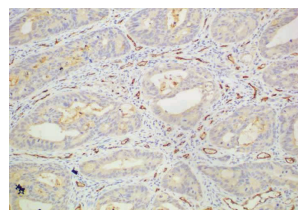


图 2 癌组织 MVD(200 $\times$ )

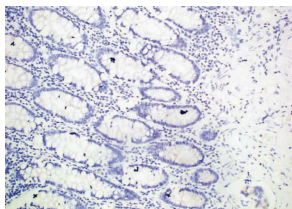


图 3 癌旁组织 MMP7 阴性表达(200 $\times$ )

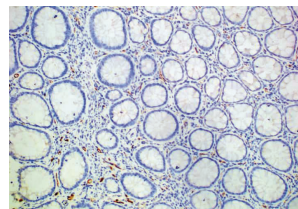


图 4 癌旁组织 MVD(200 $\times$ )

## 2.2 实验组中 MMP7 的表达及 MVD 值与临床病理特征的关系

单因素分析显示,实验组中 MMP7 的表达与肿瘤最大径、浸润深度、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),肿瘤最大径  $< 5$  cm、浸润深度  $T_{1-2}$ 、无淋巴结转移者 MMP7 阳性率较低,与性别、肿瘤部位、分化程度无关( $P > 0.05$ );MVD 值与肿瘤最大径、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),肿瘤最大径越大,浸润深度越深者 MVD 值越大,与年龄、性别、肿瘤部位、组织分化程度、浸润深度无关( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 实验组中 MMP7 的表达及 MVD 值与临床病理特征关系的单因素分析

临床病理特征	MMP7 阳性率	$\chi^2$ 值	P 值	MVD 值	t 值	P 值
年龄(岁)		0.03	0.86		0.11	0.92
<60	46(80.7)			30.18 ± 7.54		
≥60	68(81.9)			30.04 ± 7.59		
性别		0.48	0.49		0.27	0.79
男	75(84.3)			30.22 ± 7.59		
女	39(78.4)			29.86 ± 7.54		
肿瘤部位		2.23	0.14		0.62	0.54
结肠	34(89.5)			30.74 ± 8.13		
直肠	80(78.4)			29.85 ± 7.34		
肿瘤最大径(cm)		3.87	0.05		4.90	<0.01
<5	85(77.9)			28.55 ± 7.25		
≥5	29(93.5)			35.52 ± 5.98		
组织分化程度		0.01	0.92		1.81	0.07
低分化	14(82.4)			33.18 ± 8.32		
中~高	100(81.3)			29.67 ± 7.37		
浸润深度		16.06	<0.01		1.90	0.06
$T_{1-2}$	14(53.9)			27.58 ± 8.71		
$T_{3-4}$	100(87.7)			30.67 ± 7.17		
淋巴结转移		7.86	<0.01		3.30	<0.01
有	61(91.0)			32.20 ± 7.27		
无	53(72.6)			28.15 ± 7.31		

## 2.3 实验组中 MMP7 的表达与 MVD 的关系

在 140 例 CRC 组织中,114 例 MMP7 例阳性表达者 MVD 均值为(31.51 ± 6.92)个/视野(200 ×),26 例 MMP7 阴性表达者 MVD 均值为(23.88 ± 7.12)个/视野(200 ×),阳性组 MVD 值高于阴性组,差异有统计学意义( $t = -5.042, P < 0.001$ )。

## 2.4 实验组中 MMP7 表达、MVD 值与临床病理特征关系的多因素分析及二者相关性分析

多因素 Logistics 回归分析显示,影响实验组 MMP7 表达与肿瘤最大径,浸润深度及淋巴结转移有关( $P < 0.05$ )。见表 3。多重线性回归分析显示,MVD 值与肿瘤最大径、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ )。见表 4。相关性分析显示,CRC 组织中 MMP7 表达与 MVD 值呈正相关( $P < 0.001$ )。

表 3 实验组中 MMP7 的表达与临床病理特征关系的多因素分析

临床病理特征	$\beta$ 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	-0.05	0.01	0.95	0.35 ~ 2.56	0.92
性别	0.60	1.43	1.84	0.68 ~ 4.97	0.23
肿瘤部位	0.36	0.29	1.44	0.39 ~ 5.35	0.59
肿瘤最大径	-1.47	2.99	0.23	0.04 ~ 1.22	0.05
组织分化程度	-1.33	2.72	0.26	0.05 ~ 1.29	0.09
浸润深度	-1.58	7.23	0.21	0.07 ~ 0.65	0.01
淋巴结转移	-1.45	6.02	0.23	0.07 ~ 0.75	<0.01

表 4 实验组中 MVD 值与临床病理特征关系的多因素分析

	未标准化系数		标准化系数		t 值	P 值	共线性统计	
	B 值	SE 值	$\beta$ 值				容差	VIF
(常量)	26.23	2.83			9.26	0.00		
年龄	0.96	1.19	0.06		0.81	0.42	0.96	1.05
性别	-0.29	1.20	-0.02		-0.24	0.81	0.98	1.02
肿瘤最大径	7.12	1.44	0.39		4.96	0.00	0.91	1.09
分化程度	-0.55	1.83	-0.02		-0.30	0.76	0.91	1.09
浸润深度	0.83	1.55	0.04		0.54	0.59	0.90	1.11
淋巴结转移	4.01	1.20	0.27		3.34	0.00	0.90	1.11

## 3 讨论

CRC 作为发病率、死亡率排名均为前三的恶性肿瘤,且大部分 CRC 患者在经过一系列规范化治疗后 5 年生存率仍不理想,严重威胁人类健康。肿瘤血管生成、侵袭转移一直是恶性肿瘤研究中的热门话题,抑制肿瘤血管生成及侵袭转移是提高患者生存时间的有效措施。近年来针对肿瘤血管生成的靶向治疗较为普及,靶向治疗药物主要是 VEGF 抑制剂,如贝伐珠单抗等,但随着应用人群基数增加,其中部分患者出现耐药性<sup>[6-8]</sup>,原有的靶向药物不足以满足现有人群的需求,故需探索新的肿瘤血管生长的潜在靶点达到控制肿瘤侵袭转移的目的。

MMP7 作为基质金属蛋白酶家族的一员,和家族其他成员一样可以广泛降解细胞外基质,在肿瘤细胞迁移过程中充当“钻头”的作用。在正常组织中,MMP7 表达于子宫内膜的腺上皮细胞中,同时也可表达于各种外分泌腺,如乳腺、肝内胆管和皮肤汗腺等<sup>[2]</sup>。近年来,多项关于 MMP7 的研究<sup>[9-10]</sup>表明,其在调控癌症的发生发展以及介导各类型癌细胞的增殖分化、侵袭转移中发挥重要作用。Ishikawa 等<sup>[11]</sup>的研究利用 LC-MS/MS 分析 MMP7 处理后细胞特异性释放的标记蛋白片段,结果发现,MMP7 可通过细胞表面结合的硫酸胆固醇与结肠癌细胞结合,并通过裂解细胞表面蛋白(肝细胞生长因子激活因子抑制剂-1)诱导细胞聚集,这些聚集的细胞表现出显著增强的转移潜能,表明 MMP7 可以增加肿

瘤细胞的侵袭性;另外一项关于口腔鳞状细胞癌的研究<sup>[12]</sup>中,研究者将6个转移性肿瘤样本、6个非转移性肿瘤样本和6个正常组织样本的 mRNA 和 miRNA 表达谱进行微阵列分析,结果显示,与非转移性肿瘤相比,转移性肿瘤中 MMP7 表达上调;与正常组织相比,MMP7 在口腔鳞癌中明显上调,提示 MMP7 通过 miR-7109-5p 和 miR-34b 的调控在口腔鳞状细胞癌的转移过程中发挥重要作用。本实验运用 IHC 法检测了 140 例 CRC 和 30 例 CRC 旁组织中 MMP7 的表达情况,结果显示,癌组织 MMP7 阳性率高于癌旁组织( $P < 0.05$ ),表明 MMP7 在结直肠组织从正常黏膜上皮-癌的进展过程中发挥了一定作用。此外,大量免疫组化实验<sup>[13-18]</sup>证明,MMP7 在胰腺癌、胃癌、淋巴瘤、宫颈癌、胆囊癌、甲状腺癌等各个系统恶性肿瘤均出现表达水平升高。本研究在 CRCMMP7 与临床病理特征相关分析中发现,其表达与与肿瘤最大径、浸润深度、淋巴结转移有相关性( $P < 0.05$ ),在肿瘤最大径更大、浸润更深、有淋巴结转移的情况下,MMP7 阳性率更高,表明 MMP7 可能通过降解原发肿瘤灶周围细胞外基质,使肿瘤细胞更易向周围扩散并降解肿瘤间质中血管、淋巴管内皮细胞基底膜,使肿瘤细胞通过血道及淋巴道进行转移,进而参与 CRC 的生长及侵袭转移。

MVD 作为新生血管数目的具体量化指标,反映肿瘤组织中的血管生成情况。丰富的血管可以向肿瘤提供足够的营养支持,研究<sup>[19-22]</sup>发现,MVD 与 CRC 的生长及转移密切相关。MVD 不仅代表肿瘤内部血管数量,也反映肿瘤的生长、侵袭能力,是肿瘤生物学行为的一个有效指标。基于 CD34 在血管内皮细胞的表达敏感性高、染色强等优点<sup>[23]</sup>,本研究选择其作为血管免疫组化标记物,结果显示,MVD 值在 CRC 和 CRC 旁组织中差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且与 CRC 患者肿瘤最大径、淋巴结转移相关( $P < 0.05$ ),在肿瘤最大径更大、有淋巴结转移的患者中 MVD 值更高,提示 MVD 与肿瘤生长及侵袭转移相关。

肿瘤血管的生成是一个多基因、多步骤且大量分子参与的一个过程,MMP7 在其中扮演重要的角色。Nishizuka 等<sup>[24]</sup>研究发现,100  $\mu\text{g}$  重组基质溶素诱导血管生成的程度与 10  $\mu\text{g}$  碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)相同,MMP7 可通过降解基底膜以及刺激血管内皮细胞 DNA 合成促进肿瘤血管生成,另将反义 MMP7c-DNA 注射到小鼠皮下后,血管生成减少约 53%。此外,在一项体外血管<sup>[25]</sup>生成实验当中,MMP7 通过上调 MMP1、MMP2 的分泌,从而诱导血管生成。本实验结果也表明,MMP7 阳性癌组

织中 MVD 均值高于 MMP7 阴性癌组织( $P < 0.05$ ),表明 MMP7 与肿瘤血管生成密切相关。大量研究<sup>[26-27]</sup>也表明,在多种恶性肿瘤中,MMP7 与 MVD 均呈正相关。

综上,CRC 中 MMP7 呈高表达,MMP7 表达水平越高,MVD 值越大,提示 MMP7 可能促进 CRC 组织新生血管的形成,二者均可以作为 CRC 的重要生物学指标,联合检测有望成为诊断、判断肿瘤进展情况及抗肿瘤血管生成治疗的新理论依据。

#### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(3):145-164.
- [2] Gaire M, Magbanua Z, McDonnell S, et al. Structure and expression of the human gene for the matrix metalloproteinase matrilysin [J]. Journal of Biological Chemistry, 1994, 269(3):2032-2040.
- [3] Sakurai T, Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis [J]. Oncology, 2011, 81(Suppl 1):24-29.
- [4] van Hinsbergh VWM, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead [J]. Cardiovascular Research, 2008, 78(2):203-212.
- [5] Weidner N. New paradigm for vessel intravasation by tumor cells [J]. The American Journal of Pathology, 2002, 160(6):1937-1939.
- [6] Vasudev NS, Reynolds AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions [J]. Angiogenesis, 2014, 17(3):471-494.
- [7] Zhao M, Yu Z, Li Z, et al. Expression of angiogenic growth factors VEGF, bFGF and ANG1 in colon cancer after bevacizumab treatment in vitro: a potential self-regulating mechanism [J]. Oncology Reports, 2017, 37(1):601-607.
- [8] Zahra FT, Sajib MS, Mikelis CM. Role of bFGF in acquired resistance upon anti-VEGF therapy in cancer [J]. Cancers, 2021, 13(6):1422.
- [9] Ii M, Yamamoto H, Adachi Y, et al. Role of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human cancer invasion, apoptosis, growth, and angiogenesis [J]. Experimental Biology and Medicine (Maywood, N J), 2006, 231(1):20-27.
- [10] Liao HY, Da CM, Liao B, et al. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer [J]. Clinical Biochemistry, 2021, 92:9-18.
- [11] Ishikawa T, Kimura Y, Hirano H, et al. Matrix metalloproteinase-7 induces homotypic tumor cell aggregation via proteolytic cleavage of the membrane-bound Kunitz-type inhibitor HAI-1 [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(50):20769-20784.
- [12] Ren ZH, Wu K, Yang R, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and miRNAs in the metastasis of oral squamous cell carcinoma [J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1):24.
- [13] 陈刚, 姜威, 韩宇鹏, 等. 胰腺癌患者血清及病灶内 MMP7 表达与癌细胞侵袭性生长的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(3):402-404, 408.
- [14] 郭小刚, 李东, 黄自铎. GDF15 和 MMP7 的表达与胃癌临床病理特征及其预后的相关性 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(2):194-198.

- [15] 张洪叶,武亮,马德亮. 淋巴瘤细胞 AXIN、 $\beta$ -catenin、MMP7 和 MMP9 mRNA、蛋白表达水平及相互关系探讨[J]. 中国实验血液学杂志,2018,4(4):1105-1110.
- [16] 王婷婷,吴英杰. HMGB1 和 MMP7 在宫颈鳞癌组织中的表达[J]. 黑龙江医药科学,2018,41(1):68-69,71.
- [17] 熊开琴,张秀辉,江贤萍,等. p53、E-cadherin 和 MMP7 在胆囊癌中的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2007,23(6):660-664.
- [18] 钟宇华,梁华晟,林华德,等. E-cadherin、MMP7 在甲状腺癌组织中的表达及意义[J]. 江西医学院学报,2007,47(2):10-12.
- [19] Anannamcharoen S, Nimmanon T. Study of the vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and microvascular density (MVD) in primary colorectal cancer specimens[J]. Journal of the Medical Association of Thailand, 2012, 95(8):1041-1047.
- [20] Sundov Z, Tomic S, Alfirevic S, et al. Prognostic value of MVD, LVD and vascular invasion in lymph node-negative colon cancer[J]. Hepato-gastroenterology, 2013, 60(123):432-438.
- [21] Tian M, Yu L, Qin Y, et al. Correlation between metabolic tumor volume (MTV) and microvessel density (MVD) and blood-borne metastasis in colorectal carcinoma[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2015, 37(7):521-525.
- [22] den Uil SH, van den Broek E, Coupé VMH, et al. Prognostic value of microvessel density in stage II and III colon cancer patients: a retrospective cohort study[J]. BMC Gastroenterology, 2019, 19(1):146.
- [23] 熊正文,王炳胜,朱光君,等. CD34、CD31 与 FVIII 显示非小细胞肺癌微血管密度的对比研究[J]. 中国医师杂志,2003,5(4):438-441.
- [24] Nishizuka I, Ichikawa Y, Ishikawa T, et al. Matrilysin stimulates DNA synthesis of cultured vascular endothelial cells and induces angiogenesis *in vivo*[J]. Cancer Letters, 2001, 173(2):175-182.
- [25] Huo N, Ichikawa Y, Kamiyama M, et al. MMP-7 (matrilysin) accelerated growth of human umbilical vein endothelial cells[J]. Cancer Letters, 2002, 177(1):95-100.
- [26] 何英凯. 软骨肉瘤中 MMP7 表达和肿瘤微血管密度的意义[D]. 呼和浩特:内蒙古医学院,2003.
- [27] 周天贵,周承贵,陈先国,等. 肾癌组织中 MMP-7 表达和 MVD 测定及其临床意义[J]. 山东医药,2008,48(40):22-24.
- (收稿日期:2024-01-02 修回日期:2024-03-12)

(上接第 725 页)

- [6] Goodwin CB, Yang Z, Yin F, et al. Genetic disruption of the PI3K regulatory subunits, p85 $\alpha$ , p55 $\alpha$ , and p50 $\alpha$ , normalizes mutant PTPN11-induced hypersensitivity to GM-CSF[J]. Haematologica, 2012, 97(7):1042-1047.
- [7] Wei Z, Jiang X, Qiao H, et al. STAT3 interacts with Skp2/p27/p21 pathway to regulate the motility and invasion of gastric cancer cells[J]. Cellular Signalling, 2013, 25(4):931-938.
- [8] Cho TM, Kim JY, Kim YJ, et al. C-terminal HSP90 inhibitor L80 elicits anti-metastatic effects in triple-negative breast cancer via STAT3 inhibition[J]. Cancer Letters, 2019, 447:141-153.
- [9] Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. The Lancet, 2016, 387(10022):1012-1024.
- [10] Tang LL, Chen WQ, Xue WQ, et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Letters, 2016, 374(1):22-30.
- [11] Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy[J]. Cancer, 2016, 122(4):546-558.
- [12] Chen L, Zhang Y, Lai SZ, et al. 10-year results of therapeutic ratio by intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. The Oncologist, 2019, 24(1):e38-e45.
- [13] Massip Copiz MM, Santa Coloma TA. C-Src and its role in cystic fibrosis[J]. European Journal of Cell Biology, 2016, 95(10):401-413.
- [14] Idrees M, Oh SH, Muhammad T, et al. Growth factors, and cytokines; understanding the role of tyrosine phosphatase SHP2 in gametogenesis and early embryo development[J]. Cells, 2020, 9(8):1798.
- [15] 高亚楠. 溴酚化合物 LXQ-217 靶向 SHP2 的抗肿瘤活性及作用机制研究[D]. 济南:山东大学,2022.
- [16] Xu J, Zeng LF, Shen W, et al. Targeting SHP2 for EGFR inhibitor resistant non-small cell lung carcinoma[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 439(4):586-590.
- [17] Ruess DA, Heynen GJ, Ciecieski KJ, et al. Mutant KRAS-driven cancers depend on PTPN11/SHP2 phosphatase[J]. Nature Medicine, 2018, 24(7):954-960.
- [18] Chen MJ, Wang YC, Wu DW, et al. Association of nuclear localization of SHP2 and YAP1 with unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer[J]. Pathology, Research and Practice, 2019, 215(4):801-806.
- [19] Araki T, Chan G, Newbigging S, et al. Noonan syndrome cardiac defects are caused by PTPN11 acting in endocardium to enhance endocardial-mesenchymal transformation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(12):4736-4741.
- [20] Achkova D, Maher J. Role of the colony-stimulating factor (CSF)/CSF-1 receptor axis in cancer[J]. Biochemical Society Transactions, 2016, 44(2):333-341.
- (收稿日期:2024-02-19 修回日期:2024-04-02)