doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.021

RCN2 和 PEAK1 在结直肠癌中的表达与临床病理特征及预后的关系 *

赵晓昕 董 严 顾 焱 陈艳荣 欧娟娟△

（陆军军医大学第一附属医院肿瘤科 重庆 400038）

摘要 目的：检测网织钙结合蛋白 2(RCN2)和伪足富集的非典型激酶 1(PEAK1)蛋白在结直肠癌组织中的表达情况，分析 RCN2 和 PEAK1 表达与患者临床病理特征和预后的关系。**方法：**免疫组织化学法检测 90 例结直肠癌组织及其癌旁正常组织中 RCN2 和 PEAK1 蛋白表达情况，分析结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 表达与患者临床病理特征的关系，Kaplan-Meier 生存曲线分析 RCN2 和 PEAK1 表达对患者预后的影响，Spearman 等级相关检验结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 表达的相关性。**结果：**RCN2 和 PEAK1 蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率均明显高于癌旁正常组织(P<0.05)。结直肠癌组织 RCN2 表达与肿瘤直径、浸润深度和 TNM 分期均有关(P<0.05)，PEAK1 表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期均有关(P<0.05)。Log Rank 检验结果显示，RCN2 阳性表达组和 PEAK1 阳性表达组患者的术后 5 年总生存率均分别低于 RCN2 阴性表达组和 PEAK1 阴性表达组患者(P<0.05)。结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 表达呈正相关性(r=0.586，P=0.000)。**结论：**RCN2 和 PEAK1 蛋白在结直肠癌组织中呈高表达，且均与肿瘤恶性进展和不良预后关系密切。RCN2 和 PEAK1 可作为结直肠癌治疗靶标的候选分子。

关键词：RCN2；PEAK1；结直肠癌；临床病理特征；预后；相关性

中图分类号：R735.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2019)12-2299-05

The Expressions of RCN2 and PEAK1 in the Colorectal Cancer and the Correlations with the Clinicopathological Characteristics and the Prognosis*

ZHAO Xiao-xin, DONG Yan, GU Yan, CHEN Yan-rong, OU Juan-juan△

(Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: To detect the protein expressions of reticulocalbin-2 (RCN2) and pseudopodium-enriched atypical kinase 1 (PEAK1) in the colorectal cancer tissues, to evaluate their correlations with the clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods:** The immunohistochemistry assay was applied to detect the protein expressions of RCN2 and PEAK1 in 90 cases of the colorectal cancer tissues and the adjacent normal colorectal tissues. The correlations of RCN2/PEAK1 expression with the clinicopathological characteristics were analyzed, and the Kaplan-Meier survival curve was utilized to analyze the influence of RCN2/PEAK1 expression on the prognosis. Moreover, the Spearman was used to examine the correlation between the RCN2 and PEAK1 expression. **Results:** The positive rates of RCN2 and PEAK1 protein in the colorectal cancer tissues were higher than those in the adjacent normal colorectal tissues(P<0.05). In the colorectal cancer tissues, the RCN2 expression was positively correlated with the tumor size, the depth of invasion and the TNM stages (P<0.05), besides, the PEAK1 expression was positively correlated with the depth of invasion, the lymph node metastasis and the TNM stages (P<0.05). The Log Rank results showed that the 5-year overall survival rates in the RCN2-positive group and the PEAK1-positive group were both lower than those in the RCN2-negative group and the PEAK1-negative group, respectively(P<0.05). In the colorectal cancer tissues, there was a positive correlation between the RCN2 and PEAK1 expression (r=0.586, P=0.000). **Conclusion:** The RCN2 and PEAK1 protein are up-regulated in the colorectal cancer tissues, which was correlated with progression and poor prognosis. RCN2 and PEAK may be the candidates for the therapeutic biomarkers of colorectal cancer.

Key words: RCN2; PEAK1; Colorectal cancer; Clinicopathological characteristics; Prognosis; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)12-2299-05

前言

结直肠癌是全球常见的恶性肿瘤之一，多种危险因素可诱导结直肠癌发生，如饮食习惯[1]、家族性腺瘤性息肉病[2]、溃疡性结肠炎[3]和结肠腺瘤[4]等。近年来结直肠癌的临床诊断和治疗方面取得了巨大进展，然而仍缺乏能够显著改善患者预后的分子治疗靶标，导致结直肠癌患者的预后较差，阐明导致结直肠癌的恶性进展的分子机制，寻找有效的分子治疗靶标，有助于提

* 基金项目：重庆市社会民生科技创新专项(cstc2015shmszx120058)

作者简介：赵晓昕(1980-)，女，本科，副主任医师，研究方向：结直肠癌的内科综合治疗，E-mail：13808393971@139.com

△ 通讯作者：欧娟娟(1979-)，女，博士，副主任医师，研究方向：结直肠癌的内科综合治疗，E-mail：13957751@qq.com

(收稿日期：2018-10-27 接受日期：2018-11-22)

高结直肠癌患者的临床治疗疗效[5-7]。网织钙结合蛋白 2（RCN2），又名 ERC-55，含有 6 个 EF-hand 结构，定位于胞浆内质网。目前，关于 RCN2 功能的研究主要集中在细胞分化[8]和内分泌调节[9]等方面，如 Manichaikul 等[9]发现，在动脉粥样硬化小鼠模型中，RCN2 是细胞因子表达的重要调节器，然而关于 RCN2 在肿瘤中作用的研究较少。伪足富集的非典型激酶 1（PEAK1），又名 Sgk269，是一种缺乏激酶活性的 " 假激酶 "，定位于肌动蛋白细胞骨架和黏着斑，并且参与调节黏着斑转化[10-12]。有研究表明，PEAK1 在胰腺癌[13]和乳腺癌[14]等多种恶性肿瘤中表达增加，并且是肿瘤细胞生长和侵袭的正向调控因子，但是关于其在结直肠癌中的功能研究甚少。本研究旨在探究 RCN2 和 PEAK1 在结直肠癌中表达的临床意义，以期为结直肠癌的临床治疗提供理论基础，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2011 年 1 月至 2013 年 1 月行根治切除手术的结直肠癌患者 90 例，其中，结肠癌患者 55 例，直肠癌患者 35 例；男性患者 50 例，女性患者 40 例；<60 岁患者 49 例，≥ 60 岁患者 41 例，平均年龄（45.21± 6.92）岁；肿瘤直径 <5 cm 患者 42 例，肿瘤直径≥ 5 cm 患者 48 例；肿瘤中高分化程度患者 79 例，肿瘤低分化程度患者 11 例；肿瘤浸润深度 T1+T2 患者 30 例，肿瘤浸润深度 T3+T4 患者 60 例；有淋巴结转移患者 35 例，无淋巴结转移患者 55 例；有远处转移患者 65 例，无远处转移患者 25 例；TNM 分期 I+II 患者 47 例，TNM 分期 III+IV 患者 43 例，所有患者均签署知情同意书。纳入标准：术前未经放化疗等抗肿瘤治疗；术后确诊为结直肠癌。排除标准：合并其他恶性肿瘤；患有家族性腺瘤性息肉病。手术过程中，切取肿瘤组织及距肿瘤组织上缘 10 cm 外的癌旁正常组织，冲洗后，置于液氮中保存。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 免疫组织化学实验

新鲜组织样本，经 10%福尔马林固定后，石蜡包埋，连续 4 μm 切片；于二甲苯中脱蜡后，依次用梯度乙醇进行水化；置于 PH6.0 柠檬酸钠缓冲液中，微波加热 3 min，自然冷却；置于 3% H_2O_2 的甲醇溶液中 10 min，PBS 缓冲液洗涤 3 次，每次 5 min；置于羊血清中，室温孵育 30 min；分别加入 RCN2 和 PEAK1 一抗工作液（稀释比例 1:1000），4℃孵育 18~24 h，PBS 缓冲液洗涤 3 次，每次 5 min；加入相应的生物素二抗和链霉菌抗生物素蛋白 - 过氧化酶（SP），室温孵育 15 min，加入 DAB 溶液，37℃孵育 5 min，苏木素复染，蒸馏水洗涤后，1%盐酸酒精分色数秒，蒸馏水洗涤，显微镜下观察。

结果判断：RCN2 蛋白和 PEAK1 蛋白均主要定位于细胞质，根据阳性细胞百分比和染色强度进行评分，由 2 位病理专业医师进行双盲独立评分，随机观察 5 个视野，计算阳性细胞百分比评分：0 分，0~9%；1 分，10%~25%；2 分，26%~50%；3 分，51%~75%；4 分，76%~100%。染色强度评分：0 分，无染色；1 分，浅黄色；2 分，棕黄色；3 分，深棕色。计算阳性细胞百分比评分与染色强度评分的乘积，以 0~5 分为阴性表达，6~12 分为阳性表达。

1.3 统计分析

所有数据采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计数资料以例或百分比表示，两组间比较采用卡方（x^2）检验，Kaplan-Meier 生存曲线、Log Rank 检验 RCN2 和 PEAK1 表达对患者预后的影响，Spearman 等级相关检验 RCN2 和 PEAK1 表达之间的相关性。检验标准 α=0.05，P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 的表达

在结直肠癌组织中，RCN2 蛋白阳性表达率为 57.78%（52/90），明显高于癌旁正常组织的 23.33%（21/90），差异有统计学意义（x^2=22.146，P=0.000）；PEAK1 蛋白阳性表达率为 73.33%（66/90），明显高于癌旁正常组织的 13.33%（12/90），差异有统计学意义（x^2=66.030，P=0.000）。

2.2 结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 表达与患者临床病理特征的关系

结直肠癌组织中，RCN2 表达与患者年龄、性别、肿瘤分化程度、淋巴结转移和远处转移均不相关（P 均 >0.05），肿瘤直径≥ 5 cm 的肿瘤组织中 RCN2 蛋白阳性表达率高于肿瘤直径 <5 cm，浸润深度 T3+T4 的肿瘤组织中 RCN2 蛋白阳性表达率高于浸润深度 T1+T2，TNM 分期 III+IV 肿瘤组织中 RCN2 蛋白阳性表达率高于 I+II 肿瘤组织（P 均 <0.05）；结直肠癌组织中，PEAK1 表达与患者年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤分化程度和远处转移均不相关（P 均 >0.05），浸润深度 T3+T4 的肿瘤组织中 PEAK1 蛋白阳性表达率高于浸润深度 T1+T2，有淋巴结转移的肿瘤组织中 PEAK1 蛋白阳性表达率高于无淋巴结转移肿瘤组织，TNM 分期 III+IV 肿瘤组织中 PEAK1 蛋白阳性表达率高于 I+II 肿瘤组织（P 均 <0.05），见表 1。

2.3 结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 表达对患者预后的影响

RCN2 阳性表达组患者的术后五年总生存率为 53.85%（24/52），明显低于 RCN2 阴性表达组患者的 76.32%（28/38），差异有统计学意义（x^2=4.531，P=0.033）；Kaplan-Meier 生存曲线、Log Rank 分析结果显示，两组患者的术后生存时间存在统计学差异（Log Rank x^2=3.159，P=0.047），见图 1A。PEAK1 阳性表达组患者的术后五年总生存率为 43.94%（37/66），明显低于 PEAK1 阴性表达组患者的 83.33%（20/24），差异有统计学意义（x^2=4.915，P=0.027），Kaplan-Meier 生存曲线、Log Rank 分析结果显示，两组患者的术后生存时间存在统计学差异（Log Rank x^2=3.368，P=0.042），见图 1B。

2.4 结直肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 表达的相关性

Spearman 等级相关检验结果显示，在结肠癌组织 RCN2 和 PEAK1 蛋白表达呈正相关性（r=0.586，P=0.000）。数据相关散点图见图 2。

3 讨论

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤，据统计，全球每年约有 120 例新发病例，61 万死亡病例，约 40%~50%患者存在淋巴结或者远处转移，转移是导致结直肠癌患者高死亡率的主要原因[15-18]。在我国，结直肠癌的发病率较高，据统计，我国结直肠癌患者的死亡率位居恶性肿瘤的第五位，患者预后较差，平均 5 年生存率仅约 65%，严重威胁患者的生活质量和生命健康[19-21]。

表 1 RCN2 和 PEAK1 表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

Table 1 Relationship between RCN2 and PEAK1 expression and clinicopathological characteristics of colorectal cancer patients[n(%)]

Pathological features	n	RCN2		x^2 value	*P* value	PEAK1		x^2 value	*P* value
		Positive(n=52)	Negative(n=38)			Positive(n=66)	Negative(n=24)		
Age(years)									
<60	49	28(57.14)	21(42.86)	0.018	0.894	35(71.43)	14(28.57)	0.200	0.655
≥ 60	41	24(58.54)	17(41.46)			31(75.61)	10(24.39)		
Gender									
Male	50	31(62.00)	19(38.00)	0.822	0.365	36(72.00)	14(28.00)	0.102	0.749
Female	40	21(52.50)	19(47.50)			30(75.00)	10(25.00)		
Tumor diameter(cm)									
<5	42	18(42.86)	24(57.14)	7.187	0.007	31(73.81)	11(26.19)	0.009	0.924
≥ 5	48	34(70.83)	14(29.17)			35(72.20)	13(27.80)		
Degree of differentiation									
Middle and high differentiation	79	45(56.96)	34(43.04)	0.176	0.675	59(74.68)	20(25.32)	0.603	0.438
Poorly differentiated	11	7(63.64)	4(36.36)			7(63.64)	4(36.36)		
Depth of infiltration									
T1+T2	30	12(40.00)	18(60.00)	5.830	0.016	17(56.67)	13(43.33)	6.392	0.011
T3+T4	60	40(66.67)	20(33.33)			49(81.67)	11(18.33)		
Lymph node metastasis									
Yes	35	18(51.43)	17(48.57)	0.946	0.331	31(88.57)	4(11.43)	6.800	0.009
No	55	34(61.82)	21(38.18)			35(63.64)	20(36.36)		
Distant metastasis									
Yes	65	36(55.38)	29(44.62)	0.549	0.459	45(69.23)	20(30.77)	2.014	0.156
No	25	16(64.00)	9(36.00)			21(84.00)	4(16.00)		
TNM staging*									
I+II	47	16(34.04)	31(65.96)	22.717	0.000	28(59.57)	19(40.43)	9.523	0.002
III+IV	43	36(83.72)	7(16.28)			38(88.37)	5(11.63)		

Note: *According to the American Cancer Association (AJCC) Handbook of cancer staging(Seventh Edition).

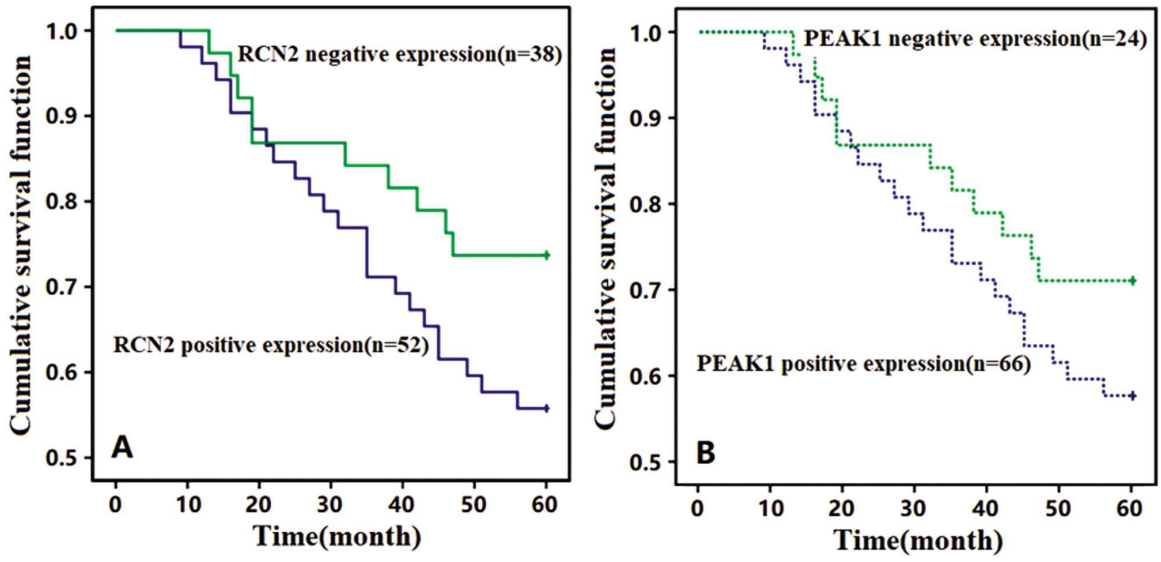

图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve

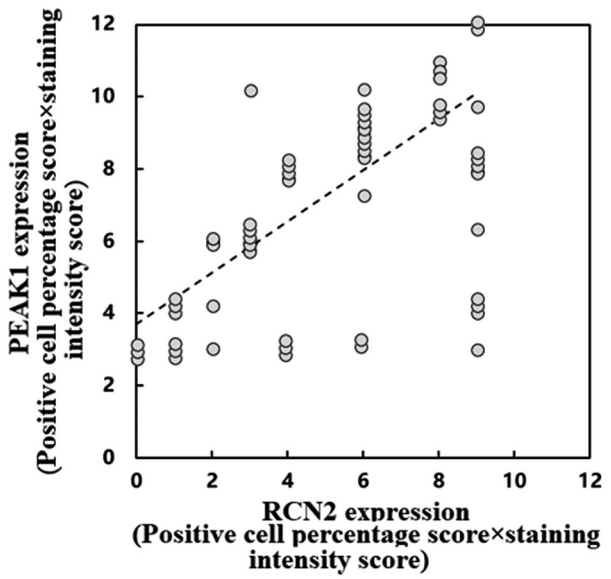

图 2 RCN2 和 PEAK1 表达数据相关散点图

Fig.2 Scatter plot of correlation between RCN2 and PEAK1 expression

寻找有效的结直肠癌治疗靶标对提高患者治疗效率、改善患者预后，具有积极的临床意义。钙离子是重要的第二信使，可将细胞外信号转导至细胞内，参与调控多种生物学效应，如细胞间离子转运、细胞迁移和增值等重要生理过程[22-24]。钙结合蛋白介导钙离子的各种功能，是钙离子信号传导途径的重要媒介。RCN 是一类低亲和力钙结合蛋白，定位于胞浆内质网，RCN 最初发现于小鼠畸胎瘤[17]。有研究表明，敲除 RCN 基因可造成小鼠致命性伤害[18]。近年来，越来越多的证据表明，RCN 家族成员在肿瘤形成、侵袭和耐药中也发挥作用，如 Hou 等[19]报道称，RCN3 参与并促进肺癌的恶性进展，具有促癌基因功能。

本研究结果显示，RCN2 在结直肠癌组织中表达增加，且与患者肿瘤直径、浸润深度和 TNM 分期均密切关联，由此推测，RCN2 可能具有促进结直肠癌细胞增殖、侵袭的作用，且与患者病情恶化相关，此外，本研究发现，RCN2 蛋白阳性表达患者的预后较差，提示 RCN2 可作为结直肠癌患者预后评判的靶标。Ding 等[25]发现，RCN2 在肝细胞癌组织中表达增加，并且证实 RCN2 可促进肿瘤细胞增殖和生长，与本研究结果一致，RCN2 具有促癌基因功能，介导肿瘤恶性进展。RCN1 为 RCN2 的同型异构体，在乳腺癌[26]和结直肠癌[27]等多种固体肿瘤组织中表达增加，能够促进肿瘤侵袭和转移，并且可作为肝癌的治疗靶标。本研究发现，结直肠癌组织中，PEAK1 蛋白表达增高，且 PEAK1 表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移和 TNM 分期密切关联，提示 PEAK1 高表达与肿瘤细胞对周围组织的侵袭和淋巴结转移关系密切，Agajanian 等 [28] 证实，PEAK1 在 TGF-β 介导的迁移、上皮间质转化（EMT）以及侵袭过程中发挥关键性促进作用，本研究后续将对 PEAK1 促进结直肠癌肿瘤侵袭内在机制，进行深入探究。Kaplan-Meier 生存分析结果显示，高表达可能导致了患者不良预后，提示 PEAK1 可作为结直肠癌患者预后评判的靶标。此外，本研究发现，结直肠癌组织中，RCN2 和 PEAK1 蛋白表达之间存在正相关性，提示两者在结直肠癌形成和恶性进展过程中，发挥协同作用。敲除 RCN2 基因表达，可抑制表皮生长因子受体（EGFR）蛋白磷酸化，进而抑制 EGFR- 细胞外调节蛋白激酶（ERK）信号通路活性，提示 RCN2 是 EGFR-ERK 信号通路正向调控因子；PEAK1 蛋白包含多个酪氨酸磷酸化位点，其中 Y1188 位酪氨酸磷酸化后，PEAK1 结合至内源性重组人转化 SH2 结构域的蛋白质 1（SHC1），进而激活 EGFR-ERK 信号通路 [29]，EGFR-ERK 信号通路可促进肿瘤细胞侵袭迁移[30]，由此推测，RCN2 和PEAK1 均可促进结直肠癌侵袭迁移，可能是通过激活EGFR-ERK 信号通路实现的。

综上所述，RCN2 和 PEAK1 在结直肠癌中表达增加，均与肿瘤恶性进展和不良预后紧密相关。RCN2 和 PEAK1 可作为结直肠癌治疗靶标的候选分子。

参 考 文 献（References）

[1] Mehta RS, Song M, Nishihara R, et al. Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Molecular Subtypes[J]. Gastroenterology, 2017, 152(8): 1944-1953.e1

[2] Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(6): 809-819

[3] Bopanna S, Ananthakrishnan AN, Kedia S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2 (4): 269-276

[4] 邵鑫,王雪梅,谢祖龙,等.家族性腺瘤息肉病的遗传病因学研究进展[J].现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1198-1200

[5] Ugo Testa, Elvira Pelosi, Germana Castelli. Colorectal Cancer: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Tumor Heterogeneity, Clonal Evolution and Tumor-Initiating Cells[J]. Med Sci (Basel), 2018, 6(2): 31

[6] Jingmei Lin, Chia-Chen Chuang, Li Zuo, et al. Potential roles of microRNAs and ROS in colorectal cancer: diagnostic biomarkers and therapeutic targets[J]. Oncotarget, 2017, 8(10): 17328-17346

[7] Jane V. Carter, Henry L. Roberts, et al. A Highly Predictive Model for Diagnosis of Colorectal Neoplasms Using Plasma MicroRNA: Improving Specificity and Sensitivity [J]. Published in final edited form as: Ann Surg, 2016, 264(4): 575-584

[8] Li L, Sun L, Gao F, et al. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(4): 1402-1407

[9] Manichaikul A, Wang Q, Shi YL, et al. Characterization of Ath29, a major mouse atherosclerosis susceptibility locus, and identification of Rcn2 as a novel regulator of cytokine expression [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3): H1056-H1061

[10] Bristow JM, Reno TA, Jo M, et al. Dynamic phosphorylation of tyrosine 665 in pseudopodium-enriched atypical kinase 1 (PEAK1) is essential for the regulation of cell migration and focal adhesion turnover [J]. J Biol Chem, 2013, 288(1): 123-131

[11] Lanlan Huang, Chuangyu Wen, Xiangling Yang, et al. PEAK1, acting as a tumor promoter in colorectal cancer, is regulated by the EGFR/KRas signaling axis and miR-181d[J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (3): 271

[12] Ling Liu, Yu Wei Phua, Rachel S. Lee, et al. Homo- and Heterotypic Association Regulates Signaling by the SgK269/PEAK1 and SgK223 Pseudokinases[J]. J Biol Chem, 2016, 291(41): 21571-21583

[13] Kelber JA, Reno T, Kaushal S, et al. KRas induces a Src/PEAK1/

ErbB2 kinase amplification loop that drives metastatic growth and therapy resistance in pancreatic cancer [J]. Cancer Res, 2012, 72(10): 2554-2564

[14] Croucher DR, Hochgräfe F, Zhang L, et al. Involvement of Lyn and the atypical kinase SgK269/PEAK1 in a basal breast cancer signaling pathway[J]. Cancer Res, 2013, 73(6): 1969-1980

[15] März L, Piso P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2015, 3(4): 298-302

[16] 路彦娟,崔会娟,李娜,等.结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌临床病理分析[J].中国现代医学杂志, 2016, 26(15): 123-126

[17] Ozawa M, Muramatsu T. Reticulocalbin, a novel endoplasmic reticulum resident Ca (2+)-binding protein with multiple EF-hand motifs and a carboxyl-terminal HDEL sequence [J]. J Biol Chem, 1993, 268 (1): 699-705

[18] Kent J, Lee M, Schedl A, et al. The reticulocalbin gene maps to the WAGR region in human and to the Small eye Harwell deletion in mouse[J]. Genomics, 1997, 42(2): 260-267

[19] Hou Y, Li Y, Gong F, et al. A Preliminary Study on RCN3 Protein Expression in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Clin Lab, 2016, 62(3): 293-300

[20] 李道娟,梁迪,靳晶, 等.河北省 40 年结直肠癌发病和死亡分析[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(3): 212-218

[21] 刘晓雪,宇传华,周薇,等.中国近 30 年间结直肠癌死亡趋势分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(3): 177-183

[22] 徐路,曾林川,于洋,等.钙离子在顺铂诱导宫颈癌 HeLa 细胞自噬反应中的作用[J].吉林大学学报(医学版), 2016, 42(6): 1045-1048

[23] 柏华,赵学军,张启芳,等.钙离子强化 NLRP3 炎症小体引起的神经母细胞瘤细胞氧化应激研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2016, 25(3): 210-214

[24] 李雅楠,闫宇,王铭,等.钙离子载体 A23187 对转化生长因子 β1 刺激的肝星状细胞增殖、周期及凋亡蛋白 caspase-3 表达的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 81(1): 57-60

[25] Ding D, Huang H, Jiang W, et al. Reticulocalbin-2 enhances hepatocellular carcinoma proliferation via modulating the EGFR-ERK pathway[J]. Oncogene, 2017, 36(48): 6691-6700

[26] Nakakido M, Tamura K, Chung S, et al. Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class X containing complex promotes cancer cell proliferation through suppression of EHD2 and ZIC1, putative tumor suppressors[J]. Int J Oncol, 2016, 49(3): 868-876

[27] Uzozie AC, Selevsek N, Wahlander A, et al. Targeted Proteomics for Multiplexed Verification of Markers of Colorectal Tumorigenesis[J]. Mol Cell Proteomics, 2017, 16(3): 407-427

[28] Agajanian M, Campeau A, Hoover M, et al. PEAK1 Acts as a Molecular Switch to Regulate Context-Dependent TGFβ Responses in Breast Cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135748

[29] Zheng Y, Zhang C, Croucher DR, et al. Temporal regulation of EGF signalling networks by the scaffold protein Shc1[J]. Nature, 2013, 499 (7457): 166-171

[30] Zhang Y, Wei Y, Li X, et al. microRNA-874 suppresses tumor proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by targeting the DOR/EGFR/ERK pathway[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 130

(上接第 2319 页)

[14] Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico S D, et al. Association of serum bilirubin with oxidant damage of human atherosclerotic plaques and the severity of atherosclerosis[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(1): 119-124

[15] Deryugina A V, Boyarinov G A, Simutis I S, et al. Correction of Metabolic Indicators of Erythrocytes and Myocardium Structure with Ozonized Red Blood-Cell Mass [J].Cell and Tissue Biology, 2018, 12(3): 207-212

[16] Williams A D, Jaroudi S, Peiris A N. Red blood cell distribution width (RDW) and its potential significance to orthopedic surgeons[J]. J Orthop, 2018, 15(1): 52-67

[17] Tkaczyszyn M, Comín-Colet J, Voors A A, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(1): 114-122

[18] Avci E, Kiris T, Demirtas A O, et al. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in patients with coronary artery disease[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 53-53

[19] Lee D, Taniguchi N, Sato K, et al. HMGB2 is a novel adipogenic factor that regulates ectopic fat infiltration in skeletal muscles [J]. Sci Rep, 2018, 8(9601): 1-12

[20] Vizoso-Vázquez A, Barreiro-Alonso A, González-Siso M I, et al. HMGB proteins involved in TOR signaling as general regulators of cell growth by controlling ribosome biogenesis [J]. Curr Genet, 2018, 30(4): 1-9

[21] Wang J S, Sheu W H H, Lee W J, et al. Levels of serum high mobility group box 1 were independently associated with cardiovascular risk in patients undergoing coronary angiography [J]. Clin Chim Acta, 2018, 483(4): 130-134

[22] Brown J M, Hazen S L. Microbial modulation of cardiovascular disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(3): 171-181

[23] Ovadya Y, Krizhanovsky V. Strategies targeting cellular senescence [J]. J Clin Invest, 2018, 128(4): 1247-1254