

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.025

## 结直肠癌组织 AGR2、MFAP2 蛋白表达与临床病理特征和预后的关系研究\*

谭宜高<sup>△</sup> 郭杨超 吴波 阿不都沙拉木·阿不都 艾热提·吾杰克  
(新疆医科大学第一附属医院胃肠(肿瘤)外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要 目的:**研究结直肠癌(CRC)组织前梯度蛋白 2(AGR2)、微纤维相关蛋白 2(MFAP2)蛋白表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**将我院从 2015 年 1 月~2016 年 2 月收治的 84 例 CRC 患者纳入研究。分别采集所有患者的 CRC 组织以及癌旁正常组织(距离肿瘤边缘 2~5 cm),检测并比较不同组织中 AGR2、MFAP2 蛋白表达情况。分析 AGR2、MFAP2 蛋白表达与 CRC 患者临床病理特征以及预后的关系。采用 Cox 回归模型分析 CRC 患者预后的影响因素。**结果:**CRC 组织中 AGR2、MFAP2 蛋白阳性表达率均高于癌旁正常组织( $P<0.05$ )。分化程度为低分化、TNM 分期为 III 期及脉管浸润的 CRC 患者的 AGR2、MFAP2 蛋白阳性表达率均高于分化程度为中高分化、TNM 分期为 I~II 期、无脉管浸润的 CRC 患者( $P<0.05$ )。AGR2、MFAP2 蛋白阳性表达患者的 3 年生存率及 5 年生存率均明显低于阴性表达患者( $P<0.05$ )。经 Cox 回归模型分析发现:分化程度为低分化、TNM 分期为 III 期、脉管浸润以及 AGR2、MFAP2 蛋白阳性表达均是 CRC 患者死亡的危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**CRC 组织中 AGR2、MFAP2 蛋白阳性表达率升高,且和患者分化程度、TNM 分期、脉管浸润有关,检测其表达情况有助于预测 CRC 患者预后。

**关键词:**结直肠癌;前梯度蛋白 2;微纤维相关蛋白 2;临床病理特征;预测

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)06-1116-05

## Study on the Relationship between AGR2, MFAP2 Protein Expression and Clinicopathological Features and Prognosis of Colorectal Cancer\*

TAN Yi, GAO Hua<sup>△</sup>, GUO Yang-chao, WU Bo, Abdu shalamu·Abdu, Ireiti·wujack

(Department of Gastrointestinal (Tumor) Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the relationship between the tissue pregradient protein 2 (AGR2) and microfiber associated protein 2 (MFAP2) protein 2 expression and clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer (CRC). **Methods:** 84 patients with CRC who were admitted to the hospital from January 2015 to February 2016 were included in the study. CRC tissues and adjacent normal tissues (2~5cm away from the tumor edge) were collected from all patients, and the AGR2 and MFAP2 protein expression in different tissues were detected and compared. The relationship between AGR2, MFAP2 protein expression and clinicopathological features and prognosis of patients with CRC were analyzed. Cox regression model was used to analyze the prognostic factors of patients with CRC. **Results:** The positive expression rates of AGR2 and MFAP2 protein in CRC tissues were all higher than those in adjacent normal tissues ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of AGR2 and MFAP2 protein in patients with CRC with low differentiation, TNM stage was III and vascular invasion were higher than those in patients with CRC with medium and high differentiation, TNM stage was I~II, and no vascular invasion ( $P<0.05$ ). 3-year survival rate and 5-year survival rate in AGR2, MFAP2 protein positive patients were significantly lower than those with negative expression patients ( $P<0.05$ ). Cox regression model analysis showed that the degree of differentiation was low, TNM stage was stage III, vascular infiltration and the positive expression of AGR2 and MFAP2 protein were the risk factors of death in patients with CRC ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** The positive expression rate of AGR2 and MFAP2 protein in CRC increased, which are related to the degree of differentiation, TNM stage and vascular infiltration of patients. Detecting their expression is helpful to predict the prognosis of patients with CRC.

**Key words:** Colorectal cancer; Preadjust protein 2; Microfiber associated protein 2; Clinicopathological features; Prognosis

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

**Article ID:** 1673-6273(2022)06-1116-05

### 前言

结直肠癌(CRC)属于临床上较为常见的消化系统恶性肿瘤

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(WJWY-202149)

作者简介:谭宜(1989-),男,硕士,住院医师,从事结直肠癌方向的研究,E-mail: ty841398039@163.com

△ 通讯作者:高华(1983-),男,博士,主治医师,从事结直肠癌方向的研究,E-mail: drgaoh@163.com

(收稿日期:2021-07-23 接受日期:2021-08-19)

瘤,亦是引起恶性肿瘤相关死亡的重要原因之一<sup>[1-3]</sup>。相关调查数据显示,2018年全球范围内的CRC新发病例在180万以上,死亡人数超过88万<sup>[4]</sup>。随着近年来相关研究的日益深入,越来越多的学者发现CRC的发生、发展可能涉及多基因、多阶段、多步骤的复杂过程,其中原癌基因的异常活化以及抑癌基因的失调可能在该过程中起着至关重要的作用<sup>[5,6]</sup>。相关研究报道表明,CRC患者的预后与上皮间质转化以及组织蛋白酶B异常表达等密切相关<sup>[7]</sup>。前梯度蛋白2(AGR2)最早是在人乳腺癌细胞株中被发现,随后又被发现在结直肠癌以及胰腺癌等多种肿瘤细胞中存在异常高表达,且AGR2可通过调控组织蛋白酶B、D表达促进胰腺癌进展<sup>[8]</sup>。微纤维相关蛋白2(MFAP2)属于细胞外基质蛋白之一,其可通过和原纤维蛋白相互作用,发挥调节微纤维的功能,并与多种疾病的发生、发展过程密切联系<sup>[9,10]</sup>。已有研究报道证实,MFAP2在头颈部鳞状细胞癌<sup>[11]</sup>以及胃癌<sup>[12]</sup>等多种恶性肿瘤中均存在异常高表达,进一步起到促癌基因的功能,并介导了肿瘤细胞的一系列生命活动。鉴于此,本文通过研究CRC组织AGR2、MFAP2蛋白表达与临床病理特征和预后的关系,以期对CRC的诊治以及预后评估提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将我院从2015年1月~2016年2月收治的84例CRC患者纳入研究,并分别采集所有患者的CRC组织以及癌旁正常组织(距离肿瘤边缘2~5cm)。其中男性47例,女性37例;年龄32~78岁,平均(61.23±6.92)岁;肿瘤大小1.6~7.9cm,平均(5.08±1.22)cm;分化程度:低分化46例,中高分化38例;TNM分期:I~II期43例,III期41例;脉管浸润32例。入组标准:(1)均经术后病理检查确诊为CRC;(2)无临床病理资料缺失;(3)所有患者均知情且签署同意书;(4)入院前尚未接受相关抗肿瘤治疗;(5)均有手术治疗指征,且均行腹腔镜CRC根治手术。排除标准:(1)伴有其它恶性肿瘤者;(2)因故无法完成相关研究者;(3)意识障碍或伴有精神疾病者。我院伦理委员会已批准本研究。

### 1.2 研究方法

采用免疫组织化学染色法检测AGR2、MFAP2蛋白表达情况:首先制备厚度为4μm的组织石蜡切片,常规脱蜡、水化,以3%的双氧水去离子水进行时长为10~30min的孵育,灭活内源性过氧化物酶活性。采用山羊血清进行封闭15~30min处理,加入AGR2、MFAP2一抗(均购自美国Abcam公司)放置在37℃条件下孵育2~3h。翌日滴加标记有HRP的二抗放置在室温条件下进行时长为30min的孵育,DAB显色,苏木素复染,透明,中性树胶封片染色,之后在DM3000型显微镜(购自德国徕卡公司)下进行阅片并完成结果的判定。所有切片均由医院2名病理科专业医生采用双盲法实现,即在400倍视野下随机选择5个视野,按照高倍镜视野中细胞染色强度以及阳性细胞占比进行评分。染色强度计分:无着色、浅黄、棕黄、棕褐色分别计0、1、2、3分。阳性细胞占比计分:0%、1%~24%、25%~50%、51%~75%、>75%分别计0、1、2、3、4分。二者乘积为最终染色计分结果,0~2分为阴性,>3分为阳性<sup>[13]</sup>。

### 1.3 随访

随访方式包括电话随访、来院复查以及上门随访,随访频率为第1年每3月1次,第2年开始每半年1次,随访时间为5年,随访终点事件为患者死亡或随访时间截止。

### 1.4 统计学处理

选择SPSS 22.0软件为数据处理工具。计量资料经检验符合正态分布且具备方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验。计数资料以[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用K-M生存曲线及Log-rank检验分析不同AGR2、MFAP2蛋白表达情况CRC患者的预后。采用Cox回归模型分析CRC患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组织中的AGR2、MFAP2蛋白表达情况对比

CRC组织中AGR2、MFAP2蛋白阳性表达率均高于癌旁正常组织( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 不同组织中的AGR2、MFAP2蛋白表达情况对比(例,%)

Table 1 Comparison of AGR2 and MFAP2 protein expression in different tissues(n,%)

Groups	n	Positive expression rate of AGR2	Positive expression rate of MFAP2
		protei	protein
CRC tissues	84	57(67.86)	51(60.71)
Adjacent normal tissues	84	21(25.00)	17(20.24)
$\chi^2$	-	31.015	28.560
P	-	0.000	0.000

### 2.2 结直肠组织中的AGR2、MFAP2蛋白表达与临床病理特征的关系分析

分化程度为低分化、TNM分期为III期及脉管浸润的CRC患者的AGR2、MFAP2蛋白阳性表达率均高于分化程度为中分化、TNM分期为I~II期、无脉管浸润的CRC患者( $P < 0.05$ );结直肠组织中的AGR2、MFAP2蛋白表达与性别、年龄、肿瘤大小无关( $P > 0.05$ )。见表2。

### 2.3 AGR2、MFAP2蛋白阳性与阴性表达不同的预后的生存率对比

对所有患者均进行为期5年的随访,其中5例患者失访,未失访患者按照AGR2以及MFAP2表达分组如下:AGR2阳性54例,阴性25例;MFAP2阳性48例,阴性31例。其中AGR2、MFAP2蛋白阳性患者的3年生存率及5年生存率均明显低于阴性表达者( $P < 0.05$ ),见表3、图1和图2。

表 2 结直肠组织中的 AGR2、MFAP2 蛋白表达与临床病理特征的关系分析(n,%)

Table 2 Relationship between AGR2, MFAP2 protein expression and clinicopathological features in colorectal tissues(n, %)

Clinicopathological features		n	Positive expression rate of AGR2	$\chi^2/P$	Positive expression rate of MFAP2	$\chi^2/P$
Gender	Male	47	32(68.09)	0.003/0.960	28(59.57)	0.058/0.809
	Female	37	25(67.57)		23(62.16)	
Age(years)	<60	40	27(67.50)	0.004/0.947	24(60.00)	0.016/0.898
	≥ 60	44	30(68.18)		27(61.36)	
Tumor size(cm)	<5	41	25(60.98)	0.007/0.933	25(58.14)	0.245/0.621
	≥ 5	43	32(74.41)		26(63.41)	
Degree of differentiation	Low differentiation	46	38(82.61)	10.145/0.001	39(84.78)	24.696/0.000
	Medium and high differentiation	38	19(50.00)		12(31.58)	
TNM stage	I ~ II stage	43	23(53.49)	8.339/0.004	21(48.84)	5.210/0.022
	III stage	41	34(82.93)		30(73.17)	
Vascular invasion	Yes	32	30(93.75)	15.889/0.000	28(87.50)	15.549/0.000
	No	52	27(51.92)		23(44.23)	

表 3 AGR2、MFAP2 蛋白阳性与阴性表达患者的生存率比较(n,%)

Table 3 Comparison of survival rate between patients with positive and negative expression of AGR2 and MFAP2 protein(n,%)

Groups	n	3-year survival rate	5-year survival rate
AGR2 positive	54	31(57.41)	18(33.33)
AGR2 positive	25	21(84.00)	17(68.00)
$\chi^2$	-	5.372	8.323
$P$	-	0.020	0.004
Groups	n	3-year survival rate	5-year survival rate
AGR2 positive	48	26(54.17)	15(31.25)
AGR2 positive	31	26(83.87)	20(64.52)
$\chi^2$	-	7.388	8.447
$P$	-	0.007	0.004

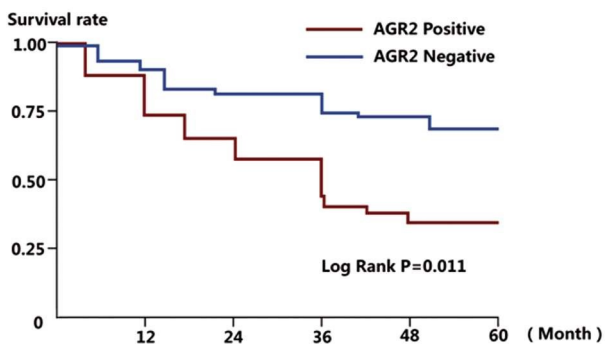


图 1 AGR2 蛋白阳性与阴性表达患者的生存曲线

Fig.1 Survival curve of patients with positive and negative AGR2 protein expression

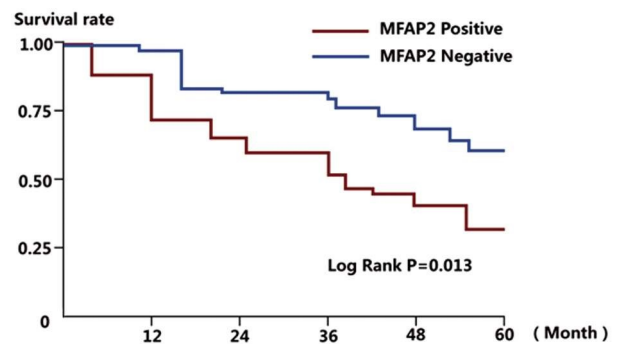


图 2 MFAP2 蛋白阳性与阴性表达患者的生存曲线

Fig.2 Survival curve of patients with positive and negative MFAP2 protein expression

#### 2.4 CRC 患者预后影响因素的 Cox 回归模型分析

经单因素及多因素 Cox 回归模型分析发现:分化程度为低分化、TNM 分期为 III 期、脉管浸润以及 AGR2、MFAP2 蛋白阳性表达均是 CRC 患者死亡的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

关于 CRC 的病因及发病机制尚存在争议, 目前认为其可能和精神压力、遗传因素等有关<sup>[14-16]</sup>。随着近年来人口老龄化问

表 4 CRC 患者预后影响因素的 Cox 回归模型分析

Table 4 Cox regression model analysis of prognostic factors in patients with CRC

Factors	Regression assignment	Single factor analysis		Multivariate analysis	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Gender	0=male, 1=female	0.912(0.786~1.058)	0.223	-	-
Age	0=<60 years, 1= $\geq$ 60 years	0.943(0.858~1.036)	0.223	-	-
Tumor size	0=<5 cm, 1= $\geq$ 5 cm	0.852(0.686~1.058)	0.146	-	-
Degree of differentiation	0=low differentiation, 1=medium and high differentiation	0.402(0.233~0.695)	0.001	1.375(1.171~2.822)	0.014
TNM stage	0= I ~II stage, 1=III stage	3.152(1.708~5.817)	0.000	2.883(1.171~7.097)	0.021
Vascular invasion	0=no, 1=yes	3.751(1.930~7.289)	0.000	3.317(1.296~8.492)	0.012
Expression of AGR2 protein	0=negative, 1=positive	2.832(1.631~4.918)	0.000	2.475(1.496~4.094)	0.000
Expression of MFAP2 protein	0=negative, 1=positive	2.724(1.646~4.509)	0.000	2.767(1.575~4.860)	0.000

题的加重,CRC的发病率正逐年上升,已对人类生命健康安全产生了严重威胁<sup>[17,18]</sup>。临床上针对CRC的治疗手段包括外科手术、化疗、放疗以及靶向治疗等,然而整体效果不佳。随着近年来靶向治疗的飞速发展,寻找新型的CRC分子标志物以及治疗靶点,是提升CRC临床治疗水平的关键。另有研究报道显示,随着治疗手段的日益发展,CRC的治疗效果以及预后获得明显的进步,但患者5年存活率仍处于较低水平<sup>[19-21]</sup>。其中复发以及转移是引起CRC患者死亡的重要原因,而癌基因的异常激活以及抑癌基因的失活在CRC发生、发展以及转移等过程中起着至关重要的作用<sup>[22-24]</sup>。

本研究结果发现,CRC组织中AGR2、MFAP2蛋白阳性表达率均高于癌旁正常组织,这提示了上述两项蛋白的异常高表达可能参与了CRC的发生、发展过程。究其原因,AGR2属于黏蛋白样分子之一,广泛存在于含黏液分泌细胞或内分泌细胞的组织内及正常肠道的肠分泌上皮细胞的内质网内,在肿瘤细胞中可能通过和血管内皮生长因子等因子相结和,继而刺激AGR2同源二聚化,促进混合二硫键的形成,并可调节肠黏蛋白的产生,发挥刺激细胞生长以及细胞侵袭转移等生物学功能<sup>[25-27]</sup>。MFAP2可能是通过刺激肿瘤细胞的上皮间质转化过程,继而对肿瘤细胞的多种生物学行为造成影响,进一步起到促癌作用<sup>[28-30]</sup>。此外,本研究结果还显示AGR2、MFAP2蛋白表达和CRC患者分化程度、TNM分期及脉管浸润密切相关,即随着上述两项蛋白阳性表达率的异常升高,患者病情加重,脉管浸润的风险增加。究其原因,AGR2在正常肠黏膜进展至结肠癌的过程中发挥着至关重要的促进作用,可能是CRC发生、发展的正向调节因子<sup>[31]</sup>。MFAP2可通过激活TGF- $\beta$ 高信号传导通路,调控肿瘤细胞的上皮间质转化过程,进一步对肿瘤细胞增殖、迁移以及侵袭起到积极的促进作用<sup>[11]</sup>。另外,AGR2、MFAP2蛋白阳性表达患者的3年生生存率及5年生生存率均明显低于阴性表达者( $P<0.05$ )。这提示了随着上述两项蛋白阳性表达率的升高,CRC患者死亡风险增加。分析原因,可能是上述两项蛋白过表达可能促进了肿瘤的进展、转移,继而加重患者病情,增加临床治疗难度,对预后产生不良影响。经单因素及

多因素Cox回归模型分析发现:分化程度为低分化、TNM分期为III期、脉管浸润以及AGR2、MFAP2蛋白阳性表达均是CRC患者死亡的危险因素。这提示了在临床实际工作中应重点关注分化程度较低、TNM分期较晚以及已发生脉管浸润的患者,加强临床干预,以改善其预后。同时,可通过检测AGR2、MFAP2蛋白表达情况,可为临床工作者预测CRC患者预后提供辅助作用。

综上所述,AGR2、MFAP2蛋白在CRC组织中存在过表达,且和患者分化程度、TNM分期、脉管浸润密切相关,具有成为预测该病患者预后辅助指标的潜能。

#### 参考文献(References)

- [1] Lee JY, Lee JH. Post-colonoscopy Colorectal Cancer: Causes and Prevention of Interval Colorectal Cancer [J]. Korean J Gastroenterol, 2020, 75(6): 314-321
- [2] Mauri G, Arena S, Siena S, et al. The DNA damage response pathway as a land of therapeutic opportunities for colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2020, 31(9): 1135-1147
- [3] Nikolaev AA, Babkina IV, Gershtein ES, et al. Prognostic significance of the TNM system criteria, levels of serum insulin-like growth factors and their transport proteins, VEGF and MMP-7 in colorectal cancer[J]. Klin Lab Diagn, 2021, 66(8): 459-464
- [4] 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识(2018版)[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(6): 502-509
- [5] Perrod G, Rahmi G, Cellier C. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives [J]. Dig Endosc, 2021, 33(4): 520-528
- [6] Cantor DI, Cheruku HR, Westacott J, et al. Proteomic investigations into resistance in colorectal cancer [J]. Expert Rev Proteomics, 2020, 17(1): 49-65
- [7] 安萍, 于波, 李世拥, 等. 组织蛋白酶B与金属硫蛋白在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(5): 498-499
- [8] Valladares-Ayerbes M, Blanco-Calvo M, Reboredo M, et al. Evaluation of the adenocarcinoma-associated gene AGR2 and the intestinal stem cell marker LGR5 as biomarkers in colorectal cancer [J]. Int J

- Mol Sci, 2012, 13(4): 4367-4387
- [9] Dong SY, Chen H, Lin LZ, et al. MFAP2 s a Potential Diagnostic and Prognostic Biomarker That Correlates with the Progression of Papillary Thyroid Cancer[J]. Cancer Manag Res, 2020, 7(12): 12557-12567
- [10] Sun T, Wang D, Ping Y, et al. Integrated profiling identifies SLC5A6 and MFAP2 as novel diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer patients[J]. Int J Oncol, 2020, 56(2): 460-469
- [11] Wang JK, Wang WJ, Cai HY, et al. MFAP2 promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by activating TGF-beta/SMAD2/3 signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2018, 12(11): 4001-4017
- [12] Yao LW, Wu LL, Zhang LH, et al. MFAP2 is overexpressed in gastric cancer and promotes motility via the MFAP2/integrin alpha5beta1/FAK/ERK pathway[J]. Oncogenesis, 2020, 9(2): 17-18
- [13] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京中国协和医科大学出版社, 2014: 90
- [14] Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 389-403
- [15] Xue L, Hyman NH, Turaga KK, et al. Peritoneal Metastases in Colorectal Cancer: Biology and Barriers[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(3): 720-727
- [16] 杨娟, 李亚飞, 宋晓燕, 等. 血清 CA72-4、CA199 对结直肠癌的诊断价值及与肿瘤进展的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4743-4746
- [17] 李诚, 兰莉, 杨超, 等. 2015-2017 年哈尔滨市恶性肿瘤发病与死亡特征分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(1): 62-66
- [18] 孙惠昕, 陈王洋, 张茂祥, 等. 2014 年黑龙江省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病死亡分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(20): 1407-1412
- [19] Leong E, Ong SK, Madli F, et al. Survival Rates and Associated Factors of Colorectal Cancer Patients in Brunei Darussalam[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(1): 259-265
- [20] Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, et al. Survival Rate of Colorectal Cancer in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(1): 13-21
- [21] Magaji BA, Moy FM, Roslani AC, et al. Survival rates and predictors of survival among colorectal cancer patients in a Malaysian tertiary hospital[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 339-340
- [22] Tyagi A, Sharma AK, Damodaran C. A Review on Notch Signaling and, Colorectal, Cancer[J]. Cells, 2020, 9(6): 1549-1550
- [23] Oh M, McBride A, Yun S, et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(11): 1178-1189
- [24] Huang D, Sun W, Zhou Y, et al. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis [J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(1): 173-187
- [25] Tian S, Hu J, Tao K, et al. Secreted AGR2 promotes invasion of colorectal cancer cells via Wnt11-mediated non-canonical Wnt signaling [J]. Exp Cell Res, 2018, 364(2): 198-207
- [26] Dahal Lamichane B, Jung SY, Yun J, et al. AGR2 is a target of canonical Wnt/beta-catenin signaling and is important for stemness maintenance in colorectal cancer stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(4): 600-606
- [27] Martisova A, Sommerova L, Kuricova K, et al. AGR2 silencing contributes to metformin-dependent sensitization of colorectal cancer cells to chemotherapy[J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 4964-4973
- [28] 肖红梅. MFAP2 在头颈部肿瘤中高表达的临床意义[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 56-60
- [29] Chen Z, Lv Y, Cao D, et al. Microfibril-Associated Protein 2 (MFAP2) Potentiates Invasion and Migration of Melanoma by EMT and Wnt/beta-Catenin Pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, 28(26): e923808
- [30] 颜轶麟, 黄正楠, 蔡金明, 等. 微纤维相关蛋白 5 调控上皮-间质转化相关基因促进膀胱癌细胞迁移和侵袭 [J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(6): 653-660
- [31] 谭婉燕, 李凝旭. 微纤维相关蛋白 2 在结直肠癌中的表达及其对病人预后的影响[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(3): 258-262

(上接第 1115 页)

- [23] Toubi E, Vadasz Z. Semaphorin3A is a promising therapeutic tool for bronchial asthma[J]. Allergy, 2020, 75(2): 481-483
- [24] 司绒, 程明涵, 高建. 呼吸系统疾病潜在治疗靶点半乳糖凝集素-3 的研究进展[J]. 药科学报, 2020, 55(7): 1401-1409
- [25] Gao P, Gibson PG, Baines KJ, et al. Anti-inflammatory deficiencies in neutrophilic asthma: reduced galectin-3 and IL-1RA/IL-1beta[J]. Respir Res, 2015, 16(1): 5-6
- [26] 陆超, 殷莲华, 金惠铭. 类胰蛋白酶与疾病 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(6): 718-721
- [27] Fazio NF, Russell MH, Flinders SM, et al. A natural product biflavonoid scaffold with anti-tryptase activity [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(1): 107-115
- [28] Gao S, Fan J, Wang Z. Diagnostic Value of Serum Baseline Tryptase Levels in Childhood Asthma and Its Correlation with Disease Severity [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 171(3-4): 194-202
- [29] Szymczak-Pajor I, Kleniewska P, Wiczfinska J, et al. Wide-Range Effects of 1,25 (OH)2D3 on Group 4A Phospholipases Is Related to Nuclear Factor kappa-B and Phospholipase-A2 Activating Protein Activity in Mast Cells [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2020, 181(1): 56-70
- [30] 杨云, 焦德清, 周利. 血清 1,25- (OH)2D3 和 MMP-9 对哮喘患儿病情发生发展的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(4): 86-90