

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.014

子宫内膜癌组织 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达与患者临床病理参数及预后的关系 *

玉婷婷 王纯雁[△] 曾庆东 李雪梅 佟 锐 乔志伟

(中国医科大学肿瘤医院 / 辽宁省肿瘤医院妇科 辽宁 沈阳 110042)

摘要 目的:探讨子宫内膜癌组织驱动蛋白家族成员 23(KIF23)、溶酶体相关 4 次跨膜蛋白质 β (LAPTM4B)、Snail 表达与患者临床病理参数及预后的关系。**方法:**选择 2012 年 10 月至 2015 年 2 月期间在我院治疗的 130 例子宫内膜癌患者进行临床研究,采用免疫组织化学染色法检测 KIF23、LAPTM4B、Snail 的表达,分析 KIF23、LAPTM4B、Snail 的表达与各项临床病理参数及预后的关系。Cox 比例风险回归分析子宫内膜癌患者预后的影响因素。**结果:**子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPTM4B、Snail 阳性率明显高于癌旁正常组织($\chi^2=61.356, 67.031, 82.028$, 均 $P=0.000$)。子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达与淋巴结转移、肌层浸润和 FIGO 分期相关($P<0.05$)。KIF23、LAPTM4B、Snail 阳性患者 5 年总生存率明显低于 KIF23、LAPTM4B、Snail 阴性患者($P<0.05$)。FIGO 分期、KIF23、LAPTM4B 和 Snail 是子宫内膜癌患者预后的影响因素($HR=1.409, 1.478, 1.523, 2.178, P<0.05$)。**结论:** KIF23、LAPTM4B 和 Snail 在子宫内膜癌中阳性表达率升高,并且均与子宫内膜癌淋巴结转移、肌层浸润、FIGO 分期和预后相关,在子宫内膜癌的诊断和预后评估中具有一定临床意义。

关键词:子宫内膜癌;驱动蛋白家族成员 23;溶酶体相关 4 次跨膜蛋白质 β ;Snail;临床病理参数;预后

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3069-05

Expression of KIF23, LAPTM4B, Snail in Endometrial Carcinoma and Their Relationship with Clinicopathological Parameters and Prognosis*

YU Ting-ting, WANG Chun-yan[△], ZENG Qing-dong, LI Xue-mei, TONG Rui, QIAO Zhi-wei

(Department of Gynaecology, Cancer Hospital of China Medical University/Liaoning Cancer Hospital, Shenyang, Liaoning, 110042, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between the expression of kinesin family member 23 (KIF23), lysosome-associated protein transmembrane 4 beta (LAPTM4B), Snail and the clinicopathological parameters and prognosis of patients with endometrial carcinoma. **Methods:** 130 cases of patients with endometrial carcinoma who were treated in our hospital from October 2012 to February 2015 were selected for clinical study. The expressions of KIF23, LAPTM4B and Snail were detected by immunohistochemical staining, and the relationship between the expressions of KIF23, LAPTM4B and Snail and various clinicopathological parameters and prognosis were analyzed. Cox proportional risk regression was used to analyze the prognostic factors of patients with endometrial carcinoma. **Results:** The positive rates of KIF23, LAPTM4B and Snail in endometrial carcinoma tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($\chi^2=61.356, 67.031, 82.028$; all $P=0.000$). The expression of KIF23, LAPTM4B and Snail were associated with lymph node metastasis, muscle infiltration and FIGO stage in endometrial carcinoma ($P<0.05$). The 5-year overall survival rate of KIF23, LAPTM4B and Snail positive patients were significantly lower than that of KIF23, LAPTM4B and Snail negative patients ($P<0.05$). FIGO stage, KIF23, LAPTM4B and Snail were the prognostic factors for patients with endometrial carcinoma ($HR=1.409, 1.478, 1.523, 2.178, P<0.05$). **Conclusion:** KIF23, LAPTM4B and Snail have increased positive rates in endometrial carcinoma, and they are all related to lymph node metastasis, muscle infiltration, FIGO stage and prognosis of endometrial carcinoma, which have certain clinical significance in the diagnosis and prognosis assessment of endometrial carcinoma.

Key words: Endometrial carcinoma; Kinesin family member 23; Lysosome-associated protein transmembrane 4 beta; Snail; Clinicopathological parameters; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3069-05

前言

2018 年全球子宫内膜癌的新发病例数约为 38 万人,占恶性肿瘤新发病例数的 2.1%。而死亡病例数约为 9 万人,占恶性

* 基金项目:辽宁省科技攻关项目(2010225032)

作者简介:玉婷婷(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:妇科恶性肿瘤,E-mail: lwycytytt@163.com

[△] 通讯作者:王纯雁(1964-),女,博士,主任医师,研究方向:恶性肿瘤诊治,E-mail: lwycytsina@sina.com

(收稿日期:2020-03-30 接受日期:2020-04-24)

肿瘤死亡病例数的 1.0%^[1]。子宫内膜癌的发病率和死亡率呈逐年增长趋势,严重影响女性的生命健康^[2]。由于早期子宫内膜癌患者的临床症状不明显,子宫内膜癌患者一经确诊往往已处于子宫内膜癌晚期,错失最佳治疗时机,导致子宫内膜癌患者预后较差,因此提高早期子宫内膜癌的检出率在降低子宫内膜癌死亡率中具有重要意义^[3]。驱动蛋白家族成员 23(KIF23)属于驱动蛋白家族成员,参与细胞内微管蛋白的组装、细胞器和染色体运输等生物学过程,在胃癌和乳腺癌等肿瘤患者中表达异常,与胃癌和乳腺癌患者的不良预后密切相关^[4,5]。溶酶体相关 4 次跨膜蛋白 LAPT4M4B 主要分布在细胞膜上,是一种糖蛋白分子,参与调节细胞迁移、增殖和凋亡。在胶质瘤和前列腺癌等肿瘤中表达上调,能够促进肿瘤侵袭和转移^[6,7]。转录因子 Snail 属于转录因子家族,主要分布于细胞核中,参与调节基因转录。在卵巢癌和前列腺癌等肿瘤患者中高表达,与卵巢癌和肺癌细胞的上皮-间质转化和转移密切相关^[8,9]。目前对 KIF23、LAPT4M4B、Snail 在子宫内膜癌临床样本中的情况仍然缺乏了解,鉴于此本研究通过检测子宫内膜癌患者癌组织和正常组织中 KIF23、LAPT4M4B、Snail 的表达及其与临床病理参数和预后的关系,以期对子宫内膜癌的诊断和预后评估提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 10 月至 2015 年 2 月期间在我院治疗的 130 例子宫内膜癌患者,纳入标准:(1)在入院之前未接受过放疗;(2)不存在自身免疫性疾病;(3)不存在感染性疾病;(4)经病理学诊断确诊为子宫内膜癌。排除标准:(1)存在严重肝肾功能障碍;(2)不适宜进行手术治疗;(3)合并有其它类型肿瘤。我院伦理委员会已批准本研究。患者在入院后均行手术治疗,收集手术过程中切除患者的癌组织及相应的癌旁组织(距离癌组织 5 cm 以上)。患者年龄 31~86 岁,平均年龄为(62.69±22.74)岁;其中 FIGO 分期 I~II 期 88 例,III~IV 期 42 例;肿瘤大小:≤3 cm 为 37 例,>3 cm 为 93 例;36 例患者有月经;41 例患者有糖尿病史;85 例患者为子宫内膜样腺癌,45 例患者为黏液/浆液性腺癌;91 例患者为高中分化,39 例患者为低分化;49 例患者有淋巴结转移;56 例患者肌层浸润≥1/2。

1.2 仪器和试剂信息

生物组织包埋机(美国德特来科技有限公司,型号:ML-6L2),中性甲醛(美国 Abcam 生物科技有限公司,产品编号:59400402551),3%过氧化氢溶液(广东恒健制药有限公司,国药准字 H44023919),Anti-KIF23 抗体(Acam 生物科技有限

公司,货号 ab174301),Anti-LAPT4M4B 抗体(Acam 生物科技有限公司,货号 ab82810),Anti-Snail 抗体(Acam 生物科技有限公司,货号 ab229701),二氨基联苯胺(四川海诺威科技有限公司,货号:91-95-2),苏木精(南京春秋生物工程有限公司,货号:517-28-2),DXS-5 倒置生物显微镜(上海市聚慕医疗器械有限公司,型号:DXS-5)

1.3 免疫组化染色及结果判定

手术过程中切除样本后立即进行常规中性甲醛固定,取材,酒精梯度脱水后通过生物组织包埋机进行常规石蜡包埋,制备成组织芯片。组织芯片脱蜡水化,使用 3%过氧化氢溶液在 37℃ 湿盒中孵育 20 min,随后在高压锅中进行抗原修复,封闭液 37℃ 孵育半小时。孵育结束后滴加 Anti-KIF23 抗体或 Anti-LAPT4M4B 抗体或 Anti-Snail 抗体过夜。次日滴加二抗 37℃ 孵育半小时,最后经二氨基联苯胺法(DAB)显色,苏木精复染、脱水、透明和固定,倒置生物显微镜下观察染色结果(×200)。细胞阳性数评分共有五个等级,分别为 0、1、2、3 和 4 分,阳性细胞比例≤5%为 0 分,5%< 阳性细胞比例<25%为 1 分,25%≤ 阳性细胞比例<50%为 2 分,50%≤ 阳性细胞比例<75%为 3 分,阳性细胞比例≥75%为 4 分。染色强度评分共有无色(0 分),淡黄色(1 分),棕黄色(2 分)和棕褐色(3 分),最终评分为阳性细胞数评分和染色强度评分乘积,最终评分按等级分为阴性(0~4 分)和阳性(5~12 分)^[10]。

1.4 随访

患者出院后采用电话随访和门诊复查的方式进行随访,本次研究的末次随访日为 2020 年 3 月 15 日,患者的生存时间为手术结束日期至末次随访日或手术结束日期至患者死亡时间。

1.5 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件对临床数据进行分析。平均年龄等计量资料采用平均值±标准差的方式来表示,采用 t 检验。性别比例、KIF23 阳性率和阴性率、LAPT4M4B 阳性率和阴性率等计数资料以比或率来表示,通过 χ^2 检验进行统计学分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验,应用 Cox 比例风险回归模型分析预后的影响因素, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织中 KIF23、LAPT4M4B、Snail 表达情况

130 例患者子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPT4M4B、Snail 的阳性率均高于癌旁组织,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同组织中 KIF23、LAPT4M4B、Snail 的阳性率比较[n(%)]
Table 1 Comparison of positive rates of KIF23, LAPT4M4B, Snail in different tissues[n(%)]

Organization type	n	KIF23	LAPT4M4B	Snail
Endometrial carcinoma	130	92(70.77)	97(74.62)	103(79.23)
Paracancerous tissue	130	29(22.31)	31(23.85)	30(23.08)
χ^2		61.356	67.031	82.028
P		0.000	0.000	0.000

2.2 子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达与患者临床病理参数的关系

子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达均与淋巴

结转移、肌层浸润和 FIGO 分期相关($P<0.05$),而与年龄、月经、糖尿病史、病理类型、肿瘤大小和组织学分化无关($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达与患者临床病理参数的关系[n(%)]

Table 2 Relationship between KIF23, LAPTM4B, Snail expression and clinicopathological parameters in endometrial carcinoma tissues[n(%)]

Clinicopathological parameters	n	KIF23		χ^2	P	LAPTM4B		χ^2	P	Snail		χ^2	P
		Positive	Negative			Positive	Negative			Positive	Negative		
Age(years)				2.345	0.126			0.691	0.406			2.450	0.118
<60	55	35	20			39	16			40	15		
≥ 60	75	57	18			58	17			63	12		
Menstruation				0.042	0.837			0.151	0.698			0.064	0.800
Yes	36	25	11			26	10			28	8		
No	94	67	27			71	23			75	19		
Diabetes history				0.167	0.683			2.184	0.139			0.477	0.490
Yes	41	30	11			34	7			31	10		
No	89	62	27			63	26			72	17		
Pathological type				0.219	0.640			0.060	0.807			0.025	0.875
Adenoid carcinoma of endometrium	85	59	26			64	21			67	18		
Mucinous / serous adenocarcinoma	45	33	12			33	12			36	9		
Tumor size(cm)				0.256	0.613			1.356	0.244			1.231	0.267
≤ 3	37	25	12			25	12			27	10		
>3	93	67	26			72	21			76	17		
Histological differentiation				2.047	0.153			1.626	0.202			0.982	0.322
High and middle differentiated	91	61	30			65	26			70	21		
Low differentiated	39	31	8			32	7			33	6		
Lymph node metastasis				6.330	0.012			9.568	0.002			7.594	0.006
No	81	51	30			53	28			58	23		
Yes	49	41	8			44	5			45	4		
Muscle infiltration				10.662	0.001			6.398	0.011			8.382	0.004
No or <1/2	74	44	30			49	25			52	22		
≥ 1/2	56	48	8			48	8			51	5		
FIGO stage				6.699	0.010			5.952	0.015			4.768	0.029
I~II	88	56	32			60	28			65	23		
III~IV	42	36	6			37	5			38	4		

2.3 子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达与患者预后的关系分析

Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,KIF23 阴性患者的 5 年总生存率为 84.21%(32/38),明显高于阳性患者的 19.57%(18/92),差异有统计学意义(Log-rank =49.326, $P=0.000$)(图

1A)。LAPTM4B 阴性患者的 5 年总生存率为 81.82%(27/33),明显高于阳性患者的 23.71%(23/97),差异有统计学意义(Log-rank =35.579, $P=0.000$)(图 1B)。Snail 阴性患者的 5 年总生存率为 77.78%(21/27),明显高于阳性患者的 28.16%(29/103),差异有统计学意义(Log-rank =22.849, $P=0.000$)(图 1C)。

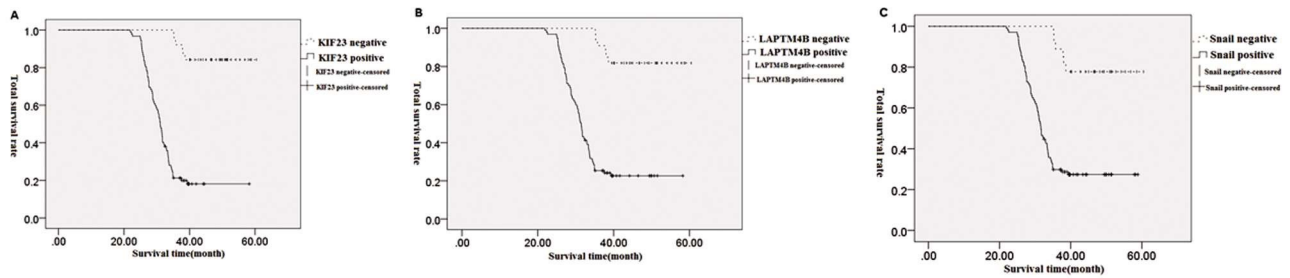


图 1 子宫内膜癌组织中不同 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan Meier survival curve of patients with different expressions of KIF23, LAPTM4B and Snail in endometrial carcinoma

Note: A: Kaplan Meier survival curve of patients with different expressions of KIF23 in endometrial carcinoma, B: Kaplan Meier survival curve of patients with different expressions of LAPTM4B in endometrial carcinoma, C: Kaplan Meier survival curve of patients with different expressions of Snail in endometrial carcinoma.

2.4 影响子宫内膜癌患者预后的 Cox 比例风险回归模型分析 409、1.478、1.523、2.178, $P < 0.05$)。变量赋值见表 3, 具体数据见 Cox 比例风险回归模型分析结果: FIGO 分期、KIF23、表 4。LAPTM4B 和 Snail 是子宫内膜癌患者预后的影响因素($HR=1$ 。

表 3 变量赋值
Table 3 Variable assignment

Factors	Assignment description
FIGO stage	1=III~IV, 0=I~II
Muscle infiltration	1= $\geq 1/2$, 0=no or $< 1/2$
Lymph node metastasis	1=yes, 0=no
KIF23	1=positive, 0=negative
LAPTM4B	1=positive, 0=negative
Snail	1=positive, 0=negative

表 4 影响子宫内膜癌患者预后的 Cox 比例风险回归分析
Table 4 Cox proportional risk regression analysis of prognosis in patients with endometrial cancer

Variables	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P	HR	HR 95% confidence interval
FIGO stage	1.126	0.218	10.284	0.000	1.409	0.837~3.259
Muscle infiltration	0.918	0.108	1.238	0.217	1.589	1.007~2.814
Lymph node metastasis	0.743	0.097	0.915	0.363	1.898	1.233~3.185
KIF23	0.871	0.069	11.232	0.000	1.478	1.201~2.429
LAPTM4B	0.901	0.104	6.015	0.011	1.523	0.807~1.814
Snail	1.131	0.107	13.633	0.000	2.178	1.056~3.524

3 讨论

子宫内膜癌的发生发展是一个多因素作用的结果, 目前的研究认为肿瘤细胞增殖、肿瘤侵袭转移、肿瘤免疫、肿瘤细胞周期进程以及肿瘤干细胞形成是子宫内膜癌发生发展的主要机制, 其中肿瘤细胞侵袭和转移在子宫内膜癌发生发展中起到关键作用^[11-13]。寻找与子宫内膜癌细胞侵袭和转移密切相关的标志物并将其应用于子宫内膜癌的诊断和临床治疗对于降低子宫内膜癌患者的死亡率具有重要意义。本研究发现在子宫内膜癌中 KIF23 阳性表达率升高, 并且 KIF23 表达与 FIGO 分期、

淋巴结转移、肌层浸润及患者预后密切相关。分析其原因可能是由于 KIF23 能够促进肿瘤细胞的上皮-间质转化。Zhao C 等人^[14]的研究发现 KIF23 能够促进胶质瘤细胞发生上皮-间质转化。由于上皮-间质转化过程中肿瘤细胞外基质成分发生变化, 具有黏性的胶原蛋白和蛋白聚糖大量降解, 使得肿瘤细胞间以及肿瘤细胞与组织细胞间的粘附性下降, 导致肿瘤发生转移^[15,16]。同时, Liu Y 等人^[17]的研究发现 KIF23 能够激活无翅基因(WNT)信号通路。WNT 信号通路参与调节 T 细胞免疫活性, 由于 T 细胞免疫活性的下降与肿瘤免疫逃逸的发生密切相关, 子宫内膜癌 KIF23 表达上调会抑制机体的免疫功能, 使得发生

转移的肿瘤细胞无法被机体的免疫系统所识别和清除,导致肿瘤免疫逃逸的发生并促使肿瘤转移进一步发展^[18,19]。

本研究还发现在子宫内膜癌中 LAPT4B 阳性表达率升高,并且 LAPT4B 表达也与 FIGO 分期、淋巴结转移、肌层浸润及患者预后密切相关。分析其原因可能是由于 LAPT4B 参与肿瘤血管生成以及胞外基质降解。Meng F 等人^[20]的研究发现 LAPT4B 能够上调血管内皮生长因子的表达,进而促进肿瘤血管新生。由于肿瘤血管在肿瘤转移过程中起到关键作用,子宫内膜癌中 LAPT4B 表达上调可能上调血管内皮生长因子和血管生长调节因子等血管生成相关因子的表达,进而促进肿瘤血管生成,子宫内膜癌细胞通过肿瘤血管转移至其它组织器官而发生转移^[21,22]。同时, Wang L 等人^[23]的研究发现 LAPT4B 能够促进表皮生长因子受体(EGFR)的磷酸化,进而激活 EGFR 信号通路并促进肿瘤转移。由于基质金属蛋白酶 1 和基质金属蛋白酶 9 等基质金属蛋白酶家族成员是 EGFR 信号通路的下游分子,子宫内膜癌中 LAPT4B 表达上调会促进基质金属蛋白酶的表达,使得子宫内膜癌细胞外基质大量降解,细胞粘附力下降而发生转移^[24,25]。同时,本研究发现在子宫内膜癌中 Snail 阳性表达率升高,并且 Snail 表达也与 FIGO 分期、淋巴结转移、肌层浸润及患者预后密切相关。分析其原因可能是由于 Snail 参与肿瘤转移和肿瘤炎症反应。Wu WS 等人^[26]的研究发现 Snail 能够诱导基质金属蛋白酶 9 的表达。由于基质金属蛋白酶 9 具有催化胞外基质蛋白降解的生物学功能,Snail 激活基质金属蛋白酶 9 表达,使得子宫内膜癌细胞外基质蛋白大量降解,细胞的黏附功能下降,导致子宫内膜癌细胞发生转移。除肝转移外,部分子宫内膜癌患者会出现肺转移、脑转移和骨转移,转移灶形成后会对患者的肺功能、神经功能和运动功能造成严重影响,病情严重时导致患者死亡^[27,28]。Pinto MT 等人^[29]的研究发现 Snail 能够诱导肿瘤坏死因子的表达,由于肿瘤坏死因子是一种促炎症因子,与细胞表面的肿瘤坏死因子受体结合后激活细胞中的肿瘤坏死因子信号通路,而白介素和肿瘤生长因子等炎症因子均是肿瘤坏死因子信号通路的下游靶基因,因此 Snail 激活肿瘤坏死因子信号通路后会诱导大量炎症因子的表达,进而促进肿瘤炎症反应的发生。肿瘤炎症反应过程中产生的炎症因子作用于正常组织细胞会引起细胞损伤并抑制细胞损伤修复功能,组织细胞大量死亡,最终引起患者死亡^[30]。

综上所述,在子宫内膜癌组织中 KIF23、LAPT4B、Snail 阳性表达率升高,并且 KIF23、LAPT4B、Snail 均与淋巴结转移、肌层浸润、FIGO 分期和预后密切相关,在子宫内膜癌的预后判定和诊断中具有一定的辅助价值。

参考文献(References)

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424
- [2] Renaud MC, Le T. No.291-Epidemiology and Investigations for Suspected Endometrial Cancer [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2018, 40(9): 703-711
- [3] Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2017, 29(1): 47-58
- [4] 王文龙, 王洪倩, 向庆东, 等. 基于 Oncomine 芯片数据库分析 KIF23 基因在胃癌中的表达及意义 [J]. 徐州医学院学报, 2019, 39(3): 162-165
- [5] 宋姗姗, 张强, 聂艳红, 等. 基于数据库分析 KIF23 在乳腺癌中的表达及预后意义[J]. 天津医药, 2019, 47(2): 127-130
- [6] 赵岗, 张哲莹, 杜宝顺, 等. LAPT4B 在胶质瘤组织中表达及对细胞增殖和侵袭力的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 35(15): 1431-1437
- [7] 郭佳, 刘修恒, 王潇, 等. 溶酶体相关 4 次跨膜蛋白质 β 基因对前列腺癌细胞增殖和转移的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3): 389-393
- [8] 董耘, 徐昕, 柯丽娜, 等. Snail 蛋白对 E- 钙黏蛋白表达的抑制在上皮性卵巢癌细胞侵袭及淋巴结转移中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(10): 1495-1498
- [9] 刘行仁, 白义凤, 梁良, 等. 通过 Snail 诱导肺癌 EMT 及促进其转移的分子机制[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5): 646-651
- [10] Powles T, Huddart RA, Elliott T, et al. Phase III, Double-Blind, Randomized Trial That Compared Maintenance Lapatinib Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 1/2-Positive Metastatic Bladder Cancer [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(1): 48-55
- [11] Arend RC, Jones BA, Martinez A, et al. Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease [J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(3): 569-580
- [12] 郝秋亚, 肖巍, 张夏华, 等. CXCR4 和 NF- κ B 在子宫内膜癌中的表达及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1): 90-94
- [13] McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2019, 46(1): 89-105
- [14] Zhao C, Wang XB, Zhang YH, et al. MicroRNA-424 inhibits cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in human glioma by targeting KIF23 and functions as a novel prognostic predictor[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(19): 6369-6378
- [15] Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. Mol Oncol, 2017, 11(1): 28-39
- [16] Liao TT, Yang MH. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness[J]. Mol Oncol, 2017, 11(7): 792-804
- [17] Liu Y, Chen H, Dong P, et al. KIF23 activated Wnt/ β -catenin signaling pathway through direct interaction with Amer1 in gastric cancer [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(9): 8372-8396
- [18] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer [J]. Oncogene, 2017, 36(11): 1461-1473
- [19] Galluzzi L, Spranger S, Fuchs E, et al. WNT Signaling in Cancer Immunosurveillance[J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(1): 44-65
- [20] Meng F, Tan S, Liu T, et al. Predictive significance of combined LAPT4B and VEGF expression in patients with cervical cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(4): 4849-4855
- [21] Li S, Wang L, Meng Y, et al. Increased levels of LAPT4B, VEGF and survivin are correlated with tumor progression and poor prognosis in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41282-41293
- [22] Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(4): 339-351

- 划剂量比较研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(1): 53-56
- [13] 吴阶平, 裘法祖. 黄家驹外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1228-1236
- [14] 佚名. 妇科肿瘤围手术期凝血功能变化的临床研究 [J]. 交通医学, 2018, 32(5): 26-29
- [15] 王倩, 钟益芳, 周颖. 狼疮抗凝物质与非小细胞肺癌患者血液高凝状态及病情的关系[J]. 浙江医学, 2017, 39(3): 185-188
- [16] 非小细胞肺癌患者血液高凝状态的临床调查[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(5): 882-886
- [17] 沈宜君. 血液高凝状态促进肿瘤患者发生转移的研究进展 [J]. 心理医生, 2015, 21(17): 4-5
- [18] Narazaki H, Kaizu K, Miyatake C, et al. Delayed type hypersensitivity in response to L-asparaginase in a case of acute lymphoblastic leukemia[J]. J Nippon Med Sch, 2012, 79(6): 489-493
- [19] 曲洪澜. 晚期非小细胞肺癌患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平与预后的相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(19): 2665-2667
- [20] Jones JM, McGonigle NC, McAnespie M, et al. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2006, 53(1): 97-101
- [21] 张雪菲, 张帅, 于雁. 凝血指标异常与非小细胞肺癌转移及预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(13): 2070-2072
- [22] 吴铁鹰, 李改兰, 陈琳, 等. 非小细胞肺癌带瘤生存患者预防抗凝治疗疗效分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(6): 410-413
- [23] 罗丹. 肺癌化疗患者 PICC 置管与静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(6): 850-852
- [24] 邹华, 田东波, 刘春磊, 等. 肺癌患者静脉血栓栓塞症及预防性抗凝治疗状况调查分析[J]. 临床内科杂志, 2018, (4): 273-274
- [25] 乳腺癌患者新辅助化疗后凝血功能相关指标变化的临床分析[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(4): 227-233
- [26] 匡克洪, 任焱, 袁灵. 短暂性脑缺血发作患者 vWF 和 FVIII:C 及相关凝血指标的变化与临床意义 [J]. 中国临床研究, 2018, 31(3): 390-392
- [27] 李艳华, 魏素菊, 王彩, 等. 非小细胞肺癌患者凝血功能异常的相关因素与预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(11): 789-795
- [28] 龚长艳, 李智文, 周德训, 等. 肺癌患者症状性静脉血栓栓塞症危险因素分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (6): 454-458
- [29] 史云光, 张志刚, 张瑞英, 等. 多发伤患者凝血功能指标在病情程度和预后判断中的作用研究 [J]. 海军医学杂志, 2017, 38(2): 170-174
- [30] Ferfigno D, Buccheri G, Ricca I. Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer[J]. Eur Respir J, 2001, 17(4): 667-673

(上接第 3073 页)

- [23] Wang L, Meng Y, Zhang QY. LAPTM4B is a novel diagnostic and prognostic marker for lung adenocarcinoma and associated with mutant EGFR[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 293
- [24] Park JY, Park DH, Jeon Y, et al. Eupatilin inhibits angiogenesis-mediated human hepatocellular metastasis by reducing MMP-2 and VEGF signaling[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(19): 3150-3154
- [25] Guo H, Dai Y, Wang A, et al. Association between expression of MMP-7 and MMP-9 and pelvic lymph node and para-aortic lymph node metastasis in early cervical cancer [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(7): 1274-1283
- [26] Wu WS, You RI, Cheng CC, et al. Snail collaborates with EGR-1 and SP-1 to directly activate transcription of MMP 9 and ZEB1 [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17753
- [27] Bogani G, Mariani A, Paolini B, et al. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells [J]. Gynecol Oncol, 2019, 153(3): 670-675
- [28] Kennard JA, Stephens AJ, Ahmad S, et al. Sentinel lymph nodes (SLN) in endometrial cancer: The relationship between primary tumor histology, SLN metastasis size, and non-sentinel node metastasis[J]. Gynecol Oncol, 2019, 154(1): 53-59
- [29] Pinto MT, Ferreira Melo FU, Malta TM, et al. Endothelial cells from different anatomical origin have distinct responses during SNAIL/TGF- β 2-mediated endothelial-mesenchymal transition[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(12): 4065-4081
- [30] Zhang Z, Xu J, Liu B, et al. Ponocidin inhibits pro-inflammatory cytokine TNF- α -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colorectal cancer cells via suppressing the AKT/GSK-3 β /Snail pathway [J]. Inflammopharmacology, 2019, 27 (3): 627-638