

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.027

血清 P53、MMP-7 抗体表达与食管癌的病理类型、分期的相关性 *

程如焕¹ 邹绍静² 王 兵³ 王兆清⁴ 张玉莲² 王昌成^{1Δ}

(1 徐州医科大学附属淮安第二人民医院消化科 江苏 淮安 223001; 2 洪泽区人民医院消化科 江苏 淮安 223100;

3 淮安市第一人民医院检验科 江苏 淮安 223001; 4 洪泽区人民医院检验科 江苏 淮安 223100)

摘要 目的:探讨血清 P53、基质金属蛋白酶-7(Matrix metalloproteinase-7, MMP-7)抗体表达与食管癌的病理类型、分期的相关性。**方法:**2019 年 10 月-2020 年 4 月选择在本院诊治的食管癌患者 80 例作为食管癌组, 同期选择体检的健康人 50 例作为对照组, 检测两组血清 P53、MMP-7 抗体表达情况, 调查患者的临床病理资料并进行相关性分析。**结果:**食管癌组的血清 P53、MMP-7 抗体滴度及阳性率分别明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。在食管癌组中, 不同临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小患者的 P53、MMP-7 抗体滴度及表达阳性率对比差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Spearman 秩相关检验分析显示 P53、MMP-7 抗体表达与临床分期都存在相关性, 与临床病理类型不存在相关性($P<0.05$)。Cox 多因素分析显示临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小都为影响血清 P53、MMP-7 抗体表达的主要因素($P<0.05$)。P53、MMP-7 抗体指标进行 ROC 曲线分析, P53 曲线下面积为 0.804, 敏感性 90.0%, 特异性为 60.0%, MMP-7 曲线下面积为 0.835, 敏感性 97.2%, 特异性为 62.5%。**结论:**食管癌患者中血清 P53、MMP-7 呈现高表达状况, 与患者的临床分期都存在相关性, 与临床病理类型不存在相关性, 临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小都为影响血清 P53、MMP-7 抗体表达的主要因素, 二者的诊断敏感性高。

关键词:食管癌; P53; 基质金属蛋白酶-7; 病理类型; 临床分期

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)05-927-05

Correlation of Serum P53, MMP-7 antibody Expression with Pathological Type, Stage of Esophageal Cancer*

CHENG Ru-huan¹, ZOU Shao-jing², WANG Bing³, WANG Zhao-qing⁴, ZHANG Yu-lian², WANG Chang-cheng^{1Δ}

(1 Department of Gastroenterology, Huai'an Second People's Hospital, Xuzhou Medical University, Huai'an, Jiangsu, 223001, China;

2 Department of Gastroenterology, Hongze District People's Hospital, Huai'an, Jiangsu, 223100, China;

3 Department of Laboratory Medicine, First People's Hospital of Huai'an City, Huai'an, Jiangsu, 223001, China;

4 Department of Laboratory Medicine, Hongze District People's Hospital, Huai'an, Jiangsu, 223100, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum P53, Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) antibody expression and the pathological type, stage of esophageal cancer. **Methods:** A total of 80 patients with esophageal cancer, who were diagnosed and treated in Huai'an Second People's Hospital from October 2019 to April 2020, were chosen as esophageal cancer group; 50 healthy people with physical examination were chosen as control group during the same period. The expression of serum P53 and MMP-7 antibody was detected in the two groups. The clinicopathological data of the patients were investigated and were performed a correlation analysis. **Results:** The serum P53 and MMP-7 antibody titers and positive rates of the esophageal cancer group were significantly higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the esophageal cancer group, the differences in P53, MMP-7 antibody titers and positive expression rates among the patients with different clinical stages, tissue differentiation, lymph node metastasis, tumor size were statistically significant ($P<0.05$). Spearman rank correlation test analysis showed that the expression of P53 and MMP-7 antibodies were correlated with the clinical stage, and were not correlated with the clinical pathological type ($P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that clinical stage, tissue differentiation, lymph node metastasis, and tumor size were the main factors affected the expression of serum P53 and MMP-7 antibodies ($P<0.05$). P53 and MMP-7 antibody indexes were analyzed by ROC curve. The area under the P53 curve was 0.804, with a sensitivity of 90.0% and a specificity of 60.0%. The area under the MMP-7 curve was 0.835, with a sensitivity of 97.2% and a specificity of 62.5%. **Conclusion:** Serum P53 and MMP-7 are highly expressed in the patients with esophageal cancer, which are correlated with the clinical stage of the patients, but not correlated with the clinical pathological type. The clinical stage, tissue differentiation, lymph node metastasis, and tumor size are the main factors affected the expression of serum P53 and MMP-7 antibodies, and both have high diagnostic sensitivity.

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81502038)

作者简介: 程如焕(1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤, 电话: 15951269795, E-mail: cwh15951269795js@163.com

Δ 通讯作者: 王昌成(1964-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 消化, 电话: 15152355759, E-mail: lovefallingsnow@126.com

(收稿日期: 2020-08-05 接受日期: 2020-08-28)

Key words: Esophageal cancer; P53; Matrix metalloproteinase-7; Pathological type; Clinical stage**Chinese Library Classification(CLC):** R735.1 **Document code:** A**Article ID:**1673-6273(2021)05-927-05

前言

食管癌在消化道系统恶性肿瘤中的发病率比较高,是常见的恶性肿瘤之一,我国的发病人数占全球一半左右^[1]。食管癌多见于40岁以上的男性,依病理类型其中鳞状细胞癌占有90%以上,具有高侵袭性、高浸润性、高转移性等特点,导致患者的预后比较差^[2,3]。有研究显示食管癌的死亡人数占总癌死亡人数的18.0%左右,5年生存率在20%左右^[4]。为此了解食管癌的病因、发病机制,对早期发现、早期诊治食管癌与改善预后具有重要价值。现代研究表明恶性肿瘤的发病与细胞增殖和凋亡动态平衡失调密切相关,也是多种癌基因、抑癌基因的表达失衡协同作用的结果^[5,6]。特别是食管癌是由多基因变化导致细胞周期调节紊乱、细胞生长失控所致。P53在调节细胞周期、维持细胞正常代谢、防止细胞变异、诱导细胞的凋亡中发挥重要作用^[7,8]。特别是P53已从最初的一个基因发展成一个家族,其抑癌的机制已基本明确^[9]。基质金属蛋白酶

(Matrix metalloproteinase, MMPs)是一类锌离子依赖性蛋白酶家族,可降解细胞外基质^[10,11]。MMP-7是MMPs家族中分子量最小的一员,在肿瘤细胞呈现高表达状况,也与肿瘤的浸润、转移密切相关^[12,13]。本文具体探讨了血清P53、MMP-7抗体表达与食管癌的病理类型、分期的相关性,以明确食管癌的发生机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2019年10月-2020年4月选择在本院诊治的食管癌患者80例作为食管癌组,同期选择体检的健康人50例作为对照组,纳入标准:临床或体检资料完整;患者签署了知情同意书;食管癌组都经过病理确诊为食管癌;年龄20~70岁;所有入选者知情同意本研究。排除标准:妊娠或哺乳期妇女;合并其他部位恶性肿瘤者;采血前合并严重感染性疾病者;食管癌组在采血前未接受过任何的化疗、放疗以及其他的治疗措施。两组的一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of general information between two groups

Groups	n	Gender (male/female)	Age (years)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Observation group	80	44/36	54.17±2.83	22.83±1.52	132.08±9.44	79.22±8.14
Control group	50	27/23	55.09±1.74	22.11±1.29	133.76±12.47	79.76±5.22

在食管癌组中,病理类型:鳞状细胞癌72例,腺癌4例,小细胞未分化癌4例;组织分化程度:高分化32例,中分化18例,低分化30例;淋巴结转移32例;临床分期:I期35例,II期30例,III期15例;肿瘤病变部位:胸上段20例,胸中段45例,胸下段15例;肿瘤大小:<3 cm 10例,>3 cm 70例。

1.2 血清P53、MMP-7抗体检测

严格按照说明书进行试验:(1)取所有患者的空腹肘静脉血2~3 mL,4℃静置30 min后1000 rpm离心10 min。取上层血清;(2)待测样本、标准品及阴性对照均按照1:100稀释,将样本及标准品各100 μL,加入至洗涤后的相应反应板内,室温孵育1 h;(3)洗涤4次后,加入第五底物TMB 100 μL,室温避光反应30 min,随后加入H₂SO₄ 100 μL终止反应;(4)应用酶标仪测量450 nm波长吸光度并判断结果。结果判定:指数=(样品净吸光度-质控蛋白净吸光度)/(低值阳性质控P53(MMP-7)蛋白净吸光度-质控蛋白净吸光度);吸收率=样本的净吸光度/质控蛋白净吸光度;(5)绘制标准曲线,与试剂盒

说明书中标准曲线对照,判断阳性与阴性。

1.3 统计方法

选择SPSS 19.00软件对本研究所有数据进行分析,计量数据以均数±标准差表示(对比为t检验),计数数据以百分比表示(对比为卡方 χ^2 检验),相关性分析采用Spearman秩相关检验,影响因素分析采用Cox多因素分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算去线下面积, $P<0.05$ 时差异在统计学上具有意义。

2 结果

2.1 两组血清P53、MMP-7抗体水平对比

食管癌组的血清P53、MMP-7抗体滴度及阳性率分别明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 不同病理特征的食管癌患者P53、MMP-7抗体表达对比

在食管癌组中,不同临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小患者的P53、MMP-7抗体滴度及表达阳性率对比

表2 两组血清P53、MMP-7抗体水平对比

Table 2 Comparison of serum P53 and MMP-7 antibody levels between two groups

Groups	n	P53 antibody titers (U/mL)	P53 positive	MMP-7 antibody titers (U/mL)	MMP-7 positive
Observation group	80	24.79±7.25*	72 (90.0)*	24.50±6.43*	70 (87.5)*
Control group	50	1.25±0.12	4 (8.0)	1.28±0.07	6 (12.0)

Note: Compared with the control group, * $P<0.05$.

差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 食管癌 P53、MMP-7 抗体表达与临床病理类型、分期的相关性

在食管癌组中,Spearman 秩相关检验分析显示 P53、MMP-7 抗体表达与临床分期都存在相关性,与临床病理类型不存在相关性($P<0.05$),见表4。

表3 不同病理特征的食管癌患者 P53、MMP-7 抗体表达对比($n=80$)

Table 3 Comparison of P53 and MMP-7 expression in esophageal cancer patients with different pathological characteristics ($n=80$)

Pathological features	n	P53 antibody titers(U/mL)	P53($n=72$)	MMP-7 antibody titers(U/mL)	MMP-7($n=70$)
Clinical staging- I	35	5.53±0.24	28(80.0)	3.26±0.42	26(74.3)
-II	30	14.84±4.13	29(96.7)	12.58±3.48	29(96.7)
-III	15	24.14±7.24	15(100.0)	23.66±7.31	15(100.0)
Tissue differentiation-High	32	4.53±0.32	24(75.0)	2.59±0.03	23(71.9)
-Medium	18	18.47±5.24	18(100.0)	20.13±6.35	17(94.4)
-Low	30	23.37±7.26	30(100.0)	24.13±7.24	30(100.0)
Lymph node metastasis -Yes	32	24.38±7.24	32(100.0)	23.58±7.28	32(100.0)
-No	48	19.26±6.21	40(83.3)	19.35± 6.25	38(79.2)
Pathological type- Squamous cell carcinoma	72	22.58±7.14	65(90.3)	23.41±6.72	64(88.9)
-Adenocarcinoma	4	9.59±2.34	4(100.0)	9.31±2.27	3(75.0)
-Small cell undifferentiated carcinoma	4	3.42±0.36	3(75.0)	6.73±1.42	3(75.0)
Tumor location-Upper thoracic segment	20	21.62± 5.32	16(80.0)	22.35±6.21	14(70.0)
-Middle thoracic segment	45	18.93±5.33	43(95.6)	14.38±3.24	43(95.6)
-Lower thoracic segment	15	19.42±5.42	13(86.7)	16.35±4.21	13(86.7)
Tumor size-<3 cm	10	4.26±1.03	2(20.0)	3.25±1.04	1(10.0)
-≥ 3 cm	70	18.47±5.37	70(100.0)	20.31±5.36	69(98.6)

表4 食管癌 P53、MMP-7 表达与临床病理类型、分期的相关性($n=80$)

Table 4 Correlation of expression of P53 and MMP-7 with clinicopathological type and stage in esophageal cancer ($n=80$)

Indicators	Type of clinicopathological type	Type of clinicopathological type
P53-r	0.167	0.561
-P	0.456	0.003
MMP-7-r	0.111	0.613
P	0.543	0.000

2.4 影响食管癌血清 P53、MMP-7 抗体表达的因素

在食管癌组中,以血清 P53、MMP-7 抗体表达阳性作为因变量,以临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小作为自变量,Cox 多因素分析显示临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小都为影响血清 P53、MMP-7 抗体表达的主要因

素($P<0.05$),见表5。

2.5 食管癌血清 P53、MMP-7 抗体诊断的价值

P53、MMP-7 抗体指标进行 ROC 曲线分析,P53 曲线下面积为 0.804,敏感性 90.0%,特异性为 60.0%,MMP-7 曲线下面积为 0.835,敏感性 97.2%,特异性为 62.5%,见图1。

表5 影响食管癌血清 P53、MMP-7 抗体表达的因素($n=80$)

Table 5 Factors affecting the expression of serum P53 and MMP-7 antibodies ($n=80$)

Pathological features	P53			MMP-7		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Clinical staging	1.988	1.384-4.662	0.008	1.792	1.412-2.403	0.011
Tissue differentiation	2.114	1.087-3.645	0.017	2.137	1.682-3.753	0.017
Tissue differentiation	1.832	1.229-4.592	0.005	1.513	1.194-1.895	0.015
Tumor size	2.273	1.349-3.861	0.008	2.163	1.207-3.651	0.008

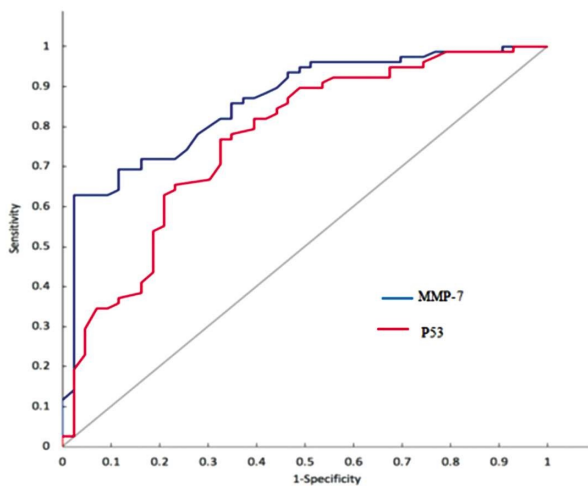


图1 食管癌血清 P53、MMP-7 抗体诊断的价值

Fig.1 The diagnostic value of serum P53 and MMP-7 antibodies in esophageal cancer

3 讨论

食管癌是人类较常见的消化道肿瘤之一,在山区的发病率较高。该病发病年龄多在 40 岁以上,与居民的生活习惯、遗传因素、地理环境等多种因素有关^[14]。食管癌的预后较差年平均死亡率约为 18/10 万,5 年生存率一直比较低^[15]。该病的发生机制还不明确,不过涉及到凋亡调节基因和 DNA 修复基因功能紊乱、原癌基因激活、血管和淋巴管生成等,也是有序、多步骤、多阶段的复杂过程^[16,17]。

P53 基因是与人类肿瘤相关性最高的基因,也是功能非常强大的一种抑癌基因。P53 可调节细胞的正常生长、分化,也可监视细胞基因组中 DNA 序列的完整性。P53 基因在肺癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌、肝癌、胃癌、前列腺癌等肿瘤中都有不同程度的表达^[18]。P53 的突变在食管癌的发生过程中发挥重要作用,野生型 P53 的高表达可抑制肿瘤细胞生长,其功能异常或者表达缺失是肿瘤发生的重要因素^[19]。MMPs 是一类锌离子依赖性蛋白酶家族,含有信号肽、催化区、前肽区等结构,在炎症反应、胚胎发育、创伤修复、肿瘤扩散转移中发挥重要作用。在正常组织中,MMP-7 常表达于子宫内膜上皮细胞内,也可表达于各种外分泌腺中^[20]。本研究显示食管癌组的血清 P53、MMP-7 抗体滴度及阳性率分别明显高于对照组,与钟鹏^[21]等学者的研究类似,探究血清 P53、MMP-7、MMP-9 在膀胱癌患者中的表达,结果显示膀胱癌组患者的血清 P53、MMP-7、MMP-9 抗体指数和吸收率均高于对照组。说明在食管癌患者的血清中,P53、MMP-7 抗体会显著的表达,在检测癌症的发生发展中具有重要的意义。MMP-7 在乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、胃癌中呈现高表达状况。食管癌在病理类型中以食管鳞癌为主,临床分期早期患者可以通过积极治疗,达到良好的预后效果,但是晚期患者的预后普遍比较差^[22]。有研究表明转移、浸润是食管癌的最基本的生物学特征,也是导致食管癌患者死亡的重要因素^[23]。本研究显示不同临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小的食管癌患者 P53、MMP-7 抗体表达阳性率对比差异有统计学意义;Spearman 秩相关检验分析显示食管癌患者 P53、MMP-7 抗体表达与临床分期都存在相关性,与临床

病理类型不存在相关性。与 Rabin Said^[24]的研究类似,该学者研究表明野生型 P53 食管癌患者 5 年生存率为 40.3 %,突变型 P53 患者 3-5 年的生存率为 15.3 %,同时食管癌 P53 基因表达与患者的肿瘤大小、性别、年龄组织学分级等无相关性。马志伟^[25]的研究也与本研究类似,检测食管癌患者血清 p53 抗体的水平,结果显示 p53 抗体阳性率与患者的吸烟量,肿瘤分化程度,TNM 分期呈正相关性,而与患者的性别、年龄以及肿瘤大小无明显相关性。郭小刚^[26]的研究探讨 MMP7 的表达与胃癌及其预后的相关性,结果显示与正常癌旁组织相比,胃癌组织中 MMP7 mRNA 和蛋白表达水平平均升高,MMP7 在胃癌中阳性表达率为 78.30 %,高于癌旁组织的阳性表达率 46.32 %,MMP7 表达均与胃癌有无淋巴结转移和 TNM 分期相关,单因素生存分析显示 MMP7 阳性表达均与胃癌患者生存时间呈负相关。MMP-7 可产生于正常组织细胞与肿瘤细胞中,以酶原形式进行分泌^[27]。MMP-7 过度表达是良性肿瘤向恶性肿瘤转变的早期事件,特别是 MMP-7 在腺瘤中的异常表达能促进腺瘤向癌的恶性转变^[28]。

随着人们研究的进一步深入,恶性肿瘤的发生、发展和转移已明确是多种基因与多种因子共同作用的结果。寻找在食管癌的早期诊断和调控中发挥作用的基因,可以为食管癌的临床诊断、治疗预后、提供新的预测判断依据^[29,30]。本研究显示 Cox 多因素分析显示临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小都为影响血清 P53、MMP-7 抗体表达的主要因素,与董爱芬^[31]的研究类似,该学者探究了血清 MMP-7 在口腔癌中的表达及其与临床分期、病理分级、淋巴结转移的关系,结果显示 MMP-7 与不同病理分级、临床分期、有淋巴结转移方面有关。P53 可作用于 P21 基因进而引起 MMP-7 表达上调,MMP-7 能够对 Survivin 表达产生影响,而后者又能抑制 P53 诱导细胞的凋亡^[32,33]。肿瘤细胞通过分泌 MMP-7,降解构成基底膜的细胞外基质成分,增加了肿瘤细胞的侵袭性,破坏了机体防御肿瘤浸润、转移的自然屏障,使肿瘤向深层浸润并突破血管和淋巴管,从而促使肿瘤浸润、转移^[34]。本研究也对 P53、MMP-7 抗体指标进行 ROC 曲线分析,结果显示 P53 曲线下面积为 0.804,敏感性 90.0 %,特异性为 60.0 %,MMP-7 曲线下面积为 0.835,敏感性 97.2 %,特异性为 62.5 %。说明 P53、MMP-7 抗体指标检测食管癌患者的敏感性高。本研究也存在一定的不足,纳入的病理资料比较少,同时没有分析 P53、MMP-7 抗体联合检测的价值,将在后续研究中深入探讨。

总之,食管癌患者中血清 P53、MMP-7 呈现高表达状况,与患者的临床分期都存在相关性,与临床病理类型不存在相关性,临床分期、组织分化程度、淋巴结转移、肿瘤大小都为影响血清 P53、MMP-7 抗体表达的主要因素。

参考文献(References)

- [1] 李筱,张静,向慧敏.血清长链非编码 RNA LNC00993 联合 MMP-2 和 CEA 在食管癌诊断和预后中的研究[J].川北医学院学报,2019,34(1): 121-125
- [2] 蹇顺海,陈筱莉,何琳莉,等.WISP-1, β -catenin, L1CAM 在食管鳞状细胞癌中的表达及意义[J].川北医学院学报,2018,33(5): 667-671
- [3] Hagi T, Kurokawa Y, Takahashi T, et al. Molecular Barcode Sequencing for Highly Sensitive Detection of Circulating Tumor

- DNA in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Oncology*, 2020, 98(4): 222-229
- [4] Huang J, Ray D, Ray P, et al. Isoforms of RNF128 Regulate the Stability of Mutant P53 in Barrett's Esophageal Cells[J]. *IUBMB Life*, 2020, 158(3): 583-597.e1
- [5] Lin S, Gao P, Li Q, et al. Aflatoxin influences achalasia symptomatology[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1276-1284
- [6] Liu J, Liu ZX. Long noncoding RNA AGPG regulates PFKFB3-mediated tumor glycolytic reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): e1507
- [7] McCain RS. Alcohol intake, tobacco smoking, and esophageal adenocarcinoma survival: a molecular pathology epidemiology cohort study[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 31(1): 1-11
- [8] Mcmanus DT, Mcquaid S, James JA, et al. Involvement of Glutathione Depletion in Selective Cytotoxicity of Oridonin to p53-Mutant Esophageal Squamous Carcinoma Cells [J]. *Cancer Causes Control*, 2019, 9: e1525
- [9] Meijer SL, Huang M, Jin J, et al. Non-disruptive mutation in TP53 DNA-binding domain is a beneficial factor of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Gut*, 2020, 8(6): e316
- [10] Mori H, Kato M, Uraoka T. A Case of Esophageal Xanthoma with Epithelial Reactive Inflammation with a Characteristic Finding of Narrow-Band Imaging Magnifying Endoscopy [J]. *Nat Commun*, 2020, 38(1): 85-88
- [11] Porter RJ, Murray GI, Brice DP, et al. Novel biomarkers for risk stratification of Barrett's oesophagus associated neoplastic progression-epithelial HMGB1 expression and stromal lymphocytic phenotype[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(4): 545-554
- [12] Sethi NS, Kikuchi O, Duronio GN, et al. Early TP53 alterations engage environmental exposures to promote gastric premalignancy in an integrative mouse model[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 219-230
- [13] Ding N, Sun X, Wang T, et al. miR-378a-3p exerts tumor suppressive function on the tumorigenesis of esophageal squamous cell carcinoma by targeting Rab10[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(1): 381-391
- [14] Garalla HM, Lertkowitz N, Tiszlavicz L, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-7 in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: expression, metabolism, and functional significance [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(10): e13683
- [15] Hong D, Liu T, Huang W, et al. Gremlin1 Delivered by Mesenchymal Stromal Cells Promoted Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 1785-1799
- [16] Liang F, Wang YG, Wang C. Metformin Inhibited Growth, Invasion and Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Vitro and in Vivo[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1276-1286
- [17] Lu Z, Chen Z, Li Y, et al. TGF- β -induced NKILA inhibits ESCC cell migration and invasion through NF- κ B/MMP14 signaling [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(3-4): 301-313
- [18] Ming XY, Zhang X, Cao TT, et al. RHCG Suppresses Tumorigenicity and Metastasis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma via Inhibiting NF- κ B Signaling and MMP1 Expression [J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 185-198
- [19] Bie J, Hu X, Yang M, et al. PTK7 promotes the malignant properties of cancer stem-like cells in esophageal squamous cell lines [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(2): 356-365
- [20] Gao J, Xia R, Chen J, et al. Inhibition of esophageal-carcinoma cell proliferation by genistein via suppression of JAK1/2-STAT3 and AKT/MDM2/p53 signaling pathways[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6240-6259
- [21] 钟鹏, 杨川. 血清 P53、MMP-7、MMP-9 在膀胱癌患者中的表达及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(9): 1052-1055
- [22] Nieminen MT, Listyarifah D, Hagström J, et al. Treponema denticola chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(3): 428-434
- [23] Shah MA, Starodub A, Sharma S, et al. Andecaliximab/GS-5745 Alone and Combined with mFOLFOX6 in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Results from a Phase I Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16): 3829-3837
- [24] Rabin Said. P53 Mutations in Advanced Cancers: Clinical Characteristics, Outcomes, and Correlation between Progression-Free Survival and Bevacizumab-Containing Therapy[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(5): 705-714
- [25] 马志伟, 丁建勇, 滕继平, 等. 食管癌患者手术前后血清 p53 抗体水平变化及其临床意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(9): 78-79
- [26] 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): 74-78
- [27] Wang M, Wang L, He X, et al. lncRNA CCAT2 promotes radiotherapy resistance for human esophageal carcinoma cells via the miR-145/p70S6K1 and p53 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(1): 327-336
- [28] Yao J, Zhang H, Li H, et al. P53-regulated lncRNA uc061hsf.1 inhibits cell proliferation and metastasis in human esophageal squamous cell cancer[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(3): 401-412
- [29] Zhu L, Xu Y, Chen X, et al. The Establishment of Esophageal Precancerous Lesion Model by Using p53 Conditional Knockout Mouse in Esophageal Epithelium[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(13): e4534289
- [30] Wang DG, Li TM, Liu X. RHCG suppresses cervical cancer progression through inhibiting migration and inducing apoptosis regulated by TGF- β 1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1): 86-93
- [31] 董爱芬, 李旭升. PTEN, MMP-7, 血清 HGF, uPA 在口腔鳞状细胞癌中的诊断价值及其与组织分化和淋巴结转移的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(7): 1130-1133
- [32] Yin X, Feng C, Han L, et al. Diallyl disulfide inhibits the metastasis of type II esophageal gastric junction adenocarcinoma cells via NF- κ B and PI3K/AKT signaling pathways in vitro [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(2): 784-794
- [33] Zhang B, Zhang Z, Li L, et al. TSPAN15 interacts with BTRC to promote oesophageal squamous cell carcinoma metastasis via activating NF- κ B signaling[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1423
- [34] Zhang GJ, Zhao J, Jiang ML, et al. ING5 inhibits cell proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma through regulation of the Akt/NF- κ B/MMP-9 signaling pathway [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 496(2): 387-393