

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.013

· 临床研究 ·

## 非吸烟女性肺癌潜在相关基因的生物信息学分析及功能预测

邢益桓, 付斌, 郑永先, 刘玉仁, 陈平雄, 张杰(中南大学湘雅医学院附属海口医院 急诊科, 海南 海口 570208)

**[摘要]** **目的:** 对非吸烟女性肺癌潜在相关基因进行生物信息学分析及功能预测, 探讨非吸烟女性肺癌患者的发病机制及预后标志物。 **方法:** 选择从 GEO 数据库下载非吸烟女性肺癌患者的基因芯片并用 GEO2R 软件筛选出差异表达基因(differentially expressed gene, DEG), 再利用 STRING 在线分析软件对 DEG 进行 GO 和 KEGG 分析以及蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络分析, 然后利用插件(M-CODE)对所有 DEG 进行可视化处理, 筛选关键 DEG, 最后利用 GEPIA 及 Kaplan-Meier plotter 在线工具对关键 DEG 进行功能预测及预后分析。 **结果:** 共筛选出 160 个 DEG, 其中上调 54 个、下调 106 个; GO 分析其生物学功能主要与血管形成、单个生物细胞间黏附、GTPase 活性正调控和信号转导密切相关(均  $P < 0.05$ )。KEGG 分析发现, 可能主要与细胞黏附分子、白细胞迁移、紧密连接和胞吞作用相关(均  $P < 0.05$ )。PPI 网络分析获得 8 个关键 DEG, 分别是 TIE1、PECAM1、VEGFD、ICAM2、ESAM、EMCN、ROBO4 和 CLDN5。 **结论:** TIE1、CLDN5、ICAM2、ESAM、VEGFD、ROBO4 可能是非吸烟女性肺癌发病机制的研究靶点, PECAM1、EMCN 可能是预测非吸烟女性肺癌患者病情进展及预后的标志物。

**[关键词]** 非吸烟; 女性; 肺癌; 生物信息学分析; 差异表达基因

**[中图分类号]** R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)07-0801-06

## Bioinformatics analysis and functional prediction of potential lung cancer associated genes in female non-smokers

XING Yihuan, FU Bin, ZHENG Yongxian, LIU Yuren, CHEN Pingxiong, ZHANG Jie (Department of Emergency, Haikou Municipal Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou 570208, Hainan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the pathogenesis and prognostic markers for non-smoking female lung cancer patients with bioinformatics analysis and functional prediction of potential lung cancer associated genes in female non-smokers. **Methods:** Data for non-smoking female patients with lung cancer were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database and the differentially expressed genes (DEGs) were identified using GEO2R. DAVID online data base was used to perform gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG), and STRING online software was used to perform protein-protein interaction (PPI) analysis; then the plug-in (M-CODE) was used to screen the key DEGs; finally, GEPIA and Kaplan-Meier plotter were used to perform function prediction and prognosis analysis of key DEGs. **Results:** A total of 160 DEGs were screened, including 54 up-regulated and 106 down-regulated genes; GO enrichment analysis showed that these DEGs were mainly related to neovascularization, single cell adhesion, positive regulation of GTPase activity and signal transduction (all  $P < 0.05$ ). KEGG pathway analysis revealed that DEGs were mainly involved in cell adhesion molecules (CAMs), leukocyte transendothelial migration, tight junction and endocytosis (all  $P < 0.05$ ); PPI network analysis revealed 8 key DEGs, including TIE1, PECAM1, CLDN5, VEGFD, ICAM2, ESAM, EMCN and ROBO4. **Conclusion:** TIE1, CLDN5, ICAM2, ESAM, VEGFD and ROBO4 may be the research targets of the pathogenesis of non-smoking female lung cancer patients. PECAM1 and EMCN may be the new bio-markers to predict the progression and prognosis of non-smoking female lung cancer patients.

**[Key words]** non-smoking; women; lung cancer; bioinformatics analysis; differentially expressed genes (DEGs)

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(7): 801-806. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.07.013]

肺癌是中国男性肿瘤病死的第一大原因,也是女性病死的第二大原因,肺癌已成为世界范围内公共卫生的主要难题,吸烟被认为是其重要的原因<sup>[1-2]</sup>。近 10 年来,女性肺癌的比例较男性逐渐增高,但绝大多数女性肺癌患者并无吸烟史。有研究<sup>[3-4]</sup>显示,15%男性和 53%女性肺癌与吸烟无关,而且非吸烟女性

**[基金项目]** 海南省重点专科项目-急诊科资助项目[No. (2019)124]。Project supported by the Key Specialty Program of Hainan Province-Emergency Department (No. [2019]124)

**[作者简介]** 邢益桓(1970-),男,学士,主治医师,主要从事呼吸系统疾病的研究,E-mail: xingyuhuan208@126.com

**[通信作者]** 付斌(FU Bin, corresponding author),学士,主任医师,主要从事呼吸系统疾病基础与临床的研究,E-mail: fubin208@163.com

肺腺癌(adenocarcinoma)的发生率更高且其预后更差。目前,非吸烟女性肺癌已成为一个独特而且庞大的群体,环境因素和遗传易感性可能是导致非吸烟女性肺癌风险的主要因素<sup>[5-6]</sup>。肺癌的早期治愈率达80%,因而早期筛查和诊断尤为重要。本研究通过从基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中下载非吸烟女性肺癌患者的基因表达芯片,利用GEO2R软件对肺癌组织与正常肺组织进行比较,筛选出差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)并评估其与病情严重程度及预后的临床价值,旨在为深入研究非吸烟女性肺癌发生的分子机制及其早期诊断、精准治疗和预后判断的生物标志物。

## 1 资料与方法

### 1.1 芯片数据来源及DEG筛选

从GEO数据库(网址<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载数据集GSE19804和GSE33356芯片。其中,GSE19804、GSE33356共包含有120例肺癌组织标本及120例正常肺组织标本。其芯片平台分别是GPL570、GPL6801。

运用GEO数据库中自带GEO2R软件对肺癌组织和正常肺组织进行分析后得到各自的DEG,并进行筛选。筛选标准: $\log_{2}FC > 1$ 或 $\log_{2}FC < -1$ 。

### 1.2 GO和KEGG富集分析

利用DAVID在线数据库对DEG进行GO和KEGG分析及功能注释,分析DEG主要参与的生物学过程以及涉及的主要肿瘤相关信号通路,从而对其机制及功能有更为全面的了解。

### 1.3 关键DEG的筛选及GEPIA、Kaplan-Meier plotter数据库的验证

STRING是一个功能强大的蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络在线分析网站(<https://string-db.org/>),它收集了2 031个物种,包含960万种蛋白和1 380万种蛋白质之间的相互作用。利用该网站构建得到关键DEG的PPI网络,其中筛选条件为combined score $>0.4$ ,后用M-CODE插件筛选出PPI网络中最为关键的基因,并运用GEPIA数据库,对筛选出的可能与吸烟无关女性肺癌中发挥关键作用的基因进行验证。并利用Kaplan-Meier plotter数据库,根据癌组织中各基因的中位表达,将患者分为高表达组和低表达组,用Log rank法比较两组患者的总生存期(overall survival, OS),计算危险比(hazard ratio, HR)及95%置信区间(confidence interval, CI),以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。进而验证上述关键基因表达与女性肺腺癌、肺鳞癌和非吸烟女性肺癌患者预后的关系。

## 2 结果

2.1 筛选出160个非吸烟女性肺癌患者共同的DEG  
对非吸烟女性肺癌患者组织芯片表达数据集GSE19804、GSE33356进行DEG筛选结果显示,GSE19804数据集包含1 171个DEG,其中上调基因478个、下调基因693个;GSE33356数据集中包含171个DEG,其中上调基因77个、下调基因94个。该2个数据集的DEG如图1所示,去除重复及不完整数据,共发现160个共同的DEG。

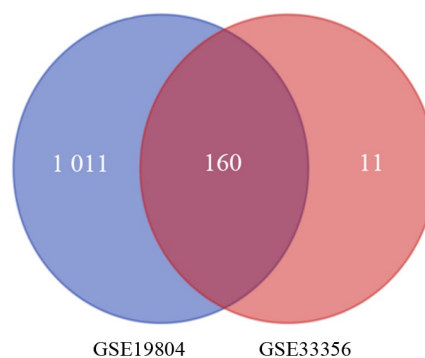


图1 从GSE33356和GSE19804数据集中筛选出160个共同的DEG

Fig.1 160 common DEGs were screened from the GSE33356 and GSE19804 data sets

### 2.2 GO和KEGG分析160个DEG的生物学功能

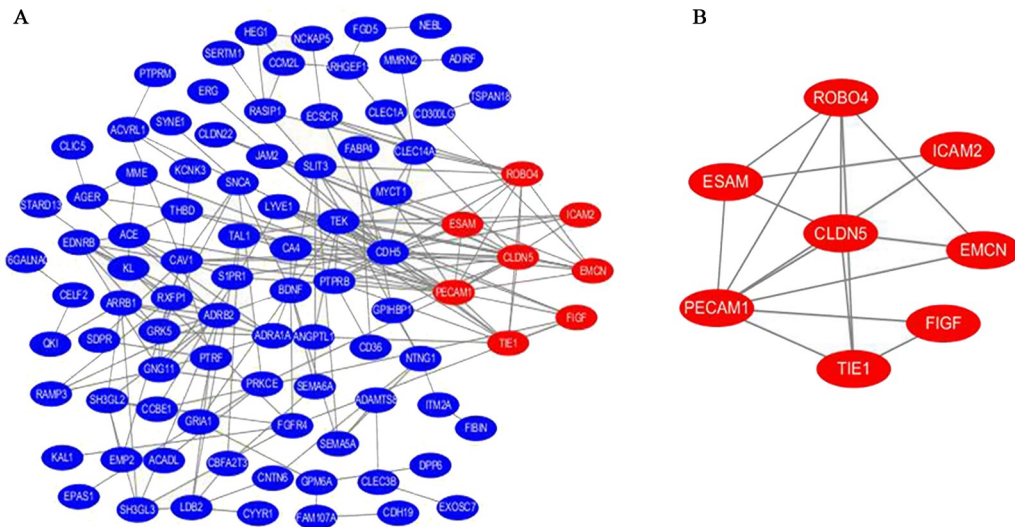
160个共同的DEG中,GO分析结果显示其生物学功能主要与血管形成、细胞黏附、GTPase活性正调控、信号转导密切相关( $F=4.68E-05$ ,  $P=2.96E-08$ ;  $F=0.027$ ,  $P=1.70E-05$ ;  $F=0.078$ ,  $P=4.96E-05$ ;  $F=0.134$ ,  $P=8.57E-05$ ;  $F=0.222$ ,  $P=1.41E-04$ );KEGG分析发现,生物学功能主要与细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)、白细胞穿内皮迁移、紧密连接、胞吞作用信号通路密切相关( $F=0.016$ ,  $P=1.45E-05$ ;  $F=2.352$ ,  $P=0.002$ ;  $F=30.331$ ,  $P=0.032$ ;  $F=38.328$ ,  $P=0.043$ )。

### 2.3 PPI网络构建并筛选出8个关键DEG

将160个共同的DEG导入STRING进行分析后得到PPI网络,该网络由46个节点蛋白和135条相互作用关系构成,最终筛选出处于关键位置的8个基因即Hub基因(图2),分别为酪氨酸蛋白激酶1(tyrosine-protein kinase receptor 1, TIE-1)、血小板内皮细胞黏附分子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM1)、CLDN5(claudin 5)、血管内皮生长因子D(vascular endothelial growth factor D, VEGFD)、细胞间黏附分子-2(intercellular adhesion

molecule-2, ICAM2)、内皮细胞选择性黏附分子(endothelial cell selective adhesion molecule, ESAM)、内

皮黏蛋白(endomucin, EMCN)、肿瘤血管内皮调节蛋白(roundabout homolog 4, ROBO4)。



Blue: DEGs in the PPI network; Red: TIE1, PECAM1, VEGFD, ICAM2, ESAM, EMCN, ROBO4 and CLDN5 genes

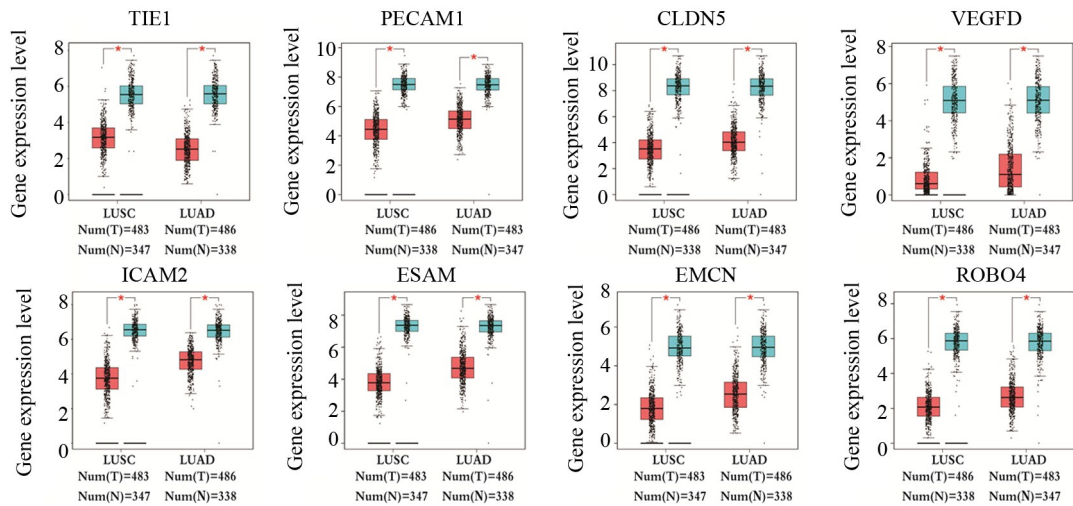
图2 DEG的PPI网络构建(A)和关键DEG(B)的筛选结果

Fig.2 PPI network construction of DEGs (A) and screening results of key DEGs (B)

2.4 关键DEG的表达及其与预后的关系

用GEPIA数据库进一步验证8个关键基因在非吸烟女性肺腺癌和肺鳞癌中的表达情况,发现8个关键基因均在肺癌(包括肺腺癌和肺鳞癌)组织中低表达,甚至表达缺失,而在正常组织中呈现高表达(图3)。生存分析结果显示,仅PECAM1和EMCN与非吸烟女性肺腺癌预后相关(图4)。其中PECAM1与非吸烟女性肺腺癌患者的OS率和无进展生存(progress fress survial, PFS)率呈正相关,即PECAM1表达越

高,OS、PFS率越高,预后越好。EMCN与非吸烟女性肺腺癌患者的OS呈正相关。而8个关键DEG与非吸烟女性肺鳞癌患者预后的研究因样本量少,无法进行生存分析。同时去除吸烟因素探讨8个关键基因与女性肺鳞癌和女性肺腺癌预后关系的研究中发现,ICAM2、ROBO4基因与女性肺鳞癌预后呈正相关,而EMCN、PECAM1、ROBO4、VEGFD与女性肺腺癌预后呈正相关,其表达越高预后越好。



\*P<0.05

LUSC: Lung squamous carcinoma; LUAD: Lung adenocarcinoma; X axis: Tissue types; Y axis: Gene expression level [log2(TPM+1)]; T: Lung cancer group; N: Control group

图3 肺癌组织中关键DEG的GEPIA验证结果

Fig.3 GEPIA verification results of key DEGs in lung cancer tissues

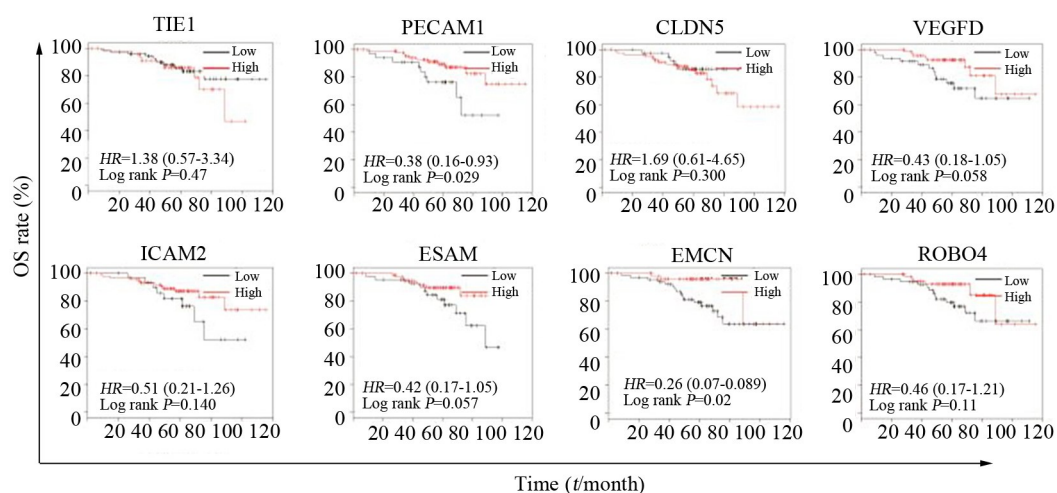


图4 非吸烟女性肺癌患者预后相关DEG的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.4 Kaplan-Meier survival curve of prognosis-related DEGs in non-smoking female lung cancer patients

### 3 讨论

尽管随着医疗水平的不断发展,在肺癌新增病例中非吸烟女性肺癌患者比率正在大幅上升<sup>[6]</sup>。目前,肺癌尤其是非吸烟女性肺癌的具体分子机制尚未完全阐明,涉及众多基因的异常表达和失活、突变以及多种相关信号通路的参与<sup>[7]</sup>。随着二代测序技术的发展,利用生物信息学手段分析非吸烟女性肺癌患者相关的治疗靶点是目前研究的热点。本研究利用GEO2R软件对GEO数据库非吸烟女性肺癌的组织芯片表达数据集GSE19804、GSE33356进行DEG筛选,共筛选出160个DEG;然后对这些DEG进行功能和通路富集分析,发现这些基因主要涉及细胞黏附、GTPase活性正调控、信号转导、血管内皮细胞增殖与血管形成方面。KEGG分析结果表明,主要与CAM、白细胞迁移、紧密连接、内吞作用、PPAR等信号通路相关,有利于进一步深入研究其作用机制。与此同时筛选出了非吸烟女性肺癌发生发展及预后密切相关基因模块和8个关键基因(TIE1、PECAM1、CLDN5、VEGFD、ICAM2、ESAM、EMCN和ROBO4),为后续研究肺癌治疗提供了潜在靶标。为了证实这些基因的功能,运用GEPIA数据库进一步验证8个关键DEG在非吸烟女性肺癌中的表达情况,结果显示8个关键DEG均在肺癌组织中低表达,而在正常组织中呈现高表达,表明在非吸烟女性肺癌中抑癌基因的失活占主导地位。付世东等<sup>[8]</sup>、ZHAO等<sup>[9]</sup>在非小细胞肺癌DEG筛选及其与患者预后的关系中也发现了这一点。

血管形成和转移是癌细胞存活和迁移的2个关键步骤。TIE-1是一小类酪氨酸激酶受体,广泛存在内皮细胞中,它的过表达不仅能降低肿瘤内微血管

密度和晚期肿瘤的生长,还能改善残存的、成熟的微血管灌注,限制循环肿瘤细胞的静脉灌注及转移性肿瘤细胞的外渗,从而减少转移<sup>[10]</sup>,与本实验结果相符。ROBO4是一种血管特异性受体,主要表达于活跃肿瘤血管。研究<sup>[11-12]</sup>表明,ROBO4通过与SLIT2相互作用抑制内皮细胞迁移,提示ROBO4可能负调控新生血管的形成。本研究发现,在女性肺鳞癌、肺腺癌患者中,ROBO4与OS呈正相关,而与女性非吸烟肺腺癌患者预后无关,ROBO4可能作用于女性肺癌,但与吸烟因素无关。肿瘤细胞与脑血管内皮细胞的黏附和肿瘤细胞的跨细胞迁移是脑转移的关键步骤,而血脑屏障中主要的紧密连接蛋白是CLDN5,CLDN5缺失最近也被证明能够在转移性肿瘤细胞之间发挥作用<sup>[13]</sup>,但其作用机制尚不清。研究<sup>[14]</sup>发现,CLDN5通过调控人脑血管内皮细胞hCMEC/D3细胞的增殖、迁移和通透性来调控血脑屏障的通透性,降低肺癌脑转移。机制研究<sup>[15]</sup>发现,CLDN5表达的下调,丧失了对3-磷酸肌醇依赖蛋白激酶-1(3-phosphoinositol dependent protein kinase-1, PDK1)与Akt相互作用的抑制能力,导致Akt持续磷酸化,使肺鳞癌细胞增殖紊乱。而在本研究中却未发现CLDN5的表达与非吸烟女性肺癌患者以及女性肺鳞癌、肺腺癌患者的预后均无关。ICAM2参与各种细胞之间的黏附与识别。LEE等<sup>[16]</sup>在非小细胞肺癌脑转移(brain metastases, BM)中的回顾性分析发现,包括ICAM2在内的基因可以预测风险,确定早期BM风险的NSCLC患者亚群,指导治疗。但是在本研究中并未发现ICAM2与非吸烟女性肺腺癌患者预后相关。同源的ICAM1的表达与胰腺癌的转移和患者的预后也存在争议<sup>[17-18]</sup>。EMCN和ESAM目前与肿瘤的关系鲜有报道。其中EMCN与非吸烟女性肺腺癌

患者呈正相关,其意义重大,但尚待进一步基础实验验证。

PECAM1 是免疫球蛋白(Ig)超家族的血管相关分子,主要在血小板、白细胞和内皮细胞表达,参与了许多生理及病理过程尤其是血管形成<sup>[19]</sup>和晚期转移性肿瘤的进展<sup>[20]</sup>。本研究生存分析结果显示,PECAM1 与患者 OS、PFS 密切相关。PECAM1 表达越高,非吸烟女性肺癌患者的 OS 率越高,而且它还可预测疾病进展。但是在胃癌患者血清中的 PECAM1 浓度较高时,患者预后差、生存期短<sup>[21]</sup>,可能在不同系统的肿瘤中其发挥不同的作用,或许与女性激素有关,有待深入研究。VEGFD 是淋巴管生成最有效的调节因子,也参与血管形成,是肿瘤领域的一个药物基因组学靶点<sup>[22]</sup>。在本研究中发现,VEGFD 在肺癌中呈低表达,而且与对照组比较差异有统计学意义,但是在生存分析中 VEGFD 与非吸烟女性肺腺癌无相关性,这与 KOWALCZUK 等<sup>[23]</sup>研究结果一致,该研究在非小细胞肺癌中并没有发现 VEGFD 表达与淋巴结转移或患者预后之间的关系,VEGFD 可能在不同肿瘤病理类型扮演着不同角色。

综上所述,本研究利用生物信息学手段,立足大数据获得了非吸烟女性肺癌患者的 8 个关键 DEG 及其生物学功能,其中 PECAM1 和 EMCN 与非吸烟女性肺腺癌预后相关,为后续研究非吸烟女性肺癌诊断和治疗及预后提供了潜在靶标。目前 PECAM1、EMCN 与肺癌的发生、发展等的相关性研究还很少,尽管大数据显示其相关性,但大数据不等于证据,尚需进行后续基础和临床研究,这也是课题组下一步研究的重点。

## [参 考 文 献]

- [1] LEVY D T, MEZA R, ZHANG Y A, et al. Gauging the effect of U.S. tobacco control policies from 1965 through 2014 using SimSmoke [J/OL]. *Am J Prev Med*, 2016, 50(4): 535-542[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801780/>. DOI:10.1016/j.amepre.2015.10.001.
- [2] SAUER A G, SIEGEL R L, JEMAL A, et al. Updated review of prevalence of major risk factors and use of screening tests for cancer in the United States[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(8): 1192-1208. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-0219.
- [3] SUN S, SCHILLER J H, GAZDAR A F. Lung cancer in never smokers-a different disease[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(10): 778-790. DOI:10.1038/nrc2190.
- [4] KIM J H, PARK K, YIM S H, et al. Genome-wide association study of lung cancer in Korean non-smoking women[J/OL]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(6): 840-847[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677999/>. DOI:10.3346/jkms.2013.28.6.840.
- [5] HUBER R M. Is lung cancer in never-smokers a different disease?--Back to the figures[J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(9): 787-788. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318153f3e5.
- [6] STILES B M, RAHOUMA M, HUSSEIN M K, et al. Never smokers with resected lung cancer: different demographics, similar survival [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(4): 842-848. DOI:10.1093/ejcts/ezx390.
- [7] CHOI J R, PARK S Y, NOH O K, et al. Gene mutation discovery research of non-smoking lung cancer patients due to indoor radon exposure[J/OL]. *Ann Occup Environ Med*, 2016, 28: 13[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793700/>. DOI:10.1186/s40557-016-0095-2.
- [8] 付世东, 姚慧娟. 非小细胞肺癌差异表达基因筛选、生物学功能富集及其与患者预后关系[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(11): 2042-2047. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.11.024.
- [9] ZHAO J G, WANG J F, FENG J F, et al. HHIP overexpression inhibits the proliferation, migration and invasion of non-small cell lung cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225755[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6876884/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0225755.
- [10] LA PORTA S, ROTH L, SINGHAL M, et al. Endothelial Tie1-mediated angiogenesis and vascular abnormalization promote tumor progression and metastasis[J/OL]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 834-845[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785248/>. DOI: 10.1172/JCI94674.
- [11] DICKINSON R E, HRYHORSKYJ L, TREMEWAN H, et al. Involvement of the SLIT/ROBO pathway in follicle development in the fetal ovary[J/OL]. *Reproduction*, 2010, 139(2): 395-407[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971460/>. DOI:10.1530/REP-09-0182.
- [12] CAI H, XUE Y X, LI Z, et al. Roundabout4 suppresses glioma-induced endothelial cell proliferation, migration and tube formation in vitro by inhibiting VEGFR2-mediated PI3K/AKT and FAK signaling pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5): 1689-1705. DOI:10.1159/000373982.
- [13] OUBAN A, AHMED A A. Claudins in human cancer: A review [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25(1): 83-90. DOI: 10.14670/HH-25.83.
- [14] MA S C, LI Q, PENG J Y, et al. Claudin-5 regulates blood-brain barrier permeability by modifying brain microvascular endothelial cell proliferation, migration, and adhesion to prevent lung cancer metastasis[J/OL]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(12): 947-960[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6492739/>. DOI:10.1111/cns.12764.
- [15] AKIZUKI R, SHIMOBABA S, MATSUNAGA T, et al. Claudin-5, -7, and -18 suppress proliferation mediated by inhibition of phosphorylation of Akt in human lung squamous cell carcinoma[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(2): 293-302. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.11.018.
- [16] LEE H W, SEOL H J, CHOI Y L, et al. Genomic copy number alterations associated with the early brain metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(6): 2013-2020. DOI:10.3892/ijo.2012.1663.
- [17] 张美静, 王斌, 湛先保. 胰腺癌免疫治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(3): 288-292. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2018.03.013.
- [18] 汪洋, 汪群, 张峰. 血清细胞间黏附分子-1 在胰腺癌诊断和预后评

- 估中的价值[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(3): 333-337. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.03.014.
- [19] PRIVRATSKY J R, NEWMAN P J. PECAM-1: regulator of endothelial junctional integrity[J/OL]. *Cell Tissue Res*, 2014, 355(3): 607-619[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975704/>. DOI:10.1007/s00441-013-1779-3.
- [20] ABRAHAM V, CAO G Y, PARAMBATH A, et al. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination[J/OL]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 488-502[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017270/>. DOI:10.3892/ijo.2018.4422.
- [21] 袁梅琴, 王增, 王海洋, 等. 血清PECAM-1和IGF-1水平与晚期胃癌临床病理特征及预后的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(7): 1051-1053, 1132. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000288.
- [22] VIVIEN C J, PICHOL-THIEVEND C, SIM C B, et al. Vegfc/d-dependent regulation of the lymphatic vasculature during cardiac regeneration is influenced by injury context[J/OL]. *NPJ Regen Med*, 2019, 4: 18[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6706389/>. DOI:10.1038/s41536-019-0079-2.
- [23] KOWALCZUK O, LAUDANSKI J, LAUDANSKI W, et al. Lymphatics-associated genes are downregulated at transcription level in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6752-6762[2020-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5962861/>. DOI:10.3892/ol.2018.8159.
- [收稿日期] 2020-01-12 [修回日期] 2020-05-24  
[本文编辑] 党瑞山