

论著·临床研究

结直肠癌患者血清富含半胱氨酸蛋白 61 水平及其临床诊断价值研究*

赖晓宁¹, 左 新^{2△}

(重庆市第六人民医院:1. 普外科;2. 消化内科, 重庆 400060)

摘要:目的 探讨血清富含半胱氨酸的血管生成诱导因子 61(Cyr61)水平用于结直肠癌(CRC)患者辅助诊断的临床价值。方法 回顾性纳入该院 2014 年 2 月至 2017 年 10 月就诊的初治 CRC 患者 87 例(CRC 组),同时纳入结直肠腺瘤患者 42 例(结直肠腺瘤组)及体检健康者 43 例(健康对照组)。所有患者就诊时记录一般情况,检测血清 Cyr61、癌胚抗原(CEA)及糖类抗原 19-9(CA19-9)水平,使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 Cyr61 的诊断价值。结果 CRC 组 Cyr61 水平 $[(204.26 \pm 65.04) \text{ pg/mL}]$ 显著高于结直肠腺瘤组 $[(127.11 \pm 41.81) \text{ pg/mL}]$ 及健康对照组 $[(118.03 \pm 42.98) \text{ pg/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRC 组不同临床分期患者 Cyr61 水平由高至低为Ⅳ期 $[(243.28 \pm 69.28) \text{ pg/mL}]$ 、Ⅲ期 $[(207.39 \pm 57.85) \text{ pg/mL}]$ 、Ⅰ~Ⅱ期 $[(172.94 \pm 48.58) \text{ pg/mL}]$ 。CRC 组患者血清 Cyr61 水平与 CEA($r = 0.473, P < 0.05$)及 CA19-9($r = 0.518, P < 0.05$)、TNM 分期($r = 0.482, P < 0.05$)呈显著正相关。区别诊断 CRC 与结直肠腺瘤时,Cyr61、CEA 及 CA19-9 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.761、0.751 及 0.747,Cyr61+CEA+CA19-9 的 AUC 为 0.842;区别 CRC 与健康对照组时,Cyr61、CEA 及 CA19-9 的 AUC 分别为 0.866、0.831 及 0.818,Cyr61+CEA+CA19-9 的 AUC 为 0.924。结论 血清 Cyr61 水平在 CRC 中存在显著升高,且 Cyr61 单独或联合常规指标用于 CRC 的筛查诊断具有良好的临床价值。

关键词:结直肠癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 19-9; 富含半胱氨酸蛋白 61; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.19.017

中图法分类号:R735.3

文章编号:1673-4130(2018)19-2398-05

文献标识码:A

Serum cysteine-rich protein 61 level in patients with colorectal cancer and its clinical diagnostic value*

LAI Xiaoning¹, ZUO Xin^{2△}

(1. Department of General Surgery; 2. Department of Gastroenterology, the Sixth People Hospital of Chongqing, Chongqing 400060, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum cysteine-rich protein 61 (Cyr61) in patients with colorectal carcinoma (CRC). **Methods** A total of 87 patients with CRC (CRC group) from February 2014 to October 2017 were enrolled, and 42 colorectal adenomas patients (colorectal adenomas group) and 43 healthy people (healthy control group) were enrolled. The general situations were recorded, and the serum CEA, CA19-9 and Cyr61 levels were tested. The ROC curve was used to evaluate the diagnostic value of Cyr61 in CRC patients. **Results** The level of Cyr61 in CRC group $[(204.26 \pm 65.04) \text{ pg/mL}]$ was significantly higher than those in colorectal adenomas group $[(127.11 \pm 41.81) \text{ pg/mL}]$ or healthy control group $[(118.03 \pm 42.98) \text{ pg/mL}]$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The Cyr61 levels from high to low were as followed: stage IV $[(243.28 \pm 69.28) \text{ pg/mL}]$, stage III $[(207.39 \pm 57.85) \text{ pg/mL}]$, stage I - II $[(172.94 \pm 48.58) \text{ pg/mL}]$. Cyr61 were significantly positive correlated with CEA ($r = 0.473, P < 0.05$), CA19-9 ($r = 0.518, P < 0.05$) and TNM stage ($r = 0.482, P < 0.05$) in CRC group. When used to distinguish CRC from colorectal adenomas, AUC of Cyr61, CEA and CA19-9 were 0.761, 0.751 and 0.747 respectively, and the AUC of Cyr61 combined with CEA and CA19-9 was 0.842. When used to distinguish CRC from healthy control, AUC of Cyr61, CEA and CA19-9 were 0.866, 0.831 and 0.818 respectively, and the AUC of Cyr61 combined with CEA and CA19-9 was 0.924. **Conclusion** Serum Cyr61 level in patients with CRC was significantly elevated, and it can be well used for CRC diagnosis alone or combined with conventional parameters.

* 基金项目:重庆市卫生与计划生育委员会 2016 医学科研计划重点项目(2016ZDXM036)。

作者简介:赖晓宁,女,副主任医师,主要从事消化道肿瘤方面的研究。△ 通信作者,E-mail:zuozuo201007@163.com。

本文引用格式:赖晓宁,左新.结直肠癌患者血清富含半胱氨酸蛋白 61 水平及其临床诊断价值研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(19):

Key words: colorectal cancer; carcinoembryonic antigen; carbohydrate antigen 19-9; cysteine-rich protein 61; diagnosis

结直肠癌(CRC)是临床上十分常见的消化系统恶性肿瘤之一,在世界范围内有着较高的流行率,且呈逐年增多趋势^[1]。在中国,CRC 发病率在恶性肿瘤中排第 5 位,年发病率为 15/10 万~25/10 万,年病死率为 7/10 万~13/10 万,造成了十分严重的卫生及经济负担^[2]。早期准确的诊断及预后有助于临床选择适当的治疗方法,特别是早期实施根治性手术,能够最大限度地延长患者的远期生存率和改善生活质量。目前诊断 CRC 的金标准仍依赖于肠镜及病理活检,但由于部分患者如高龄、腹腔脏器粘连、肿瘤位置较高等情况不适于肠镜检查,导致这种方法不便于在大规模人群中开展早期筛查。相对而言,无创生物学标志物在 CRC 的早期诊断筛查及动态评估中应用价值更高。血清癌胚抗原(CEA)及糖类抗原 19-9(CA19-9)是较常用的 CRC 诊断及预后指标,最新的临床指南也指出 CRC 患者在诊断、治疗前、评价疗效、随访时必须检测 CEA、CA19-9^[3]。然而,CEA 及 CA19-9 在用于 CRC 的临床诊断时仍存在诊断特异性不高的缺点,临床上也一直在寻找更为准确的生物学标志物来改进对 CRC 的诊断。富含半胱氨酸蛋白 61(Cyr61)属于结缔组织生长因子蛋白超家族,其由 381 个氨基酸组成,包含 38 个保守的半胱氨酸,其生理功能主要是促进细胞黏附增殖、血管生成及细胞外基质合成^[4]。既往的研究显示,Cyr61 在如肝细胞癌、骨肉瘤等的多种恶性实体肿瘤中均存在异常表达,可能参与了恶性肿瘤的发生、侵袭及血管生成的调控,具有用于恶性肿瘤诊断及预后的潜在价值^[5-6]。因此,本研究检测了初治 CRC 患者血清 Cyr61 水平改变情况,并评估了血清 Cyr61 水平用于辅助 CRC 临床诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2014 年 2 月至 2017 年 10 月在重庆市第六人民医院就诊的初治 CRC 患者 87 例(CRC 组),男、女性别比为 64:23,年龄为(46.56±10.28)岁。同时纳入在本院就诊的结直肠良性腺瘤患者 42 例(结直肠腺瘤组)及体检健康者 43 例(健康对照组)作为研究对象。患者就诊时记录年龄、体质指数(BMI)、CRC 家族史等一般情况,常规检测大便隐血、血清 CEA 及 CA19-9。所有 CRC 患者均经由病理检查确诊(肠镜活检),根据肠镜及影像学检查判断是否存在淋巴结及远处转移,并按照分期标准确定患者临床分期(I~IV 期)^[3]。纳入标准:(1)初治 CRC;(2)均有肠镜及活检结果确认。排除标准:(1)妊娠;(2)儿童;(3)无法耐受或拒绝肠镜检查;(4)非初治 CRC;(5)病史不全。

1.2 方法 患者首次就诊时采集外周血,离心分离

血清后分装冻存于-20℃冰箱。CEA、CA19-9 定量检测使用电化学发光法(仪器:罗氏 Cobas e601),试剂为仪器配套试剂。血清 Cyr61 的检测使用北京孚博生物科技有限公司生产的 ELISA 试剂盒(Human Cyr61,ELISA kit)。按照试剂盒要求进行操作检测,使用 Thermo 公司生产的全自动酶标仪(仪器型号:Multiskan FC)检测 OD 值,波长为 450 nm。检测 OD 值根据标准曲线换算为 Cyr61 水平,单位 pg/mL。

1.3 统计学处理 Epidata 软件录入患者数据,SPSS18.0 软件分析处理数据,GraphPad Prism5.0 软件绘图。正态分布的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间数据比较使用方差分析,两组间比较使用 LSD 检验或独立样本 *t* 检验。频数资料使用 *n*(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验。相关性分析使用 Spearman 检验。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析诊断价值,曲线下面积(AUC)>0.700 提示诊断价值较高。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况、Cyr61、CEA、CA19-9 水平比较 CRC 组 Cyr61 水平[(204.26±65.04) pg/mL]显著高于结直肠腺瘤组[(127.11±41.81) pg/mL]及健康对照组[(118.03±42.98) pg/mL],差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。CRC 组不同临床分期患者 Cyr61 水平由高至低为 IV 期[(243.28±69.28) pg/mL]、III 期[(207.39±57.85) pg/mL]、I~II 期[(172.94±48.58) pg/mL]。存在血管侵袭的患者 Cyr61 水平[(239.47±60.41) pg/mL]显著高于无血管侵袭者[(184.61±59.54) pg/mL],差异有统计学意义(*P*=0.001);存在远处转移的 CRC 患者 Cyr61 水平[(243.28±69.28) pg/mL]显著高于无转移患者[(185.19±54.04) pg/mL],差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

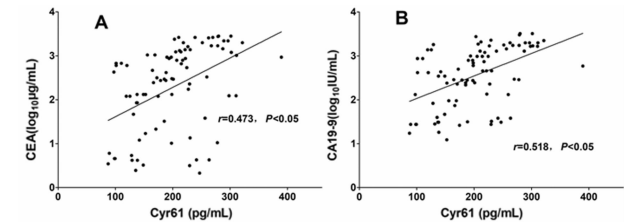
表 1 患者一般情况及实验室指标			
项目	CRC 组 (<i>n</i> =87)	结直肠腺瘤组 (<i>n</i> =42)	健康对照组 (<i>n</i> =43)
年龄(岁)	46.56±10.28	46.04±8.21	44.85±9.07
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	64/23	30/12	29/14
BMI(kg/m ²)	23.61±3.92	22.22±3.28	23.81±3.39
吸烟[<i>n</i> (%)]	54(62.1)	28(66.7)	28(65.1)
饮酒[<i>n</i> (%)]	51(58.6)	23(54.8)	19(44.2)
CRC 家族史[<i>n</i> (%)]	12(17.9)*#	3(9.4)	2(6.1)
CEA(log ₁₀ μg/mL)	2.24±0.99*#	1.22±0.59	1.00±0.53
CA19-9(log ₁₀ IU/mL)	2.51±0.71*#	1.84±0.47	1.69±0.42
Cyr61(pg/mL)	204.26±65.04*#	127.11±41.81	118.03±42.98

注:与健康对照组比较,**P*<0.05;与结直肠腺瘤组比较,#*P*<0.05

表 2 不同 CRC 患者血清 Cyr61 水平

	<i>n</i>	Cyr61(pg/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)				
≥45	56	194.23±64.35	1.248	0.216
<45	31	213.99±65.16		
性别				
男	64	209.92±60.33	1.226	0.225
女	23	187.62±76.86		
大便隐血				
阳性	55	199.30±65.10	0.862	0.392
阴性	32	213.75±65.29		
临床分期				
I~II期	34	172.94±48.58	7.089	<0.05
III期	19	207.39±57.85		
IV期	34	243.28±69.28		
血管侵袭				
有	34	239.47±60.41	3.598	0.001
无	53	184.61±59.54		
远处转移				
有	34	243.28±69.28	3.759	<0.05
无	53	185.19±54.04		

2.2 血清 Cyr61 水平与实验室指标及临床分期的相关性 CRC 组 Cyr61 水平与 CEA($r=0.473, P<0.05$)及 CA19-9($r=0.518, P<0.05$)、临床分期($r=0.482, P<0.05$)呈显著正相关,见图 1;与年龄($r=0.091, P=0.465$)、BMI($r=0.016, P=0.899$)均无显著相关性。结直肠腺瘤组及健康对照组中 Cyr61 水平与 CEA、CA19-9 均无显著相关性。



注:A 为 Cyr61 与 CEA 相关性分析;B 为 Cyr61 与 CA19-9 相关性分析

图 1 CRC 组血清 Cyr61 与 CEA 及 CA19-9 的相关性分析

2.3 Cyr61、CEA 及 CA19-9 用于 CRC 诊断的价值 用于区别诊断 CRC 与结直肠腺瘤时, Cyr61 的 AUC 为 0.761(95%CI:0.665~0.857), cut-off 值取为 165.75 pg/mL 时, 诊断特异度为 0.750, 灵敏度为 0.701, 阳性预测值为 0.855, 阴性预测值为 0.545; CEA 的 AUC 为 0.751(95%CI:0.658~0.854), CA19-9 的 AUC 为 0.747(95%CI:0.652~0.841), 见图 2。用于区别诊断 CRC 与结直肠腺瘤时,

Cyr61+CEA 的 AUC 为 0.795(95%CI:0.707~0.882), Cyr61+CA19-9 的 AUC 为 0.792(95%CI:0.704~0.879), Cyr61+CEA+CA19-9 的 AUC 为 0.842(95%CI:0.766~0.917), 见图 3。用于区别 CRC 与健康对照时, Cyr61 的 AUC 为 0.866(95%CI:0.794~0.937), cut-off 值取为 140.89 pg/mL 时, 诊断特异度为 0.848, 灵敏度为 0.791, 阳性预测值为 0.914, 阴性预测值为 0.667; CEA 的 AUC 为 0.831(95%CI:0.753~0.909), CA19-9 的 AUC 为 0.818(95%CI:0.738~0.898), 见图 4。用于区别诊断 CRC 与健康对照组时, Cyr61+CEA 的 AUC 为 0.896(95%CI:0.835~0.956), Cyr61+CA19-9 的 AUC 为 0.886(95%CI:0.824~0.949), Cyr61+CEA+CA19-9 的 AUC 为 0.924(95%CI:0.874~0.975), 见图 5。

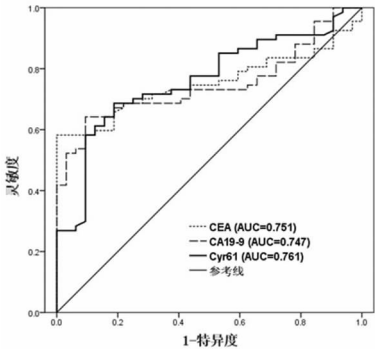


图 2 单项指标区别诊断 CRC 与直肠腺瘤的 ROC

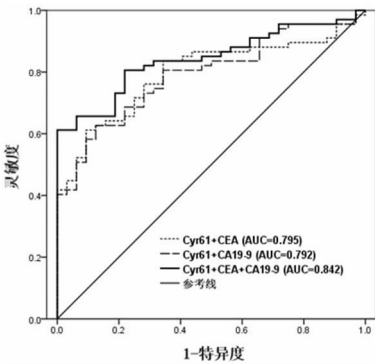


图 3 联合指标区别诊断 CRC 与结直肠腺瘤的 ROC

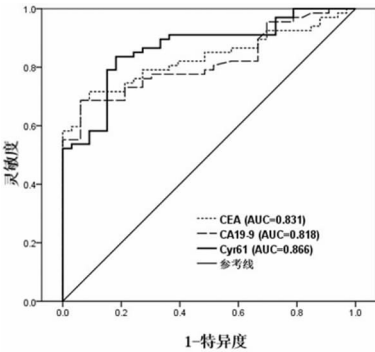


图 4 单项指标诊断 CRC 与健康对照的 ROC

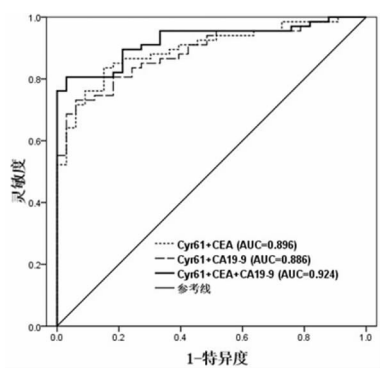


图 5 联合指标诊断 CRC 与健康对照组的 ROC

3 讨 论

对 CRC 的早期筛查诊断有助于指导临床采取针对性治疗措施,尤其是早期实施根治性手术来最大限度地降低患者远期病死率。接受根治性手术的早期 CRC 患者 5 年总体生存率可达 96%,优于无法手术的中晚期 CRC 患者(仅为 8%)^[7]。无创血清学诊断指标在 CRC 的早期诊断筛查中有着重要的临床价值,尤其是针对大规模 CRC 高危人群(结直肠良性肿瘤、多发性结肠息肉、CRC 家族史、克罗恩病等)的筛查,也多使用便捷的无创血清学指标来进行。虽然关于 CRC 无创诊断指标如 CEA、CA19-9 等研究方面已积累了大量的数据,但尚无某项指标能够十分准确地诊断及评估 CRC^[8]。临床上也在不断寻找新型的特异指标,以求改进常规指标对 CRC 的早期诊断价值。Cyr61 的编码基因定位于 IP22.3 染色体,其基因序列高度保守。Cyr61 包含 1 个 N 端分泌性肽段及 4 个保守结构域,可以通过参与多个信号通路(NF- κ B、PI3K/AKT、Went/ β -catenin、 α -ROS-P38 等)来发挥对细胞黏附、迁移及血管生成的调控作用^[9-10]。因此,本研究基于初治 CRC 患者队列,观察了血清 Cyr61 水平改变情况,并分析了 Cyr61 用于辅助常规指标用于 CRC 早期诊断的临床价值。

本研究结果显示,CRC 患者血清 Cyr61 水平较结直肠良性肿瘤及健康对照患者均呈显著增高,且 Cyr61 水平与 CRC 临床分期、血管侵袭及远处转移存在一定的相关性。相关的研究方面,如 LADWA 等^[11]发现,CRC 患者肿瘤组织中 Cyr61 的表达存在显著升高,且在模型细胞系(Caco-2、HT29)中也观察到这一现象,提示了 Cyr61 可能参与了对 CRC 发生的调控。宫艺等^[12]的研究对 Cyr61 与 CRC 病理指标的关系进行了探讨,结果显示,CRC 组高表达 Cyr61 的比例为 55.32%,显著高于腺瘤组(12.50%),且存在淋巴结转移的 CRC 中的 Cyr61 表达更高,此外 Cyr61 也与 VEGF 表达存在显著的正相关($r=0.305, P<0.05$)。在其他消化道恶性肿瘤中,如 WANG 等^[13]研究也发现,胃癌中 Cyr61 的表达较胃良性肿瘤组织显著升高,且高 Cyr61 表达水平与远处

转移、高 TNM 分期及低 5 年生存率存在显著相关。而在胰腺癌、肝细胞癌患者中,也观察到相似的 Cyr61 表达异常,提示了 Cyr61 不仅参与了对消化道恶性肿瘤发生与发展的调控,而且作为无创生物学指标具有潜在的诊断评估价值^[14-15]。

此外,本研究还对 Cyr61 用于 CRC 临床诊断的价值进行了分析,结果显示 Cyr61 单独应用时与 CEA 及 CA19-9 的诊断效能相当,且 Cyr61 联合 CEA 及 CA19-9 较单项指标的诊断准确度更高。在相关的研究方面,如 SONG 等^[16]的研究显示($n=137$),CRC 患者 Cyr61 水平显著升高,Cyr61 诊断 CRC 的 AUC 可达 0.935(95%CI:0.902~0.968),诊断特异度为 97%,灵敏度为 83%,甚至高于 CEA+CA19-9 的 AUC(0.827,95%CI:0.783~0.871),且 Cyr61 与 TNM 分期($P=0.0042$)、淋巴结转移($P=0.0088$)成正相关。而 JEONG 等^[17]研究也发现,CRC 患者($n=251$)原位肿瘤组织中 Cyr61 表达程度较匹配的癌旁组织显著升高($P<0.05$),且升高程度与淋巴结转移存在相关性($P=0.018$),此外高 Cyr61 表达的 CRC 患者临床预后更差($P=0.001$)。上述结果与本研究相似,均提示了 Cyr61 用于诊断 CRC 的准确度较高。此外,与单项指标相比,Cyr61 联合 CEA、CA19-9 等经典无创指标能够获得更为优良的诊断效能,这也是下步临床诊断标志物研究的重要方向。

4 结 论

CRC 患者血清 Cyr61 水平存在显著升高,Cyr61 具有与 CEA 及 CA19-9 相当的临床诊断价值,Cyr61 联合 CEA 及 CA19-9 可获得较单项指标更高的诊断效能。作为回顾性研究,也存在一些不足之处,如缺少对 CRC 患者原位组织中 Cyr61 表达情况的观察及总体样本量较少。随着对 Cyr61 在 CRC 中功能作用的进一步研究及更多临床证据的积累,相信能够使更多的 CRC 患者从中获益。

参考文献

- [1] GARBORG K. Colorectal cancer screening[J]. Surg Clin North Am,2015,95(5):979-989.
- [2] CHEN W Q,ZHENG R S,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [3] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):92-106.
- [4] LI J,YE L,OWEN S,et al. Emerging role of CCN family proteins in tumorigenesis and cancer metastasis (Review) [J]. Int J Mol Med,2015,36(6):1451-1463.
- [5] LI Z Q,WU W R,ZHAO C,et al. CCN1/Cyr61 enhances the function of hepatic stellate cells in promoting the progression of hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Med, 2018,41(3):1518-1528.

(下转第 2407 页)

- platform technology for comprehensive serological diagnostics of autoimmune diseases[J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012(2):284740.
 - [4] MICHELLE P, ANA-MARIA O, GRACIELA S, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(8):2677-2686.
 - [5] BRIDGES A J, LORDEN T E, HAVIGHURST T C. Autoantibody testing for connective tissue diseases. Comparison of immunodiffusion, immunoblot, and enzyme immunoassay[J]. Am J Clin Pathol, 1997, 108(4):406-410.
 - [6] STRUCKMANN J, MANTHORPE R, BENDIXEN G. Anti-ENA antibody in serum determined by ELISA-technique. Description of method and recommended procedure [J]. Allergy, 1981, 36(6):397-403.
 - [7] ULVESTAD E. Performance characteristics and clinical utility of a hybrid ELISA for detection of ANA[J]. AP-MIS, 2001, 109(3):217-222.
 - [8] SOLOMON D H, KAVANAUGH A J, SCHUR P H. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing [J]. Arthritis Rheum, 2002, 47(4):434-444.
 - [9] HANLY J G, THOMPSON K, MCCURDY G, et al. Measurement of autoantibodies using multiplex methodology in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol Methods, 2010, 352(1/2):147-152.
 - [10] DAMOISEAUX J G, TERVAERT J W. From ANA to ENA; how to proceed? [J]. Autoimmun Rev, 2006, 5(1):10-17.
 - [11] ALBON S, BUNN C, SWANA G, et al. Performance of a multiplex assay compared to enzyme and precipitation methods for anti-ENA testing in systemic lupus and systemic sclerosis [J]. J Immunol Methods, 2011, 365(1/2):126-131.
 - [12] DESPLAT-JEGO S, BARDIN N, LARIDA B, et al. Evaluation of the BioPlex 2200 ANA screen for the detection of antinuclear antibodies and comparison with conventional methods [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007(1109):245-255.
 - [13] KAVANAUGH A, TOMAR R, REVEILLE J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(1):71-81.
- (收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-04-21)
-
- (上接第 2401 页)
- [6] LIU Y M, ZHANG F Y, ZHANG Z B, et al. High expression levels of Cyr61 and VEGF are associated with poor prognosis in osteosarcoma[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(8):895-899.
 - [7] WINKELS R M, HEINE-BRÖRING R C, VAN ZUTPHEN M, et al. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, Observational study on Nutritional and life-style factors that May influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of Life[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):374.
 - [8] PUERTA-GARCIA E, CANADAS-GARRE M, ANGEL CALLEJA-HERNANDEZ M. Molecular biomarkers in colorectal carcinoma [J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(10):1189-1221.
 - [9] WU P, MA G, ZHU X, et al. Cyr61/CCN1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF-kappaB pathway[J]. Clin Immunol, 2017, 174(1):53-62.
 - [10] SANO M, DRISCOLL D R, DEJESUS-MONGE W E, et al. Activation of WNT/beta- Catenin Signaling Enhances Pancreatic Cancer Development and the Malignant Potential Via Up-regulation of Cyr61 [J]. Neoplasia, 2016, 18(12):785-794.
 - [11] LADWA R, PRINGLE H, KUMAR R, et al. Expression of CTGF and Cyr61 in colorectal cancer [J]. J Clin Pathol, 2011, 64(1):58-64.
 - [12] 宫艺, 刘明华, 徐灿, 等. 结直肠癌发展中 Cyr61、VEGF 的表达及其临床病理意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(7):786-789.
 - [13] WANG Y, WANG M C. Prognostic significance of expression of cysteine-rich 61 and cyclooxygenase-2 in gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1):74.
 - [14] LI Z Q, DING W, SUN S J, et al. Cyr61/CCN1 is regulated by Wnt/beta-Catenin signaling and plays an important role in the progression of hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e35754.
 - [15] SHI W D, ZHANG C Y, CHEN Z, et al. Cyr61-positive cancer stem-like cells enhances distal metastases of pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(45):73160-73170.
 - [16] SONG Y F, XU Z B, ZHU X J, et al. Serum Cyr61 as a potential biomarker for diagnosis of colorectal cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(4):519-524.
 - [17] JEONG D, HEO S, SUNG AHN T, et al. Cyr61 expression is associated with prognosis in patients with colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1):164.
- (收稿日期:2018-02-20 修回日期:2018-05-18)