

• 论 著 •

直肠癌患者血清 TEM1、Sema3A 水平与临床病理特征和预后的关系分析*

岳峰, 江旗琳, 陈森, 徐媛媛
邯郸市中心医院胃肠外科, 河北邯郸 056001

摘要:目的 探讨直肠癌患者血清内皮唾液酸蛋白(TEM1)、信号素 3A(Sema3A)水平与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于该院行直肠癌根治术的 104 例直肠癌患者作为研究组,以同期于该院体检的 60 例体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TEM1、Sema3A 水平,分析血清 TEM1、Sema3A 水平与直肠癌临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 TEM1、Sema3A 水平对直肠癌患者预后的影响,采用单因素及多因素 Cox 回归分析直肠癌患者预后的影响因素。结果 研究组血清 TEM1、Sema3A 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);直肠癌患者术前血清 TEM1、Sema3A 水平与肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关($P < 0.05$);TEM1 高表达患者的中位生存时间低于 TEM1 低表达患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),Sema3A 高表达患者的中位生存时间低于 Sema3A 低表达患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移、TEM1 高表达、Sema3A 高表达是影响直肠癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 直肠癌患者血清 TEM1、Sema3A 水平升高,二者水平与 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,是影响直肠癌患者预后的独立危险因素。

关键词: 直肠癌; 内皮唾液酸蛋白; 信号素 3A; 预后; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.015

中图法分类号: R735.3

文章编号: 1673-4130(2023)12-1484-06

文献标志码: A

Analysis of the relationship between serum TEM1, Sema3A levels and clinicopathological features and prognosis in rectal cancer patients*

YUE Feng, JIANG Qilin, CHEN Miao, XU Yuanyuan

Department of Gastrointestinal Surgery, Handan City Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum endothelial sialic acid protein (TEM1), semaphorin 3A (Sema3A) levels and clinicopathological features and prognosis in patients with rectal cancer. **Methods** Totally 104 patients with rectal cancer who underwent radical resection in the hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the study group, and 60 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Serum TEM1 and Sema3A levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The relationship between serum TEM1, Sema3A levels and clinicopathological features of rectal cancer was analyzed. The effects of serum TEM1 and Sema3A levels on the prognosis of rectal cancer patients were analyzed by Kaplan-Meier survival curve. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the prognostic factors of rectal cancer patients. **Results** The levels of TEM1 and Sema3A in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Preoperative serum TEM1 and Sema3A levels in patients with rectal cancer were related to tumor differentiation, TNM stage and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The median survival time of patients with high TEM1 expression was significantly shorter than that of patients with low TEM1 expression ($P < 0.05$), and the median survival time of patients with high Sema3A expression was significantly shorter than that of patients with low Sema3A expression ($P < 0.05$). TNM stage III, low differentiation, lymph node metastasis, high expression of TEM1 and high expression of Sema3A were independent risk factors for the prognosis of rectal cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of TEM1 and Sema3A are increased in patients with rectal cancer, which are associated with TNM stage, tumor differentiation and lymph node metastasis. High TEM1 and Sema3A levels are independent risk factors for the prognosis of

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20202465)。

作者简介: 岳峰, 男, 副主任医师, 主要从事结直肠癌相关研究。

patients with rectal cancer.

Key words: rectal cancer; endothelial sialic acid protein; semaphorin 3A; prognosis; risk factors

直肠癌是胃肠道常见的恶性肿瘤,全球范围内每年新发病例达 180 万例,死亡病例达 88 万例^[1]。根治性手术是直肠癌最为有效的治疗方式,但部分患者术后可发生肿瘤复发或转移。因此,寻找能够预测直肠癌患者术后预后的标志物具有重要意义。内皮唾液酸蛋白(TEM1)又称 CD248,能够与细胞外基质蛋白结合,参与调节细胞迁移、淋巴结发育和内皮细胞凋亡等过程^[2]。研究发现,TEM1 在恶性肉瘤、脉管系统肿瘤等恶性肿瘤中水平较高,其能够通过结合 C 型凝集素,参与肿瘤血管生成,促进肿瘤恶性进展^[2-3]。有研究发现,胃癌中 TEM1 水平升高,其通过促进肿瘤血管淋巴管侵袭,促进肿瘤转移,导致患者不良预后^[4]。信号素 3A(Sema3A)是信号素家族的成员,具有 C2 型免疫球蛋白样结构域,其作为一种分泌型蛋白,可以抑制树突的生长,参与促进神经元发育等生理过程^[5-6]。研究表明,Sema3A 在尿路上皮癌^[5]、胃癌^[6]等恶性肿瘤中水平上调或下调,其通过促进肿瘤细胞的增殖、迁移及耐药性的形成,导致患者不良预后。本研究通过检测直肠癌患者血清 TEM1、Sema3A 水平,分析二者与直肠癌临床病理特征的关系,探讨二者的临床预后价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于本院行直肠癌根治术的 104 例直肠癌患者作为研究组。纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 18 岁;(2)术后经病理组织学检查明确诊断为直肠癌;(3)初次诊治;(4)临床病历资料完整,患者及家属对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)TNM 分期为 IV 期;(3)伴有心、肝、肾等脏器功能严重障碍,不能耐受手术;(4)合并急性肺炎等感染性疾病;(5)术前发生淋巴结远处转移。研究组中男 60 例,女 44 例;年龄 28~76 岁,平均(57.69 \pm 6.17)岁;TNM 分期: I~II 期 57 例, III 期 47 例;肿瘤分化程度:低分化 38 例,中高分化 66 例;病理类型:管状腺癌 68 例,黏液腺癌 36 例;淋巴结转移 46 例;神经侵犯 20 例;癌胚抗原(CEA) >3.54 ng/mL 者 70 例, ≤ 3.54 ng/mL 者 34 例。选取同期于本院体检的 60 例体检健康者为对照组,其中男 34 例,女 26 例;年龄 26~78 岁,平均(56.76 \pm 4.57)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 研究组入院后即刻、对照组体检时,均采集空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,留取上层血清进行检测。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 TEM1、Sema3A 水平。TEM1

酶联免疫吸附试验试剂盒购自武汉菲恩生物科技公司(货号 EH-12892),Sema3A 酶联免疫吸附试验试剂盒购自广州奥瑞达生物公司(货号 ARD200271),实验操作严格按照试剂盒说明书进行。根据血清 TEM1、Sema3A 水平中位数 2.42 ng/mL、6.44 ng/mL,分为 TEM1 高表达组($n=51$)和低表达组($n=53$),Sema3A 高表达组($n=50$)和低表达组($n=54$)。采用罗氏公司 cobas8000 生化免疫分析仪检测血清 CEA 水平,试剂盒购于罗氏公司,以所有研究对象的检测指标水平平均值为临界值。

1.2.2 随访与分组 出院后对所有直肠癌患者进行为期 3 年的随访,随访方式:电话或门诊方式,术后第 1 年每 3 个月随访一次,术后第 2 年、第 3 年每半年随访 1 次,记录患者肿瘤复发转移情况及生存情况,随访截止时间 2022 年 3 月 1 日,随访终点为患者死亡或随访时间结束。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析。计量资料均经 K-S 正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或校正 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 TEM1、Sema3A 水平对直肠癌患者预后的影响;采用单因素及多因素 Cox 回归分析影响直肠癌患者预后的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TEM1、Sema3A 水平比较 研究组血清 TEM1、Sema3A 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 血清 TEM1、Sema3A 水平与直肠癌患者临床病理特征的关系 直肠癌患者术前血清 TEM1、Sema3A 水平与肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关($P<0.05$),与性别、年龄、肿瘤最大径、病理类型、神经侵犯及 CEA 水平无关($P>0.05$),见表 2。

表 1 两组血清 TEM1、Sema3A 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

分组	n	TEM1	Sema3A
研究组	104	2.42 \pm 0.61	6.44 \pm 0.58
对照组	60	0.83 \pm 0.17	3.19 \pm 0.65
t		24.955	33.058
P		<0.001	<0.001

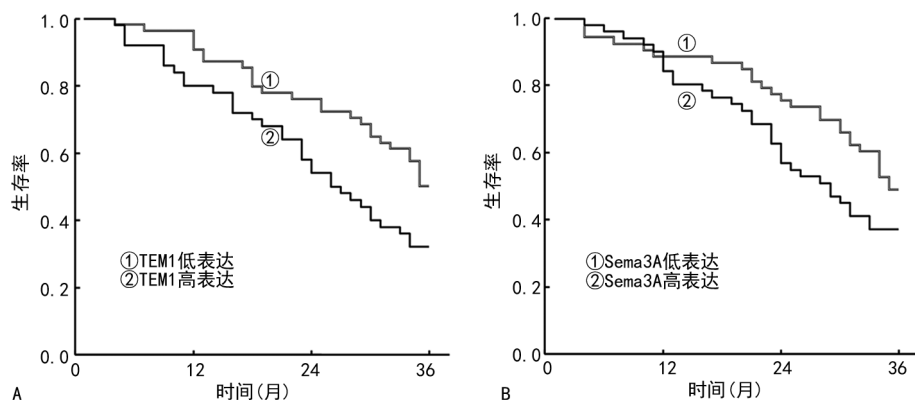
2.3 血清 TEM1、Sema3A 水平对直肠癌患者预后的影响 104 例直肠癌患者随访 4~36 月,平均随访(25.7 \pm 6.2)个月,死亡 48 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,TEM1 高表达组患者的中位生存时

间为 26 个月, 低于 TEM1 低表达组患者的中位生存时间(35 个月), 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.227, P < 0.05$); Sema3A 高表达组患者的中位生存时间为 27

个月, 低于 Sema3A 低表达组的中位生存时间(35 个月), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.427, P < 0.05$)。见图 1。

表 2 血清 TEM1、Sema3A 水平与直肠癌患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

项目	n	TEM1			Sema3A		
		水平	t	P	水平	t	P
年龄(岁)			1.683	0.095		1.206	0.231
28~<60	58	2.33±0.57			6.38±0.57		
60~76	46	2.53±0.64			6.52±0.61		
性别			1.033	0.304		1.033	0.304
男	60	2.47±0.55			6.49±0.55		
女	44	2.35±0.63			6.37±0.63		
TNM 分期			5.720	<0.001		13.337	<0.001
I~II 期	57	2.11±0.54			5.75±0.51		
III 期	47	2.80±0.69			7.28±0.66		
肿瘤分化程度			8.983	<0.001		5.570	<0.001
中高分化	66	2.03±0.50			6.21±0.47		
低分化	38	3.10±0.71			6.84±0.68		
肿瘤最大径(cm)			1.230	0.221		0.604	0.547
<5	72	2.37±0.59			6.42±0.51		
≥5	32	2.53±0.66			6.49±0.62		
病理类型			-1.174	0.243		0.790	0.431
管状腺癌	68	2.37±0.55			6.50±0.52		
黏液腺癌	36	2.51±0.63			6.33±0.61		
淋巴结转移			8.361	<0.001		10.833	<0.001
有	46	2.98±0.68			7.11±0.63		
无	58	1.98±0.54			5.91±0.50		
神经侵犯			0.382	0.703		0.504	0.615
有	20	2.47±0.75			6.50±0.70		
无	84	2.41±0.60			6.43±0.52		
CEA(ng/mL)			1.209	0.229		1.048	0.297
>3.54	70	2.47±0.57			6.48±0.51		
≤3.54	34	2.32±0.64			6.36±0.62		



注:A 为不同 TEM1 水平的直肠癌患者的生存曲线图;B 为不同 Sema3A 水平的直肠癌患者的生存曲线图。

图 1 血清 TEM1、Sema3A 水平对直肠癌患者预后的影响

2.4 单因素及多因素 Cox 回归分析直肠癌患者预后的影响因素 建立 Cox 比例风险回归模型,因变量为直肠癌患者预后。单因素分析的自变量为年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、TNM 分期、病理类型、CEA、神经侵犯、淋巴结转移、TEM1、Sema3A 等。赋值情况见表 3。

单因素 Cox 回归分析结果显示,肿瘤 TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移、TEM1 高表达、Sema3A 高表达均是影响直肠癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。多因素 Cox 回归分析结果显示,肿瘤 TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移、TEM1 高表达、Sema3A 高表达是影响直肠癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 3 赋值表

变量	因素	赋值
Y	直肠癌患者预后	1=死亡,0=生存,t=生存期
X1	年龄	60~76 岁=1,28~<60 岁=0
X2	性别	男=1,女=0
X3	肿瘤最大径	≥5 cm=1, <5 cm=0
X4	肿瘤分化程度	低分化=1, 中高分化=0
X5	神经侵犯	有=1,无=0
X6	病理类型	管状腺癌=1,黏液腺癌=0
X7	CEA	>3.54 ng/mL=1, ≤3.54 ng/mL=0
X8	TNM 分期	III 期=1, I~II 期=0
X9	淋巴结转移	有=1,无=0
X10	TEM1	高表达=1,低表达=0
X11	Sema3A	高表达=1,低表达=0

表 4 影响直肠癌患者预后的单因素 Cox 回归分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	P	HR	0.95CI
年龄	0.233	0.460	0.257	0.612	1.262	0.512~3.110
性别	0.180	0.522	0.119	0.730	1.197	0.431~3.328
肿瘤最大径	0.305	0.558	0.299	0.584	1.357	0.455~4.047
肿瘤分化程度	0.337	0.093	12.992	<0.001	1.401	1.166~1.682
TNM 分期	0.639	0.179	12.696	<0.001	1.894	1.333~2.693
神经侵犯	0.370	0.165	5.024	0.025	1.448	1.048~2.001
淋巴结转移	0.573	0.193	8.773	0.003	1.773	1.214~2.591
病理类型	0.468	0.768	0.371	0.542	1.597	0.354~7.197
CEA	0.259	0.321	0.652	0.419	1.295	0.691~2.429
TEM1	0.491	0.124	15.625	<0.001	1.634	1.281~2.084
Sema3A	0.451	0.128	12.426	<0.001	1.570	1.222~2.017

表 5 影响直肠癌患者预后的多因素 Cox 回归分析结果

指标	β	SE	Wald χ^2	P	HR	0.95CI
肿瘤低分化	0.439	0.107	16.822	<0.001	1.551	1.258~1.913
TNM 分期 III 期	0.563	0.148	14.558	<0.001	1.756	1.315~2.345
淋巴结转移	0.774	0.221	12.292	<0.001	2.169	1.407~3.342
TEM1 高表达	0.393	0.128	9.500	0.002	1.481	1.154~1.902
Sema3A 高表达	0.557	0.200	7.795	0.005	1.745	1.181~2.581

3 讨论

直肠癌发病较为隐匿,早期缺乏典型症状及体征,部分患者确诊时已处于中晚期,即使积极进行手术治疗,术后也易发生肿瘤复发及转移,导致患者不良预后^[7]。近年来随着分子生物学的发展,高通量基因检测有助于判断患者治疗的敏感性及预后,但由于费用昂贵、检测较为复杂,难以在临床上被广泛应用^[8]。CEA、糖类抗原 19-9 等血清肿瘤标志物有助于直肠癌患者的诊断及随访评估,其水平升高往往提示存在肿瘤复发或转移的风险,但难以及时对直肠癌根治术后患者预后进行有效评估^[9]。因此,寻找有效

判断直肠癌患者预后的血清肿瘤标志物,对临床直肠癌根治术后患者预后的防治具有积极意义。

TEM1 属于 C 型凝集素样跨膜受体,位于活化间充质细胞的质膜上,能与纤连蛋白结合^[10]。在健康成人组织中 TEM1 的水平较低,但在肿瘤患者中水平升高,其能够将肿瘤细胞束缚在基质上,介导肿瘤细胞迁移至血管基底膜,促进肿瘤进展和转移^[11]。本研究中,研究组患者血清 TEM1 水平明显高于对照组,表明 TEM1 可能参与促进直肠癌的发生进程。分析其原因可能与微小 RNA 的表达调控有关。研究发现,miR-125b-5p 能够靶向结合细胞中 TEM1 的 mRNA,

调控 TEM1 的表达, 直肠癌细胞中 miR-125b-5p 的水平下调导致 TEM1 水平异常升高, 增强肿瘤细胞的侵袭能力^[12]。本研究中, TEM1 水平与肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关, 表明 TEM1 的水平升高可能参与促进直肠癌的肿瘤进展。TEM1 能够重塑肿瘤微环境中免疫细胞功能, 发挥肿瘤促进作用。研究表明, 肿瘤相关成纤维细胞中 TEM1 水平升高, TEM1 通过结合巨噬细胞表面的 CD68, 募集并活化巨噬细胞, 促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化, 进而促进肿瘤细胞免疫逃逸, 导致肿瘤进展^[13]。此外, 有研究表明, TEM1 能够通过激活 Wnt 信号通路, 促进肿瘤血管及淋巴管新生, 促进肿瘤的增殖及血管淋巴管的转移^[14]。本研究中, 术前血清 TEM1 水平较高的直肠癌患者预后较差, 并且是影响患者预后的独立危险因素, 提示检测直肠癌患者术前血清 TEM1 水平有助于评估患者临床预后, 可能是新的预后相关肿瘤标志物。既往研究表明, 直肠癌细胞中 TEM1 的水平升高能够促进肿瘤细胞发生上皮间质转化, 进而增强肿瘤细胞对奥沙利铂、5-氟尿嘧啶等化疗药物的耐药性, 导致患者不良预后^[12]。

信号素是一类分泌型或膜结合型信号蛋白家族, 结构上具有特征性的 N 端 Sema 结构域, 包含信号蛋白二聚化和受体结合位点, 参与调节血管生成、肿瘤发生、炎症、细胞凋亡和免疫反应等多种病理生理过程^[15]。Sema3A 是脊椎动物信号蛋白中的分泌型蛋白, 能够结合细胞表面受体蛋白激活下游信号级联反应, 在调节免疫系统、血管生成、癌症转移等方面发挥重要作用^[15]。本研究中, 研究组患者血清 Sema3A 水平明显高于对照组, 提示 Sema3A 可能参与直肠癌的发生。Sema3A 的表达受转录水平调节。研究发现, 肿瘤中 miR-145 的水平升高能够促进 RNA 聚合酶 II 结合到 Sema3A 启动子上, 并诱导 Sema3A 启动子的激活, 在转录水平上促进 Sema3A 基因的表达^[16]。本研究中, 直肠癌患者血清的 Sema3A 水平与肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关, 提示 Sema3A 促进直肠癌的恶性进展。研究表明, 缺氧条件下能够诱导肿瘤细胞 Sema3A 的表达, Sema3A 作为一种巨噬细胞招募诱导因子, 能够与巨噬细胞表面神经纤毛蛋白-1 受体结合, 促进血管内皮生长因子受体 1 磷酸化, 使巨噬细胞向 M2 型转化, 从而促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[17]。有学者利用产生靶向神经纤毛蛋白-1 受体的纳米抗体阻断其与 Sema3A 的相互作用, 增加了结直肠癌肿瘤微环境中促炎症 M1 型巨噬细胞和肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的百分比, 从而增强机体的抗肿瘤免疫能力^[18]。此外, Sema3A 属核基质蛋白, 能够将肿瘤蛋白富集在核基质上, 可为肿瘤 DNA 的复制提供支架, 进而促进肿瘤细胞的恶性增殖^[19]。

本研究中, 术前血清 Sema3A 水平较高的患者预后较差, 是影响直肠癌患者预后的独立危险因素, 提示 Sema3A 可能是一种新的评估直肠癌患者临床预后的肿瘤标志物。其机制可能与 Sema3A 能够增强靶向治疗药物的耐药性有关。研究表明, Sema3A 的水平升高能够诱导 Met 酪氨酸激酶受体及缺氧依赖性信号通路的激活, 抑制小分子酪氨酸抑制剂舒尼替尼的抗肿瘤作用, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[20]。此外, 本研究中, TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移也是影响直肠癌根治术患者预后的独立危险因素^[21]。以上 3 项为危险因素的原因可能是因为 TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移的患者病情程度更严重, 往往导致不良预后的发生。因此, 临床上对于直肠癌患者术后应明确肿瘤 TNM 分期, 肿瘤分化程度及淋巴结转移状态, 对于 TNM 分期 III 期, 肿瘤低分化及有淋巴结转移的患者, 应密切监测患者术后肿瘤复发转移情况, 制订全面的治疗方案, 以改善患者的临床预后。

综上所述, 直肠癌患者血清 TEM1、Sema3A 水平升高, 二者水平与肿瘤分化程度、TNM 分期及淋巴结转移有关。血清高 TEM1、Sema3A 水平的直肠癌患者预后较差, 是影响直肠癌预后的独立危险因素。临床上可根据血清 TEM1、Sema3A 水平对直肠癌患者临床预后进行评估, 指导临床诊治及随访。但本研究尚存在一定不足, 一方面由于样本量较少, 研究可能存在一定的偏倚, 另一方面随访时间较短, 有待今后扩大样本量, 并延长随访时间进行深入研究。

参考文献

- [1] BAIDOUN F, ELSHIWY K, ELKERAIE Y, et al. Colorectal cancer epidemiology: recent trends and impact on outcomes[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(9): 998-1009.
- [2] TEICHER B A. CD248: a therapeutic target in cancer and fibrotic diseases[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(9): 993-1009.
- [3] PIETRZYK Ł, WADOWIAK P. Endosialin (TEM1) as a diagnostic, progression, and prognostic serum marker for patients with colorectal cancer—a preliminary study[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820903351.
- [4] 唐君霞, 戴滋瀛, 潘婷婷, 等. TEM1 表达与胃癌患者新辅助化疗疗效相关性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(4): 173-177.
- [5] VADASZ Z, RUBINSTEIN J, BEJAR J, et al. Overexpression of semaphorin 3A in patients with urothelial cancer[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(4): e1-e6.
- [6] 冯品, 范文静, 刘镭, 等. 重组人信号素 3A 抑制胃癌血管生成及其机制[J]. *解剖学报*, 2020, 51(2): 220-227.
- [7] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(7): 669-685.

- [8] 黄臻,李铁军,高源泽,等.术前 AGR、NLR、FOXQ1 联合检测对低位直肠癌根治性切除手术患者术后复发的预测价值[J].现代生物医学进展,2022,22(9):1754-1759.
- [9] LAKEMEYER L, SANDER S, WITTAU M, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer[J]. Diseases, 2021, 9(1): 21.
- [10] DI-BENEDETTO P, RUSCITTI P, LIAKOULI V, et al. Linking myofibroblast generation and microvascular alteration: the role of CD248 from pathogenesis to therapeutic target (review)[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2): 1488-1498.
- [11] KONDO Y, HONOKI K, KISHI S, et al. Endosialin/CD248 may be a potential therapeutic target to prevent the invasion and metastasis in osteosarcoma[J]. Oncol Lett, 2022, 23(2): 42.
- [12] PARK G B, JEONG J Y, KIM D. Modified TLR-mediated downregulation of miR-125b-5p enhances CD248 (endosialin)-induced metastasis and drug resistance in colorectal cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(2): 154-167.
- [13] YANG F, WEI Y, HAN D H, et al. Interaction with CD68 and regulation of GAS6 expression by endosialin in fibroblasts drives recruitment and polarization of macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2020, 80(18): 3892-3905.
- [14] HONG C L, YU I S, PAI C H, et al. CD248 regulates Wnt signaling in pericytes to promote angiogenesis and tumor growth in lung cancer[J]. Cancer Res, 2022, 11(22): 1695.
- [15] ZHANG X L, KLAMER B, LI J, et al. A pan-cancer study of class-3 semaphorins as therapeutic targets in cancer[J]. BMC Med Genomics, 2020, 13(Suppl 5): 45.
- [16] BARLAK N, CAPIK O, KILIC A, et al. MicroRNA-145 transcriptionally regulates semaphorin 3A expression in prostate cancer cells[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(5): 1082-1090.
- [17] CASAZZA A, LAOUI D, WENES M, et al. Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity[J]. Cancer Cell, 2013, 24(6): 695-709.
- [18] DE VLAEMINCK Y, BONELLI S, AWAD R M, et al. Targeting neuropilin-1 with nanobodies reduces colorectal carcinoma development[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3582.
- [19] BEETCH M, LUBECKA K, SHEN K, et al. Stilbenoid-mediated epigenetic activation of semaphorin 3A in breast cancer cells involves changes in dynamic interactions of DNA with DNMT3A and NF1C transcription factor[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(19): e1801386.
- [20] MAIONE F, CAPANO S, REGANO D, et al. Semaphorin 3A overcomes cancer hypoxia and metastatic dissemination induced by antiangiogenic treatment in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(5): 1832-1848.
- [21] 张丽霞,高垲,张婉婷,等.结直肠癌根治术后患者预后影响因素分析[J].浙江医学,2021,43(17):1862-1864.

(收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-02-11)

(上接第 1483 页)

- [11] COOPER A J, KOBAYASHI Y, KIM D, et al. Identification of a RAS-activating TMEM87A-RASGRF1 fusion in an exceptional responder to sunitinib with non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15): 4072-4079.
- [12] 唐维平,林珺珺,李启信.胃癌组织中 RASGRF1 基因甲基化及蛋白表达与其临床意义[J].蚌埠医学院学报, 2021, 46(9): 1223-1226.
- [13] 张高波,崔亭松,郑贵倩,等. DNA 甲基化调控年龄相关性白内障的研究进展[J].牡丹江医学院学报, 2022, 43(3): 148-151.
- [14] XIAO Z Y, GUO L, ZHANG Y, et al. Structural analysis of missense mutations occurring in the DNA-binding domain of HSF4 associated with congenital cataracts[J]. J Struct Biol X, 2019, 4: 100015.
- [15] BERNARDI R E, OLEVSKA A, MORELLA I, et al. The Inhibition of RasGRF2, but Not RasGRF1, alters cocaine reward in mice[J]. J Neurosci, 2019, 39(32): 6325-6338.
- [16] MANYES L, HOLST S, LOZANO M, et al. Spatial learning and long-term memory impairments in RasGrf1 KO, Pttg1 KO, and double KO mice[J]. Brain Behav, 2018, 8(11): e01089.
- [17] WU R F, LIAO C X, HATOUM H D, et al. RasGRF couples Nox4-dependent endoplasmic reticulum signaling to ras[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1): 98-107.
- [18] WATTS J M, PEREZ A, PEREIRA L, et al. A case of AML characterized by a novel t(4;15)(q31;q22) translocation that confers a growth-stimulatory response to retinoid-based therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1492.
- [19] KARAMITROS T, HURST T, MARCHI E, et al. Human endogenous retrovirus-K HML-2 integration within RASGRF2 is associated with intravenous drug abuse and modulates transcription in a cell-line model[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(41): 10434-10439.
- [20] WU R F, LIAO C, HATOUM H, et al. RasGRF couples Nox4-dependent endoplasmic reticulum signaling to Ras[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1): 98-107.

(收稿日期:2022-09-25 修回日期:2023-02-11)