

• 论 著 •

基于生物信息学识别早期肺腺癌生物标志物*

苗桂华,袁金珊,李德涛,侯玉磊,陈 辉[△]

重庆医科大学附属第一医院医学检验科,重庆 400016

摘要:目的 通过生物信息学分析,探索用于肺腺癌早期诊断的潜在生物标志物。方法 采用生物信息学方法,选择早期肺腺癌的基因表达数据库(GEO)数据集 GSE27262、GSE63459、GSE116959、GSE118370,筛选肺腺癌与正常样本之间的差异表达基因,选择 DAVID 在线分析工具进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析,使用 STRING 和 Cytoscape 绘制蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图,使用 cytoHubba 确认 PPI 网络的中枢基因,并通过 GEPIA2 数据库验证中枢基因的表达和总生存率。结果 共获得 154 个差异表达基因,主要集中于血管新生、细胞膜筏、转化生长因子- β (TGF- β)结合功能和肿瘤组织中的蛋白聚糖;创建了一个由 154 个节点和 195 条边组成的 PPI 网络;采用最大集团中心度(MCC)算法筛选出 10 个中枢基因:PECAM1、ENG、VWF、TEK、TIMP1、CAV1、ANGPT1、ACVRL1、BMP2 和 SMAD6。除 TIMP1 外,这些中枢基因在肺腺癌组织中的表达均下调。生存分析结果显示,PECAM1 和 ENG 的低水平表达与肺腺癌患者的不良总生存率有关。结论 PECAM1 和 ENG 与肺腺癌患者的血管生成有关,可作为肺腺癌的早期生物标志物。

关键词:肺腺癌; 生物信息学; 生物标志物; PECAM1; ENG

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.005

中图分类号:R734.2;Q811.4

文章编号:1673-4130(2023)19-2324-07

文献标志码:A

Identification of potential biomarkers of early-stage lung adenocarcinoma based on bioinformatics*

MIAO Guihua, YUAN Jinshan, LI Detao, HOU Yulei, CHEN Hui[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: **Objective** To explore the potential novel biomarkers for early detection of lung adenocarcinoma by bioinformatics analysis. **Methods** Gene Expression Omnibus (GEO) series GSE27262, GSE63459, GSE116959 and GSE118370 of early lung adenocarcinoma were selected by bioinformatics method. Differential expression genes between lung adenocarcinoma and normal samples were screened. Gene Ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis were performed by DAVID online analysis tools. STRING and Cytoscape were applied to plot a protein-protein interaction (PPI) network. Hub genes of the PPI network were confirmed using cytoHubba and hub genes expression and overall survival rates were validated by using GEPIA2 database. **Results** A total of 154 differentially expressed genes were obtained, which mainly focused on angiogenesis, cell membrane raft, transforming growth factor- β (TGF- β) binding function and proteoglycan in tumor tissues. A PPI network consisting of 154 nodes and 195 edges was created. Ten hub genes were filtered in the manner of the maximal clique centrality (MCC), including PECAM1, ENG, VWF, TEK, TIMP1, CAV1, ANGPT1, ACVRL1, BMP2 and SMAD6. Except for TIMP1, the expression of these central genes was down-regulated in lung adenocarcinoma tissues. Survival analysis showed that low levels of PECAM1 and ENG expression were associated with poor OS in patients with lung adenocarcinoma. **Conclusion** PECAM1 and ENG should be involved in the angiogenesis of lung adenocarcinoma, and might be used as early-stage biomar-

* 基金项目:重庆市 2021 年科卫联合医学科研项目(2021MSXM095)。

作者简介:苗桂华,男,硕士研究生在读,主要从事临床生化检验及肿瘤标志物研究。 [△] 通信作者, E-mail: huichen@cqmu.edu.cn。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230613.1432.002.html\(2023-06-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230613.1432.002.html(2023-06-14))

kers of lung adenocarcinoma.

Key words: lung adenocarcinoma; bioinformatics; biomarkers; PECAM1; ENG

肺癌是常见的恶性肿瘤,是导致癌症死亡的主要原因^[1]。肺腺癌约占所有肺癌的 40%。由于吸烟的减少和药物治疗的改进,肺腺癌的病死率有所下降,但 5 年生存率仍不容乐观^[1-2]。低剂量 CT(LDCT)降低了早期肺腺癌患者的死亡风险,但因为扫描辐射及较高的假阳性,专家建议不将 LDCT 作为肺腺癌普查项目,仅用于高危人群筛查^[3]。肺腺癌风险预测模型是识别早期肺腺癌的有效手段之一,在此基础之上针对高危人群进行的 LDCT,可有效避免过度诊断和假阳性结果。因此,在肺腺癌筛查实际应用中,亟需补充符合早期筛查要求的风险预测模型来选择高危人群,必要时再行 LDCT 筛查。近期研究表明,可通过生物标志物建立有效的风险预测模型,在 LDCT 之前通过实验室检测进行肺腺癌风险评估^[4]。

由于人类基因多样性、环境差异及种族不同的影响,单个实验难以得到与肺腺癌相关的确切基因。目前,通过测序技术可以对肿瘤组织进行核酸测序,然后比较肿瘤组织和正常组织之间的差异表达基因(DEGs)。基于微阵列和测序的生物信息学技术已广泛应用于 DEGs 筛选,这也为包括肺腺癌在内的恶性肿瘤生物标志物的获取提供了便利。通过生物信息学筛选肺癌中的 DEGs,可以扩大样本量并提高结果的可信度。然而,目前已发表的研究仍有一些缺陷,如在选择样本的标准上并不严格。HE 等^[5]使用基因表达数据库(GEO)数据集 GSE43458 和肿瘤基因组图谱(TCGA)数据来识别肿瘤组织和正常组织之间的 DEGs,确定 VWF 为肺癌的关键基因和潜在的生物标志物,但其所选的数据集包含Ⅲ期和Ⅳ期肺癌数据,尚不能满足早期诊断的要求。本研究拟选取的 GEO 数据集将限定在早期肺腺癌,通过 GEO2R 在线分析工具获得共同表达的 DEGs,使用 DAVID 在线分析工具进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,使用 STRING 和 Cytoscape 构建和可视化蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,采用 cytoHubba 选择 PPI 网络的中枢基因,并使用 GEPIA2 数据库分析中枢基因的 mRNA 表达水平和总生存率(OS),以期从具有代表性的数据集中寻找肺腺癌早期诊断的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 数据的获取 在 GEO 数据库^[6]中查询“肺腺癌(LUAD)”和“非小细胞肺癌(NSCLC)”。在所得结果

中进一步确定选择数据集的标准如下:(1)应含有肺腺癌组织和相应的邻近正常组织;(2)所有选定的肺腺癌病例均应诊断为Ⅰ期或Ⅱ期肺腺癌;(3)数据集的最近更新日期在 5 年以内。因此,从 GEO 数据库中选择了 GSE27262、GSE63459、GSE116959 和 GSE118370。GSE27262(平台 GPL570)包含 25 例肺腺癌Ⅰ期患者的配对的肿瘤和邻近正常组织。GSE63459(平台 GPL6883)包含 33 个肺腺癌Ⅰ期患者的肿瘤组织和 32 个正常组织。GSE116959(平台 GPL17077)包含 57 个Ⅰ期或Ⅱ期肺腺癌组织和 11 个相应的邻近正常组织。GSE118370(平台 GPL570)包含 6 对肺腺癌Ⅰ期或Ⅱ期患者的肿瘤组织和正常组织。所选数据集包含来自美国、中国、法国的样本,相比其他研究更具代表性。这些数据集的临床特征见表 1。

表 1 所选择数据集的临床特征

GEO 数据集	GSE27262	GSE63459	GSE116959	GSE118370
更新日期	2019-05-25	2017-05-20	2019-12-04	2019-05-25
样本(n)				
正常组织	25	32	11	6
肿瘤组织	25	33	57	6
肿瘤分期(n)				
Ⅰ期	25	33	28	4
Ⅱ期	0	0	29	2
Ⅲ期	0	0	0	0
Ⅳ期	0	0	0	0

1.2 识别差异表达的基因 采用 GEO2R 计算各个数据集肺腺癌肿瘤组织和正常组织样本之间的 DEGs。GEO2R 是基于 R 语言的 limma 算法比较两组样本的不同。首先,设置 GEO2R,根据调整后的 $P < 0.05$ 和倍数变化(FC)的对数的绝对值 $|\log_2 FC| > 1$ 的标准筛选出 DEGs。然后,绘制这些数据集 DEGs 的 Venn 图。最后,选择所有数据集共同表达的 DEGs 来进一步研究。

1.3 基因注释和途径分析 DAVID 在线分析工具可对共同 DEGs 进行 GO 和 KEGG 注释^[7]。GO 分析从生物过程、细胞成分和分子功能 3 个方面对基因进行解释。KEGG 则分析基因可能参与的代谢途径。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 PPI 网络的建设 STRING 数据库和 Cytoscape 软件用于构建和可视化共同 DEGs 的 PPI 网

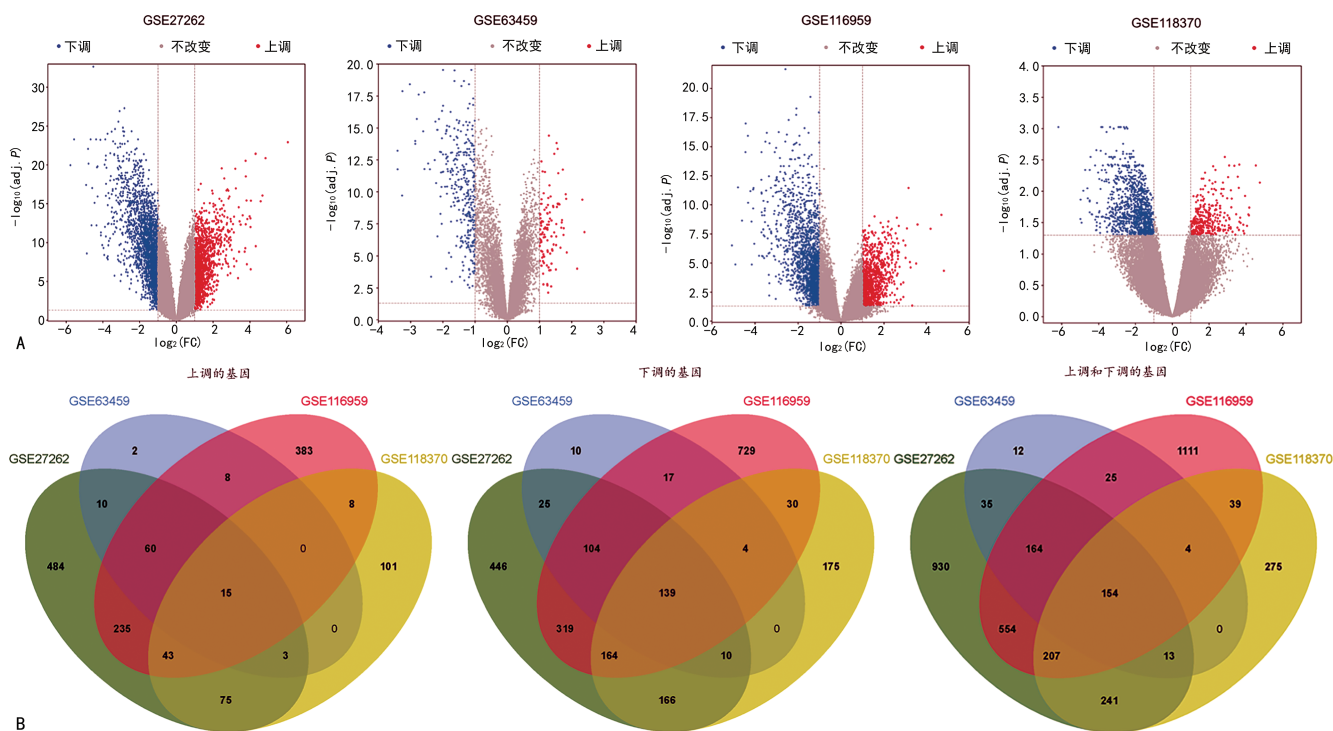
络^[8]。随后通过使用 cytoHubba 程序中的最大集团中心度(MCC)算法,选取该算法得分最高的 10 个基因作为中枢基因,得到 PPI 关系最紧密的中枢基因。

1.5 中枢基因的表达及生存分析 应用 GEPIA2 中的基因表达数据库验证中枢基因的实际表达情况,并探索中枢基因与患者 OS 的关系。采用 Mantel-Cox 检验选择对肺腺癌患者 OS 有显著影响的基因作为潜在的肿瘤标志物。

2 结果

2.1 共同表达的 DEGs 由 GSE27262 数据集确认的 DEGs 包括 925 个上调和 1 374 个下调的 DEGs,由 GSE63459 数据集确认的 DEGs 包括 98 个上调和 309 个下调的 DEGs,由 GSE116959 数据集确认的 DEGs 包括 752 个上调和 1 506 个下调的 DEGs,由 GSE118370 数据集确认的 DEGs 包括 245 个上调和 688 个下调的 DEGs。各个 GEO 数据集差异表达基因的火山图见图 1A。通过 Venn 图的结果发现,这些数据集中有 154 个共同的 DEGs,包括 15 个上调和 139 个下调的 DEGs,见图 1B。所有数据集共同的 DEGs 具体如下。(1)表达上调的基因:GOLM1、PROM2、HS6ST2、TOP2A、C1orf106、UBE2T、SPDEF、HMGB3、NME1、GJB2、TIMP1、SULF1、FAM83A、SPINK1;(2)表达下调的基因:AGER、MME、SPTBN1、SPOCK2、

SH3GL3、PTPRB、BTNL9、GRK5、EDNRB、CDO1、FAM107A、LIMS2、TEK、FAM189A2、STXBP6、STARD13、SH2D3C、SLC6A4、DACH1、FABP4、STX11、TNNC1、CAV1、EPAS1、NTNG1、RASIP1、FGD5、HIGD1B、CRYAB、LIMCH1、SLPR1、GIMAP8、ACVRL1、CAV2、COX4I2、TGFB3、FOXF1、LDB2、FCN3、TBX3、NOTCH4、VGLL3、CD36、ADARB1、SASH1、SDPR、SLIT2、TCF21、CLEC14A、FERMT2、CD93、ARAP3、FHL1、TACC1、FMO2、ANKRD29、TMEM47、SVEP1、PECAM1、PLAC9、PTRF、TMEM204、CD300LG、ACADL、JAM2、SOSTDC1、COX7A1、CLIC5、ADH1B、PPP1R14A、FZD4、CLEC1A、GHR、LMCD1、FXYP6、VWF、AHNAK、FEZ1、CYR1、LHFP、KLF4、CALCL、PDE5A、ESAM、PLEKHH2、MYH10、KLF9、ABI3BP、VIPR1、GNG11、ANGPT1、NDRG2、WISP2、SMAD6、NDRG4、RAMP3、PMP22、TMEM100、CLDN18、ADRB2、WFDC1、PDK4、TBX2、COL13A1、MFAP4、GBP4、PODXL、BMPR2、HBB、FGR、ENG、SPARCL1、MACF1、SFTPC、HYAL1、CAMK2N1、GPC3、HBEGF、TIMP3、LRRC32、DKK3、MAL、HOXA5、ALOX5、IL1RL1、C1orf162、PDZD2、APOL3、FBLN1、DUOX1、AQP4、FPR1、CD52、GPX3、MYH11、SLCO2A1、SLC1A1、TCEAL2、CA2。

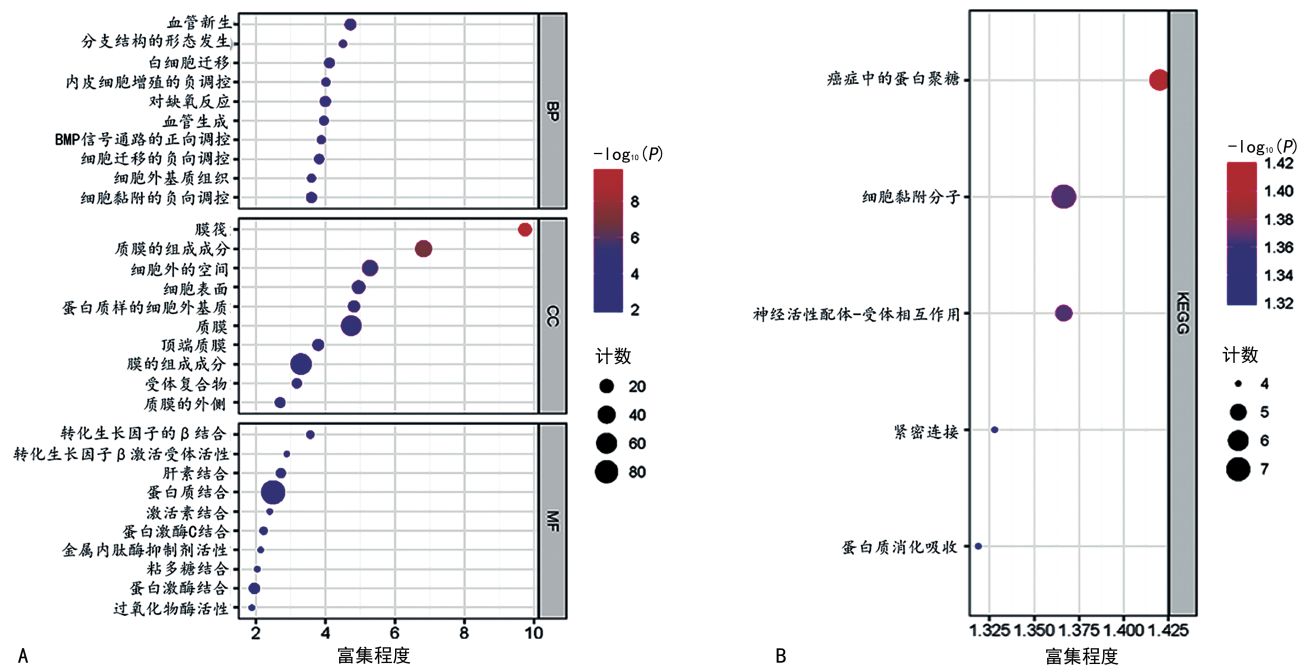


注:A为 GSE27262、GSE63459、GSE116959 和 GSE118370 的 DEGs 火山图;B为 4 个数据集中表达上调、表达下调及全部的共同 DEGs。

图 1 从 GEO 数据库中识别肺腺癌中共同的 DEGs

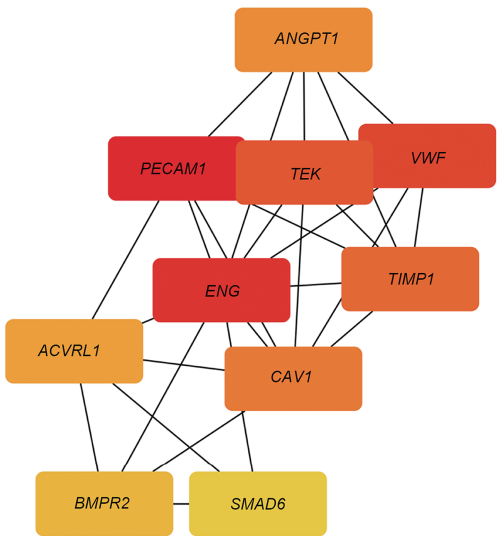
2.2 GO 和 KEGG 分析 通过 DAVID 对所有上调和下调的共同 DEGs 进行富集分析,结果显示,所有

的共同 DEGs 在生物过程中的血管新生、分支结构的形态形成和白细胞迁移等过程中显著富集;共同 DEGs 的细胞成分聚集区域是膜筏、质膜的组成成分和细胞外空间的位置等;共同 DEGs 的分子功能富集于转化生长因子- β (TGF- β)结合、TGF- β 激活受体活性和肝素结合等,见图 2A。KEGG 富集分析显示,共同 DEGs 参与癌症中的蛋白聚糖、细胞黏附分子和神经活性配体-受体相互作用等代谢途径中,见图 2B。



注:A为GO分析后 $P<0.05$ 的前10位结果;B为KEGG富集分析后取 $P<0.05$ 的前5位结果。

图2 GO和KEGG分析结果、PPI网络构建结果及获取的中枢基因



注:红色到黄色的节点代表中枢基因的连接关系由强到弱。

图3 共同 DEGs 的中枢基因及相互作用关系

2.4 中枢基因的验证及生存分析 GEPIA2 在线分析工具的 mRNA 表达水平验证结果显示,除 TIMP1 外,其余 9 个中枢基因在肺腺癌患者中均表达下调,

2.3 PPI 网络中枢基因 通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件绘制所有的共同 DEGs 的 PPI 网络,由 154 个节点和 195 条边组成。利用 cytoHubba 程序的 MCC 算法,选择 MCC 得分最高的前 10 位基因(PECAM1、ENG、VWF、TEK、TIMP1、CAV1、ANGPT1、ACVRL1、BMPR2 和 SMAD6)作为中枢基因,中枢基因相互作用关系图,见图 3。MCC 得分越高代表该蛋白质与其他蛋白质的 PPI 关系越紧密,见表 2。

见图 4A,验证的结果与前文的研究结果一致。此外,通过 GEPIA2 进行了中枢基因在肺腺癌患者的 OS 分析见图 4B。根据所得到的生存分析结果进行 Mantel-Cox 检验发现,PECAM1 和 ENG 的低表达与预后不良相关($P<0.05$),见图 4C。最终,PECAM1 和 ENG 被选为诊断和预后的潜在生物标志物。

表2 MCC 算法得分前 10 位的中枢基因

排名	蛋白质名称	得分(分)	基因名称
1	9606. ENSP00000457421	310	PECAM1
2	9606. ENSP00000362299	306	ENG
3	9606. ENSP00000261405	289	VWF
4	9606. ENSP00000369375	277	TEK
5	9606. ENSP00000218388	242	TIMP1
6	9606. ENSP00000339191	153	CAV1
7	9606. ENSP00000428340	126	ANGPT1
8	9606. ENSP00000373574	38	ACVRL1
9	9606. ENSP00000363708	35	BMPR2
10	9606. ENSP00000288840	27	SMAD6

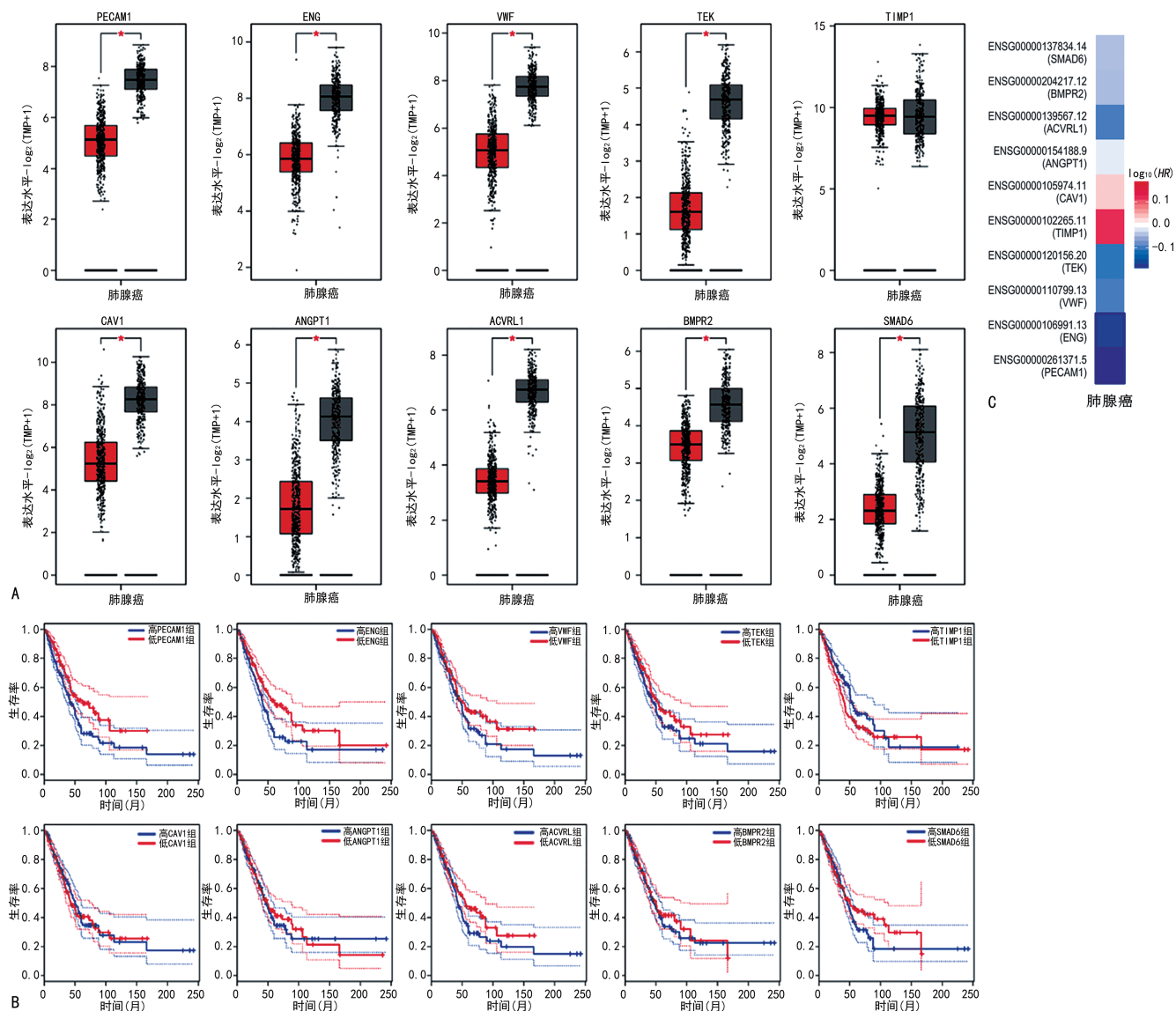


图 4 中枢基因的验证及生存分析结果

3 讨论

肺腺癌是最常见的恶性肿瘤之一,中晚期肺癌患者往往预后不良,缺乏早期诊断肺腺癌的生物标志物是重要原因之一。本研究选择早期肺腺癌的数据集,通过生物信息学方法来确认与早期肺腺癌患者相关的中枢基因,期望得到可用于早期肺腺癌患者筛选和改善预后的生物标志物。

本研究中筛选的 4 个 GEO 数据集 GSE27262、GSE63459、GSE116959 和 GSE118370,包含来自不同地区的数百个 I 期或 II 期样本,既考虑了方法、环境和种族等差异的影响,又将研究对象限定在早期肺腺癌中。通过比较发现,4 个数据集的 DEGs 为 15 种上调基因和 139 种下调基因。DAVID 在线分析工具分

析结果显示,这些 DEGs 主要富集于血管新生、细胞膜筏、TGF- β 结合及癌症的蛋白聚糖相关基因。同时,使用 cytoHubba 程序获得 10 个中枢基因,分别是 PECAM1、ENG、VWF、TEK、TIMP1、CAV1、ANGPT1、ACVRL1、BMPR2 和 SMAD6,其中仅 TIMP1 在早期肺腺癌中表达上调,其余 9 个基因均为表达下调。生存分析结果显示,PECAM1 和 ENG 的表达水平降低与肺腺癌患者生存预后不良相关,值得进一步研究。GEPIA2 是一款广泛用于分析基因表达和分析肿瘤组织与正常组织样本之间的相互作用的在线分析工具^[9],结果经验证后可极大地提高可信度。本研究中,GEPIA2 在线分析工具的 mRNA 表达水平验证结果显示,除 TIMP1 外,其余 9 个中枢基因在肺

腺癌患者中均表达下调,验证结果与 GEO2R 的筛选结果一致,根据所得到的生存分析结果进行 Mantel-Cox 检验发现,PECAM1 和 ENG 低表达与肺腺癌患者预后不良相关($P < 0.05$)。

PECAM1,也称为 CD31,主要在血小板、单核细胞、中性粒细胞和特定 T 细胞的表面发现^[10],参与内皮细胞的细胞间连接^[11]。PECAM1 在血管生物学中的基本作用是可参与嗜异性或同质性结合。有研究表明,PECAM1 与整合素激活、血管生成和白细胞迁移有关^[12]。此外,PECAM1 也是组织中早期血管成分的重要标志物。NEWMAN 等^[13]发现,PECAM1 可与 TGF- β 受体(TGF- β R)发生物理相互作用,并干扰体内 CD8⁺ T 细胞介导的肿瘤清除过程。CHEN 等^[14]发现,在转移了 A549 细胞的严重联合免疫缺陷小鼠中,PECAM1 可促进肺癌的进展和转移。TAKASE 等^[15]报道,PECAM1 在正常组织的染色结果高于肿瘤组织,而近期的一项研究发现,PECAM1 也在其他的癌症中存在表达差异,如早期喉鳞状细胞癌和血管肉瘤^[16-17]。这些研究结果与本研究基于生物信息学的结果一致。

ENG 是血管内皮的一种糖蛋白,可与 TGF- β R 的 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 肽结合^[18]。ENG 作为一种多效性细胞因子,具有调节细胞迁移、增殖和分化等不同的功能^[19]。肿瘤生长与血管形成高度相关,因此组成血管内皮的 ENG 往往是检测肿瘤特异性新生血管的重要标志物^[20]。KUMAR 等^[21]通过免疫组化分析发现,血管增殖和形成在肿瘤生长和侵袭中具有重要作用。近年来,胆管癌和胶质母细胞瘤等多种癌症已被发现与 ENG 的表达水平有关^[22-23]。此外,在癌症患者的血液中也检测到可溶性 ENG^[24]。这些结果与生物信息学分析得出的 ENG 与早期肺腺癌,尤其是与血管生成相关是一致的。上述研究结果共同表明,ENG 可作为早期肺腺癌的有效生物标志物。

有研究报道,PECAM1/ENG 比值是评价血管生成的重要指标。因为 PECAM1 可用于识别内皮细胞,而 ENG 可识别活化的内皮细胞。BAUMAN 等^[25]报道显示,在肾细胞癌中,PECAM1/ENG 比值与肿瘤分期一致($P < 0.0001$)。MARIONI 等^[26]报道显示,PECAM1/ENG 可用于评估喉鳞状细胞癌的预后。因此,有望将 PECAM1/ENG 比值用于评估肺腺癌的肿瘤进展。

综上所述,本研究选取来自不同地区的早期肺腺癌患者的 4 个 GEO 数据集,通过生物信息学分析发现,DEGs 主要与血管新生、细胞膜筏、TGF- β 结合和

癌症蛋白聚糖相关,生存分析表明,PECAM1 和 ENG 的表达下调与肺腺癌患者预后不良具有相关性。本研究结果表明,PECAM1 和 ENG 在早期肺腺癌的诊断和进展中具有重要作用,可作为肺腺癌诊断和预后判断的潜在生物标志物。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] DICKSON J L, HORST C, NAIR A, et al. Hesitancy around low-dose CT screening for lung cancer[J]. Ann Oncol, 2022, 33(1): 34-41.
- [4] OUDKERK M, LIU S, HEUVELMANS M A, et al. Lung cancer LDCT screening and mortality reduction-evidence, pitfalls and future perspectives[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 135-151.
- [5] HE Y, LIU R, YANG M, et al. Identification of VWF as a novel biomarker in lung adenocarcinoma by comprehensive analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 639600.
- [6] CLOUGH E, BARRETT T. The gene expression omnibus database[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1418: 93-110.
- [7] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [8] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [9] TANG Z, KANG B, LI C, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W556-W560.
- [10] CALIGIURI G. CD31 as a therapeutic target in atherosclerosis[J]. Circulation Res, 2020, 126(9): 1178-1189.
- [11] LIAO D, SUNDLOV J, ZHU J, et al. Atomic level dissection of the platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) homophilic binding interface: implications for endothelial cell barrier function [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(2): 193-204.
- [12] HU M, ZHANG H, LIU Q, et al. Structural basis for human PECAM-1-mediated trans-homophilic cell adhesion [J]. Sci Rep, 2016, 6: 38655.

- [13] NEWMAN D K, FU G, ADAMS T, et al. The adhesion molecule PECAM-1 enhances the TGF- β -mediated inhibition of T cell function[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(418):ra27.
- [14] CHEN S Y, TSUNAYAMA K, YEN M H, et al. Hyperbaric oxygen suppressed tumor progression through the improvement of tumor hypoxia and induction of tumor apoptosis in A549-cell-transferred lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12033.
- [15] TAKASE Y, KAI K, MASUDA M, et al. Endoglin (CD105) expression and angiogenesis status in small cell lung cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(11):725-730.
- [16] SCHLÜTER A, WELLER P, KANAAN O, et al. CD31 and VEGF are prognostic biomarkers in early-stage, but not in late-stage, laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):272.
- [17] VENKATARAMANI V, KÜFFER S, CHEUNG K C P, et al. CD31 expression determines redox status and chemoresistance in human angiosarcomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(2):460-473.
- [18] DOURADO K M C, BAIK J, OLIVEIRA V K P, et al. Endoglin; a novel target for therapeutic intervention in acute leukemias revealed in xenograft mouse models[J]. *Blood*, 2017, 129(18):2526-2536.
- [19] OLLAURI-IBÁÑEZ C, AYUSO-ÍNIGO B, PERICAC HO M. Hot and cold tumors; is endoglin (CD105) a potential target for vessel normalization? [J]. *Cancers*, 2021, 13(7):1552.
- [20] OLLAURI-IBÁÑEZ C, NÓÑEZ-GÓMEZ E, EGIDO-TU RRIÓN C, et al. Continuous endoglin (CD105) overexpression disrupts angiogenesis and facilitates tumor cell metastasis[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2):231-247.
- [21] KUMAR V V, KRISHANAPPA S J, PRAKASH S G, et al. Quantification and correlation of angiogenesis with macrophages by histomorphometric method in central and peripheral giant cell granuloma; an immunohistochemical analysis[J]. *J Clin Diag Res*, 2016, 10(3):ZC01-ZC05.
- [22] NAIR A, INGRAM N, VERGHESE E T, et al. CD105 is a prognostic marker and valid endothelial target for microbubble platforms in cholangiocarcinoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(5):835-845.
- [23] BURGHARDT I, VENTURA E, WEISS T, et al. Endoglin and TGF- β signaling in glioblastoma[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384(3):613-624.
- [24] VICEN M, IGREJASÁ I C, TRIPSKÁ K, et al. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(6):2405-2418.
- [25] BAUMAN T M, HUANG W, LEE M H, et al. Neovascularity as a prognostic marker in renal cell carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2016, 57:98-105.
- [26] MARIONI G, FRANZ L, OTTAVIANO G, et al. Prognostic significance of CD105- and CD31-assessed microvessel density in paired biopsies and surgical samples of laryngeal carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(8):E2059.

(收稿日期:2023-03-17 修回日期:2023-05-16)

(上接第 2323 页)

- [13] CRESPO D, LEMOS M S, ZHANG Y T, et al. PGE2 inhibits spermatogonia differentiation in zebrafish; interaction with Fsh and an androgen[J]. *J Endocrinol*, 2020, 244(1):163-175.
- [14] KNUDSEN N H, MANGUSO R T. Tumor-derived PGE2 gives NK cells a headache[J]. *Immunity*, 2020, 53(6):1131-1132.
- [15] FRANCO F, WENES M, HO P C. Sparks fly in PGE2-modulated macrophage polarization[J]. *Immunity*, 2018, 49(6):987-989.
- [16] 王颖勤, 钟鸣, 诸杜明. 鞘氨醇-1-磷酸在脓毒症中调节作用的研究进展[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(6):977-982.
- [17] SCHNEIDER G. S1P signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1223:129-153.
- [18] XIAO L, ZHOU Y, FRIIS T, et al. S1P-S1PR1 signaling: the "Sphinx" in osteoimmunology[J]. *Front Immunol*, 2019, 25(10):1409.
- [19] 张韬, 张丽娟, 王红霞. 脓毒症患者病原学特征、肝功能及 sTREM-1 水平分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(6):710-712.
- [20] 周建红, 韩振宁, 蔡兰芳, 等. 血清新分子标记物对老年烧伤患者感染脓毒血症的早期诊断意义[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(9):1014-1017.

(收稿日期:2022-12-30 修回日期:2023-05-11)