

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.023

结直肠癌组织 RABEX-5、LASS2、HOXB7 蛋白的表达及临床意义 *

刘 毅¹ 王 薇^{2△} 张乾世² 刘 亮² 苗 健²

(1 大连大学附属新华医院普外科 辽宁 大连 116021; 2 大连医科大学附属第二医院普外科 辽宁 大连 116023)

摘要 目的:探讨结直肠癌组织 Rab 鸟嘌呤核苷酸交换因子-5(RABEX-5)、人源长寿保障基因 2(LASS2)、同源异型盒基因 B7 (HOXB7)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法:**选择 2013 年 10 月至 2015 年 4 月期间在我院接受治疗的 105 例结直肠癌患者作为研究对象。检测其结直肠癌组织以及癌旁组织中 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达,分析 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达与临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达患者总生存率的差异,Cox 比例风险回归分析结直肠癌患者预后的影响因素。**结果:**与癌旁组织相比,结直肠癌组织中 RABEX-5、HOXB7 表达阳性率上调,而 LASS2 阳性率下降($P<0.05$)。LASS2 表达与 TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移有关($P<0.05$),而 RABEX-5、HOXB7 表达与 TNM 分期和淋巴结转移有关($P<0.05$)。RABEX-5、HOXB7 表达阳性患者的生存率分别低于 RABEX-5、HOXB7 表达阴性患者,而 LASS2 表达阳性患者的生存率高于 LASS2 表达阴性患者($P<0.05$)。结直肠癌患者预后的影响因素包括 TNM 分期 III 期、有淋巴结转移、RABEX-5 阳性表达、LASS2 阴性表达和 HOXB7 阳性表达($P<0.05$)。**结论:**在结直肠癌组织中 RABEX-5、HOXB7 阳性率升高,而 LASS2 阳性率下降,且与 TNM 分期以及淋巴结转移密切相关。RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达与结直肠癌患者的生存和预后联系密切。

关键词:结直肠癌; Rab 鸟嘌呤核苷酸交换因子-5; 人源长寿保障基因 2; 同源异型盒基因 B7; 预后; 淋巴结转移

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)19-3714-05

Expression and Clinical Significance of RABEX-5, LASS2, HOXB7 in Colorectal Cancer Tissues*

LIU Yi¹, WANG Wei^{2△}, ZHANG Qian-shi², LIU Liang², MIAO Jian²

(1 Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian, Liaoning, 116021, China;

2 Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116023, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationships between the expression of Rab guanine nucleotide exchange factor 5 (RABEX-5), homo sapiens longevity assurance homologue 2 (LASS2), homeodomain protein B7 (HOXB7) and clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal cancer tissues. **Methods:** 105 patients with colorectal cancer who were treated in our hospital from October 2013 to April 2015 were selected as study subjects. Expressions of RABEX-5, LASS2, HOXB7 in colorectal cancer tissues and adjacent tissues were detected. The relationships between the expression of RABEX-5, LASS2, HOXB7 and clinicopathological characteristics were analyzed. Kaplan-meier survival curve was used to analyze the difference in the overall survival rate of patients with different expressions of RABEX-5, LASS2, HOXB7. Prognostic factors of patients with colorectal cancer was analyzed by Cox proportional risk regression. **Results:** Compared with adjacent tissues, the positive rates of expression of RABEX-5, HOXB7 in colorectal cancer tissues were increased, while the positive rates of LASS2 were decreased ($P<0.05$). LASS2 expression was associated with TNM stage, infiltration depth and lymph node metastasis ($P<0.05$), while expressions of RABEX-5, HOXB7 were associated with TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The survival rates of patients with positive expression of RABEX-5, HOXB7 were respectively lower than those with negative expression of RABEX-5, HOXB7, while the survival rates of patients with positive expression of LASS2 were higher than those with negative expression of LASS2 ($P<0.05$). The influence factors of the prognosis of patients with colorectal cancer included TNM staging III period, with lymph node metastasis, RABEX-5 positive expression, LASS2 negative expression and HOXB7 positive expression ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive rates of RABEX-5, HOXB7 in colorectal cancer tissues are increase, while the positive rates of LASS2 are decrease, it is closely related to TNM stage and lymph node metastasis. Expressions of RABEX-5, LASS2, HOXB7 are closely related to survival and prognosis of patients with colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer; Rab guanine nucleotide exchange factor-5; Homo sapiens longevity assurance homologue 2; Homeodomain protein B7; Prognosis; Lymph node metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)19-3714-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81071519)

作者简介:刘毅(1987-),男,硕士,主治医师,研究方向:普外科,E-mail:wangchaiquan@163.com

△ 通讯作者:王薇(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:普外科,E-mail:334803881@qq.com

(收稿日期:2021-04-05 接受日期:2021-04-28)

前言

目前我国结直肠癌每年的新发病例数约为 35 万人,发病率排在恶性肿瘤的第四位,而死亡人数每年约为 16 万人,死亡率排在恶性肿瘤的第五位,近些年来结直肠癌的发病率和死亡率仍逐步增长^[1,2]。对于结直肠癌患者预后的判定,目前主要依赖于 TNM 分期,TNM 分期为 I 或 II 期患者的预后明显优于 III 或 IV 期患者,但是根据 TNM 分期来判定结直肠癌患者的预后仍存在较大的局限性^[3]。肿瘤生物标记物在肿瘤的诊断、治疗以及预后判定中均起到重要作用,是肿瘤基础和临床研究的一大热点^[4,5]。Rab 鸟嘌呤核苷酸交换因子-5(RABEX-5)是一种鸟苷酸转移蛋白,能够触及 Rab5 蛋白磷酸化,参与细胞吞噬和溶酶体水解等过程^[6,7]。人源长寿保障基因 2(LASS2)编码膜蛋白,主要分布于细胞膜上,参与调节信号通路转导以及细胞间黏附,在膀胱癌和前列腺癌等肿瘤中表达下调,能够抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[8,9]。同源异型盒基因 B7(HOXB7)属于转录因子家族成员,通过结合基因启动子区域起到基因转录调节的作用,在肺癌和胃癌等肿瘤中表达上调,参与肿瘤增殖、转移和侵袭等过程^[10,11]。本研究通过检测结直肠癌患者癌组织以及癌旁组织中 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达,旨在探讨其与结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 10 月至 2015 年 4 月期间在我院接受治疗的 105 例结直肠癌患者,纳入标准:(1)在入院之前未接受过放化疗;(2)不存在自身免疫性疾病;(3)不存在感染性疾病;(4)经病理学诊断确诊为结直肠癌;(5)TNM 分期为 I-III 期患者。排除标准:(1)存在严重肝肾功能障碍;(2)不适宜进行结直肠癌根治术治疗;(3)合并有其它类型肿瘤;(4)存在精神疾病或意识障碍。患者在入院后均行结直肠癌根治手术治疗,收集手术过程中切除的患者肿瘤组织及相应的癌旁组织(距离肿瘤组织 5 cm 以上)。患者年龄 23-76 岁,平均年龄为(52.54±12.98)岁;男性 60 例,女性 45 例;其中 TNM 分期 I 期 20 例,II 期 53 例,III 期 32 例;肿瘤大小:<3 cm 为 57 例,≥ 3 cm 为 48 例;肿瘤部位:左半结肠 38 例,右半结肠 36 例,直肠 31 例;浸润深度:T1~T2 为 30 例,T3~T4 为 75 例;肿瘤分化程度低、中、高分别为 20 例、69 例和 16 例;发生脉管浸润 23 例;26 例发生神经浸润;38 例发生淋巴结转移。本研究开展经我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 仪器和试剂信息

生物组织包埋机(德国爱维康医疗设备有限公司,型号:AK1077),中性甲醛(美国 Sigma 科技有限公司,产品编号:9873),过氧化氢溶液(广东恒健制药有限公司,国药准字 H44023919,规格:3%),Anti-LASS2 抗体(Acam 生物科技有限公司,货号 ab176709),Anti-RABEX-5 抗体(Acam 生物科技有限公司,货号 ab113480),Anti-HOXB7(Acam 生物科技有限公司,货号 ab152454),二氨基联苯胺(四川海诺威科技有限公司,货号:91-95-2),苏木精(南京春秋生物工程技术有限公司,货号:517-28-2),荧光倒置生物显微镜(德国维基康科技有限公司,型号:WK0078)。

1.3 免疫组化染色及结果判定

手术过程中切除样本后立即进行常规中性甲醛固定,取材,酒精梯度脱水后通过生物组织包埋机进行常规石蜡包埋,制备成组织芯片。组织芯片脱蜡水化,使用 3%过氧化氢在 37℃湿盒中孵育 20 min,随后在高压锅中进行抗原修复,封闭液 37℃孵育半小时。孵育结束后滴加 Anti-LASS2 抗体、Anti-HOXB7 或 Anti-RABEX-5 抗体过夜。次日滴加二抗 37℃孵育半小时,最后经二氨基联苯胺法显色,苏木精复染、脱水、透明和固定,倒置生物显微镜下观察染色结果。细胞阳性数分为五个等级,分别为 0、1、2、3 和 4 分,阳性细胞比例≤ 5%为 0 分,5%< 阳性细胞比例 <25%为 1 分,25%≤ 阳性细胞比例 <50%为 2 分,50%≤ 阳性细胞比例 <75%为 3 分,阳性细胞比例≥ 75%为 4 分。染色强度分为无色(0 分),淡黄色(1 分),棕黄色(2 分)和棕褐色(3 分),最终评分为阳性细胞数评分和染色强度评分乘积,最终评分按等级分为阴性(0~4 分)和阳性(5~12 分)^[12]。

1.4 随访

患者出院后随访形式为电话随访或门诊复查,当出现复发或者死亡时则随访结束,本次研究的末次随访日为 2020 年 4 月 18 日,患者的生存时间为手术结束日期至末次随访日或手术结束日期至患者死亡时间。

1.5 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料如平均年龄采用平均值±标准差的方式来表示。性别比例、LASS2 阳性率和阴性率、HOXB7 阳性率和阴性率等计数资料以频数及百分比来表示,采用 χ^2 检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验,应用 Cox 比例风险回归模型分析预后的影响因素, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织中 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达

免疫组化结果显示:105 例结直肠癌组织中 RABEX-5 阳性 71 例(67.62%),阴性 34 例(32.38%);105 例癌旁组织中 RABEX-5 阳性 29 例(27.62%),阴性 76 例(72.38%),结直肠癌组织的 RABEX-5 阳性率高于癌旁组织($\chi^2=33.676, P<0.001$)。105 例结直肠癌组织中 LASS2 阳性 30 例(28.57%),阴性 75 例(71.43%);105 例癌旁组织中 LASS2 阳性 72 例(68.57%),阴性 33 例(31.43%),结直肠癌组织的 LASS2 阳性率低于癌旁组织($\chi^2=33.627, P<0.001$)。105 例结直肠癌组织中 HOXB7 阳性 69 例(65.71%),阴性 36 例(34.29%);105 例癌旁组织中 HOXB7 阳性 33 例(31.43%),阴性 72 例(68.57%),结直肠癌组织的 HOXB7 阳性率高于癌旁组织($\chi^2=24.706, P<0.001$)。

2.2 结直肠癌组织中 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达与临床病理特征的关系

结直肠癌组织中 LASS2 表达与 TNM 分期、浸润深度和淋巴结转移有关($P<0.05$),而与年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、分化程度、脉管浸润和神经浸润无关($P>0.05$)。结直肠癌组织中 RABEX-5、HOXB7 表达与 TNM 分期和淋巴结转移有关($P<0.05$),而与年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部位、浸润深度、分化程度、脉管浸润和神经浸润无关($P>0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 结直肠癌组织中 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达与临床病理特征的关系[n(%)]

Table 1 Relationship between RABEX-5, LASS2, HOXB7 expression and clinicopathological features in colorectal cancer[n(%)]

Clinicopatho- logical parameters	n	RABEX-5		χ^2	P	LASS2		χ^2	P	HOXB7		χ^2	P
		Positive	Negative			Positive	Negative			Positive	Negative		
Age(years old)				0.530	0.467			0.342	0.558			0.022	0.882
<60	69	45(65.22)	24(34.78)			21(30.43)	48(69.57)			45(65.22)	24(34.78)		
≥ 60	36	26(72.22)	10(27.78)			9(25.00)	27(75.00)			24(66.67)	12(33.33)		
Gender				0.362	0.547			0.140	0.708			0.032	0.859
Male	60	42(70.00)	18(30.00)			18(30.00)	42(70.00)			39(65.00)	21(35.00)		
Female	45	29(64.44)	16(35.56)			12(26.67)	33(73.33)			30(66.67)	15(33.33)		
Tumor size(cm)				0.417	0.518			1.385	0.239			1.101	0.294
3	57	37(64.91)	20(35.09)			19(33.33)	38(66.67)			40(70.18)	17(29.82)		
3	48	34(70.83)	14(29.17)			11(22.92)	37(77.08)			29(60.42)	19(39.58)		
Tumor site				0.202	0.904			0.017	0.992			0.034	0.105
Left hemicolon	38	26(68.42)	12(31.58)			11(28.95)	27(71.05)			25(65.79)	13(34.21)		
Right hemicolon	36	25(69.44)	11(30.56)			10(27.78)	26(72.22)			24(66.67)	12(33.33)		
Rectum	31	20(64.52)	11(35.48)			9(29.03)	22(70.97)			20(64.52)	11(35.48)		
Depth of infiltration				0.352	0.553			12.619	0.000			0.106	0.745
T1~T2	30	19(63.33)	11(36.67)			16(53.33)	14(46.67)			19(63.33)	11(36.67)		
T3~T4	75	52(69.33)	23(30.67)			14(18.67)	61(81.33)			50(66.67)	25(33.33)		
TNM staging				11.207	0.004			12.691	0.002			7.808	0.020
I	20	11(55.00)	9(45.00)			11(55.00)	9(45.00)			10(50.00)	10(50.00)		
II	53	31(58.49)	22(41.51)			16(30.19)	37(69.81)			32(60.38)	21(39.62)		
III	32	29(90.63)	3(9.37)			3(9.37)	29(90.63)			27(84.37)	5(15.63)		
Differentiation degree				0.090	0.956			0.112	0.945			2.072	0.355
Low differentiation	20	14(70.00)	6(30.00)			6(30.00)	14(70.00)			13(65.00)	7(35.00)		
Medium differentiation	69	46(66.67)	23(33.33)			19(27.54)	50(72.46)			43(62.32)	26(37.68)		
High differentiation	16	11(68.75)	5(31.25)			5(31.25)	11(68.75)			13(81.25)	3(18.75)		
Vascular invasion				0.533	0.465			0.089	0.765			0.194	0.660
No	82	54(65.85)	28(34.15)			24(29.27)	58(70.73)			53(64.63)	29(35.37)		
Yes	23	17(73.91)	6(26.09)			6(26.09)	17(73.91)			16(69.57)	7(30.43)		
Nerve infiltration				0.470	0.493			0.046	0.830			0.831	0.362
No	79	52(65.82)	27(34.18)			23(29.11)	56(70.89)			50(63.29)	29(36.71)		
Yes	26	19(73.08)	7(26.92)			7(26.92)	19(73.08)			19(73.08)	7(26.92)		
Lymph node metastasis				10.050	0.002			6.933	0.008			11.799	0.001
No	67	38(56.72)	29(43.28)			25(37.31)	42(62.69)			36(53.73)	31(46.27)		
Yes	38	33(86.84)	5(13.16)			5(13.16)	33(86.84)			33(86.84)	5(13.16)		

2.3 结直肠癌组织中 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达与患者预后的关系

Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,RABEX-5 阴性患者的 5 年总生存率为 73.53%(25/34), 明显高于阳性患者的 42.25%(30/71), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=10.295, P=0.000$)(图 1A)。LASS2 阴性患者的 5 年总生存率为 45.33%(34/75), 明显低于阳性患者的 70.00%(21/30), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.482, P=0.006$)(图 1B)。HOXB7 阴性患者的 5 年总生存率为 83.33%(30/36), 明显高于阳性患者的 36.23%(25/69), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=19.706, P=0.000$)(图 1C)。

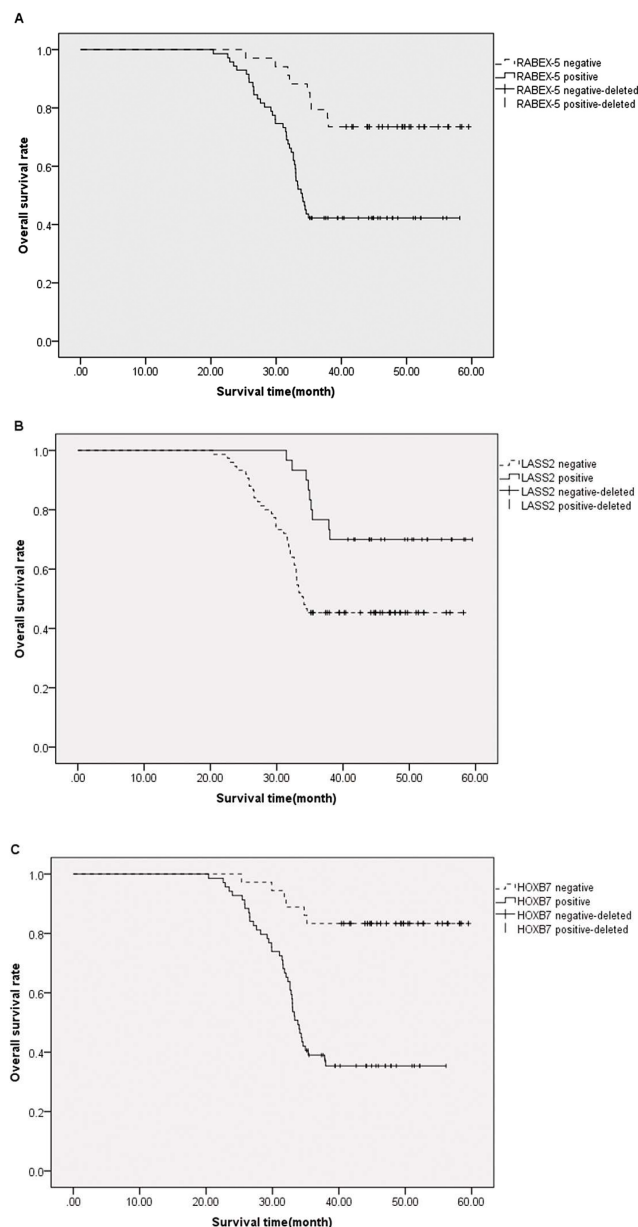


图 1 不同 RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达结直肠癌患者的生存曲线
Fig. 1 Survival curve of colorectal cancer patients with different expression of RABEX-5, LASS2, HOXB7

2.4 结直肠癌患者预后影响因素的 Cox 比例风险回归分析

Cox 比例风险回归分析结果显示,TNM 分期Ⅲ期、有淋巴

结转移、RABEX-5 阳性表达、LASS2 阴性表达和 HOXB7 阳性表达是结直肠癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。变量赋值见表 2,具体数据见表 3。

表 2 变量赋值

Table 2 Variable assignment

Factors	Assignment description
TNM staging	1=III, 0= I ~ II
Lymph node metastasis	1=Yes, 0=No
Depth of infiltration	1=T3~T4, 0=T1~T2
RABEX-5	1=Positive, 0=Negative
LASS2	1=Negative, 0=Positive
HOXB7	1=Positive, 0=Negative

3 讨论

结直肠癌的发生发展是一个多因素作用的结果,目前的认为肿瘤细胞增殖、肿瘤侵袭转移、肿瘤免疫、肿瘤细胞周期进程以及肿瘤干细胞形成是结直肠癌发生发展的主要机制,其中肿瘤细胞侵袭和转移在结直肠癌发生发展中起到关键作用^[13,14]。寻找与结直肠癌细胞侵袭和转移密切相关的标志物并将其应用于结直肠癌的诊断和临床治疗对于降低结直肠癌患者的死亡率具有重要意义。

本研究发现在结直肠癌中 RABEX-5 阳性比例明显升高,并且与结直肠癌淋巴结转移、TNM 分期和患者不良预后密切相关。这可能是因为 RABEX-5 参与肿瘤转移和肿瘤炎症反应。Kang 等人^[15]的研究发现 RABEX-5 能够诱导基质金属蛋白酶 9 的表达,由于基质金属蛋白酶 9 具有催化胞外基质蛋白降解的生物学功能^[16],RABEX-5 激活基质金属蛋白酶 9 表达,使得结直肠癌细胞外基质蛋白大量降解,结直肠癌细胞的黏附功能下降,导致结直肠癌细胞发生转移。除肝转移外,部分结直肠癌患者会出现肺转移、脑转移和骨转移,转移灶形成后会对患者的肺功能、神经功能和运动功能造成严重影响,病情严重时导致患者死亡^[17,18]。Millrine 等人^[19]的研究发现 RABEX-5 能够诱导干扰素的表达,由于干扰素是一种促炎症因子,RABEX-5 激活干扰素信号通路后会诱导大量炎症因子的表达,进而促进结直肠癌患者中肿瘤炎症反应的发生。肿瘤炎症反应过程中产生的炎症因子作用于正常组织细胞会引起细胞损伤并抑制细胞损伤修复功能,组织细胞大量死亡,最终引起患者死亡^[20,21]。

LASS2 是肿瘤转移的重要调节蛋白,已有研究报道显示 LASS2 能够抑制细胞外信号调节激酶信号通路,进而抑制肿瘤转移^[22]。Yang 等人^[23]的研究发现 LASS2 能够抑制核因子- κ B 信号通路,进而抑制肿瘤炎症反应以及肿瘤转移。本研究发现在结直肠癌中 LASS2 阴性比例明显升高,并且与结直肠癌淋巴结转移、TNM 分期、浸润深度和患者不良预后密切相关。这可能是因为 LASS2 一方面能够抑制结直肠癌细胞外信号调节激酶和核因子- κ B 等肿瘤转移信号通路的活化,从而抑制结直肠癌细胞转移的发生。其次,LASS2 可能能够抑制核因子- κ B

表 3 影响结直肠癌患者预后的 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Cox proportional hazards regression analysis of prognosis in patients with colorectal cancer

Factors	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P	HR	HR 95%
TNM staging	1.127	0.219	10.285	0.000	1.409	0.837~3.259
Lymph node metastasis	0.744	0.0105	4.916	0.023	1.810	1.233~3.185
Depth of infiltration	1.148	1.228	0.875	0.351	3.148	0.289~8.916
RABEX-5	0.872	0.070	11.233	0.000	1.478	1.201~2.429
LASS2	0.902	0.105	6.016	0.011	1.523	0.807~1.814
HOXB7	1.085	0.389	12.708	0.000	1.250	1.117~1.536

和肿瘤坏死因子- β 等肿瘤炎症相关信号通路的活化,使得结直肠癌患者体内的炎症反应被抑制,免疫细胞能够正常行使免疫监视和清除的功能,将转移的结直肠癌细胞及时清除而抑制肿瘤转移的形成^[24]。

HOXB7 是一种转录因子蛋白,其能够识别并结合到基因的启动子区并诱导转录起始复合体的形成,从而上调基因转录水平^[25-27]。本研究发现在结直肠癌中 HOXB7 阳性比例明显升高,并且与结直肠癌淋巴结转移、TNM 分期和患者不良预后密切相关,这可能是因为 HOXB7 作为转录因子能够上调一系列肿瘤转移促进基因的表达,从而促进结直肠癌细胞发生转移;其次,HOXB7 通过激活肿瘤转移相关信号通路,促进肿瘤细胞发生上皮-间质转化,使得结直肠癌细胞表面的纤维蛋白和胶原蛋白等细胞黏附蛋白表达量下降,结直肠癌细胞之间以及结直肠癌细胞与正常组织细胞之间的粘附力下降,导致结直肠癌细胞发生转移^[28]。

综上所述,在结直肠癌组织中 RABEX-5、HOXB7 阳性比例升高,而 LASS2 阳性比例下降,且与 TNM 分期以及淋巴结转移关系密切。RABEX-5、LASS2、HOXB7 表达与结直肠癌患者的生存和预后联系密切,在结直肠癌的预后判定和诊断中具有一定的辅助价值。

参考文献(References)

- [1] 王锡山. 中美结直肠癌流行病学特征对比及防控策略分析[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(1): 1-5
- [2] 武雪亮, 王立坤, 黄先涛, 等. 结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 60-63, 75
- [3] 肖华平, 邱敏华, 李欠云, 等. 磁共振成像及 CT 在梗阻性结直肠癌 TNM 分期中的诊断临床价值研究 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19 (9): 1432-1434
- [4] Jia H, Zhang L, Wang B. The Value of Combination Analysis of Tumor Biomarkers for Early Differentiating Diagnosis of Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis [J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49 (5): 645-649
- [5] Liu X, Chu KM. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21 (2): 145-151
- [6] Washington C, Chernet R, Gokhale RH, et al. A conserved, N-terminal tyrosine signal directs Ras for inhibition by Rabex-5 [J]. PLoS Genet, 2020, 16(6): e1008715
- [7] Zhang JS, Yang LQ, Du BR, et al. Higher RABEX-5 mRNA predicts unfavourable survival in patients with colorectal cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(10): 2372-2376
- [8] Huang L, Luan T, Chen Y, et al. LASS2 regulates invasion and chemoresistance via ERK/Drp1 modulated mitochondrial dynamics in bladder cancer cells[J]. J Cancer, 2018, 9(6): 1017-1024
- [9] Zou P, Yang Y, Xu X, et al. Silencing of vacuolar ATPase c subunit ATP6V0C inhibits the invasion of prostate cancer cells through a LASS2/TMSG1-independent manner [J]. Oncol Rep, 2018, 39 (1): 298-306
- [10] Monterisi S, Lo Riso P, Russo K, et al. HOXB7 overexpression in lung cancer is a hallmark of acquired stem-like phenotype [J]. Oncogene, 2018, 37(26): 3575-3588
- [11] He X, Liu Z, Xia Y, et al. HOXB7 overexpression promotes cell proliferation and correlates with poor prognosis in gastric cancer patients by inducing expression of both AKT and MARKS [J]. Oncotarget, 2017, 8(1): 1247-1261
- [12] Janardhan KS, Jensen H, Clayton NP, et al. Immunohistochemistry in Investigative and Toxicologic Pathology[J]. Toxicol Pathol, 2018, 46 (5): 488-510
- [13] Paaue M, Schoonderwoerd MJA, Helderma RCFP, et al. Endoglin Expression on Cancer-Associated Fibroblasts Regulates Invasion and Stimulates Colorectal Cancer Metastasis [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(24): 6331-6344
- [14] 杨艳, 张晓洁, 马艳青, 等. 长链非编码 RNA PCGEM1 靶向 miR-433-3p 调控结直肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的分子机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 3097-3101
- [15] Kang L, Hao X, Tang Y, et al. RABEX-5 overexpression in gastric cancer is correlated with elevated MMP-9 level [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5): 2365-2374
- [16] Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances [J]. Sensors (Basel), 2018, 18(10): 3249
- [17] 蔡剑辉, 厉金雷, 夏丽敏, 等. 结直肠癌单纯性肺转移患者预后不良的危险因素分析 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(3): 230-233
- [18] 邵俊, 马俐君, 杨成广, 等. miR-598 对结直肠癌细胞转移潜能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1822-1826
- [19] Millrine D, Tei M, Gemechu Y, et al. Rabex-5 is a lenalidomide target molecule that negatively regulates TLR-induced type 1 IFN production [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113 (38): 10625-10630

- [13] Carnevale R, Pignatelli P, Frati G, et al. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3797
- [14] 王建发, 赵国安. 芍药苷通过 cAMP-PKA 信号通路对心肌梗死大鼠保护作用的实验研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(4): 479-483
- [15] 薛一涛, 李焱, 焦华琛, 等. 复心合剂对心力衰竭大鼠 β 1-AR-cAMP-PKA 通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4): 453-457
- [16] 孙凤姣, 盛媛媛, 范姗姗, 等. 基于 β 2-AR/PKA 信号探讨附子瓜蒌配伍对压力超负荷大鼠炎症反应和心肌纤维化的增毒作用[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(19): 4212-4218
- [17] Wiles BM, Roberts PR. Design and evaluation of the Micra Transcatheter Pacing System for bradyarrhythmia management [J]. *Future Cardiol*, 2019, 15(1): 9-15
- [18] 王春婷, 包昌琳, 米艳, 等. 动态心电图对睡眠呼吸暂停综合征的诊断价值及与心律失常的关系分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(16): 3134-3137
- [19] Doyen B, Matelot D, Carré F. Asymptomatic bradycardia amongst endurance athletes[J]. *Phys Sportsmed*, 2019, 47(3): 249-252
- [20] Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254): 830-838
- [21] Coats CJ, Pavlou M, Watkinson OT, et al. Effect of Trimetazidine Dihydrochloride Therapy on Exercise Capacity in Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(3): 230-235
- [22] Kallistratos MS, Poulimenos LE, Giannitsi S, et al. Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions[J]. *Angiology*, 2019, 70(4): 291-298
- [23] Rao CC, Himaaldev GJ. STEMI in Young Befogged by Aluminum Phosphide Toxicity-Role of ECMO as Salvage Therapy and Trimetazidine and Magnesium to Suppress Arrhythmias [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2020, 24(8): 727-730
- [24] Tang SG, Liu XY, Wang SP, et al. Trimetazidine prevents diabetic cardiomyopathy by inhibiting Nox2/TRPC3-induced oxidative stress [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 311-318
- [25] Yang Y, Li N, Chen T, et al. Trimetazidine ameliorates sunitinib-induced cardiotoxicity in mice via the AMPK/mTOR/autophagy pathway[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 625-631
- [26] Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2010, 15(1): 24-30
- [27] 王勇, 徐启耀, 倪利华, 等. 参仙升脉口服液联合稳心颗粒治疗慢性心律失常的疗效观察[J]. *河北医药*, 2015, 37(11): 1656-1658
- [28] 胡正波, 卢海波, 朱龙社, 等. 参仙升脉口服液治疗慢性心律失常疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2015, 26(21): 2953-2955
- [29] 高占义, 魏月娟, 吴林林. 参仙升脉口服液治疗老年缓慢心律失常疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(36): 4079-4080
- [30] 王月, 侯平. 参仙升脉口服液治疗冠心病合并慢性心律失常的效果分析[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(17): 1999-2002
- [31] 李傲, 陈克研, 侯平. 钙离子通道在参仙升脉口服液改善老龄大鼠窦房结功能障碍中的表达变化 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(3): 744-747

(上接第 3718 页)

- [20] Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, et al. Crosstalk between DNA Damage and Inflammation in the Multiple Steps of Carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1808
- [21] Bianchi ME, Crippa MP, Manfredi AA, et al. High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair [J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 74-82
- [22] Yegin Z, Aydin O, Koc H, et al. Expression profiles of proto-oncogene TWIST1 and tumor metastasis suppressor gene LASS2 in bladder cancer [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(11): 66-73
- [23] Yang Y, Yang X, Li L, et al. LASS2 inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 cells by affecting mitochondrial dynamics, the cell cycle and the nuclear factor κ B pathways[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 3005-3014
- [24] 王侨, 梁婷, 王剑松, 等. LASS2 基因对恶性肿瘤作用机制研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(12): 2020-2024
- [25] Tsuboi M, Taniuchi K, Shimizu T, et al. The transcription factor HOXB7 regulates ERK kinase activity and thereby stimulates the motility and invasiveness of pancreatic cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(43): 17681-17702
- [26] Dai L, Hu W, Yang Z, et al. Upregulated expression of HOXB7 in intrahepatic cholangiocarcinoma is associated with tumor cell metastasis and poor prognosis[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(6): 736-748
- [27] Huan HB, Yang DP, Wen XD, et al. HOXB7 accelerates the malignant progression of hepatocellular carcinoma by promoting stemness and epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 86
- [28] 王艺, 赵雪峰. 结直肠癌组织中 HOXB7 分子的表达及其临床意义 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(6): 673-677