

本文引文格式:朱萍,浦春,胡蝶,等.血清Sema4C在结直肠癌患者的差异表达及临床意义[J].
右江民族医学院学报,2022,44(5):675-680.

【论著与临床报道】

血清 Sema4C 在结直肠癌患者的差异表达及临床意义

朱萍¹,浦春¹,胡蝶¹,张艳珍¹,张博超¹,杨艺凡²,吴欣怡²,陈银银²,路勇²,张秦²

(1. 皖南医学院第一附属医院检验科,安徽 芜湖 241001;

2. 皖南医学院检验学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 观察结直肠癌患者(colorectal cancer, CRC)中脑信号蛋白4C(semaphorin 4C, Sema4C)表达水平与临床病理特征之间的联系,探讨其在CRC血清中的临床意义。方法 通过UALCAN数据库分析Sema4C在CRC组织及正常组织中的表达水平。选取38例的CRC患者作为CRC组,另选取37例健康体检者作为对照组;采集两组研究对象静脉血,采用ELISA法检测两组血清Sema4C水平。收集CRC患者年龄、性别比例、肿瘤位置、肿瘤大小、分化程度、TNM分期、神经及脉管侵犯等临床病理资料,比较不同临床特征CRC患者血清Sema4C水平。绘制受试者ROC曲线,评估血清Sema4C水平对CRC的诊断效能。**结果** UALCAN数据库显示在CRC组织中Sema4C高于正常组织。通过临床样本发现CRC患者血清Sema4C的相对表达水平[1.510(0.814~3.452) ng/mL]明显高于健康体检者[0.993(0.677~1.995) ng/mL]血清Sema4C的相对表达水平($Z = 2.194, P < 0.05$);肿瘤最大直径 ≥ 3 cm者血清Sema4C水平[1.702(0.860~4.242) ng/mL]高于 < 3 cm者[0.727(0.528~1.294) ng/mL]($Z = -2.224, P = 0.026$);CRCT3+T4者血清Sema4C水平[1.766(0.853~4.530) ng/mL]高于T1+T2者[0.846(0.489~1.202) ng/mL]($Z = -2.442, P = 0.015$),有神经侵犯者血清Sema4C水平[3.661(1.111~9.830) ng/mL]高于无神经侵犯者[1.395(0.727~1.956) ng/mL]($Z = 2.398, P = 0.016$)。而在不同年龄、性别、肿瘤部位、有无脉管侵犯及淋巴结转移患者之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。当血清Sema4C水平的最佳截断值为1.257时,其诊断CRC的ROC曲线下面积为0.674(95% CI: 0.523~0.771, $P = 0.028$),其诊断CRC的灵敏度为60.50%,特异度为70.30%。**结论** Sema4C在CRC患者血清中高表达,并且Sema4C蛋白水平的升高与CRC患者的肿瘤大小、T分期及神经侵犯密切相关,提示其对CRC诊断有一定价值。

关键词:脑信号蛋白4C;结直肠肿瘤;血清

中图分类号:R735.34

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)05-0675-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.05.010

Differential expression and clinical significance of serum Sema4C in patients with colorectal cancer

Zhu Ping¹, Pu Chun¹, Hu Die¹, Zhang Yanzhen¹, Zhang Bochao¹,
Yang Yifang², Wu Xinyi², Chen Yinyin², Lu Yong², Zhang Qin²

(1. Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China; 2. School of Laboratory Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the relationship between semaphorin 4C (Sema4C) expression and clinicopathological features in patients with colorectal cancer (CRC), and to explore its clinical significance in serum of CRC patients. **Methods** The expression levels of Sema4C in CRC tissues and normal tissues were analyzed by UALCAN database. Thirty-eight patients with CRC were selected as the colorectal cancer group, and thirty-seven healthy subjects were selected as the control group. Venous blood was collected from two groups, and

基金项目:2021年度大学生科研资助金(WK2021XS18)

第一作者简介:朱萍(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:临床检验诊断学,E-mail:2457461914@qq.com

通讯作者简介:浦春(1963-),男,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤标志物的筛选和机制研究,E-mail:philipcpcu@

Sema4C levels of both groups were detected by ELISA. The clinicopathological data of CRC patients including age, gender ratio, tumor location, tumor size, differentiation degree, TNM stage, nerve and vascular invasion were collected. And Sema4C levels in CRC patients with different clinical characteristics were compared. ROC curve was drawn to evaluate the diagnostic efficacy of Sema4C level in CRC. **Results** UALCAN database showed that Sema4C level was higher in CRC tissues than that in normal tissues. The relative expression level of Sema4C in CRC patients [1.510(0.814~3.452) ng/mL] was significantly higher than that in healthy subjects [0.993(0.677~1.995) ng/mL] ($Z=2.194, P<0.05$). The Sema4C level in patients with tumor maximum diameter ≥ 3 cm [1.702(0.860~4.242) ng/mL] was higher than that in patients with tumor maximum diameter < 3 cm [0.727(0.528~1.294) ng/mL] ($Z=-2.224, P=0.026$). The Sema4C level in CRCT3+T4 patients [1.766(0.853~4.530) ng/mL] was higher than that in T1+T2 patients [0.846(0.489~1.202) ng/mL] ($Z=-2.442, P=0.015$). The serum Sema4C level in patients with nerve invasion [3.661(1.111~9.830) ng/mL] was higher than that in patients without nerve invasion [1.395(0.727~1.956) ng/mL] ($Z=2.398, P=0.016$). There was no significant difference among patients with different age, different gender, different tumor location, with or without vascular invasion and lymph node metastasis ($P>0.05$). When the optimal cut-off value of serum Sema4C level was 1.257, the area under the ROC curve for the diagnosis of CRC was 0.674 (95% CI :0.523~0.771, $P=0.028$); Its sensitivity for diagnosing CRC was 60.50%, and the specificity was 70.30%. **Conclusion** Sema4C is highly expressed in the serum of CRC patients. In addition, the increase of Sema4C protein level is closely related to the tumor size, T staging and nerve invasion in CRC patients, suggesting that Sema4C protein has certain value in the diagnosis of CRC.

Key words: Sema4C; colorectal cancer; serum

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,男性和女性癌症相关死亡率较高^[1]。引起 CRC 的危险因素有很多,包括病毒和细菌感染、酒精、烟草、烟雾、衰老、溃疡性结肠炎以及基因突变^[2]。癌细胞的侵袭和转移是包括 CRC 在内多数恶性肿瘤的基本生物学特征,也是患者治疗失败和致死的主要因素^[3]。由于 CRC 早期症状隐匿以及早期发现和筛查的局限性,多数患者就诊时已处于中晚期,手术治疗或放化疗效果欠佳,预后不良^[4]。因此在外周血中寻找一个高灵敏度及特异度的新型肿瘤标志物对于 CRC 的早期筛查诊断具有重要的临床意义。信号蛋白是一种可以调节宿主细胞功能,同时能介导癌症的许多特征,包括细胞生长、血管生成、逃逸等的蛋白家族^[5]。脑信号蛋白 4C(semaphorin 4C, Sema4C)是信号蛋白家庭成员之一,最初是作为参与神经系统发育和轴突导向的分子被发现。目前越来越多的研究证明,该分子不仅在神经系统的发育中起着重要作用,在肿瘤中同样起着至关重要的作用。有研究证明其是治疗浸润性乳腺癌^[6]、肝细胞性肝癌^[7]和宫颈癌^[8]的潜在靶点。然而,有关血清中 Sema4C 水平在 CRC 患者中的研究较少。本研究通过 UALCAN 数据库分析 Sema4C 在 CRC 组织及正常组织中的表达水平,通过观察 CRC 患者血清 Sema4C 表达情况,分析血清 Sema4C 水平与 CRC 患者临床病理特征间的关系,探讨其诊断 CRC 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 12 月—2021 年 4 月在皖南医学院第一附属医院进行治疗的 38 例 CRC 患者血清为 CRC 组,同时收集 37 例健康体检者的血清作为对照组,血清立即保存至 -80°C 。CRC 组年龄 ≥ 60 岁患者 33 例, < 60 岁 5 例;男性 23 例,女性 15 例;肿瘤最大径 ≥ 3 cm 33 例, < 3 cm 5 例;直肠腺癌 21 例,结肠腺癌 17 例;有神经侵袭 11 例,无神经侵袭 27 例;有脉管侵袭 7 例,无脉管侵袭 31 例;有淋巴结转移 12 例,无淋巴结转移 26 例;T1+T2 的 6 例, T3+T4 的 32 例。对照组年龄 ≥ 60 岁患者 4 例, < 60 岁 33 例;男性 23 例,女性 14 例;CRC 组和对照组性别、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。CRC 的诊断以病理学诊断为金标准,所有患者术前均未接受放疗、化疗及免疫制剂等抗癌治疗。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集 CRC 患者及健康体检者空腹静脉血 5 mL(CRC 患者于手术前采集,体检健康者于体检时采集),置于含促凝剂的真空采血管中,室温下静置,1000 r/min 离心 15 min,取上清液置于 EP 管中, -80°C 冰箱保存。

1.2.2 血清 Sema4C 水平检测 应用 Sema4C ELISA 试剂盒[艾莱萨生物科技(上海)有限公司]。检测严格按照说明书进行操作,设置标准品孔、样本孔

和空白孔,标准品孔和样本孔各加不同浓度的标准品 50 μL ,空白孔不加。将 100 μL 的辣根过氧化物酶偶联试剂加入标准孔和除空白孔外的样品孔中,用封板膜封住反应孔,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴箱孵育 60 min。将反应板每孔加满洗涤液,静置 1 min,甩去洗涤液,吸水纸上拍干,重复清洗 4 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 15 min。每孔加入 50 μL 终止液,15 min 内,应用酶标分析仪(美国 Bio-rad 公司)在 450 nm 波长处测量样本吸光度。以所测标准品的吸光度为横坐标,标准品的浓度值为纵坐标绘制标准曲线,并得到直线回归方程,将样本吸光度值代入方程,计算出样本的浓度。

1.2.3 临床资料收集 记录收集 CRC 患者年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤部位、神经及脉管侵犯、淋巴结转移和 T 分期等临床病理资料,分析血清 Sema4C 水平与患者临床病理特征之间的关系。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件进行分析,数据为非正态分布,计量资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验;绘制 ROC 曲线,评估血清 Sema4C 水平对 CRC 的诊断效能;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Sema4C 在 CRC 患者中高表达 本研究通过 UALCAN 数据库对 41 例正常者和 286 例 CRC 患者进行 Sema4C 表达水平分析,发现 Sema4C 在 CRC 中的表达水平显著升高 ($P < 0.05$),见图 1。

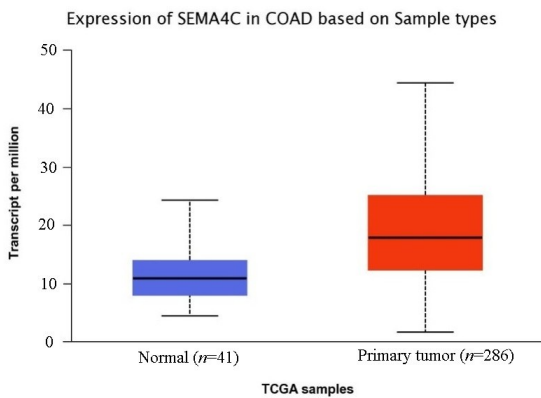


图 1 UALCAN 数据库中 Sema4C 在 CRC 患者及正常者中的表达水平

2.2 CRC 组与健康体检组血清 Sema4c 水平比较 应用 Sema4C ELISA 试剂盒检测 CRC 组与健康体检组血清,结果显示 CRC 组血清 Sema4C 水平 [1.510

(0.814 ~ 3.452) ng/mL] 高于健康体检组 [0.993 (0.677 ~ 1.995) ng/mL] 血清 Sema4C 水平,差异有统计学意义 ($Z = 2.194, P < 0.05$)。提示 Sema4C 的高水平表达可能与 CRC 的发生有关。

2.3 CRC 患者血清 Sema4C 与临床病理特征之间的关系 将血清 Sema4C 水平相对表达水平与 CRC 患者性别、年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移、深部转移状态、有无神经侵犯、有无脉管侵犯等临床病理特征进行统计分析,结果发现血清 Sema4C 相对表达水平在肿瘤最大径、有无神经侵犯、T 分期之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而在不同年龄、性别、肿瘤部位、有无脉管侵犯及淋巴结转移患者之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),提示血清 Sema4C 水平与 CRC 的肿瘤大小、T 分期及神经浸润有关。见表 1。

表 1 CRC 患者血清 Sema4C 水平与临床病理特征之间的关系 单位:ng/mL

项目	n	血清 Sema4C 水平	Z	P
年龄/岁			-1.144	0.252
≥ 60	33	1.533(0.833~4.242)		
< 60	5	1.477(0.528~2.133)		
性别			-0.164	0.870
男	23	1.493(0.820~2.739)		
女	15	1.533(0.727~5.447)		
肿瘤最大径/cm			-2.224	0.026
≥ 3	33	1.702(0.860~4.242)		
< 3	5	0.727(0.528~1.294)		
肿瘤部位			-0.983	0.325
直肠	21	1.111(0.726~4.242)		
结肠	17	1.533(1.108~3.060)		
神经侵袭			-2.398	0.016
有	11	3.661(1.111~9.830)		
无	27	1.395(0.727~1.956)		
脉管侵袭			-0.697	0.486
有	7	1.261(0.727~2.026)		
无	31	1.528(0.820~3.661)		
淋巴结转移			-0.785	0.432
有	12	1.244(0.720~2.603)		
无	26	1.510(0.860~3.952)		
T 分期			-2.442	0.015
T1+T2	6	0.846(0.489~1.202)		
T3+T4	32	1.766(0.853~4.530)		

注:表内计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2.4 血清 Sema4C 水平对 CRC 诊断效能 绘制 ROC 曲线评估 Sema4C 对 CRC 的诊断效能,结果表明 Sema4C 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.674(95% CI :0.523 ~ 0.771) ($P = 0.028$),当最佳截断值为 1.257 时,其诊断 CRC 的灵敏度为 60.50%,特异度为 70.30%。见图 2。

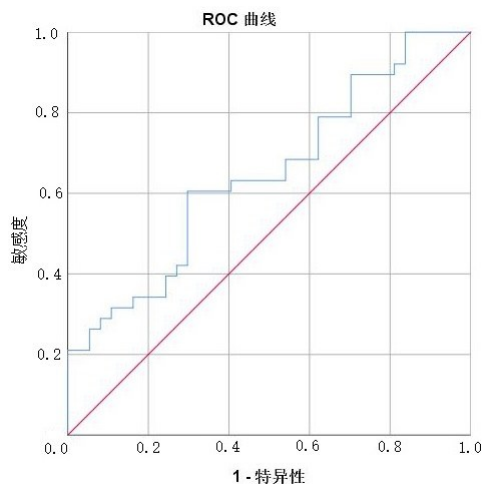


图 2 血清 Sema4C 水平对 CRC 诊断价值的 ROC 曲线图

3 讨论

Semaphorins 家族蛋白 (Sema 家族) 是一大类具有保守 Sema 结构域的信号蛋白, 构成了膜结合和分泌蛋白的大家族, 最初是作为调节神经系统生长发育, 影响轴突的分支和突触形成被发现, 后来被证明是许多生物过程中的关键调节因子, 包括血管发育和癌症。该家族共有二十几个成员, 根据结构和生物起源不同, 这些分子被分为 8 个亚家族 (I ~ VIII)^[9]。Semas 通过与两个主要受体家族, 神经吡啶和神经丛素家族的受体结合来传导信号。这些与原代信号蛋白形成复合物的受体也经常参与其他信号蛋白信号传导。最近的证据表明, 信号蛋白在多种癌症的病因中也起着重要作用, 已经发现一些信号蛋白可以作为真正的肿瘤抑制因子, 并通过各种机制抑制肿瘤进展, 而其他信号蛋白则作为肿瘤进展的诱导剂和启动子, 具体取决于特定的翻译后修饰^[10]。已有的文献提出肿瘤相关炎症细胞 (例如巨噬细胞和嗜中性粒细胞) 和癌症相关成纤维细胞 (CAF) 在调节癌症血管生成、侵袭和转移方面具有关键作用, 在这些细胞中, 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 从抗肿瘤 M1 极化到 M2 替代激活表型的转变可以诱导肿瘤血管生成并支持肿瘤进展, Semas 通过调节免疫系统并调节 TAM 的功能, 有助于调节肿瘤血管生成。例如, Sema3B 被认为是潜在的肿瘤抑制因子, 在许多癌症中具有下调作用, 但它可以诱导癌细胞中 IL-8 的产生, 有助于 TAMs 的募集, 从而维持肿瘤血管生成和进展及促进转移形成^[11-12]。

GU C H^[12] 提出 Sema3A 在内皮细胞中表达, 并通过抑制整合素功能以自分泌方式调节内皮细胞迁移和血管重塑。此外, 有研究表明, 小鼠 Sema3A 的遗传缺失导致严重的肾脏血管模式缺陷, 进一步支持 Sema3A 在血管生成重塑中的作用。而 Sema4D 其在多

种肿瘤中的表达水平均较高, Sema4D 可以通过结合 PlexinB2 刺激肿瘤内血管新生。同时 Sema4D 与 Plexin-B1 的结合也增强了 Met 磷酸化反过来进一步诱导肿瘤血管生成、侵袭和转移, 加剧肿瘤细胞的恶性生物学行为, 已被描述为血管生成的启动子和肿瘤进展的启动子。因此, 这种信号蛋白被认为是开发新型癌症治疗药物的靶标^[13]。而 Sema4C 与 Sema4D 结构同源性较高, 功能相似。人 Sema4C 已被报道其在多种肿瘤中异常表达, 并通过多种信号转导途径参与肿瘤的生长、转移和凋亡过程从而影响肿瘤的发生进展^[5]。HUANG S Y 等^[14]通过对收集的 74 例上皮性卵巢癌、20 例卵巢上皮良性肿瘤、20 例卵巢边缘上皮肿瘤和 15 例正常卵巢组织进行检测并将 Sema4C 表达与患者临床病理特征做相关性分析, 分析结果显示 Sema4C mRNA 在所有癌症组织中均有高表达, 其表达水平与组织学类型无关, 但 Sema4C 蛋白在上皮性卵巢癌中高度表达。并且 Sema4C mRNA 在上皮性卵巢癌中的表达与肿瘤分化程度、临床分期及腹水相关, 而 Sema4C 蛋白表达与上皮性卵巢癌的分化和临床分期有关, 但与组织学类型、腹水和年龄无关。Sema4C 还被证明在肝癌中上调, 并调节肝癌细胞的侵袭和迁移^[15]。此外, 有研究报道 Sema4C 在 CRC 组织中呈高表达, 其表达情况与 CRC 患者的病理分期和肿瘤转移有一定的相关性, 高 Sema4C 蛋白表达的 CRC 患者也表现出较差的总生存期和无进展生存期, 提示高 Sema4C 表达可预测 CRC 患者的预后不良。该报道还指出 Sema4C 不仅可以通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路诱导上皮间质转化 (EMT), 从而降低了细胞之间的黏附力, 抑制细胞极性并增加肿瘤细胞的迁移能力, 并且 Sema4C 表达与 Sema4C 基因中 5'-UTR 区域的甲基化呈负相关, 而 DNA 甲基化等表观遗传变化在调节基因转录和 CRC 发展中起关键作用, 异常的 DNA 甲基化可以通过灭活肿瘤抑制基因或激活癌基因来促进 CRC 进展^[16]。WANG Y 等^[17]发现乳腺癌患者血清 Sema4C 水平显著高于良性乳腺癌患者和正常人员, 且术后血清 Sema4C 水平显著低于治疗前水平。提示血清 Sema4C 水平可作为乳腺癌诊断特异性的生物标志物。

理想的血清学蛋白生物标志物应至少满足 2 个标准。首先, 它应该是一种分泌的蛋白质, 可以很容易地在血清中检测到。其次, 它应该在癌症中特异性过表达, 而不是在正常组织或良性病变中。最近的研究结果表明, Sema4C 符合以下两个标准: 它是一种分泌蛋白, 在肿瘤中特异性过表达, 在正常成人组织中几乎检测不到^[17]。但关于血清中 Sema4C 的表达却少有人研究, 本研究通过 UALCAN 数据库对 41 例正常者和

286 例 CRC 患者进行 Sema4C 表达水平分析,发现 Sema4C 在 CRC 中的表达水平显著升高。为了探究 CRC 与正常体检人员血清中 Sema4C 水平的关系,实验收集了 CRC 患者及健康体检者的血清检测发现在 CRC 患者中 Sema4C 的表达水平显著高于健康体检者。同时本研究收集了 CRC 患者的病理资料进行统计分析,结果显示,肿瘤最大直径 ≥ 3 cm 者血清 Sema4C 水平高于肿瘤最大直径 < 3 cm 者,CRCT3+T4 者血清 Sema4C 水平高于 T1+T2 者,有神经侵犯者血清 Sema4C 水平高于无神经侵犯者,提升 Sema4C 可能参与 CRC 的发展过程,与 CRC 的肿瘤大小、T 分期及神经浸润有关。有可能是由于 Sema4C 在调节癌细胞的增殖、神经发育和免疫细胞迁移中起重要作用^[17-18]。研究结果显示,Sema4C 在发育中的神经系统中广泛表达并且 Sema4C 可以特异性地与 Plexin-B2 结合,Plexin-B2 受体在神经管闭合和小脑颗粒细胞发育中起关键作用,有研究报道 Sema4C 可能作为颗粒细胞到颗粒细胞的旁分泌因子,其与 Plexin-B2 结合后可以促进小脑颗粒细胞前体的迁移,并且当敲低 Sema4C 或抑制其受体 Plexin-B2 时,会导致癌细胞 G2/M 相变损伤、细胞分裂缺陷、生长停滞和细胞衰老,同时 Plexin-B2 也会损害 Sema4C 控制的小脑发育^[18,20]。但 Sema4C 如何调节癌细胞运动仍不清楚。同时本研究结果显示,血清 Sema4C 诊断 CRC 的 AUC 为 0.674,当最佳截断值取 1.2570 时,其诊断 CRC 的灵敏度为 60.50%,特异度为 70.30%。

尽管本实验结果提示 CRC 患者血清 Sema4C 蛋白水平高于肠道非肿瘤,血清 Sema4C 蛋白水平升高提示有发生深部转移及神经浸润的可能,其对 CRC 的诊断具有一定的价值。但将血清 Sema4C 蛋白水平作为 CRC 早期诊断的生物标志物仍然需要进行大样本深入研究,因为只有大样本量的前瞻性研究才能进一步阐明血清 Sema4C 作为 CRC 新型诊断生物标志物的临床价值。其次,血清 Sema4C 的 ROC 曲线下面积值较小,造成这一现象的原因可能与 CRC 的异质性、样本量的差异以及血细胞溶血等原因有关。因此,仍需要进行大规模多中心临床研究进一步来验证其有效性。

参考文献:

[1] ZHU G, CHENG Z B, HUANG Y J, et al. MyD88 mediates colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via NF- κ B/AP-1 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 131-140.

[2] OKUGAWA Y, GRADY WM, GOEL A. Epigenetic alterations in colorectal cancer: emerging biomarkers[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5): 1204-1225. e12.

[3] 明方鸾, 苏群英, 朱晓莹, 等. EGFR 和 CD44 蛋白在结直肠腺癌中的表达及其临床病理意义[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(6): 774-777.

[4] LONG F, LIN Z, LI L, et al. Comprehensive landscape and future perspectives of circular RNAs in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 26.

[5] SMEESTER BA, SLIPEK NJ, POMEROY EJ, et al. SEMA4C is a novel target to limit osteosarcoma growth, progression, and metastasis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(5): 1049-1062.

[6] YANG J, ZENG Z, QIAO L, et al. Semaphorin 4C promotes macrophage recruitment and angiogenesis in breast cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(10): 2015-2028.

[7] LU J, LIN X Y, LI F Y, et al. MiR-205 suppresses tumor growth, invasion, and epithelial-mesenchymal transition by targeting SEMA4C in hepatocellular carcinoma[J]. *FASEB J*, 2018: fj201800113R.

[8] YANG L L, YU Y Y, XIONG Z, et al. Downregulation of sema4C inhibit epithelial-mesenchymal transition (emt) and the invasion and metastasis of cervical cancer cells via inhibiting transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1)-induced hela cells p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e918123.

[9] KONG-BELTRAN M, STAMOS J, WICKRAMASINGHE D. The sema domain of met is necessary for receptor dimerization and activation[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(1): 75-84.

[10] NEUFELD G, MUMBLAT Y, SMOLKIN T, et al. The role of the semaphorins in cancer[J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10(6): 652-674.

[11] KREUTER M, BIELENBERG D, HIDA Y, et al. Role of neuropilins and semaphorins in angiogenesis and cancer [J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(Suppl 2): s74.

[12] GU C H, GIRAUDO E. The role of semaphorins and their receptors in vascular development and cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(9): 1306-1316.

[13] BASILE J R, CASTILHO R M, WILLIAMS V P, et al. Semaphorin 4D provides a link between axon guidance processes and tumor-induced angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(24): 9017-9022.

[14] HUANG S Y, HAN S, ZHANG J Z, et al. Semaphorin-4C is upregulated in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 3333-3338.

[15] LU J, LIN Y X, LI F Y, et al. miR-205 suppresses tumor growth, invasion, and epithelial-mesenchymal transition by targeting SEMA4C in hepatocellular carcinoma[J]. *FASEB J*, 2018, 25: fj201800113R.

[16] HOU Y F, WANG W Q, ZENG Z F, et al. High SEMA4C expression promotes the epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in colorectal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 3333-3338.

- noma[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(21): 21992-22018.
- [17] WANG Y, QIAO L, YANG J, et al. Serum semaphorin 4C as a diagnostic biomarker in breast cancer; a multi-center retrospective study[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(12): 1373-1386.
- [18] MAIER V, JOLICOEUR C, RAYBURN H, et al. Semaphorin 4C and 4G are ligands of Plexin-B2 required in cerebellar development[J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 46(2): 419-431.
- [19] YAN H, WU L Y, SHIH C M, et al. Plexin B2 and semaphorin 4C guide T cell recruitment and function in the germinal center[J]. Cell Rep, 2017, 19(5): 995-1007.
- [20] GURRAPU S, PUPO E, FRANZOLIN G, et al. Sema4C/PlexinB2 signaling controls breast cancer cell growth, hormonal dependence and tumorigenic potential[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(7): 1259-1275.
- 收稿日期: 2022-04-07; 修回日期: 2022-05-10
-
- (上接第 649 页)
- [12] GARAI I, NAGY G, BÁTYI F, et al. Theranostics in prostate cancer[J]. MagyOnkol, 2020, 64(2): 133-137.
- [13] CUNNINGHAM D, YOU Z B. In vitro and in vivo model systems used in prostate cancer research[J]. J Biol Methods, 2015, 2(1): e17.
- [14] WU X Y, GONG S, ROY-BURMAN P, et al. Current mouse and cell models in prostate cancer research[J]. EndocrRelat Cancer, 2013, 20(4): R155-R170.
- [15] HU W Y, AFRADIASBAGHARANI P, LU R L, et al. Morphometric analysis of rat prostate development; roles of MEK/ERK and rho signaling pathways in prostatic morphogenesis[J]. Biomolecules, 2021, 11(12): 1829.
- [16] LIU W Y, ZHU Y K, YE L, et al. Comparison of tumor angiogenesis in subcutaneous and orthotopic LNCaP mouse models using contrast-enhanced ultrasound imaging[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(7): 3268-3277.
- [17] MORADI A, SRINIVASAN S, CLEMENTS J, et al. Beyond the biomarker role; prostate-specific antigen(PSA) in the prostate cancer microenvironment[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(3): 333-346.
- [18] JUNG E M, WEBER M A, WIESINGER I. Contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging of organs[J]. Radiology, 2021, 61: 19-28.
- [19] JEONG H, KIM S R, KANG Y, et al. Real-time longitudinal evaluation of tumor blood vessels using a compact preclinical fluorescence imaging system[J]. Biosensors, 2021, 11(12): 471.
- [20] EGUSHI R, KAWABE J I, WAKABAYASHI I. VEGF-independent angiogenic factors: beyond VEGF/VEGFR2 signaling[J]. J Vasc Res, 2022, 59(2): 78-89.
- [21] 磨福喜, 吴雪铭, 龙喜带, 等. 肝细胞癌中 VEGF 和 c-Met 的表达及其与患者临床病理特征的关系[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(3): 376-379.
- [22] ZHANG C, WANG L, XIONG C, et al. The role of vascular endothelial growth factor as a prognostic and clinicopathological marker in osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 738.
- [23] LERTKIATMONGKOL P, LIAO D Y, MEI H, et al. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31)[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(3): 253-259.
- [24] WANG Y, YAO X P, GE J, et al. Can vascular endothelial growth factor and microvessel density be used as prognostic biomarkers for colorectal cancer? a systematic review and meta-analysis[J]. Sci World J, 2014, 2014: 102736.
- 收稿日期: 2022-04-18; 修回日期: 2022-05-23