

NGF、TrkA 及 c-Met 表达对原发性上皮性卵巢癌病情评估及预后预测的作用*

刘海龙^{1,2} 李娟² 董小鑫³ 黄翠兰²

(1. 西安交通大学, 陕西 西安 710000; 2. 岳池县人民医院, 四川 广安 638300;

3. 西安交通大学医学院附属西安市第九医院, 陕西 西安 710000)

【摘要】 **目的** 分析 NGF、TrkA 及 c-Met 表达对原发性上皮性卵巢癌病情评估、预后预测的作用。**方法** 收集岳池县人民医院 2016 年 6 月~2018 年 6 月收治的 115 例原发性上皮性卵巢癌患者为研究对象, 所有患者均行手术治疗, 将卵巢癌患者作为癌组织组, 将对侧正常卵巢组织作为正常组织组。采用免疫组化方法检测各组组织中 NGF、TrkA 及 c-Met 指标, 比较各组组织中 NGF、TrkA 及 c-Met 表达情况; 分析 NGF、TrkA 及 c-Met 与原发性上皮性卵巢癌患者各病理参数的相关性; 统计原发性上皮性卵巢癌患者预后情况, 以 Kaplan-Meier 生存分析 NGF、TrkA 及 c-Met 表达对原发性上皮性卵巢癌患者预后生存的影响; 采用多元 Logistic 回归分析对原发性上皮性卵巢癌患者预后生存的危险因素进行分析; 采用 ROC 曲线分析 NGF、TrkA 及 c-Met 表达在原发性上皮性卵巢癌患者预后生存中的预测价值。**结果** 癌组织组 NGF、TrkA 及 c-Met 阳性表达率显著高于正常组织组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 原发性上皮性卵巢癌患者中 NGF、TrkA 及 c-Met 表达与年龄、组织分化类型、腹腔积液无明显相关性($P > 0.05$); 而与淋巴结转移、临床分期、分化程度有相关性($P < 0.05$); 115 例患者经两年随访后显示, 两年生存率为 35.65% (41/115)。生存分析显示 NGF、TrkA 及 c-Met 表达阴性者生存期较阳性表达者长($P < 0.05$)。分化程度、临床分期、淋巴转移、NGF、TrkA 及 c-Met 阳性为影响原发性上皮性卵巢癌患者预后生存的独立危险因素($P < 0.05$); ROC 曲线显示, NGF、TrkA 及 c-Met 及三者联合曲线下面积分别为 0.780、0.851、0.808、0.946, 各指标曲线下面积以联合检测最大。**结论** NGF、TrkA 及 c-Met 与原发性上皮性卵巢癌患者病情评估及预后密切相关, 临床监测该水平对患者病情评估及预后具有重要作用。

【关键词】 NGF; TrkA; c-Met; 原发性上皮性卵巢癌

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.007

Study on value of expression of NGF, TrkA and c-Met of patients with primary epithelial ovarian cancer in disease evaluation and prognosis prediction

LIU Hailong^{1,2}, LI Juan², DONG Xiaoxin³, HUANG Cuilan²

(1. Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China;

2. Yuechi People's Hospital, Guang'an, 638300, Sichuan, China;

3. The Ninth Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the value of expression of NGF, TrkA and c-Met of patients with primary epithelial ovarian cancer in disease evaluation and prognosis prediction. **Methods** 115 patients with primary epithelial ovarian cancer treated in Yuechi People's Hospital from June 2016 to June 2018 were selected as the research objects. All patients were treated with surgery. The tumor tissue and the normal tissue adjacent to the tumor were collected as the cancer tissue group ($n = 115$) and adjacent normal tissue group ($n = 115$). Immunohistochemical method was used to detect NGF, TrkA and c-Met indicators. The expressions of NGF, TrkA, and c-Met in tissues were compared. The correlation between expression of NGF, TrkA and c-Met and the pathological parameters of patients with primary epithelial ovarian cancer was analyzed. The prognosis of patients with primary epithelial ovarian cancer was counted. Kaplan-Meier

基金项目: 陕西省重点研发计划(2016SF-039)

引用本文: 刘海龙, 李娟, 董小鑫, 等. NGF、TrkA 及 c-Met 表达对原发性上皮性卵巢癌病情评估及预后预测的作用[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 665-670, 674. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.007

survival analysis was used to analyze the effect of NGF, TrkA and c-Met expression on the prognostic survival of patients with primary epithelial ovarian cancer. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the prognosis survival of patients with primary epithelial ovarian cancer. ROC was used to analyze the predictive value of NGF, TrkA and c-Met expression for the prognostic survival of patients with primary epithelial ovarian cancer. **Results** The positive expression rates of NGF, TrkA and c-Met in the cancer tissue group were significantly higher than those in the adjacent normal tissue group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression of NGF, TrkA and c-Met in patients with primary epithelial ovarian cancer were not significantly correlated with age, type of tissue differentiation, and seroperitoneum ($P > 0.05$). Lymph node metastasis and clinical stage were correlated with the expression of NGF, TrkA and c-Met ($P < 0.05$). ③ 115 patients were followed up for 2 years. The results showed that the 2-year survival rate was 57.39% (66/115). Survival analysis showed that the patients with negative expression of NGF, TrkA and c-Met had a longer survival time than those with positive expression ($P < 0.05$). The degree of tissue differentiation, clinical stage, lymphatic metastasis, NGF, TrkA and c-Met positive are independent risk factors affecting the prognosis survival of patients with primary epithelial ovarian cancer ($P < 0.05$). The ROC curve showed the areas under the NGF, TrkA and c-Met curves and the three combined curves were 0.780, 0.851, 0.808, 0.946, respectively, and the area under the curve of the combined detection was the largest. **Conclusion** NGF, TrkA and c-Met are closely related to the disease evaluation and prognosis of patients with primary epithelial ovarian cancer, and clinical monitoring of these levels has an important role in the disease evaluation and prognosis of patients.

【Key words】 NGF; TrkA; c-Met; Primary epithelial ovarian cancer

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,其中原发性上皮性卵巢癌较为多见,占有卵巢癌的 90% 左右^[1]。早期卵巢癌患者无明显症状,多数患者就诊时已处于晚期,易错过最佳治疗时期,影响患者预后^[2]。所以早期诊断卵巢癌,进一步评估病情进展,进而采取相应治疗措施是提高诊疗成功率的关键^[3]。c-Met (c-met protooncogene) 是原癌基因,具有酪氨酸激酶活性,参与细胞信号转导、调控细胞骨架重建,已证实其表达水平与多种肿瘤发生发展密切相关^[4]。神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)作为一种多效性肽类激素,可通过与靶细胞中亲和力较高的 TrkA 受体及低亲和力 P75 受体结合调控细胞正常生理活动,且 NGF 在多种恶性肿瘤中呈异常表达状态,与肿瘤进展、预后密切相关^[5]。研究显示, c-Met 和 Trk 受体除了在肿瘤发生和发展中各自的作用外,在促进肿瘤进展方面也有关系^[6]。活化的 c-Met 增强 TrkA 信号传导和神经生长因子的生物活性^[7], TrkB 上调肿瘤细胞中 c-Met 的表达,增强肿瘤细胞的侵袭力^[8]。TrkA 和 c-Met 的高表达和 c-Met 拷贝数增加/扩增是涎腺导管癌(Salivary duct carcinoma, SDC)中的常见事件,并且 TrkA 和 c-Met 的高表达揭示了在 HER2 阴性的 SDC 中与不良预后相关的趋势^[9]。最近的分子研究表明,胶质母细胞瘤中的 c-Met 和 Trk 通路相互反式激活^[10]。本研究用 NGF、TrkA、c-Met 的表达情况对原发性上皮性卵巢癌患者进行病情评估,并分析其在该病患者预后预测中的作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析岳池县人民医院 2016 年 6 月~2018 年 6 月收治的 115 例原发性上皮卵巢癌患者,年龄 36~75 岁,平均(50.31±6.65)岁。将卵巢癌患者作为癌组织组,将对侧正常卵巢组织作为正常组织组,每组各 115 例。纳入标准:①所有患者均经病理检查证实。②未接受化疗、放疗、免疫等辅助治疗。③本研究患者临床资料均完整。④无其它恶性疾病。⑤受试者签署知情同意书。排除标准:①合并肝、肾、心脏脏器严重疾病者。②合并严重神经功能、认知功能障碍者。③依从性差者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 收集所有患者临床资料,比较 NGF、TrkA 及 c-Met 在癌组织组及正常组织组的表达情况;分析 NGF、TrkA 及 c-Met 与原发性上皮性卵巢癌患者各病理参数的相关性,记录所有患者在随访时间内存活及死亡情况,采用多元 Logistic 回归分析影响原发性上皮卵巢癌患者预后生存的危险因素;采用 ROC 曲线分析 NGF、TrkA 及 c-Met 对原发性上皮卵巢癌患者生存预后的预测价值。

1.3 标本采集及检测方法 NGF、TrkA 及 c-Met: 采用免疫组化法进行检测,NGF、TrkA 单克隆抗体购于美国 ABCAM 公司,c-Met 购于北京博奥森生物技术有限公司。免疫组化采用链霉素抗生物素蛋白一过氧化酶连接法(Streptavidin-peroxidase, SP)法,SP 试剂盒购自北京中山生物科技有限公司。各步骤均严格按照试剂盒说明书进行操作^[11]。染色结果判定

标准^[12]:以细胞核中出现棕黄色颗粒为 NGF、TrkA 及 c-Met 阳性染色细胞。每张切片随机选取 10 个高倍视野,按照阳性细胞的染色数量和显色强度分级评分,取其平均值。细胞染色数量的评分按照阳性细胞计数占同类细胞的百分比,计算该病例的细胞阳性率。阳性细胞数 < 5% 计 0 分; 6% ~ 25% 计 1 分; 26% ~ 50% 计 2 分; 51% ~ 75% 计 3 分; > 76% 计 4 分。根据细胞染色强度加以评分,无着色计 0 分,浅黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。染色强度和阳性范围得分相加, ≥ 2 分为阳性,其余为阴性。

1.4 随访方法 本研究随访从患者治疗开始,直至本研究结束,为期 2 年,截止于 2020 年 6 月;平均随访时间为(15.71 ± 5.93)个月。对患者随访的方式主

要采用电话随访、微信随访及患者来院复查为主。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 t 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析影响原发性上皮卵巢癌患者预后生存的危险因素,采用 ROC 分析 NGF、TrkA 及 c-Met 对原发性上皮卵巢癌患者预后生存的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NGF、TrkA 及 c-Met 的表达情况比较 癌组织组 NGF、TrkA 及 c-Met 阳性表达率显著高于正常组织组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、图 1。

表 1 两组 NGF、TrkA 及 c-Met 的表达情况比较 [$n, n(\%)$]

Table 1 Comparison of the expression of NGF, TrkA and c-Met between the two groups

组别	n	NGF		TrkA		c-Met	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织组	115	99(86.08)	16(13.91)	101(87.82)	14(12.17)	104(90.43)	11(9.56)
正常组织组	115	19(16.52)	96(83.47)	21(18.26)	94(81.73)	14(12.17)	101(87.82)
χ^2		111.380		111.718		140.965	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

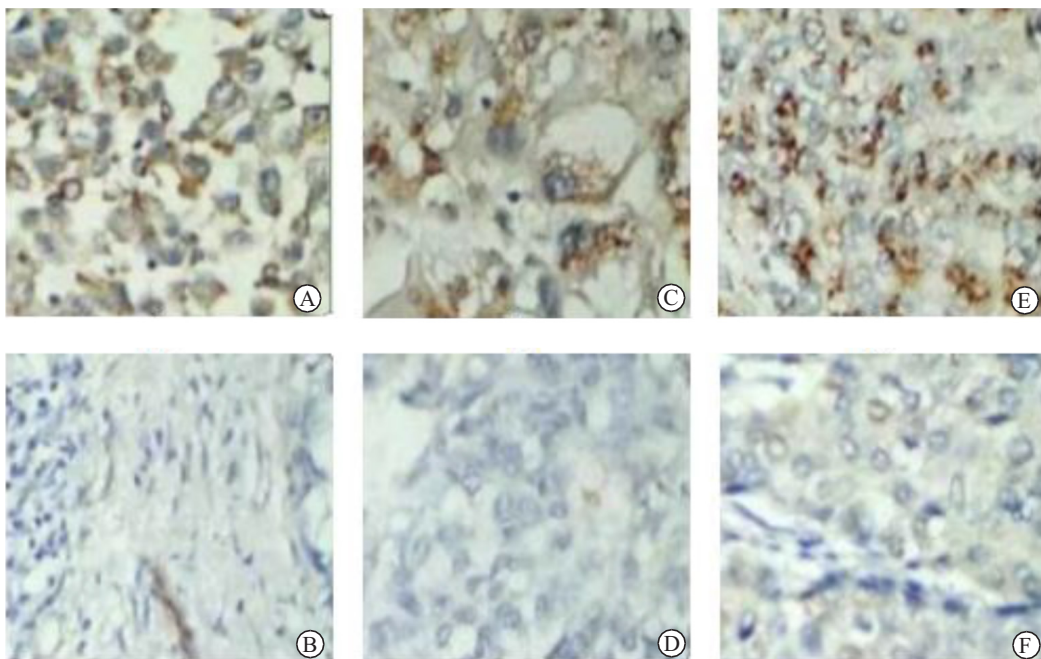


图 1 NGF、TrkA 及 c-Met 在原发性上皮卵巢癌的表达(500×)

Figure 1 Expression of NGF, TrkA and c-Met in primary epithelial ovarian cancer

注:A. NGF 在原发性上皮卵巢癌组织表达;B. NGF 在正常卵巢癌组织表达;C. TrkA 在原发性上皮卵巢癌组织表达;D. TrkA 在正常卵巢癌组织表达;E. c-Met 在原发性上皮卵巢癌组织表达;F. c-Met 在正常卵巢癌组织表达

2.2 NGF、TrkA 及 c-Met 在原发性上皮卵巢癌患者的表达与临床病理特征 原发性上皮卵巢癌患者 NGF、TrkA 及 c-Met 表达与年龄、组织分化类型、腹

腔积液无明显相关性($P > 0.05$)。而与淋巴结转移、临床分期、分化程度有相关性($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 NGF、TrkA 及 c-Met 在原发性上皮卵巢癌患者的表达与临床病理特征[n, n(×10⁻²)]

Table 2 Expression of NGF, TrkA and c-Met in patients with primary epithelial ovarian cancer and their relationship with clinicopathological features

类型	n	NGF			TrkA			c-Met		
		高表达	χ ²	P	高表达	χ ²	P	高表达	χ ²	P
年龄(岁)										
<50	62	54(54.54)	0.115	0.735	56(55.44)	0.784	0.376	56(53.84)	0.002	0.965
≥50	53	45(45.45)			45(44.55)			48(46.15)		
分化程度										
高分化	43	29(29.29)	19.934	<0.001	30(29.70)	20.948	<0.001	32(30.76)	20.367	<0.001
中低分化	72	70(70.70)			71(70.29)			72(69.23)		
淋巴结转移										
无	59	47(47.47)	3.879	0.049	45(44.55)	15.130	<0.001	49(47.11)	7.637	0.006
有	56	50(50.50)			56(55.44)			55(52.88)		
临床分期										
I/II	66	53(53.53)	4.326	0.038	54(53.56)	5.229	0.022	56(53.84)	5.588	0.018
III/IV	49	46(46.46)			47(46.53)			48(46.15)		
组织分化类型										
浆液性	42	38(38.38)			37(36.63)			40(38.46)		
黏液性	28	24(24.24)			26(25.74)			27(25.96)		
子宫内膜样	20	16(16.16)	1.611	0.807	17(16.83)	1.407	0.843	18(17.31)	9.001	0.061
透明细胞癌	10	8(80.81)			8(7.92)			7(6.73)		
浆乳癌	15	13(13.13)			13(12.87)			12(11.54)		
腹腔积液										
有	49	43(43.43)	0.198	0.656	41(40.59)	1.377	0.241	44(42.30)	0.040	0.841
无	66	56(56.56)			60(59.40)			60(57.69)		

2.3 原发性上皮卵巢癌患者预后情况 经两年随访后显示,患者两年生存率为 35.65%(41/115)。NGF 表达阴性及表达阳性中位生存时间分别为(32.75±1.82)个月、(20.35±1.01)个月;TrkA 表达阴性及表达阳性中位生存时间分别为(30.09±1.08)个月、

(21.46±2.15)个月;c-Met 表达阴性及表达阳性中位生存时间分别为(32.27±2.08)个月、(18.93±1.04)个月。生存分析显示 NGF、TrkA 及 c-Met 表达阴性者生存期较长(P<0.05)。见图 2~4。

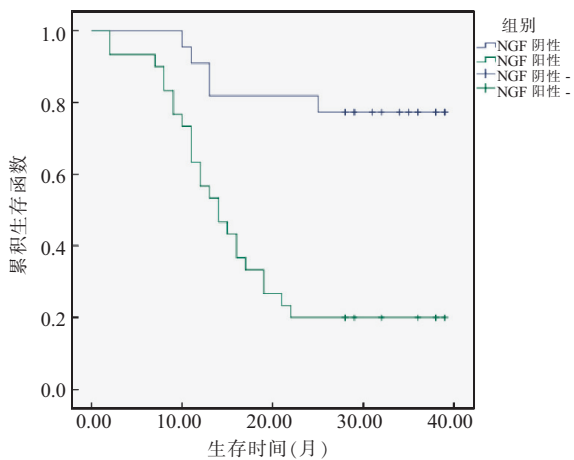


图 2 NGF 表达与原发性上皮卵巢癌患者生存时间曲线图

Figure 2 NGF expression and survival time curve of patients with primary epithelial ovarian cancer

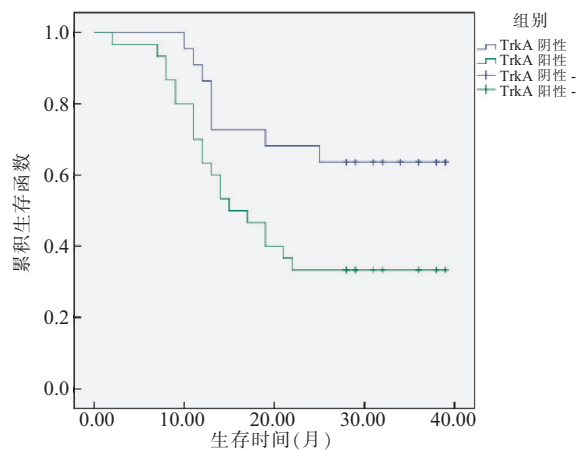


图 3 TrkA 表达与原发性上皮卵巢癌患者生存时间曲线图

Figure 3 The relationship between TrkA expression and survival time of patients with primary epithelial ovarian cancer

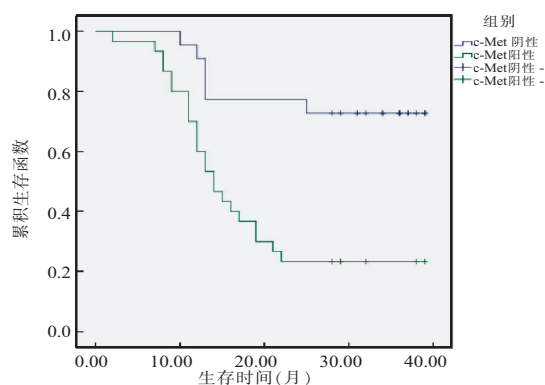


图 4 c-Met 表达与原发性上皮卵巢癌患者生存时间曲线图

Figure 4 c-met expression and survival time curve of patients with primary epithelial ovarian cancer

表 3 影响原发性上皮卵巢癌患者预后生存的单因素和多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors in patients with primary epithelial ovarian cancer

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%可信区间	P	OR	95%可信区间	P
年龄(<50 vs ≥50)(岁)	1.775	0.717~4.390	0.594	—	—	—
分化程度(高分化 vs 中低分化)	1.962	1.535~2.506	0.016	2.125	1.605~2.813	<0.001
临床分期(I + II vs III + IV)	2.330	1.781~3.048	0.009	2.572	1.865~3.548	<0.001
淋巴结转移(有 vs 无)	1.960	1.595~2.048	0.013	2.330	1.778~3.054	<0.001
NGF(阳性 vs 阴性)	2.155	1.720~2.700	0.045	2.444	1.772~3.371	<0.001
TrkA(阳性 vs 阴性)	2.565	1.984~3.316	0.033	2.401	1.775~3.247	<0.001
c-Met(阳性 vs 阴性)	2.325	1.816~2.977	0.021	2.565	1.896~3.468	<0.001

表 4 NGF、TrkA 及 c-Met 对原发性上皮卵巢癌患者预后生存的预测价值

Table 4 Prognostic value of NGF, TrkA and c-Met in patients with primary epithelial ovarian cancer

预测指标	最佳临界值	敏感度($\times 10^{-2}$)	特异性($\times 10^{-2}$)	ROC 曲线下面积	95%可信区间
NGF	26.13	0.621	0.624	0.780	0.631~0.930
TrkA	25.34	0.713	7.721	0.851	0.723~0.980
c-Met	26.48	0.746	0.752	0.808	0.667~0.949
NGF、TrkA 及 c-Met 联合检测	27.62	0.894	0.898	0.946	0.000~1.000

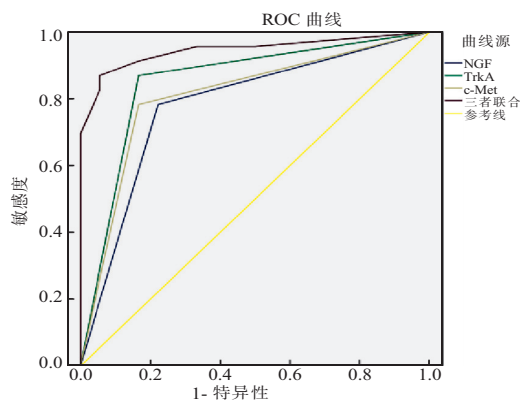


图 5 NGF、TrkA 及 c-Met 对原发性上皮卵巢癌患者预后生存的预测价值

Figure 5 Prognostic value of NGF, TrkA and c-Met in patients with primary epithelial ovarian cancer

2.4 影响原发性上皮卵巢癌患者预后生存的单因素和多因素分析 分化程度、临床分期、淋巴转移、NGF、TrkA 及 c-Met 阳性是影响原发性上皮卵巢癌患者预后生存的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.5 NGF、TrkA 及 c-Met 对原发性上皮卵巢癌患者预后生存的预测价值 采用 ROC 曲线分析 NGF、TrkA、c-Met 及三者联合对原发性上皮卵巢癌患者预后生存的预测价值, NGF、TrkA、c-Met 及三者联合曲线下面积分别为 0.780、0.851、0.808、0.946, 各指标曲线下面积以联合检测最大, 故联合检测的预测价值最佳, 见表 4、图 5。

3 讨论

近年来, 由于原发性上皮卵巢癌早期缺乏特异性症状, 临床病死率较高, 患者生存预后总体较差, 因此, 如何提高早期原发性上皮卵巢癌筛查准确率越来越受重视^[13-14]。

c-Met 位于染色体 7q21-31, 由 α 及 β 链构成异二聚体, 与 HGF 特异性结合诱导 c-Met 蛋白构象改变, 催化底物蛋白, 将信号向细胞核内传导, 参与细胞新型转导及调控细胞骨架, 使细胞黏附作用减弱, 诱导新生血管生成, 增强细胞外基质、金属蛋白酶表达水平, 刺激恶性肿瘤细胞生长及转移^[15-16]。相关研究发现, c-Met 可增强肿瘤细胞基因型, 使高表达水平肿瘤细胞与 HGF 结合, 使肿瘤细胞敏感性及其侵袭性增加^[17-18]。目前, 已有研究证实 c-Met 的过表达和基因

扩增与肝癌、非小细胞癌、乳腺癌、食管癌等恶性肿瘤发生及转移密切相关^[19-20]。相关学者采用定量 PCR 和免疫组织方法检测结肠癌组织及正常结肠组织 c-Met 表达的研究显示, c-Met 在肠癌中的表达远远高于正常结肠粘膜^[21]。本研究结果显示, 在原发性上皮卵巢癌中 c-Met 阳性表达率显著高于正常组织, 且随着临床分期增高、组织分化程度的增加及淋巴结的转移, c-Met 阳性的高表达率也显著上升, 与既往研究一致。考虑 c-Met 参与信号通路, 可激活酪氨酸激酶, 级联激活 P13K/Akt、Wnt/ β -catenin 以及 MAPK 信号多条信号通路, 调节卵巢癌组织细胞的增殖、分化和侵袭^[22-23]。

NGF 是神经生长因子家族一员, 通过与靶细胞表面的神经生长因子受体特异性结合介导发生生物学效应。研究发现, NGF 不仅是神经及非神经细胞生长、分化、增殖等所需中重要物质; 还可以通过旁分泌、自分泌作用促进肝细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌、胃癌等多种肿瘤细胞增殖、血管新生及浸润^[24-26]。此外, 相关国外研究发现, NGF 可调节垂体卵泡刺激素的分泌及卵巢上皮表面 FSH 受体水平变化^[27]。TrkA 作为 NGF 受体之一, 具有内在酪氨酸激酶活性, 是 NGF 的功能性受体。研究表明, TrkA 与 NGF 高亲和力结合, 使解离速度变慢, 促使 TrkA 结构发生磷酸化, 激活相应生物学作用^[28]。目前, 相关众多研究表明 TrkA 在非神经来源的肿瘤发生过程中具有重要作用。Raychaudhuri 等^[29] 在 Hodgkin 淋巴瘤细胞中发现, TrkA 表达水平明显高于正常细胞, 且使用酪氨酸阻滞剂处理后, 可减少肿瘤细胞的存活率。预示 TrkA 在将来可能是一种新型的肿瘤治疗方法。此外, 也有研究提出 TrkA 活化在晚期浆液性卵巢肿瘤中常见, TrkA 的表达水平与晚期浆液性卵巢肿瘤细胞呈正相关。类似的, 相关研究予以应用阻断 TrkA 作用的酪氨酸受体阻断剂隔绝 TrkA 作用后发现, 其对肿瘤细胞的生成可明显减少, 且可诱导肿瘤细胞凋亡, 考虑 TrkA 在分子靶向治疗中具有广阔应用前景^[30-31]。而本研究显示, NGF、TrkA 阳性与原发性上皮卵巢癌患者预后生存密切相关, 说明 NGF、TrkA 表达水平对临床治疗及预后预测具有重要指导意义。此外, 本研究为深入了解 NGF、TrkA 及 c-Met 与原发性上皮卵巢癌患者预后生存的预测价值, 采用 ROC 曲线研究显示, NGF、TrkA 及 c-Met 水平联合对原发性上皮卵巢癌患者预后生存预测价值最佳, 说明检测 NGF、TrkA 及 c-Met 水平可作为预测患者预后的有效手段。

4 结论

综上所述, NGF、TrkA 及 c-Met 与原发上皮卵巢癌患者病情评估、预后预测密切相关, 临床监测其水平对患者诊断及预后预测具有重要作用, 临床可根据该水平变化制定个体化治疗方案, 以延长患者的生存期。本研究为单中心、回顾性研究, 临床资料收集不全, 使得研究受到一定的限制, 后期将进一步扩大样本量或多中心合作研究予以进一步证实。

【参考文献】

- [1] 张媛媛, 张旋, 宋丽华, 等. 参麦注射液联合 TC 化疗方案治疗中晚期卵巢癌效果观察[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 35-37.
- [2] 苏雅琴, 董晓瑜. 伴腹腔积液及癌抗原 125 升高女性盆腔结核误诊为卵巢癌临床分析[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(5): 4-7.
- [3] 刘杰, 郑举, 孙晓燕. 紫檀芪诱导卵巢癌 Caov3 细胞凋亡并抑制裸鼠成瘤[J]. 医学分子生物学杂志, 2020, 17(2): 103-108.
- [4] 刘菲婷, 孟凡良. 复发性上皮性卵巢癌的治疗研究进展[J]. 妇产与遗传(电子版), 2020, 10(4): 45-49.
- [5] 陈会晓, 张凤丽, 刘雪岚, 等. 晚期中性上皮性卵巢癌患者新辅助化疗治疗效果及预后影响因素分析[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(11): 71-74.
- [6] 辛玉琦, 巨宇叶. 卵巢癌生物标志物及早期诊断的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(5): 544-549.
- [7] 李云程, 黎万荣. 肝细胞生长因子/c-met 系统与头颈肿瘤[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 31(3): 162-165.
- [8] 程鸣佳, 林一丹. NGF-TrkA 信号通路在肿瘤中的作用及靶向治疗的研究进展[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2015, 21(3): 261-264.
- [9] CRAMER A, KLEINER S, WESTERMANN M, *et al.* Activation of the c-Met receptor complex in fibroblasts drives invasive cell behavior by signaling through transcription factor STAT3[J]. J Cell Biochem, 2005, 95(4): 805-816.
- [10] 胡春雨, 李建新, 曹杰, 等. ALDH2 基因 rs671 位点与中国人人群心血管代谢危险因素的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(2): 42-46.
- [11] HECHT M, SCHULTE J H, EGGERT A, *et al.* The neurotrophin receptor TrkB cooperates with c-Met in enhancing neuroblastoma invasiveness[J]. Carcinogenesis, 2005, 26(12): 2105-2115.
- [12] RYU H J, KOH Y W, YOON S O. The implications of TrkA and MET aberrations in de novo salivary duct carcinoma[J]. Hum Pathol, 2018, 81(12): 18-25.
- [13] 席彦东, 沈自旺, 白虹. PCOS 患者 IL-17A, Betatrophin, 可溶性 CD68 表达水平及与卵巢功能的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(10): 64-68.
- [14] OLMEZ I, ZHANG Y, MANIGAT L, *et al.* Combined c-Met/Trk Inhibition Overcomes Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Glioblastoma[J]. Cancer Res, 2018, 78(15): 4360-4369.
- [15] 梁宾. 观察免疫组化染色法检测的诊断效果[J]. 医学信息, 2020, 33(1): 167-168.
- [16] 刘剑煌, 吕育纯, 李苹, 等. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术治疗晚期中性上皮性卵巢癌的效果及对血清人附睾分泌蛋白 4、糖类多肽抗原 125 水平的影响[J]. 中国综合临床, 2018, 34(6): 558.

- 278.
- [8] LINCOLN D T, ALI EMADI E M, TONISSEN K F, *et al.* The thioredoxin-thioredoxin reductase system; over-expression in human cancer[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(3b):2425-2433.
- [9] RANINGA P V, TRAPANI G D, TONISSEN K F. Cross Talk between Two Antioxidant Systems, Thioredoxin and DJ-1; Consequences for Cancer[J]. *Oncoscience*, 2014, 1(1):95-110.
- [10] WOOLSTON C M, STORR S J, ELLIS I O, *et al.* Expression of thioredoxin system and related peroxiredoxin proteins is associated with clinical outcome in radiotherapy treated early stage breast cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2):308-313.
- [11] FU F, WANG T, WU Z, *et al.* HMGAI exacerbates tumor growth through regulating the cell cycle and accelerates migration/invasion via targeting miR-221/222 in cervical cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):594.
- [12] MA D, CHANG L Y, ZHAO S, *et al.* KLF5 promotes cervical cancer proliferation, migration and invasion in a manner partly dependent on TNFRSF11a expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15683.
- [13] LIU C, TIAN X, ZHANG J, *et al.* Long Non-coding RNA DLEU1 Promotes Proliferation and Invasion by Interacting With miR-381 and Enhancing HOXA13 Expression in Cervical Cancer [J]. *Front Genet*, 2018, 9:629.
- [14] YAO S, XU J, ZHAO K, *et al.* Down-regulation of HPGD by miR-146b-3p promotes cervical cancer cell proliferation, migration and anchorage-independent growth through activation of STAT3 and AKT pathways[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11):1055.
- [15] FANG F, HUANG B, SUN S, *et al.* miR-27a inhibits cervical adenocarcinoma progression by downregulating the TGF- β RI signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):395.
- [16] HUANG J, QIAN Z, GONG Y, *et al.* Comprehensive genomic variation profiling of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer identifies potential targets for cervical cancer early warning[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(3):186-194.
- [17] POWIS G, MONTFORT W R. Properties and biological activities of thioredoxins [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2001, 30:421-455.
- [18] WATANABE R, NAKAMURA H, MASUTANI H, *et al.* Anti-oxidative, anti-cancer and anti-inflammatory actions by thioredoxin 1 and thioredoxin-binding protein-2[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 127(3):261-270.
- [19] CUI X, ZHANG X, LIU M, *et al.* A pan-cancer analysis of the oncogenic role of staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 (SND1) in human tumors[J]. *Genomics*, 2020, 112(6):3958-3967.
- [20] PAASO A, JAAKOLA A, SYRJÄNEN S, *et al.* From HPV Infection to Lesion Progression: The Role of HLA Alleles and Host Immunity[J]. *Acta Cytol*, 2019, 63(2):148-158.
- [21] KUGUYO O, TSIKAI N, THOMFORD N E, *et al.* Genetic Susceptibility for Cervical Cancer in African Populations: What Are the Host Genetic Drivers? [J]. *OMICS*, 2018, 22(7):468-483.

(收稿日期:2021-06-03;编辑:张翰林)

(上接第 670 页)

- [17] 俞维. HGF/c-Met 信号通路与肿瘤的研究进展[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(23):5565-5566.
- [18] 艾碧, 方科. MET/HGF 抑制剂在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2014, 6(6):387-391.
- [19] 郭宏艳, 何利珍, 张云霏, 等. 结肠癌转移相关基因 1 及其在肿瘤中的作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(1):32-35.
- [20] 段会平. c-Met 蛋白在老年结肠癌患者组织中的表达及其意义[J]. *医学临床研究*, 2016, 32(1):148-149, 150.
- [21] TEKCHAM D S, D CHEN, LIU Y, *et al.* F-box proteins and cancer: an update from functional and regulatory mechanism to therapeutic clinical prospects[J]. *Theranostics*, 2020, 10(9):4150-4167.
- [22] 徐光辉, 汤善宏, 陈康, 等. 神经生长因子及受体与肿瘤发生关系研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 19(7):1510-1513.
- [23] WANG J, XX LUO, TANG Y L, *et al.* The prognostic values of insulin-like growth factor binding protein in breast cancer[J]. *Medicine*, 2019, 98(19):e15561.
- [24] 高春英, 刘金钰, 李慧. 神经生长因子及其受体 TrkA 在卵巢癌中的作用[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(8):1310-1312.
- [25] H KONISHI, KASHIMA S, GOTO T, *et al.* The Identification of RNA-Binding Proteins Functionally Associated with Tumor Progression in Gastrointestinal Cancer[J]. *Cancers*, 2021, 13(13):3165.
- [26] 王弘, 郝良纯, 薛辛东. Γ 干扰素诱导功能性 TrkA 的表达激活 NGF/TrkA 传导通路诱导原代神经母细胞瘤细胞分化的实验研究[J]. *中国医学工程*, 2008, 6(1):1-4.
- [27] PAULETTO E, EICKHOFF N, PADRO N A, *et al.* TRIMming Down Hormone-Driven Cancers: The Biological Impact of TRIM Proteins on Tumor Development, Progression and Prognostication[J]. *Cells*, 2021, 10(6):1517.
- [28] 刘凤娟, 全进毅. 神经生长因子和血管内皮生长因子在上皮性卵巢癌中表达及意义研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(9):985-987.
- [29] RAYCHAUDHURI S, RAYCHAUDHURI S. Regulatory Role of T Cell TrkA Receptor in Human Autoimmune Disease: NGF/TrkA System Disrupts Peripheral Tolerance[J]. *Clinical Immunology*, 2010, 135(7):S8-S9.
- [30] 娄淑清, 熊向前, LOU, 等. MACC1 及 c-met 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2017, 3(41):20-23.
- [31] SAJI M, KIM C S, WANG C, *et al.* Akt isoform-specific effects on thyroid cancer development and progression in a murine thyroid cancer model[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):18316.

(收稿日期:2021-06-18;修回日期:2022-03-27;编辑:张翰林)