

喉癌组织中 SEMA3F 与 NRP2 的表达及临床价值*

郝芳 单春光 贾巧静 尹晓妍 岳丽艳

(河北医科大学第二医院耳鼻喉科, 河北 石家庄 050004)

【摘要】 目的 探讨喉癌组织中神经轴突导向因子(SEMA3F)、神经菌毛蛋白 2(NRP2)的表达及临床意义。方法 选取2016年3月~2018年3月我院收治的82例喉癌患者为研究对象,用实时定量PCR法检测癌及癌旁组织中SEMA3F、NRP2 mRNA的表达。以癌组织中SEMA3F、NRP2 mRNA表达的平均数为界,将研究对象分别分为SEMA3F高、低表达组及NRP2高、低表达组。分析SEMA3F、NRP2的表达与临床病理特征关系。Pearson线性相关分析SEMA3F与NRP2表达的相关性。Kaplan-Meier生存分析(Log-Rank检验)癌组织不同SEMA3F、NRP2表达与喉癌患者的生存预后差异。多因素COX回归分析影响喉癌患者生存预后的危险因素。**结果** 与癌旁组织相比,癌组织SEMA3F mRNA表达明显降低,NRP2 mRNA表达明显升高(均 $P<0.05$)。喉癌组织中SEMA3F与NRP2的表达呈显著负相关($r=-0.561, P<0.001$)。SEMA3F、NRP2 mRNA的表达与肿瘤临床分期及淋巴结转移有关(均 $P<0.05$)。生存分析结果表明,喉癌组织中SEMA3F低表达、NRP2高表达喉癌患者3年总体生存率明显较差(均 $P<0.05$)。多因素COX回归分析结果喉癌组织中SEMA3F低表达、NRP2高表达、肿瘤Ⅲ~Ⅳ期及淋巴结转移是喉癌患者不良预后的危险因素。**结论** 喉癌中SEMA3F表达降低,NRP2表达增高,均与肿瘤分期及淋巴结转移有关,可能是喉癌预后新的标志物。

【关键词】 喉癌;神经轴突导向因子;神经菌毛蛋白 2;临床意义

【中图分类号】 R739.65 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.11.015

Expression and clinical value of SEMA3F and NRP2 in laryngeal carcinoma

HAO Fang, SHAN Chunguang, JIA Qiaojing, YIN Xiaoyan, YUE Liyan

(Department of Otolaryngology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004, China)

【Abstract】 **Objective** To study the expression and clinical significance of nerve axon guidance factor(SEMA3F) and neuropilin 2(NRP2) in laryngeal carcinoma tissues. **Methods** A total of 82 patients with laryngeal cancer admitted to our hospital from March 2016 to March 2018 were selected as the research objects. Real-time quantitative PCR was used to detect the expression of SEMA3F and NRP2 in cancer and adjacent tissues. Taking the mean expression of SEMA3F and NRP2 mRNA in cancer tissues as the boundary, the subjects were divided into SEMA3F high and low expression groups or NRP2 high and low expression groups. The relationship between the expression of SEMA3F, NRP2 and clinicopathological characteristics were analyzed statistically. The correlation between the expression of SEMA3F and NRP2 were analyzed by Pearson linear correlation analysis. The relationship of SEMA3F, NRP2 expressions with the survival and prognosis of patients with laryngeal cancer were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis(Log-Rank test). The risk factors affecting the survival and prognosis of patients with laryngeal cancer were analyzed by multivariate COX regression analysis. **Results** Compared with the adjacent tissues, the expression of SEMA3F mRNA in cancer tissues was significantly lower, while the expression of NRP2 mRNA was significantly higher(all $P<0.05$). The expression of SEMA3F and NRP2 in laryngeal cancer tissue was significantly negatively correlated($r=-0.561, P<0.001$). The expression of SEMA3F and NRP2 mRNA is related to the clinical stage of tumor and lymph node metastasis(all $P<0.05$). The results of survival analysis showed that the 3-year overall survival rate of patients with laryngeal carcinoma

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200061)

通信作者:单春光,主任医师,E-mail:shanchungang@163.com

引用本文:郝芳,单春光,贾巧静,等.喉癌组织中SEMA3F与NRP2的表达及临床价值[J].西部医学,2022,34(11):1641-1645. DOI:10.3969/

j.issn.1672-3511.2022.11.015

with low expression of SEMA3F mRNA and high expression of NRP2 mRNA in laryngeal carcinoma tissues was significantly poor(both $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that low expression of SEMA3F, high expression of NRP2, tumor stage III-IV and lymph node metastasis in laryngeal cancer tissues are risk factors for poor prognosis in patients with laryngeal cancer. **Conclusion** The expression of SEMA3F is decreased in laryngeal cancer, while the expression of NRP2 is increased, and both are related to tumor stage and lymph node metastasis, which may be a new prognostic marker of laryngeal cancer.

【Key words】 Laryngeal carcinoma; SEMA3F; NRP2; Clinical significance

喉癌是仅次于肺癌的呼吸系统恶性肿瘤。我国每年新发患者数达 2.6 万例,死亡患者达 1.5 万例^[1]。以鳞癌最为常见,占有病理类型的 95% 以上。其起病隐匿,早期发现困难,而中晚期患者需行全喉切除,远期生存预后较差^[2]。目前喉癌发生的分子机制尚不清楚,研究表明喉癌的发生与细胞自噬、免疫微环境功能紊乱等因素有关^[3]。神经轴突导向因子(Semaphorin 3F, SEMA3F)基因位于人类 3 号染色体,编码蛋白属于 Semaphorin 家族成员,该家族的分泌信号蛋白参与神经元发育过程中的轴突引导^[4]。研究发现,SEMA3F 能以自分泌方式起作用来诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和存活,并作为抗肿瘤的抑癌基因^[5]。神经菌毛蛋白 2(Neuropilin 2, NRP2)的编码基因位于 2q33.3,该基因编码蛋白属于神经纤毛蛋白家族的一个成员,能与血管内皮生长因子(VEGF)相互作用,在心血管发育、轴突引导和肿瘤发生中发挥作用^[6]。研究发现,NRP2 在膀胱癌、肺癌等多种恶性肿瘤中表达升高,其过表达通过促进肿瘤细胞的恶性增殖及上皮间质转化,导致肿瘤的恶性进展^[7-8]。本研究通过研究喉癌中 SEMA3F、NRP2 的表达,探讨 SEMA3F、NRP2 在喉癌中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月~2018 年 3 月我院收治的 82 例喉癌患者为研究对象。纳入标准:①经病理 HE 染色,两位病理科医师明确诊断为喉鳞状细胞癌。②首次诊治,于我院完成常规标准治疗。③临床资料完整,患者能配合检查随访。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①获取病理标本前未接受放射化疗治疗。②伴精神障碍性疾病等。③伴严重的脏器功能障碍。患者中男性 68 例,女性 14 例;年龄 30~76 岁,平均(56.3±6.2)岁;声门型 44 例,声门上型 25 例,声门下型 13 例;肿瘤 TNM 分期:I~II 期 45 例,III~IV 期 37 例;高分化 50 例,中低分化 32 例;伴淋巴结转移者 36 例,无淋巴结转移者 46 例。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 应用荧光定量 PCR 检测组织中 SEMA3F、NRP2 的表达 液氮中将癌及癌旁组织研磨,EP 管中

离心去除下层沉淀。应用天根 RNA 提取试剂盒(北京天根,DP430)提取组织中总 RNA, Nanodrop1000 检测 RNA 的浓度。应用反转录试剂盒逆转录合成 cDNA(北京天根,RP1105)。以 cDNA 为模板,进行荧光定量 PCR 反应。总体系 20 μ L, 包含 SYBR Green Premix 10 μ L, 上游及下游引物各 1 μ L, cDNA 2 μ L, DEPC 水 6 μ L。反应条件为:95 $^{\circ}$ C 4 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 58 $^{\circ}$ C 25 s, 70 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40 个循环。SEMA3F、NRP2 的表达以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示。根据组织中 SEMA3F、NRP2 mRNA 表达的平均数为界,分为高表达组和低表达组。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 The primer sequence

| 引物 | 正向(5'~3') | 反向(5'~3') |
|--------|---------------------------|-----------------------------|
| SEMA3F | AACACAACCGACTACC GAATC | GGCTGCCCCAGTGTATA ATGAG |
| NRP2 | GCTGGCTATATCACCT CTCCC | TCTCGATTTCAAAGTG AGGGTTG |
| PPIA | CCACAGCGCATCGAGG AAT | CATGGGGTTGTAGGCA CCTG |

1.2.2 资料收集及观察指标 ①收集所有研究对象性别、年龄等一般临床资料。②收集肿瘤分型、肿瘤分期、分化程度及淋巴结转移等临床病理资料。③收集患者随访过程中生存状态,生存状态使用 3 年总体生存(Overall survival, OS)来评价,3 年 OS 定义为从首次确诊之日开始至无论何种原因导致的死亡或者末次随访的时间。

1.2.3 出院随访 出院后开始随访,以电话方式每三月随访一次,随访内容为患者生存状态。随访三年,随访终止日期 2021 年 3 月。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。SEMA3F 与 NRP2 表达的相关性分析采用 Pearson 相关分析。Kaplan-Meier 生存分析不同 SEMA3F、NRP2 表达患者生存预后之间的差异。多因素 COX 回归分析影响喉癌患者生存预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 喉癌中 SEMA3F、NRP2 表达 癌及癌旁组织中 SEMA3F mRNA 的相对表达量分别为 0.810 ± 0.132 、 3.415 ± 0.826 ，NRP2 mRNA 的相对表达量分别为 4.117 ± 0.724 、 0.810 ± 0.232 。与癌旁组织相比，喉癌组织中 SEMA3F mRNA 的表达明显较低 ($t = 28.201, P < 0.001$)，而 NRP2 mRNA 明显较高 ($t = 39.389, P < 0.001$)，见图 1。

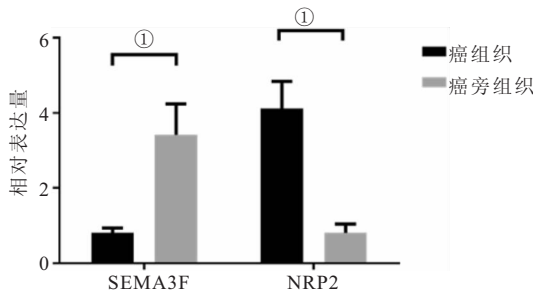


图 1 喉癌和癌旁组织中 SEMA3F、NRP2 表达

Figure 1 Expression of SEMA3F and NRP2 in laryngeal carcinoma and adjacent tissues

注：两组间比较，⊙ $P < 0.05$

2.2 喉癌中 SEMA3F 与 NRP2 表达的相关性 相关分析结果表明，SEMA3F 与 NRP2 mRNA 表达呈明显负相关 ($r = -0.561, P < 0.001$)，见图 2。

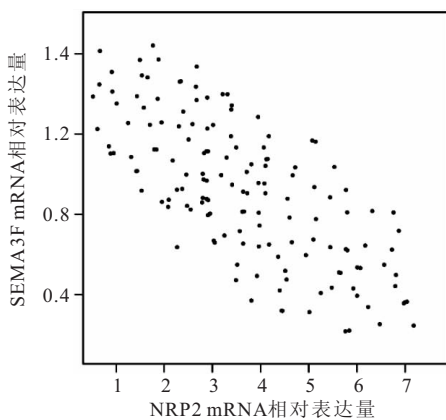


图 2 癌组织中 SEMA3F 与 NRP2 表达的相关性

Figure 2 The correlation between SEMA3F and NRP2 expression in cancer tissues

2.3 SEMA3F、NRP2 的表达与喉癌患者临床病理特征的关系 喉癌中 SEMA3F、NRP2 的表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$)。与 I ~ II 期相比，III ~ IV 期患者癌组织中 SEMA3F 明显较低，而 NRP2 明显较高 (均 $P < 0.05$)；与无淋巴结转移相比，伴淋巴结转移患者癌组织中 SEMA3F 明显较低，而 NRP2 明显较高 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.4 SEMA3F、NRP2 的表达与喉癌患者生存预后

表 2 喉癌中 SEMA3F、NRP2 的表达与临床病理特征的关系

Table 2 The relationship between the expression of SEMA3F, NRP2 and clinicopathological characteristics in laryngeal carcinoma

| 参数 | n | SEMA3F | t | P | NRP2 | t | P |
|---------|----|-------------------|-------|--------------------|-------------------|-------|---------------------|
| 年龄(岁) | | | 1.842 | 0.069 | | 0.963 | 0.338 |
| <60 | 35 | 0.846 ± 0.178 | | | 4.023 ± 0.812 | | |
| ≥60 | 47 | 0.783 ± 0.130 | | | 4.187 ± 0.724 | | |
| 性别 | | | 1.002 | 0.320 | | 0.303 | 0.762 |
| 男 | 68 | 0.803 ± 0.125 | | | 4.106 ± 0.717 | | |
| 女 | 14 | 0.844 ± 0.198 | | | 4.170 ± 0.728 | | |
| 分型 | | | 0.042 | 0.962 | | 0.024 | 0.978 |
| 声门型 | 44 | 0.806 ± 0.136 | | | 4.101 ± 0.720 | | |
| 声门上型 | 25 | 0.813 ± 0.132 | | | 4.138 ± 0.733 | | |
| 声门下型 | 13 | 0.817 ± 0.173 | | | 4.131 ± 0.741 | | |
| 分化程度 | | | 1.262 | 0.210 | | 1.843 | 0.069 |
| 高分化 | 50 | 0.825 ± 0.124 | | | 4.003 ± 0.684 | | |
| 中低分化 | 32 | 0.787 ± 0.146 | | | 4.295 ± 0.724 | | |
| 临床分期 | | | 2.469 | 0.016 [⊙] | | 3.044 | 0.003 [⊙] |
| I~II期 | 45 | 0.844 ± 0.120 | | | 3.897 ± 0.654 | | |
| III~IV期 | 37 | 0.769 ± 0.155 | | | 4.384 ± 0.795 | | |
| 淋巴结转移 | | | 3.052 | 0.003 [⊙] | | 4.544 | <0.001 [⊙] |
| 有 | 36 | 0.759 ± 0.139 | | | 4.526 ± 0.767 | | |
| 无 | 46 | 0.850 ± 0.130 | | | 3.797 ± 0.683 | | |

注：两组间比较，⊙ $P < 0.05$

所有 82 例喉癌患者均随访三年，失访 2 例，死亡 22 例，3 年生存率为 72.5% (58/80)。SEMA3F 高表达组和低表达组的 3 年总体生存率(OS)分别为 90.2% (37/41)、53.8% (21/39)，低 SEMA3F 表达组患者 3 年 OS 显著低于高表达组患者 ($\chi^2 = 6.174, P = 0.031$)；NRP2 高表达组和低表达组的 3 年 OS 分别为 57.1% (24/42)、89.5% (34/38)，高 NRP2 表达组患者 3 年 OS 显著低于低表达组患者 ($\chi^2 = 5.623, P < 0.001$)，见图 3。

2.5 影响喉癌患者生存预后的因素 以喉癌患者随访过程中的生存情况为因变量(1=死亡,0=存活,t=生存时间)，纳入肿瘤分期(赋值 1= I ~ II 期,2= III ~ IV 期)、淋巴结转移(1=伴淋巴结转移,0=无淋巴结转移)、SEMA3F(赋值 1=低表达,2=高表达)、NRP2(赋值 1=高表达,2=低表达)为自变量。多因素 COX 回归分析结果显示，喉癌组织中 SEMA3F 低表达、NRP2 高表达、肿瘤 III ~ IV 期及淋巴结转移是喉癌患者不良预后的危险因素，见表 3。

3 讨论

喉癌的发生是一个多基因、多条信号通路参与的复杂过程，受到环境因素和遗传因素相互作用的双重调节。喉癌发生的危险因素包括吸烟、饮酒及职业危险因素暴露等，多种因素共同作用，导致细胞癌基因的过度激活、抑癌基因的失活及染色体杂合性缺失等

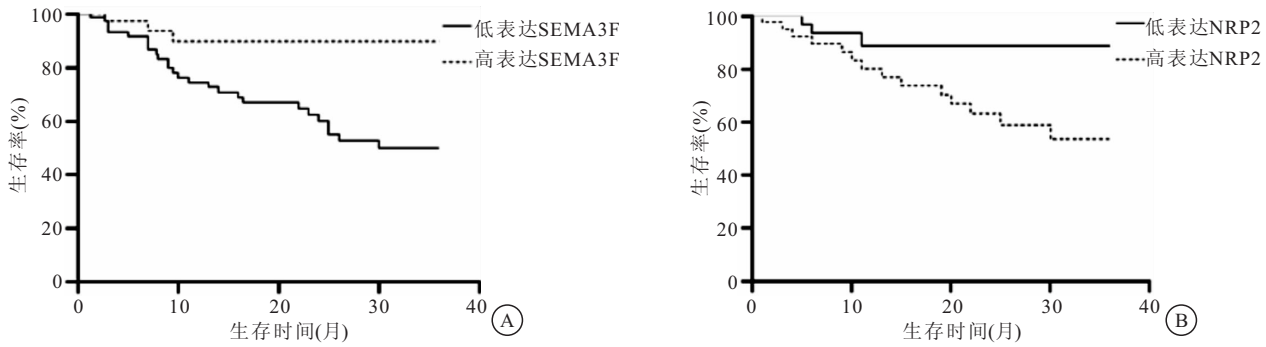


图 3 Kaplan-Meier 生存分析 SEMA3F、NRP2 的表达对喉癌患者预后影响

Figure 3 Kaplan-Meier survival analysis the effect of the expression of SEMA3F and NRP2 on the prognosis of patients with laryngeal cancer

注:A. SEM3F 的表达与喉癌患者生存预后;B. NRP2 的表达与喉癌患者生存预后

表 3 影响喉癌患者预后因素的多因素 COX 比例风险回归模型

Table 3 Application of multivariate COX proportional hazards regression model to analyze factors affecting the prognosis of patients with laryngeal cancer

| 因素 | β | SE | Wald χ^2 | P | HR | 95%CI |
|--------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| 淋巴结转移 | 0.972 | 0.421 | 5.449 | 0.016 | 2.752 | 1.213~5.982 |
| 肿瘤分期 | 0.481 | 0.236 | 4.376 | 0.035 | 1.630 | 1.034~2.499 |
| SEMA3F | 0.911 | 0.281 | 9.667 | 0.001 | 2.541 | 1.413~4.463 |
| NRP2 | 0.567 | 0.234 | 6.696 | 0.005 | 1.660 | 1.121~2.579 |

改变,进而导致肿瘤的发生^[9-10]。寻找喉癌关键的驱动癌基因或抑癌基因,揭示肿瘤发生的分子机制,对寻找新的喉癌早期诊断方案及临床治疗策略,具有重要意义。

SEMA3F 位于染色体 3p21.3,是 Semaphorin 家族的分泌轴突指导分子,在神经元发育和轴突传导中发挥重要功能^[11],SEMA3F 还是大脑发育的重要调节因子^[12]。除神经系统外,SEMA3F 在肿瘤发生发展的生物学过程也发挥重要作用。研究表明,在肺癌和乳腺癌中 SEMA3F 基因所在的染色体区域经常丢失,提示 SEMA3F 起到肿瘤抑制因子的作用^[13]。然而,SEMA3F 在喉癌中报道尚少。本研究中,癌组织中 SEMA3F mRNA 的表达显著降低,表明 SEMA3F 在喉癌中可能发挥肿瘤抑制的作用。肿瘤中 SEMA3F 的表达下调与长链非编码(Lnc)RNA 的表达调控有关。研究发现,LncRNA FAM83C-AS1 能够通过稳定 Zeste 同源增强子 2 的表达,促进 SEMA3F 基因启动子区域 H3K27me3 位点甲基化,表观遗传学抑制 SEMA3F 转录及蛋白表达,进而促进结直肠癌肿瘤细胞的增殖及侵袭^[14]。喉癌中 SEMA3F 表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,提示 SEMA3F 低表达促进喉癌的恶性进展。有学者在结直肠癌的研究中发现,SEMA3F 高表达患者淋巴结和远处转移发生率较低,生存期较长。机制上,SEMA3F 通过 PI3K-AKT 依

赖性下调 ASCL2-CXCR4 轴来抑制结直肠癌细胞的侵袭和转移^[15]。Kieszkowski 等^[5]研究表明,SEMA3F 亦参与肿瘤耐药性形成的过程,即在肿瘤细胞体外培养过程中,梯度加用顺铂处理肿瘤细胞,结果 SEMA3F 表达显著上调,提示 SEMA3F 亦可通过对化疗药物耐药性形成,发挥促进肿瘤进展的作用。此外,本研究亦证实,SEMA3F 低表达的喉癌患者生存预后较差,并且 SEMA3F 低表达是喉癌患者不良生存预后的独立危险因素。表明 SEMA3F 是喉癌患者预后的重要因素,值得深入研究。

NRP-2 属于神经纤维蛋白家族成员,在肝细胞、黑色素细胞、内皮细胞、胰岛细胞和成骨细胞中均有表达,特别是在神经元和血管发育中发挥重要作用。NRP-2 为 VEGF-C/D 的辅助受体,VEGF-C/D 是一种众所周知的淋巴管生成因子,在各种人类癌症的淋巴结转移中发挥重要作用^[16]。在甲状腺癌及胃癌等恶性肿瘤中,NRP-2 的高表达促进肿瘤生长、迁移和侵袭,患者的预后较差^[17-18]。本研究中,喉癌中 NRP-2 mRNA 的表达明显较高。NRP-2 mRNA 的表达受到微小 RNA 的转录后调控。研究表明,miR-486-5p 能够结合 NRP-2 mRNA 的 3'非编码区,抑制 NRP-2 mRNA 的表达,而肿瘤中 miR-486-5p 表达降低,导致 NRP-2 mRNA 表达显著升高,进而促进肿瘤细胞的恶性增殖及转移^[19]。此外,本研究发现 NRP-2 的高表达与较高的肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关。NRP-2 作为 VEGF-C 的配体,其表达水平升高能够显著激活下游 P38/MAPK 信号通路,促进肿瘤细胞的恶性增殖及淋巴转移^[20]。Schulz 等^[8]研究报道,肿瘤中 NRP-2 能够结合 TGF- β 受体,激活下游上皮间质转化信号通路,进而促进肿瘤细胞的迁移及侵袭。因此,喉癌中 NRP-2 可能作为一种原癌基因,促进肿瘤的发生发展过程。喉癌中 NRP-2 高表达是患者不良生存预后的独立危险因素,表明检测喉癌中 NRP-2 可

能是预测喉癌患者生存预后的肿瘤标志物。NRP-2 作为一种细胞表面分子,靶向 NRP-2 的治疗不仅能够抑制肿瘤的恶性进展,还能够改善对化疗药物治疗的抵抗,进而延长患者的生存时间^[21]。

本研究中,喉癌中 SEMA3F 与 NRP2 mRNA 表达呈负相关,可能是 SEMA3F 与 NRP2 存在相互作用。SEMA3F 与 NRP2 mRNA 表达与淋巴结转移状态关系密切,淋巴结转移状态是喉癌独立预后因素。肿瘤淋巴管生成是淋巴结转移中的关键过程,血管内皮生长因子 C(VEGF-C) 是促进淋巴管生成的最重要分子^[22]。NRP2 是 VEGF-C 的重要受体,结合 VEGF-C 后促进恶性肿瘤的淋巴结转移^[23]。SEMA3F 是 NRP2 的信号素配体,可以与 VEGF-C 竞争性结合 NRP2,发挥抑制下游信号通路的作用^[24]。因此,SEMA3F 可能通过结合并抑制 NRP2 的表达及功能,进而抑制肿瘤细胞淋巴转移能力。

4 结论

喉癌中 SEMA3F mRNA 表达降低,NRP2 mRNA 表达升高,均与肿瘤分期及淋巴结转移有关,喉癌组织中 SEMA3F 低表达、NRP2 高表达、肿瘤 III~IV 期及淋巴结转移是喉癌患者不良预后的危险因素,可能成为新的喉癌诊断及治疗的新靶点。

【参考文献】

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 余晓旭,袁霏,冯勇,等.老年喉癌患者手术治疗后复发的相关因素探讨[J].西部医学,2018,30(1):103-105,109.
- [3] 吴筱蔓,周兴星,顾翔,等.LC3、MMP-14 及 PD-1 在喉癌中的表达及与病理特征和预后的相关性[J].西部医学,2021,33(12):1787-1792.
- [4] ZIAK J, WEISSOVA R, JERÁBKOVÁ K, *et al.* CRMP2 mediates Sema3F-dependent axon pruning and dendritic spine remodeling[J]. EMBO Rep, 2020, 21(3): e48512.
- [5] KIESZKOWSKI P, DĄBRUŚ D, GRABAREK B O, *et al.* Differences in the Expression Pattern of mRNA Protein SEMA3F in Endometrial Cancer in vitro under Cisplatin Treatment [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(11): 1119-1128.
- [6] HARMAN J L, SAYERS J, CHAPMAN C, *et al.* Emerging Roles for Neuropilin-2 in Cardiovascular Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 5154.
- [7] MERCURIO A M. VEGF/Neuropilin Signaling in Cancer Stem Cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 490.
- [8] SCHULZ A, GORODETSKA I, BEHRENDT R, *et al.* Linking NRP2 With EMT and Chemoradioresistance in Bladder Cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1461.
- [9] 林姗姗,金日群,彭韶平.长链非编码 RNA 在喉鳞状细胞癌中作用机制的研究进展[J].赣南医学院学报,2021,41(5):448-452.
- [10] KARACA I R, OZTURK D N. Oral cancer: Etiology and risk factors[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(3): 739.
- [11] WANG Q, CHIU S L, KOROPOULI E, *et al.* Neuropilin-2/PlexinA3 Receptors Associate with GluA1 and Mediate Sema3F-Dependent Homeostatic Scaling in Cortical Neurons[J]. Neuron, 2017, 96(5): 1084-1098. e7.
- [12] REICHERT S, SCHEID S, ROTH T, *et al.* Semaphorin 3F Promotes Transendothelial Migration of Leukocytes in the Inflammatory Response After Survived Cardiac Arrest[J]. Inflammation, 2019, 42(4): 1252-1264.
- [13] PLANT T, EAMSAMARNG S, SANCHEZ-GARCIA M A, *et al.* Semaphorin 3F signaling actively retains neutrophils at sites of inflammation[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3221-3237.
- [14] XUE W, WANG F, HAN P, *et al.* The oncogenic role of LncRNA FAM83C-AS1 in colorectal cancer development by epigenetically inhibits SEMA3F via stabilizing EZH2[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(20): 20396-20412.
- [15] ZHOU Z H, RAO J, YANG J, *et al.* SEMA3F prevents metastasis of colorectal cancer by PI3K-AKT-dependent down-regulation of the ASCL2-CXCR4 axis[J]. J Pathol, 2015, 236(4): 467-478.
- [16] WANG J, HUANG Y, ZHANG J, *et al.* NRP-2 in tumor lymphangiogenesis and lymphatic metastasis [J]. Cancer Lett, 2018, 418: 176-184.
- [17] 聂娜,吴小翎,俞慧宏,等.胃癌组织中 NRP1 和 NRP2 表达情况及其与临床病理特征的相关性[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(5):115-118.
- [18] 阴丽娜.慢病毒介导的 RNAi 抑制 NRP2 表达对甲状腺乳头状癌细胞生物学功能的影响[J].郑州:郑州大学,2019.
- [19] LIU A, LIU L, LU H. LncRNA XIST facilitates proliferation and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through targeting miR-486-5p and promoting neuropilin-2[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 13747-13761.
- [20] TU D G, CHANG W W, JAN M S, *et al.* Promotion of metastasis of thyroid cancer cells via NRP-2-mediated induction[J]. Oncol Lett, 2016, 12(5): 4224-4230.
- [21] STANTON M J, DUTTA S, ZHANG H, *et al.* Autophagy control by the VEGF-C/NRP-2 axis in cancer and its implication for treatment resistance [J]. Cancer Res, 2013, 73(1): 160-171.
- [22] SONG E, MAO T, DONG H, *et al.* VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours[J]. Nature, 2020, 577(7792): 689-694.
- [23] ZHANG B, GAO Z, SUN M, *et al.* Prognostic significance of VEGF-C, semaphorin 3F, and neuropilin-2 expression in oral squamous cell carcinomas and their relationship with lymphangiogenesis[J]. J Surg Oncol, 2015, 111(4): 382-388.
- [24] FAVIER B, ALAM A, BARRON P, *et al.* Neuropilin-2 interacts with VEGFR-2 and VEGFR-3 and promotes human endothelial cell survival and migration[J]. Blood, 2006, 108(4): 1243-1250.

(收稿日期:2021-09-18;修回日期:2022-03-08;编辑:刘灵敏)