

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 009

肿瘤防治专题

基于 TCGA 数据库和 GEO 数据库分析 SERPINE1 在胃癌中的表达和预后影响

周涛,王笑天,刘东,孔斌,赵士彭

基金项目: 2019 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社[2019]46 号)

作者单位: 050091 石家庄,河北医科大学第三医院胃肠外科

通信作者: 赵士彭, E-mail: shipengzdoctor@163.com

【摘要】目的 分析 SERPINE1 在胃癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 通过检索肿瘤免疫评估资源 (TIMER) 数据库,了解 SERPINE1 在 33 种癌症组织中的表达情况。通过检索癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库,下载 375 例胃癌组织和 32 例癌旁组织的 RNA-Seq 数据和临床信息,通过检索基因综合表达 (GEO) 数据库 GSE54129 数据集下载了 111 例胃癌组织和 21 例癌旁组织的基因表达谱芯片,分别将 TCGA 和 GSE54129 数据集中的 SERPINE1 进行癌组织和癌旁组织的表达差异分析,COX 分析 TCGA 数据集中临床基线资料和 SERPINE1 mRNA 表达水平对胃癌患者预后的影响。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线和受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 SERPINE1 mRNA 表达与预后的关系。通过基因富集分析 (GSEA) 挖掘并预测 SERPINE1 参与的通路。**结果** TIMER 数据库分析表明, SERPINE1 在 8 种癌组织中明显高表达 ($P < 0.05$)。TCGA 数据集、GSE54129 数据集分析表明,在胃癌组织中 SERPINE1 表达高于癌旁组织 ($P < 0.001$)。多因素 COX 分析表明,病理 Stage4、SERPINE1 mRNA 表达水平高是影响胃癌患者预后生存时间的独立危险因素 [$HR(95\% CI) = 3.061(1.107 \sim 8.464)$ 、 $1.778(1.224 \sim 2.582)$, $P < 0.05$]。Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, SERPINE1 高表达组总生存期明显低于低表达组 ($P < 0.001$)。ROC 曲线分析发现, SERPINE1 表达预测 1、3、5 年生存几率的曲线下面积分别为 0.598、0.649、0.731。GSEA 分析说明 SERPINE1 与上皮间质转化、炎症反应、细胞顶端连接复合物、KRAS 通路、血管生成等通路存在相关性。**结论** SERPINE1 在胃癌组织中表达明显上调,其高表达预示胃癌患者预后不佳, SERPINE1 可作为影响胃癌患者预后的一种生物学标志物,并作为潜在的治疗靶点。

【关键词】 胃癌; SERPINE1; 癌症基因组图谱数据库; 基因表达数据库; 预后**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

Analysis of SERPINE1 expression and prognosis in gastric cancer based on TCGA database and GEO database

Zhou Tao, Wang Xiaotian, Liu Dong, Kong Bin, Zhao Shipeng. Department of Gastrointestinal Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Hebei Province, Shijiazhuang 050091, China

Corresponding author: Zhao Shipeng, E-mail: shipengzdoctor@163.com

Funding program: 2019 Government-funded Clinical Medical Talent Training Project ([2019]46)

【Abstract】 Objective To analyze the expression of SERPINE1 in gastric cancer and its clinical significance. **Methods** The expression of SERPINE1 in 33 kinds of cancer tissues was investigated by searching the TIMER database. By retrieving the TCGA database, the RNA-Seq data and clinical information of 375 gastric cancer tissues and 32 paracancerous tissues were downloaded, and the gene expression profile chips of 111 gastric cancer tissues and 21 paracancerous tissues were downloaded by retrieving the GSE54129 data set of the GEO database. The TCGA data set and SERPINE1 in the GSE54129 data set were respectively used to analyze the expression differences between cancerous tissues and paracancerous tissues, COX analyzed the impact of clinical baseline data and SERPINE1 mRNA expression level on the prognosis of gastric cancer patients in TCGA data set. Kaplan Meier survival curve and ROC were drawn to analyze the relationship between SERPINE1 mRNA expression and prognosis. Gene enrichment analysis (GSEA) was used to explore and predict SERPINE1 involved pathways. **Results** TIMER database analysis showed that SERPINE1 was significantly highly expressed in 8 kinds of cancer tissues ($P < 0.05$). The analysis of TCGA data set and GSE54129 data set showed that the expression of SERPINE1 in gastric cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.001$). Multivariate COX analysis showed that high levels of pathological Stage4 and SERPINE1 mRNA expression were independent risk factors affecting the prognosis and survival time of gastric cancer patients

[HR (95% CI) = 3.061(1.107 – 8.464), 1.778(1.224 – 2.582), $P < 0.05$]. Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the total survival time of the high expression group of SERPINE1 was significantly lower than that of the low expression group ($P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of SERPINE1 expression predicting 1-, 3-, and 5-year survival probability was 0.598, 0.649, and 0.731, respectively. GESA analysis showed that SERPINE1 was correlated with epithelial mesenchymal transformation, inflammatory reaction, cell apical junction complex, KRAS pathway, angiogenesis and other pathways. **Conclusion** The expression of SERPINE1 in gastric cancer is obviously up-regulated, and its high expression indicates poor prognosis of gastric cancer patients. SERPINE1 can be used as a biological marker affecting the prognosis of gastric cancer patients, and as a potential therapeutic target.

【Key words】 Gastric cancer; SERPINE1; The cancer genome atlas database; The gene expression omnibus database; Prognosis

2020 年全球癌症统计数据指出,胃癌发生率位于所有癌症中第五位,病死率排在第四位^[1],对人类健康影响巨大,严重威胁患者生命健康。虽然目前胃癌的治疗方法较多,但是总体生存率仍较低,有必要探索发现新的预后标志物和治疗靶点,不仅有助于对患者预后进行评估,而且可能提供更多的分子治疗靶点。SERPINE1 是 SERPIN 家族 E 成员 1, 又称 PAI、PLANH1、PAI1, 其位置在 7 号染色体(7q22.1), 被认为在头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌等癌症中对肿瘤转移及预后有影响^[2-6]。本研究通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)及基因综合表达(the gene expression omnibus, GEO)公共数据库,挖掘并分析 SERPINE1 对胃癌预后的影响,探讨其作为预测胃癌预后的一种生物学标志物及分子治疗靶点的可能,为以后研究胃癌的发生发展机制提供一定的研究基础,报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据检索及下载 检索 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>), 了解 SERPINE1 在 33 种癌症中的差异表达情况。检索 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)并下载胃癌患者的 STAR-Counts 数据、临床资料, 获得 375 例胃癌组织和 32 例癌旁组织的 STAR-Counts 数据。通过 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)检索 GSE54129 数据集, 下载 111 例胃癌组织和 21 例癌旁组织基因表达芯片和临床资料, 调取以上 111 例胃癌组织 SERPINE1 mRNA 的表达数据, 以中位数为截断值将其分为高表达组和低表达组。

1.2 表达差异分析 将 TCGA 下载的 375 例胃癌组织和 32 例癌旁组织的 SERPINE1 mRNA 表达进行差异分析, 将 GSE54129 数据集中 21 例癌旁正常组织和 111 例胃癌组织的 SERPINE1 mRNA 表达进行差异分析。

1.3 单/多因素 COX 分析及预后分析 收集 TCGA

数据集中 375 例胃癌患者临床资料和 SERPINE1 mRNA 表达水平, 删去缺失预后资料样本后剩余 333 例, 然后删去缺失性别、年龄、T 分期、N 分期、M 分期、病理分期等资料的样本, 剩余 300 例患者资料, 然后进行单因素分析, 单因素分析后 $P < 0.05$ 的因素可进入多因素 COX 回归分析。

1.4 Kaplan-Meier 生存曲线、ROC 曲线和生存列线图绘制 收集 TCGA 数据集中具有完整预后资料患者共 333 例, 并收集 SERPINE1 mRNA 表达数据, 以其中位数为截断值, 分成高表达组和低表达组, 进行 Kaplan-Meier 生存曲线、受试者工作特征曲线(ROC)、生存列线图的绘制。

1.5 基因富集分析(GSEA 富集) 采用软件 GSEA_4.2.3 进行分析, TCGA 数据集以 SERPINE1 mRNA 的表达量中位数为截断值将其分为高、低表达组, 以 Hall-mark 基因集作为参考基因集, 分析 SERPINE1 在胃癌中的作用机制。

1.6 统计学方法 R 3.6.3 版本对数据进行统计分析及作图, 涉及的 R 包包括 ggplot2 包、survival 包、survminer 包、timeROC 包、rms 包。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 泛癌分析 通过 TIMER 数据库检测 SERPINE1 在 33 种癌组织中的表达差异情况, 发现 SERPINE1 在乳腺浸润癌(BRCA)、结肠癌(COAD)、食管癌(ESCA)、头颈部鳞状细胞癌(HNSC)、肾透明细胞癌(KIRC)、直肠腺癌(READ)、胃癌(STAD)、甲状腺癌(THCA)等 8 种癌组织中高表达, 在胆管癌(CHOL)、肾嫌色细胞癌(KICH)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、肝细胞肝癌(LIHC)、皮肤黑色素瘤(SKCM)、子宫内膜癌(UCEC)等 6 种癌组织中低表达, 其差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 胃癌组织和癌旁组织中 SERPINE1 mRNA 的表达差异 TCGA 数据集、GSE54129 数据集中胃癌组织

中 SERPINE1 mRNA 表达高于癌旁组织 ($P < 0.001$), 见图 1。

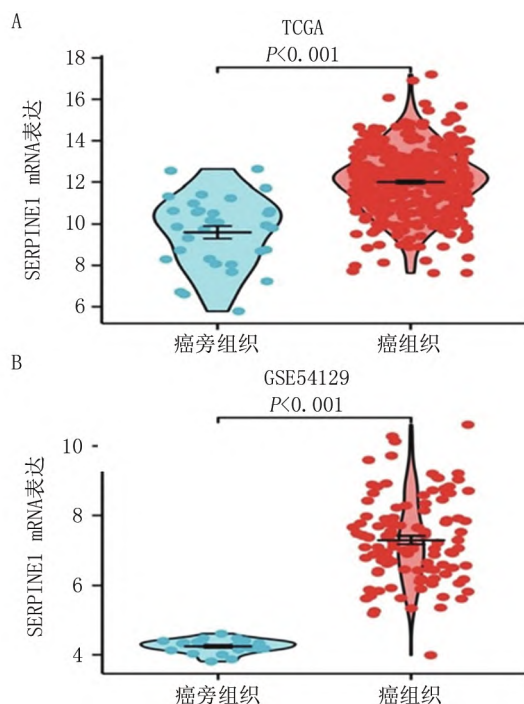


图 1 SERPINE1 mRNA 在胃癌组织和癌旁组织中的表达比较
Fig. 1 SERPINE1 mRNA expression in gastric cancer tissues and adjacent tissues

2.3 影响胃癌患者预后的单/多因素 COX 回归分析
将 TCGA 数据集中胃癌患者临床资料进行单因素 COX 分析表明, N 分期、病理分期、SERPINE1 表达水平均与预后生存时间有关 ($P < 0.05$); 多因素 COX 回归分析表明, 病理分期 4 期、SERPINE1 表达水平高是影响胃癌患者预后生存时间的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线和 ROC 曲线分析 收集 TCGA 胃癌患者生存信息和 SERPINE1 mRNA 表达水平, Kaplan-Meier 生存曲线分析发现, 高表达组总生存期 (OS) 明显低于低表达组 ($HR = 1.86, 95\% CI 1.32 \sim 2.62, P < 0.001$), 见图 2。ROC 曲线分析发现, SERPINE1 表达预测 1、3、5 年生存几率的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.598、0.649、0.731, 预测 5 年生存几率效能最好, 见图 3。

2.5 生存预测列线图构建 通过各临床指标 (性别、年龄、T 分期、N 分期、M 分期, 病理分期, SERPINE1 mRNA) 构建列线图, 其得分可直观地预测 1 年、2 年、3 年生存几率, 见图 4。

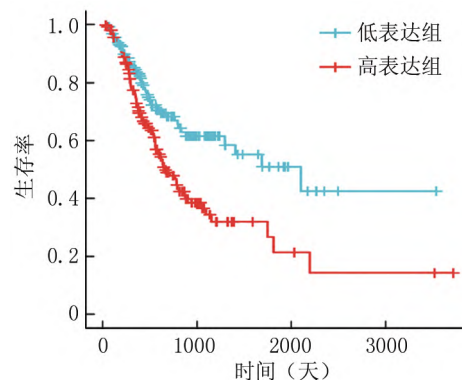


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线
Fig. 2 Kaplan Meier Survival Curve

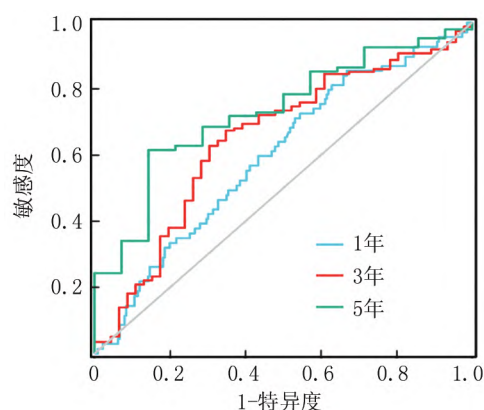


图 3 SERPINE1 表达预测 1、3、5 年生存几率的 ROC 曲线
Fig. 3 SERPINE1 represents the ROC curve for predicting survival probability in 1, 3 and 5 years

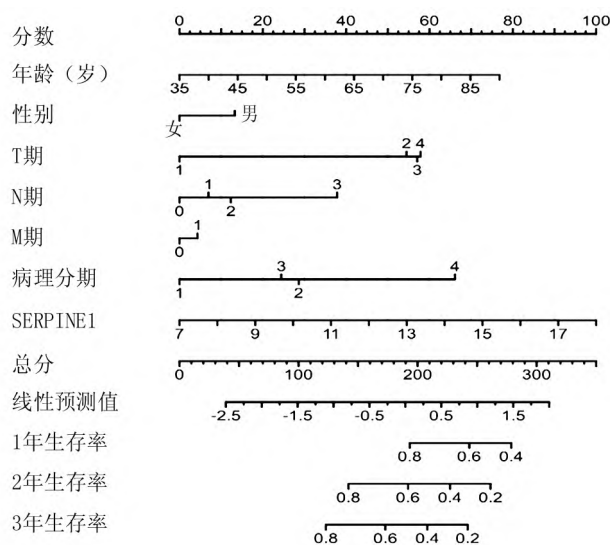


图 4 生存预测列线图
Fig. 4 Survival Forecast Column Chart

表 1 TCGA 数据库影响胃癌患者预后生存的单/多因素 COX 分析

Tab. 1 COX analysis of single/multiple factors influencing prognosis and survival of gastric cancer patients in TCGA database

因素	例数	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别	300		0.117		
男	190	Reference			
女	110	0.737(0.503 ~ 1.080)	0.117		
年龄(岁)	300	1.017(0.999 ~ 1.035)	0.062		
T 分期	300		0.155		
1 期	12	Reference			
2 期	62	5.431(0.731 ~ 40.337)	0.098		
3 期	146	7.199(0.998 ~ 51.929)	0.050		
4 期	80	7.440(1.018 ~ 54.364)	0.048		
N 分期	300		0.002		
0 期	92	Reference			
1 期	81	1.482(0.892 ~ 2.465)	0.129	1.144(0.613 ~ 2.135)	0.673
2 期	63	1.533(0.890 ~ 2.642)	0.124	1.190(0.560 ~ 2.529)	0.650
3 期	64	2.594(1.573 ~ 4.278)	<0.001	1.905(0.896 ~ 4.048)	0.094
M 分期	300		0.057		
0 期	280	Reference			
1 期	20	1.826(0.981 ~ 3.397)	0.057		
病理分期	300		<0.001		
1 期	38	Reference			
2 期	99	2.020(0.931 ~ 4.386)	0.075	1.748(0.761 ~ 4.015)	0.188
3 期	131	2.661(1.270 ~ 5.575)	0.010	1.634(0.610 ~ 4.374)	0.328
4 期	32	4.691(2.075 ~ 10.605)	<0.001	3.061(1.107 ~ 8.464)	0.031
SERPINE1	300		<0.001		0.037
低表达组	150	Reference			
高表达组	150	1.866(1.295 ~ 2.688)	<0.001	1.778(1.224 ~ 2.582)	0.003

注: HR. 风险比; Reference. 参考

2.6 GSEA 富集分析 GSEA 分析表明, SERPINE1 mRNA 高表达组与 SERPINE1 mRNA 相关的基因富集在上皮间质转化、炎症反应、细胞顶端连接复合物、KRAS 通路、血管生成等基因集上,被富集到的通路在 SERPINE1 mRNA 高表达组表现为上调趋势,可能 SERPINE1 的表达与以上通路及功能存在密切关系,见表 2。

3 讨论

在所有已知癌症中,胃癌的发生率及病死率仍名列前茅,虽然目前治疗胃癌的方法比较多,如手术、化疗、放疗、靶向、免疫治疗等方法^[7],但是其对人类的生存威胁仍较大,为能够造福胃癌患者并指导临床治疗,挖掘并研究参与胃癌发生及影响胃癌患者生存的生物标志物很有必要。有多项报道证实,尿激酶纤溶酶原激活物(uPA) 系统参与癌症的血管生成、迁移、上皮间质转化(EMT)、免疫等生物学行为及过程, SERPINE1 是尿激酶纤溶酶原激活物系统中的重要成员^[8-12]。有研究发现其影响头颈部肿瘤、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌等多种肿瘤患者的预后,通过靶

向 uPA 系统治疗癌症的方法已广泛用于肿瘤治疗的研究中^[13]。有研究发现, SERPINE1 在荷瘤小鼠胃癌组织和胃癌细胞株中显著高表达,过表达 SERPINE1 后荷瘤小鼠体内肿瘤生长明显增快,敲低 LINC00200 后荷瘤小鼠体内肿瘤生长减慢, LINC00200 可正向调控 SERPINE1 影响胃癌细胞的生长及肿瘤的形成^[14]。多项研究证实, SERPINE1 的表达与肿瘤发生、进展存在密切关系。

本研究基于 TCGA 和 GEO 数据库,主要分析 TCGA 数据库 333 例具有预后资料的胃癌患者临床信息和 STAR-Counts 数据。本研究发现, SERPINE1 在胃癌组织中高表达,单/多因素 COX 分析发现 SERPINE1 mRNA 的表达与胃癌患者预后具有相关性,并且是一个影响胃癌患者预后的独立危险因素, Kaplan-Meier 生存曲线和 ROC 曲线分析表明 SERPINE1 预测胃癌患者生存时间的可行性,通过 GSEA 富集分析,发现多个与癌症相关的通路和生物学行为与 SERPINE1 高表达呈正相关, EMT 生物学过程已经被多项研究证实参与肿瘤细胞的侵袭、转移,炎症反应同样被证实与肿瘤

表 2 GSEA 富集分析与 SERPINE1 相关的通路
Tab. 2 GSEA enrichment analysis of SERPINE1 related pathways

信号通路	NES	NOM p-val	FDR q-val
EPITHELIAL_MESENCHYMAL_TRANSITION (上皮间质转化)	2.367876	0	0
INFLAMMATORY_RESPONSE (炎症反应)	2.237923	0	0
APICAL_JUNCTION (细胞顶端连接复合物)	2.218948	0	0
KRAS_SIGNALING_UP (通过 KRAS 通路上调)	2.216775	0	0
ANGIOGENESIS (血管生成)	2.214985	0	0
APOPTOSIS (细胞凋亡)	2.21405	0	0
TNFA_SIGNALING_VIA_NFKB (通过 NF-κB 调控 TNF-α 通路)	2.211079	0	0
COAGULATION (凝血功能)	2.180746	0	0
IL6_JAK_STAT3_SIGNALING (IL6-JAK-STAT3 通路)	2.171725	0	0
COMPLEMENT (补充系统)	2.148933	0	0
HYPOXIA (低氧水平)	2.120326	0	1.97×10^{-4}
IL2_STAT5_SIGNALING (IL2-STAT5 通路)	2.116368	0	1.80×10^{-4}
TGF_BETA_SIGNALING (TGF-β 信号通路)	2.107628	0	1.67×10^{-4}
UV_RESPONSE_DN (响应紫外线下调)	2.030672	0	8.41×10^{-4}
ANDROGEN_RESPONSE (对雄激素反应)	2.011417	0.001832	9.98×10^{-4}
NOTCH_SIGNALING (Notch 通路)	1.938818	0	0.004899
MITOTIC_SPINDLE (参与有丝分裂纺锤体组装)	1.9273	0	0.005302
APICAL_SURFACE (在上皮细胞顶端表面过度表达)	1.922145	0	0.005299
PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING (PI3K-AKT-MTOR 通路)	1.915515	0	0.005354

注: NES. 归一化的富集评分; NOM p-val. 富集结果的可信度; FDR q-val. 多重假设检验校正后的 *p* 值。|NES| > 1, NOM p-val < 0.05, FDR q-val < 0.25 的通路是被显著富集到的

的发生及进展有关, EMT 和炎性因子之间相互诱导, 促进肿瘤的发生及转移^[15]。KRAS 突变与肿瘤的发生有着密切关系, SERPINE1 水平可通过 KRAS 通路上调^[16]。另外低氧环境、血管生成也与肿瘤的发生有关, 本研究通过富集分析发现, SERPINE1 与影响肿瘤发生、进展的不良因素均有关。所以进一步深入的通过基础实验研究 SERPINE1 对肿瘤发生、进展的影响有重大意义。为以后从多个方面研究 SERPINE1 在胃

癌进展中的生物学作用及影响患者预后的机制方面提供了理论依据和思路。

目前临床中用于辅助诊断胃癌的生物学标志物有 CEA、CA199、CA125、AFP 等, 但仍较少, 并且缺乏一定的特异度及敏感度, 需要挖掘更多更准确的生物学标志物用于服务临床。通过本研究发现并证实 SERPINE1 作为一种生物学标志物用于胃癌辅助诊断及预测胃癌患者预后的可能性, 并且可能成为一种新的治疗靶点, 为胃癌患者的治疗提供了新的思路及方向。本研究患者例数仍较少, 临床中需要收集更多胃癌患者的临床资料及免疫组化或基因表达数据进行更深入更有说服力的研究, 致力于发现更好的治疗方法来延长胃癌患者的生存时间。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周涛: 提出研究方向、研究选题、设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 王笑天: 设计研究方案, 分析试验数据, 论文审核; 刘东: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文审核; 孔斌: 修改论文、论文审核; 赵士彭: 修订论文、论文终审

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA: a Cancer Journal For Clinicians, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Pavón MA, Arroyo-Solera I, Céspedes MV, et al. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 57351-57366. DOI: 10.18632/oncotarget.10344.

[3] Xu Y, Chen W, Liang J, et al. The miR-185-2-3p-GOLPH3L pathway promotes glucose metabolism in breast cancer by stabilizing p53-induced SERPINE1 [J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR, 2021, 40(1): 47. DOI: 10.1186/s13046-020-01767-9.

[4] Teng F, Zhang J, Chen Y, et al. LncRNA NKX2-4-AS1 promotes tumor progression and angiogenesis via upregulation of SERPINE1 expression and activation of the VEGFR-2 signaling pathway in gastric cancer [J]. Molecular Oncology, 2021, 15(4): 1234-1255. DOI: 10.1002/1878-0261.12911.

[5] Akula SM, Ruvolo PP, McCubrey JA. TP53/miR-34a-associated signaling targets SERPINE1 expression in human pancreatic cancer [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(3): 2777-2797. DOI: 10.18632/aging.102776.

[6] Wang S, Pang L, Liu Z, et al. SERPINE1 associated with remodeling of the tumor microenvironment in colon cancer progression: a novel therapeutic target [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 767. DOI: 10.1186/s12885-021-08536-7.

[7] Johnston FM, Beckman M. Updates on management of gastric cancer [J]. Current Oncology Reports, 2019, 21(8): 67. DOI: 10.1007/s11912-019-0820-4.

(下转 66 页)

- 1101/gad.325514.119.
- [7] Fitzwalter BE, Towers CG, Sullivan KD, et al. Autophagy inhibition mediates apoptosis sensitization in cancer therapy by relieving FOXO3a turnover [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5): 555-565. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.02.014.
- [8] Cobbs C. Cytomegalovirus is a tumor-associated virus: armed and dangerous [J]. *Curr Opin Virol*, 2019, 39: 49-59. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.08.003.
- [9] Tumban E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers [J]. *Viruses*, 2019, 11(10): 922. DOI: 10.3390/v11100922.
- [10] Fujiki Y, Abe Y, Imoto Y, et al. Recent insights into peroxisome biogenesis and associated diseases [J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(9): jcs236943. DOI: 10.1242/jcs.236943.
- [11] Marín-Rubio JL, Vela-Martín L, Fernández-Piqueras J, et al. FADD in cancer: mechanisms of altered expression and function, and clinical implications [J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1462. DOI: 10.3390/cancers11101462.
- [12] Eytan DF, Snow GE, Carlson S, et al. SMAC mimetic birinapant plus radiation eradicates human head and neck cancers with genomic amplifications of cell death genes FADD and BIRC2 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5442-5454. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3317.
- [13] González-Moles MA, Ayén A, González-Ruiz I, et al. Prognostic and clinicopathological significance of FADD upregulation in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers*, 2020, 12(9): 2393. DOI: 10.3390/cancers12092393.
- [14] 周鸣飞. 二甲双胍在口腔癌中的应用及研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(3): 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.
- Zhou MF. Application and research progress of metformin in oral cancer [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(3): 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.
- [15] Vojkovics D, Kellermayer Z, Kajtár B, et al. Nkx2-3-A slippery slope from development through inflammation toward hematopoietic malignancies [J]. *Biomark Insights*, 2018, 13: 1177271918757480. DOI: 10.1177/1177271918757480.
- [16] Biben C, Wang CC, Harvey RP. NK-2 class homeobox genes and pharyngeal/oral patterning: Nkx2-3 is required for salivary gland and tooth morphogenesis [J]. *Int J Dev Biol*, 2002, 46(4): 415-422.
- [17] 冯滢滢, 郭靖, 刘家宏, 等. 人抑癌基因 NKX2-3 真核表达载体的构建及其对肿瘤细胞生长的作用 [J]. *生物技术通讯*, 2015, 26(4): 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2015.04.009.
- Feng YY, Guo J, Liu JH, et al. Construction of eukaryotic expression vector of human tumor suppressor gene NKX2-3 and its effect on tumor cell growth [J]. *Letters in Biotechnology*, 2015, 26(4): 489-492. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2015.04.009.
- [18] Zhu L, Yan D, Chen Y, et al. The identification of autophagy-related genes in the prognosis of oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(8): 1659-1667. DOI: 10.1111/odi.13492.

(收稿日期: 2022 - 08 - 05)

(上接 53 页)

- [8] Zhang D, Yang Y, Liang C, et al. poFUT1 promotes uterine angiogenesis and vascular remodeling via enhancing the O-fucosylation on uPA [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(10): 775. DOI: 10.1038/s41419-019-2005-3.
- [9] Li X, Buckley B, Stoleto K, et al. Roles of the Na/H exchanger isoform 1 and urokinase in prostate cancer cell migration and invasion [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(24): 13263. DOI: 10.3390/ijms222413263.
- [10] Moirangthem A, Bondhopadhyay B, Mukherjee M, et al. Simultaneous knockdown of uPA and MMP9 can reduce breast cancer progression by increasing cell-cell adhesion and modulating EMT genes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 21903. DOI: 10.1038/srep21903.
- [11] Zhang C, Zhang G, Sun N, et al. An individualized immune signature of pretreatment biopsies predicts pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy and outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 182. DOI: 10.1038/s41392-020-00221-8.
- [12] Ulisse S, Baldini E, Sorrenti S, et al. The urokinase plasminogen activator system: A target for anti-cancer therapy [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2009, 9(1): 32-71. DOI: 10.2174/156800909787314002.
- [13] Su S, Lin C, Yang W, et al. The urokinase-type plasminogen activator (uPA) system as a biomarker and therapeutic target in human malignancies [J]. *Expert Opinion On Therapeutic Targets*, 2016, 20(5): 551-566. DOI: 10.1517/14728222.2016.1113260.
- [14] 何雯婷. lncRNA_LINC00200 在胃癌进展中的作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [15] Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression [J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11(7): 805-823. DOI: 10.1002/1878-0261.12095.
- [16] Wang H, Lin Y, Hsu C, et al. Pancreatic stellate cells activated by mutant KRAS-mediated PAI-1 upregulation foster pancreatic cancer progression via IL-8 [J]. *Theranostics*, 2019, 9(24): 7168-7183. DOI: 10.7150/thno.36830.

(收稿日期: 2022 - 08 - 12)