

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.016

论著 · 临床

## 结直肠癌组织中 SPON2、MGP 表达及临床意义

杨同昕,董建宁,施雪松,曹红勇,杨维军

基金项目:江苏省卫生健康委基金项目(JH19137)  
作者单位:210000 江苏省南京市第一医院普外科  
通信作者:杨维军,E-mail:ningyu6189@qq.com



**【摘要】目的** 研究结直肠癌(CRC)组织中脊椎蛋白 2 (SPON2)、基质 Gla 蛋白 (MGP) 表达及与临床病理特征、预后的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月南京市第一医院普外科收治行手术治疗 CRC 患者 94 例。采用免疫组织化学法检测癌和癌旁组织中 SPON2、MGP 表达;分析 SPON2、MGP 表达与 CRC 患者临床病理特征及预后的关系;多因素 Cox 回归分析 CRC 患者预后影响因素。**结果** CRC 癌及癌旁组织中 SPON2 阳性率分别为 65.96% (62/94) 和 6.38% (6/94), MGP 阳性率分别为 63.83% (60/94) 和 8.51% (8/94), SPON2、MGP 在 CRC 癌组织中的阳性率高于癌旁组织( $\chi^2=72.251, 62.298, P$  均 $<0.001$ )。低分化程度、TNM 分期 III 期及有淋巴结转移患者 SPON2、MGP 阳性率分别高于高中分化、TNM 分期 I~II 期及无淋巴结转移患者( $\chi^2/P=9.694/0.002, 10.883/0.001, 14.100/0.001, 14.785/0.001, 9.731/0.002, 12.739/0.001$ )。SPON2 阳性组、阴性组 3 年生存率分别为 54.84% (34/62) 和 86.67% (26/30); MGP 阳性组、阴性组 3 年生存率分别为 53.33% (32/60) 和 87.50% (28/32)。SPON2 阳性组、MGP 阳性组 3 年累积生存率低于 SPON2 阴性组、MGP 阴性组( $\chi^2=8.966, 12.420, P=0.003, <0.001$ )。肿瘤 TNM 分期 III 期、低分化程度、伴淋巴结转移、SPON2 阳性、MGP 阳性是影响 CRC 患者预后的独立危险因素 [ $HR(95\% CI)=1.768(1.226\sim 2.551), 1.613(1.223\sim 2.126), 1.600(1.167\sim 2.194), 1.866(1.324\sim 2.630), 1.315(1.151\sim 1.503)$ ], 均  $P<0.001$ 。结论 CRC 中 SPON2、MGP 表达升高,两者与 CRC 不良临床病理特征有关,是新的评估 CRC 患者预后的肿瘤标志物。

**【关键词】** 结直肠癌;脊椎蛋白 2;基质 Gla 蛋白;预后**【中图分类号】** R735.3 **【文献标识码】** A

**Expression and clinical significance of SPON2 and MGP in colorectal cancer tissue** Yang Tongxin, Dong Jianning, Shi Xuesong, Cao Hongyong, Yang Weijun. Department of General Surgery, Nanjing First Hospital, Jiangsu Province, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Yang Weijun, E-mail: ningyu6189@qq.com

Funding program: Jiangsu Provincial Health Commission Fund Project (JH19137)

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of spinal protein 2 (SPON2) and matrix Gla protein (MGP) in colorectal cancer (CRC) tissue and their relationship with clinical pathological features and prognosis. **Method** Ninety-four CRC patients underwent surgery who were admitted to the General Surgery Department of Nanjing First Hospital from January 2018 to January 2020 were selected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of SPON2 and MGP in cancer and adjacent tissues; Analyze the relationship between the expression of SPON2 and MGP and the clinical pathological characteristics and prognosis of CRC patients; Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in CRC patients. **Results** The positive rates of SPON2 in CRC cancer and adjacent tissues were 65.96% (62/94) and 6.38% (6/94), respectively, while the positive rates of MGP were 63.83% (60/94) and 8.51% (8/94), respectively. The positive rates of SPON2 and MGP in CRC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ( $\chi^2=72.251, 62.298$ , both  $P<0.001$ ). The positive rates of SPON2 and MGP in patients with TNM stage III, low differentiation, and lymph node metastasis were higher than those in patients with TNM stage I-II, high differentiation, and no lymph node metastasis, respectively ( $\chi^2/P=9.694/0.002, 10.883/0.001, 14.100/0.001, 14.785/0.001, 9.731/0.002, 12.739/0.001$ ). The 3-year survival rates of SPON2 positive and negative groups were 54.84% (34/62) and 86.67% (26/30), respectively; The 3-year survival rates of MGP positive and negative groups were 53.33% (32/60) and 87.50% (28/32), respectively. The 3-year cumulative survival rate of SPON2 positive group and MGP positive group is lower than that of SPON2 negative group and MGP negative group ( $\chi^2=8.966, 12.420, P=0.003, <0.001$ ). Tumor TNM stage III, low differentiation, lymph node metastasis, SPON2 positive, and MGP positive are independent

risk factors affecting the prognosis of CRC patients [HR (95% CI)=1.768 (1.226–2.551), 1.613 (1.223–2.126), 1.600 (1.167–2.194), 1.866 (1.324–2.630), 1.315 (1.151–1.503), all  $P<0.001$ ]. **Conclusion** Elevated expression of SPON2 and MGP in CRC is associated with adverse clinical and pathological features of CRC, and they are new tumor markers for evaluating the prognosis of CRC patients.

**【Key words】** Colorectal cancer; Spinal protein 2; Matrix Gla protein; Prognosis

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是常见的消化系统恶性肿瘤, 全球每年新发患者 190 万, 死亡 93.5 万<sup>[1]</sup>。CRC 的治疗包括手术、化疗等, 但肿瘤复发及转移率较高, 患者生存预后较差<sup>[2]</sup>。脊椎蛋白 2 (Spondin 2, SPON2) 属于细胞基质蛋白 Spondin 家族成员, 能通过整合素家族识别病原体, 参与先天免疫和适应性免疫过程<sup>[3]</sup>。研究发现, SPON2 在肝癌、胰腺癌等恶性肿瘤中表达上调<sup>[4,5]</sup>, 介导肿瘤细胞与基质间的相互作用, 促进肿瘤侵袭和转移。基质 Gla 蛋白 (matrix Gla protein, MGP) 是一种分泌型蛋白, 参与调节骨骼钙磷代谢、动脉粥样硬化等生物学过程<sup>[6]</sup>。近年来发现, MGP 在胃癌、乳腺癌等肿瘤中过度表达, 其通过与细胞外基质结合, 促进肿瘤细胞的侵袭和增殖, 是潜在的肿瘤标志物<sup>[7]</sup>。目前 CRC 中 SPON2、MGP 表达的临床意义尚不清楚, 本研究通过检测 CRC 中 SPON2、MGP 的表达, 分析两者与临床病理特征及预后的关系, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 2018 年 1 月—2020 年 1 月南京市第一医院普外科收治行手术治疗 CRC 患者 94 例, 男 51 例, 女 43 例, 年龄 26~79 (64.47±9.79) 岁; 肿瘤位置: 直肠 42 例, 结肠 52 例; 淋巴结转移 33 例; 肿瘤直径 ≤5 cm 者 55 例, >5 cm 者 39 例; 肿瘤 TNM 分期: I~II 期 61 例, III 期 33 例; 肿瘤分化程度: 高中分化 59 例, 低分化 35 例。本研究经医院伦理委员会审核通过, 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经术后病理组织学检查确诊为 CRC; ②均为原发初诊患者; ③临床资料完整。(2) 排除标准: ①年龄 <18 岁或 >80 岁; ②术前新辅助放化疗或靶向治疗; ③复发性 CRC、遗传性 CRC 或合并其他恶性肿瘤; ④合并其他严重脏器功能衰竭; ⑤合并肺炎、泌尿系统感染等感染性疾病。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 SPON2、MGP 蛋白表达检测: 留取术中获取的部分 CRC 癌和癌旁组织 (距离癌组织边缘 >5 cm) 各约 100 mg。将 CRC 癌和癌旁组织常规 10% 福尔马林固定 12 h, 常规石蜡包埋后切片 (切片机购自德国

Leica 公司, 型号 RM2125 RTS), 厚度 4 μm, 62℃ 烤片 2 h 后进行免疫组化染色 (试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司, 货号 PV-9004)。二甲苯透明化及石蜡包埋, 切片层厚 4 μm, 62℃ 烤片 2 h 后, 梯度乙醇水化, 在 100℃ 柠檬酸溶液中抗原热修复 10 min, 加入一抗 (兔抗人 SPON2、MGP 单克隆抗体, 1:200, 购自美国 abcam 公司, 货号 ab215451, ab273651), 4℃ 过夜, 加入二抗 (HRP 结合的羊抗兔抗体) 37℃ 下孵育 1 h, DAB 显色 5 min, 苏木精复染后, 盐酸酒精分化, 梯度乙醇脱水后中性树胶密封。由 2 位病理科医生在 200 倍显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 CX31) 下阅片, SPON2、MGP 蛋白阳性染色为细胞核和/或细胞质出现棕黄色染色。采用半定量方法, 根据染色强度和阳性细胞百分比的乘积计算最终得分。染色强度评分: 0 分为无染色; 1 分为淡黄色染色; 2 分为棕黄色染色; 3 分为棕褐色染色。阳性细胞百分比评分: 0 分为 ≤5%; 1 分为 6%~25%; 2 分为 26%~50%; 3 分为 51%~75%; 4 分为 ≥76%。最终评分 >2 分为阳性, ≤2 分为阴性。

1.3.2 随访情况: 自 CRC 患者出院时开始随访, 随访 3 年, 第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2~3 年每 6 个月随访 1 次, 随访终点时间为 2023 年 1 月。随访内容为病史、体格检查、腹盆腔超声或 CT 等, 记录患者生存情况、生存时间等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, Log-Rank 法比较不同 SPON2、MGP 表达生存曲线的差异。CRC 预后影响因素分析采用多因素 Cox 比例风险模型。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CRC 癌及癌旁组织中 SPON2、MGP 蛋白表达的差异比较 SPON2、MGP 蛋白在 CRC 癌组织细胞核和细胞质中均有表达, 部分表达于细胞核。CRC 癌及癌旁组织中 SPON2 阳性率分别为 65.96% (62/94) 和 6.38% (6/94)。CRC 癌及癌旁组织中 MGP 阳性率分别为 63.83% (60/94) 和 8.51% (8/94)。SPON2、MGP 蛋白在 CRC 癌组织中的阳性率高于癌旁组织, 差异具

有统计学意义( $\chi^2 = 72.251, 62.298, P$  均 $<0.001$ )。

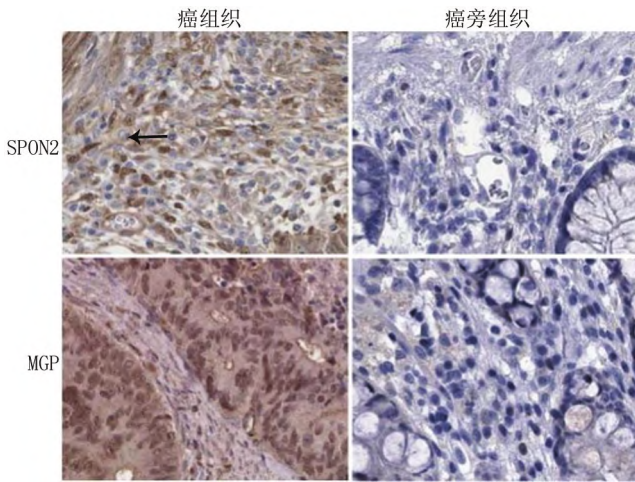


图 1 SPON2、MGP 蛋白在 CRC 癌及癌旁组织中的表达差异 (免疫组化染色,  $\times 200$ )

Fig.1 Differential expression of SPON2 and MGP proteins in CRC cancer and adjacent tissues (immunohistochemical staining,  $\times 200$ )

2.2 SPON2、MGP 表达在 CRC 不同临床病理特征患者中比较 低分化程度、TNM 分期 III 期及有淋巴结转移患者 SPON2、MGP 阳性率分别高于高中分化、TNM 分期 I~II 期及无淋巴结转移患者, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ), 见表 1。

2.3 SPON2、MGP 蛋白表达与 CRC 患者预后的关系

CRC 患者随访中死亡 32 例, 失访 2 例, 3 年生存率为 65.22% (60/92)。SPON2 阳性组、阴性组 3 年生存率分别为 54.84% (34/62) 和 86.67% (26/30); MGP

阳性组、阴性组 3 年生存率分别为 53.33% (32/60) 和 87.50% (28/32)。SPON2 阳性组、MGP 阳性组 3 年累积生存率低于 SPON2 阴性组、MGP 阴性组, 差异具有统计学意义( $\chi^2/P = 8.966/0.003, 12.420/<0.001$ ), 见图 2。

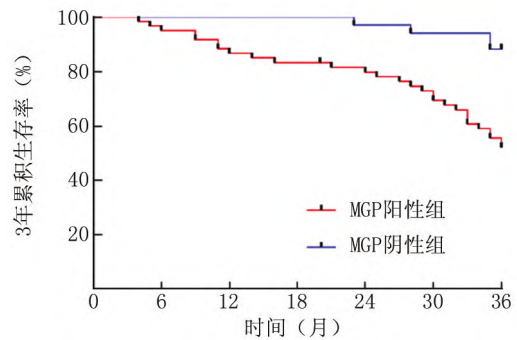
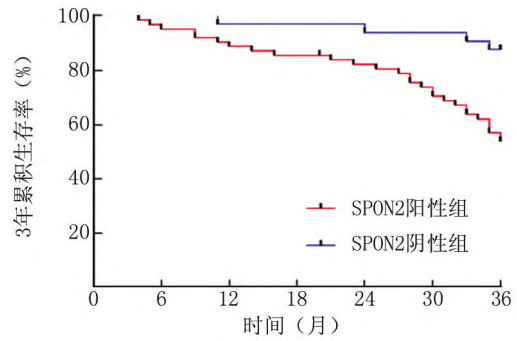


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 SPON2、MGP 蛋白表达与 CRC 患者预后的关系

Fig.2 Kaplan Meier curve analysis of the relationship between SPON2, MGP protein expression and prognosis in CRC patients

表 1 SPON2、MGP 蛋白表达在 CRC 患者不同临床病理特征中比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of SPON2 and MGP protein expression in different clinical and pathological characteristics of CRC patients

项目	例数	SPON2 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	MGP 阳性	$\chi^2$ 值	P 值
性别	男	35 (68.63)	0.354	0.552	34 (34.15)	0.389	0.533
	女	27 (62.79)			26 (38.24)		
年龄(岁)	$\leq 60$	28 (63.64)	0.198	0.656	27 (61.36)	0.218	0.641
	$> 60$	34 (68.00)			33 (66.00)		
肿瘤大小(cm)	$\leq 5$	32 (58.18)	3.570	0.059	31 (56.36)	3.201	0.074
	$> 5$	39 (76.92)			29 (74.36)		
肿瘤位置	结肠	34 (65.39)	0.017	0.896	32 (61.54)	0.265	0.607
	直肠	28 (66.67)			28 (66.67)		
肿瘤分化程度	高中分化	32 (54.24)	9.694	0.002	29 (49.15)	14.785	$< 0.001$
	低分化	35 (85.71)			31 (88.57)		
肿瘤 TNM 分期	I~II 期	33 (54.10)	10.883	0.001	32 (52.46)	9.731	0.002
	III 期	29 (87.88)			28 (84.85)		
淋巴结转移	有	30 (90.91)	14.100	$< 0.001$	29 (87.88)	12.739	$< 0.001$
	无	32 (52.46)			31 (50.82)		

2.4 CRC 患者预后的多因素 Cox 回归分析 以 CRC 患者预后为因变量,以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:肿瘤 TNM 分期 III 期、低分化程度、伴淋巴结转移、SPON2 阳性、MGP 阳性是影响 CRC 患者预后的独立危险因素,见表 2。

表 2 CRC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

Tab.2 Multivariate Cox regression analysis of prognosis in CRC patients

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
肿瘤分化程度低	0.478	0.141	11.493	<0.001	1.613	1.223~2.126
伴淋巴结转移	0.470	0.161	8.522	<0.001	1.600	1.167~2.194
肿瘤 TNM III 期	0.570	0.187	9.291	<0.001	1.768	1.226~2.551
SPON2 阳性	0.624	0.175	12.714	<0.001	1.866	1.324~2.630
MGP 阳性	0.274	0.068	16.236	<0.001	1.315	1.151~1.503

### 3 讨论

CRC 是我国常见的消化系统恶性肿瘤,男性常见,随着人们生活水平及饮食方式的改变,其发病率有不断升高的趋势<sup>[8]</sup>。目前 CRC 的治疗以手术辅以放疗的综合治疗为主,但术后仍有许多患者出现复发转移,导致不良预后。目前肿瘤 TNM 分期是临床中评估 CRC 患者预后的主要依据,但 CRC 具有高度异质性的特点,即使相同分期、相同治疗方案的 CRC 患者,疾病进展存在较大差距,许多患者不能获益<sup>[9]</sup>。深入研究 CRC 疾病机制,寻找能够有效评估预后的肿瘤标志物,对于 CRC 的个体化治疗,具有重要意义。

SPON2 编码基因位于 4p16.3,包含 TSR 结构域和 FS 结构域,能够作为模式识别受体结合细菌脂多糖、整合素等识别病原体,启动内源性免疫反应。研究表明,肺癌中 SPON2 的表达能激活核因子  $\kappa$ B 信号通路,上调基质金属蛋白酶 2 和 9 的表达,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[10]</sup>。本研究中,CRC 癌组织中 SPON2 表达上调,提示 SPON2 可能与 CRC 的肿瘤发生有关。CRC 中 SPON2 的表达受结肠癌转移相关基因 1 的表达调控。研究表明,结肠癌组织中结肠癌转移相关基因 1 的表达异常升高,其能与 SPON2 基因启动子结合,促进 SPON2 蛋白的过度表达,增强 CRC 肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[11]</sup>。本研究中,CRC 中 SPON2 表达与不良临床病理特征有关,提示 SPON2 参与促进 CRC 肿瘤的恶性进展。分析其原因,CRC 中 SPON2 能够激活整合素  $\beta$ 1/富含脯氨酸的酪氨酸蛋白激酶 2,促进单核细胞的细胞骨架重塑和跨内皮迁移,并通过上调肿瘤细胞中 CC 趋化因子配体 2 的表达,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤过度增殖和侵袭<sup>[12]</sup>。另外,SPON2 表达升高还能够诱导血管内皮生长因子 A

和 C 的表达,促进胶质瘤等恶性肿瘤的肿瘤血管新生及淋巴管生成,导致肿瘤细胞发生血行转移和淋巴转移<sup>[13]</sup>。本研究中,CRC 组织中 SPON2 阳性表达的患者生存预后较差,提示 SPON2 是新的 CRC 预后评估的肿瘤标志物。分析其原因,SPON2 阳性的 CRC 肿瘤细胞恶性程度高,肿瘤的增殖、侵袭及转移能力强,肿瘤术后复发和转移风险高,导致患者预后较差。有学者利用高亲和力 SPON2 肽配体竞争性结合靶向 SPON2 的 SH 结构域保守残基,降低 SPON2 的生物学活性,结果胃癌肿瘤细胞的增殖及侵袭能力明显受到抑制,实验动物的生存率也显著增加<sup>[14]</sup>。因此,SPON2 的表达促进肿瘤发生发展,是新的 CRC 预后评估肿瘤标志物,以 SPON2 为靶点是潜在的 CRC 治疗方案,值得临床深入研究。

MGP 是人体内血管和软骨钙化的抑制因子,广泛表达于骨、心脏及肺脏等人体组织中,参与骨组织代谢和异位钙化。近年来发现,MGP mRNA 在乳腺癌、肾癌、肝癌和卵巢癌中均异常表达上调,可能是新的肿瘤早期诊断及预后评估的肿瘤标志物<sup>[7, 15]</sup>。本研究中,CRC 癌组织中 MGP 表达上调,提示 MGP 可能参与 CRC 的肿瘤发生。CRC 中 MGP 的表达上调与 Wnt 通路的激活有关。研究表明,CRC 中存在 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路过度激活的现象, $\beta$ -连环蛋白活化后进入细胞核并在转录水平直接上调 MGP 的表达,促进肿瘤细胞上皮间质转化及肿瘤细胞干性特征形成,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[16-17]</sup>。本研究中,MGP 表达与 CRC 不良临床病理特征有关,提示 MGP 促进 CRC 的肿瘤进展。研究发现,CRC 中 MGP 的表达升高能够磷酸化激活核因子  $\kappa$ B,上调肿瘤细胞表面程序性死亡因子配体 1 的表达,其能结合 CRC 肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面的程序性死亡因子 1,促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞耗竭及免疫效应能力的降低,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展<sup>[18]</sup>。另有研究报道,CRC 肿瘤细胞中 MGP 的表达上调能够显著增加细胞内游离  $Ca^{2+}$  浓度,促进 p65 磷酸化,而上调癌基因 c-MYC、细胞间黏附分子 1 和血管内皮生长因子 A 的表达,增强肿瘤细胞的恶性增殖和转移能力<sup>[19]</sup>。本研究中,CRC 癌组织中 MGP 阳性是 CRC 患者不良生存预后独立危险因素,提示检测 CRC 癌组织中 MGP 的表达有助于评估 CRC 患者的生存预后。分析其原因,一方面是 MGP 阳性表达的 CRC 肿瘤细胞恶性程度高,肿瘤转移能力较强,术中难以彻底切除,术中残留的微小病灶均能增加术后肿瘤复发转移的风险。另一方面,MGP 的表达能够增强 CRC 肿瘤细胞对放疗等治疗的抵抗性,降低术后辅助治疗疗效。有研究发现,CRC 中 MGP 的过表达能够通过上调铜转运蛋白 1,下调 P 型铜

转运 ATP 酶,提高肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药性,而体外细胞实验中敲除 MGP 的表达能够显著增加 CRC 肿瘤细胞系对奥沙利铂的敏感性<sup>[20]</sup>。因此,MGP 参与 CRC 肿瘤的发生发展,是新的评估 CRC 预后的肿瘤标志物。

综上所述,CRC 中 SPON2、MGP 表达升高,两者与 CRC 患者的 TNM 分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,均参与 CRC 的肿瘤进展过程。肿瘤 TNM 分期Ⅲ期、低分化程度、伴淋巴结转移、SPON2 阳性、MGP 阳性是影响 CRC 患者预后的独立危险因素。临床医师可根据 CRC 癌组织中 SPON2、MGP 的表达,同时结合传统 TNM 分期、肿瘤分化程度等临床病理特征,对 CRC 患者生存预后进行评估,指导临床诊治。本研究也存在不足,为单中心回顾性研究,样本量有限,有待今后设计前瞻性多中心大样本临床试验,深入研究 SPON2、MGP 的临床价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨同昕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;董建宁:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;施雪松:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;曹红勇:进行统计学分析;杨维军:课题设计,论文撰写

参考文献

[1] Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [J]. *Gut*, 2023, 72(2): 338-344. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736.

[2] 刘书霞,张磊,石远凯,等.非转移性结直肠癌患者术后预后影响因素分析及列线图预测模型的构建[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(2): 167-172. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200321-00244.

[3] Lovsin E, Kovac J, Tesovnik T, et al. PIK3AP1 and SPON2 genes are differentially methylated in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(5): 1322-1336. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01322.

[4] Zhang YL, Li Q, Yang XM, et al. SPON2 promotes M1-like macrophage recruitment and inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by distinct INTEGRIN-RHO GTPASE-HIPPO pathways[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(9): 2305-2317. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2867.

[5] 李艳光,任明明,牛洁婷,等.干扰脊椎蛋白 2 表达抑制肺腺癌细胞增殖和转移能力的研究[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(11): 1174-1179, 1185. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.011.

[6] Houtman E, Coutinho de Almeida R, Tuerlings M, et al. Characterization of dynamic changes in matrix Gla protein (MGP) gene expression as function of genetic risk alleles, osteoarthritis relevant stimuli, and the vitamin K inhibitor warfarin[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(8): 1193-1202. DOI: 10.1016/j.joca.2021.05.001.

[7] Caiado H, Cancela ML, Conceicao N. Assessment of MGP gene expression in cancer and contribution to prognosis[J]. *Biochimie*, 2023, 214

(Pt B): 49-60. DOI: 10.1016/j.biochi.2023.06.004.

[8] 黄钊慰,薛明劲,胡雨迪,等.1990—2019 年中国结直肠癌归因于各类危险因素的疾病负担分析与模型预测[J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26(1): 7-13. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbjbkz.2022.01.002.

[9] 高鑫,刘刚,张琦,等.结直肠癌肿瘤内异质性研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(9): 1781-1784. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200429-00303.

[10] Wu M, Kong D, Zhang Y. SPON2 promotes the bone metastasis of lung adenocarcinoma via activation of the NF-kappaB signaling pathway [J]. *Bone*, 2023, 167(8): 1166-1180. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116630.

[11] Schmid F, Wang Q, Huska MR, et al. SPON2, a newly identified target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis in mice and is prognostic for colorectal cancer patient survival[J]. *Oncogene*, 2016, 35(46): 5942-5952. DOI: 10.1038/onc.2015.451.

[12] Huang C, Ou R, Chen X, et al. Tumor cell-derived SPON2 promotes M2-polarized tumor-associated macrophage infiltration and cancer progression by activating PYK2 in CRC[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 304-317. DOI: 10.1186/s13046-021-02108-0.

[13] He Z, Ruan X, Liu X, et al. FUS/circ\_002136/miR-138-5p/SOX13 feedback loop regulates angiogenesis in Glioma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 65-75. DOI: 10.1186/s13046-019-1065-7.

[14] Xu Z, Yu Z, Nai S, et al. Structure-based design of competitive ligands to target Spon2 in gastric cancer: An integration of molecular modeling and in vitro assay[J]. *Bioorg Chem*, 2017, 74: 115-121. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.07.011.

[15] 崔洪全,张潇艺,陈彬,等.生物信息学分析 MGP 基因在卵巢癌中的表达情况及其与肿瘤免疫浸润和患者预后的关系[J]. *复旦学报:医学版*, 2022, 49(1): 50-59. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.007.

[16] Kreuser U, Buchert J, Haase A, et al. Initial WNT/beta-Catenin activation enhanced mesoderm commitment, extracellular matrix expression, cell aggregation and cartilage tissue yield from induced pluripotent stem cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(5): 5813-5831. DOI: 10.3389/fcell.2020.581331.

[17] Zhao H, Ming T, Tang S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: Pathogenic role and therapeutic target[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 144-156. DOI: 10.1186/s12943-022-01616-7.

[18] Rong D, Sun G, Zheng Z, et al. MGP promotes CD8(+) T cell exhaustion by activating the NF-kappaB pathway leading to liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(6): 2345-2361. DOI: 10.7150/ijbs.70137.

[19] Li X, Wei R, Wang M, et al. MGP promotes colon cancer proliferation by activating the NF-kappaB pathway through upregulation of the calcium signaling pathway[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17(7): 371-383. DOI: 10.1016/j.omto.2020.04.005.

[20] Huang C, Wang M, Wang J, et al. Suppression MGP inhibits tumor proliferation and reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 189(9): 1143-1160. DOI: 10.1016/j.bep.2020.114390.

(收稿日期:2023-08-24)