

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181045

FK506 结合蛋白 65 在肝细胞肝癌组织间质细胞中的表达及临床意义

马 慧, 张 岚, 任正刚*

复旦大学附属中山医院肝肿瘤内科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨 FK506 结合蛋白 65(FKBP65)在肝细胞肝癌(简称肝癌)组织中的表达及其与肝癌临床病理特征和预后的关系。**方法:**应用免疫组化方法检测 147 例肝癌标本中 FKBP65 表达情况,分析 FKBP65 的表达水平与患者临床病理指标的相关性。采用 Kaplan-Meier 法对肝癌患者术后生存及无复发生存进行单因素分析;采用 Cox 回归风险比例模型对肝癌患者术后总生存及无复发生存进行多因素分析。**结果:**FKBP65 在肝癌组织肿瘤细胞和间质细胞中均有表达。肝癌组织间质细胞中 FKBP65 的表达与肿瘤直径正相关($P=0.001$)。单因素分析表明,肝癌组织间质细胞中 FKBP65 高表达组患者总生存率及无复发生存率明显低于低表达组($P=0.002, P=0.011$)。多因素分析表明,FKBP65 在肝癌组织间质细胞中高表达是肝癌患者术后总生存($HR=2.676, 95\%CI 1.463\sim4.859$)和无复发生存($HR=1.731, 95\%CI 1.032\sim2.905$)的独立危险因素。**结论:**FKBP65 在肝癌组织间质细胞中高表达与肝癌不良预后相关。

[关键词] 肝细胞肝癌;间质细胞;FK506 结合蛋白 65;预后

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Expression of FK506 binding protein 65 in stroma cells of hepatocellular carcinoma tissues and its clinical significances

MA Hui, ZHANG Lan, REN Zheng-gang*

Department of Hepatic Oncology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of FK506 binding protein 65 (FKBP65) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and evaluate the prognosis value of FKBP65 in HCC. **Methods:** The expression of FKBP65 was detected by immunohistochemical staining in 147 HCC tissue samples. The correlation between FKBP65 and other clinical and pathological characteristics was analyzed. Univariate Kaplan-Meier analysis and multivariate Cox proportional hazard regression model analysis were performed to investigate the overall survival and recurrence free survival. **Results:** FKBP65 was expressed both in the tumor cells and stroma cells in the HCC tissues. The FKBP65 expression in stroma cells was positively associated with tumor sizes ($P=0.001$). The univariate analysis showed that the patients with high FKBP65 expression in stroma cells group had lower overall survival and recurrence free survival compared with low FKBP65 expression group ($P=0.002, P=0.011$). The Multivariate analysis showed that the high FKBP65 expression in stroma cells was an independent risk factor for the overall survival ($HR=2.676, 95\%CI 1.463-4.859$) and recurrence free survival ($HR=1.731, 95\%CI 1.032-2.905$). **Conclusions:** High FKBP65 expression in stroma cells of the HCC tissue might be associated with poor clinical outcomes.

[Key Words] hepatocellular carcinoma; stroma cell; FK506 binding protein 65; prognosis

原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,其病死率居恶性肿瘤第 2 位^[1]。肝细胞肝癌(简称肝癌)约占原发性肝癌的 80%。目前手术切除仍是治疗肝癌最有效的手段,但肝癌发病隐匿、发展迅速,患者早期症状不典型,确诊时一般处于中晚期,基本丧失了手术机会或术后预后不佳^[2]。因此,寻找肝癌早

期诊断及预后判断的生物标志物是肝癌临床诊治的关键。

近年来,多项研究^[3-5]表明,由间质细胞和细胞外基质等构成的肿瘤微环境在肝癌的发生发展过程中具有重要作用。肝星状细胞是肝脏重要的间质细胞,位于肝脏 Disse 间隙内,具有静息和活化两

[收稿日期] 2018-09-18

[接受日期] 2018-12-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81502010),复旦大学附属中山医院优秀青年计划(2017ZSYQ15)。Supported by Youth Fund of National Natural Science Foundation of China(81502010) and Excellent Youth Program of Zhongshan Hospital, Fudan University(2017ZSYQ15)。

[作者简介] 马 慧,博士,住院医师。E-mail: ma.hui1@zs-hospital.sh.cn

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64037181; E-mail: ren.zhenggang@zs-hospital.sh.cn

种状态。当肝脏受到病毒感染等因素刺激时,静息状态肝星状细胞活化并分泌胶原蛋白等细胞外基质蛋白,参与肝脏纤维化过程^[6];而活化后的肝星状细胞分泌多种基质和细胞因子,参与肿瘤微环境的形成和重塑,进而促进肝脏肿瘤进展^[7-8]。

FK506 结合蛋白 65(FKBP65,基因 FKBP10)在活化肝星状细胞中有表达^[9]。FKBP65 存在于内质网上,参与多种胶原蛋白及弹性蛋白的翻译后修饰及转运^[10]。研究^[11]表明,FKBP65 在 I 型胶原等细胞外基质形成过程中有重要作用,且其在间质细胞中的表达与结肠癌等肿瘤的进展及预后相关。但是,目前关于 FKBP65 在肝癌微环境间质细胞中表达的相关研究尚鲜见。因此,本研究对 147 例术后肝癌标本中 FKBP65 的表达进行了检测,并分析其与肝癌患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2009 年 12 月在复旦大学附属中山医院接受肝癌根治性切除术,病理学检查证实为肝癌,且临床病理资料及随访资料完整、可靠的患者 147 例。收集患者的年龄、性别、肝炎情况、肝功能指标,以及甲胎蛋白(AFP)、肿瘤大小、肿瘤数目、肿瘤包膜、生存复发情况等(表 1)。手术切除标准:完全切除肿瘤,组织学检查切缘阴性;肿瘤复发标准:根据影像学、血清学及组织学检查结果,如出现 AFP 升高、肝脏占位及远处转移等征象,结合临床表现及治疗、随访情况确定是否复发。本研究通过复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准。

表 1 147 例患者的临床病理特征

变 量	结果
性别(男/女)	125/22
年龄/岁	51 (19~79)
HbsAg (阳性/阴性)	126/21
TB cB/(μmol·L ⁻¹)	12. 2(3. 6~30. 4)
ALT zB/(U·L ⁻¹)	34 (7~184)
PT t/s	12. 8(9. 3~15. 6)
ALB ρB/(g·L ⁻¹)	40 (26~52)
AFP ρB/(ng·mL ⁻¹)	83 (1~60 500)
肿瘤最大径 d/cm	6. 0 (1. 5~24. 0)
肿瘤数目(单个/多个)	124/23
肿瘤包膜(完整/不完整)	67/81
TNM 分期(I/II/III)	72/41/34

连续变量用中位数(范围)表示。HbsAg;乙型肝炎表面抗原;TB;总胆红素;ALT;丙氨酸氨基转移酶;PT;凝血时间;ALB;血清白蛋白;AFP;甲胎蛋白

1.2 免疫组化染色 标本于手术切除肿瘤后 30 min 内采集,用 10%的中性缓冲甲醛固定,石蜡包埋,切片。肝癌组织切片经二甲苯脱蜡、乙醇水化后,置于现配的 5% H₂O₂ 溶液中室温孵育 30 min;磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗,置于抗原修复液(0. 01 mol/L 柠檬酸修复液,pH=6. 0)中,微波炉中加热,低火 7 min,保持抗原修复液约 90℃;自然冷却至室温,PBS 漂洗,滴加 5%牛血清白蛋白进行封闭,置于 37℃湿盒孵育 30 min;吸去封闭液,加入一抗(FKBP65 1 : 500 稀释)4℃孵育过夜,PBS 漂洗;加入辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗,37℃湿盒孵育 30 min,PBS 漂洗;加入 3, 3-二甲基联苯胺盐酸盐(DAB)常温显色(棕色,镜下控制显色时间),蒸馏水漂洗,PBS 漂洗;苏木精复染核,镜下控制染色时间,PBS 漂洗;乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶固封,观察。

1.3 免疫组化染色结果判定 由 2 名不知临床患者情况的医师观察免疫组化染色组织芯片,采用双盲法分别对同一芯片进行判读。判读标准^[12]:以有棕黄色颗粒为阳性。染色强度:细胞未染色计为 0 分,淡棕色计为 1 分,棕褐色计为 2 分。染色范围:分别观察 5 个中倍镜下视野,肿瘤细胞判读时每个视野计数 100 个,肿瘤间质细胞判读时每个视野计数 20 个,根据 5 个视野中阳性细胞数的平均百分比进行计分,其中 0~5%计为 0 分、6%~60%计为 1 分、61%~100%计为 2 分。根据染色强度与范围相乘所得总分进行结果判定:0~1 分为低表达,2~4 分为高表达。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19. 0 软件进行数据分析。连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;分类变量组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,生存率差异采用 log-rank 法进行检验。采用 Cox 回归风险比例模型分析生存独立危险因素,计算风险比(HR)和 95%置信区间(CI)。检验水准(α)为 0. 05。

2 结 果

2.1 肝癌组织中 FKBP65 的表达情况 肝癌组织免疫组化染色结果较好,组织结构清晰,核质对比明显,易于进行染色结果观察。147 例肝癌组织均可观察到肿瘤细胞,其中 128 例可明显观察到肿瘤间质细胞。FKBP65 在肿瘤细胞与肿瘤间质细胞胞质中均有表达,其中在间质成纤维样细胞胞质中呈

强阳性表达(图1)。147例肿瘤细胞中,FKBP65低表达者83例(56.5%),高表达者64例(43.5%);128例肿瘤间质细胞中,FKBP65低表达者57例(44.5%),高表达者71例(55.5%)。

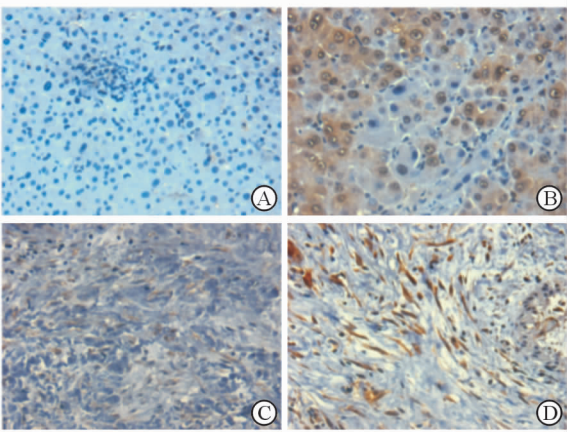


图1 FKBP65在肝癌组织中的表达

A:肿瘤细胞FKBP65染色弱;B:肿瘤细胞FKBP65染色强;C:间质细胞FKBP65染色弱;D:肿瘤间质细胞FKBP65染色强。
Original magnification: ×400

2.2 肝癌组织中FKBP65的表达与患者临床病理特征的关系 结果(表2、表3)显示:肿瘤细胞中,FKBP65高表达组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平高于FKBP65低表达组($P=0.005$);肿瘤间质细胞中,FKBP65高表达组患者肿瘤最大径大于FKBP65低表达组($P=0.001$)。两组间其他指标差异无统计学意义。

表2 FKBP65在肿瘤细胞中的表达与肝癌患者临床病理特征的关系

变 量	FKBP65 低表达($n=83$)	FKBP65 高表达($n=64$)
性别(男/女)	73/10	52/12
年龄/岁	50.9±12.6	52.2±13.1
HbsAg(阳性/阴性)	72/11	54/10
TB $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	13.2±5.4	12.5±4.7
ALT $z_B/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	33.1±18.3	45.4±33.7*
PT t/s	12.7±1.1	12.9±0.9
ALB $\rho_B/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	40.1±4.0	39.0±4.1
AFP $\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	6 702.7±14 213.0	5 996.1±15 376.0
肿瘤最大径 d/cm	6.7±3.8	6.3±3.9
肿瘤数目(单个/多个)	69/14	55/9
肿瘤包膜(完整/不完整)	35/48	32/32
TNM分期(I/II/III)	40/12/21	32/19/13

HbsAg:乙型肝炎表面抗原;TB:总胆红素;ALT:丙氨酸氨基转移酶;PT:凝血时间;ALB:血清白蛋白;AFP:甲胎蛋白。* $P<0.05$ 与FKBP65低表达组相比

表3 FKBP65在肝癌组织间质细胞中的表达与患者临床病理特征的关系

变 量	FKBP65 低表达($n=57$)	FKBP65 高表达($n=71$)
性别(男/女)	50/7	59/12
年龄/岁	50.1±12.8	51.9±13.3
HbsAg(阳性/阴性)	50/7	61/10
TB $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	12.3±4.1	13.0±5.4
ALT $z_B/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1})$	35.2±28.3	41.5±27.8
PT t/s	12.7±1.0	12.9±1.0
ALB $\rho_B/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	40.1±4.0	39.0±3.1
AFP $\rho_B/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	4 913.7±11 829.8	7 210.2±16 420.2
肿瘤最大径 d/cm	5.2±2.7	7.3±4.0*
肿瘤数目(单个/多个)	62/9	46/11
肿瘤包膜(完整/不完整)	26/31	31/40
TNM分期(I/II/III)	33/15/9	30/21/20

HbsAg:乙型肝炎表面抗原;TB:总胆红素;ALT:丙氨酸氨基转移酶;PT:凝血时间;ALB:血清白蛋白;AFP:甲胎蛋白。* $P<0.05$ 与FKBP65低表达组相比

2.3 肝癌组织中FKBP65的表达与肝癌患者预后的关系 患者中位随访时间为50个月(1~70个月)。Kaplan-Meier单因素分析结果(表4,图2)显示:肝癌组织间质细胞FKBP65高表达组总生存与无复发生存时间均较低表达组缩短($P<0.05$)。肝癌组织肿瘤细胞FKBP65高表达组与低表达组患者的总生存与无复发生存时间差异均无统计意义。

表4 肝癌患者术后总生存和无复发生存的Kaplan-Meier单因素分析

变 量	P 值	
	总生存	无复发生存
性别(男 vs 女)	0.436	0.519
年龄(≤ 55 岁 vs > 55 岁)	0.326	0.415
HbsAg(阴性 vs 阳性)	0.590	0.256
TB ($\leq 17.1 \mu\text{mol/L}$ vs $> 17.1 \mu\text{mol/L}$)	0.136	0.394
ALT ($\leq 50 \text{ U/L}$ vs $> 50 \text{ U/L}$)	0.141	0.064
PT ($\leq 14 \text{ s}$ vs $> 14 \text{ s}$)	0.383	0.096
ALB ($\leq 35 \text{ g/L}$ vs $> 35 \text{ g/L}$)	0.011	0.159
AFP ($\leq 20 \text{ ng/mL}$ vs $> 20 \text{ ng/mL}$)	0.061	0.039
肿瘤最大径($\leq 3 \text{ cm}$ vs $> 3 \text{ cm}$)	0.009	0.003
肿瘤数目(单个 vs 多个)	0.196	0.390
肿瘤包膜(完整 vs 不完整)	0.112	0.031
TNM分期(I vs II vs III)	< 0.001	0.043
FKBP65表达水平		
肿瘤细胞(低 vs 高)	0.254	0.085
肿瘤间质细胞(低 vs 高)	0.002	0.011

HbsAg:乙型肝炎表面抗原;TB:总胆红素;ALT:丙氨酸氨基转移酶;PT:凝血时间;ALB:血清白蛋白;AFP:甲胎蛋白

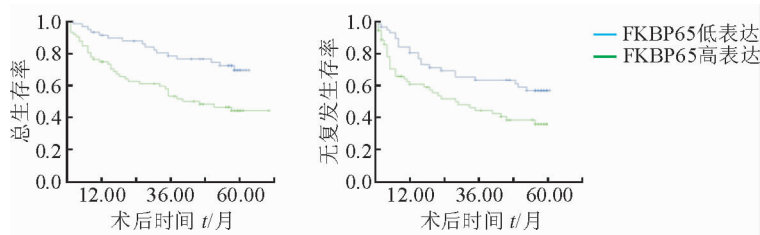


图2 肝癌组织间质细胞中FKBP65表达与术后总生存时间和无复发生存时间之间的关系
 $P<0.05$

Cox多因素分析结果(表5)显示:FKBP65在肿瘤间质细胞中高表达是肝癌患者术后总生存($HR=2.676, 95\%CI\ 1.463\sim4.859, P=0.001$)及无复发生存($HR=1.731, 95\%CI\ 1.032\sim2.905, P=0.038$)的独立危险因素。

表5 肝癌患者术后总生存和无复发生存预后的Cox多因素分析

变 量	总生存			无复发生存		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
ALB ($>35\text{ g/L}$ vs $\leq 35\text{ g/L}$)	3.399	1.593~7.251	0.002			
AFP ($\leq 20\text{ ng/mL}$ vs $>20\text{ ng/mL}$)						
肿瘤最大径 ($\leq 3\text{ cm}$ vs $>3\text{ cm}$)				3.271	1.406~7.609	0.006
肿瘤包膜(完整 vs 不完整)						
TNM分期(Ⅱ vs Ⅲ)	4.382	2.264~8.482	<0.001			
肿瘤间质细胞FKBP65表达(低 vs 高)	2.676	1.463~4.859	0.001	1.731	1.032~2.905	0.038

ALB:血清白蛋白;AFP:甲胎蛋白;95%CI:95%置信区间

3 讨 论

肝癌的发生发展是一个多基因参与、多因素、多阶段的过程,由间质细胞和细胞外基质等构成的肿瘤微环境在肝癌的发生发展过程中具有重要作用^[5]。从肿瘤微环境角度,寻找肝癌早期诊断及预后判断生物标志物对肝癌临床诊治有较大的价值和意义。

FK506结合蛋白家族(FKBPs)是一类广泛存在于真核细胞中的高度同源的受体结合蛋白,因其可与免疫抑制剂FK506结合而得名。FKBPs以具有肽基-脯氨酰顺反异构酶(PPIase)活性为特征,具有广泛的生物学功能,包括调控细胞周期,参与蛋白质折叠、转运等^[13]。FKBP65存在于内质网上,参与多种胶原蛋白及弹性蛋白的翻译后修饰及转运,与肿瘤细胞外基质形成密切相关^[9,13-16]。

近年来,多项研究对FKBP65蛋白在肿瘤组织中的表达进行了分析。Olesen等^[11]发现,FKBP65在结肠腺癌组织中高表达,而在正常结肠黏膜组织中几乎不表达,FKBP65在结肠癌组织间质细胞中的高表达与结肠癌的进展相关。Henriksen等^[17]发现,FKBP65在卵巢癌组织中低表达,而在正常卵巢

组织中高表达。本研究发现,FKBP65在肝癌组织肿瘤细胞和间质细胞中均有表达;其中,FKBP65在肝癌组织间质细胞中高表达与肝癌患者不良预后相关($P<0.05$)。

此外,本研究分析FKBP65表达与肝癌临床病理特征的关系时发现,肿瘤细胞中FKBP65表达高者ALT水平也高,提示肿瘤细胞中FKBP65高表达与肝炎或肝损伤有一定的相关性;间质细胞中FKBP65表达高者肿瘤也较大,提示间质细胞中FKBP65表达与肝癌进展有一定的相关性。

然而,FKBP65在肝癌间质细胞中高表达促进肝癌进展的机制,目前尚不清楚。肝星状细胞是肝脏重要的间质细胞,活化后分泌I型前胶原,参与肿瘤微环境的形成和重塑,同时表达FKBP65蛋白^[9]。Alany等^[18]发现,FKBP65作为I型胶原的分子伴侣参与其折叠及分泌过程,FKBP10基因纯合突变可致成纤维细胞中I型前胶原分泌受阻。多种肿瘤的发生发展过程中伴有胶原代谢的失调,主要表现为胶原表达增加、胶原过量堆积,引起组织重构,并激活组织金属蛋白酶等^[19]。而研究^[20-21]证实,I型前胶原的可溶性羧基末端对肿瘤的侵袭转移和血管生成潜能有促进作用。因此,FKBP65

可能通过影响活化肝星状细胞分泌 I 型胶原,而影响肝癌的进展,但结论仍有待进一步探索。

综上所述,FKBP65 有望成为一项肿瘤微环境指标,通过检测其在肝癌间质细胞中的表达,筛选有较高术后复发风险的肝癌患者,从而辅助临床采取相应的治疗和随访策略,制订个体化医疗方案,实现精准医学目标。在后续研究中,本课题组将针对 FKBP65 在肿瘤间质细胞中表达促进肝癌发生发展的分子机制进行深入探索。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] PINTER M, PECK-RADOSAVLJEVIC M. Review article; systemic treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(6): 598-609.
- [3] CAJA L, DITURI F, MANCARELLA S, et al. TGF- β and the tissue microenvironment; relevance in fibrosis and cancer [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5). pii: E1294.
- [4] TZANAKAKIS G, KAVASI R M, VOUDOURI K, et al. Role of the extracellular matrix in cancer-associated epithelial to mesenchymal transition phenomenon[J]. Dev Dyn, 2018, 247(3): 368-381.
- [5] NOVIKOVA M V, KHROMOVA N V, KOPNIN P B. Components of the hepatocellular carcinoma microenvironment and their role in tumor progression[J]. Biochemistry (Mosc), 2017, 82(8): 861-873.
- [6] FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1655-1669.
- [7] HAN S S, HAN L, YAO Y M, et al. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma cell migration and invasion via the activation of FAK-MMP9 signaling[J]. Oncol Rep, 2014, 31 (2): 641-648.
- [8] MA H, XIE L, ZHANG L, et al. Activated hepatic stellate cells promote epithelial to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through transglutaminase 2-induced pseudohypoxia[J]. Commun Biol, 2018, 1: 168.
- [9] JI J, YU F, JI Q, et al. Comparative proteomic analysis of rat hepatic stellate cell activation; a comprehensive view and suppressed immune response[J]. Hepatology, 2012, 56(1): 332-349.
- [10] KANG C B, HONG Y, DHE-PAGANON S, et al. FKBP family proteins; immunophilins with versatile biological functions[J]. Neurosignals, 2008, 16(4): 318-325.
- [11] OLESEN S H, CHRISTENSEN L L, SØRENSEN F B, et al. Human FK506 binding protein 65 is associated with colorectal cancer[J]. Mol Cell Proteomics, 2005, 4(4): 534-544.
- [12] FROMOWITZ F B, VIOLA M V, CHAO S, et al. Ras p21 expression in the progression of breast cancer [J]. Hum Pathol, 1987, 18(12): 1268-1275.
- [13] CHEN Y, TERAJIMA M, BANERJEE P, et al. FKBP65-dependent peptidyl-prolyl isomerase activity potentiates the lysyl hydroxylase 2-driven collagen cross-link switch[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46021.
- [14] ISHIKAWA Y, HOLDEN P, BÄCHINGER H P. Heat shock protein 47 and 65-kDa FK506-binding protein weakly but synergistically interact during collagen folding in the endoplasmic reticulum[J]. J Biol Chem, 2017, 292(42): 17216-17224.
- [15] GJALTEMA R A, VAN DER STOEL M M, BOERSEMA M, et al. Disentangling mechanisms involved in collagen pyridinoline cross-linking: the immunophilin FKBP65 is critical for dimerization of lysyl hydroxylase 2[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(26): 7142-7147.
- [16] PATTERSON C E, GAO J, ROONEY A P, et al. Genomic organization of mouse and human 65 kDa FK506-binding protein genes and evolution of the FKBP multigene family [J]. Genomics, 2002, 79(6): 881-889.
- [17] HENRIKSEN R, SØRENSEN F B, ØRNTOF T F, et al. Expression of FK506 binding protein 65 (FKBP65) is decreased in epithelial ovarian cancer cells compared to benign tumor cells and to ovarian epithelium[J]. Tumor Biol, 2011, 32(4): 671-676.
- [18] ALANAY Y, AVAYGAN H, CAMACHO N, et al. Mutations in the gene encoding the RER protein FKBP65 cause autosomal-recessive osteogenesis imperfect [J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(4): 551-559.
- [19] JODELE S, BLAVIER L, YOON J M, et al. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinase in cancer progression [J]. Cancer Metastasis Rev, 2006, 25(1): 35-43.
- [20] PALMIERI D, ASTIGIANO S, BARBIERI O, et al. Procollagen I COOH-terminal fragment induces VEGF-A and CXCR4 expression in breast carcinoma cells[J]. Exp Cell Res, 2008, 314(11-12): 2289-2298.
- [21] VISIGALLI D, PALMIERI D, STRANGIO A, et al. The carboxyl terminal trimer of procollagen I induces pro-metastatic changes and vascularization in breast cancer cells xenografts[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 59.

[本文编辑] 姬静芳