

三种血清蛋白因子在结直肠癌早期诊断中的意义

冯盼盼¹, 芦永福^{2*}, 王学红²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院消化内科, 青海 西宁

Email: 15137390287@163.com, *gyxb123@163.com, 13639718580@163.com

收稿日期: 2021年4月25日; 录用日期: 2021年5月8日; 发布日期: 2021年5月28日

摘要

近年来, 结直肠癌逐渐成为我国肿瘤疾病死亡的主要原因之一, 尽管结直肠癌的诊断和预后方面不断进展, 但早期检测筛查方法仍需改进, 还需确定新的生物标志物。目前较多研究发现乳铁蛋白、环氧化酶-2、内皮细胞特异性分子-1与结直肠癌的发生、发展密切相关, 本文就其三种蛋白因子在结直肠癌中的表达及意义作一探讨。

关键词

乳铁蛋白, 环氧化酶-2, 内皮细胞特异性分子-1, 结直肠癌, 临床意义

Significance of Three Serum Protein Factors in Early Diagnosis of Colorectal Carcinoma

Panpan Feng¹, Yongfu Lu^{2*}, Xuehong Wang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Email: 15137390287@163.com, *gyxb123@163.com, 13639718580@163.com

Received: Apr. 25th, 2021; accepted: May 8th, 2021; published: May 28th, 2021

Abstract

For the past few years, colorectal cancer has gradually become one of the leading causes of can-

*通讯作者。

cer-related death in China. Despite continued progress in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer, early detection and screening methods still need to be improved, new biomarkers need to be identified. At present, many studies have found that lactoferrin, COX-2 and endothelium specific molecule-1 are closely related to the occurrence and development of colorectal cancer. This article will discuss the expression and significance of lactoferrin, COX-2 and endothelial specific molecule-1 in colorectal cancer.

Keywords

Lactoferrin, Cyclooxygenase-2, Endothelial Cell Specific Molecule-1, Colorectal Carcinoma, Clinical Interpretation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌是许多国家发病率和死亡率最高的癌症，在亚洲地区其发病率也越来越高[1]，并且有不断上升趋势，成为威胁人民身体健康一大利刃。该病的发生发展是多种原因、不同阶段、内外因相互作用的最终结果，包括多种癌基因、抑癌基因不断突变、表观遗传学修饰的变化、以及多信号通路的功能失调紊乱。因此，早期诊断，积极治疗以及对预后能有更提前的预判是控制和减少结直肠癌死亡率的重要途径，CRA 癌变的具体机制至今并无定论。近年来，研究证实乳铁蛋白、环氧化酶-2、内皮细胞特异性分子-1 与结直肠癌的发生、发展及疗效密切相关。

当前结直肠癌普查中，由于其操作简便、无损伤的特点，常用的方法是大便隐血试验(FOBT)，检出消化道恶性肿瘤阳性率可高达 95% [2]，但其敏感性较低，对于不出血的病人并不适用，故易受多种不可控因素影响检出结果假阳性或阴性。其次，肿瘤学标志物的检测也成为选择，目前此种标志物多种多样，临床常应用的血清学检测物质有：癌胚抗原(CEA)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、CA19-9、CA125、CA15-3 等糖类抗原、肿瘤特异性生长因子(TSGF) [3]。

癌胚抗原是目前临床公认的可信度较高的一种，其特异度较高，临床也已投入使用，但其单项检测敏感性弱，许多发现患者病情已进入中晚期，对早期结直肠癌监测并不理想，与其他联合检测又增加经济负担。结肠镜检查作为早期发现和治疗结直肠腺瘤的重要手段，但部分患者仍受到基础疾病的限制无法行此检查，且具有进行肠道准备繁琐、费用高，属于侵入性检查等缺点。另外，肠镜的检查质量还要取决于内镜医师的能力和经历，漏诊、并发症等情况未可知，很难作为普筛的有效手段进行广泛应用。其他检测手段包括粪便 DNA 检测、CT 以及结肠钡餐造影、组织学取材等，但仍有不足之处。因此，结直肠癌肿瘤标志物只有具备较高的特异性，血清采集方便的特点，才可更好的用于肿瘤的筛查、诊断、预后评估以及监测复发。目前多项研究表明，血清乳铁蛋白、环氧化酶-2、内皮细胞特异性分子-1 与结直肠癌的发生、发展及预后密切相关，本文就三种血清蛋白在结直肠癌中的应用作一简要综述，以期对结直肠癌的治疗提供参考。

2. 乳铁蛋白与结直肠癌

乳铁蛋白(LF)作为转铁蛋白家族成员之一，因铁与其结合可形成红色复合物，又被称为“红蛋白”[4]。乳铁蛋白可分布在多系统的分泌液中，例如消化(胃肠液、胆汁、胰液等)、呼吸(支气管液等)、其他系统

(唾液等)等[5], 均可发挥不同作用。

乳铁蛋白可对结直肠癌的发生和转移表现出抑制作用, 结合既往对乳铁蛋白的研究可知, 其可通过以下途径在抗肿瘤方面发挥效应: ① 乳铁蛋白可刺激机体, 激发免疫系统来发挥对抗肿瘤功能, 这种功能一方面可通过增强免疫相关细胞的活性, 另一方面可通过增加免疫细胞数量、诱导并活化细胞因子参与生成。如乳铁蛋白通过免疫效应来增强细胞免疫及 Th1 细胞介导的细胞免疫应答, 主要是使自然杀伤细胞活化[5], 增强自然杀伤细胞对肿瘤细胞的敏感性及溶胞作用, 另外, 乳铁蛋白也可通过另一效应细胞 - 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)发挥上述作用[6], 故其免疫作用是通过作用于多种效应细胞来共同实现的。② 受体介导多种信号通路也可受乳铁蛋白的调节, 通过负调节促炎因子和促转移性因子的生成, 从而改变癌细胞因子的生存环境, 避免肿瘤细胞进一步转移、迁徙。例如 VEGF 升高在正常黏膜演变为癌的过程中是一个不良信号, 缺氧环境推动 VEGF 高度表达, 促进肿瘤血管增生导致肿瘤侵袭和转移。VEGF 与结直肠癌密切相关, 乳铁蛋白可抑制血管内皮生长因子(VEGF) [7], 从而抑制肿瘤介导的血管生成, 也可通过诱导抗血管生成性细胞因子(如白介素-18、干扰素- γ)的产生发挥抗血管生成的作用[8], 这与肿瘤的发生、转移过程关系重大。③ 细胞周期调控机制也不例外, 研究显示[9], 乳铁蛋白的生长抑制作用通过 p27/环素 E 依赖性通路进行调节, 该通路可能部分通过 Akt 磷酸化的变化进行调节。④ 乳铁蛋白也能诱导肿瘤细胞发生凋亡。Lee 等报道[10], 通过调节 C-Jun N-终端激酶(JNK)活性, 对应 T 细胞中的 LF 以某种方式诱发相应肿瘤细胞凋亡。

此外, 研究表明, 乳铁蛋白可能在 fas 介导凋亡的基础上, 增强 Bax 介导的线粒体的凋亡, 可显著增加小肠白细胞组分、淋巴组织和固有层中 NK 细胞的数量。乳铁蛋白可以提高靶细胞的敏感性, 并激活效应细胞[11]。

吴雪芳研究证实 K-RAS、p53 与结直肠癌的发生密切相关[12], Bcl-2 及 caspase-3 是结直肠癌发生、进展介导通路中的重要分子, 乳铁蛋白与这些调控因子有交叉联系, 故其与结直肠癌预后、进展有者莫大的关系。综上所述, 当机体发生结直肠癌病变时, 存在于中性粒细胞中的乳铁蛋白可通过多种途径发挥其抗肿瘤作用, 且其在血清中可被检测到, 采样方便快捷、风险小, 人群筛查参与率、依从性强, 中性粒细胞在血中表达稳定, 其水平变化或可作为一种标志物, 为结直肠早期诊断、筛查提供新思路。

3. 环氧化酶-2 与结直肠癌

环氧化酶(COX)有两种同工酶, 分为诱导型和结构型, 即 COX-2、COX-1 [13], 其中 COX-2 可将花生四烯酸催化代谢为多种前列腺产物, 这些代谢产物与结直肠肿瘤的发生有关[14]。高脂饮食是结直肠癌患病的高危因素[15], 花生四烯酸又是动物脂肪衍生的主要具有生物活性的脂质成分, 脂肪酸可以被用来合成磷脂, 也可以被释放, 脂肪酸和谷氨酸参与免疫应答, 因其具有抑制免疫应答作用, 使得肿瘤细胞可以免受攻击得以保全。

陈瀚宇[16]研究发现, 传统的 NSAID 和 COX-2 选择性抑制剂 很可能通过依赖 COX 和非依赖 COX 的机制联合发挥抗肿瘤作用。这也进一步表明研究结直肠癌患者血清 COX-2 水平有着重要价值。

在正常生理状态下, COX-2 可通过炎症、毒素、丝裂原、生长因子、癌基因等的诱导可大量生成[17], 在肺癌、胃癌、乳腺癌等中可高度表达, 另有研究证明环氧化酶-2 的过表达在结直肠正常-腺瘤-癌序列中是增加的, 而且, 相比低级别管状腺瘤, 在高级别绒毛状腺瘤中可以观察到 COX-2 高表达的趋势[18], 但其在结直肠癌中的作用机制有待进一步研究, 考虑与多种致癌机制相关。例如在① PTEN/PI3K 信号转导通路中, PTEN 是一种肿瘤抑制因子, 通过催化 PI3K 产生的磷脂酰肌醇-(3,4,5)-三磷酸(PIP3)的降解负调控磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/AKT/mTOR 通路, 在结直肠癌中的 PTEN 表达明显低于正常小肠黏膜和腺瘤性息肉, 且 PTEN 基因在癌细胞侵袭、发展转移中发挥其生物学作用, Yan Yang 研究显示[19]血清 PTEN

表达被淡化,并参与了CRC的发展,结直肠癌发病启动因素之一是PTEN不同寻常的表达降低及变异所致。常剑[20]的研究证实:花生四烯酸通过COX-2酶代谢产生活性氧下调PTEN活性,并激活PI3K-AKT促进结直肠癌生长;COX-2抑制剂可间接促进PTEN表达,抑制结直肠癌生长,能够作为CRC的潜在治疗靶点。

同样Soichiro [21]发现,在胃癌细胞系中,COX-2抑制剂通过阻碍细胞周期进展、诱导细胞凋亡可抑制前列腺素生成,结果反向表明PTEN和Akt受COX-2调控,特别是MKN-45的Fas介导是否凋亡的过程。而PTEN和Fas在结直肠癌发病机制中也有涉及,因此,COX-2抑制剂和抗fas抗体可能被认为是很有前景的抗癌分子。②对肿瘤细胞而言,COX-2可加快其生长增殖、分化程度,相反的能够抑制癌细胞自动凋亡。③对肿瘤血管而言,COX-2不管是在肿瘤细胞内还是在癌组织血管内皮细胞中,在呈过表达状态下,VEGF可受到调控,表达上调,从而形成更多的肿瘤血管。④对肿瘤侵袭和转移而言,COX-2是正向调控的,同样在过表达状态下,它可以促进基质金属蛋白酶-2和9的表达上调来促进肿瘤细胞转移[22],故COX-2表达上调在结直肠癌的发生中起着重要作用,COX-2作为结直肠癌肿瘤标志物的诊断价值已被证实。

研究显示[23],在结直肠癌的诊断中,相比较血清CEA的敏感性、特异性,血清COX-2水平均优于它,联合检测可提高诊断的敏感度及诊断准确率,有作为早期筛查指标的潜在价值,对临床中应用提供了更多参考。

4. 内皮细胞特异性分子-1与结直肠癌

内皮细胞特异性分子-1(ESM-1),是一种限制性蛋白聚糖,它的分泌细胞包括血管内皮细胞、支气管细胞等多种,且富含半胱氨酸。其在胃肠道中均有表达,且表达受转录因子、细胞因子、生长因子等多因素复杂因子介导。目前知道的调控因子有:血管内皮细胞生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、核因子 κ B(NF- κ B)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、维甲酸、白介素-4(IL-4)、脂多糖(LPS)、佛波酯(PMA)、转录因子Hhex、碱性成纤维细胞生长因子(FGF-2, bFGF)、胞内磷脂酰肌醇激酶PI3K等,这些调控因子提示ESM-1有可能也参与到了细胞之间或细胞-基质之间的相互作用。张伟[24]发现肿瘤患者组织学分化程度、TNM国际分期、癌肿浸润深度及淋巴结转移与血清ESM-1水平显著相关,另有分析证实,死亡风险高的患者往往血清中ESM-1水平呈高表达。这些发现提示血清ESM-1水平参与了肿瘤的发展和转移,ESM-1的循环水平可能反映肿瘤血管生成的刺激,ESM-1可作为结直肠癌早期检测的血清标志物,并具有预后意义。

最新研究显示[25],ESM-1作为潜在的结直肠癌生物标志物之一,对结直肠癌的诊断具有重大价值。但目前确切机制未有明确结果,考虑与其促肿瘤作用相关,主要有:参与了细胞增殖及促进有丝分裂、免疫反应、血管生成、淋巴管增生等过程,涉及到肿瘤的发生、生长、转移等多个环节,如促进肿瘤血管形成、丰富淋巴管的生成、降低免疫功能,尤其是间接参与血管生成机制。任何肿瘤的播散转移都离不开血供,而血供却依赖于“四通八达”的畸形或异常肿瘤血管形成,这是目前大家一致认同的观点。

张欣霞[26]的数据表明,在内皮细胞中,VEGF在肿瘤进展中起到重要作用,其可诱导ESM-1分子的转录和表达,从而促进肿瘤血管形成。研究表明[27]ESM-1参与了结直肠癌细胞增殖的过程。在某些细胞中ESM-1可过表达,通过akt依赖的NF- κ B通路的激活增强细胞增殖。同样,ESM-1与NF- κ B相互作用也可激活NF- κ B启动子发挥同样作用。此外,ESM-1作为结直肠癌细胞内分子的作用:结直肠癌细胞中ESM-1分子的表达受小干扰RNA负性调控,ESM-1siRNA的表达主要通过akt依赖性抑制NF- κ B/I κ B通路,并相互降低磷酸化akt、p38、ERK1和HSP27等一系列信号分子的表达,缩短癌细胞生存期。ESM-1siRNA也可通过诱导PTEN导致G1期细胞周期阻滞,从而抑制细胞周期,达到抑制肿瘤

侵袭可能。

综上可得,在大肠癌中,ESM-1有潜力成为一个新的生物学指标,用于筛查、评估预后,甚至成为一个新的抗肿瘤药物治疗的靶点,进一步为分子生物学提供新的研究方向。ESM-1对结直肠癌的诊断效率高于CEA及CA19-9,且ESM-1与结直肠癌晚期(TNM分期III、IV期)风险相关,对结直肠癌的诊断和分期有重要的应用价值。ESM-1作为一种分泌性的蛋白,其特性决定了其随血液流动的特点,也决定了其易于检测的优点,与粪便、内镜、影像学等检测方法相比还具有费用不高、患者易于接受、无需肠道准备、便于批量检测、操作简单、无明显并发症等优点,非常适合用于大规模筛查,若在筛查中发现ESM-1上升,结合其他症状、体征、辅助检查等有针对性进一步检查确诊并治疗,有望达到我们预期中早期诊疗的美好设想。

5. 展望

结直肠癌作为世界三大常见肿瘤之一,其发生是一个逐渐进展的复杂过程,并不是一蹴而成,这就为我们的尽早诊断、对症提供了更多可能性,也使得我们能够提高警觉,让病变在癌前期甚至潜伏阶段就可被发现,从而达到降低结直肠癌发病率的目的,如肠息肉,特别是腺瘤、绒毛状及混合型息肉,尽早治疗是最理性的控制肿瘤发生的方法。

然而,虽然医学在不断进步,肿瘤疾病复杂性也远超出我们的想象,目前临床用于治疗肿瘤的方法、措施仍然有限,因此我们需要在源头和过程中解决问题,早期大范围筛查、进一步研究新的治疗靶点显得格外重要,需要更多新的方向。但目前临床应用的早期筛查的手段,不是不适合大范围筛查,就是特异性、敏感性低,所以寻找更加便捷、特异性强、敏感性高的新型肿瘤标志物迫在眉睫。在结直肠癌发生、发展过程中,血清乳铁蛋白可通过免疫作用、抑制VEGF等促肿瘤血管形成因子、多因子介导通路和负性调节细胞增殖周期等发挥效能。血清环氧酶-2、内皮细胞特异分子-1发挥其促癌作用,在结直肠癌病变中,对于其发生以及进展后的侵袭、转移甚至后期治疗方案制定中均扮演了重要角色,或可为抗肿瘤治疗提供不一样的新思路,如将抗血管生成药物应用于抑癌治疗中。本文探讨了血清乳铁蛋白、环氧酶-2、内皮细胞特异分子-1三种因子在结直肠癌中的表达及意义,且部分已证明其敏感性、特异性较目前较成熟的血清CEA高,这有助于了解当前结直肠癌筛查和早诊断生物标志物研究现状,并为将来将其开发为有效的结直肠癌筛查指标提供理论参考,使其能更好的服务于临床。

基金项目

青海省消化系统疾病临床医学研究中心(编号:2019-SF-L3)。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 中华医学会消化病学分会. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识[J]. 中国医刊, 2015, 1(11): 124-140.
- [3] 李娜, 李宏斌, 朱蕾, 赵车冬, 刘军辉. 血清CEA、CA199和CA153检测对判定结肠癌发生发展的价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3): 396-398.
- [4] Farnaud, S. and Evans, R.W. (2003) Lactoferrin—A Multifunctional Protein with Antimicrobial Properties. *Molecular Immunology*, **40**, 395-405. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(03\)00152-4](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(03)00152-4)
- [5] 陈晓泓, 张博恒. 乳铁蛋白在肿瘤治疗中的作用机制[J]. 复旦学报(医学版), 2010, 37(1):119-121.
- [6] 岳硕豪, 田弛, 胡元昭, 张军林. 抗癌肽研究进展[J]. 生物技术通报, 2017, 33(11): 41-47.
- [7] 王晓君. miRNA-214通过靶向 β -catenin通路抑制肝癌生长[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2013.

- [8] Kuhara, T., Itoh, T., *et al.* (2000) Orally Administered Lactoferrin Exerts an Antimetastatic Effect and Enhances Production of IL-18 in the Intestinal Epithelium. *Nutrition and Cancer*, **38**, 192-199. https://doi.org/10.1207/S15327914NC382_8
- [9] Xiao, Y., *et al.* (2004) Lactoferrin Down-Regulates G1 Cyclin-Dependent Kinases during Growth Arrest of Head and Neck Cancer Cells. *Clinical Cancer Research*, **10**, 8683-8686. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0988>
- [10] Lee, S.-H., *et al.* (2009) Requirement of the JNK-Associated Bcl-2 Pathway for Human Lactoferrin-Induced Apoptosis in the Jurkat Leukemia T Cell Line. *Biochimie*, **91**, 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.004>
- [11] Fujita, K.-I., *et al.* (2004) Lactoferrin Modifies Apoptosis-Related Gene Expression in the Colon of the Azoxymethane-Treated Rat. *Cancer Letters*, **213**, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.03.029>
- [12] 吴雪芳, 李霜, 胡建军, 杨迎春, 龙艳丽, 王剑, 易韦. 结直肠癌中 K-RAS 基因突变与 p53 蛋白表达的临床意义及相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(10): 1215-1218.
- [13] Mazurek, S., *et al.* (2005) Pyruvate Kinase Type M2 and Its Role in Tumor Growth and Spreading. *Seminars in Cancer Biology*, **15**, 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2005.04.009>
- [14] Wang, D.Z. and DuBois, R.N. (2010) Eicosanoids and Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 181-193. <https://doi.org/10.1038/nrc2809>
- [15] Garcia-Villatoro Erika, L., *et al.* (2020) Effects of High-Fat Diet and Intestinal Aryl Hydrocarbon Receptor Deletion on Colon Carcinogenesis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, **318**, G451-G463. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00268.2019>
- [16] 陈瀚宇, 王锡山. 大肠癌预防中非甾体抗炎药的新靶点及新药物的研究[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2013, 2(3): 123-126.
- [17] Lüftner, D., *et al.* (2000) Tumor Type M2 Pyruvate Kinase Expression in Advanced Breast Cancer. *Anticancer Research*, **20**, 5077-5082.
- [18] Albasri, A.M., *et al.* (2018) Impact of Cyclooxygenase-2 Over-Expression on the Prognosis of Colorectal Cancer Patients. An Experience from Western Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, **39**, 773-780. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.8.22837>
- [19] Yang, Y., *et al.* (2020) Serum Levels of PTEN mRNA in Colorectal Cancer: A Case-Control Study. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **48**, 789-793. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1576708>
- [20] 常剑, 陶京, 朱忠超, 方琦, 李汉军, 朱孔凡. 花生四烯酸通过 COX-2 酶代谢氧化失活 PTEN 促进结直肠癌生长[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 4001-4006.
- [21] Soichiro, H., *et al.* (2005) COX-2 Inhibitor, NS398, Enhances Fas-Mediated Apoptosis via Modulation of the PTEN-Akt Pathway in Human Gastric Carcinoma Cell Lines. *DNA and Cell Biology*, **24**, 141-147. <https://doi.org/10.1089/dna.2005.24.141>
- [22] Tsujii, M. and Dubios, R.N. (1995) Alterations in Cellular Adhesion and Apoptosis in Epithelial Cells Overexpressing Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2. *Cell*, **83**, 493-501. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90127-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90127-2)
- [23] Yang, W.L., *et al.* (2018) Value of Combined Detection of Serum Carcino-Embryonic Antigen, Carbohydrate Antigen 19-9 and Cyclooxygenase-2 in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Oncology Letters*, **16**, 1551-1556. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8792>
- [24] 张伟, 马晓龙, 艾建中. FBXW7 及 c-Myc 蛋白在人胃癌组织中的表达及其与胃癌临床病理特征的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(7): 751-754.
- [25] 李世龙, 张宝, 宋扬, 吴丹, 牛蕊, 秦莉. 血清 ESM-1 和 CEA 及 CA199 检测对结直肠癌诊断价值探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(15): 1119-1123.
- [26] 张欣霞, 陈婷, 涂盛, 姚定国. 胰岛素信号通路与肿瘤风险相关性的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(5): 418-422.
- [27] Li, F.C., *et al.* (2008) Involvement of Highly Sulfated Chondroitin Sulfate in the Metastasis of the Lewis Lung Carcinoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 34294-34304. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806015200>