DOI:10.16016/j.2097-0927.202110140

细胞外基质蛋白1在结直肠癌中的表达和临床意义

隆思睿[1],向德兵[2],申 艺[1],孙贵银[1,2] 646000 四川 泸州,西南医科大学附属医院肿瘤科[1];402260 重庆,重庆市江津区中心医院肿瘤科[2]

[摘要] **目的** 探讨细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1, ECM1)在结直肠癌中的表达水平及其临床意义。**方法** 收集肿瘤基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA, cancergenome.nih.gov/)、基因表达汇编(Gene Expression Omnibus, GEO,ncbi.nlm.nih.gov/geo/)数据库中结直肠癌组织及正常组织中的测序数据,分析ECM1在二者之间的表达差异及其与肿瘤的分期、预后的关系;收集重庆市江津区中心医院石蜡保存的标本及-80 ℃保存的新鲜结直肠癌组织,用免疫组化、RT-qPCR及Western blot检测ECM1在结直肠癌组织中的表达情况,χ^2检验分析ECM1表达水平与患者临床病理特征之间的相关性,Kaplan-Meier分析ECM1的表达与结直肠癌患者预后之间的关系,Cox比例风险回归模型分析影响结直肠癌患者预后的临床指标。利用GSEA软件对TCGA数据库中结直肠癌*ECM1*基因进行富集分析,探究ECM1参与结直肠癌发生发展过程的可能调控通路。**结果** 分析TCGA数据显示,在结直肠癌组织中,*ECM1* mRNA的表达明显高于正常组织($P<0.000\ 1$),Ⅲ~Ⅳ期结直肠癌患者表达量明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.05$)。GEO数据库生存分析显示,ECM1高表达的患者预后较差($P<0.01$)。免疫组化、RT-qPCR及Western blot结果证实,ECM1在癌组织中的表达较癌旁正常组织上调($P<0.001$),其表达与患者淋巴结转移情况($P<0.01$)、TNM分期($P<0.01$)、神经侵犯($P<0.05$)和血清CEA水平($P<0.01$)密切相关。Kaplan-Meier生存分析显示,高表达ECM1的患者总生存时间明显缩短($P<0.01$),ECM1($HR=3.556$, $P<0.01$)是结直肠癌患者预后的独立危险因素。ECM1高表达样本富集到细胞外基质受体相互作用、焦点粘连、细胞黏附分子等相关基因集。**结论** ECM1在结直肠癌患者癌组织中高表达,与不良预后相关,并在结直肠癌的侵袭转移过程中发挥着重要的作用。

[关键词] 细胞外基质蛋白1;结直肠癌;病理特征;预后;肿瘤转移
[中图法分类号] R341;R730.23;R735.35 [文献标志码] A

Expression and clinical significance of extracellular matrix protein 1 in colorectal cancer

LONG Sirui[1], XIANG Debing[2], SHEN Yi[1], SUN Guiyin[1,2] [1]Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan Province, 646000; [2]Department of Oncology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing, 402260, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of extracellular matrix protein 1 (ECM1) in colorectal cancer. **Methods** The data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database and Gene Expression Omnibus (GEO) database were used to compare the difference of ECM1 expression level in colorectal cancer tissues and adjacent tissues, and to explore the relationship of the level with tumor stage and prognosis. Paraffin preserved specimens and fresh specimens preserved at -80 ℃ and their corresponding clinical data were collected from Jiangjin District Central Hospital. The expression of ECM1 in these tissues was detected by immunohistochemical assay, RT-qPCR and Western blotting. *Chi*-square test was used to analyze the correlation of ECM1 level with patients' clinicopathological features. Kaplan-Meier survival analysis was adopted to analyze the relationship between the expression and prognosis. Cox proportional hazard regression analysis was employed to explore the indicators affecting the prognosis of the

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0183)
[通信作者] 孙贵银,E-mail:sunriseok@126.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

patients. ECM1 gene in colorectal cancer in TCGA database was enriched and analyzed by GSEA software to speculate the possible regulatory pathway of the gene involved in the occurrence and development of the cancer. **Results** Analysis on the data from TCGA database showed that ECM1 expression was higher in colorectal cancer tissues than adjacent normal tissues ($P<0.000\ 1$), and also higher in TNM stage Ⅲ~Ⅳ when compared with stage Ⅰ~Ⅱ colorectal cancer patients ($P<0.05$). Survival analysis on the data from GEO database found that the patients with high ECM1 expression had poorer prognosis ($P<0.01$). The results of immunohistochemical, qPCR and Western blotting confirmed that the expression of ECM1 was up-regulated in the cancer tissues than the adjacent normal tissues, and its expression was closely associated with lymph node metastasis ($P<0.01$), TNM stage ($P<0.01$), nerve invasion ($P<0.05$) and serum carcinoembryonic antigen (CEA) level ($P<0.01$). Kaplan Meier survival analysis suggested that the overall survival of the patients with high ECM1 expression was significantly shortened ($P<0.01$). Cox regression analysis indicated that ECM1 was an independent risk factor for the prognosis ($HR=3.556$, $P<0.01$) and should be used for predicting the prognosis of colorectal cancer. High expression of ECM1 was enriched into gene sets related to extracellular matrix receptor interaction, focal adhesion, cell adhesion molecules and so on. **Conclusion** ECM1 is highly expressed in colorectal cancer and associated with poor prognosis, and may play important role in the invasion and metastasis of the tumor.

[**Key words**] extracellular matrix protein 1; colorectal cancer; pathological characteristics; prognosis; neoplasm metastasis

Supported by the General Program of Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2020jcyj-msxmX0183). Corresponding author: SUN Guiyin, E-mail: sunriseok@126.com

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,在全球所有癌症类型中,其发病率位于第三、病死率位于第二[1]。大部分的结直肠癌在被发现时已经进展到了中晚期,给结直肠癌的治疗带来了较大的挑战,也导致了患者的不良预后。目前,结直肠癌的发病机制尚未完全阐明,因此,寻找有价值的分子靶点十分重要,可为结直肠癌患者提供新的治疗手段。

细胞外基质蛋白 1(extracellular matrix protein 1, ECM1)是一种分泌型糖蛋白,参与胚胎软骨形成、皮肤分化、上皮细胞的增殖、血管生成和肿瘤的侵袭与转移等过程[2]。近年来,大量研究发现,ECM1 在乳腺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤组织中高表达,且与肿瘤的增殖、侵袭、迁移、凋亡、上皮间质转化等多个生物学过程相关[3-14]。有研究发现 ECM1 在结直肠癌组织中的表达明显增高,可能与淋巴结转移相关,但其样本量较少,且未阐明其可能涉及的相关机制[15-16]。本研究拟观察 ECM1 在结直肠癌组织中的表达情况,分析其表达水平与患者临床病理特征及生存预后之间的关系,探讨 ECM1 在结直肠癌发生发展中的作用及其相关分子机制,以期为结直肠癌的治疗提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

免疫组化临床样本来自 2016-2019 年在重庆市江津区中心医院行结直肠癌根治性手术的结直肠癌患者,共计 120 例;Western blot 及 RT-qPCR 检测样本为 2021 年 3-6 月在同院收集的新鲜结直肠癌及癌旁组织 16 例,液氮速冻后置于-80 ℃保存。纳入标准:①初次诊断为结直肠癌;②术后病理结果证实为结直肠癌,癌旁组织无癌细胞浸润;③有完整的临床病理资料;④患者术前未接受过手术、放化疗、免疫治疗及其他抗肿瘤治疗。排除标准:①因其他原因导致死亡的患者;②同时合并有其他恶性肿瘤;③复发或转移性结直肠癌。本研究经重庆市江津区中心医院伦理委员会审核批准(KY2020010),且获得患者知情同意。术后长期随访,随访时间截止为 2021 年 9 月 27 日。

1.2 方法

1.2.1 数据库资料分析 在肿瘤基因图谱肿瘤基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA, cancergenome.nih.gov/)、基因表达汇编(Gene Expression Omnibus, GEO, ncbi.nlm.nih.gov/geo/)中收集结直肠癌组织的测序数据,分析 ECM1 在结直肠癌与正常组织中的表达情况及其与 TNM 分期、生存预后之间的关系。进行生存分析时,使用 survminer 包确定最佳截断值,将患者分为 ECM1 高表达组和低表达组。

1.2.2 免疫组织化学染色 将选取的蜡块进行 3 μm 连续切片,严格按照通用二步法试剂盒(PV-9000,北京中杉金桥)说明书操作,一抗 ECM1(1∶250,

Abcam)在4 ℃中孵育过夜,二抗孵育后DAB染色,苏木精复染,最后封片。阴性对照用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗。免疫组化总得分为阳性表达细胞数得分×阳性表达细胞着色强度得分,将总分<4分记为ECM1阴性表达;总分≥4分记为ECM1阳性表达;ECM1阳性表达细胞数计分规则:100倍显微镜下观察,阳性细胞比例≤5%记为0分;>5%~25%记为1分;>25%~50%记为2分;>50%~75%记为3分;>75%~100%记为4分。ECM1阳性表达细胞着色强度计分规则:阳性表达细胞质无着色记为0分;淡黄色记为1分;棕黄色记为2分;棕褐色记为3分。同一切片由2位经验丰富的病理科医师独立确定并评分,切片最终得分取二者平均值。

1.2.3　总RNA提取、反转录及实时荧光定量PCR　用TRIzol试剂(擎科,TSP401)从临床样本中提取总RNA,并测定$D(260)/D(280)$及RNA浓度,使用Rever-Tra Ace® qPCR RT Kit(TOYOBO,FSQ-101)将总RNA反转录为cDNA,最后使用SYBR® Green Realtime PCR Master Mix(TOYOBO,QPK-201)进行实时荧光定量PCR检测。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对基因表达。内参β-actin上游引物:5′-ACCCCGTGCTGCACCGAG-3′,下游引物:5′-TCCCGGCCAGCCAGGTCCA-3′,产物长度为249 bp;ECM1上游引物:5′-CCTGGGCTGATCCACA-ACAT-3′,下游引物:5′-TTGGCGTTCTCAGTGTCTCC-3′,产物长度为239 bp。ECM1、β-actin引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司。实验重复3次。

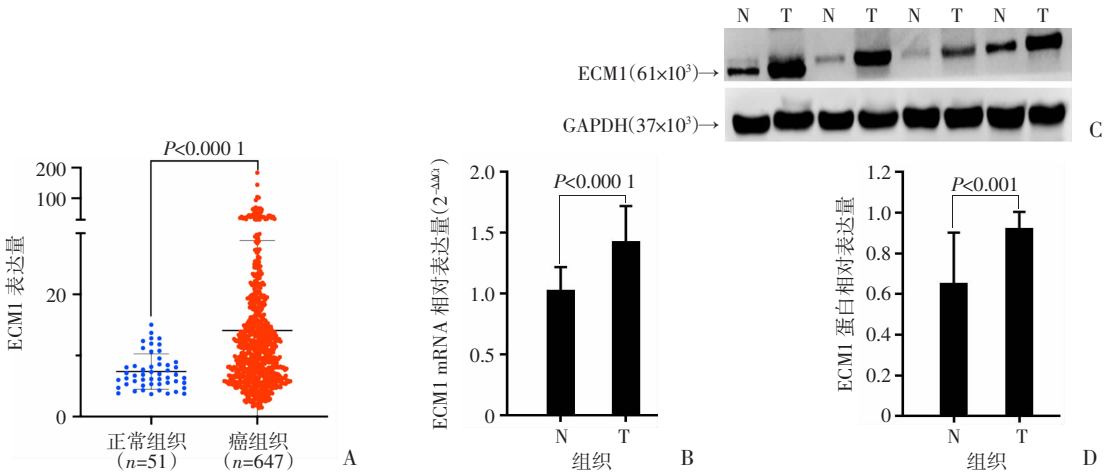
1.2.4　Western blot检测　用RIPA裂解液(含1% PMSF,Thermo, USA)裂解组织提取总蛋白,BCA法试剂盒(碧云天,P0012)测定蛋白浓度,进行SDS-PAGE电泳,然后转印到PVDF膜,5%脱脂牛奶封闭2 h,一抗4 ℃孵育过夜,二抗(碧云天,1∶1 000)室温孵育2 h,然后用ECL试剂(Thermo)检测目的条带,结果进行半定量分析,所用一抗ECM1(Abcam)、GAPDH(CST)均按照1∶1 000稀释。实验重复3次。

1.2.5　基因富集分析　收集TCGA数据库来源的结直肠癌*ECM1* mRNA表达情况,根据其中位数将基因表达数据分为高、低两组,运用GSEA软件进行基因富集分析,参照基因集为c2.cp.kegg.v7.4symbols.gmt,按缺损加权富集统计的方法,设置随机组合次数为1 000次。

1.3　统计学分析　采用SPSS 26.0软件及Graphpad Prism 9进行统计学分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,Shapiro-wilk检验数据分布情况,符合正态分布的数据两组间比较采用t检验,非正态分布数据两组间比较采用Mann-Whitney检验;ECM1表达水平与临床病理特征的关系采用χ^2检验,Kaplan-Meier法分析ECM1表达水平与结直肠癌预后的关系,Cox比例风险回归模型分析影响预后的因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。错误发现率(FDR)<0.5的基因集作为显著富集基因集。

2　结果

2.1　ECM1在结直肠癌组织中表达上调　TCGA数据库分析结果表明,ECM1在结直肠癌组织中表达较正常组织显著升高($P<0.000\ 1$,图1A)。为了验证上述结果,收集16例结直肠癌新鲜组织,分别采用RT-qPCR和Western blot检测ECM1在结直肠癌及癌旁组织中mRNA及蛋白水平的表达差异。结果发现,结直肠癌组织中ECM1的mRNA($P<0.000\ 1$,图1B)和蛋白($P<0.001$,图1C、D)表达水平均较癌旁正常组织升高。



A:TCGA数据库中ECM1在结直肠癌组织和正常组织中的表达;B:qPCR检测16例结直肠癌新鲜组织中*ECM1* mRNA的表达;C、D:Western blot检测4对组织中ECM1蛋白的表达及半定量分析　N:癌旁组织,T:结直肠癌组织

图1　ECM1在结直肠癌患者癌组织及癌旁组织中的表达

2.2 ECM1 的表达与结直肠癌患者临床病理特征之间的关系

收集 TCGA 数据库中不同 TNM 分期的结直肠癌患者的 ECM1 表达量,分析发现,ECM1 在Ⅲ~Ⅳ期结直肠癌患者中的表达水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.05$,图 2)。采用免疫组化检测 EMC1 在 120 例结直肠癌患者及癌旁组织的石蜡标本中的表达(图 3)。结果显示,ECM1 在癌组织中阳性表达率为 73.3%(88/120),显著高于癌旁组织(20.0%,$P<0.001$)。进一步分析其表达与患者临床病理特征之间的关系发现,ECM1 的表达与患者有无淋巴结转移($P<0.01$)、TNM 分期($P<0.01$)、神经侵犯($P<0.05$)和血清癌胚抗原水平($P<0.01$)密切相关,见表 1。

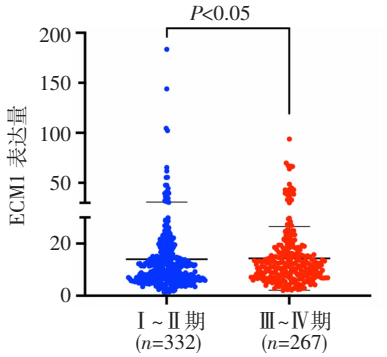
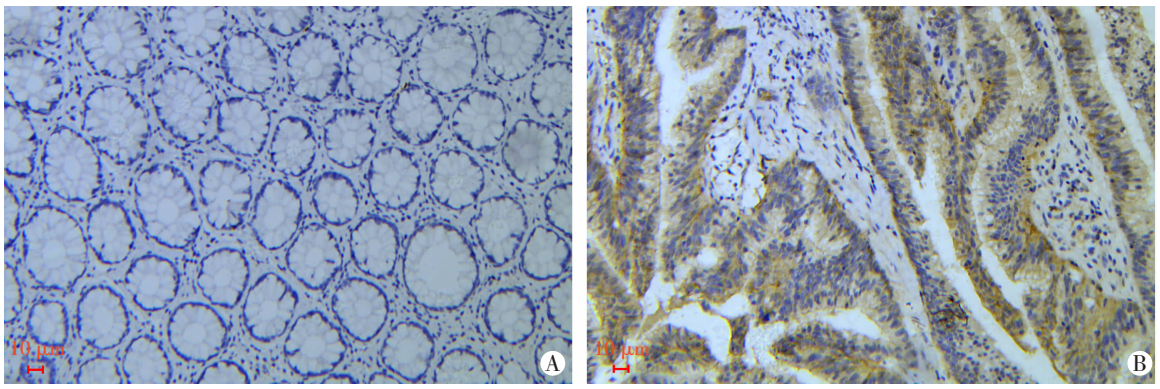


图 2 TCGA 数据库中结直肠癌 TNM 分期不同的患者 ECM1 的表达差异

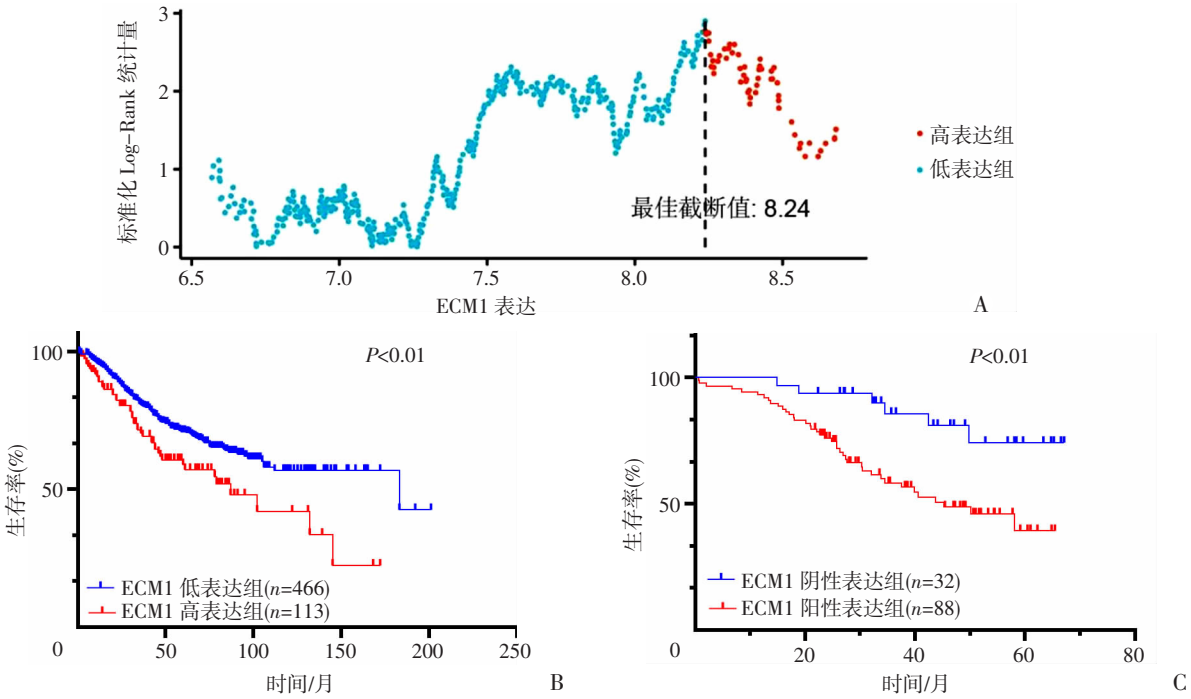


A:癌旁组织 ECM1 为阴性表达,切片免疫组化得分<4 分;B:癌组织 ECM1 为阳性表达,切片免疫组化得分≥4 分

图 3 ECM1 在结直肠癌组织及癌旁组织中的表达

表 1 ECM1 表达与结直肠癌患者临床病理特征之间的关系[例(%)]

临床病理特征	n	ECM1+(n=88)	ECM1−(n=32)	P 值	临床病理特征	n	ECM1+(n=88)	ECM1−(n=32)	P 值
性别					脉管侵犯				
男	76	54(61.36)	22(68.75)	0.458	无	73	53(60.23)	20(62.50)	0.822
女	44	34(38.64)	10(31.25)		有	47	35(39.77)	12(37.50)	
年龄/岁					神经侵犯				
<60	37	25(28.41)	12(37.5)	0.340	无	73	48(54.55)	25(78.13)	0.019
≥60	83	63(71.59)	20(62.5)		有	47	40(45.45)	7(21.87)	
肿瘤部位					淋巴结转移				
左半结肠	25	20(22.73)	5(15.63)	0.559	无	60	37(42.05)	23(71.88)	0.004
右半结肠	14	9(10.23)	5(15.63)		有	60	51(57.95)	9(28.12)	
直肠	81	59(67.04)	22(68.74)		远处转移				
分化程度					无	108	79(89.77)	29(90.63)	0.891
高分化	2	2(2.27)	0	0.169	有	12	9(10.23)	3(9.37)	
中分化	105	74(84.09)	31(0.97)		TNM 分期				
低分化	13	12(13.64)	1(0.03)		Ⅰ~Ⅱ期	52	31(35.23)	21(65.63)	0.003
肿瘤长径/cm					Ⅲ~Ⅳ期	68	57(64.77)	11(34.37)	
<5	74	58(65.91)	16(50.00)	0.113	血清癌胚抗原/ng·mL^{-1}				
≥5	46	30(34.09)	16(50.00)		<5	39	21(25.00)	18(56.25)	0.001
					≥5	81	67(75.00)	14(43.75)	



A:GEO 数据库患者根据 ECM1 表达水平分组最佳截断值;B:GEO 数据库中 ECM1 不同表达水平对应的生存曲线;C:120 例患者 ECM1 不同表达水平对应的生存曲线

图 4 ECM1 的表达与结直肠癌患者预后之间的关系

2.3 ECM1 的表达与结直肠癌患者预后之间的关系

收集 GEO 数据库(GSE39528)中 579 例结直肠癌患者 ECM1 表达水平与生存信息,使用 survminer 包确定最佳截断值为 8.24,将患者分为 ECM1 高表达组和低表达组(图 4A),再使用 Kaplan-Meier 法分析结直肠癌 ECM1 高低表达与预后之间的关系。结果显示,ECM1 高表达组(n=113)的生存时间明显短于低表达组(n=466, P<0.01,图 4B)。根据免疫组化染色结果,将 120 例结直肠癌患者分为 ECM1 阳性表达组(n=88)和 ECM1 阴性表达组(n=32),Kaplan-Meier 生存分析显示,ECM1 阳性表达组患者总生存时间低于 ECM1 阴性表达组(P<0.01,图 4C);再将患者的临床病理信息及 ECM1 表达水平运用 Cox 比例风险回归模型进行单因素分析(表 2),结果显示,淋巴结转移(HR=2.002, P<0.05)、TNM 分期(HR=2.442, P<0.01)、ECM1 阳性表达(HR=3.373, P<0.01)、血清癌胚抗原(HR=2.077, P<0.05)、神经侵犯(HR=1.839, P<0.05)及远处转移(HR=3.031, P<0.01)的患者预后更差,而年龄、性别、肿瘤大小、分化程度等因素与预后无关。在此基础上,将单因素分析中具有统计学意义的指标纳入到多因素分析模型(表 3),结果显示,ECM1 阳性表达(HR=3.556, P<0.01)、淋巴结转移(HR=4.959, P<0.05)及远处转移(HR=7.818, P<0.001)是结直肠癌患者预后的独立危险因素。

表 2 结直肠癌患者预后的单因素分析

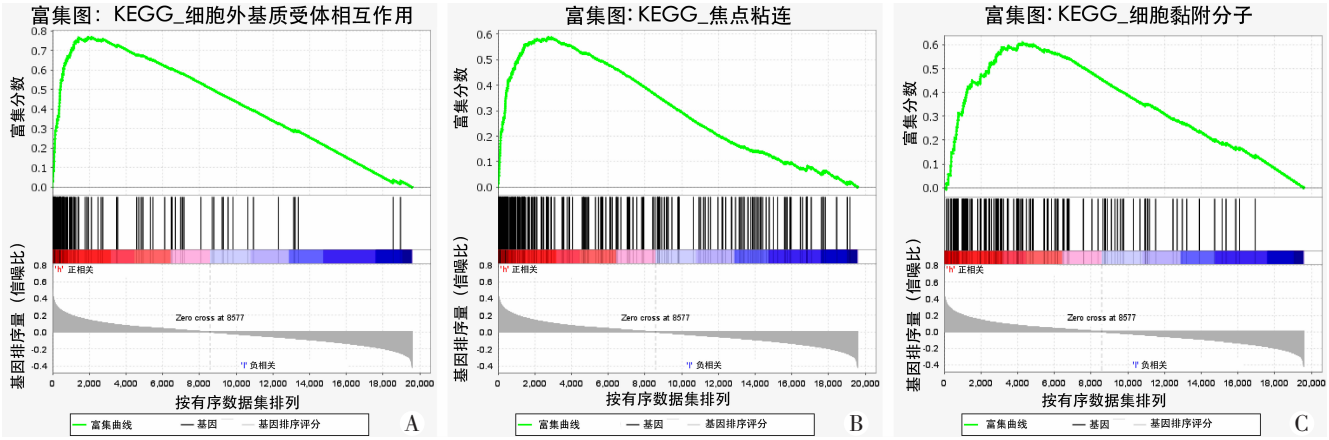
临床特征	HR(95%CI)	P 值
年龄	1.559(0.806~3.015)	0.187
性别	1.160(0.632~2.129)	0.633
分化程度	0.988(0.371~2.629)	0.981
肿瘤大小	0.687(0.370~1.274)	0.234
血清癌胚抗原	2.077(1.030~4.187)	0.041
发病部位	1.107(0.711~1.722)	0.654
TNM 分期	2.442(1.298~4.593)	0.006
淋巴结转移	2.002(1.106~3.622)	0.022
远处转移	3.031(1.452~6.329)	0.003
神经侵犯	1.839(1.026~3.295)	0.041
脉管侵犯	1.508(0.844~2.696)	0.165
ECM1 阳性表达	3.373(1.425~7.985)	0.006

表 3 结直肠癌患者预后的多因素分析

临床特征	HR(95%CI)	P 值
血清癌胚抗原	1.264(0.611~2.613)	0.528
TNM 分期	0.311(0.070~1.380)	0.124
淋巴结转移	4.959(1.285~19.140)	0.020
远处转移	7.818(2.572~23.764)	<0.001
神经侵犯	1.674(0.907~3.090)	0.099
ECM1 阳性表达	3.556(1.393~9.079)	0.008

2.4 ECM1 高表达组的基因富集分析结果

上述研究结果显示,ECM1 的表达与结直肠癌关系密切。为了进一步研究 ECM1 在结直肠癌发生发展



A:细胞外基质受体相互作用(NES=2.39, FDR<0.001,P<0.001);B:焦点粘连(NES=2.17, FDR<0.001, P<0.001);C:细胞黏附分子(NES=2.05, FDR<0.01, P<0.01)

图 5 结直肠癌 *ECM1* 基因在 TCGA 数据库中的富集分析

过程中所发挥的作用,利用 GSEA 软件对 TCGA 数据库中结直肠癌 *ECM1* 基因进行富集分析。结果显示,*ECM1* 高表达样本富集到细胞外基质受体相互作用(ECM receptor interaction)、焦点粘连(focal adhesion)、细胞黏附分子(cell adhesion molecules,CAM)等相关基因集(图 5),提示 ECM1 表达上调可能在结直肠癌侵袭与迁移过程中发挥重要作用。

3 讨论

细胞外基质蛋白 1(extracellular matrix protein 1,ECM1)是一种分泌性糖蛋白。近年来,ECM1 在恶性肿瘤的发生发展过程中的作用也逐渐被证实。研究表明 ECM1 在乳腺癌、肝癌、胃癌等恶性肿瘤中高表达,其患者生存时间明显缩短[7-9]。在乳腺癌中,ECM1 通过影响乳腺癌细胞增殖、调控上皮间质转化、肿瘤血管生成及癌细胞伪足的形成、维持肿瘤干细胞表型,从而促进乳腺癌的侵袭、转移及耐药等过程[10-14]。研究发现,ECM1 的表达与肝癌血管侵犯和 TNM 分级有关,可作为肝癌术后复发的预测指标,并揭示 ECM1 可能通过 TGF-β-Smad 信号通路调控 EMT 过程从而促进肝癌的侵袭与转移[7]。既往研究表明,ECM1 在结直肠癌组织中表达升高,且在转移性结直肠癌中升高更显著[15-16]。

本研究通过分析 TCGA 数据库发现,与正常结直肠组织相比,ECM1 在结直肠癌组织中的表达升高,且与患者的 TNM 分期相关,ECM1 在Ⅲ~Ⅳ期患者中的表达较Ⅰ~Ⅱ期患者明显增加。通过收集 GEO 数据库结直肠癌患者生存资料,分析 ECM1 的表达与患者的预后的关系发现,高表达 ECM1 的结直肠癌患者总生存时间明显低于低表达患者。进一步收集临床样本,得到与上述一致的结果,发现 ECM1 在结直肠癌组织中的 mRNA 及蛋白水平表达较正常组织均明显增高,且其表达与患者 TNM 分期、淋巴结转移、神经侵犯、血清癌胚抗原水平相关,生存分析提示 ECM1 的表达与结直肠癌患者的不良预后明显相关。通过 Cox 比例风险回归模型分析 ECM1 对预后的预测价值发现,ECM1 是结直肠癌的独立危险因素之一,对预测患者的预后具有一定的价值,ECM1 的表达也许可作为一项参考指标纳入结直肠癌患者生存预测。为了进一步研究 ECM1 在结直肠癌发生、发展过程中所发挥的作用,本研究对 TCGA 数据库中结直肠癌 *ECM1* 基因进行了富集分析。结果显示,在结直肠癌 ECM1 高表达样本中,细胞外基质受体相互作用、焦点粘连、细胞黏附分子等相关基因显著富集。大量研究证实,细胞外基质、焦点粘连、细胞黏附分子与恶性肿瘤的侵袭转移过程密切相关[17-19]。结直肠癌的复发与转移是导致患者不良预后的主要原因,结合既往学者对 ECM1 在恶性肿瘤中作用机制的研究,我们推测 ECM1 可能参与结直肠癌的发生及侵袭转移等过程,通过增加肿瘤的侵袭转移等能力来促进结直肠癌的进展。

综上所述,本研究通过对公共数据库及临床样本的检测与分析发现,ECM1 在结直肠癌中表达上调,其表达与癌症的进展相关,ECM1 高表达患者的总生存时间明显缩短,是结直肠癌患者预后的独立预测因素。通过进一步的基因富集分析发现,ECM1 可能参与了结直肠癌侵袭转移过程,但其发挥的作用及其相关的分子机制,还需要从相关体内体外实验得到证实。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer

statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] 于兆进, 唐海英, 魏敏杰. 细胞外基质蛋白-1在恶性上皮肿瘤中的研究进展[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(10): 1168-1171. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.10.016.
YU Z J, TANG H Y, WEI M J. The progression of extracellular matrix protein-1 in malignant epithelial tumors[J]. Shanxi Med J, 2016, 45(10): 1168-1171. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.10.016.

[3] JIA B, XIE T, QIU X L, *et al*. Long noncoding RNA FALEC inhibits proliferation and metastasis of tongue squamous cell carcinoma by epigenetically silencing ECM1 through EZH2[J]. Aging, 2019, 11(14): 4990-5007. DOI: 10.18632/aging.102094.

[4] YIN H J, WANG J S, LI H, *et al*. Extracellular matrix protein-1 secretory isoform promotes ovarian cancer through increasing alternative mRNA splicing and stemness[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1-19. DOI: 10.1038/s41467-021-24315-1.

[5] WANG Z C, ZHOU Q, LI A L, *et al*. Extracellular matrix protein 1 (ECM1) is associated with carcinogenesis potential of human bladder cancer[J]. Oncotargets Ther, 2019, 12: 1423-1432. DOI: 10.2147/ott.s191321.

[6] JEONG S, LEE S G, KIM H, *et al*. Simultaneous expression of long non-coding RNA FAL1 and extracellular matrix protein 1 defines tumour behaviour in young patients with papillary thyroid cancer[J]. Cancers, 2021, 13(13): 3223. DOI: 10.3390/cancers13133223.

[7] CHEN H, JIA W, LI J. ECM1 promotes migration and invasion of hepatocellular carcinoma by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 195. DOI: 10.1186/s12957-016-0952-z.

[8] LIU L Q, HU L, HU X B, *et al*. MiR-92a antagonized the facilitation effect of extracellular matrix protein 1 in GC metastasis through targeting its 3′UTR region[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 133: 110779. DOI: 10.1016/j.fct.2019.110779.

[9] LAL G, HASHIMI S, SMITH B J, *et al*. Extracellular matrix 1 (ECM1) expression is a novel prognostic marker for poor long-term survival in breast cancer: a Hospital-based Cohort Study in Iowa[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8): 2280-2287. DOI: 10.1245/s10434-009-0533-2.

[10] STEINHAEUSER S S, MORERA E, BUDKOVA Z, *et al*. ECM1 secreted by HER2-overexpressing breast cancer cells promotes formation of a vascular niche accelerating cancer cell migration and invasion[J]. Lab Investig, 2020, 100(7): 928-944. DOI: 10.1038/s41374-020-0415-6.

[11] SHIN I. HER2 signaling in breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1187: 53-79. DOI: 10.1007/978-981-32-9620-6_3.

[12] WU Q W, CHEN D H, LUO Q C, *et al*. Extracellular matrix protein 1 recruits moesin to facilitate invadopodia formation and breast cancer metastasis[J]. Cancer Lett, 2018, 437: 44-55. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.022.

[13] GÓMEZ-CONTRERAS P, RAMIRO-DÍAZ J M, SIERRA A, *et al*. Extracellular matrix 1 (ECM1) regulates the actin cytoskeletal architecture of aggressive breast cancer cells in part via S100A4 and Rho-family GTPases[J]. Clin Exp Metastas, 2017, 34(1): 37-49. DOI: 10.1007/s10585-016-9827-5.

[14] LEE K M, NAM K, OH S, *et al*. ECM1 regulates tumor metastasis and CSC-like property through stabilization of β-catenin[J]. Oncogene, 2015, 34(50): 6055-6065. DOI: 10.1038/onc.2015.54.

[15] 侯彦强, 娄加陶, 彭亮, 等. 结直肠癌组织中ECM1基因水平的测定及临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(17): 1960-1964. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.17.015.
HOU Y Q, LOU J T, PENG L, *et al*. Detection and clinical significance of ECM1 gene expression in colorectal cancer tissue[J]. World Chin J Dig, 2007, 15(17): 1960-1964. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.17.015.

[16] 侯彦强, 仲人前, 彭亮, 等. 结直肠癌组织ECM1蛋白的表达及诊断价值[J]. 山东医药, 2009, 49(52): 1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.52.001.
HOU Y Q, ZHONG R Q, PENG L, *et al*. Expression and diagnostic value of ECM1 in colorectal cancer tissues[J]. Shandong Med J, 2009, 49(52): 1-2. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2009.52.001.

[17] URRA F A, FUENTES-RETAMAL S, PALOMINOS C, *et al*. Extracellular matrix signals as drivers of mitochondrial bioenergetics and metabolic plasticity of cancer cells during metastasis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 751301. DOI: 10.3389/fcell.2021.751301.

[18] SCHUMACHER S, VAZQUEZ NUNEZ R, BIERTÜMPFEL C, *et al*. Bottom-up reconstitution of focal adhesion complexes[J]. FEBS J, 2021. [Online ahead of print]. DOI: 10.1111/febs.16023.

[19] LI M, WANG Y, LI M W, *et al*. Integrins as attractive targets for cancer therapeutics[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2726-2737. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.01.004.

(**收稿**:2021-10-23;**修回**:2021-12-17)

(编辑 汪勤俭)