

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.009

文章编号: 1005-8982 (2019) 11-0047-07

ANGPTL 3 和 ECE-1 在食管癌患者中的 表达及临床意义

刘仲阳, 袁欣

(保定市第二中心医院 胸外科, 河北 保定 072750)

摘要: 目的 检测血管生成素样蛋白3 (ANGPTL 3)、内皮素转化酶-1 (ECE-1) 在食管癌 (EC) 患者癌组织中的表达情况, 并探究其临床意义。**方法** 选取2011年1月—2013年1月保定市第二中心医院95例EC患者的癌组织及其癌旁正常组织的石蜡标本, 采用免疫组织化学法检测石蜡标本中ANGPTL 3、ECE-1表达情况, 分析ANGPTL 3、ECE-1表达与EC患者临床病理特征的关系, 采用Pearson相关分析方法分析EC癌组织中ANGPTL 3、ECE-1表达的相关性, 采用Kaplan Meier法及Cox回归模型分析ANGPTL 3、ECE-1表达对EC患者预后的影响。**结果** EC癌组织中, ANGPTL 3、ECE-1的阳性表达率均高于癌旁正常组织 ($P < 0.05$)。EC癌组织中, ANGPTL 3表达与肿瘤大小有关 ($P < 0.05$), ECE-1表达与肿瘤远处转移有关 ($P < 0.05$), 且ANGPTL 3与ECE-1表达呈正相关 ($r = 0.610, P = 0.000$)。Log-rank检验结果显示, ANGPTL 3阳性表达患者的术后总生存率和平均生存时间均低于ANGPTL 3阴性表达患者 ($P < 0.05$), 且ECE-1阳性表达患者的术后总生存率和平均生存时间均低于ECE-1阴性表达患者 ($P < 0.05$)。Cox回归分析显示: 远处转移、ANGPTL 3阳性表达、ECE-1阳性表达是EC患者生存预后的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** EC癌组织中ANGPTL 3、ECE-1均呈高表达状态, 两者呈正相关, 且ANGPTL 3、ECE-1高表达均与患者不良预后相关。ANGPTL 3、ECE-1具有作为EC患者病情评估、预后判断及治疗靶点的潜能。

关键词: 食管肿瘤; 糖蛋白类; 前蛋白转化酶类; 病理学, 临床; 预后

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

Clinical significance of ANGPTL3 and ECE-1 in patients with esophageal carcinoma

Zhong-yang Liu, Xin Yuan

(Department of Thoracic Surgery, The Second Central Hospital of Baoding,
Baoding, Hebei 072750, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of angiopoietin like protein 3 (ANGPTL 3) and endothelin converting enzyme-1 (ECE-1) in patients with esophageal carcinoma (EC). **Methods** A total of 95 patients with EC who were admitted in our hospital for surgery from January 2011 to January 2013 were involved in this study. Carcinoma tissues and the adjacent normal tissues were collected for identification of ANGPTL3 and ECE-1 protein expressions by immunohistochemistry assay. Correlation of ANGPTL 3/ECE-1 with the clinical characteristics was analyzed. Kaplan Meier survival model and Cox regression analysis were used to analyze the effect of ANGPTL 3 and ECE-1 expression on the prognosis of EC patients. **Results** Positive expression rates of ANGPTL 3 and ECE-1 in the EC carcinoma tissues were significantly higher than those in the adjacent normal tissues ($P < 0.05$). ANGPTL 3 expression was positively correlated with the tumor size and distant metastases. Moreover, there was a positive

收稿日期: 2018-12-25

[通信作者] 袁欣, E-mail: 287861231@qq.com; Tel: 13833007717

correlation between the expression of ANGPTL 3 and ECE-1 ($r = 0.610, P = 0.000$). The Log-rank results showed that the total survival rate and average survival time in patients with ANGPTL3 or ECE-1 positive expression were significantly lowered than those in patients with ANGPTL 3 negative expression ($P < 0.05$). Cox regression showed that distant metastasis, ANGPTL 3 and ECE-1 positive expression were risk factors for survival and prognosis of patients with EC ($P < 0.05$). **Conclusions** Increased expression of ANGPTL 3 and ECE-1 is associated with poor prognosis, which can potentially be used as diagnostic biomarkers.

Keywords: esophageal cancer; glycoproteins; proprotein converting enzymes; pathology; clinic; prognosis

食管癌 (esophageal carcinoma, EC) 是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 据统计, 2012 年全球 EC 的新发病例约 45.6 万, 死亡病例约 40.0 万^[1]。我国 EC 的发病率居世界首位, 每年约有 25.9 万新发病例, 21.1 万死亡病例^[2]。近年来, EC 的诊断和治疗取得了较大进展, 然而 EC 患者的预后仍不乐观, 其 5 年生存率仅 25% 左右^[3]。侵袭和转移是导致 EC 患者不良预后的主要原因^[4], 而新生血管形成在 EC 侵袭转移过程中发挥重要作用。血管生成素样蛋白 (angiopoietin-like protein, ANGPTL) 是一类分泌型糖蛋白, 其结构类似于血管生成素, 而功能与血管内皮生长因子相似, ANGPTL 3 可诱导新生血管形成^[5], 进而促进肿瘤生长和侵袭。目前关于 ANGPTL 3 的研究尚处于初始阶段, 且 ANGPTL 3 在 EC 发生、发展过程中的作用所知甚少。内皮素 (Endothelin, ET) 系统高度活化与肿瘤新生血管形成密切相关^[6], 内皮素转化酶 (endothelin-converting enzyme, ECE) 可裂解前体 ET, 进而激活 ET 系统。有研究证实, 内皮素转化酶 -1 (endothelin-converting enzyme-1, ECE-1) 可诱导前列腺癌细胞发生侵袭^[7]。本研究旨在检测 ANGPTL 3、ECE-1 在 EC 组织中的表达情况, 分析其表达对 EC 患者病情预测及预后判断的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 1 月—2013 年 1 月保定市第二中心医院行切除手术的 EC 患者的癌组织及其癌旁正常组织的石蜡标本。纳入标准: ①具备完整的病历资料; ②术前未接受放化疗; ③术后经病理诊断证实为 EC; ④均签署知情同意书。排除标准: ①严重肝肾功能不全; ②合并全身性感染; ③合并其他恶性肿瘤等。共选取 95 例 EC 患者。其中, 男性 49 例, 女性 46 例; 年龄 < 60 岁患者 65 例, ≥ 60 岁患者 30 例; 中高分化程度 72 例, 低分化程度 23 例; 肿瘤直径 < 5 cm 58 例, 肿瘤直径 ≥ 5 cm 37 例; 有淋巴结转移 52 例, 无淋巴结转

移 43 例; 有远处转移 34 例, 无远处转移 61 例; TNM 分期, I、II 期 75 例, III、IV 期 20 例。研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 免疫组织化学法检测 ANGPTL 3、ECE-1 的表达

取 EC 组织和癌旁正常组织的石蜡标本, 常规二甲苯脱蜡、浸泡水化 (依次为 100%、95%、80% 和 70% 酒精) 后, 蒸馏水清洗 3 次, 每次 3 min; 滴加 3% H_2O_2 , 孵育 10 min, 灭活内源性过氧化物酶, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 3 次, 每次 3 min; 枸橼酸钠溶液 (10 mmol/L, pH 6.0), 加热至 100℃, 持续 10 min, 逐渐冷却至室温, 进行抗原修复, PBS 洗涤 3 次, 每次 3 min; 滴加羊血清工作液, 37℃ 封闭 10 min, 弃去血清; 分别滴加 ANGPTL 3、ECE-1 一抗工作液, 4℃ 孵育过夜, PBS 洗涤 3 次, 每次 3 min; 滴加生物素二抗, 室温孵育 30 min, PBS 洗涤 3 次, 每次 3 min; 滴加新鲜配制的 DAB 溶液, 进行显色反应, 蒸馏水清洗 3 次, 每次 3 min; 苏木精-伊红染色法复染, 梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封片。结果判定: ANGPTL 3、ECE-1 主要定位于细胞质。光学显微镜下, 随机选取 10 个高倍视野, 每个视野计数 100 个肿瘤细胞。阳性细胞百分比: < 5% 为 0 分; 6% ~ 25% 为 1 分; 26% ~ 50% 为 2 分; 51% ~ 75% 为 3 分; > 75% 为 4 分。着色强度: 黄色为 1 分; 棕黄色为 2 分; 棕褐色为 3 分。根据阳性细胞百分比评分与着色强度评分的乘积进行结果判定, 5 ~ 12 分为阳性表达, 0 ~ 4 分为阴性表达。

1.3 术后随访

以患者术后为起点, 通过电话、门诊等方式对患者及其家属进行随访, 随访时间为手术后 1 ~ 60 个月, 直至患者死亡或者随访时间结束。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以例或率 (%) 表示, 两样本间阳性率的比较分别采用 χ^2 检验, 两蛋白表达水平间的相关性采用 Pearson 相

关分析, EC 患者预后的影响分析采用 Kaplan Meier 法、Log-rank χ^2 检验及 Cox 比例风险回归模型, 对各组生存率曲线分布进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ANGPTL 3、ECE-1 在不同食管组织中的表达情况

EC 组织中 ANGPTL 3 的阳性表达率与癌旁正常组织比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=73.889, P=0.000$), EC 组织 [63.16% (60/95)] 高于癌旁正常组织 [4.21% (4/95)]; EC 组织中 ECE-1 的阳性表达率与癌旁正常组织比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=66.193, P=0.000$); EC 组织 [53.68% (51/95)] 高于癌旁正常组织 [1.05% (1/95)]。见图 1、2。

2.2 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 表达与患者临床病例特征的关系

EC 组织中, ANGPTL 3 表达与患者年龄、性别、肿瘤分化程度、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期均无关 ($P > 0.05$), 而与肿瘤直径相关 ($P < 0.05$)。ANGPTL 3 在肿瘤直径 ≥ 5 cm 的 EC 组织中的阳性表达率为 78.38% (29/37), 高于在肿瘤直径 < 5 cm 的 EC 组织中的阳性表达率 [53.45% (31/58)] ($P < 0.05$); ECE-1 表达与患者年龄、性别、肿瘤分化程度、肿瘤直径、淋巴结转移及 TNM 分期均无关 ($P > 0.05$), 而与远处转移相关 ($P < 0.05$)。ECE-1 在有远处转移的

EC 组织中的阳性表达率为 76.47% (26/34), 高于无远处转移的 EC 癌组织中的阳性表达率 [40.98% (25/61)] ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 EC 组织中 ANGPTL 3 与 ECE-1 表达的相关性

Pearson 相关分析结果显示, 在 EC 组织中, ANGPTL 3 与 ECE-1 表达呈正相关 ($r=0.610, P=0.000$) (见表 2)。相关散点数据见图 3。

2.4 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 表达对患者预后的影响

根据 EC 组织中 ANGPTL 3 表达情况, 将 EC 患者分为 ANGPTL 3 阳性表达组和 ANGPTL 3 阴性表达组, ANGPTL 3 阳性表达组术后 5 年总生存率与 ANGPTL 3 阴性表达组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=29.760, P=0.000$), ANGPTL 3 阳性表达组 [25.00% (15/60)] 低于 ANGPTL 3 阴性表达组 [82.86% (29/35)]。Log-rank χ^2 检验结果显示, ANGPTL 3 阳性表达组的平均生存时间与 ANGPTL 3 阴性表达组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=26.979, P=0.000$), ANGPTL 3 阳性表达组 [(40.35 \pm 2.43) 个月] 低于 ANGPTL 3 阴性表达组 [(56.17 \pm 1.59) 个月] (见图 4A)。

根据 EC 癌组织中 ECE-1 表达情况, 将 EC 患者分为 ECE-1 阳性表达组和 ECE-1 阴性表达组, ECE-1 阳性表达组的术后 5 年总生存率与 ECE-1 阴性表达组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.464, P=$

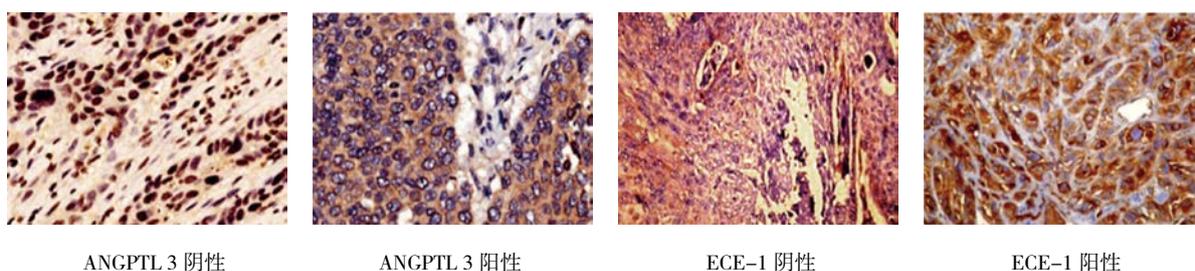


图 1 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 的表达情况 (苏木精 - 伊红 $\times 200$)

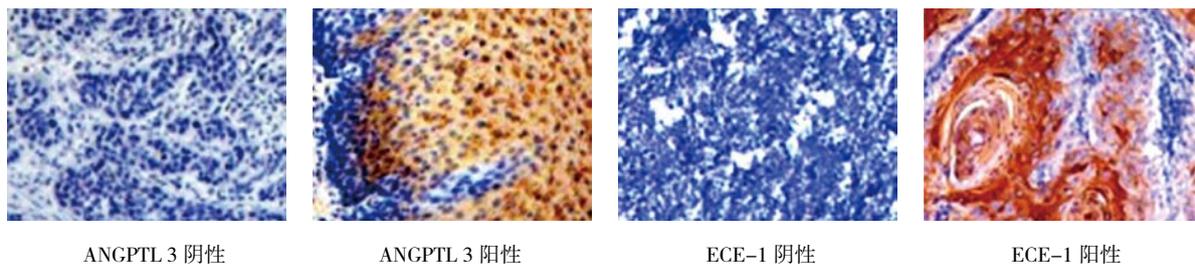


图 2 癌旁正常组织中 ANGPTL 3、ECE-1 的表达情况 (苏木精 - 伊红 $\times 200$)

表 1 患者临床病理特征与 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 表达的关系 例

临床病理特征	n	ANGPTL 3		χ^2 值	P 值	ECE-1 表达		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄									
<60 岁	65	39	26	0.882	0.348	32	33	1.642	0.200
≥ 60 岁	30	21	9			19	11		
性别									
男	49	34	15	1.688	0.194	26	23	0.016	0.900
女	46	26	20			25	21		
肿瘤分化程度									
中、高分化	72	42	30	2.975	0.085	35	37	3.078	0.079
低分化	23	18	5			16	7		
肿瘤直径									
<5 cm	58	31	27	6.034	0.014	31	27	0.003	0.954
≥ 5 cm	37	29	8			20	17		
淋巴结转移									
有	52	34	18	0.245	0.621	27	25	0.143	0.705
无	43	26	17			24	19		
远处转移									
有	34	21	13	0.044	0.834	26	8	11.057	0.001
无	61	39	22			25	36		
TNM 分期									
I、II	75	46	29	0.510	0.475	37	38	2.712	0.100
III、IV	20	14	6			14	6		

表 2 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 表达的相关性

例

ECE-1	ANGPTL 3		合计	χ^2/r 值	P 值
	阳性	阴性			
阳性	19	32	51	29.394	0.000
阴性	41	3	44	1.110	0.292
合计	60	35	95	0.610	0.000

0.006), ECE-1 阳性表达组 [33.33% (17/51)] 低于 ECE-1 阴性表达组 [61.36% (27/44)]。Log-rank χ^2 检验结果显示, ECE-1 阳性表达组的平均生存时间

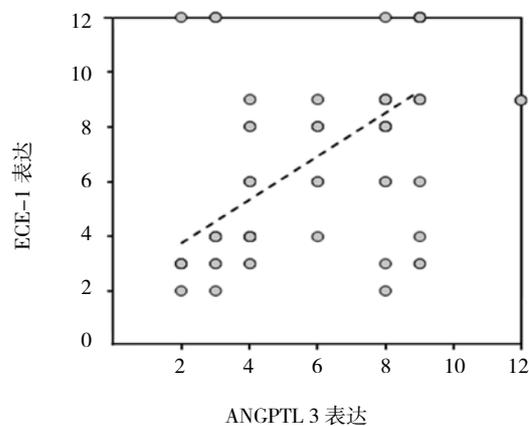


图 3 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 表达相关性散点图

与 ECE-1 阴性表达组比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=9.788, P=0.002$), ECE-1 阳性表达组 [(40.43 ± 2.67) 个月] 低于 ECE-1 阴性表达组 [(52.84 ± 2.00) 个月] (见图 4B)。

2.5 EC 生存预后的影响因素分析

以本研究 95 例患者资料为样本, 以 EC 生存预后状态为应变变量 (赋值: 1=死亡, 0=生存, t=生存期), 建立 Cox 比例风险模型。自变量为 EC 组织中

ANGPTL 3、ECE-1 表达。此外, 加上单因素分析中 $\alpha_{\lambda}=0.10$ 的指标, 如肿瘤分化程度、远处转移、肿瘤直径及 TNM 分期等指标 / 因素, 回归过程采用后退法, 自变量退出 $\alpha_{\text{出}}=0.05$ 。回归结果: 远处转移及 ANGPTL3、ECE-1 表达均被保留入回归模型 ($P<0.05$), 相对危险度 (\hat{RR}) 为 1.6 ~ 2.3, 提示远处转移, ANGPTL 3、ECE-1 表达阳性是影响 EC 生存预后的危险因素。见表 3。

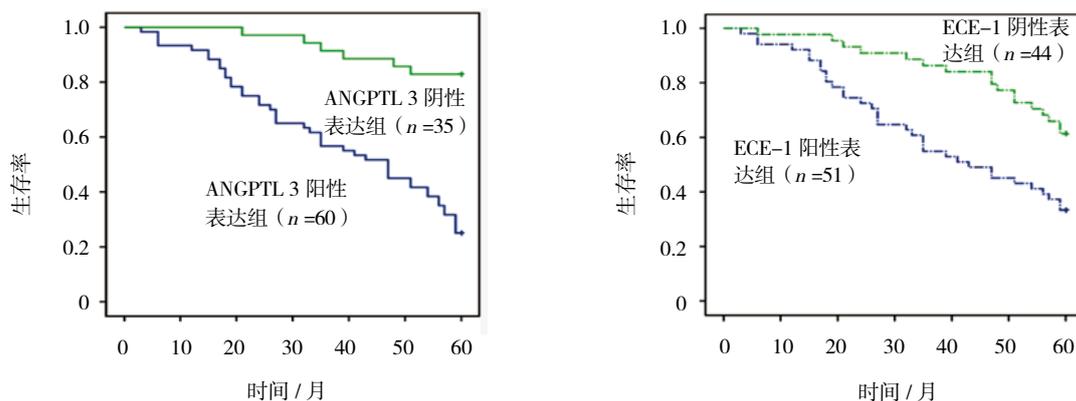


图 4 EC 组织中 ANGPTL 3、ECE-1 表达对患者预后的影响

表 3 EC 生存预后的影响因素 Cox 分析结果

因素	赋值说明	b	S _e	Wald χ^2	P 值	\hat{RR}	95% CI	
							下限	上限
远处转移	1= 是, 0= 否	0.514	0.226	5.168	0.023	1.672	1.073	2.604
ANGPTL 3	1= 阳性, 0= 阴性	0.719	0.267	7.273	0.007	2.053	1.217	3.463
ECE-1	1= 阳性, 0= 阴性	0.814	0.274	8.807	0.003	2.256	1.318	3.861

3 讨论

目前发现的 ANGPTL 家族蛋白共有 8 种, 分别命名为 ANGPTL 1 ~ 8, 且不同 ANGPTL 蛋白在功能上表现出多样性, 如 ANGPTL 1 在炎症、脂肪代谢中发挥作用, 而 ANGPTL 3 参与调节胰岛素抵抗、脂肪代谢等^[8]。ANGPTL 3 基因定位于染色体 1p31, 编码由 460 个氨基酸组成的分子量约为 70 kD 的分泌型蛋白, ANGPTL 3 在肝脏组织中特异性表达, 而在其他组织中的表达量极少^[9-10]。目前, 关于 ANGPTL 3 与肿瘤的关系的研究较少, KOYAMA 等^[11]在口腔癌中的研究发现, ANGPTL 3 呈高表达状态, 且与肿瘤大小呈正相关。而本研究中, 与癌旁正常组织比较, ANGPTL 3 在 EC 癌组织中的表达增加, 且肿瘤直径越

大, ANGPTL 3 阳性率越高, 提示 ANGPTL 3 可能参与了 EC 肿瘤形成。同时 ANGPTL 3 高表达可促进肿瘤生长, 新生血管形成是实体肿瘤生长必备条件, 推测 ANGPTL 3 可能通过诱导新生血管形成, 进而促进肿瘤生长。CAMENISCH 等^[5]证实 ANGPTL 3 与整合素 $\alpha v \beta 3$ 受体结合, 可刺激血管生成, 进而诱导内皮细胞的黏附和迁移。近年来, 关于 ANGPTL 3 促进新生血管形成的机制研究并未取得突破性进展, 本研究将在后续工作中对其内在机制进行深入探究。

ET-1 是一种内源性生物多肽, 具有强大的收缩血管作用, 在调节微循环灌注及血管张力方面发挥非常重要的作用, ECE-1 可裂解前体 ET-1, 生成成熟的 ET-1, 进而参与机体的生理病理过程^[12-13]。大量研究

证实, ECE-1 在子宫内膜癌^[14]、前列腺癌^[15]、肺癌等^[16]多种肿瘤细胞中表达增加, 而关于 ECE-1 在肿瘤细胞中所发挥的功能及其高表达的临床意义的报道较少, 如 SMOLLICH 等^[17]发现, 在乳腺癌患者中, ECE-1 高表达与高复发率密切相关。本研究结果显示, ECE-1 在 EC 组织中具有较高的阳性表达率, 且 ECE-1 高表达与肿瘤发生远处转移相关, 提示 ECE-1 在 EC 发生和恶性进展(远处转移)中发挥促进作用。体外细胞水平的研究结果表明, ECE-1 能够促进口腔鳞癌细胞增殖^[18]、增强前列腺癌细胞^[19]和卵巢癌细胞^[20]的侵袭能力, 以上研究结论与本研究的临床病例研究结果, 共同证实 ECE-1 参与并促进肿瘤发生侵袭转移, 本研究推测 ECE-1 可能通过激活 ET 系统, 参与调节肿瘤新生血管形成过程, 进而为肿瘤发生侵袭转移提供条件, 其内在机制将在后续工作中进行深入探索。

以上结果提示, ANGPTL 3 和 ECE-1 可能在新生血管形成过程中均发挥促进作用, 本研究进一步地分析 ANGPTL 3 与 ECE-1 表达之间的相关性, Pearson 相关分析结果显示, 在 EC 癌组织中 ANGPTL 3 与 ECE-1 表达之间呈正相关, 提示 ANGPTL 3 与 ECE-1 在 EC 肿瘤形成、肿瘤生长及恶性进展过程中可能发挥协同作用, 共同诱导肿瘤新生血管形成。而 Kaplan Meier 法的分析结果显示, ANGPTL 3 阳性表达及 ECE-1 阳性表达, 均可能预示着患者较低的术后总生存率和较短的平均生存时间, 提示 ANGPTL 3 和 ECE-1 高表达与 EC 患者不良预后密切相关。此外, Cox 回归分析也证实: ANGPTL 3 阳性表达及 ECE-1 阳性表达, 均是 EC 患者生存预后的危险因素。当然, 由于本研究中的样本数量有限, 为得到更确切的结论, 后期将继续扩大样本量进行统计分析。

综上所述, 本研究发现在 EC 组织中, ANGPTL 3 和 ECE-1 均具有较高的阳性表达率, 均与患者较差的病理特征、不良预后相关, 且 ANGPTL 3 与 ECE-1 表达之间呈正相关, 提示 ANGPTL 3 和 ECE-1 可能在 EC 发生、发展过程中发挥协同作用, 且均具有作为 EC 患者病情评估、预后判断及治疗靶点的潜能。

参 考 文 献:

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 赫捷. 规范化诊治是推动我国食管癌临床和研究发展的必由之路[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(4): 241-244.
- [3] ZHANG X, HE C, HE C, et al. Nuclear PKM2 expression predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 2013, 209(8): 510-515.
- [4] SONG X, HAN P, LIU J, et al. Up-regulation of SPOCK1 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Mol Histol, 2015, 46(4/5): 347-356.
- [5] CAMENISCH G, PISABARRO M T, SHERMAN D, et al. ANGPTL3 stimulates endothelial cell adhesion and migration via integrin alpha vbeta 3 and induces blood vessel formation in vivo[J]. J Biol Chem, 2002, 277(19): 17281-17290.
- [6] 徐静, 张晓兰, 脱森, 等. ET-1 在食管鳞状上皮细胞癌中的表达及其对癌细胞侵袭的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(9): 1298-1300.
- [7] WHYTESIDE A R, HINSLEY E E, LAMBERT L A, et al. ECE-1 influences prostate cancer cell invasion via ET-1-mediated FAK phosphorylation and ET-1-independent mechanisms[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2010, 88(8): 850-854.
- [8] ROBCIUC M R, MARANGHI M, LAHIKAINEN A, et al. ANGPTL3 deficiency is associated with increased insulin sensitivity, lipoprotein lipase activity, and decreased serum free fatty acids[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(7): 1706-1713.
- [9] WANG Y, GUSAROVA V, BANFI S, et al. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion[J]. J Lipid Res, 2015, 56(7): 1296-1307.
- [10] 张军祥, 刘章锁, 王建军, 等. ANGPTL3 和 MMP-2, MMP-9 在食管鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(9): 1028-1030.
- [11] KOYAMA T, OGAWARA K, KASAMATSU A, et al. ANGPTL3 is a novel biomarker as it activates ERK/MAPK pathway in oral cancer[J]. Cancer Med, 2015, 4(5): 759-769.
- [12] 张文, 解为慈, 徐金娥, 等. 非布司他对痛风合并高尿酸血症患者血清 sICAM-1, ET-1 及尿酸水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27): 5303-5305.
- [13] 杜雷亚. 血管内皮素生长因子及内皮抑素的表达水平与肺癌分期、转移和治疗的关系[J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1063-1065.
- [14] ARUN B, KILIC G, ASHFAQ R, et al. Endothelin converting enzyme-1 expression in endometrial adenocarcinomas[J]. Cancer Invest, 2001, 19(8): 779-782.
- [15] LAMBERT L A, WHYTESIDE A R, TURNER A J, et al. Isoforms of endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) have opposing effects on prostate cancer cell invasion[J]. Br J Cancer, 2008, 99(7): 1114-1120.
- [16] BHAVSAR T M, CERRETA J M, LIU M, et al. Phosphoramidon, an endothelin-converting enzyme inhibitor, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Exp Lung Res, 2008, 34(3): 141-154.
- [17] SMOLLICH M, GÖTTE M, YIP G W, et al. On the role of

- endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) and neprilysin in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106(3): 361-369.
- [18] AWANO S, DAWSON L A, HUNTER A R, et al. Endothelin system in oral squamous carcinoma cells: specific siRNA targeting of ECE-1 blocks cell proliferation[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(7): 1645-1652.
- [19] HONG Y, MACNAB S, LAMBERT L A, et al. Herpesvirus saimiri-based endothelin-converting enzyme-1 shRNA expression decreases prostate cancer cell invasion and migration[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(3): 586-598.
- [20] RAYHMAN O, KLIPPER E, MULLER L, et al. Small interfering RNA molecules targeting endothelin-converting enzyme-1 inhibit endothelin-1 synthesis and the invasive phenotype of ovarian carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9265-9273.

(张西倩 编辑)