

Pin1与VEGF在肺癌中的表达及相关性

王 珊¹, 郭丽颖², 宋文广³

¹华北理工大学研究生学院, 临床医学院, 河北 唐山

²河北医科大学研究生学院, 临床医学院, 河北 石家庄

³唐山市工人医院, 肿瘤内科, 河北 唐山

收稿日期: 2023年5月25日; 录用日期: 2023年6月19日; 发布日期: 2023年6月27日

摘 要

Pin1是一肽脯氨酰异构酶, 能特异性地催化靶蛋白, 细胞的正常增殖与分化, 以及肿瘤的转移与生长受到蛋白质中的Ser-Pro (丝氨酸-脯氨酸)或Thr-Pro (苏氨酸-脯氨酸)的磷酸化调控。通过抑制pin1活性, 从而可达到抑制肿瘤细胞生长的目的。VEGF是一种功能强大且能产生多种生物学效应的细胞因子, 在创伤组织及肿瘤组织中, 均可产生高表达, 而高表达的VEGF更容易产生利于肿瘤生长的微环境。Pin1和VEGF在肺癌中高表达, 可被用于肿瘤标志物的检测指标, 或作为双靶点联合治疗肺癌的突破口, 本文综述了Pin1与VEGF功能与结构, 为肺癌的发生发展和治疗方法提供有利的依据, 为肺癌患者的多通道联合治疗提供有力的支持。

关键词

肺癌, Pin1, VEGF, 综述

The Expression and Correlation of Pin1 and VEGF in Lung Cancer

Shan Wang¹, Liying Guo², Wenguang Song³

¹Graduate School of Clinical Medicine, North China University of Technology, Tangshan Hebei

²Graduate School of Clinical Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

³Department of Oncology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

Received: May 25th, 2023; accepted: Jun. 19th, 2023; published: Jun. 27th, 2023

Abstract

Pin1 is a peptide prolyl isomerase that can specifically catalyze target proteins. Normal cell proli-

feration and differentiation, as well as tumor metastasis and growth, is regulated by the phosphorylation of Ser Pro (serine proline) or Thr Pro (threonine proline) in proteins. By inhibiting the activity of pin1, the goal of inhibiting tumor cell growth can be achieved. VEGF is a powerful cytokine that can produce a variety of biological effects. It can be highly expressed in both traumatic and tumor tissues, and highly expressed VEGF is more likely to produce a microenvironment conducive to tumor growth. Pin1 and VEGF are highly expressed in lung cancer and can be used as detection indicators for tumor markers, or as a breakthrough point for dual target combination therapy of lung cancer. This article reviews the function and structure of Pin1 and VEGF, providing favorable basis for the occurrence, development, and treatment methods of lung cancer, and providing strong support for multi-channel combination therapy of lung cancer patients.

Keywords

Lung Cancer, Pin1, VEGF, Summary

Copyright © 2023 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. 介绍

肺癌是全球最常见的癌症之一[1]。也是全球人类因癌症死亡的最常见癌种，占有癌症死亡的25%以上[2] [3]。肺癌按病理分型，分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌，其中小细胞肺癌约占15%，非小细胞肺癌约占85% [4]。非小细胞肺癌根据组织病理学主要分为三种类型：肺腺癌(LUAD)、肺鳞癌、大细胞癌和一些罕见的腺鳞癌以及其他的一些种类。肺腺癌(LUAD)是近年来最常见的肺癌类型，由于吸烟、空气污染、职业暴露[5] [6]、遗传等因素[7]，肺癌患者的数量逐年上升[8]，其中发病率较高的肺腺癌(LUAD)约占所有肺癌的40%左右[9]。数据显示仅中国医科大学附属第一医院从2012年肺癌患者数量332例，激增至2018年的1175例[10]。目前肺癌的常见治疗手段为手术、放化疗、靶向治疗和免疫治疗，但整体预后并不乐观[11]。根据症状和治疗的不同，5年生存率从4%到17%不等[12]。肺癌的发生发展是一个由多因素引起的、复杂的动态过程，依赖于多种信号通路及基因突变和肿瘤微环境的协同作用[13]。研究肿瘤微环境中基因、蛋白质和细胞信号传导通路，分析其中的规律，可以为肺癌的诊断提供生物标志物，为进一步的治疗提供靶点资源[14]。

2. Pin1 的结构功能

Pin1 属多肽脯氨酰基顺反同分异构酶(Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase, PPlase)家族 Pin1 型亚家族。人类 Pin1 基因定位于 19p13，编码核蛋白 Pin1，蛋白由 163 个氨基酸残基组成，分子量 18KD。Pin1 含有两个结构功能域：一是 N 端的色氨酸-色氨酸中心区 WW，由 39 个氨基酸残基组成，以两个恒定的色氨酸为特征，形成独特的兜状结构，介导 Pin1 结合于底物中磷酸化的 Ser/Thr-pro 特定基序上；另一个为 C 端的肽基脯氨酰异构酶 PPlase 活性区，由 120 氨基酸残基组成，此区包含活化位点，具有 RNA 聚合酶 II 的功能。以上两区由 12 个残基的可变序列连接[15]。

Pin1 特异性地催化蛋白质已表达和活性，蛋白质中丝氨酸-脯氨酸或苏氨酸-脯氨酸的磷酸化是一个非常重要的信号传导机制，它可以调控正常细胞的增殖与分化、以及肿瘤的生长和转移[16] [17]，丝/苏-脯氨酸基序是细胞周期中许多关键的蛋白激酶中唯一的磷酸化位点，这些酶催化底物使其发生磷酸化，丝/苏氨酸后面的脯氨酸决定活性的功能。在蛋白中，丝/苏-脯氨酸存在两种完全不同的顺反异构体。

与细胞周期有关的多种酶均受 Pin1 的调节,可起到影响细胞增殖与转化的作用,并参与肿瘤的生长。Pin1 参与 DNA 复制的检查点机制,在细胞生命周期中是必不可少的。目前关于 Pin1 的研究现状,是发现 pin1 在肿瘤细胞中高表达,在正常组织中低表达,去除它则肿瘤细胞增殖减低,凋亡增加[18]。

Joerg F. Rppmann 等发现 Pin1 通过催化磷酸化的脯氨酸异构化来调节 G2、M 期的过渡,研究发现 Pin1 对于细胞的存活和细胞生命周期的过渡是必要的,Pin1 的功能缺失会导致细胞在有丝分裂间期凋亡[19]。Pin1 的表达水平在正常组织、癌前病变以及肿瘤组织中逐步升高,通过抑制 pin1 的活性,可达到抑制肿瘤细胞生长的目的。

3. VEGF 的结构功能

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),即血管通透因子(vascular permeability factor, VPF),具有多种生理功能,是一种具有高度特异性的促血管内皮细胞生长因子,在炎症状态中能促使炎性细胞聚集、提高血管内皮的通透性、上调黏附分子,并且能参与创伤愈合,修复受损的组织器官,在肿瘤微环境中,异常发育的血管,致使免疫细胞无法通过血管壁像向肿瘤细胞浸润,从而形成免疫逃逸,并且利于形成肿瘤生长的低氧环境,低氧环境下的肿瘤细胞通过糖无氧酵解导致微环境 PH 值呈酸性,酸性环境中不利于基因的正常复制和表达,容易产生更多的异常发育的肿瘤细胞,形成滚雪球效应。实体肿瘤能够分泌多种促血管生成因子,包括 VEGF (也有“VEGF-A”之称)、肝细胞生长因子(HGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),在这些因子中,VEGF 在血管生成方面发挥着主要作用[20] [21]。

VEGF 与其受体 VEGFR2 结合,使血管正常生成过程受阻,产生发育异常的血管,无法运行正常的生理功能[22]。VEGF-VEGFR 信号通路,可促使 VEGFR 酪氨酸(Tyr)残基发生转磷酸化或自磷酸化反应,因此反应可作用于 Src 激酶,而激活整个受体,导致信号通路内出现连锁反应,内皮细胞生理属性因此受到变动,从而影响整体血管环境[23]。新生血管增值和形成对实体瘤的生长发挥着关键作用,能促进肿瘤的增生和迁移[24]。20 世纪 70 年代,“新生血管的生成伴随着恶性实体瘤生长全过程”的概念被 Folkman 教授提出。之后的研究证明,在没有新生血管供血的情况下,直径为 1 至 2 毫米的微小肿瘤,通常处于“休眠”状态,转移和增殖的概率极低,当肿瘤直径大于 2 至 3 毫米以上时,肿瘤细胞即可产生诸多不同的通路,促进新生血管的生成,为肿瘤提供适宜生长的环境,最终引起肿瘤的增殖或转移。

4. Pin1 与 VEGF 相关性

Pin1 影响着肿瘤细胞的增殖与分化,其在肿瘤细胞中过表达,同时在正常组织中表达低,若降低 Pin1 的表达,则能抑制肿瘤细胞增殖,并增加肿瘤细胞的凋亡。在非小细胞肺癌中,Akihedo Ryo 曾研究表明敲除 Pin1 的瘤组织中,VEGF 的表达显著降低[25]。在乳腺癌中,过表达的 Pin1 能激活激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)和缺氧诱导因子-a (hypoxia inducible factor-1 a, HIF-1 a)的转录因子,从而导致人 MCF-7 细胞的 VEGF 过表达[26],使血管无法形成正常的生理结构。在宫颈癌中,降低宫颈癌细胞 Pin1 的表达后,VEGF 表达水平显著下降,这可能与 VEGF 的基因启动子含有 AP-1 结位点有关[27] [28] [29]。在裸小鼠移植肿瘤的实验,Pin1-siRNA 治疗后,能明显抑制肿瘤组织内 VEGF 表达水平[30]。以上研究进一步揭示了在不同肿瘤组织中,Pin1 与 VEGF 存在着相关性。Pin1 作为一个关键因子,在不同细胞信号传导通路中,起到相应的作用。而 VEGF 的过表达,能催生出发育异常的新生血管,为肿瘤的生长、转移和增生提供了适宜的环境。

5. Pin1 与 VEGF 在肺与其他肿瘤中的研究进展

通过在不同肿瘤中观察 Pin1 的作用发现,Pin1 几乎参与了所有癌种生物活性的调节,同时促进肿瘤

细胞的增殖分化, 这表明 *pin1* 可作为多种肿瘤通用治疗靶点。为了更好地了解 *Pin1* 调节肿瘤细胞生长的信号传导途径, 目前有大量 *Pin1* 在人体环境、体外环境、动物模型中的研究, 但是 *Pin1* 在肺癌中作用机制的研究进展还有很大进步空间。Bao 等[31]对人类 60 种肿瘤组织的研究和观察中发现, 在最常见的肿瘤, 如肺癌、结肠癌、宫颈癌、前列腺癌、乳腺癌、脑瘤等癌种中, 均可检测到 *Pin1* 高表达。*Pin1* 的高表达可能与其他的癌蛋白(如 β -catenin 和 CyclinD1 等)具有相关性; 研究发现, 在乳腺癌和前列腺癌中, *Pin1* 的高表达往往预示较高的恶性程度以及愈后不良; 多条促进细胞增殖和转化的信号通路均由 *Pin1* 协同作用, 这可能与 *Pin1* 有多种靶底物蛋白有关, 这些底物参与多种细胞传导[32]。*Pin1* 的表达也促进了肝癌的发生[33]。有研究发现, 在 PC3、LN-CaP 细胞中 *Pin1* 特异性的 RNAi 载体表达稳定, 降低了细胞的增殖、克隆和侵袭程度, 促进了由抗肿瘤药物和去血清诱导的肿瘤细胞程序性死亡[34]。

Vlom 等[35]研究发现, 不仅在人体肺癌组织中 VEGF 过表达, 在体外培养的肺癌细胞中, 和在接种肿瘤细胞的动物模型中[36] [37] [38] [39], 同样会过表达。通过实验分析, VEGF mRNA 主要分布在肿瘤细胞中, 而癌旁组织并未找到 VEGF mRNA, 从而发现过表达的 VEGF 可能是由肿瘤细胞产生的这一现象。Sasaki 等[40]对肾肿瘤的研究过程中发现, VEGF 高表达, 并与其受体结合, 促进血管内皮细胞的生长, 从而促进肿瘤组织内新生血管的发育。VEGF 可以调节血管的通透性, 其中微小血管通透性的提高尤为显著, 从而导致血液中蛋白渗漏到细胞外的基质中, 而滞留在细胞外基质中的各类蛋白, 为血管内皮细胞和成纤维细胞迁入基质提供条件[41]。Baker 等[42]利用 ELISA 法标记了结直肠癌组织与正常组织的 VEGF 和 PAS 成分, 发现 uPAR、uPA、PAI-1 和 VEGF 在肿瘤组织中过表达, 并且还得出 VEGF 与 uPA、uPAR、PAI-1 之间的关系与结直肠癌分期有相关性。Ravi 等[43]研究发现 HIF- α 转录因子被 P53 抑制后, 进而抑制缺氧诱导的 VEGF 的表达。而 Soumitro 等[44]通过对乳腺癌细胞株 MCF-7 及 MDA-MB 的研究发现, p53 可与 VEGF 启动子中有 sp1 结合位点结合形成复合物, 从而阻断了 sp1 对 VEGF 启动子的调节, 抑制 VEGF 的表达。

6. 总结与展望

综上, *Pin1* 的过表达在不同肿瘤发生发展过程中均扮演着重要角色, 起着催化的作用, 通过促进多种信号通路使细胞恶性增殖, 导致细胞周期调控失常。*Pin1* 的作用机制、*Pin1* 特异性的抑制剂和 *Pin1* 信号传导路径都是今后的研究重点。同时, 在多种肿瘤中发现 VEGF 的过表达, VEGF 的特异性过表达在肿瘤血管的生长过程中具有重要调控作用, 抑制肿瘤新生血管生成是一种高效的靶向治疗方案, 并且, 检测肺癌组织中 HIF- 1α 、VEGF、VEGFR2 表达水平有助于临床了解非小细胞肺癌发生和进展, 以及预后评估。对 *Pin1* 与 VEGF 的深入研究将有助于了解肿瘤的发生发展机制, 对肺癌的治疗、生存有着重要的帮助, 为 *Pin1* 抑制剂及 *Pin1* 联合 VEGF 抑制剂的研发和应用指明了方向, 同时也为人类治疗各种肿瘤方案提供了新的思路。

目前对于 *Pin1* 的研究多数仅限于乳腺癌等领域, 关于 *Pin1* 在肺癌中的作用机制研究却很少, 有研究表明 *Pin1* 蛋白高表达可能激活 NSCLC 某些肿瘤相关通路和相关因子, 从而参与 NSCLC 的发生, 并且罕有针对 *Pin1*、VEGF 与肺癌的相关性报道。虽然在 NSCLC 组织中存在 *Pin1* 蛋白、VEGF 过表达, 但 *pin1* 与 VEGF 的作用机制尚未完全清楚, 与患者的性别、年龄、分级、转移、吸烟、分化程度等临床病理参数的相关性, 仍有待我们进一步研究, 为肺癌的发生发展和双通道治疗方法提供有利的依据, 为肺癌的治疗提供新的理论基础。

参考文献

- [1] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2012) Global Cancer Statistics, 2012.

- CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2019) Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, **5**, 1749-1768.
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [4] Herbst, R.S., Heymach, J.V. and Lippman, S.M. (2008) Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1367-1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714>
- [5] Thakur, C. and Chen, F. (2015) Current Understanding of Mdig/MINA in Human Cancers. *Genes and Cancer*, **6**, 288-302. <https://doi.org/10.18632/genesandcancer.73>
- [6] Xu, Z.Y., Blot, W.J., Xiao, H.P., et al. (1989) Smoking, Air Pollution, and the High Rates of Lung Cancer in Shenyang, China. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **81**, 1800-1806. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.23.1800>
- [7] Cannon-Albright, L.A., Carr, S.R. and Akerley, W. (2019) Population-Based Relative Risks for Lung Cancer Based on Complete Family History of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 1184-1191. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.019>
- [8] Zheng, M. (2016) Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **25**, 447-468. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
- [9] Denisenko, T.V., Budkevich, I.N. and Zhivotovsky, B. (2018) Cell Death-Based Treatment of Lung Adenocarcinoma. *Cell Death & Disease*, **9**, Article 117. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0063-y>
- [10] 钟起祥. 2011-2020 年间中国医科大学附属第一医院原发性肺癌手术患者临床特征回顾性分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2021.001952>
- [11] Greenawalt, E.J., Edmonds, M.D., Jain, N., Adams, C.M., Mitra, R. and Eischen, C.M. (2019) Targeting of SGK1 by MiR-576-3p Inhibits Lung Adenocarcinoma Migration and Invasion. *Molecular Cancer Research*, **17**, 289-298. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0364>
- [12] Hirsch, F.R., Scagliotti, G.V., Mulshine, J.L., Kwon, R., Curran Jr, W.J., Wu, Y.L., et al. (2017) Lung Cancer: Current Therapies and New Targeted Treatments. *The Lancet*, **389**, 299-311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30958-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30958-8)
- [13] Wood, S.L., Pernemalm, M., Crosbie, P.A. and Whetton, A.D. (2014) The Role of the Tumor-Microenvironment in Lung Cancer-Metastasis and Its Relationship to Potential Therapeutic Targets. *Cancer Treatment Reviews*, **40**, 558-566. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.10.001>
- [14] Wang, L., Zhu, B., Zhang, M.M. and Wang, X.D. (2016) Roles of Immune Microenvironment Heterogeneity in Therapy-Associated Biomarkers in Lung Cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **64**, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.09.008>
- [15] Wintjens, R., Wieruszkeski, J.M., Drobecq, H., et al. (2001) ¹H NMR Study on the Binding of Pin1 Trp-Trp Domain with Phosphothreonine Peptides. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 25150-25156. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010327200>
- [16] Blume-Jensen, P. and Hunter, T. (2001) Oncogenic Kinase Signaling. *Nature*, **411**, 355-365. <https://doi.org/10.1038/35077225>
- [17] Lu, K.P., Liou, Y.C. and Zhou, X.Z. (2002) Pinning down the Proline-Directed Phosphorylation Signaling. *Trends in Cell Biology*, **12**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(02\)02253-5](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(02)02253-5)
- [18] 李红雨, 朱涛, 周金华, 等. 短发夹状 RNA 干扰对子宫颈癌细胞中 Pin1 基因表达及细胞增值和凋亡的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(6): 417-421.
- [19] Rippmann, G.F., Hobbie, S., Daibber, C., et al. (2000) Phosphorylation-Dependent Praline Isomerization Catalyzed by Pin1 Is Essential for Tumor Cell Survival and Entry into Mitosis. *Cell Growth & Differentiation*, **11**, 409-416.
- [20] Motz, G.T., Santoro, S.P., Wang, L.P., et al. (2014) Tumor Endothelium FasL Establishes a Selective Immune Barrier Promoting Tolerance in Tumors. *Nature Medicine*, **20**, 607-615. <https://doi.org/10.1038/nm.3541>
- [21] Rivera, L.B., Meyronet, D., Hervieu, V., et al. (2015) Intratumoral Myeloid Cells Regulate Responsiveness and Resistance to Antiangiogenic Therapy. *Cell Reports*, **11**, 577-591. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.055>
- [22] Falcon, B.L., O'Clair, B., Mc Clure, D., et al. (2013) Development and Characterization of a High-Throughput *in vitro* Cord Formation Model Insensitive to VEGF Inhibition. *Journal of Hematology & Oncology*, **6**, Article 31. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-31>
- [23] Wang, S.H., Cang, S.D. and Liu, D. (2016) Third-Generation Inhibitors Targeting EGFR T790M Mutation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0268-z>

- [24] Liotta, L.A., Steeg, P.S. and Stetler-Stevenson, W.G. (1991) Cancer Metastasis and Angiogenesis: An Imbalance of Positive and Negative Regulation. *Cell*, **64**, 327-336. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90642-C](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90642-C)
- [25] Woodhouse, E.C., Chuaqui, R.F. and Liotta, L.A. (1997) General Mechanisms of Metastasis. *Cancer*, **80**, 1529-1537. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971015\)80:8+<1529::AID-CNCR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19971015)80:8+<1529::AID-CNCR2>3.0.CO;2-F)
- [26] Welsh, S.J., Bellamy, W.T., Briehl, M.M. and Powis, G. (2002) The Redox Protein Thioredoxin-1 (Trx-1) Increases Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha Protein Expression: Trx-1 Overexpression Results in Increased Vascular Endothelial Growth Factor Production and Enhanced Tumor Angiogenesis. *Cancer Research*, **62**, 5089-5095.
- [27] Kim, M.R., Choi, H.S., Heo, T.H., Hwang, S.W. and Kang, K.W. (2008) Induction of Vascular Endothelial Growth Factor by Peptidyl-Prolyl Isomerase Pin1 in Breast Cancer Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **369**, 547-553. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.045>
- [28] Lee, C.C., Chen, S.C., Tsai, S.C., Wang, B.W., Liu, Y.C., Lee, H.M. and Shyu, K.G. (2005) Hyperbaric Oxygen Induces VEGF Expression through ERK, JNK and c-Jun/AP-1 Activation in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Journal of Biomedical Science*, **13**, 143-156. <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9037-7>
- [29] Textor, B., Sator-Schmitt, M., Richter, K.H., Angel, P. and Schorpp-Kistner, M. (2006) c-Jun and JunB Are Essential for Hypoglycemia-Mediated VEGF Induction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1091**, 310-318. <https://doi.org/10.1196/annals.1378.076>
- [30] 钱颖. 应用 RNAi 技术抑制 Pin1 基因表达对宫颈癌生物学行为的影响及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
- [31] Bao, L., Kimzey, A., Sauter, G., et al. (2004) Prevalent Overexpression of Prolyl Isomerase Pin1 in Human Cancers. *The American Journal of Pathology*, **164**, 1727-1737. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63731-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63731-5)
- [32] Ayala, G., Wang, D., Wulf, G., et al. (2003) Pin1 Is a Novel Prognostic Marker in Prostate Cancer. *Cancer Research*, **63**, 6224-6251.
- [33] Pang, R.W., Lee, T.K., Man, K., et al. (2006) Pin1 Expression Contributes to Hepatic Carcinogenesis. *The Journal of Pathology*, **210**, 19-25. <https://doi.org/10.1002/path.2024>
- [34] Ryo, A., Uemura, H., Ishiguro, H., et al. (2005) Stable Suppression of Tumorigenicity by Pin1-Targeted RNA Interference in Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **11**, 7523-7531. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0457>
- [35] Volm, M., Koomagi, R. and Mattern, J. (1999) PD-ECGF, bFGF, and VEGF Expression in Non Small Cell Lung Carcinomas and Their Association with Lymph Node Metastasis. *Anticancer Research*, **19**, 651-655.
- [36] 郜娜, 杨庆宇. 基于 Notch 通路研究南蛇藤提取物对非小细胞肺癌血管生成影响[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(3): 341-345.
- [37] 周昊旻. mdig 调控非小细胞肺癌脉管生成的分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2021.000437>
- [38] 付文娜, 吴琼, 王慧莉. 凝血酶抑制剂亨扎肝素对肺癌血管生成的抑制作用及分子机制研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 67-72, 77.
- [39] 陈璐, 何嘉文, 李姝君. KPT-6566 对肺癌细胞增殖、侵袭、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2020, 60(31): 19-23.
- [40] Sasaki, R. (1996) Microvessel Count and Vascular Endothelial Growth Factor in Renal Cell Carcinoma. *The Japanese Journal of Urology*, **87**, 1032-1040. <https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.87.1032>
- [41] Huang, C.Y. and Shen, Z.Y. (2002) Vascular Endothelial Growth Factor—Fundamental Research and Experimental Study in Plastic Surgery. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, **16**, 64-69.
- [42] Baker, E.A., Bergin, F.G. and Leaper, D.J. (2000) Plasminogen Activator System Vascular Endothelial Growth Factor and Colorectal Cancer Progression. *Journal of Molecular Pathology*, **53**, 307-312. <https://doi.org/10.1136/mp.53.6.307>
- [43] Ravi, R., Mookerjee, B., Bhujwala, Z., et al. (2000) Regulation of Tumor Angiogenesis by p53 Induced Degradation of Hypoxia-Inducible Factor 1a. *Genes & Development*, **14**, 34-44. <https://doi.org/10.1101/gad.14.1.34>
- [44] Soumitro, P., Kaustubh, D. and Dababata, M. (2001) Central Role of p53 on Regulation of Vascular Permeability Factor/Vascular Endothelial Factor (VPF/VEGF) Expression in Mammary Carcinoma. *Cancer Research*, **61**, 6952-6956.