

# 结缔组织生长因子在肿瘤中的作用及胃癌中研究进展

关天培<sup>1,2</sup>, 余 胜<sup>1,2</sup>, 陶厚权<sup>1</sup>

(1.浙江省人民医院,浙江省胃肠病学重点实验室,浙江 杭州 310014;

2.温州医学院第一临床医学院,浙江 温州 325000)

**摘 要:**结缔组织生长因子(CTGF)是 CCN 家族分泌蛋白成员之一,通过多种机制参与肿瘤的发生发展、浸润转移、血管生成等过程。全文就近年来 CTGF 在肿瘤发生发展中的作用,及其在胃癌中的研究进展作一简要综述。

**主题词:**结缔组织生长因子;肿瘤;胃肿瘤

**中图分类号:**R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2013)07-0527-05

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2013.07.B006

## The Role of Connective Tissue Growth Factor (CTGF) in Tumor and the Research Progress in CTGF and Gastric Cancer

GUAN Tian-pei<sup>1,2</sup>, YU Sheng<sup>1,2</sup>, TAO Hou-quan<sup>1</sup>

(1.Zhejiang Provincial People's Hospital, Zhejiang Key Laboratory of Gastroenterology, Hangzhou 310014, China; 2.The First Clinic School of Medicine, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China)

**Abstract:** Connective tissue growth factor (CTGF) belongs to the CCN family of immediate early response genes. Several lines of evidence suggest that CTGF involves in the mechanisms of tumorigenesis and progress, invasion, metastasis and angiogenesis. This article highlights the influence of CTGF in tumorigenesis and progress, and illustrates the recent progress in gastric cancer.

**Subject words:** connective tissue growth factor (CTGF); neoplasms; gastric neoplasms

目前,我国大多数胃癌患者就诊时已处于Ⅲ期或Ⅳ期,淋巴结转移率高达 50%~75%,经肿瘤切除、化疗等综合治疗后其 5 年生存率仍低于 40%<sup>[1]</sup>。早期发现、早期治疗是提高肿瘤患者生存率、改善肿瘤患者生存质量的重要手段。对肿瘤发病机制的研究有利于肿瘤患者的早期发现。现有的研究表明,肿瘤的浸润、转移涉及多个癌基因、抑癌基因及一些生长因子等。研究显示,结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)通过多种机制参与肿瘤的发生发展、浸润转移及新生血管生成等过程<sup>[2-9]</sup>,并在不同组织来源的肿瘤中发挥不同甚至相反的作用。本文就 CTGF 在肿瘤中的作用以及 CTGF 在胃癌中的研究进展进行综述。

**通讯作者:**陶厚权,主任医师,硕士生导师,博士;浙江省人民医院胃肠外科,浙江省胃肠病学重点实验室,浙江省杭州市上塘路 158 号(310014);E-mail:taohouquan2008@yahoo.com.cn。

**收稿日期:**2012-11-26; **修回日期:**2012-12-29

## 1 CTGF 结构及功能

### 1.1 CTGF 结构

CTGF 最早于 1991 年在人脐静脉毛细血管中发现,由即刻早期基因 CCN(Cyr61/CCN1)、CNN2、Nov/CNN3、WISP-1/CNN4、Wisp-2/CNN5、WISP-3/CNN6 家族中的 CNN2 编码,含有 349 个氨基酸,分子量约为 36~38kD,经修饰后分子量约为 20~23kD,是一种富含谷氨酸的内分泌型蛋白<sup>[10,11]</sup>。CTGF 基因位于染色体 6q23.1 上,包括 5 个外显子、4 个内含子。其第一个外显子编码信号肽,其余 4 个分别编码胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein-like, IGFBP)、c 型 von Willebrand 因子重复(von Willebrand factor type-C repeat, VWF)、I 型血小板反应蛋白重复(thrombospondin type 1 repeat, TSP-1)、C 端半胱氨酸群(C-terminal cystine

knot, cys-knot) 4 个结构域。张朋等<sup>[12]</sup>人研究发现 CTGF 蛋白在第 96~102、104~112、257~272 氨基酸残基含有 3 个受体结合域, 其氨基酸序列分别 TAKDGAP、IFGGTVYRS 和 IRTPKISKPIKFELSG, 可能是抗 CTGF 的小分子多肽结合位点。CTGF 不同结构域与不同来源细胞表面的不同多肽酶结合, 从而发挥不同的功能。此外, de Winter 等<sup>[13]</sup>推测 CTGF 还能够促进自我水解, 从而使其保持特有的功能基团。

## 1.2 CTGF 生理功能

CTGF 是转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的下游信号分子, 在心脏、肝脏、肾脏、肺、胰腺等多种组织均有表达, 生理情况下参与细胞增殖及分化、细胞迁移、细胞粘附和血管生成等生物学过程, 并且在创伤修复过程中促进成纤维细胞分化以及血管生成。研究发现肝细胞在丙型肝炎病毒 (HCV) 感染后, 激活 TGF- $\beta$ /MAPK 通路和 Smad 通路, 引起 CTGF 表达升高, 造成肝纤维化<sup>[14]</sup>。CTGF 通过硫酸肝素黏蛋白与细胞表面整合素类相结合, 促进细胞粘附<sup>[15,16]</sup>。CTGF 发挥促粘附作用所需的整合素取决于细胞类型, CTGF 与整合素  $\alpha 6 \beta 1$  可促进表皮成纤维细胞粘附, 与  $\alpha II \beta 3$  结合后促进人血小板粘附, 通过  $\alpha v \beta 3$  促进内皮细胞粘附, 与整合素  $\alpha M \beta 2$  结合促进单核细胞粘附及成纤维细胞增殖等<sup>[17]</sup>。CTGF 在组织器官发育过程中也发挥着十分重要的作用, 敲除 CTGF 基因的小鼠软骨细胞增殖及血管生成受抑制, 胸廓发育不良, 胰腺功能障碍, 胰岛素分泌减少<sup>[18]</sup>。CTGF 转基因小鼠出现发育延迟、颅面缺陷、死胎, 但不表现过度的纤维化。综上所述, CTGF 在胚胎发育、内分泌调节、创伤修复、血管生成等过程中发挥不可或缺的作用。

## 2 CTGF 与肿瘤微环境的关系

CTGF 可通过直接作用于肿瘤细胞或改变肿瘤细胞微环境发挥促肿瘤浸润及血管生成的作用。浸润是肿瘤转移的必经过程, 原位癌的生长, 肿瘤新生血管生成, 肿瘤细胞脱落并侵入基质, 进入脉管系统, 癌栓形成, 继发组织定位生长, 转移癌继续扩散是肿瘤转移过程的常见步骤。研究显示, 肿瘤不同生长阶段所需营养物质来源不同: 原发肿瘤生长早期, 肿瘤细胞所需养料由邻近组织器官微环境渗透

提供, 而当肿瘤直径达到 1~2mm 时由于微环境渗透不足以保证肿瘤细胞生长所需营养物质, 此时向肿瘤提供营养物质的血管开始生成。伴随着肿瘤细胞增殖生长, 肿瘤细胞分泌某些因子, 使肿瘤细胞黏附分子表达受抑制, 细胞运动能力增加, 脱离原发病灶形成游离肿瘤细胞进入脉管系统。游离肿瘤细胞分泌基质金属蛋白, 使细胞基质进一步破坏或降解, 协助肿瘤细胞突破结缔组织屏障。此外, 肿瘤组织诱导形成的血管基底膜存在缺陷, 更易于肿瘤细胞进入循环系统, 完成转移。正常情况下, 细胞从细胞外基质脱离后即会死亡, CTGF 能够诱发上皮细胞间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT), 从而使上皮细胞具有间质表型, 表现出较强的转移及侵袭能力, 更易于穿过细胞外基质及结缔组织, 从而完成肿瘤转移<sup>[19]</sup>。

CTGF 能够上调基质金属蛋白酶及其抑制物 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的表达, 并具有激活细胞外基质合成及降解的潜能, 通过类似于慢性纤维化疾病的过程促进结缔组织增生, 使肿瘤细胞发生免疫逃避并抵抗化学药物对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[20]</sup>。此外, CTGF 对肿瘤的抑制作用还与 miRNA 有关, 如胶质母细胞瘤中 miR-18a 与 Smad3 结合抑制 TGF- $\beta$  表达, 进一步引起 CTGF 表达水平明显降低, 从而发挥对肿瘤细胞的抑制作用<sup>[21]</sup>。

大量研究显示 CTGF 与整合素相互作用在血管生成及肿瘤转移过程中十分重要。整合素在内皮细胞锚定粘附、细胞形状维持、迁移能力及细胞周期调控中均起重要作用。CTGF 直接与整合素结合使血管内皮细胞迁移, 促进肿瘤血管形成。CTGF 还能诱导整合素表达, 通过整合素调控细胞外基质的反应有利于侵入基质的肿瘤细胞生存, 并能够直接和内皮细胞表面整合素结合, 使细胞生存时间延长<sup>[22,23]</sup>。此外 Dornhofer 等<sup>[24]</sup>人研究显示, 抑制 CTGF 能够抑制悬浮细胞生长及淋巴结转移。

缺氧是诱导 CTGF 表达的因素之一。研究显示, 缺氧标志物碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CAIX) 通常与 CTGF 共存, CTGF 的启动子包含了缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 识别位点<sup>[20,23]</sup>。过表达 CTGF 通过抑制 HIF 诱导的细胞凋亡过程, 促进肿瘤生长, 使肿瘤细胞得以持续存活<sup>[25,26]</sup>。Bennewith 等<sup>[20]</sup>报道肾小球系膜细胞抗 CTGF 的治疗导致 ERK1/2

迅速激活,并抑制由 Bcl-2 磷酸化介导的细胞生长作用。

此外,肿瘤间质中 CTGF 的表达对肿瘤生长具有促进作用。肿瘤间质中 HIF-1 能够降低小窝蛋白 1(caveolin-1)和激活 CTGF 表达,引起肿瘤间质细胞自噬—衰老转变<sup>[27]</sup>,从而促进肿瘤细胞合成代谢,并提高增殖和肿瘤细胞的转移能力<sup>[4]</sup>。CTGF 还能够通过 HIF 诱导肿瘤间质微环境改变,促进肿瘤生长。肿瘤间质细胞 HIF 诱导肿瘤微环境改变 CTGF 表达增加,使肿瘤间质细胞自噬水平增高,为肿瘤细胞增殖创造条件。自噬是肿瘤细胞在肿瘤微环境应激条件下得以生存的机制之一<sup>[28]</sup>,乳腺癌细胞过表达 CTGF 诱导肿瘤细胞凋亡和自噬<sup>[29,30]</sup>,但是肿瘤间质细胞过表达 CTGF 能够使间质细胞发生衰老、自噬及代谢改变,通过肿瘤局部微环境改变,促进肿瘤细胞生长。此外,Capparelli 等<sup>[30]</sup>还报道 CTGF 通过活化 HIF1 $\alpha$ 、氧化应激、虚拟缺氧(pseudo-hypoxic)现象诱导肿瘤相关成纤维细胞自噬,增加成纤维细胞糖酵解,并通过旁分泌作用将糖酵解产生的乳酸分泌到邻近肿瘤细胞,为肿瘤细胞生长提供营养物质及能量,同时过表达 CTGF 的肿瘤相关成纤维细胞还能提高乳腺癌细胞线粒体活性。

CTGF 在肿瘤中所发挥的作用分为三类:致癌作用、抑癌作用或者二者兼有的混合作用。CTGF 在不同组织来源肿瘤中的作用与该细胞正常状态下 CTGF 基础分泌水平有关。正常生理条件下,CTGF 在血管内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞及部分组织上皮细胞中表达,正常乳腺上皮细胞及胰腺上皮细胞不表达 CTGF。乳腺癌及胰腺癌组织中 CTGF 的高表达对肿瘤生长有促进作用,并与肿瘤转移及肿瘤分期呈正相关。在软骨瘤、肺癌中的癌细胞 CTGF 水平与正常细胞相比表达下降,并且与肿瘤分期相关;CTGF 对肿瘤的抑制与促进相混合的作用表现在卵巢癌中,CTGF 在早期卵巢癌中低表达,体外实验也证实抑制 CTGF 表达对肿瘤细胞增殖具有抑制作用,但是,晚期卵巢癌中 CTGF 表达水平增高,并且肿瘤细胞表现出更高的恶性表型<sup>[31]</sup>。但 Bartel 等<sup>[32]</sup>人则认为 CTGF 和其同一家族的 Cyr61 在卵巢交界性肿瘤和侵袭性卵巢癌中表达水平相反;CTGF 在早期卵巢癌中表达水平明显较晚期高,并且与预后呈正相关。CTGF 在不同肿瘤组织中发挥不同的作

用可能与其活化不同的信号通路有关。

在卵巢癌中 CTGF 通过抑制 ERK1/2 磷酸化发挥抑癌作用<sup>[33]</sup>,而在乳腺癌中则通过激活 ERK1/2 磷酸化发挥抑癌作用<sup>[34]</sup>。此外,CTGF 通过抑制  $\beta$ -catenin/TCF/MMP-7 通路抑制结直肠癌细胞侵袭转移<sup>[26]</sup>。过表达 CTGF 的食管癌细胞在小鼠体内通过提高  $\beta$ -catenin/TCF 信号肽促进肿瘤形成<sup>[35]</sup>。在膀胱癌中抗增生因子(antiproliferative factor,APF)对肿瘤细胞的抑制作用通过 CTGF 实现;APF 与细胞骨架蛋白 4(cytoskeleton-associated protein 4,CKAP4)结合于 CTGF 启动子,引起 CTGF 表达增高,从而发挥对膀胱癌细胞的抑制作用<sup>[36]</sup>。

### 3 CTGF 与胃癌

#### 3.1 胃癌患者 CTGF 表达水平与预后

CTGF 可作为预后判断的独立危险因素,其中在乳腺癌、白血病患者中 CTGF 高表达预后较差,而在肺癌、卵巢癌以及结直肠癌中则相反。胃癌组织中 CTGF 高表达与淋巴结及远处转移、腹膜转移正相关,且 5 年生存率下降<sup>[37-40]</sup>,并且是判断预后的独立因素<sup>[37]</sup>;CTGF 表达与分化程度及 Lauren 分型也存在一定关系。在细胞分化程度上,高分化胃癌 CTGF 呈高表达<sup>[37,38]</sup>;从分型来说肠型胃癌高表达 CTGF,而在弥漫型和混合型表达升高并不明显<sup>[37]</sup>。然而,Liu 等<sup>[40]</sup>则认为,CTGF 表达与肿瘤细胞分化程度、Lauren 分型、远处转移等无关。

#### 3.2 CTGF 与胃癌细胞增殖、侵袭迁移及血管生成的关系

肿瘤细胞增殖、侵袭迁移及粘附能力与肿瘤生长速度、转移及腹腔种植性转移有明显关系。Jiang 等<sup>[38]</sup>人研究发现,胃癌细胞敲除 CTGF 基因后 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 表达降低,细胞增殖、侵袭迁移受到抑制,动物实验显示肿瘤细胞腹膜播散减少。Mao 等<sup>[39]</sup>研究发现,胃癌细胞 CTGF 过表达,NF- $\kappa$ B 通路降低 E-cadherin 表达水平,促进细胞侵袭迁移能力增强,并在裸鼠体内表现出较强的血道转移能力。Liu 等<sup>[40]</sup>认为,胃癌高表达 CTGF 与血管生长因子(VEGF)、VEGF-C、VEGF-D 相关。VEGF 能够促进肿瘤血管生成;VEGF-C、VEGF-D 参与了肿瘤淋巴管侵犯及血管生成,并能通过促进淋巴结转移影响

疾病结局<sup>[41,42]</sup>。胃癌患者肿瘤成纤维细胞及单核细胞高表达 CTGF, 还能通过类似于乳腺癌细胞 HIF-1 $\alpha$  诱导肿瘤局部微环境改变, 促进肿瘤相关成纤维细胞糖酵解及自噬, 提高肿瘤细胞线粒体活性的方式, 发挥对肿瘤的促进作用<sup>[25]</sup>。但与乳腺癌不同的是, 现有研究结果表明胃癌细胞高表达 CTGF 对肿瘤细胞增殖、侵袭迁移具有促进作用。

## 4 展 望

近来, 关于 CTGF 的研究仍在不断进行中。研究人员已经证实了 CTGF 在肿瘤包括胃癌内的发生、发展、侵袭和转移中发挥重要作用。但是, 目前 CTGF 为何在不同肿瘤发生发展过程中呈现双面性以及其在胃癌中的作用机制需进一步探索。深入研究 CTGF 在肿瘤中的作用及机制, 有助于我国恶性肿瘤诊断及治疗水平的提高, 并有可能为恶性肿瘤的预防和治疗提供新的手段。

## 参考文献:

- [1] Lai SQ, Jv FH, He S, et al. An analysis of clinicopathological characteristic in 902 cases with gastric cancer[J]. China Cancer, 2011, 20(7): 506–508. [赖少清, 鞠凤环, 贺舜, 等. 902 例胃癌临床流行病学特征分析[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(7): 506–508.]
- [2] Brigstock DR. The connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/nephroblastoma overexpressed (CCN) family [J]. Endocr Rev, 1999, 20(2): 189–206.
- [3] Lau LF, Lam SC. The CCN family of angiogenic regulators: the integrin connection[J]. Exp Cell Res, 1999, 248(1): 44–57.
- [4] Perbal B. The CCN family of genes: a brief history[J]. Mol Pathol, 2001, 54(2): 103–104.
- [5] Perbal B. NOV (nephroblastoma overexpressed) and the CCN family of genes: structural and functional issues[J]. Mol Pathol, 2001, 54(2): 57–79.
- [6] Bork P. The modular architecture of a new family of growth regulators related to connective tissue growth factor [J]. FEBS Lett, 1993, 327(2): 125–130.
- [7] Ristimäki A, Honkanen N, Jankala H, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric carcinoma [J]. Cancer Res, 1997, 57(7): 1276–1280.
- [8] Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, et al. Aspirin use and risk of fatal cancer[J]. Cancer Res, 1993, 53(6): 1322–1327.
- [9] Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Expression of cyclooxygenase-2 in human gastric adenomas and adenocarcinomas[J]. J Surg Oncol, 2001, 76(1): 26–30.
- [10] Nishida T, Kondo S, Maeda A, et al. CCN family 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) regulates the expression of Vegf through Hif-1 $\alpha$  expression in a chondrocytic cell line, HCS-2/8, under hypoxic condition [J]. Bone, 2009, 44(1): 24–31.
- [11] Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, et al. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10[J]. J Cell Biol, 1991, 114(6): 1285–1294.
- [12] Zhang P, Zhu YC, Zhang L, et al. Prediction and screening of CTGF secondary structure and receptor-binding domain [J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2012, 43(1): 83–85, 90. [张朋, 朱育春, 张立, 等. 结缔组织生长因子受体结合域的预测及筛选[J]. 四川大学学报(医学版), 2012, 43(1): 83–85, 90.]
- [13] de Winter P, Leoni P, Abraham D. Connective tissue growth factor: structure-function relationships of a mosaic, multi-functional protein[J]. Growth Factors, 2008, 26(2): 80–91.
- [14] Nagaraja T, Chen L, Balasubramanian A, et al. Activation of the connective tissue growth factor (CTGF)-transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) axis in hepatitis C virus-expressing hepatocytes[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46526.
- [15] Ball DK, Rachfal AW, Kemper SA, et al. The heparin-binding 10 kDa fragment of connective tissue growth factor (CTGF) containing module 4 alone stimulates cell adhesion[J]. J Endocrinol, 2003, 176(2): R1–R7.
- [16] Chen CC, Chen N, Lau LF. The angiogenic factors Cyr61 and connective tissue growth factor induce adhesive signaling in primary human skin fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2001, 276(13): 10443–10452.
- [17] Leask A, Abraham DJ. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology[J]. Biochem Cell Biol, 2003, 81(6): 355–363.
- [18] Doherty HE, Kim HS, Hiller S, et al. A mouse strain where basal connective tissue growth factor gene expression can be switched from low to high [J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12909.
- [19] Wendt MK, Smith JA, Schiemann WP. Transforming growth factor-beta induced epithelial-mesenchymal transition facilitates epidermal growth factor-dependent breast cancer progression [J]. Oncogene, 2010, 29(49): 6485–6498.
- [20] Bennewith KL, Huang X, Ham CM, et al. The role of tumor cell-derived connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in pancreatic tumor growth[J]. Cancer Res, 2009, 69(3): 775–784.

- [21] Fox JL, Dews M, Minn AJ, et al. Targeting of TGF $\beta$  signature and its essential component CTGF by miR-18 correlates with improved survival in glioblastoma[J/OL]. *Rna*, 2012, 19(2): 177–190.
- [22] Babic AM, Chen CC, Lau LF. Fisp12/mouse connective tissue growth factor mediates endothelial cell adhesion and migration through integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3, promotes endothelial cell survival, and induces angiogenesis in vivo[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(4): 2958–2966.
- [23] Lau LF, Lam SC. The CCN family of angiogenic regulators: the integrin connection[J]. *Exp Cell Res*, 1999, 248(1): 44–57.
- [24] Dornhofer N, Spong S, Bennewith K, et al. Connective tissue growth factor specific monoclonal antibody therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5816–5827.
- [25] Yang F, Tuxhorn JA, Ressler SJ, et al. Stromal expression of connective tissue growth factor promote angiogenesis and prostate cancer tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8887–8895.
- [26] Chu CY, Chang CC, Prakash E, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) and cancer progression [J]. *J Biomed Sci*, 2008, 15(6): 675–685.
- [27] Prabhu VV, Warfel NA, El-Deiry WS. CTGF-mediated autophagy-senescence transition in tumor stroma promotes anabolic tumor growth and metastasis[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(14): 2592–2593.
- [28] Hu YL, Jahangiri A, Delay M, et al. Tumor cell autophagy as an adaptive response mediating resistance to treatments such as antiangiogenic therapy[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17): 1–6.
- [29] Hishikawa K, Oemar BS, Tanner FC, et al. Connective tissue growth factor induces apoptosis in human breast cancer cell line MCF-7[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(52): 37461–37466.
- [30] Capparelli C, Whitaker-Menezes D, Guido C, et al. CTGF drives autophagy, glycolysis and senescence in cancer-associated fibroblasts via HIF1 activation, metabolically promoting tumor growth[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(12): 2272–2284.
- [31] Jacobson A, Cunningham JL. Connective tissue growth factor in tumor pathogenesis[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl 1): S8.
- [32] Bartel F, Balschun K, Gradhand E, et al. Inverse expression of cysteine-rich 61 (Cyr61/CCN1) and connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in borderline tumors and carcinomas of the ovary[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31(5): 405–415.
- [33] Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, et al. Promoter hypermethylation contributes to frequent inactivation of a putative conditional tumor suppressor gene connective tissue growth factor in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7095–7105.
- [34] Wang MY, Chen PS, Prakash E, et al. Connective tissue growth factor confers drug resistance in breast cancer through concomitant up-regulation of Bcl-xL and cIAP1[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3482–3491.
- [35] Deng YZ, Chen PP, Wang Y, et al. Connective tissue growth factor is overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma and promotes tumorigenicity through  $\beta$ -catenin-T-cell factor/Lef signaling[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(50): 36571–36581.
- [36] Matika CA, Wasilewski M, Arnott JA, et al. Antiproliferative factor regulates connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) expression in T24 bladder carcinoma cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(10): 1976–1985.
- [37] Liu LY, Han YC, Wu SH, et al. Expression of connective tissue growth factor in tumor tissues is an independent predictor of poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(13): 2110–2114.
- [38] Jiang CG, Lv L, Liu FR, et al. Downregulation of connective tissue growth factor inhibits the growth and invasion of gastric cancer cells and attenuates peritoneal dissemination[J/OL]. *Molecular Cancer*, 2011, 10(1): 122–133.
- [39] Mao ZF, Ma XY, Rong YF, et al. Connective tissue growth factor enhances the migration of gastric cancer through downregulation of E-cadherin via the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(1): 104–110.
- [40] Liu LY, Li ZW, Feng GS, et al. Expression of connective tissue growth factor is in agreement with the expression of VEGF, VEGF-C, -D and associated with shorter survival in gastric cancer[J]. *Pathol Int*, 2007, 57(3): 712–718.
- [41] White JD, Hewett PW, Kosuge D, et al. Vascular endothelial growth factor-D expression is an independent prognostic marker for survival in colorectal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(6): 1669–1675.
- [42] Shida A, Fujioka S, Kobayashi K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and -D in gastric carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2006, 11(1): 38–43.