

# 表皮生长因子样结构域 7 蛋白在 154 例结直肠癌中的表达及其临床意义分析

刘 固, 李 兴, 雷建林, 赵 渤, 徐小达  
(郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000)

**摘要:** [目的] 探讨表皮生长因子样结构域 7(epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7) 蛋白在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)中表达及其临床意义。[方法] 选取 154 例施行 CRC 根治术切除患者作为病例组, 同时选取 47 名行肠镜检查的健康体检者作为健康者组, 分别收集 CRC 组织和正常结直肠黏膜组织标本。采用免疫组织化学 SP 法检测 CRC 组织及正常结直肠黏膜组织中 EGFL7 蛋白的表达, 分析 EGFL7 蛋白表达与患者临床病理特征及术后预后的关系。[结果] CRC 组织中 EGFL7 蛋白阳性表达率为 68.2%, 显著高于正常结直肠黏膜组织的 31.9% ( $\chi^2=19.687, P<0.001$ )。EGFL7 蛋白表达在不同浸润深度( $\chi^2=6.057, P=0.014$ )、淋巴结转移( $\chi^2=5.229, P=0.022$ )、远处转移( $\chi^2=4.857, P=0.028$ )和 TNM 分期( $\chi^2=8.195, P=0.004$ ) CRC 患者中的差异均有统计学意义。EGFL7 蛋白阳性表达者生存率显著低于阴性表达者( $\chi^2=7.022, P=0.008$ ), 且 EGFL7 阳性表达是影响 CRC 患者术后预后的独立危险因素(HR=3.443, 95%CI: 1.924~6.160,  $P<0.001$ )。[结论] EGFL7 蛋白在 CRC 发生和侵袭、转移的不良事件, 如淋巴结转移、远处转移中呈阳性表达, 且 EGFL7 蛋白阳性表达是 CRC 患者术后预后的独立危险因素, 提示 EGFL7 有望成为一个新的 CRC 诊断和预后标志物。

**关键词:** 结直肠癌; 表皮生长因子样结构域 7; 临床病理特征; 预后

**中图分类号:** R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0305-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B009

## Expression of Epidermal Growth Factor-like Domain 7 Protein in 154 Cases with Colorectal Cancer and Its Clinical Significance

LIU Gu, LI Xing, LEI Jian-lin, ZHAO Bo, XU Xiao-da  
(First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou 423000, China)

**Abstract:** [Objective] To investigate the expression of epidermal growth factor-like domain 7(EGFL7) protein in colorectal cancer (CRC) and its clinical significance. [Methods] One hundred and fifty-four CRC patients undergoing radical resection and forty-seven healthy individuals undergoing colonoscopy biopsy (control group) were enrolled in the study. Specimens of CRC tissue and normal colorectal mucosal tissue were collected. Immunohistochemistry SP method was used to detect the expression of EGFL7 protein in CRC tissues and normal colorectal mucosal tissues, and the relationship of EGFL7 protein expression with clinical pathological characteristics and postoperative prognosis of CRC patients was analyzed. [Results] The positive expression rate of EGFL7 protein in CRC tissue was 68.2%, which was significantly higher than that in normal colorectal mucosa(31.9%) ( $\chi^2=19.687, P<0.001$ ). The EGFL7 protein expression was associated with tumor invasion ( $\chi^2=6.057, P=0.014$ ), lymph node metastasis( $\chi^2=5.229, P=0.022$ ), distant metastasis( $\chi^2=4.857, P=0.028$ ), and TNM stage group( $\chi^2=8.195, P=0.004$ ). The survival rate of CRC patients with positive expression of EGFL7 protein was significantly lower than those with negative expression ( $\chi^2=7.022, P=0.008$ ). Positive expression of EGFL7 protein was an independent risk factor for postoperative prognosis of CRC patients(HR=3.443, 95%CI: 1.924~6.160,  $P<0.001$ ). [Conclusion] The up-regulated expression of EGFL7 protein is associated with lymph node metastasis, distant metastasis, and poorer postoperative prognosis of CRC patients, indicating that EGFL7 may be a potential diagnostic and prognostic marker for CRC.

**Subject words:** colorectal cancer; epidermal growth factor-like domain 7; clinicopathological characteristics; prognosis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球常见恶性肿瘤。2018 年全球共报告 CRC 新发病例 180

余万例和死亡病例约 90 万例, 且近年来 CRC 发病率和死亡率均呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。早期 CRC 症状不明显, 大部分患者确诊时已进展为中晚期或发生远处转移, 侵袭转移是造成 CRC 患者预后不佳和死亡的

**基金项目:** 郴州市科技计划项目(ZDYF2020058)  
**通信作者:** 徐小达, E-mail: 41416548@qq.com  
**收稿日期:** 2021-07-31; **修回日期:** 2021-08-26

主要原因<sup>[2]</sup>。表皮生长因子样结构域 7(epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7)是一种血管内皮特异性表达基因,编码的蛋白含有分泌信号肽序列,具有内分泌功能,该蛋白在胚胎血管发育、血管管腔形成和诱导内皮细胞迁移中发挥关键性作用<sup>[3]</sup>。血管生成是恶性肿瘤生长和侵袭、转移的必要条件,前期研究发现 EGFL7 蛋白在肝癌<sup>[4]</sup>、恶性脑膜瘤<sup>[5]</sup>、胶质瘤<sup>[6]</sup>、鼻咽癌<sup>[7]</sup>等恶性肿瘤组织中表达增加,并可能通过影响血管生成而参与肿瘤的发生、发展,但其在 CRC 中的研究较为少见。本研究采用免疫组化法对 CRC 组织中 EGFL7 蛋白的表达水平进行检测,并探讨 EGFL7 蛋白表达与 CRC 患者临床病理特征及术后预后的关系,以期为 CRC 患者的临床诊疗及预后评估提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日湖南省郴州市第一人民医院胃肠外科收治的 154 例施行 CRC 根治术切除患者,作为病例组。纳入标准:①所有患者手术切除标本均经病理学诊断,符合中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)<sup>[8]</sup>;②术前均未行化疗、放疗等治疗;③2 周内无急慢性感染、未服用抗炎药物、无自身免疫学疾病史。排除标准:①合并其他器官恶性肿瘤、心肺肝肾功能不全者;②随访、临床资料不完整者。154 例 CRC 患者中男性 79 例,女性 75 例;平均年龄(65.55±14.36)岁;肿瘤直径≥5 cm 60 例,<5 cm 94 例;肿瘤部位为结肠 127 例,直肠 27 例;肿瘤浸润深度为 T<sub>1</sub> 期 8 例, T<sub>2</sub> 期 19 例, T<sub>3</sub> 期 101 例, T<sub>4</sub> 期 26 例;48 例发生淋巴结转移,106 例未发生淋巴结转移;39 例发生远处转移,115 例未发生远处转移;TNM 分期 I 期 21 例, II 期 46 例, III 期 48 例, IV 期 39 例。另选取 47 名同期施行肠镜检查的健康体检者作为健康者组,其中男性 21 人,女性 26 人,平均年龄(68.57±14.52)岁。分别收集病例组 CRC 组织和健康者组正常结直肠黏膜组织标本。本研究经湖南省郴州市第一人民医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 免疫组化检测

采用免疫组化 SP 法,将 CRC 组织和正常结直

肠黏膜组织蜡块 4 μm 厚连续切片,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 孵育 10 min, PBS 清洗 3 次后微波抗原修复,加入 10%山羊血清室温封闭 1 h。加入一抗 EGFL7 兔抗人多克隆抗体(购于美国 Santa Cruz 公司)(1:100 稀释) 4 ℃过夜。次日 PBS 清洗后加入二抗辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔多克隆抗体(购于北京中杉金桥生物技术有限公司),37 ℃孵育 30 min。PBS 清洗后 DAB 显色,苏木精复染,脱水,透明,封片。

### 1.3 结果判定

由两位资深病理科医师独立完成阅片,光学显微镜下每张切片随机选取 5 个高倍镜视野(×400)进行细胞计数。EGFL7 蛋白表达以细胞浆内出现棕黄色或棕褐色染色为阳性。计分标准参考二次积分法<sup>[9]</sup>,即根据细胞染色强度和阳性细胞所占比例乘积评分,其中细胞染色强度无染色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄色或浅棕色为 2 分,棕褐色为 3 分;阳性细胞所占比例<10%为 0 分,10%~<50%为 1 分,50%~<80%为 2 分,80%~100%为 3 分。两者乘积为总评分,其中总评分 0~3 分为阴性,4~9 分为阳性。

### 1.4 随访

所有患者每 6 个月进行一次门诊复查或电话访问,在随访时收集生存相关资料。随访起始时间为患者接受 CRC 根治术日期,随访截止时间为 2020 年 9 月 31 日或因 CRC 死亡时间。失访、非因 CRC 死亡或截止时间仍生存者作为截尾数据。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件和 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析及绘图。计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验,不同 EGFL7 蛋白表达水平的 CRC 患者生存率的比较采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验,采用 Cox 回归比例风险模型对影响 CRC 患者术后预后状况的因素进行多因素分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CRC 和正常结直肠黏膜组织 EGFL7 蛋白表达

154 例 CRC 组织中 EGFL7 阳性表达率为 68.2% (105/154),47 名正常结直肠黏膜组织中 EGFL7 阳性表达率为 31.9% (15/47),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=19.687, P<0.001$ ) (Figure 1)。

## 2.2 CRC 中 EGFL7 蛋白表达与临床病理特征的关系

EGFL7 蛋白表达在 CRC 患者不同性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位组间差异无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ), 但在肿瘤浸润深度 ( $\chi^2=6.057, P=0.014$ )、淋巴结转移 ( $\chi^2=5.229, P=0.022$ )、远处转移 ( $\chi^2=4.857, P=0.028$ ) 和高 TNM 分期 ( $\chi^2=8.195, P=0.004$ ) 组间差异有统计学意义 (Table 1)。

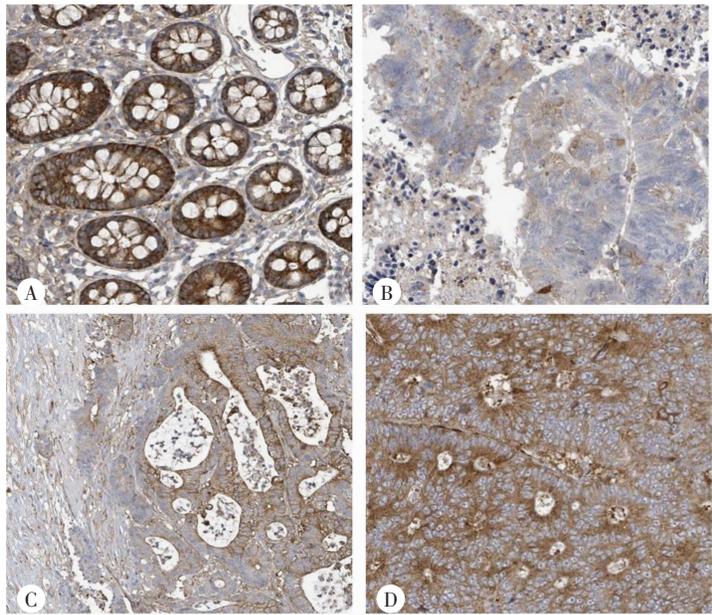
## 2.3 EGFL7 蛋白表达与 CRC 患者预后的关系

154 例 CRC 患者中位生存时间为 44.3 个月 (95%CI: 32.9~55.8), 1、3 和 5 年生存率分别为 81.2%、55.2% 和 29.9%。其中 105 例 EGFL7 蛋白阳性表达者中位生存时间为 24.9 个月 (95%CI: 16.4~33.5), 49 例阴性表达者中位生存时间为 49.9 个月 (95%CI: 43.1~56.7)。经 Log-rank 检验, EGFL7 蛋白阳性表达者生存率显著低于阴性表达者 ( $\chi^2=7.022, P=0.008$ ) (Figure 2)。

多因素 Cox 回归分析结果表明, 淋巴结转移  $N_1 \sim N_2$  (HR=2.641, 95%CI: 1.445~4.825,  $P=0.002$ )、远处转移  $M_1$  (HR=2.621, 95%CI: 1.110~6.191,  $P=0.028$ )、高 TNM 分期 (HR=3.735, 95%CI: 1.964~7.102,  $P<0.001$ ) 和 EGFL7 阳性表达 (HR=3.443, 95%CI: 1.924~6.160,  $P<0.001$ ) 是影响 CRC 患者术后预后的独立危险因素 (Table 2)。

## 3 讨论

恶性肿瘤侵袭、转移过程包括原发肿瘤生长、新生血管形成、肿瘤细胞脱落及血管内渗或通过淋巴系统进入血液循环, 进一步发展为肿瘤转移灶, 其中肿瘤血管生成是 CRC 发生、侵袭和转移的一个关键因素, 而 EGFL7 是肿瘤血管生成过程中一个必不可少的促血管生成因子<sup>[10]</sup>。EGFL7 基因位于人染色体 9q34.3, 编码含 273 个氨基酸的分泌蛋白。在人的胚胎期和新生儿期 EGFL7 在所有血管内皮细胞及其原始细胞中呈现高表达, 而在成熟组织中几乎不表达<sup>[11]</sup>。前期研究发现在很多增殖活跃的组织如胰腺癌、胃癌、肾癌等恶性肿瘤和妊娠期



Notes: A: Positive expression of EGFL7 protein in normal colorectal mucosal tissues; B: Weakly positive expression of EGFL7 protein in CRC tissues; C: Positive expression of EGFL7 protein in CRC tissues; D: Strong positive expression of EGFL7 protein in CRC tissues

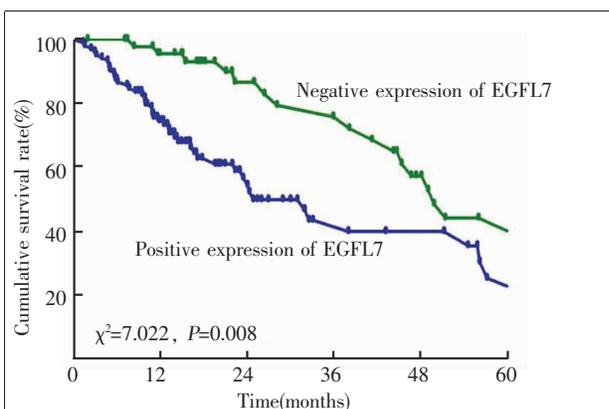
Figure 1 EGFL7 protein expression in CRC and normal colorectal mucosal tissues (SP×200)

Table 1 Relationship between EGFL7 protein expression and clinicopathological characteristics of patients with CRC

Characteristic	N	EGFL7 expression		$\chi^2$	P
		Positive	Negative		
Gender					
Male	79	50	29	1.788	0.181
Female	75	55	20		
Age (years old)					
$\geq 60$	102	66	36	1.682	0.195
$<60$	52	39	13		
Tumor diameter(cm)					
$\geq 5$	60	38	22	1.065	0.302
$<5$	94	67	27		
Tumor site					
Colon	127	86	41	0.072	0.788
Rectum	27	19	8		
Tumor invasion					
$T_1 \sim T_2$	27	13	14	6.057	0.014
$T_3 \sim T_4$	127	92	35		
Lymph node metastasis					
$N_0$	106	59	47	5.229	0.022
$N_1 \sim N_2$	48	36	12		
Distant metastasis					
$M_0$	115	69	46	4.857	0.028
$M_1$	39	31	8		
TNM stage					
I ~ II	67	37	30	8.195	0.004
III ~ IV	87	67	20		

**Table 2 Multivariate Cox analysis on factors influencing the survival of CRC patients**

Factor	B	SE	Wald	P	HR (95%CI)
Male	-0.246	0.268	0.848	0.357	0.782(0.463~1.321)
Age $\geq 60$ years old	0.716	0.528	1.835	0.176	2.045(0.726~5.759)
Tumor diameter $\geq 5$ cm	0.559	0.430	1.690	0.194	1.749(0.753~4.065)
Tumor site	-0.322	0.362	0.792	0.374	0.725(0.356~1.473)
Tumor invasion T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub>	0.106	0.649	0.027	0.870	1.112(0.312~3.966)
Lymph node metastasis N <sub>1</sub> ~N <sub>2</sub>	0.971	0.308	9.967	0.002	2.641(1.445~4.825)
Distant metastasis M <sub>1</sub>	0.964	0.439	4.828	0.028	2.621(1.110~6.191)
TNM III~IV stage	1.318	0.328	16.152	<0.001	3.735(1.964~7.102)
EGFL7 positive expression	1.236	0.297	17.343	<0.001	3.443(1.924~6.160)

**Figure 2 Relationship between EGFL7 expression and overall survival of patients with CRC**

的生殖器官中 EGFL7 表达水平显著上升<sup>[12-13]</sup>, EGFL7 这种特殊的表达谱与经典肿瘤分子标志物如甲胎蛋白(AFP)的表达特征相似。

本研究采用免疫组化 SP 法检测了 EGFL7 蛋白在 154 例 CRC 组织和 47 名正常结肠黏膜组织中的表达情况,发现 CRC 组织中 EGFL7 蛋白阳性表达率显著高于正常结肠黏膜组织,且 EGFL7 蛋白表达在肿瘤浸润深度(T<sub>3</sub>~T<sub>4</sub>)、淋巴结转移(N<sub>1</sub>~N<sub>2</sub>)、远处转移(M<sub>1</sub>)和高 TNM 分期(III~IV)中的差异具有统计学意义(P 均<0.05),说明 EGFL7 可能在 CRC 发生和侵袭、转移中起重要作用。一方面,EGFL7 高表达可增加其下游信号通路分子局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)磷酸化水平,FAK 激活后可进一步磷酸化  $\beta$ -catenin 从而破坏细胞黏附连接处的完整性,失去与整合素的链接,激活整合素介导的信号通路,进而增加肿瘤细胞的运动能力,促进 CRC 发生、侵袭和转移<sup>[14-15]</sup>;另一方面,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是 CRC 发生、发展过程中的经典信号通路,约 90% 的 CRC 患者中该通路是过度激活的。EGFL7 高表达激活 FAK,FAK 可通过磷酸化

糖原合成酶激酶 3 (GSK3 $\beta$ ) 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路并最终促进 CRC 发生<sup>[15-16]</sup>。EGFL7 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的作用在其他类型癌症的研究中已得到证实。如 Wang 等<sup>[6]</sup>发现稳定表达表皮生长因子受体 III 型突变体(EGFRv III)的胶质瘤细胞分泌的 EGFL7 蛋白可提高野生型表皮生长因子受体(EGFRwt) 细胞中  $\beta$ -catenin/TCF4 转录复合物的活性,进而促进 EGFRwt 细胞中 Akt/ $\beta$ -catenin 介导的肿瘤发生。Li 等<sup>[4]</sup>证实 EGFL7 可促进肝癌细胞增殖并通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路增加细胞周期蛋白依赖性激酶调节亚基 2 (cyclin-dependent kinase subunit 2,CKS 2)表达进而抑制肝癌细胞凋亡。

本研究利用 Kaplan-Meier 生存分析发现,EGFL7 蛋白阳性表达者生存率显著低于阴性表达者,且多因素 Cox 回归分析表明 EGFL7 阳性表达是影响患者术后预后的独立危险因素,提示 EGFL7 蛋白阳性表达与 CRC 患者术后预后不良显著相关。这一发现与前期研究一致,Li 等<sup>[4]</sup>发现 EGFL7 蛋白高表达的肝癌患者预后明显劣于低表达者,且 EGFL7 蛋白高表达被证实是影响肝癌预后的独立危险因素。Fan 等<sup>[17]</sup>发现 EGFL7 蛋白高表达的乳腺癌患者中位生存时间显著低于低表达者(1 900 d vs 2 710 d, P=0.001)。Zhou 等<sup>[18]</sup>发现 EGFL7 蛋白高表达与胰腺癌患者总生存率不良显著相关,且多因素 Cox 回归分析显示 EGFL7 蛋白高表达是胰腺癌预后不良的独立危险因素。

综上所述,EGFL7 蛋白与 CRC 发生和侵袭、转移的不良事件,如淋巴结转移、远处转移相关,且是 CRC 患者术后预后的独立危险因素。考虑到 EGFL7 可能参与肿瘤血管生成和塑型,推测 CRC 中 EGFL7 表达促进了肿瘤血管的新生进而增加肿瘤的侵袭转移。近年来抗肿瘤血管形成的药物治疗已成为抗肿瘤治疗研究的热点,如索拉非尼、贝伐珠单抗等药物已用于肿瘤临床治疗。因此,降低或抑制 EGFL7 表达可能通过减少肿瘤血管的新生而抑制肿瘤的发生和侵袭、转移,将为 CRC 抗肿瘤血管药物的研发提供新的靶点。

## 参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12):713-732.
- [3] 冯睡, 尹金淑, 谢洪, 等. 血清 EGFL7、MTA1 表达与鼻咽癌患者临床特征及预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(5):616-620.
- Feng S, Yin JS, Xie H, et al. Correlation of serum EGFL7 and MTA1 with clinical characteristics and prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2020, 12(5):616-620.
- [4] Li Z, Xue TQ, Yang C, et al. EGFL7 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation and inhibits cell apoptosis through increasing CKS2 expression by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12):10327-10337.
- [5] 刘坤, 黄昊, 罗琳. EGFL7 在恶性脑膜瘤细胞及组织中的表达及其意义[J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(7):995-999.
- Liu K, Huang H, Luo L. Expression and significance of EGFL7 in malignant meningioma cells and tissues [J]. *Journal of Chinese Physician*, 2020, 22(7):995-999.
- [6] Wang FY, Kang CS, Wang-Gou SY, et al. EGFL7 is an intercellular EGFR signal messenger that plays an oncogenic role in glioma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384:9-18.
- [7] 赵燕恋, 杨继红, 卢永田, 等. EGFL7 在鼻咽癌组织中的表达研究[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(4):497-499.
- Zhao YL, Yang JH, Lu YT, et al. Study on expression of EGFL7 in nasopharyngeal carcinoma tissue [J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2016, 32(4):497-499.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2020 年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(6):600-630.
- Hospital Authority of National Health Commission of the People's Republic of China, Chinese Society of Oncology, Chinese Medical Association. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer(2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(6):600-630.
- [9] 谭林, 陈维顺, 周红兵. Rspo1 与 EMT 相关蛋白在胃癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(4):260-265.
- Tan L, Chen WS, Zhou HB. Expression of Rspo1 and epithelial-mesenchymal transition-related proteins in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2021, 27(4):260-265.
- [10] Fakhri MG. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(16):1809-1824.
- [11] 刘学锋, 张峰, 詹运洪, 等. 膀胱尿路上皮癌组织中 EGFL7 蛋白的表达及微血管密度的意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(21):3422-3424.
- Liu XF, Zhang F, Zhan YH, et al. Expression of EGFL7 and microvessel density in urothelium carcinoma of the bladder[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2016, 24(21):3422-3424.
- [12] Shen X, Han Y, Xue X, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 promotes cell invasion and angiogenesis in pancreatic carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77:167-175.
- [13] Xu HF, Chen L, Liu XD, et al. Targeting EGFL7 expression through RNA interference suppresses renal cell carcinoma growth by inhibiting angiogenesis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(7):3045-3050.
- [14] 林志立, 梁建平, 黄磊, 等. EGFL7 通过 FAK 信号促进舌鳞状细胞癌侵袭迁移的研究 [J]. *岭南现代临床外科*, 2016, 16(6):660-663.
- Lin LZ, Liang JP, Huang L, et al. EGFL7 regulates invasion and migration of tongue squamous carcinoma via targeting FAK signal pathway[J]. *Lingnan Modern Clinics in Surgery*, 2016, 16(6):660-663.
- [15] 贾陌杨, 王要军. 结直肠癌转移相关信号通路[J]. *国际消化病杂志*, 2015, 35(3):183-185.
- Jia MY, Wang YJ. Signaling pathways related to the metastasis of colorectal cancer[J]. *International Journal of Digestive Diseases*, 2015, 35(3):183-185.
- [16] Gao C, Chen G, Kuan SF, et al. FAK/PYK2 promotes the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and intestinal tumorigenesis by phosphorylating GSK3 $\beta$ [J]. *Elife*, 2015, 4:e10072.
- [17] Fan C, Yang LY, Wu F, et al. The expression of Egl7 in human normal tissues and epithelial tumors[J]. *Int J Biol Markers*, 2013, 28(1):71-83.
- [18] Zhou L, Li J, Zhao YP, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor-like domain 7 in pancreatic cancer [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(5):523-528.