

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.06.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220117.1210.004.html\(2022-01-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220117.1210.004.html(2022-01-17))

Piezo1 和 VEGF 在上皮性卵巢癌中的表达及意义*

熊艳杰¹, 宋旭东¹, 白云², 董丽儒¹, 王潇飞¹, 李双¹, 唐慧¹, 罗丹¹, 孙红^{3△}

(1. 华北理工大学附属医院病理科, 河北唐山 063000; 2. 华北理工大学生命科学院, 河北唐山 063021;

3. 华北理工大学基础医学院河北省慢性疾病重点实验室, 河北唐山 063210)

[摘要] **目的** 研究上皮性卵巢癌组织中 Piezo1 和血管内皮生长因子(VEGF)的表达情况,并探讨其与微血管密度(MVD)和微血管面积(MVA)的临床意义。**方法** 应用免疫组织化学方法检测 50 例卵巢癌、15 例卵巢交界性肿瘤组织、20 例卵巢良性病变组织和 15 例卵巢正常组织中 Piezo1 及 VEGF 的表达情况。通过 CD34 标记血管内皮细胞计算 MVD 和 MVA,分析 MVD 和 MVA 的表达与 Piezo1 和 VEGF 的表达的相关性。**结果** 上皮性卵巢癌的 Piezo1 和 VEGF 阳性表达率分别为 88.0% 和 84.0%,MVD 为 (36.8±13.0)个/HP, MVA 为 (3 231.2±1 072.48)pixel²。上皮性卵巢癌 Piezo1 和 VEGF 阳性率及 MVD 和 MVA 水平明显高于卵巢交界性肿瘤、良性病变组织和正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同 FIGO 分期及有无淋巴结转移患者的 Piezo1、VEGF、MVD 和 MVA 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);临床分期高和有淋巴结转移者, Piezo1 和 VEGF 蛋白表达增强。上皮性卵巢癌组织 Piezo1、VEGF 表达阳性者 MVD 和 MVA 水平高于表达阴性者,差异有统计学意义($P<0.05$)。上皮性卵巢癌组织 MVD 与 VEGF 蛋白表达呈正相关($r=0.437, P=0.01$)。**结论** Piezo1、VEGF 与卵巢癌的发生、发展密切相关。

[关键词] 卵巢癌; Piezo1; 血管内皮生长因子; 微血管密度; 微血管面积**[中图法分类号]** R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)06-0964-05

Expression and significance of Piezo1 and VEGF in epithelial ovarian cancer*

XIONG Yanjie¹, SONG Xudong¹, BAI Yun², DONG Liru¹, WANG Xiaofei¹,LI Shuang¹, TANG Hui¹, LUO Dan¹, SUN Hong^{3△}

(1. Department of Pathology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. School of Life Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China; 3. Hebei Key Laboratory of Chronic Diseases, School of Basic Medical Science, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression of Piezo1 and vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian cancer tissues and to investigate their clinical significance with microvascular density (MVD) and microvascular area (MVA). **Methods** Immunohistochemistry was applied to detect the expression of Piezo1 and VEGF in 50 cases of ovarian cancer, 15 cases of ovarian junctional tumour tissues, 20 cases of ovarian benign lesion tissues and 15 cases of ovarian normal tissues. MVD and MVA were calculated by CD34 labeling of vascular endothelial cells, and the correlation between the expression of MVD and MVA and the expression of Piezo1 and VEGF was analyzed. **Results** The positive expression rates of Piezo1 and VEGF in epithelial ovarian cancer were 88.0% and 84.0%, respectively, with MVD of (36.8±13.0)per/HP and MVA of (3 231.2±1 072.48)pixel². The positive rates of Piezo1 and VEGF and the levels of MVD and MVA in epithelial ovarian cancer were significantly higher than those in ovarian junctional tumours, benign lesions. The differences were statistically significant ($P<0.05$). The differences in Piezo1, VEGF, MVD and MVA were statistically significant ($P<0.05$) when comparing patients with different FIGO stages and with

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191114);河北省自然科学基金项目(H2017209005)。 作者简介:熊艳杰(1989—),副主任技师,硕士,主要从事妇科肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: xsun1@hotmail.com。

or without lymph node metastasis. The expression of Piezo1 and VEGF protein was enhanced in those with high clinical stage and lymph node metastasis. In epithelial ovarian cancer tissues with positive expression of Piezo1 and VEGF, MVD and MVA levels were higher than those with negative expression, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was a positive correlation between MVD and VEGF protein expression in epithelial ovarian cancer tissues ($r = 0.437, P = 0.01$). **Conclusion** Piezo1 and VEGF are closely related to the development and progression of ovarian cancer.

[Key words] ovarian cancer; Piezo1; vascular endothelial growth factor; microvascular density; microvascular area

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,死亡率一直高居妇科恶性肿瘤之首,而血管在卵巢癌的发生、发展及转移中发挥了极其重要的作用。有研究表明在小鼠神经母细胞瘤细胞系中发现了一个新的基因 Fam38A,现在被称为 Piezo1,它编码了哺乳动物 MS-cation 通道^[1]。研究发现,Piezo1 促进血管内皮细胞迁移、定位,能驱使胚胎新生血管形成^[2],其在皮肤、肺、膀胱、肠道和血管腔内皮细胞中表达较多,而在结肠、胃和肾脏中表达较少^[3-4],在卵巢癌的表达鲜有报道。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤疾病研究中被指出是一个不利因素,也是组织内新微小血管形成和分布的主要调节因素^[5],对于促进肿瘤血管的生成起关键作用。微血管密度(microvessel density, MVD)和微血管面积(microvascular area, MVA)与肿瘤生物学行为密切相关,是准确衡量血管新生情况的重要参数。肿瘤细胞的不断增殖和肿瘤体积的增加,都依赖于新微小血管在癌组织内的错综复杂的分布(如卵巢癌、结直肠癌等)。本研究将使用免疫组织化学方法研究 Piezo1 和 VEGF 共同在微血管的表达情况及相关性,分析其表达水平与 MVD、MVA 计数的相关性及其临床意义,从而发现两者在卵巢癌发生、发展及转移中的重要作用,探讨 Piezo1 是否能作为卵巢癌治疗靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011—2020 年华北理工大学附属医院具有完整临床及病理资料的卵巢肿瘤病变患者手术切除标本,其中恶性卵巢上皮性肿瘤组织标本 50 例,依据宫颈癌国际妇产科联盟(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)标准^[6]进行分期,Ⅰ期 2 例,Ⅱ期 8 例,Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 5 例。交界性卵巢上皮性肿瘤组织 15 例,良性卵巢上皮性肿瘤组织标本 20 例,正常卵巢组织 15 例。本研究经过医院医学伦理委员会批准,患者均术前签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 试剂与仪器

脱水机(Exalaim-8S)和染片机(Varistain Geni-

ni)购自英国 Shandon 公司,包埋机(Histocentre 3)、切片机(RM2235)均购自德国莱卡公司。兔多抗 Piezo1 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,鼠抗人 VEGF 单克隆抗体、CD34 抗体、PV6000 通用试剂盒及 DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥公司。

1.2.2 免疫组织化学染色

病理标本术后经中性缓冲甲醛溶液固定,石蜡包埋后进行 $3\ \mu\text{m}$ 切片,行常规苏木素-伊红(HE)染色。VEGF、CD34 和 Piezo1(浓缩液 1:200 稀释使用)均采用免疫组织化学二步法(EnVision 法)检测,实验步骤参照试剂盒说明书。

1.2.3 免疫组织化学结果判断

(1)Piezo1 均以出现棕黄色颗粒着色判定为阳性细胞。阳性结果判读分两步,①按染色强度评分:无色为 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;②按阳性细胞所占百分比评分:5 个高倍视野计数阳性细胞,阳性细胞率 $< 5\%$ 为 1 分, $5\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\% \sim 75\%$ 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分。两者分值相乘 ≥ 3 分为免疫组织化学阳性,分 4 个等级:0~2 分为阴性(-),3~4 分为弱阳性(+),5~8 分为阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。(2)MVD 和 MVA 的计算方法:以 CD34 标记的血管内皮细胞的细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性,参照于飞等^[7]校对计数方法,以 5 个高倍镜视野微血管数平均值作为 MVD 值(个/HP),应用 Image Pro Plus6 图像分析软件计算 MVA。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 上皮性卵巢组织中 Piezo1 和 VEGF 蛋白的表达及 MVD 和 MVA 的情况

Piezo1 主要定位于卵巢肿瘤细胞的细胞质或细胞核,血管内皮细胞也呈阳性表达,部分间质细胞呈阳性表达;VEGF 也在血管内皮细胞及卵巢肿瘤细胞的细胞质表达;CD34 标记的血管内皮细胞的细胞质

出现棕黄色颗粒,见图1。4种卵巢组织 Piezo1 和 VEGF 表达阳性率及 MVD 和 MVA 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且上皮性卵巢癌 Piezo1 和 VEGF 阳性表达率及 MVD 和 MVA 最高,见表1。

2.2 Piezo1、VEGF、MVD 和 MVA 与上皮性卵巢癌临床病理特征的关系

不同 FIGO 分期及有无淋巴结转移患者的 Piezo1、VEGF、MVD 和 MVA 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);FIGO 分期高和有淋巴结转移者, Piezo1 和 VEGF 蛋白表达增强,见表2。

2.3 不同 Piezo1、VEGF 表达情况的 MVD 和 MVA

及其相关性

上皮性卵巢癌组织 Piezo1、VEGF 表达阳性者 MVD 和 MVA 水平高于表达阴性者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。Spearman 相关性分析结果显示,在上皮性恶性卵巢肿瘤组织中, Piezo1 和 VEGF 蛋白情况总体趋势有一致性,但并不明显($r = 0.070, P = 0.963$)。MVD、MVA 与 Piezo1 蛋白表达无相关性($r = 0.160, P = 0.266, r = 0.154, P = 0.286$); MVD 与 VEGF 蛋白表达呈正相关($r = 0.437, P = 0.010$); MVD 与 MVA 呈正相关($r = 0.351, P = 0.012$)。

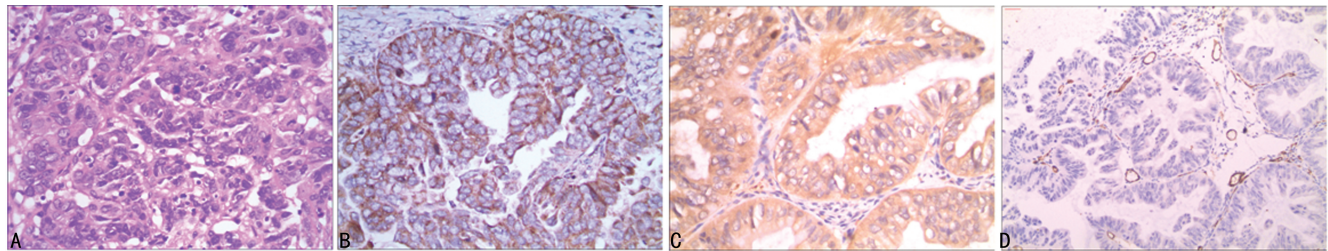


图1 上皮性卵巢癌中 Piezo1、VEGF 和 CD34 的病理结果
A:上皮性卵巢癌 HE 染色($\times 400$);B:上皮性卵巢癌中 Piezo1 的表达(免疫组织化学染色, $\times 400$);C:上皮性卵巢癌中 VEGF 的表达(免疫组织化学染色, $\times 400$);D:上皮性卵巢癌中 CD34 的表达(免疫组织化学染色, $\times 200$)。

表1 卵巢组织中 Piezo1 和 VEGF 蛋白的表达及 MVD 和 MVA 水平比较

| 项目 | 卵巢正常组织 ($n=15$) | 卵巢良性病变组织 ($n=20$) | 卵巢交界性肿瘤 ($n=15$) | 上皮性卵巢癌 ($n=50$) | F | P |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|-------|----------|
| Piezo1 阳性率[$n(\%)$] | 1(6.0) | 7(35.0) | 8(53.0) | 44(88.0) | 39.60 | <0.001 |
| VEGF 阳性率[$n(\%)$] | 0 | 6(30.0) | 8(53.0) | 42(84.0) | 40.53 | <0.001 |
| MVD($\bar{x} \pm s$, 个/HP) | 6.60 ± 1.51 | 7.40 ± 2.91 | 19.30 ± 5.27 | 36.80 ± 13.00 | 67.05 | <0.001 |
| MVA($\bar{x} \pm s$, pixel ²) | $1\ 440.20 \pm 356.45$ | $1\ 632.00 \pm 332.41$ | $2\ 566.50 \pm 924.55$ | $3\ 231.20 \pm 1\ 072.48$ | 25.94 | <0.001 |

表2 Piezo1、VEGF、MVD 和 MVA 的表达与上皮性卵巢癌临床病理特征的关系

| 项目 | n | Piezo1 阳性例数(n) | VEGF 阳性例数(n) | MVD($\bar{x} \pm s$, 个/HP) | MVA($\bar{x} \pm s$, pixel ²) |
|-------|----|----------------|--------------|------------------------------|---|
| 年龄 | | | | | |
| ≥50岁 | 31 | 27 | 27 | 31.10 ± 8.24 | $3\ 265.36 \pm 1\ 132.54$ |
| <50岁 | 19 | 17 | 15 | 27.59 ± 8.27 | $2\ 986.13 \pm 1\ 205.29$ |
| 肿瘤大小 | | | | | |
| ≥5 cm | 35 | 30 | 31 | 29.37 ± 9.34 | $3\ 156.32 \pm 997.28$ |
| <5 cm | 15 | 14 | 11 | 32.60 ± 10.23 | $2\ 786.36 \pm 983.26$ |
| 病理分级 | | | | | |
| 高-中分化 | 39 | 33 | 34 | 32.66 ± 4.72 | $3\ 057.16 \pm 1\ 332.52$ |
| 低分化 | 11 | 11 | 8 | 30.07 ± 2.85 | $2\ 889.43 \pm 1\ 109.32$ |
| 组织学类型 | | | | | |
| 黏液性癌 | 3 | 3 | 3 | 31.66 ± 2.72 | $2\ 965.77 \pm 1\ 049.51$ |
| 浆液性癌 | 37 | 31 | 31 | 28.22 ± 3.63 | $2\ 788.32 \pm 1\ 105.23$ |
| 子宫内膜癌 | 4 | 4 | 3 | 30.10 ± 3.24 | $3\ 068.33 \pm 932.58$ |
| 透明细胞癌 | 6 | 6 | 5 | 29.80 ± 5.46 | $2\ 786.43 \pm 1\ 305.32$ |

续表 2 Piezo1、VEGF、MVD 和 MVA 的表达与上皮性卵巢癌临床病理特征的关系

| 项目 | n | Piezo1 阳性例数(n) | VEGF 阳性例数(n) | MVD($\bar{x} \pm s$, 个/HP) | MVA($\bar{x} \pm s$, pixel ²) |
|----------------------|----|----------------|--------------|------------------------------|---|
| FIGO 分期 ^a | | | | | |
| I + II | 10 | 5 | 6 | 29.60 ± 3.19 | 2 489.63 ± 1 312.45 |
| III + IV | 40 | 39 | 36 | 32.72 ± 2.88 | 3 379.19 ± 1 105.20 |
| 淋巴结转移 ^a | | | | | |
| 有 | 31 | 30 | 29 | 32.50 ± 6.24 | 3 269.36 ± 1 232.44 |
| 无 | 19 | 14 | 13 | 37.10 ± 9.24 | 2 518.18 ± 1 291.22 |
| 浸润 | | | | | |
| 有 | 39 | 35 | 34 | 33.18 ± 3.24 | 3 365.36 ± 1 152.56 |
| 无 | 11 | 9 | 8 | 30.77 ± 4.53 | 3 086.43 ± 1 235.27 |

^a: P < 0.05。

表 3 不同 Piezo1、VEGF 表达情况的 MVD 和 MVA 比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | n | MVD | MVA |
|--------|----|----------------------------|----------------------------------|
| Piezo1 | | | |
| 阳性 | 44 | 36.14 ± 11.56 ^a | 3 215.16 ± 1 032.53 ^a |
| 阴性 | 6 | 25.24 ± 10.32 | 2 289.12 ± 1 105.28 |
| VEGF | | | |
| 阳性 | 42 | 34.35 ± 11.22 ^a | 3 056.12 ± 987.26 ^a |
| 阴性 | 8 | 24.63 ± 9.86 | 2 286.36 ± 963.24 |

^a: P < 0.05, 与阴性比较。

3 讨 论

2018 年,全世界卵巢癌病例约 295 000 例^[8],其早期发现由于缺乏症状而困难重重,这导致生存率低(<30%)或进展为腹膜转移^[9],目前迫切需要新的治疗靶点来提高这类患者的生存率。

Piezo1 是一种非选择性机械敏感性离子通道,它可以在淋巴管、心脏等心血管系统的内皮细胞中^[10],主要存在于内皮细胞和血管平滑肌细胞。研究发现斑马鱼敲除 Piezo1 后,上皮细胞迁移受到阻碍,细胞坏死,导致细胞团形成并破坏了上皮稳态性^[11]。还有研究表明机械敏感的 Piezo 通道在病理生理学中的重要性,Piezo1 和 Piezo2 在许多上皮来源的恶性肿瘤组织中均过表达,它们有作为肿瘤生物标志物用于诊断和预后的潜力,可以作为治疗策略的药理和遗传靶标^[12]。此外,Piezo1 在人胃上皮细胞中具有致癌作用,与非肿瘤胃组织比较,在大多数被分析的胃癌细胞系和原发肿瘤标本中过度表达,是促进胃癌进展细胞增殖、迁移和侵袭所必需的因素^[13]。在人类前列腺肿瘤标本中,与非恶性组织比较,无论在 mRNA 水平还是蛋白水平上,Piezo1 的表达均明显升高,在人类骨肉瘤细胞、肝癌和膀胱癌中,Piezo1 均过表达^[14-16]。本研究 Piezo1 蛋白水平在卵巢癌组织中过表达,阳性率明显高于交界性肿瘤、良性病变组织和正常组织,与上述文献报道相一致。且在上皮性卵巢癌中,Pi-

ezo1 的表达与肿瘤的分期和有无淋巴结转移相关,分期越高、有淋巴结转移者,Piezo1 表达阳性率越高,提示其可能与卵巢癌的预后相关,是上皮性卵巢癌预后的检测指标,且参与了上皮性卵巢癌的侵袭及转移,这与 ETEM 等^[17]报道相一致。对小鼠膀胱癌细胞的免疫组织化学分析显示,Piezo1 上调与肿瘤的分期直接相关。但其与患者年龄、肿瘤的大小、组织学类型、病理分级及浸润程度没有明显相关性,表明 Piezo1 在肿瘤发展过程中起着至关重要的作用。国内外没有 Piezo1 与女性生殖道肿瘤的相关报道,本研究填补了其在卵巢癌中研究的空白,因此,Piezo1 可能是卵巢癌一种新的治疗靶点。

VEGF 是许多恶性肿瘤的治疗靶点,它是卵巢癌发生、转移过程中作用最强的、特异性高的关键调控因子。与 VEGF 受体结合后,能够促进血管内皮细胞的增殖、活化、存活、生长和转移,为肿瘤的发生、发展提供营养条件^[18]。调节血管生成相关蛋白 VEGF 的表达水平可以影响肿瘤血管生成,并进一步减少肿瘤转移^[19]。本研究中,VEGF 蛋白在上皮性卵巢癌中过表达,Piezo1 和 VEGF 蛋白表达总体趋势一致,都在肿瘤血管细胞中发挥重要作用。本研究中 Piezo1 和 VEGF 不仅在卵巢肿瘤组织中表达,血管内皮细胞中也有表达,其在卵巢肿瘤组织中阳性表达的 MVD 和 MVA 明显高于阴性表达,提示卵巢恶性肿瘤组织中新微血管增多,Piezo1 和 VEGF 与肿瘤的血管生成密切相关。且在肿瘤临床分期高、淋巴结有转移者,MVA 也增高,与 Piezo1 和 VEGF 的表达有一致性,VEGF 的表达与 MVD 呈正相关。

综上所述,Piezo1 和 VEGF 有促进肿瘤血管生成的作用,随着卵巢组织恶性程度的进展,Piezo1 和 VEGF 表达水平都增加。Piezo1 和 VEGF 可以作为衡量上皮性卵巢肿瘤的良恶性标志,判断肿瘤预后的重要参考指标,可以作为潜在的上皮性卵巢癌的治疗靶点。然而,Piezo 通道在癌症标志中的作用有些令

人困惑。就笔者所知,作为癌基因或癌抑制因子,Piezo1 的活性可能取决于癌症的具体类型,并可能涉及多种信号通路,需要进一步探讨和研究集中于开发更具选择性的药物和创新策略,以靶向 Piezo1 通道治疗癌症。

参考文献

- [1] RIDONE P, VASSALLI M, MARTINAC B. Piezo1 mechanosensitive channels: what are they and why are they important[J]. *Biophys Rev*, 2019, 11: 795-805.
- [2] LI J, HOU B, TUMOVA S, et al. Piezo1 integration of vascular architecture with physiological force[J]. *Nature*, 2014, 515: 279-282.
- [3] GOTTLIEB P A. A tour de force: the discovery, properties, and function of Piezo channels [J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79: 1-36.
- [4] GENG J, ZHAO Q, ZHANG T, et al. In touch with the mechanosensitive Piezo channels: structure, ion permeation, and mechanotransduction[J]. *Curr Top Membr*, 2017, 79: 159-195.
- [5] MAROOF H, SALAGEGHEH A, SMITH R A, et al. Role of microRNA-34 family in cancer with particular reference to cancer angiogenesis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 97(2): 298-304.
- [6] PRAT J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a bridged republication [J]. *J Gynecol Oncol*, 2015, 26(2): 87-89.
- [7] 于飞, 王涛, 师振, 等. 胃癌患者血清 ILF3 水平变化及与肿瘤血管生成的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(12): 1800-1802.
- [8] 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: 394-424.
- [9] YE H, KARIM A A, LOH X J. Current treatment options and drug delivery systems as potential therapeutic agents for ovarian cancer: a review[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 45: 609-619.
- [10] 印清, 杜荣增. 机械敏感性离子通道 Piezo1 在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(12): 1414-1421.
- [11] GUDIPATY S A, LINDBLOM J, LOFTUS P D, et al. Mechanical stretch triggers rapid epithelial cell division through Piezo1[J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 118-121.
- [12] WANG X F, CHENG G, MIAO Y, et al. Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 facilitates gastric cancer omentum metastasis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2238-2253.
- [13] ZHANG J, ZHOU Y, HUANG T, et al. Piezo1 functions as a potential oncogene by promoting cell proliferation and migration in gastric carcinogenesis [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57: 1144-1155.
- [14] HAN Y, LIU C, ZHANG D, et al. Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the akt/mtor pathway and acceleration of cell cycle [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55: 629-644.
- [15] JIANG L, ZHAO Y D, Chen W X, et al. The function of the novel mechanical activated ion channel Piezo1 in the human osteosarcoma cells [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5070-5082.
- [16] 赵伟, 刘文广, 刘华平, 等. 肝癌微血管密度、微血管面积和 Piezo1 的表达与微血管侵犯的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(8): 1593-1600.
- [17] ETEM E Ö, CEYLAN G G, ÖZAYDIN S, et al. The increased expression of Piezo1 and Piezo2 ion channels in human and mouse bladder carcinoma [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27: 1025-1031.
- [18] SHIBUYA M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases [J]. *J Biochem*, 2013, 153(1): 13-19.
- [19] 徐小艳, 王建君, 闫琛, 等. 乳腺浸润性导管癌中 JMJD3、MMP-2 和 VEGF 的表达及其与临床病理特征的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(11): 1593-1600.