

促血管和血管拟态生成因子 VEGFA、MMP-14 在肺腺癌中的表达及临床意义

李 辉^{1,2}, 黄俊峰¹, 周 静¹, 周廷栋¹, 陈礼文¹

摘要 目的 探讨经典血管内皮生长因子 A(VEGFA)和促血管拟态生成因子基质金属蛋白酶 14(MMP-14)在肺腺癌中表达及临床意义。方法 采用 TCGA 和 UALCAN 数据库分析肺腺癌 MMP-14 和 VEGFA 基因及蛋白表达水平及其与生存预后的相关性。收集 69 例肺腺癌患者及 20 例健康受试者(对照组)血清,分别采用 ELISA 和化学发光法检测 MMP-14 和 VEGFA 含量,分析二者与肿瘤临床病理学特征相关性以及对肺腺癌的预测、诊断价值。结果 肺腺癌组织和血清中 MMP-14 和 VEGFA 水平均高于对照组。肺腺癌早期组、晚期组和对照组血清 VEGFA 和 MMP-14 表达水平差异均有统计学意义($P < 0.001$)。MMP-14 在 T₃/T₄ 期高于 T₁/T₂ 分期($P = 0.045$),N₂/N₃ 期高于 N₀/N₁ 期($P = 0.035$),胸膜转移组高于未转移组($P = 0.034$)。VEGFA 在 M₁ 期高于 M₀ 期($P = 0.025$)。VEGFA 水平升高为肺腺癌的危险因素($P = 0.002$)。MMP-14、VEGFA 和癌胚抗原(CEA)单项诊断肺腺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.793、0.849、0.851,三项联合检测 AUC 为 0.952。MMP-14、VEGFA 低表达组的总生存期(OS)和疾病特异生存期(DSS)均长于 MMP-14、VEGFA 高表达组。结论 MMP-14 和 VEGFA 在肺腺癌中高表达,分别与肺腺癌的生长、侵袭和转移有关,并对生存预后判断有一定意义。

关键词 肺腺癌; VEGFA; MMP-14; 诊断效能; 生物信息分析; 生存预后

中图分类号 R 446.39

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)07-1171-07
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.07.018

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的全球癌症负担数据显示,2020 年中国肺癌新发病例 82 万例,占新发癌症的 17.9%,肺癌死亡 71 万例,占癌症死亡总数的 23.8%,均远远高于其他癌症占比,其中肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)为最常

见的病理类型^[1]。LUAD 的高侵袭和转移是导致预后不良的主要原因,严重危害人类健康^[2]。

肿瘤的生长、侵袭、转移与经典血管形成(毛细血管芽生方式)和血管拟态形成有密切联系^[3-4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGFA)和基质金属蛋白酶-14(matrix metalloproteinase-14, MMP-14)分别参与芽生血管形成和血管拟态生成^[5-6]。关于芽生血管形成和血管拟态在 LUAD 中的作用目前尚未阐明,该研究通过检测 LUAD 患者外周血 VEGFA 和 MMP-14 水平及其与 LUAD 患者临床病理特征的相关性,探讨两类血管生成方式在 LUAD 生长、侵袭与转移中的作用与临床意义,并利用生物信息分析数据库分析其表达情况及与生存预后的关系,为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源 采用 UALCAN(ualcan.path.uab.edu/analysis-prot.html)数据库分析 LUAD MMP-14 和 VEGFA 蛋白表达,TCGA(https://portal.gdc.cancer.gov)数据库分析 LUAD MMP-14 和 VEGFA mRNA 表达及其与生存预后相关性。

1.2 研究对象 收集安徽医科大学第二附属医院 2022 年 1—7 月收治的 69 例患者(所有患者为经病理证实的初诊患者)的血清和临床资料,其中男 44 例,女 25 例,年龄 53~85 岁,平均年龄(66.88 ± 8.96)岁。其中 LUAD 早期患者(I + II 期)11 例,LUAD 晚期患者(III + IV 期)58 例。选择同期 20 例健康个体为对照组,其中男 12 例,女 8 例,年龄 54~75 岁,平均年龄(65.85 ± 7.10)岁。纳入标准:所有患者均根据临床表现、影像学、病理及实验室检查确诊;对照组在安徽医科大学第二附属医院体检中心进行体检,结果正常,患者无其他类型肿瘤,无心、肝、肾等重要器官疾病。实验经过受试者知情同意并经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准(编号:YX2022014)。

1.3 仪器与试剂 MMP-14 试剂盒购于美国 Omnimabs 公司,VEGFA 试剂购于威海威高生物科技有

2023-06-09 接收

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(编号:202004j07020027)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院检验科,合肥 230601

²安徽医科大学附属阜阳医院检验科,阜阳 236112

作者简介:李 辉,男,主管技师,硕士研究生;

陈礼文,男,副教授,主任技师,硕士生导师,责任作者, E-mail:lw_ch@163.com

限公司,配套威海威高 JR-1 半自动化学发光免疫分析仪检测。癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 试剂盒及校准品购于美国雅培公司,配套雅培化学发光免疫分析仪 Alinity i。

1.4 方法 收集研究对象空腹静脉血,3 500 r/min 离心 5 min 后分装在一次性 EP 管, -80 ℃ 保存。实验前,先将试剂盒置于室温 (18 ~ 25 ℃) 30 min,严格按照试剂盒说明书进行实验操作。ELISA 法检测样本血清中 MMP-14 水平,使用酶标仪在 450 nm 波长处定量检测。化学发光法检测样本血清中 VEGFA 水平,若有样本结果大于检测上限,则用样本稀释液稀释 10 倍后重测。

1.5 统计学处理 本研究中生物信息分析数据统计由 UALCAN 和 TCGA 数据库自带软件完成,临床样本数据使用 SPSS 26.0 软件进行分析,正态分布计量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例或率 [$n(\%)$] 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。非正态分布变量以中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,二元 Logistic 多因素回归分析指标预测价值,受试者工作曲线 (receiver operating curve, ROC) 评价指标诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LUAD 组织 MMP-14 和 VEGFA 蛋白表达情况 UALCAN 数据库中分析 LUAD 组织 MMP-14 和 VEGFA 蛋白表达情况,结果显示,原发性 LUAD 患者肿瘤组织中 MMP-14 和 VEGFA 蛋白水平均高于对照组 ($P < 0.001$),见图 1。

2.2 LUAD 患者血清 MMP-14 和 VEGFA 表达水平 LUAD 早期组、晚期组和对照组在性别、年龄、吸烟史间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。三组受试者血清 MMP-14 ($Z = 16.207, P < 0.001$) 及 VEGFA ($Z = 25.494, P < 0.001$) 表达水平之间差异均有统计学意义。血清 MMP-14 表达水平在 LUAD 早期组高于对照组,差异有统计学意义 ($Z = -2.684, P = 0.006$),LUAD 晚期组略高于 LUAD 早期组,但差异无统计学意义 ($Z = -0.820, P = 0.412$);血清 VEGFA 表达水平在 LUAD 早期组高于对照组 ($Z = -2.271, P = 0.023$),且 LUAD 晚期组高于 LUAD 早期组 ($Z = -2.082, P = 0.037$),差异均有统计学意义。见表 1、图 2。

2.3 MMP-14 和 VEGFA 表达水平与 LUAD 临床病理特征相关性 LUAD 患者血清 MMP-14 水平在 T₃/T₄ 期水平高于 T₁/T₂ 期 ($Z = -2.002, P = 0.045$),N₂/N₃ 期高于 N₀/N₁ 期 ($Z = -2.106, P =$

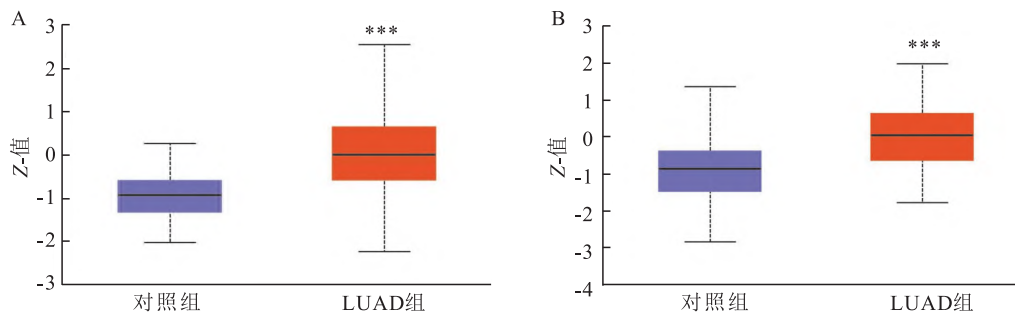


图1 LUAD 组织 MMP-14 和 VEGFA 蛋白表达情况

A:LUAD 组与对照组中 MMP-14 表达差异;B:LUAD 组与对照组中 VEGFA 表达差异;与对照组比较:*** $P < 0.001$

表1 受试者基本信息及血清 MMP-14、VEGFA 表达水平比较

变量	对照组 ($n = 20$)	LUAD 早期组 ($n = 11$)	LUAD 晚期组 ($n = 58$)	$F/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	65.85 ± 7.10	66.82 ± 7.45	66.90 ± 9.28	0.111	0.895
性别 [$n(\%)$]				0.094	0.954
男	12 (60.00)	7 (63.64)	37 (63.79)		
女	8 (40.00)	4 (36.36)	21 (36.21)		
吸烟史 [$n(\%)$]				1.010	0.603
是	9 (45.00)	3 (27.27)	21 (36.21)		
否	11 (55.00)	8 (72.73)	37 (63.79)		
MMP-14 [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.02 (0.86, 1.25)	1.21 (1.14, 1.35)	1.25 (1.16, 1.43)	16.207	<0.001
VEGFA [μg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.33 (0.21, 0.48)	0.56 (0.37, 0.67)	0.87 (0.49, 2.53)	25.494	<0.001

0.035), 胸膜转移组高于未转移组 ($Z = -2.118, P = 0.034$), 差异均有统计学意义, 在临床分期和 M 分期中差异无统计学意义 ($P > 0.05$); VEGFA 水平在 M₁ 期高于 M₀ 期 ($Z = -2.234, P = 0.025$), 在临床 III + IV 期水平高于 I + II 期 ($Z = -2.082, P =$

0.037), 在 T 和 N 分期中差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清 MMP-14 和 VEGFA 表达水平在不同性别、年龄、吸烟史、骨转移及脑转移组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 VEGFA 和 MMP-14 对 LUAD 的预测分析

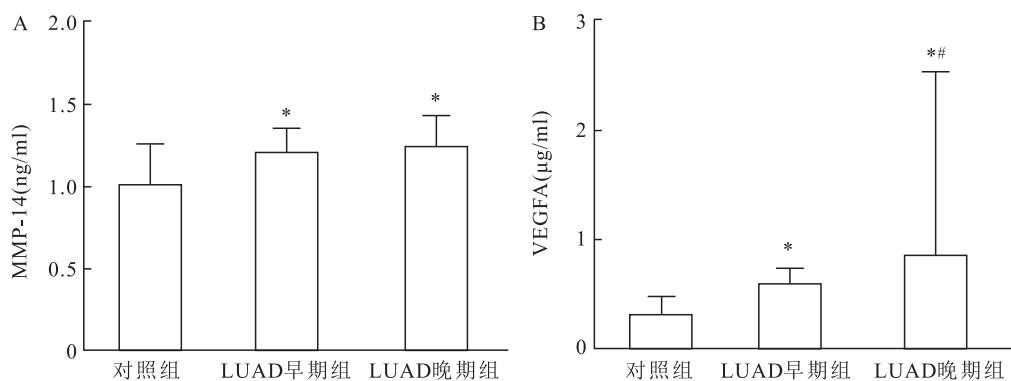


图2 LUAD晚期组、LUAD早期组及对照组血清MMP-14、VEGFA表达水平

A: 受试者血清MMP-14水平比较; B: 受试者血清VEGFA水平比较; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与LUAD早期组比较: # $P < 0.05$

表2 LUAD患者各亚组血清MMP-14和VEGFA表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	n	MMP-14 (ng/ml)	Z 值	P 值	VEGFA (μg/ml)	Z 值	P 值
性别			-0.393	0.694		-0.019	0.985
男	44	1.24(1.15, 1.47)			0.79(0.45, 2.04)		
女	25	1.24(1.19, 1.38)			0.74(0.52, 1.92)		
年龄(岁)			-0.947	0.344		-1.386	0.166
<60	17	1.25(1.22, 1.32)			0.59(0.36, 1.48)		
≥60	52	1.24(1.14, 1.46)			0.81(0.50, 2.04)		
吸烟史			-0.428	0.668		-1.512	0.131
有	24	1.25(1.15, 1.63)			0.98(0.52, 3.35)		
无	45	1.24(1.16, 1.38)			0.45(0.65, 1.74)		
临床分期			-0.451	0.652		-2.082	0.037
I + II	11	1.21(1.14, 1.33)			0.56(0.37, 0.67)		
III + IV	58	1.25(1.16, 1.43)			0.87(0.49, 2.53)		
TNM 分期							
T 分期			-2.002	0.045		-0.753	0.457
T ₁ /T ₂	33	1.21(1.12, 1.30)			0.72(0.44, 1.53)		
T ₃ /T ₄	30	1.30(1.17, 1.38)			0.89(0.48, 2.20)		
N 分期			-2.106	0.035		-0.606	0.545
N ₀ /N ₁	21	1.19(1.12, 1.24)			0.82(0.58, 2.18)		
N ₂ /N ₃	45	1.26(1.15, 1.38)			0.80(0.45, 1.98)		
M 分期			-0.375	0.708		-2.234	0.025
M ₀	15	1.25(1.21, 1.35)			0.56(0.36, 0.88)		
M ₁	51	1.24(1.15, 1.36)			2.57(1.02, 5.28)		
骨转移			-1.118	0.263		-1.167	0.243
有	41	1.17(1.10, 1.36)			1.05(0.49, 2.58)		
无	28	1.24(1.18, 1.35)			0.72(0.49, 1.73)		
脑转移			-0.731	0.465		-0.187	0.852
有	14	1.21(1.09, 1.39)			0.87(0.43, 1.77)		
无	55	1.24(1.15, 1.35)			0.78(0.50, 2.57)		
胸膜转移			-2.118	0.034		-0.180	0.857
有	22	1.31(1.17, 1.50)			0.85(0.49, 2.53)		
无	47	1.22(1.14, 1.31)			0.80(0.45, 1.79)		

表3 相关参数多因素 Logistic 回归分析结果

临床参数	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
性别	-0.780	0.613	1.617	0.203	0.459	0.138 ~ 1.525
年龄	0.020	0.039	0.264	0.608	0.980	0.909 ~ 1.057
VEGFA	2.017	0.643	9.844	0.002	7.517	2.132 ~ 26.500
MMP-14	0.327	0.446	0.538	0.463	1.387	0.579 ~ 3.324

表4 MMP-14 和 VEGFA 单项和联合检测对 LUAD 的诊断效能

指标	AUC	95% <i>CI</i>	<i>SE</i>	CUT-OFF	敏感度(%)	特异度(%)
MMP-14	0.793 *	0.694 ~ 0.872	0.073	1.06 ng/ml	92.75	75.00
VEGFA	0.849 *	0.757 ~ 0.916	0.042	0.49 μg/ml	75.36	80.00
CEA	0.851 *	0.760 ~ 0.918	0.040	6.79 ng/ml	72.46	80.00
两项联合	0.893 *	0.810 ~ 0.949	0.037	0.59	89.86	75.00
三项联合	0.952	0.885 ~ 0.986	0.022	0.52	97.10	80.00

两项联合: MMP-14 + VEGFA; 三项联合: MMP-14 + VEGFA + CEA; 与三项联合比较: * $P < 0.05$

纳入性别、年龄、VEGFA 和 MMP-14 指标构建多因素 Logistic 回归方程,结果显示,VEGFA 水平升高将增加患 LUAD 的风险,MMP-14 水平升高也将增加患 LUAD 的风险,但无统计学意义 ($OR = 1.387$, 95% CI 0.579 ~ 3.324, $P = 0.463$);相对男性,女性不会增加 LUAD 发生的风险 ($OR = 0.459$, 95% CI 0.138 ~ 1.525, $P = 0.203$);年龄的增长也不增加 LUAD 发生的风险 ($OR = 0.980$, 95% CI 0.909 ~ 1.057, $P = 0.608$)。见表3。

2.5 MMP-14、VEGFA 单项或联合 CEA 对 LUAD 的诊断效能评估 以对照组为参考,ROC 分析显示,MMP-14、VEGFA 和 CEA 单项诊断 LUAD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.793、0.849、0.851,95% CI 分别为 0.694 ~ 0.872、0.757 ~ 0.916、0.760 ~ 0.918,三者 AUC 之间两两比较,差异均无统计学意义;两项联合(MMP-14 + VEGFA)及三项联合(MMP-14 + VEGFA + CEA)检测 AUC 分别为 0.893、0.952,95% CI 分别为 0.810 ~ 0.949、0.885 ~ 0.986,三项联合检测 AUC 均高于三项单项检测及两项联合,差异均有统计学意义。两项联合检测 AUC 高于三项单项检测,但差异无统计学意义。MMP-14、VEGFA、CEA、两项联合及三项联合检测诊断 LUAD 的最佳诊断界值分别为 1.06 ng/ml、0.49 μg/ml、6.79 ng/ml、0.59 及 0.52,此时具有最佳诊断效能。见表4、5及图3。

2.6 MMP-14 和 VEGFA mRNA 表达水平与 LUAD 患者预后的关系 通过 TCGA 数据库分析 MMP-14 和 VEGFA mRNA 表达水平与 LUAD 患者生存预后的关系,以表达水平低于中位数的为低表达组,高于中位数的为高表达组。结果提示 MMP-

14 和 VEGFA mRNA 高表达组的 OS 与 DSS 均低于低表达组($P < 0.05$),见图4。

表5 单项或联合检测诊断 LUAD 的 ROC-AUC 之间比较

ROC-AUC 比较	<i>SE</i>	95% <i>CI</i>	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
MMP-14 ~ VEGFA	0.083	-0.107 ~ 0.218	0.670	0.503
MMP-14 ~ CEA	0.078	0.094 ~ 0.211	0.749	0.454
VEGFA ~ CEA	0.058	-0.111 ~ 0.117	0.050	0.960
MMP-14 ~ 两项联合	0.054	-0.004 ~ 0.205	1.877	0.060
MMP-14 ~ 三项联合	0.064	0.033 ~ 0.285	2.477	0.013
VEGFA ~ 两项联合	0.035	-0.023 ~ 0.113	1.299	0.194
VEGFA ~ 三项联合	0.036	0.034 ~ 0.174	2.903	0.004
CEA ~ 两项联合	0.051	-0.058 ~ 0.142	0.823	0.411
CEA ~ 三项联合	0.034	0.035 ~ 0.166	3.007	0.003
两项联合 ~ 三项联合	0.026	0.008 ~ 0.109	2.277	0.023

两项联合: MMP-14 + VEGFA; 三项联合: MMP-14 + VEGFA + CEA

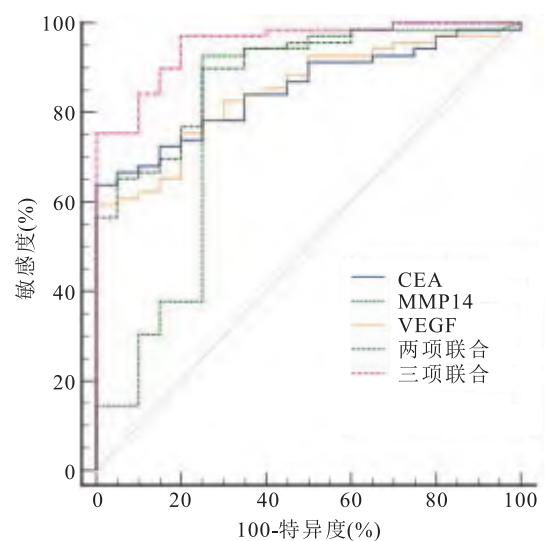


图3 MMP-14 和 VEGFA 单项及联合检测诊断 LUAD 的 ROC 曲线

两项联合: MMP-14 + VEGFA; 三项联合: MMP-14 + VEGFA + CEA

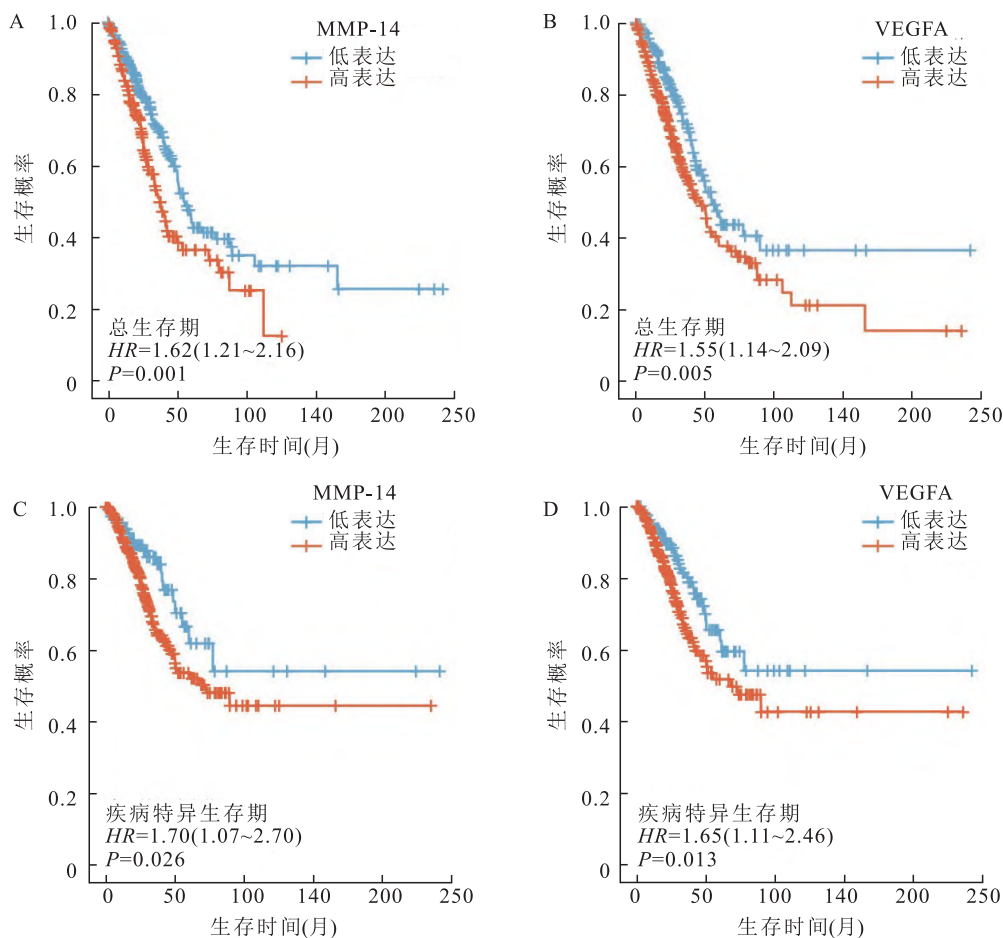


图4 TCGA数据库分析MMP-14和VEGFA表达水平与LUAD患者OS和DSS的关系

A: MMP-14高表达与低表达组OS曲线比较; B: VEGFA高表达与低表达组OS曲线比较; C: MMP-14高表达与低表达组DSS曲线比较; D: VEGFA高表达与低表达组DSS曲线比较

3 讨论

通过生物信息分析大样本数据提示, LUAD患者肿瘤组织MMP-14和VEGFA蛋白表达水平高于正常肺组织, 体外血清试验也显示, LUAD患者血清MMP-14和VEGFA水平均高于对照组, Pietrzak et al^[7]研究也显示, MMP-14在NSCLC患者的组织和血液表达水平均高于正常对照组。既往研究^[8]显示, VEGFA在包括肺癌在内多种肿瘤中高表达, 但也有研究^[9]显示, 正常肺组织中也高表达VEGFA。

新生血管形成在肿瘤生长和转移过程中起着决定性作用。肿瘤新生血管形成包括经典的内皮性血管芽生和血管拟态两种方式, VEGFA促进经典血管芽生, 而MMP-14可促进肿瘤组织血管拟态形成, 降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白并增强细胞迁移, 从而促进肿瘤的侵袭性。本研究显示,

LUAD早期和晚期组患者血清VEGFA和MMP-14表达水平均高于对照组。血清VEGFA表达水平在LUAD晚期组高于LUAD早期组, 而MMP-14水平在LUAD早期和晚期患者之间差异无统计学意义, 提示VEGFA和MMP-14在LUAD发生和发展过程中发挥一定作用。因此, 推测经典的芽生式血管形成在LUAD的发生、发展及远端转移过程中发挥关键作用, 而血管拟态更多地与LUAD生长及其向周围侵袭有关。

进一步研究显示, LUAD患者血清MMP-14水平在T3/T4期水平高于T1/T2期, N2/N3期高于N0/N1期, 胸膜转移组高于未转移组, 在临床分期和M分期中差异无统计学意义; VEGFA水平在M1期高于M0期, 在T和N分期中差异无统计学意义。这些结果进一步验证了推测, 即MMP-14可能与LUAD的生长及其向临近组织和淋巴侵袭有关, 而

肿瘤的远端转移更多与 VEGFA 有关。Xu et al^[10] 研究也表明非小细胞肺癌患者血清 VEGFA 水平高于对照组,但 Liu et al^[11] 研究结果显示,VEGFA 在非小细胞肺癌组织中的表达与肿瘤大小、恶性分化程度、TNM 分期以及淋巴结转移呈正相关,笔者分析结果差异的原因可能与研究对象的差异有关,该研究以非小细胞肺癌整体作为对象,而本研究对象仅为 LUAD。另外,MMP-14 在 LUAD 组织中的表达高于正常组织^[12],Yu et al^[13] 研究显示 MMP-14 表达与大肠癌的肿瘤分期相关,而关于 MMP-14 与 LUAD 的分期或转移的关系研究较少。因此,需要进一步研究探讨 MMP-14 在 LUAD 生长、侵袭和转移中的作用及其分子与细胞机制。

本研究纳入性别、年龄、VEGFA 和 MMP-14 等指标构建多因素 Logistic 回归方程表明,MMP-14 和 VEGFA 表达水平在不同性别、年龄、吸烟史、骨转移及脑转移组之间差异均无统计学意义。但是,VEGFA 水平升高将增加患 LUAD 的风险($OR = 7.517, P = 0.002$);MMP-14 水平升高也将增加患 LUAD 的风险,但差异无统计学意义($OR = 1.387, P = 0.463$)。这些结果提示血清 VEGFA 和 MMP-14 具有作为分子标记诊断 LUAD 的潜力。需要注意的是,本研究为小样本研究,因此在后续研究中需要进一步扩大样本量以验证 MMP-14 在 LUAD 中的风险评估价值。

本研究中 ROC 分析显示,血清 VEGFA 和 MMP-14 对 LUAD 均有一定诊断价值,AUC 分别为 0.849、0.793,与传统肿瘤标志物 CEA 诊断 LUAD 的 AUC(0.851)相近,但三者之间两两比较差异无统计学意义。两项联合(MMP-14 + VEGFA)及三项联合(MMP-14 + VEGFA + CEA)检测 AUC 分别为 0.893、0.952,两项或三项联合检测均可提高其对 LUAD 的诊断效能,但三项联合检测诊断效能最高,可提高诊断敏感性,且与单项检测和两项联合比较,差异均有统计学意义。两项联合检测与单项检测的 AUC 差异无统计学意义。研究还显示 MMP-14、VEGFA、CEA 诊断 LUAD 的最佳诊断界值分别为 1.06 ng/ml、0.49 μg/ml、6.79 ng/ml,此时具有最佳诊断效能。

本研究通过 TCGA 数据库分析了 LUAD 患者 MMP-14 和 VEGFA 表达水平与生存预后的关系,结果显示 MMP-14 和 VEGFA 高表达组的 OS 与 DSS

均低于低表达组($P < 0.05$)。Pietrzak et al^[7] 研究显示 MMP-14 表达高于中位数的患者的 OS 明显短于 MMP-14 表达低于中位数的患者,体外血清实验也显示 MMP-14 在 T 和 N 分期较晚的患者水平较高,说明 MMP-14 用于肺癌临床预后评估有一定意义。

综上所述,LUAD 患者 VEGFA 和 MMP-14 水平异常高表达,VEGFA 可能与 LUAD 远端转移有关,MMP-14 可能与 LUAD 肿瘤生长、临近组织和淋巴侵袭相关。血清 VEGFA 水平升高对 LUAD 有较高预测价值,MMP-14 和 VEGFA 对 LUAD 均有一定诊断价值,且联合 CEA 检测后可提高诊断 LUAD 的效能,生物信息分析提示 MMP-14 和 VEGFA 水平对 LUAD 生存预后有一定意义。

参考文献

- [1] Zheng R S, Zhang S W, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Alomaish H, Ung Y, Wang S, et al. Survival analysis in lung cancer patients with interstitial lung disease[J]. *PLoS One*, 2021, 16(9): e0255375.
- [3] Zhang X, Cui P, Ding B, et al. Netrin-1 elicits metastatic potential of non-small cell lung carcinoma cell by enhancing cell invasion, migration and vasculogenic mimicry via EMT induction[J]. *Cancer Gene Ther*, 2018, 25(1-2): 18-26.
- [4] Zhu G, Zhang Y, Wang Q, et al. The prognostic value of Tiam1 correlates with its roles in epithelial-mesenchymal transition progression and angiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 21(11): 1741-52.
- [5] Melincovici C S, Boşca A B, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGFA) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-67.
- [6] Cheng R, Wang B, Cai X R, et al. CD276 promotes vasculogenic mimicry formation in hepatocellular carcinoma via the PI3K/AKT/MMPs pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 10(13): 11485-98.
- [7] Pietrzak J, Szmajda-Krygier D, Wosiak A, et al. Changes in the expression of membrane type-matrix metalloproteinases genes (MMP-14, MMP15, MMP16, MMP24) during treatment and their potential impact on the survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112559.
- [8] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1745-70.
- [9] Dakowicz D, Zajkowska M, Mroczko B. Relationship between

- VEGFA family members, their receptors and cell death in the neoplastic transformation of colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6):3375.
- [10] Xu C, Zou J, Li L, et al. Elevated serum Cripto-1 and VEGFA levels in patients with non-small cell lung cancer [J]. *FASEB Bioadv*, 2022, 4(8):539–46.
- [11] Liu J, Liu Y, Gong W, et al. Prognostic value of insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 and vascular endothelial growth factor-A in patients with primary non-small-cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5):4744–52.
- [12] Zhang H, Guo W, Zhang F, et al. Monoacylglycerol lipase knock-down inhibits cell proliferation and metastasis in lung adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:559–68.
- [13] Yu J, He Z, He X, et al. Comprehensive analysis of the expression and prognosis for MMPs in human colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:771099.

Expression and clinical significance of vascular and vasculogenic mimicry generation factors VEGFA and MMP-14 in lung adenocarcinoma

Li Hui^{1,2}, Huang Junfeng¹, Zhou Jing¹, Zhou Tingdong¹, Chen Liwen¹

(¹Dept of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;

²Dept of Clinical Laboratory, Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang 236112)

Abstract Objective To investigate the expression and clinical significance of classic vascular endothelial growth factor A (VEGFA) and vasotropic mimicry factor matrix metalloproteinase 14 (MMP-14) in lung adenocarcinoma (LUAD). **Methods** The expression levels of MMP-14 and VEGFA genes and proteins in LUAD and their correlation with survival and prognosis were analyzed using TCGA and UALCAN databases. Serum of 69 patients with LUAD and 20 healthy subjects (control group) was collected, and the contents of MMP-14 and VEGFA were detected by ELISA and chemiluminescence, respectively, to analyze the correlation between the two and the clinicopathological features of tumors and their value in prediction and diagnosis of LUAD. **Results** The levels of MMP-14 and VEGFA in LUAD tissues and serum were higher than those in control group. There were significant differences in serum VEGFA and MMP-14 expression levels among early stage group, advanced stage group and control group ($P < 0.001$). MMP-14 was higher in T₃/T₄ stage than that in T₁/T₂ stage ($P = 0.045$), higher in N₂/N₃ stage than that in N₀/N₁ stage ($P = 0.035$), and higher in the pleural metastasis group than that in the non-pleural metastasis group ($P = 0.034$). VEGFA level was higher in M₁ than M₀ ($P = 0.025$). Elevated VEGFA level was a risk factor for LUAD ($P = 0.002$). The area under the curve (AUC) of MMP-14, VEGFA and CEA alone was 0.793, 0.849 and 0.851, respectively, and the AUC of the combined test was 0.952. The overall survival (OS) and disease specific survival (DSS) of MMP-14 and VEGFA low expression group were longer than those of MMP-14 and VEGFA high expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** High expression of MMP-14 and VEGFA in LUAD is associated with the growth, invasion and metastasis of LUAD, respectively, and has implications for survival prognosis determination.

Key words LUAD; vascular endothelial growth factor A; matrix metalloproteinase 14; diagnostic efficacy; bioinformatic analysis; survival prognosis