DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230311

MACC1与肿瘤的研究进展

葛艳[1]，张亚运[2]，石占香[3]，柴红霞[1]*

（1.兰州大学第一医院，甘肃 兰州 730013；
2.陇西县第一人民医院，甘肃 定西 748100；
3.永登县妇幼保健院，甘肃 兰州 730399）

【摘要】恶性肿瘤的发生严重威胁着人类的健康及生存，对于其发病机制及转移机制仍然不是十分清楚。结肠癌转移关联基因1（Metastasis-Associated in Colon Cancer 1，MACC1）是2009年发现的与结肠癌的发生密切相关的基因，不仅诱导肿瘤的发生、转移，且与肿瘤患者的预后及生存率明显相关，这主要与MACC1调节HGF/c-Met信号通路有关。在未来，MACC1有望成为肿瘤基因治疗的新靶点。本篇结合国内外的文献，就MACC1在肿瘤发生发展及转移过程的研究进展作一综述。

【关键词】结肠癌转移关联基因1；HGF/c-Met信号通路；肿瘤转移；基因治疗

中图分类号：R73，R363.2+1　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）03-0073-07

Research progress in MACC1 and cancer

Ge Yan[1], Zhang Yayun[2], Shi Zhanxiang[3], Chai Hongxia[1]*

(1. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, Gansu, China;
2. The First People's Hospital of Longxi County, Dingxi 748100, Gansu, China;
3. Yongdeng County Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730399, Gansu, China)

【Abstract】The occurrence of malignant tumor is a serious threat to human health and survival, but its pathogenesis and metastasis mechanism are still not very clear. MACC1 is a gene that was found in 2009 to be closely related to the development of colon cancer. The consensus is that MACC1 not only induces the occurrence and metastasis of tumors, but also significantly correlates with the prognosis and survival rate of tumor patients, which is mainly related to the regulation of HGF/c-Met signaling pathway by MACC1. MACC1 is expected to be a new target for tumor gene therapy in the future. In this review, the research progress of MACC1 in the process of tumor development and metastasis was reviewed.

【Keywords】Metastasis-associated in colon cancer 1; HGF / c-Met signaling pathway; Tumor metastasis; Gene therapy

恶性肿瘤对人类的威胁日益突出，目前已成为最常见的死亡原因之一。在我国，肿瘤的发病率是286/10万，死亡率是181/10万，每分钟就有6人被诊断为癌症，平均5位癌症患者有3人最后死亡[1]。

收稿日期：2023-08-01；**修回日期：**2023-08-23

基金项目：甘肃省自然科学基金项目（23JRRA0941）；兰州大学第一医院院内基金项目（ldyyyn2022-9）

通信作者：柴红霞（1976-），女，甘肃陇西人，副主任医师，主要从事妇科肿瘤的研究。E-mail：chaihxia@163.com

肿瘤发生是一个多基因参与、多步骤发展的非常复杂的渐进过程，多年来的流行病学调查研究及实验与临床观察，发现环境与行为对人类恶性肿瘤的发生有重要影响，机体在内外因素共同作用下，细胞中某些基因突变并逐级积累形成肿瘤。宫颈癌的形成就是一个非常典型的例子，即正常宫颈细胞→鳞状上皮不典型增生（Atypical Squamous Cells，ASC）→宫颈上皮内瘤样变（Cervical Intraepithelial Neoplasia，CIN）→宫颈原位癌（Carcinoma In Situ，CIS）→宫颈早期浸润癌→宫颈浸润癌逐级演变。这说明，癌变是一个较为漫长的多基因参与、多步骤发展的过程，其中的许多环节尚待进一步研究。结肠癌转移关联基因（Metastasis-Associated in Colon Cancer 1，MACC1）是在2009年发现的与结肠癌发生和转移密切相关的基因[2]，是HGF/c-Met信号旁路的关键调控因子，可以诱导肿瘤的发生及转移，发现在多种肿瘤组织中呈高表达，这为进一步认识癌症的发病机制及转移机制提供了一个新的指导思路，也为癌症制定个体化治疗方案、评估预后和提供更精确的临床指导，在未来很有可能成为抗肿瘤的潜在分子靶点。

1 MACC1基因的结构及功能

1.1 关于MACC1

MACC1是由Stein等[3]发现并命名的一个新基因，位于人类染色体负链的20 146 776至20 223 538处的7p21.1，跨距约76 762 bp,（见图1[3] http://www.genecards.org），包含7个外显子和6个内含子，编码的cDNA序列有2 559个基因，编码的蛋白序列由852个氨基酸组成[4]。在MACC1的N端包含有130~150个氨基酸，丝氨酸/苏氨酸磷酸化的位点；C端包含酪氨酸磷酸化残基，与信号转导及细胞膜信号受体接收密切相关，当酪氨酸残基发生突变时，细胞的功能和结构也会发生改变[5-7]。ZU5、SH3、脯氨酸富含模体、死亡结构域（Death Domain, DD）是MACC1的主要的结构域[8,9]。ZU5结构域属于ZU5家族，在MACC1的N端，由两个β片段组成一个三明治结构，介导蛋白质彼此之间的相互作用[10,11]。研究表明，ZU5结构域与信号转导蛋白高度的亲和，参与细胞的信号转导过程[2,12]。SH3结构域属于Src同源区的一种亚型，位于DD结构域上游，由多个疏水残基围绕成β桶状，侧链是桶状的核心，构成蛋白复合体的稳定结构。SH3的同源区通过介导蛋白酪氨酸激酶与信号转导分子间的作用发挥生物学功能[9,13,14]。当SH3结构域缺失时，MACC1活化c-Met转录的功能和由细胞质转移到细胞核内的能力都会消失[9]，因而SH3结构域是保持MACC1生物学活性的关键。MACC1的C末端属于死亡结构域家族DD，呈6个螺旋折叠的结构。就目前研究来看，MACC1是唯一的一个包含两个DD结构域的基因，其中一个DD结构域参与了炎症的形成、自身免疫的调节、肿瘤细胞的定向迁移等；另一个结构域参与细胞信号转导和细胞的凋亡[15,16]，但其对凋亡的调控机制还需进一步的研究。

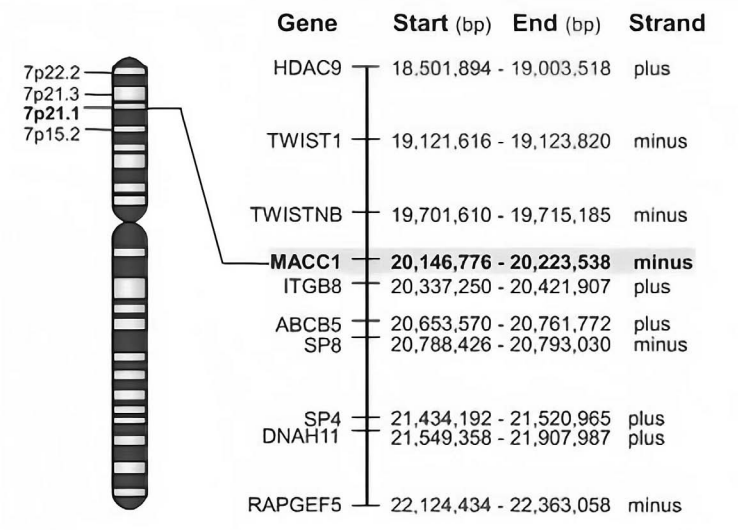


图1 MACC1在人类染色体定位

研究还发现，SH3BP4是MACC1的同源体，它们的核苷酸序列同源性达到了49.3%，氨基酸序列的同源性达到了43.7%。SH3BP4基因包含有MACC1基因的所有结构域，在其N端也携带了一个SH3结

构域[3,8]（见图2）。SH3BP4还是铁传递蛋白的受体，利用蛋白介导的内吞作用参与蛋白受体的调控[3,17]。

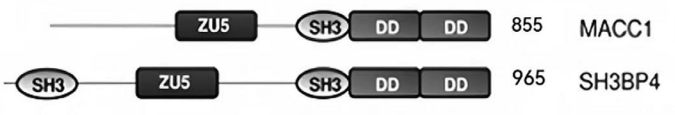


图2 MACC1、SH3BP4的结构

1.2 c-Met/HGF

c -Met是在1984年克隆出的一个具有转化活性的片段，被认为是一种原癌基因[18,19]，该基因位于人类7q31.2，大小约110 Kb。c-Met编码的蛋白α亚基和β亚基，两个亚基间借以二硫键连接构成190 KD的受体蛋白，广泛分布于细胞膜上。α亚基占据胞外区，β亚基占据胞外区、跨膜区和胞内区，两亚基的胞外区均是识别并与配体结合的部位，β亚基的胞内区具有酪氨酸激酶（Protein Tyrosine Kinase, PTK）活性[20,21]。研究发现，在不同组织细胞系，c-Met转录不同产物，如产生的mRNA分别有9.0、7.0、6.0、5.0、3.5，主要是剪切的方式或者转录的起始位点差异组成。另外，c-Met在不同的细胞、不同的分化阶段所作用的底物是不相同的，因而在不同条件下表现出不同的功能，如促进细胞分裂、触发上皮细胞分散、控制胚胎发育过程中细胞移动及诱导细胞形态发生变化等[21,22]。

肝细胞生长因子（Scatter Factor, SF）属不耐热多糖蛋白，能刺激肝细胞生长增生，对化学损伤的肝脏及手术切除的肝脏有较强的再生作用[23]。HGF基因定位于7q21.1，含17个内含子及18个外显子。由96 KD的α链和34 KD的β链通过二硫键形成成熟HGF分子的异二聚体结构。其中α链含有4个Kringle结构；β链中有丝氨酸蛋白酶催化结构和类似的结构，与SF有同源性，由同一个基因编码，这与HGF的促细胞运动有关[24,25]。HGF主要通过细胞膜上的特异性受体c-Met发挥其生物学作用。间质细胞旁分泌HGF后作用于邻近细胞，并与细胞表面的受体c-Met结合，使c-Met羧基端的两个酪氨酸残基磷酸化，磷酸化的酪氨酸残基可以结合Src酪氨酸激酶、受体蛋白GRB2和PI3K的p85亚基，导致细胞内多条信号传导通路呈级联激活，如MAPK信号通路和PI3K/AKT信号通路，从而诱导、促进细胞的有丝分裂、组织的形成、上皮细胞迁移、侵袭和血管生成[26-29]。

1.3 MACC1与c-Met/HGF

自从Bottaro等[27]报告了HGF和c-Met的关系以来，HGF/c-Met信号通路一直是分子生物学领域的研究热点。在生理条件下，HGF和c-Met短暂结合发挥生理性效应，如细胞分裂、胚胎发育等[30-32]。当c-Met异常激活后，使得HGF/c-Met信号旁路的调控失常从而被激活，异常激活的传导通路破坏宿主细胞的骨架结构，使细胞变形、塌陷及破裂，加快肿瘤的发生、发展以及转移灶的形成[33-35]。在肿瘤组织中可同时高表达HGF和c-Met，形成正反馈，导致肿瘤的无限制生长和侵袭行为[36,37]。

Stein等[38]研究还发现，c-Met是MACC1的转录靶点，而且MACC1的表达不依赖于c-Met。有实验表明：当细胞内转染了MACC1 siRNA后，c-Met mRNA和蛋白的表达会明显受到抑制，而c-Met的沉默对MACC1的表达没有任何影响[2,3,39,40]。MACC1位于HGF/c-Met信号通路的上游，也是该信号途径的关键调节因子，能诱发多条信号转导通路的活化，诱导癌细胞的生长、侵袭和远处转移[3,41]。具体机制：MACC1编码的蛋白激活了c-Met的转录，反过来c-Met的启动子又结合MACC1，增加了c-Met在组织细胞中的表达，过度表达的c-Met与HGF结合发挥其多样生物学作用。同时，MACC1由细胞质转移至细胞核内，核内的MACC1又可进一步激活c-Met的转录，如此反复的循环[39,41]。由此可见，MACC1进入到HGF/c-Met信号通路，形成了MACC1-HGF/c-Met正反馈环路，对HGF/c-Met信号转导通路中起关键性的作用[36,38,42]。另外，c-Met的高表达也可以导致HGF的自分泌增加，最终导致细胞的恶变和侵袭[37,43]。

2 MACC1在正常组织及癌组织中的表达

MACC1最初是在人类的结肠癌组织中发现的[3]，在相应的正常结肠黏膜组织中的表达较弱。后来陆续发现，在人体其他的正常组织中MACC1表达量上调，但程度很弱，这对我们研究MACC1的生理功能提供了重要的线索。有数据显示[43]，MACC1在肠、胃、气管、垂体及肾中表达较高，而在乳腺、胰腺、卵巢、骨髓、肺、肝脏、心脏及B-淋巴母细胞等组织中表达相对较低；进一步研究还发现，在由内胚层发育而来的组织中（如小肠、胃）MACC1的表达水平明显高于中胚层（如肾、

心脏）和外胚层发育而来的组织（如垂体、乳腺），由此推断，MACC1可能在胚胎发育过程中对涉及内胚层衍生的器官形成发挥了重要作用[2,44]（http://oncomine.org）。研究发现[38,39]，MACC1在正常组织和良性肿瘤组织中的表达水平明显低于恶性肿瘤组织中的表达，而在正常组织和良性肿瘤组织中MACC1的表达无明显差异；在未发生远处转移的组织中MACC1的表达明显低于发生远处转移的组织中的表达，差异有明显的统计学意义。由此推断，MACC1在组织细胞由良性向恶性转化的过程中起到了主要的作用，随着MACC1的表达逐渐增强，肿瘤组织发生远处转移的能力也就会越强[2,3,39,44]。

MACC1在不同的消化系统肿瘤组织中均有表达，但是在结肠癌组织中的表达最高，并且也是在结肠癌的原发灶及转移灶中最早发现的[44]。张言等[45]研究发现MACC1蛋白高表达的SW1116细胞生长较为迅速，肿瘤易发生远处转移，而MACC1蛋白低表达的HCT116细胞生长较为缓慢，转移也发生较晚。后博等[46]检测并分析了MACC1基因在肝细胞癌中的表达及其临床意义，MACC1基因在肝癌组织中的表达显著高于癌旁组织和正常肝组织中的表达（$P < 0.01$），而且MACC1基因的表达水平与肝癌的TNM（Tumor Node Metastasis）分期、淋巴结转移、门静脉癌栓形成等明显相关（$P < 0.05$），与肿瘤个数、血清甲胎蛋白水平及有无肝硬化等无明显关系（$P > 0.05$）。这个结果与Stein[3]的研究结果相符，可以推断MACC1基因可能在肝细胞癌的侵袭转移中发挥着重要作用，未来也可能作为肝癌治疗的新靶点。后来有许多研究者[47-52]也发现MACC1基因在胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、肾癌、肺癌以及头颈部癌中呈现高表达，且在原发癌发生转移的组织中表达明显上调，这些更说明了MACC1基因能诱发肿瘤的发生及转移。因此，MACC1将会成为癌症预后评估的指标，在未来能成为癌症基因治疗的新靶点。

3 MACC1基因的功能及与HGF/c-Met信号途径的关系

我们在研究中也发现，在高表达c-Met和HGF的宫颈癌组织中MACC1也有较高的表达，在正常的宫颈组织及良性肿瘤组织细胞中MACC1、c-Met及HGF的表达水平均较低，MACC1的表达与c-Met、HGF的表达成正相关[53-55]。这个结论在结肠癌组织、肝癌组织、子宫内膜癌组织、卵巢癌组织中也得到了验证。这可能是在肿瘤组织中MACC1过度表达增加了机体对c-Met和HGF的敏感性，c-Met表达的增加又可激发HGF的过度表达[56]。由此可以推测，在组织细胞恶变的过程中，MACC1起到关键性的作用，MACC1-HGF/c-Met信号通路的异常可以导致肿瘤的发生和转移，MACC1、c-Met及HGF表达阳性也被认为是肿瘤细胞具有远处转移的潜能，也是肿瘤早期诊断和远处转移的一个指标。另外，研究还发现，发生远处转移的肿瘤组织中，MACC1的表达定位于细胞核，而未发生转移的肿瘤中，MACC1的表达定位于细胞质，也就是说如果在细胞核内检测到MACC1阳性表达，说明癌细胞已经发生了远处转移[3,38,39]，这可能是由于SH3的缺失，导致MACC1由细胞质转移到了细胞核。由此可以猜想，当肿瘤细胞内导入MACC1-SH3质粒后，MACC1失去了由细胞质向细胞核内转移的能力，从而阻止肿瘤转移、侵袭。另外，MACC1也可以作为转录因子，增加TWIST1/2的转录，从而促进血管生成拟态（Vasculogenic Mimicry，VM）的形成诱导肿瘤细胞的扩增及转移[57]。Sun等[58]报道MACC1促进机体局部及远处淋巴管生成，这在癌细胞淋巴结转移中起关键作用，研究机制表明MACC1显著提高VEGF-C/D的表达，而VEGF-C/D是体内外调节淋巴管生成和促进淋巴管转移的重要因子，从而促进肿瘤发生转移及扩散[59]（见图3[57]）。

4 问题与展望

本文主要总结了MACC1的结构及功能在肿瘤组织中表达的意义及其与HGF/c-Met信号途径的关系，这为进一步阐明MACC1的生物学功能和致瘤机制奠定了基础。但是，MACC1是怎样和HGF/c-Met信号途径结合并发挥功能的？除了消化道肿瘤外，MACC1在其他类型的肿瘤中是否也有同样的致瘤机制？在肿瘤细胞内是否能导入MACC1-SH3质粒？这些问题尚待进一步研究。在未来的研究和临床工作中，我们可以从患者的血液中检测并分析MACC1的表达，作为肿瘤患者的早期诊断、远处转移、基因治疗及预后评估的特异性指标。未来，我们可以研发相关的MACC1的特异性抗体疫苗直接沉默MACC1的表达阻断或者阻断MACC1-HGF/c-Met信号途径、TWIST1/2的转录及淋巴管的生成，从而阻断组织细胞的恶性病变，缩小瘤块体

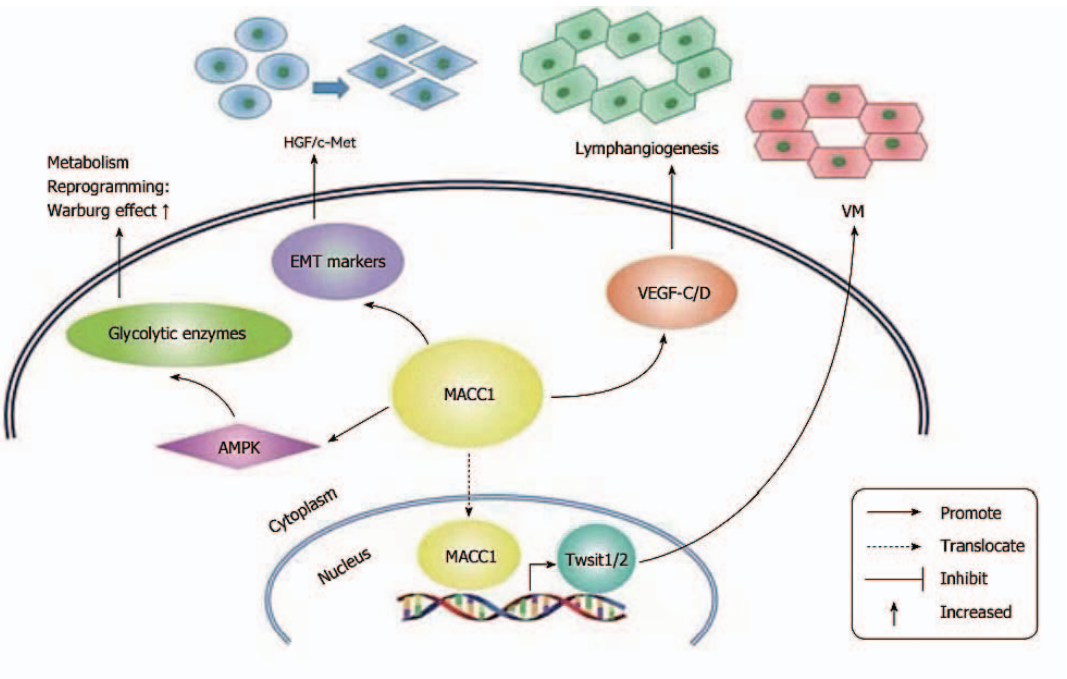


图3　MACC1参与宫颈癌细胞的多种生物学功能

积，使肿瘤不发生转移或迟发转移。以MACC1为切入点有望成为防癌及治癌的有效的新途径，值得我们进一步研究。

参考文献

[1] 魏文强, 张思维, 李敏娟. 中国肿瘤登记发展历程[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(9): 641-647.

[2] STEIN U, DAHLMANN M, WALTHER W. MACC1-more than metastasis? Facts and predictions about a novel gene[J]. Journal of Molecular Medicine, 2010, 88 (1): 11-18.

[3] STEIN U, WALTHER W, ARLT F, et al. MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis[J]. Nature Medicine, 2009, 15(1): 59-67.

[4] COLE C, BYRNE A, ADAMS M, et al. Complete characterization of the human immune cell transcriptome using accurate full-length cDNA sequencing[J]. Genome Research, 2020, 30(4): 589-601.

[5] SEMENYUK P I, EFIMOVA A A, LENTIN I I, et al. Interaction of ionenes with lipid membrane: unusual impact of charge density[J]. Langmuir, 2020, 36(48): 14717-14727.

[6] KRUG K, MERTINS P, ZHANG B, et al. A curated resource for phosphosite-specific signature analysis*[S][J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2019, 18(3): 576-593.

[7] JI Z Y, FANG C M, XIE J W, et al. Oncogenic KRAS activates hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells*[J]. Journal of Biological Chemistry, 2021, 282(19): 14048-14055.

[8] STEIN U. MACC1-a novel target for solid cancers[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2013, 17(9): 1039-1052.

[9] WEI C J, ZHANG Z W, LU J H, et al. MiR-638 regulates gastric cardia adenocarcinoma cell proliferation, apoptosis, migration and invasion by targeting MACC1 [J]. Neoplasma, 2020, 67(3): 537-546.

[10] TINEL A, JANSSENS S, LIPPENS S, et al. Autoproteolysis of PIDD marks the bifurcation between pro-death caspase-2 and pro-survival NF-κB pathway[J]. The EMBO Journal, 2007, 26(1): 197-208.

[11] CLIFTON L A. Unravelling the structural complexity of protein-lipid interactions with neutron reflectometry[J]. Biochemical Society Transactions, 2021, 49(4): 1537-1546.

[12] RAJASEKHARAN S, KENNEDY T E. The netrin protein family[J]. Genome Biol, 2009, 10(9): 239.

[13] PAWSON T, GISH G D. SH2 and SH3 domains: from structure to function[J]. Cell, 1992, 71(3): 359-362.

[14] TKE O, KOPRIVANACZ K, RADNAI L, et al. Solution NMR structure of the SH3 domain of human caskin1 validates the lack of a typical peptide binding groove and supports a role in lipid mediator binding[J]. Cells, 2021, 10(1): 173.

[15] GRILO A L, MANTALARIS A. Apoptosis: a mammalian cell bioprocessing perspective[J]. Biotechnology Advances, 2019, 37(3): 459-475.

[16] SHABGAH A G, AMIR A, GARDANOVA Z R, et al. Interleukin-25: new perspective and state-of-the-art in cancer prognosis and treatment approaches[J]. Cancer Medicine, 2021, 10(15): 5191-5202.

[17] BURCKHARDT C J, MINNA J D, DANUSER G, et al. SH3BP4 promotes neuropilin-1 and α5-integrin endocytosis and is inhibited by Akt[J]. Developmental Cell, 2021, 56: 1164-1181.

[18] LIU X, SUN R R, CHEN J N, et al. Crosstalk mechanisms between HGF / c-Met axis and ncRNAs in malignancy[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 23.

[19] MOOSAVI F, GIOVANNETTI E, PETERS G J, et al. Combination of HGF / MET-targeting agents and other therapeutic strategies in cancer[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2021, 160: 103234.

[20] MA P C, MAULIK G, CHRISTENSEN J, et al. c-Met: structure, functions and potential for therapeutic inhibition [J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22(4): 309-325.

[21] BIRCHMEIER C, BIRCHMEIER W, GHERARDI E, et al. Met, metastasis, motility and more[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2003, 4(12): 915-925.

[22] MEKAPOGU A, XU Z, POTHULA S, et al. Inhibition of both the ligand and receptor of the hepatocyte growth factor/c-MET pathway, in combination with chemotherapy, retards progression of PanIN lesions in KPC mice[J]. Pancreatology, 2020, 20(1): S39-S40.

[23] MA D J, CAO Z, WANG B S. Effect of silencing hepatocyte growth factor receptor c-Met expression on biological characteristics of colon cancer cells[J]. Chinese Journal of Oncology, 2020, 42(5): 362-368.

[24] MIZUNO M, KHALEDIAN B, MAEDA M. Adipsin-dependent secretion of hepatocyte growth factor regulates the adipocyte-cancer stem cell interaction[J]. Cancers, 2021, 13(16): 4238.

[25] HADJITTOFI C, FERETIS M, MARTIN J, et al. Liver regeneration biology: implications for liver tumour therapies[J]. World Journal of Clinical Oncology, 2021, 12 (12):1101-1156.

[26] BANGRU S, KALSOTRA A. Cellular and molecular basis of liver regeneration[J]. Seminars in Cell&Developmental Biology, 2020, 100: 74-87.

[27] BOTTARO D P, RUBIN J S, FALETTO D L, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product[J]. Science, 1991, 251 (4995): 802-804.

[28] WANG H, RAO B, LOU J, et al. The function of the HGF / c-Met axis in hepatocellular carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 55.

[29] ZHANG H L, FENG Q Q, CHEN W D, et al. HGF / c-MET: a promising therapeutic target in the digestive system cancers[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3295.

[30] ZHAO M, WANG Y, LIU Y, et al. C7 peptide inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the HGF/ c-Met signaling pathway[J]. Cancer Biology&Therapy, 2019, 20(12):1-13.

[31] TOLEDANO S, NIR-ZVI I, ENGELMAN R, et al. Class-3 semaphorins and their receptors: potent multifunctional modulators of tumor progression[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(3): 556.

[32] SHAFRAZ O, XIE B, YAMADA S, et al. Mapping transmembrane binding partners for E-cadherin ectodomains [J]. Biophysical Journal, 2021, 120(3): 2a.

[33] ZHONG L, LI Y S, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(6): 201.

[34] HUANG W C, JANG T H, TUNG S L, et al. A novel miR-365-3p/EHF/keratin 16 axis promotes oral squamous cell carcinoma metastasis, cancer stemness and drug resistance via enhancing β5-integrin / c-Met signaling pathway[J]. Journal of Experimental&Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 89.

[35] JAFARNEJAD M, SOVÉ R J, DANILOVA L, et al. Mechanistically detailed systems biology modeling of the HGF / Met pathway in hepatocellular carcinoma[J]. npj Systems Biology and Applications, 2019, 5: 29.

[36] KWON Y, GODWIN A K. Regulation of HGF and c-MET interaction in normal ovary and ovarian cancer: importance of targeting c-MET and HGF interaction[J]. Reproductive Sciences, 2016, 24(4): 494-501.

[37] ZHANG R T, SHI H R, REN F, et al. MicroRNA-338-3p suppresses ovarian cancer cells growth and metastasis: implication of Wnt/catenin beta and MEK/ERK signaling pathways[J]. Journal of Experimental&Clinical Cancer Research: 2019, 38: 494.

[38] KOBELT D, PEREZ-HERNANDEZ D, FLEUTER C, et al. The newly identified MEK1 tyrosine phosphorylation target MACC1 is druggable by approved MEK1 inhibitors to restrict colorectal cancer metastasis[J]. Oncogene, 2021, 40(34): 1-16.

[39] WEN J, XIE Y, ZHANG Y, et al. MACC1 contributes to the development of osteosarcoma through regulation of the HGF/c-Met pathway and microtubule stability[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 825.

[40] BERGERS G, FENDT S M. The metabolism of cancer cells during metastasis[J]. Nature Reviews Cancer, 2021, 21: 162-180.

[41] TONG G L, CHENG B R, LI J Z, et al. MACC1 regulates PDL1 expression and tumor immunity through the c-Met/AKT/mTOR pathway in gastric cancer cells[J]. Cancer Medicine, 2019, 8(16): 7044-7054.

[42] CHOW A K M, YAU S, NG L. Novel molecular targets in hepatocellular carcinoma[J]. World Journal of Clinical Oncology, 2020, 11(8): 589-605.

[43] 张瑞涛, 史惠蓉, 黄好亮, 等. MACC1, HGF和c-Met蛋白在卵巢上皮性癌中的表达及其意义[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(9): 1551-1555.

[44] IMBASTARI F, DAHLMANN M, SPORBERT A, et al. MACC1 regulates clathrin-mediated endocytosis and receptor recycling of transferrin receptor and EGFR in colorectal cancer[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78: 3525-3542.

[45] 张言, 王争. 结肠癌转移相关基因1对结肠癌细胞肝转移的影响[J]. 肿瘤, 2011, 31(6): 513-516.

[46] 后博, 梁爽, 嵇晓艳. 胃癌组织内MACC1表达与临床病理特征的关系研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3): 291-295.

[47] 张德宇. MACC1促进胰腺癌发生发展中涉及的相关表型及激活通路的研究[D]. 郑州大学，2020.

[48] 郭宏艳，何利珍，张虹，等. MACC1基因在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(2): 102-104.

[49] 刘思诗, 耿敬姝. MACC1在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(4): 630-633.

[50] 姚健. MACC1和c-Met在同期多发肺癌中的表达及临床意义[D]. 吉林大学, 2014.

[51] SHI Y, LI M Y, WANG H. The relationship between MACC1/c-Met/Cyclin D1 axis expression and prognosis in ESCC [J]. Anal Cell Pathol, 2022, 2022: 9651503.

[52] 吴金兰, 万福生. 结肠癌转移相关基因1沉默对卵巢癌细胞生长与迁移的影响[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(5):14-18.

[53] 于新明, 林国乐, 邱辉忠. HGF/c-Met信号通路及其调控基因MACC-1与结肠直肠癌转移的关系[J]. 癌症进展, 2010, 8(5): 441-444.

[54] 孙厚良, 江秀娟, 梅学英,等. MACC1基因和c-Met蛋白在宫颈癌中的表达及与淋巴结转移关系[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(6): 2720-2725.

[55] 骆婕, 郭妹, 吴瑾柔, 等. 结肠癌转移相关因子-1, 肝细胞生长因子和c-Met信号通路在子宫内膜异位症中的表达[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 924-927.

[56] SHENG X J, LI Z, SUN M, et al. MACC1 induces metastasis in ovarian carcinoma by upregulating hepatocyte growth factor receptor c-MET[J]. Oncology Letters, 2014, 8(2): 1792-1082.

[57] WU Z Z, CHEN L S, ZHOU R, et al. Metastasis-associated in colon cancer-1 in gastric cancer: Beyond metastasis[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(29): 6629-6637.

[58] SUN L, DUAN J M, JIANG Y Q, et al. Metastasis-associated in colon cancer-1 upregulates vascular endothelial growth factor-C/D to promote lymphangiogenesis in human gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 357(1): 242-253.

[59] KARNEZIS T, SHAYAN R, CAESAR C, et al. VEGF-D promotes tumor metastasis by regulating prostaglandins produced by the collecting lymphatic endothelium[J]. Cancer Cell, 2012, 21: 181-195.

（上接第72页）

[91] PASTEUR M C, HELLIWELL S M, HOUGHTON S, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000, 162(4): 1277-1284.

[92] MAUGHAN H, CUNNINGHAM K S, WANG P W, et al. Pulmonary bacterial communities in surgically resected noncystic fibrosis bronchiectasis lungs are similar to those in cystic fibrosis[J]. Pulm Med, 2012, 2012: 746358.

[93] TUNNEY M M, EINARSSON G G, WEI L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1118-1126.

[94] TAYLOR S L, ROGERS G B, CHEN A C, et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(5): 701-707.