

血清正五聚蛋白 3 和陷窝蛋白 1 用于评估急性脑梗死溶栓治疗预后的临床价值

瞿伦学¹, 李光勤², 费容¹, 傅照平¹, 陈于祥¹, 刘钉宾³

(重庆市长寿区人民医院 1. 神经内科, 3. 检验科, 重庆市 401220; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆市 400016)

[关键词] 正五聚蛋白 3; 陷窝蛋白 1; 急性脑梗死; 溶栓治疗; 预后

[摘要] **目的** 研究血清正五聚蛋白 3 (PTX3) 和陷窝蛋白 1 (Cav-1) 用于评估急性脑梗死 (ACI) 溶栓治疗预后的临床价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 3 月至 2018 年 9 月期间我院收治的 ACI 患者 90 例的资料。所有患者均行尿激酶静脉溶栓治疗。根据治疗 90 天后改良版 Rankin 量表评分将患者分成预后良好组 ($n=33$) 和预后不良组 ($n=57$)。对 2 组基线资料等情况进行单因素分析, 对 2 组差异有统计学意义的单因素进行非条件 Logistic 多因素回归分析。探究 ACI 溶栓治疗预后不良的危险因素并建立预测模型。**结果** 预后不良组血清 PTX3 和 Cav-1 明显高于预后良好组 ($t=4.369, P=0.000; t=20.252, P=0.000$)。Logistic 回归分析表明, 间隔时间 (OR 1.368, 95% CI 0.343~5.446)、血糖 (OR 1.257, 95% CI 0.917~1.724)、尿激酶剂量 (OR 1.116, 95% CI 0.530~2.351)、PTX3 (OR 2.659, 95% CI 0.689~10.262)、Cav-1 (OR 3.096, 95% CI 0.644~14.879) 等 5 项指标是 ACI 溶栓治疗预后不良的危险因素。ROC 曲线分析显示, PTX3 诊断的临界值为 2.38 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 84.21%, 特异度为 75.76%, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.839 (95% CI 0.741~0.937); Cav-1 诊断的临界值为 21.70 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 75.44%, 特异度为 69.70%, AUC 为 0.842 (95% CI 0.744~0.940); 两者联合检测的灵敏度为 91.23%, 特异度为 72.73%, AUC 为 0.947 (95% CI 0.896~0.999)。**结论** 间隔时间、血糖、尿激酶剂量、PTX3 和 Cav-1 是 ACI 溶栓治疗预后不良的危险因素。血清 PTX3 和 Cav-1 单独或联合检测可用于预后不良程度的预测。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Clinical value of serum pentraxin 3 and caveolin-1 in evaluating the prognosis of thrombolytic therapy for patients with acute cerebral infarction

QU Lunxue¹, LI Guangqin², FEI Rong¹, FU Zhaoping¹, CHEN Yuxiang¹, LIU Dingbin³

(1. Department of Neurology, 3. Clinical Laboratory, Chongqing Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China; 2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[KEY WORDS] pentraxin 3; caveolin-1; acute cerebral infarction; thrombolytic therapy; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the clinical value of serum pentraxin 3 (PTX3) and caveolin-1 (Cav-1) in evaluating the prognosis of thrombolytic therapy for patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Data of 90 ACI patients admitted to our hospital from March 2015 to September 2018 were retrospectively analyzed. All patients were treated with urokinase intravenous thrombolysis. The patients were divided into good prognosis group ($n=33$) and poor prognosis group ($n=57$) according to the modified Rankin scale score 90 days after treatment. Univariate analysis was used for baseline data of two groups. Non-conditional Logistic multivariate regression analysis was used to analyze the univariate factors with statistical significance in two groups. Risk factors for poor prognosis in ACI thrombolytic therapy were explored and predictive model was established. **Results** Serum PTX3 and Cav-1 levels in poor prognosis group were significantly higher than those in good prognosis group ($t=4.369, P=0.000; t=20.252, P=0.000$). Logistic regression analysis showed that interval time (OR 1.368, 95% CI 0.343-5.446), blood sugar (OR 1.257, 95% CI 0.917-1.724), urokinase dose (OR 1.116, 95% CI 0.530-2.351), PTX3 (OR 2.659, 95% CI 0.689-10.262), Cav-1 (OR 3.096, 95% CI 0.644-14.879) were risk factors for poor prognosis of ACI thrombolytic therapy. ROC curve analysis showed that the cut-off value of PTX3 diagnosis was 2.38 g/L , sensitivity was 84.21%, specificity was 75.76%, area un-

der curve (AUC) of ROC was 0.839 (95% CI 0.741-0.937); the cut-off value of Cav-1 diagnosis was 21.70 g/L, sensitivity was 75.44%, specificity was 69.70%, AUC was 0.842 (95% CI 0.744-0.940); the sensitivity, specificity and AUC of the combined detection were 91.23%, 72.73% and 0.947 (95% CI 0.896-0.999). **Conclusions** Interval time, blood sugar, urokinase dose, PTX3 and Cav-1 are risk factors for poor prognosis of ACI thrombolytic therapy. Detection of serum PTX3 and Cav-1 alone or in combination can be used to predict the degree of poor prognosis.

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是指因脑部供血动脉粥样硬化或血栓发生,血管腔堵塞导致脑供血不足,进而软化或破坏脑组织的一类疾病,其具有高致死率和高致残率等特点,患者临床表现为恶心、呕吐、言语不清、半身不遂,甚至昏迷不醒等症[1]。临床上常在发病 3~6 h 内进行溶栓治疗,其可有效疏导大脑动脉狭窄或阻塞,但溶栓有一定风险,可能致颅内出血,溶栓后再次梗死,预后及恢复差,严重者威胁患者生命安全[2]。虽然在特定时间内行溶栓治疗的有效性和合理性得到临床证实,但哪些因素会影响患者临床治疗疗效尚无定论,因而确定影响患者预后的危险因素对 ACI 治疗和预后具有重要的意义。血清正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 由炎症因子刺激内皮细胞、成纤维细胞等分泌生成,其不仅可阻止内皮细胞分化增殖,抑制血管形成,进而维持粥样硬化斑块稳定,还可以激活单核细胞,诱导血液处于凝集状态或形成血栓[3]。有研究[4]表明,陷窝蛋白 1 (caveolin-1, Cav-1) 在调控机体血脑屏障中发挥积极的作用,而急性梗死发生、脑缺血再灌注及溶栓治疗后复发与血脑屏障功能异常有很大关联。PTX3、Cav-1 与 ACI 患者预后紧密相关。本研究旨在通过 Logistic 回归分析探究溶栓治疗 ACI 患者的危险因素及血清 PTX3 和 Cav-1 对其预测价值,有望个性化指导干预,减少溶栓治疗后并发症的发生,降低治疗和住院费用,提高患者生活质量。

1 资料和方法

1.1 研究分组

回顾性分析 2015 年 3 月至 2018 年 9 月期间我院收治的 ACI 患者 90 例,所有患者均行尿激酶静脉溶栓治疗。根据治疗 90 天后改良版 Rankin 量表[5]评分,将患者分成预后良好组($n=33$)和预后不良组($n=57$)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①所有患者均符合 ACI 诊断标准[6],且首次行溶栓治疗;②患者年龄范围在 18~75 岁;③患者临床病历资料齐全、完整;④患者及其

家属知情并同意本研究。排除标准:①有颅内出血、脑梗死病史者;②合并恶性肿瘤者;③对治疗药物过敏者;④滥用抗生素或酗酒者;⑤不配合者。

1.3 治疗方法

所有患者静脉滴注尿激酶(生产厂家:丽珠集团丽珠制药厂,批准文号:国药准字 H44020645,规格:10 万单位),具体方案:根据患者病情选择 100~150 万单位的尿激酶溶于 100 mL 生理盐水中,30 min 内静脉滴注完毕。且于溶栓后 24 h 后口服阿司匹林肠溶片(生产厂家:拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字 J20080078,规格:100 mg)。治疗共计 90 天。

1.4 疗效评定

于治疗 90 天后,以改良 Rankin 量表[5]评价患者临床疗效,将评分 0~1 区间的患者归为预后良好组,评分 2~6 区间的患者归为预后不良组。

1.5 血清 PTX3 和 Cav-1 测定

分别于患者入院溶栓前采集患者空腹肘静脉血约 10 mL,采用 Allegray 64R Centrifuge 型号离心机(Beckman Coulter 公司)以 1 500 r/min 的速度、20℃条件下离心 15 min,获得血清。用酶联免疫吸附法测定血清 PTX3 和 Cav-1 水平,试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司。

1.6 影响预后相关因素分析

对可能影响溶栓治疗预后的因素进行单因素和 Logistic 分析,涉及年龄、性别、间隔时间、疾病分级(美国国立卫生研究院卒中量表评分,即 NIHSS 评分)、梗死部位、梗死面积、高血压、糖尿病、肥胖、冠心病、溶栓前血糖、心房颤动、吸烟史、尿激酶剂量、PTX3 和 Cav-1 共 16 个因素。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行组间 t 检验;计数资料以百分比表示,比较采用 χ^2 检验;以 Logistic 回归分析影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

2 组患者在年龄、冠心病、间隔时间、心房颤动、

血糖及尿激酶剂量等差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1), 而在性别、糖尿病、肥胖、高血压、梗死部位、

梗死面积、NIHSS 评分、吸烟史等差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1. 2 组患者基线资料对比

Table 1. Comparison of general information between the two groups

项 目	预后良好组 ($n=33$)	预后不良组 ($n=57$)	t/χ^2	P
男性[例(%)]	22(66.67)	35(61.40)	0.249	0.618
年龄[例(%)]			7.712	0.007
≥ 60 岁	15(45.45)	42(73.68)		
< 60 岁	18(54.55)	15(26.32)		
糖尿病[例(%)]	8(24.24)	17(29.82)	0.325	0.569
梗死部位[例(%)]			0.354	0.838
脑叶	14(42.42)	27(47.37)		
基底节	8(24.24)	11(19.30)		
脑干	11(33.33)	19(33.33)		
肥胖[例(%)]	13(39.39)	24(42.10)	0.063	0.801
高血压[例(%)]	9(27.27)	22(38.60)	1.187	0.276
脑梗死面积[例(%)]			0.041	0.980
直径 ≤ 1.5 cm	14(42.42)	23(40.35)		
1.5 cm $<$ 直径 < 4 cm	11(33.33)	20(35.09)		
直径 ≥ 4 cm	8(24.24)	14(24.56)		
冠心病[例(%)]	8(24.24)	34(59.65)	10.527	0.001
吸烟史[例(%)]	25(75.76)	48(84.21)	0.975	0.324
间隔时间(h)	4.12 \pm 0.50	5.50 \pm 0.60	11.153	0.000
心房颤动[例(%)]	11(33.33)	43(75.44)	15.439	0.000
血糖(g/L)	1.19 \pm 0.34	1.42 \pm 0.65	2.201	0.030
NIHSS 评分(分)	7.25 \pm 0.45	7.41 \pm 0.29	1.834	0.073
尿激酶剂量(万单位)	123.00 \pm 27.00	100.00 \pm 34.00	3.324	0.001

2.2 血清 PTX3 和 Cav-1 水平比较

预后不良组患者血清 PTX3 ($t = 4.369$, $P = 0.000$) 和 Cav-1 ($t = 20.252$, $P = 0.000$) 明显高于预后良好组, 差异有统计学意义(表 2)。

表 2. 2 组患者血清 PTX3 和 Cav-1 水平对比

Table 2. Comparison of serum PTX3 and Cav-1 levels between the two groups

分 组	n	PTX3($\mu\text{g/L}$)	Cav-1($\mu\text{g/L}$)
预后良好组	33	2.47 \pm 0.65	15.26 \pm 2.23
预后不良组	57	3.16 \pm 0.76	26.21 \pm 2.60
t		4.369	20.252
P		0.000	0.000

2.3 Logistic 回归分析

以单因素分析中差异有统计学意义的 8 项指标为自变量, 以溶栓治疗预后是否良好为因变量, 进

行非条件 Logistic 回归分析。得到 Logistic 回归模型; $\text{Logit}(P) = -4.120 + 0.313X_1 + 0.229X_2 + 0.110X_3 + 0.978X_4 + 1.130X_5$, 其中 X_1 代表间隔时间, X_2 代表血糖, X_3 代表尿激酶剂量, X_4 代表 PTX3, X_5 代表 Cav-1。结果表明间隔时间 (OR 1.368, 95% CI 0.343 ~ 5.446)、血糖 (OR 1.257, 95% CI 0.917 ~ 1.724)、尿激酶剂量 (OR 1.116, 95% CI 0.530 ~ 2.351)、PTX3 (OR 2.659, 95% CI 0.689 ~ 10.262)、Cav-1 (OR 3.096, 95% CI 0.644 ~ 14.879) 等 5 项指标具有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 PTX3、Cav-1 单独及联合检测的诊断效能

以血清 PTX3 和 Cav-1 作为检验变量, 以 ACI 溶栓治疗预后是否良好作为状态标量, 以灵敏度为 X 轴, 以特异度为 Y 轴, 绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) (图 1)。根据 ROC 曲线, PTX3 诊断的临界值为 2.38 $\mu\text{g/L}$, 其对应的灵敏度为 84.21%, 特异度为 75.76%,

ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.839 (95% CI 0.741 ~ 0.937); Cav-1 诊断的临界值为 21.70 $\mu\text{g/L}$, 其对应的灵敏度为 75.44%, 特异度为 69.70%, AUC 为 0.842 (95% CI 0.744 ~ 0.940); 在

最佳临界切点时, 联合检测方法为平行检测, 其灵敏度为 91.23%, 特异度为 72.73%, AUC 为 0.947 (95% CI 0.896 ~ 0.999)。

表 3. Logistic 回归分析结果

Table 3. Results of Logistic regression analysis

自变量	回归系数 β	标准误 S. E.	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.231	1.501	0.024	0.878	1.260	0.066 ~ 23.878
冠心病	0.439	0.423	1.077	0.299	1.551	0.677 ~ 3.554
间隔时间	0.313	0.101	9.604	0.002	1.368	1.122 ~ 1.667
心房颤动	0.410	0.689	0.354	0.552	1.507	0.390 ~ 5.815
血糖	0.229	0.102	5.040	0.025	1.257	1.030 ~ 1.536
尿激酶剂量	1.092	0.380	8.258	0.004	2.980	1.415 ~ 6.276
PTX3	0.978	0.322	9.225	0.002	2.659	1.415 ~ 4.998
Cav-1	1.130	0.452	6.250	0.012	3.096	1.276 ~ 7.508

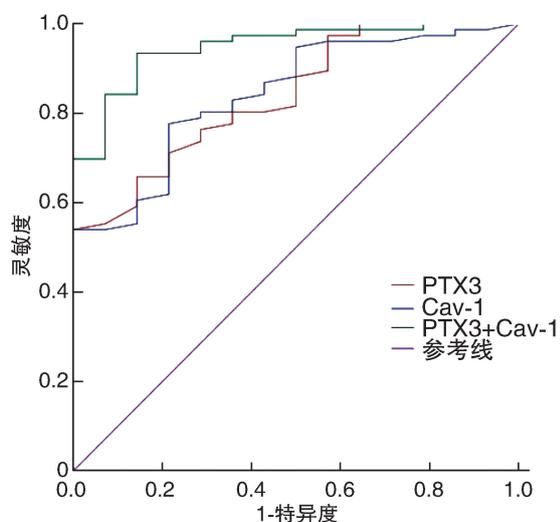


图 1. PTX3、Cav-1 预测 ACI 溶栓治疗预后不良的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of PTX3 and Cav-1 predicting poor prognosis of ACI thrombolytic therapy

3 讨论

溶栓疗法是目前治疗 ACI 最有效和最安全的方法, 可及时提高脑部病发区血流量, 缓解因缺血而损伤的细胞组织及中枢神经功能^[7]。但溶栓药物在分解血栓表层纤维蛋白的同时, 还可破坏正常游离血液中的纤维蛋白, 干扰机体正常凝血系统, 进而造成患者颅内出血^[8]。脑梗死发病机制复杂, 溶栓治疗后, 因缺血坏死的脑组织在血液的重新灌注下仍可能由于氧自由基遭受再灌注损伤^[9]。此外, 有研究报道^[10] 药物溶栓疏通动脉狭窄区域后再

次闭塞的可能性在 15% 左右。ACI 患者大多为老年患者, 机体代谢功能和免疫力水平低下, 若溶栓治疗后复发甚至加重病情, 严重影响患者治疗依从性, 降低患者家属治疗信心, 威胁患者生命安全。目前临床上影响溶栓预后恢复的危险因素尚无定论, 因而研究 ACI 溶栓治疗预后不良的危险因素, 寻找预测指标以减少并发症的发生, 对患者预后恢复、缓解患者经济压力及改善患者生存质量有重要意义。

本研究对我院收治的 90 例 ACI 溶栓治疗患者一般资料进行分析, 预后不良组 57 例, 预后良好组 33 例, 发现 2 组患者在年龄、冠心病、间隔时间、心房颤动、血糖及尿激酶剂量等差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在性别、糖尿病、肥胖、高血压、吸烟史等差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 进一步 Logistic 回归分析表明, 间隔时间、血糖和尿激酶剂量是溶栓预后不良的危险因素。分析认为, 脑组织可逆性缺血转变成不可逆梗死缺血是一个动态过程, 溶栓治疗的目的是在脑组织缺血不可逆损伤发生之前及时疏通堵塞血管, 间隔时间越短疗效越好^[11]。根据“缺血半暗带”基础医学理论^[12], 学者通常推荐溶栓治疗时间在发病后 6 h 内。随着科学技术的发展, 目前临床上已经可以通过灌注和弥散成像确定半暗带的存在情况, 并根据此诊断结果选择合适的溶栓间隔时间。临床研究^[13]证实, ACI 发展期的血糖水平与溶栓预后恢复有很大的关系。Hu 等^[14] 研究发现, 高浓度血糖会干扰机体组织细胞正常代谢功能, 减轻脑部动脉血管反应程度, 提高血脑屏障

通透性,甚至会导致血液再灌注时脑组织细胞酸中毒,影响预后。李静等^[15]研究显示,尿激酶溶栓治疗可有效优化脑梗死患者神经功能损伤程度,部分或全部疏通闭塞血管,缩小脑梗死面积,且剂量大小需根据患者临床诊断结果适当调整。

对2组患者行血清PTX3和Cav-1检测发现,预后不良组血清PTX3和Cav-1明显高于预后良好组($P < 0.05$),进一步Logistic回归分析发现,血清PTX3和Cav-1上调也是溶栓治疗预后不良的危险因素。PTX3是机体炎症反应的指标,其可诱导机体氧化低密度脂蛋白扩大炎症反应,阻止促纤维细胞因子分化,进而促进动脉粥样硬化斑块^[16];药理研究^[17]显示,PTX3还可促进内皮细胞组织因子表达,加快血栓形成速度。Cav-1是细胞质膜结构小窝的组成结构,在细胞代谢、信号介导及血管合成发挥积极作用^[4]。Cav-1主要在血脑屏障内皮组织细胞上表达,可通过调控基质金属蛋白酶和紧密连接蛋白5而发挥保护血脑屏障的功效^[18]。ROC曲线分析显示,PTX3诊断的临界值为 $2.38 \mu\text{g/L}$,灵敏度为84.21%,特异度为75.76%,AUC为0.839(95% CI 0.741 ~ 0.937);Cav-1诊断的临界值为 $21.70 \mu\text{g/L}$,灵敏度为75.44%,特异度为69.70%,AUC为0.842(95% CI 0.744 ~ 0.940);在最佳临界切点时,联合检测的灵敏度为91.23%,特异度为72.73%,AUC为0.947(95% CI 0.896 ~ 0.999)。二者可以用于ACI溶栓治疗预后不良的早期预测。

本次研究对象仅限于来我院就诊的患者,研究例数较少,且在深度或广度上存在地理位置、人文环境和人种等因素的差异,结果可能存在偏差,仍需扩大研究样本验证实验结果。但本研究选用高年资且经验丰富的医护人员和数理统计人员,尽量减少了人为误差的影响。

综上所述,为了降低溶栓治疗预后不良的发生率,对突发ACI患者,医护人员需尽快确诊并及早行溶栓治疗,密切关注血糖偏高的患者,适当增加溶栓药物剂量,同时监测患者血清PTX3和Cav-1水平,为干预治疗提供参考。

[参考文献]

[1] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4): 2510-2517.

[2] Unlu M, Ozturk C, Demirkol S, et al. Thrombolytic therapy in a patient with inferolateral myocardial infarction after carbon monoxide poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2016, 35(1): 101-105.

[3] Paeschke A, Possehl A, Klingel K, et al. The immunoproteasome controls the availability of the cardioprotective pattern recognition molecule Pentraxin 3[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(3): 619-633.

[4] Kronstein R, Seebach J, Grossklaus S, et al. Caveolin-1 opens endothelial cell junctions by targeting catenins[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 93(1): 130-140.

[5] Quinn TJ, Lees KR, Hardemark HG, et al. Initial experience of a digital training resource for modified Rankin scale assessment in clinical trials[J]. *Stroke*, 2007, 38(8): 2257-2261.

[6] Guo YL, Li SJ, Zhang ZP, et al. Parameters of diffusional kurtosis imaging for the diagnosis of acute cerebral infarction in different brain regions[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2): 933-938.

[7] 谢江文, 吕国菊, 郑珍婕, 等. 不同年龄对阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效和预后的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(6): 486-488.

[8] 黄才英, 刘本德, 刘金平. 尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(32): 4502-4504.

[9] 冯小芳, 黄立宏, 李刚, 等. 15-脱氧前列腺J2对糖尿病脑缺血再灌注损伤大鼠脑梗死体积及核转录因子-kb的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30(4): 290-293.

[10] Separham A, Ghaffari S, Najafi H, et al. The impact of allopurinol on patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing thrombolytic therapy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68(4): 265-268.

[11] 胡晓, 瞿浩, 李世容, 等. 静脉溶栓联合亚低温治疗对急性脑梗死患者疗效及可能作用机制的研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(1): 15-21.

[12] 任国利, 袁涛, 全冠民. 脑缺血半暗带酰胺质子转移成像研究进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(1): 48-51.

[13] 齐洁, 高红梅, 龙涛, 等. 急性脑梗死合并脑心综合征患者血糖水平对预后的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(7): 646-647.

[14] Hu D, Peng F, Lin X, et al. The elevated preoperative fasting blood glucose predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65247-65256.

[15] 李静, 刘旭东. 高龄脑梗死患者超早期应用尿激酶溶栓治疗的疗效与安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5): 1147-1148.

[16] Bottazzi B, Inforzato A, Messa M, et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1416-1427.

[17] Chorny A, Casasrecasens S, Sintès J, et al. The soluble pattern recognition receptor PTX3 links humoral innate and adaptive immune responses by helping marginal zone B cells[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10): 2167-2185.

[18] Lagarestena L, Garciamonclús S, Lópezalemany R, et al. Caveolin-1 promotes Ewing sarcoma metastasis regulating MMP-9 expression through MAPK/ERK pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56889-56903.

(此文编辑 曾学清)