

黏蛋白在结肠息肉中的表达及临床意义*

张海玲¹, 马春涛², 刘欣¹

(1. 石家庄市第一医院消化内科, 河北石家庄 050000; 2. 石家庄市心脑血管医院消化内科, 河北石家庄 050000)

摘要:目的 评估黏蛋白(MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6)在不同结肠息肉病理组织中的表达情况, 分析黏蛋白的表达对结肠息肉转化的临床价值。**方法** 选择河北省石家庄第一医院 2013 年 1 月至 2015 年 1 月接受手术治疗结肠息肉的患者 120 例, 根据组织病理诊断分为 3 组: 增生性息肉组患者 40 例, 管状腺瘤组患者 40 例, 绒毛状腺瘤组患者 40 例。取患者息肉组织, 利用免疫组织化学法检测各病理组织中 MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6 的表达情况。**结果** 在正常结肠黏膜中, MUC1、MUC5AC、MUC6 均未表达, 而检测到 MUC2 阳性表达。在管状腺瘤和绒毛状腺瘤中观察到 MUC1 和 MUC6 的高表达阳性率, 而在增生性息肉中未检测到 MUC1 和 MUC6 的阳性表达; MUC2 在增生性息肉和腺瘤性息肉中均表现出较高的阳性表达率, 且其在增生性息肉和腺瘤性息肉中的阳性表达率呈逐渐下降趋势; MUC5AC 在增生性息肉和腺瘤性息肉中均有表达, 且增生性息肉中的表达显著低于腺瘤性息肉。**结论** MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6 在增生性息肉和腺瘤性息肉中阳性表达的差异性与增加的结肠息肉中黏膜或肌层黏膜侵袭风险相关, 可作为临床评估结肠息肉发展过程的生物标志物。

关键词: 结肠息肉; 黏蛋白; 结肠癌**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.015**中图分类号:** R735.3**文章编号:** 1673-4130(2018)10-1211-04**文献标识码:** A**Mucin in colonic polyps and its clinical significance***ZHANG Hailing¹, MA Chuntao², LIU Xin¹

(1. Department of Digestive, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China;

2. Department of Digestive, Shijiazhuang Cardio Cerebrovascular Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To evaluate the expression of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in the pathological tissues of different colonic polyps, and to analyze the clinical value of mucin expression in colonic polyp transformation. **Methods** 120 cases of colonic polyps were selected treated from the First Hospital of Shijiazhuang in Hebei in hospital from January 2013 to January 2015. According to histopathological diagnosis, there were 3 groups, 40 patients with hyperplastic polyps, 40 patients with tubular adenoma, 40 patients with villous adenoma. The expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in the pathogens were detected by immunohistochemistry. **Results** In normal colonic mucosa, MUC1, MUC5AC, MUC6 were not expressed, and MUC2 positive expression was detected. The positive expression rates of high expression of MUC1 and MUC6 were observed in tubular adenoma and villous adenoma, while the positive expression of MUC1 and MUC6 was not detected in proliferative polyps. MUC2 showed a high positive expression rate in hyperplastic polyps and adenomatous polyps, and the positive expression rate in proliferative polyps and adenomatous polyps hyperplastic polyps and adenomatous polyps decreased gradually. MUC5AC was expressed in proliferative polyps and adenomatous polyps, and the expression of MUC5AC in proliferative polyps was significantly lower than that of adenomatous polyps. **Conclusion** The difference in the positive expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in hyperplastic polyps and adenomatous polyps MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 in hyperplastic polyps and adenomatous polyps is associated with the increased risk of mucosal or muscularis mucosa invasion in colonic polyps, which can be used as a biomarker for the clinical diagnosis of the development of colonic polyps.

Key words: colonic polyps; mucin; colon cancer

* 基金项目: 石家庄市科技局科技支撑计划项目(12146883)。

作者简介: 张海玲, 女, 主治医师, 主要从事消化内科方向研究。

本文引用格式: 张海玲, 马春涛, 刘欣. 黏蛋白在结肠息肉中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(10): 1211-1214.

结直肠癌(CRC)是世界第二大高致死率肿瘤,在我国的发病率位于恶性肿瘤的第五位,且其发病率呈逐年上升的趋势^[1-3]。结肠息肉是一种常见的结肠疾病,分为肿瘤性息肉和非肿瘤性息肉,与结肠癌的发生、发展密切相关。增生性息肉属于常见的非肿瘤性息肉,是一种结肠黏膜不活跃的增生状态,有研究报道,增生性息肉也有癌变的可能^[4-5]。而腺瘤性息肉属于肿瘤性息肉,其癌变可能性极高。有研究报道,腺瘤性息肉是结肠息肉发生率最高的病理类型(76.5%),且也有报道,50%~70%的结肠癌来源于腺瘤,其癌变率为 2.9%~9.4%^[6]。黏蛋白(MUC)是由胃、肠、卵巢、气管、支气管等多种器官的上皮细胞产生的黏液中的主要成分,是一类相对分子质量较高的糖蛋白,对黏膜上皮起保护和润滑作用,在肿瘤组织中呈异常表达。也有黏蛋白在胃癌、结直肠癌、乳腺子宫颈导管癌、恶性宫颈病变中的研究,而在结肠息肉中的研究尚未见报道。本研究主要目的是根据免疫组织化学确定 MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6 在不同结肠息肉病理组织中的表达情况,评估黏蛋白的表达对结肠息肉转化的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 1 月至 2015 年 1 月于手术的结肠息肉患者 120 例,年龄 16~80 岁,平均(58.1±12.3)岁。息肉患者入选标准根据内镜下诊断^[7]及病理诊断^[8]。根据组织病理诊断分为 3 组:增生性息肉组患者 40 例,管状腺瘤组患者 40 例,绒毛状腺瘤组患者 40 例。另外选取 20 例正常结肠黏膜作为正常对照组。

1.2 样本收集 息肉组织标本留取通过 Olympus XQ 260 肠镜检查发现息肉者,取息肉组织 3 块,息肉旁组织 3 块,正常对照组取距肛门 20 cm 处黏膜 3 块,置于装有 0.1%福尔马林溶液的标本瓶后,送病理科标本统一常规脱水,石蜡包埋,连续切片(4 μm),行病理检查。病理检查剩余标本蜡块,常温留存待检。

1.3 免疫组织化学 将组织切片(4 μm)在二甲苯中脱蜡,使用分级乙醇系列水合。将样品在 0.01 mol/L 枸橼酸钠(pH6.0)中孵育 20 min 进行抗原恢复,3%过氧化氢中孵育 10 min 以阻断内源性过氧化物酶活性,10%正常山羊血清中孵育 30 min 以阻断非特异性染色。使用 MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6 的一抗(Abcom,UK)将切片在 4 °C 孵育过夜。用磷酸盐缓冲溶液(PBS)孵育的切片作为阴性对照。将切片与生物素化的二抗孵育 30 min,然后用链霉亲和素过氧化物酶孵育 15 min。每个孵育步骤均在 37 °C 下进行,然后用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。除去 PBS,加入 100 μL DAB 溶液,于显微镜下观察,直到显色。自来水冲洗后,用苏木精进行复染后用自来水冲洗,显微镜下观察,胞浆和核膜出现黄色或棕黄色颗粒,即为阳性表达。

1.4 评分标准 由 2 名对临床和病理资料不知情的病理学家独立对标本进行观察并评分。通过测定每

个高倍视野下免疫染色细胞的百分数来计算黏蛋白的染色水平:染色细胞百分数小于 5%记为 0 分;5%~30%记为+;30~60%记为++;≥60%记为+++。

1.5 统计学处理 本研究所有数据均采用统计学软件 SPSS21.0 进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较行 *t* 检验;计数资料采用百分率来描述,组间比较行 χ^2 检验。当 $P < 0.05$ 时,则差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC1 表达水平比较 正常结肠黏膜、增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC1 的表达情况如表 1 所示。在正常结肠黏膜、增生性息肉中未观察到 MUC1 的阳性表达。4 组总体 MUC1 的表达差异具有统计学意义($\chi^2 = 27.096, P = 0.000$)。两两比较,管状腺瘤 MUC1 阳性表达率显著高于正常结肠黏膜和增生性息肉($\chi^2 = 10.540, P = 0.001$),且绒毛状腺瘤 MUC1 阳性表达率显著高于正常结肠黏膜和增生性息肉($\chi^2 = 17.578, P = 0.000$),而管状腺瘤与绒毛状腺瘤中 MUC1 阳性表达率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.894, P = 0.344$)。

表 1 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC1 表达水平比较

| 项目 | n | MUC1 表达例数(n) | | | | 阳性率 (%) |
|--------|----|--------------|---|----|-----|---------|
| | | - | + | ++ | +++ | |
| 正常结肠黏膜 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 增生性息肉 | 40 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 管状腺瘤 | 40 | 29 | 9 | 2 | 0 | 27.5 |
| 绒毛状腺瘤 | 40 | 24 | 3 | 10 | 3 | 40.0 |

2.2 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC2 表达水平比较 如表 2 所示,正常结肠黏膜、增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC2 的表达阳性率差异存在统计学意义($\chi^2 = 13.776, P = 0.003$)。两两比较,正常结肠黏膜、增生性息肉中 MUC2 阳性表达率显著高于管状腺瘤($\chi^2 = 4.505, P = 0.034$)和绒毛状腺瘤中的阳性表达率($\chi^2 = 8.013, P = 0.005$),差异有统计学意义。而管状腺瘤与绒毛状腺瘤中 MUC2 的阳性表达率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.328, P = 0.567$)。

表 2 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC2 表达水平比较

| 项目 | n | MUC2 表达例数(n) | | | | 阳性率 (%) |
|--------|----|--------------|---|----|-----|---------|
| | | - | + | ++ | +++ | |
| 正常结肠黏膜 | 20 | 0 | 6 | 10 | 4 | 100.0 |
| 增生性息肉 | 40 | 0 | 3 | 24 | 13 | 100.0 |
| 管状腺瘤 | 40 | 6 | 1 | 22 | 11 | 85.0 |
| 绒毛状腺瘤 | 40 | 9 | 2 | 16 | 13 | 77.5 |

2.3 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC5AC 表达水平比较 如表 3 所示,正常结肠黏膜、增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC5AC 的表达阳性率差异有统计学意义($\chi^2=22.645, P=0.000$)。正常结肠黏膜中未观察到 MUC5AC 的阳性表达。两两比较时,增生性息肉中 MUC5AC 阳性表达率虽增加,但与正常结肠黏膜中相比差异无统计学意义($\chi^2=1.336, P=0.248$),而管状腺瘤($\chi^2=11.794, P=0.001$)和绒毛状腺瘤($\chi^2=8.960, P=0.003$)中 MUC5AC 阳性表达率均显著高于正常结肠黏膜,差异均有统计学意义。增生性息肉 MUC5AC 阳性表达率低于管状腺瘤($\chi^2=10.060, P=0.002$)和绒毛状腺瘤($\chi^2=6.457, P=0.011$),差异均有统计学意义。管状腺瘤中 MUC5AC 阳性表达率虽高于绒毛状腺瘤($\chi^2=0.203, P=0.652$),但差异无统计学意义。

表 3 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC5AC 表达水平比较

| 项目 | n | MUC5AC 表达例数(n) | | | | 阳性率 (%) |
|--------|----|----------------|----|----|-----|---------|
| | | - | + | ++ | +++ | |
| 正常结肠黏膜 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 增生性息肉 | 40 | 35 | 1 | 2 | 2 | 12.5 |
| 管状腺瘤 | 40 | 21 | 2 | 11 | 6 | 47.5 |
| 绒毛状腺瘤 | 40 | 24 | 11 | 5 | 0 | 40.0 |

2.4 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC6 表达水平比较 如表 4 所示,正常结肠黏膜、增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC6 的阳性表达率差异有统计学意义($\chi^2=24.892, P=0.000$)。正常结肠黏膜和增生性息肉中未发现 MUC6 的阳性表达。两两比较时,管状腺瘤($\chi^2=8.013, P=0.005$)和绒毛状腺瘤($\chi^2=16.082, P=0.000$)中 MUC6 阳性表达率均显著高于增生性息肉,差异有统计学意义。而管状腺瘤与绒毛状腺瘤中 MUC6 的阳性表达率间差异无统计学意义($\chi^2=1.488, P=0.223$)。

表 4 增生性息肉、管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC6 表达水平比较

| 项目 | n | MUC6 表达例数(n) | | | | 阳性率 (%) |
|--------|----|--------------|----|----|-----|---------|
| | | - | + | ++ | +++ | |
| 正常结肠黏膜 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 增生性息肉 | 40 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 管状腺瘤 | 40 | 31 | 7 | 1 | 1 | 22.5 |
| 绒毛状腺瘤 | 40 | 25 | 10 | 3 | 2 | 37.5 |

3 讨论

结肠息肉是黏膜过度生长所导致的,该病的进展与结肠癌的发生、发展密切相关。结肠息肉-腺瘤-腺癌的演变学说已被公认,且结肠增生性息肉和腺瘤性息肉都有癌变的可能,其中腺瘤性息肉的癌变可能性极高。

黏蛋白是由黏膜上皮细胞产生、储存和分泌的相对分子质量较高的糖蛋白^[9],是胃肠道黏液保护层的主要部分。黏蛋白的保护作用主要通过将黏蛋白的

长糖侧链连接到富含丝氨酸和苏氨酸残基的串联重复蛋白结构的氧键上来实现。这些键通过抑制蛋白酶活性阻碍黏蛋白降解,从而保持黏蛋白的黏度和密度。不同的黏蛋白由不同的 MUC 基因编码^[10]。证据表明,MUC 基因表达及其产物的分布在某些类型的结直肠癌和肿瘤中发生显著变化^[11]。本研究旨在通过检测 MUC1、MUC2、MUC5AC 及 MUC6 黏蛋白在结肠息肉不同病理组织中的表达情况,探讨其在结肠息肉发展过程中的作用。

MUC1 基因位于 1q21-24 染色体上,编码跨膜黏蛋白。MUC1 也被称为上皮膜抗原,在整个胃肠道分泌上皮细胞的顶端表达。其在胃组织中的表达最强,在正常结肠、直肠黏膜中的表达较弱或不表达,而在包括结直肠癌在内的许多肿瘤组织或细胞中过表达^[12-13]。之前的研究表明,MUC1 的表达在结肠、直肠癌中显著上调,与肿瘤的发生、浸润、淋巴结转移、Duke 分期及预后密切相关。且研究发现 MUC1 在结肠正常黏膜、腺瘤性组织、腺癌组织中的表达逐渐增加^[14]。本研究发现,正常结肠黏膜和增生性息肉中未观察到 MUC1 阳性表达,而在腺瘤性息肉中 MUC1 表达上调,提示 MUC1 的表达上调可能参与了结直肠癌的发生。过往研究表明,MUC1 在胰腺癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌中的阳性表达通常显示出多种关键信号通路的激活^[15-17]。本研究中,MUC1 在腺瘤性息肉中阳性表达的上调说明,在结肠息肉恶性病变过程中,MUC1 糖基化发生改变,这种变化改变其配体状态,随后激活下游细胞信号通路,如 MAPK、PI3K/Akt 及 Wnt 等途径,进而调控肿瘤细胞的侵袭、转移。

MUC2 基因在结肠、直肠高杯细胞中大量表达,主要编码分泌型糖蛋白。MUC2 是肠型黏蛋白,正常情况下主要在肠道黏膜上皮中表达,而在结肠、直肠正常黏膜、腺瘤组织、腺癌组织中的表达逐渐降低。研究发现 MUC2 mRNA 在非黏液性结肠腺癌中的表达水平较低,且与肿瘤细胞转移潜能呈正相关关系,随转移潜能的降低而逐渐下调。研究表明,MUC2 与黏液性结直肠癌肿瘤细胞的浸润和转移密切相关。本研究中,MUC2 在正常结肠黏膜、增生性息肉、管状腺瘤、绒毛状腺瘤中的阳性表达率分别为 100.0%、100.0%、85.0%、77.5%,呈逐渐下降趋势。在正常结肠黏膜和增生性息肉中的阳性表达率显著高于腺瘤性息肉,与文献报道相符^[18]。本研究结果提示,MUC2 蛋白表达水平的下调可能与结直肠癌的发生密切相关,因此推测结肠正常组织到结肠息肉、结肠腺瘤的发展过程中,MUC2 逐渐向腺体腔内扩散,杯状细胞分泌的 MUC2 逐渐减少,致密的内层黏液层逐渐疏松,黏膜保护功能衰退,从而导致结肠组织恶性病变。

MUC5AC 基因在具有 MUC2 基因的 11p15.5 染色体上形成簇,并在胃中编码分泌型黏蛋白。正常情况下,MUC5AC 主要在正常胃黏膜上皮和窦腺中表达,在肠道中的表达较少或者不表达,而在绒毛和管

状结肠直肠腺瘤中出现不同程度的表达。研究发现, MUC5AC在绒毛状腺瘤及管状腺瘤中均有表达,且在腺瘤和癌旁黏膜中, MUC5AC编码的抗原表型存在差异,与之前的研究一致^[19]。本研究中发现, MUC5AC在正常结肠黏膜中未表达,而在增生性息肉和腺瘤性息肉中均有表达,且增生性息肉中 MUC5AC阳性表达率显著低于腺瘤性息肉。提示 MUC5AC在结肠息肉中的异常表达与增生性息肉向腺癌发展过程相关。在结肠息肉恶性病变过程中,随着腺瘤中分泌细胞异型增生程度的增加,细胞分泌 MUC5AC发生变化,导致结肠黏膜性状发生改变,从而在结肠息肉恶性病变过程中发挥一定作用。

同样, MUC6基因通常在胃黏膜中表达。MUC6作为一种分泌型糖蛋白,在直肠黏膜中不存在,而只在绒毛和管状结肠直肠腺瘤中表达。与此一致,本研究中在正常结肠黏膜中未观察到 MUC6阳性表达。OWENS等^[20]评估了94例息肉中 MUC6的免疫组织化学表达发现,所有腺瘤性息肉中均观察到 MUC6的表达,而增生性息肉中未观察到 MUC6表达,因此 MUC6表达对腺瘤性息肉具有高度的特异性,可用作腺瘤内息肉评估的形态辅助。而本研究增生性息肉临床病例中未发现 MUC6的阳性表达,与之前的研究一致。但在管状腺瘤和绒毛状腺瘤中 MUC6的阳性表达率虽显著增加,分别为22.5%和37.5%,但未表现出对腺瘤性息肉类似的高度特异性。这可能是由于染色的程度和强度不一致,导致 MUC6在个别情况下区分腺瘤性息肉和增生性息肉的特异性不可靠。

综上所述,在正常结肠黏膜中, MUC1、MUC5AC、MUC6均未观察到阳性表达,而 MUC2均表现出阳性表达,与之前的研究结果一致。另外,虽然在管状腺瘤和绒毛状腺瘤中观察到 MUC1和 MUC6的高表达阳性率,但它们在增生性息肉中完全不存在,相比之下, MUC2在增生性息肉和腺瘤性息肉中均表现出较高的阳性表达率,且其在增生性息肉和腺瘤性息肉中的阳性表达率呈逐渐下降趋势。而 MUC5AC虽在增生性息肉和腺瘤性息肉中均有表达,但在增生性息肉中的表达显著低于腺瘤性息肉。MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6在增生性息肉与腺瘤性息肉中阳性表达的差异性与增加的结肠息肉中黏膜或肌层黏膜侵袭风险相关,可作为临床诊断结肠息肉恶性发展过程的生物标志物,辅助临床诊断与治疗。但黏蛋白在结肠息肉向结直肠癌恶性病变发展过程中所涉及的相关作用机制尚不十分明确,有待深入研究。

参考文献

[1] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3):305-310.
 [2] 顾磊. NKD1, β -catenin 和 CyclinD1 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(35):115-118.
 [3] 秦凯迪,童仕伦,郑勇斌,等. 结直肠癌局部免疫动物模型

研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(5):28-30.

- [4] 王学军,王冬玲,陈青,等. 胃增生性息肉癌变的临床病理观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(5):443-444.
 [5] 宋美娟,李娟,焦宇飞. 胃增生性息肉的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(12):1090-1095.
 [6] 刘立哈,吕春华. 内镜下结肠黏膜切除术(EMR)治疗结肠平坦型息肉临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(9):83-83.
 [7] GREGORY G. Ginsberg Michael L. Kochman. 临床胃肠内镜学(精)[M]. 北京:北大医出版社, 2008.
 [8] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2006:120-121.
 [9] 苗雅娟,吴秀萍,王光明,等. 黏蛋白在肠道寄生虫感染中的作用[J]. 湖北农业科学, 2012, 51(12):2409-2411.
 [10] VYMETALKOVA V, PARDINI B, ROSA F, et al. Polymorphisms in microRNA binding sites of mucin genes as predictors of clinical outcome in colorectal cancer patients [J]. Carcinogenesis, 2017, 38(1):28-39.
 [11] MOLAEI M, MANSOORI B K, MASHAYEKHI R, et al. Mucins in neoplastic spectrum of colorectal polyps: can they provide predictions? [J]. BMC Cancer, 2010, 10(1):537-544.
 [12] SAEKI N, SAKAMOTO H, YOSHIDA T. Mucin 1 Gene (MUC1) and Gastric-Cancer Susceptibility[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5):7958-7973.
 [13] ROY L D, SAHRAEI M, SUBRAMANI D B, et al. MUC1 enhances invasiveness of pancreatic cancer cells by inducing epithelial to mesenchymal transition[J]. Oncogene, 2010, 30(12):1449-1459.
 [14] 鲁明良,何瑾,叶卫东. MUC1联合 MUC2在结直肠腺瘤及结直肠癌中联合表达与临床病理的相关性研究[J]. 结直肠肛门外科, 2014, 20(3):158-163.
 [15] KUFU D W. MUC1-C Oncoprotein as a Target in Breast Cancer; Activation of Signaling Pathways and Therapeutic Approaches[J]. Oncogene, 2012, 32(9):1073-1081.
 [16] NATH S, DANESHVAR K, ROY L D, et al. MUC1 induces drug resistance in pancreatic cancer cells via upregulation of multidrug resistance genes [J]. Oncogenesis, 2013, 2(6):e51.
 [17] TAKAHASHI H, JIN C, RAJABI H, et al. MUC1-C activates the TAK1 inflammatory pathway in colon cancer [J]. Oncogene, 2015, 34(40):5187-5197.
 [18] 于秀文,赵春明,胡南. 黏蛋白 MUC2、MUC5AC在大肠腺癌中的表达及意义[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(7):26-27.
 [19] 卜晓东,李俐,黄培林,等. MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(2):467-469.
 [20] OWENS S R, CHIOSEA S I, KUAN S F. Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyp aids in morphological diagnosis of serrated polyps [J]. Mod Pathol, 2008, 21(6):660-669.