

论著·临床研究

三叶肽因子(TFF1、TFF3)在结肠息肉中的表达 及其与临床病理参数的关系*

张海玲¹, 马春涛², 刘欣¹

(1. 石家庄市第一医院, 石家庄 050000; 2. 石家庄市心脑血管医院, 石家庄 050000)

摘要:目的 评估三叶肽因子(TFF1、TFF3)在结肠息肉组织中的表达情况及其与临床病理参数的关系。方法 选择结肠息肉患者 120 例作为结肠息肉组(包括增生性息肉组 40 例及腺瘤性息肉组 80 例),另选择结肠癌患者 30 例(结肠癌组)及正常结肠黏膜者 20 例(正常结肠黏膜组)作为对照。采用实时荧光定量 PCR、蛋白质印迹及免疫组织化学等方法检测各组织中 TFF1 和 TFF3 的表达情况并分析其与临床病理参数的关系。结果 TFF1 蛋白在正常结肠黏膜、增生性息肉组织、腺瘤性息肉、结肠癌组织中表达阳性率分别为 0、0、53.8%、80.0%,差异均有统计学意义($\chi^2=66.614, P<0.05$)。TFF3 蛋白在正常结肠黏膜、增生性息肉组织、腺瘤性息肉、结肠癌中表达阳性率分别为 90.0%、77.5%、55.0%、30.0%,差异有统计学意义($\chi^2=24.688, P<0.05$)。4 组总体 TFF1 mRNA、TFF3 mRNA、TFF1 蛋白、TFF3 蛋白的表达比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与轻度异型增生性息肉相比,中重度异型增生性息肉中 TFF1 蛋白表达显著增加($t=2.760, P=0.009$),而 TFF3 蛋白表达显著降低($t=2.556, P=0.015$),差异有统计学意义;与管状腺瘤相比,绒毛状腺瘤性息肉中 TFF1 蛋白表达水平显著增加($t=2.549, P=0.013$),而 TFF3 蛋白表达水平显著降低($t=2.108, P=0.038$),差异有统计学意义。结论 TFF1 和 TFF3 的表达情况与结肠恶性癌变过程密切相关,可作为结肠良性疾病鉴别和结肠癌早期诊断的生物标志物。

关键词:三叶肽; 结肠息肉; 临床病理参数; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.013

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2018)12-1455-05

文献标识码:A

Expression of trefoil peptide (TFF1, TFF3) in colonic polyps and its relationship with clinicopathological parameters*

ZHANG Hailing¹, MA Chuntao², LIU Xin¹

(1. The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China;

2. Shijiazhuang Cardio Cerebral Vascular Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the expression of trefoil peptides (TFF1, TFF3) in colonic polyps and its relationship with clinicopathological parameters. **Methods** 120 cases of colon polyps were selected as the colon polyps group, including 40 cases of hyperplastic polyps and 80 cases of adenomatous polyps, and 30 cases of colon cancer (colon cancer group) and 20 cases of normal colonic mucosa (normal colon mucosa group) were selected as controls. The expression of TFF1 and TFF3 in various tissues were detected by q-RT-PCR, Western Blot and immunohistochemistry, and their relationship with clinicopathological parameters was analyzed. **Results** The positive rates of TFF1 in normal colon mucosa, hyperplastic polyp tissue, adenomatous polyp and colon cancer were 0, 0, 53.8% and 80.0%, respectively and the differences were statistically significant ($\chi^2=66.614, P<0.05$). The positive rates of TFF3 in normal colon mucosa, hyperplastic polyp tissue, adenomatous polyp and colon cancer were 90.0%, 77.5%, 55.0% and 30.0%, respectively, and the differences were statistically significant ($\chi^2=24.688, P<0.05$). The differences of TFF1 mRNA, TFF3 mRNA, TFF1 protein, TFF3 protein expressions in the four groups were statistically significant. TFF1 protein expression in moderate and severe dysplasia polyp tissues increased significantly compared with those in mild dysplasia polyp tissues ($t=2.760, P=0.009$), while the expression of TFF3 significantly decreased ($t=2.556, P=0.015$); the expression

* 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,从事于消化内科方向的研究。

本文引用格式:张海玲,马春涛,刘欣.三叶肽因子(TFF1、TFF3)在结肠息肉中的表达及其与临床病理参数的关系[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):1455-1459.

of TFF1 protein in villous adenomatous polyp tissues increased significantly compared with that in tubular adenoma tissues ($t=2.549, P=0.013$), while the expression of TFF3 protein decreased significantly ($t=2.108, P=0.038$). **Conclusion** The expression of TFF1 and TFF3 is closely related to the process of malignant colonic carcinogenesis, and can be used as a biomarker for the differential diagnosis of colon benign diseases and early diagnosis of colon cancer.

Key words: trefoil peptides; colonic polyps; clinical pathological parameters; biomarker

结肠息肉是一种常见的结肠疾病,与结肠癌的发生、进展密切相关。结肠息肉主要包括 2 种类型:肿瘤性息肉和非肿瘤性息肉。其中,增生性息肉属于常见的非肿瘤性息肉类型,是一种黏膜不活跃的增殖状态。有研究报道增生性息肉也有癌变的可能^[1-3]。腺瘤性息肉属于肿瘤性息肉,其癌变的可能性极高。研究报道,腺瘤性息肉的癌变率为 2.9%~9.4%,且 50%~70% 的结肠癌来源于腺瘤^[4]。结肠息肉癌变发展过程是一个慢性过程,通常为 10~15 年,这一时间窗有利于对疾病进行早期干预。因此,探讨结肠息肉发生、发展过程所涉及相关癌变机制,为早期干预其癌变具有重要意义。三叶肽因子家族(TFFs)是对胃肠道黏膜起保护作用的重要蛋白质多肽,在人胃肠道上皮特异性表达,不仅具有黏膜保护、修复作用,且有肿瘤抑制或促肿瘤发生等功能。大量研究表明,TFFs 在多种常见实体肿瘤的发生、发展和转移方面起重要作用,如胃癌、结肠癌、乳腺癌等^[5-7]。且已有研究通过检测前列腺癌、结肠癌、胃癌患者血清 TFF3 水平来对癌症进行预测^[8-9]。然而,在结肠息肉中的表达及在不同结肠息肉病理组织类型中变化的相关研究尚鲜见报道。本研究通过检测不同结肠息肉病理组织中三叶肽因子(TFF1、TFF3)的表达情况,并分析其与相关临床病理参数的关系,评估三叶肽对结肠息肉恶变过程中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 1 月至 2015 年 1 月收治的结肠息肉患者 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^[6]及病理诊断^[7]标准。另选取本院肿瘤外科手术切除结肠癌标本 30 例,正常结肠黏膜组织 20 例作为对照。

1.2 样本收集 息肉组织标本留取:采用 Olympos 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,取距肛门 20 cm 处正常黏膜组织 3 块,置于装有 0.1% 福尔马林溶液的标本瓶中,送病理科标本统一常规脱水,石蜡包埋,连续切片($4 \mu\text{m}$),行病理检查。根据组织病理学诊断结果,120 例结肠息肉组织标本中,增生性息肉 40 例,腺瘤标本 80 例;其中,轻度异型增生性息肉 21 例,中重度异型增生性息肉 19 例;管状腺瘤标本和绒毛状腺瘤标本各 40 例。病理检查剩余标本蜡块,常温留存待检。

1.3 免疫组织化学 应用免疫组织化学检测组织中

TFF1 和 TFF3 蛋白表达情况。兔抗人 TFF1 和 TFF3 单克隆抗体购自英国 Abcam 公司。显微镜下观察,细胞质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均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评估 TFF1、TFF3 蛋白的染色水平:染色细胞百分数 $< 35\%$ 则记为阴性(-);染色细胞百分数 $\geq 35\%$ 则记为阳性(+).

1.5 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 使用实时荧光定量 PCR 进行 TFF1 和 TFF3 mRNA 表达检测。将细胞数调节至 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 。使用 TRIzol 试剂(Invitrogen 公司)从细胞提取总 RNA。使用 Reverse Transcription Kit(Takara)将 RNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR Green(Takara)进行实时 PCR 分析。以 β -Actin 作为内参。利用 ABI7500 系统(Applied Biosystems)进行 qRT-PCR 反应。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 mRNA 相对表达情况。

1.6 蛋白质印迹(WB) 使用 WB 进行蛋白表达检测。兔抗人 TFF1、TFF3 单克隆抗体和内部对照兔抗大鼠甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)多克隆抗体均购自英国 Abcam 公司。使用 Quantity One 软件(Life Technologies)评估蛋白相对表达水平。

1.7 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析。组织中 TFF1 和 TFF3 mRNA 和蛋白的相对表达量采用率进行描述,行 t 检验或 F 检验;免疫组织化学结果中 TFF1 和 TFF3 蛋白在组织中的阳性表达采用率进行描述,行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

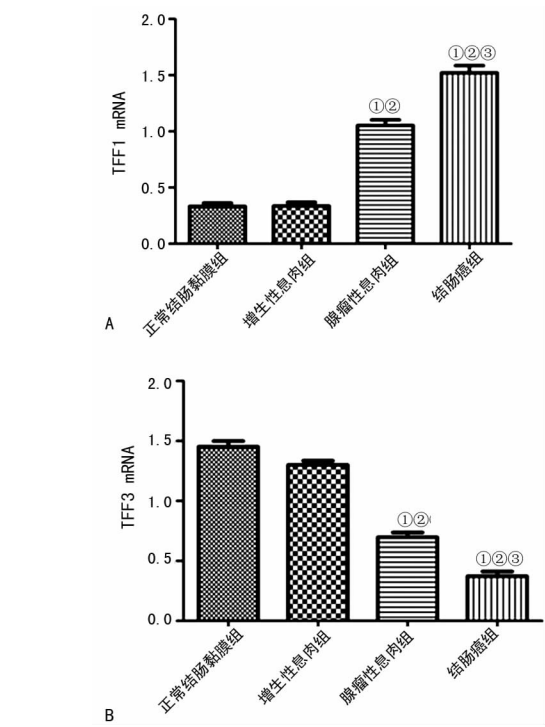
2 结果

2.1 一般资料 正常结肠黏膜组、增生性息肉组、结肠癌组受试者性别、年龄、烟龄等一般资料均衡,差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

2.2 各结肠组织中 TFF1、TFF3 mRNA 的表达 4 组总体 TFF1 mRNA 和 TFF3 mRNA 的表达比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较发现,腺瘤性息肉组 TFF1 mRNA 表达显著高于正常结肠黏膜组($t=11.994, P=0.000$)和增生性息肉组($t=16.510, P=0.000$),而显著低于结肠癌组($t=8.003, P=0.000$),差异均有统计学意义。另外,腺瘤性息肉中 TFF3 mRNA 表达显著低于正常结肠黏膜组($t=$

19.048, $P=0.000$) 和增生性息肉组 ($t=21.953, P=0.000$), 显著高于结肠癌组 ($t=14.539, P=0.000$), 差异均有统计学意义。见图 1。

表 1 各组受试者的基本情况				
项目	正常结肠 黏膜组 ($n=20$)	增生性息肉组 ($n=120$)	结肠癌组 ($n=30$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	53.6 \pm 9.8	58.1 \pm 12.3	58.3 \pm 11.8	0.280
性别(n)				
男	11	69	17	0.977
女	9	51	13	
烟龄(n)				
<5 年	3	19	5	0.987
5~10 年	12	73	18	0.995
>10 年	5	28	7	0.986
酒龄(n)				
<5 年	4	23	5	0.942
5~10 年	11	67	17	0.993
>10 年	5	30	8	0.982



注: A. TFF1 mRNA 相对表达量; B. TFF2 mRNA 相对表达量; 与正常结肠黏膜组相比, ① $P<0.05$; 与增生性息肉组相比, ② $P<0.05$; 与腺瘤性息肉组相比, ③ $P<0.05$

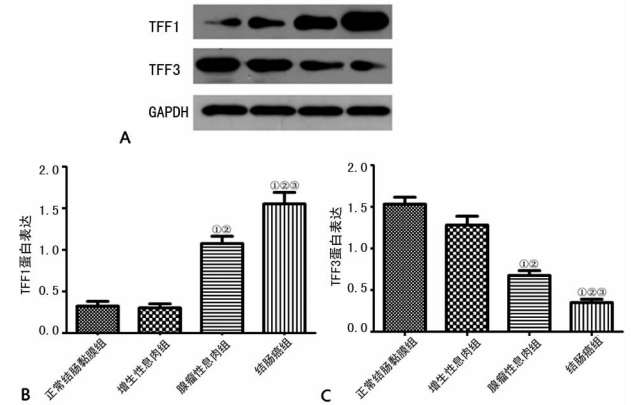
图 1 各结肠组织中 TFF1、TFF3 mRNA 的表达

2.2 各结肠组织中 TFF1、TFF3 蛋白表达 (1) 4 组 TFF1 的阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。正常结肠黏膜组和增生性息肉组中均未发现 TFF1 的阳性表达。腺瘤性息肉组 TFF1 阳性表达率显著高于正常结肠黏膜组 ($\chi^2=16.730, P=0.000$) 和增生性息肉组 ($\chi^2=31.210, P=0.000$)。结肠癌组织中 TFF1 阳性表达率显著高于正常结肠黏膜组 ($\chi^2=27.648, P=0.000$)、增生性息肉组 ($\chi^2=45.210, P=$

0.000) 和腺瘤性息肉组 ($\chi^2=5.260, P=0.022$)。 (2) 4 组总体 TFF3 的蛋白阳性表达率比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较发现, 正常结肠黏膜组 TFF3 阳性表达率高于增生性息肉组 ($\chi^2=0.682, P=0.409$), 但差异无统计学意义, 而与腺瘤性息肉组 ($\chi^2=6.900, P=0.009$) 和结肠癌组 ($\chi^2=15.060, P=0.000$) 相比, 差异均有统计学意义。增生性息肉组 TFF3 阳性表达率显著高于腺瘤性息肉组 ($\chi^2=4.840, P=0.028$) 和结肠癌组 ($\chi^2=13.914, P=0.000$), 差异有统计学意义。腺瘤性息肉组 TFF3 阳性表达率显著高于结肠癌组 ($\chi^2=4.506, P=0.034$), 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 TFF1、TFF3 在不同结肠黏膜组织中的表达							
组别	n	TFF1			TFF3		
		阴性 (n)	阳性 (n)	阳性率 (%)	阴性 (n)	阳性 (n)	阳性率 (%)
正常结肠黏膜组	20	20	0	0.0	2	18	90.0
增生性息肉组	40	40	0	0.0	9	31	77.5
腺瘤性息肉组	80	37	43	53.8	36	44	55.0
结肠癌组	30	6	24	80.0	21	9	30.0
χ^2			66.614			24.688	
P			0.000			0.000	

2.3 各结肠组织中 TFF1、TFF3 蛋白的表达 4 组总体 TFF1 和 TFF3 蛋白的表达比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。两两比较发现, 腺瘤性息肉组 TFF1 表达显著高于正常结肠黏膜组 ($t=18.269, P=0.000$) 和增生性息肉组 ($t=26.381, P=0.000$), 而显著低于结肠癌组 ($t=11.645, P=0.000$)。另外, 腺瘤性息肉组 TFF3 表达显著低于正常结肠黏膜组 ($t=20.418, P=0.000$) 和增生性息肉组 ($t=19.122, P=0.000$), 且显著高于结肠癌组 ($t=14.235, P=0.000$), 差异均有统计学意义。见图 2。



注: A. 蛋白免疫印迹电泳图; B. TFF1 蛋白相对表达量; C. TFF2 蛋白相对表达量; 与正常结肠黏膜组相比, ① $P<0.05$; 与增生性息肉相比, ② $P<0.05$; 与腺瘤性息肉组相比, ③ $P<0.05$

图 2 各结肠组织中 TFF1、TFF3 蛋白的表达

2.4 结肠息肉组患者 TFF1、TFF3 蛋白表达及临床病理参数的关系 在不同年龄阶段和不同性别间, TFF1 和 TFF3 蛋白表达水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。不同位置息肉组织间 TFF1 和 TFF3 蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$)。与轻度异型增生性息肉组织相比, 中重度异型增生性息肉组织中

TFF1 蛋白表达显著增加, 而 TFF3 蛋白表达显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。同样, 与管状腺瘤组织相比, 绒毛状腺瘤性息肉组织中 TFF1 蛋白表达水平显著增加, 而 TFF3 蛋白表达水平显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 TFF1、TFF3 的表达及临床病理参数的关系($\bar{x}\pm s$)							
项目	<i>n</i>	TFF1	<i>t/F</i>	<i>P</i>	TFF3	<i>tF</i>	<i>P</i>
年龄							
≤55 岁	49	0.67±0.18	1.026	0.307	0.95±0.12	1.956	0.053
>55 岁	71	0.70±0.14			1.01±0.19		
性别							
男	64	0.69±0.14	1.060	0.291	0.98±0.11	1.080	0.282
女	56	0.66±0.17			0.96±0.09		
位置							
左半结肠	59	0.68±0.09	1.076	0.344	0.97±0.13	1.541	0.583
右半结肠	45	0.71±0.11			0.99±0.06		
肛管直肠	16	0.69±0.13			0.96±0.18		
病理类型							
轻度异型增生性息肉	21	0.27±0.07	2.760	0.009	1.34±0.16	2.556	0.015
中重度异型增生性息肉	19	0.34±0.09			1.19±0.21		
管状腺瘤	40	1.07±0.13	2.549	0.013	0.71±0.12	2.108	0.038
绒毛状腺瘤	40	1.15±0.15			0.66±0.09		

3 讨 论

TFFs 是一群主要由胃肠道黏液细胞分泌的小分子多肽, 在哺乳动物中主要有 TFF1、TFF2、TFF3 3 种亚型。TFFs 主要在保护胃肠道黏膜和损伤修复中起作用。近来研究表明, TFFs 在乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌等多种肿瘤及转移灶中表达异常, 且与肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成等有关, 因此被认为是一种癌基因^[10-11]。然而, 其在结肠息肉中的研究尚少见报道, 本研究旨在评估三叶肽因子 TFF1、TFF3 在结肠息肉不同病理组织中的表达及其与临床病理参数的关系。

在正常组织中, TFF1 主要在胃体及胃窦黏膜上皮表面细胞中表达, 当胃肠道黏膜发生损伤时, 其在胃肠黏膜损伤部位的表达明显升高^[12]。TFF1 在胃癌发生早期起作用, 可能通过调控相关癌基因或抑癌基因, 促进胃癌的发生^[13]。另外有研究发现, TFF1 还可以通过调控 PI3K 信号通路刺激胃癌细胞的迁移和侵袭^[14]。虽然在小鼠食管、小肠和结肠中未检测到 TFF1 mRNA 表达, 但在人类的这些器官中检测到其表达^[15]。已有研究证实 TFF1 mRNA 和蛋白在结肠癌中的表达上调。WELTER 等^[16]发现, TFF1 蛋白在结肠癌中表达阳性率高达 89%, 而在正常结肠黏膜中无表达。另有研究发现, TFF1 蛋白在原发性结肠癌中集中表达^[17]。与这些研究一致, 本研究中发现, TFF1 在正常结肠黏膜、增生性息肉组织中未检测到

阳性表达, 而在腺瘤性息肉、结肠癌中阳性表达增加, 且在结肠癌中阳性表达率最高。有研究发现 TFF1 表达的上调可通过调控 Wnt/ β -连环蛋白信号转导促进黏液性卵巢癌细胞的恶性表型^[18]。另外, TFF1 表达的上调可以促进人结肠癌细胞系增殖, 并加速家族性腺瘤性息肉病患者癌前期腺瘤细胞的恶性转化^[19]。这些研究表明 TFF1 表达的上调与疾病的恶性进展有关。与此一致, 本研究中发现, TFF1 在中重度异型增生性息肉组织中的蛋白表达显著增加, 且绒毛状腺瘤性息肉组织的表达水平显著高于管状腺瘤性息肉组织。推测 TFF1 表达的上调与结肠息肉病变的发生和进展有关, 其表达水平的上调提示结肠息肉的恶性进展。

TFF3 主要在小肠和结肠黏液上皮中表达, 由杯状细胞分泌。TFF3 主要起保护和重建肠道上皮的作用, 能够维持肠上皮细胞屏障。TFF3 基因和蛋白表达水平的异常与许多癌症的发生进展有相关^[20]。MORITO 等^[21]报道, TFF3 表达异常与结直肠癌患者淋巴结转移、血管浸润等病理特征显著相关。另外, BABYATSKY 等^[22]报道, TFF3 不仅在正常结肠上皮细胞中表达, 且在整个结肠腺瘤-癌细胞序列中均有表达。这些研究提示 TFF3 的差异性表达可能与结肠息肉恶性进展有关。于大中等^[23]报道, TFF3 在正常结肠黏膜和非腺瘤性中的表达位于细胞质中, 而在腺瘤、腺瘤伴不典型增生组织中的表达下降。与此

一致,本研究发现,TFF3 在正常结肠黏膜组织中的阳性表达率为 90.0%,而在增生性息肉、腺瘤性息肉中的表达均下降。另外,于大中等^[23]的研究中发现,与正常结肠组织中 TFF3 阳性表达(95.0%)相比,结直肠癌中 TFF3 阳性表达率(80.0%)虽降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。然而,本研究中发现结肠癌组织中 TFF3 的阳性表达(30.0%)显著低于正常结肠黏膜组织(90.0%)。这可能与本研究中所选结肠癌组织临床分期较早,或与样本量较少有关。尚未发现关于 TFF3 在结肠息肉恶性病变中表达的国内外研究。本研究分析 TFF3 表达与结肠息肉恶性演变过程发现,随着组织的恶变程度增加,其表达逐渐降低。推测 TFF3 表达水平降低导致其对结肠黏膜的保护作用下降,从而促进结肠息肉恶性病变。

综上所述,TFF1 在正常结肠组织、癌前病变、癌组织中的表达逐渐增强,而 TFF3 随结肠组织病变程度加重,其表达逐渐降低,提示 TFF1 和 TFF3 在结肠病变和结肠癌的发生发展中起重要作用,可作为结肠良性疾病鉴别和结肠癌早期诊断的生物标志物。然而,在这一过程中所涉及的相关分子机制,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 孙广智. PTEN 与 COX-2 在大肠息肉检测中的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(15): 153-154.
- [2] 邓治平, 谢丽华, 丁亚琼. 不同年龄阶段结直肠息肉的临床表现探讨[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 797-798.
- [3] 姚晓玲. 胃息肉中医证型与病理类型及血清学指标 TK1, CEA 的相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [4] 李锦, 孔令斌, 黄志诚. 结直肠腺瘤性息肉癌变机制研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2016, 39(3): 196-201.
- [5] XIAO P, LING H, LAN G, et al. Trefoil factors: gastrointestinal-specific proteins associated with gastric cancer [J]. Clin Chim Acta, 2015, 450: 127-134.
- [6] LIN J F, SUN Z R, ZHANG W, et al. Protective effects of intestinal trefoil factor (ITF) on gastric mucosal epithelium through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 404(1/2): 263-270.
- [7] AHMED A R, GRIFFITHS A B, TILBY M T, et al. TFF3 is a normal breast epithelial protein and is associated with differentiated phenotype in early breast cancer but predisposes to invasion and metastasis in advanced disease [J]. Am J Pathol, 2012, 180(3): 904-916.
- [8] VOCKA M, LANGER D, PETRYTYL J, et al. Trefoil factor family (TFF) proteins as potential serum biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Neoplasma, 2015, 62(3): 470-477.
- [9] XIE H, GUO J H, AN W M, et al. Diagnostic value evaluation of trefoil factors family 3 for the early detection of colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23

- (12): 2159-2167.
- [10] CHAIYARIT P, JARESITTHIKUNCHAI J, PHAONAK-ROP N, et al. Proteolytic effects of gingipains on trefoil factor family peptides [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(2): 1009-1018.
- [11] 刘姣, 凌晖. GKNs 在胃癌中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(2): 21-23.
- [12] 尹希. 三叶因子 1 在胃癌和癌前病变中的表达及与细胞增殖和凋亡的相关性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [13] VECCHI M, NUCIFORO P, ROMAGNOLI S, et al. Gene expression of early and advanced gastric cancer [J]. Oncogene, 2007, 26(29): 4284-4294.
- [14] YIO XY, DIAMOND M, ZHANG JY, et al. Trefoil factor family-1 mutations enhance gastric cancer cell invasion through distinct signaling pathways [J]. Gastroenterology, 2006, 130(6): 1696-1706.
- [15] MADSEN J, SORENSEN G L, NIELSEN O, et al. A variant form of the human deleted in malignant brain tumor 1 (DMBT1) gene shows increased expression in inflammatory bowel diseases and interacts with dimeric trefoil factor 3 (TFF3) [J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64441.
- [16] WELTER C, THEISINGER B, RIO M C, et al. Expression pattern of breast-cancer-associated protein pS2/BCEI in colorectal tumors [J]. Int J Cancer, 1994, 56(1): 52-55.
- [17] TUNA B, SÖKMEN S, SARIOĞLU S, et al. PS2 and HSP70 expression in rectal adenocarcinomas: an immunohistochemical investigation of 45 cases [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2006, 14(1): 31-36.
- [18] ZHAO, MA Y, HUANG X H. Trefoil factor 1 elevates the malignant phenotype of mucinous ovarian cancer cell through Wnt/beta-catenin signaling [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 10412-10419.
- [19] EMAMI S, RODRIGUES S, RODRIGUE C M, et al. Trefoil factor family (TFF) peptides and cancer progression [J]. Peptides, 2004, 25(5): 885-898.
- [20] PERERA O, EVANS A, PERTZIGER M, et al. Trefoil factor 3 (TFF3) enhances the oncogenic characteristics of prostate carcinoma cells and reduces sensitivity to ionising radiation [J]. Cancer Lett, 2015, 361(1): 104-111.
- [21] MORITO K, NAKAMURA J, KITAJIMA Y, et al. The value of trefoil factor 3 expression in predicting the long-term outcome and early recurrence of colorectal cancer [J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 563-568.
- [22] BABYATSKY M, LIN JING, YIO XIANYANG, et al. Trefoil factor-3 expression in human colon cancer liver metastasis [J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(2): 143-151.
- [23] 于大中, 于亚男, 田宇彬, 等. TFF3 和 β -catenin 在不同大肠黏膜组织中的表达 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(15): 1579-1584.