

论著·临床研究

Six1 和 MTDH 在人脑胶质瘤中的表达、临床病理特征及预后的相关性分析

付 苏, 蒋 艳, 樊朝凤, 段丽娟

(四川大学华西医院, 四川成都 610041)

摘要:目的 探讨 Six1 和异黏蛋白(MTDH)在人脑胶质瘤中的表达、患者临床病理特征及预后的相关性。方法 选取该院 2012 年 12 月至 2016 年 12 月收治的 150 例人脑胶质瘤患者作为研究组,同时选择 60 例非肿瘤脑组织作为对照组。采用免疫组化法检测脑组织中 Six1 和 MTDH 蛋白表达水平,采用 χ^2 检验分析 Six1 和 MTDH 蛋白表达与脑胶质瘤患者临床病理特征的关系,并采用 Cox 比例风险分析脑胶质瘤患者预后影响因素。结果 研究组 Six1、MTDH 蛋白阳性表达率[65.33%(98/150)、63.33%(95/150)]均明显高于对照组[33.33%(20/60)、28.33%(17/60), $P < 0.05$]。Six1、MTDH 蛋白表达与脑胶质瘤患者的分化程度差异有统计学意义($P < 0.05$);Spearman 等级相关分析显示:脑胶质瘤患者中 Six1 与 MTDH 蛋白表达呈正相关($r = 0.354, P < 0.05$);脑胶质瘤患者平均中位生存期 48 个月,其中 Six1 阳性表达和阴性表达患者中位生存期分别为 21 个月、44 个月,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 22.872, P < 0.05$);MTDH 阳性表达和阴性表达患者中位生存期分别为 19 个月、45 个月,2 组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 24.361, P < 0.05$);单因素分析显示:病理学分级越高、肿瘤低分化、Six1 阳性、MTDH 阳性患者其生存时间均明显缩短($P < 0.05$);多因素 Cox 回归模型分析显示:肿瘤低分化、Six1 阳性、MTDH 阳性均为脑胶质瘤患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 Six1 与 MTDH 蛋白在脑胶质瘤患者组织中的表达水平升高,其表达水平随着人脑胶质瘤的恶性程度升高而升高, Six1 表达阳性或 MTDH 表达阳性患者预后较差。

关键词: Six1; 异黏蛋白; 人脑胶质瘤; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.010 **中图法分类号:** R739.41

文章编号:1673-4130(2019)21-2597-06 **文献标识码:** A

Expression of Six1 and MTDH in human glioma and their correlation with clinicopathological features and prognosis

FU Su, JIANG Yan, FAN Chaofeng, DUAN Lijuan

(West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Six1 and metadherin(MTDH) in human glioma and its correlation with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 150 cases of human glioma patients admitted to our hospital from December 2012 to December 2016 were selected as the study group, while 60 cases of non-tumorous brain tissue were selected as the control group. The expression of Six1 and MTDH in brain tissue was detected by immunohistochemical. The relationship between the expression of Six1 and MTDH and the clinicopathological characteristics of glioma patients were analyzed by χ^2 , the prognostic factors of glioma patients were analyzed by Cox proportional risk analysis. **Results** The positive expression rates of Six1 and MTDH protein in the study group [65.33%(98/150)、63.33%(95/150)] were significantly higher than those in the control group [33.33%(20/60)、28.33%(17/60), $P < 0.05$]. The expression of Six1 and MTDH was significantly difference with the differentiation degree of glioma patients ($P < 0.05$). Spearman grade correlation analysis showed that there was a positive correlation between the expression of Six1 and MTDH in glioma patients($r = 0.354, P < 0.05$). The median survival time of glioma patients was 48 months, and the median survival time of patients with positive and negative expression of Six1 was 21 months and 44 months, respectively, the difference was significant($\chi^2 = 22.872, P < 0.05$). The median survival time of MT-

作者简介:付苏,女,主管护师,主要从事神经外科方面的研究。

本文引用格式:付苏,蒋艳,樊朝凤,等. Six1 和 MTDH 在人脑胶质瘤中的表达、临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(21): 2597-2601.

DH positive and negative expression patients was 19 months and 45 months, respectively, with significant difference between the two groups ($\chi^2=24.361, P<0.05$). Univariate analysis showed that the survival time of patients with higher pathological grade, lower differentiation of tumors, Six1 positive and MTDH positive was significantly shortened ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that low differentiation, Six1 positive and MTDH positive were independent risk factors for the prognosis of glioma patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of Six1 and MTDH protein in glioma tissues increased with the malignant degree of human glioma. The prognosis of patients with positive expression of Six1 or MTDH was poor.

Key words: Six1; MTDH; human glioma; clinicopathological features; prognosis

人脑胶质瘤是临床上较为严重的疾病,其恶性程度较高,术后易复发,预后较差。全球每年约有 18.9 万新发患者,并有 14.2 万患者死亡,严重影响人类的健康^[1-2]。为了改善患者预后,提高生存率,尽早诊断并给予有效治疗就显得尤为重要。因此,探索更多与患者临床病理特征及预后相关的生物标志物具有重要的临床意义。有研究结果显示, Six1 在宫颈癌组织中表达上调,能够促进恶性肿瘤的发生、发展^[3]。Six1 蛋白是属于 Six 同源盒基因家族的成员之一,作为转录因子,不仅能够参与胚胎细胞的发育,还能够调节癌细胞的启动与转移^[4]。有研究表明,异黏蛋白 (MTDH) 在直肠癌组织中表达高于正常,并与肿瘤的分化、转移密切相关^[5]。MTDH 属于星型细胞上调基因-1 的表达产物,是一种胞质蛋白,主要分布核周胞质,近年发现 MTDH 与多种肿瘤的形成、侵蚀、发展密切相关^[6-7]。目前,人脑胶质瘤的形成与发展仍需进一步研究。因此,本次研究主要是采用免疫组化法检测 150 例人脑胶质瘤中 Six1、MTDH 的表达与临床病理特征及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 12 月至 2016 年 12 月收治的 150 例脑胶质瘤患者作为研究对象,并根据病理检查与临床资料将 150 例胶质瘤组织作为研究组,同时选择 60 例非肿瘤脑组织作为对照组。研究组男性 78 例,女性 72 例,年龄 10~71 岁,平均 (52.21±5.50) 岁。对照组男性 32 例,女性 28 例,年龄 11~72 岁,平均 (53.22±5.47) 岁。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 并按照 2007 世界卫生组织神经系统肿瘤分级标准诊断^[8]分为 I 级 45 例、II 级 40 例、III 级 33 例、IV 级 32 例。纳入标准:(1)符合胶质瘤的诊断标准^[9];(2)无肥胖以及糖尿病代谢者;(3)获得患者及家属的知情同意,并签署知情同意书;(4)术后早期复查,已证实肿瘤全切或次全切;(5)术前未进行放疗、化疗治疗者。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤、严重器官疾病者;(2)严重肝肾功能不全、血液系统疾病者;(3)术

后再次手术、未遵从随访者;(4)既往精神病史者。本次研究已获得医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 兔抗人 Six1 单克隆抗体购自美国 Sigma 公司;鼠抗人 MTDH 单克隆抗体购自美国 Abnova 公司;免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自中国福州迈新生物技术有限公司。

1.2.2 采用免疫组化法检测 Six1、MTDH 蛋白表达 采用免疫组化法进行免疫组织化学染色,使用 10% 福尔马林将标本常规固定,石蜡包埋,切片后进行脱水,使用 3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶时间 30 min,再使用乙二胺四乙酸高压抗原修复,封闭 30 min,加入稀释浓度为 1:500 的一抗,4℃ 孵育过夜。再分别加入二抗,孵育 25 min,最后使用 DAB 显色试剂盒显色,苏木素复染,盐酸乙醇分化,自来水返蓝,蒸馏水洗涤,脱水、透明封片。用磷酸盐缓冲液代替一抗作为空白组对照。

1.2.3 结果判定^[10] 每张切片随机选取 5 个高倍镜视野,并根据细胞染色强度与阳性细胞百分比进行判断,采用染色指数反映目的蛋白的表达水平。(1)根据阳性细胞染色强度:无着色为 0 分;黄色为 1 分;棕色为 2 分;棕褐色为 3 分。(2)根据阳性细胞百分比:<5% 为 0 分、5%~25% 为 1 分、26%~50% 为 2 分、51%~75% 为 3 分、>75% 为 4 分。(3)染色指数=将阳性细胞百分比与着色强度评分相乘判断结果,具体标准为:0 分为阴性表达(-),≥1 分均为阳性表达,1~2 分为低表达(+),3~4 分为中表达(++),6~9 分为高表达(+++)。免疫结果由高年资的病理医师共同完成。

1.3 随访 采用电话或者上门进行随访,随访时间为确定病理日开始至 2018 年 12 月 30 日截止,每 3 个月随访一次,随访时间为 3~72 个月,以患者发生转移或死亡为终点。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,运用 Speraman 等

级分析法分析蛋白在患者中表达的关系。采用 Kaplan-Meier 生存分析法估计不同临床特征脑胶质瘤患者的生存情况,通过多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响脑胶质瘤患者预后的相关因素,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 Six1、MTDH 蛋白表达水平比较 研究组 Six1、MTDH 蛋白阳性表达率分别为 65.33% (98/150)、63.33% (95/150),对照组 Six1、MTDH 蛋白阳性表达率分别为 33.33% (20/60)、28.33% (17/60),2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

2.2 脑胶质瘤 Six1、MTDH 蛋白表达和临床病理特征比较 Six1、MTDH 蛋白表达在脑胶质瘤患者的年龄、性别、病理类型、病理学分级以及肿瘤直径之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但与脑胶质瘤患者的分化程度差异有统计学意义 ($P < 0.05$),并且当肿瘤

分化程度越低时, Six1、MTDH 蛋白阳性表达率越高 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 脑胶质瘤中 Six1、MTDH 蛋白表达的相关性 采用 Spearman 等级相关分析法分析蛋白表达的相关性,结果显示在脑胶质瘤患者中 Six1、MTDH 蛋白表达呈正相关 ($r = 0.354, P < 0.05$)。

表 1 2 组脑胶质瘤 Six1、MTDH 蛋白表达水平比较 [$n(\%)$]

分组	<i>n</i>	-	+	++	+++	<i>Z</i>	<i>P</i>
Six1						29.378	<0.001
对照组	60	45(75.00)	8(13.33)	5(8.33)	2(3.33)		
研究组	150	52(34.67)	26(17.33)	30(20.00)	42(28.00)		
MTDH						24.729	<0.001
对照组	60	43(71.67)	9(15.00)	5(8.33)	3(5.00)		
研究组	150	55(36.67)	25(16.67)	29(19.33)	41(27.33)		

表 2 脑胶质瘤患者 Six1、MTDH 蛋白表达与临床病理特征比较

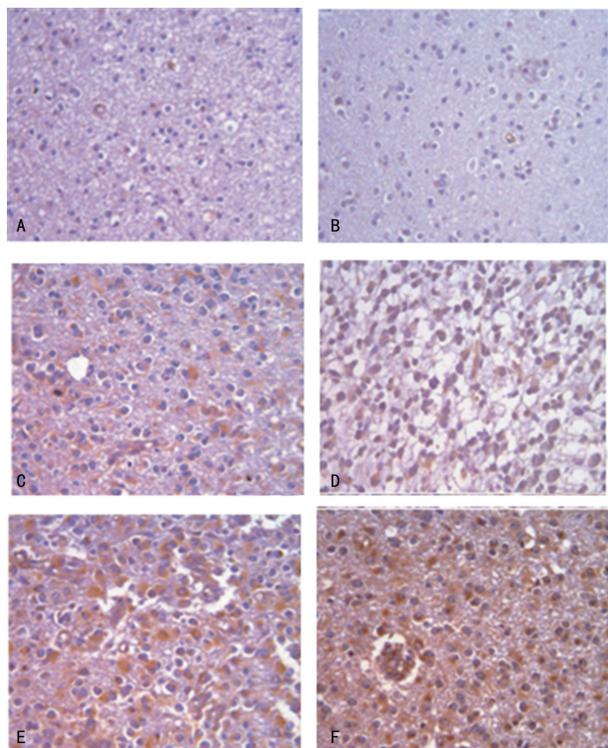
临床特征	<i>n</i>	Six1			MTDH		
		阳性(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>	阳性(<i>n</i>)	χ^2	<i>P</i>
性别							
男	78	50	0.109	0.742	49	0.018	0.892
女	72	48			46		
年龄(岁)							
≥45	80	53	0.013	0.908	51	0.355	0.551
<45	70	47			40		
病理类型							
星型	62	36	4.749	0.093	35	4.648	0.098
少突型	38	22			21		
少突星型	50	30			29		
病理学分级							
I 级	43	28	0.009	1.000	27	0.361	0.948
II 级	40	26			25		
III 级	35	23			24		
IV 级	32	21			19		
肿瘤分化程度							
中、高分化	88	46	11.369	0.001	40	29.306	<0.001
低分化	62	52			55		
肿瘤直径							
≤5 cm	82	49	1.414	0.234	47	2.819	0.093
>5 cm	68	47			48		

2.4 脑胶质瘤患者的预后生存情况 所有研究对象在病理确诊开始至随访结束存活 3—72 个月。脑胶质瘤患者平均中位生存期 36 个月,其中 Six1 阳性表

达和阴性表达患者的中位生存期分别为 21 个月、44 个月,中位生存期比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.872, P < 0.05$);MTDH 阳性表达和阴性表达患者

的中位生存期分别为 19 个月、45 个月,中位生存期比较差异有统计学意义($\chi^2 = 24.361, P < 0.05$)。见图 2、3。

2.5 影响脑胶质瘤患者预后的单因素分析 经单因素分析得出:病理学分级越高、肿瘤低分化、Six1 阳性、MTDH 阳性表达的患者其生存时间均明显缩短($P < 0.05$)。见表 3。



注:A 表示 Six1 在非肿瘤脑组织中阴性表达;B 表示 MTDH 在非肿瘤脑组织中阴性表达;C 表示 Six1 在脑胶质瘤组织中弱表达;D 表示 MTDH 在脑胶质瘤组织中弱表达;E 表示 Six1 在脑胶质瘤组织中高表达;F 表示 MTDH 在脑胶质瘤组织中高表达

图 1 免疫组化染色检测 Six1 和 MTDH 在人脑胶质瘤中的表达($\times 400$)

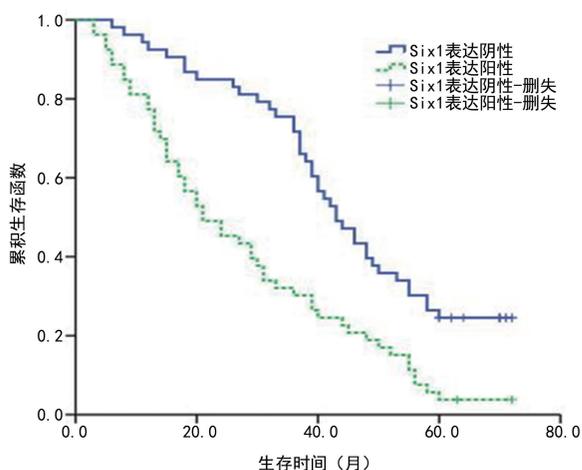


图 2 不同 Six1 表达水平脑胶质瘤患者生存曲线比较

2.6 影响脑胶质瘤患者预后 Cox 多因素分析 经多因素 Cox 比例风险回归模型分析得出:肿瘤低分化、

Six1 阳性、MTDH 阳性表达均为影响脑胶质瘤患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

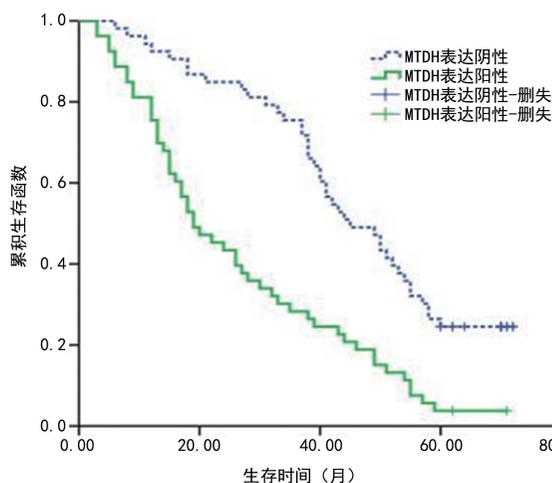


图 3 不同 MTDH 表达水平脑胶质瘤患者生存曲线比较

表 3 影响脑胶质瘤患者预后的单因素分析

临床特征	n	中位生存时间(月)	χ^2	P
性别				
男	78	33	0.247	0.681
女	72	39		
年龄(岁)				
≥ 45	80	32	0.384	0.475
< 45	70	40		
病理类型				
星型	62	31	0.341	0.521
少突型	38	35		
少突星型	50	41		
病理学分级				
I 级	43	53	15.421	< 0.001
II 级	40	45		
III 级	35	32		
IV 级	32	28		
肿瘤分化程度				
中、高分化	88	52	17.541	< 0.001
低分化	62	22		
肿瘤直径				
≤ 5 cm	82	38	0.142	0.874
> 5 cm	68	33		
Six1				
阳性	98	21	22.872	< 0.001
阴性	52	44		
MTDH				
阳性	95	19	21.361	< 0.001
阴性	55	45		

表 4 影响脑胶质瘤患者预后 Cox 多因素分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
肿瘤分化程度(低分化 vs. 高、中分化)	1.662	0.264	15.247	<0.001	5.27(3.14~8.84)
Six1(阳性 vs. 阴性)	1.512	0.314	16.32	<0.001	4.54(2.40~8.58)
MTDH(阳性 vs. 阴性)	1.421	0.325	14.521	<0.001	4.14(2.19~7.85)

3 讨 论

人脑胶质瘤是临床上常见的中枢神经系统疾病, 有较高的致死率, 预后较差。目前临床上对于人脑胶质瘤主要采取手术联合放疗及化疗等综合治疗方式, 虽能够改善患者临床症状, 但预后效果仍无法得到保障。但有研究发现, 人脑胶质瘤中的蛋白表达能够反应出肿瘤严重程度^[11]。既往研究发现, Six1 在多种肿瘤中的表达水平升高, 且与肿瘤的发展及预后有着重要关系^[12]。廖粤军等^[13]通过研究 MTDH 在肿瘤中的表达, 并发现 MTDH 随着肿瘤逐渐严重其表达水平呈现高表达状态。说明 MTDH 在肿瘤的发生与发展中具有重要意义。本次研究运用免疫组织化学染色法检测 150 例人脑胶质瘤的表达以及不同病理特征以及预后的相关性。

结果显示, Six1、MTDH 蛋白阳性表达率在人脑胶质瘤组织中明显升高, 并与脑胶质瘤的分化程度显著相关($P < 0.05$), 且随着肿瘤分化程度逐渐严重, Six1、MTDH 阳性表达率越高($P < 0.05$), 表明 Six1、MTDH 表达与肿瘤等级呈正相关, 能够反应疾病的严重程度。本次研究运用 Spearman 等级相关分析法, 结果显示脑胶质瘤患者中 Six1、MTDH 蛋白表达呈正相关($r = 0.354, P < 0.05$), 由此可见, Six1、MTDH 具有较强的相关性。在人脑胶质瘤中 Six1、MTDH 阳性表达的中位生存时间均缩短, 并与肿瘤的分化程度密切相关。为了进一步证实, 本次研究还运用了 Cox 比例风险回归模型, 结果显示, 肿瘤低分化、Six1、MTDH 阳性表达均为影响脑胶质瘤患者预后的独立危险因素($P < 0.05$), 表示 Six1、MTDH 表达能够反应人脑胶质瘤的严重程度, 可作为评估患者预后的有效指标。

Six 家族主要是由 Six1/Six2、Six3/Six6、Six4/Six5 亚家族组成^[14]。其中 Six1 作为同源盒基因成员之一, 产物蛋白是由高度保守的同源异型结构域的 N-末端以及 Six 结构域组成^[15], 基因主要定位于人染色体 14q23 上, 能够特异性的调节基因的表达, 不仅能够影响组织细胞的发育, 同时对细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等方面均有着重要的作用^[16]。同时近来研究发现, Six 蛋白在多种肿瘤中表达上调, 能够诱导肿瘤细胞增殖、侵蚀以及转移, 对于肿瘤的发生、发展

有着重要的意义^[17]。MTDH 属于星型细胞上调基因-1 的表达产物, 是一种极其保守的蛋白, 其蛋白基因主要定位于 8q22 上, 并具有多个转录子, 其跨膜区在 432 至 451 氨基酸以及 561 至 580 氨基酸之间, 存在与核定位信号相关的赖氨酸^[18-19]。并发现 MTDH 与多种肿瘤的发展、增殖、侵蚀、转移相关^[20]。但本组研究选取样本量较少和研究时间过短, 更多研究结果, 需进一步深入研究。

4 结 论

Six1 蛋白与 MTDH 蛋白在脑胶质瘤患者组织中的表达水平升高, 其表达水平随着脑胶质瘤恶性程度的升高而升高, Six1 蛋白表达阳性或 MTDH 蛋白表达阳性患者预后较差, 生存时间明显缩短。Six1 蛋白与 MTDH 蛋白可作为判断脑胶质瘤患者预后的生物标志物。

参考文献

- [1] 林祖岩, 董白晶, 赵天书, 等. 脑胶质瘤神经干细胞治疗研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(6): 1191-1193.
- [2] 陈正和, 陈忠平. 脑胶质瘤的治疗进展[J]. 新医学, 2015, 41(7): 112-113.
- [3] 魏巧, 郁玮玮, 赵快乐, 等. Six1 和 Six4 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(7): 446-450.
- [4] 洪甜, 李玲, 李文超, 等. 人 Six1 基因缺失突变体对上皮钙黏素(E-cadherin)启动子活性的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(2): 224-227.
- [5] 吴云, 沙琳琳. MTDH 和 PDCD10 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 210(9): 677-679.
- [6] WANG Y, WEI Y, TONG H, et al. MiR-302c-3p suppresses invasion and proliferation of glioma cells via down-regulating metadherin (MTDH) expression[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(9): 1308-1315.
- [7] MATAKI H, SEKI N, MIZUNO K, et al. Dual-strand tumor-suppressor microRNA-145 (miR-145-5p and miR-145-3p) coordinately targeted MTDH in lung squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(44): 72084-72098.
- [8] 李旭祥, 黄柳娜. p15 和 WIF-1 在人脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3042-3045.
- [9] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗(下转第 2609 页)

- 癌诊断中的应用价值探讨[J]. 检验医学, 2014, 29(9): 893-896.
- [30] LAMY P J, PLASSOT C, PUJOL J L. Serum HE4: an Independent prognostic factor in non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128836.
- [31] ZENG Q, LIU M, ZHOU N, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) may be a better tumor marker in early lung cancer[J]. Clin Chim Acta, 2016, 455: 102-106.
- [32] WOJCIK E, TARAPACZ J, RYCHLIK U, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in patients with small-cell lung cancer[J]. Clin Lab, 2016, 62(9): 1625-1632.
- [33] BETUL C, TANGUL B. Human epididymis protein 4 may not be a reliable screening biomarker for detecting lung carcinoma patients[J]. Biomed Rep, 2017, 7(4): 297-300.
- [34] CHENG D, SUN Y, HE H. The diagnostic accuracy of HE4 in lung cancer: a Meta-analysis[J]. Dis Markers, 2015: 352670.
- [35] 时中文, 王斌, 王冰冰, 等. 血清人附睾蛋白 4 检测在肺癌中诊断价值的 Meta 分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(19): 3474-3476.
- [36] FERRARO S, BRAGA F, LANZONI M, et al. Serum hu-
- man epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(4): 273-281.
- [37] HERTLEIN L, STIEBER P, KIRSCHENHOFER A, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12): 2181-2188.
- [38] KARLSEN N S, KARLSEN M A, HOGDALL C K. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(11): 2285-2295.
- [39] SANDHU N, KARLSEN M A, HOGDALL C, et al. Stability of HE4 and CA125 in blood samples from patients diagnosed with ovarian cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(6): 477-484.
- [40] NAGY B J, BHATTOA H P, STEIBER Z, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(11): 1639-1648.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)

(上接第 2601 页)

- 指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南 (2012 精简版)[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(33): 2309-2313.
- [10] 唐家泽, 黄宁, 程远. EGFRv III 与 S100A9 在人脑胶质瘤中的表达、相关性及其与预后的关系[J]. 肿瘤, 2016, 36(9): 1013-1020.
- [11] 林宪仁, 何佳, 巴一, 等. Girdin 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(5): 397-400.
- [12] SPREAFICO F, CICERI S, GAMBÀ B, et al. Chromosomal anomalies at 1q, 3, 16q, and mutations of SIX1 and DROSHA genes underlie Wilms tumor recurrences[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 8908-8915.
- [13] 廖粤军, 刘红光, 李汉贤. MTDH 在 66 例原发性肝癌组织中的表达及临床意义分析[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(3): 295-298.
- [14] 王彤, 朴龙镇, 崔雪莲, 等. Six1 在宫颈鳞癌组织中的表达及意义[J]. 天津医药, 2015, 43(3): 249-251.
- [15] 张继华, 陈春菊, 韩彩莉, 等. 原代培养人喉鳞癌细胞中 SIX1、TGF- β 、VEGF-C 表达的相关性[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(6): 453-458.
- [16] 金爱花, 金海燕. Six1 蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(4): 437-440.
- [17] 余海红, 蒋莉萍, 周恺韬, 等. 敲低转移黏附蛋白(MTDH)基因抑制 SGC7901 细胞增殖及迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(9): 1234-1239.
- [18] 杨宣琴, 王晓娟, 步鹏, 等. 食管鳞状细胞癌中异黏蛋白和细胞周期蛋白 D1 的表达及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2017, 29(1): 20-22.
- [19] DU C, YI X, LIU W, et al. MTDH mediates trastuzumab resistance in HER2 positive breast cancer by decreasing PTEN expression through an NF κ B-dependent pathway. [J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 869.
- [20] 姜维民, 徐小永, 杨捷, 等. 结直肠癌组织 AEG-1/MTDH 表达 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(8): 537-543.

(收稿日期: 2019-02-28 修回日期: 2019-05-12)