

• 论 著 •

胶质瘤与恶性脑膜瘤患者肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达及预后的关系分析*

叶勇强¹, 刘胜华², 田必正³, 何 森¹, 郝建强¹, 谢 飞^{1△}

1. 四川省资阳市第一人民医院神经外科, 四川资阳 641300; 2. 四川省三台县人民医院神经外科, 四川绵阳 621100; 3. 重庆市铜梁区人民医院神经外科, 重庆 402560

摘 要:目的 探讨胶质瘤与恶性脑膜瘤患者肿瘤组织三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 (ABCG2)、胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)表达及预后的关系。**方法** 选取资阳市第一人民医院确诊胶质瘤患者 96 例和恶性脑膜瘤患者 38 例, 采用免疫组化法检测患者肿瘤组织中 ABCG2、IGFBP-2 阳性细胞的表达, 计算其阳性细胞百分率并划分阳性等级, 并对比两组 ABCG2、IGFBP-2 表达差异及与预后死亡和复发的关系。**结果** 胶质瘤组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 总阳性率与恶性脑膜瘤组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。胶质瘤组随访中复发率和病死率与恶性脑膜瘤组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。生存分析曲线结果显示, ABCG2、IGFBP-2 高表达组出现不良事件(死亡、神经功能中度缺损)时间提前于低表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 随着胶质瘤、恶性脑膜瘤患者肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 阳性细胞百分率等级的升高, 其预后的复发率与病死率也逐级升高。

关键词:胶质瘤; 脑膜瘤; 三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2; 胰岛素样生长因子结合蛋白-2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.008

中图法分类号:R739.4

文章编号:1673-4130(2021)06-0671-06

文献标志码:A

Relationship between ABCG2 and IGFBP-2 expression and prognosis in glioma and malignant meningioma patients*

YE Yongqiang¹, LIU Shenghua², TIAN Bizheng³, HE Sen¹, HAO Jianqiang¹, XIE Fei^{1△}

1. Department of Neurosurgery, First People's Hospital of Ziyang, Ziyang, Sichuan 641300, China; 2. Department of Neurosurgery, Santai County People's Hospital of Sichuan, Mianyang, Sichuan 621100, China; 3. Department of Neurosurgery, Tongliang District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 402560, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression and prognosis of adenosine triphosphate binding cassette transporter protein superfamily member G2 (ABCG2) and insulin-like growth factor binding protein 2 (IGFBP-2) in glioma and malignant meningioma patients. **Methods** A total of 96 patients with confirmed glioma and 38 patients with malignant meningioma were included from the First People's Hospital of Ziyang. The expression of ABCG2 and IGFBP-2 in tumor tissues were determined by immunohistochemistry, and the ABCG2 and IGFBP-2 positive cells were calculated and classified. The differences in expression between the two groups were compared, and the association with death and recurrence prognosis were analyzed. **Results** The total positive rates of ABCG2 and IGFBP-2 in glioma group were significantly different from those in malignant meningioma group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the recurrence rate and mortality between the glioma group and the malignant meningioma group during follow-up ($P > 0.05$). The results of survival analysis curve showed that the time of adverse events (death and moderate neurological impairment) in ABCG2 and IGFBP-2 high expression group was earlier than that in the low expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** With the increase of the percentage of ABCG2 and IGFBP-2 positive

* 基金项目: 四川省医学科研课题计划(S19039)。

作者简介: 叶勇强, 男, 副主任医师, 主要从事脊柱脊髓研究。△ 通信作者, E-mail: 349632449@qq.com。

本文引用格式: 叶勇强, 刘胜华, 田必正, 等. 胶质瘤与恶性脑膜瘤患者肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达及预后的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(6): 671-676.

cells in glioma and malignant meningioma, the recurrence rate and mortality rate of prognosis are also increased step by step.

Key words: glioma; meningioma; adenosine triphosphate binding cassette transporter protein superfamily member G2; insulin-like growth factor binding protein 2

神经系统肿瘤种类较多,而神经上皮组织肿瘤在临床上发病率最高,并且其分类及分型较为复杂,神经胶质瘤就是其中一种,胶质瘤起源于神经胶质细胞,包括星形细胞肿瘤、少突胶质细胞肿瘤及混合性胶质细胞肿瘤等,恶性度较高^[1-2]。脑膜瘤多位于大脑矢状窦和凸面旁,易导致偏瘫等神经系统损伤症状,病程较短,且水肿明显^[2-3]。三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2(ABCG2)是膜转运体 ABC 超家族成员,近年来被发现与多种良恶性肿瘤的发生、发展存在潜在关联,且其还参与了肿瘤的耐药^[4]。胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)主要通过非胰岛素样生长因子依赖性和胰岛素样生长因子依赖性发挥生物学功能,能够调节细胞增生、血管生成及细胞迁移,与胶质瘤的发生、发展关系密切^[5-6]。本研究针对胶质瘤与脑膜瘤患者肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达差异展开分析,并围绕其对预后评价的临床意义进行对比研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 6 月在资阳市第一人民医院确诊为胶质瘤患者 96 例(胶质瘤组)及恶性脑膜瘤患者 38 例(恶性脑膜瘤组)作为受试对象。胶质瘤组中男 54 例,女 42 例;年龄为 38~75 岁,平均(56.57±18.32)岁。恶性脑膜瘤组中男 23 例,女 15 例;年龄为 50~87 岁,平均(68.45±17.93)岁。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。全部患者随访 1 年。纳入标准:(1)临床资料、病理学检查确诊为胶质瘤及恶性脑膜瘤的受试对象均于资阳市第一人民医院接受手术治疗;(2)在接受本研究前未接受过特殊的化疗及放疗;(3)接受本研究时不伴有颅脑外伤;(4)无其他长期的神经内科相关疾病病史。排除标准:(1)同时罹患其他器官系统恶性肿瘤或其他神经系统良恶性肿瘤及炎症;(2)各种原因不能配合本次研究及随访。所有患者及其家属均知情同意,并签署知情同意书。本研究经资阳市第一人民医院伦理委员会批准通过。

1.2 仪器与试剂 鼠抗人 ABCG2 抗体(美国 Abcam 生物公司,产品批号 A-AJ1006a);IGFBP-2 免疫组化试剂盒(福建中杉金桥生物技术有限公司, FREE-001);光学显微镜(北京世科信科学仪器有限公司,

XSP-100SM)。

1.3 方法 受试对象均接受手术治疗,术中留取肿瘤组织标本,采用免疫组化法检测 96 例胶质瘤患者和 38 例恶性脑膜瘤患者标本中 ABCG2、IGFBP-2 阳性细胞的表达,计算其阳性细胞百分率并划分等级。免疫组化法检测 ABCG2 蛋白表达水平。取制作好的 4 μ m 组织切片,首先经二甲苯脱蜡后,以梯度乙醇脱水,自来水冲洗后磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗,滴加抗原修复液 0.01 mol/L、pH6.0 的柠檬酸缓冲液,自然冷却后用 PBS 冲洗;以过氧化氢滴加,用来阻断内源性过氧化物酶 15 min;用 PBS 冲洗后滴加 20% 正常羊血清室温下封闭 30 min,倾去血清加鼠抗人 ABCG2 抗体,工作浓度 1:30;按说明书完成测定,并进行结果判定。ABCG2 的免疫结果判定:ABCG2 主要在细胞膜表达,以细胞膜出现棕黄色高出背景色为阳性细胞。随机选取 5 个高倍视野,进行阳性、阴性细胞计数,阳性细胞百分率=阳性细胞数/(阳性细胞数+阴性细胞数)×100%。阳性级别分为 3 个等级:I 级阴性,阳性细胞百分率为 0%;II 级阳性,阳性细胞百分率为 $>0\% \sim 10\%$;III 级强阳性,阳性细胞百分率 $>10\%$ 。

IGFBP-2 检测严格按照免疫组化试剂盒说明书进行操作,方法同上。一抗为羊抗人 IGFBP-2 单克隆抗体(美国 Santa Cruz 生物技术公司),工作浓度 1:400。在 4 $^{\circ}$ C 下进行孵育过夜,用 S-P 即用型试剂盒染色。在光镜(北京世科信科学仪器有限公司, XSP-100SM)下出现胞质和胞膜粗细一致的棕黄色颗粒即为阳性。每张切片随机观察 3 个高倍镜视野,分别计数 100 个细胞,通过阳性肿瘤细胞的百分率分级:I 级阴性,见极少或无阳性肿瘤细胞($0\% \sim <10\%$);II 级阳性(+),阳性细胞百分率 $10\% \sim <30\%$;III 级阳性(++),阳性细胞百分率 $30\% \sim <60\%$;IV 级强阳性(+++),阳性细胞百分率 $\geq 60\%$ 。将 ABCG2 阴性和阳性患者作为低表达 ABCG2 组,将 ABCG2 强阳性患者作为高低表达 ABCG2 组。将 IGFBP-2 阴性和阳性(+)患者作为低表达 IGFBP-2 组,将 IGFBP-2 阳性(++)和强阳性(+++)患者作为高表达 IGFBP-2 组。研究随访受试对象 1 年,收集期间预后复发率和病死率,分析其与分级的相关性。并收集患者出现不良事件(死亡、神经功能中度缺损)的情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Kaplan-Meier 生存分析统计法绘制患者总体生存期曲线。

2 结 果

2.1 受试对象肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达分布 胶质瘤患者与恶性脑膜瘤患者 ABCG2 的表达分布具有相似性,主要分布于肿瘤细胞的细胞膜,胞质也有少部分表达,为棕黄色,阳性表达细胞有沿血管分布的倾向,级别越高,阳性表达细胞越多。见图 1。胶质瘤患者与恶性脑膜瘤患者 IGFBP-2 表达分布也具有相似性,在胞质和胞膜均有表达,为棕黄色,级别越高,阳性表达细胞越多。见图 2。

2.2 两组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 阳性细胞百分率及分级比较 胶质瘤组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 总阳性率与恶性脑膜瘤组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 两组随访预后情况比较 胶质瘤组随访中复发率和病死率与恶性脑膜瘤组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

进一步分析两组患者肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达与预后之间的关联,两组患者均可见与 ABCG2、IGFBP-2 表达阴性者比较,随着阳性细胞百分率的增

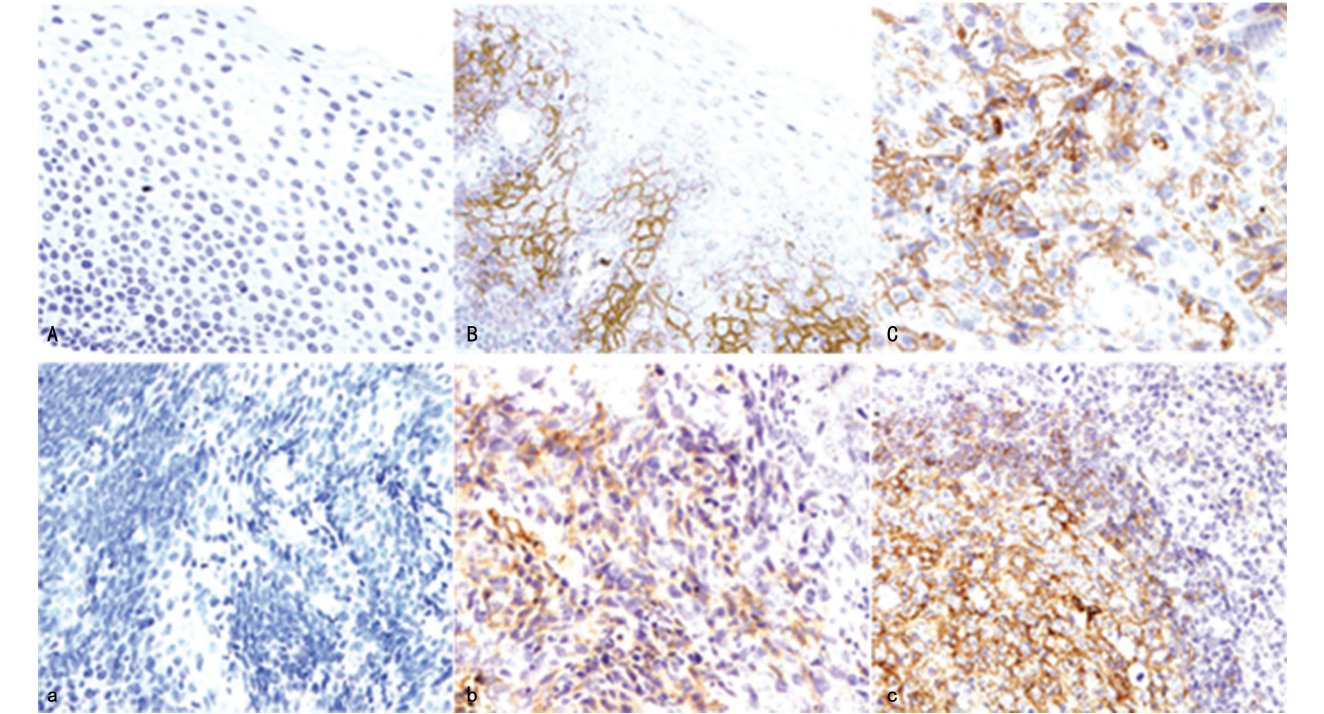
加,患者复发率与病死率也逐级升高。见表 3、4。

表 1 两组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 阳性细胞百分率及分级比较[n(%)]

项目	胶质瘤组 (n=96)	恶性脑膜瘤组 (n=38)	χ^2	P
ABCG2				
I级阴性	55(57.29)	29(76.32)	4.212	0.040
II级阳性	28(29.17)	7(18.42)		
III级强阳性	13(13.54)	2(5.26)		
总阳性	41(42.71)	9(23.68)		
IGFBP-2				
I级阴性	42(43.75)	27(71.05)	8.125	0.004
II级阳性(+)	26(27.08)	6(15.79)		
III级阳性(++)	18(18.75)	4(10.53)		
IV级强阳性(++++)	10(10.42)	1(2.63)		
总阳性	54(56.25)	11(28.95)		

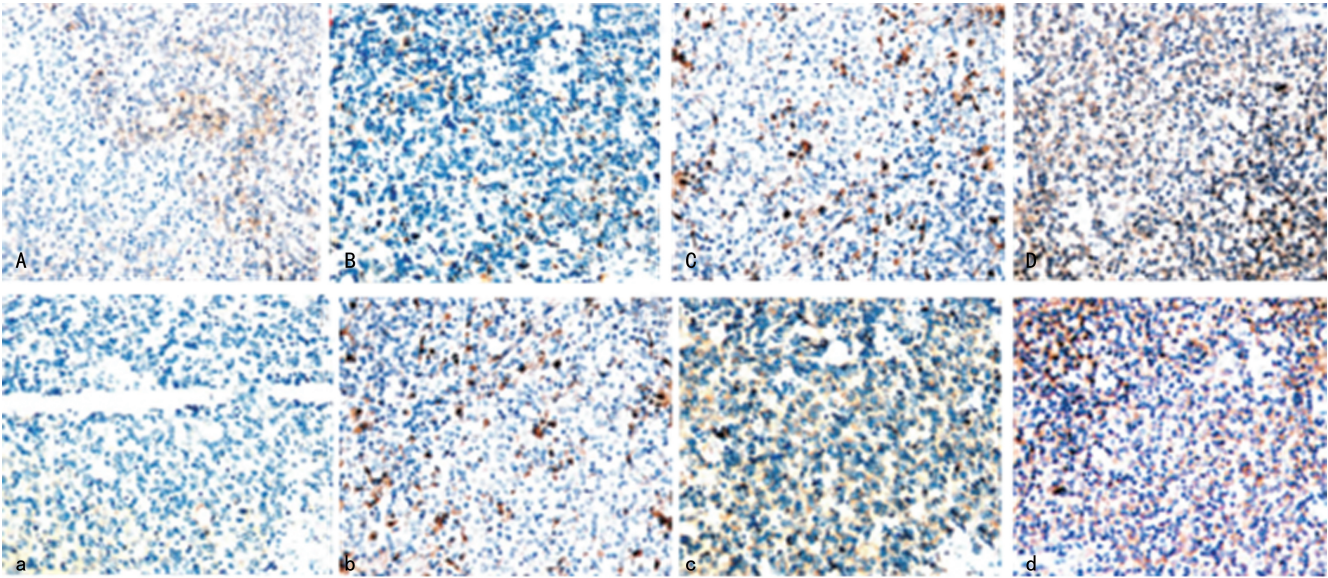
表 2 两组随访预后情况比较[n(%)]

组别	n	复发	病死
胶质瘤组	96	13(13.54)	9(9.38)
恶性脑膜瘤组	38	5(13.16)	3(7.89)
χ^2		0.003	0.073
P		0.953	0.787



注:A为胶质瘤患者肿瘤组织中 ABCG2 阴性免疫组化结果,B为胶质瘤患者肿瘤组织中 ABCG2 阳性免疫组化结果,C为胶质瘤患者肿瘤组织中 ABCG2 强阳性免疫组化结果;a为恶性脑膜瘤患者肿瘤组织中 ABCG2 阴性免疫组化结果,b为恶性脑膜瘤患者肿瘤组织中 ABCG2 阳性免疫组化结果,c为恶性脑膜瘤患者肿瘤组织中 ABCG2 强阳性免疫组化结果。

图 1 受试对象肿瘤组织 ABCG2 免疫组化染色显示阳性细胞分布情况



注:A 为胶质瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 阴性免疫组化结果,B 为 C 为胶质瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 阳性(+)免疫组化结果,C 为胶质瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 阳性(++)免疫组化结果,D 为胶质瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 强阳性(+++)免疫组化结果;a 为恶性脑膜瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 阴性免疫组化结果,b 为恶性脑膜瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 Ⅱ级阳性(+)免疫组化结果,c 为脑膜瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 阳性(++)免疫组化结果,d 为脑膜瘤患者肿瘤组织中 IGFBP-2 强阳性(+++)免疫组化结果。

图 2 受试对象肿瘤组织 IGFBP-2 免疫组化染色显示阳性细胞分布情况

表 3 两组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达与复发预后之间关系

项目	胶质瘤组		恶性脑膜瘤组	
	<i>n</i>	复发[<i>n</i> (%)]	<i>n</i>	复发[<i>n</i> (%)]
ABCG2				
I 级阴性	55	2(3.64)	29	1(3.45)
Ⅱ级阳性	28	2(7.14)	7	3(42.86)
Ⅲ级强阳性	13	9(69.23)	2	1(100.00)
χ^2		40.024		9.315
<i>P</i>		<0.001		0.008
IGFBP-2				
I 级阴性	42	1(2.38)	27	1(3.70)
Ⅱ级阳性(+)	26	3(11.54)	6	2(33.33)
Ⅲ级阳性(++)	18	3(16.67)	4	2(50.00)
Ⅳ级强阳性(+++)	10	6(60.00)	1	0(0.00)
χ^2		23.143		8.819
<i>P</i>		<0.001		0.026

表 4 两组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达与病死预后之间关系

项目	胶质瘤组		恶性脑膜瘤组	
	<i>n</i>	病死[<i>n</i> (%)]	<i>n</i>	病死[<i>n</i> (%)]
ABCG2				
I 级阴性	55	1(1.82)	29	0(0.00)
Ⅱ级阳性	28	2(7.14)	7	1(14.29)
Ⅲ级强阳性	13	6(46.15)	2	2(100.00)
χ^2		20.823		10.473
<i>P</i>		<0.001		<0.001

续表 4 两组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 表达与病死预后之间关系

项目	胶质瘤组		恶性脑膜瘤组	
	<i>n</i>	病死[<i>n</i> (%)]	<i>n</i>	病死[<i>n</i> (%)]
IGFBP-2				
I 级阴性	42	1(2.38)	27	0(0.00)
II 级阳性(+)	26	1(3.85)	6	1(16.67)
III 级阳性(++)	18	3(16.67)	4	1(25.00)
IV 级强阳性(+++)	10	4(40.00)	1	1(100.00)
χ^2		15.519		11.328
<i>P</i>		<0.001		<0.001

2.4 两组患者不同 ABCG2、IGFBP-2 表达分布对预后的生存曲线分析 随访过程中,ABCG2 高表达患者出现不良事件(死亡、神经功能中度缺损)的时间提前于 ABCG2 低表达患者($\chi^2=13.660, P<0.05$)。见图 3。随访过程中,IGFBP-2 高表达患者出现不良事件(死亡、神经功能中度缺损)时间提前于 IGFBP-2 低表达患者($\chi^2=19.266, P<0.05$)。见图 4。

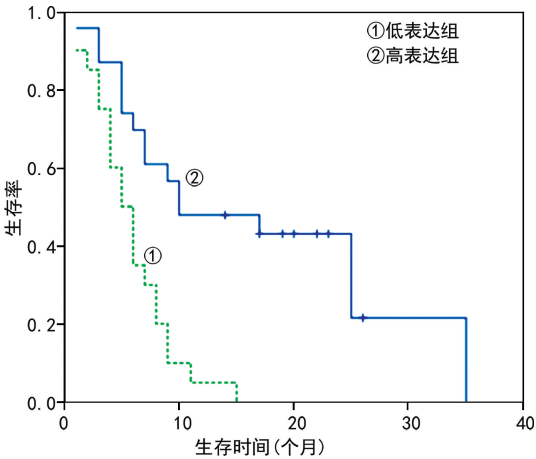


图 3 不同 ABCG2 表达组患者预后情况的生存曲线

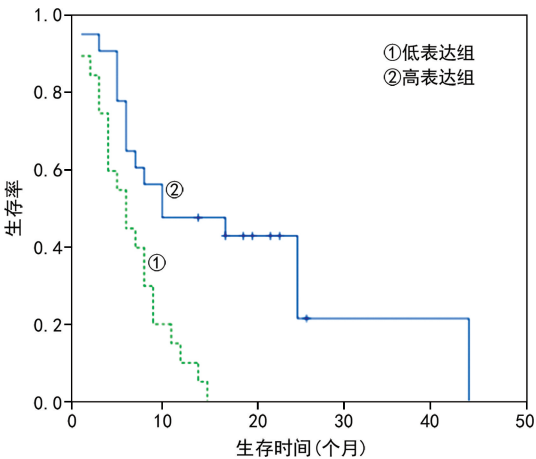


图 4 不同 IGFBP-2 表达组患者预后情况的生存曲线

3 讨 论

胶质瘤与恶性脑膜瘤在神经系统肿瘤病理变化基础存在相似性,但治疗与预后不尽相同,临床上需

注意鉴别诊断^[7-8]。ABCG2 作为一种转运蛋白,其表达和功能发挥与体内外环境因素密切相关,随着干细胞研究的深入,不少研究发现,其参与了干细胞特性 S-P 表型的形成,而且与多种恶性肿瘤的发生及肿瘤干细胞的多药抗性密切联系^[9-10]。ABCG2 也可使脑肿瘤干细胞处于未分化状态,从而促使胶质瘤的恶性增殖^[11]。同时,通过 ABCG2 转运蛋白的功能排除有害物质对肿瘤干细胞的伤害,对这类细胞也具有保护作用^[12]。IGFBP-2 在脑中的合成部位主要位于脉络丛及微血管系统中^[13-14]。多种中枢神经系统的恶性肿瘤患者均可见 IGFBP-2 表达上调,脑脊液中 IGFBP-2 可作为诊断恶性中枢神经系统肿瘤的一个特异性标志物。此外,IGFBP-2 阳性表达与肿瘤的恶性程度相关,可以提示肿瘤,特别是胶质瘤的恶性发展过程^[15]。

近年来,已有研究发现 ABCG2 可能会影响成年人短期和长期记忆、精神运动功能、睡眠质量和情绪^[14]。而在胶质瘤患者中,当其遇到压力或情绪事件时,应激反应激活蓝斑神经元,导致 ABCG2 与杏仁核协同促进去甲肾上腺素能系统在海马体中的释放,从而加强了记忆形成。而 IGFBP-2 阻断了去甲肾上腺素与杏仁核、海马内 β 肾上腺素能受体的结合,从而影响这两个区域的功能^[5]。高级神经功能是神经系统肿瘤预后观测的重要指标,ABCG2 和 IGFBP-2 可以有效影响患者的记忆、情感等功能。

本研究结果发现,胶质瘤和恶性脑膜瘤组织中 ABCG2 和 IGFBP-2 其分布具有相似性,ABCG2 多分布于细胞膜,且阳性细胞多沿血管分布,IGFBP-2 多分布于细胞质和细胞膜中。胶质瘤组肿瘤组织 ABCG2、IGFBP-2 总阳性率与恶性脑膜瘤组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这可能与恶性脑膜瘤的侵袭性远低于神经胶质细胞瘤有关。生存分析曲线结果显示,ABCG2、IGFBP-2 高表达患者出现预后不良事件的时间普遍提前($P<0.05$)。研究表明,ABCG2

在胶质瘤中的表达随着肿瘤恶性程度的升高而逐渐上调,IGFBP-2 的表达在胶质瘤和其他肿瘤类型中随着肿瘤级别的增高而上调^[16-19]。本研究同样证实了这点,在 ABCG2 和 IGFBP-2 阳性细胞百分率较高的患者中,其肿瘤恶性程度可能也比较高,复发和病死情况也较多。提示随着 ABCG2 和 IGFBP-2 阳性细胞百分率的增加,胶质瘤和恶性脑膜瘤患者的预后均更差。本研究发现,ABCG2 和 IGFBP-2 对术前胶质瘤和恶性脑膜瘤的恶性程度具有预测价值,并联合影像学检查综合判断,有助于术中对病变性质、切除范围大小的判断,对临床早期评估预后具有一定作用,但其具体的生物学功能和机制尚有待进一步研究,可延长随访时间,增加样本量,对 ABCG2 和 IGFBP-2 两项指标的远期预测效能进行评估,减少混杂因素的影响,以期更进一步说明 ABCG2 和 IGFBP-2 两项指标的预测价值。

参考文献

- [1] 谢韬,金法,姜晓丹,等. 120 例脑膜瘤病理表型与肿瘤分级及预后的相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2016,35(5):102-104.
- [2] 宋志富,吴文友,夏祥国,等. 非典型脑膜瘤的诊治与预后分析[J]. 四川医学,2017,12(5):52-55.
- [3] 刘玉清,刘幸,江涛. 分子分型与分子病理指导下的脑胶质瘤诊疗进展[J]. 科技导报,2017,12(4):66-69.
- [4] 刘小兵. 脑胶质瘤 VEGF、bFGF、IGFBP-2 在血浆和脑脊液的定量分析及意义[D]. 石家庄:河北医科大学,2010.
- [5] 何磊,于书卿. 复发脑膜瘤治疗的新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(3):317-320.
- [6] BANAN R, HARTMANN C. The new WHO 2016 classification of brain tumors- what neurosurgeons need to know [J]. Acta neurochirurgica, 2017,159(3):403-418.
- [7] 饶英华,柯超,李德培,等. 复发脑膜瘤的临床病理及预后分析[J]. 广东医学,2017,38(24):3744-3747.
- [8] 徐成,刘俊峰,罗龙军,等. 恶性脑膜瘤的治疗及预后影响因素分析(附 34 例报道)[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018,23(10):641-643.
- [9] 刘义锋,张保朝,温昌明,等. miR-15b 通过靶向 ABCG2

信号通路抑制胶质瘤干细胞迁移及侵染[J]. 中国组织工程研究,2017,21(33):5305-5312.

- [10] 潘黎,田思,张利,等. 胶质瘤对 MPPa-PDT 敏感性研究中 ABCG2 的作用[J]. 中国癌症杂志,2017,27(2):81-88.
- [11] EMERY I F, GOPALAN A, WOOD S, et al. Expression and function of ABCG2 and XIAP in glioblastomas[J]. J Neurooncol, 2017,133(1):47-51.
- [12] ZHANG P, DE GOOIJER M C, BUIL L C, et al. ABCB1 and ABCG2 restrict the brain penetration of a panel of novel EZH2-Inhibitors[J]. Int J Cancer, 2015, 137(1): 2007-2013.
- [13] HU J, LI J, YUE X. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT-4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes[J]. Oncotarget, 2017,8(17):28463-28470.
- [14] 林昌海,李丽仙,冉静,等. 脑胶质瘤血液循环肿瘤标志物研究进展[J]. 重庆医学,2016,45(30):4293-4296.
- [15] TOMIOKA N H, TAMURA Y, TAKADA T, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization study of urate transporters GLUT9/URAT1, ABCG2, and URAT1 in the murine brain[J]. Fluids Barriers CNS, 2016,13(1):22-28.
- [16] ISHIKAWA T, KAJIMOTO Y, SUN W, et al. Critical role of Nrf2 in cancer photodynamic therapy: regulation of human ABC transporter ABCG2 [J]. J Pharm Sci, 2013,102(1):3058.
- [17] TANG D, YAO R, ZHAO D, et al. Trichostatin A reverses the chemoresistance of lung cancer with high IGFBP2 expression through enhancing autophagy [J]. Sci Rep, 2018,8(1):3917-3921.
- [18] PHILLIPS L M, ZHOU X, COGDELL D E, et al. Glioma progression is mediated by an addiction to aberrant IGFBP2 expression and can be blocked using anti-IGFBP2 strategies[J]. J Pathol, 2016,239(3):355-364.
- [19] BEN-SHMUEL A, SHVAB A, GAVERT N, et al. Global analysis of L1-transcriptomes identified IGFBP-2 as a target of Ezrin and NF-kappaB signaling that promotes colon cancer progression[J]. Oncogene, 2013,32(27):3220-3230.

(收稿日期:2020-04-30 修回日期:2021-02-23)