

MUC1 在喉癌中的表达及临床意义

章 永 戈 伟

摘 要 **目的** 研究 MUC1 黏蛋白在喉癌组织中的表达及其与喉癌患者临床病理资料之间的关系。**方法** 运用免疫组化染色及评分、荧光定量 PCR 方法检测 51 例喉癌组织及 20 例声带息肉组织中 MUC1 的表达差异,分析 MUC1 表达水平与喉癌患者临床病理指标之间的关系。**结果** 免疫组化结果显示,在 51 例喉癌组织中 MUC1 阳性率 66.7% (34/51),其中包含“-”17 例,“+”9 例,“++”11 例,“+++”14 例;在 20 例声带息肉组织中,MUC1 蛋白的阳性表达率 35.0% (7/20),其中包含“-”13 例,“+”4 例,“++”2 例,“+++”1 例,喉癌组织的 MUC1 表达水平显著高于正常声带息肉组织($P < 0.05$);荧光定量 PCR 检测结果显示,在喉癌组织中 MUC1 mRNA 的表达水平高于声带息肉组织,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。MUC1 的表达与喉癌患者的 T 分级、临床分期及淋巴结转移有关($P < 0.05$),而与患者年龄、性别及分化程度无相关性($P > 0.05$)。**结论** MUC1 在喉癌中可能起到促进癌症进展的作用,患者的 MUC1 表达水平可能与其预后有关,具体机制有待于更深入的研究。

关键词 MUC1 喉癌 表达水平 临床意义

中图分类号 R739.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.028

Expression of MUC1 in Laryngeal Carcinoma and Its Clinical Significance. Zhang Yong, Ge Wei. Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To explore the expression of MUC1 gene and its clinical significance in laryngeal carcinoma. **Methods** Immunohistochemistry and real time PCR were used to detect the MUC1 expression levels of 51 cases of laryngeal carcinoma and 20 cases of vocal polyp tissues, and to analysis the relationship between MUC1 expression and clinic pathological features of patients with laryngeal carcinoma. **Results** In 51 cases of laryngeal carcinoma, the positive rate of MUC1 was 66.7% (34/51), “-” 17 cases, “+” 9 cases, “++” 11 cases, “+++” 14 cases; and the positive rate of MUC1 in normal vocal polyp tissues is 35.0% (7/20). Real time PCR showed MUC1 expression level of laryngeal carcinoma was significantly higher than vocal polyp tissues ($P < 0.05$). MUC1 expression had correlation with clinical stage, T stage, lymph node metastasis of laryngeal carcinoma ($P < 0.05$), but had no correlation with age, sex and degree of differentiation ($P > 0.05$). **Conclusion** MUC1 is positively expressed in the majority of laryngeal carcinoma, and its expression levels may be related to the patient's prognosis.

Key words MUC1; Laryngeal carcinoma; Immunohistochemistry; Expression; Clinical significance

喉癌来源于喉黏膜上皮组织,是常见的头颈部恶性肿瘤之一。目前关于喉癌发生、发展的病因尚未完全阐明,既往研究表明其可能与原癌基因激活、EB 病毒感染、抑癌基因的失活、环境因素改变等相关^[1]。目前,喉癌的治疗主要以手术切除为主,放疗为辅,治疗的结果不仅与病理类型、病理分级和临床分期密切相关,还与患者自身状态及相关分子的表达相关^[2]。尽管喉癌的治疗方法在不断改进,部分喉癌患者的预后仍然得不到显著的改善。因此,深入研究喉癌的发病机制,并寻找一些新的生物学标志物及治疗手段,对改善喉癌患者的预后和提高患者的生存质量显得极其重要。

MUC1 黏蛋白是一种高分子质量跨膜糖蛋白,多

分布于胃肠道、胰腺及乳腺的上皮细胞中,最早由 Shimizu 等从人类乳汁中分离得到^[3,4]。人 MUC1 基因定位于染色体 1q21,编码蛋白由胞内段及胞外段组成,具有大量的特异糖基化位点^[5]。目前研究显示,MUC1 在上皮来源的肿瘤中特异表达,在维持上皮细胞的更新分化、肿瘤的发生转移等多种生理病理过程中可发挥重要作用。在乳腺癌、胃癌、胰腺癌等多种肿瘤中,均存在 MUC1 的异常表达^[6-8]。MUC1 在喉癌中的作用尚未完全研究清楚,因此,本研究拟通过研究 MUC1 黏蛋白在喉癌组织中的表达以及与喉癌患者临床病理资料之间的关系,探讨 MUC1 在喉癌发生、发展中的作用,从而为喉癌的临床相关研究及防治提供新的思路。

材料与方法

1. 研究对象:收取 2009 年 1 月~2013 年 12 月笔

作者单位:430060 武汉大学人民医院肿瘤中心

通讯作者:戈伟,电子邮箱:zhangyong4838@163.com

者医院耳鼻喉科患者的喉癌组织标本,所有患者均经过影像学、组织活检确诊。喉癌病例共 56 例。其中临床分期 I ~ II 期 30 例, III ~ IV 期 21 例; $T_1 + T_2$ 期 26 例, $T_3 + T_4$ 期 25 例; 患者年龄 45 ~ 81 岁, 中位年龄 59 岁; 男性患者 43 例, 女性患者 7 例; 高分化 28 例, 中低分化 23 例; 无颈部淋巴结转移 19 例, 有颈部淋巴结转移 21 例。所有喉癌患者进行手术切除肿瘤前均未进行放疗及化疗, 入院后进行单纯手术治疗或综合治疗。同时收取在笔者所在科室进行手术的声带息肉患者组织标本 20 例作为对照, 其中男性 15 例, 女性 5 例。本研究获得笔者医院伦理委员会的批准。

2. 免疫组化: (1) 染色方法: MUC1 羊抗人单克隆抗体购自美国 Sigma 公司, SP 免疫组化试剂盒购自中国杭州碧云天有限公司。将各组标本经 4% 多聚甲醛固定 24h, 送至笔者医院病理科进行石蜡包埋、脱水及切片, 连续切片厚度约为 4 μm 。石蜡切片常规使用梯度二甲苯溶液和梯度乙醇溶液中进行脱蜡, 使用中国杭州碧云天公司抗原修复液进行修复。以 3% H_2O_2 孵育以消除内源性过氧化物酶的活性, 室温下孵育两次, 每次 5 ~ 10min; 以封闭液 (5% ~ 10% 正常山羊血清) 封闭 5 ~ 10min, 置于室温孵育约 10min; 一抗工作液 (工作浓度 1: 200) 4℃ 孵育过夜; 二抗工作液室温下孵育约 15 ~ 30min; PBS 冲洗后, 滴加适量的碱性磷酸酶标记的链霉卵白素工作液, 室温孵育约 10min; 再次 PBS 冲洗, 滴加 DBA 显色剂显色 15min; 最后冲洗, 复染, 脱水, 透明, 封片。染色结束后, 置于显微镜下拍照分析并统计各组之间 MUC1 表达差异。(2) 结果评定标准: 由两名研究者采取双盲法判定免疫组化结果。每张切片在高倍镜下 (400) 倍随机选择 5 个视野, 判断 MUC1 蛋白的表达水平。通过计数肿瘤细胞总个数及阳性染色细胞个数来综合计算阳性细胞百分率 (%), 最终得分以阳性细胞百分率及染色强度得分之后进行计算。细胞染色强度得分为: 无着色为 0 分, 弱着色为 1 分 (浅黄色), 中等着色为 2 分 (棕黄色), 强着色为 3 分 (黄褐色)。阳性细胞百分率及得分计算方法: 阳性细胞 $\leq 5\%$ 记为 0 分, 阳性细胞 $\leq 6\% \sim 25\%$ 记为 1 分, 阳性细胞 $\leq 26\% \sim 50\%$ 记为 2 分, 阳性细胞 $> 50\%$ 记为 3 分。两项得分相加后判定组化结果着色强度: 0 分为阴性 (-), 1 ~ 2 分为弱阳性 (+), 3 ~ 4 分为中等阳性 (++) , 5 ~ 6 分为强阳性 (+++)。

3. 荧光定量 PCR: (1) 样品 RNA 的抽提: 另一部

分标本留取后, 立即置于液氮中冻存。实验师取出冻存的组织, 置于液氮中碾磨; 使用 TaKaRa 公司的 Trizol 试剂进行 RNA 提取, 样品中加入 Trizol 裂解后, 加入氯仿进行抽提, 静置 10min 后, 4℃ 下 12000r/min 离心 15min。离心后混合液体中 RNA 全部被分配于上层水相中。轻轻缓慢将上层液体吸取到无 RNA 酶的离心管中, 然后加等体积异丙醇混合以沉淀其中的 RNA, 再次低温离心, 可见 RNA 为羽毛状沉淀; 弃去上清, 使用 75% 乙醇及无水乙醇清洗 RNA 沉淀, 弃去乙醇后, 使 RNA 沉淀在室温空气中干燥 5min, 将获得 PNA 用 DEPC 水 20 μl 溶解待用。使用紫外分光光度仪测量 RNA 浓度, 测得本研究所获取的 RNA 其 A260/A280 比值为 1.8 ~ 2.3, 浓度为 100 ~ 2000ng/ μl , A230/A280 比值均在 2.0 以上, 说明标本提取过程比较标准, 所得样品纯度较好。(2) 反转录及 real time PCR: 采用 TaKaRa 反转录试剂盒 20 μl 体系进行反转录, 其中 RNA 模板为 1 μg , Oligo dT 引物和随机引物各 1 μl , PCR buffer 为 4 μl (包含镁离子、dNTPs、甘油等), 反转录酶为 1 μl , 其余用 DEPC 水补足; 反应条件为: 37℃ 15min, 85℃ 5s, 4℃ 保存; 实时 PCR: 采用 TaKaRa 公司 20 μl 反应体系, 其中模板为 100ng, PHD2 上下游引物各使用 1 μl , TaKaRa SYBR GREEN 为 10 μl , 余下体积为 DEPC 水; 实时 PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 3min, 95℃ 30s, 57℃ 30s, 72℃ 30s 共计 40 个循环, 72℃ 3min, 4℃ 保存, 并在退火时采集荧光值。内参基因为 GAPDH, 其引物序列: 上游引物: TGCTTACAGCTACCACAGCC, 下游引物: GCTGGGCACTGAAGTCTCT, 产物长度: 119bp。

4. 统计学方法: 本研究采用 SPSS 15.0 统计学软件进行分析, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 免疫组化检测 MUC1 在喉癌组织和声带息肉组织中的表达差异: 高倍显微镜下可见在喉癌组织中, MUC1 蛋白表达主要定位在在细胞膜和细胞质, 呈均匀分布 (图 1)。在 51 例喉癌中, MUC1 蛋白的阳性表达率 66.7% (34/51), 其中包含 “-” 17 例, “+” 9 例, “++” 11 例, “+++” 14 例; 在 20 例声带息肉组织中, MUC1 蛋白的阳性表达率 35.0% (7/20), 其中包含 “-” 13 例, “+” 4 例, “++” 2 例, “+++” 1 例; MUC1 蛋白在喉癌组织和声带息肉组织中的阳性表达率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

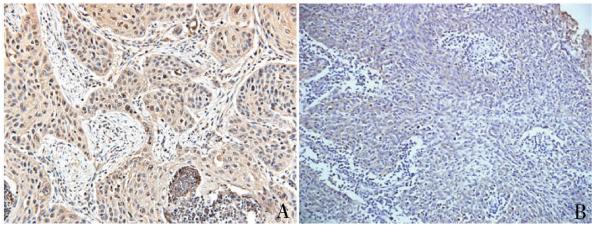


图 1 免疫组化检测 MUC1 在喉癌组织和声带息肉组织中的表达差异 (×400)

A. MUC1 在喉癌组织中表达情况;B. MUC1 在声带息肉组织中的表达情况

表 1 MUC1 在喉癌组织和声带息肉组织中的表达分布情况

组别	n	MUC1				U	P
		-	+	++	+++		
喉癌	51	17	9	11	14	345.2	0.023
声带息肉	20	13	4	2	1		

2. 荧光定量 PCR 检测 MUC1 mRNA 在喉癌组织和声带息肉组织中的表达差异:提取 51 例喉癌组织和 20 例声带息肉组织的 RNA,采用实时 PCR 方法检测喉癌组织和声带息肉组织中 MUC1 在 mRNA 水平的表达差异情况,结果如图 2 所示。可见 MUC1 mRNA 在喉癌组织中的表达显著高于声带息肉组织,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

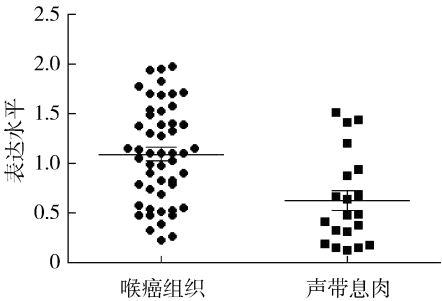


图 2 荧光定量 PCR 检测 MUC1 mRNA 在喉癌组织和声带息肉组织中的表达

3. MUC1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系:在 51 例喉癌患者中,进一步分析免疫组化染色 MUC1 蛋白表达与患者临床病理资料之间的关系,结果如表 2 所示,可见 MUC1 的表达与喉癌患者的 T 分级、临床分期及淋巴结转移有关。MUC1 在 $T_3 + T_4$ 级患者中表达高于 $T_1 + T_2$ 级患者,在Ⅱ~Ⅳ期患者中的表达高于Ⅰ~Ⅱ期患者,同时在伴淋巴结转移患者中表达高于不伴转移患者,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。同时,MUC1 蛋白表达水平差异与患者性别、年龄及病理分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 MUC1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系

临床资料	n	MUC1 蛋白表达		U	P
		阴性	阳性		
性别				352.5	0.690
男性	43	13	31		
女性	7	4	3		
年龄(岁)				230.5	0.895
≥60	35	11	24		
<60	16	6	10		
T 分级				560.7	0.017
$T_1 + T_2$	26	12	14		
$T_3 + T_4$	25	5	20		
临床分期				780.8	0.023
Ⅰ~Ⅱ	30	12	18		
Ⅲ~Ⅳ	21	5	16		
病理分级				960.5	0.223
高分化	28	6	22		
中~低分化	23	11	12		
淋巴结转移				520.2	0.034
无	19	9	10		
有	32	8	24		

讨 论

喉癌在头颈部肿瘤中有较高发生率,仅次于鼻咽癌和鼻腔、鼻窦肿瘤。喉癌主要来源于喉黏膜上皮组织,在病理学上绝大部分属于鳞状细胞癌^[9]。对喉癌的治疗目前主要采取手术为主,放化疗联合的综合治疗方案^[10]。尽管治疗方法在不断改善,目前大部分喉癌,尤其是中晚期喉癌的治疗情况仍不容乐观^[1]。喉癌的发生、侵袭、转移等一系列事件的演进,是由众多癌基因、抑癌基因及环境因素共同作用而介导的复杂过程。癌基因的过表达或抑癌基因的低表达在肿瘤发生、发展的整个过程均发挥作用^[11]。因此,探索新的治疗途径,寻找喉癌进程背后的相关基因表达变化成为国内外研究的热点问题。MUC1 黏蛋白是一种分布于胃肠道、胰腺及乳腺的上皮细胞的高分子质量蛋白,属于 I 型跨膜糖蛋白。在 MUC1 分子结构中,糖链约占 50% 以上,通过 O-糖苷键连接多肽骨架,决定了 MUC1 糖蛋白具有特异而重要的生化结构和功能。既往研究表明,MUC1 在正常情况下主要表达于消化道、呼吸道等器官的上皮细胞,呈顶端分布和极性表达^[12]。而在多种肿瘤组织中,均存在着 MUC1 的异常表达,主要表现为表达量的增加和极性分布的丧失,同时伴随着糖基化位点的缺失和改变^[13]。目前已发现 MUC1 在乳腺癌、胃癌、胰腺癌等多种肿瘤呈显著高表达,提示其可能可作为一种潜在的肿瘤生物学标志物。然而,关于 MUC1 和喉癌的

相关性及其具体机制研究却未见诸报道,本研究通过收取在笔者医院进行手术的喉癌及正常声带息肉患者组织,统计 MUC1 在喉癌及正常声带息肉患者中的表达差异。

本研究首先采取免疫组化染色及荧光定量 PCR 的方法,观察 MUC1 蛋白在喉癌及声带息肉组织中的表达差异情况。免疫组化结果表明,MUC1 蛋白在喉癌组织中主要定位在细胞膜和细胞质,呈均匀分布。通过细胞染色强度评分和阳性细胞百分率两项统计指标,笔者发现 MUC1 在喉癌组织中高表达,而在声带息肉组织中表达水平较低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示 MUC1 的表达水平可能和喉癌这一疾病具有相关性。随后笔者采用了荧光定量 PCR 检测 MUC1 在喉癌及声带息肉组织中的表达水平差异,结果表明,喉癌组织的 MUC1 在 mRNA 水平显著高于声带息肉组织,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),进一步验证了 MUC1 在喉癌中可能是癌基因,在喉癌的发生发展中可能起促进作用。近年来国外研究结果显示,MUC1 在胃癌中可通过抑制 CTL 的增殖,参与机体免疫反应,从而在胃癌发生发展中起着关键作用^[14]。Ren 等^[15]研究发现在宫颈癌中 MUC1 可能通过 β -连环蛋白进行信号转导,从而调节肿瘤细胞的增殖及分化。本研究发现 MUC1 在喉癌和声带息肉组织中存在显著的表达差异,提示 MUC1 可能与喉癌的发生、发展关系密切。

为进一步研究 MUC1 在喉癌中的作用,笔者分析了喉癌患者中 MUC1 的表达水平与临床病理指标的关系,结果发现,MUC1 蛋白表达水平与喉癌患者的 T 分级、临床分期及淋巴结转移有关 ($P < 0.05$),而与患者性别、年龄及病理分级差异无统计学意义 ($P > 0.05$),表现为随着喉癌患者分期的提高、淋巴结转移的增多,MUC1 蛋白表达水平也相应升高,呈正相关。肿瘤的侵袭及转移是一个复杂过程,涉及肿瘤细胞、宿主及细胞外基质之间的复杂的相互作用。既往研究表明,MUC1 可通过调节细胞黏附及抗黏附的蛋白的表达,影响肿瘤细胞的侵袭转移能力,其作用在不同的肿瘤类型中存在差异^[16]。MUC1 在肿瘤细胞中的过度表达既可以降低细胞之间以及细胞与基质之间的黏附作用,从而促进肿瘤细胞的迁移,也可通过与黏附分子如 ICAM-1、E-钙黏蛋白相互作用而发挥抗黏附作用^[17,18]。本研究表明,MUC1 的表达强度在伴淋巴转移的喉癌患者中显著高于不伴转移者,提示 MUC1 可能参与喉癌的

侵袭和转移,但其具体机制尚需大量基础实验的验证。

综上所述,本研究发现,MUC1 在喉癌患者和声带息肉患者中存在显著的表达差异,喉癌组织中的 MUC1 表达水平可能与远期转移等不良预后具有正相关性。因此,MUC1 可能作为喉癌判断预后的敏感生物学标志物。对 MUC1 进行深入、广泛的研究,了解其参与肿瘤发生及浸润转移的具体机制,为抑制喉癌细胞的存活、药物耐受、放疗耐受以及侵袭转移等方面研究提供新的思路。

参考文献

- Marinela R, Nikola K, Ivan M, *et al.* Epidemiology of laryngeal cancer in Osijek – Baranja County (Eastern Croatia) [J]. *Coil Antropol*, 2012, 36 (Suppl 2): 107 – 110
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63 (1): 11 – 30
- 于秀文, 程慧, 王静芬, 等. 黏蛋白 MUC1、MUC2 及基质金属蛋白酶 MMP-3 在大肠癌中的联合表达及临床意义 [J]. *医学研究杂志*, 2008, 37 (1): 23 – 29
- Shimizu M, Yamauchi K. Isolation and characterization of mucin-like glycoprotein in human milk fat globule membrane [J]. *J Biochem*, 1982, 91 (2): 515 – 524
- Nath S, Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20 (6): 332 – 342
- Kufe DW. MUC1 – C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches [J]. *Oncogene*, 2013, 32 (9): 1073 – 1081
- Verma M. Carcinoma associated mucins: molecular biology and clinical applications [J]. *Cancer Biochem Biophys*, 1994, 14 (3): 151 – 156
- Kim DH, Shin N, Kim GH, *et al.* Mucin expression in gastric cancer: reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137 (8): 1047 – 1053
- Vu HL, Sikora AG, Fu S, *et al.* HPV – induced oropharyngeal cancer, immune response and response to therapy [J]. *Cancer Lett*, 2010, 288 (2): 149 – 155
- 董频, 李晓艳, 金斌, 等. 不同手术方法和生物因子对喉癌预后的评价 [J]. *医学研究杂志*, 2007, 36 (8): 73
- Talamini R, Bosetti C, La VC, *et al.* Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case – control study [J]. *Cancer Causes Control*, 2002, 13 (10): 957 – 964
- Kawano T, Ahmad R, Nogi H, *et al.* MUC1 oncoprotein promotes growth and survival of human multiple myeloma cells [J]. *Int J Oncol*, 2008, 33 (1): 153 – 159
- Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, *et al.* Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and Meta – analysis [J]. *Gut*, 2015, 64 (8): 1209 – 1219

(下转第 124 页)

galectin-3 甚至可能作为减缓肾移植后移植物排斥的治疗靶点。此外 Kolatsi-Joannou 等^[16]通过调节性肽段治疗 AKI 患者,结果显示 galectin-3 表达及 AKI 严重程度降低,且 galectin-3 水平与 eGFR 降低呈正相关。这些研究均提示了 galectin-3 可以较好地反映肾病时肾功能损害的情况,可以作为临床诊断及预后的指标。

综上所述,T2DM 患者血清 galectin-3 水平升高提示了肾功能损害,而且 galectin-3 单独或联合 Csy-C 可用于诊断 DKD 患者的肾功能损害。但是,笔者的研究也存在不足之处,如基于回顾性资料本身存在的选择偏倚、缺少对患者的远期随访及对 galectin-3 的预后价值的探讨等。期待更完善的研究进一步探讨 galectin-3 作为 DKD 患者预后指标甚至是治疗靶点的可能性,使患者更好地从中受益。

参考文献

- Bloomgarden ZT. Diabetes; East meets West. The joint American association of clinical endocrinologists - Chinese society of endocrinology (AACE - CSE) symposium[J]. J Diabetes, 2012, 4(3):221-226
- Liu FT, Yang RY, Hsu DK. Galectins in acute and chronic inflammation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1253:80-91
- Beiras-Fernandez A, Weis F, Rothkopf J, et al. Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation[J]. Ann Transplant, 2013, 18(22):643-650
- Zamora E, Lupon J, de Antonio M, et al. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1):171-177
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498
- 中华医学会内分泌学会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5):379-385
- Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, et al. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment[J]. Endocrine, 2015, 48(3):730-742
- Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5):713-735
- Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3):1404-1411
- Jin QH, Lou YF, Li TL, et al. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin Med J: Engl, 2013, 126(11):2109-2115
- Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, et al. Galectin-3 in diabetic patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(10):1413-1423
- Busch M, Franke S, Ruster C, et al. Advanced glycation end-products and the kidney[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(8):742-755
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1):20-29
- O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Ho JE, et al. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(9):1470-1477
- Dang Z, MacKinnon A, Marson LP, et al. Tubular atrophy and interstitial fibrosis after renal transplantation is dependent on galectin-3[J]. Transplantation, 2012, 93(5):477-484
- Kolatsi-Joannou M, Price KL, Winyard PJ, et al. Modified citrus pectin reduces galectin-3 expression and disease severity in experimental acute kidney injury[J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18683
(收稿日期:2016-01-18)
(修回日期:2016-01-22)
- Kohlgraf KG, Gawron AJ, Higashi M, et al. Contribution of the MUC1 tandem repeat and cytoplasmic tail to invasive and metastatic properties of a pancreatic cancer cell line[J]. Cancer Res, 2003, 63(16):5011-5020
- Teruya-Feldstein J, Donnelly G, Goy A, et al. MUC-1 mucin protein expression correlates with advanced stage, adverse event-free and overall survival in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2003, 11(1):28-32
(收稿日期:2015-12-13)
(修回日期:2016-01-11)

(上接第 108 页)

- Gimmi CD, Morrison BW, Mainprice BA, et al. Breast cancer associated antigen, DF3/MUC1, induces apoptosis of activated human T cells[J]. Nat Med, 1996, 2:1367-1370
- Ren J, Li Y, Kufe D. Protein kinase delta regulates function of the DF3/MUC1 carcinoma antigen in beta-catenin signaling[J]. J Biol Chem, 2002, 277(20):17616-17622
- Wesseling J, van der Valk SW, Vos HL, et al. Episialin(MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix components[J]. J Cell Biol, 1995, 129:255-265