

· 论 著 ·

下咽癌组织中 β -catenin、Oct-4 和 Nanog 的表达及临床意义

崔昊晶, 孙娟, 魏秀娟

内蒙古医科大学附属医院耳鼻咽喉科, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘要: **目的** 探讨下咽癌组织中 β -连环蛋白(β -catenin)、Oct-4、Nanog 的蛋白表达与临床病理特征及预后的相关性。**方法** 选取 2011 年 3 月至 2014 年 5 月耳鼻咽喉头颈外科确诊的 98 例下咽癌患者手术切除的下咽癌组织为研究对象,选择其中 24 例的癌旁黏膜组织作为对照;酶联免疫吸附法(ELISA)测定下咽癌组织及癌旁黏膜组织中 β -Catenin、Oct-4 和 Nanog 蛋白含量,免疫组化法测定两种组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达情况。生存率评价采用直接计算法。**结果** ELISA 检测结果显示,下咽癌组织 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白含量高于癌旁黏膜组织,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);免疫组化结果显示,下咽癌组织 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阳性表达率高于癌旁黏膜组织,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);不同年龄者 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率无统计学差异(P 均 > 0.05);从不同病理特征分析,在病理学分期高、TNM 分期高、浸润深度深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移患者中,其 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阳性表达率越高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05); β -catenin、Oct-4、Nanog 阴性表达者 3 年生存率及中位生存期均明显高于 β -catenin、Oct-4、Nanog 阳性表达者,差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。**结论** β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白可能在下咽癌的发生、发展过程中起促进作用; β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阴性表达者能获得较好的预后。

关键词: 下咽癌; Wnt 信号通路; β -catenin; Oct-4; Nanog 基因; 预后

中图分类号: R 739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1305-05

Expressions of β -catenin, Oct-4 and Nanog in hypopharyngeal carcinoma tissues and its clinical significance

CUI Hao-jing, SUN Juan, WEI Xiu-juan

Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Corresponding author: SUN Juan, E-mail: sunjuan28@sina.com

Abstract: Objective To investigate the correlations of expressions of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins in hypopharyngeal carcinoma tissues with clinicopathological features and prognosis. **Methods** Surgically removed hypopharyngeal carcinoma tissues from 98 patients with hypopharyngeal carcinoma confirmed by the Department of Nasolaryngology Head and Neck Surgery from March 2011 to May 2014 were selected as research objects in whom paracancerous mucosa tissues of 24 cases were served as controls. Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the levels of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins in hypopharyngeal carcinoma tissues and paracancerous mucosa tissues. Immunohistochemical method was used to detect the expressions of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins in hypopharyngeal carcinoma tissues and paracancerous mucosa tissues. The survival rate was evaluated by direct calculation method. **Results** ELISA results showed that the levels of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins in hypopharyngeal carcinoma tissues were significantly higher than those in paracancerous mucosa tissues (all $P < 0.01$). The immunohistochemistry showed that the positive expression rates of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins in hypopharyngeal carcinoma tissues were significantly higher than those in paracancerous mucosa tissues (all $P < 0.01$). There were no significant differences in the expressions of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins among different ages (all $P > 0.05$). The positive expression rates of β -catenin, Oct-4 and Nanog protein were higher in patients with high pathological stage, high TMN stage, deep infiltration, lymphovascular space involvement and lymph node metastasis. The 3-year survival rate and

survival time of patients with negative expression of β -catenin, Oct-4 and Nanog were significantly higher than those with positive expression of β -catenin, Oct-4 and Nanog ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusions** β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins may play a promoting effect in the occurrence and development of hypopharyngeal carcinoma. And the patients with negative expression of β -catenin, Oct-4 and Nanog proteins can achieve good prognosis.

Key words: Hypopharyngeal carcinoma; Wnt signaling pathway; β -catenin; Oct-4; Nanog gene; Prognosis

下咽癌(hypopharyngeal carcinoma)是发生于下咽部的肿瘤,90%为鳞状细胞癌,其发生部位多见于梨状窝(约60%~70%),其次为咽后壁区(约25%~30%),环后区最为少见(约5%)^[1-2]。下咽癌在头颈部恶性肿瘤中发生率较低,为2.0%~6.0%,占全身恶性肿瘤的0.3%,但恶性程度高。下咽癌发病高峰在50~70岁,男性发病率高于女性,其发病机制不详,可能与长期大量的吸烟、饮酒有关^[3]。由于下咽生理位置特殊,早期癌变不易诊断,下咽癌早期症状不明显,极易与咽炎混淆,且下咽部血管丰富,易发生转移。多数患者就诊时,已为晚期,而下咽癌生物学行为差,预后差,5年生存率低,因此深入探讨下咽癌的发病机制对下咽癌患者的早期诊断、治疗以及提高下咽癌患者的生存质量具有重要的意义^[4]。 β -catenin是Wnt信号通路的重要组成部分,其通过与膜结合钙黏素结合形成复合体,定位于细胞骨架,维持组织细胞结构的稳定性^[5]。研究表明,若Wnt信号通路异常,则 β -catenin过表达,胞质内游离的 β -catenin进入胞核,激活下游癌基因(P53、Ras等),促进癌细胞增殖^[6-7]。Oct-4是由Pou5f1基因编码产生的含Pou结构域的转录因子家族中的一员,在多种外周组织包括心脏、大脑、脾脏、肾脏、肺、子宫及甲状腺等组织中正常表达,在下丘脑中表达并参与能量平衡等生物过程,此外其配体在胚胎发育、免疫系统调控、血管生成和肿瘤转移等方面发挥着重要作用^[8-9],参与了胚胎发育、细胞增殖与分化、免疫、病毒感染等一系列生理活动,与肿瘤的发生、发展、凋亡也有着密切的联系^[10]。Nanog基因在人类下咽癌中的突变率为3%~11%,当其突变时,肿瘤细胞无限制增殖,血管生成速度加快,Nanog基因突变在癌症的早期就会出现,且Nanog基因状态不受药物治疗的阻断。研究表明 β -catenin、Oct-4、Nanog在下咽癌的发生过程中有重要作用, β -catenin、Oct-4、Nanog在下咽癌组织中增高,并且与肿瘤组织的级别高低有重要关系^[11]。本研究拟探讨下咽癌患者组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog蛋白含量及表达与临床病理特征及预后的相关性,为下咽癌患者的早期诊断、治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011年3月至2014年5月在我院耳鼻咽喉头颈外科住院并手术治疗的下咽鳞状细胞癌患者98例,年龄为47~68(57.5 ± 10.8)岁。所有患者行辅助检查:血常规、尿常规、血生化、下咽病理组织检查,咽喉镜镜下检查病变位置、黏膜色泽、黏膜皱壁、黏膜质地是否正常、黏膜血管是否透见及是否有结节。病理分期采用国际抗癌联盟(UICC)第八版的恶性肿瘤分期;手术切除标本后行病理检查判定组织类型、细胞分级、肌层浸润、脉管转移和淋巴结转移。以98例患者手术切除的下咽癌组织为研究对象,选择其中24例的癌旁黏膜组织(癌旁组织均距肿瘤切缘2cm以上)作为对照。患者自愿提供下咽癌组织及癌旁黏膜组织,用作分析 β -catenin、Oct-4、Nanog蛋白的表达情况。

1.2 纳入标准与排除标准 (1)纳入标准:初中以上文化水平;年龄 ≥ 18 岁;既往无精神障碍史,可自由交流和沟通;有一定的生活自理能力,意识清晰;所有患者(或患者直系亲属)均签署知情同意书;所有患者的预计生存期均 > 3 个月,接受化疗 ≥ 2 个疗程。(2)排除标准:存在心源性休克、永久性心脏内传导紊乱以及严重精神病史;治疗期间,同步接受其他肿瘤放疗的患者;肝肾功能不全者、血液系统疾患、急性炎症、严重心肝功能不全者;服用或可能服用致肝损害药物者;存在其他重大器官疾病的患者。

1.3 酶联免疫吸附法(ELISA)测定下咽癌组织及癌旁黏膜组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog蛋白含量 按照无菌条件操作,实验所有器具使用前均用高压灭菌,烘干。将保存在 -80 ℃冰箱中的下咽癌组织及癌旁黏膜组织取出解冻。称取各0.1g下咽癌组织及癌旁黏膜组织,加入少量液氮,在研钵中迅速将下咽癌组织及癌旁黏膜组织碾碎至粉末状;将组织粉末转入2ml Eppendorf管中,加入1.2ml PBS(pH 7.4),充分振荡混匀,2000g,4℃,离心20min。仔细收集上清液。获取下咽癌组织及癌旁黏膜组织匀浆后,采用ELISA法(试剂盒购于上海恒远生物科技)检测下咽癌组织及癌旁黏膜组织中的 β -catenin、Oct-4、Nanog蛋白含量,分别于453nm、531nm、495nm

处测定各样本 β -catenin、Oct-4、Nanog 的 OD 值, 根据各指标标准曲线转换为蛋白含量。

1.4 免疫组化法测定 β -catenin、Oct-4、Nanog 在下咽癌组织及癌旁黏膜中蛋白表达情况 免疫组化方法测定 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白在下咽癌组织及癌旁黏膜组织中的表达, 制作常规 5 μ m 下咽癌组织及癌旁黏膜组织石蜡切片, 3% H_2O_2 液常温阻断内源性过氧化氢酶活性, 微波修复抗原, PBS 常规冲洗, 1% CXCR7 抗体工作液(购于英国 Abcam 公司), 4 $^{\circ}C$ 过夜, 加入二抗(IgG), 室温 30 min, 加链霉素抗生物素蛋白-过氧化物, PBS 冲洗, DAB 显色, 苏木素复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 封片。采用双盲法统计结果, 随机选取 5 个高倍视野($\times 400$)计数, 无色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分, 同时计数; $>50\%$ 为(+++), 26%~50% 为(++), 6%~25% 为(+), 阳性细胞 $\leq 5\%$ 为(-), (-) 及 (+) 归为不表达组或低表达组(阴性表达), (++) 及 (+++) 归为高表达组(阳性表达)。

1.5 统计学方法 采用 Epidata、SPSS 19.0 软件对数据进行录入、统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分析前进行正态检验, 若满足正态性, 采用成组 t 检验, 若不满足正态性, 数据转换后再进行成组 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 采用直接计算法计算 3 年生存率并以 χ^2 检验进行不同表达者间的比较, 以秩和检验进行不同表达者间生存期的比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两种组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白含量比较 ELISA 结果显示, 下咽癌组织 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白含量显著高于癌旁黏膜组织, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

表 2 两种组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率的比较 例(%)

组别	例数	β -catenin		4-Oct		Nanog	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁黏膜组织	24	1(4.2)	23(95.8)	2(8.3)	22(91.7)	4(16.7)	20(83.3)
下咽癌组织	98	62(63.6)	36(36.4)	75(76.5)	23(23.5)	81(82.7)	17(17.3)
χ^2 值		26.96		38.51		39.73	
P 值		< 0.01		< 0.01		< 0.01	

2.2 两种组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率比较 免疫组化结果显示, 下咽癌组织 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阳性表达率显著高于癌旁黏膜组织, 差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2、图 1。

2.3 下咽癌组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率与临床病理特征的关联性 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率在不同年龄下咽癌中无统计学差异(P 均 > 0.05); 在不同病理特征中, 病理学分期越高、TNM 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移者, 其 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阳性表达率越高, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

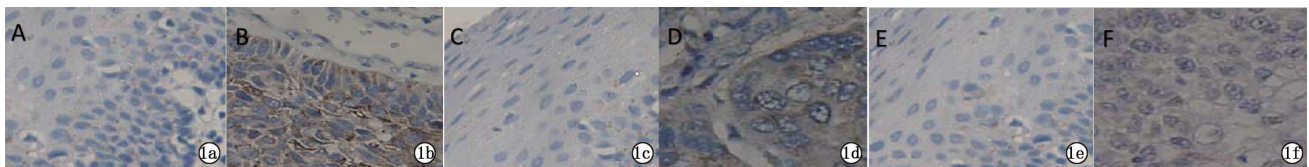
2.4 下咽癌 β -catenin、Oct-4、Nanog 阳性、阴性表达者生存指标比较 β -catenin、Oct-4、Nanog 阴性表达者 3 年生存率及中位生存期均明显高于 β -catenin、Oct-4、Nanog 阳性表达者, 差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

β -catenin 是 Wnt 信号通路的重要组成部分, 其通过与膜结合钙黏素结合形成复合体, 定位于细胞骨架, 维持组织细胞结构的稳定性^[12]。研究表明, 若 Wnt 信号通路异常, 则 β -catenin 过表达, 胞质内游离的 β -catenin 进入胞核, 激活下游癌基因(P53、Ras 等), 促进癌细胞增殖。

表 1 两种组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白含量比较 (ng/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -catenin	Oct-4	Nanog
癌旁黏膜组织	24	0.78 \pm 0.17	0.43 \pm 0.15	0.56 \pm 0.18
下咽癌组织	98	3.49 \pm 0.18	4.72 \pm 0.20	5.47 \pm 0.21
t 值		12.47	10.78	13.58
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01



注: 1a、1c、1e: β -catenin、Oct-4、Nanog 在癌旁黏膜中的表达; 1b、1d、1f: β -catenin、Oct-4、Nanog 在下咽癌组织中的表达。

图 1 蛋白 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白在癌旁黏膜组织、下咽癌组织中表达的病理图(免疫组化, $\times 400$)

表 3 下咽癌组织中 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率与临床病理特征的关联性 例 (%)

临床特征	例数	β -catenin		P 值	Oct-4		P 值	Nanog		P 值
		阳性	阴性		阳性	阴性		阳性	阴性	
年龄										
<50 岁	16	12(75.0)	4(25.0)	>0.05	12(75.0)	4(25.0)	>0.05	11(68.8)	5(31.2)	>0.05
\geq 50 岁	82	66(80.4)	16(19.6)		58(70.7)	24(29.3)		56(68.3)	26(31.7)	
病理学分级										
低分化	30	12(40.1)	18(59.9)	<0.05	10(33.3)	20(66.7)	<0.05	12(40.0)	18(60.0)	<0.05
中分化	33	24(72.7)	9(29.3)		27(81.2)	6(19.8)		26(78.8)	7(21.2)	
高分化	35	32(91.4)	3(9.6)		33(94.2)	2(5.8)		34(97.1)	1(2.9)	
TNM 分期										
I ~ II	52	35(67.3)	17(32.7)	<0.05	30(57.7)	22(42.3)	<0.05	26(50.0)	26(50.0)	<0.05
III ~ IV	46	43(93.5)	3(6.5)		40(87.0)	6(13.0)		44(95.7)	2(4.3)	
浸润深度										
T1	26	12(46.2)	14(53.8)	<0.05	5(19.2)	21(80.8)	<0.05	9(34.6)	17(65.4)	<0.05
T2 ~ 3	40	36(90.4)	4(9.6)		34(85.1)	6(14.9)		30(75.0)	10(25.0)	
T4	32	30(93.8)	2(6.2)		31(96.7)	1(3.3)		29(90.1)	3(9.9)	
淋巴血管间隙浸润										
无	62	44(71.0)	18(29.0)	<0.05	40(64.5)	22(35.5)	<0.05	35(56.4)	17(43.6)	<0.05
有	36	34(94.4)	2(5.6)		30(83.3)	4(16.7)		34(94.4)	2(5.6)	
淋巴结转移										
无	66	47(71.2)	19(28.8)	<0.05	40(60.7)	27(39.3)	<0.05	35(53.0)	31(47.0)	<0.05
有	32	31(96.9)	1(3.1)		30(93.8)	2(6.2)		28(87.5)	4(12.5)	

表 4 下咽癌 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阴性、阳性表达者的生存期比较

组别	例数	3 年生存率 (%)	P 值	生存期		P 值
				中位数(最小 ~ 最大)		
β -catenin 阳	78	21(26.9)	<0.01	25.3(20.1 ~ 29.7)		<0.05
β -catenin 阴	20	18(90.0)		36.4(32.3 ~ 41.7)		
4-Oct 阳	75	19(25.3)	<0.01	23.4(19.7 ~ 32.4)		<0.05
4-Oct 阴	23	21(91.3)		39.5(29.6 ~ 43.8)		
Nanog 阳	70	24(34.3)	<0.01	21.3(18.1 ~ 26.9)		<0.05
Nanog 阴	28	25(85.7)		39.4(35.3 ~ 45.9)		

Oct-4 蛋白在人胚胎组织中广泛表达,在癌旁黏膜组织表达正常。在下咽癌组织中其表达异常增高^[13],研究发现 Oct-4 蛋白对于下咽癌的发生、发展具有重要的调控作用,其具有时间、空间表达特异性,若用药物沉默 Oct-4 蛋白表达,肿瘤细胞的生长能得到有效抑制,说明 Oct-4 蛋白可能成为肿瘤治疗的分子靶点^[14]。Oct-4 蛋白可介导细胞的定向转移和趋化性,并激活淋巴细胞、内皮细胞、中性粒细胞、上皮细胞上相应的趋化因子受体^[15]。Oct-4 是原癌基因,其结构、功能的异常与遗传性及散发性肿瘤均相关。Oct-4 在调节人体细胞的复制、遗传物质 DNA 损伤修复、细胞的正常生长方面有重要作用。遗传基因学发现,Oct-4 过表达是引发大部分遗传性肿瘤的主要原因。有研究表明 Oct-4 蛋白对启动细胞增殖发挥重要作用,能强烈抑制细胞凋亡,高度表达 Oct-4 蛋白的人子宫内膜癌细胞株增殖能力明显高于野生株^[16]。高表达 Oct-4 蛋白的肿瘤细胞黏附内皮细胞的能力更强,而肿瘤细胞与内皮细胞紧密结合,才能穿过细胞外基质层,建立转移灶^[17]。还有研究发现,

白细胞介素(IL)-8、血管内皮生长因子(VEGF)可能由 Oct-4 调控,高表达 Oct-4 蛋白的肿瘤细胞可分泌更多的 IL-8、VEGF,而 VEGF、IL-8 在供应肿瘤生长的血管系统的形成及实体肿瘤的发展过程中发挥重要作用^[18]。

Nanog 基因过表达和多种恶性肿瘤有关,如下咽癌、肺癌、胰腺癌等。下咽癌中 Nanog 基因突变较常见,主要为密码子 12 和 13 突变,突变率为 3% ~ 11%。Nanog 基因突变一般发生于腺癌的早期。Nanog 基因突变后,处于高度活化状态,且不受 EGFR 信号通路的调控,即使用 EGFR 拮抗剂阻断了上游信号转导,突变的 Nanog 仍可发挥其促肿瘤增殖作用,即 EGFR 拮抗剂对 Nanog 基因突变的恶性肿瘤患者不能发挥抗肿瘤作用^[19]。此外还有研究发现下咽癌中 Nanog 阳性表达率与临床分期、分化程度有关。临床分期越晚,组织分化程度越低,Nanog 阳性表达率越高,说明 Nanog 基因与下咽癌的发生、发展有一定相关性,且与其恶性程度有关。Nanog 在早期或分化高的下咽癌组织中阳性表达率也较高,提示 Nanog 可能是下咽癌形成的始动因素,是下咽癌发生机制的指标之一。

本研究发现,下咽癌组织 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阳性表达率高于癌旁黏膜组织,差异有统计学意义;不同年龄者 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白表达率无统计学差异;在不同病理特征中,病理学分期越高、TNM 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移者,其 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白

阳性表达率越高,差异有统计学意义;这些结果表明 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白在下咽癌组织的含量高于癌旁黏膜组织,与反映患者肿瘤进展的临床病理特征相关,提示 β -catenin、Oct-4、Nanog 在下咽癌的发生、发展过程中起促进作用。而 β -catenin、Oct-4、Nanog 阴性表达者 3 年生存率及中位生存期均明显高于 β -catenin、Oct-4、Nanog 阳性表达者,提示下咽癌 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阴性表达者能获得较好的预后。

综上所述,本研究结果提示 β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白可能在下咽癌的发生、发展过程中起促进作用, β -catenin、Oct-4、Nanog 蛋白阴性表达者能获得较好的预后。

参考文献

- [1] 钱洁,朱江.下咽癌的临床治疗策略[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(21):1701-1704.
- [2] 杜晶静,郭星,王琰,等.下咽癌的手术治疗及预后分析[J].现代肿瘤医学,2017,25(2):202-206.
- [3] 蔡昌兰,冯巧惠,李琼,等.下咽癌合并咽腔狭窄放疗期护理 1 例[J].武警医学,2017,28(8):859-860.
- [4] 耿志洋,郑宏良.局部晚期下咽癌的治疗进展[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(9):732-736.
- [5] Peng Y, Zhang X, Ma Q, et al. MiRNA-194 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway in gastric cancer by targeting the negative Wnt regulator, SUFU[J]. Cancer Lett, 2017, 385: 117-127.
- [6] Zhang JJ, Chen JT, Hua L, et al. miR-98 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation via targeting EZH2 and suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 472-478.
- [7] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999.
- [8] 赵晖,陈卫民.干细胞基因 OCT-4、SOX2 在口腔癌及癌旁组织中表达情况的研究[J].临床口腔医学杂志,2017,33(6):340-342.
- [9] 吴玉姣,费小明,叶炜,等.白细胞介素 1β 预处理骨髓间充质干细胞可影响骨髓瘤细胞株干细胞基因及趋化因子受体基因的表达[J].中国组织工程研究,2017,21(1):54-59.
- [10] 赵天,李谷月,潘阳阳,等.Oct 4 在牦牛卵母细胞及早期胚胎发育过程中的表达[J].畜牧兽医学报,2017,48(3):577-584.
- [11] 陶瑞,杨相彩,范欣,等.膝关节骨关节炎患者血浆 β -catenin 基因 rs1880481 位点多态性变化及意义[J].山东医药,2017,57(32):51-53.
- [12] 王欣,曾强,刘静,等.RNA 干扰 β -catenin 基因对二氧化硅诱导的 MH-S 细胞中基质金属蛋白酶表达的影响[J].解放军预防医学杂志,2017,35(7):713-716.
- [13] Hu J, Li J, Yue X, et al. Expression of the cancer stem cell markers ABCG2 and OCT4 in right-sided colon cancer predicts recurrence and poor outcomes[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 28463-28470.
- [14] Karimabad MN, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, et al. Evaluating of OCT4 and NANOG was differentially regulated by a new derivative indole in leukemia cell line[J]. Immunol Lett, 2017, 190: 7-14.
- [15] Mikhura IV, Formanovsky AA, Nozhevnikova EV, et al. Dianhydrides of 1(4)-substituted 7,8-diphenylbicyclo[2.2.2]oct-7-ene-2,3,5,6-tetracarboxylic acids [J]. Mendeleev Communications, 2017, 27(5): 446-447.
- [16] Hirose H, Yamasaki T, Ogino M, et al. Discovery of novel 5-oxa-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-ene derivatives as potent, selective, and orally available somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) antagonists for treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(15): 4175-4193.
- [17] 李仕亮,张媛媛,邵国安,等.新疆维吾尔族和汉族子宫颈癌中 POU5F1 和 NANOG 在 mRNA 水平的表达及临床意义[J].癌症进展,2017,15(3):255-258,324.
- [18] Qin S, Li Y, Cao X, et al. NANOG regulates epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in ovarian cancer [J]. Bioscience Reports, 2016, 37(1): BSR20160247.
- [19] Almozyan S, Colak D, Mansour F, et al. PD-L1 promotes OCT4 and Nanog expression in breast cancer stem cells by sustaining PI3K/AKT pathway activation [J]. Int J Cancer, 2017, 141(7): 1402-1412.

收稿日期:2018-03-25 修回日期:2018-05-02 编辑:王国品