

# GATA6 和 TRPC6 在结肠癌组织中的表达及临床意义

闫江鹤<sup>1</sup>, 李冰<sup>1</sup>, 朱凤池<sup>2</sup>, 徐文轩<sup>1</sup>

1. 保定市第四中心医院肛肠科, 河北 保定 072350; 2. 保定市第二医院肛肠科, 河北 保定 071051

**摘要:** **目的** 探讨转录因子 GATA6 和瞬时受体电位阳离子通道蛋白 (TRPC)6 在结肠癌组织中的表达及临床意义。**方法** 选择河北省保定市第四中心医院和保定市第二医院行手术切除并经病理证实的结肠癌患者 136 例, 免疫组化法及 ELISA 法测定 GATA6 和 TRPC6 在结肠癌组织及癌旁正常结肠组织中的蛋白表达情况与水平, 分析 GATA6、TRPC6 表达水平与结肠癌患者临床病理特征及预后的关系。**结果** 免疫组化结果显示, 结肠癌组 GATA6 阳性 102 例, TRPC6 阳性 106 例; 结肠癌组 GATA6 阳性表达率 (75.00% vs 13.24%,  $P < 0.01$ )、TRPC6 阳性表达率 (77.94% vs 4.41%,  $P < 0.01$ ) 高于癌旁组; 结肠癌组 GATA6、TRPC6 蛋白表达评分高于癌旁组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。ELISA 法结果显示, 结肠癌组 GATA6、TRPC6 蛋白表达水平高于癌旁组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。GATA6、TRPC6 蛋白表达与年龄关联性不明显 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 与肿瘤最大径、病理学分级、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发有明显关联性 ( $P$  均  $< 0.01$ )。GATA6 阴性组 (76.47% vs 29.41%,  $P < 0.01$ ) 和 TRPC6 阴性组 5 年生存率 (80.00% vs 30.19%,  $P < 0.01$ ) 分别高于 GATA6、TRPC6 阳性组, 生存期亦明显高于 GATA6、TRPC6 阳性组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论** GATA6、TRPC6 蛋白在结肠癌组织中表达量增加, GATA6、TRPC6 可能在结肠癌的发生发展过程中起促进作用, GATA6、TRPC6 蛋白低表达的结肠癌患者可能获得较好的预后。

**关键词:** 转录因子 GATA6; 瞬时受体电位阳离子通道蛋白 6; 结肠癌

中图分类号: R 735.3<sup>\*5</sup> 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)04-0442-05

## Expression and clinical significance of GATA6 and TRPC6 in colon cancer

YAN Jiang-he<sup>\*</sup>, LI Bing, ZHU Feng-chi, XU Wen-xuan

<sup>\*</sup> Department of Anorectal, Baoding Fourth Central Hospital, Baoding, Hebei 072350, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression and clinical significance of transcription factor GATA6 and transient receptor potential cation channel protein (TRPC)6 in colon cancer tissues. **Methods** A total of 136 patients with colon cancer confirmed by pathology in the Fourth Central Hospital of Baoding and the Second Hospital of Baoding were selected. Immunohistochemistry and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the expression levels of GATA6 and TRPC6 in colon cancer tissues (colon cancer group) and normal colon tissues (para-cancerous group) to analyze the associations of the expressions of GATA6 and TRPC6 with the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with colon cancer. **Results** The immunohistochemical results showed that 102 cases were positive for GATA6, and 106 cases were positive for TRPC6 in colon cancer group; the positive rates of GATA6 (75.00% vs 13.24%,  $P < 0.01$ ) and TRPC6 (77.94% vs 4.41%,  $P < 0.01$ ) in colon cancer group were significantly higher than those in para-cancerous group. The expression scores of GATA6 and TRPC6 in colon cancer group were statistically higher than those in para-cancerous group (all  $P < 0.01$ ). The expressions of GATA6 and TRPC6 protein were not significantly correlated with age (all  $P > 0.05$ ), but were significantly correlated with the largest diameter of tumor, pathological grade, TNM stage, infiltration depth, lympho-vascular space invasion, lymph node metastasis, and recurrence (all  $P < 0.01$ ). The 5-year survival rates in GATA6 negative group (76.47% vs 29.41%) and in TRPC6 negative group (80.00% vs 30.19%) were significantly higher than those in GATA6 and TRPC6 positive groups respectively, and the survival periods were also significantly higher than those in GATA6 and TRPC6 positive groups (all  $P < 0.01$ ). **Conclusions** The high expression levels of GATA6 and TRPC6 in colon cancer tissues may play a promoting role in the development of colon cancer. The patients with low expressions of GATA6 and TRPC6 may obtain a good prognosis.

**Key words:** Transcription factor GATA6; Transient receptor potential cation channel protein-6; Colon cancer

**Fund program:** Hebei Medical Science Research Key Project Plan Project (20160596)

结肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,好发于直肠与乙状结肠交界处,男女之比为(2~3):1<sup>[1-2]</sup>。我国每年新增约 40 万结直肠患者,略高于发达国家(3%~4%),其中女性的年发病率为 6.5%,男性年发病率为 7.9%,严重威胁我国人民的健康和生命<sup>[3-5]</sup>。由于结肠生理位置特殊,早期癌变不易诊断,多数患者就诊时病灶已转移,预后差,其 5 年生存率低,因此探讨结肠癌的发病机制具有重要的意义。GATA 因子是一类具有保守锌指结构域的转录因子,GATA 家族成员具有 2 个锌指结构,其能结合位于靶基因启动子和增强子部位上的一段共同核苷酸序列 [T/A(GATA)A/G],因而被命名为 GATA 转录因子<sup>[6]</sup>。GATA6 属于转录调节因子 GATA 家族,GATA6 主要表达于中胚层和内胚层来源的组织,对心脏和血管系统的形成起重要调控作用<sup>[7]</sup>。GATA6 异常表达与胃肠道肿瘤、肺癌、胰腺、卵巢癌密切相关。瞬时受体电位阳离子通道蛋白(transient receptor potential cation channel protein, TRPC) 6 是 TRPC 家族成员之一,其与细胞膜信号受体结合,形成异型四聚体或者同型四聚体,诱导钠离子、钙离子通过,在细胞信号转导中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。近年来研究发现,GATA6 可通过改变细胞周期进程,加速细胞癌变,其过表达与肺癌等恶性肿瘤密切相关<sup>[9-10]</sup>。本研究拟探讨 GATA6 和 TRPC6 在结肠癌组织中的表达及临床意义,以期为结肠癌的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2011 年 1 月至 2014 年 4 月在河北保定市第四中心医院和保定市第二医院行手术切除并经病理证实的结肠癌患者 136 例,诊断均符合结直肠肿瘤诊疗规范(2010 年版)的标准<sup>[11]</sup>。其中男性 66 例,女性 70 例;年龄 43~71(52.32±9.34)岁;病程为 8 个月~12 年,平均(6.09±1.90)年;腺癌 69 例,黏液腺癌 67 例;右半结肠癌 49 例,左半结肠癌 87 例;所有患者行大便常规+潜血、直肠病理组织检查,结肠镜下检查病变位置、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。手术切除标本后行病理检查以判定临床病理特征。同时取距结肠癌组织 5 cm 以上的正常结肠组织为癌旁组。纳入标准:(1)经病理学证实为结肠癌;(2)患者术前未接受任何放、化疗;(3)既往无精神障碍史,意识清晰;(4)患者均自愿提供结肠癌及正常结肠组织,签署知情同意书。排除标准:(1)治疗期间同步接受其他肿瘤化放疗的患者;(2)病史及随访资料不完整者。本研究获得保定市第四中心医院伦理委员

会批准。

1.2 主要仪器和试剂 GATA6 和 TRPC6 ELISA 试剂盒(购于武汉伊艾博科技);PT-3502A 酶标仪(购于 Potenov/北京普天新桥技术);抗兔/鼠通用型免疫组化检测试剂盒、鼠抗人 GATA6 和 TRPC6 基因蛋白单克隆抗体、抗体稀释液、DAB 显色试剂盒(均购于武汉华美生物技术)。

1.3 免疫组化法测定 GATA6 和 TRPC6 在正常结肠组织、结肠癌组织的表达水平 石蜡切片脱蜡、水化, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 液阻断内源性过氧化氢酶活性 30 min,修复抗原,PBS 常规冲洗,1% 的 GATA6 和 TRPC6 抗体工作液(稀释浓度 1:200),4℃ 过夜,加入二抗(IgG),室温 60 min,PBS 冲洗,DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,封片。GATA6 和 TRPC6 蛋白主要定位于细胞膜和细胞质,呈黄色或棕黄色,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;阳性细胞 >50% 为(+++),26%~50% 为(++),6%~25% 为(+),≤5% 为(-);(-)及(+)归为不表达组或低表达组即为阴性,(++)及(+++)归为高表达组即为阳性。

1.4 ELISA 测定 GATA6 和 TRPC6 蛋白水平 4℃ 下常规制作正常结肠组织、结肠癌组织匀浆,采用 ELISA 检测正常结肠组织、结肠癌组织匀浆中 GATA6 和 TRPC6 蛋白表达量。

1.5 随访 随访起始日期为术后第 1 天,随访截止日期为 2019 年 4 月 30 日。随访方式为电话随访,随访内容为生存质量。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行录入和统计学分析。符合正态分布的连续变量以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验;偏态分布的变量采用中位数(25 百分位数~75 百分位数)[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ],采用秩和检验;GATA6 和 TRPC6 的表达情况与结肠癌患者临床病理特征的关联性采用  $\chi^2$  检验;生存率采用直接计算法。检验标准取  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 癌旁组、结肠癌组中 GATA6、TRPC6 的蛋白表达水平 ELISA 法结果显示,结肠癌组 GATA6、TRPC6 蛋白表达水平高于癌旁组(*P* 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 GATA6、TRPC6 在癌旁组、结肠癌组中的免疫组化表达评分及阳性率 免疫组化结果显示,GATA6 主要定于细胞膜和细胞质,呈黄色或深棕黄色颗粒(图 1);TRPC6 阳性为细胞质出现棕黄色或棕褐色颗粒。结肠癌组 GATA6 阳性率(75.00% vs 13.24%,

$P < 0.01$ )、TRPC6 阳性率 (77.94% vs 4.41%,  $P < 0.01$ ) 高于癌旁组; 结肠癌组 GATA6、TRPC6 蛋白表达评分高于癌旁组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

**2.3 GATA6、TRPC6 蛋白表达与临床病理特征的关联性** GATA6、TRPC6 蛋白表达与年龄关联性不明显 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 与肿瘤最大径、病理学分级、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发关联性明显 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 3。

**2.4 不同 GATA6、TRPC6 蛋白表达患者 5 年出生率、生存期比较** GATA6 阴性组 (76.47% vs 29.41%,  $P < 0.01$ ) 和 TRPC6 阴性组 5 年生存率

(80.00% vs 30.19%,  $P < 0.01$ ) 分别高于 GATA6、TRPC6 阳性组, 生存期亦明显高于 GATA6、TRPC6 阳性组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 4。

表 1 癌旁组、结肠癌组中 GATA6、TRPC6 蛋白表达水平 (ng/g,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数  | GATA6         | TRPC6        |
|------------|-----|---------------|--------------|
| 癌旁组        | 136 | 23.65 ± 6.43  | 13.49 ± 4.03 |
| 结肠癌组       | 136 | 105.36 ± 5.36 | 78.95 ± 7.82 |
| <i>t</i> 值 |     | 159.654       | 95.147       |
| <i>P</i> 值 |     | <0.01         | <0.01        |

表 2 GATA6、TRPC6 在癌旁组、结肠癌组中的免疫组化表达评分及阳性率 ( $n = 136$ )

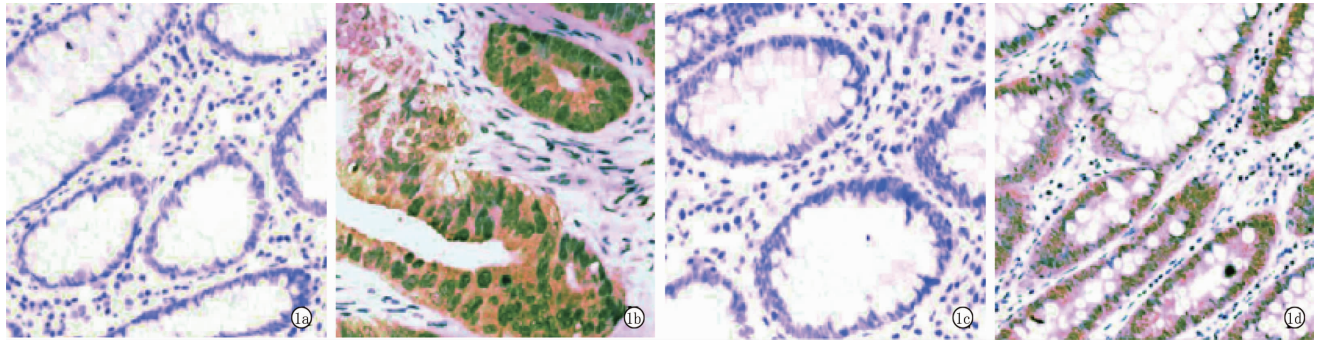
| 组别         | GATA6 蛋白表达<br>评分 ( $\bar{x} \pm s$ ) | GATA6 [例 (%)]      |             | TRPC6 蛋白表达<br>评分 ( $\bar{x} \pm s$ ) | TRPC6 [例 (%)]      |             |
|------------|--------------------------------------|--------------------|-------------|--------------------------------------|--------------------|-------------|
|            |                                      | 阳性                 | 阴性          |                                      | 阳性                 | 阴性          |
| 癌旁组        | 1.45 ± 0.21                          | 18 (13.24)         | 118 (86.76) | 0.43 ± 0.13                          | 6 (4.41)           | 130 (95.59) |
| 结肠癌组       | 2.76 ± 0.59                          | 102 (75.00)        | 34 (25.00)  | 2.42 ± 0.32                          | 106 (77.94)        | 30 (22.06)  |
| 统计值        | $t = 15.903$                         | $\chi^2 = 118.708$ |             | $t = 24.091$                         | $\chi^2 = 151.786$ |             |
| <i>P</i> 值 | <0.01                                | <0.01              |             | <0.01                                | <0.01              |             |

表 3 GATA6、TRPC6 蛋白表达与临床病理特征的关联性 例 (%)

| 临床特征     | 例数  | GATA6 表达         |                 | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | TRPC6 表达         |                 | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|----------|-----|------------------|-----------------|------------|------------|------------------|-----------------|------------|------------|
|          |     | 阳性 ( $n = 102$ ) | 阴性 ( $n = 34$ ) |            |            | 阳性 ( $n = 106$ ) | 阴性 ( $n = 30$ ) |            |            |
| 年龄       |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| <50 岁    | 31  | 22 (21.57)       | 9 (26.47)       | 0.348      | >0.05      | 21 (19.81)       | 10 (33.33)      | 2.429      | >0.05      |
| ≥50 岁    | 105 | 80 (78.43)       | 25 (73.53)      |            |            | 85 (80.19)       | 20 (66.65)      |            |            |
| 肿瘤最大径    |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| <5 cm    | 61  | 34 (33.33)       | 27 (79.41)      | 49.632     | <0.01      | 37 (34.91)       | 24 (80.00)      | 98.639     | <0.01      |
| ≥5 cm    | 75  | 68 (66.67)       | 7 (20.59)       |            |            | 69 (65.09)       | 6 (20.00)       |            |            |
| 病理学分级    |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| 低分化      | 52  | 30 (29.41)       | 22 (64.71)      | 59.365     | <0.01      | 33 (31.13)       | 19 (63.33)      | 147.635    | <0.01      |
| 中分化      | 43  | 33 (32.35)       | 10 (29.41)      |            |            | 34 (32.08)       | 9 (30.00)       |            |            |
| 高分化      | 41  | 39 (38.24)       | 2 (5.88)        |            |            | 39 (36.79)       | 2 (6.67)        |            |            |
| TNM 分期   |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| I ~ II   | 63  | 33 (32.35)       | 30 (88.24)      | 154.365    | <0.01      | 40 (37.74)       | 23 (76.67)      | 106.369    | <0.01      |
| III ~ IV | 73  | 69 (67.65)       | 4 (11.76)       |            |            | 66 (62.26)       | 7 (23.33)       |            |            |
| 浸润深度     |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| 无浸润      | 49  | 25 (24.51)       | 24 (70.59)      | 187.147    | <0.01      | 29 (27.36)       | 20 (66.67)      | 84.698     | <0.01      |
| 浸润 <6 cm | 50  | 42 (41.18)       | 8 (23.53)       |            |            | 42 (39.62)       | 8 (26.67)       |            |            |
| 浸润 ≥6 cm | 37  | 35 (34.31)       | 2 (5.88)        |            |            | 35 (33.02)       | 2 (6.67)        |            |            |
| 淋巴血管间隙浸润 |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| 无        | 51  | 21 (20.59)       | 30 (88.24)      | 87.658     | <0.01      | 29 (27.36)       | 22 (73.33)      | 76.247     | <0.01      |
| 有        | 85  | 81 (79.41)       | 4 (11.76)       |            |            | 77 (72.64)       | 8 (26.67)       |            |            |
| 淋巴结转移    |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| 无        | 79  | 50 (49.02)       | 29 (85.29)      | 56.541     | <0.01      | 56 (52.83)       | 23 (76.67)      | 147.635    | <0.01      |
| 有        | 57  | 52 (50.98)       | 5 (14.71)       |            |            | 50 (47.17)       | 7 (23.33)       |            |            |
| 复发       |     |                  |                 |            |            |                  |                 |            |            |
| 无        | 75  | 44 (43.14)       | 31 (91.18)      | 154.365    | <0.01      | 50 (47.17)       | 25 (83.33)      | 106.147    | <0.01      |
| 有        | 61  | 58 (56.86)       | 3 (8.82)        |            |            | 56 (52.83)       | 5 (16.67)       |            |            |

表 4 不同 GATA6、TRPC6 蛋白表达患者 5 年出生率、生存期比较

| 组别        | 例数  | 5 年生存率 [例 (%)] | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | 生存期 [月, $M(P_{25} \sim P_{75})$ ] | <i>Z</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------|-----|----------------|------------|------------|-----------------------------------|------------|------------|
| GATA6 阳性组 | 102 | 30 (29.41)     | 24.583     | <0.01      | 17.50 (12.70 ~ 32.20)             | 17.954     | <0.01      |
| GATA6 阴性组 | 34  | 26 (76.47)     |            |            | 38.30 (19.70 ~ 56.60)             |            |            |
| TRPC6 阳性组 | 106 | 32 (30.19)     | 31.267     | <0.01      | 13.70 (11.40 ~ 37.00)             | 18.065     | <0.01      |
| TRPC6 阴性组 | 30  | 24 (80.00)     |            |            | 43.70 (18.50 ~ 54.90)             |            |            |



注:1a;GATA6 在癌旁组中表达;1b;GATA6 在结肠癌组中表达;1c;TRPC6 在癌旁组中表达;1d;TRPC6 在结肠癌组中表达。

图 1 GATA6、TRPC6 在癌旁组、结肠癌组的表达(DAS 染色,  $\times 400$ )

### 3 讨论

GATA6 能促进细胞增殖,并能强烈抑制细胞凋亡,其机制可能为:GATA6 是 Wntless/Integrated (Wnt)/ $\beta$ -catenin 和非经典 Wnt/c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路的重要调控者,其可通过特定的核苷酸序列(A/T)GATA(A/T)结合低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LRP5/6)、受体酪氨酸激酶样的孤独受体(ROR)、Derailed/RYK 受体调控信号通路下游基因表达,包括 P53、凋亡相关基因 Bcl-2/Bax、内皮素 1(ET-1)、血管紧张素 1a 型受体(AT1aR)等<sup>[12-13]</sup>。研究表明,癌细胞通过质粒转染 GATA6 后,其分化、迁移能力增强<sup>[14]</sup>。本研究中,结肠癌组 GATA6 阳性率高于癌旁组;结肠癌组 GATA6 蛋白表达评分和 GATA6 蛋白表达水平均高于癌旁组,说明 GATA6 为原癌基因,在癌症组织中高度表达,与上述研究结论一致。GATA6 能明显促进癌细胞分泌细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM),而高水平的 CAM 能够促进癌细胞紧密黏附于内皮细胞,进而穿透细胞外基质层,建立转移灶<sup>[15]</sup>。本研究中,GATA6 蛋白表达与年龄关联性不明显;与肿瘤最大径、病理学分级、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发关联性明显,且肿瘤最大径 $\geq 5$  cm、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、有复发者,其 GATA6 蛋白阳性表达率高,说明 GATA6 能够促进结肠癌进展、分化、转移,与上述机制讨论符合。此外,由于 GATA6 是 Wnt/ $\beta$ -catenin、Wnt/JNK 信号通路的调控点,若药物能沉默 GATA6 表达,其肿瘤细胞信号通路可被截断,肿瘤细胞的生长可得到有效抑制<sup>[16-17]</sup>。

TRPC6 能促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,其机制与加速细胞周期 G2/M 有关<sup>[18-19]</sup>,TRPC6 能促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达,而高水平的 VEGF 意味着肿瘤内部的血管密度增加,实验研究表明,若

使用 TRPC6 抑制剂,则明显减少肝脏肿瘤体积以及血管数量<sup>[20]</sup>。Yang 等<sup>[21]</sup>研究提示,对 TRPC6 的抑制可以减弱非小细胞肺癌(NSCLC)细胞的增殖和侵袭,进一步的体内研究可考虑使用特定的 TRPC6 阻断剂来治疗 NSCLC。本研究中,结肠癌组 TRPC6 阳性率高于癌旁组;结肠癌组 TRPC6 蛋白表达评分和 TRPC6 蛋白表达水平均高于癌旁组;TRPC6 蛋白表达与年龄关联性不明显;与肿瘤最大径、病理学分级、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、复发关联性明显,说明 GATA6 与结肠癌进展、分化、转移密切相关;此外,本研究也发现 GATA6、TRPC6 阴性组 5 年生存率及生存期均明显高于 GATA6、TRPC6 阳性组,说明 GATA6、TRPC6 蛋白低表达的原发性结肠癌患者能获得较好的预后。与上述研究的结论一致。

综上所述,GATA6、TRPC6 蛋白在结肠癌组织中表达量增加,GATA6、TRPC6 可能在结肠癌的发生发展过程中起促进作用;GATA6、TRPC6 蛋白低表达的结肠癌患者可能获得较好的预后。

### 参考文献

- [1] Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(346): 346-392.
- [2] Hsiao KY, Lin YC, Gupta SK, et al. Noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2339-3250.
- [3] 张忠涛,蔡军. 结肠癌多学科综合治疗协作组诊疗模式专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1): 44-45.
- [4] 李新峰,侯臣芳. 腹腔镜结肠癌根治术与开腹结肠癌根治术的近、远期疗效对比[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(4): 584-587.
- [5] 丁晓蕊,刘成霞,贾兴芳. 初发结直肠癌 TNM 分期、生长部位以及性别与患者空腹血脂水平的相关性[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(3): 364-366.

- [6] Murphy JM, Czabotar PE, Hildebrand JM, et al. The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism [J]. *Immunity*, 2013, 39:443–453.
- [7] Wang H, Sun L, Su L, et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 [J]. *Mol Cell*, 2014, 54:133–146.
- [8] Wu J, Huang Z, Ren J, et al. Mkl1 knockout mice demonstrate the indispensable role of Mkl1 in necroptosis [J]. *Cell Res*, 2013, 23:994–1006.
- [9] Yang H, Antoine JD, Andersson U. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(6):865–873.
- [10] Yun HB, Chon JS, Choi SY, et al. Pathophysiology of endometriosis: role of high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 developing inflammation in endometrium [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148165.
- [11] American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996 [J]. *Fertil Steril*, 1997, 67(5):817–821.
- [12] Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy [J]. *Am J Obstet Gynecol*. 1975, 122(2):262–263.
- [13] Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities [J]. *Fertil Steril*, 1997, 68(4):585–596.
- [14] Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, et al. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(4):997–1002.
- [15] Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y, et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 179:170–174.
- [16] Sbracia M, Valeri C, Antonini G, et al. Fas and fas-ligand in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis: the possible immune privilege of ectopic endometrium [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(1):81–86.
- [17] Gebel HM, Braun DP, Tambur A, et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis [J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(6):1042–1047.
- [18] Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2001, 943:131–147.
- [19] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality [J]. *Science*, 1999, 285(5425):248–251.
- [20] Shimizu K, Kamada Y, Sakamoto A, et al. High expression of high-mobility group box 1 in menstrual blood: implications for endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(11):1532–1537.

收稿日期:2019-08-07 编辑:王海琴

(上接第 445 页)

- [6] Marziyeh SJ, Hill JW, Fahimeh RT, et al. Hypomethylation of specific CpG sites in the promoter region of steroidogenic genes (GATA6 and StAR) in prenatally androgenized rats [J]. *Life Sci*, 2018, 207(1):105–109.
- [7] Donati G, Rognomi E, Hiratsuka T, et al. Wounding induces dedifferentiation of epidermal Gata6<sup>+</sup> cells and acquisition of stem cell properties [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(6):603–613.
- [8] Meng Y, Moore R, Tao W, et al. GATA6 phosphorylation by Erk1/2 propels exit from pluripotency and commitment to primitive endoderm [J]. *Dev Biol*, 2018, 436(1):55–65.
- [9] Guoping M, Ran L, Yanru Q. miR-143 inhibits cell proliferation of gastric cancer cells through targeting GATA6 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(7):1023–1029.
- [10] Li H, Feng C, Shi S. miR-196b promotes lung cancer cell migration and invasion through the targeting of GATA6 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1):247–252.
- [11] 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010 年版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(11):865–875.
- [12] Yoon CH, Kim TW, Koh SJ. Gata6 in pluripotent stem cells enhance the potential to differentiate into cardiomyocytes [J]. *BMB Rep*, 2018, 51(2):85–91.
- [13] Fantini S, Salsi V, Reggiani L, et al. The miR-196b miRNA inhibits the GATA6 intestinal transcription factor and is upregulated in colon cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):4747–4749.
- [14] 才锦麟, 阿力亚, 何强. 慢病毒介导的 GATA6 基因沉默对肝癌 Huh-7 细胞凋亡的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(5):938–942.
- [15] Sulahian R, Casey F, Shen J, et al. An integrative analysis reveals functional targets of GATA6 transcriptional regulation in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(49):5637–5648.
- [16] Lu Y, Zhao X, Liu Q, et al. lncRNA MIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Nat Med*, 2017, 23(11):1331–1341.
- [17] Tian F, Chen J, Zheng S, et al. miR-124 targets GATA6 to suppress cholangiocarcinoma cell invasion and metastasis [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):175.
- [18] 王朕华, 井佳雨, 王悦, 等. 阻断 TRPC6 通道对子宫内癌细胞和裸鼠移植瘤放射敏感性的影响 [J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(5):346–349.
- [19] Chaudhuri P, Rosenbaum MA, Birbaumer L, et al. Integration of TRPC6 and NADPH oxidase activation in lysophosphatidylcholine-induced TRPC5 externalization [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(5):C541–C555.
- [20] 孙宏伟, 沈锋, 王以政, 等. TRPC6 对肝癌细胞增殖的介导 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2009, 15(9):697–699.
- [21] Yang LL, Liu BC, Lu XY, et al. Inhibition of TRPC6 reduces non-small cell lung cancer cell proliferation and invasion [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):5123–5134.

收稿日期:2019-07-05 修回日期:2019-08-05 编辑:石嘉莹