

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.030

Musashi-1 和 β -catenin 在子宫内膜中的表达 及其在内膜异位病灶形成中的作用 *

蒋雪霞 尹道英 李晓玲 杨 艳 王博伟

(重庆医科大学附属永川中医院 / 重庆市永川区中医院妇产科 重庆 402160)

摘要 目的:检测 Musashi-1 和 β -连环蛋白(β -catenin)在子宫内膜异位症(EMs)患者的在位内膜和异位内膜中的表达,并初步探讨作用机制。**方法:**2016 年 9 月至 2018 年 9 月,收集 EMs 患者的在位内膜(在位内膜组,28 例)、异位内膜(异位内膜组,24 例)和非 EMs 患者的正常内膜(正常内膜组,30 例),采用实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)试验检测 Musashi-1 和 β -catenin 在各组内膜组织中的表达情况,并分析 Musashi-1 和 β -catenin 在各组内膜组织中的表达相关关系。**结果:**在位内膜组和异位内膜组中,Musashi-1 和 β -catenin 的相对表达量均明显高于正常内膜组($P<0.05$),而在位内膜组与异位内膜组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。在位内膜组和正常内膜组中,增生期的 Musashi-1 和 β -catenin 相对表达量显著高于分泌期($P<0.05$),而异位内膜组中,在增生期和分泌期 Musashi-1 和 β -catenin 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在位内膜组和异位内膜组中,Musashi-1 和 β -catenin 表达之间均呈正相关性($P<0.05$),而正常内膜组中,两者表达之间无明显相关性($P>0.05$)。**结论:**在 EMs 的发病过程中,干细胞标志物 Musashi-1 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路参与并促进子宫内膜异位病灶的形成。

关键词:子宫内膜异位症;Musashi-1; β -连环蛋白;作用机制

中图分类号:R711.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)06-1138-05

Expression of Musashi-1 and β -catenin in Endometrium and Its Role in the Formation of Endometriosis Lesions*

JIANG Xue-xia, YIN Dao-ying, LI Xiao-ling, YANG Yan, WANG Bo-wei

(Department of Gynecology and Obstetrics, Yongchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University /
Chongqing Yongchuan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, 402160, China)

ABSTRACT Objective: To detect the expressions of Musashi-1 and β -catenin in the eutopic endometrium and ectopic endometrium of patients with endometriosis (EMs), and to preliminarily explore the possible mechanism. **Methods:** Eutopic endometrium of patients with EMs (eutopic endometrium group, 28 cases), ectopic endometrium of patients with EMs (ectopic endometrium group, 24 cases) and normal endometrium of people without EMs (normal endometrium group, 30 cases) were collected during September 2016 to September 2018. The expression of Musashi-1 and β -catenin in the endometrium tissue of each group was detected by real time fluorescence quantitative PCR (Real-time PCR) test, and the correlation between the expression of Musashi-1 and β -catenin in the endometrium tissue of each group was analyzed. **Results:** The relative expression quantity of Musashi-1 and β -catenin in the eutopic endometrium group and the ectopic endometrium group was significantly higher than those in the normal endometrium group ($P<0.05$), while there was no difference between the eutopic endometrium group and the ectopic endometrium group ($P>0.05$). In the eutopic endometrium group and the normal endometrium group, the relative expression quantity of Musashi-1 and β -catenin in the proliferative period was significantly higher than those in the secretory period ($P<0.05$), but there was no difference between the proliferative period and the secretory period in the ectopic endometrium group ($P>0.05$). There was a positive correlation between the expression of Musashi-1 and β -catenin in the eutopic endometrium group and the ectopic endometrium group ($P<0.05$), but there was no correlation between the expression of Musashi-1 and β -catenin in the normal endometrium group ($P>0.05$). **Conclusion:** In the pathogenesis of EMs, stem cell marker Musashi-1 may participate in and promote the formation of endometriosis lesions by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Key words: Endometriosis; Musashi-1; β -catenin; Mechanism of action

Chinese Library Classification(CLC): R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1138-05

* 基金项目:重庆市卫生局科研基金项目(CW2014B136)

作者简介:蒋雪霞(1964-),女,大专,副主任医师,从事高危妊娠、产科急危重症诊治方面的研究,E-mail: imhdxo@163.com

(收稿日期:2018-09-12 接受日期:2018-09-30)

前言

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是常见的妇科良性疾病,其发病率仅次于妇科炎症性疾病和子宫纤维瘤,世界子宫内膜异位症研究基金组织的统计结果显示,高达10%-15%的女性患有EMs,而育龄期女性的发病率则更高^[1-3]。EMs是指在宫腔被覆内膜及宫体平滑肌层以外的部位出现具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)的慢性良性妇科疾病,常见的临床症状有痛经、盆腔疼痛、月经紊乱及不孕等,严重影响患者的生活质量,同时,EMs明显增加了患者罹患卵巢癌、淋巴瘤、皮肤癌和乳腺癌的机率^[4-6]。EMs虽是良性病变,但其具有多种类似恶性肿瘤的特性,如细胞粘附、迁移、血管生成和增殖等^[7]。目前,EMs的病因尚不明确,越来越多的研究提出,在子宫内膜组织中存在干细胞,其参与子宫内膜的周期性增生和修复等,而Musashi-1作为干细胞标志物,广泛用于多种组织干细胞的鉴定^[8,9]。β-连环蛋白(β-catenin)是一种转录共调节因子,是Wnt/β-catenin信号通路的核心分子,研究证实,在EMs内膜中,Wnt/β-catenin信号通路异常激活,表明β-catenin在EMs发生过程中可能发挥一定作用^[10]。本研究通过检测Musashi-1和β-catenin在EMs患者的在位内膜和异位内膜中的表达,并分析两者之间的表达相关关系,探讨EMs的发病机制,以期为EMs治疗提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取于2016年9月至2018年9月入住我院妇科的行开腹或腹腔镜手术,并经术后病理证实为EMs的患者28例。纳入标准:具备完整病历资料;术前六个月未服用激素类药物;术前未接受内分泌治疗;术后经病理诊断为EMs。排除标准:合并恶性肿瘤;合并全身性感染;严重肝肾功能不全等。EMs患者年龄23~45岁,平均(31.39±6.32)岁,在位内膜28例(同时切除子宫或诊断刮宫所得的内膜),其中增生期16例,分泌期12例;异位内膜24例(其中4例因其他原因未能取得异位内膜),其中增生期12例,分泌期12例,同期选择排除EMs的患者(不孕症、宫颈病变、卵巢良性病变等行开腹或腹腔镜手术)的正常子宫内膜30例,年龄23~46岁,平均(33.21±7.14)岁,其中增生期16例,分泌期14例。所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会审核同意。

1.2 试剂与仪器

Trizol试剂购自美国Invitrogen生命技术公司, RNA提取试剂盒和逆转录试剂盒购自北京天根生化科技有限公司, Real-time PCR引物序列购自上海生工股份有限公司。

NanoDrop测定仪(ND-2000, NanoDrop科技有限责任公司), 荧光定量PCR仪(7300, 美国Applied Biosystems公司)。

1.3 实时荧光定量PCR(Real-time PCR)检测Musashi-1和β-catenin mRNA的表达

组织总RNA的提取:加入适量液氮至研钵中,将内膜组织在液氮中研磨成粉末,取适量粉末至EP管中,加入1 mL Trizol试剂,反复吹打混匀,参照RNA提取试剂盒说明书进行操作,采用NanoDrop测定仪检测总RNA浓度及纯度(OD_{260/280}值),

逆转录试剂盒进行逆转录,合成cDNA,置于-80℃冰箱冷冻保存。Real-time PCR引物序列如下, Musashi-1正向引物序列:5'-ATT TCC CCT CCT TTA CCC TTT C-3', Musashi-1反向引物序列:5'-GGG CTT CAC ATT CAC AAA CCT A-3',产物长度201bp; β-catenin正向引物:5'-TGA CCT GAG ACT GGA TGT AGA AA-3', β-catenin反向引物:5'-GCT GGA ATG ACA ACT GGA TAA AC-3',产物长度176bp;内参β-actin正向引物:5'-TGA CGT GGA CAT CCG CAA AG-3', β-actin反向引物:5'-CTG GAA GGT GGA CAG CGA GG-3',产物长度155bp。采用荧光定量PCR仪进行测定,每个样本设置3个复孔,反应条件如下,预变性:95℃, 15 min; PCR反应:95℃变性10 s, 60℃退火10 s, 72℃延伸40 s, 循环40次;融解曲线分析:95℃ 10 s, 65℃ 15 s, 95℃ 10 s。采用相对定量法计算目的基因相对表达量, $\Delta CT = CT_{\text{目的基因}} - CT_{\beta\text{-actin}}$, $\Delta\Delta CT = \Delta CT_{\text{实验组}} - \Delta CT_{\text{对照组}}$,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 值表示Musashi-1和β-catenin mRNA的相对表达量。

1.4 观察指标

比较各组内膜组织中Musashi-1和β-catenin的表达情况;比较不同月经周期中的各组内膜组织中Musashi-1和β-catenin的表达情况;分析Musashi-1和β-catenin在各组内膜组织中的表达相关关系。

1.5 统计分析

数据采用SPSS17.0软件进行统计分析。计量资料采用均值±方差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验。两测量指标的相关性采用Pearson直线相关分析法进行分析。检验水准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Musashi-1和β-catenin在各组内膜组织中的表达情况

Real-time PCR结果显示,在位内膜组和异位内膜组Musashi-1、β-catenin相对表达量均显著高于正常内膜组($P < 0.05$),而在位内膜组和异位内膜组Musashi-1、β-catenin相对表达量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 Musashi-1和β-catenin在各组内膜不同月经时期的表达情况

Real-time PCR结果显示,在位内膜组和正常内膜组中,增生期Musashi-1、β-catenin相对表达量显著高于分泌期(P 均 < 0.05),而异位内膜组中,增生期和分泌期的Musashi-1、β-catenin相对表达量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 Musashi-1和β-catenin的相关关系

Pearson直线相关分析法分析Musashi-1和β-catenin的表达相关性,通过分析Real-time PCR结果显示, Musashi-1和β-catenin在在位内膜组和异位内膜组中的表达呈正相关性($r=0.847, P=0.000; r=0.564, P=0.004$),见图1和图2;而在正常内膜组中, Musashi-1和β-catenin的表达之间相关性不明显($r=0.352, P=0.056$),见图3。

3 讨论

目前,存在多种关于EMs的发病机制学说,如子宫内膜种植学说、诱导学说和免疫学说等,但以上学说均不能完全阐明不同类型EMs的发病机制^[11]。Sampson的经血逆流学说是目前被广泛接受的EMs发病学说,据统计,约80%~90%女性会出

表 1 各组 Musashi-1 和 β -catenin 的相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of relative expression quantity of Musashi-1 and β -cateni in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Relative expression quantity of Musashi-1	Relative expression quantity of β -catenin
Normal endometrium group	30	1.74 $\pm$ 1.04	1.68 $\pm$ 0.85
Eutopic endometrium group	28	7.07 $\pm$ 1.53 ^a	9.63 $\pm$ 2.50 ^a
Ectopic endometrium group	24	7.17 $\pm$ 1.26 ^a	9.33 $\pm$ 1.43 ^a
F		165.699	193.826
P		0.000	0.000

Note: compared with normal endometrium group,^a $P < 0.05$.

表 2 各组内膜不同月经时期 Musashi-1 和 β -catenin 的相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the relative expression quantity of Musashi-1 and β -catenin in different menstrual periods of endometrium($\bar{x} \pm s$)

Groups	Periods	n	Relative expression quantity of Musashi-1	Relative expression quantity of β -catenin
Eutopic endometrium group	Proliferative period	16	8.03 $\pm$ 0.91	11.54 $\pm$ 0.86
	Secretory period	12	5.78 $\pm$ 1.22 ^a	7.06 $\pm$ 1.36 ^a
Ectopic endometrium group	Proliferative period	12	7.35 $\pm$ 1.11	9.50 $\pm$ 1.26
	Secretory period	12	7.01 $\pm$ 1.42	9.19 $\pm$ 1.61
Normal endometrium group	Proliferative period	16	2.42 $\pm$ 1.06	2.03 $\pm$ 0.98
	Secretory period	14	1.05 $\pm$ 0.32 ^a	1.22 $\pm$ 0.29 ^a

Note: compared with the proliferative period of the same group,^a $P < 0.05$.

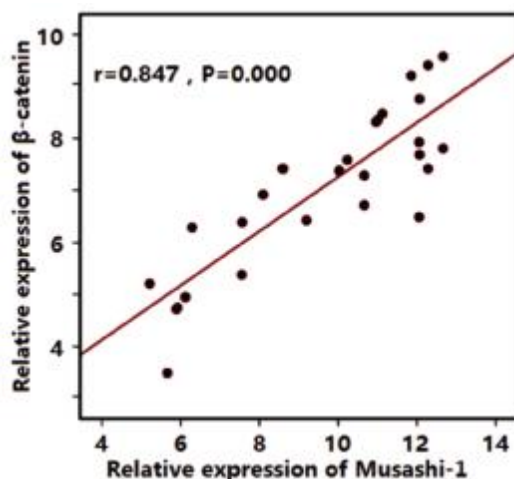


图 1 在位内膜组 Musashi-1 和 β -catenin 的相关关系

Fig. 1 Correlation between Musashi-1 and β -catenin in the eutopic endometrium group

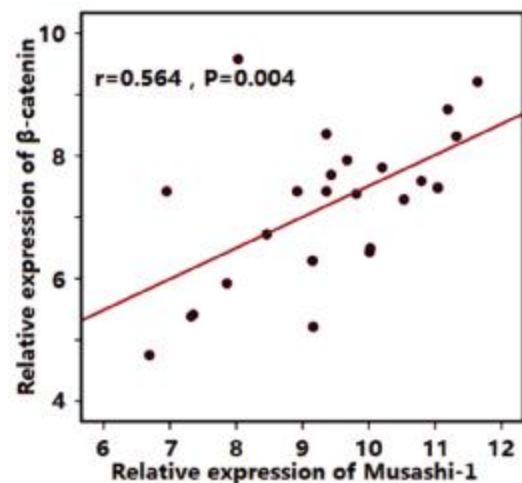


图 2 异位内膜组 Musashi-1 和 β -catenin 的相关关系

Fig. 2 Correlation between Musashi-1 and β -catenin in ectopic endometrium group

现经血逆流现象,而其中仅 10%~15%会发展为 EMs,提示经血逆流只是桥梁,EMs 的形成关键在于内膜的异位种植生长^[12,13]。有学者提出 EMs 是一种干细胞相关疾病,子宫内、外干细胞可能共同参与了 EMs 的形成和进展^[14,15]。Abreu JP 等^[16]的干细胞多谱系分化实验显示,子宫内膜细胞可形成类软骨样细胞,表明子宫内膜中可能存在多潜能干细胞。多个研究均印证了子宫内膜干细胞的存在,寻找能够准确分离子宫内膜干细胞的特异性标记物成为了研究热点^[17,18]。

Musashi 家族是一类进化保守的 RNA 结合蛋白, Musashi-1 基因定位于染色体 12q24,编码含有 362 个氨基酸的 Musashi-1 蛋白,其 N 端含 2 个 RNA 识别基序(RRM)的结构域,可对 mRNA 进行 5'-端加帽、3'-端加尾和剪切等修饰,调

节基因转录后的翻译过程。Musashi-1 在维持干细胞的增殖、肿瘤形成和进展等生理病理过程中发挥作用^[19]。Götte M 等^[20]发现,在 EMs 内膜组织中,Musashi-1 相对表达量显著高于正常内膜组织,本研究发现 Musashi-1 在 EMs 患者的在位内膜和异位内膜组织中呈高表达,与 Götte M 等的研究结果一致,由此推测 Musashi-1 可能参与内膜异位灶的形成,具有成为 EMs 干细胞的特异性标记物的潜能,为 EMs 的干细胞起源学说及郎景和^[21]的“在位内膜决定论”提供基础依据。

β -catenin 是经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的核心分子, β -catenin 能够与 T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)家族的转录因子结合,通过调节 TCF/LEF 家族的 DNA 结合蛋白的表达,对细胞行为进行调控^[22,23]。既往研究证实 Wnt/ β -catenin

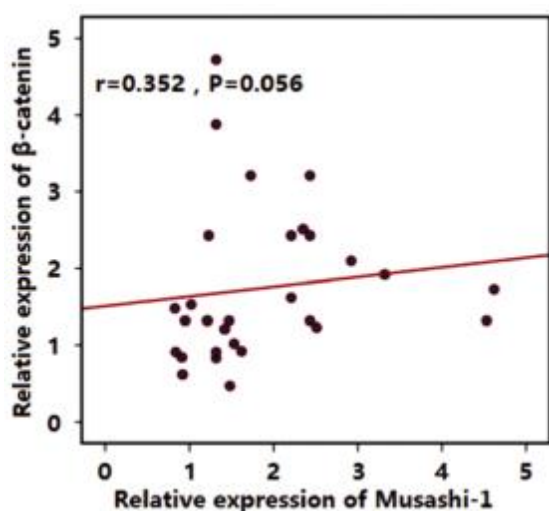
图3 正常内膜组 Musashi-1 和 β -catenin 的相关关系

Fig. 3 Correlation between Musashi-1 and β -catenin in normal endometrium group

信号通路与 EMs 相关,如在异位内膜组织中,WNT7a 的表达显著增加,WNT7a 可以诱导 HOXA10 表达,而 HOXA10 是 EMs 发展过程中的重要转录因子^[24]。调节 Wnt 信号通路的关键是足量、结构稳定且具有可溶性的 β -catenin,细胞内 β -catenin 的表达水平可以反映 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活情况。Wnt/ β -catenin 异常激活可导致肿瘤干细胞的无限增殖及生长,从而导致肿瘤形成。有研究证实,Wnt/ β -catenin 信号通路与乳腺癌、卵巢癌及宫颈癌等激素依赖性的妇科肿瘤形成、恶性进展及预后关系密切^[25,26]。本研究发现, β -catenin 在 EMs 在位内膜和异位内膜组的内膜中相对表达量增加,de Mattos RM 等^[27]在动物体内的研究发现,在 EMs 中存在 Wnt/ β -catenin 信号通路的高度激活现象,由此推测 Wnt/ β -catenin 信号通路可能促进了子宫内膜的异位种植,参与了子宫内膜异位病灶的形成,Wnt/ β -catenin 信号通路在 EMs 发生过程中起到一定的作用,并且这种作用可能与子宫内膜干细胞有关。

Rath G 等^[28]在乳腺癌组织中的研究发现,Musashi-1 可通过调节细胞自分泌,进而激活 Wnt/ β -catenin 信号转导通路,导致细胞异常增殖。本研究发现,在位内膜组和异位内膜组中,Musashi-1 和 β -catenin 的相对表达量均增强,且均呈正相关性。本研究推测,Musashi-1 和 β -catenin 在 EMs 形成和发展过程中可能发挥协同作用,干细胞标志物 Musashi-1 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,进而激活其下游靶基因,参与并促进了子宫内膜异位病灶的形成,将在后续研究对其内在调控机制进行深入探究。有学者认为 EMs 是雌激素依赖性疾病,局部高雌激素是子宫内膜异位种植的关键因素^[29],本研究发现,Musashi-1 和 β -catenin 在在位内膜组和正常内膜组的增生期内膜中的相对表达量显著增加,提示 Musashi-1 表达及其对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控可能受周期性变化的激素条件影响。Kulak J 等^[30]认为,在位内膜中芳香化酶可刺激雌激素合成,通过自分泌或旁分泌方式增加纤毛数量,进而增强子宫内膜的异位侵袭能力,后续研究将对 Kulak J 等的结论进行验证和深入的机制探讨。

综上所述,EMs 患者的在位内膜和异位内膜中的 Musashi-1 和 β -catenin 相对表达量显著增加,且 Musashi-1 和 β -catenin 表达之间呈正相关,提示在 EMs 的发病过程中,干细胞标志物 Musashi-1 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路参与并促进子宫内膜异位病灶的形成。

参考文献(References)

- [1] Kim HW, Yoo JE. Inhibitory effect of traditional Korean medicine on the recurrent endometriosis after laparoscopic excision: a case report [J]. Integr Med Res, 2018, 7(3): 296-301
- [2] Yoldemir T. Quality of life for women with endometriosis: premenopausal and postmenopausal perspectives [J]. Climacteric, 2018, 21(5): 411-412
- [3] Berger J, Henneman O, Rhemrev J, et al. MRI-Ultrasound Fusion Imaging for Diagnosis of Deep Infiltrating Endometriosis-A Critical Appraisal[J]. Ultrasound Int Open, 2018, 4(3): E85-E90
- [4] Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, et al. Unfolded protein response, a link between endometrioid ovarian carcinoma and endometriosis: A pilot study[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 5449-5454
- [5] Lee YH, Yang JX, Allen JC, et al. Elevated peritoneal fluid ceramides in human endometriosis-associated infertility and their effects on mouse oocyte maturation[J]. Fertil Steril, 2018, 110(4): 767-777
- [6] Krishnakumar S, Krishnakumar R, Hiwale S. Pregnancy through Assisted Reproductive Technology in a Patient with Thoracic Endometriosis Syndrome[J]. J Hum Reprod Sci, 2018, 11(2): 198-201
- [7] Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis [J]. Fertil Steril, 2017, 108(6): 872-885
- [8] 王颖,樊利芳.干细胞基因 Musashi-1 研究进展[J].中国肿瘤临床, 2014, 41(4): 269-271
- [9] Yu CX, Song JH, Liang L. Correlation of changes of (non)exfoliated endometrial organelles and expressions of Musashi-1 and β -catenin with endometriosis in menstrual period[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(12): 861-867
- [10] Wang C, Zhang J, Fok KL, et al. CD147 Induces Epithelial-to-Mesenchymal Transition by Disassembling Cellular Apoptosis Susceptibility Protein/E-Cadherin/ β -Catenin Complex in Human Endometriosis[J]. Am J Pathol, 2018, 188(7): 1597-1607
- [11] 宁丽,陈莹,庄如锦,等.子宫内膜异位症发病机制的研究进展[J].现代生物医学进展, 2016, 16(3): 593-596, 556
- [12] Jaiman S, Pochiraju M, Gundabattula SR, et al. Malignant Transformation of Pelvic Endometriosis: Case Series and Review of the Literature[J]. Int J Surg Pathol, 2015, 23(6): 465-471
- [13] Hirsch M, JMN D, Kuszniir JO, et al. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(4): 452-464
- [14] Luckow Invitti A, Schor E, Martins Parreira R, et al. Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1287-1296
- [15] Li F, Alderman MH, Tal A, et al. Hematogenous Dissemination of Mesenchymal Stem Cells from Endometriosis [J]. Stem Cells, 2018, 36(6): 881-890
- [16] Abreu JP, Rebelatto CLK, Savari CA, et al. The Effect of Mesenchymal Stem Cells on Fertility in Experimental Retrocervical

- Endometriosis[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39(5): 217-223
- [17] 杨云. 子宫内膜干细胞学说在子宫内膜异位症中的作用及研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(28): 4250-4256
- [18] Koipallil Gopalakrishnan AR, Kishore U, Madan T. Mesenchymal stem cells: a promising tool for targeted gene therapy of endometriosis[J]. Regen Med, 2017, 12(1): 69-76
- [19] Ma L, Xu YL, Ding WJ, et al. Prognostic value of Musashi-1 in endometrioid adenocarcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 4564-4572
- [20] Gütte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma[J]. J Pathol, 2008, 215(3): 317-329
- [21] 郎景和. 子宫内膜异位症的研究与设想[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8): 478-480
- [22] Zhang L, Xiong W, Xiong Y, et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis[J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(7): 526-535
- [23] Zhu X, Li Y, Zhou R, et al. Knockdown of E-cadherin expression of endometrial epithelial cells may activate Wnt/ β -catenin pathway in vitro[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(1): 117-123
- [24] Zanatta A, Pereira RM, Rocha AM, et al. The relationship among HOXA10, estrogen receptor α , progesterone receptor, and progesterone receptor B proteins in rectosigmoid endometriosis: a tissue microarray study[J]. Reprod Sci, 2015, 22(1): 31-37
- [25] 洪星辉, 黄金玲. Wnt/ β 连环素和 NF- κ B 信号通路对磷脂酶 D 的调控作用及其与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(5): 779-783
- [26] Xu H, Yang JJ, Wang CH, et al. Effect of Wnt/ β -catenin signal pathway on of matrix metalloproteinase-7 and vascular endothelial growth factor gene expressions in endometriosis [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016, 43(4): 573-577
- [27] de Mattos RM, Pereira PR, Barros EG, et al. Aberrant levels of Wnt/ β -catenin pathway components in a rat model of endometriosis [J]. Histol Histopathol, 2016, 31(8): 933-942
- [28] Rath G, Jawanjal P, Salhan S, et al. Clinical significance of inactivated glycogen synthase kinase 3 β in HPV-associated cervical cancer: Relationship with Wnt/ β -catenin pathway activation [J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(5): 460-478
- [29] 刘鑫, 王化丽, 王悦阳, 等. 雌激素对子宫内膜异位症患者位于子宫内膜间质细胞合成 NGF 及 COX-2 的影响及传导通路研究 [J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(1): 51-53, 65
- [30] Kulak J, Fischer C, Komm B, et al. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model [J]. Endocrinology, 2011, 152(8): 3226-3232

(上接第 1102 页)

- [14] 杨金荣, 曾云, 于明. 急性髓系白血病 FLT3 基因突变研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1104-1107
- [15] 唐艳萍, 蔡政民, 唐亚梅, 等. 成人和儿童急性白血病常见融合基因表达的比较[J]. 广西医学, 2017, 39(7): 952-954
- [16] 唐艳萍, 蔡政民, 唐亚梅, 等. 表达融合基因的急性 B 淋巴细胞白血病患者形态学和免疫表型特点 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(7): 1097-1100
- [17] Aref S, Al K T, Zeed T A, et al. The Prognostic Relevance of BAALC and ERG Expression Levels in Cytogenetically Normal Pediatric Acute Myeloid Leukemia [J]. Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion An Official Journal of Indian Society of Hematology & Blood Transfusion, 2015, 31(1): 21-8
- [18] 马云云. 阿米洛利对髓细胞白血病细胞作用的研究[D]. 兰州大学, 2016
- [19] 闫理想, 史哲新, 杨向东, 等. 益气养阴方对白血病干细胞 MDR1 mRNA 和 P-gp 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(12): 1491-1495
- [20] Latuske EM, Stamm H, Klokow M, et al. Combined inhibition of GLI and FLT3 signaling leads to effective anti-leukemic effects in human acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget, 2017, 8 (17): 29187-29201
- [21] 郑博杨, 侯金晓, 李慧波, 等. 浅议与 APL 预后密切相关的因子[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(12): 2397-2400
- [22] Zhang J, Shi J, Zhang G, et al. BAALC, and ERG, expression levels at diagnosis have no prognosis impact on acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Annals of Hematology, 2018, 10(12): 1-7
- [23] Rashed R A, Kadry D Y, El T M, et al. Relation of BAALC and ERG Gene Expression with Overall Survival in Acute Myeloid Leukemia Cases[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2015, 16 (17): 7875-7882
- [24] 杨海燕, 周静东, 杨磊, 等. 急性髓系白血病患者 BAALC 的表达及其临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(2): 169-174
- [25] Guo X, Shi P, Chen F, et al. Low MDR1 and BAALC expression identifies a new subgroup of intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia with a favorable outcome [J]. Blood Cells Mol Dis, 2014, 53(3): 144-148
- [26] 董小林, 张少君, 邱桂华, 等. BAALC 蛋白在急性白血病中的表达及其临床意义[J]. 海南医学, 2014, 25(5): 639-641