

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.030

结肠直肠腺瘤和结肠直肠腺癌组织中 STAT3, Bcl-2 和 MMP-2 的表达及意义*

杜 豆¹ 彭 军¹ 李智信¹ 罗文伟¹ 任建强¹ 王启林²

(1 湖南省湘潭市中心医院病理科 湖南 湘潭 411100; 2 昆明医科大学第三附属医院 云南 昆明 650118)

摘要 目的: 探讨信号转导和转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), Bcl-2 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP-2) 在结肠直肠腺瘤和结肠直肠腺癌中的表达, 研究其与结肠直肠腺癌临床病理特征和预后的关系, 阐明三者结肠直肠腺癌的浸润转移、判断预后中的作用。**方法:** 选取我院 2011 年 9 月至 2013 年 8 月结肠直肠黏膜慢性炎 100 例, 结肠直肠腺瘤 100 例, 结肠直肠腺癌 200 例石蜡标本, 其中结肠直肠腺癌伴远处转移 70 例, 无远处转移 130 例, 采用 Envision 二步法检测 STAT3, Bcl-2 和 MMP-2 在三种组织中的表达。**结果:** STAT3, Bcl-2 和 MMP-2 在结肠直肠腺瘤、腺癌的阳性表达率明显高于在结肠直肠黏膜慢性炎中的阳性表达率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); STAT3、MMP-2 在结肠直肠腺癌伴有远处转移病例的阳性表达率明显高于没有远处转移的病例, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Bcl-2 在结肠直肠腺癌伴有远处转移病例的阳性表达率与没有远处转移病例的阳性表达率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** STAT3, Bcl-2 和 MMP-2 均与结肠直肠癌的发生、发展有关; STAT3 和 MMP-2 与结肠直肠癌的远处转移相关, 可能提示患者预后不良, 可作为评价结肠直肠腺癌复发与转移、不良生存预后的候选临床标志。

关键词: 结肠直肠腺瘤; 结肠直肠腺癌; 信号转导和转录活化因子 3; 原癌基因蛋白质 c-bcl-2; 基质金属蛋白酶; 病理学

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7114-04

The Expressions and Clinical Significance of STAT3, Bcl-2, and MMP2 in Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas*

DU Dou¹, PENG Jun¹, LI Zhi-xin¹, LUO Wen-wei¹, REN Jian-qiang¹, WANG Qi-lin²

(1 Pathology Department of Xiangtan Central Hospital, Xiangtan, Hunan, 411100, China;

2 The third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650118, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions of signal transducer and activator of transcription factor 3 (STAT3), Bcl-2, and matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) in colorectal adenomas and adenocarcinomas, and to explore the relationship with the colorectal clinicopathological features and prognosis of intestinal adenocarcinomas, and their roles in the invasion, metastasis and the prognosis of a colorectal cancer. **Methods:** The samples were selected from our hospital from September 2011 to August 2013, including 100 cases of paraffin-coded colorectal mucosae with chronic inflammation, 100 cases of paraffin-coded colorectal adenoma and 200 cases of paraffin-coded colorectal adenocarcinomas (70 cases with metastasis and 130 cases without distant metastasis). Envision two-step method was used to detect the expressions of STAT3, Bcl-2, and MMP-2 in each sample. **Results:** The expression of STAT3, Bcl-2, and MMP-2 in colorectal adenomas and adenocarcinomas were significantly higher than those in colorectal mucosae with chronic inflammation ($P < 0.05$). The expressions of STAT3 and MMP-2 in colorectal adenocarcinomas with distant metastasis were significantly higher than those without distant metastasis ($P < 0.05$). No significant difference of Bcl-2 expression was observed in colorectal adenocarcinomas with and without distant metastasis ($P > 0.05$). **Conclusions:** STAT3, Bcl-2 and MMP-2 were associated with the occurrence and development of colorectal carcinoma. STAT3 was associated with the distant metastasis of colorectal carcinoma and might indicate a poor prognosis. STAT3 might be used as a candidate clinical sign for the recurrence, metastasis, and poor survival prognosis of colorectal adenocarcinoma.

Key words: Colorectal adenoma; Colonic adenocarcinoma of rectum; Signal transduction and activation of transcription factor 3; Proto oncogene proteins c-bcl-2; Matrix metalloproteinase; Pathology

Chinese Library Classification (CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7114-04

前言

结肠直肠腺癌是胃肠道中常见的恶性肿瘤。其发病率与病

死率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌和原发性肝癌。目前腺瘤癌序列的理论被认为是结肠直肠癌比较可靠的发病机制。虽然已经确定了许多原癌基因和抑癌基因都参与了结

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2012Z07)

作者简介: 杜豆(1981-), 女, 主要研究方向: 癌症的病理学诊断, 电话: 0731-58214965, E-mail: duddou@126.com

(收稿日期: 2014-06-20 接受日期: 2014-07-11)

肠直肠癌的发生发展过程,但对结肠直肠癌的分子机制仍知之甚少。信号转导和转录激活因子信号通路在恶性肿瘤的发生发展过程中可能起着重要的作用。STAT3 是 STAT 家族的 - 员,这些蛋白质的转录因子是细胞质和细胞因子和生长因子的重要介质。STATs 的蛋白在调节细胞的增殖,分化和凋亡的过程中起着重要作用^[1]。Bcl-2 家族蛋白是在细胞凋亡过程中起关键性作用的 - 类蛋白质。在线粒体上,Bcl-2 家族蛋白通过与其他凋亡蛋白的协同作用,调控线粒体结构与功能的稳定性,发挥着细胞凋亡 " 主开关 " 的作用^[2-4]。MMP-2 是 - 类结构中含 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 的蛋白水解酶类,主要参与细胞外基质的代谢。笔者采用免疫组化方法检测 STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 在结肠直肠腺瘤和结肠直肠癌中的表达,以探讨 STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 在结肠直肠癌发生发展中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

选取我院 2011 年 9 月至 2013 年 8 月行手术切除标本,按诊断分为:(1)结肠直肠黏膜慢性炎 100 例,其中男 60 例,女 40 例,年龄 25~70(46 ± 9)岁;(2)结肠直肠腺瘤 100 例,其中男 64 例,女 36 例,年龄 18~72(47 ± 11)岁;(3)结肠直肠腺瘤无远处转移 130 例,其中男 70 例,女 60 例,年龄 35-68(46 ± 11)岁;(4)结肠直肠腺瘤伴远处转移 70 例,其中男 48 例,女 22 例,年龄 39~74(49 ± 10)岁。根据 WHO 分类将结肠直肠腺瘤的患者分为低级别上皮内瘤变和高级别上皮内瘤变。

1.2 方法

标本全部经 10%福尔马林固定,固定时间 >6 h,常规脱水,石蜡包埋,HE 染色,光镜观察,免疫组化采用 EnVision 二步法,DAB 显色,苏木素核复染,STAT3 鼠抗人单克隆抗体(即用型)购于美国 Santa Gruz 公司、Bcl-2 鼠抗人单克隆抗体(即用型)购于上海基因科技有限公司、MMP-2 鼠抗人单克隆抗体(即用型)购于美国 Santa Gruz 公司,用已知阳性切片作为阳性对照,用 PBS 缓冲液代替 - 抗做阴性对照。具体操作均按试剂说明书进行。

1.3 判定标准

判读根据染色程度和染色细胞百分率进行评定和分析。染色程度:基本不着色为 0 分,着色淡为 1 分,着色适中为 2 分,着色深为 3 分;染色细胞百分率:无为 0 分,<25%为 1 分,25%~50%为 2 分,>50%为 3 分。每张切片的染色程度得分与染色细胞百分率得分各自相乘,为其最后得分;0~1 分为阴性(-),2~3 分为(+),4~6 分为(2+),6 分以上(3+)。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 表达阳性率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 在结肠直肠黏膜慢性炎中的阳性表达率分别为 0(0/100),0.5%(2/100),4%(4/100);在结肠直肠腺瘤中的阳性表达率分别为 4%(4/100),10%(10/100),16%(15/100);在结肠直肠腺瘤无远处转移中的阳性表达率分别为 28.5%

(20/70),37.1%(26/70)和 40.0%(28/70),明显高于腺瘤($P < 0.05$);STAT3 和 MMP-2 在结肠直肠腺瘤伴有远处转移病例中的阳性表达率分别为 92.3%(120/130)和 61.5%(80/130),明显高于结肠直肠腺瘤及结肠直肠腺瘤无远处转移病例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Bcl-2 在结肠直肠腺瘤伴有远处转移病例中的阳性表达率为 30.7%(40/130),与结肠直肠腺瘤无远处转移病例中的阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1~3。

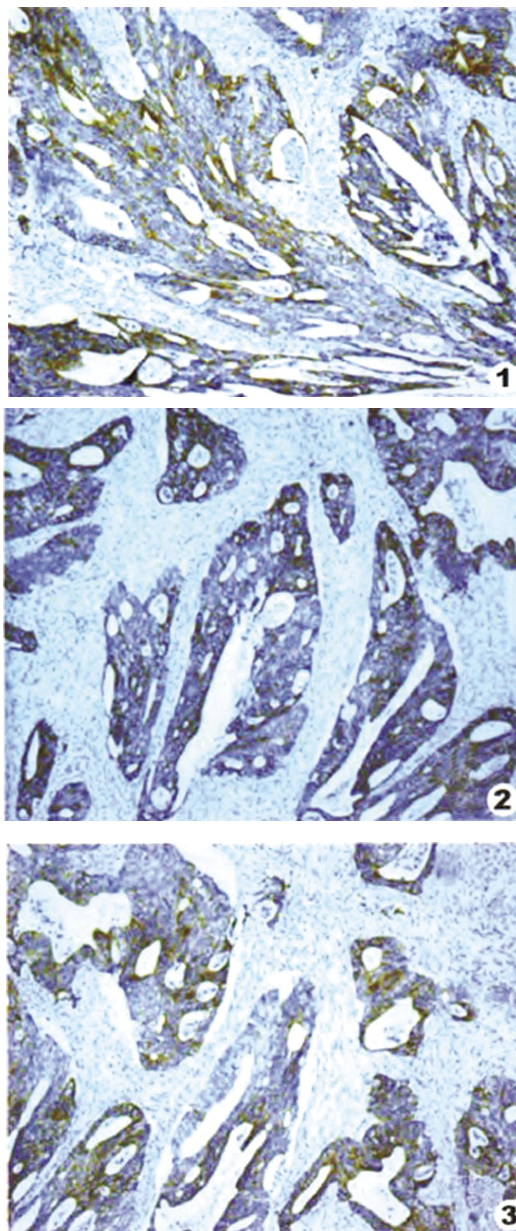


图 1 信号转导和转录激活因子 3(STAT3)在结肠直肠腺瘤中呈胞浆阳性表达(Envision 法× 100);图 2 Bcl-2 在结肠直肠腺瘤中呈胞浆阳性表达(Envision 法× 100);图 3 基质金属蛋白酶(MMP)2 在结肠直肠腺瘤中呈胞浆阳性表达(Envision 法× 100)

Fig. 1 positive cytoplasmic expression of the signal transducer and activator of transcription factor 3 (STAT3)in colorectal adenocarcinoma (Envision× 100); Fig. 2 positive cytoplasmic expression of Bcl-2 in colorectal adenocarcinoma (Envision× 100); Fig. 3 positive cytoplasmic expression of matrix metaslloproteinase (MMP) 2 in colorectal adenocarcinoma (Envision × 100)

3 讨论

结肠直肠癌的发生、发展是多因素、多阶段、多步骤的过程,虽然已经确定了许多原癌基因和抑癌基因都参与了结肠直肠癌的发生发展过程,但对结肠直肠癌的分子机制仍知之甚少,STAT3 是 - 种重要的核转录因子,它首先被确定为 - 种 DNA 结合因子,选择性地结合白细胞介素 6(IL-6)。STAT3 由许多细胞因子和生长因子(包括表皮生长因子,血小板衍生的生长因子,IL-6)以及由致癌基因蛋白(如 Src 和 Ras)激活。其含有 SH2 和 SH3 结构域,可与特定的含磷酸化酪氨酸的肽段结合。当 STAT 被磷酸化后,发生聚合成为同源或异源二聚体形式的活化的转录激活因子,进入细胞核内与靶基因启动子序列的特定位点结合,促进其转录。STAT3 蛋白的生物学功能非常广泛。STAT3 蛋白在调控细胞增殖,存活,凋亡和分化中起着至关重要的作用,但 STAT3 过度表达和异常激活则具有致癌作用^[5-7],目前已经有多项研究表明 STAT3 与多种恶性肿瘤的发生发展有关,包括淋巴造血系统肿瘤,卵巢癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,胰腺癌,星形胶质细胞瘤,前列腺癌,胃癌等^[8-12]。

本组研究发现 STAT3 在结肠直肠癌腺瘤中的表达显著高于结肠直肠腺瘤,在结肠直肠腺瘤伴远处转移中的表达显著高于结肠直肠腺瘤无远处转移。表明 STAT3 在结肠腺瘤发生发展和侵袭中有显著的相关性。MMP-2 具有降解细胞外基质及血管基底膜等的作用,在血管形成、伤口愈合、肿瘤浸润和纤维化等方面起着重要的作用^[13],目前已有研究认为 MMP-2 与多种恶性肿瘤形成有关,包括肝癌,胃癌,膀胱癌,肾细胞癌等^[14],本组研究发现 MMP-2 在结肠直肠腺瘤中的表达显著高于结肠直肠腺瘤,在结肠直肠腺瘤伴远处转移病例中的表达显著高于结肠直肠腺瘤无远处转移病例。Bcl-2(B-cell/lymphoma/leukemia-2)由 239 个氨基酸组成,分子量为 25~26 KD,位于线粒体膜内质网和核膜等处,Bcl-2 家族的所有成员至少有含有 - 个 Bcl-2 同源结构域(BHLBH4)。Bcl-2 亚族蛋白大都含有 BHL 和 BH4 结构域。Bcl.2 蛋白家族是调节细胞凋亡的关键元件,它们受自身基因表达量的高低和蛋白质修饰的调控,如氨基酸的磷酸化,Bcl-2 可通过抑制半胱天冬蛋白酶激活所需的适配体活性而使细胞生存,但它的过表达又会引发癌症,目前已有研究发现 Bcl-2 在多种恶性肿瘤中有致癌作用,包括淋巴造血系统肿瘤,胰腺癌,乳腺癌等^[15,16],本组研究发现 Bcl-2 在结肠直肠腺瘤中的表达显著高于结肠腺瘤,在结肠直肠腺瘤伴远处转移中的表达与结肠直肠腺瘤无远处转移差异无统计学意义($P>0.05$)。

本组研究结果表明,STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 三者的表达在结肠直肠黏膜慢性炎,结肠直肠腺瘤及结肠直肠腺瘤中的表达呈递增趋势。因此认为这些蛋白质可能与结肠直肠腺瘤从腺瘤到癌的发生发展有关。特别是发现 STAT3 与结肠直肠癌伴远处转移有关,因此认为,STAT3 可能与结肠直肠腺瘤患者预后不良有关。刘跃晖等^[17]报道,VEGFR2 和 VEGF 是评价结肠直肠癌恶性程度、临床病理分期、淋巴结转移的有价值指标;通过对其进行联合检测,有助于预测结肠直肠癌患者的浸润、转移情况及预后,指导临床采用合理的治疗方案。本文结果显示,STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 参与了结肠直肠癌的演变过程,特别

是 STAT3 与结肠直肠癌的预后不良有密切关系,深入研究有助于阐明 STAT3,Bcl-2 和 MMP-2 在结肠直肠癌发生中的作用机制,为研制新型靶向药物提供理论依据^[18-20],对评价结肠直肠癌发生发展,复发与转移,临床治疗及预后评估等均有重要意义。

参考文献(References)

- [1] 李琼,朱玲. STAT3 与结直肠癌的研究进展[J]. 四川生理科学杂志, 2013, 35(2): 91-93
Li Qiong, Zhu Ling. Advances in research on STAT3 and colorectal cancer [J]. Sichuan Journal of Physiological Sciences, 2013, 35(2): 91-93
- [2] Nguyen AV, Wu YY, Liu Q, et al. STAT3 in epithelial cells regulates inflammation and tumor progression to malignant state in colon[J]. Neoplasia, 2013, 15(9): 998-1008
- [3] 祝普利,王德盛,周亮,等. STAT3 通过调控基质金属蛋白酶参与肝癌的侵袭[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(11): 2001-2004
Zhu Pu-li, Wang De-sheng, Zhou Liang, et al. STAT3 Participated in the Evasion of the Liver Cancer through Regulation Matrix Metalloproteinases [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(11): 2001-2004
- [4] Matsumura A, Kubota T, Taiyoh H, et al. HGF regulates VEGF expression via the c-Met receptor downstream pathways, PI3K/Akt, MAPK and STAT3, in CT26 murine cells [J]. Int J Oncol, 2013, 42(2): 535-542
- [5] 苟泽鹏,王德盛,周亮,等. STAT3 蛋白在肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(7): 520-524
Gou Ze-peng, Wang De-sheng, Zhou Liang, et al. STAT3 protein expression profile and its clinical significance in hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2013, 29(7): 520-524
- [6] 韩春生,陈艳,伍学强. STAT3 在肿瘤形成中的作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 517-520
Han Chun-sheng, Chen Yan, Wu Xue-qiang. Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in the Development of Tumors[J]. Journal of Experimental Hematology, 2013, 21(2): 517-520
- [7] 吴庭玉,崔龙,刘辰莹,等. 白介素 22 活化 STAT3 信号通路促进结肠癌细胞的增殖及其可能机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(3): 284-288
Wu Ting-yu, Cui Long, Liu Chen-ying, et al. Interleukin-22 promotes proliferation of colorectal cancer cells via STAT3 signaling activation and its possible mechanism[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2013, 20(3): 284-288
- [8] Zhao SH, Zhao F, Zheng JY, et al. Knockdown of stat3 expression by RNAi inhibits in vitro growth of human ovarian cancer [J]. Radiol Oncol, 2011, 45(3): 196-203
- [9] 金灿辉,陈建民,王公平,等. PTEN 和 STAT3 在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(6): 1184-1186
Jin Can-hui, Chen Jian-min, Wang Gong-ping. Expression of PTEN and STAT3 in colorectal carcinoma and its clinical significance[J]. Journal of Modern Oncology, 2011, 19(6): 1184-1186
- [10] Won C, Lee CS, Lee JK, et al. CADPE suppresses cyclin D1 expression in hepatocellular carcinoma by blocking IL-6-induced STAT3 activation[J]. Anticancer Res, 2010, 30(2): 481-488

- [11] 温玉婷,刘伟,杨爱军,等.IL-17 和 STAT3 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].第三军医大学学报, 2011, 33(17): 1812-1815
Wen Yu-ting, Liu Wei, Yang Ai-jun, et al. Expression of IL-17 and STAT3 in colorectal cancer tissue and its clinical significance[J].Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2011, 33(17): 1812-1815
- [12] 席银雪,黄丽清,许乙威.STAT3 和 CD34 在胃癌早期诊断中的价值[J].中国医师杂志, 2013, 15(5): 586-589
Xi Yin-xue, Huang Li-qing, Xu Yi-wei, et al. Study on the significance of STAT3 and CD34 in the early diagnosis of gastric cancer[J]. Journal of Chinese Physician, 2013, 15(5): 586-589
- [13] Volcik KA, Campbell S, Chambless LE, et al. MMP-2 genetic variation is associated with measures of fibrous cap thickness: The Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 188-193
- [14] Shan Y, Zhang L, Bao Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition, a novel target of sulforaphane via COX-2/MMP-2, 9/Snail, ZEB1 and miR-200c/ZEB1 pathways in human bladder cancer cells [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(6): 1062-1069
- [15] Ferenc P, Solár P, Kleban J, et al. Down-regulation of Bcl-2 and Akt induced by combination of photoactivated hypericin and genistein in human breast cancer cells [J]. J Photochem Photobiol B, 2010, 98(1): 25-34
- [16] 杨永光,李明意,林满洲,等.脱氧核酶抑制 Bcl-2 基因表达诱导人肝癌细胞凋亡的研究[J].中国基层医药, 2013, 20(21): 3226-3228
Yang Yong-guang, Li Ming-yi, Lin Man-zhou, et al. Research on 10-23 DNAzymes inhibit the expression of Bcl-2 and induce apoptosis of human hepatoma cells [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2013, 20(21): 3226-3228
- [17] Zapico JM, Serra P, Garcí a-Sanmartí n J, et al. Potent "clicked" MMP-2 inhibitors: synthesis, molecular modeling and biological exploration[J]. Org Biomol Chem, 2011, 9(12): 4587-4599
- [18] Lirdpramongkol K, Sakurai H, Abdelhamed S, et al. Chrysin overcomes TRAIL resistance of cancer cells through Mcl-1 downregulation by inhibiting STAT3 phosphorylation[J]. Int J Oncol, 2013, 43(1): 329-337
- [19] 叶立群,张谢夫,赵春临,等.结直肠癌组织 STAT3 和 MMP-9 表达及其与血管生成相关性的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(12): 949-952
Ye Li-qun, Zhang Xie-fu, Zhao Chun-lin, et al. Expressions of STAT3 and MMP-9 in colorectal carcinoma and its correlation with angiogenesis[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(12): 949-952
- [20] Zhuang Q, Hong F, Shen A, et al. Pien Tze Huang inhibits tumor cell proliferation and promotes apoptosis via suppressing the STAT3 pathway in a colorectal cancer mouse model[J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1569-1574

(上接第 7078 页)

- [9] Mordi I, Jhund PS, Gardner RS, et al. LGE and NT-proBNP identify low risk of death or arrhythmic events in patients with primary prevention ICDs[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(6): 561-569
- [10] Farré N, Gómez M, Molina L, et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014, 67(1): 52-57
- [11] Richards AM, Januzzi JL, Troughton RW. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(3): 453-470
- [12] Berin R, Zafir B, Salman N, et al. Single measurement of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the best predictor of long-term mortality in patients with chronic systolic heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(5): 458-462
- [13] Berntsson J, Zia E, Borné Y, et al. Plasma Natriuretic Peptides and Incidence of Subtypes of Ischemic Stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 23, 37(6): 444-450
- [14] Cabiati M, Belcastro E, Caselli C, et al. Endothelin system mRNA variation in the heart of Zucker rats: Evaluation of a possible balance with natriuretic peptides [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 27 [Epub ahead of print]
- [15] Lanfear DE, Chow S, Padhukasahasram B, et al. Genetic and Non-Genetic Factors Influencing Pharmacokinetics of B-type Natriuretic Peptide[J]. J Card Fail, 2014, 28[Epub ahead of print]
- [16] Almeida SA, Cardoso CC, Orellano LA, et al. Natriuretic peptide clearance receptor ligand (C-ANP(4-23) attenuates angiogenesis in a murine sponge implant model[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 6[Epub ahead of print]
- [17] Narin N, Hekimoglu B, Baykan A, et al. The role of N-terminal proBNP in the clinic scoring of heart failure due to dilated cardiomyopathy in children[J]. Clin Lab, 2014, 60(4): 563-570
- [18] Medina L, Del Rey JM, Escobar C, et al. Importance of Bnp changes during the follow-up in elderly outpatients with heart failure [J]. Clin Biochem, 2014, 18[Epub ahead of print]
- [19] Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, et al. The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis[J]. BMJ pen, 2014, 4(4): e004675
- [20] Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, et al. The effects of super-flux (high performance) dialyzer on plasma glycosylated pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) and glycosylated N-Terminal proBNP in end-stage renal disease patients on dialysis [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92314