

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.04.033

子宫内膜癌组织残疾基因同源物 2、核连蛋白 -2、黏蛋白 4 的表达 及与预后的关系研究 *

赵 营 赵光日 吴蕴瑜 吕晓刚 黄高延

(广州医科大学附属肿瘤医院妇科肿瘤外科 广东 广州 510095)

摘要 目的:研究子宫内膜癌组织残疾基因同源物 2(DAB2)、核连蛋白 -2(nucleobindin-2)、黏蛋白 4(MUC4)的表达及与预后的关系。**方法:**将我院从 2015 年 1 月~2017 年 1 月收治的子宫内膜癌患者 82 例纳入研究。分别采集所有患者的子宫内膜癌组织以及癌旁正常组织,以免疫组化法检测不同子宫内膜组织中的 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 表达情况并进行对比。分析子宫内膜癌组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 阳性率与临床病理特征的关系。此外,通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析上述蛋白表达与预后的关系,并以 Cox 比例风险回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素。**结果:**子宫内膜癌组织 DAB2 阳性率低于癌旁正常组织,而 nucleobindin-2、MUC4 阳性率均高于癌旁正常组织 (均 $P<0.05$)。TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移子宫内膜癌患者的 DAB2 阳性率低于 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者,而 nucleobindin-2、MUC4 阳性率均高于 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者 (均 $P<0.05$)。所有患者均进行时长 3~60 个月的随访,中位随访时间为 31 个月,至随访结束,DAB2 蛋白阳性患者的无进展生存率分别为 66.67%(20/30),明显高于 DAB2 蛋白阴性患者的 19.23%(10/52);而 nucleobindin-2、MUC4 蛋白阳性患者的无进展生存率分别为 22.95%(14/61)、24.56%(14/57),明显低于 nucleobindin-2、MUC4 蛋白阴性患者的 76.19%(16/21)、64.00%(16/25),差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。Cox 比例风险回归模型分析结果可得:TNM 分期、淋巴结转移以及 DAB2 蛋白阴性、nucleobindin-2 蛋白阳性、MUC4 蛋白阳性均是子宫内膜癌患者预后的影响因素 (均 $P<0.05$)。**结论:**子宫内膜癌组织 DAB2 存在异常低表达,而 nucleobindin-2、MUC4 均存在异常高表达,联合检测上述三项蛋白表达情况可能有助于子宫内膜癌的诊断和预后评估。

关键词:子宫内膜癌;残疾基因同源物 2;核连蛋白 -2;黏蛋白 4;预后

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)04-754-05

Expression of Disabled Gene Homologue 2, Nucleobindin-2 and MUC4 in Endometrial Carcinoma and Its Relationship with Prognosis*

ZHAO Ying, ZHAO Guang-ri, WU Yun-yu, LV Xiao-gang, HUANG Gao-yan

(Department of Gynecological Oncology Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University,
Guangzhou, Guangdong, 510095, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression of disabled gene homologue 2(DAB2), nucleobindin-2 (nucleobindin-2) and MUC4 (MUC4) in endometrial carcinoma tissues and its relationship with prognosis. **Methods:** A total of 82 patients with endometrial cancer who were admitted to our hospital from January 2015 to January 2017 were included in this study. Endometrial cancer tissues and adjacent normal tissues of all patients were collected respectively, and the expressions of DAB2, nucleobindin-2 and MUC4 in different endometrial tissues were detected by immunohistochemistry and compared. The relationship between the positive rates of DAB2, nucleobindin-2, MUC4 and clinicopathological features of endometrial carcinoma were analyzed. In addition, Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression of the above proteins and prognosis, and Cox regression model was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with endometrial cancer. **Results:** The positive rate of DAB2 in endometrial carcinoma was lower than that in adjacent normal tissues, while the positive rates of nucleobindin-2 and MUC4 were higher than those in adjacent normal tissues (all $P<0.05$). TNM staging III ~ IV stage, patients with lymph node metastasis of endometrial carcinoma of DAB2 positive rate was lower than the TNM staging I ~ II stage, patients with no lymph node metastasis, while the nucleobindin - 2, MUC4 positive rate were higher than TNM staging I ~ II stage, patients with no lymph node metastasis (all $P<0.05$). All subjects were followed up for 3-60 months, with a median follow-up time of 31 months. At the end of the follow-up, the progression-free survival rate of patients with DAB2 protein positive was 66.67%(20/30), which was significantly higher than that of patients with DAB2 protein negative of 19.23%(10/52). The progression-free survival rates of nucleobindin-2 and MUC4 protein positive patients were 22.95% (14/61) and 24.56% (14/57), which were significantly lower than those of 76.19% (16/21) and 64.00% (16/25) in nucleobindin-2 and MUC4 protein

* 基金项目:广东省医学科研基金项目(B20150152)

作者简介:赵营(1973-),女,本科,主任医师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: zy123456888@126.com

(收稿日期:2020-09-23 接受日期:2020-10-18)

negative patients, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The results of Cox proportional risk regression model showed that TNM stage, lymph node metastasis, DAB2 negative protein, nucleobindin-2 positive protein and MUC4 positive protein were all risk factors for the prognosis of patients with endometrial cancer (all $P < 0.05$). **Conclusions:** Abnormal low expression of DAB2 and abnormally high expression of nucleobindin-2 and MUC4 in endometrial cancer tissue. Combined detection of the expression of the above three proteins may be helpful for the diagnosis and prognosis evaluation of endometrial cancer.

Key words: Endometrial carcinoma; Disability gene homologue 2; Nucleobindin-2; MUC4; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)04-754-05

前言

子宫内膜癌属于临床上较为常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一,具有发病率高、死亡率高的特点,绝大部分患者一经确诊便已是中晚期,丧失了手术根治的最佳时机,且患者预后往往较差^[1-3]。故此,如何有效早期诊断、治疗子宫内膜癌显得尤为重要,亦是改善患者预后以及生存质量的关键。残疾基因同源物 2(DAB2)是近年来所发现的一种新型抑癌基因,在多种肿瘤的发生、发展过程中均起着不可忽视的作用^[4-6]。核连蛋白-2(nucleobindin-2)广泛表达于全身多个器官组织中,可能参与了胚胎发育、免疫系统调控以及血管生成等过程,并发挥着至关重要的作用,和肿瘤的发生、发展、转移亦有密切关联^[7-9]。黏蛋白 4(MUC4)属于跨膜型黏蛋白家族成员之一,具有一定的癌基因特性,可在多种恶性肿瘤组织中异常表达,介导了肿瘤的发生、发展过程^[10-12]。有关以上蛋白在子宫内膜癌中表达情况的报道尚不多见。鉴于此,本文通过研究子宫内膜癌组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 的表达及与预后的关系,旨在为临床子宫内膜癌的早期诊断、预后评估提供参考依据,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将我院从 2015 年 1 月~2017 年 1 月收治的子宫内膜癌患者 82 例纳入研究。年龄 35~78 岁,平均(55.22±10.34)岁;TNM 分期:Ⅰ~Ⅱ期 40 例,Ⅲ~Ⅳ期 42 例;组织学分级:G1 级 34 例,G2 级 28 例,G3 级 20 例;淋巴结转移 33 例,无淋巴结转移 49 例。纳入标准:(1)符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[13]中有关子宫内膜癌的诊断标准;(2)所有患者均经手术病理活检确诊为子宫内膜癌;(3)年龄>18 岁;(4)纳入研究前尚未接受相关抗肿瘤治疗;(5)无临床病历资料缺失;(6)预计生存期超过 3 个月。排除标准:(1)合并心、肝、肾等重要脏器严重病变者;(2)合并神经系统疾病者;(3)伴有血液性疾病或(和)急慢性炎症者;(4)正参与其他研究者;(5)研究过程中因各种原因退出或失访者;(6)合并严重感染性疾病或免疫性疾病者。本研究与《赫尔辛基宣言》相关要求相符,所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

免疫组化法:首先将不同子宫内膜组织标本通过福尔马林固定处理,常规石蜡包埋,作厚度为 4 μm 的连续切片。切片脱蜡至水,以柠檬酸高温修复抗原,以 PBS 重复冲洗 3 次,5 min/次,采用二甲苯脱蜡,15 min/次,随后以 0.3%的双氧水进行时长为 10 min 的孵育处理,灭活内源性过氧化物酶。再次以 PBS

重复冲洗 3 次,5 min/次。滴加山羊血清封闭,置于室温条件下实施 30 min 的孵育。然后分别滴加兔抗人 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 抗体(购自美国 Abcam 公司),置于 4℃冰箱下孵育过夜,以 PBS 重复冲洗 3 次,5 min/次。分别滴加相应二抗(均购自 DAKO 公司),室温条件下孵育 30 min,DAB 显色,苏木素复染,脱水后以二甲苯透明,中性树胶封片,于显微镜下进行观察。

1.3 结果判定

所有免疫组化染色结果的判定均有医院 2 名经验丰富的病理医师采用双盲法完成,其中 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 均定位于细胞质。采用免疫评分系统完成染色强度评分^[14]:无着色即为 0 分;浅着色即为 1 分;深着色即为 2 分;棕褐色即为 3 分。再根据阳性细胞占比评分:阳性细胞占比<25%即为 0 分;25%~50%即为 1 分;51%~75%即为 2 分;>75%即为 3 分。以染色强度评分×阳性细胞占比评分作为最终结果,≤3 分记为阴性,>3 分记为阳性。

1.4 随访

所有受试者均进行时长 3~60 个月的随访,中位随访时间为 31 个月;随访方式为门诊复查或电话、微信联系;随访截止时间为 2020 年 1 月。

1.5 统计学处理

数据处理软件为 SPSS 22.0。计数资料以%表示,开展 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,开展 t 检验。生存分析选择 Kaplan-Meier 法,通过 Log-Rank 检验比较患者的生存率。子宫内膜癌患者预后的影响因素采用 Cox 比例风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 预示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同子宫内膜组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 阳性率比较

子宫内膜癌组织 DAB2 阳性率低于癌旁正常组织,而 nucleobindin-2、MUC4 阳性率均高于癌旁正常组织(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 子宫内膜癌组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 阳性率与临床病理特征的关系分析

子宫内膜癌组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 阳性率均与年龄、组织学分级无关($P > 0.05$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移子宫内膜癌患者的 DAB2 阳性率低于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,而 nucleobindin-2、MUC4 阳性率均高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 1 不同子宫内膜组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 阳性率比较 例(%)

Table 1 Comparison of positive rates of DAB2, nucleobindin-2 and MUC4 in different endometrial tissues [n(%)]

Endometrial tissue types	n	DAB2	Nucleobindin-2	MUC4
Endometrial carcinoma tissues	82	30(36.59)	61(74.39)	57(69.51)
Adjacent normal tissues	82	55(67.07)	9(10.97)	16(19.51)
χ^2	-	16.798	65.788	40.099
P	-	0.000	0.000	0.000

表 2 子宫内膜癌组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 阳性率与临床病理特征的关系 例(%)

Table 2 The relationship between the positive rates of DAB2, nucleobindin-2, MUC4 and clinicopathological features in endometrial carcinoma [n(%)]

TNM staging	n	DAB2	χ^2/P	nucleobindin-2	χ^2/P	MUC4	χ^2/P
Age(year)							
<50	28	12(42.86)	0.721/0.396	21(75.00)	0.008/0.927	20(71.43)	0.074/0.786
≥50	54	18(33.33)		40(74.07)		37(68.52)	
TNM staging							
I~II stage	40	20(50.00)	6.057/0.014	23(57.50)	11.694/0.001	20(50.00)	14.030/0.000
III~IV stage	42	10(23.81)		38(90.48)		37(88.10)	
Histological grading							
G1	34	14(41.18)	0.528/0.468	25(73.53)	0.023/0.881	22(64.71)	0.633/0.426
G2~G3	48	16(33.33)		36(75.00)		35(72.92)	
Lymph node metastasis							
Yes	33	7(21.21)	5.626/0.018	30(90.91)	7.910/0.005	28(84.85)	6.129/0.013
No	49	23(46.94)		31(63.27)		29(59.18)	

2.3 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 蛋白表达与子宫内膜癌患者预后的关系分析

至随访结束,DAB2 蛋白阳性患者的无进展生存率分别为 66.67%(20/30), 明显高于 DAB2 蛋白阴性患者的 19.23%(10/52);而 nucleobindin-2、MUC4 蛋白阳性患者的无进展生存

率分别为 22.95%(14/61)、24.56%(14/57), 明显低于 nucleobindin-2、MUC4 蛋白阴性患者的 76.19%(16/21)、64.00%(16/25),Kaplan-Merier 生存曲线分析发现,差异均有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=18.451$ 、19.086、11.651, $P=0.000$ 、0.000、0.001), 见图 1、2、3

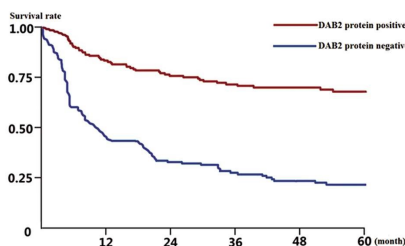


图 1 不同 DAB2 蛋白表达患者的 Kaplan-Merier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Merier survival curve of patients with different DAB2 protein expression

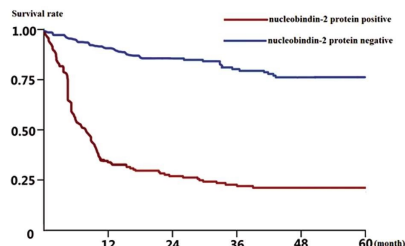


图 2 不同 nucleobindin-2 蛋白表达患者的 Kaplan-Merier 生存曲线

Fig.2 Kaplan-Merier survival curve of patients with different expression of nucleobindin-2 protein

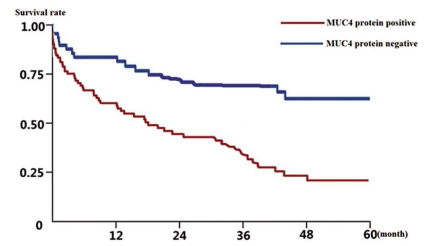


图 3 不同 MUC4 蛋白表达患者的 Kaplan-Merier 生存曲线

Fig.3 Kaplan-Merier survival curve of patients with different MUC4 protein expression

2.4 Cox 比例风险回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素

Cox 比例风险回归模型分析结果可得:TNM 分期、淋巴结转移以及 DAB2 蛋白阴性、nucleobindin-2 蛋白阳性、MUC4 蛋白阳性均是子宫内膜癌患者预后的影响因素(均 $P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

当前,有关子宫内膜癌病因以及发病机制的研究并不少

见,但尚未得到统一,目前普遍认为其可能和遗传、生活方式、精神压力等因素密切相关^[15,16]。尽管近年来随着医疗水平的不断提高,针对子宫内膜癌的诊疗手段日益完善,在一定程度上提高了患者的早期诊疗率,且提高了 5 年生存率,但是仍有较多患者确诊时便已处于中晚期,更有部分早期诊治的患者因复发、转移而导致预后不良。由此可见,从分子机制方面对子宫内膜癌发生、发展进行深入研究显得尤为重要,可为临床患者的诊治以及预后改善提供理论依据。DAB2 介导了丝裂原信号转导通路,同时可通过结合蛋白相互作用介导胞外信号调节激酶

等一系列肿瘤相关信号途径,在肿瘤的发生、发展过程中起着至关重要的作用^[17-19]。nucleobindin-2 则是一种含有 2 个钙离子 EF-hand 域以及 1 个亮氨酸 / 异亮氨酸富集区的多功能蛋白,在恶性肿瘤中存在异常表达,可能是潜在癌基因^[20-22]。MUC4 属

于黏蛋白之一,主要介导了细胞保护以及润滑过程中,可能是一种潜在癌基因,通过调控细胞间黏附、信号转导等途径参与肿瘤的发生、发展过程^[23,24]。

表 3 Cox 比例风险回归模型分析子宫内膜癌患者预后的影响因素

Table 3 Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
TNM staging	3.592	1.442~6.124	0.011	2.505	1.023~3.427	0.015
Lymph node metastasis	3.106	1.617~5.177	0.004	2.186	1.237~3.273	0.002
DAB2 negative protein	2.376	1.405~5.305	0.001	3.341	1.267~4.115	0.000
nucleobindin-2 positive protein	4.502	1.982~6.691	0.000	3.307	1.943~6.042	0.000
MUC4 positive protein	4.228	1.624~6.447	0.000	2.048	1.315~5.387	0.000

本研究发现,子宫内膜癌组织 DAB2 存在异常低表达,而 nucleobindin-2、MUC4 均存在异常高表达,且上述三项蛋白表达和子宫内膜癌的病情严重程度以及淋巴结转移密切相关。考虑原因可能在于:DAB2 可有效抑制 Ras 的活性,介导 Ras-Raf-MAPK 通路、EGFR 通路、NF- κ B 通路以及 PI3K/AKT 通路等,进一步对细胞增殖、存活以及凋亡等过程起到调控作用^[25,26]。nucleobindin-2 异常高表达可促使肿瘤细胞分泌大量的白细胞介素-8(IL-8)以及血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子,进一步为肿瘤内的血管系统形成以及肿瘤的发展提供重要基础^[27,28]。MUC4 作为一种高相对分子质量的糖蛋白,具有一定的细胞保护以及润滑作用,可能通过表皮细胞分化、细胞间黏附、免疫应答以及细胞信号转导等途径发挥促癌作用^[29,30]。此外,本研究发现 DAB2 表达的降低以及 nucleobindin-2、MUC4 表达的升高,预示着子宫内膜癌患者的预后较差。且进一步根据 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-Rank 检验发现,DAB2 蛋白阳性患者的无进展生存率分别为 66.67%(20/30),明显高于 DAB2 蛋白阴性患者的 19.23%(10/52);而 nucleobindin-2、MUC4 蛋白阳性患者的无进展生存率分别为 22.95%(14/61)、24.56%(14/57),明显低于 nucleobindin-2、MUC4 蛋白阴性患者的 76.19%(16/21)、64.00%(16/25)。这提示了上述指标的表达异常可能对患者的生存情况具有较大的影响,换言之,DAB2 的阳性表达及 nucleobindin-2、MUC4 的阴性表达可能不利于患者的预后生存。分析原因,主要可能是因为随着 DAB2 表达的降低以及 nucleobindin-2、MUC4 表达的升高,患者的病情逐渐加重,淋巴结转移风险升高,提升临床治疗难度,因此患者生存情况往往更差。另外,TNM 分期、淋巴结转移以及 DAB2 蛋白阴性、nucleobindin-2 蛋白阳性、MUC4 蛋白阳性均是子宫内膜癌患者预后的影响因素。这可能是因为随着 TNM 分期的增加,淋巴结转移的发生,DAB2 蛋白阴性表达率增加、nucleobindin-2、MUC4 蛋白阳性表达率增加,患者病情加重,临床治疗难度较高,预后相对更差。因此,临床上应针对上述影响因素采取针对性的措施进行干预,从而尽可能地改善患者的预后。

综上所述,子宫内膜癌组织 DAB2、nucleobindin-2、MUC4 均存在异常表达,且和患者病情严重程度、淋巴结转移以及预

后密切相关。

参考文献(References)

- [1] Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature [J]. Int J Cancer, 2019, 145(7): 1719-1730
- [2] Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care [J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(2): 157-165
- [3] 玉婷婷,王纯雁,曾庆东,等. 子宫内膜癌组织 KIF23、LAPTM4B、Snail 表达与患者临床病理参数及预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(16): 3069-3073, 308
- [4] 袁绍萍,温炬,李常兴,等. 残疾基因同源物 2 相互作用蛋白在皮肤基底细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(2): 100-102
- [5] 董爱华,韩克. 子宫内膜癌组织中 miR-106b、DAB2 表达与临床病理及预后的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(9): 787-792
- [6] 周晓春,李向农. DAB2IP 在胆囊癌中的异常表达及其临床意义[J]. 中国临床研究, 2017, 30(9): 1162-1164
- [7] Tao R, Niu WB, Dou PH, et al. Nucleobindin-2, enhances the epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma [J]. Oncol Lett, 2020, 19(6): 3653-3664
- [8] Altan B, Kaira K, Okada S, et al. High expression of nucleobindin-2, is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 3817-3818
- [9] Liu QJ, Lv JX, Liu J, et al. Nucleobindin-2 Promotes the Growth and Invasion of Glioblastoma [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(9): 581-588
- [10] Abdelhady AS, Abdel Hamid FF, Hassan NM, et al. Prognostic value of bone marrow MUC4 expression in acute myeloid leukaemia[J]. Br J Biomed Sci, 2020, 77(4): 202-207
- [11] Choi YJ, Ohn JH, Kim N, et al. Family-based exome sequencing combined with linkage analyses identifies rare susceptibility variants of MUC4 for gastric cancer [J]. PLoS One, 2020, 15 (7): 236197-236198
- [12] Yang Y, Zhang J, Chen Y, et al. MUC4, MUC16, and TTN genes mutation correlated with prognosis, and predicted tumor mutation

- burden and immunotherapy efficacy in gastric cancer and pan-cancer [J]. Clin Transl Med, 2020, 10(4): 155-156
- [13] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 937
- [14] 王跃, 马晓龙, 席晨光, 等. 子宫内膜癌中雌激素受体免疫组织化学染色结果不同评定标准的对比研究 [J]. 中华病理学杂志, 2013, 42(8): 509-514
- [15] Yang J, Li H, Hu S, et al. ACE2 correlated with immune infiltration serves as a prognostic biomarker in endometrial carcinoma and renal papillary cell carcinoma: implication for COVID-19 [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(8): 6518-6535
- [16] Minamiguchi K, Takahama J, Uchiyama T, et al. Uterine endometrial carcinoma with DNA mismatch repair deficiency: magnetic resonance imaging findings and clinical features [J]. Jpn J Radiol, 2018, 36(7): 429-436
- [17] 谢雪梅. Dab2 基因与肿瘤相关性的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25(12): 847-850
- [18] 易红, 龙汉安, 王舰梅, 等. 浸润性乳腺癌组织人 DOC2/DAB2 相互作用蛋白的表达变化及其意义 [J]. 山东医药, 2019, 59(18): 81-83
- [19] 张凯, 王崴屹, 吴开杰, 等. 敲低 DAB2 相互作用蛋白 (DAB2IP) 促进膀胱癌细胞增殖并抑制其凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(5): 667-676
- [20] Psilopanagioti A, Makrygianni M, Nikou S, et al. Nucleobindin 2/nesfatin-1 expression and colocalisation with neuropeptide Y and cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the human brain-stem[J]. J Neuroendocrinol, 2020, 32(9): 12899-12900
- [21] Cho JM, Moon KT, Lee HJ, et al. Nucleobindin 2 expression is an independent prognostic factor for bladder cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(13): 19597-19598
- [22] Kan JY, Yen MC, Wang JY, et al. Nesfatin-1/Nucleobindin-2 enhances cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition via LKB1/AMPK/TORC1/ZEB1 pathways in colon cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 31336-31339
- [23] Abrahao-Machado LF, Bacchi LM, Fernandes IL, et al. MUC4?Expression in Angiomatoid Fibrous Histiocytoma [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(8): 641-645
- [24] Yu J, Xu L, Yan J, et al. MUC4, isoforms expression profiling and prognosis value in Chinese melanoma patients [J]. Clin Exp Med, 2020, 20(2): 299-311
- [25] Wang B, Gu Q, Li J. DOC-2/DAB2 interactive protein regulates proliferation and mobility of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting PI3K/Akt pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 38(1): 317-324
- [26] Goldbraikh D, Neufeld D, Eid-Mutlak Y, et al. USP1 deubiquitinates Akt to inhibit PI3K-Akt-FoxO signaling in muscle during prolonged starvation[J]. EMBO Rep, 2020, 21(4): e48791
- [27] Takagi K, Miki Y, Tanaka S, et al. Nucleobindin 2 (NUCB2) in human endometrial carcinoma: a potent prognostic factor associated with cell proliferation and migration [J]. Endocr J, 2016, 63 (3): 287-299
- [28] Zeng L, Zhong J, He G, et al. Identification of, Nucleobindin-2, as a Potential Biomarker for Breast Cancer Metastasis Using i-TRAQ-based Quantitative Proteomic Analysis [J]. J Cancer, 2017, 8 (15): 3062-3069
- [29] Chapela PJ, Broaddus RR, Hawkins SM, et al. Cytokine stimulation of MUC4 expression in human female reproductive tissue carcinoma cell lines and endometrial cancer [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(11): 2649-2657
- [30] Gautam SK, Kumar S, Cannon A, et al. MUC4 mucin- a therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(7): 657-669

(上接第 701 页)

- [23] 奚勤, 盛燕萍, 翁镇钧, 等. 激光多普勒血流仪在断指再植术后血运监测应用的效果研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7): 1266-1269
- [24] Bissuel M, Deguines C, Tourneux P. A national survey on pain management before tracheal intubation in neonates in French type III maternity units[J]. Arch Pediatr, 2013, 20(2): 123-129
- [25] 王海龙, 于晓杰, 王鹏, 等. 改良血管套接法对断指再植术中患指局部血液微循环和经皮氧分压的影响研究 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(15): 1759-1761
- [26] Sano Y, Kandori A, Shima K, et al. Quantifying Parkinson's disease finger-tapping severity by extracting and synthesizing finger motion properties[J]. Med Biol Eng Comput, 2016, 54(6): 953-965
- [27] 吴延华, 肖蕾, 王琰, 等. 直型留置针改良操作方法在手术患者中的应用效果评价[J]. 护理学报, 2018, 25(17): 55-57
- [28] Martínez Núñez P, García-Cano P, Pérez González M. Severed digits: what should the emergency responder do?. Amputación digital: ¿qué hacemos ante esta emergencia? [J]. Emergencias, 2018, 30 (6): 440-441
- [29] 钱玮. 改良血管套接法与血管端端吻合法对断指再植患者术后功能恢复的对比研究[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(12): 1075-1077
- [30] 郑颂耀, 李展新, 尹优, 等. 手指末节离断指体再植及创面临床处理策略[J]. 实用手外科杂志, 2019, 33(2): 239-242