DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2018.05.018 ·论著:临床医学·

宫颈病变患者 TWIST 与 E-Cadherin 表达水平的相关性分析

黄 武[1],邓晓杨[2],樊元春[3],景诗学[4]

(1.成都市郫都区人民医院妇产科,四川 成都 611730;2.成都医学院第一附属医院妇产科,3.成都医学院第一附属医院病理科;4.成都市郫都区人民医院病理科)

摘 要: 为了分析宫颈病变患者 TWIST 与上皮型钙黏附素(E-Cadherin)的表达水平与宫颈癌发生发展相关性。收集宫颈癌标本 74 例、同期完整 CIN 标本 35 例及正常宫颈组织 22 例,免疫组化染色法检测 TWIST 与 E-Cadherin 的表达水平。结果显示,与正常宫颈、CIN 组织相比,TWIST 在宫颈癌组织中的阳性表达率增高,E-Cadherin 表达降低,这种表达差异与宫颈癌间质浸润深度和淋巴结转移有关($P<0.05$),且 TWIST 与 E-Cadherin 在宫颈癌组织中表达水平呈负相关($r=-0.511,P<0.05$)。结果提示 TWIST 表达增加与 E-Cadherin 表达降低可能与宫颈癌的发生发展及肿瘤细胞浸润转移密切相关。

关键词: 宫颈病变; TWIST; 上皮型钙黏附素; 相关性

中图分类号:R711 **文献标识码:**A

Correlation analysis of TWIST and E-Cadherin expression levels in patients with cervical lesions

HUANG Wu, DENG Xiaoyang, FAN Yuanchun,JIN Shixue

(*Department of Obstetrics and Gynecology*, *People's Hospital of Pidu District*, *Chengdu* 611730, *Sichuan*, *Chengdu*)

Abstract: In order to analyze the expression levels of TWIST and E-Cadherin in patients with cervical lesions,and their correlation in the development and progression of cervical cancer. 74 cases of patients with complete cervical cancer, 35 cases of complete CIN specimens and 22 cases of normal cervical tissues were collected. Immunohistochemical staining was used to detect the expressions of TWIST and E-Cadherin. Results showed that compared to normal cervical tissues and CIN tissues, the expressions of TWIST in cervical cancer tissues was higher, but E-Cadherin was decreased, which was related to the depth of interstitial infiltration of cervical carcinoma and lymph node metastasis ($P<0.05$),while the expression level of TWIST in cervical cancer tissues was negatively correlated with the expression level of E-Cadherin ($r=-0.511$, $P<0.05$). The results suggesting that increase of TWIST expression and the decrease of E-Cadherin expression level may be related to the development and progression of cervical cancer and the invasion metastasis of tumor cells.

Key words: cervical lesions; TWIST; E-Cadherin; correlation

宫颈癌是一种临床常见妇科恶性肿瘤,发病率仅低于乳腺癌,是妇科恶性肿瘤致死的主要原因,自宫颈液基薄层细胞学检查(Thinprep Liquid-based Cytology test, TCT)筛检及人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)检测技术应用以来,大大提高了宫颈癌前病变及宫颈癌的早期诊断率,及时治疗后,病死率得到了有效控制[1-2]。但随着近年来社会结构和人们生活方式的改变,其发病率逐渐呈年轻化趋势,关于其复杂发病机制的研究依旧是目前临床广泛关注的热点。TWIST 蛋白是一种主要在胚胎中胚层及胎盘等组织中表达的高度保守的转录因子,胎儿出生后表达水平显著降低,在诱导细胞分化及迁移中具有重要调控作用。研究发现,TWIST 是一种在多种恶性肿瘤中高表达的原癌基因,与肿瘤细胞凋亡、血管生成及肿瘤抗药性密切相关,同时还具有诱导肿瘤浸润转移的作用,学者认为可将其作为恶性肿瘤预后及治疗的新的靶点[3]。E-钙黏蛋白(E-Cadherin)是一种参与了 Ca^{2+} 依赖性细胞黏附生理过程的跨膜糖蛋白。上皮性肿瘤疾病进展过程中可观察到不同程度的 E-

收稿日期:2018-06-28;**修回日期:**2018-07-26

Cadherin 丢失或功能抑制,且 E-Cadherin 可能与肿瘤分化及临床分期具一定相关性[4]。截止目前,已在食管鳞癌、乳腺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤中发现有 TWIST 与 E-Cadherin 的异常表达[5-6],然而关于其在宫颈癌中的研究鲜有报道。本研究通过检测 TWIST 与 E-Cadherin 在宫颈癌中的表达水平,并结合宫颈癌临床病理因素综合分析,探究其表达水平的相关性及其在宫颈癌发生发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 标本来源 ①宫颈癌组:收集 2014 年 7 月至 2017 年 6 月于本院行广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术治疗患者的完整宫颈癌标本 74 例,均经术后病理检查确诊宫颈癌。患者年龄 30~62 岁,平均 47.1 岁,术前均未接受放疗及化疗,排除合并恶性肿瘤、妇科严重感染性疾病及妊娠期患者,半年内无子宫颈治疗史及子宫内膜异位病史。②宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)组:收集同期于本院行 Leep 手术切除/阴道下活检的完整 CIN 标本 35 例。③正常宫颈组:收集同期与本院因子宫肌瘤行子宫全切术治疗的正常宫颈组织 22 例。入组研究的患者术后病理组织经石蜡固定标本后,均经免疫组化染色处理,由 2 名经验丰富的病理专家审查后做出统一的病理临床诊断,并获取患者年龄、组织类型、临床分期等临床资料。

1.2 方法

1.2.1 *主要实验试剂* 兔抗人 TWIST 多克隆抗体(北京博奥森生物有限公司),兔源性二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司),SP 试剂盒(武汉博士德生物技术有限公司),DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2.2 *标本处理* 常规组织标本取材后,石蜡固定,低温-20℃保存冷冻 10min;连续切片 4 张,厚度约为 4μm,置于烤箱中烘干后,将切片浸入二甲苯中 10min×2 次,无水乙醇中 2min×2 次,90%乙醇中 2min×2 次,80%乙醇中 2min×2 次,常规脱蜡至水化;使用 3%过氧化氢孵育 15min,消除内源性过氧化物酶活性,蒸馏水冲洗 3min;PBS 缓冲液(PH7.0)冲洗 5min,冲洗 3 次。用微波炉行抗原修护,高温高压 160℃煮沸后持续 3min,自然冷却至室温,滴加兔源性一抗,4℃冰箱中过夜;室温下复温,PBS 冲洗 5min,冲洗 3 次;兔源性二抗,室温下孵育 30min,PBS 冲洗 5min,冲洗 3 次。应用 DAB 显色,显色时间约 4min;苏木素复染 1min,自来水冲洗 15min;浸入 80%乙醇中 5min×1 次,90%乙醇中 5min×1 次,无水乙醇中 5min×1 次,无水乙醇中 10min×1 次,二甲苯 10min×3 次,依次浸泡脱水,切片风干后中性树胶封片,光学显微镜下观察。以 PBS 代替一抗做阴性对照。

1.2.3 *结果判定* 光学显微镜下可观察到细胞核和细胞质中出现淡黄色或黄褐色染色即可判定为 TWIST 阳性,观察到细胞膜和(或)细胞质中出现棕黄色染色即可判定为 E-Cadherin 阳性。根据光学显微镜下可观察到的染色强度将其分为阴性(-)、弱阳性(+)、中等阳性(++)及强阳性(+++)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS19.0 软件处理数据,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验;采用 Spearman 相关性分析 TWIST 与 E-Cadherin 表达水平之间的关系。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结　　果

2.1 TWIST 在不同类型宫颈组织中的表达及其与宫颈癌临床病理的关系 在正常宫颈、CIN 及宫颈癌组织中的细胞核内 TWIST 表达水平较高,细胞质可观察到少量表达。TWIST 在正常宫颈、CIN 及宫颈癌组织中的阳性表达率为 18.18%、37.14%、72.97%,三组间比较差异具有统计学意义;TWIST 在宫颈癌组织中的阳性表达率显著高于其在正常宫颈、CIN 组织中的表达,TWIST 在正常宫颈及 CIN 组织中的阳性表达率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。TWIST 在宫颈癌中的阳性表达率与患者不同年龄、不同组织类型、不同临床分期、不同分化程度及不同肿瘤大小间的差异比较无统计学意义($P>0.05$);TWIST 在宫颈癌间质浸润深度≥1/2 的患者宫颈癌组织中的阳性表达率显著高于宫颈癌间质浸润深度<1/2 的患者,TWIST 在发生淋巴结转移的患者宫颈癌组织中的阳性表达率显著高于未淋巴结转移的患者。见表 2。

表 1 TWIST 在不同类型宫颈组织中的表达(例)

组别	*n*	-	+	++	+++	阳性率(%)
正常宫颈	22	18	3	1	0	18.18
CIN	35	22	7	5	1	37.14
宫颈癌	74	20	16	23	15	72.97^{ab}

与正常宫颈组比较,$^{a}P<0.05$;与 CIN 组比较,$^{b}P<0.05$。

表 2 TWIST 的表达与宫颈癌临床病理的关系(例)

组别	n	−	+	++	+++	阳性率	χ^2	P
年龄								
<50 岁	34	10	8	10	6	70.59%	0.181	0.670
≥50 岁	40	10	8	13	9	75.00%		
组织类型								
鳞癌	61	15	13	20	13	75.41%	1.046	0.307
腺癌	13	5	3	3	2	61.54%		
临床分期								
Ⅰ期	42	12	13	10	7	71.43%	0.118	0.732
Ⅱ期	32	8	3	13	8	75.00%		
间质浸润深度								
浸润深度<1/2	32	14	6	5	7	56.25%	7.995	0.005
浸润深度≥1/2	42	6	10	18	8	85.71%		
淋巴结转移								
有	22	2	9	7	4	90.91%	5.107	0.024
无	52	18	7	16	11	65.38%		
分化程度								
高分化	19	7	6	4	2	61.11%	1.251	0.535
中分化	42	10	7	16	9	74.42%		
低分化	13	3	3	3	4	76.92%		
肿瘤大小								
<4cm	50	14	11	14	11	72.00%	0.074	0.786
≥4cm	24	6	5	9	4	75.00%		

2.2 E-Cadherin 在不同类型宫颈组织中的表达及其与宫颈癌临床病理的关系 E-Cadherin 在正常宫颈、CIN 及宫颈癌组织中的阳性表达率分别为 77.27%、60.00%、39.19%,三组间比较差异具有统计学意义(P<0.01);与正常宫颈、CIN 组相比,E-Cadherin 在宫颈癌组织中的阳性表达率显著降低,在正常宫颈及 CIN 组织中的阳性表达率比较差异无统计学意义(P>0.05)(见表 3)。E-Cadherin 在宫颈癌中的阳性表达率与患者不同年龄、不同组织类型、不同临床分期、不同分化程度及不同肿瘤大小间的差异比较无统计学意义(P>0.05);E-Cadherin 在宫颈癌间质浸润深度≥1/2 的患者宫颈癌组织中的阳性表达率显著低于宫颈癌间质浸润深度<1/2 的患者,E-Cadherin 在发生淋巴结转移的患者宫颈癌组织中的阳性表达率显著低于未淋巴结转移的患者,差异具有统计学意义(P<0.05),见表 4。

表 3 E-Cadherin 在不同类型宫颈组织中的表达(例)

组别	n	−	+	++	+++	阳性率(%)
正常宫颈	22	5	6	8	3	77.27
CIN	35	13	7	15	0	60.00
宫颈癌	74	45	16	12	1	39.19[ab]

与正常宫颈组比较,[a]P<0.05;与 CIN 组比较,[b]P<0.05。

表 4 E-Cadherin 在宫颈癌中的表达与宫颈癌临床病理的关系(例)

组别	n	−	+	++	+++	阳性率(%)	χ^2	P
年龄								
<50 岁	34	20	9	5	0	41.18	0.104	0.747
≥50 岁	40	25	7	7	1	37.50		
组织类型								
鳞癌	61	37	14	9	1	39.34	0.004	0.953
腺癌	13	8	2	3	0	38.46		
临床分期								
Ⅰ期	42	22	12	7	1	47.62	2.896	0.088
Ⅱ期	32	23	4	5	0	28.13		
间质浸润深度								
浸润深度<1/2	32	15	6	11	0	53.13	4.595	0.032
浸润深度≥1/2	42	30	10	1	1	28.57		
淋巴结转移								
有	22	19	1	2	0	13.64	8.578	0.003
无	52	26	15	10	1	50.00		
分化程度								
高分化	19	10	5	3	1	47.37	1.979	0.372
中分化	42	25	10	7	0	40.48		
低分化	13	10	1	2	0	23.08		
肿瘤大小								
<4cm	50	27	11	11	1	46.00	3.001	0.083
≥4cm	24	18	5	1	0	25.00		

2.3 TWIST 与 E-Cadherin 表达水平的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,TWIST 与 E-Cadherin 在宫颈癌组织中表达水平呈显著负相关关系(r=−0.511,P<0.05)。见表 5。

表 5 TWIST 与 E-Cadherin 在宫颈癌组织中表达水平的相关性分析(例)

		E-Cadherin		r	P
		+	−		
TWIST	+	12	42	−0.511	0.000
	−	17	3		

3 讨 论

细胞凋亡是指机体为维持内环境稳定,通过基因控制细胞自助死亡的主动生理过程,涉及多种基因的激活、表达及调控等方面作用影响。而细胞增殖及细胞凋亡失衡是导致恶性肿瘤发病的主要原因,同时亦是恶性肿瘤的基本特征之一[7]。近年来,人们认为 TWIST 是一种具有编码抗凋亡蛋白及

抑制肿瘤细胞凋亡作用的原癌基因,其表达水平上升可导致恶性肿瘤发生风险增加[8]。本研究结果发现,TWIST 在正常宫颈及 CIN 组织中的表达主要为阴性及弱阳性,在宫颈癌组织中的表达主要为中度阳性及强阳性,且 TWIST 在宫颈癌组织中的阳性表达率显著高于其在正常宫颈、CIN 组织中的表达,TWIST 在正常宫颈及 CIN 组织中的阳性表达率比较无显著差异。提示 CIN 虽具有较高的恶性转化可能,但仍处于癌前病变阶段,也可能与宫颈癌的发生发展有关。

本研究分析 TWIST 的表达与宫颈癌临床病理的关系,结果显示,TWIST 在宫颈癌中的阳性表达率不受患者年龄、组织类型、临床分期、分化程度及肿瘤大小影响,而是受宫颈癌间质浸润深度及是否发生淋巴结转移影响,宫颈癌间质浸润深度≥1/2 及发生淋巴结转移的患者 TWIST 阳性表达率显著较高。肿瘤细胞浸润和转移一直是恶性肿瘤临床治疗工作中的难点问题之一,也是导致患者死亡的重要原因,是受多种因素共同影响作用的复杂生物学进程。研究发现,TWIST 可通过促进侵入性伪足的高表达,使其发挥降解细胞外基质的作用,帮助肿瘤细胞侵入周围组织[9]。在乳腺癌研究中发现,TWIST 具有促进 VEGF 表达的作用,可促进新生血管生成,增加染色体不稳定性,从而起到促进肿瘤细胞浸润转移的作用[10]。另外,TWIST 的表达还与宫颈癌的预后效果相关,宫颈癌中有淋巴结转移的患者 5 年内生存率显著低于无淋巴结转移的患者,淋巴结转移数目越多,其生存率越低[11]。由于淋巴结转移作为宫颈癌患者预后不良的主要原因之一,提示可将 TWIST 的阳性表达率作为评价宫颈癌患者预后效果的参考指标之一,但本研究中尚未进行生存率方面的比较分析,仍有待进一步深入探究。

E-Cadherin 是一种广泛存在于人与动物上皮细胞中的单次跨膜钙依赖性糖蛋白,具有维持上皮细胞完整性的重要作用。当 E-Cadherin 丢失或功能被抑制时,可导致细胞间粘附力降低,增加细胞浸润转移风险。现有研究中多认为 E-Cadherin 是一种经典的肿瘤抑制蛋白,其表达水平降低与胃癌、结直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发生发展密切相关[12-13]。本研究结果发现,E-Cadherin 在正常宫颈及 CIN 组织中的表达主要为中度阳性及强阳性,在宫颈癌组织中的表达主要为阴性及弱阳性,且 TWIST 在宫颈癌组织中的阳性表达率显著低于其在正常宫颈、CIN 组织中的表达,TWIST 在正常宫颈及 CIN 组织中的阳性表达率比较无显著差异。其原因可能是 CIN 属于低级别的上皮内瘤变,其细胞形态与炎症性及不典型性细胞较为相似,且大多数 CIN 患者病情可自行消退恢复正常,不属于肿瘤性病变[14],提示 E-Cadherin 表达水平降低可能具有促进宫颈癌发生的作用。另外,本研究结果也显示,E-Cadherin 在宫颈癌中的阳性表达率不受患者年龄、组织类型、临床分期、分化程度及肿瘤大小影响($P>0.05$),而是受宫颈癌间质浸润深度及是否发生淋巴结转移影响($P<0.05$),宫颈癌间质浸润深度≥1/2 及发生淋巴结转移的患者 E-Cadherin 阳性表达率显著较低,提示 E-Cadherin 表达水平降低可能具有促进宫颈癌浸润转移的作用,且 TWIST 与 E-Cadherin 在宫颈癌组织中表达水平呈显著负相关关系($r=-0.511$,$P<0.05$),TWIST 阳性表达组织中的 E-Cadherin 阳性表达率显著低于 TWIST 阴性表达组织,且随着宫颈癌的发生发展,TWIST 阳性表达率逐渐上升,E-Cadherin 阳性表达率逐渐降低,提示 TWIST 与 E-Cadherin 在宫颈癌的发生发展中二者相互影响,可能具有拮抗作用。其机制可能是 TWIST 可作用于 E-Cadherin 启动因子上的 E-boxes 序列,抑制 E-Cadherin 的表达,从而降低细胞粘附率,促进膀胱癌等恶性肿瘤的浸润转移[15]。本研究仍存在一些不足之处,如:尚未进行 TWIST 与 E-Cadherin 表达与宫颈癌患者预后生存率的分析,有待进一步随访。

综上所述,TWIST 在宫颈癌的发生发展中表达水平显著上升,且与间质浸润深度及发生淋巴结转移密切相关,可能具有促进宫颈癌发生及肿瘤细胞浸润转移的作用,其作用机制可能与 TWIST 能抑制 E-Cadherin 的表达相关。

参考文献:

[1] 张荣荣,王红,张萍.宫颈癌组织中 Twist 与 E-cadherin 蛋白的表达及其意义[J].海南医学,2013,24(8):1105-7.

[2] 李爱芳,谷月,李雪茹,等.S100A6 促宫颈癌细胞增殖、迁移及其可能机制研究[J].中国生物工程杂志,2017,37(2):8-14.

[3] 李春雨,曲仪庆.Twist 基因在非小细胞肺癌中的研究进展[J].国际呼吸杂志,2017,37(2):140-4.

[4] 朱名毅,姚金光,高洁,等.上皮间质转化相关标志物在舌鳞癌组织中的表达及其临床意义研究[J].贵州医药,2016,40(3):243-5.

[5] 刘利敏,李继坤.E-cadherin、Snail、Twist 在胃癌组织及淋巴结转移灶中的表达及临床意义[J].实用临床医药杂志,2014,18(21):71-4.

[6] 秦优优,杨学伟,李妍,等.Twist、E-cadherin 在原发性乳腺癌组织中的表达及相关性研究[J].临床外科杂志,2013,21(11):853-6.

[7] 席盼盼,张淑香.凋亡相关基因及其与喉癌关系的研究进展[J].蚌埠医学院学报,2016,41(1):137-40.

(下转第 522 页)

分析,争取采取个体化的治疗方案,取得最佳碎石效率[10]。郑海山等[11]也发现微创经皮肾穿刺碎石术在治疗输尿管上段嵌顿性结石中较输尿管镜碎石术具有明显的优势。以往研究也证实萘哌地尔胶囊与体外冲击波碎石术联合治疗输尿管上段结石患者可取得显著疗效,可提高结石清除率,缩短排石时间,降低不良反应的发生率[12],且经皮肾镜碎石取石术的结石清除率较高,但是并发症多于体外冲击波碎石术,因此在治疗方式的选择上必须考虑患者的实际情况,选择适当的外科治疗类型[13]。本文中观察组患者结石清除率明显升高,但两组术后感染率之间差异无显著性,表明体外冲击波碎石术在治疗肾盂结石效果的基础上不会造成感染且效果更好,值得临床推广。白细胞介素及 C 反应蛋白和 TNFα 在肾结石治疗过程中发挥着重要的作用,且可能与临床治疗效果有相关性[14-16]。本文观察组患者经治疗后白细胞介素、C 反应蛋白和 TNFα 水平明显降低且结石清除率明显升高,表明体外冲击波碎石术治疗肾盂结石的清除效果优于经皮肾镜碎石术而不会增加感染率,且此治疗过程中伴有患者血清中的炎症因子 CRP、白细胞介素家族和 TNFα 水平明显降低。

因此,体外冲击波碎石术治疗肾盂结石治疗效果优于经皮肾镜碎石术,值得临床推广,且此过程可能患者血清中的炎症因子白细胞介素、C 反应蛋白和 TNFα 水平明显降低。在以后的研究中将进一步分析血清中 CRP、白细胞介素家族和 TNFα 等炎症因子水平降低与临床治疗效果的因果关系,为临床更合理治疗提供参考。

参考文献:

[1] 黄仁胜,陈海华,龙振河,等.孤立肾肾结石微创治疗的现状及进展[J].医学综述,2017,23(13):2567-71.

[2] 韩锋,贾占奎,顾朝辉,等.后腹腔镜肾盂输尿管切开取石术治疗 ESWL 后输尿管上段石街并肾盂结石的临床应用[J].临床泌尿外科杂志,2015,30(6):524-6.

[3] 冉强,李仁举,林杰.肾结石手术治疗的现状及研究进展[J].微创泌尿外科杂志,2014,3(5):316-20.

[4] 郝继东,廖国强,刘辉,等.经皮肾镜钬激光碎石术与体外冲击波碎石术治疗肾结石的效果[J].河北医学,2016,22(1):20-3.

[5] 刘俊强,金大社,李伟林.输尿管镜下输尿管碎石术失败的临床分析[J].现代医院,2011,11(2):51-2.

[6] 杨念龙,艾尼瓦尔·艾尔肯,袁留亚,等.经皮肾镜取石术与输尿管镜碎石术治疗上段嵌顿性输尿管结石患者的 Meta 分析[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(1):14-7,20.

[7] 陈波特,杨槐,张小明,等.输尿管镜下气压弹道碎石术和体外冲击波碎石术治疗输尿管结石的疗效比较[J].现代预防医学,2014,41(22):4186-8.

[8] 杨晗杰,李琴.影响输尿管镜碎石术治疗输尿管结石疗效的相关因素分析[J].现代泌尿外科杂志,2013,18(1):85-6.

[9] 孙卫国,王剑锋.体外冲击波碎石技术结合中药排石治疗泌尿系统结石临床观察[J].陕西中医,2017,38(5):645-7.

[10] 徐庆祝. 体外冲击波碎石治疗泌尿系结石治疗效果的影响因素分析[D].天津医科大学,2017.

[11] 郑海山,李茜琼.输尿管镜碎石术与微创经皮肾穿刺碎石术治疗输尿管上段嵌顿性结石的疗效比较[J].实用中西医结合临床,2011,11(2):38-9.

[12] 陈嗣平,林友岳,蔡邦联,等.药物结合体外冲击波碎石术在输尿管上段结石治疗中的应用分析[J].浙江创伤外科,2016,21(1):18-20.

[13] 黄宇珞,陈小丽,张朝贤.体外冲击波碎石术与经皮肾镜碎石取石术治疗上尿路结石疗效对比观察[J].中国医学创新,2015,12(36):35-7.

[14] 梁毅文,黄向华,覃斌,等.肾尿酸结石患者血清中细胞因子的表达[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2016,10(1):63-6.

[15] 唐万荚,柯齐斌,余相地,等.丙泊酚复合氯胺酮麻醉对碎石患者血清白细胞介素 6 的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2014,20(4):385-7.

[16] 徐彦钢. 经皮肾镜双导管超声碎石与气压弹道碎石术围手术期血清白细胞介素 6、C 反应蛋白变化及临床意义[D].广州医学院,2012.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 519 页)

[8] 郭妍,吴伟,刘岩,等.Twist 基因在胰腺癌中的研究进展[J].中华胰腺病杂志,2013,13(6):427-30.

[9] 方雪妮,周天,李泉旺,等.TWIST 表达与恶性肿瘤转移关系的研究进展[J].中国肿瘤,2016,25(11):893-7.

[10] 艾司克尔·阿尤甫,古力米热·布然江,欧江华.Twist、VEGF、E-cad 在乳腺癌中的表达及相关性分析[J].新疆医科大学学报,2011,34(11):1232-6.

[11] WANG T, LI Y, WANG W, et al. Twist2, the key Twist isoform related to prognosis, promotes invasion of cervical cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition and blocking senescence[J]. Human Pathology, 2014, 45(9): 1839-46.

[12] 刘贵秋,张传山,张勤.COX-2 及 E-cadherin 在胃癌发生发展中的作用研究进展[J].山东医药,2014,54(3):98-100.

[13] 张冲,孙保存,张丹芳,等.Twist1 对人乳腺癌细胞 E-cadherin 表达及亚细胞定位的影响[J].中国肿瘤临床,2013,40(9):509-12.

[14] 吕江涛,孙婷婷,陈飞,等.宫颈上皮内瘤变患者淋巴细胞亚群的分析[J].生殖医学杂志,2014,23(9):743-7.

[15] 张琦,王惠菊,刘锋,等.膀胱癌组织芯片 Twist、E-cadherin 和 N-cadherin 的表达及其临床意义[J].中华泌尿外科杂志,2014,35(6):450-6.

(本文编辑:秦旭平)