

膜性肾病患者临床病理特点及外周血 T 及 Th 细胞亚群分析

崔金艳^{1*}, 李 洁²

(保定市第二中心医院 1. 血液肾内科, 2. 血透室, 河北 保定 072750)

摘要: 100 例膜性肾病患者, 根据 24 h 蛋白尿、血清白蛋白水平分为中高危组 78 例, 低危组 22 例。另取同期体检的健康志愿者 66 名为对照组。流式细胞术检测外周血 T 及 Th 细胞亚群水平。检测结果显示, 间质炎性细胞浸润、肾小管急性病变区在中高危组与低危组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。膜性肾病患者中 IgG4 荧光强度最高, IgG2 荧光强度最弱。T 细胞亚群中高危组和低危组 $CD3^+CD45^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。Th 细胞亚群中 Th9、Th1、Th2、Th2/Th9 在各组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Th9、Th1、Th2 水平明显低于对照组, Th2/Th9 明显高于对照组 ($P < 0.05$)。结果证明, 尿蛋白量越大, 膜性肾病患者肾脏急性和慢性病变程度越严重; 中高危组患者 IgG4 为主沉淀, 低危组患者 IgG1 为主沉淀; 膜性肾病患者外周血 T 细胞亚群以 $CD4^+$ T 细胞为主, 伴随 Th9、Th1、Th2 水平明显升高, Th2/Th9 值下降。

关键词: 膜性肾病; 病理特点; T 细胞; Th 细胞亚群

中图分类号: R692

文献标识码: A

Clinicopathological characteristics of membranous nephropathy and analysis of T and Th cell subsets in peripheral blood

CUI Jinyan¹, LI Jie²

(1. Hematonephrology Department, 2. Hemodialysis Room, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, Hebei, China)

Abstract: 100 patients with membranous nephropathy were divided into high-risk group (78 cases) and low-risk group (22 cases) according to 24-hour proteinuria and serum albumin levels. 66 cases healthy volunteers were selected as control group at the same time. T and Th cell subsets in peripheral blood were detected by flow cytometry. The results showed that there were significant differences in the infiltration of interstitial inflammatory cells and acute tubular lesions between the high-risk group and the low-risk group ($P < 0.05$). Among the patients with membranous nephropathy, IgG4 fluorescence intensity was the highest and IgG2 fluorescence intensity was the weakest. $CD3^+CD45^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in high-risk group and low-risk group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Th9, Th1, Th2 and Th2/Th9 in Th cell subsets were significantly different among groups ($P < 0.05$). Th9, Th1 and Th2 levels were significantly lower than those in the control group, and Th2/Th9 levels were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The results showed that the greater the amount of urinary protein, the more serious the acute and chronic renal lesions in patients with membranous nephropathy; IgG4 was the main precipitation in the high-risk group, IgG1 was the main precipitation in the low-risk group; $CD4^+$ T cells were the main subsets of peripheral blood T cells in patients with membranous nephropathy, accompanied by a significant increase in Th9, Th1, Th2 levels and a decrease in Th2/Th9 values.

Key words: membranous nephropathy; pathological characteristics; T cells; Th cell subsets

膜性肾病是原发性肾小球肾炎中最常见的病理类型, 近年来发病率呈逐年上升趋势^[1]。流行病

学研究显示, 约 30% 的膜性肾病患者 5 年内病情自行缓解, 70% 的患者表现为持续性蛋白尿, 半数以上的患者 8 ~ 12 年发展为终末期肾病^[2]。免疫抑制剂是目前治疗膜性肾病的主要方案, 但由于膜性肾病患者病情转归的不同, 导致免疫抑制剂的应用存在较大争议^[3]。准确评估膜性肾病患者临床病理特

收稿日期: 2019-04-02; 修回日期: 2019-08-25

基金项目: 保定市科技计划项目 (项目编号: 18ZF109)。

* 通信作者, E-mail: cccjyy@163.com.

点及免疫功能状况,筛选出可能进入终末期肾病的患者,对治疗方案的选择具有重要意义。本研究根据24 h蛋白尿、血清白蛋白水平将膜性肾病患者分为中高危组、低危组,分析病理分期、肾小球球性硬化、IgG等病理特点;并以健康志愿者为对照,分析T及Th细胞亚群水平,旨在为膜性肾病治疗方案的选择及免疫失衡机制的阐明提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年6月至2018年10月间本院收治的膜性肾病患者100例。入选标准^[4]:①年龄 ≥ 18 岁,经肾组织活检确诊为膜性肾病;②无环磷酰胺、糖皮质激素、环孢素等免疫抑制剂或细胞毒性药物服用史。排除标准^[5]:①合并自身免疫性疾病、过敏性哮喘;②合并感染性疾病、恶性肿瘤、严重心脑血管疾病;③血肌酐 $>309 \mu\text{mol/L}$,或合并威胁生命的肾病综合征并发症。根据24 h蛋白尿、血清白蛋白水平分为中高危组(24 h蛋白尿 $\geq 4 \text{ g}$,血清白蛋白 $\leq 20 \text{ g/L}$)78例,低危组(24 h蛋白尿 $<4 \text{ g}$,血清白蛋白 $>20 \text{ g/L}$)22例。高危组中男性54例,女性24例;年龄26~65岁,平均年龄 (48.59 ± 12.64) 岁。低危组中男性17例,女性5例;年龄24~68岁,平均年龄 (49.02 ± 11.90) 岁。选取同期体检的健康志愿者66名为对照组,其中男性56例,女性10例;年龄25~62岁,平均年龄 (48.85 ± 12.03) 岁。三组受试者性别、年龄之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经伦理委员会批准,受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肾组织病理指标检测 ①光学显微镜观察:取肾活检组织,10%甲醛固定后常规石蜡包埋,4 μm 连续切片,分别行HE染色、过碘酸六胺银染色、过碘酸-雪夫反应、Masson染色;光学显微镜下观察病理分期、肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、新月体、间质炎性细胞浸润、肾小管急性病变区^[6]。②免疫荧光检测:取肾组织进行冰冻直接切片,5%胎牛血清封闭20 min,磷酸缓冲液洗涤,滴加鼠抗人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4单克隆抗体,均为1:500稀释,37℃孵育2 h,滴加山羊抗鼠IgG,1:1 000稀释,37℃孵育40 min,置于荧光显微镜下观察。

1.2.2 外周血单核细胞分离 收集受试者空腹肘静脉血4 mL,抗凝处理后与5 mL DMEM培养基混合均匀,加入淋巴细胞分离液,3 000 r/min离心30

min,吸取上层与中层交界处的外周血单核细胞,加入10 mL DMEM培养基,2 000 r/min离心10 min,除去淋巴细胞分离液;用含10%胎牛血清的DMEM培养基重悬细胞,计数后调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{mL}$,分装入流式细胞管中保存待用,每管中细胞数为 1×10^6 个。

1.2.3 外周血单核细胞中Th细胞亚群检测 取10 μL 外周血单核细胞悬液,滴加10 μL 0.2%台盼蓝计数,光学显微镜下观察细胞活性并计数;余下的外周血单核细胞悬液以2 000 r/min离心10 min,收集细胞,使用DMEM完全培养基重悬细胞并调整细胞密度为 1×10^6 个/mL于流式细胞管中。设置同型对照管、试验管,每管中加入5 μL anti-CD4 (FITC),室温下避光静置30 min,磷酸缓冲液洗涤后,2 000 r/min离心10 min,去除上清,滴加600 μL 固定和透化溶液(Fixation/Permeabilization Solution),避光反应30 min;加入5 mL配制好的BD Perm/Wash洗涤,2 000 r/min离心后去除上清,向试验管中滴加5 μL 的anti-IFN- γ -FITC、anti-IL-9-PE、anti-IL-4-APC,同型对照管中滴加anti-IgG1-PE、anti-IgG1-APC各2 μL ,避光反应40 min,多聚甲醛固定后上流式细胞仪检测。

1.2.4 外周血中T细胞检测 设置同型对照管、试验管,分别取400 μL 抗凝处理后的肘静脉血,均加入Anti-CD4 (PerCP)、Anti-CD25 (APC)各10 μL ,室温下避光反应30 min;每个流式细胞管中分别加入溶血素3 mL,避光静置20 min,加入1 mL磷酸缓冲液洗涤,2 000 r/min离心10 min,去除上清,加入1 mL Fixation/Permeabilization Solution固定、通透,避光静置90 min,加入2 mL的Permeabilization Buffer,2 000 r/min离心10 min,去除上清,滴加Anti-FOXP3-PE 10 μL ,同型对照管滴加Anti-IgG-PE 10 μL ,室温下避光反应30 min,多聚甲醛固定后上流式细胞仪检测。

1.3 统计学分析

数据以均数 $\pm$ 标准差、百分比表示,进行方差分析、 t 检验、 χ^2 检验,使用SPSS21.0处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者病理检查指标比较

间质炎性细胞浸润、肾小管急性病变区在中高危组与低危组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),中高危组间质炎性细胞浸润、肾小管急性病变区范围

明显大于低危组。病理分期、肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、新月体在两组患者间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。电镜下可见两组患者肾小球基底膜均增厚,上皮下及系膜区有电子致密物沉积。见图 1。

2.2 各组患者 IgG 不同亚型沉积情况分析

膜性肾病患者中 IgG4 荧光强度最高,IgG2 荧

光强度最弱,见图 2。同一患者 IgG 不同亚型中荧光强度最强定义为 IgG 亚型主沉淀。中高危组患者中 IgG4 为主沉淀的比例最高,且明显高于低危组($P<0.01$);低危组患者中 IgG1 主沉淀的比例最高,且明显高于中高危组($P<0.01$);低危组患者中 IgG2、IgG3 主沉淀的比例明显高于中高危组($P<0.05$)。见表 2、图 2。

表 1 中高危组与低危组患者病理检查指标比较

(例,%)

组别	n	病理分期			肾小球球性硬化	肾小球节段硬化	新月体
		I	II	III			
中高危组	78	10(12.82)	54(69.23)	14(17.95)	46(58.97)	24(30.77)	8(10.26)
低危组	22	2(9.09)	14(63.64)	6(27.27)	13(59.09)	8(36.36)	1(4.55)
χ^2			1.493		0.837	1.609	0.963
P			0.081		0.295	0.070	0.093

组别	n	间质炎性细胞浸润			肾小管急性病变区		
		0	<25%	≥25%	0	<25%	≥25%
中高危组	78	3(3.85)	54(69.23)	21(26.92)	4(5.13)	34(43.59)	40(51.28)
低危组	22	4(18.18)	14(63.64)	4(18.18)	4(18.18)	8(36.36)	10(45.46)
χ^2			8.049			9.381	
P			0.020			0.015	

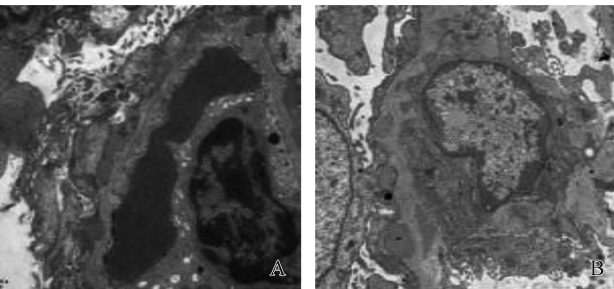


图 1 电镜下观察肾小球基底膜增厚(15000×)

表 2 各组患者 IgG 亚型主沉淀情况比较 (例,%)

组别	n	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
中高危组	78	23(29.49)	1(1.28)	10(12.82)	44(56.41)
低危组	22	11(50.00)	4(18.18)	5(22.73)	2(9.09)
χ^2		21.352	17.039	8.716	28.691
P		0.000	0.000	0.013	0.000

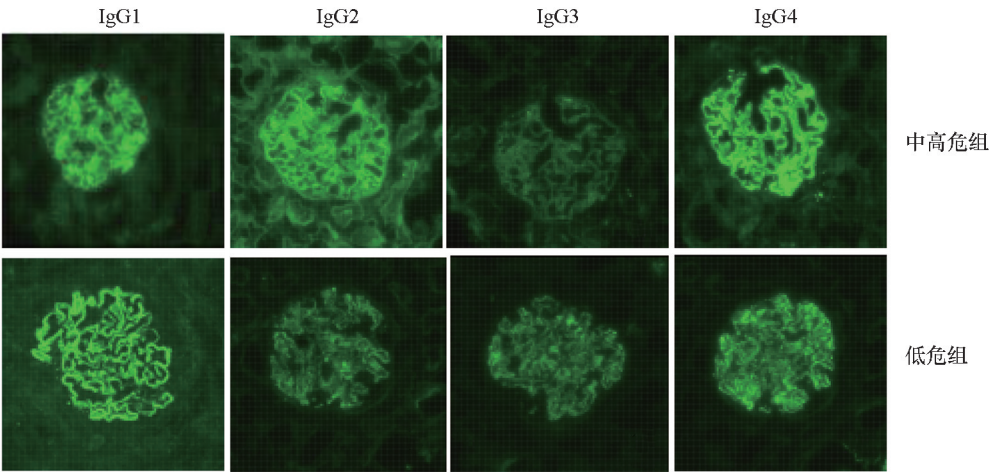


图 2 两组患者免疫荧光 IgG 不同亚型沉积情况

2.3 各组患者外周血 T 及 Th 细胞亚群情况分析

T 细胞亚群中 $CD3^+CD45^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 在各组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)；中高危组和低危组 $CD3^+CD45^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 明显高

于对照组 ($P<0.05$)。Th 细胞亚群中 Th9、Th1、Th2、Th2/Th9 在各组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)；Th9、Th1、Th2 水平明显高于对照组，Th2/Th9 明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组患者外周血 T 及 Th 细胞亚群情况分析

组别	n	$CD3^+CD45^+$	$CD3^+CD8^+$	$CD3^+CD4^+$	$CD4^+/CD8^+$	Th9
中高危组	78	69.52 ± 6.20^a	23.77 ± 5.61	43.58 ± 5.02^a	2.13 ± 0.61^a	3.05 ± 1.13^{ab}
低危组	22	68.13 ± 4.95^a	24.21 ± 4.39	42.83 ± 7.15^a	2.05 ± 0.57^a	1.50 ± 0.59^a
对照组	66	64.96 ± 9.31	24.69 ± 5.83	35.71 ± 6.80	1.56 ± 0.46	0.89 ± 0.36
组别	n	Th1	Th2	$CD4^+CD25+Foxp3^+$	Th1/Th2	Th2/Th9
中高危组	78	13.56 ± 7.72^{ab}	3.29 ± 0.95^{ab}	0.39 ± 0.14	4.25 ± 0.73	1.09 ± 0.27^a
低危组	22	8.91 ± 2.49^a	2.06 ± 0.79^a	0.55 ± 0.18	4.03 ± 0.61	1.63 ± 0.55^a
对照组	66	7.18 ± 1.06	1.74 ± 0.46	0.69 ± 0.25	4.71 ± 0.85	2.71 ± 0.83

与对照组比较, $^aP<0.05$; 与低危组比较, $^bP<0.05$

3 讨 论

膜性肾病是最常见的原发性肾小球肾炎之一, 发病率仅次于 IgA 肾病^[7]。膜性肾病患者的临床自然转归存在较大差异, 准确评估患者病理特点及免疫情况, 预测可能发展为终末期肾病的高危患者, 对临床治疗方案的制定具有重要意义。本文根据 24 h 蛋白尿及血清白蛋白水平将膜性肾病患者分为中高危组、低危组, 比较临床病理特点。结果显示, 膜性肾病患者病理分期以 II 期为主, 但中高危组与低危组之间无明显差异。相关研究显示, 高龄、高血压、肾功能减退的膜性肾病患者病理分期较高^[8]。目前膜性肾病分期与症状及实验室指标间的关系仍存在较大争议, 需进一步大样本量深入研究。中高危组间质炎性细胞浸润、小管急性病变区的范围均明显高于低危组, 提示尿蛋白量越大, 膜性肾病患者肾脏急性和慢性病变程度越严重; 根据蛋白尿分级可用于膜性肾病预后评估。IgG 包括 4 种亚型, 其中 IgG4 与膜性肾病的发生与发展关系最明显, 研究者发现, IgG4 是抗磷脂酶 A2 受体抗体与 1 型血小板反应蛋白 7A 域的特异性抗体, 是鉴别特发性膜性肾病与继发性膜性肾病的主要标志物。膜狼疮性肾炎存在 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 高表达^[9]。本研究以特发性膜性肾病患者为研究对象, IgG 亚型中以 IgG4 荧光强度最高, IgG2 荧光强度最弱。中高危组以 IgG4 为主要亚型沉积, 低危组以 IgG1 为主要亚型沉积。研究者发现, 膜性肾病不同发病期的主要 IgG 亚型沉积存在差异, 发病早期以 IgG1 为主要沉积^[10], 而 IgG4 通过经典途径对补体的激活能力弱, 早期水平偏低, 发病晚期在肾小球皮下沉积^[11]。

正常状态下 T 细胞亚群可维持一定数量和比例, 机体免疫功能处于正常状态; 当 T 细胞亚群之间平衡失调会引发细胞因子分泌异常, 导致免疫失调^[12-13]。本研究显示, 中高危组患者 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显高于对照组, 且 $CD3^+CD8^+$ 呈下降趋势, 与相关研究报道一致^[14]; 提示膜性肾病患者外周血 T 细胞亚群以 $CD4^+$ T 细胞水平升高为主, $CD4^+/CD8^+$ 比值增加。但上述改变也存在于 IgA 肾病^[15], 因此 $CD4^+/CD8^+$ 变化不能作为膜性肾病的特异性表现。研究者对 IgA 肾病患者外周血 Th1、Th2 研究显示, Th2 水平明显提升, 且与 24h 蛋白尿呈正相关, 但 Th1 未出现明显改变, 存在 Th1/Th2 平衡失调^[16]。之后研究者从膜性肾病患者外周血单个核细胞中分离纯化得到 B 细胞, 与 IL-4、IL-10 等细胞因子在体外进行共培养, 酶联免疫吸附法检测 IgG 亚型发现 B 细胞与 Th2 分泌的 IL-4 共培养后, IgG4 较其他研究组明显提升^[17]。亦有研究者对 ANCA 相关性肾炎、膜性肾病患者肾组织行 RT-PCR 检测显示, IL-4 mRNA 主要沉积于膜性肾病, 且与 IgG4 呈正相关^[18]。上述研究分别从体外分离细胞和肾组织层面上证实了膜性肾病主要以 Th2 细胞反应为主, 进而促进 IgG4 分泌。本研究中膜性肾病患者外周血 Th1、Th2 细胞因子均明显低于正常对照组, 且 Th1/Th2 呈下降趋势, 低危组趋势最明显; 与相关研究报道一致^[19]; 提示膜性肾病患者存在 Th1/Th2 平衡失调。以往对肾病患者的研究多集中于 $CD4^+/CD8^+$ 、Th1/Th2, 对 Th9 的研究较少^[20-21]。Th9 具有多种生物学活性, 与 Th 细胞亚群相关, 其中与 Th2 关系最明显^[22]。本研究显示, 膜性肾病患者外周血 Th9 明显高于对照组, 且中高危组明显高于低危组, 膜性肾病患者 Th2/Th9 明显低于

对照组。提示膜性肾病患者存在 Th9 细胞反应,且 Th2 向 Th9 偏移,Th9 过表达与膜性肾病发展有关。

参考文献:

- [1] 杨雪,王凉.1 型血小板反应蛋白 7A 域在膜性肾病中的研究进展[J]. 医学研究生学报,2017,30(7):775-9.
- [2] 洪国保,赵学峰,吴晓婵,等.膜性肾病患者肾组织 M 型磷脂酶 A2 受体 1 抗原及其抗体的表达差异[J]. 重庆医学,2017,46(18):2461-3.
- [3] KOBAYASHI MAYUMI,USUI JOICHI,SAKAI KENTARO, et al. Membranous nephropathy with solitary immunoglobulin a deposition [J]. Internal Medicine,2015, 54(9): 1081-4.
- [4] 余舒文,王宇晖,姜飞,等.膜性肾病的诊治进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(11):1026-9.
- [5] 王晨,秦晓松,刘勇.膜性肾病易患基因研究进展[J]. 医学综述,2017,23(4):655-9.
- [6] 王明军,李翠秋,杨佳青.79 例特发性膜性肾病超微病理与临床分析[J]. 广西医科大学学报,2019,36(5):789-93.
- [7] 刘红,骆伟丽,龚劲敏,等.特发性膜性肾病肾组织磷脂酶 A2 受体的检测及其临床意义[J]. 复旦学报(医学版),2015,42(4):479-83.
- [8] 刘蕾,乐伟波,徐孝东,等.特发性膜性肾病凝血功能障碍与血小板功能亢进的关联[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2017,26(2):108-12.
- [9] 计蕾,余慰,钟雪,等.特发性膜性肾病患者血清抗磷脂酶 A2 受体抗体与尿中 IgG4 检测的临床意义[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(7):1050-3.
- [10] HOXHA ELION,STAHL,ROLF AK. Translational aspects of primary membranous nephropathy[J]. Seminars in Nephrology,2017, 37(5):436-46.
- [11] RADHIKA RADHAKRISHNAN,GOPAL BASU,GEORGE,et al. Rituximab-induced urticarial dermatitis during the treatment of membranous nephropathy[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation,2017,28(3):657-60.
- [12] DETTMARANNE K,WIECHTHORSTEN KEMPER, MARKUS J, et al. Immunohistochemical and serological characterization of membranous nephropathy in children and adolescents[J]. Pediatric

Nephrology: Journal of the International Pediatric Nephrology Association,2018,33(3):463-72.

- [13] 王方平,田贵,张云香,等. IgG、IgG1 和 IgG4 在膜性肾病中的表达及意义[J]. 诊断病理学杂志,2017,24(10):764-7.
- [14] 祝爽爽,周树录,周朝敏,等.成人特发性膜性肾病肾组织 M 型磷脂酶 A2 受体 1 抗原的检测[J]. 南方医科大学学报,2015,(4):526-9.
- [15] ARUN KUMAR,PRAVEEN MURLIDHARAN,SANDEEP PATIL,et al. Recurrence of membranous nephropathy three weeks' postrenal transplant: a surprise in store[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation,2018,29(3):705-8.
- [16] NIKOLETA PRINTZA,IRENI GEORELI,STELLA STABOULI, et al. Response to: pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology,2018,11(5):459-61.
- [17] MOHIT MADKEN,SHANKAR NAGARAJU,RAVINDRA ATTUR, et al. Pulmonary thromboembolism as first presentation of childhood membranous nephropathy[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation,2017,28(5):1192-5.
- [18] ANANDH U, NIKALJI R, PARICK A. Membranous nephropathy in a patient with charcot-marie-tooth disease: association of myelin mutations [J]. Indian Journal of Nephrology, 2018, 28 (5): 397-400.
- [19] MLADKOVA NIKOL, KIRYLUK, KRZYSZTOF. Genetic complexities of the HLA region and idiopathic membranous nephropathy[J]. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2017,28(5):1331-4.
- [20] NISHIDA,MASASHI,KATO. Coexisting membranous nephropathy and IgA nephropathy[J]. Fetal and pediatric pathology,2015,34(6):351-4.
- [21] NEVES PRECIL DMM, BEZERRA KALYANNA SSILVEIRA, MARCELO AD,et al. Schistosoma mansoni and membranous nephropathy[J]. Kidney International,2016,89(4):960.
- [22] MASASHI NISHIDA,RYUICHI KATO,KENJI HAMAOKA. Co-existing membranous nephropathy and IgA nephropathy[J]. Fetal and Pediatric Pathology,2015,34(6):351-4.

(本文编辑:蒋湘莲)

(上接第 487 页)

- [7] WANG Q, FAN H, LIU Y, et al. Curcumin enhances the radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells involving the reversal of differentially expressed long non-coding RNAs[J]. Int J Oncol, 2014,44(3):858-64.
- [8] 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志,1996(04):229-31.
- [9] MILLER KD, NOGUEIRA L, MARIOTTO AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019,69(5):363-85.
- [10] HABETS GG, VAN DER KAMMEN RA, JENKINS NA, et al. The invasion-inducing TIAM1 gene maps to human chromosome band 21q22 and mouse chromosome 16 [J]. Cytogenet Cell Genet, 1995,70(1-2):48-51.
- [11] YANG W, LV S, LIU X, et al. Up-regulation of Tiam1 and Rac1 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010,40(11):1053-9.

- [12] LIU H, WANG X, SHI G, et al. Tiam1 siRNA enhanced the sensitivity of sorafenib on esophageal squamous cell carcinoma in vivo[J]. Tumour Biol, 2014,35(8):8249-58.
- [13] IZUMI D, TODEN S, URETA E, et al. TIAM1 promotes chemoresistance and tumor invasiveness in colorectal cancer [J]. Cell Death Dis, 2019,10(4):267.
- [14] YANG Y, WU Q, LI N, et al. Upregulation of Tiam1 contributes to cervical cancer disease progression and indicates poor survival outcome[J]. Hum Pathol, 2018,75:179-88.
- [15] PAN Y, WANG M, BU X, et al. Curcumin analogue T83 exhibits potent antitumor activity and induces radiosensitivity through inactivation of Jab1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. BMC Cancer, 2013,13:323.
- [16] WONG TS, CHAN WS, LI CH, et al. Curcumin alters the migratory phenotype of nasopharyngeal carcinoma cells through up-regulation of E-cadherin[J]. Anticancer Res, 2010,30(7):2851-6.

(本文编辑:蒋湘莲)