

• 论 著 •

GPC-3、CD147、CD10、CD138 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义*

刘杜先,张杰东,方媛,刘兰侠[△]

(东南大学附属第二医院/南京市第二医院病理科,江苏南京 210003)

摘要:目的 探究磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC-3)、白细胞分化抗原 147(CD147)、白细胞分化抗原 10(CD10)、多配体蛋白聚糖-1(又名 CD138)在肝细胞肝癌(HCC)中的表达及临床意义。方法 收集 2014 年 1 月至 2018 年 12 月该院行手术治疗并经术后病理证实的 HCC 患者肝癌组织标本 120 例及癌旁组织(距癌灶边缘 2 cm)标本 120 例,行免疫组化检测,比较 GPC-3、CD147、CD10、CD138 在肝癌组织及癌旁组织中的表达,并分析其与肿瘤分化程度的关系。结果 GPC-3、CD147、CD10 在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织,CD138 在肝癌组织中的阳性率显著低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);高分化组 GPC-3、CD147、CD10 阳性率显著低于中低分化组,高分化组 CD138 阳性率显著高于中低分化组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 GPC-3、CD147、CD10、CD138 表达水平可能与 HCC 的发生发展相关,或可将其作为肿瘤标志物,进一步指导 HCC 的临床诊断及鉴别。

关键词:磷脂酰肌醇蛋白多糖-3; 白细胞分化抗原 147; 白细胞分化抗原 10; 多配体蛋白聚糖-1; 肝细胞肝癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.014 中图法分类号:R735.7
文章编号:1673-4130(2020)07-0826-06 文献标识码:A

Expressions and clinical significance of GPC-3,CD147,CD10 and CD138 in hepatocellular carcinoma*

LIU Duxian,ZHANG Jiedong,FANG Yuan,LIU Lanxia[△]

(Department of Pathology,the Second Affiliated Hospital of Southeast University/
the Second Hospital of Nanjing,Nanjing,Jiangsu 210003,China)

Abstract: Objective To explore the expressions and clinical significance of glypican-3(GPC-3),cluster of differentiation 147(CD147),cluster of differentiation 10(CD10) and syndecan-1(also known as CD138) in hepatocellular carcinoma(HCC). **Methods** 120 HCC tissues specimens and 120 adjacent tissues specimens(2 cm from the margin of foci) of HCC patients who were treated by surgery and confirmed by postoperative pathology from January 2014 to December 2018 were collected in a hospital and were given immunohistochemical detection. The expressions of GPC-3,CD147,CD10 and CD138 were compared in HCC tissues and adjacent tissues,and their relationship with tumor differentiation were analyzed. **Results** The positive expression rates of GPC-3,CD147 and CD10 in HCC tissues were significantly higher than those in adjacent tissues while the positive expression rate of CD138 in HCC tissues was significantly lower than that in adjacent tissues,the difference was statistically significant($P<0.05$). The positive expression rates of GPC-3,CD147 and CD10 in high differentiation group were significantly lower than those in moderate or poor differentiation group while the positive expression rate of CD138 in high differentiation group was significantly higher than in moderate or poor differentiation group,the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of GPC-3,CD147,CD10 and CD138 may be related to the occurrence and development of HCC,and may be used as tumor markers to further guide the clinical diagnosis and identification of HCC.

Key words: glypican-3; cluster of differentiation 147; cluster of differentiation 10; syndecan-1; hepatocellular carcinoma

肝癌系常见恶性肿瘤,起病隐匿,确诊时患者多已处于中晚期,病死率高,按组织学类型可分为肝细

* 基金项目:南京市卫生健康委 2015 年度一般性课题项目(YKK15144)。
作者简介:刘杜先,男,副主任医师,主要从事临床肿瘤病理诊断及基因工程抗体研究。 [△] 通信作者,E-mail:740490287@qq.com。
本文引用格式:刘杜先,张杰东,方媛,等.GPC-3、CD147、CD10、CD138 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(7):826-830.

胞肝癌(HCC)、胆管细胞肝癌及混合型肝癌,其中以HCC最为常见,约占90%^[1-2]。早期治疗是改善HCC患者预后的关键,但中晚期HCC患者已错过根治手术最佳时机,易发生远处转移,多数患者预后较差^[3]。磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC-3)属癌胚蛋白,可通过糖基磷脂酰肌醇与细胞膜连接,起到形态生成及控制细胞生长分化的重要作用^[4]。白细胞分化抗原147(CD147)属高度糖基化蛋白,参与能量代谢、再生、发展等多种生理病理过程,何拓等^[5]研究提示,肿瘤恶性程度越高,CD147表达越高。白细胞分化抗原10(CD10)属金属蛋白酶家族,肿瘤细胞可产生可溶性因子刺激间质细胞分泌CD10,以起到促进肿瘤细胞增殖的作用^[6]。多配体蛋白聚糖-1(又名CD138)属细胞表面跨膜蛋白多糖,参与细胞表面介导及细胞外基质间的黏附作用,可提高细胞黏附稳定性,促进细胞增殖,维持细胞分化类型,并抑制肿瘤细胞生长,与骨髓瘤、乳腺癌等多种恶性肿瘤表达缺失相关^[7]。本研究旨在探究GPC-3、CD147、CD10、CD138在HCC中的表达及临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2018年12月本院行手术治疗并经术后病理证实的HCC患者的肝癌组织标本120例,按照标本分化程度分为高分化组46例,中低分化组74例。其中男82例,女38例,年龄33~75岁,平均(56.21±11.12)岁。患者均知情同意,术前未接受放化疗。另收集120例癌旁组织(距癌灶边缘2cm)标本。

1.2 免疫组化检测 经10%甲醛溶液固定癌组织及癌旁组织标本后,脱水、石蜡包埋连续切片,置入3%双氧水中室温孵育5min,抑制内源性过氧化物酶活性;磷酸盐缓冲液(PBS)清洗3次,每次5min;取出标本置于柠檬酸缓冲液(pH=6)中高温修复抗原,高压锅喷气后加热2min后,调整为中火加热2min,关火闷10min,置于冷水中待其冷却至37℃;PBS缓冲液清洗3次,每次5min,加入一抗,4℃冰箱中过夜,取出后PBS缓冲液清洗3次,每次5min,加入通用型二抗,37℃水浴10min,PBS缓冲液清洗3次,每次5min,至3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(DAB)显色终止染色,苏木素复染,乙醇由低浓度至高浓度逐渐脱水,加入二甲苯,常规封片。GPC-3一抗:鼠抗人单克隆抗体;CD147一抗:兔抗人多克隆抗体;CD10一抗:鼠抗人单克隆抗体;CD138一抗:鼠抗人单克隆抗体。以上试剂均购自北京中杉生物试剂公司。癌旁组织可使用PBS代替一抗做阴性对照。

1.3 结果判定

1.3.1 GPC-3 阳性判定标准 细胞质或细胞核出现

黄色或棕黄色颗粒。CD147 阳性判定标准:细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒。CD10 阳性判定标准:细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒。CD138 阳性判定标准:细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒。

1.3.2 阳性表达强度评价标准 在高倍光学显微镜下随机选取5个视野,观察阳性细胞计数及占比率,阴性(-):占比率<10%;弱阳性(+):占比率10%~25%;中等阳性(++):占比率25%~50%;强阳性(+++):占比率>50%。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0软件处理数据,GPC-3、CD147、CD10、CD138在肝癌组织及癌旁组织中的表达阳性率均以n(%)表示,组间比较行Wilcoxon秩和检验,均为双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GPC-3 在肝癌组织及癌旁组织中的表达 GPC-3主要在细胞质及细胞核内表达,呈棕黄色,HCC GPC-3标记示癌细胞强阳性表达而癌周组织弱阳性,见图1。120例肝癌组织中共100例表达,阳性率83.33%;120例癌旁组织中共28例表达,阳性率23.33%;GPC-3在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 GPC-3在肝癌组织及癌旁组织中的表达

项目	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			-	+	++	+++
肝癌组织	120	100(83.33)	20	44	32	24
癌旁组织	120	28(23.33)	92	20	8	0
Z					125.54	
P					<0.05	

2.2 GPC-3 与肿瘤分化程度的关系 高分化组GPC-3阳性率(65.22%)显著低于中低分化组(94.59%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 GPC-3与肿瘤分化程度的关系

组别	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			-	+	++	+++
高分化组	46	30(65.22)	14	24	6	0
中低分化组	74	70(94.59)	6	20	26	24
总计	120	100(83.33)	20	44	32	24
Z					33.18	
P					<0.05	

2.3 CD147 在肝癌组织及癌旁组织中的表达 CD147主要在细胞膜上表达,少量表达于细胞质内,呈棕黄色,HCC CD147标记示癌细胞强阳性而癌周组织阴性,见图2。120例肝癌组织中共104例表

达,阳性率 86.67%;120 例癌旁组织中共 20 例表达,阳性率 16.67%;CD147 在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 CD147 在肝癌组织及癌旁组织中的表达						
项目	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			—	+	++	+++
肝癌组织	120	104(86.67)	16	34	26	44
癌旁组织	120	20(16.67)	100	16	4	0
Z				62.51		
P				<0.05		

2.4 CD147 与肿瘤分化程度的关系 高分化组 CD147 阳性率(78.26%)显著低于中低分化组(91.89%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 CD147 与肿瘤分化程度的关系						
组别	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			—	+	++	+++
高分化组	46	36(78.26)	10	14	14	8
中低分化组	74	68(91.89)	6	20	12	36
总计	120	104(86.67)	16	34	26	44
Z				9.70		
P				0.002		

2.5 CD10 在肝癌组织及癌旁组织中的表达 CD10 主要在细胞质内表达,呈棕黄色,瘤周肝组织 CD10 标记灶性弱阳性,见图 3;HCC CD10 免疫组化标记强阳性,见图 4。120 例肝癌组织中共 86 例表达,阳性率 71.67%;120 例癌旁组织中共 32 例表达,阳性率 26.67%;CD10 在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 CD10 在肝癌组织及癌旁组织中的表达						
项目	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			—	+	++	+++
肝癌组织	120	86(71.67)	34	40	30	16
癌旁组织	120	32(26.67)	88	18	10	4
Z				46.90		
P				<0.05		

2.6 CD10 与肿瘤分化程度的关系 高分化组 CD10 阳性率(56.52%)显著低于中低分化组(81.08%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.7 CD138 在肝癌组织及癌旁组织中的表达 CD138 主要在细胞膜及细胞质内表达,呈棕黄色,HCC CD138 标记灶性阳性,见图 5;瘤周肝组织 CD138 标记中等强度阳性,见图 6。120 例肝癌组织

中共 46 例表达,阳性率 38.33%;120 例癌旁组织中共 82 例表达,阳性率 68.33%;CD138 在肝癌组织中的阳性率显著低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 7。

表 6 CD10 与肿瘤分化程度的关系						
组别	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			—	+	++	+++
高分化组	46	26(56.52)	20	14	8	4
中低分化组	74	60(81.08)	14	26	22	12
总计	120	86(71.67)	34	40	30	16
Z				8.02		
P				<0.05		

表 7 CD138 在肝癌组织及癌旁组织中的表达						
项目	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			—	+	++	+++
肝癌组织	120	46(38.33)	74	24	16	6
癌旁组织	120	82(68.33)	38	18	42	22
Z				30.46		
P				<0.05		

2.8 CD138 与肿瘤分化程度的关系 高分化组 CD138 阳性率(69.57%)显著高于中低分化组(18.92%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 8。

表 8 CD138 与肿瘤分化程度的关系						
组别	n	阳性率[n(%)]	强度评价(n)			
			—	+	++	+++
高分化组	46	32(69.57)	14	16	12	4
中低分化组	74	14(18.92)	60	8	4	2
总计	120	46(38.33)	74	24	16	6
Z				29.47		
P				<0.05		

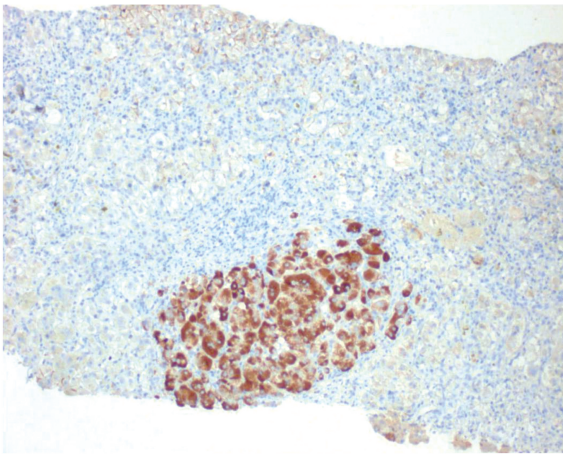


图 1 HCC GPC-3 标记(×200)

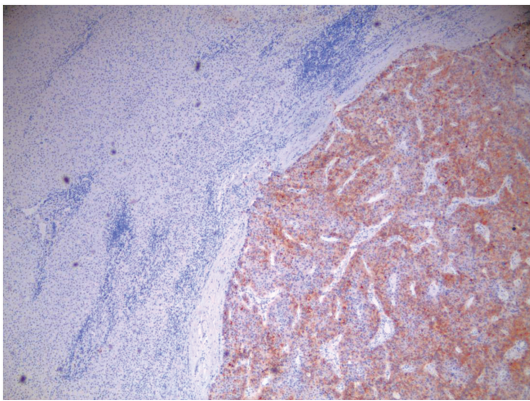


图 2 HCC CD147 标记(×100)

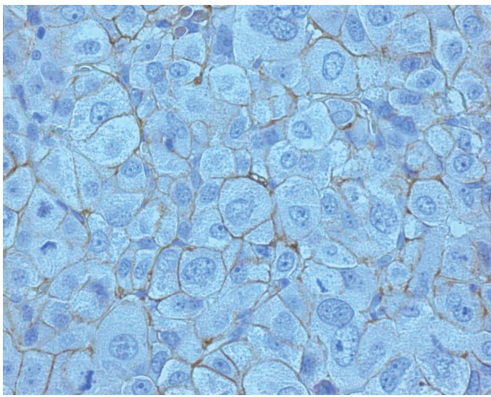


图 6 瘤周肝组织 CD138 标记(×400)

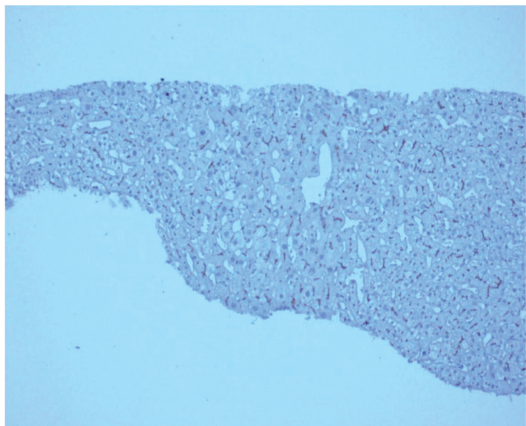


图 3 瘤周肝组织 CD10 标记(×100)

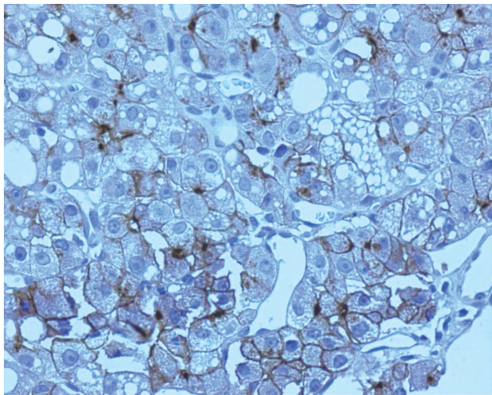


图 4 HCC CD10 标记(×400)

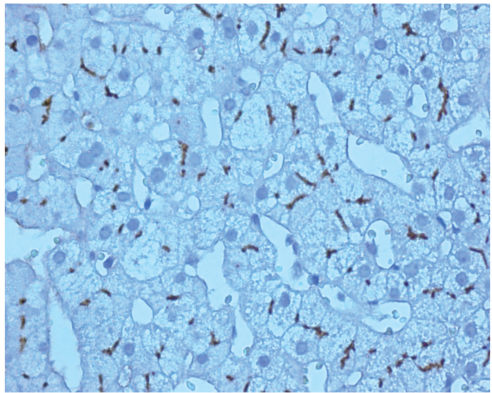


图 5 HCC CD138 标记(×400)

3 讨 论

GPC-3 属硫酸类肝素糖蛋白聚糖家族成员,目前研究关于 GPC-3 分子功能尚不明确,有研究指出在人体胚胎期,胎盘及胎儿组织中 GPC-3 mRNA 含量丰富,胃肠道、肝、肾、肺组织中均有 GPC-3 高度表达(以肝脏表达最高)^[8-9];而在成人中,GPC-3 仅在胎盘组织中高表达,在卵巢、肾、心脏等组织中低水平表达,正常肝脏组织中无 GPC-3 表达。MONTALBANO 等^[10]研究发现 GPC-3 蛋白在肝癌组织中高表达,非癌组织中低表达或没有表达,提示 GPC-3 与肝癌具一定关系。本研究中发现 GPC-3 在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织;同时随肝癌组织分化程度降低,GPC-3 阳性率明显升高。表明 GPC-3 在肝癌组织细胞的发生和发展中承担着重要角色,王娟等^[11]认为这一作用在于 GPC-3 可通过调节 Wnts 信号途径使 Wnts 基因高表达,参与肿瘤的发生,同时还可以加速其特异 Frizzled 受体结合速率,促进细胞恶性转化及肿瘤增殖。

CD147 属免疫球蛋白超家族成员,广泛存在于多种细胞中,不仅参与胚胎发育、生精过程、淋巴细胞发育,还在肿瘤侵袭转化、心脏功能衰竭、肺组织损伤、病毒侵入细胞等做种生理病理过程中起重要作用^[12-13]。病毒性肝炎及肝硬化是肝癌发生的主要病因,CD147 已被证实与乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)致癌作用相关^[14]。LIAN 等^[15]研究提示,CD147 可通过促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)刺激微环境细胞产生基质金属蛋白酶(MMPs)。FU 等^[16]研究发现,CD147 胞外 I 型结构域可与整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 及 $\alpha 6 \beta 1$ 的整合素 $\beta 1$ 金属离子依赖黏附位点结合,激活下游 FAK 信号途径,从而起到刺激 MMPs 分泌,促进肿瘤新生血管生长的作用。本研究中 CD147 在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织;同时随肝癌组织分化程度降低,CD147 阳性率明显升高。表明 CD147 很可能在细胞由正常细胞变为癌细胞的过程中起重要支点作用,是肿瘤细胞生长、侵袭

及血管生成的关键因子。

CD10 属金属蛋白酶家族成员,广泛存在于中枢神经系统及外周各种组织中,可降解具有生理活性的肽,调节生物活性肽局部浓度,抑制肽类递质与受体结合及信号传递,从而参与细胞生长、成熟、分化、增殖、迁移等生理调节过程^[17]。于静等^[18]研究发现,乳腺癌间质细胞 CD10 表达阳性的恶性肿瘤患者预后较差,肿瘤恶性程度及淋巴结转移率较高。CARLM-CGRATH 等^[19]研究发现,胃癌组织中间质细胞 CD10 表达不仅与淋巴结转移相关,还与脉管侵犯正相关,说明胃癌组织间质细胞可通过产生 CD10 降解细胞外基质,并刺激间质细胞肌纤维母细胞化,从而促进肿瘤转移。而肝脏及肝脏肿瘤中,CD10 作为毛细胆管标记物,呈特征性小管状、分支状着色,且未在其他肿瘤中发生此特征性着色。本研究中 CD10 在肝癌组织中的阳性率显著高于癌旁组织中;同时随肝癌组织分化程度降低,CD10 阳性率明显升高。进一步证实 CD147 很可能参与正常细胞向肿瘤细胞转变的过程,且随着肿瘤细胞进一步发展及后续迁移,CD10 可通过影响毛细胆管上皮表达起到重要作用,维持肿瘤细胞增殖活性及发展动力。

CD138 属整合素家族成员,起连接细胞表面介导与细胞外配体的作用,维持细胞黏附稳定性,与细胞迁移密切相关,细胞表面的 CD138 与周围细胞上的血小板内皮细胞黏附因子等受体结合,可增强黏附作用。在机体多种恶性实体肿瘤形成过程中,均发现 CD138 蛋白在肿瘤细胞表面的表达明显缺失,从而导致细胞-基质间黏附作用降低,细胞失去生长接触抑制功能,造成具有较强侵袭活性的肿瘤细胞大量增殖^[20]。本研究中,CD138 在肝癌组织中的阳性率显著低于癌旁组织;同时随肝癌组织分化程度降低,CD138 阳性率明显降低。表明 CD138 可抑制正常细胞向肿瘤细胞转变,当肝细胞表面 CD138 蛋白表达降低后,肝细胞与基质间黏附性降低,可使肝细胞失控生长并发生恶性病变,通过溶解基质及诱导间质血管生成参与肿瘤细胞的扩散转移。

但本研究仅单纯分析了 GPC-3、CD147、CD10、CD138 在肝癌组织及癌旁组织中的表达及其肿瘤分化程度的关系,未分析其与肝癌临床病理学特征的关系,及其鉴别诊断 HCC 的临床价值等,还有待后续深入研究证实。

4 结 论

综上所述,GPC-3、CD147、CD10、CD138 在肝癌组织及癌旁组织中差异明显,且在不同分化程度肝癌组织中亦有明显差异,提示可将其作为肿瘤标志物,用于 HCC 的临床诊断及鉴别,指导治疗方案的制定,

更好地评估预后。

参考文献

- [1] 陈孝平,张志伟.《肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识》解读[J]. 中华外科杂志,2017,55(1):7-10.
- [2] 张松,潘树波,谢坤,等.精准肝脏外科理念在肝细胞肝癌治疗中的价值[J]. 安徽医科大学学报,2016,51(1):94-97.
- [3] 倪卓然,谢坤,赵红川,等.肝细胞癌组织中 Shh、Gli1、Snail、E-cadherin 表达的临床研究[J]. 安徽医科大学学报,2016,51(4):536-541.
- [4] 秦文燕,陈博,李自生,等.不同 AFP 浓度下 AFP-L3 与 GPC-3 在原发性肝癌中的表达分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(13):1849-1850.
- [5] 何拓,孙静,王婧伊,等.CD147 在肿瘤侵袭及转移过程中的作用[J]. 海南医学,2017,28(19):3189-3192.
- [6] 杨修远,潘月龙.CD10 蛋白在肿瘤中的表达及其临床意义的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变,2017,29(5):397-401.
- [7] NAGESHWARI B, RAMCHANDER M. Effect of levamisole on expression of CD138 and interleukin-6 in human multiple myeloma cell lines[J]. Indian J Cancer, 2018,54(3):566-571.
- [8] CUI X, LI Z, GAO P J, et al. Prognostic value of glypican-3 in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2015,14(2):157-163.
- [9] BITA G, NASIBE S. Diagnostic value of arginase-1 and glypican-3 in differential diagnosis of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of liver[J]. Hepat Mon, 2015,15(7):e30336.
- [10] MONTALBANO M, GEORGIADIS J, MASTERSON A L, et al. Biology and function of glypican-3 as a candidate for early cancerous transformation of hepatocytes in hepatocellular carcinoma(Review)[J]. Oncol Rep, 2017,37(3):1291.
- [11] 王娟,张曙光,孙颖,等.免疫组化检测 GPC-3 与 CK-19 在肝细胞癌诊断中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(14):1398-1401.
- [12] URBAN S K, KRAWCZYK M, JULICH-HAERTEL H, et al. SAT-092-Circulating tumour-associated microparticles in liver cancer: a question of tumour diameter and volume[J]. J Hepatol, 2017,66(1):626-627.
- [13] ZHU R, ZHANG C G, LIU Y, et al. CD147 monoclonal antibody mediated by chitosan nanoparticles loaded with α -hederin enhances antineoplastic activity and cellular uptake in liver cancer cells[J]. Sci Rep, 2015,5(1):17904.
- [14] 杨捷,周晴,徐小勇,等.CD147 与肝癌关系的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2015,22(10):1279-1283.
- [15] LIAN C, GUO Y, ZHANG J, et al. Targeting CD147 is a novel strategy for antitumor therapy[J]. Curr Pharm Des, 2017,23(29):4410.

(下转第 835 页)

- [11] JUN K D, JIN K W, MYOUNGNAM L, et al. Plasma CRABP2 as a novel biomarker in patients with non-small cell lung cancer[J]. J Korean Med Sci, 2018, 33(26): 178-180.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟. 原发性支气管肺癌早期诊断中国专家共识(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(3): 172-176.
- [13] 徐曦, 王勇. 关于 101 例原发性支气管肺癌患者的临床研究[J]. 中国医学创新, 2017, 14(6): 105-108.
- [14] BALTAYIANNIS N, CHANDRINOS M, ANAGNOSTOPOULOS D, et al. Lung cancer surgery: an up to date [J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 4): S425-S439.
- [15] PERCICOTE A P, MARDEGAN G L, GUGELMIM E S, et al. Tissue expression of retinoic acid receptor alpha and CRABP2 in metastatic nephroblastomas [J]. Diag Pathol, 2018, 13(1): 9-11.
- [16] FISCHER-HUCHZERMEYER S, DOMBROWSKI A, HAGEL C, et al. The cellular retinoic acid binding protein 2 promotes survival of malignant peripheral nerve sheath tumor cells[J]. Am J Pathol, 2017, 187(7): 1623-1632.
- [17] GEIGER T, MADDEN S F, GALLAGHER W M, et al. Proteomic portrait of human breast cancer progression identifies novel prognostic markers[J]. Cancer Res, 2012, 72(9): 2428-2439.
- [18] TOYAMA A, SUZUKI A, SHIMADA T, et al. Proteomic characterization of ovarian cancers identifying annexin-A4, phosphoserine aminotransferase, cellular retinoic acid-binding protein 2, and serpin B5 as histology-specific biomarkers[J]. Cancer Sci, 2012, 103(4): 747-755.
- [19] WILLIAMS M E, LU X, MCKENNA W L, et al. UNC5A promotes neuronal apoptosis during spinal cord development independent of netrin-1 [J]. Nat Neurosci, 2006, 9(8): 996-998.
- [20] MÉLODIE G, PAULINE M, GUILLAUME D, et al. Inhibition of DNA methylation promotes breast tumor sensitivity to netrin-1 interference [J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(8): 863-877.
- [21] XIA M, DING Q, ZHANG Z, et al. Remote limb ischemic preconditioning protects rats against cerebral ischemia via HIF-1 α /AMPK/HSP70 pathway [J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(6): 1105-1114.
- [22] YIN Y, FENG Y, ZHAO H, et al. SIRT1 inhibits releases of HMGB1 and HSP70 from human umbilical vein endothelial cells caused by IL-6 and the serum from a pre-eclampsia patient and protects the cells from death [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88(1): 449-458.
- [23] BOYKO A A, AZHIKINA T L, STRELTSOVA M A, et al. HSP70 in human polymorphonuclear and mononuclear leukocytes: comparison of the protein content and transcriptional activity of HSPA genes [J]. Cell Stress Chaperones, 2017, 22(1): 67-76.
- [24] SOMENSI N, BRUM P O, DEV M R, et al. Extracellular HSP70 Activates ERK1/2, NF- κ B and pro-inflammatory gene transcription through binding with RAGE in A549 human lung cancer cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(6): 2507-2522.
- [25] QU J, TAO X Y, TENG P, et al. Blocking ATP-sensitive potassium channel alleviates morphine tolerance by inhibiting HSP70-TLR4-NLRP3-mediated neuroinflammation [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 228.
- [26] QIU Y, YE X, HANSON P J, et al. Hsp70-1: upregulation via selective phosphorylation of heat shock factor 1 during coxsackieviral infection and promotion of viral replication via the AU-rich element [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(5): 1067-1084.
- [27] CAYRE M, COURTÈS S, MARTINEAU F, et al. Netrin 1 contributes to vascular remodeling in the subventricular zone and promotes progenitor emigration after demyelination [J]. Development, 2013, 140(15): 3107-3117.
- [28] HOLDSWORTH-CARSON S J, ZAITSEVA M, GIR LING J E, et al. Common fibroid-associated genes are differentially expressed in phenotypically dissimilar cell populations isolated from within human fibroids and myometrium [J]. Reproduction, 2014, 147(5): 683-692.

(收稿日期: 2019-10-08 修回日期: 2020-02-25)

(上接第 830 页)

- [16] FU Z G, LI W, CUI H Y, et al. A novel small-molecule compound targeting CD147 inhibits the motility and invasion of hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 9429-9447.
- [17] SASAKI T, KUNIYASU H, LUO Y, et al. Serum CD10 is associated with liver metastasis in colorectal cancer [J]. J Surg Res, 2014, 192(2): 390-394.
- [18] 于静, 张晓莹, 房爱菊, 等. 乳腺癌组织 CD10、MMP-3 蛋白表达及其临床意义 [J]. 山东医药, 2016, 56(44): 12-15.
- [19] CARLMCGRATH S, LENDECKEL U, EBERT M, et al.

The ectopeptidases CD10, CD13, CD26, and CD143 are upregulated in gastric cancer [J]. Inter J Oncol, 2004, 25(5): 1223-1232.

- [20] MARTELLO M, REMONDINI D, BORSI E, et al. Abstract 3189: The alternate activation of hedgehog pathway, either in CD138⁺ or in CD138⁻ CD19⁺ multiple myeloma primary cells, impacts on disease outcome [J]. Cancer Res, 2016, 76(14): 3189-3193.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2019-12-15)