

AXIN 和 MACC1 蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义^{*}

朱 博^{1,2}, 王丹娜^{1,2}, 龚晓萌^{1,2}, 俞 岚^{1,2}, 武世伍^{1,2}, 陶仪声^{1,2△}

1. 蚌埠医学院第一附属医院 病理科 (蚌埠 233000); 2. 蚌埠医学院 病理学教研室 (蚌埠 233000)

【摘要】 目的 检测胃癌组织中轴蛋白 (AXIN) 和结肠癌转移相关基因 1 (MACC1) 蛋白的表达, 分析其相互间及与胃癌临床病理参数以及预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学 ElivisionTM plus 法检测 100 例胃癌组织 (胃癌组) 和 60 例正常胃黏膜组织 (对照组, 胃癌患者手术切除标本的切缘组织, 距离胃癌肿块 > 5.0 cm, 确认无癌细胞) 中 AXIN 和 MACC1 蛋白的表达。**结果** 在胃癌组织中 AXIN 和 MACC1 蛋白阳性表达率分别为 37.0% 和 58.0%, 对照组中 AXIN 和 MACC1 蛋白表达的阳性率分别为 83.3% 和 6.7%, 其表达差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。AXIN 和 MACC1 在胃癌组织中的表达均与胃癌的分化程度、浸润深度、淋巴结是否转移以及不同 Duke 分期等有关 ($P < 0.05$), 且 AXIN 蛋白表达的阳性率与 MACC1 蛋白表达的阳性率之间呈负相关 ($r = -0.355, P < 0.001$)。Kaplan-Meier 法生存分析显示, AXIN 和 MACC1 蛋白表达阳性组与阴性组之间的 5 年生存率差异均有统计学意义 (P 均 < 0.001)。Cox 多因素分析显示, AXIN 的阴性表达和 MACC1 的阳性表达及 Duke 分期 (Ⅲ~Ⅳ期) 是影响胃癌患者预后的独立危险因素。**结论** AXIN 和 MACC1 蛋白的表达与胃癌患者的预后有关, 参与了胃癌的侵袭及转移。

【关键词】 胃肿瘤 AXIN MACC1 免疫组织化学 预后

Expression of AXIN and MACC1 in Gastric Carcinoma and Its Clinical Significance ZHU Bo^{1,2}, WANG Dan-na^{1,2}, GONG Xiao-meng^{1,2}, YU Lan^{1,2}, WU Shi-wu^{1,2}, TAO Yi-sheng^{1,2△}. 1. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China; 2. Department of Pathology, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

△ Corresponding author, E-mail: tys101041@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of axis inhibition protein (AXIN) and metastasis-associated in colon cancer-1 (MACC1) in gastric carcinoma and their relationship to the clinicopathologic characteristics. **Methods** Expressions of AXIN and MACC1 proteins were examined by immunohistochemistry containing 100 specimens of gastric tissues (gastric carcinoma group) and 60 specimens of normal gastric mucosa tissues (control group, the nearby tissues of the excised specimen of gastric cancer patients, from the tumor of the gastric cancer > 5.0 cm, and confirm that there were no cancer cells). **Results** The positive rates of AXIN and MACC1 proteins in gastric carcinoma and the control tissues were 37.0% vs. 83.3% and 58.0% vs. 6.7%, respectively. The difference were significant between the two groups (both $P < 0.05$). The expressions of AXIN and MACC1 proteins were significantly related with grades of tumor, depth of invasion, lymph node metastasis, and Duke stages ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that there was a negative relationship between the AXIN expression and MACC1 expression ($r = -0.355, P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis and log-rank single factor analysis showed that AXIN and MACC1 protein expressions were related to the 5-year survival rate of patients (both $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that the positive expression of AXIN and the negative expression MACC1 protein, and Duke stages (Ⅲ-Ⅳ) were the independent prognostic factors of gastric carcinoma. **Conclusion** The expressions of AXIN and MACC1 proteins are related to the prognosis of gastric carcinoma patients, and are involved in the invasion and metastasis of gastric carcinoma.

【Key words】 Gastric neoplasm AXIN MACC1 Immunohistochemistry Prognosis

胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 预后较差, 其死亡率占恶性肿瘤的第三位^[1]。我国是胃癌的高发地

区, 其中每年新发胃癌患者约占全球的 40%, 每年死亡的胃癌患者约占全球的 50%^[2]。胃癌在中国的发病率、死亡率居高不下的主要原因是肿瘤复发和转移, 目前, 胃癌已经成为危害我国国民健康、影响经济发展的严重问题。因此, 深入探讨胃癌的发

^{*} 安徽省高校自然科学研究重点项目 (No. KJ2017A224) 和蚌埠医学院自然科学基金重点项目 (No. BYKY1711ZD) 资助

△ 通信作者, E-mail: tys101041@126.com

病机制,寻找能早期预测胃癌患者浸润、转移及预后的指标,具有十分重要的临床意义。

轴蛋白 (AXIN) 基因定位于人类常染色体 16q13-3 处,编码包含 862 个氨基酸的蛋白质^[3],含有多个功能结构域。AXIN 可存在于许多生物体内,而且在多种肿瘤中出现异常表达^[4]。有研究表明,反常表达的 AXIN 通过参与调节的 Wnt 信号转导通路而失去了对肿瘤细胞生长的调控,细胞过度增生,从而导致了肿瘤的生长、浸润与转移^[5]。结肠癌转移相关基因 1(MACC1)定位于染色体 7p21.1,是与结肠癌的侵袭转移相关的一个新基因^[6]。MACC1 在多种恶性肿瘤中高表达^[7-11]。有研究表明,MACC1 可以参与信号转导通路的调控,异常高表达的 MACC1 通过异常激活的肝细胞生长因子/肝细胞生长因子受体(HGF/c-Met)信号转导通路作用,诱导细胞的增殖、分化及迁移,从而导致了肿瘤的浸润和转移^[12-13]。目前关于 AXIN 与 MACC1 在胃癌中相互之间的关系研究很少,本研究采用免疫组化的方法检测 100 例胃癌患者中 AXIN 与 MACC1 蛋白的表达,分析两者之间的关系以及它们与胃癌各临床病理参数及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集我院病理科 2008 年 1 月至 2010 年 12 月 100 例胃癌患者的癌组织标本(胃癌组),并自上述 100 例胃癌患者手术切除标本的切缘组织(距离胃癌肿块 >5.0 cm,确认无癌细胞)中随机取 60 例为正常胃黏膜(对照组)。所有患者术前均未行治疗(包括放、化疗及其它抗肿瘤治疗),均有详细的临床病理资料及随访资料,随访日期截止至 2015 年 12 月或至患者死亡(5~96 月)。本研究经医院伦理委员会批准及患者知情同意。

1.2 主要试剂

鼠抗人 AXIN 多克隆抗体购自美国 Santa 公司,兔抗人 MACC1 多克隆抗体购自美国 Abcam 公司;ElivisionTM plus 试剂盒购于福州迈新公司。

1.3 免疫组化染色方法

新鲜组织标本用体积分数为 4% 甲醛溶液固定,石蜡包埋。所有蜡块 4 μ m/片连续切片,免疫组化染色步骤按照试剂说明书进行,AXIN 和 MACC1 的工作浓度均为 1:100。采用已知阳性片作为阳性对照。

1.4 免疫组化染色结果判定

AXIN 和 MACC1 阳性细胞判定标准:细胞浆内出现棕黄色颗粒。根据着色范围和着色强度^[14]进行分析,判定阳性(积分 ≥ 3)和阴性(积分 < 3 分),每例标本取 1 张切片,每张切片至少取 5 个高倍视野区域。采用独立双盲法分别由两位病理医生对所有切片进行结果判定。

1.5 统计学方法

无序分类资料用构成比或率表示,率的比较采用卡方检验,等级资料用秩和检验进行单因素分析。相关性采用 Spearman 等级相关检验分析,结合专业知识以及单因素分析结果进行影响胃癌患者预后的多因素 Cox 比例风险回归模型分析,生存分析用 Kaplan-Meier 法,采用 log-rank 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AXIN 蛋白在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系

由图 1 可见,在正常胃黏膜组织和胃癌组织中 AXIN 蛋白均有阳性表达,正常胃黏膜组织 AXIN 阳性表达率[83.3%(50/60)]高于胃癌组织[37.0%(37/100)],差异有统计学意义($P<0.05$)。AXIN 蛋白的阳性表达率在患者不同性别、年龄、Lauren 分型、炎细胞浸润程度、肿瘤大小及位置等之间的差异均无统计学意义($P>0.05$),而与肿瘤的 Duke 分期、浸润深度、分化程度及淋巴结转移有关($P<0.05$),见表 1。

2.2 MACC1 蛋白在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系

由图 2 可见,在正常胃黏膜组织中 MACC1 蛋白很少表达,阳性表达率[6.7%(4/60)]低于胃癌组织[58.0%(58/100)],差异有统计学意义($P<0.001$)。胃癌的组织学分化越差、浸润深度越深、临床 Duke 分期越高、有淋巴结有转移,MACC1 蛋白的阳性表达率越高,差异均有统计学意义($P<0.05$);而与胃癌患者年龄、性别、Lauren 分型、炎细胞浸润程度、肿瘤大小及位置等无关($P>0.05$)。见表 1。

2.3 胃癌组织 AXIN 和 MACC1 蛋白表达的关系

Spearman 分析显示,AXIN 蛋白的表达与 MACC1 蛋白的表达呈负相关($r=-0.355$, $P<0.001$)。

2.4 AXIN 和 MACC1 蛋白表达与 5 年生存率的关系分析

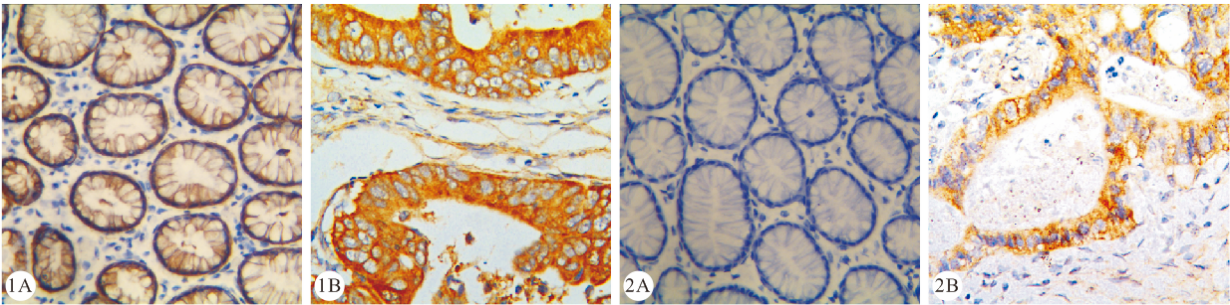


图 1 AXIN 蛋白在正常胃黏膜组织(A)和胃癌组织(B)中的表达。Elivivion ×400

图 2 MACC1 蛋白在正常胃黏膜组织(A)和胃癌组织(B)中的表达。Elivivion ×400

Fig 1 The expression of AXIN in normal gastric mucosa (A) and gastric cancer tissues (B). Elivivion ×400

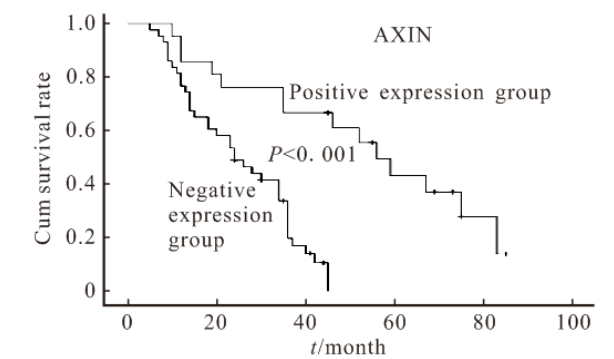
Fig 2 The expression of MACC1 in normal gastric mucosa (A) and gastric cancer (B) tissues, Elivivion ×400

表 1 100 例胃癌组织中 AXIN 和 MACC1 的表达及其与临床病理特征的关系

Table 1 The expressions of AXIN and MACC1 and their clinicopathological characteristics in 100 patients with gastric carcinoma

Characteristic	<i>n</i>	AXIN positive expression/case (%)	<i>P</i>	MACC1 positive expression/case (%)	<i>P</i>
Gender			0.926		0.423
Male	67	25 (37.3)		37 (55.2)	
Female	33	12 (36.4)		21 (63.6)	
Age/yr.			0.921		0.733
<60	52	19 (36.5)		31 (59.6)	
≥60	48	18 (37.5)		27 (56.3)	
Tumor location			0.476		0.501
Proximal stomach	71	26 (36.6)		39 (54.9)	
The body of the stomach	17	8 (47.1)		12 (70.6)	
Distal stomach	12	3 (25.0)		7 (58.3)	
Diameter of tumor			0.619		0.791
≤5.0 cm	70	27 (38.6)		40 (57.1)	
>5.0 cm	30	10 (33.3)		18 (60.0)	
Lauren			0.798		0.726
Intestinal type	64	26 (40.6)		39 (60.9)	
Diffuse type	23	7 (30.4)		11 (47.8)	
Mixed type	3	1 (33.3)		2 (66.7)	
MDS-U	10	3 (30.0)		6 (60.0)	
Inflammatory			0.460		0.697
Nothing	7	4 (57.1)		3 (42.9)	
Less	49	20 (40.8)		31 (63.3)	
Secondary	31	9 (29.0)		17 (54.8)	
Many	13	4 (30.8)		7 (53.8)	
Grade			<0.001		0.001
Well	12	7 (58.3)		3 (25.0)	
Moderately	46	24 (52.2)		22 (47.8)	
Poorly	42	6 (14.3)		33 (78.6)	
Invasion depth			0.006		0.005
Mucosal and submucosa	10	7 (70.0)		1 (10.0)	
Muscular layer	11	7 (63.6)		7 (63.6)	
Muscular layer outside	79	23 (29.1)		50 (63.3)	
LN metastasis			0.001		<0.001
Yes	64	16 (25.0)		46 (71.9)	
No	36	21 (58.3)		12 (33.3)	
Duke stages			<0.001		<0.001
I - II	55	29 (52.7)		23 (41.8)	
III - IV	45	8 (17.8)		35 (75.6)	
MACC1			<0.001		
Negative	42	24 (57.1)			
Positive	58	13 (22.4)			

Kaplan-Meier 分析(图 3)显示,AXIN 蛋白表达阴性组和 MACC1 蛋白表达阳性组的 5 年生存率分别低于 AXIN 蛋白表达阳性组和 MACC1 蛋白表达阴性组,差异均有统计学意义(P 均 <0.001)。



2.5 影响胃癌患者预后的 Cox 回归分析

见表 2。回归因素包括:年龄、性别、肿瘤的长径、Lauren 分型、Duke 分期、肿瘤的位置、淋巴结转移、炎细胞浸润的程度、分化程度、浸润深度、AXIN

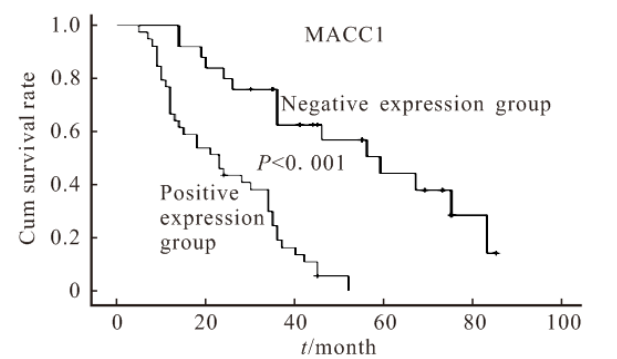


图 3 AXIN 和 MACC1 阳性表达组与阴性表达组胃癌患者生存曲线
Fig 3 Survival curves of gastric carcinoma in positive or negative expression group of AXIN and MACC1

表 2 影响胃癌患者预后的多因素分析

Covariate	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>P</i>	<i>RR</i>	95% <i>CI</i>
AXIN (positive)	-1.365	0.457	0.003	0.255	0.104-0.626
MACC1 (positive)	1.365	0.410	0.001	3.914	1.753-8.739
Duke stages (Ⅲ-Ⅳ)	0.870	0.340	0.011	2.387	1.225-4.651

B: Standardized regression coefficient; *SE*: Standard error; *RR*: Relative risk; *CI*: Confidence interval
及 MACC1 蛋白的表达等。结果分析显示,Duke 分期及 AXIN 蛋白的阴性表达和 MACC1 蛋白的阳性表达是影响胃癌患者生存的独立预后因素。

3 讨论

AXIN 基因编码 862 个氨基酸的蛋白质,最初是作为小鼠 Fused 或 Fu 基因的产物而被发现的。AXIN 具有许多的结构域,包括 N 末端有 G 蛋白调控因子区域,C 末端有与散乱蛋白结合的结构域,还有能与糖原合成酶激酶 3- β (GSK3- β)、蛋白磷酸酶 2A (PP2A)、低密度脂蛋白受体相关蛋白、有丝分裂原激活蛋白胞外调节激酶 1(MEKK1)、p53 等结合的结构域,所以 AXIN 可以与相应蛋白结合而发挥其生物作用^[14]。AXIN 广泛表达于心、脑、肺、肝、肾等正常组织中,在多种肿瘤组织中出现表达缺失,被认为是一个抑癌基因,例如肺癌、结肠癌等^[15-16],但其具体机制不明,可能与其参与多条信号转导通路有关^[17-18];可以与 Wnt 信号通路中的 β -catenin 作用,AXIN 通过与 GSK-3 β 、 β -catenin 和 PP2A 等结合,形成多元复合物,使 β -catenin 磷酸化从而下调其水平,负性调节 Wnt 信号通路,调节生物发育,抑制肿瘤发生;可以参与 JNK 信号通路,AXIN 借助于 MEKK1 与 MEKK1C 末端的激酶结

构域结合,从而激活 JNK 信号通路,激活后经线粒体凋亡途径引起细胞凋亡;可以参与 P53 信号通路,Axix 可以直接与 P53 结合,并通过同源结构域结合蛋白激酶 2 (HIPK2) 激活野生型 P53,从而实现其在诱导细胞凋亡中起重要作用。此外,AXIN 与 P53 一起,能共同下调 β -catenin 的表达,协同发挥肿瘤抑制因子的作用。本研究通过免疫组化方法检测 AXIN 蛋白在不同胃黏膜中的表达,发现 AXIN 蛋白的阳性表达率在癌旁正常对照高于其在胃癌组织中的表达,差异有统计学意义,并发现随着胃癌的浸润越深、分化越差、淋巴结转移及 Duke 分期越高,AXIN 蛋白的表达水平越低;Kaplan-Meier 生存分析表明,AXIN 蛋白表达阳性组和阴性组的患者术后总的生存时间存在差异性。因此,我们得出 AXIN 表达缺失的患者肿瘤分化差、预后差,易于发生浸润及转移,提示 AXIN 蛋白的表达降低可能参与了胃癌的侵袭和转移,这与其他学者报道的结果一致^[16]。

STEIN 等^[6]发现并命名的 MACC1 基因编码的蛋白质包含 852 个氨基酸,其定位位于人类 7 号染色体上,包含 7 个外显子和 6 个内含子,是与结肠癌转移相关的基因。随着大量研究证实,MACC1 不仅与结直肠癌有关,在其他多种肿瘤的

发生、发展中都发挥重要作用^[7-11],其可能的机制包括,MACC1 可以通过调控 HGF/c-Met 信号转导发挥作用^[13],MACC1 可以与 c-Met 启动子结合并上调其表达,从而激活 HGF/c-MET 信号通路,引发一系列反应,包括促进肿瘤的血管生成、诱导血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶的表达等,从而促进肿瘤细胞的侵袭及转移;MACC1 可以通过调控丝/苏氨酸激酶/ β -链蛋白(Akt/ β -catenin)信号转导通路发挥作用^[19],在鼻咽癌细胞中 MACC1 表达上调可促进磷酸化 Akt 及其下游分子 β -catenin 的异常表达,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移;可能通过促进细胞分泌基质金属蛋白酶的增多而引起细胞侵袭和转移的能力加强^[20],有研究表明,可能通过激活核转录因子-kB (NF-kB)信号途径以引起细胞分泌基质金属蛋白酶增多^[21]。在本研究中,我们发现 MACC1 蛋白在不同的胃组织中表达的阳性率差异有统计学意义,胃癌组织高于癌旁对照组织;并且随着胃癌组织的分化越差、浸润越深、Duke 分期越高,MACC1 蛋白的阳性率越高;在淋巴结转移的患者中 MACC1 的阳性率明显增高,与未转移患者组比较差异有统计学意义;生存分析表明,术后总的生存时间在 MACC1 表达阳性组和阴性组之间存在差异,阳性表达组明显低于阴性表达组,提示 MACC1 蛋白的表达与患者的预后相关。因此我们得出 MACC1 阳性表达的胃癌患者,其肿瘤组织浸润深、Duke 分期高、分化差、易于发生淋巴结转移以及预后差,这与其他学者报道一致^[22-24]。

在胃癌组织中,关于 AXIN 蛋白与 MACC1 蛋白表达的关系,目前国内外尚未有报道。本研究采用 Spearman 分析发现,AXIN 蛋白与 MACC1 蛋白的表达呈负相关。AXIN 的表达缺失丧失了对肿瘤细胞增殖、分化和凋亡的抑制作用,而 MACC1 的异常激活导致肿瘤的发生、发展及生长,共同导致肿瘤的异常增生。已有研究^[25]表明,AXIN 可以与 Wnt 信号通路中的 β -catenin 作用,通过使 β -catenin 磷酸化从而下调其水平,负性调节 Wnt 信号通路,从而调节生物发育,抑制肿瘤的发生发展。而 MACC1 也可以通过上调 β -catenin 的表达发挥作用,从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移的能力。本研究 Cox 多因素分析显示,Duke 分期及 AXIN 和 MACC1 蛋白的表达是胃癌患者的独立预后因素。通过联合检测 AXIN 与 MACC1 两种蛋白,可能有助于胃癌的早期诊断及预后判断;两种蛋白可能共同参与胃癌的发生发展。

综上所述,本研究通过联合检测方法初步探究了 AXIN 与 MACC1 蛋白在胃癌组织中的表达、相关性及临床意义,提示早期联合检测胃癌患者中 AXIN 和 MACC1 蛋白的表达,对预测其进展和预后均有重要意义。未来还需进一步研究二者在胃癌发生发展过程中的具体作用机制。我们试想可以通过调控 β -catenin 的表达而有效地抑制 MACC1 的表达和上调 AXIN 的表达,抑制癌细胞增殖,增加癌细胞凋亡,降低迁移、侵袭能力,杀伤肿瘤细胞。

参 考 文 献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] ZHAO P, LI YZ, LU YL. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic maker in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 218-219.
- [3] ZENG L, FAGOTTO F, ZHANG T, *et al.* Themouse fused locus encodes Axin, an inhibitor of theWnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation. *Cell*, 1997, 90(1): 181-192.
- [4] CHAPMAN A, DURAND J, QUADI L, *et al.* Identification of genetic alterations of AXIN2 gene in adrenocortical tumors. *J Clin Endocr Metab*, 2011, 96(9): 1477-1481.
- [5] YAMAMOTO H, KISHIDA S, UOCHI T, *et al.* Axil, a member of the Axinfamily, interacts with both glycogen synthase kinase 3beta and betacatenin and inhibits axis formation of Xenopus embryos. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(5): 2867-2875.
- [6] STEIN U, WALTHER W, ARLT F, *et al.* MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis. *Nat Med*, 2009, 15(1): 59-67.
- [7] QIU J, HUANG P, LIU Q, *et al.* Identification of MACC1 as a novel prognostic maker in hepatocellular carcinoma. *J Transl Med*, 2011, 9: 166 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-166>.
- [8] HUANG Y, ZHANG H, CAI J, *et al.* Overexpression of MACC1 and its significance in human breast cancer progression. *Cell Biosci*, 2013, 3(1): 16 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-3-16>.
- [9] MENG F, LI H, SHI H, *et al.* MACC1 down-regulation inhibits proliferation and tumourigenicity of nasopharyngeal carcinoma cells through akt/beta-catenin signaling pathway. *PLos One*, 2013, 8(4): e60821 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060821>.
- [10] HAGEMANN C, FUCHS S, MONORANU CM, *et al.* Impact of MACC1 on human malignant glioma progression and patients' unfavorable prognosis. *Neuro Oncol*, 2013, 15

- (12):1696-1709.
- [11] ZHANG K, ZHANG Y, ZHU H, *et al.* High expression of MACC1 predicts poor prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumor Biol*, 2014, 35(2):1343-1350.
- [12] STEIN U, SMITH J, WALTHER W, *et al.* MACC1 controls Met; what a difference an Spl site makes. *Cell Cycle*, 2009, 8(15):2467-2469.
- [13] ARLT F, STEIN U. Colon cancer metastasis; MACC1 and Met as metastatic pacemakers. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(12):2356-2359.
- [14] 周 蕾, 武世伍, 俞 岚, 等. 胃腺癌组织 KAI1 的表达及与血管、淋巴管生成的关系. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(1):43-48.
- [15] LUO W, LIN SC. Axin: a master scaffold for multiple signaling pathways. *Neurosignals*, 2004, 133(3):99-113.
- [16] 侯兴华, 徐洪涛, 李春杨, 等. 肺腺癌患者胸腔积液 Axin, β -catenin 和 p53 的表达及意义. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(4):401-403.
- [17] 丁彩霞, 陆建荣, 袁 勇, 等. Axin 在结肠癌中的表达及其临床病理学意义. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(21):3131-3133.
- [18] NAKAMOTO M, MATSUYAMA A, SHIBA E, *et al.* Prognostic significance of WNT signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 2014, 465(4):401-408.
- [19] HE Y, LIAN G, LIN S, *et al.* Mdm2 inhibits Axin-induced p53 activation independently of its E3 ligase activity. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67529 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067529>.
- [20] MENG F, LI H, SHI H, *et al.* MACC1 down-regulation inhibits proliferation and tumorigenicity of nasopharyngeal carcinoma cells through Akt/ β -catenin signaling pathway. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60821 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060821>.
- [21] GAO J, DING F, LIU Q, *et al.* Knockdown of MACC1 expression suppressed hepatocellular carcinoma cell migration and invasion and inhibited expression of MMP2 and MMP9. *Mol Cell Biochem*, 2013, 376(1/2):21-32.
- [22] XUE H, SUN K, XIE W, *et al.* Etanercept attenuates short-term cigarette-smoke-exposure-induced pulmonary arterial remodelling in rats by suppressing the activation of TNF- α /NF- κ B signal and the activities of MMP-2 and MMP-9. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(3):208-215.
- [23] 胡兴胜, 付 曦, 文世明, 等. MACC1 和 c-met 在非小细胞肺癌中的表达及其预后价值. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(7):399-403.
- [24] XIE C, WU J, YUN J, *et al.* MACC1 as a Prognostic biomarker for early-stage and afp-normal hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64235 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064235>.
- [25] YAMAMOTO H, MIYOSHI N, MIMORI K, *et al.* MACC1 expression levels as a novel prognostic marker for colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2014, 8(5):2305-2309.
(2017-07-03 收稿, 2017-10-27 修回)

编辑 沈 进

(上接第 47 页)

- [11] TAILLIBERT S, LE RHUN E, CHAMBERLAIN MC. Chemotherapy-related neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(9):1-14.
- [12] 李世东, 石建华, 李学记. 甲钴胺联合谷胱甘肽防治消化系统肿瘤 FOLFOX4 方案所致神经毒性反应. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(8):632-635.
- [13] 李 霞, 郜志宏. 中药口服联合外洗治疗化疗引起的外周神经病变研究. *中国民间疗法*, 2016, 24(1):57-58.
- [14] 汪 飞, 王跃华. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂急性周围神经毒性观察. *中医药临床杂志*, 2012, 24(4):319-320.
- [15] 钟毓敏, 罗秀丽. 川芎嗪对紫杉醇致神经病理性疼痛大鼠的疗效及其对坐骨神经中神经生长因子表达的影响. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(3):198-202.
- [16] 成薇婷, 许 凯, 胡作为, 等. 丹参酮 IIA 对奥沙利铂诱发的大鼠外周神经病变神经传导的影响. *实用医学杂志*, 2014, 30(21):3411-3414.
- [17] 邢 龙, 布仁巴图. 银杏注射液预防奥沙利铂所致外周神经毒性疗效观察. *海南医学*, 2016, 27(5):822-823.
- [18] 唐 凌, 孟春芹, 李 强, 等. 参附注射液治疗恶性肿瘤化疗相关性血小板减少. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(5):877-878.
- [19] 杨光伟, 高时荣, 覃 强. 参附注射液合并放疗治疗鼻咽癌的临床观察. *实用医学杂志*, 2002, 18(7):778-779.
- [20] 朱静娟, 丁爱萍, 邱文生. 参附注射液对含奥沙利铂方案化疗引起周围神经毒性的疗效观察. *新中医*, 2010, 42(11):76-77.
- [21] 王 静. 参附注射液对奥沙利铂神经毒性的预防作用. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(24):2659-2660.
- [22] HOPKINS HL, DUGGETT NA, FLATTERS SJL. Chemotherapy-induced painful neuropathy: pain-like behaviours in rodent models and their response to commonly-used analgesics. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2):119-128.
- [23] CVALETTI G, PEZZONI G, PISANO C, *et al.* Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neurosci Lett*, 2002, 322(2):103-106.
- [24] GVALETTI G, PETRUCCIOLI MG, MARMIROLI P, *et al.* Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat. *Anticancer Res*, 2002, 22(6c):4199-4204.
(2017-10-15 收稿, 2017-12-30 修回)

编辑 别明江