

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.10.041

Survivin、Dnmt 和 CD44 在胃溃疡及胃癌中表达的差异 *

宋述安 王 宁 赵志威 侯国伟 张哲男 姜 涛 朴大勋[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 胃溃疡(Gastric Ulcer GU)和胃癌(Gastric Cancer Gc)均是我国乃至全世界人群中的常见病、多发病。近年来,虽然胃溃疡的发病率开始呈下降趋势,但仍属消化系统疾病中最常见的疾病之一,目前已被认为是癌前病变之一。据统计,5%左右的胃溃疡可发生癌变,甚至有统计高达 29.4%的胃癌来自胃溃疡^[1]。在世界范围内恶性肿瘤中,胃癌位居第 4,病死率位居第 2,在我国则居第 1 位。胃癌发生的分子机制研究表明多基因变异是细胞发生癌变的内因^[2]。各种癌基因、抑癌基因和错配修复基因、细胞信号传导通路的异常、细胞周期调控改变及相关产物均对胃癌的发生发展产生影响。如 Survivin、DNA 甲基化和 CD44 等均是近年来在胃癌组织中发现的并成为研究热点的基因。通过对 Survivin、Dnmt 和 CD44 三种基因在胃溃疡及胃癌中表达的差异的了解,有助于加深对胃癌发生、发展及转移机制的认识,更好的为临床应用中胃溃疡及胃癌的治疗提供理论依据和找到更好的治疗方法。

关键词: 胃溃疡;胃癌;Survivin;Dnmt3;CD44

中图分类号: R573.1;R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)10-1954-03

Survivin, Dnmt and CD44 Expression Difference in the Gastric Ulcer and Gastric Cancer*

SONG Shu-an, WANG Ning, ZHAO Zhi-wei, HOU Guo-wei, ZHANG Zhe-nan, JIANG Tao, PIAO Da-xun[△]

(1 First affiliated hospital of Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Gastric Ulcer, Gastric Ulcer GU) and Gastric cancer (Gastric Cancer Gc) is a common disease, frequently-occurring disease in our country and the world population. In recent years, the incidence of gastric ulcer has shown a downward trend, but it remains one of the most common diseases of digestive system disease, and has been regarded as one of precancerous lesions. According to statistics, about 5% of the gastric ulcer can arise, even have statistics of up to 29.4% of gastric cancer from gastric ulcer^[1]. In malignant tumors throughout the world, gastric cancer ranks No. 4 with the 2nd fatality rate, while, in our country is No. 1. Studies on the molecular mechanisms of gastric cancer have shown that genetic variation is the internal cause of cell canceration^[2]. A variety of actors, such as oncogenes, tumor suppressor genes and mismatch repair genes, cell signaling pathways of anomalies, changes in cell cycle regulation and related products, have certain influence on the occurrence and development of gastric cancer, among which Survivin, DNA methylation and CD44 have always been found in gastric cancer tissues in recent years and have become the research hotspot of genes. Understanding the differences in the expression of Survivin, Dnmt and CD44 in the gastric ulcer and gastric cancer helps to deepen the understanding of mechanisms of gastric cancer development and metastasis, which provides further theoretical basis for the treatment of gastric ulcer and gastric cancer in clinical application theoretical basis and finding better treatments.

Key words: Gastric ulcer; Gastric cancer; Survivin; Dnmt3; CD44

Chinese Library Classification (CLC): R573.1; R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)10-1954-03

前言

胃溃疡及胃癌发生、发展的机制一直是医学界研究者们研究和讨论的热点,而近年来,大部分研究者开始了对其分子机制的研究。虽然很多机制还不太明确,但通过对胃溃疡和胃癌分子机制研究已经取得了很大的进展。特别是对胃癌的研究,近年来已经发现了很多导致胃癌发生、发展及引起肿瘤转移的分子因素。如 1997 年发现的生物素, DNA 甲基化, CD44 分子,

JNK 分子,表皮生长因子,白介素, CD137 分子等,本文通过对近年研究的成果进行总结,来讨论其中比较热点的部分分子生物因素,进一步探讨胃溃疡与胃癌发生、发展在分子及基因表达方面的差异以及对胃癌发生转移的影响。

1 Survivin

1.1 Survivin 的结构及功能

Survivin 又称生存素或存活素,是由耶鲁大学 Ambrosini

* 基金项目:黑龙江省科学技术计划项目(留学回国基金)(LC02C15)

作者简介:宋述安(1988-),男,硕士研究生,主要研究方向:消化道肿瘤的诊断和治疗,电话:85555183, E-mail: songhongfei1988@163.com

△ 通讯作者:朴大勋, E-mail: piaodaxun@sina.com

(收稿日期:2014-08-17 接受日期:2014-09-15)

等在 1997 年用效应细胞蛋白酶受体-1(effector cell Protease receptor-1, EPR-1)cDNA 在人类基因组库的杂交筛选中克隆出来的调节器,即一种既能调节细胞有丝分裂又能抑制细胞凋亡功能蛋白,是分子量最小的凋亡抑制蛋白(the inhibitor of apoptosis proteins, IAP)家族中的成员,亦是目前发现的最强的凋亡抑制因子,更是联系细胞周期和细胞凋亡的重要因子^[3]。Survivin 位于 17 号染色体长臂 25 区近末端着丝点上,总长度约为 14.7kb。survivin 基因是一个含有大量 GC 区域而缺乏典型的 TATA 盒启动结构的外显子上游区,包含有 3 个内含子和 4 个外显子,可编码分子量为 16.5Kd,含 142 个氨基酸的蛋白质。在 IAP 家族中,Survivin 和其它成员不同,只含有一个杆状病毒 IAP 重复序列(BIR),梭基末端无指环结构,而是由一个 α 螺旋环结构取代,无 casPase 募集区^[4]。研究者们发现 Survivin 在正常成人组织中表达微乎其微,而在恶性肿瘤组织中表达率较高,并在肿瘤发生、发展及预后中起一定的调控作用。

1.2 Survivin 在胃癌和胃溃疡的表达及意义

从胃溃疡至胃癌是一个长期、慢性的发生发展过程,在此过程中伴随着 Survivin 阳性表达率逐渐增高,凋亡抑制作用逐渐增强;而后随着细胞增殖能力的不断增强,凋亡抑制作用又逐渐受到抑制。Survivin 在临床上不同的胃癌患者中的表达存在着很大的差异,但是它与患者的年龄、性别及淋巴转移相关性较小而与胃癌的分化程度和 TNM 分期具有较高的相关性,并与其呈负相关^[5]。但其表达在各个学者中意见也并不一致。鲁凯等^[6]在研究胃癌患者过程中发现,在不同的肿瘤部位、不同的组织类型、TNM 分期及不同的远处淋巴结转移的患者中 Survivin 的表达差异性较大,而在高分化组和低分化组 Survivin 表达率虽高低不同,但统计学意义并不大;而孙健等^[7]对临床上不同的胃癌患者进行活检并进行免疫组化分析结果表明,Survivin 的阳性表达与鲁凯等研究的结果几乎相反,即其相关性与其他因素无关,只与 Lauren 分型相密切。无论争议如何,但 Survivin 表达水平的差异从分子生物学角度为胃溃疡及胃癌的发生发展的病理过程提供了有力的依据和支持。通过研究者的研究发现 Survivin 的作用在胃癌形成的早期已发挥,并在早期对胃癌的诊断提供了相应的参考依据,在临床应用中同样有着重要的作用,根据 Survivin 表达的差异可以为下一步治疗采取的措施提供参考。

1.3 Survivin 的作用机制

Survivin 是以一种具有严格细胞周期依赖的方式表达于细胞有丝分裂期的。在 G2/M 期 Survivin 异性高表达,而在其他阶段表达水平降低。正常的细胞凋亡是一种生理上的形态学过程,蛋白水解酶-caspases (cysteine specific Proteinase) (正常情况下处于非激活状态)将这一过程与细胞内生化反应联系在一起而发挥相应的作用。蛋白水解酶在相应的因素下被激活后,即会发生相应的串联反应,同胰蛋白酶一样既能相互激活又能自体激活加强加快细胞的凋亡过程。Survivin 作为一种凋亡抑制蛋白,其表达调控机制过程大致分为以下几个阶段:首先接受凋亡信号,接着凋亡调控分子间的发生相互作用从而引发蛋白水解酶的活化,最后随即进入连续反应的过程。suzuki 等^[8]研究发现 survivin 可通过维持线粒体通路 p21/procaspase-3 复合体的稳定性来阻断 Fas 介导的细胞调

亡。由 caspase 介导的细胞凋亡可分为内源性及外源性两个途径:一是直接发挥抗凋亡作用,此过程与凋亡终末效应因子 caspase-3 及 caspase-7 作用,使其活性受到抑制来完成的;二是间接完成细胞凋亡,是与周期蛋白激酶 cdk4^[9]、P34cdc2^[10]作用相联系的,即 survivin 通过与上述蛋白激酶作用来阻断凋亡信号传导的通路。而这一凋亡机制的共同的最下游成分是 caspase-3。另外还有些研究通过研究认为 survivin 是通过另外一些途径即与 SMAC/DIABLO (凋亡前蛋白)结合来从而抑制 SMAC 来完成抗凋亡的,并非直接抑制 caspases^[11]来完成,更有些学者认为 survivin 还能通过与周期蛋白 CDK4 形成复合蛋白体释放出的 P21 与 caspase-3 结合,从而完成抑制 Caspase-3 活性来起到抗凋亡作用的^[12]。

2 Dnmt

2.1 Dnmt 的发现及结构功能

在调节癌基因和抑癌基因的表达中 DNA 甲基化发挥着重要的作用,而 DNA 甲基转移酶(Dnmt)又有重要的调控 DNA 甲基化的作用,DNA 甲基转移酶包括三种:Dnmt1、Dnmt2 和 Dnmt3,其中 Dnmt3 是一种重要的更新甲基转移酶,对于完全没有甲基化的 DNA 链具有较强的活性。Dnmt3A 和 Dnmt3B 是由 Okano 等在人和鼠中发现的具有高度保留的 5-胞嘧啶甲基化酶模序(motifs)的 2 个同源基因。DNA 甲基化酶是由 Dnmt3A 和 Dnmt3B 表达的主要负责重新甲基化的蛋白。Dnmt3A 基因位于 2 号染色体长臂 23 区是由 Xie 等^[13]通过用 FISH 方法发现的。同时并发现在 Dnmt3 的氨基酸中人与鼠有 96% 的同源性,而在 1999 年绘制的人类基因图中,Dnmt3B 却是位于 20 号染色体长臂 11 区 2 带上,与小鼠的同源性为 85%^[14]。

2.2 Dnmt 与肿瘤的关系

在肿瘤形成过程中,DNA 甲基转移酶水平升高决定了异常的 DNA 甲基转移酶活性。顺铂治疗肿瘤时,是由于顺铂使 HuR-Dnmt3B mRNA 复合体分解,使 Dnmt3B mRNA 的功能进一步衰退,从而使 Dnmt3B 表达减少,更进一步降低了总体 DNA 甲基化。从而使双重突变型细胞 Dnmt3A/Dnmt3B 显示在 sineB1 重复序列低甲基化^[15]。Fleisher 等研究发现:导致 DNA 错配修复缺陷的原因是错配修复基因 hMLH1 甲基化。Nakajima 等还发现在老年人胃癌的发生过程中,hMLH1 甲基化的频率是随着年龄的增加而显著增加的。在胃癌的发生和发展中 UHRF1 呈高表达状态,其高表达是 Dnmt 甲基化的重要环节,而在胃溃疡及正常组织中低表达,即 UHRF1 和 Dnmt 同时高表达是胃癌甲基化表达的重要原因^[16]。通过分析胃癌 APC (adenomatous polyposis coli)基因发现^[17]:在胃癌形成的早期就出现了 APC 启动子 1A 甲基化,因此 APC 是胃癌中有用的生物标记。

3 CD44

3.1 CD44 的发现及结构

在肿瘤细胞浸润转移中分三步:粘附、降解和移动是由 Liotta 首先提出的。而最为关键的一步是肿瘤细胞间粘附特性的改变,CD44 是介导细胞-细胞外基质的典型粘附分子,广泛分布于淋巴细胞、造血细胞、成纤维细胞和上皮细胞表面^[18]。1991

年 Gunthert 等对大鼠胰腺癌细胞研究才取得突破性进展,发现无转移能力的癌细胞只表达 CD44S,不表达 CD44V,而有转移能力的癌细胞既能表达 CD44S,又有表达 CD44V,且 CD44V 水平比 CD44S 高出许多倍。CD44 在人类恶性肿瘤中的表达首先是由 Mastsumura 等发现的。人体中许多恶性肿瘤如结肠癌、胃癌等的发生发展、侵袭和转移都与 CD44V6 的过量表达密切相关^[9]。在染色体 DNA 中,大约有 20 个高度保守外显子组成的 CD44 的基因位于人类第 11 号染色体短臂上,大约跨越 60kb,且每个外显子长度从 70bp 到 210bp 不等^[20],由于不同的 CD44 外显子片段参选择性拼接程度不同,可以将其分成两种不同的亚型,即标准型(Standard Isoform of CD44, CD44s)和变异型(Variant Isoform of CD44, CD44v)两大类。而 CD44 蛋白是由跨膜区、亲水区和细胞浆区三个功能区组成的分子量约为 90kD 的蛋白。

3.2 CD44V6 与胃癌及胃溃疡的关系及意义

在正常胃组织、胃溃疡与胃癌中 CD44V6 和 CD44V17 的表达在阳性率及强度上均存在相当大的差异。有实验表明在正常组织及胃溃疡中,CD44V6 和 CD44V17 表达率低而弱,而在胃癌组织中的表达高而强,因而 CD44V6 和 CD44V17 在胃癌的发生中具有一定的相关性。且 Heider 和 Dammrich 的研究表明 CD44V 在肠型胃癌及弥漫性胃癌的表达具有差异性。Stickeler 等^[21]研究表明 CD44V6 在肿瘤的淋巴结转移、肿瘤的浸润深度等中起着相当大的作用。Wielenga 等^[22]用不同实验方法通过对胃癌组织的研究表明,在癌组织中,CD44V6 的表达与肿瘤转移有关,未转移组中 CD44V6 的阳性率明显低于转移组。房新建等^[23]研究证实 CD44V17 同样在肿瘤组织中高表达,而在正常组织及胃溃疡组织中地表达或不表达。临床上,CD44V6 和 CD44V17 阳性病人在转移癌中所占比重较大而在未转移癌中较小,通过取病理行免疫组化后,CD44V6 和 CD44V17 在转移癌组的阳性细胞数明显增多、阳性程度明显增强。还有研究发现,不同患者不同肿瘤中随着 CD44V6 和 CD44V17 含量的增高,患者发生浸润、转移和病情的进展加速更易发生,并且患者的预后较差。不仅在肿瘤细胞侵袭和转移中有 CD44V6 和 CD44V17 的参与,同样在逃脱机体对肿瘤细胞的免疫杀伤,肿瘤免疫逃逸^[24]中也发挥着一定的作用。CD44V6 和 CD44V17 的检测不仅在肿瘤早期发现、早期诊断和评估体内残留癌及复发中有重要意义而且对进一步提高肿瘤的治疗效果、延长生存期、减少复发及转移有着重要的意义。

4 结论

总之, Survivin、Dnm3 及 CD44V 在正常胃粘膜组织和胃溃疡胃粘膜组织中均呈低表达,而在胃癌胃粘膜组织中呈高表达,即随着胃粘膜组织从正常胃粘膜至癌变的过程中三种基因或蛋白的表达均呈递增趋势。因在胃癌形成的初始阶段 Survivin 和 Dnm3 均已发挥相应的作用,其价值在胃癌的早期即已经得到体现,所以我们在临床工作中,可与其它诊断标准一起作为胃癌早期诊断的指标。因在胃癌组织和淋巴结转移癌中 CD44V 的表达明显增加。因此 CD44V 在胃癌中的表达与胃癌的浸润深度及淋巴结转移呈正相关,从而说明 CD44V 在不同程度上促进了胃癌的发生发展、侵袭和转移,而且其表达上调

更是导致胃癌细胞恶性侵袭性加强的重要原因,从而使其更易发生转移,因此 CD44V 可作为我们临床上判断胃癌侵袭及转移情况的一项重要指标。三者在临床应用中均为肿瘤的诊断、转移的预测、基因治疗与预后判断提供了重要的理论依据。

参考文献(References)

- [1] 张亚历. 图解消化病学 [M]. 第一版, 北京: 军事医学科学出版社, 2003: 28-34
Zhang Ya-li, et al. Graphic digestive epidemiology Beijing: the first edition of military medical science press, 2003: 28-34
- [2] Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and Progression of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(2): 192-198
- [3] Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, et al. Survivin: Key Regulator of Mitosis and Apoptosis and Novel Target for Cancer Therapeutics[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5000-5005
- [4] Badran A, Yoshida A, Ishikawa K, et al. Identification of a novel splice variant of the human antiapoptosis gene Survivin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314(3): 902-907
- [5] Yamashita S, Chujo M, Miyawaki M, et al. Combination of p53AIP1 and survivin expression is a powerful prognostic marker in non-small cell lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28: 22
- [6] 鲁凯, 刘燕文, 朱正秋. 胃癌组织中 survivin 蛋白表达及临床意义研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2010, 2(1): 29-31
Lu kai, Liu Yan-wen, Zhu Zheng-qiu. Survivin protein expression and clinical significance in gastric cancer tissue study [J]. Chinese journal of surgical oncology, 2010, 2(1): 29-31
- [7] 孙健. Runx3 和 Survivin 及 p27 蛋白在胃癌中的表达及相关性研究 [J]. 中国自然医学杂志, 2010, 12(3): 170-172
Sun jian. Runx3 and Survivin and p27 protein expression in gastric carcinoma and the correlation research[J]. Chinese journal of natural medicine, 2010, 12(3): 170-172
- [8] Suzuki A, Hayashida M, Ito T, et al. Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction Wt1/Cdk4/P16 (INK4a) and Cdk2/cyclinE complex activation[J]. Oncogene, 2000, 19(29): 3225-3234
- [9] Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, et al. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival[J]. J Transl Med, 2009, 22(7): 111-117
- [10] Nikitakis NG, Scheper MA, Papanikolaou VS, et al. The oncogenic effects of constitutive Stat3 signaling in salivary gland cancer cells are mediated by survivin and modulated by the NSAID sulindac[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 107(6): 826-836
- [11] Song Z, Yao X, Wu M. Direct interaction between survivin and Smad4/DIABLO is essential for the anti-apoptotic activity of survivin during taxol-induced apoptosis[J]. J Biol Chem, 2003, 278(25): 23130-23140
- [12] Lohr K, Moritz C, Contente A, et al. P21/CDKN1A mediates negative regulation of transcription by P53 [J]. J Biol Chem, 2003, 278(35): 32507-32516
- [13] Nangia MP, Raz T, Tait L, et al. Ocimum gratissimum retards breast cancer growth and progression and is a natural inhibitor of matrix metalloproteases[J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14(5): 417-427

- transplanted human neural stem cells in developmental and pathological contexts with MRI [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(24): 10211-10216
- [48] Kim TH, Kim JK, Shim W, et al. Tracking of transplanted mesenchymal stem cells labeled with fluorescent magnetic nanoparticle in liver cirrhosis rat model with 3-T MRI [J]. Magn Reson Imaging, 2010, 28(7): 1004-1013
- [49] Cai J, Zhang X, Wang X, et al. In vivo MR imaging of magnetically labeled mesenchymal stem cells transplanted into rat liver through hepatic arterial injection[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2008, 3(2): 61-66
- [50] Modo M, Meade TJ, Mitry RR, et al. Liver cell labeling with MRI contrast agents[J]. Methods Mol Biol, 2009, 481(2): 207-219
- [51] Jiang J, Fan P, Li DL, et al. Autologous transplantation of bone marrow stem cells versus peripheral blood stem cells for treatment of decompensate liver cirrhosis: a comparative study of 30 cases [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2011, 19(2): 136-137
- [52] 贺莉, 蒋明德, 曾维政. 脐血干细胞移植治疗肝硬化的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(25): 4869-4871
- He Li, Jiang Ming-duo, Zeng Wei-zhang. Clinical Observation of the effect of umbilical cord Blood stem cell Transplantation on patients with Decompensated Cirrhosis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(25): 4869-4871
- [53] Hao L, Gao L, Chen XH, et al. Human umbilical cord blood-derived stromal cells prevent grevent grchft-versus-host disease in mice following haplo-identical stem cell transplantation [J]. Cytotherapy, 2011, 13(1): 83-91
- [54] 吴祖泽. 对规范细胞治疗的临床研究与应用的建议 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(7): 685-686
- Wu Zu-ze. Suggestions on standardization of clinical research and application of cell therapy[J]. Med J chin PLA, 2011, 36(7): 685-686
- [55] Adchi K, Fujino M, Kitazawa Y. Exogenous expression of Fas-ligand or CrmA prolongs the survival in rat liver transplantantantion [J]. Transplan Proc, 2006, 38(8): 2710-2713
- [56] Lyra AC, Soares MB, da Silna LF, et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvment of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(1): 33-42

(上接第 1956 页)

- [14] Gaudetf, Talbotd, Leonhardth, et al. A short DNA methyltransferase isform Restores methylation In vivo [J]. J BiolChem, 1998, 273(49): 32725-32729
- [15] Soizl T, Masanori T, Jiyoung L, et al. Abnormal DNA methyltransferase Expression in Mouse Germline Stem Cells Results in spermatogenic Defects[J]. Biol ReProd, 2009, 18
- [16] Jeong S, Liang G, Sharma S, et al. Selective anchoring of DNA methyltransferase 3A and 3B to nucleosomes containing methylated DNA[J]. Mol Cell Biol. 2009, 29(19): 5366-5376
- [17] Tsuchiya T, Tamura G, Sato K, et al. Distinct methylation patterns of two APC gene promoters in normal and cancerous gastric epithelia[J]. Oncogene, 2000, 19: 3642-3646
- [18] Hanley WD, Napier SL, Burdick MM, et al. Variant isoforms of CD44 are P-and L-selectin ligands on colon carcinoma cells [J]. FASEB J, 2006, 20: 337-339
- [19] Patris GE. The cell clone ecology hypothesis and the cell fusion model of cancer progression and metastasis: history and expromental support[J]. Med Hypotheses, 2006, 66: 76-83
- [20] Kalnina Z, Zayakin P, Silina K, et al. Alteration of pre-Mrna splicing in cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2005, 42: 342-357
- [21] Stickeler E, Vogl FD, Denking T, et al. Soluble CD44 splice variants and pelvic lymph node metastasis in ovarian cancer patients [J]. Int J MolMed, 2007, 6(5): 595-601
- [22] WielengaVJ, HeiderKH, OfferhausGJ, et al. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related totumor progression[J]. Cancer Res, 1993, 53(20): 4754-475
- [23] 房新建, 许文林, 弓晋灵, 等. 一种新 CD44 变异体增强人乳腺癌细胞株 MCF-7 的侵袭作用[J]. 中国肿瘤杂志, 2010, 32(1): 22-28
- Fang Xin-jian, Xu Wen-lin, Gong Jin-lin, et al. A new kind of CD44 variants, enhance human breast cancer cell line MCF - 7) function [J]. Chinese journal of cancer, 2010, 32(1): 22-28
- [24] Lida N, Bourguign on L Y. Coexpression of CD44 varian (C10ex14) standard and isoform in breast cancer[J]. J Cell Physiol, 1997, 171(2): 152-160