

文章编号 1006-8147(2019)06-0618-05

论著

ESE-3 在溃疡性结肠炎相关结肠癌中的意义

侯慧星¹, 韩之波², 池颖², 曹晓沧¹

(1. 天津医科大学总医院消化科, 天津 300052; 2. 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所, 天津 300020)

摘要 目的:探讨上皮特异性 Ets 转录因子-3(ESE-3)在溃疡性结肠炎(UC)及其癌变组织中的表达及意义。方法:采用免疫组化 SP 法、实时定量聚合酶链反应(Real-time PCR)检测 UC 及其癌变结肠组织标本中 ESE-3 的表达。结果:在结肠组织中, ESE-3 表达于细胞核中, 表达量在 UC 组织中与正常对照组织的表达无统计学差异($P>0.05$); 而在 UC 相关结肠癌组织中 ESE-3 的表达低于癌旁组织。结论:ESE-3 可能参与了与 UC 相关结肠癌的发生。

关键词 上皮特异性 Ets 转录因子-3; 炎症性肠病; UC 相关结肠癌

中图分类号 R574.6

文献标志码 A

The significance of ESE-3 in ulcerative colitis-associated colon cancer

HOU Hui-xing¹, HAN Zhi-bo², CHI Ying², CAO Xiao-cang¹

(1. Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. The State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Hospital of Blood Diseases, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union of Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract Objective: To investigate the expression and significance of epithelium-specific Ets transcription factor-3 (ESE-3) in ulcerative colitis (UC) and its cancerous tissues. **Methods:** Immunohistochemical and real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) were used to detect the expression of ESE-3 in UC and its cancerous colon tissue. **Results:** In the colon tissue, ESE-3 was expressed in the nucleus, and the expression level of ESE-3 in UC tissues was similar to control tissues ($P>0.05$); but in the cases of UC-associated colon cancer, the expression of ESE-3 was lower than para-carcinoma tissues. **Conclusion:** ESE-3 may be involved in the occurrence of UC-associated colon cancer.

Key words ESE-3; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis-associated colon cancer

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性、非特异性炎症性肠病,病因不明,主要包括溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前认为 IBD 的发病主要与基因、环境、饮食、免疫功能紊乱、肠道菌群改变及肠道黏膜屏障功能失调相关^[1]。主要表现为反复发作的慢性炎症,发病年龄较轻,病程长,病程达 30 年以上的患者发生癌变的概率高达 18%,显著高于一般人群,且其致死率也显著高于散发性结肠癌^[2]。结肠炎进展为结肠癌是 IBD 患者最严重的并发症,该过程是一个多因素参与的复杂过程,长期的慢性炎症刺激及氧化应激诱导的 DNA 损伤是其主要的诱发因素。欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)以及美国胃肠病协会(AGA)指出:IBD 患者在症状出现 8 年后需要进行结肠癌筛查。而目前有研究显示,虽然 IBD 相关结肠癌总发病率相对较低,但仍有部分患者在 IBD 发病后 8 年内出现癌变。

上皮特异性 Ets 转录因子-3(epithelium-specific Ets transcription factor-3, ESE-3)位于染色体 11p12,是 ETS 超家族的 ESE 亚家族,是一个重要的调节上皮细胞分化的转录因子,能够单独与其效应分子形成转录复合物,增强或抑制不同下游靶基因的转录^[3],广泛表达于哺乳动物的表皮及富含腺上皮的器官。近年来已有大量研究发现, ESE-3 与多种恶性肿瘤的发生发展和预后具有重要关系,如前列腺癌、食管癌、卵巢癌、结肠癌、胃癌、甲状腺癌、胰腺癌等^[4-9]。多项研究证实, ESE-3 在多种肿瘤中均存在表达异常。已发现, ESE-3 因子通过抑制上皮间质转化基因的表达维持上皮细胞的分化和干性, ESE-3 的表达缺失会促进前列腺上皮细胞的上皮间质转化,诱发肿瘤;且在致瘤性前列腺上皮细胞模型实验中, ESE-3 的表达缺失可通过 IL-6/JAK/STAT3 通路促进前列腺恶性肿瘤的发生^[10-11]。结肠炎相关结肠癌不同于散发性结肠癌“突变积累→腺瘤→癌变”的发病机制,而主要遵循“慢性炎症反应→低度/高度异型增生→癌变”。在散发性结肠癌病变中, ESE-3

作者简介 侯慧星(1991-),女,硕士在读;研究方向:炎症性肠病临床及基础治疗;通信作者:曹晓沧, E-mail: doccaoxc@163.com。

的表达显著下降。那么在结肠炎相关结肠癌病变过程中是否有 ESE-3 的参与,目前尚不清楚,但其可能发挥着重要的调节作用^[2]。本实验旨在探究 ESE-3 在 UC 及 UC 相关结肠癌组织中的表达及意义。

1 资料与方法

1.1 病例来源 2017-2018 年收集天津医科大学总医院消化内科、病理科 UC 患者术后标本或肠镜术后标本共 22 例(其中 2 例患者术后标本显示为 UC 相关结肠癌),男性 10 例,女性 12 例,年龄 17~72 岁,中位数年龄 33 岁,每例患者标本至少取 5 个位点。临床资料通过回顾患者的病历记录和病例报告获得。另取 8 例散发性结肠癌患者标本作为阴性对照,8 例正常结肠活检标本作为阳性对照。

1.2 主要试剂及仪器 兔抗人 ESE-3(PA5-30716)多克隆抗体(Invitrogen 公司);SP 免疫组化试剂盒(北京中杉金桥生物公司);荧光定量基因扩增仪(美国 Bio-Rad 公司);台式高速离心机(美国 Thermo 公司)、核酸定量检测仪(德国 Eppendorf 公司);反转录试剂盒(Transgene 公司),荧光定量 PCR 试剂盒(Transgene 公司),PCR 引物(上海生工生物工程股份有限公司);Trizol 试剂(Invitrogen 公司)。实验所需的常规试剂及仪器:二甲苯、乙醇、Tris/EDTA 缓冲液(pH=9.0)、磷酸盐缓冲液(pH=7.4)、苏木素、三氯甲烷、异丙醇等,石蜡包埋机、石蜡切片机、烤片机、微波炉、实验室冰箱、恒温箱、恒温振荡器、湿盒、显微镜(日本 Olympus 公司)、显微数码相机等由天津国际生物医药联合研究院、中国医学科学院血液病医院、南开大学医学院提供。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化 链霉菌抗生物素-过氧化物酶连接法(SP 法)检测组织经 4%多聚甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,切片厚度 4~5 μ m。所有组织标本均经 HE 染色后经专业病理老师阅片证实。标本常规脱蜡至水,蒸馏水冲洗 3 遍,各 5 min,PBS 浸泡 3 遍,各 5 min;Tris/EDTA 缓冲液(pH=9.0)微波抗原修复 10 min,自然冷却至室温,PBS 冲洗 3 遍,各 5 min;将切片置于湿盒中,滴加 50 μ L 内源性过氧化物酶阻断剂避光孵育 10 min,PBS 洗 3 遍,各 5 min;封闭用正常山羊血清室温封闭 60 min,甩去多余液体,滴加一抗(ESE-3,1:100)50 μ L 湿盒中孵育 30 min 后,4 $^{\circ}$ C 过夜。次日晨,复温 30 min,PBS 冲洗 3 次,各 5 min;滴加二抗(生物素标记山羊抗小鼠/兔 IgG)50 μ L,湿盒中室温孵育 10~15 min,PBS 洗 3 遍,各 5 min;加辣根过氧化物酶标记的链霉素卵白素工作液 50 μ L 室温孵育 10~15 min。PBS 洗 3

遍,各 5 min;按照试剂盒说明书配置 DAB 显色液,显微镜下掌握显色程度,适时自来水冲洗终止显色;苏木精复染 5~7 s,流水冲洗后 80%盐酸酒精分化,氨水还原;梯度酒精脱水、透明,中性树胶封片,晾干,在显微镜的成像系统照相保存。

1.3.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测 收集新鲜的非 IBD 及 UC 患者活检标本各 8 例,快速冻存于液氮。在实验前应准备好 RNase-free 的 Ep 管、枪头等器材,避免 RNA 酶污染。按照 Invitrogen™ TRIzol™ Reagent 操作指导提取组织总 RNA,最终用 20~30 μ L 无核酶水溶解 RNA。用核酸定量检测仪分析 RNA 浓度和纯度。在荧光定量基因扩增仪上进行扩增,检测各组织中 ESE-3 的表达水平。 β -actin 引物序列为:上游引物:5'-GCGAGAAGATGACCCAGAT-3';下游引物:5'-CCTCGTAGATGGGCACAGT-3'。NF- κ B 引物序列为:上游引物:5'-CTGAGTCCTGCTCCTTCCAA-3';下游引物:5'-CTTCGGTGTAGCCCATTTGT-3'。ESE-3 引物序列为:上游引物:5'-GCGTCTTCAGGTTCTTGAAATC-3';下游引物:5'-GTATTGGCAGCTTCAGTTTTTC-3'。在荧光定量 PCR 仪上设定反应程序为:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,55 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 20 s,40 个循环,熔解分析后,获取 CT 值,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行数据分析。

1.4 结果判定 以胞核内出现棕黄色或棕褐色颗粒记为 ESE-3 阳性结果。观察并取炎症区域的 5 个高倍视野,每个高倍视野计数 100 个细胞,根据其阳性细胞数所占百分比及染色强度进行评分并求均值。阳性细胞所占百分比:<1%为 0 分,1%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分;染色强度分为:无着色为 0 分,黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。两项评分相乘 0~2 分为阴性(-),3~4 分为弱阳性(+),5~7 分为中度阳性(++),8~12 分为强阳性(+++)。

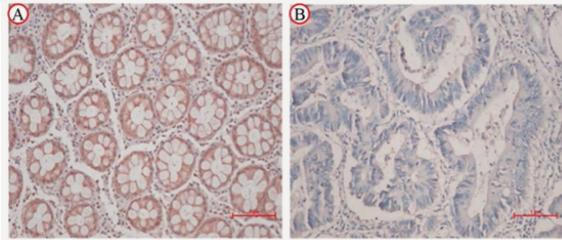
1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计学软件包进行统计学分析。非正态分布的数据描述用中位数表示,非正态分布的两组独立样本比较采用 Wilcoxon 秩和检验;正态分布的两组独立样本间均数的比较采用 t 检验;检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学检测结果

2.1.1 ESE-3 在对照及散发性结肠癌组织中的表达 在正常对照组织中(图 1A),可见 ESE-3 呈棕黄色或棕褐色阳性表达,阳性颗粒主要定位于细胞核中。在散发性结肠癌组织中(图 1B),未见 ESE-3

显色。免疫组化结果显示对照组织 ESE-3 的表达阳性率为 100%(8/8);散发性结肠癌组织 ESE-3 的表达阳性率为 12.5%(1/8),且呈低表达,差异有统计学意义($P>0.05$)。对照组织 ESE-3 大多呈中度阳性表达,而在散发性结肠癌组织中 ESE-3 多呈阴性表达(表 1)。



A.ESE-3 在对照组织中呈阳性表达 (SPx200);B.ESE-3 在散发性结肠癌组织中呈阴性表达(SPx200)

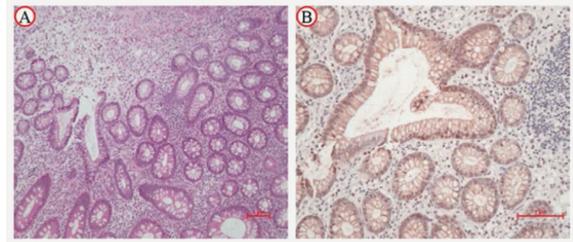
图 1 ESE-3 在对照及散发性结肠癌组织中的表达
Fig 1 Expression of ESE-3 in control and sporadic colon cancer tissues

表 1 ESE-3 在对照及散发性结肠癌组织中的表达差异
Tab 1 Different expression of ESE-3 in control and sporadic colon cancer tissues

分组	n	ESE-3		χ^2	P
		(+)-(+++)	(-)		
正常对照	8	8	0	12.444	0.001
结肠癌	8	1	7		

2.1.2 ESE-3 在 UC 患者组织中的表达 在 UC 组织中(图 2),ESE-3 呈棕黄色或棕褐色强阳性表达,阳性颗粒主要定位于细胞核中。免疫组化结果显示 UC 组织 ESE-3 的表达阳性率为 90%(18/20),对照组织中 ESE-3 的表达阳性率为 100%,差异无统计

学意义($P>0.05$)。UC 组织 ESE-3 大多呈中度阳性或强阳性表达(表 2)。



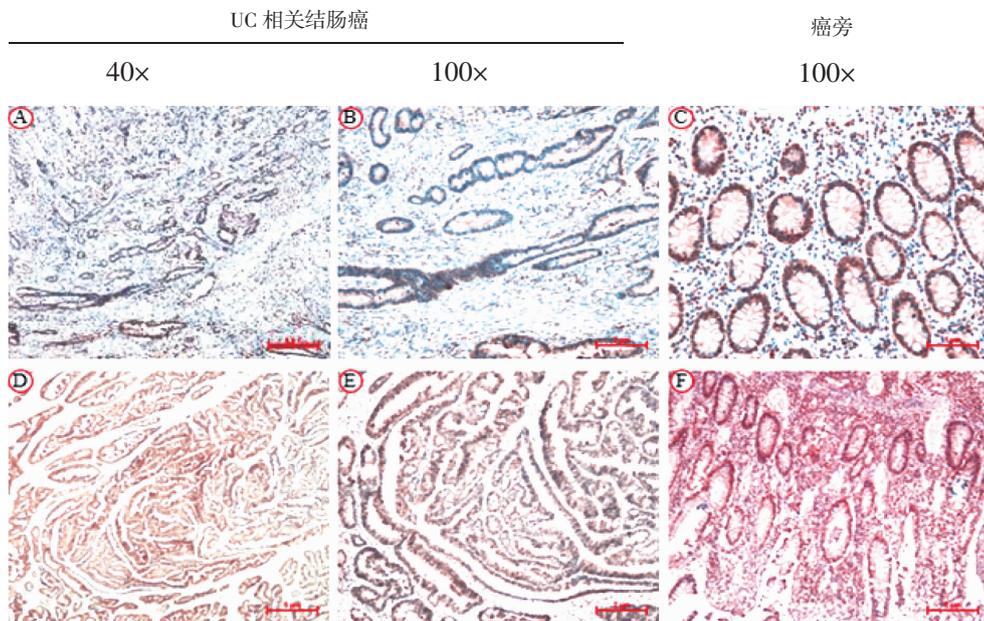
A.UC 患者组织 H&E 染色 (SPx100);B.ESE-3 在 UC 患者组织中呈阳性表达(SPx200)

图 2 ESE-3 在 UC 结肠组织中的表达
Fig 2 Expression of ESE-3 in UC colon tissues

表 2 ESE-3 在正常对照及 UC 组织中的表达差异
Tab 2 The difference of ESE-3 expression in normal control and UC tissues

分组	n	ESE-3		χ^2	P
		(+)-(+++)	(-)		
正常对照	8	8	0	0.862	0.503
UC	20	18	2		

2.1.3 ESE-3 在 UC 相关结肠癌组织中的表达 在 2 例 UC 相关结肠癌组织中,ESE-3 阳性颗粒主要定位于细胞核中(图 3)。2 例患者结肠病理组织均符合 UC 的病理改变,临床病理特征比较见表 3。免疫组化可见,ESE-3 在患者 1 癌变组织中表达呈中度阳性(图 3A、B),癌旁组织中表达呈强阳性(图 3C);在患者 2 癌变组织中表达呈中度阳性(图 3D、E),癌旁组织中表达呈强阳性(图 3F)。



A、B:ESE-3 在患者 1 结肠癌组织中表达呈中度阳性;C:ESE-3 在患者 1 结肠癌癌旁组织中表达呈强阳性。D、E:ESE-3 在患者 2 结肠癌组织中表达呈中度阳性;F:ESE-3 在患者 2 结肠癌癌旁组织中表达呈强阳性

图 3 ESE-3 在 UC 相关结肠癌的表达
Fig 3 Expression of ESE-3 in UC-associated colon cancer

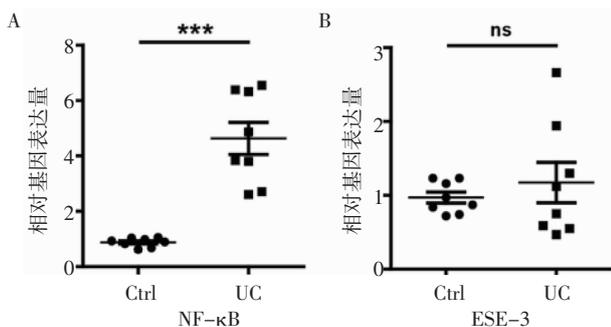
表3 2例UC相关结肠癌临床病理特征比较

Tab 3 Comparison of clinicopathological features of 2 cases of UC-associated colon cancer

临床病理参数	NO.1	NO.2
年龄	<50	>50
性别	女性	女性
类型	狭窄型	隆起型
大小	<5cm	>5cm
深度	全层	全层
分化程度	中-低分化腺癌	高-中分化腺癌
TNM分期	II	II

2.2 实时荧光定量PCR检测结果 核因子 kappaB (nuclear factor -kappaB, NF-κB)是一种重要的转录调节因子,它参与维持机体正常生理功能,在慢性炎症过程中也起着重要的调节作用。据报道,经典的NF-κB信号通路与机体的自身免疫相关^[13]。

NF-κB mRNA在UC患者活检组织中相对表达量(4.636±0.579)显著高于正常对照组织(0.880±0.057)(图4A),但ESE-3 mRNA在UC患者活检组织中的相对表达量(1.173±0.275)与对照组织(0.970±0.075)差异无统计学意义($P=0.4883$)(图4B)。



A: NF-κB mRNA 表达量; B: ESE-3 mRNA 表达量

图4 ESE-3在UC及对对照组织中的表达

Fig 4 Expression of ESE-3 in UC and control tissues

2.3 结肠粘膜组织中ESE-3表达与临床病理特征的关系 结肠粘膜组织中ESE-3的表达与结肠炎之间无明显相关性,而与是否癌变相关。

3 讨论

有研究发现ETS超家族成员在多种炎症/自身免疫疾病中起重要作用。Ets1在纤维母细胞中发挥抗纤维化、拮抗TGF-β的作用^[14-15],且Ets13'端的多态性与系统性红斑狼疮的临床表现相关^[16];Ets1的mRNA及蛋白表达量在UC和CD中呈现不同的改变^[17];另外,Ets2和Fli1在许多炎症或自身免疫性疾病中呈过表达状态^[18];在支气管上皮细胞系中,

ESE-1、ESE-3表达量可由炎症因子IL-1β/TNF-α诱导上调,且两者的表达与核转录因子NF-κB的活化密切相关^[19];更有趣的是,在正常非上皮细胞中不表达的ESE-1,在炎症因子IL-1β的诱导下可以在类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞中表达^[20]。

相关研究显示,ESE-3参与了前列腺癌、结肠癌、胰腺癌等的发生发展,其表达异常程度可能与癌症患者的预后相关。在前列腺癌中,ESE-3的下调与术后复发及总生存期的缩短密切相关;在胰腺癌中,ESE-3的下调影响了E-钙黏蛋白的表达,促进了癌细胞的迁移和入侵^[7];在结肠癌的研究中,ESE-3的表达与病理分期、肿瘤分化程度相关^[21],恶性程度越高,阳性表达率越低。

近年来多项研究发现,在胰腺癌、前列腺癌、结肠癌中ESE-3的表达缺失或下调可能与肿瘤免疫逃逸相关。研究显示,胰腺癌组织中ESE-3的表达水平与调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)、单核系骨髓源性的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, mo-MDSC)的数量呈负相关关系^[22-23]。ESE-3的表达可以通过多种途径减轻肿瘤细胞的免疫逃逸现象,如:改变肿瘤微环境中Treg/效应Tcell的比例,抑制外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)向肿瘤部位趋化,抑制PBMC向mo-MDSC的诱导转变等。在前列腺癌中,ESE-3的表达可以通过抑制IL-6/JAK/STAT3途径使上皮间质转化及肿瘤干细胞关键基因的表达受到抑制,如Twist1、ZEB2、BMI1、POU5F1等,进而抑制前列腺癌细胞的干细胞样特性和致癌潜能^[10]。在肿瘤免疫中,不同成熟程度的树突状细胞(dendritic cells, DC)发挥着不同的作用。在结肠癌细胞中,ESE-3的表达缺失通过抑制DC细胞的分化、成熟,不仅降低了抗原呈递效率,而且使微环境中M2型巨噬细胞、MD-SCs增多,促进了肿瘤免疫逃逸^[24]。而在UC相关结肠癌组织中,上皮间质转化的关键基因Twist1蛋白显著高于正常对照组织^[25],那么,ESE-3是否参与了UC相关结肠癌中上皮间质转化关键基因的表达,进一步影响了疾病的进程,值得我们做进一步的探讨。

综上所述,本实验就ESE-3在UC及其相关癌变中的作用进行了研究。本研究运用免疫组织化学及Real-time PCR方法,研究ESE-3在UC组织中的表达情况。研究结果显示ESE-3在UC组织中的表达与对照组相似,差异无统计学意义($P>0.05$),表明ESE-3基因可能不参与UC的病理过程;在2例UC相关结肠癌组织中,ESE-3在肿瘤组织中表达明显低于癌旁组织,表明ESE-3可能在UC相关结

肠癌的发病过程中起重要作用；在散发性结肠癌中,ESE-3 在 II-VI 期,或分化程度低的患者结肠癌组织中阳性百分比约占 5%^[21],而在本研究中,ESE-3 在 2 例 II 期、中度分化 UC 相关结肠癌组织中均呈中度阳性表达,可能提示了 UC 相关结肠癌中 ESE-3 的作用不完全相同于散发性结肠癌。但鉴于目前 UC 相关结肠癌发病病例较少,我们需要进一步收集相关病例,探究 ESE-3 在 UC 相关结肠癌发生过程中的作用机制。

参考文献:

- [1] Cader M Z, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation[J]. *Gut*, 2013, 62(11):1653
- [2] Farraye F A, Odze R D, Eaden J, et al. A technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2010,138(2):746
- [3] Kas K, Finger E, Grall F, et al. ESE-3, a novel member of an epithelium-specific ets transcription factor subfamily, demonstrates different target gene specificity from ESE-1[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(4):2986
- [4] Albino D, Civenni G, Dallavalle C, et al. Activation of the lin28/let-7 axis by loss of ESE3/EHF promotes a tumorigenic and stem-like Phenotype in prostate cancer[J]. *cancer Res*, 2016,76(12): 3629
- [5] Cheng Z P, Guo J, Chen L, et al. Knockdown of EHF inhibited the proliferation, invasion and tumorigenesis of ovarian cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2016,55(6):1048
- [6] Wang L, Xing J, Cheng R, et al. Abnormal localization and tumor suppressor function of epithelial Tissue-Specific transcription factor ESE3 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126319
- [7] Zhao T S, Jiang W N, Wang X C, et al. ESE3 inhibits pancreatic cancer metastasis by upregulating E-Cadherin [J]. *Cancer Res*, 2017,77(4):874
- [8] Shi J, Qu Y P, Li X R, et al. Increased expression of EHF via gene amplification contributes to the activation of HER family signaling and associates with poor survival in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10):e2442
- [9] Lv Y Y, Sui F, Ma J J, et al. Increased expression of EHF contributes to thyroid tumorigenesis through transcriptionally regulating HER2 and HER3[J]. *Oncotarget*, 2016,7(36): 57978
- [10] Albino D, Longoni N, Curti L, et al. ESE3/EHF controls epithelial cell differentiation and its loss leads to prostate tumors with mesenchymal and stem-like features[J]. *Cancer Res*, 2012,72(11):2889
- [11] Albino D, Civenni G, Rossi S, et al. The ETS factor ESE3/EHF represses IL-6 preventing STAT3 activation and expansion of the prostate cancer stem-like compartment[J]. *Oncotarget*, 2016,7(47): 76756
- [12] Jedlicka P, Gutierrez-Hartmann A. Ets transcription factors in intestinal morphogenesis, homeostasis and disease[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(11):1417
- [13] Smale S T. Hierarchies of NF-kappa B target-gene regulation[J]. *Nat Immunol*, 2011,12(8):689
- [14] Knittel T, Kobold D, Dudas J, et al. Role of the Ets-1 transcription factor during activation of rat hepatic stellate cells in culture[J]. *Am J Pathol*, 1999,155(6):1841
- [15] Czuwara-Ladykowska J, Sementchenko V I, Watson D K, et al. Ets1 is an effector of the transforming growth factor beta (TGF-beta) signaling pathway and an antagonist of the profibrotic effects of TGF-beta[J]. *J Biol Chem*, 2002,277(23):20399
- [16] Sullivan K E, Piliero L M, Dharia T, et al. 3 polymorphisms of ETS1 are associated with different clinical phenotypes in SLE [J]. *Hum Mutat*, 2000,16(1):49
- [17] Konno S, Iizuka M, Yukawa M, et al. Altered expression of angiogenic factors in the VEGF-Ets-1 cascades in inflammatory bowel disease[J]. *J Gastroenterol*, 2004,39(10):931
- [18] Trojanowska M. Ets factors and regulation of the extracellular matrix[J]. *Oncogene*, 2000,19(55):6464
- [19] Wu J, Duan R Q, Cao H B, et al. Regulation of epithelium-specific Ets-like factors ESE-1 and ESE-3 in airway epithelial cells: potential roles in airway inflammation[J]. *Cell Res*, 2008,18(6):649
- [20] Grall F, Gu X S, Tan L J, et al. Responses to the proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in cells derived from rheumatoid synovium and other joint tissues involve nuclear factor kappa B-mediated induction of the ets transcription factor ESE-1[J]. *Arthritis Rheum*, 2003,48(5):1249
- [21] 聂娜, 宋杨, 杨静, 等. ESE-3 在结肠癌组织中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015(1):1544
- [22] 蒋文娜. ESE3/EHF 在胰腺癌中的缺失促进肿瘤组织中 Treg 浸润的机制[Z]. 2017
- [23] 赵凯丽. 胰腺癌 ESE3 缺失促进 mo-MDSC 聚集并增强肿瘤恶性机制[Z]. 2018
- [24] 王翔, 金雪荣, 宋扬, 等. 结肠癌细胞中 ESE-3 对树突状细胞分化成熟的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2018,26(4):506
- [25] 欧阳满照, 唐立, 姚学清, 等. Twist1 蛋白在溃疡性结肠炎及其相关性结直肠癌的表达及意义[J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 2018,39(3):256

(2019-01-29 收稿)