

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<sup>1</sup>, 韩之波<sup>2</sup>, 池颖<sup>2</sup>, 曹晓沧<sup>1</sup>

(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-xing<sup>1</sup>, HAN Zhi-bo<sup>2</sup>, CHI Ying<sup>2</sup>, CAO Xiao-cang<sup>1</sup>

(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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>,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<sup>[4-9]</sup>。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<sup>[10-11]</sup>。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<sup>[12]</sup>。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)、显微数码照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 $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 $\mu$ 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。 $\beta$ -actin 引物序列为:上游引物:5'-GCCAGAAGATGACCCAGAT-3';下游引物:5'-CCTCGTAGATGGGCACAGT-3'。NF- $\kappa$ 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。

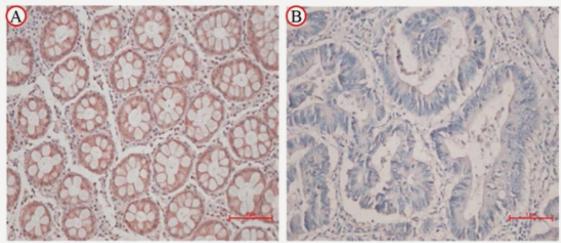
## 2 结果

### 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)

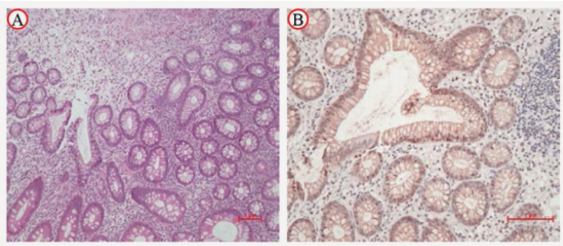
图 1 ESE-3 在对照及散发性结肠癌组织中的表达  
Fig 1 Expression of ESE-3 in control and sporadic colon cancer tissues

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		$\chi^2$	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)。



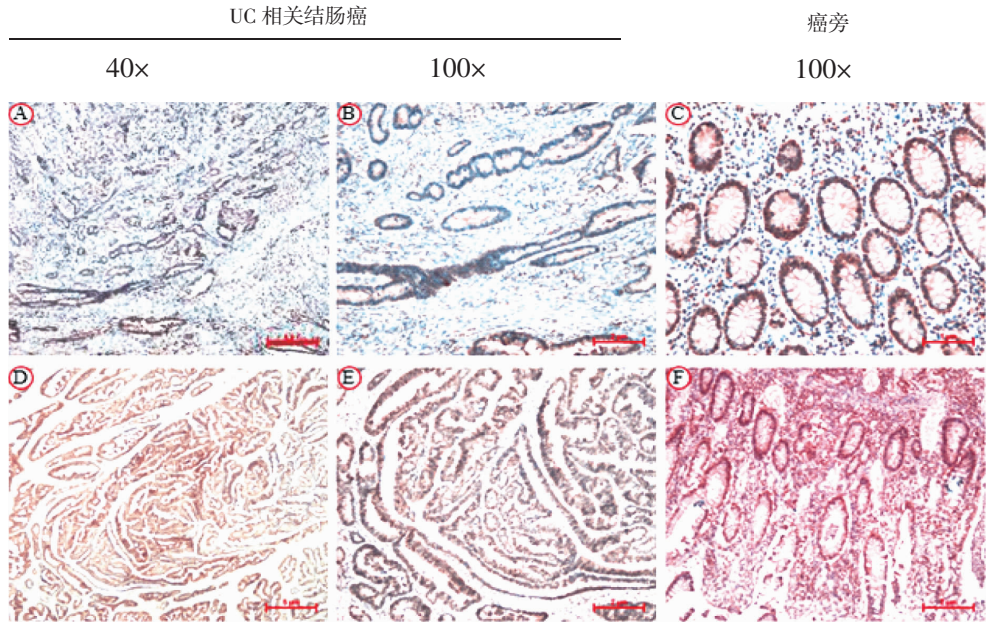
A.UC 患者组织 H&E 染色 (SPx100);B.ESE-3 在 UC 患者组织中呈阳性表达(SPx200)

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		$\chi^2$	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

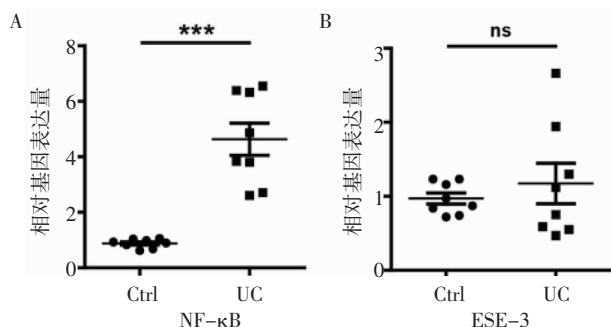
表3 2例UC相关结肠癌临床病理特征比较

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<sup>[13]</sup>。

NF-κB mRNA在UC患者活检组织中相对表达量( $4.636 \pm 0.579$ )显著高于正常对照组织( $0.880 \pm 0.057$ )(图4A),但ESE-3 mRNA在UC患者活检组织中的相对表达量( $1.173 \pm 0.275$ )与对照组织( $0.970 \pm 0.075$ )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<sup>[14-15]</sup>,且 Ets13'端的多态性与系统性红斑狼疮的临床表现相关<sup>[16]</sup>;Ets1 的 mRNA 及蛋白表达量在 UC 和 CD 中呈现不同的改变<sup>[17]</sup>;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<sup>[18]</sup>;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<sup>[19]</sup>;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<sup>[20]</sup>。

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<sup>[7]</sup>;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<sup>[21]</sup>,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<sup>[22-23]</sup>。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瘤潜能<sup>[10]</sup>。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<sup>[24]</sup>。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<sup>[25]</sup>,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%<sup>[21]</sup>,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 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)