

胃癌 Nectin-4 mRNA 与蛋白表达及其与肿瘤分化程度的关系

汤 朝 江 兵

(安徽医科大学附属巢湖医院)

摘 要 目的: 探讨胃癌组织 Nectin-4 mRNA 与蛋白的表达及其与肿瘤分化程度的关系。方法: 选取 2017 年 1 月~2020 年 6 月本院收治的 112 例经病理检查确诊为胃癌的手术患者为研究对象, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qRT-PCR) 和蛋白免疫印迹法 (WB) 检测胃部组织 Nectin-4 表达。对比胃癌组织及配对癌旁正常黏膜组织 (距癌组织 ≥ 5 cm) Nectin-4 mRNA 及蛋白表达水平; 对比不同临床病理特征患者胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平; 分析胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及蛋白表达与肿瘤分化程度的相关性, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Nectin-4 mRNA 及蛋白表达对胃癌分化程度的评估作用。结果: 胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平均显著高于癌旁正常组织 ($P < 0.05$); TNM III~IV 期胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达显著高于 TNM I~II 期 ($P < 0.05$), 未/低分化胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达明显高于中/高分化 ($P < 0.05$), 淋巴结转移胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达明显高于淋巴结未转移 ($P < 0.05$); 胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平与分化程度均呈负相关 ($r = -0.895, P = 0.002$; $r = -0.913, P = 0.000$); 根据 ROC 曲线分析, Nectin-4 mRNA 表达评估胃癌分化程度的灵敏度、特异度、曲线下面积 (AUC) 分别为 95.24%、87.14%、0.972, Nectin-4 蛋白表达评估胃癌分化程度的灵敏度、特异度、AUC 分别为 95.24%、91.43%、0.985。结论: Nectin-4 mRNA 与蛋白在胃癌组织中均呈高表达, TNM III~IV 期、未/低分化、淋巴结转移胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达均高于 TNM I~II 期、中/高分化、淋巴结未转移, 且 Nectin-4 mRNA 与蛋白表达均与肿瘤分化程度呈负相关, 并对胃癌分化程度具有较高的评估价值。

关键词 胃癌; Nectin-4; 蛋白表达; 分化程度

中图分类号 R735

文献标识码 A

Expressions of nectin-4 mRNA and protein in gastric cancer and their relationships with tumor differentiation

Tang chao; Jiang bing

(ChaoHu Hospital of Anhui Medical University)

Abstract Objective: To investigate the expression of Nectin-4 mRNA and protein in gastric cancer and its relationship with tumor differentiation. Methods: 112 patients with gastric cancer confirmed by pathological examination in our hospital from January 2017 to June 2020 were selected as the research objects. The expression of Nectin-4 mRNA and protein in gastric tissue (more than 5cm away from cancer tissue) were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (QRT PCR) and Western blot (WB). The expression levels of Nectin-4 mRNA and protein were compared in gastric cancer tissue and paired normal mucosa tissue. The expression of nexin-4 mRNA and protein in gastric

收稿日期: 2021-2-4

作者简介: 汤朝 (1985.5~), 男, 安徽庐江县人, 安徽医科大学附属巢湖医院胃肠外科, 主治医师, 本科学历, 研究方向: 胃肠道良恶性肿瘤、阑尾、疝气, 通讯邮箱: shhfer422@163.com。

通讯作者: 江兵 (1979.5~), 男, 安徽医科大学附属巢湖医院胃肠外科, 副主任医师, 硕士研究生学历, 研究方向: 胃肠道良恶性肿瘤, 通讯邮箱: qrlsde112@163.com。

cancer tissues of patients with different clinicopathological features were compared. The correlation between the expression of Nectin-4 mRNA and protein and the tumor differentiation in gastric cancer was analyzed, and the significance of the expression of Nectin-4 mRNA and protein in evaluating the differentiation of gastric cancer were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. Results: The expression levels of Nectin-4 mRNA and Nectin-4 protein in gastric cancer tissues were significantly higher than those in normal adjacent mucosal tissues ($P < 0.05$). The expressions of Nectin-4 mRNA and protein in TNM stage III - IV gastric cancer were significantly higher than those in TNM stage I - II gastric cancer ($P < 0.05$). The expression of Nectin-4 mRNA and protein in undifferentiated and poorly differentiated gastric cancer tissues were significantly higher than that in moderately / highly differentiated gastric cancer tissues ($P < 0.05$). The expression of Nectin-4 mRNA and protein in lymph node metastasis gastric cancer tissues were significantly higher than that in no lymph node metastasis tissues ($P < 0.05$). The expression levels of Nectin-4 mRNA and Nectin-4 protein in gastric cancer tissues were negatively correlated with the degree of differentiation ($r = -0.895$, $P = 0.002$, $r = -0.913$, $P = 0.000$). According to the ROC curve analysis, the sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) of the expression of Nectin-4 mRNA in evaluating the degree of differentiation of gastric cancer were 95.24%, 87.14% and 0.972 respectively, while the sensitivity, specificity and AUC of the expression of Nectin-4 protein in evaluating the degree of differentiation of gastric cancer were 95.24%, 91.43% and 0.985 respectively. Conclusion: Nectin-4 mRNA and protein are highly expressed in gastric cancer tissues, the expressions of Nectin-4 mRNA and protein in TNM stage III - , undifferentiated, lymph node metastatic gastric cancer tissues were higher than those in TNM stage I - II, moderately / highly differentiated gastric cancer tissues, lymph node metastasis, and the expression of Nectin-4 mRNA and protein was negatively correlated with the tumor differentiation, and they are valuable to evaluate the degree of differentiation of gastric cancer.

Key words Gastric cancer; Nectin-4; Protein expression; Differentiation degree

胃癌发病率、死亡率分别居世界恶性肿瘤第 1 位、第 3 位,是全球范围内常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前,主要通过根治性手术清除、术前及术后辅助化疗等进行治疗,以减缓肿瘤进展,改善肿瘤症状。虽然近年关于胃癌的检测和治疗技术虽取得很大改进,但其生存率仍较低,约为 25~40%^[2]。研究显示^[3],胃癌患者死亡的主要原因之一是肿瘤的复发、转移,但其机制尚不完全明确。Nectin-4 为 Nectin 蛋白家族中的成员之一,是一种细胞黏附因子,相关研究表明^[4],Nectin-4 能够介导上皮间质转换 (EMT, Epithelial mesenchymal transition) 的发生,细胞之间黏附性降低,促使细胞活动性增强、侵袭能力增加。近年来研究显示,Nectin-4 参与乳腺癌、肺癌及卵巢癌等恶性肿瘤组织的侵袭、转移等过程^[5-7]。目前 Nectin-4 与胃癌组织分化程度的关系尚不明确。鉴于此,本研究通过对胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及蛋白表达水平进行检测,并分析胃癌组织 Nectin-4 mRNA 与蛋白表达及

其与分化程度的关系,为临床治疗及研究等提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月~2020 年 6 月本院收治的 112 例经病理检查确诊为胃癌的手术患者为研究对象。其中女 41 例、男 71 例,年龄 34~70 岁,平均 (48.76 ± 8.25) 岁,TNM 分期^[8]: I 期 17 例,II 期 46 例,III 期 37 例,IV 期 12 例;组织分化依据 Fuhrman 分类标准^[9]:高分化 11 例、中分化 29 例、低分化 72 例,组织病理分型:弥漫型 74 例、肠型 25 例、混合型 13 例。

纳入标准:经病理组织活检确诊为胃癌^[10];均行根治性手术治疗,且术前未进行任何相关治疗;无严重系统性疾病者;患者对本研究知情同意。

排除标准:有其它恶性肿瘤史者;肝、肾等重要

器官严重损伤者。

1.2 材料与方法

1.1.1 样本收集

术中胃组织样本进行收集,立即放入液氮中保存,后转入 -80°C 超低温冰箱中保存待测。

1.2.2 实时定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR)

检测不同分化程度胃癌组织及配对癌旁正常黏膜组织(距癌组织 $\geq 5\text{cm}$) Nectin-4 mRNA 水平:取胃部组织,使用 Trizol 法提取组织 RNA,反转录为 cDNA,设计 Nectin-4 和内参基因 β -actin 上下游引物, Nectin-4 上游引物:5'-CGTGTACCGATAGCCATTCA-3',下游引物:5'-ACTGATCTGACCATGATACG-3',产物长度 116 bp; β -actin 上游引物:5'-ACGCATTGACTGACCATGGT-3',下游引物:5'-TAACTGGTACCGACTATGAC-3',产物长度 123 bp;按反应条件进行扩增:95 $^{\circ}\text{C}$, 3 min; 95 $^{\circ}\text{C}$, 10 s; 60 $^{\circ}\text{C}$, 20s; 72 $^{\circ}\text{C}$, 20 s; 40 个循环。根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算 Nectin-4 mRNA 相对表达量。

1.2.3 蛋白印迹 (western blot, WB) 法

取胃部组织,加入细胞裂解液提取组织总蛋白。经过蛋白凝胶电泳,转膜,5%胎牛血清封闭过夜,加入一抗4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,磷酸盐缓冲液洗3遍后更换二抗,常温孵育45min;洗去二抗后,加入化学发光液,采用 Tanon 600 图像分析系统拍照,以 Nectin-4 蛋白条带灰度值/内参 β -actin 条带灰度值表示 Nectin-4 蛋白相对表达量。

1.3 观察指标

对比胃癌组织及癌旁正常黏膜组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平。

对比不同临床病理特征患者胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平。

胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达与分化程度的相关性分析。

胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达对分化程度的评估价值[最佳截断点 (cut-off 值)、灵敏度、特异度、曲线下面积 (AUC)、95%可信区间

(95%CI)]。

1.4 统计学分析

将 SPSS23.0 软件用以检验统计学差异,分别以“ $\bar{x} \pm s$ ”、“%”描述计量资料、计数资料,单一样本计量资料比较采用配对 t 检验,2 样本计量资料比较采用独立样本 t 检验,多样本计量资料比较采用单因素方差分析和 SNK- q 检验;多样本和 2 样本计数资料均以 χ^2 检验,采用 Spearman 相关性分析 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达与分化程度的相关性;另采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达对胃癌分化程度的评估价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比胃癌组织及癌旁正常黏膜组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平

胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平均显著高于癌旁正常黏膜组织 ($P < 0.05$),见图 1、表 1。

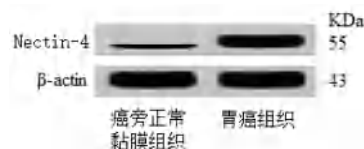


图 1 胃癌组织及癌旁正常黏膜组织 Nectin-4 蛋白表达水平 (WB)

表 1 对比胃癌组织及癌旁正常黏膜组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平

组织	n	Nectin-4 mRNA	Nectin-4
癌旁正常黏膜组织	112	0.36 ± 0.04	0.21 ± 0.02
胃癌组织	112	1.02 ± 0.32	0.83 ± 0.21
t 值		21.659	31.104
P 值		0.000	0.000

2.2 对比不同临床病理特征患者胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平

TNM III~IV 期胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达显著高于 TNM I~II 期 ($P < 0.05$),未/低分化胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达显著高于中/高分化 ($P < 0.05$),淋巴结转

移胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达显著 高于淋巴结未转移 ($P<0.05$) , 见表 2。

表 2 对比不同临床病理特征患者胃癌组织 Nectin- 4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平

临床病理特征	n	Nectin-4 mRNA	<i>F/t</i> 值	<i>P</i> 值	Nectin-4	<i>F/t</i> 值	<i>P</i> 值
性别							
男	71	0.96±0.20	0.834	0.406	0.81±0.18	1.558	0.122
女	41	0.99±0.15			0.86±0.13		
年龄							
<60 岁	69	0.96±0.19	0.862	0.391	0.82±0.17	0.970	0.334
≥60 岁	43	0.99±0.16			0.85±0.14		
肿瘤大小 (cm)							
<5cm	50	1.00±0.21	1.506	0.135	0.86±0.18	1.705	0.091
≥5cm	62	0.95±0.14			0.81±0.13		
TNM 分期							
I ~ II	63	0.75±0.13	14.100	0.000	0.60±0.11	18.171	0.000
III~IV	49	1.25±0.24			1.12±0.19		
分化程度							
中/高分化	70	0.76±0.15	14.677	0.000	0.59±0.12	17.667	0.000
未/低分化	42	1.43±0.33			1.21±0.25		
病理分型							
弥漫型	74	0.99±0.19	1.900	0.155	0.85±0.18	2.081	0.130
肠型	25	0.95±0.15			0.81±0.16		
混合型	13	0.89±0.17			0.75±0.14		
淋巴结转移							
有	58	1.23±0.25	11.916	0.000	1.14±0.26	13.848	0.000
无	54	0.69±0.11			0.50±0.09		

2.3 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达与分化程度的相关性分析

经 Spearman 相关性分析可知,胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平均与分化程度呈负相关 ($r=-0.895$, $P=0.002$; $r=-0.913$, $P=0.000$) 。

2.4 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达对胃癌分化程度的评估价值

根据 ROC 曲线分析, Nectin-4 mRNA 表达评估胃癌分化程度的 *cut-off* 值为>0.98, 灵敏度、特异度、AUC、95%CI 分别为 95.24%、87.14%、0.972、0.923~0.994; Nectin-4 蛋白表达评估胃癌分化程度的 *cut-off* 值为>0.75, 灵敏度、特异度、AUC、95%CI 分别为 95.24%、91.43%、0.985、0.941~0.999。见图 1、2。

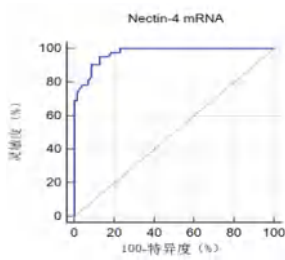


图 1 Nectin-4 mRNA 表达对胃癌分化程度评估的 ROC 曲线

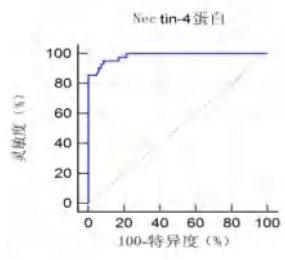


图 2 Nectin-4 蛋白表达对胃癌分化程度评估的 ROC 曲线

3 讨论

胃癌患者早期症状不明显,因此确诊时多处于进展期阶段,目前主要采取手术结合化疗的方法进行治疗,但治疗效果不甚理想且机体易产生抗药性^[11]。胃癌晚期患者多出现肿瘤病灶浸润、远处转移等,死亡率高居不下^[12-13]。鉴于此,探讨胃癌组织 Nectin-4 mRNA 与蛋白表达及其与分化程度的关系,了解胃癌细胞转移和侵袭机制,寻找关键生物分子,对胃癌患者具有十分重要的意义。

Nectin 蛋白家族是免疫球蛋白家族之一,属细胞黏附因子。目前发现的 Nectin 蛋白家族主要为 Nectin-1~Nectin-4,它们可相互作用^[14]。Nectin-1~3 广泛表达于成年人的上皮、造血等组织细胞中,Nectin-4 的表达则主要在胚胎发育期间^[15-16]。近年来有研究发现^[17-18],Nectin-4 蛋白在肺癌、乳腺癌等疾病中均存在过表达现象,对 Nectin-4 进行研究对了解肿瘤的侵袭、转移具有重要作用。本研究中,胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平均显著高于癌旁正常黏膜组织,提示 Nectin-4 mRNA 及蛋白在胃癌组织中呈高表达。相关研究表明^[19],肿瘤的发生、发展与多种因素有关,其中细胞异常增殖是肿瘤发生的基础,Nectin-4 主要介导肿瘤细胞间的黏附性、关联性,在肿瘤细胞的黏附、迁移过程中具有重要作用^[20]。姜根炳研究表明^[21],Nectin-4 在胃癌组织中表现为高表达,本研究结果与其相近,进一步证实,Nectin-4 在胃癌组织表达较高,推测 Nectin-4 与胃癌的发生、发展有关。

本研究发现,TNM III~IV期、未/低分化、淋巴结转移胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达显著高于 TNM I~II期、中/高分化、淋巴结未转移,提示 Nectin-4 表达与胃癌的发生、发展相关。焦德敏等人^[22]研究也表明,Nectin-4 表达与肺癌细胞的增殖、侵袭及迁移紧密相关,可作为临床肺癌转移治疗的依据。本研究还发现胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平与分化程度呈负相关,推测胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平与分化程度可能存在一定的相关性。此外,本研究发现,Nectin-4 mRNA 表达评估胃癌分化程度的灵敏度、特

异度、AUC 分别为 95.24%、87.14%、0.972,Nectin-4 蛋白表达评估胃癌分化程度的灵敏度、特异度、AUC 分别为 95.24%、91.43%、0.985,提示 Nectin-4 mRNA,提示 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平对胃癌分化程度均具有较高的评估价值。Nectin-4 可与其它细胞黏附因子、细胞膜表面受体等相互作用,共同调节细胞的分化、运动等。相关研究表明^[23],Nectin-4 在肿瘤黏附、迁移等过程中扮演重要角色,并与胃癌患者的临床分期、淋巴结转移等病理特征相关,推测 Nectin-4 可能与肿瘤的发生、发展有关,并参与其迁移、侵袭的过程。张萍等^[24]人也发现,在卵巢癌组织中,Nectin-4 mRNA 及蛋白表达与分化程度、分期等临床病理参数有十分密切的联系,可能对肿瘤的发生、浸润、转移等有一定的促进作用。通过对 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达水平的监测,可帮助临床工作者增强对胃癌患者病情严重程度把控以及及时采取有效干预对策,并为临床靶向治疗提供了新方向。

综上所述,Nectin-4 mRNA 与蛋白在胃癌组织中均呈高表达,TNM III~IV期、未/低分化、淋巴结转移胃癌组织 Nectin-4 mRNA 及 Nectin-4 蛋白表达高于 TNM I~II期、中/高分化、淋巴结未转移,且 Nectin-4 表达与肿瘤分化程度呈负相关,对胃癌分化程度具有较高的评估价值。本研究创新指出在于通过对 Nectin-4 表达情况与胃癌分化程度的关系的探讨而为临床胃癌患者病情评估提供了新的参考指标,并为疾病治疗提供了另外一种思路。

参考文献

- [1] Zhang Z, Yang W, Ma F, et al. Enhancing the chemotherapy effect of Apatinib on gastric cancer by co-treating with salidroside to reprogram the tumor hypoxia micro-environment and induce cell apoptosis [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 691-702.
- [2] 侯杰, 耿熠, 赵亚宁, 等. 外周血淋巴细胞绝对值和单核细胞绝对值的比值对胃癌患者预后的预测价值[J]. *癌症进展*, 2019, 17(18): 2192-2195.
- [3] Kulmambetova G, Shtefanov I, Aitkulova A, et al. Association of polymorphisms in TP53 and the promoter region of IL10 with gastric cancer in a Kazakh population [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(4): 539-546.

- [4] 姜根炳,李俊生,毛须平.Nectin-4 及上皮间质转化标志物在胃癌组织中的表达[J].江苏医药,2017,43(17):1255-1259.
- [5] Sethy C,Goutam K,Nayak D,et al.Clinical significance of a pvr14 encoded gene Nectin-4 in metastasis and angiogenesis for tumor relapse[J].J Cancer Res Clin Oncol, 2020,146(1):245-259.
- [6] Erturk K,Karaman S,Dagoglu N,et al.Serum nectin-2 and nectin-4 are diagnostic in lung cancer: which is superior [J].Wien Klin Wochenschr,2019,131(18):419-426.
- [7] Boylan KLM, Manion RD, Shah H, et al. Inhibition of Ovarian Cancer Cell Spheroid Formation by Synthetic Peptides Derived from Nectin-4[J].Int J Mol Sci,2020,21(13):4637.
- [8] 梁寒.第7版 UICC—AJCC 胃癌 TNM 分期及日本胃癌新分期胃癌治疗指南的临床应用前景[J].中国肿瘤临床,2012,39(20):1466-1471.
- [9] Ficarra V,Novara G, Martignoni G. The use of simplified versions of the Fuhrman nuclear grading system in clinical practice requires the agreement of a multidisciplinary panel of experts[J].Eur Urol,2009,56(5):782-785.
- [10] 孙鹤,黄体政,李洪德.胃镜活检与外科病理检查对早期胃癌的诊断价值比较[J].实用癌症杂志,2018,33(1):106-108.
- [11] You MW, Park S, Kang HJ, et al. Radiologic serosal invasion sign as a new criterion of T4a gastric cancer on computed tomography: diagnostic performance and prognostic significance in patients with advanced gastric cancer[J].Abdom Radiol(NY),2020,45(10):2950-2959.
- [12] Hayano K, Watanabe H, Ryuzaki T, et al. Prognostic benefit of conversion surgery for HER2 positive stage IV gastric cancer; a case series study of eleven patients treated with trastuzumab-based chemotherapy[J].Surg Case Rep, 2020,6(1):219.
- [13] Kulmambetova G, Shtefanov I, Aitkulova A, et al. Association of polymorphisms in TP53 and the promoter region of IL10 with gastric cancer in a Kazakh population [J].Bosn J Basic Med Sci,2020,20(4):539-546.
- [14] Ito M,Nishizawa H, Tsutsumi M, et al. Potential role for nectin-4 in the pathogenesis of pre-eclampsia;a molecular genetic study [J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1):166.
- [15] Erturk K,Karaman S,Dagoglu N,et al.Serum nectin-2 and nectin-4 are diagnostic in lung cancer:which is superior[J].Wien Klin Wochenschr,2019,131(17-18):419-426.
- [16] Bekos C, Muqaku B, Dekan S, et al. NECTIN4 as Putative Therapeutic Target for a Specific Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer—An Integrative Multi-Omics Approach[J].Cancers,2019,11(5):698.
- [17] 陈君,焦德敏,唐夏莉,等.姜黄素通过下调 nectin-4 抑制肺癌 PC-9 细胞的迁移和侵袭[J].中国病理生理杂志,2017,33(2):271-277.
- [18] Siddharth S, Nayak A, Das S, et al. The soluble nectin-4 ecto-domain promotes breast cancer induced angiogenesis via endothelial Integrin- β 4[J].Int J Biochem Cell Biol, 2018,102(7):151-160.
- [19] 雷新益,张志云,吉祖进,等.IL-11、STAT3 及 P-STAT3 蛋白在胃癌患者组织中的表达及与疾病进展的关系研究[J].实用癌症杂志,2019,34(2):191-194,203.
- [20] Okumura N,Kagami T,Fujii K,et al.Involvement of Nectin-Afadin in the Adherens Junctions of the Corneal Endothelium[J].Cornea,2018,37(5):633-640.
- [21] 姜根炳.Nectin-4 通过上皮间质转化促进胃癌的侵袭和转移研究[D].东南大学,2018.
- [22] 焦德敏,胡慧珍,唐夏莉,等.Nectin 4 在肺癌组织中的表达及干扰 nectin 4 对肺癌细胞增殖和迁移侵袭的影响[J].肿瘤学杂志,2015,21(8):633-639.
- [23] Zhang Y,Zhang J,Shen Q,et al.High expression of Nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer[J].Oncol Lett,2018,15(6):8789-8795.
- [24] 张萍,柴守辉,马红梅,等.卵巢上皮性肿瘤组织 Nectin-4 表达临床意义的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(10):57-60.