

MTDH 与 β -catenin 在眼附属器淋巴瘤中的表达及意义

高焱, 林红, 齐丹, 林静, 胡丽婷, 赵桂秋

基金项目: 青岛市公共领域科技支撑计划项目 [No. 2012-1-3-2-(14)-nsh]

作者单位: (266003) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科

作者简介: 高焱, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼眶疾病、眼病理。

通讯作者: 林红, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼眶疾病、眼病理。lh-qd@126.com

收稿日期: 2016-09-19

修回日期: 2016-12-30

Expression and meaning of MTDH and β -catenin in ocular adnexal lymphoma

Yan Gao, Hong Lin, Dan Qi, Jing Lin, Li-Ting Hu, Gui-Qiu Zhao

Foundation item: Science and Technology Support Program for Public Domain of Qingdao [No. 2012-1-3-2-(14)-nsh]

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong Lin. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. lh-qd@126.com

Received: 2016-09-19 Accepted: 2016-12-30

Abstract

• **AIM:** To investigate the expression of MTDH and β -catenin in ocular adnexal lymphoma lesions and its clinical significance.

• **METHODS:** Resected specimens were collected from patients suffering from B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) ($n = 40$) and lymphadenitis ($n = 20$) of ocular adnexal in Affiliated Hospital of Qingdao University from June 1995 to December 2015. Lymphadenitis of ocular adnexal was acted as the control group. PCR and immunohistochemistry were employed to examine the MTDH and β -catenin mRNA and protein expression respectively. The relationship between the MTDH and β -catenin protein expression level and the clinical pathological characteristics were analyzed.

• **RESULTS:** The expression of mRNA and protein of MTDH and β -catenin in ocular adnexal lymphoma lesions were higher than that in control group ($P < 0.05$). The expression of MTDH and β -catenin proteins were related to pathologic type of tumors, but not related to age, gender or pathogenic site. With the increase of pathologic grade, MTDH and β -catenin labeling frequency increased gradually. And there was a positive correlation between MTDH and β -catenin ($r = 0.389$, $P = 0.036$).

• **CONCLUSION:** Over expression of MTDH and β -catenin may play a significant role in the ocular adnexal lymphoma. The expression of MTDH and β -catenin has a positive relationship.

• **KEYWORDS:** MTDH; β -catenin; ocular adnexal lymphoma

Citation: Gao Y, Lin H, Qi D, et al. Expression and meaning of MTDH and β -catenin in ocular adnexal lymphoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):226-230

摘要

目的: 探讨眼附属器淋巴瘤中 MTDH 与 β -catenin 的表达情况及临床意义。

方法: 收集青岛大学附属医院眼科 1995-06/2015-12 手术切除并确诊为眼附属器 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的病理标本 40 例, 以同期手术切除的眼部反应性淋巴组织增生组织 20 例作为对照组。采用 PCR 法检测淋巴瘤组与对照组中 MTDH 与 β -catenin 的 mRNA 表达情况; 采用免疫组化法检测两组中 MTDH 与 β -catenin 的蛋白表达情况, 并分析其与眼附属器淋巴瘤临床特征的关系。

结果: 与对照组相比, 眼附属器淋巴瘤中 MTDH 与 β -catenin 的 mRNA 与蛋白表达均显著增加 ($P < 0.05$)。MTDH 与 β -catenin 蛋白的阳性表达率与淋巴瘤的病理类型有关, 随肿瘤恶性程度的增高, 其表达增加 ($P < 0.05$), 而与发病年龄、性别及部位无关 ($P > 0.05$)。在眼附属器淋巴瘤中, MTDH 与 β -catenin 的蛋白表达呈正相关 ($r = 0.389$, $P < 0.05$)。

结论: MTDH 与 β -catenin 的高表达可能与眼附属器淋巴瘤的发生发展有关, 且两者表现为正相关。

关键词: MTDH; β -catenin; 眼附属器淋巴瘤

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.08

引用: 高焱, 林红, 齐丹, 等. MTDH 与 β -catenin 在眼附属器淋巴瘤中的表达及意义. 国际眼科杂志 2017;17(2):226-230

0 引言

眼附属器淋巴瘤是最为常见的眼部恶性肿瘤之一, 约占眼部肿瘤的 11%^[1], 其组织学来源大多为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL)^[2], 近年来其发病率有升高趋势, 其严重影响患者的生存质量与视觉质量^[3]。肿瘤的发生是一个多因素、多基因调控的复杂过程, 淋巴瘤的发生发展可能与癌基因的调控作用有关。MTDH (Metadherin, 亦名为 AEG-1 或 Lyric) 是 2002 年由 Su 等^[4]首次克隆出来的癌基因, 研究表明 MTDH 在多种肿瘤中表达增加^[5-6], 并且 MTDH 通过调控 PI3K/AKT、NF- κ B、MAPK、wnt/ β -catenin 等多条信号通路参与肿瘤的增殖与抗凋亡、侵袭、转移、血管生成及化疗耐药等多个环节^[6-7]。 β -catenin 是环连蛋白家族的一员, 也是 wnt/ β -catenin 通路的中枢因子, 其在 wnt 通路中起到关键作用, 近年来发现其与肿瘤的发生与进展密切相关^[8]。近年来, MTDH 和 β -catenin 与肿瘤的关系日益引起研究者们注意, 但在眼附属器淋巴瘤的研究未见报道。本研究采

用 PCR 和免疫组化法检测 MTDH 和 β -catenin 在眼附属器淋巴瘤组织和反应性淋巴组织增生组织中的表达,并探讨两者在眼附属器淋巴瘤的发生、发展中的作用及意义。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 材料来源 收集青岛大学附属医院眼科 1995-06/2015-12 手术切除并确诊为眼附属器 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的病理标本 40 例,分类根据 2001 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)修正的淋巴瘤分类标准,其中结外边缘区黏膜相关组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)27 例,浆细胞瘤(plasma lymphoma, PL)8 例,弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)5 例;同时取同期手术切除的眼部反应性淋巴组织增生组织 20 例作为对照组。患者年龄 22~79(平均 58.1 ± 18.7)岁;男 24 例,女 16 例;肿瘤发生部位:眼眶 24 例,眼睑 9 例,结膜 7 例。

1.1.2 主要实验试剂 RT-PCR 主要试剂:PCR 引物(大连宝生物工程有限公司),cDNA 合成试剂盒(日本 TaKaRa 公司),DEPC 水(北京索莱宝科技有限公司),RNAiso Plus(北京索莱宝科技有限公司),SYBR(日本 TaKaRa 公司)。免疫组化主要试剂:兔抗人 MTDH 单克隆抗体(美国 Abcam 公司),兔抗人 β -catenin 单克隆抗体(美国 Abcam 公司),二步法免疫组化检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR 检测淋巴瘤组与对照组中 MTDH 与 β -catenin 的 mRNA 表达情况 分别取 -80°C 冻存的新鲜眼附属器淋巴瘤标本与反应性淋巴组织增生标本,置于 RNAiso Plus 中,超声粉碎,使其充分裂解后,提取组织 RNA,核酸蛋白分析仪对所提取 RNA 进行浓度及纯度测定,根据所测 RNA 样本浓度计算所需 RNA 体积。逆转录采用单链 cDNA 合成试剂盒,将 RNA 在 $20\mu\text{L}$ 体系中逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板,分别加入 MTDH、 β -catenin 引物,real-time PCR 法检测不同时间点 MTDH、 β -catenin 的 mRNA 表达情况, β -actin 作为内参。PCR 采用 $20\mu\text{L}$ 反应体系:SybrGreen qPCR Master Mix($2 \times$) $10\mu\text{L}$ 、引物 F $0.5\mu\text{L}$ 、引物 R $0.5\mu\text{L}$ 、模板 cDNA $2\mu\text{L}$ 、 dH_2O $7\mu\text{L}$ 。PCR 扩增条件: 95°C 变性 15s, 60°C 退火及延伸 1min,循环 40 次。采用标准品制作标准曲线,通过标准曲线计算样本表达量。表达量的计算通过比对内参 β -actin 实现。 β -actin 引物序列为:上游引物 $5'$ -TGACGTGGA CATCCGCAAAG- $3'$;下游引物 $5'$ -CTGGAAGCTGGACAGCGAGG- $3'$ 。MTDH 引物序列为:上游引物 $5'$ -TTACCACCGAGCAACTTACAAC- $3'$;下游引物 $5'$ -ATTCCAGCCTCTCCATTGAC- $3'$ 。 β -catenin 引物序列为:上游引物 $5'$ -TGG CAGCAACAGTCTTACCT- $3'$;下游引物 $5'$ -CATAGCAGCTCGTACCCTCT- $3'$ 。

1.2.2 免疫组织化学染色检测两组中 MTDH 与 β -catenin 的蛋白表达情况 标本离体后均常规石蜡包埋,Lasic 轮式切片机进行连续切片,厚度 $3\mu\text{m}$, 45°C 水中展片并捞片,将其粘附于载玻片上, 60°C 温箱烤片、过夜。免疫组化主要步骤:切片常规二甲苯脱蜡,酒精梯度脱水,柠檬酸高压抗原修复以提高敏感性,过氧化氢处理以抑制内源性过氧化物酶活性,滴加 MTDH、 β -catenin 一抗,湿盒内 37°C 孵育

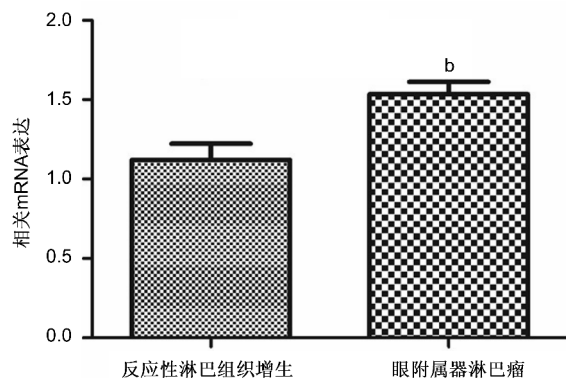


图1 MTDH mRNA 在反应性淋巴组织增生组织及眼附属器淋巴瘤组织中的表达 ^b $P < 0.01$ vs 反应性淋巴组织增生。

2h,滴加二抗,湿盒内 37°C 孵育 20min,DAB 显色,苏木素复染,封片。磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)代替一抗作为阴性对照。显微镜下观察和照相。免疫组化结果判断:染色结果根据阳性细胞百分比与染色强度作半定量判定。MTDH 蛋白主要表达于细胞膜,少量表达于细胞浆,以出现淡黄色至棕褐色颗粒为阳性; β -catenin 以细胞核或(和)细胞浆出现淡黄色至棕褐色颗粒为阳性表达。光镜下每张切片随机选取 5 个高倍视野(400 倍),每个视野计数观察 100 个细胞,计算阳性细胞百分比。阳性细胞比例评定标准:0 分为阴性,1 分为阳性表达细胞 $\leq 10\%$,2 分为 $11\% \sim 50\%$,3 分为 $51\% \sim 75\%$,4 分为 $>75\%$ 。染色强度评分标准:0 分不着色,1 分淡黄色,2 分棕黄色,3 分棕褐色。染色强度 \times 阳性百分比 ≥ 4 分为最终表达阳性^[9]。

统计学分析:采用 SPSS17.0 统计软件分析处理数据。PCR 结果各组间比较采用参数检验中方差分析(one-way ANOVA),进一步两两比较采用 LSD- t 检验(软件分析中两两比较结果仅提供具体的 P 值);免疫组化结果各组间 MTDH 及 β -catenin 表达情况的比较采用 Fisher 确切概率法,MTDH 及 β -catenin 的相互关系采用 Spearman 等级相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTDH 在眼附属器淋巴瘤中的表达情况 PCR 结果显示,与反应性淋巴组织增生组织相比,眼附属器淋巴瘤中 MTDH mRNA 的表达显著增加,差异有统计学意义($P = 0.004$,图 1)。免疫组化法结果显示,60.0% (24/40 例)的眼附属器淋巴瘤组织中 MTDH 为阳性表达,阳性表达的 MTDH 染色主要见于细胞膜,少量见于细胞浆;而 MTDH 在反应性淋巴组织增生组织中仅有 10.0% (2/20 例)为阳性表达,大多呈阴性表达(图 2~5),差异有统计学意义($\chi^2 = 13.575, P = 0.000$)。MTDH 在反应性淋巴组织增生组织、MALT、PL 及 DLBCL 中的阳性表达率分别为 10.0%、55.6%、62.5%、80.0%,差异有统计学意义($P = 0.001$,表 1),随着恶性程度的升高,MTDH 的阳性表达率呈上升趋势;然而 MTDH 阳性表达率与年龄、性别、发病部位的差异均无统计学意义($P = 0.436, 0.356, 0.548$,表 2)。

2.2 β -catenin 在眼附属器淋巴瘤中的表达情况 PCR 结果显示,与反应性淋巴组织增生组织相比,眼附属器淋巴瘤中 β -catenin mRNA 的表达显著增加,差异有统计学意义($P = 0.017$,图 6)。免疫组化法结果显示,27.5% (11/40)的眼附属器淋巴瘤组织中 β -catenin 为阳性

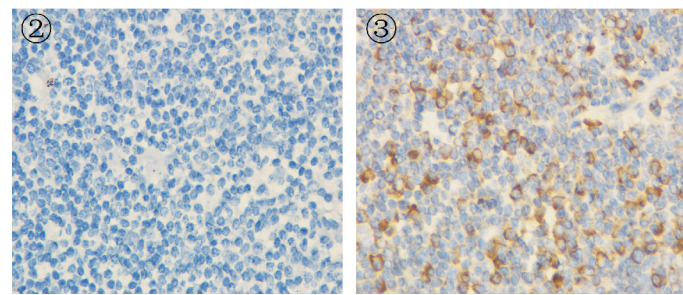


图2 MTDH在反应性淋巴组织增生中的表达(SP×400)。

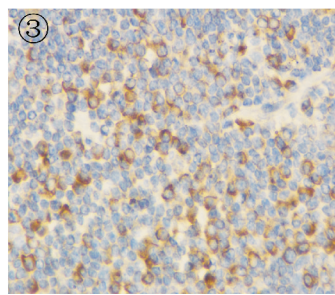


图3 MTDH在MALT淋巴瘤中的表达(SP×400)。

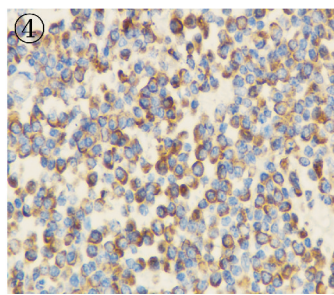


图4 MTDH在PL中的表达(SP×400)。

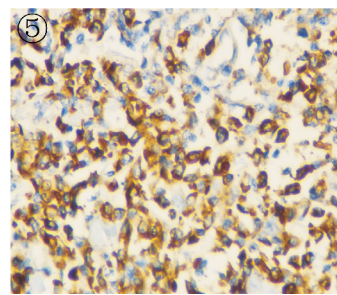


图5 MTDH在DLBCL中的表达(SP×400)。

表1 眼附属器4种类型淋巴组织病变中MTDH和β-catenin的表达 例(%)

病理分型	例数	MTDH		β-catenin	
		+	-	+	-
反应性淋巴组织增生	20	2(10.0)	18(90.9)	0	20(100)
MALT	27	15(55.6)	12(44.4)	5(18.5)	22(81.5)
PL	8	5(62.5)	3(37.5)	3(37.5)	5(62.5)
DLBCL	5	4(80.0)	1(20.0)	3(60.0)	2(40.0)
<i>P</i>		0.001		0.003	

表2 MTDH和β-catenin的表达与年龄、性别及发病部位的关系 例(%)

临床资料	例数	MTDH				β-catenin			
		+	-	χ^2	<i>P</i>	+	-	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				0.606	0.436			0.103	0.749
<60	18	12(66.7)	6(33.3)			4(22.2)	14(77.8)		
≥60	22	12(54.5)	10(45.5)			7(31.8)	15(68.2)		
性别				0.851	0.356			0.005	0.942
男	24	13(54.2)	11(45.8)			6(25.0)	18(75.0)		
女	16	11(68.8)	5(31.2)			5(31.2)	11(68.8)		
发病部位				0.548					0.696
眼眶	24	16(66.7)	8(33.3)			8(33.3)	16(66.7)		
眼睑	9	4(44.4)	5(55.6)			2(22.2)	7(77.8)		
结膜	7	4(57.1)	3(42.9)			1(14.3)	6(85.7)		

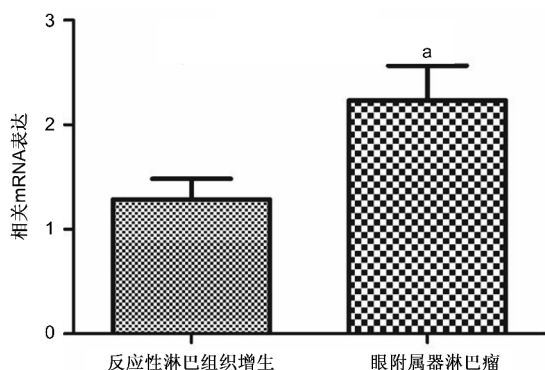


图6 β-catenin mRNA在反应性淋巴组织增生组织及眼附属器淋巴瘤组织中的表达 ^a*P*<0.05 vs 反应性淋巴组织增生。

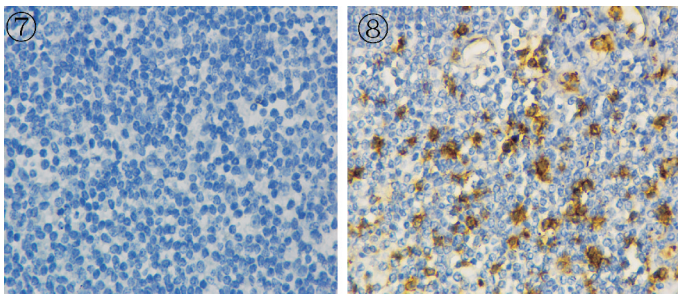
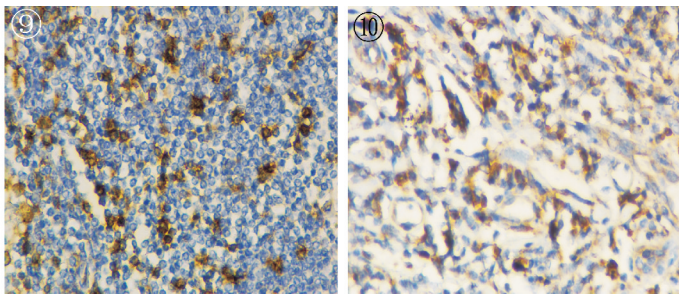
表达,阳性表达的β-catenin染色见于细胞核及细胞浆;而β-catenin在反应性淋巴组织增生组织中未见阳性表达(0/20例,图7~10),差异有统计学意义($\chi^2=5.023$, $P=0.025$)。β-catenin在反应性淋巴组织增生组织、MALT、PL及DLBCL中的阳性表达率分别为0、18.5%、37.5%、60.0%,差异有统计学意义($P=0.003$,表1),随着恶性程度的提高,β-catenin的阳性表达率呈上升趋势,

然而其阳性表达率与年龄、性别、发病部位的差异均无统计学意义($P=0.749$ 、 0.942 、 0.696 ,表2)。

2.3 MTDH与β-catenin在眼附属器淋巴瘤中的相关性分析 本实验发现,在24例MTDH蛋白阳性表达的眼附属器淋巴瘤中,β-catenin的阳性表达率为41.7%(10/24);16例MTDH蛋白阴性表达的淋巴瘤中,β-catenin的阴性表达率为93.8%(15/16),Spearman相关分析表明二者呈显著正相关($r=0.389$, $P=0.036$)。

3 讨论

眼附属器淋巴瘤是常见的眼部恶性肿瘤,约占眼部肿瘤的11%^[1],其多发生于60岁以上的老年人,临床上很难区分其良恶性,其组织学上大多为低分化、B细胞源性的非霍奇金淋巴瘤^[10-11]。眼附属器淋巴瘤中发病率最高的是MALT^[11],大部分为低度恶性,预后较好;其次是浆细胞淋巴瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤,两者的恶性程度依次递增,其发生结外转移的概率及其死亡率也依次递增,预后较差^[12-13]。并且低度恶性的MALT有向高度恶性的弥漫大B细胞淋巴瘤转化的趋势^[13]。对于眼附属器淋巴瘤的发病机制至今仍不清楚,但癌基因的调控作用很可能是肿瘤发生发展的基础。

图7 β -catenin 在反应性淋巴组织增生中的表达 (SP \times 400)。图9 β -catenin 在 PL 中的表达 (SP \times 400)。图8 β -catenin 在 MALT 淋巴瘤中的表达 (SP \times 400)。图10 β -catenin 在 DLBCL 中的表达 (SP \times 400)。

MTDH 是由 Su 等^[4]在肿瘤坏死因子- α 和人类免疫缺陷病毒感染后的星形胶质细胞中首次发现的。在哺乳动物中,MTDH 是一种较为保守的蛋白,在大多数正常组织中表达极低,甚至检测不到,只有在部分富含肌肉的组织 and 内分泌腺体组织中呈高表达^[5],然而在大多数恶性肿瘤中 MTDH 却呈高表达水平,如胃癌、肝癌、乳腺癌等^[6-7],这提示 MTDH 与恶性肿瘤有一定的关系。为明确 MTDH 在眼附属器淋巴瘤中的表达情况,我们采用 PCR 与免疫组化法检测 MTDH 的 mRNA 和蛋白表达水平,结果显示眼附属器淋巴瘤较反应性淋巴组织增生 MTDH 的表达明显升高 ($P < 0.05$),与上述研究结果一致。同时,我们在对 MTDH 与眼附属器淋巴瘤临床特征的研究中发现,MTDH 的表达与发病年龄、性别、部位无关,但是随着淋巴瘤恶性程度增高,MTDH 的阳性率升高,这提示 MTDH 的高表达可能与肿瘤的发生密切相关。

β -catenin 作为一种多功能蛋白质,它主要有两种功能:(1)与膜表面的钙粘蛋白 E-cadherin 结合,与 α -catenin、actin 细胞骨架(即肌动蛋白细胞骨架)相连构成 cadherin-actin 复合体,调节细胞的黏附、迁移等功能,影响上皮的极性和完整性,对组织结构和形态的维持起重要作用^[14-15]。(2)作为 wnt 信号通路的关键因子:wnt 信号未被激活时, β -catenin 与胞浆内的 adenomatous polyposis coli (APC)、glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) 结合形成复合体,GSK-3 β 的磷酸化作用使 β -catenin 不能稳定存在于胞浆而被降解,因而胞浆内游离的 β -catenin 极少;wnt 信号被激活时,复合体作用受到抑制,胞浆中 β -catenin 的稳定性增加并逐渐积累,进而转入细胞核,激活下游靶基因过度表达,影响细胞增殖分化,促进肿瘤的发生^[8,15-16]。研究表明,在子宫内膜癌^[17]、结肠癌^[18-19]、肝细胞癌^[20]中, β -catenin 的表达均增高。我们的实验研究中发现,与反应性淋巴组织增生相比,眼附属器淋巴瘤中 β -catenin 的表达明显升高 ($P < 0.05$),与上述研究结果相似。我们还发现,不同病理类型组织中的 β -catenin 蛋白的表达存在差异,DLBCL 中的阳性率最高,而 MALT 中的阳性率最低,提示 β -catenin 的阳性率随恶性程度的增高而增加,这说明 β -catenin 的高表达可能与肿瘤形成、进展相关。

在我们的研究中,对 MTDH 和 β -catenin 的相关性分析研究表明,两者在眼附属器淋巴瘤中的表达均升高,且两者呈显著正相关 ($r = 0.389, P = 0.036$),提示 MTDH、 β -catenin 均与眼附属器淋巴瘤的发生发展有关。Clevers^[8]的发现表明,wnt 通路处于激活状态时, β -catenin 才可以稳定存在于胞浆,并向胞核转移,所以 β -catenin 在细胞核内的表达水平可以反映 wnt/ β -catenin 信号通路的激活状态。在我们的研究中, β -catenin 在细胞核及胞浆,尤其

是细胞核内的表达增加,由此我们推测,眼附属器淋巴瘤中可能存在 wnt/ β -catenin 信号通路异常激活状态,但 wnt/ β -catenin 信号通路的激活是否受到 MTDH 的调控还需要进一步研究验证。目前已有研究证明,MTDH 可以激活 wnt/ β -catenin 信号通路,从而调控肿瘤发生发展,在乳腺癌中,MTDH 激活 wnt/ β -catenin 通路,下调 TRAIL 和 BINP3 细胞凋亡诱导基因的表达,抑制乳腺癌细胞发生凋亡坏死^[21],更有研究表明,上调 MTDH 的表达可以增强乳腺癌细胞的转移和化学耐药,造成预后不良^[22],而下调 MTDH 的表达可以抑制乳腺癌细胞的增殖、集落形成、转移和侵袭的能力^[23]。对结肠癌的研究中发现,MTDH 与 β -catenin 的高表达呈正相关,并且结肠癌细胞中 MTDH 的过表达显著增加细胞核内 β -catenin 的聚集,MTDH 通过激活 wnt/ β -catenin 信号通路促进结肠癌的侵袭和转移^[24]。此外,MTDH 在肺癌^[25]、胃癌^[26]、肝细胞肝癌^[27]、弥漫大 B 淋巴细胞瘤^[28-29]中也是通过激活 wnt/ β -catenin 信号通路而发挥调节作用。在眼附属器淋巴瘤中,MTDH 和 β -catenin 的表达均增加,并且 wnt/ β -catenin 信号通路可能处于异常激活状态,但 MTDH 与 wnt/ β -catenin 信号通路的激活之间是否存在调控关系,还需进一步研究明确。

综上所述,MTDH 与 β -catenin 的高表达在眼附属器淋巴瘤的发生发展中可能起重要作用,检测 MTDH 及 β -catenin 的表达情况为眼附属器淋巴瘤的临床诊疗提供新思路。但对于 MTDH 及 β -catenin 在眼附属器淋巴瘤中的确切作用机制尚需进一步深入研究明确。

参考文献

- Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004;111(5):997-1008
- 孙为荣,牛鹰筠,林红,等.眼科肿瘤学.北京:人民卫生出版社 2004:386-390
- Li EY, Yuen HK, Cheuk W. Lymphoproliferative Disease of the Orbit. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2015;4(2):106-111
- Su ZZ, Kang DC, Chen Y, et al. Identification and cloning of human astrocyte genes displaying elevated expression after infection with HIV-1 or exposure to HIV-1 envelope glycoprotein by rapid subtraction hybridization, RaSH. *Oncogene* 2002;21(22):3592-3602
- Kang DC, Su ZZ, Sarkar D, et al. Cloning and characterization of HIV-1-inducible astrocyte elevated gene-1, AEG-1. *Gene* 2005;353(1):8-15
- Huang Y, Li LP. Progress of cancer research on astrocyte elevated gene-1/Metadherin (Review). *Oncol Lett* 2014;8(2):493-501
- Shi X, Wang X. The role of MTDH/AEG-1 in the progression of cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(4):4795-4807
- Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006;127(3):469-480

9 Ke ZF, He S, Li S, *et al*. Expression characteristics of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) in tongue carcinoma and its correlation with poor prognosis. *Cancer Epidemiol* 2013;37(2):179-185

10 Knowles DM 2nd, Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid neoplasms: clinical, histopathologic, electron microscopic, and immunologic characteristics. *Hum Pathol* 1982;13(2):148-162

11 Ferry JA, Fung CY, Zukerberg L, *et al*. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 353 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):170-184

12 You QS, Li B, Zhou XG, *et al*. Clinical and pathological features of 112 cases with ocular adnexal lymphoproliferative lesions. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005;41(10):871-876

13 徐青,高子芬,肖利华. 眼附属器淋巴组织增生性病变的临床与病理. 国外医学(眼科学分册) 2004;28(4):275-279

14 Weis WI, Nelson WJ. Re-solving the cadherin-catenin-actin conundrum. *J Biol Chem* 2006;281(47):35593-35597

15 Eastman Q, Grosschedl R. Regulation of LEF-1/TCF transcription factors by Wnt and other signals. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11(2):233-240

16 王震凯,朱人敏. Wnt 信号转导通路在肿瘤中的研究进展. 医学研究生学报 2007;20(12):1294-1297

17 Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, *et al*. Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* 1998;58(16):3526-3528

18 Utsunomiya T, Doki Y, Takemoto H, *et al*. Correlation of beta-catenin and cyclin D1 expression in colon cancers. *Oncology* 2001;61(3):226-233

19 何绍亚,向阳生,蒋婕,等. 不同结肠组织中 β -catenin 和 TGF- β 1 表达与临床病理的关系研究. 贵州医药 2015;39(9):831-832

20 程云娟,罗新华,程明亮. 人原发性肝癌组织中 AEG-1、 β -catenin

和 C-myc 的表达及其意义. 贵州医药 2015;39(11):967-969,1055

21 Sarkar D, Emdad L, Lee SG, *et al*. Astrocyte elevated gene-1: far more than just a gene regulated in astrocytes. *Cancer Res* 2009;69(22):8529-8535

22 Hu G, Chong RA, Yang Q, *et al*. MTDH activation by 8q22 genomic gain promotes chemoresistance and metastasis of poor-prognosis breast cancer. *Cancer Cell* 2009;15(1):9-20

23 Zhang N, Wang X, Huo Q, *et al*. MicroRNA-30a suppresses breast tumor growth and metastasis by targeting metadherin. *Oncogene* 2014;33(24):3119-3128

24 Zhang F, Yang Q, Meng F, *et al*. Astrocyte elevated gene-1 interacts with beta-catenin and increases migration and invasion of colorectal carcinoma. *Mol Carcinog* 2013;52(8):603-610

25 He W, He S, Wang Z, *et al*. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) induces epithelial-mesenchymal transition in lung cancer through activating Wnt/beta-catenin signaling. *BMC Cancer* 2015;15:107

26 Jian-bo X, Hui W, Yu-long H, *et al*. Astrocyte-elevated gene-1 overexpression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Med Oncol* 2011;28(2):455-462

27 Yoo BK, Emdad L, Su ZZ, *et al*. Astrocyte elevated gene-1 regulates hepatocellular carcinoma development and progression. *J Clin Invest* 2009;119(3):465-477

28 Ge X, Lv X, Feng L, *et al*. Metadherin contributes to the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *PLoS One* 2012;7(6):e39449

29 叶春美,孙爱宁. GSK-3 β 和 β -catenin 在弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤组织中的表达及意义. 河北联合大学学报(医学版) 2013;15(2):155-157