

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.013

## 黏附分子 CD44v6、ICAM-1 与早期宫颈鳞癌淋巴结转移的关系\*

刘 晖<sup>1</sup>,周贇峰<sup>2△</sup>,曾四元<sup>1</sup>,梁美蓉<sup>1</sup>

(1. 江西省妇幼保健院妇科肿瘤科,南昌 330006;2. 南昌市第三医院急重症科 330009)

**[摘要]** **目的** 探讨黏附分子 CD44v6、细胞黏附分子-1(ICAM-1)与早期宫颈鳞癌淋巴结转移的关系。**方法** 收集江西省妇幼保健院宫颈癌 I b1 期患者宫颈标本 74 份,正常宫颈标本 20 份,宫颈鳞状细胞原位癌标本 20 份,采用 real-time PCR 法及免疫组织化学法测定宫颈组织标本 CD44v6 和 ICAM-1 的表达,免疫组织化学法测定 D2-40 标记的淋巴管密度(LVD),并探讨三者与宫颈癌组织分化程度及淋巴结转移的关系。**结果** CD44v6 及 ICAM-1 在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中的阳性表达率逐渐提高,分别为 0、75.00%、87.84% 及 10.00%、45.00%、81.08%;mRNA 表达水平也逐渐提高,分别为 0、0.24±0.02、1.02±0.11 及 0.10±0.00、0.19±0.02、1.03±0.10,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中 LVD 逐渐提高( $P<0.01$ )。低分化宫颈癌组织中 CD44v6、ICAM-1 阳性表达率及 LVD 高于高、中分化( $P<0.01$ ),有淋巴结转移宫颈癌组织中 CD44v6、ICAM-1 阳性表达率及 LVD 高于无淋巴结转移( $P<0.01$ )。宫颈癌组织中 CD44v6、ICAM-1 及 LVD 呈两两正相关。**结论** CD44v6 在宫颈癌进展中起促进作用,与 ICAM-1 及 LVD 协同促进宫颈癌发展,可作为判断宫颈癌淋巴结转移及诊断的有效指标。

**[关键词]** 宫颈肿瘤;淋巴结转移;CD44v6;细胞间黏附分子-1;淋巴管密度**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3066-04

## Relationship between CD44v6, ICAM-1 and lymph node metastasis in early stage of cervical squamous cell carcinoma\*

Liu Hui<sup>1</sup>, Zhou Yunfeng<sup>2△</sup>, Zeng Siyuan<sup>1</sup>, Liang Meirong<sup>1</sup>

(1. Department of Gynecological Oncology, Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. ICU, Nanchang Municipal Third Hospital, Nanchang, Jiangxi 330009, China)

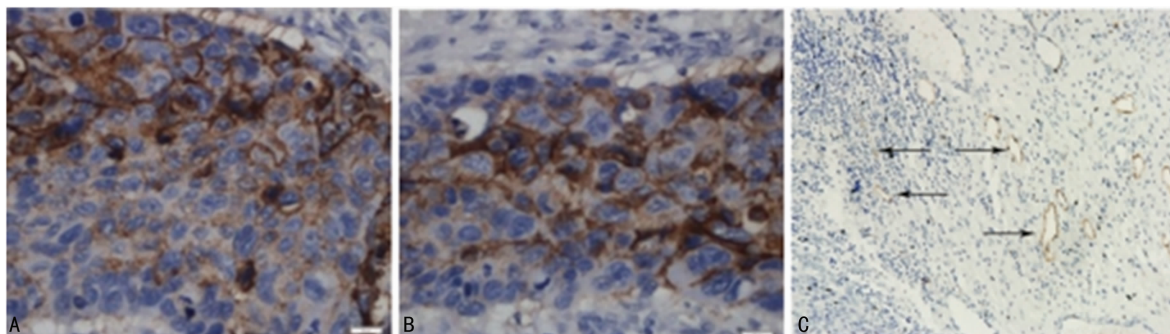
**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between adhesion molecule CD44v6, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and lymph node metastasis in early stage of cervical squamous cell carcinoma. **Methods** Seventy-four specimens of cervical cancer stage I b1, 20 specimens of normal cervical tissue and 20 specimens of cervical squamous cell in situ carcinoma were collected from Jiangxi Provincial Maternal and Child Health Care Hospital. The expression of CD44v6 and ICAM-1 in cervical tissue was detected by real-time PCR and immunohistochemistry. The lymphatic vessel density (LVD) labeled by D2-40 was detected by immunohistochemistry. The relationship of CD44v6, ICAM-1 and LVD with the differentiation degree and lymph node metastasis was investigated. **Results** The positive expression rate of CD44v6 and ICAM-1 in normal cervix, cervical squamous cell carcinoma in situ, and cervical carcinoma tissues was gradually increased, which were 0, 75.00%, 87.84% and 10.00%, 45.00%, 81.08% respectively. Their mRNA expression amount was gradually increased, which were 0, 0.24±0.02, 1.02±0.11 and 0.10±0.00, 0.19±0.02, 1.03±0.10 respectively, the differences were statistically significant ( $P<0.01$ ). LVD was gradually increased in normal cervix, cervical squamous cell carcinoma in situ, and cervical carcinoma ( $P<0.01$ ). The expression of CD44v6, ICAM-1 and LVD in low differentiated cervical carcinoma tissue was higher than that in high and middle differentiated cervical carcinoma ( $P<0.01$ ). The expression of CD44v6, ICAM-1 and LVD in lymph node metastasis was higher than that in non-lymph node metastasis ( $P<0.01$ ). The expression of CD44v6, ICAM-1 and LVD in cervical cancer tissue had each two positive correlation ( $P<0.01$ ). **Conclusion** CD44v6 plays a promoting role in the progression of cervical cancer, which with ICAM-1 and LVD synergically promote the cervical cancer development, and could be used as an effective indicator for judging lymph node metastasis and diagnosis of cervical cancer.

**[Key words]** uterine cervical neoplasms; lymph node metastasis; CD44v6; intercellular adhesion molecule-1; lymphatic vessel density

宫颈癌是常见女性恶性肿瘤,居第 2 位,其发病率逐年上升,且发病呈年轻化趋势。研究发现早期宫颈癌患者即出现淋巴结转移,晚期患者治疗效果差,大部分肿瘤患者死于转移和复发<sup>[1]</sup>。淋巴结转移是肿瘤转移的主要途径,是影响宫颈癌患者预后的独立因素<sup>[2-3]</sup>。有研究也显示,新生淋巴管密度和淋

巴管标记 D2-40 的表达强度与宫颈鳞癌淋巴转移密切相关<sup>[4-5]</sup>。而细胞黏附因子(CAMs)所介导的淋巴细胞归巢,对肿瘤淋巴转移起到主要的影响作用<sup>[6-7]</sup>。CAMs 包括钙黏附素家族、整合素家族、选择素家族、免疫球蛋白超家族和透明质酸黏素等 5 类。其中 CD44v6 是一种透明质酸受体,能介导透明

\* 基金项目:江西省卫生计生委科技计划(20155545)。 作者简介:刘晖(1979—),主治医师,硕士,主要从事妇科肿瘤基础及临床诊治的研究。 △ 通信作者,E-mail:1345261860@qq.com。



A:CD44v6 阳性表达(×400);B:ICAM-1 阳性表达(×400);C:D2-40 染色阳性淋巴管(×200)

图 1 CD44v6 及 ICAM-1 阳性表达与 D2-40 染色阳性淋巴管

质酸与其他基质蛋白的黏附,参与肿瘤细胞的伪足形成及迁移,使肿瘤细胞更易进入淋巴系统<sup>[8]</sup>。细胞黏附分子-1(ICAM-1)是免疫球蛋白超家族的一种,介导肿瘤细胞与淋巴细胞的黏附,促使癌细胞的扩散转移<sup>[9]</sup>。已报道 CD44v6 及 ICAM-1 与多种肿瘤的淋巴结转移密切相关,是肿瘤患者预后的重要影响因素<sup>[8-9]</sup>。因此探讨 CD44v6 与 ICAM-1 在宫颈鳞癌细胞中的表达及其与淋巴结转移的关系,对于阐述宫颈鳞癌的发病机制及诊断治疗具有重要理论意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 9 月至 2014 年 9 月江西省妇幼保健院妇科肿瘤科行宫颈癌根治术患者 74 例,根据 2009 年 FIGO 诊断标准全部为 I b1 期,宫颈病理均为鳞癌。所有患者术前均未进行放疗或化疗,临床及病理资料完整。其中淋巴结转移 32 例,无淋巴结转移 42 例;高、中分化 49 例,低分化 25 例,年龄 29~69 岁,中位年龄 47.8 岁。另取 20 例正常宫颈组织、宫颈鳞状细胞原位癌 20 例为对照。所有对象均签署知情同意书,研究经江西省妇幼保健院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 real-time PCR 法检测 CD44v6 及 ICAM-1 mRNA 表达 采用 Trizol 法抽提细胞总 RNA,并于微量分光光度计上检测 RNA 纯度。通过一步法将 RNA 逆转录为 cDNA,并定量 PCR 检测。反转录体系为:总 RNA 模板 2 μL(1 μg),dNTP 混合物 2 μL,MgCl<sub>2</sub> 2 μL,加 N-乙基-2,3-二氧代哌嗪基甲酰氨(EDPC)补充蒸馏水至 25 μL。反应参数:95 °C 预变性 4 min,95 °C 变性 40 s,58 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,循环 40 次。以-ΔΔCT 值法计算靶基因的相对表达水平(目的基因相对表达水平 = 2<sup>-ΔΔCT</sup>),其中 ΔΔCT = ΔCT(样本平均) - ΔCT(对照组),ΔCT = CT(目的基因) - CT(内参基因)。引物由上海生工生物工程有限公司合成。CD44v6 上游引物:5'-ATC CAG GCA ACT CCT AGT AG-3',下游引物:5'-TGT CCC TGT TGT CGA ATG GG-3'。ICAM-1 上游引物:5'-CAG ACA TCT GTG TCC CCC TC-3',下游引物:5'-GGT CCC CTG CGT GTC C-3'。GAPDH 上游引物:5'-AGC CAC ATC GCT CAG ACA-3',下游引物:5'-TGG ACT CCA CGA CGT ACT-3'。

1.2.2 免疫组织化学染色法(SP)测定 CD44v6、ICAM-1 及 D2-40 的表达 部分标本石蜡包埋,3~5 μm 连续切片,二甲苯脱蜡,70%、75%、80%、85%、95%梯度乙醇脱水,3%过氧化氢孵育 10 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,抗原修复,PBS 洗涤,山羊抗血清封闭 1 h,一抗 4 °C 过夜孵育,PBS 洗涤,二抗室温孵育,PBS 洗涤,3,3 二氨基联苯胺(DAB)显色,自来水冲

洗、复染、脱水、透明、封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.2.3 CD44v6 及 ICAM-1 阳性表达结果判断 CD44v6 蛋白阳性表达主要定位于细胞膜上,呈棕黄色或棕褐色,ICAM-1 蛋白阳性表达主要定位于细胞膜或者细胞质上,呈棕黄色或棕褐色。每张切片在高倍镜下选择 10 个视野,HIPAS100 图像分析软件对图形进行分析,染色细胞小于 10%为阴性(-),染色细胞大于或等于 10%为阳性(+).

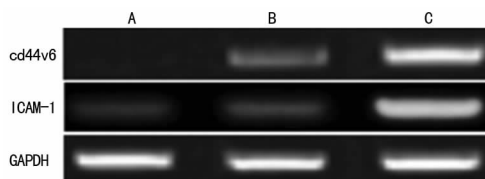
1.2.4 D2-40 标记的淋巴管密度(LVD) D2-40 标记的阳性细胞呈棕黄色,主要定位于淋巴内皮细胞,其标记的淋巴管多为闭塞状态,呈条状或孤立状。参考 Weidner 等报道对 LVD 进行统计,在 400 倍镜下选取 5 个视野对 LVD 进行统计,LVD 在宫颈癌组织中定义为肿瘤中心组织实质内 LVD,在正常宫颈组织中定义为基底膜下 2 mm 以内间质内的 LVD<sup>[5]</sup>。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关进行分析;以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD44v6 及 ICAM-1 阳性表达 CD44v6 在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中的阳性表达率分别为 0、75.00%、87.84%,差异有统计学意义(P < 0.01)。ICAM-1 在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中的阳性表达率分别为 10.00%、45.00%、81.08%,差异有统计学意义(P < 0.01)。见图 1。

2.2 CD44v6 及 ICAM-1 mRNA 表达 正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中 CD44v6 mRNA 表达水平分别为 0、0.24 ± 0.02、1.02 ± 0.11,差异有统计学意义(P < 0.01)。在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中 ICAM-1 mRNA 表达水平分别为 0.10 ± 0.00、0.19 ± 0.02、1.03 ± 0.10,差异有统计学意义(P < 0.01)。见图 2。



A:正常宫颈;B:鳞状细胞原位癌;C:宫颈癌

图 2 CD44v6 及 ICAM-1 mRNA 表达

2.3 CD44v6 及 ICAM-1 与宫颈癌的临床病理参数的关系 CD44v6 在高、中分化宫颈癌组织中的阳性表达率低于低分化组织,在有淋巴结转移宫颈癌组织中阳性表达率高于无淋巴结转移,差异均有统计学意义(P < 0.01)。ICAM-1 在高、中分化

宫颈癌组织中的阳性表达率低于低分化组织,在有淋巴结转移宫颈癌组织中阳性表达率高于无淋巴结转移,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 CD44v6 及 ICAM-1 与宫颈癌的临床病理参数的关系 [ $n(\%)$ ]

病理参数	<i>n</i>	CD44v6 阳性	ICAM-1 阳性
病理分型			
高、中分化	49	41(86.67)	36(71.47)
低分化	25	23(92.00) <sup>a</sup>	21(84.00) <sup>a</sup>
淋巴结转移			
有	32	30(93.75)	28(87.50)
无	42	27(64.29) <sup>b</sup>	23(54.76) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与高、中分化比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与有淋巴结转移比较

**2.4 宫颈组织 D2-40 标记的 LVD 计数及与病理参数的关系** D2-40 标记的阳性细胞呈棕黄色,主要定位于淋巴管内皮细胞,其标记的淋巴管多为闭塞状态,呈条状或孤立状的。其中宫颈癌组织 LVD 明显高于正常宫颈、鳞状细胞原位癌。LVD 在高、中分化宫颈癌组织中低于低分化组织,在有淋巴结转移宫颈癌组织中高于无淋巴结转移,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 宫颈组织 D2-40 标记的 LVD 计数及与病理参数的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

病理参数	<i>n</i>	LVD(条/例)
类型		
正常宫颈	20	1.51 ± 0.18
鳞状细胞原位癌	20	6.45 ± 0.89 <sup>a</sup>
宫颈癌	74	12.37 ± 1.56 <sup>ab</sup>
病理分型		
高、中分化	49	8.47 ± 0.39
低分化	25	15.96 ± 1.66 <sup>c</sup>
淋巴结转移		
有	32	29.37 ± 1.26 <sup>d</sup>
无	42	15.26 ± 1.60

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与正常宫颈比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ , 与原位癌比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与高、中分化比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.01$ , 与有淋巴结转移比较

**2.5 CD44v6、ICAM-1 与 LVD 相关性分析** 经 Pearson 相关性分析,宫颈癌组织中 CD44v6 和 ICAM-1 表达呈正相关( $r = 0.546, P < 0.01$ ),宫颈癌组织中 CD44v6 和 LVD 呈正相关( $r = 0.472, P < 0.01$ ),宫颈癌组织中 ICAM-1 和 LVD 呈正相关( $r = 0.736, P < 0.01$ )。

### 3 讨论

侵袭和转移是宫颈癌等恶性肿瘤的主要特征,是患者术后复发甚至死亡的主要原因<sup>[10]</sup>。淋巴结转移是患者常见的转移方式,在很大程度上影响着患者的预后<sup>[2-3]</sup>。LVD 是评价淋巴管生成最主要的指标,且 LVD 与肿瘤淋巴结转移密切相关已得到不同研究人员的验证<sup>[4-5]</sup>。目前国内外研究公认的标记物有 D2-40 抗体,该抗体是一种氧连接型的唾液酸糖蛋白,能特异性地结合肿瘤淋巴管内皮表面的抗原决定簇,已用此标记物来标记胃癌、乳腺癌和肺癌等的淋巴管<sup>[5,11]</sup>。本研究表明,D2-

40 标记的 LVD 在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中逐渐增大,且低分化肿瘤中 LVD 高于高、中分化,有淋巴结转移 LVD 高于无淋巴结转移,与 Xiong 等<sup>[5]</sup>研究结果一致,其研究表明宫颈鳞癌及癌旁组织 LVD 高于正常宫颈组织,且与淋巴管转移及侵犯密切相关。进而提示 LVD 与宫颈癌的发生、发展及转移密切相关,并起促进作用。

淋巴细胞归巢是导致淋巴转移的主要原因,其过程涉及成熟淋巴细胞向外周淋巴器官归巢,再循环,并迁移到炎症部位,其中 CAMs 起主要介导作用。CAMs 是存在于细胞表面的糖蛋白,能够介导细胞-细胞,细胞-基质之间的相互作用。CAMs 分为五大类,包括钙黏附素家族、整合素家族、选择素家族、免疫球蛋白超家族和透明质酸黏素。其中 CD44 为与淋巴细胞归巢最密切相关的黏附分子,是一种跨膜透明质酸受体,其基因定位于 11 号染色体上。研究表明,CD44v6 与多种肿瘤的进展、转移及预后密切相关。如孙丽萍<sup>[12]</sup>、蔡旺等<sup>[13]</sup>研究表明,CD44v6 在正常宫颈组织、宫颈上皮内瘤变组织及宫颈癌组织中的阳性表达率逐渐升高,且与病理分级,淋巴结转移密切相关。Kainz 等<sup>[14]</sup>研究表明 CD44v6 表达阳性宫颈癌患者更容易发生淋巴结转移,且预后差。本研究表明,CD44v6 在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌、宫颈癌组织中表达水平逐渐升高,且低分化肿瘤中 CD44v6 阳性表达率高于高、中分化,有淋巴结转移高于无淋巴结转移,与文献<sup>[12-14]</sup>报道一致。说明 CD44v6 在宫颈癌的发生、发展及转移中起着促进作用。同时本研究还发现,CD44v6 的表达与 LVD 呈正相关,与陈文静等<sup>[11]</sup>在乳腺癌中的研究一致,可能是宫颈癌组织中 CD44v6 的过表达能促使癌细胞与间质间的黏附加深,促使癌细胞分泌更多淋巴管生成因子,从而诱导淋巴管的产生,导致 LVD 增加。

另外 ICAM-1 作为 CAMs 的一种,能与淋巴细胞功能相关蛋白结合,从而参与机体免疫、炎症及肿瘤的发生、转移等过程。本研究表明,ICAM-1 在正常宫颈、宫颈鳞状细胞原位癌及宫颈癌组织中表达水平逐渐升高,与 ICAM-1 在大多数肿瘤中表达趋势一致<sup>[15]</sup>,且低分化肿瘤中 CD44v6 阳性表达率高于高、中分化,有淋巴结转移高于无淋巴结转移,与陈江平等<sup>[15]</sup>的研究一致,说明 ICAM-1 在宫颈癌发生、发展及转移中起促进作用。同时本研究还发现宫颈癌中 ICAM-1 的表达与 LVD 呈正相关,与曹景恺等<sup>[16]</sup>在结肠癌中的研究结果一致,进一步说明 ICAM-1 的过表达使得宫颈癌细胞易发生淋巴结转移。

本研究还发现,宫颈癌组织中 CD44v6 与 ICAM-1 表达呈正相关,与邵建富等<sup>[17]</sup>在胃癌研究中的报道一致。同时 Olaku 等<sup>[18]</sup>研究发现在 CD44v6 敲除小鼠中,通过给予 ICAM-1 特异性抗体,能抵消 CD44v6 所产生的变化。提示二者在宫颈癌中可能起协同作用,在癌细胞的黏附过程中有重叠效应,从而对宫颈癌的发生、发展及转移起促进作用。

综上所述,宫颈鳞癌组织中 ICAM-1 及 CD44v6 阳性表达率随着肿瘤恶性程度的加深逐渐提高,并与肿瘤分化程度及淋巴结转移密切相关,同时与 LVD 呈正相关,二者在宫颈癌的发生、发展及淋巴结转移中起协同作用,联合检测可能作为早期宫颈癌诊断及预后的判断标准。

### 参考文献

- [1] Dalal AJ, McLennan AS. Cervical metastases from maxillary squamous cell carcinoma: retrospective analysis and review of the literature [J]. Br J Oral Maxillofac Surg,

- 2013,51(8):702-706.
- [2] Kim DY, Shim SH, Kim SO, et al. Preoperative nomogram for the identification of lymph node metastasis in early cervical cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(1):34-41.
- [3] Yamanoi K, Matsumura N, Kido A, et al. A novel diagnostic criterion for lymph node metastasis in cervical cancer using multi-detector computed tomography [J]. Gynecol Oncol, 2013, 131(3):701-707.
- [4] 王健, 盛修贵, 张莉, 等. 淋巴管生成因子 LYVE-1 及 Prox-1 在宫颈鳞癌组织的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5):365-368.
- [5] Xiong Y, Cao LP, Rao HL, et al. Clinical significance of peritumoral lymphatic vessel density and lymphatic vessel invasion detected by D2-40 immunostaining in FIGO Ib1-IIa squamous cell cervical cancer [J]. Cell Tissue Res, 2012, 348(3):515-522.
- [6] Ammar A, Mohammed RA, Salmi M, et al. Lymphatic expression of CLEVER-1 in breast cancer and its relationship with lymph node metastasis [J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2011, 34(1-2):67-78.
- [7] 张素贞, 张凡, 常永霞, 等. 淋巴归巢受体 P 选择素、CD44、 $\alpha 6 \beta 1$  在宫颈癌中表达与淋巴转移关系研究[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1):16-18.
- [8] 陈俊, 蔡军. CD44v6 与肿瘤关系的研究进展[J]. 实用临床医学, 2014, 15(1):129-132.
- [9] Zhu XW, Gong JP. Expression and role of icam-1 in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(3):1579-1583.
- [10] Byun SW, Park ST, Ki EY, et al. Intracardiac metastasis from known cervical cancer: a case report and literature review [J]. World J Surg Oncol, 2013, 11(2):107.
- [11] 陈文静, 张江宇, 吴坤河, 等. D2-40 与乳腺浸润性导管癌临床病理分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(8):1606-1609.
- [12] 孙丽萍. CD24 与 CD44v6 在宫颈癌中的表达及意义 [J]. 实验与检验医学, 2011, 29(5):479-481.
- [13] 蔡旺, 齐茹. CD44V6、MUC1 在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的表达及其相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16):3407-3408.
- [14] Kainz C, Kohlberger P, Tempfer C, et al. Prognostic value of CD44 splice variants in human stage III cervical cancer [J]. Eur J Cancer, 1995, 31A(10):1706-1709.
- [15] 陈江平, 张凡, 常永霞, 等. 宫颈癌及其淋巴转移灶淋巴归巢受体 L-selectin、CD44、ICAM-1 表达的对比研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(18):2316-2318.
- [16] 曹景恺, 任重, 袁杰, 等. 老年结直肠癌淋巴管生成与细胞间黏附分子-1 表达的临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(20):1685-1687.
- [17] 邵建富, 王敬瑄, 郑宝军, 等. CD44v6 和 ICAM-1 在胃癌组织中的表达及意义 [J]. 河北医药, 2012, 34(22):3370-3372.
- [18] Olaku V, Matzke A, Mitchell C, et al. c-Met recruits ICAM-1 as a coreceptor to compensate for the loss of CD44 in Cd44 null mice [J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(15):2777-2786.

(收稿日期:2017-02-24 修回日期:2017-04-12)

(上接第 3065 页)

- metabolite, is a full agonist of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells (CRTH2) in human eosinophils and basophils [J]. J Biol Chem, 2004, 279(9):7663-7670.
- [5] Ma L, Lu N, Wu G. Antiplatelet aggregation and endothelial protection of I4, a new synthetic anti-diabetes sulfonurea compound [J]. Platelets, 2015, 26(4):342-348.
- [6] Karaman IuK, Lobanova EG, Iubitskaia NS. Disturbed synthesis of eicosanoids in patients with metabolic syndrome [J]. Klin Med (Mosk), 2010, 88(3):46-49.
- [7] Gonçalves LH, Silva MV, Duarte RC, et al. Acetylsalicylic acid therapy: influence of metformin use and other variables on urinary 11-dehydrothromboxane B2 levels [J]. Clin Chim Acta, 2014, 429(15):76-78.
- [8] Ang L, Mahmud E. Elevated serum fibrinogen: an Independent Link between diabetes mellitus, impaired on-clopidogrel platelet inhibition, and major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(16):1713-1714.
- [9] Bochenek M, Zalewski J, Sadowski J, et al. Type 2 diabetes as a modifier of fibrin clot properties in patients with coronary artery disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2013, 35(2):264-270.
- [10] Price MJ. Diabetes mellitus and clopidogrel response variability [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(10):1015-1018.
- [11] Jaumdally RJ, Varma C, Blann AD, et al. Platelet activation in coronary artery disease: intracardiac vs peripheral venous levels and the effects of angioplasty [J]. Chest, 2007, 132(5):1532-1539.
- [12] Osmancik PP, Bednar F, Móciková H. Glycemia, triglycerides and disease severity are best associated with higher platelet activity in patients with stable coronary artery disease [J]. J Thromb Thrombolysis, 2007, 24(2):105-107.
- [13] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment [J]. Diabetes, 2005, 54(8):2430-2435.
- [14] Asher E, Fefer P, Shechter M, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel [J]. Thromb Haemost, 2014, 112(1):137-141.
- [15] Alexopoulos D. P2Y(12) receptor inhibitors in acute coronary syndromes: from the research laboratory to the clinic and vice versa [J]. Cardiology, 2014, 127(4):211-219.

(收稿日期:2017-02-26 修回日期:2017-04-14)