

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00449

卵巢交界性肿瘤中 claudin-3 和 β -catenin 的表达及临床病理意义

汪向明¹, 顾倩², 于东红³, 刘银华¹, 李佳嘉¹, 张帆^{1*}

1. 皖南医学院弋矶山医院病理科, 芜湖 241001
2. 皖南医学院病理学教研室, 芜湖 241000
3. 蚌埠医学院病理学教研室, 蚌埠 233030

[摘要] **目的** 研究 claudin-3 和 β -连环素(β -catenin)蛋白在卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOTs)组织中的表达及临床病理意义。**方法** 采用免疫组织化学 SP 法检测 claudin-3 和 β -catenin 蛋白在 69 例 BOTs 组织中的表达, 并在 17 例正常卵巢组织、31 例卵巢上皮性良性肿瘤、39 例卵巢上皮性恶性肿瘤组织中的表达进行比较。**结果** BOTs 组织中 claudin-3 蛋白的阳性表达率(59.4%, 41/69)低于卵巢癌组织中的阳性表达率(89.7%, 35/39), 而高于良性肿瘤及正常卵巢组织中的表达率(22.6%, 7/31; 5.9%, 1/17), 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 正常卵巢组织与良性肿瘤相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。BOTs 组织中 β -catenin 蛋白的阳性表达率(52.2%, 36/69)低于卵巢癌组织中的阳性表达率(84.7%, 33/39), 而高于良性肿瘤及正常卵巢组织中的表达率(29.0%, 9/31; 11.8%, 2/17), 差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 而正常卵巢组织与良性肿瘤相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Claudin-3 和 β -catenin 蛋白的表达与 BOTs 患者的临床病理分期以及腹腔有无种植相关($P < 0.05$), 而与组织学类型和患者年龄无关($P > 0.05$)。Claudin-3 与 β -catenin 在 BOTs 组织中的表达呈正相关($r = 0.439, P = 0.000$)。**结论** Claudin-3 与 β -catenin 在 BOTs 的发生、发展中可能起着协同作用, 对其进行联合检测有助于 BOTs 的诊断和治疗。

[关键词] 卵巢肿瘤; 免疫组织化学; claudin-3; β -catenin

[中图分类号] R 737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)04-0449-05

Expression of claudin-3 and β -catenin in borderline ovarian tumors and its clinicopathological significance

WANG Xiang-ming¹, GU Qian², YU Dong-hong³, LIU Yin-hua¹, LI Jia-jia¹, ZHANG Fan^{1*}

1. Department of Pathology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China
2. Department of Pathology, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China
3. Department of Pathology, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of claudin-3 and β -catenin in borderline ovarian tumors (BOTs) and its clinicopathological significance. **Methods** We examined the expressions of claudin-3 and β -catenin and their relationship with the clinicopathological features in 17 normal ovarian tissues, 31 epithelial benign ovarian tumors, 39 epithelial malignant ovarian tumors and 69 BOTs by SP immunohistochemistry method. **Results** The positive expression rate of claudin-3 protein in BOTs (59.4%, 41/69) was significantly lower than that in the malignant ovarian tumors (89.7%, 35/39), and higher than that in normal ovaries (5.9%, 1/17) and benign ovarian tumors (22.6%, 7/31) ($P < 0.01$); the expressions were not significantly different between the normal ovaries and benign ovarian tumors ($P > 0.05$). The positive expression rate of β -catenin protein in BOTs (52.2%, 36/69) was significantly lower than that in the malignant ovarian tumors (84.7%, 33/39), and higher than that in normal ovaries (11.8%, 2/17) and benign ovarian tumors (29.0%, 9/31; $P < 0.01$ or $P < 0.05$); the expressions were not significantly different between the normal ovaries and benign ovarian tumors ($P > 0.05$). The expression of claudin-3 and β -catenin was correlated with the clinicopathological stage and intraperitoneal metastases ($P < 0.05$), but not with the histological type or age of BOTs patients ($P > 0.05$). Expression of claudin-3 and β -catenin was positively correlated in BOTs ($r = 0.439, P = 0.000$). **Conclusion** Claudin-3 and β -catenin may play a synergistic role in the oncogenesis and progression of BOTs.

[收稿日期] 2011-09-29 **[接受日期]** 2012-03-19

[基金项目] 安徽省皖南医学院中青年科研项目(WK200828F). Supported by Youth Research Project of Wannan Medical College, Anhui (WK200828F).

[作者简介] 汪向明, 主治医师. E-mail: bbbwex666@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0553-5739792, E-mail: zhangfan401401@yahoo.com.cn

Simultaneous detection of claudin-3 and β -catenin is valuable for diagnosis and treatment of BOTs.

[Key words] ovarian neoplasms; immunohistochemistry; claudin-3; β -catenin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(4): 449-453]

卵巢交界性肿瘤(borderline ovarian tumors, BOTs)是一种特殊类型的卵巢肿瘤,其生物学行为介于卵巢良、恶性肿瘤之间,具有低度恶性潜能,预后良好^[1]。BOTs的发病率占卵巢上皮性肿瘤的10%~20%^[2]。近年来,BOTs的研究越来越受学者关注,但对其分子病理学的研究少见报道。紧密连接蛋白 claudin-3 和 β -连环素(β -catenin)作为细胞间重要的黏附系统,可通过多个环节影响肿瘤细胞的分化、浸润与转移,在肿瘤的恶化进展中起重要作用^[3-4]。本研究采用免疫组织化学 SP 法检测 69 例 BOTs 组织中 claudin-3 和 β -catenin 的表达,探讨二者在 BOTs 发生发展过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 临床标本及病理资料 标本选自我院 2008 年 1 月至 2010 年 1 月间经手术切除的 BOTs 组织 69 例(年龄 24~71 岁,中位年龄 41 岁),其中浆液型 34 例,黏液型 32 例,子宫内膜样型 1 例,透明细胞型 2 例。所有标本术前均未进行放疗。按国际妇产科联盟(FIGO)标准: I 期 48 例, II 期 11 例, III 期 10 例,无 IV 期病例。69 例中腹腔非浸润性种植 4 例,腹腔浸润性种植 3 例。对照组取同期的 39 例卵巢上皮性恶性肿瘤(年龄 29~82 岁,中位年龄 54 岁;浆液性囊腺瘤 21 例,黏液性囊腺瘤 18 例)、31 例卵巢上皮性良性肿瘤(年龄 21~59 岁,中位年龄 38 岁;浆液性囊腺瘤 17 例,黏液性囊腺瘤 14 例)和 17 例正常卵巢组织(年龄 25~62 岁,中位年龄 42 岁;来源于子宫肌瘤行附件切除术的患者)。

1.2 主要试剂 免疫组织化学检测试剂盒、DAB 显色试剂盒及鼠抗人 claudin-3 单克隆抗体、 β -catenin 单克隆抗体均购自北京中杉金桥生物技术开发公司。

1.3 免疫组织化学 SP 法检测 所有标本均经 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,4 μ m 厚度连续切片。将组织片贴于多聚赖氨酸处理的载玻片上,组织片置于 60℃ 烤箱烘烤 120 min,二甲苯脱蜡,经梯度乙醇至水,0.5% 过碘酸处理 1 min 以封闭内源性过氧化物酶活性,微波炉修复抗原,10% 正常山羊血清室温反应 10 min,滴加稀释的一抗(claudin-3 为 1:150, β -catenin 为 1:150)于 4℃ 湿盒中过夜,滴加生物素标记的二抗于 37℃ 恒温反应 20 min,以辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素 37℃ 处理 30 min,二氨基联苯胺 DAB 显色 1~5 min,苏木精衬染,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封固,光学显微镜下观察染色结果。以上各步骤之间均用 PBS 冲洗 3 次,每次 5 min。用已知宫颈癌组织染色结果作为 claudin-3 和 β -catenin 的阳性对照,用 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.4 免疫组织化学染色判定标准 在低倍光学显微镜($\times 100$)下寻找肿瘤区域,claudin-3 和 β -catenin 表达主要表现为肿瘤细胞的细胞膜和(或)细胞质有棕黄色或棕褐色颗

粒沉淀。免疫组化染色的标记指数(labeling index, LI)按以下方法计算^[5]:每张切片在低倍镜下选择组织结构良好、背景清晰的 5 个阳性细胞最密集的区域,每个区域在高倍镜下计数 100 个细胞中的阳性细胞数(不包括间质细胞和其他非肿瘤细胞),取 5 个区域阳性细胞数的平均值作为标记指数。按标记指数分为 4 级:10%~25% 为 I 级(评分为 1 分),26%~50% 为 II 级(评分为 2 分),51%~75% 为 III 级(评分为 3 分),76%~100% 为 IV 级(评分为 4 分)。切片染色强度分为 3 级:淡黄色为 I 级(评分为 1 分),棕黄色为 II 级(评分为 2 分),棕褐色为 III 级(评分为 3 分)。每张切片两种评分之乘积为该切片最后的表达强度积分,1~3 分记为弱阳性(+),4~6 分为阳性(++),8 分以上为强阳性(+++)。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料采用 χ^2 检验,等级相关分析采用 Spearman 分析。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 Claudin-3 蛋白在正常卵巢组织及卵巢上皮性肿瘤组织中的表达 免疫组化结果显示,claudin-3 蛋白在良性肿瘤组织中呈弱阳性或阴性表达,在交界性肿瘤组织中呈阳性表达,而在癌组织中主要呈强阳性表达,少部分癌组织中呈阳性表达(图 1)。其中 claudin-3 蛋白在交界性浆液性囊腺瘤组织中的表达率为 58.8% (20/34),在正常卵巢组织、良性浆液性囊腺瘤和浆液性囊腺癌组织中表达率分别为 5.9% (1/17)、23.5% (4/17)、90.5% (19/21)。Claudin-3 蛋白在交界性黏液性囊腺瘤组织中的表达率为 59.4% (19/32),在良性黏液性囊腺瘤和黏液性囊腺癌组织中表达率分别为 21.4% (3/14)、88.9% (16/18)。统计分析表明,与交界性肿瘤组织(59.4, 41/69)相比,卵巢癌组织(89.7, 35/39)中 claudin-3 蛋白的阳性表达率明显升高,良性肿瘤(22.6%, 7/31)及正常卵巢组织(5.9%, 1/17)中的表达率下降,差异均有统计学意义($P < 0.01$);恶性肿瘤组织与良性肿瘤组织比较,差异也有统计学意义;在正常卵巢组织与良性肿瘤组织相比、交界性肿瘤(浆液型、黏液型、子宫内膜样型、透明细胞型)组织学类型肿瘤组织之间相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 β -catenin 蛋白在正常卵巢组织及卵巢上皮性肿瘤组织中的表达 免疫组化结果显示, β -catenin 蛋白表达按良性、交界性、恶性卵巢肿瘤的顺序依次呈弱阳性或阴性、阳性、强阳性表达(图 2)。其中 β -catenin 蛋白在交界性浆液性囊腺瘤组织中的表达率为 53.0% (18/34),在正常卵巢组织、良性浆液性囊腺瘤和浆液性囊腺癌组织中均有表达,表达率分别为 11.8% (2/17)、29.4% (5/17)、85.7% (18/21)。而在交界性黏液性囊腺瘤组织中的表达率为 53.1% (17/32),在良性黏液性囊腺瘤和黏液性囊腺癌组织中表达率分别为 28.6%

(4/14)、83.3%(15/18)。统计分析表明,与交界性肿瘤组织(52.2%,36/39)相比,卵巢癌组织(84.7%,33/39)中 β -catenin 蛋白的阳性表达率明显升高,良性肿瘤(29.0%,3/31)及正常卵巢组织(11.8%,2/17)中的表达率下降,差异均有统

计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);而在正常卵巢组织与良性肿瘤组织相比、在交界性肿瘤(浆液型、黏液型、子宫内膜样型、透明细胞型)组织学类型肿瘤组织之间相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

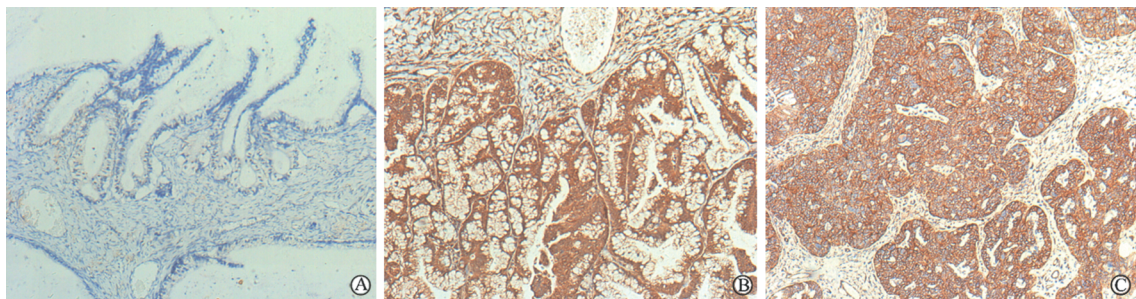


图 1 Claudin-3 蛋白在卵巢上皮性肿瘤组织中的表达(SP 法)

A: 卵巢黏液性囊腺瘤; B: 卵巢交界性黏液性囊腺瘤; C: 卵巢黏液性囊腺癌. Original magnification: $\times 100$

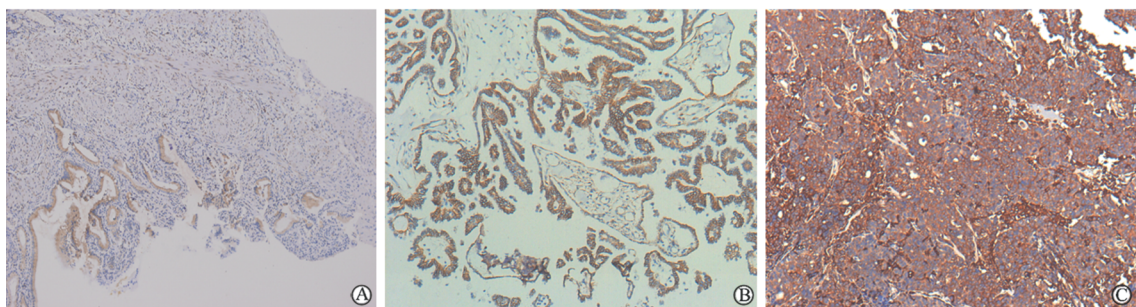


图 2 β -catenin 蛋白在卵巢上皮性肿瘤组织中的表达(SP 法)

A: 卵巢浆液性囊腺瘤; B: 卵巢交界性浆液性囊腺瘤; C: 卵巢浆液性囊腺癌. Original magnification: $\times 100$

2.3 Claudin-3 蛋白和 β -catenin 蛋白的表达与 BOTs 患者临床病理参数间的关系 根据交界性肿瘤有无其他部位转移,本研究将临床分期中 I 期、II 期合并与 III 期进行比较。

BOTs 组织中 claudin-3 和 β -catenin 蛋白的表达与患者的组织学类型、年龄均无关,而与 TNM 分期、腹腔有无种植相关($P < 0.05$,表 1)。

表 1 BOTs 组织中 claudin-3、 β -catenin 表达与临床病理参数的关系

病理参数	N	Claudin-3			β -catenin		
		阳性 n(%)	χ^2	P	阳性 n(%)	χ^2	P
组织学类型			3.762	0.926		2.876	0.969
浆液型	34	20(58.8)			18(53.0)		
黏液型	32	19(59.4)			17(53.1)		
子宫内膜样型	1	1(100)			0(0)		
透明细胞型	2	1(50.0)			1(50.0)		
TNM 分期			13.526	0.004		11.442	0.010
I + II	59	32(54.2)			28(47.5)		
III	10	9(90.0)			8(80.0)		
年龄(岁)			1.860	0.602		1.056	0.788
≤ 40	38	22(57.9)			21(55.3)		
> 40	31	19(61.3)			15(48.4)		
腹腔种植			48.549	0.000		24.812	0.000
有	7	6(85.7)			6(85.7)		
无	62	35(56.5)			30(48.4)		

2.4 BOTs 组织中 claudin-3 与 β -catenin 表达的相关性 Spearman相关分析显示,claudin-3 与 β -catenin 在 BOTs 组织中的表达呈正相关($r=0.439, P=0.000$,表 2)。

表 2 BOTs 组织中 claudin-3 与 β -catenin 表达的相关性

Claudin-3	N	β -catenin		r	P
		+	-		
+	41	28	13	0.439	0.000
-	28	8	20		

3 讨论

紧密连接(tight junction, TJ)是细胞黏附形式的一种,主要存在于上皮细胞、内皮细胞间的连接复合体中。它可维持机体内环境的稳定,保持上皮细胞的极性,影响细胞的运动、增殖和分化,调节细胞功能的发挥。紧密连接分子由 claudins,occludin 和连接黏附分子(junctional adhesion molecules, JAMs) 3 种完整的膜蛋白和闭合小环蛋白(ZO21、ZO22、ZO23)等外周胞浆蛋白组成。近年已证实 claudin 蛋白是构成紧密连接的骨架蛋白,参与细胞间的信号转导,其异常表达可导致上皮细胞、内皮细胞结构破坏和功能受损,在多种肿瘤的发病过程中起重要作用^[6]。Claudin-3 是紧密连接的主要跨膜蛋白,不同肿瘤中,表达各异,其表达差异主要与高度组织特异性及细胞内精确的分子信号通路有关^[7]。

本研究结果显示,claudin-3 在卵巢浆液性肿瘤中的表达从良性浆液性囊腺瘤→交界性浆液性囊腺瘤→浆液性囊腺癌组织依次增高,分别为 23.5% (4/17)、58.8% (20/34)、90.5% (19/21),交界性肿瘤与恶性肿瘤、良性肿瘤比较差异均有统计学意义($P<0.01$),恶性肿瘤与良性肿瘤比较,差异也有统计学意义($P<0.01$)。在黏液性肿瘤中,从良性黏液性囊腺瘤(21.4%, 3/14)、交界性黏液性囊腺瘤(59.4%, 19/32)、黏液性囊腺癌(88.9%, 16/18), claudin-3 表达依次增高,交界性肿瘤与恶性肿瘤、良性肿瘤比较差异均有统计学意义($P<0.01$),恶性肿瘤与良性肿瘤比较,差异也有统计学意义($P<0.01$)。这与以往研究^[8-9]结果一致。提示与卵巢良性肿瘤相比, BOTs 和卵巢癌中存在 claudin-3 蛋白的过表达, BOTs 已具有部分潜在恶性肿瘤的特征。Claudin-3 蛋白的过表达可能参与早期卵巢肿瘤的发生。

本研究结果还显示, claudin-3 蛋白的表达与 BOTs 临床分期密切相关, II ~ III 期肿瘤的 claudin-3 蛋白阳性表达率明显高于 I 期病例。期别越晚的肿瘤,特别是具有腹膜种植受累的肿瘤的复发率越高,提示 claudin-3 蛋白的高表达可能与 BOTs 的复发有关。Agarwal 等^[10]在体外的研究发现:将 claudin-3 的野生型基因转染正常卵巢表面上皮细胞系 HOSE-B,发现表达 claudin-3 的 HOSE-B 细胞侵袭力和细胞迁移力增加;Huang 等^[11]在卵巢癌 3 种不同的体内模型中发现,用 RNA 干扰技术沉默 claudin-3,卵巢癌组织的生长、转移、侵袭力显著下降。这提示 claudin-3 可以增加癌细胞的侵袭力,有可能作为判断卵巢癌浸润转移的指标。目前, clau-

din-3 高表达导致卵巢肿瘤发生浸润和转移的确切机制尚不清楚,可能的解释是: claudin-3 蛋白的表达增加在正常情况下可以增加紧密连接、降低渗透性,但是当其过度表达时,其在细胞内的分布、结构均发生改变,导致其紧密连接功能丧失和细胞间渗透性增加。

β -catenin 是近年来发现的一组具有细胞信号转导和黏附功能的细胞内糖蛋白,由 Nagafuchi 等^[12]在 1989 年首先描述。近年来研究已证实它具有双重功能:一是作为一种重要的细胞内骨架蛋白。位于细胞内侧的 β -catenin 可以与 α -catenin 直接结合,形成黏附复合体,调节细胞黏附系统,影响细胞的黏附性、运动性,进而影响组织的结构和形态的发生。二是作为 Wnt 信号转导通路的下游元件,其介导的 Wnt 信号转导通路的异常激活与肿瘤的发生密切相关。Wnt 反应基因主要是一些和胚胎发育有关的基因,但近年来研究发现,一些原癌基因和细胞周期调控因子基因也是该通路激活的靶基因^[8]。导致肿瘤发生的关键环节是 β -catenin 的降解障碍,主要机制有:(1) β -catenin 可与胞质内 APC 蛋白、GSK-3 β 及轴蛋白 (axis inhibition protein, Axin) 结合成多蛋白复合体。GSK-3 β 可以磷酸化 β -catenin 氨基端保守的丝氨酸/苏氨酸残基,磷酸化 β -catenin 结合 β -trop 蛋白并被泛素共价修饰,进而被依赖泛素的蛋白酶小体降解,使游离 β -catenin 保持在较低水平。(2) Wnt 信号通过抑制 GSK-3 β 活性提高胞浆游离 β -catenin 水平。(3) 胞浆高水平 β -catenin 进入核内与转录因子 TCF/LEF (lymphoid enhancer factor) 家族成员结合形成 β -catenin-TCF/LEF 异二聚体而促进基因转录,导致一些原癌基因和细胞周期调控因子基因表达而引起细胞的增殖、分化失控,从而介导肿瘤的发生^[13-15]。

张晓霞等^[16]采用 RT-PCR 和免疫组织化学法检测卵巢浆液性囊腺瘤、卵巢浆液性囊腺癌和正常卵巢组织中 β -catenin 的表达,结果显示 β -catenin mRNA 在卵巢浆液性囊腺癌组的表达显著高于正常卵巢组和卵巢浆液性囊腺瘤组,差异均有统计学意义($P<0.05$);并且 β -catenin 阳性表达率与卵巢浆液性囊腺癌的临床分期相关,与其病理分级无相关性。本研究中 β -catenin 在良性浆液性囊腺瘤(29.4%, 5/17)、交界性浆液性囊腺瘤(53.0%, 18/34)、浆液性囊腺癌(85.7%, 18/21)中表达呈逐渐升高的趋势。本研究中还发现良性黏液性囊腺瘤、交界性黏液性囊腺瘤、黏液性囊腺癌组织中 β -catenin 表达率分别为 28.6%(4/14)、53.1%(17/32)、83.3%(15/18),组间差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

本研究结果显示,交界性肿瘤 β -catenin 表达率介于良、恶性肿瘤之间; β -catenin 表达随肿瘤从良性→交界性→恶性情况发展而递增,提示其与卵巢肿瘤的发生、发展密切相关,另一方面也证实了交界性卵巢肿瘤是介于良、恶性卵巢肿瘤之间的一种特殊类型肿瘤。本研究同时发现 β -catenin 表达与交界性肿瘤的临床分期有关,在 I ~ II 期表达率为 47.5% (28/59), III 期表达率为 80.0% (8/10),差异有统计学意义($P<0.05$),而与组织学分型、患者年龄无关。以上说明 β -catenin 聚集可能是卵巢肿瘤发生的早期事件,与 Cho 等^[17]

研究 β -catenin 在卵巢肿瘤中的表达相一致。

Spearman 相关分析显示,本研究中 claudin-3 与 β -catenin 在 BOTs 组织中的表达呈正相关($r=0.439$, $P=0.000$), claudin-3 和 β -catenin 蛋白阳性表达的变化趋势一致,说明在卵巢肿瘤的演进过程中它们有可能起协同的作用。

综上所述,claudin-3 和 β -catenin 蛋白表达率在 BOTs 中介于良、恶性肿瘤之间,且其表达率与 BOTs 的临床分期有关,说明 claudin-3 和 β -catenin 能较客观地反映卵巢肿瘤的恶性程度,联合检测 claudin-3 和 β -catenin 有助于 BOTs 的诊断,可为临床制定恰当的治疗方案提供依据,并可作为评估卵巢上皮性交界性肿瘤生物学行为的客观指标。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] McCluggage W G. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours[J]. *Curr Opin Oncol*, 2010, 22: 462-472.
- [2] Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, et al. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70: 160-165.
- [3] Burkhalter R J, Symowicz J, Hudson L G, Gottardi C J, Stack M S. Integrin regulation of beta-catenin signaling in ovarian carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 23467-23475.
- [4] Yuan X, Lin X, Manorek G, Kanatani I, Cheung L H, Rosenblum M G, et al. Recombinant CPE fused to tumor necrosis factor targets human ovarian cancer cells expressing the claudin-3 and claudin-4 receptors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8: 1906-1915.
- [5] 王秀丽,刘惠敏. CDX-2、PTEN、E-cadherin、NM23 在胃癌中的表达及临床意义[J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31: 404-407. Wang X L, Liu H M. Expression of CDX-2, PTEN, E-cadherin and NM23 in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2010, 31: 404-407.
- [6] Borka K. Claudin expression in different pancreatic cancers and its significance in differential diagnostics[J]. *Magy Onkol*, 2009, 53: 273-278.
- [7] 陈徐艰,郑树森. Claudin 蛋白与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. *国际外科学杂志*, 2006, 33: 380-382.
- [8] Choi Y L, Kim J, Kwon M J, Choi J S, Kim T J, Bae D S, et al. Expression profile of tight junction protein claudin 3 and claudin 4 in ovarian serous adenocarcinoma with prognostic correlation[J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22: 1185-1195.
- [9] Zhu Y, Brännström M, Janson P O, Sundfeldt K. Differences in expression patterns of the tight junction proteins, claudin 1, 3, 4 and 5, in human ovarian surface epithelium as compared to epithelia in inclusion cysts and epithelial ovarian tumours[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118: 1884-1891.
- [10] Agarwal R, D'Souza T, Morin P J. Claudin-3 and claudin-4 expression in ovarian epithelial cells enhances invasion and is associated with increased matrix metalloproteinase-2 activity[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 7378-7385.
- [11] Huang Y H, Bao Y, Peng W, Goldberg M, Love K, Bumcrot D A, et al. Claudin-3 gene silencing with siRNA suppresses ovarian tumor growth and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3426-3430.
- [12] Nagafuchi A, Takeichi M. Transmembrane control of cadherin-mediated cell adhesion: a 94 kDa protein functionally associated with a specific region of the cytoplasmic domain of E-cadherin[J]. *Cell Regul*, 1989, 1: 37-44.
- [13] Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28: 151-166.
- [14] Gatcliffe T A, Monk B J, Planutis K, Holcombe R F. Wnt signaling in ovarian tumorigenesis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18: 954-962.
- [15] Feng Y, Bommer G T, Zhai Y, Akyol A, Hinoi T, Winer I, et al. Drosophila split ends homologue SHARP functions as a positive regulator of Wnt/beta-catenin/T-cell factor signaling in neoplastic transformation[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 482-491.
- [16] 张晓霞,孙晓琦,张松灵,高咏梅,田海涵. 卵巢浆液性囊腺癌组织中 β -连环蛋白的表达及其意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2010, 36: 536-539.
- [17] Cho E Y, Choi Y, Chae S W, Sohn J H, Ahn G H. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms[J]. *Pathol Int*, 2006, 56: 62-70.

[本文编辑] 商素芳,孙岩