

消化系统肿瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000343

水甘油通道蛋白 7 与原发性肝细胞癌的相关性研究

陈小凤, 李传飞, 刘天宇, 郑 茜, 白 幸, 吕 琳, 梅浙川

(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:检测水甘油通道蛋白 7(aquaglyceroporin, AQP7)是否在肝组织中有表达,并观察其在原发性肝细胞癌(human hepatocellular carcinoma, HCC)组织及其配对癌旁肝脏(non-tumorigenic liver, NTL)组织,以及正常肝脏(normal liver, NL)组织中的表达差异,并结合临床病理探讨 AQP7 与 HCC 发生发展的相关性。**方法:**收集 34 例 HCC 患者的 HCC 组织及其配对 NTL 组织和 4 例 NL 组织,分别应用 real-time PCR 法、蛋白免疫印迹(Western blot)法、免疫组织化学技术,在基因与蛋白、定性及定位层面检测 HCC 及 NTL、NL 组织中 AQP7 的表达情况。收集临床病理资料,分析 AQP7 的差异表达与患者临床病理参数的相关性。**结果:**(1)AQP7 在所有 HCC 及 NTL、NL 组织中均有表达,免疫组化结果显示其主要表达于肝细胞胞膜及胞浆。(2)在 HCC 组织中 AQP7 的表达量无论在基因还是蛋白水平明显低于 NTL 与 NL 组织,NTL 与 NL 组织中 AQP7 的表达量无明显差异:mRNA 水平, NL 组表达量与 NTL 组相比,无统计学差异($P=0.072$), HCC 组表达量明显低于 NTL 组($t=3.841, P=0.000$)及 NL 组($P=0.001$);蛋白水平, NL 组与 NTL 组无明显统计学差异($t=0.264, P=0.798$), HCC 组表达量明显低于 NTL 组($t=7.333, P=0.000$)及 NL 组($t=5.648, P=0.011$)。(3)应用多元线性回归分析法分析患者 HCC 组织中 AQP7 降低的差值与临床参数的相关性分析,发现有淋巴结转移的患者降低幅度更大($t=-2.837, P=0.008$)。回归方程为: $Y=1.612-0.472 X_7$ ($F=8.048, P=0.008$)。**结论:**AQP7 在人肝脏组织上有大量表达,主要表达于肝细胞胞膜及胞浆,且在 HCC 组织上表达较其配对 NTL 组织及 NL 组织表达明显降低,有淋巴结转移的患者降低幅度更大。

【关键词】原发性肝细胞癌;水甘油通道蛋白 7;淋巴结转移**【中图分类号】**R735.7**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-02

Expression of aquaglyceroporin 7 in human hepatocellular carcinoma

Chen Xiaofeng, Li Chuanfei, Liu Tianyu, Zhen Xi, Bai Xing, Lyu Lin, Mei Zhechuan

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To determine whether human hepatocytes express aquaglyceroporin 7 (AQP7), to detect the differential expression of AQP7 in human hepatocellular carcinoma (HCC) tissues, pair-matched non-tumorigenic liver (NTL) tissues and normal liver (NL) tissues, to investigate its correlation with the occurrence and progress of HCC. **Methods:** Fresh frozen HCC tissues and pair-matched NTL tissues were collected from 34 patients diagnosed with HCC, and NL tissues were collected from 4 patients with hepatic hemangioma. AQP7 gene and protein expression of the three kinds of tissues was detected by real-time PCR, Western blot and immunohistochemical method. Then the correlation analysis between AQP7 expression and clinical features was done. **Results:** AQP7 was expressed in hepatocytes, both intracellular and in membrane localized. Both levels of AQP7 mRNA and protein were significantly lower in HCC tissues than in NTL and NL tissues. No obvious difference in AQP7 mRNA and protein levels was found between NTL and NL tissues. AQP7 mRNA levels were not statistically different between NL group and NTL group ($P=0.072$). AQP7 protein levels were not statistically different between NL group and NTL group ($t=0.264, P=0.798$). AQP7 protein levels were lower in HCC group than in NTL group ($t=7.333, P=0.000$) and NL group ($t=5.648, P=0.011$). Low expression of AQP7 in HCC was correlated with the lymphatic metastasis and the reduction of AQP7 was greater among the patients with lymphatic metastasis ($t=-2.837, P=0.008$). Regression equation: $Y=1.612-0.472 X_7$ ($F=8.048, P=0.008$). **Conclusion:** AQP7 is expressed in hepatocytes, both intracellular and in membrane localized. AQP7 decreases expression in HCC tissues. And the reduction of AQP7 is greater among the patients with lymphatic metastasis.

【Key words】hepatocellular carcinoma; aquaglyceroporin 7; lymphatic metastasis

作者介绍: 陈小凤, Email: 597889180@qq.com,

研究方向: 中晚期肝病的诊治。

通信作者: 梅浙川, Email: meizhechuan@21cn.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000343.html>

水通道蛋白(aquaglyceroporins, AQP)是位于细胞膜上转导水分子跨膜运动的一种固有蛋白,目前已在哺乳类动物细胞膜上发现了 13 种亚型(AQP0~AQP12)。其中的 AQP3、AQP7、AQP9 称为水甘油通道蛋白,可同时通透水分子、甘油及其他一些小分子有机物^[1-3]。目前各型 AQPs 的组织定位与功能已越来越清晰,它们不只参与水的转运,还与组织水肿^[4]、糖脂代谢^[5-6]、表皮生理^[7]、神经信号传导^[8]及细胞迁移^[9]等有关,在不同的组织器官发挥了不同的功能。一直以来,AQP9 被认为是肝脏上唯一的水甘油通道蛋白,与脂肪组织上的 AQP7 共同参与了人体糖脂代谢^[5-6,10]。然而,本课题组前期实验发现人肝细胞株 LO2 细胞上有不少 AQP7 的表达,因此推测 AQP7 可能也在人体肝脏组织上表达。

近几年研究发现 AQPs 在组织器官的肿瘤细胞中可见明显的表达变化,AQPs 可能参与了肿瘤的发生发展。例如 AQP3 在卵巢癌^[11]、胃癌^[12]、前列腺癌^[13]等癌组织上高表达;AQP9 在脑肿瘤^[14]、直肠癌^[15]上高表达,它们极可能参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移与凋亡。但目前尚无 AQP7 与肿瘤的相关研究。本课题首次检测人体肝细胞上 AQP7 的表达,观察原发性肝癌患者的原发性肝细胞癌(human hepatocellular carcinoma, HCC)组织、癌旁肝脏(non-tumorigenic liver, NTL)组织及正常肝脏(normal liver, NL)组织 AQP7 的表达差异,分析其与临床病理特征的关系,预测 AQP7 是否可在预测肝癌严重程度及对研发新的药物靶向治疗方面提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床标本 收集重庆医科大学附属第一及第二医院肝胆外科 2010 年 10 月至 2013 年 5 月期间,34 例 HCC 患者术后切除的 HCC 组织及 NTL 组织,与 4 例肝血管瘤病人的 NL 组织。收集组织时一部分放入液氮罐冻存,留取提 RNA 及蛋白用;一部分放入 4%多聚甲醛,石蜡包埋固定作免疫组化用。标本及临床病理资料的收集取得了患者及家属知情同意,该研究通过了重庆医科大学附属第二医院伦理委员会审核。

1.1.2 主要试剂 RNAiso Plus、去基因组二步法 DNA 逆转录试剂盒(DRR047A)、SYBR Premix Ex Taq II (2x)(DRR081)购自 TaKaRa 公司,引物(GADPH 上游 5'-3'序列 GGTGG-TCTCCTCTGACTTCAACA,下游 5'-3'序列 GTTGCTGTAGC-CAAAATTCGTTGT;hAQP7 上游 5'-3'序列 CCGCATCTTCAC-

CTTCATTG,下游 5'-3'序列 CACCCACCACCAGTTCTC)设计于上海生工。GAPDH 鼠抗人单克隆抗体(TA-08)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG(ZB-2301)、HRP 标记的山羊抗鼠 IgG(ZB-2305)购自北京中杉金桥生物技术有限公司,AQP7 兔抗人多克隆抗体(ab85907)购自英国 Abcam 公司。免疫组化 DAB 试剂盒、免疫组化二抗试剂盒(PV-9001)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 Real-time PCR 法 无酶操作,称取等量组织,液氮研磨至粉末状,加入 RNAiso Plus 裂解,氯仿、异丙醇、乙醇等有机溶剂提取总 RNA,并将 RNA 逆转录为 cDNA。之后以逆转录的 cDNA 为模板进行扩增体系加样,最后行 real-time PCR 扩增。反应结束后采用 CFX96 real-time system 软件分析扩增结果,检测每个样本扩增后的 AQP7 的 C(T)值,并与其相对应的 GAPDH 的 C(T)值进行相减,将 $\Delta C(T)$ 值看做样本的 AQP7 相对含量。

1.2.2 Western blot 法 称取等量组织,加入裂解液后匀浆,超声再次破碎后取总蛋白,BCA 法测浓度。蛋白上样凝胶电泳分离,恒流 40 min 转移到 PVDF 膜上。PVDF 膜在 5%脱脂奶粉中封闭 1 h,4 ℃过夜孵育—抗 AQP7 (1:300)及 GAPDH (1:500)。取出 TBST 漂洗 3 次,37 ℃孵育二抗(1:3 000)1 h,取出 TBST 漂洗 3 次,ECL 发光试剂盒进行检测。用 Quantity One 软件检测每个样本 Western 曝光后的 AQP7 条带灰度值,并与其相对应的 GAPDH 条带灰度值相除,将其比值看做各个样本的 AQP7 相对含量。

1.2.3 免疫组化法 组织石蜡包埋固定后,制成 5 μ m 厚的连续切片检测 AQP7 的表达及定位。56 ℃烤箱烤片 2 h,二甲苯(I)、二甲苯(II)各脱蜡 20 min;乙醇梯度入水各 3 min;枸橼酸缓冲液中高温抗原热修复 20 min,凉至室温;3%甲醇稀释的双氧水封闭 20 min;加一抗孵育(pH 7.4 的 PBS 稀释一抗到浓度为 1:200),4 ℃过夜;复温,PV9001 二步法试剂盒行二抗孵育;DAB 显色,复染,脱水,透明,封片。阴性对照用 PBS 代替一抗。

1.3 统计学处理

所有统计数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析处理,癌与癌旁组织、正常组织的 AQP7 Western blot 及 PCR 处理后的数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。方差分析提示本实验 3 组数据除 HCC 组与 NL 组外,其余两两组数据对比方差不齐。在此 HCC 组与 NL 组的比较采用配对样本 *t* 检验,检验水准为 $\alpha=0.05$;NL 组与其他两组的组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验或独立样本 *t'* 检验,并矫正检验水准为 $\alpha=0.0167$ 。AQP7 蛋白在 HCC 组织中相对于其配对 NTL 组织的变化值与临床参数的分析,采用多元线性回归分析中的逐步回归法。因存在个体差异性,每位患者 NTL 组织初始表达量不一致,因此将每例患者 AQP7 蛋白在 HCC 组织较 NTL 组织上的变化值,作为因变量(Y),可能引起差值变化的因素如:年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤数量、肿瘤分期、有无门脉癌栓、有

无淋巴结转移、有无组织器官转移、有无感染乙肝、血清 AFP 水平、肝硬化分别作为自变量 $X_1 \sim X_{11}$, 并进行各变量的数量化赋值。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 AQP7 基因在 HCC、NTL 及 NL 组织的表达

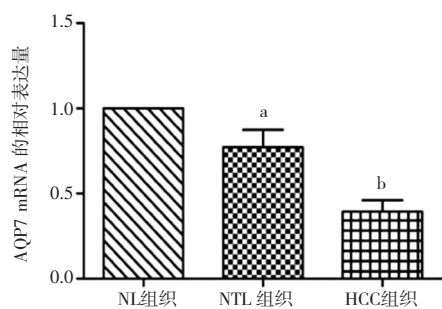
Real-time PCR 反应结果显示, AQP7 基因在 34 例 HCC 及 NTL 样本组织、4 例 NL 组织上均有表达。统计分析结果显示 NL 组中 AQP7 的表达量与 NTL 组相比, 无统计学差异 ($P=0.072$); HCC 组 AQP7 的表达量明显低于 NTL 组 ($t=3.841, P=0.000$) 及 NL 组 ($P=0.001$)。见表 1, 图 1。

表 1 HCC 组织、配对 NTL 组织、NL 组织 AQP7 mRNA 的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Altered AQP7 gene expression in human HCC, pair-matched NTL and NL tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别	ΔCT	$2^{-\Delta\Delta CT}$	t 值	P 值
NL 组织 (4 例)	7.985 ± 0.549	1		0.072 ^a
NTL 组织 (34 例)	8.984 ± 0.341	0.772 ± 0.102	3.841	0.000 ^b
HCC 组织 (34 例)	10.340 ± 0.325	0.394 ± 0.067		0.001 ^c

注: a, NL 组织 vs. NTL 组织, 采用 Wilcoxon 秩和检验; b, NTL 组织 vs. HCC 组织, 采用配对样本 t 检验; c, NL 组织 vs. HCC 组织, 采用 Wilcoxon 秩和检验。 ΔCT : 用内参 GAPDH 基因的 CT 值归一化目的基因的 CT 值, $\Delta CT = CT_{AQP7} - CT_{GAPDH}$; $2^{-\Delta\Delta CT}$: 用 NL 组归一化 NTL 组、HCC 组的 ΔCT 。 $\Delta\Delta CT = \Delta CT_{NTL 组} / \Delta CT_{HCC 组} - \Delta CT_{NL 组}$



NL 组 4 例、NTL 组 34 例、HCC 组 34 例; a, NTL vs. HCC 组差异有统计学意义 (采用配对样本 t 检验); b, NL vs. HCC 组差异有统计学意义 (采用 Wilcoxon 秩和检验)

图 1 NL、NTL 及 HCC 组织中 AQP7 mRNA 的表达差异 ($\bar{x} \pm s$)
Fig.1 Altered AQP7 mRNA expression in human NL, NTL and HCC tissues ($\bar{x} \pm s$)

2.2 AQP7 蛋白在 HCC、NTL 及 NL 组织的表达

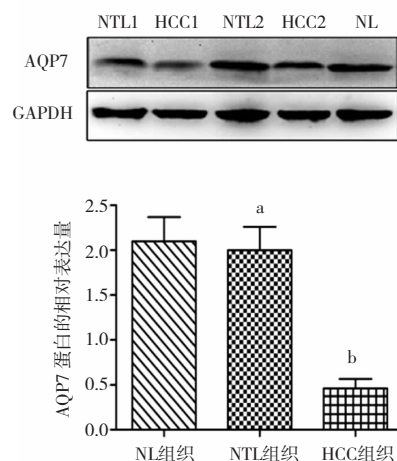
在蛋白水平, 本实验所检测的组织样本均有 AQP7 表达, 结果与 PCR 水平基本一致。统计分析结果显示 NL 组与 NTL 组中 AQP7 的表达量无统计学差异 ($t=0.264, P=0.798$); HCC 组中 AQP7 的表达量明显低于 NTL 组 ($t=7.333, P=0.000$) 及 NL 组 ($t=5.648, P=0.011$)。见表 2, 图 2。

表 2 HCC 组织、配对 NTL 组织、NL 组织 AQP7 蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Altered AQP7 protein expression in human HCC, pair-matched NTL and NL tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别	表达量	t 值	P 值
NL 组织 (4 例)	2.098 ± 0.270	0.264	0.798 ^a
NTL 组织 (34 例)	1.999 ± 0.261	7.333	0.000 ^b
HCC 组织 (34 例)	0.461 ± 0.105	5.648	0.011 ^c

注: a, NL 组织 vs. NTL 组织, 采用独立样本 t 检验; b, NTL 组织 vs. HCC 组织, 采用配对样本 t 检验; c, NL 组织 vs. HCC 组织, 采用独立样本 t 检验



NL 组 4 例、NTL 组 34 例、HCC 组 34 例; a, NTL vs. HCC 组差异有统计学意义 (采用配对样本 t 检验); b, NL vs. HCC 组差异有统计学意义 (采用独立样本 t 检验)

图 2 NL、NTL 及 HCC 组织中 AQP7 蛋白的表达差异 ($\bar{x} \pm s$)

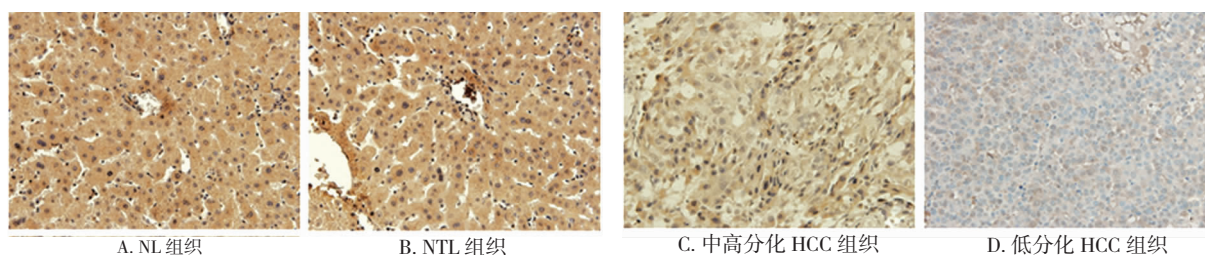
Fig.2 Altered AQP7 protein expression in human NL, NTL and HCC tissues ($\bar{x} \pm s$)

2.3 免疫组化进行定位

虽 AQP7 为固有膜蛋白, 但免疫组化结果示 AQP7 主要定位于肝细胞胞膜及胞浆中。HCC 组织中的 AQP7 明显低于其配对的 NTL 组织, 且随着肿瘤分化程度降低, AQP7 的表达量也降低。NTL 与 NL 组织中 AQP7 的表达分布无差异 (图 3)。

2.4 AQP7 的表达差值与临床病理的相关性分析

总结 34 例 HCC 患者的临床参数, 对 AQP7 的表达变化与临床参数进行了相关性分析。患者的临床参数与赋值见表 3。在绝大部分患者中, AQP7 的表达在 HCC 组织中较其配对 NTL 组织降低, 将 AQP7 降低的差值与其临床参数进行多元线性回归分析 (逐步回归法) 后, 得出 AQP7 降低的差值与淋巴结转移 (X_7) 呈负相关。建立的回归方程为: $Y = 1.612 - 0.472 X_7$ 。结合表 3 中的赋值, 即有淋巴结转移的患者, AQP7 蛋白在 HCC 组织上降低幅度更大。回归方程的假设检验: $F = 8.048, P = 0.008$, 回归方程有统计学意义。 t 检验检测该变量的回归系数, 有统计学意义: $t = -2.837, P = 0.008$ (表 4)。



AQP7 的表达随着肿瘤分化程度降低而降低

图 3 免疫组化示 AQP7 在 NTL、HCC 及 NL 组织中的表达情况 (400 ×)

Fig.2 Immunohistochemical staining of AQP7 in NTL, HCC and NL tissues (400 ×)

表 3 患者的一般情况和变量设置

Tab.3 Patients' clinicopathological parameters and variable set

临床参数	患者例数	占比例 (%)	变量名	赋值
年龄 (岁)				
<40	5	14.706	X ₁	1
40~	10	29.412		2
50~	12	35.294		3
60~	7	20.588		4
性别				
男	28	82.353	X ₂	1
女	6	17.647		2
肿瘤最大径 (cm)				
<3	8	23.529	X ₃	1
3~	8	23.529		2
6~	14	41.176		3
>10	4	11.765		4
肿瘤数量				
单发	29	85.294	X ₄	1
多发	5	14.706		2
肿瘤分期				
高分化	6	17.647	X ₅	1
中分化	18	52.941		2
低分化	10	29.412		3
门静脉癌栓				
有	5	14.706	X ₆	1
无	29	85.294		2
淋巴结转移				
有	5	14.706	X ₇	1
无	29	85.294		2
肿瘤转移				
有	7	20.588	X ₈	1
无	27	79.412		2
乙肝				
阳性	27	79.412	X ₉	1
阴性	7	20.588		2
AFP (μg/L)				
<100	22	64.706	X ₁₀	1
100~200	4	11.765		2
>200	8	23.529		3
肝硬化				
有	12	35.294	X ₁₁	1
无	22	64.706		2

注:因变量 Y= 每例患者 HCC 组织较其配对 NTL 组织中 AQP7 蛋白的变化值,即 AQP7 (NTL)-AQP7 (HCC) 的值

表 4 多元线性回归的结果

Tab.4 Results of multiple linear regression

变量	回归系数	标准回归系数	t 值	P 值	回归系数的 95%CI
常量	1.612		3.636	0.001	0.704, 2.521
淋巴结转移	-0.672	-0.472	-2.837	0.008	-1.158, -0.187

3 讨论

HCC 是临床上最常见的恶性肿瘤之一,由多因素、多阶段、多步骤病变所致,具有恶性程度高,易转移、易侵袭、易复发、预后较差的特点。据 2002 年统计,其发病率在常见癌症中排第六,病死率排行第三^[16]。在近一个世纪里,人们对于 HCC 的研究经历了数次飞跃,从分子水平探讨 HCC 的发生机制及治疗已成为研究中的热点与重点,细胞增殖、分化、凋亡、侵袭迁移或信号转导的相关因子异常可能参与了 HCC 的发生,但仍不完全清楚,对于 HCC 的彻底治疗仍是一个大难题。

本研究首次证实了 AQP9 不是肝细胞上唯一的水甘油通道蛋白,AQP7 也存在于人体肝细胞上,通过免疫组化定位,可观察到 AQP7 位于胞膜及胞浆中。Western 与 PCR 结果示,无论在基因还是蛋白水平上,NTL 与 NL 组织中 AQP7 并无明显差异,但 HCC 组织中 AQP7 较 NTL 及 NL 组织表达明显降低。在 HCC 组织中 AQP7 在蛋白水平上降低的例数较基因水平降低的例数多,说明有些患者虽然 DNA 转录出 AQP7 RNA,但其下游由于各种原因导致了蛋白翻译过程的阻断,其可能原因需进一步研究。应用多元线性回归分析法分析患者 HCC 组织中 AQP7 降低的差值与临床参数的相关性分析,发现有淋巴结转移的患者降低幅度更大。

近几年对 AQP3 的研究相对较多,多种组织器官的肿瘤细胞中可见 AQP3 明显的上调表达,例如 AQP3 参与了卵巢癌^[11]、胃癌^[12]、前列腺癌^[13]、肺癌^[17]

和食管癌^[18]等;在功能学上,研究者通过细胞实验证实 AQP3 极可能通过参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移与凋亡及血管生成。在本实验中,观察到 AQP7 在肿瘤组织上呈降低趋势,与 AQP3 在肿瘤中普遍上调表达有差异,原因可能是:其一,它们虽同属一个亚族,但其功能的侧重点可能有所不同,也可能与它们发挥作用所依赖的信号通路不同有关。对于本研究发现 AQP7 在有淋巴结转移的患者 HCC 组织上降低幅度更大的现象,是否提示 AQP7 参与了肿瘤细胞的侵袭迁移、增殖凋亡?是否与其他水通道蛋白以不一样的方式参与其中?其二,AQP7 在 HCC 组织中的表达减少,还有可能是继发于肿瘤细胞在增殖、迁移侵袭等过程中对 AQP7 的破坏,表明在生理状态下其对肝脏细胞正常功能的维持起重要作用。对于其中的机制及功能探讨需做细胞实验进行深入研究。

总之本研究发现 AQP7 在人肝脏组织上有大量表达,并主要表达于肝细胞膜及胞浆。AQP7 在 HCC 组织上表达较其配对 NTL 组织及 NL 组织表达明显降低,且有淋巴结转移的患者 HCC 组织上降低幅度更大。这项研究可能为预测 HCC 分化程度、严重程度及研发新的药物靶向治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] King LS,Agre P.Pathophysiology of the aquaporin water channels[J].Annu Rev Physiol,1996(58):619-648.
- [2] Agre P.Nobel Lecture.Aquaporin water channels[J].Biosci Rep,2004,24(3):127-163.
- [3] Hara-Chikuma M,Verkman AS.Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins:the aquaglyceroporins[J].Cell Mol Life Sci,2006,63(12):1386-1392.
- [4] Thiagarajah JR,Verkman AS.Aquaporin deletion in mice reduces corneal water permeability and delays restoration of transparency after swelling[J].J Biol Chem,2002,277(21):19139-19144.
- [5] Calamita G,Gena P,Ferri D,et al.Biophysical assessment of aquaporin-9 as principal facilitative pathway in mouse liver import of glucogenic glycerol[J].Biol Cell,2012,104(6):682-351.
- [6] Rodríguez A,Catalán V,Gómez-Ambrosi J,et al.Insulin- and leptin-mediated control of aquaglyceroporins in human adipocytes and hepatocytes is mediated via the PI3K/Akt/mTOR signaling cascade[J].J Clin Endocrinol Metab,2011,96(4):E586-E597.
- [7] Hara M,Ma T,Verkman AS.Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery[J].J Biol Chem,2002,277(48):46616-46621.
- [8] Binder DK,Oshio K,Ma T,et al.Increased seizure threshold in mice lacking aquaporin-4 water channels[J].Acta Neurochir Suppl,2006(96):389-392.
- [9] Hara-Chikuma M,Verkman AS.Aquaporin-1 facilitates epithelial cell migration in kidney proximal tubule[J].J Am Soc Nephrol,2006,17(1):39-45.
- [10] Rodríguez A,Catalán V,Gómez-Ambrosi J,et al.Aquaglyceroporins serve as metabolic gateways in adiposity and insulin resistance control[J].Cell Cycle,2011,10(10):1548-1556.
- [11] Ji C,Cao C,Lu S,et al.Curcumin attenuates EGF-induced AQP3 upregulation and cell migration in human ovarian cancer cells[J].Cancer Chemother Pharmacol,2008,62(5):857-865.
- [12] Xu H,Xu Y,Zhang W,et al.Aquaporin-3 positively regulates matrix metalloproteinases via PI3K/AKT signal pathway in human gastric carcinoma SGC7901 cells[J].J Exp Clin Cancer Res,2011(30):86.doi:10.1186/1756-9966-30-86.
- [13] Hwang I,Jung SI,Hwang EC,et al.Expression and localization of aquaporins in benign prostate hyperplasia and prostate cancer[J].Chonnam Med J,2012,48(3):174-178.
- [14] Tan G,Sun SQ,Yuan DL,et al.Expression of the water channel protein aquaporin-9 in human astrocytic tumours:correlation with pathological grade[J].J Int Med Res,2008,36(4):777-782.
- [15] Dou R,Deng Y,Huang L,et al.Multi-microarray identifies lower AQP9 expression in adjuvant chemotherapy nonresponders with stage III colorectal cancer[J].Cancer Lett,2013,336(1):106-113.
- [16] Kew MC.Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J].Toxicology,2002(181-182):35-38.
- [17] Liu YL,Matsuzaki T,Nakazawa T,et al.Expression of aquaporin 3 (AQP3) in normal and neoplastic lung tissues[J].Hum Pathol,2007,38(1):171-178.
- [18] Kusayama M,Wada K,Nagata M,et al.Critical role of aquaporin 3 on growth of human esophageal and oral squamous cell carcinoma[J].Cancer Sci,2011,102(6):1128-1136.

(责任编辑:冉明会)