

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.25.022

TRPM7 在胆管癌组织中的表达及其与预后的关系*

李立¹,曹玉文¹,吴何兴¹,王其昆¹,楚啸¹,杨林¹,唐景霞¹,彭心宇¹,张示杰¹,杨宏强^{1,2△}

(1.石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科,新疆石河子 832008;2.徐州中心医院肿瘤外科,江苏徐州 221009)

[摘要] **目的** 探讨瞬时受体电位离子通道(TRPM7)在胆管癌组织中的表达及其与预后的相关性。**方法** 应用免疫组织化学 SP 法检测 TRPM7 在 49 例胆管癌、7 例胆管良性病变组织和 36 例癌旁正常胆管组织的表达情况,分析其与胆管癌临床病理的关系。**结果** 胆管癌组织中 TRPM7 表达阳性率为 77.6%(38/49),高于其在胆管良性病变组织的表达阳性率(0,0/7)及癌旁正常胆管组织中的表达阳性率(2.8%,1/36),差异均有统计学意义($P<0.05$)。TRPM7 蛋白的表达与胆管癌的 TNM 分期、淋巴结转移和脏器转移相关($P<0.05$),但与患者的年龄、性别、部位、肿瘤分化程度及肝炎无相关性($P>0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析发现 TRPM7 阳性表达患者的生存期低于 TRPM7 阴性表达患者($P<0.05$)。Cox 多因素分析显示,TRPM7 的表达水平与生存预后显著相关($P<0.05$),是影响预后的独立危险因素。**结论** TRPM7 在胆管癌的发生、发展和浸润转移中发挥着重要作用,是影响胆管癌患者预后的重要因素。

[关键词] 胆管肿瘤;瞬时受体电位离子通道;肿瘤分期;转移**[中图分类号]** R733.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)25-3523-03

Expression of TRPM7 protein in cholangiocarcinoma and its correlation with prognosis*

Li Li¹,Cao Yuxwen¹,Wu Hexing¹,Wang Qikun¹,Chu Xiao¹,Yang Lin¹,Tang Jingxia¹,Peng Xinyu¹,Zhang Shijie¹,Yang Hongqiang^{1,2△}

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China; 2. Department of Surgical Oncology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the expression of transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) in cholangiocarcinoma and its correlation with prognosis. **Methods** The expressions of TRPM7 were detected by SP immunohistochemical in 49 cases of cholangiocarcinoma, 7 cases of benign bile duct lesions and 36 cases of adjacent histologically noncancerous bile duct tissues, and to analysis its relationship with the clinical pathological characteristics of cholangiocarcinoma. **Results** The positive expression rate of TRPM7 in cholangiocarcinoma was 77.6%(38/49), which was higher than that in benign bile duct lesions(0,0/7) and adjacent histologically noncancerous bile duct tissues(2.8%,1/36), the difference was statistically significant($P<0.05$). The positive expression of TRPM7 in cholangiocarcinoma was correlated with the TNM stage of tumor, lymph node metastasis and organ metastasis ($P<0.05$), but not related to patients' age, gender, site, differentiation and hepatitis ($P>0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that increased expression of TRPM7 was associated with shorted overall survival ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that the expression level of TRPM7 was significantly associated with prognosis and an independent risk factor for prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** TRPM7 plays an important role in the tumorigenesis progression, invasion, and metastasis of cholangiocarcinoma, and is an important factor for prognosis in patients with cholangiocarcinoma.

[Key words] cholangiocarcinoma; transient receptor potential melastatin 7; neoplasms stage; neoplasms metastasis

瞬时受体电位离子通道(transient receptor potential melastatin 7, TRPM7)是近年来发现的一种具有离子通道和蛋白激酶双重结构的双功能蛋白,也是新近发现的与肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭转移相关的基因蛋白,但目前有关 TRPM7 在胆管癌中的表达及其与胆管癌生物学行为的关系国内外尚未见报道。本研究采用免疫组织化学染色方法检测 TRPM7 在胆管癌、胆管良性病变组织及癌旁正常胆管组织中的表达情况,探讨它与胆管癌临床病理因素和临床预后之间的关系,并对其临床意义进行分析讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2007 年 11 月至 2014 年 3 月手术切除并经病理证实的行胆管癌根治术后的石蜡标本 49 例及胆管良性病变石蜡标本 7 例,并取其中 36 例患者的肿瘤癌旁正

常胆管组织作对照,所有病例均通过本院伦理委员会批准同意。49 例胆管癌患者中男 25 例,女 24 例;年龄 24~80 岁,中位年龄 61 岁;按 WHO 病理分级标准,高分化 9 例,中分化 33 例,低分化 7 例;按照国际抗癌联盟(UICC)TNM 分期系统 I+II 期 16 例,III+IV 期 33 例;切除标本中伴有淋巴结转移 24 例,无淋巴结转移者 25 例;伴有肝脏、胰十二指肠肠和网膜等其他脏器转移 33 例,无脏器转移者 16 例;有肝炎病毒携带者 9 例(全为乙型肝炎),无肝炎病毒携带者 40 例。患者术前均未行放射、化学治疗。所有病例全部切片均由 2 位高年资病理医师严格进行明确诊断复核。所有标本均经 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。

1.2 方法

1.2.1 实验材料 山羊抗人 TRPM7 多克隆抗体(稀释度 1:

25)购自美国 abcam 公司(ab729);SP 试剂盒、DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

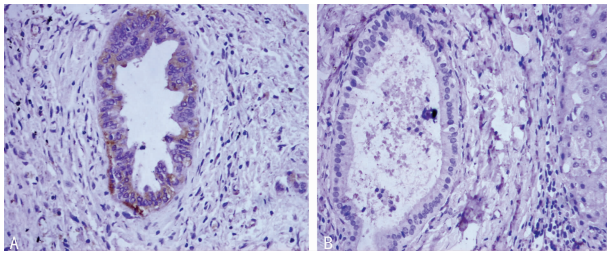
1.2.2 免疫组织化学方法 所有标本均行 4 μm 连续切片,制备成石蜡切片,该步骤由本院病理科医生及技师完成。然后切片常规烤片、脱蜡脱水,PBS 冲洗,用 10 mmol pH 的柠檬酸盐抗原修复液进行高压加热抗原修复,室温下自然冷却,3% H_2O_2 溶液浸泡 10 min,PBS 冲洗,滴加一抗,4 $^\circ\text{C}$ 冰箱孵育过夜,第 2 天于室温放置 30 min,PBS 冲洗,先滴加二抗试剂 1,37 $^\circ\text{C}$ 温箱孵育 30 min,PBS 冲洗,再加二抗试剂 1,37 $^\circ\text{C}$ 温箱孵育 30 min,PBS 冲洗,DAB 显色,苏木素衬染,脱水透明封片。用已知的胆管癌阳性切片作为阳性对照,用 PBS 液替代一抗作为阴性对照。

1.2.3 结果判断标准 TRPM7 蛋白阳性产物主要定位于细胞质和(或)细胞膜,表现为棕黄色颗粒。评分标准采用双评分半定量法^[1],依据着色强度评分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,褐黄色为 3 分;依据显示细胞率评分:无着色为 0 分, $\leq 25\%$ 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分, $> 75\%$ 为 4 分。两者相加得综合评分:0 分为(-),2~3 分为(±),4~5 分为(+),6~7 分为(++)。最后(-)和(±)判为阴性,(+)和(++判为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行统计学分析,对各种分组间表达阳性率的比较采用 χ^2 检验(或 Fisher 确切概率法)。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线分析法。单因素分析采用 Log Rank 检验。多因素分析采用 Cox 多元回归法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TRPM7 在不同胆管组织中的表达 TRPM7 在胆管癌组织、癌旁正常胆管组织及胆管良性病变组织中表达阳性率分别为 77.6%(38/49)、2.8%(1/36)及 0(0/7),差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 1。



A:胆管癌组织;B:癌旁正常胆管组织。

图 1 TRPM7 在胆管癌组织及正常胆管组织中的表达(SP, $\times 200$)

2.2 TRPM7 在胆管癌中的表达与临床病理特征之间的关系 TRPM7 蛋白的表达与患者性别、年龄、部位、分化程度和肝炎无相关性($P > 0.05$);而与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移、脏器转移等因素呈正相关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 TRPM7 蛋白与临床病理因素的相关性

分类	总数 (n)	阴性例数 (n)	阳性例数(n)		阳性率 (%)	χ^2	P
			+	++			
性别							
男	25	7	9	9	72.0	0.903	0.342
女	24	4	10	10	83.3		
年龄(岁)							
< 61	24	6	11	7	75.0	1.760	0.675
≥ 61	25	5	8	12	80.0		

续表 1 TRPM7 蛋白与临床病理因素的相关性

分类	总数 (n)	阴性例数 (n)	阳性例数(n)		阳性率 (%)	χ^2	P
			+	++			
部位							
肝内	21	4	7	10	81.0	0.022	0.882
肝外	28	7	12	9	75.0		
分化程度							
高	9	3	4	2	66.7	0.196	0.178
中	33	8	11	14	75.8		
低	7	0	4	3	100.0		
TNM 分期							
I + II	16	7	8	1	56.3	4.508	0.034
III + IV	33	4	11	18	87.9		
淋巴结转移							
有	24	1	8	15	95.8	9.031	0.005
无	25	10	11	4	60.0		
脏器转移							
有	33	4	11	18	87.9	4.508	0.034
无	16	7	8	1	56.3		
肝炎							
有	9	2	3	4	77.8	0.000	1.000
无	40	9	16	15	77.5		

2.3 TRPM7 与胆管癌预后的关系 胆管癌患者及胆管良性病变患者的随访从术后开始,随访率 100.0%,截止 2014 年 8 月 31 日,随访时间为 1~81 个月,其中胆管癌中位生存时间为 20.0 个月,胆管良性病变患者中位生存时间 80.0 个月。随访期间胆管癌患者死亡 35 例,胆管良性病变患者无死亡病例。胆管癌患者术后复发 40 例,其中发生远处转移 31 例。Kaplan-Meier 单因素生存分析 TRPM7 阳性表达与阴性表达患者的平均生存期分别为 15.7 个月和 42.5 个月,总生存率分别为 21.1% 和 45.5%,TRPM7 阳性表达患者的生存时间明显低于阴性表达患者,经 Log Rank 检验,两者之间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.396, P < 0.01$),见图 2。Cox 多元回归分析显示 TRPM7 蛋白表达阳性与胆管癌低生存率呈正相关,与病死率呈正相关,是胆管癌预后差的独立危险因素,术前 TNM 分期和术后复发也是胆管癌患者死亡的独立预后因素,见表 2。

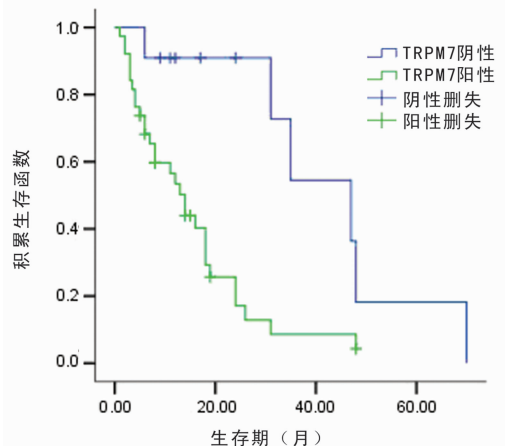


图 2 胆管癌患者 TRPM7 阳性及阴性表达的生存曲线

表 2 胆管癌生存预后的 Cox 多元回归分析

因素	B	SE	P	RR	95%CI
TRPM7 表达	1.291	0.546	0.018	3.635	1.247~10.598
分化程度	—	—	0.404	—	—
TNM 分期	1.436	0.470	0.002	4.205	1.674~10.561
淋巴结转移	—	—	0.205	—	—
脏器转移	—	—	—	—	—
术后复发	1.955	0.885	0.027	7.061	1.246~40.021

—:此项无数据。

3 讨 论

胆管癌是来源于胆管上皮细胞的高度恶性肿瘤,其有起病隐匿、诊断困难、恶性程度高、病死率高等特征,近年来,其发病率亦有逐年上升的趋势。胆管癌临床早期诊断困难,外科手术切除率低并易术后复发转移,对放射化学治疗不敏感,治疗效果不佳,预后较差,所有胆管癌患者的平均中位生存期不到 24.0 个月^[1-2],因此,研究胆管癌的发生、发展及侵袭、转移等分子机制,寻找有效抗肿瘤的新途径已成为提高胆管癌患者生存率的重要手段。

随着对肿瘤研究的深入,发现 TRPM7 的表达在肿瘤侵袭和转移中发挥重要作用。TRPM7 蛋白是 TRPs 家族成员之一,广泛存在于机体组织中,是具有阳离子通道和蛋白激酶双重结构的双功能膜蛋白,同时可使自身或底物磷酸化,因此也被称为“通道酶”^[3-4],参与细胞的生长、增殖、迁移、凋亡甚至肿瘤的发生、转移等多种生理病理过程^[5-7]。近年来,随着研究的不断深入,越来越多的证据表明 TRPM7 与肿瘤的生长、增殖、凋亡和侵袭转移有着密切的关系,在许多肿瘤中均有特异性表达,如在人头颈癌^[8]、人喉鳞癌和甲状腺癌^[9]、人下咽鳞状细胞癌^[10]、人鼻咽癌^[11]、前列腺癌^[12]、肺癌^[13]、肝癌^[14]、胃癌^[15]、胰腺癌^[16]等,但在癌前病变或癌旁正常组织中表达较低或不表达,一旦肿瘤形成,TRPM7 便在某些诱因的作用下开始表达,再通过其他各种途径参与肿瘤的进展。此外,Guilber 等^[17]证明乳腺肿瘤组织与相邻的非肿瘤组织相比时,TRPM7 是明显过度表达的,同时发现 TRPM7 参与乳腺癌细胞的增殖与转移。因为各种肿瘤的癌旁组织中几乎不表达 TRPM7,因此 TRPM7 可作为一个较为特异的肿瘤标志物虽不能用于早期诊断,但还是可以成为临床上对肿瘤最后确诊的一个有意义的辅助手段。这表明 TRPM7 可作为治疗癌症的一个潜在的有价值的作用靶点,与各种肿瘤的关系有待进一步研究,这在胆管癌中的研究国内外尚未见报道。

本研究结果显示,TRPM7 在胆管癌组织中高度表达,而在胆管良性病变组织及癌旁正常胆管组织中几乎不表达,且与胆管癌 TNM 分期、淋巴结转移、脏器转移有关,提示 TRPM7 可能在胆管癌的发生、发展及转移中起重要作用,这与 Guilbert 等^[17]在乳腺癌中的研究结果都是相一致的。有研究表明,TRPM7 和 m-钙激活蛋白酶(m-calpain)共存于细胞黏附复合体中,m-calpain 可被钙离子通过 TRPM7 通道时激活使细胞黏附复合物解离,从而抑制细胞黏附^[18],而增加钙蛋白酶活性又进一步降低 E-cadherin 的表达^[19],从而导致细胞增殖、迁移和癌症的发展。E-cadherin 主要作用为介导同型细胞之间的黏附,同时作为黏附连接的一部分在很多恶性肿瘤的侵袭及转移中都有研究^[20]。而 TRPM7 通过直接或间接调节 m-cal-

pain 及 E-cadherin 相关基因的表达促进癌症的侵袭及转移。TRPM7 是否亦通过这一机制在胆管癌进展及转移中起作用,还有待于进一步研究证实。

通过对 49 例胆管癌患者 1~81 个月的随访发现,TRPM7 高表达的胆管癌患者累计生存率显著低于其低表达的患者。经过分析发现 TRPM7 蛋白不仅是胆管癌预后的一个危险因素,而且是独立的危险因素,可作为预后的不良评估因子,提示 TRPM7 在胆管癌预后的判断中具有重要的参考价值,这与 Wang 等^[21]在卵巢癌中的报道结果相一致;Middelbeek 等^[22]用小鼠移植瘤模型也证实高水平表达的 TRPM7 是乳腺癌预后较差的独立危险因素。因此 TRPM7 的异常表达,可能在肿瘤发生、发展及浸润转移过程中起到十分重要的作用,检测 TRPM7 的表达对胆管癌的预后判断具有重要价值,有望成为一个预测预后风险的独立指标。本研究初步说明 TRPM7 与胆管癌发生、发展、临床病理及预后有密切关系,有望成为胆管癌治疗的潜在靶点,通过抑制 TRPM7 的活性或沉默 TRPM7 的表达,干预其相关作用进而达到抑制胆管癌细胞侵袭转移的目的。TRPM7 可作为一种新的特异肿瘤标志物和判断预后的指标之一,为胆管癌的靶向治疗提供全新的研究思路。

参考文献

- [1] 郭鹏辉,杜燕蕾,聂玉强. miR-191 在胃癌组织中的表达及其靶基因的预测[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(25): 2347-2352.
- [2] Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Hepatology, 2008, 48(1): 308-321.
- [3] Oancea E, Wolfe JT, Clapham DE. Functional TRPM7 channels accumulate at the plasma membrane in response to fluid flow[J]. Circ Res, 2006, 98(2): 245-253.
- [4] Inoue R, Jensen LJ, Shi J, et al. Transient receptor potential channels in cardiovascular function and disease[J]. Circ Res, 2006, 99(2): 119-131.
- [5] Trapani V, Arduini D, Cittadini A, et al. From Magnesium to Magnesium transporters in cancer: TRPM7, a novel signature in tumour development[J]. Magnes Res, 2014, 26(4): 149-155.
- [6] Yee NS, Zhou W, Liang IC. Transient receptor potential ion Channel Trpm7 regulates exocrine pancreatic epithelial proliferation by Mg²⁺-sensitive Socs3a signaling in development and cancer[J]. Dis Model Mech, 2011, 4(2): 240-254.
- [7] Chen HC, Xie J, Zhang Z, et al. Blockade of TRPM7 Channel activity and cell death by inhibitors of 5-lipoxygenase[J]. PLoS One, 2010, 5(6): e11161.
- [8] Jiang J, Li MH, Inoue K, et al. Transient receptor potential melastatin 7-like current in human head and neck carcinoma cells; role in cell proliferation[J]. Cancer Res, 2007, 67(22): 10929-10938.
- [9] Abed E, Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and cations(Magnesium, Calcium) in human osteoblast-like cell proliferation[J]. Cell Prolif, 2007, 40(6): 849-865.
- [10] Zhu W, Ou Y, Li Y, et al. A small-molecule triptolide suppresses angiogenesis and invasion of (下转第 3528 页)

当子宫纵轴与腹正中线吻合时,宫底位于腹正中线上。但当子宫纵轴与腹正中线未吻合,两者之间有一定的夹角时,则宫底的位置需取决于操作者经验,操作者不同,所测量出来的宫高也不尽相同,提示在上述情况下,操作者需借助一定器械对宫底最高点进行确定。本研究所使用的子宫倾斜角及改良宫高测量仪能够较为准确的判断子宫倾斜的方向及角度,确定宫底最高点^[3],并可准确测定耻骨联合上缘中点到宫底最高点的直线距离即改良宫高。研究发现子宫倾斜角及改良宫高测量仪所测的改良宫高数值明显小于常规宫高,差异有显著性。将测量所得的改良宫高代入 6 种临床常用的根据宫高腹围估算胎儿体质量的公式,明显提高了宫高腹围法、袁冬生法、凌萝达法、曾蔚越法、顾国华法对胎儿体质量预测的准确率,其中顾国华法估测的准确性达到 78.4%,具有重要的临床意义,有必要进一步进行大样本临床验证。

参考文献

- [1] 侯磊,李光辉,邹丽颖,等.全国剖宫产率及剖宫产指征构成比调查的多中心研究[J].中华妇产科杂志,2014,49(10):728-735.
- [2] 张英秀,崔改英,李霞,等.产妇选择性剖宫产影响因素的研究进展[J].河北医药,2014,36(4):592-593.
- [3] 王亚冬,常淑芳,孙江川.子宫倾斜角与 B 超测量的胎轴倾斜角的关系研究[J].重庆医学,2011,40(22):2225-2226.
- [4] 乐杰.妇产科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:54.
- [5] 王德智,聂锋.临产前如何准确估计胎儿体重[J].中国实用妇科与产科杂志,1994,10(2):111.
- [6] 凌萝达,顾美礼.难产[M].2 版.重庆:重庆出版社,2000:21.
- [7] 付鲜艳.临床常用预测胎儿体重方法的比较分析[J].中外医疗,2012,32(28):62-63.
- [8] 何庆凤.直线法测量宫高对估计胎儿体重的观察分析[J].中国社区医师,2010,26(12):231-232.
- [9] 侯敏丹,俞美珍,魏亚平.不同公式估计胎儿体重准确性的对比研究[J].中外妇产健康,2011,19(2):153-154.
- [10] Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al. Anesthesia-related maternal mortality in the United States, 1979~2002 [J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(1): 69-74.
- [11] Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, et al. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia; the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007 [J]. Lancet, 2010, 375(9713): 490-499.
- [12] Melamed N, Yogev Y, Meizner I, et al. Sonographic prediction of fetal macrosomia: the consequences of false diagnosis [J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(2): 225-230.
- [13] Sparks TJ, Cheng YW, Esakoff TF, et al. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth [J]. J Matern Fetal Neonatal Med 2011, 24(5): 708-712.
- [14] 冯思萍,庞战军.影响宫高腹围法预测胎儿体质量准确性的因素分析[J].中国妇幼保健,2008,23(25):3553-3555.

(收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-05-11)

(上接第 3525 页)

- human anaplastic thyroid carcinoma cells via down-regulation of the nuclear factor-kappa B pathway [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(4): 812-819.
- [11] Chen JP, Luan Y, You CX, et al. TRPM7 regulates the migration of human nasopharyngeal carcinoma cell by mediating Ca²⁺ influx [J]. Cell Calcium, 2010, 47(5): 425-432.
 - [12] Sun Y, Selvaraj S, Varma A, et al. Increase in serum Ca²⁺/Mg²⁺ ratio promotes proliferation of prostate cancer cells by activating TRPM7 channels [J]. J Biol Chem, 2013, 288(1): 255-263.
 - [13] Gao H, Chen X, Du X, et al. EGF enhances the migration of cancer cells by up-regulation of TRPM7 [J]. Cell Calcium, 2011, 50(6): 559-568.
 - [14] Mishra R, Rao V, Ta R, et al. Mg²⁺-and MgATP-inhibited and Ca²⁺/calmodulin-sensitive TRPM7-like current in hepatoma and hepatocytes [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 297(4): G687-G694.
 - [15] Kim BJ, Park EJ, Lee JH, et al. Suppression of transient receptor potential melastatin 7 Channel induces cell death in gastric cancer [J]. Cancer Sci, 2008, 99(12): 2502-2509.
 - [16] Yee NS, Zhou W, Lee M, et al. Targeted silencing of TRPM7 ion Channel induces replicative senescence and produces enhanced cytotoxicity with gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma [J]. Cancer Lett, 2012, 318(1): 99-105.
 - [17] Guilbert A, Gautier M, Dhennin-Duthille I, et al. Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 297(3): C493-C502.
 - [18] Su LT, Agapito MA, Li M, et al. TRPM7 regulates cell adhesion by controlling the calcium-dependent protease calpain [J]. J Biol Chem, 2006, 281(16): 11260-11270.
 - [19] Sun Y, Sukumaran P, Varma A, et al. Cholesterol-induced activation of TRPM7 regulates cell proliferation, migration, and viability of human prostate cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(9): 1839-1850.
 - [20] Canel M, Serrels A, Frame MC, et al. E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis [J]. J Cell Sci, 2013, 126(2): 393-401.
 - [21] Wang J, Xiao L, Luo CH, et al. Overexpression of TRPM7 is associated with poor prognosis in human ovarian carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(9): 3955-3958.
 - [22] Middelbeek J, Kuipers AJ, Henneman L, et al. TRPM7 is required for breast tumor cell metastasis [J]. Cancer Res, 2012, 72(16): 4250-4261.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-05-10)