

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.003
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0011-06

肿瘤研究与临床专题·论著

MDR1、PEDF、LRP在宫颈癌中的表达及意义*

彭钧¹, 鲍方¹, 李小月², 王万俊², 开蕾¹, 张二春¹

[1. 安徽医科大学附属安庆医院(安庆市立医院)病理科, 安徽 安庆 246003;
2. 安庆市第一人民医院 检验科, 安徽 安庆 246003]

摘要: 目的 探讨宫颈癌组织中多药耐药基因(MDR1)、色素上皮源性因子(PEDF)和肺耐药蛋白(LRP)阳性率和mRNA的表达及临床意义。**方法** 选取2014年1月—2015年12月在安徽医科大学附属安庆医院就诊的宫颈癌患者58例(宫颈癌组)和子宫良性病变行子宫切除术患者9例(对照组)。采用RT-PCR检测宫颈癌组织和正常宫颈组织中MDR1、PEDF和LRP mRNA相对表达量;采用免疫组织化学法检测宫颈癌组织和正常宫颈组织中MDR1、PEDF和LRP的蛋白阳性表达率。**结果** 宫颈癌组织中MDR1和LRP mRNA相对表达量高于正常宫颈组织($P < 0.05$), PEDF mRNA相对表达量低于正常宫颈组织($P < 0.05$);宫颈癌组织中MDR1和LRP蛋白阳性表达率高于正常宫颈组织($P < 0.05$), PEDF蛋白阳性表达率低于正常宫颈组织。MDR1和LRP高表达的宫颈癌患者5年总生存率低于MDR1和LRP低表达的宫颈癌患者($P < 0.05$); PEDF高表达的宫颈癌患者5年生存率高于PEDF低表达的宫颈癌患者($P < 0.05$)。**结论** MDR1和LRP在宫颈癌中高表达, PEDF在宫颈癌中低表达, 且与临床病理特征及预后有关。

关键词: 宫颈癌; 多药耐药基因; 色素上皮源性因子; 肺耐药蛋白

中图分类号: R737.3

文献标识码: A

Expression of MDR1, PEDF, and LRP in cervical cancer and its clinical significance*

Jun Peng¹, Fang Bao¹, Xiao-yue Li², Wan-jun Wang², Lei Kai¹, Er-chun Zhang¹

[1. Department of Pathology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Anqing Municipal Hospital), Anqing, Anhui 246003, China; 2. Laboratory of the first people's Hospital of Anqing City, Anqing, Anhui 246003, China]

Abstract: Objectives To investigate the mRNA and protein expression of MDR1, PEDF, and LRP in cervical cancer and its clinical significance. **Methods** The mRNA and protein expression of MDR1, PEDF, and LRP were determined by RT-PCR and immunohistochemistry in 9 healthy people and 58 patients of cervical cancer. **Results** The mRNA and protein expression of MDR1 and LRP were higher in cervical cancer tissues than in normal cervical tissues; the mRNA and protein expression of PEDF were lower in cervical cancer tissues than in normal cervical tissues; the 5-year overall survival rate of cervical cancer patients with high expression of MDR1 and LRP was lower than that of cervical cancer patients with low expression of MDR1 and LRP, and the 5-year overall survival rate of cervical cancer patients with high expression of PEDF was higher than that of cervical cancer patients with low expression of PEDF. **Conclusion** MDR1 and LRP were highly expressed in cervical cancer, while PEDF was poorly expressed in cervical cancer, which was related to clinicopathological features and prognosis.

Keywords: uterine cervical neoplasms; MDR1; pigment epithelium-derived factor; LRP

收稿日期: 2021-04-01

* 基金项目: 安徽省重点研究和开发计划项目(No: 201904a07020016); 安徽医科大学2016-2017年度校科研基金(No: 2017XKJ072)

宫颈癌是女性第 4 大常见恶性肿瘤, 占全球女性癌症死亡人数的 7.5%, 持续的人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染是宫颈癌发生的主要原因^[1]。我国近年宫颈癌的发生率逐年升高, 且呈年轻化趋势^[2-3]。多药耐药基因 1 (multidrug resistance gene 1, MDR1) 是一种高度多态性的基因, 是人体内主要的药物转运蛋白 P-糖蛋白的编码基因。包括顺铂在内的亲脂性抗肿瘤药可以诱导 MDR1 的表达。色素上皮源性因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 是一种内源性糖蛋白, 具有促进肿瘤细胞凋亡、分化、抑制增殖和血管生成的作用。肺耐药蛋白 (lung resistance-related protein, LRP) 是与 MDR1 呈正相关的药物外排转运蛋白, 在药物抵抗中有重要作用^[4]。本研究采用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 及免疫组织化学法检测 MDR1、PEDF 和 LRP 在宫颈癌组织和正常宫颈组织的表达, 探讨其表达水平与宫颈癌临床特征和预后的关系, 为宫颈癌的治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月—2015 年 12 月在安徽医科大学附属安庆医院就诊的宫颈癌患者 58 例 (宫颈癌组) 及子宫良性病变行子宫切除术患者 9 例 (对照组)。宫颈癌组年龄 24~73 岁, 平均 (63.46 ± 4.73) 岁; 平均体重指数为 (22.39 ± 3.06) kg/m²; 病理类型均为鳞癌; FIGO 分期标准: I 期 20 例, II 期 22 例, III 期 16 例。对照组年龄 22~66 岁, 平均 (53.46 ± 4.33) 岁; 平均体重指数为 (21.79 ± 3.24) kg/m²。纳入标准: 经病理证实为宫颈鳞状细胞癌; 未经化疗、放疗及免疫治疗; 取得患者知情同意并经医院伦理委员会批准。排除标准: 既往有宫颈病变史及免疫缺陷者。

1.2 RT-PCR 检测 MDR1、PEDF、LRP mRNA 相对表达量

取宫颈癌组患者癌组织和对照组的正常宫颈组织检测 MDR1、PEDF、LRP mRNA 相对表达量。采集组织标本后立即将其置于含营养液的无菌瓶中, 送实验室处理。用 Hank's 液 (上海信裕生物科技有限公司) 清洗上述组织标本, 肿瘤组织标本需切除坏死组织及周围正常组织, 剪碎至约 1 mm × 1 mm 小块, 加胶原酶 37℃ 消化, 制成单细胞悬液。随

后 Trizol 法提取组织总 RNA, 逆转录成 cDNA。反应条件: 95℃ 预变性 30 s, 95℃ 变性 5 s, 60℃ 退火 30 s, 循环 40 次。MDR1、PEDF、LRP 引物由生工生物工程 (上海) 有限公司合成, 序列见表 1。内参基因选择 *GAPDH*。以 cDNA 为模板用上述引物进行 RT-PCR, PCR 相关试剂购自于宝生物工程 (大连) 有限公司。自动生成循环阈值 (Ct), 2^{-ΔΔCt} 法计算 MDR1、PEDF、LRP mRNA 相对表达量。RT-PCR 结果判定在内参扩增条带一致的基础上, 在目的条带位置出现条带者为阳性表达, 未出现条带者为阴性表达。根据条带亮度测量光密度值, 目的条带光密度值/内参光密度值得到相对系数。

表 1 引物序列

基因名称	引物序列	引物长度/ bp
MDR1	正向: 5'-TGACTCAGGAGCAGAAGTTTGAACA-3'	157
	反向: 5'-AAATACATCATTCGCTGGGTGAAG-3'	
PEDF	正向: 5'-TCATTACACGGGCTCTCTACT-3'	312
	反向: 5'-GGGCAGTGACCGTGTCAAG-3'	
LRP	正向: 5'-TACATCCGGCAGGACAATGAG-3'	240
	反向: 5'-CTGTGCACTAGTGACGTGGG-3'	
GAPDH	正向: 5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTTG-3'	101
	反向: 5'-TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA-3'	

1.3 免疫组织化学法检测 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白阳性表达

MDR1 兔单克隆抗体 (ab170904)、PEDF 兔多克隆抗体 (ab233120) 和 LRP 兔单克隆抗体 (ab175239) 购自艾博抗 (上海) 贸易有限公司, 免疫组织化学染色试剂盒及 DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。采用 Envision 两步法检测 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白的阳性表达。选取宫颈癌组织石蜡标本切片, 厚度为 4 μm, 烤片后脱蜡和过梯度酒精水洗, 进行抗原修复, 并用 3% H₂O₂ 室温孵育 20 min 以阻断内源性过氧化物, PBS 清洗后滴加一抗 4℃ 孵育过夜, 同时设置阴性对照及阳性对照。第 2 天洗去一抗并滴加二抗孵育 30 min。DAB 显色, 苏木精复染细胞核, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明后立即中性树胶封片。免疫组织化学染色由两位病理科医生在 400 倍镜下独立进行统计, 以棕黄色染色为阳性。着色强度评分: 未着色 0 分,

淡黄色 1 分, 黄色 2 分, 黄棕色或黄褐色 3 分。阳性细胞百分比评分: 染色细胞占视野细胞的 1% ~ 25% 为 1 分, >25% ~ 50% 为 2 分, >50% ~ 75% 为 3 分, >75% 为 4 分。最终评分=阳性细胞百分比得分+着色强度评分, <6 分为弱阳性即低表达, ≥6 分为强阳性即高表达。

1.4 统计学方法

数据处理采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较做 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较采用 Log-rank χ^2 检验; 绘制 ROC 曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 MDR1、PEDF 和 LRP mRNA 相对表达量比较

两组 MDR1、PEDF 和 LRP mRNA 相对表达量比

较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 宫颈癌组 MDR1、LRP mRNA 相对表达量高于对照组, PEDF mRNA 相对表达量低于对照组。见表 1。

表 1 两组 MDR1、PEDF 和 LRP mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDR1 mRNA	PEDF mRNA	LRP mRNA
宫颈癌组	58	0.87 ± 0.14	0.23 ± 0.07	0.75 ± 0.12
对照组	9	0.39 ± 0.10	0.79 ± 0.11	0.22 ± 0.13
t 值		9.872	20.549	12.198
P 值		0.000	0.000	0.000

2.2 两组 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白阳性表达率比较

两组 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 宫颈癌组 MDR1 和 LRP 的蛋白阳性表达率高于对照组, PEDF 的蛋白阳性表达率低于对照组。见表 2。

表 2 两组 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白阳性表达率的比较

组别	n	MDR1 蛋白			PEDF 蛋白			LRP 蛋白		
		弱阳性/例	强阳性/例	阳性率 例(%)	弱阳性/例	强阳性/例	阳性率 例(%)	弱阳性/例	强阳性/例	阳性率 例(%)
宫颈癌组	58	18	25	43(74.14)	9	13	22(37.93)	21	17	38(65.5)
对照组	9	1	0	1(11.1)	5	2	7(77.78)	1	1	2(22.2)
χ^2 值				13.738			5.039			6.070
P 值				0.000			0.025			0.013

2.3 宫颈癌组不同临床病理特征患者的 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白阳性表达率比较

58 例宫颈癌组患者中, 不同 FIGO 分期和有无淋巴结转移患者的 MDR1、PEDF 及 LRP 蛋白阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同年龄的 MDR1、PEDF 及 LRP 蛋白阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 MDR1、PEDF 和 LRP 高表达和低表达患者中位生存期和 5 年生存率比较

宫颈癌组患者均门诊或电话随访, 其中 4 例患者失访, 共 54 例患者完成随访。根据 MDR1、PEDF 和 LRP 蛋白表达的高低, 分为 MDR1、PEDF、LRP 高表达组和低表达组。MDR1 高表达组中位生存期为 46 个月, MDR1 低表达组中位生存期为 51 个月; MDR1 高表达组和低表达组 5 年生存率分别为 31.5% (17/54) 和 61.1% (33/54), 两组 5 年生存率比

较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.781, P = 0.001$), MDR1 高表达组 5 年生存率低于 MDR1 低表达组 (见图 1)。PEDF 高表达组中位生存期为 53 个月, PEDF 低表达组中位生存期为 46 个月; PEDF 高表达组和低表达组 5 年生存率分别为 79.6% (43/54) 和 40.7% (22/54), 两组 5 年生存率比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.354, P = 0.000$), PEDF 低表达组 5 年生存率低于 PEDF 高表达组 (见图 2)。LRP 高表达组中位生存期为 50 个月, LRP 低表达组中位生存期为 52 个月; LRP 高表达组和低表达组 5 年生存率分别为 40.7% (22/54) 和 75.9% (41/54), 两组 5 年生存率比较, 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.154, P = 0.002$), LRP 高表达组 5 年生存率低于 LRP 低表达组 (见图 3)。

表 3 宫颈癌组不同临床病理特征患者MDR1、PEDF和LRP蛋白阳性表达率的比较 例(%)

临床病理特征	n	MDR1	PEDF	LRP
年龄				
≤ 60岁	32	23(71.9)	13(40.6)	20(62.5)
> 60岁	26	20(76.9)	9(34.6)	18(69.2)
χ ² 值		0.191	0.220	0.288
P值		0.662	0.639	0.592
FIGO分期				
I期	20	10(50.0)	12(60.0)	8(40.0)
II期	22	18(81.8)	7(31.8)	16(72.7)
III期	16	15(93.8)	3(18.8)	14(87.5)
χ ² 值		9.964	6.987	9.693
P值		0.007	0.030	0.008
淋巴结转移				
无	43	29(67.4)	20(46.5)	25(58.1)
有	15	14(93.3)	2(13.3)	13(86.7)
χ ² 值		3.888	5.200	4.006
P值		0.049	0.023	0.045

2.5 MDR1、PEDF和LRP表达对宫颈癌的诊断价值

MDR1蛋白表达诊断的ROC曲线下面积为0.884(95% CI: 0.819, 0.950), 敏感性为78.3%(95% CI: 0.702, 0.864), 特异性为81.2%(95% CI: 0.753, 0.871), 具有一定的诊断价值(见图4)。PEDF蛋白表达诊断的ROC曲线下面积为0.734(95% CI: 0.696, 0.773), 敏感性为71.3%(95% CI: 0.667, 0.759), 特异性为74.2%(95% CI: 0.698, 0.786), 具有一定的诊断价值(见图5)。LRP蛋白表达诊断的ROC曲线下面积为0.716(95% CI: 0.684, 0.749), 敏感性为70.4%(95% CI: 0.654, 0.754), 特异性为71.5%(95% CI: 0.653, 0.777), 具有一定的诊断价值(见图6)。

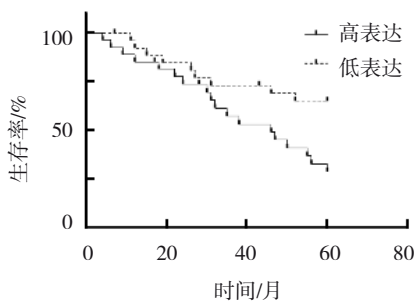


图 1 宫颈癌组MDR1高表达和低表达患者的生存曲线

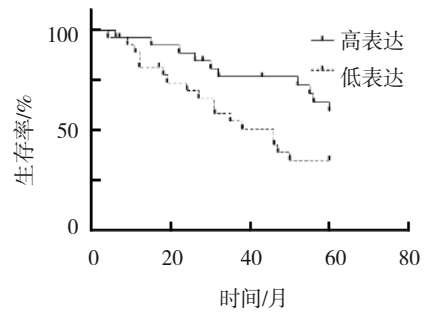


图 2 宫颈癌组PEDF高表达和低表达患者的生存曲线

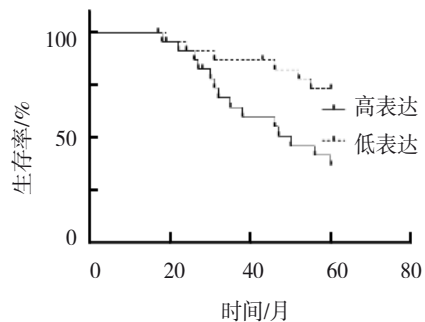


图 3 宫颈癌组LRP高表达和低表达患者的生存曲线

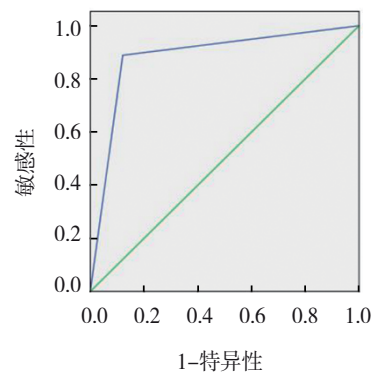


图 4 MDR1表达对宫颈癌诊断价值的ROC曲线

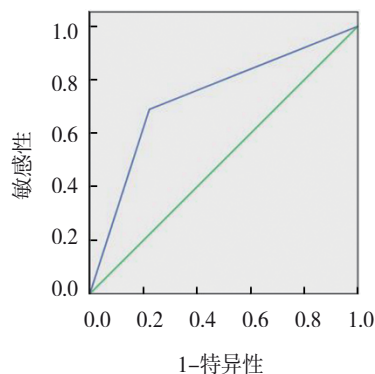


图 5 PEDF表达对宫颈癌诊断价值的ROC曲线

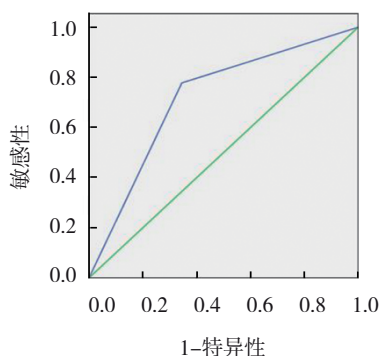


图6 LRP表达对宫颈癌诊断价值的ROC曲线

3 讨论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率居女性肿瘤第4位^[5]。宫颈癌早期主要通过子宫根治术治疗,放化疗是局部晚期的宫颈癌患者的标准治疗方法,然而部分宫颈癌患者对化疗有耐药性,预后差^[6-8]。化疗耐药被广泛认为是限制治疗效果和影响患者预后的因素之一^[9]。美国癌症协会统计,每年死于癌症的患者中,33%与获得性耐药有关^[10]。因此,逆转或抑制肿瘤治疗过程中的多药耐药效应具有重要意义。然而对宫颈癌耐药的机制尚未完全清楚,阐明宫颈癌耐药的机制是宫颈癌治疗亟待解决的问题。

研究表明,MDR1在多个耐药细胞系和宫颈癌细胞中过表达^[11]。MDR1在HeLa细胞中的表达升高,导致细胞内药物排泄增加,细胞内药物浓度降低,导致HeLa细胞产生耐药性。在胰腺癌中也有报道,MDR蛋白表达增加与化疗耐药有关^[12]。其变异与蛋白功能、抗癌药动力学改变及患者预后相关^[13]。NF- κ B、c-fos和c-jun已被证明与MDR1基因的转录激活有关^[14]。有研究表明,MDR1通过与其他蛋白的相互作用,参与调控细胞的侵袭和迁移,从而激活ERK1/2和P38 MAPK信号通路,诱导基质金属蛋白酶等肿瘤细胞侵袭相关蛋白的产生^[14]。本研究结果显示,宫颈癌组织中MDR1蛋白阳性表达率高于正常宫颈组织,且与FIGO分期有关,其中FIGO III期蛋白阳性表达率最高,其次为FIGO II期,FIGO I期最低。MDR1蛋白阳性表达率也与淋巴结转移有关,在有淋巴结转移的宫颈癌组织中蛋白阳性表达率高于无淋巴结转移的宫颈癌组织。MDR1蛋白阳性表达率与年龄无关。MDR1高表达宫颈癌患者5年生存率低于

MDR1低表达宫颈癌患者。

PEDF作为一个抑癌基因常在肺癌、乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌中被报道,但在宫颈癌中很少被研究^[15]。PEDF作为一种有前景的治疗靶点,已经在黑色素瘤、肝细胞癌、结肠癌等多种肿瘤中取得较好的治疗效果^[16-18]。叶酸受体 α (FR α)靶向的纳米脂质体作为载体包裹PEDF基因,经腹腔注射治疗宫颈癌腹膜转移也取得了令人满意的抗肿瘤效果^[15]。本研究结果显示,宫颈癌组织中PEDF蛋白阳性表达率低于正常宫颈组织,且与FIGO分期有关,其中FIGO I期蛋白阳性表达率最高,其次为FIGO II期,FIGO III期最低。PEDF蛋白阳性表达率也与淋巴结转移有关,有淋巴结转移的宫颈癌组织中蛋白阳性表达率低于无淋巴结转移的宫颈癌组织。PEDF蛋白阳性表达率与年龄无关。PEDF高表达宫颈癌患者5年生存率高于PEDF低表达宫颈癌患者。

LRP在核质转运、细胞凋亡、DNA损伤修复、细胞解毒和化疗耐药方面发挥重要作用^[19]。LRP在多发性骨髓瘤、急性白血病等肿瘤中的异常表达可能导致治疗效果较差^[20]。Akt/ERK-FOXO1-Nanog信号通路可调节LRP蛋白表达,促进凋亡,提高宫颈癌细胞对顺铂的敏感性^[20]。肿瘤坏死因子相关的诱导凋亡配体可以通过减少MDR1和LRP的表达,诱导细胞凋亡和抑制肿瘤细胞增殖从而逆转胃癌细胞的耐药性^[21]。本研究结果显示,宫颈癌组织中LRP蛋白阳性表达率高于正常宫颈组织,且与FIGO分期有关,其中FIGO III期蛋白阳性表达率最高,其次为FIGO II期,FIGO I期最低。LRP蛋白阳性表达率也与淋巴结转移有关,有淋巴结转移的宫颈癌组织中蛋白阳性表达率高于无淋巴结转移的宫颈癌组织。LRP蛋白阳性表达率与年龄无关。LRP高表达宫颈癌患者5年生存率低于LRP低表达宫颈癌患者。

综上所述,MDR1、PEDF和LRP的表达与宫颈癌的发生、发展密切相关,可作为宫颈癌患者临床特征与预后的参考指标。研究MDR1、PEDF和LRP对宫颈癌的诊断和治疗具有重要的指导意义。

参考文献:

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major

- patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-386.
- [2] 商家炜, 李秋子, 霍红, 等. 高危型人乳头瘤病毒与液基薄层细胞学检查技术联合检测在宫颈癌前病变筛查中诊断价值[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(11): 57-59.
- [3] 林芳芳, 吴堪葵. 经阴道超声联合血清高迁移率族蛋白A1、巨噬细胞集落刺激因子诊断宫颈癌临床应用价值研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4):38-40.
- [4] XUE F, XU Y, SONG Y, et al. The effects of sevoflurane on the progression and cisplatin sensitivity of cervical cancer cells[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3919-3928.
- [5] 李霓, 郑荣寿, 张思维, 等. 2003 ~ 2007年中国宫颈癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012(11): 801-804.
- [6] COSPER P F, MCNAIR C, GONZÁLEZ I, et al. Decreased local immune response and retained HPV gene expression during chemoradiotherapy are associated with treatment resistance and death from cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(7): 2047-2058.
- [7] 郑建军. 宫颈癌根治术后高危型人乳头瘤病毒、鳞状细胞癌抗原及鳞状细胞癌相关抗原检测对宫颈癌复发的预测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(23): 58-60.
- [8] 张毅, 龚宝兰, 许莹平, 等. 宫颈癌组织中ERR α 和ERR β 的表达及意义[J]. *湖北医药学院学报*, 2020(4): 358-361.
- [9] 谢辉, 陈玉容, 郑洁, 等. III期宫颈鳞癌同步放化疗与诱导化疗后同步放化疗的疗效及预后比较[J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38(3): 65-69.
- [10] ROCK C L, THOMSON C, GANSLER T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention[J]. *CA Cancer J Clin*. 2020, 70(4): 245-271.
- [11] XIAO Y, LIANG M R, LIU C C, et al. Overexpression of P16 reversed the MDR1-mediated DDP resistance in the cervical adenocarcinoma by activating the ERK1/2 signaling pathway[J]. *Cell Div*, 2019, 14: 6.
- [12] XIAO Z, DING N H, XIAO G Q, et al. Reversal of multidrug resistance by gefitinib via RAF1/ERK pathway in pancreatic cancer cell line[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(12): 2122-2128.
- [13] KIMCHI-SARFATY C, OH J M, KIM I W, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity[J]. *Science*, 2007, 315(5811): 525-528.
- [14] COLONE M, CALCABRINI A, TOCCACIELI L, et al. The multidrug transporter P-glycoprotein: a mediator of melanoma invasion[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(4): 957-971.
- [15] YANG Y H, HE L L, LIU Y M, et al. Promising nanocarriers for PEDF gene targeting delivery to cervical cancer cells mediated by the over-expressing FR α [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32427.
- [16] CHEN Q L, CHENG P, SONG N, et al. Antitumor activity of placenta-derived mesenchymal stem cells producing pigment epithelium-derived factor in a mouse melanoma model[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(3): 413-418.
- [17] GAO Y, YAO A, ZHANG W, et al. Human mesenchymal stem cells overexpressing pigment epithelium-derived factor inhibit hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. *Oncogene*, 2010, 29(19): 2784-2794.
- [18] CUI F Y, SONG X R, LI Z Y, et al. The pigment epithelial-derived factor gene loaded in PLGA nanoparticles for therapy of colon carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(3): 661-668.
- [19] AMORT M, NACHBAUER B, TUZLAK S, et al. Expression of the vault RNA protects cells from undergoing apoptosis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7030.
- [20] ZHAO C C, LU E M, HU X L, et al. S100A9 regulates cisplatin chemosensitivity of squamous cervical cancer cells and related mechanism[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3753-3764.
- [21] 柯镜, 覃韦宁, 张河燕, 等. 核仁素调控多药耐药基因MDR1参与胃癌顺铂耐药[J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38(5): 419-421.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 彭钧, 鲍方, 李小明, 等. MDR1、PEDF、LRP在宫颈癌中的表达及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 11-16.

Cite this article as: PENG J, BAO F, LI X Y, et al. Expression of MDR1, PEDF, and LRP in cervical cancer and its clinical significance[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 11-16.