

E-cad、EGFR、MMP9 与肺癌转移的关系

杜心佳¹ 刘希光^{2△}

(1 青岛大学医学院附属医院 山东 青岛 266003 2 青岛大学医学院附属医院 山东 青岛 266003)

摘要 目的 探讨原发性非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 E- 钙粘蛋白(E-cadherin,E-cad)、表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor,EGFR)和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9,MMP9)的表达与术后复发及转移的关系。**方法** 选择临床 IB 期非小细胞肺癌患者的手术切除标本,其中 36 例于 36 个月之内发生复发或转移,30 例术后无病生存期超过 36 个月。采用免疫组织化学方法检测组织中 E-cad、EGFR、MMP9 的表达情况。**结果** 36 例早转移 IB 期非小细胞肺癌术后患者的手术标本中,E-cad 的异常表达率、EGFR 及 MMP9 的阳性表达率,均明显高于 30 例非早转移 IB 期非小细胞肺癌术后患者 ($P<0.05$),且在早转移 IB 期 NSCLC 中,三者的表达与病理分级、肿瘤大小有关 ($P<0.05$),与病理类型,肿瘤是否浸润胸膜无关 ($P>0.05$)。**结论** 对早期肺癌术后病人,检测 E-cad、EGFR、MMP9 的表达,对判断其恶性程度,提示肿瘤的复发及转移倾向大小,决定术后治疗方案有重要意义。**关键词** :上皮型钙粘附蛋白 ;表皮生长因子受体 ;金属基质酶 9 ;早转移非小细胞肺癌

中图分类号 R734.2 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273 (2011) 18-3480-05

Study on Relationship between Expression of E-cad, EGFR and MMP9 and Metastasis in NSCLC

DU Xin-jia¹, LIU xi-guang^{2△}

(1 Qingdao university medical school affiliated hospital, 266003, Qingdao, China;

2 Qingdao university medical school affiliated hospital,266003, Qingdao, China)

ABSTRACT Objective: To study clinical relationship between the expression of E-cadherin(E-cad), epidermal growth factor receptor (EGFR), matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and postoperative recurrence and distant metastasis in patients with non-small lung cancer (NSCLC). **Method:** Immuno-- histochemical method (SP) was used to detect the expression of the E-cad, EGFR, MMP9 in 36 IB stage NSCLC tissues which had transferred within 3 year after operation and 30 IB stage NSCLC tissues which hadn't transferred within 3 year after operation. **Result:** The positive expression rates of EGFR、MMP9 and the abnormal expression rates of E-cad in the early transferred IB stage NSCLC were higher than those in the non-early transferred IB stage NSCLC ($P<0.05$). Significant difference of the expression level of the E-cad, EGFR, MMP9 in early transferred IB stage NSCLC was found between different pathological grades and different tumor size ($P<0.05$). There was no significant correlation between E-cad, EGFR or MMP9 expression and pathological type or whether infiltrating pleural ($P>0.05$). **Conclusion:** Examination of expression levels of the E-cad, EGFR and MMP9 was of significance in malignant potential, prognosis and treatment of early NSCLC.

Key words: E-cadherin; Epidermal growth factor receptor; Matrix metalloproteinase-9; Early transferred Non-small cell lung cancer

Chinese Library Classification (CLC) : R734.2 **Document Code:** A

Article ID:1673-6273(2011)18-3480-05

前言

目前,世界范围内肺癌的发病率逐年增加,现在已经跃居恶性肿瘤发病率的首位。尽管这些年不断探索,肺癌的预后仍然很差,5 年生存率只有 14%。即使临床 I 期的病人,IA 和 IB 期 NSCLC 的 5 年生存率仍然只有 67%和 55%左右,而不是理论上的 100%,这提示,临床所谓的 I 期肺癌中,约 30-40%实际上已属晚期,只是目前尚无有效的检测方法。随着分子生物学遗传学研究的深入,人们试图用分子手段去预防、诊断和治疗肺癌。E-cad、EGFR、MMP9 是目前研究的热点,多项研究证明,

它们的表达水平与肺癌的病理分级、淋巴结转移等病理学特征及临床分期有密切相关性。而在早期肺癌中,它们对复发、转移倾向性的预测,尚少报道。因此,本研究通过检测早期肺癌术后患者手术标本中上述三种免疫组化指标的表达情况,探讨它们预测早期肺癌复发、转移倾向性的可靠性,用来指导临床治疗。

1 材料与方法

1.1 一般资料

所有标本均取自青岛大学医学院附属医院 2002 年 1 月至 2005 年 1 月手术切除并经病理证实为 IB 期 NSCLC 患者的石蜡包埋标本 66 例,所有病例术前均未进行放疗、化疗及其他生物学治疗。其中 36 例于术后 3 年内出现转移,作为实验组,男 27 例,女 9 例,年龄 32-74 岁,中位年龄 58 岁,胸膜转移 24 例,肿瘤大于 4cm 者 25 例,腺癌 21 例,鳞癌 15 例;另外 30 例术

作者简介 杜心佳 (1970-),女,主治医师,硕士研究生,主要研究方向 肿瘤的综合治疗。电话 :13573630606,E-mail:dxj987@21cn.com

△通讯作者 刘希光,E-mail:Liuxiguang1966@sina.com

(收稿日期 2011-02-06 接受日期 2011-02-28)

后无病生存期超过 3 年,作为对照组,男 18 例,女,12 例,年龄 38-71 岁,中位年龄 56 岁,胸膜转移 22 例,肿瘤大于 4cm 者 14 例,腺癌 20 例,鳞癌 10 例,所有病例均有完整的随访资料。

1.2 免疫组织化学染色

采用链霉菌抗生物素蛋白 --- 过氧化物酶免疫组织化学染色方法 (SP 法)。鼠抗人 E-cad 单克隆抗体 (ZM0092)、鼠抗人 EGFR 单克隆抗体 (ZM0093)、鼠抗人 MMP9 单克隆抗体 (ZM0335) 和 SP 试剂盒均购自上海劲马生物科技有限公司。操作在室温下进行。切片常规脱蜡至水。0.3%双氧水孵育,枸橼酸盐缓冲液高温抗原修复,正常动物血清室温封闭 10 分钟,分别滴加一抗,4 过夜,滴加生物素标记二抗 30 分钟,滴加链霉素抗生素 - 过氧化物酶连接物室温孵育 30 分钟,DBA 显色,树脂胶封片。

1.3 结果判定

EGFR、MMP9 的抗原阳性细胞为瘤细胞浆呈棕黄色染色

高倍镜下取 4 个不同视野各计数 100 个瘤细胞,按阳性细胞所占的百分率分为:阴性 (-) 阳性细胞数<10%;阳性: "(+)" 为阳性细胞数占 10%-50%, "(++)" 为阳性细胞数占 50%-75%, "(+++)" 为阳性细胞数>75%。E-cad 的抗原阳性细胞为瘤细胞膜呈棕黄色染色,标准参照 Richmond 等的方法进行。如肿瘤阳性染色的细胞数<90%或完全阴性或仅胞浆染色则为异常表达;如肿瘤阳性染色的细胞数≥ 90%,则为 E-cad 正常表达。

1.4 统计学处理

所得数据采用卡方检验或 Fisher 精确检验, $P<0.05$ 视为差异有显著性。

2 结果

2.1 E-cad、EGFR、MMP9 在 36 例早期转移和 30 例非早期转移 IB 期 NSCLC 中的表达情况 (见表 1)。

表 1 实验组和对照组肺癌组织中 E-cad、EGFR、MMP9 的表达

Table 1 Expression of E-cad, EGFR and MMP9 in group and control group NCCLC tissue

	Cases	E-cad		EGFR		MMP9	
		Normal express number	Abnormal express number	Negative number	Positive number	Negative number	Positive number
Experimental group	36	13	23	15	21	9	27
Control group	30	19	11	21	9	17	13
X^2		3.91		5.88		6.868	
P value		$P<0.05$		$P<0.05$		$P<0.01$	

Note: $P<0.05$, The abnormal expression rates of E-cad experimental group compared with control group ; $P<0.05$, The positive expression rate of EGFR experimental group compared with control group; $P<0.01$, The positive expression rate of MMP9 experimental group compared with control group

MMP9 主要表达于肿瘤细胞或瘤旁正常间质,阳性细胞分布不均匀,常呈灶状或片状分布,在靠近肿瘤边缘和浸润活跃处阳性细胞较多,染色较深。E-cad 在细胞连接部位染色较为明显。

表 1 显示 66 例 IB 期 NSCLC 中,36 例早期转移者 EGFR 的阳性表达率为 55.55%,明显高于非转移者 30%,两者比较有显著差异 ($P<0.05$)。MMP9 的阳性表达率为 75%,明显高于非转移者 43.33%,两者比较有显著差异 ($P<0.01$)。36 例早期转移者 E-cad 的异常表达率为 63.89%, 远高于非转移者的

36.67%,两者比较有显著差异 ($P<0.05$)。说明在 IB 期 NSCLC 中,早期转移者 EGFR、MMP9 的阳性表达率和 E-cad 的异常表达率均明显高于非早期转移者。

2.2 E-cad 在早转移 IB 期 NSCLC 中的表达及与临床病理特征的关系

E-cad 在早转移 IB 期 NSCLC 中的异常表达与病理分型、是否浸润胸膜无关 ($P>0.05$),与病理分级、肿瘤大小有关 ($P<0.05$),即肿瘤恶性程度越高、体积越大,E-cad 的异常表达率越高。(见表 2)

表 2 早转移 IB 期 NSCLC 临床病理特征与 E-cad 表达的关系

Table 2 Relationship between the clinical and pathologic features and E-cad expression in Early transfer IB NSCLC

	Cases	E - cad normal express number (percent)	E-cad abnormal express number (percent)	X ²	P value
Pathological type				0.086	P>0.05
Squamous cell Carcinoma	15	5 (33.33)	10 (66.67)		
Adenocarcinoma	21	8 (38.10)	13 (61.90)		
Pathological grade				3.951	P<0.05
G1-G2	17	9 (52.94)	8 (47.06)		
G3	19	4 (21.05)	15 (78.95)		
Tumour size				5.211	P<0.05

<4cm	11	7 (63.64)	4 (36.36)	0.958	P>0.05
≥ 4cm	25	6 (24)	19 (76)		
Pleural membrane infiltration					
No	12	3 (25)	9 (75)		
Yes	24	10 (41.67)	14 (58.33)		

Note: P<0.05, Significant difference of the expression level of the E-cad in early transferred IB stage NSCLC was found between different pathological grades and different tumor size ; P>0.05,There was no significant correlation between E-cad expression and pathological type or whether infiltrating pleural.

2.3 EGFR 在早转移 IB 期 NSCLC 中的表达及与临床病理特征的关系

表 3 显示, EGFR 在早转移 IB 期 NSCLC 中的阳性表达率与病理分型、是否浸润胸膜无关,鳞癌与腺癌相比较及是否有

胸膜浸润均无显著差异 (P>0.05) ,与病理分级、肿瘤大小有关 (P<0.05) ,即肿瘤恶性程度越高、体积越大,EGFR 的阳性表达率越高。

表 3 早转移 IB 期 NSCLC 临床病理特征与 EGFR 表达的关系
Table 3 Relationship between the clinical and pathologic features and EGFR expression in Early transfer IB NSCLC

	Cases	EGFR Positive express number (percent)	EGFR negative express number (percent)	X ²	P value
Pathological type				0.735	P>0.05
Squamous cell carcinoma	15	10 (66.67)	5 (33.33)		
Adenocarcinoma	21	11 (52.38)	10 (47.62)		
Pathological grade				3.857	P<0.05
G1-G2	17	7 (41.18)	10 (58.82)		
G3	19	14 (73.68)	5 (26.32)		
Tumour size				3.847	P<0.05
<4cm	11	4 (36.36)	7 (63.64)		
≥ 4cm	25	17 (68)	8 (32)		
Pleural membrane infiltration				2.157	P>0.05
No	12	5 (41.67)	7 (58.33)		
Yes	24	16 (66.67)	8 (33.33)		

Note: P<0.05,Significant difference of the expression level of the EGFRin early transferred IB stage NSCLC was found between different pathological grades and different tumor size; P>0.05,There was no significant correlation between EGFR expression and pathological type or whether infiltrating pleural.

2.4 MMP9 在早转移 IB 期 NSCLC 中的表达及与临床病理特征的关系。

如表 4 所示,MMP9 在早转移 IB 期 NSCLC 中的阳性表达率与病理分型、是否浸润胸膜无关,鳞癌与腺癌相比较及是

否有胸膜浸润均无显著差异 (P>0.05) ,与病理分级、肿瘤大小有关 (P<0.05) ,即肿瘤恶性程度越高、体积越大,MMP9 的阳性表达率越高。

表 4 早转移 IB 期 NSCLC 临床病理特征与 MMP9 表达的关系
Table 4 Relationship between the clinical and pathologic features and MMP9 expression in early transfer IB NSCLC

	Cases	MMP9 Positive express number (percent)	MMP9 negative express number (percent)	X ²	P value
Pathological type				1.0524	P>0.05
Squamous cell carcinoma	15	10 (66.67)	5 (33.33)		
Adenocarcinoma	21	17 (80.95)	4 (19.05)		
Pathological grade				4.507	P<0.05

G1-G2	17	10 (58.82)	7 (41.18)		
G3	19	17 (89.47)	2 (10.53)		
Tumour size				3.541	P<0.05
<4cm	11	5 (8.25)	6 (2.75)		
≥ 4cm	25	22 (18.75)	3 (6.25)		
Pleural membrane infiltration				2.666	P>0.05
No	12	7 (58.33)	5 (41.67)		
Yes	24	20 (83.33)	4 (16.67)		

Note: P<0.05,Significant difference of the expression level of the MMP9 in early transferred IB stage NSCLC was found between different pathological grades and different tumor size; P>0.05,There was no significant correlation between MMP9 expression and pathological type or whether infiltrating pleural.

3 讨论

近年来,我国肺癌发病率逐年上升,其发病率与死亡率均居城市男性肿瘤的首位。即使 IB 期肺癌,五年生存率只有 55%左右,死亡原因主要是远处转移。而目前,临床所谓的 I 期肺癌中,约 30-40%实际上已属晚期,现在术前评估的手段主要应用 PET、CT、MRI、骨扫描、纵隔镜等,对于微小转移灶,这些目前常用的技术手段尚无法检测到。因此,对这部分晚期的病人,术前评估的结果,将影响术后治疗方案的选择,从而影响其预后。当前,肺癌的分子研究成为研究热点,探讨与其临床生物学行为有关的各种因子,以期提供准确的诊断、治疗手段。E-cad、EGFR、MMP9 不同程度地参与了肿瘤的浸润及转移。

肿瘤的浸润与转移是复杂的病理过程,包括粘附、降解、移动^[1]。E-cad 是细胞粘附分子家族的成员,主要介导上皮细胞的连接,正常表达能使肿瘤细胞间保持密切接触,抑制细胞脱落,使其难以脱离原发灶进入周围组织或血清。肿瘤组织的 E-cad 表达下降或缺失,使肿瘤细胞间粘附作用减弱,易于从局部脱落而获得侵袭能力;细胞间连接的松散使细胞丧失解除抑制,无限增生、去分化,引起肿瘤扩散与转移^[2]。近年来通过在乳腺癌、甲状腺乳头状癌、膀胱癌、前列腺癌、大肠癌及鼻咽癌等肿瘤的研究中证实,E-cad 表达降低与癌的分化、侵袭和转移有显著的相关性^[3]。本实验显示,36 例早转移 IB 期 NSCLC 的 E-cad 的正常表达率为 36.11%,30 例非早转移性 IB 期 NSCLC 的 E-cad 的正常表达率为 63.33%;在 36 例早转移的 IB 期 NSCLC 患者中,E-cad 的正常表达率,随着肿瘤病理分级的升高及体积的增大而下降。由此可见,E-cad 的正常表达与肿瘤的浸润和转移呈负相关,E-cad 是肿瘤转移的抑制因子。

另外,许多研究发现,在 NSCLC 患者中有 80%~90%的人表达 EGFR,过表达为 45%~70%。研究发现,肺癌细胞以自分泌方式分泌转化生长因子 α 及内皮生长因子,两者与 EGFR 以配体方式相结合,并且 EGFR 的表达与肺癌患者预后、不良的肿瘤分化及肺癌细胞远处转移密切相关^[4],在肺癌的转移中扮演重要角色。EGFR 是一种酪氨酸激酶型受体,与配体 EGF 结合后能形成自 / 旁分泌增殖环,激活受体酪氨酸激酶,使其磷酸化,提供持续分裂信号到细胞内膜,引起细胞不断分裂增殖,导致恶性肿瘤的发生。因此,EGFR 所介导的信号能通过复杂

的调节机制,引发多种下游反应^[5]。本实验发现,36 例早转移 IB 期 NSCLC 患者 EGFR 的阳性表达率为 58.33%,远高于 30 例非转移 IB 期 NSCLC 患者 30%的阳性表达率。且随着恶性程度的增高及肿瘤增大,EGFR 的阳性表达率逐渐升高。其表达率越高,肿瘤恶性程度越高,越容易浸润、转移,预后越差。故 EGFR 是肿瘤恶性程度的重要标志。

在癌症转移过程中,癌细胞降解细胞外基质 (ECM) 也是转移的另一个限速步骤,细胞外基质和基底膜是肿瘤生长、扩散的自然屏障,肿瘤细胞需要产生或诱导产生蛋白酶类以降解细胞外基质。而基质金属酶 (MMPs) 几乎能降解 ECM 的所有成分,尤其是 MMP9 是人体内降解 VI 型胶原和 ECM 的主要酶,能促进恶性肿瘤的浸润与转移^[6],其活性与肿瘤侵袭转移能力之间,有着密切的关系^[7]。有研究发现^[8],NSCLC 中 MMP 9 的表达水平明显高于癌旁组织和良性病变,而显著低于淋巴结转移组,癌旁组织和良性病变差别不著,表明癌细胞可分泌大量 MMP 9,建议将其作为良恶性肿瘤鉴别的生物学指标。本实验发现,36 例早转移 IB 期 NSCLC 中,MMP9 的阳性表达率 75%,30 例非转移者的阳性表达率 43.33%,且 MMP9 的阳性表达率与肿瘤病理分级、肿瘤大小有关,即分化成度越低、肿瘤越大,MMP9 的表达率越高,与肿瘤病理类型、是否有胸膜浸润无关。MMP9 是肿瘤浸润、转移的促进因素。

E-cad、EGFR、MMP9 在肿瘤的浸润及转移过程中存在着联系。E-cad、EGFR 共同存在于细胞间的粘附小带区,E-cad 的连环蛋白的核心区域及肌动蛋白与 EGFR 的胞浆区结合,EGF 与受体结合,EGFR 的酪氨酸激酶被激活,引起与其相连的 E-cad/catenins 复合体中的 β -catenins 及 γ -catenins 磷酸化,导致 β -catenins 解离,使 E-cad 不能正常表达。另外,有研究发现,EGFR 还能诱导肿瘤细胞持续表达 MMP9,通过 MMP9 降解基底膜 IV 型胶原,促进 NSCLC 的转移^[9]。而 E-cad 能抑制肿瘤细胞和宿主细胞产生基质金属蛋白酶 (MMPs) ^[10],阻止肿瘤细胞周围基质和基底膜中的各种蛋白成分的降解,从而抑制肿瘤细胞突破基质和基底膜屏障。研究还发现 E-cad 通过介导表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 对磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)-Akt(一种重要的肿瘤相关蛋白)的激活而对肿瘤细胞的增殖产生作用^[11]。

由此可见,E-cad、EGFR、MMP9 在肺癌的侵袭与转移过程中互相调控,且与 NSCLC 的增殖、浸润、转移密切相关。因此,三者可以作为判断其生物学行为、预测转移趋势的有价值的指标。临床上联合检测这几项因子的表达有助于推测肿瘤的转移能力。对早期肺癌术后病人,联合检测者三项指标,结合常规术前评估检查及术后病理情况,可以更加科学地预测其恶性程度,以及判断是否可能存在微转移灶,以便更好地决定术后治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation [J]. Cancer Res(suppl), 1991,51(19):5054-5059
- [2] Gloushankova NA.Changes in regulation of cell-cell adhesion during tumor transformation[J]. Biochemistry (Mosc),2008,7:742-750
- [3] Yap AS, Crampton MS, Hardin J. Making and breaking contacts: the cellular biology of cadherin regulation [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007,5:508-514
- [4] Jiang S,Massarweh S, Osbor K, et al.Mechanism of tamoxifen resistance:increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer [J].National Cancer Institute,2004,96 (2): 926-935
- [5] 谢一利,楼丽广,表皮生长因子受体信号通路及其靶向肿瘤治疗[J]. 国外医学,肿瘤学分册,2005,32 (5) ,361
Xie Yi-li, Lou Li-guang. The epidermal growth factor receptor signal path and targeted cancer treatment [J]. Foreign medical, Oncology sub-volume, 2005,32(5),361
- [6] Rytönen AK,Vaara M, Nethanel T,et al.Distinctive activities of DNA polymerases during human DNA replication [J] FEBS J,2006:273
- [7] Fernandez-Sanchez M,Gamboa-Dominguez A, Uribe N, et al. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer [J]. Med oncol, 2006:23(2):171-182
- [8] Skrzydlewska E, Sulkowska M, Koda M,et al.Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis [J].World J Gastroenterol,2005,11(9):1251-1266
- [9] Cox G., Jones JL, O.Byrne KJ, et al. Matrix metalloproteinase and epidermal growth factor signal pathway in operable non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2000,6(6):2349-2355
- [10] Xie T, Yuan XL, Yu SY,et al.Interference of HIF-1 α by RNA reduces the expression of matrix metalloproteinase-2 in human cervical carcinoma HeLa cells[J]. Ai Zheng,2008,6:600-605
- [11] 刘联,张昕,王秀问,等.E-钙粘素介导的细胞粘附通过 EGFR 激活卵巢癌细胞 P13K-Akt 信号通路 [J]. 现代妇产科进展,2007,4 : 270-273
Liu Lian, Zhang Xin, Wang Xiu-wen, et al. E - calcium sticky meal mediated cell adhesion activate ovarian cancer cell P13K - Akt signalling pathways through EGFR [J] . Modern obstetrics and progress, 2007,4 270-273
- [13] De Francesco A, Malfi G, Delsedime L, et al. Histological findings regarding jejunal mucosa in short bowel syndrome [J]. Transplant Proc, 1994, 26(3): 1455-1456
- [14] Alpers DH. How adaptable is the intestine in patients with short-bowel syndrome [J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75(5): 787-788
- [15] Li N, Zhu W, Guo F, et al. Rehabilitative therapy of short bowel syndrome: experimental study and clinical trial [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2000, 38(8): 565-569
- [16] Ziegler TR, Fernández-Estívariz C, Gu LH, et al. Distribution of the H⁺/peptide transporter PepT1 in human intestine: up-regulated expression in the colonic mucosa of patients with short-bowel syndrome [J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75(5): 922-930
- [17] Basuroy S, Sheth P, Mansbach CM, et al. Acetaldehyde disrupts tight junctions and adherens junctions in human colonic mucosa: protection by EGF and L-glutamine [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 289(2): G367-375
- [18] Hashimoto N, Ohyanagi H. IGF-I stimulates mucosal growth in ileal Thiry-Vella fistulas [J]. Hepatogastroenterology, 2001, 48 (38): 413-415
- [19] Dahly EM, Guo Z, Ney DM. IGF-I augments resection-induced mucosal hyperplasia by altering enterocyte kinetics [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 285(4): R800-808
- [20] Al Haj Ali M, Mensah-Brown E, Chandranath SI, et al. Distribution of insulin like growth factor-1 (IGF-1) and its receptor in the intestines of the one-humped camel (Camelus dromedarius) [J]. Growth Factors, 2003, 21(3-4): 131-137

(上接第 3448 页)