

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.027

黏蛋白在宫颈腺体病变的表达及意义*

秦 玲 宋鸿涛 耿敬姝 邱慧磊 秦 誉

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院病理科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 目的:研究不同级别宫颈腺体病变组织中黏蛋白 MUC2、MUC5AC、MUC6、CD10 的表达情况,进而分析其与宫颈腺体病变发生发展的关系。**方法:**将 2005 年 2 月至 2012 年 2 月于哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科手术切除及活检的宫颈病变患者病理组织 183 例,根据国际妇产科学联盟(FIGO)标准分为宫颈微腺体增生(MGH)60 例;宫颈腺体不典型增生(EGD)57 例;宫颈腺癌(ECA)56 例,以免疫组化法检测 MUC2、MUC5AC、MUC6、CD10 的表达情况。**结果:**MUC2 和 CD10 的阳性细胞比例随着宫颈腺体病变程度级别的增高呈上升趋势($P=0.046$),而 MUC5AC 的表达则随着宫颈腺体病变程度级别的增高呈下降趋势($P<0.001$);MUC6 在三种宫颈病变组织中均呈低表达,不具有显著性差异($P>0.05$)。**结论:**黏蛋白表型可以作为评估宫颈腺体病变恶性潜能的有用的标记物。

关键词:宫颈肿瘤;黏蛋白;肠化生

中图分类号:R711.74 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6502-04

The Mucous Expression and Significance in Endocervical Glandular Lesions*

QIN Ling, SONG Hong-tao, GENG Jing-shu, QIU Hui-lei, QIN Yu

(Department of Pathology, the Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the immunohistochemical expression of MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10, P53 and Ki-67 in cervical microglandular hyperplasia(MGH), cervical glandular dysplasia (EGD) and cervical adenocarcinoma(ECA), and to analyze the relationship between the malignant potential of cervical glandular lesions and the expressions of mucins. **Methods:** The immunohistochemical analysis was performed to evaluate the expression of MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10, P53 and Ki-67 in 60 cases of MGH, 57 cases of EGD and 56 cases of ECA, and the percentage of positive cells were scored. **Results:** The expression of MUC2 and CD10 was increased from MGH to ECA, conversely, the MUC5AC expression was decreased from MGH to ECA. MUC6 showed low expression and no significant difference in three cervical glandular lesions ($P>0.05$). **Conclusion:** The mucous phenotype may be useful markers for evaluating malignant potential of cervical glandular lesions.

Key words: Cervical neoplasms; Mucins; Intestinal metaplasia

Chinese Library Classification(CLC): R711.74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6502-04

前言

宫颈腺癌(adenocarcinoma of the cervix)是危害女性健康的恶性肿瘤之一,其发病率近年来呈上升趋势,其中 35 岁以下年轻妇女的发病率上升较显著^[1]。流行病学研究发现 20 岁以下宫颈癌患者中 78%为腺癌^[2]。同时,由于临床上对癌前期病变及微浸润性腺癌的诊断有一定困难,目前关于宫颈腺癌患者病理分级及恶性潜能的评估预后尚无统一的方法^[3,4]。黏蛋白(mucin, MUC)是一类高分子量(>250 kD)糖蛋白,主要由消化、呼吸及生殖系统等多种组织器官上皮细胞产生并分泌的,以粘液为主要成分,起到保护上皮细胞,维护黏膜层稳定性的作用,并参与上皮的更新、分化、细胞黏附、免疫反应和细胞信号传导^[5]。近年来研究发现,一旦这些上皮细胞出现异常,尤其

是发生癌变时,MUC 将出现表达异常,其结构和功能将发生改变,进而可能与其癌变发生及癌变程度相关^[6,7],由此我们推测宫颈黏蛋白表型与病变的恶性潜能间可能具有密切的联系,因而对肿瘤的早期诊断及治疗指导具有重要的临床价值,然而目前国内外相关研究很少。本研究采用免疫组化检测不同程度宫颈腺癌组织黏蛋白 MUC2、MUC5AC、MUC6、CD10 的表达情况,进而分析它们与宫颈腺体病变发生和发展的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集 2005 年 2 月-2012 年 2 月于哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇产科手术及活检的石蜡包埋组织标本,经 2 名病理科医生阅片,选用明确诊断的宫颈腺体病变病理组织 183 例,所

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金重大项目(D201316)

作者简介:秦玲(1983-),女,硕士研究生,医师,主要研究方向:妇科肿瘤的侵袭,

电话:13654550424, E-mail: qinling27329@163.com

(收稿日期:2014-07-23 接受日期:2014-08-18)

有病理标本均经 HE 染色,并根据国际妇产科学联盟(FIGO)标准进行分类,其中宫颈微腺体增生(microglandular hyperplasia, MGH)60 例,年龄 22~57 岁,平均 41 岁;宫颈腺体不典型增生(endocervical glandular dysplasia, EGD)57 例,年龄 23~63 岁,平均 39 岁;宫颈腺癌(endocervical adenocarcinoma, ECA)56 例,年龄 27~74 岁,平均 43 岁。其中,腺癌高分化 7 例,中分化 22 例,低分化 27 例;临床分期:I 期 27 例,II 期 19 例,III 期 10 例。对照组取自非宫颈病变行子宫全切患者的宫颈标本 10 例,平均年龄 44 岁。所有患者均为手术病例确诊,术前常规检查,未进行放化疗治疗,且排除炎症及感染性疾病。

1.2 免疫组化实验

1.2.1 主要试剂 MUC2 (克隆号 M53)、MUC5AC (克隆号 1-13M1)、MUC6 (克隆号 CLH5)、P53 (克隆号 DO-7)及 Ki-67 (克隆号 MIB-1);CD10 (克隆号 56C6),所有一抗及 SP 免疫组化试剂盒均购自 ThermoFisher 公司。EnVision™ 检测试剂盒(Thermo Fisher)。即用型快捷免疫组化 MaxVision™ 试剂盒(鼠/兔)购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.2.2 免疫组化染色 采用 SP 二步法行免疫组织化学染色。将获取的标本放入甲醛溶液中固定石蜡包埋,所有蜡块连续切片,厚度为 4 μm。切片使用二甲苯脱蜡,梯度酒精水化后进行抗原修复。MUC2、MUC5AC、MUC6、P53 及 Ki-67 抗原修复方法为柠檬酸,高压修复 2 min;CD10 抗原修复方法为 EDTA,煮沸修复 15 min。然后滴加 3%过氧化酶阻断剂室温反应 10 min 以阻断内源性过氧化酶的活性。一抗 4℃ 冰箱孵育过夜。一抗浓度为:MUC2 稀释倍数 1:500、MUC5AC 稀释倍数 1:1000、MUC6 稀释倍数 1:50、P53 稀释倍数 1:100 及 Ki-67 稀释倍数 1:200,CD10 稀释倍数 1:50。二抗使用 EnVision™ 检测试剂盒),然后进行 DAB 显色,苏木素复染,常规脱水,透明封片。具体步骤参照即用型快捷免疫组化 MaxVision™ 试剂盒(鼠/兔)说明书。以 PBS 液代替一抗作为阴性对照,以已知阳性表达的宫颈癌标本作为阳性对照。

1.2.3 结果判定 以显微镜下成像系统拍照,每张切片于高倍镜下(HPF, × 400)随机选择 5 个视野,每个样本至少数 500 个细胞,计算阳性细胞数目,换算成百分比,取其平均数。MUCs 及 CD10 的表达根据阳性细胞占所选取的视野下的所有细胞

的百分比将其计分:0(0%);1(<5%);2(6%~25%);3(26%~50%);4(51%~75%);5(76%~100%)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MUCs 及 CD10 在正常宫颈组织中的表达情况

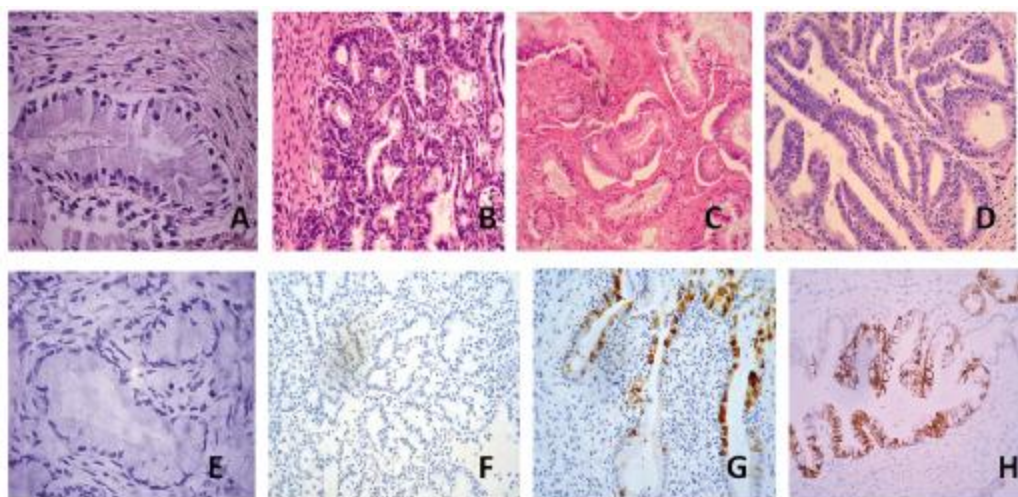
在正常宫颈组织中,MUC2(-)(阴性:无染色或≤5%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞浆染色)。MUC5AC 呈强阳性表达 100%,MUC6 呈弱阳性表达,可计为 (-),CD10(-)。MUC5AC 在宫颈腺细胞的胞浆表达。

2.2 MUCs 及 CD10 在宫颈腺体病变组织中的表达情况

2.2.1 MUC2 在宫颈腺体病变组织中的表达 MUC2 的阳性部位为局灶的宫颈腺体的细胞质,以核周及核膜明显,细胞核不着色。CD10 的阳性部位为宫颈腺体腔缘侧的细胞膜。研究结果显示,相对正常宫颈组织,MUC2 和 CD10 的阳性细胞比例在宫颈微腺体增生,不典型增生和腺癌组织中的表达呈增高趋势,在宫颈腺癌组织中的表达显著高于其它两种病变组织($P=0.046$);而 CD10 的阳性细胞比例在腺癌组织中显著高于宫颈微腺体增生,不典型增生组织($P=0.021$)。另外,CD10 在宫颈腺癌细胞中均有表达,不论其 MUC2 表达为阳性或阴性(表 1,图 1)。

2.2.2 MUC5AC 在宫颈腺体病变组织中的表达 MUC5AC 在所有宫颈腺体的细胞质中均有表达,且随着宫颈腺体病变程度级别的增高呈下降趋势($P < 0.05$)。研究结果显示,相对正常宫颈组织,MUC5AC 在宫颈微腺体增生、不典型增生的组织标本中表达全部为阳性,而在腺癌组织中表达显著低于前两者($P < 0.001$)。另外 MUC5AC 在 MUC2 表达为阳性及阴性的杯状细胞中均有表达(图 1)。

2.2.3 MUC6 在宫颈腺体病变组织中的表达 MUC6 的阳性部位为宫颈腺体的细胞质,MUC6 在宫颈良、恶性腺体病变中的阳性表达率和表达模式无显著改变。本研究结果显示,相对正常宫颈组织,MUC6 在三种宫颈病变组织中均呈低表达,组间差异不具有统计学意义($P > 0.05$)(图 1)。



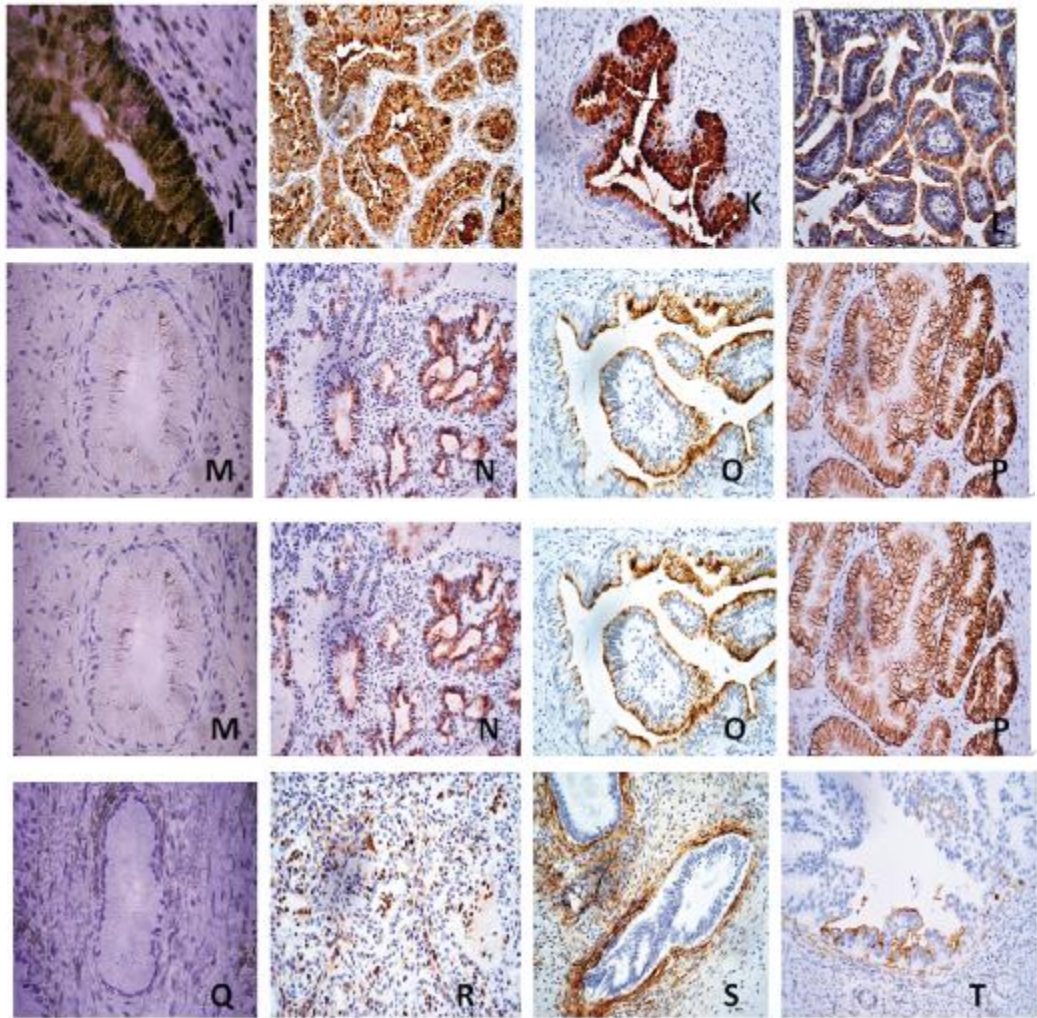


图 1 MUC2, MUC5AC, MUC6 和 CD10 在正常宫颈组织、宫颈微腺体增生、不典型增生、腺癌中的表达情况 (× 400)

Fig.1 Expression of MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 in normal cervix, MGH, EGD and ECA (× 400)

注: A, B, C, D 分别为正常宫颈组织, 宫颈微腺体增生, 宫颈腺体不典型增生和宫颈腺癌的 HE 染色; E, F, G, H 分别为正常宫颈组织, 宫颈微腺体增生, 宫颈腺体不典型增生和宫颈腺癌的 MUC2 染色; I, J, K, L 分别为正常宫颈组织, 宫颈微腺体增生, 宫颈腺体不典型增生和宫颈腺癌的 MUC5AC 表达; M, N, O, P 分别为正常宫颈组织, 宫颈微腺体增生, 宫颈腺体不典型增生和宫颈腺癌的 MUC6 表达; Q, R, S, T 为正常宫颈组织, 宫颈微腺体增生, 宫颈腺体不典型增生和宫颈腺癌的 CD10 表达。

Note: A, B, C, D showed the HE staining in normal cervix, MGH, EGD and ECA, respectively; E, F, G, H represents MUC2 expression in normal cervix, MGH, EGD and ECA, respectively; I, J, K, L represents MUC5AC expression in normal cervix, MGH, EGD and ECA, respectively; M, N, O, P represents MUC6 expression in normal cervix, MGH, EGD and ECA, respectively; Q, R, S, T represents CD10 expression in normal cervix, MGH, EGD and ECA, respectively.

表 1 MUC2, MUC5AC, MUC6 和 CD10 在正常宫颈组织、宫颈微腺体增生、不典型增生及腺癌组织中的表达比较

Table 1 Comparison of MUC2, MUC5AC, MUC6 and CD10 expression in normal cervix, MGH, EGD and ECA

Antigen	Normal cervix (n=10)	MGH(n=60)	EGD(n=57)	ECA(n=56)	Pairwise P-value			Overall P-value
					MGH vs EGD	EGD vs ECA	MGH vs ECA	
MUC2	0.13 ± 0.01	0.42 ± 0.25	0.55 ± 0.28	1.25 ± 0.34*	0.332	0.039	0.67	0.046
MUC5AC	4.98 ± 0.41	4.65 ± 0.35	4.58 ± 0.46	2.42 ± 0.40*	0.923	<0.001	<0.001	<0.001
MUC6	0.67 ± 0.18	0.80 ± 0.28	0.42 ± 0.15	0.78 ± 0.36	0.115	0.996	0.159	0.087
CD10	0.05 ± 0.16	0.10 ± 0.10	0.21 ± 0.18	0.82 ± 0.325*	0.798	0.071	0.41	0.021

注: 与 MGH 组比较, * P<0.05。

Note: Compared with MGH, * P<0.05.

3 讨论

宫颈腺癌是年轻女性中发病率最高的一类恶性肿瘤,其病情进展是一个连续的过程,从轻度腺体增生到重度不典型增生和原位癌,然后发展为宫颈腺癌^[6]。国内外大量研究表明宫颈腺癌的发生发展是一个多因素多阶段的过程^[9]。本研究应用免疫组化技术研究黏蛋白 MUC 家族及 CD10 在宫颈腺癌发生发展过程中的变化规律及其与宫颈病变恶性潜能之间的关系。

MUC2 是主要由消化道黏膜上皮杯状细胞分泌的黏蛋白的主要成分之一,CD10 主要由小肠吸收细胞的刷状缘及杯状细胞分泌,两者均被认为是肠型黏蛋白的标记物,起到保护性屏障作用从而将上皮层与肠腔分开^[10,12]。近年来研究发现,MUC2 和 CD10 能促进和加强肿瘤细胞和基底膜蛋白之间的黏附,因而在多种肿瘤组织中异常表达,且其表达与疾病的预后密切相关^[11,12]。本研究结果显示,与正常宫颈组织相比,宫颈腺癌中 MUC2 的阳性表达率显著增高,染色的面积也更为弥散,染色强度也明显增强,这与国内外的研究一致^[10,11];而 CD10 的阳性细胞比例在腺癌组织中显著高于宫颈微腺体增生、不典型增生组织($P=0.021$)。另外,CD10 在宫颈腺癌细胞中均有表达,不论其 MUC2 表达为阳性或阴性,提示 MUC2 表达及肠型上皮的增加可能与宫颈腺癌的发生发展及组织学分级密切相关。

MUC5AC 是标记胃黏膜上皮表面的分泌型黏蛋白,Mitsushashi 等^[13]发现 MUC5AC 在正常的宫颈上皮组织中稳定、强烈的表达,而在绝大部分腺癌组织中表达降低,在宫颈腺癌中,非宫颈管型腺癌的 MUC5AC 显著高于宫颈管型腺癌,随着癌细胞胞质内黏液的丢失,MUC5AC 表达率下降,恶性程度增加($P=0.014$)^[14]。本研究结果也显示,MUC5AC 在宫颈微腺体增生、不典型增生的组织标本中表达全部为阳性,而在腺癌组织中表达显著低于前两者($P<0.001$),提示胃型上皮的肠型化生可能在宫颈腺癌发展过程中发挥着重要的作用。Hirabayashi 等^[15]通过对卵巢上皮性肿瘤的黏蛋白进行分型研究,发现 MUC5AC 与 MUC2 是黏蛋白性肿瘤的基础黏蛋白,它们都位于相同的染色体(11p15.5),因而可能在生殖系统上皮肿瘤的肠型化生过程中协同作用。MUC6 在宫颈良、恶性病变中的阳性表达率和表达模式无显著改变^[16,17]。可见,MUC6 不能单独作为区分宫颈良、恶性病变的分子标志物。

MUCs 及 CD10 在宫颈腺体病变的异常表达,使其成为一种潜在的肿瘤学标志物^[18,19]。参考胃肠道肿瘤的特征,MUC2、MUC5AC 联合应用,可判断宫颈腺体病变的恶性程度及预后,MUC2 高表达和(或)MUC5AC 低表达,提示恶性度高,预后差;MUC2 低表达和(或)MUC5AC 高表达,提示恶性度低,预后好。同时,MUCs 有助于诊断原发性与转移性宫颈腺癌及鉴别宫颈良性、恶性肿瘤。在宫颈腺癌的 MUC 表达中,除 MUC5AC 外,其他 MUC 基因都没有得到广泛的探究。可见 MUC5AC 的缺失表达可能是独立的预后差的高危险标志物,特别是作为临床标志物。最近已经应用黏蛋白单克隆抗体对肿瘤进行靶向治疗,显示了黏蛋白具有广阔的临床应用前景。因此,黏蛋白表型可以作为评估宫颈腺体病变恶性潜能的有用的标记物。

参考文献(References)

- [1] Chan PG, Sung HY, Sawaya GF. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old[J]. Obstet Gynecol, 2003, 102(4): 765-773
- [2] Harper DM, Vierthaler SL. Next Generation Cancer Protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females [J]. ISRN Obstet Gynecol, 2011, 2011: 457204
- [3] Bean SM, Kurtycz DF, Colgan TJ. Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix[J]. J Low Genit Tract Dis, 2011, 15(2): 146-157
- [4] ElMasri WM, Walts AE, Chiang A, et al. Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma in situ [J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(3): 589-593
- [5] Rachagani S, Torres MP, Moniaux N, et al. Current status of mucins in the diagnosis and therapy of cancer[J]. Biofactors, 2009, 35(6): 509-527
- [6] Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(12): 874-885
- [7] Park SY, Roh SJ, Kim YN, et al. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in cholangiocarcinoma: prognostic impact[J]. Oncol Rep, 2009, 22(3): 649-657
- [8] Seoud M, Tjalma WA, Ronsse V. Predictors of invasive adenocarcinoma after conization for cervical adenocarcinoma in situ. moving towards better prevention[J]. Vaccine, 2011, 29(49): 9148-9158
- [9] Lax S. Histopathology of cervical precursor lesions and cancer[J]. Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat, 2011, 20(3): 125-133
- [10] Okudaira K, Kakar S, Cun L, et al. MUC2 gene promoter methylation in mucinous and non-mucinous colorectal cancer tissues [J]. Int J Oncol, 2010, 36(4): 765-775
- [11] Riethdorf L, O'Connell JT, Riethdorf S, et al. Differential expression of MUC2 and MUC5AC in benign and malignant glandular lesions of the cervix uteri[J]. Virchows Arch, 2000, 437(4): 365-371
- [12] Hirano K, Nimura S, Mizoguchi M, et al. Early colorectal carcinomas: CD10 expression, mucin phenotype and submucosal invasion[J]. Pathol Int, 2012, 62(9): 600-611
- [13] Mitsushashi A, Yamazawa K, Nagai Y, et al. Correlation between MUC5AC expression and the prognosis of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(1): 40-44
- [14] Kim SM, Kwon CH, Shin N, et al. Decreased MUC5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. Int J Cancer, 2014, 134(1): 114-124
- [15] Hirabayashi K, Yasuda M, Kajiwara H, et al. Alterations in mucin expression in ovarian mucinous tumors: immunohistochemical analysis of MUC2, MUC5AC, MUC6, and CD10 expression[J]. Acta Histochem Cytochem, 2008, 41(2): 15-21
- [16] Barua RR, Uozaki H, Chong JM, et al. Phenotype analysis by MUC2, MUC5AC, MUC6, and CD10 expression in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2006, 41(8): 733-739

(下转第 6572 页)

的一种亚健康状态,产后抑郁的外界感知能力和早期注意受损程度大于非产后抑郁患者,P2、N2 受损指标可能是产后抑郁患者的易感性指标。产后抑郁患者的情感投入过少及对信息感受能力较差等更多的是一种状态性受损,更多是由于生活事件的影响,如社会生活角色的转换。本研究观察例数较少,下一步本研究组将扩大样本量,结合高空间分辨的 fMRI 技术去深入探讨产后抑郁症患者的易感性客观指标。

参考文献(References)

- [1] Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008 [J]. Can J Clin Pharmacol, 2009, 16(1): e15-22
- [2] Hetzel G, Moeller O, Erfurth A, et al. The impact of the selective monoamine reuptake inhibitors reboxetine and citalopram on visually-evoked event-related potentials in depressed patients [J]. Pharmacopsychiatry, 2004, 37(5): 200-205
- [3] Hetzel G, Moeller O, Evers S, et al. The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment [J]. Psychopharmacology, 2005, 178(2-3): 161-166
- [4] 陈玖, 杨来启, 贾婷, 等. 抑郁症与精神分裂症患者心理旋转能力的对比研究[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(13): 915-919
Chen Jiu, Yang Lai-qi, Jia Ting, et al. Comparison of mental rotation ability for depressive disorder and schizophrenia [J]. Natl Med J China, 2012, 92(13): 915-919(In Chinese)
- [5] Chen J, Yang LQ, Liu GX, et al. Event-related potentials during mental rotation tasks in patients with first-episode depression [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2012, 24(4): 208-216
- [6] Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review [J]. Infant Behav Dev, 2010, 33(1): 1-6
- [7] Hendrick V. Treatment of postnatal depression: Effective interventions are available, but the condition remains underdiagnosed [J]. BMJ, 2003, 327(7422): 1003-1004
- [8] Chen J, Yang LQ, Zhao J, et al. Hemispheric dominance in the mental rotation task in schizophrenia [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2012, 24(2): 76-82
- [9] Bostanov V, M Keune P, Kotchoubey B, et al. Event-related brain potentials reflect increased concentration ability after mindfulness-based cognitive therapy for depression: A randomized clinical trial [J]. Psychiatry Res, 2012, 199(3): 174-180
- [10] Naismith SL, Mowszowski L, Ward PB, et al. Reduced temporal mismatch negativity in late-life depression: an event-related potential index of cognitive deficit and functional disability [J]. J Affect Disord, 2012, 138(1-2): 71-78
- [11] Grigoriadis S, Ravitz P. An approach to interpersonal psychotherapy for postpartum depression focusing on interpersonal changes [J]. Can Fam Physician, 2007, 53(9): 1469-1475
- [12] 陈玖, 杨来启, 刘光雄, 等. 抑郁症患者心理旋转的事件相关电位脑地形图研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(2): 135-138
Chen Jiu, Yang Lai-qi, Liu Guang-xiong, et al. The ERP brain topographic map study on mental rotation of depressions [J]. Chin J Behav Med & Brain, 2012, 21(2): 135-138(In Chinese)
- [13] Coullaut-Valera Garcia J, Arbaiza Diaz del Rio I, Coullaut-Valera Garcia R, et al. Alterations of P300 wave in occipital lobe in depressive patients[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2007, 35(4): 243-248
- [14] Zhang Y, Hauser U, Conty C, et al. Familial risk for depression and p3b component as a possible neurocognitive vulnerability marker [J]. Neuropsychobiology, 2007, 55(1): 14-20
- [15] Karaas-lan F, Gonul AS, Oguz A, et al. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features [J]. J Affect Disord, 2003, 73: 283-287
- [16] Iakimova G, Passerieux C, Foynard M, et al. Behavioral measures and event-related potentials reveal different aspects of sentence processing and comprehension in patients with major depression [J]. J Affect Disord, 2009, 113(1-2): 188-194
- [17] Vanderhasselt MA, De Raedt R. Impairments in cognitive control persist during remission from depression and are related to the number of past episodes: an event related potentials study [J]. Biol Psychol, 2009, 81(3): 169-176
- [18] Foti D, Hajcak G. Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials [J]. Biol Psychol, 2009, 81(1): 1-8
- [19] Yao S, Liu M, Liu J, et al. Inhibition dysfunction in depression: event-related potentials during negative affective priming [J]. Psychiatry Res, 2010, 182(2): 172-179
- [20] Vanderhasselt MA, De Raedt R, Dillon DG, et al. Decreased cognitive control in response to negative information in patients with remitted depression: an event-related potential study [J]. J Psychiatry Neurosci, 2012, 37(4): 250-258
- [17] Do SI, Kim K, Kim DH, et al. Associations between the Expression of Mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) and Clinicopathologic Parameters of Human Breast Ductal Carcinomas [J]. J Breast Cancer, 2013, 16(2): 152-158
- [18] Baker AC, Eltoum I, Curry RO, et al. Mucinous expression in benign and neoplastic glandular lesions of the uterine cervix[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(10): 1510-1515
- [19] Shintaku M, Kushima R, Abiko K. Colloid carcinoma of the intestinal type in the uterine cervix: mucin immunohistochemistry[J]. Pathol Int, 2010, 60(2): 119-124

(上接第 6505 页)