

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.035

N-myc 下游调节基因 1 在乳腺癌中表达的病理意义 *

张薇薇¹ 钟晶敏² 李 晶³ 黄三钱² 刘志红² 曾 亮^{2Δ}

(1 吐鲁番市人民医院病理科 新疆 吐鲁番 838000; 2 湖南省肿瘤医院 & 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院病理科 湖南 长沙 410013; 3 湖南省肿瘤医院 & 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院乳腺内科 湖南 长沙 410013)

摘要 目的:探讨 N-myc 下游调节基因 1(N-myc downstream-regulated gene 1, NDRG1)在乳腺癌中表达。**方法:**收集乳腺癌病例及相应的临床资料包括随访资料,应用免疫组织化学技术检测良性病变(BBD)47 例,无淋巴结转移乳腺癌(NMBC)83 例,有淋巴结转移乳腺癌(MBC)107 例及配对淋巴结转移灶(PLNM)107 例中 NDRG1 的表达,分析 NDRG1 表达与乳腺癌临床病理指标间(患者年龄、肿块大小、临床分期、组织学类型和分级、淋巴结转移、雌孕激素受体和 c-erbB2 水平、绝经史)及生存状态的关系。**结果:**通过免疫组化技术检测乳腺癌中 NDRG1 的表达,结果显示阳性表达率分别为 BBD(95.7%, 45/47), NMBC(96.4%, 80/83), MBC(98.1%, 105/107), PMLN(90.7%, 97/107), MBC 组织中 NDRG1 阳性表达率显著高于 PMLN 中阳性表达率($P=0.021$)。NDRG1 与组织学分级相关($P=0.041$),即分化越差的癌表达 NDRG1 越强。NDRG1 的表达状态与乳腺癌患者的生存预后无显著性相关($P=0.196$)。**结论:**NDRG1 表达与乳腺癌淋巴结转移和分化有一定关系。

关键词:N-myc 下游调节基因 1; 乳腺癌; 临床病理

中图分类号:R365; R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-137-04

Clinicopathological Study on the Expression of N-myc Downstream-regulated Gene 1 in Breast Cancer*

ZHANG Wei-wei¹, ZHONG Jing-min², LI Jing³, HUANG San-qian², LIU Zhi-hong², ZENG Liang^{2Δ}

(1 Department of Pathology, Turpan people's Hospital, Turpan, Xinjiang, 838000, China; 2 Department of pathology, Hunan Cancer Hospital and The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Changsha, Hunan, 410013, China; 3 Breast Department of Internal Medicine, Hunan Cancer Hospital and The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, central south university, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinicopathological significance of N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) expression in breast cancer. **Methods:** The clinical data of breast cancer cases and relevant clinical data were collected. The expression of NDRG1 was detected by immunohistochemical technique in breast lesion tissues including 47 Benign lesions (BBD) cases, 83 breast cancer without lymph node metastasis (NMBC) cases, 107 breast cancer (MBC) with lymph node metastasis cases and 107 matched lymph node metastasis (PLNM). The relationship between NDRG1 expression and clinical pathological parameters of breast cancer (age, tumor size, clinical stage, histological type and grade, lymph node metastasis, estrogen and progesterone receptor, c-erbB2 level, menopause history) was analyzed. **Results:** The positive expression rate was 95.7% (45/47) in BBD, 96.4% (80/83) in NMBC, 98.1% (105/107) in MBC, 90.7% (97/107) in PMLN. The positive expression rate of NDRG1 in MBC tissue was significantly higher than that in PMLN ($P=0.021$). NDRG1 expression was closely associated with histological grading ($P=0.041$), and the worse the cancer differentiation, the stronger the expression of NDRG1. There was no significant correlation between the expression status of NDRG1 and the prognosis of breast cancer patients ($P=0.196$). **Conclusions:** The expression of NDRG1 is related to lymph node metastasis and differentiation of breast cancer.

Key words: N-myc downstream-regulated gene 1; Breast cancer; Clinicopathology

Chinese Library Classification(CLC): R365; R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-137-04

前言

乳腺癌是世界范围内女性人群中发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,在发展中国家包括中国,乳腺癌的发病率及死亡率

在不断升高。转移是乳腺癌病程中致命的一步^[1]。转移是一个复杂的生物学过程,涉及多种机制主要有上皮-间质转化^[2-4],循环肿瘤细胞^[5],肿瘤微环境^[6,7]等,并与多种基因的改变有关,如 miR-185-5p、钙粘蛋白-5、Ku86、转化生长因子 β 和 NF- κ B^[8-12]

* 基金项目:湖南省科学技术厅科技计划专项项目(2014FJ6090)

作者简介:张薇薇(1984-),本科,主治医师,研究方向:乳腺疾病的病理学诊断

Δ 通讯作者:曾亮,电话:18874093428, E-mail: zlx03@126.com

(收稿日期:2016-04-14 接受日期:2016-05-10)

等。目前对乳腺癌转移机制还不清楚,对该领域的研究成为肿瘤研究的重点和热点。新近研究报道 N-myc 下游调节基因 1 (N-myc downstream-regulate gene 1, NDRG1) 与乳腺癌的转移和预后有关^[13]。NDRG1 属于 NDRG 家族 α/β 水解酶超家族,研究表明该基因参与细胞生长发育、肿瘤细胞生长和转移、应激反应、脂类的生物合成、髓鞘形成、组织缺氧过程等生物作用^[14-16]。本研究从临床病理学探讨 NDRG1 用于乳腺癌诊断和预后预测的可能性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究共收集 237 例患者的人体石蜡包埋组织标本用于临床病理回顾性研究,分为四组即乳腺良性病变组(breast benign diseases, BBD), 无淋巴结转移乳腺癌组 (no lymph node metastasis-Breast cancer, NMBC), 有淋巴结转移乳腺癌组 (lymph node metastasis-Breast cancer, MBC) 和配对的淋巴结转移灶组(Paired metastatic lymph node, PMLN), 具体包括 47 例乳腺良性病变病例,即乳腺增生性病变、纤维腺瘤等;83 例病理诊断结果显示无淋巴结及远处转移的乳腺癌病例;107 例乳腺癌患者病理诊断结果显示伴有同侧腋窝淋巴结转移而无远处转移病例,其中 PMLN 组为 107 例有淋巴结转移乳腺癌患者的淋巴结转移灶。该组乳腺癌病例中位年龄为 46 岁(30 岁-73 岁),其中 I 期 29 例,II 期 100 例,III 期 61 例。组织学类型:浸润性导管癌 155 例,浸润性小叶癌 35 例。

1.2 主要试剂和仪器

使用 Cell Signaling Technology 公司的 NDRG1 抗体 (#9485)。柠檬酸盐抗原修复液(粉剂)(0.01 M, pH 6.0, MVS-0066), 0.01 M PBS (pH 7.2-7.4)。DAB 显色试剂盒(Polymer, Kit-0015) 和 ElivisionTM plus Polymer HRP (鼠/兔) Kit-9902 免疫组化试剂盒均为福建迈新生物技术公司产品。

1.3 实验方法

1.3.1 免疫组织化学技术 切片在烤箱烤 60℃ 4 小时,在二甲苯中脱蜡两次,10 分钟/次,随后经梯度酒精浸泡洗涤至水,5 分钟/次。脱蜡后置于柠檬酸/柠檬酸盐抗原修复液进行微波修复 20 min 之后,3%过氧化氢作用 15 min,然后用非免疫血清来阻断非特异性染色,滴加 NDRG1 抗体(1:100, CST 公司,英国)孵育在 4℃ 冰箱过夜。分别滴加链霉亲和素二抗和辣

根过氧化物酶标记的抗体,各孵育 20 min 后, DAB 显色,显微镜观察判断结果。阴性对照组的设立是 PBS 替代一抗。由两名有经验的病理高级医师进行独立免疫组化染色结果判断。对两者的评价结果进行了比较。任何不一致的结果再复阅片达到共识。免疫组化结果判定标准为:(1)阳性细胞阳性百分比评分标准:0-4% 的阳性细胞记为 0 分,5%-25% 的阳性细胞记为 1 分,26%-50% 的阳性细胞记为 2 分,51%-75% 的阳性细胞记为 3 分,>75% 的阳性细胞记为 4 分;(2)阳性细胞染色深度:无或边缘染色记为 0 分,阳性细胞呈浅黄色记为 1 分,阳性细胞呈黄色记为 2 分,阳性细胞呈棕褐色记为 3 分。免疫染色总得分(total immunostaining score, TIS)为阳性细胞阳性百分比得分与阳性细胞染色深度得分的乘积,将 TIS 定义为 0 分记为(-),1~4 分记为(+),6 和 8 分记为(++),9 和 12 分记为(+++),0 分为阴性,其余为阳性;另外 TIS 为 0~4 分时定义为低表达,而 TIS 为 6,8,9 或 12 分时定义为高表达^[14,15]。

1.3.2 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。组间比较采用 χ^2 检验,配对两组间比较采用 McNemar 检验。采用 χ^2 检验检测 NDRG1 与 190 例乳腺癌患者的临床病理特征的关系。生存预后分析采用 Kaplan-Meier 分析并进行 log-rank 检测。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NDRG1 在乳腺癌中的表达

NDRG1 可在乳腺良性病变上皮细胞及乳腺癌癌细胞胞膜上表达,其在 NMBC 组织(图 1B),MBC 组织(图 1C)和对照组 BBD 组织(图 1A)中的染色程度无明显差异,且均有较完整的细胞膜表达,而在 PMLN 的癌组织中的染色强度(图 1D)较其它三组弱。NDRG1 在 NMBC, MBC 和对照组 BBD 组织中的阳性表达率无明显差异,而对照组 BBD 组织中 NDRG1 的表达强度主要是弱阳性及中等阳性强度,而 NMBC 和 MBC 组织中该蛋白的表达有个别病例标本有强阳性表达;相比之下, PMLN 组织中 NDRG1 的阳性表达强度主要为弱阳性,其总体阳性表达率 90.7%(97/107),较 NMBC(96.4%, 80/83),MBC(98.1%, 105/107)和 BBD(95.7%, 45/47)组织低。仅 MBC 组织中 NDRG1 的阳性表达率与 PMLN 中 NDRG1 的阳性表达率具有显著性差异(P=0.021),即淋巴结转移灶中 NDRG1 表达弱于配对的乳腺癌原发灶组织。

表 1 NDRG1 蛋白在乳腺病变中的表达情况

Table 1 NDRG1 expression in breast lesions

	n	NDRG1 expression		
		Negative cases	Positive cases	Positive rate(%)
BBD	47	2	45	95.7
NMBC	83	2	80	96.4
MBC	107	2	105	98.1*
PMLN	107	10	97	90.7

Note: *significant difference between MBC and PLMN(P=0.021).

2.2 乳腺癌中 NDRG1 蛋白表达与临床病理指标及生存期的相关性分析

分析 NDRG1 蛋白表达与乳腺癌相关的临床病理指标的

相关性,比较 NDRG1 蛋白阳性表达率在各个临床病理指标的组间差异,结果显示 NDRG1 与组织学分级相关(P=0.041),即分化越差的癌表达 NDRG1 阳性率越高,但与患者的确诊年

龄、肿块大小、临床分期、组织学类型、雌孕激素受体及 cerb B-2 的表达情况、月经史无明显相关性 ($P > 0.05$), 见表 1。NDRG1 在进行生存分析时分为低表达($n=143$)及高表达($n=47$)

两个组,NDRG1 的表达状态与乳腺癌患者的生存预后无显著性相关($P=0.196$)。见表 2 和图 2。

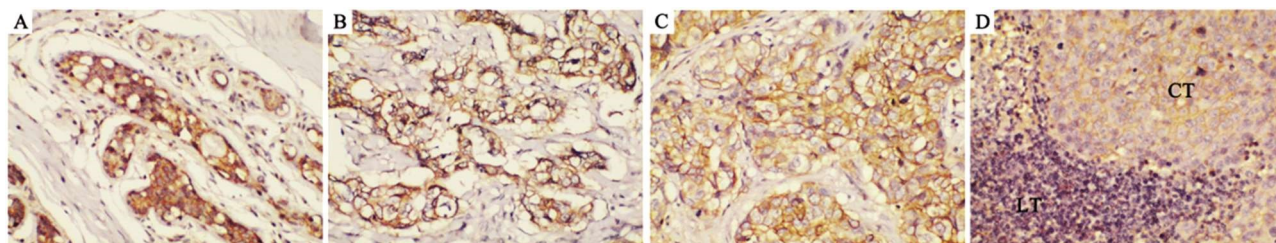


图 1 免疫组织化学方法检测 NDRG1 在不同乳腺病变中的表达(200×)

Fig.1 The expression of NDRG1 in different breast lesions by immunohistochemistry method

Note: CT: cancer tissue, LT: lymphoid tissue. A: BBD, B: NMBC, C: MBC, D: PLMN.

表 2 NDRG1M 蛋白与乳腺癌患者临床病理特征之间的联系

Table 2 The relationship between NDRG1 protein and clinicopathological features in breast cancer

	NDRG		P
	Negative (cases, %) n=5	Positive (cases, %) n=185	
Diagnosis age (years old)			0.397
<50	2(40.00)	111(60.00)	
≥ 50	3(60.00)	74(40.00)	
Tumor diameter(cm)			0.615
d≤ 2	2(40.00)	54(29.19)	
2<d≤ 5	2(40.00)	112(60.54)	
>5	1(20.00)	19(10.27)	
Number of metastatic lymph nodes			0.655
pN0	3(60.00)	80(43.24)	
pN1/2/3	2(40.00)	105(56.76)	
Clinical stages			0.294
I	2(40.00)	27(14.60)	
II	2(40.00)	98(52.97)	
III	1(20.00)	60(32.43)	
Histological type			1.000
Invasive ductal carcinoma	4(80.00)	151(81.62)	
Invasive Small leaf cancer	1(20.00)	34(18.38)	
Histological grading	0.041		
I-II	3(60.00)	31(16.76)	
III	2(40.00)	154(83.24)	
ER			0.666
Negative	3(60.00)	86(46.49)	
Positive	2(40.00)	99(53.51)	
PR			0.650
Negative	1(20.00)	77(41.62)	
Positive	4(80.00)	108(58.38)	
Cerb-2			0.307
Negative	0(0.00)	63(34.05)	
Positive	5(100.00)	122(65.95)	
Menstruation history			1.000
Postmenopausal	2(40.00)	64(34.59)	
Premenopausal	3(60.00)	121(65.41)	

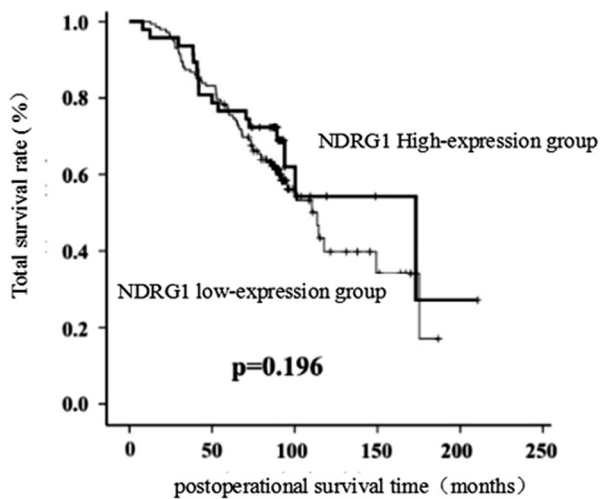


图2 乳腺癌原发灶中 NDRG1 表达与乳腺癌患者生存状态之间的关系

Fig.2 Relationship between NDRG1 positive expression and overall survival in breast cancer patients

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,虽然,乳腺癌的早期诊断以及早期治疗对于减少乳腺癌患者的死亡率意义重大,但是,目前转移仍然是引起乳腺癌患者死亡的一个重要而直接的因素,因此,寻找有效的乳腺癌转移及预后相关的生物标志物对乳腺癌患者疗效的监控和生存率的提高尤为关键。

本研究的结果发现,NDRG1 在乳腺良性病变、乳腺癌和淋巴结转移灶中均有较高的阳性表达率,其中在有淋巴结转移的乳腺癌原发灶和配对的淋巴结转移灶中的阳性率有显著性差异,表现为在转移灶中阳性率降低。而 NDRG1 表达在良性病变和有/无淋巴结转移的乳腺癌中没有显著性差异。目前文献报道该蛋白在一些恶性肿瘤中有表达,如与非肿瘤组织相比,NDRG1 在肝癌^[14]和口腔鳞状细胞癌组织^[15]中表达上调,但也有实验表明,在乳腺癌组织中,NDRG1 表达下调^[16]。但由于相关研究不多,究竟 NDRG1 是否与恶性肿瘤的发生是否有关系还不清楚。

本研究进一步的临床病理分析显示不同分化程度的乳腺癌之间存在 NDRG1 表达的差异,即分化越差的乳腺癌表达 NDRG1 越强。NDRG1 是一种与分化相关的基因,在细胞的分化和器官形成过程中起重要作用。如在 NDRG1 表达与前列腺癌的分化程度有关^[17]。

本研究结果中一个重要的方面是发现淋巴结转移灶中 NDRG1 表达弱于配对的乳腺癌原发灶组织。这与较早的研究报道^[13]NDRG1 在乳腺癌中是一种转移抑制因子的结论是一致的。当然该因子在恶性肿瘤中是如何抑制转移发生,目前还需要更多的研究证据。但越来越多的研究显示 NDRG1 与应激反应有关。在不同组织中不同的表达情况可能受多种因素的影响,如多种金属离子^[18],缺氧^[19],化学物质^[20],原癌基因,肿瘤抑制基因,激素或维生素^[21-23]。其中可能与肿瘤转移有关的应激反应是一些肿瘤内的缺氧或低氧、血管生成以及癌基因、抑癌基因的影响和作用。本研究结果还仅仅是从临床病理水平观察到 NDRG1 与乳腺癌转移之间的一个现象,进一步的机制研究有

待进行。

本研究也就 NDRG1 表达与乳腺癌患者的年龄、肿瘤大小、雌激素和孕激素水平、c-erbB2、组织学类型等进行分析,本组数据没发现有统计学意义的结果,但有报道 NDRG1 与雌激素有关如乳腺癌细胞中 NDRG1 的表达也主要与雌二醇相关^[13]。并且与肝细胞性肝癌的预后有关^[14]。这些存在的研究结果上的不一致有待进一步证实。

综上所述,NDRG1 表达与乳腺癌的分化和淋巴结转移有一定相关性,但是否能作为乳腺癌转移相关的标志物和靶点还有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108
- [2] Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(8): 591-602
- [3] Liu J, Chen Y, Shuai S, et al. TRPM8 promotes aggressiveness of breast cancer cells by regulating EMT via activating AKT/GSK-3 β pathway[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8969-8977
- [4] Zeng Q, Zhang P, Wu Z, et al. Quantitative proteomics reveals ER- α involvement in CD146-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells[J]. J Proteomics, 2014, 30(103): 153-169
- [5] Zhao B, Xu B, Hu W. Comprehensive proteome quantification reveals NgBR as a new regulator for epithelial-mesenchymal transition of breast tumor cells[J]. J Proteomics, 2015, 112: 38-52
- [6] Gilibert M, Launay S, Ginestier C, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1) overexpression in human breast cancer stem cells and resistance to olaparib[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104302
- [7] Onishi T, Hayashi N, Theriault RL, et al. Future directions of bone-targeted therapy for metastatic breast cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(11): 641-651
- [8] Haizhong M, Liang C, Wang G, et al. MicroRNA-Mediated Cancer Metastasis Regulation via Heterotypic Signals in the Microenvironment[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2014, 15(5): 455-458
- [9] Wang B, Li J, Sun M, et al. MiRNA expression in breast cancer varies with lymph node metastasis and other clinicopathologic features[J]. IUBMB Life, 2014, 66(5): 371-377
- [10] Fry SA, Sinclair J, Timms JF, et al. A targeted glycoproteomic approach identifies cadherin-5 as a novel biomarker of metastatic breast cancer[J]. Cancer Lett, 2013, 328(2): 335-344
- [11] Lagadec C, Romon R, Tastet C, et al. Ku86 is important for TrkA overexpression-induced breast cancer cell invasion [J]. Proteomics Clin Appl, 2010, 4(6-7): 580-590
- [12] Xing Y, Tang B, Zhu C, et al. N-myc downstream-regulated gene 4, up-regulated by tumor necrosis factor- α and nuclear factor kappa B, aggravates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting reperfusion injury salvage kinase pathway [J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111(2): 11
- [13] Bandyopadhyay S, Pai SK, Hirota S, et al. Role of the putative tumor metastasis suppressor gene Drg-1 in breast cancer progression [J]. Oncogene, 2004, 23(33): 5675-5681
- [14] Chua MS, Sun H, Cheung ST, et al. Overexpression of NDRG1 is an indicator of poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Mod Pathol, 2007, 20(1): 76-83

(下转第 169 页)

- 17-22
- [3] Geavlete P, Cauni V, Georgescu D, et al. Uteroscopy in proximal ureteral calculi: experience on 1238 cases [J]. *Urology*, 2009, 74(4): S76
- [4] Wignall GR, Canales BK, Denstedt JD, et al. Minimally invasive approaches to upper urinary tract urolithiasis [J]. *Urol Clin North Am*, 2008, 35(3): 441-454
- [5] Bagley DH. Uteroscopy: changing times and perspectives [J]. *Urol Clin North Am*, 2004, 31(1): 1-4
- [6] Hendriks AJ, Strijbos WE, de Knijff DW, et al. Treatment for extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study[J]. *J Endourol*, 1999, 13: 727-733
- [7] Feng CC, Wu Z, Jiang HW, et al. A new stone occlusion device for upper ureteral calculi: preliminary clinical outcomes[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2012, 21(5): 351-354
- [8] Farahat YA, Elbahnas YA, Elashry OM. A randomized prospective controlled study for assessment of different ureteral occlusion devices in prevention of stone migration during pneumatic lithotripsy [J]. *Urology*, 2011, 77(1): 30-35
- [9] Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Randomized trial of NTrap for proximal ureteral stones[J]. *Urology*, 2011, 77(3): 553-557
- [10] Dretler SP. The stone cone: A new generation of basketry [J]. *J Urol*, 2001, 165: 1593-1596
- [11] 陈奇, 王立鹤, 潘家骅, 等. 一种新型输尿管管路封堵器在输尿管镜钬激光碎石术中的应用初探 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(5): 358-360
- Chen Qi, Wang Li-he, Pan Jia-wei, et al. The application of a new ureteral occlusion device in ureteroscopic holmium laser lithotripsy: initial experience[J]. *Journal of clinical urology*, 2011, 26(5): 358-360
- [12] Lee Y H, Tsai J Y, Jiaan B P, et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for management of large upper third ureteral stones [J]. *J Urol*, 2006, 67(3): 480-484
- [13] Dretler SP. Uteroscopy for proximal ureteral calculi: Prevention of stone migration[J]. *J Endourol*, 2000, 14(7): 565-567
- [14] Robert M, Bennani A, Guiter J, et al. Treatment of 150 ureteric calculi with the lithoclast[J]. *Eur Urol*, 1994, 26: 212-215
- [15] Menezes P, Kumar PV, Timoney AG. A randomized trial comparing lithoclast with an electrokinetic lithotripter in the management of ureteric stones[J]. *BJU Int*, 2000, 85: 22-25
- [16] 李逊, 雷鸣, 袁坚, 等. 微创经皮肾穿刺取石和经尿道输尿管镜碎石治疗嵌顿性输尿管上段结石的疗效比较[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2004, 19(7): 388-390
- Li Xun, Lei Ming, Yuan Jian, et al. The comparison of Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy and Trans-urethral Uteroscopy Lithotripsy for impacted upper ureteric calculi [J]. *Journal of clinical urology*, 2004, 19(7): 388-389
- [17] Johnson DB, Pearle MS. Complications of ureteroscopy[J]. *Urol Clin North Am*, 2004, 31(1): 157-171
- [18] Schuster TG, Hollenbeck BK, Faerber GJ, et al. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors [J]. *Urology*, 2001, 166: 538
- [19] Meng H, Chen S, Chen G, et al. Renal subcapsular hemorrhage complicating ureterolithotripsy: an unknown complication of a known day-to-day procedure[J]. *Urol Int*, 2013, 91(3): 335-339
- [20] Chiu PK, Chan CK, Ma WK, et al. Subcapsular hematoma after ureteroscopy and laser lithotripsy [J]. *J Endourol*, 2013, 27 (9): 1115-1119

(上接第 140 页)

- [15] Chang JT, Wang HM, Chang KW, et al. Identification of differentially expressed genes in oral squamous cell carcinoma(OSCC): overexpression of NPM,CDK1 and NDRG1 and underexpression of CHES1 [J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(6): 942-949
- [16] Bandyopadhyay S, Pai SK, Gross SC, et al. The Drg-1 gene suppresses tumor metastasis in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (8): 1731-1736
- [17] Ulrix W, Swinnen JV, Heyns W, et al. The differentiation-related gene 1, Drg1, is markedly upregulated by androgens in LNCaP prostatic adenocarcinoma cells[J]. *FEBS Lett*, 1999, 455(1-2): 23-26
- [18] Salnikow K, Blagosklonny MV, Ryan H, et al. Carcinogenic nickel induces genes involved with hypoxic stress [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (1): 38-41
- [19] Semenza GL. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis[J]. *Oncogene*, 2013, 32(35): 4057-4063
- [20] Chen B, Zaveri PG, Longtine MS, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1) mediates pomegranate juice protection from apoptosis in hypoxic BeWo cells but not in primary human trophoblasts[J]. *Placenta*, 2015, 36(8): 847-853
- [21] Luo EC, Chang YC, Sher YP, et al. MicroRNA-769-3p down-regulates NDRG1 and enhances apoptosis in MCF-7 cells during reoxygenation[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5908
- [22] Sahni S, Bae DH, Lane DJ, et al. The metastasis suppressor, N-myc downstream-regulated gene 1 (NDRG1), inhibits stress-induced autophagy in cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 9692-709
- [23] Shi XH, Larkin JC, Chen B, et al. The expression and localization of N-myc downstream-regulated gene 1 in human trophoblasts[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75473