

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.013

胞质分裂作用因子 10 在肺癌诊断及预后中的意义 *

李昌盛 孙临奥 周雪峰 张德明 程尼涛

(武汉大学中南医院 / 武汉大学第二临床学院胸外科 湖北 武汉 430072)

摘要 目的:探讨胞质分裂作用因子 10(Dock10)在肺癌组织及癌旁组织中的表达及其在肺癌预后及诊断中的意义。**方法:**选取 2010 年 6 月至 2015 年 6 月期间我院收治的肺癌患者 98 例,检测其肺癌组织及癌旁组织中 Dock10 的表达情况。分析 Dock10 表达与患者临床病理特征的关系。分析患者预后的影响因素。分析 Dock10 在肺癌诊断中的价值及其表达与患者预后的关系。**结果:**肺癌组织中 Dock10 mRNA 及蛋白表达水平、平均表达量均高于癌旁组织($P<0.05$)。Dock10 表达与肿瘤大小、TNM 分期、分化程度有关($P<0.05$)。COX 比例风险回归分析结果显示,吸烟史、TNM 分期、分化程度、Dock10 表达均为肺癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示 Dock10 诊断肺癌的曲线下面积及最佳诊断临界值分别为 0.894、1.877 ng/mL,具有一定诊断价值。Dock10 低表达患者的 5 年生存率高于 Dock10 高表达患者($P<0.05$)。**结论:**Dock10 对肺癌的临床诊断和预后具有一定意义,可能作为一种潜在的肺癌诊断和预后评估辅助指标。

关键词:胞质分裂作用因子 10; 诊断; 预后; 肺癌; 影响因素

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2258-05

Significance of Dedicator of Cytokinesis 10 in Diagnosis and Prognosis of Lung Cancer*

LI Chang-sheng, SUN Lin-ao, ZHOU Xue-feng, ZHANG De-ming, CHENG Ni-tao

(Thoracic Surgery, Central South Hospital of Wuhan University/The Second Clinical College of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430072, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of dedicator of cytokinesis 10 (Dock10) in lung cancer tissues and adjacent tissues and its significance in the prognosis and diagnosis of lung cancer. **Methods:** 98 patients with lung cancer in our hospital from June 2010 to June 2015 were selected, and the expression of Dock10 in lung cancer tissues and adjacent tissues were detected. The relationship between the expression of Dock10 and clinicopathological features was analyzed. The influencing factors of prognosis were analyzed. The value of Dock10 in the diagnosis of lung cancer and the relationship between its expression and prognosis were analyzed. **Result:** The expression levels and average expression quantity of Dock10 mRNA and protein in lung cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of Dock10 was correlated with tumor size, TNM stage and degree differentiation ($P<0.05$). Cox proportional hazards regression analysis showed that smoking history, TNM stage, differentiation degree and expression of Dock10 were the influencing factors for the prognosis of patients with lung cancer ($P<0.05$). The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve and the optimal critical value of Dock 10 for diagnosis of lung cancer were 0.894 and 1.877 ng/mL, respectively, which had certain diagnostic value. The 5-year survival rate of patients with low expression of Dock10 was higher than that of patients with high expression of Dock10 ($P<0.05$). **Conclusion:** Dock10 has a certain significance in the clinical diagnosis and prognosis of lung cancer, and may be used as a potential auxiliary index for the diagnosis and prognosis of lung cancer.

Key words: Dedicator of cytokinesis 10; Diagnosis; Prognosis; Lung cancer; Influencing factors

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

Article ID: 1673-6273(2021)12-2258-05

前言

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,对人类健康构成极大威胁^[1-3]。尽管医学领域有关肺癌的治疗在外科手术、化疗、放疗和新型治疗方法等方面取得了很大进展,但由于肺癌早期无明显症状,患者确诊时通常已处于晚期,且其耐药、转移率高,患者

5 年生存率仍然较低^[4-6]。因此,寻找潜在的肺癌分子生物学标志物,对患者选择最佳治疗策略和改善预后具有重要意义。近年来,有研究表明胞质分裂作用因子(Dock)家族与疾病和肿瘤发生发展有着密切的关系^[7,8]。Dock10 是 Dock 家族的成员之一,参与细胞分化、增殖、迁移和侵袭,其异常表达在多种肿瘤的发生发展中起着重要作用^[9]。但 Dock10 在肺癌中的作用尚

* 基金项目:湖北省科技计划项目(2017CFB635)

作者简介:李昌盛(1987-),男,博士,主治医师,研究方向:肺癌发病机制及治疗,E-mail: hblsheng@126.com

(收稿日期:2021-01-08 接受日期:2021-01-30)

不明确。因此,本研究检测了 98 例肺癌组织及癌旁组织中 Dock10 的表达情况,探讨 Dock10 在肺癌诊断及预后中的意义,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 6 月至 2015 年 6 月期间我院收治的肺癌患者 98 例,男 77 例,女 21 例,年龄 29~78 岁,平均(57.53±12.91)岁。纳入标准:(1)所有患者均经病理诊断确诊为肺癌;(2)TNM 分期为 I~III 期;(3)手术前均未接受放疗、化疗等任何形式的抗肿瘤治疗;(4)均具备手术指征且择期完成手术并获取标本。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)合并精神疾病或意识障碍,不能配合研究者;(3)预计生存时间不足 6 个月者;(4)随访失访或临床资料不全者。患者及其家属均知情研究且签署同意书,本研究经我院伦理委员会批准进行。

1.2 方法

1.2.1 逆转录定量聚合酶链反应(RT-qPCR) 所有组织都是用液氮罐收集并储存于-80℃冰箱中。采用 TRIzol 提取总 RNA,用 QuantiFast RT-PCR 试剂盒反转录成 cDNA,QuantiTect-SYBR-Green-PCR 检测 Dock10 的表达。GAPDH 作为内参。Dock10 的引物序列为 5'-GATCTCTTGGAACCTGAGTC-3' 和 5'-ATTCCTCTGGAAGTCCCTTG-3',GAPDH 的引物序列为 5'-CCAGGTGGTCTCCTCTGA-3' 和 5'-GCTGTAGC-CAAATCGTTGT-3'。2^{-ΔΔCt} 分析 mRNA 相对表达量。

1.2.2 蛋白质印迹实验(Western-blotting) 使用 RIPA 裂解液提取组织总蛋白,用 10%SDS-PAGE 电泳分离蛋白后转移至 PVDF 膜。用 5%无脂牛奶在 TBST 中封闭膜 30 分钟,然后用 Dock10(Biorbyt, Helix Center, 美国)和 GAPDH(Proteintech, 武汉, 中国)抗体在 4℃下孵育过夜。在 TBST 中洗涤 3 次,每次 5 分钟后,在室温下用 2.5%脱脂乳在 TBST 与二抗孵育膜中 1 小时。使用 ECL Plus Western Blotting 检测试剂(GE Healthcare)检测蛋白质印迹。

1.2.3 免疫组织化学(IHC) 石蜡切片用二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡,0.01 mol/l EDTA 缓冲液(pH 9.0)进行抗原修复,3%过氧化氢室温孵育 15 min,阻断内源性过氧化物酶,血清封闭后加入 Dock 10 抗体(1:200, Bioss Corp, 中国),4℃湿盒中孵育过夜。加入二抗在室温下孵育 30 分钟后加入 DAB 显色液,终止显色后,复染,脱水,封片后采集图像。

1.2.4 酶联免疫吸附法(ELISA) 依据试剂盒说明书准备样品和标准品,37℃反应 30 分钟,洗板 3 次,加入酶标试剂,37℃反应 30 分钟,洗板 3 次;加入显色液,37℃反应 10 分钟,加入终止液,15 分钟内读取 OD 值。

1.2.5 临床资料 采用医院自制的临床资料调查表收集患者的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、TNM 分期、分化程度。调查表由经过培训且合格的研究员协助患者及其家属完成填写,并立即回收整理,确认无误后录入。

1.3 随访

对所有患者进行为期 5 年的随访,随访方式为电话随访或门诊复查,随访截止日期为 2020 年 6 月 30 日,随访终止事件为患者死亡或随访截止。

1.4 统计方法

采用 Excel 录入数据并建立数据库,运用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差(Mean±SD)表示,比较采用单因素方差分析和独立样本 t 检验。肺癌患者预后的影响因素采用 COX 比例风险回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Dock10 在肺癌诊断中的价值。采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验分析 Dock10 与患者预后的关系。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Dock10 在肺癌组织及癌旁组织中的表达情况比较

肺癌组织中 Dock10 mRNA 和蛋白表达水平平均高于癌旁组织($P<0.05$)。肺癌组织中 Dock10 平均表达量为(2.91±0.15) ng/mL,高于癌旁组织的(1.09±0.07) ng/mL($t=108.845, P=0.000$)。见图 1。

2.2 Dock10 表达与肺癌患者临床病理特征的关系

Dock10 表达与肿瘤大小、分化程度、TNM 分期有关($P<0.05$),而与年龄、性别、吸烟史无关($P>0.05$)。见表 1。

2.3 肺癌患者预后影响因素的 COX 比例风险回归分析

以肺癌患者预后为因变量,性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、TNM 分期、分化程度、Dock10 表达为自变量,纳入 COX 比例风险回归分析模型,结果显示吸烟史、TNM 分期、分化程度、Dock10 表达均为肺癌患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

2.4 Dock10 在肺癌诊断中的价值

根据 ROC 曲线分析结果显示,Dock10 诊断肺癌的曲线下面积为 0.894,最佳诊断临界值为 1.877 ng/mL(敏感性=0.714,特异性=0.857),具有一定诊断价值。见图 2。

2.5 Dock10 与肺癌患者预后的关系

随访 5 年,失访 4 例患者,94 例患者中生存 30 例,死亡 64 例。Dock10 高表达患者的中位生存期为 32 个月,低于 Dock10 低表达患者的 52 个月。Dock10 低表达患者的 5 年生存率为 42.59%(23/54),高于 Dock10 高表达患者的 17.50%(7/40)(Logrank $\chi^2=6.658, P=0.010$)。见图 3。

3 讨论

Dock 家族蛋白是 Rho GTPase Rac 和 Cdc42 的保守交换因子^[10,11]。根据序列相似性和结构域组成,Dock 家族蛋白可分为 4 大亚类:Dock-A、Dock-B、Dock-C 和 Dock-D。Dock-A 和 Dock-B 蛋白是 GTPase Rac 的交换因子,Dock-C 蛋白被认为是 Rac 和 Cdc42 的鸟苷酸交换因子,Dock-D 蛋白是 Cdc42 的鸟苷酸交换因子。其家族包含 11 种蛋白,分别为 Dock 1 到 Dock 11^[12]。Dock 基因家族在各类疾病,包括肿瘤的发生发展中起着重要作用^[13-15],尤其在肌动蛋白骨架、细胞粘附和迁移的调控中的作用。研究显示,Dock1 与乳腺癌细胞的生长运动显著相关^[16]。常染色体隐性 Dock2 缺乏症是一种新的多效性孟德尔遗传病,具有造血和非造血细胞免疫缺陷^[17,18]。注意缺陷多动障碍(ADHD)表型与 Dock 3 相关^[19]。人类癌细胞中 Dock4 的突变可能导致细胞连接性的丧失,甚至导致更严重的表型改变^[20]。Dock 5 和 Dock1 共同调节人结肠癌细胞模型中肠上皮细胞的增殖和迁移^[21]。Dock8 突变的常染色体隐性缺失可能导致 Dock8 免疫缺陷综合征(DIDS)^[22,23]。

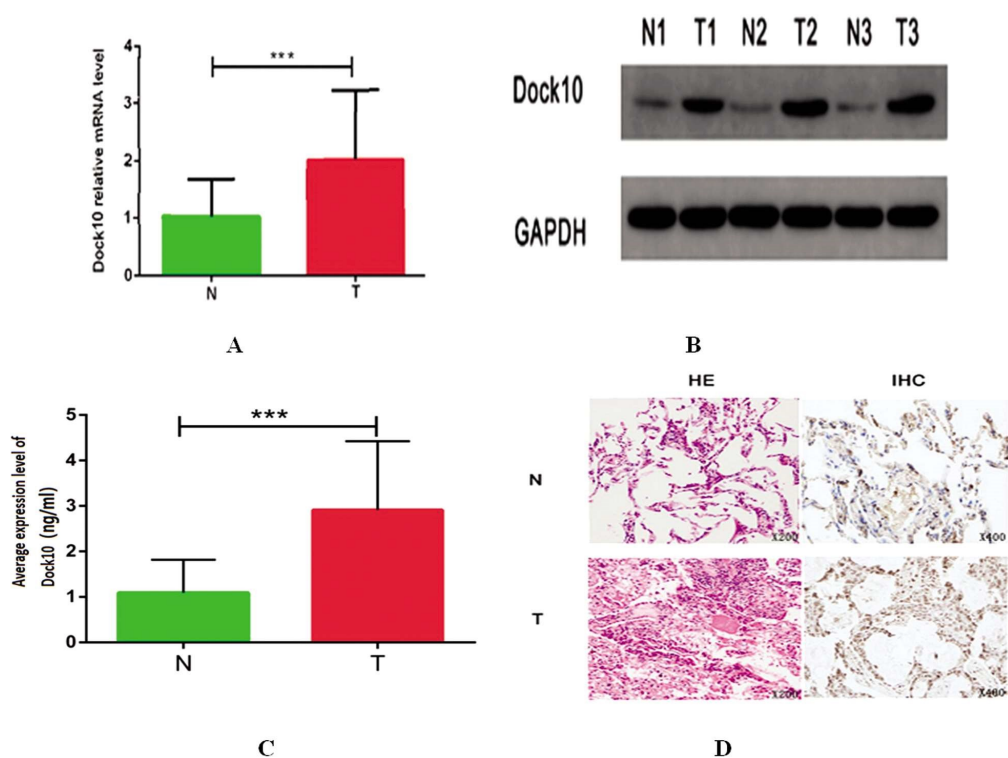


图 1 Dock10 在肺癌组织及癌旁组织中的表达情况

Fig.1 Expression of Dock10 in lung cancer and adjacent tissues

Note: N: paracancerous tissue, T: lung cancer tissue, HE: hematoxylin-eosin staining. A: Expression of Dock10 mRNA in lung cancer tissues and adjacent tissues. B: Expression of Dock10 protein in lung cancer tissues and adjacent tissues. C: The average expression of Dock10 in lung cancer and adjacent tissues. D: Staining of Dock 10 in lung cancer tissues and adjacent tissues.

表 1 Dock10 表达与肺癌患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Relationship between expression of Dock10 and clinicopathological features of patients with lung cancer ($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological features	n	Average expression quantity of Dock10(ng/mL)	F/t	P
Age(years)			1.125	0.270
≤ 55	44	2.94± 0.24		
>55	54	2.89± 0.20		
Gender			1.973	0.052
Male	77	2.95± 0.20		
Female	21	2.85± 0.24		
Smoking history			1.323	0.189
Yes	68	2.97± 0.30		
No	30	2.89± 0.21		
Tumor size(cm)			6.159	0.000
<3.0	76	2.42± 0.13		
≥ 3.0	22	4.62± 0.28		
TNM stage			13.781	0.000
I	60	2.45± 0.17		
II	29	3.17± 0.26		
III	9	5.15± 0.30		
Degree differentiation			11.549	0.000
High	68	2.30± 0.14		
Medium	20	3.52± 0.12		
Low	10	5.85± 0.20		

表 2 肺癌患者预后影响因素的 COX 比例风险回归分析

Table 2 Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in patients with lung cancer

Variable	b	SE	HR	95%CI	Wald χ^2	P
Gender	-0.359	0.318	1.473	0.763~2.843	4.759	0.249
Age	-0.071	0.473	0.909	0.434~1.906	1.478	0.801
Smoking history	0.011	0.005	1.977	1.468~2.439	8.944	0.001
Tumor size	0.076	0.377	0.800	0.358~1.789	3.154	0.587
TNM stage	-0.569	0.356	2.000	1.101~3.636	7.015	0.023
Degree differentiation	0.688	0.298	4.695	2.397~6.194	9.456	0.000
Expression of Dock 10	0.297	0.221	2.862	1.078~3.600	7.487	0.035

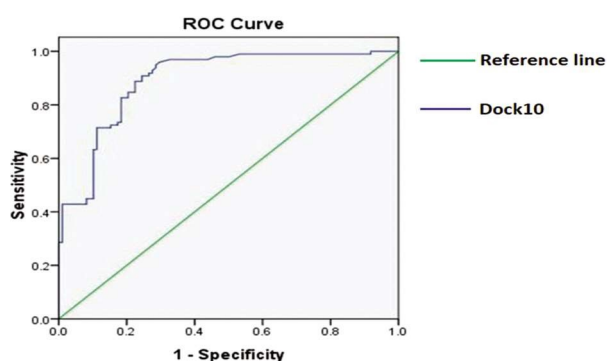


图 2 Dock10 对肺癌诊断价值的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of Dock10 in the diagnosis of lung cancer

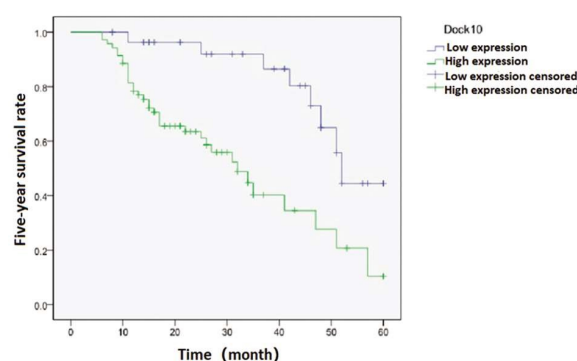


图 3 不同 Dock10 表达情况肺癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.3 Kaplan-Meier survival curve of patients with lung cancer with different Dock10 expression

肿瘤细胞的恶性转化的标志是其侵袭行为。阿米巴迁移和间充质转化大大增强了肿瘤细胞的侵袭和迁移能力。一项研究表明,Dock10 在细胞阿米巴迁移中起着重要作用^[24]。沉默 Dock10 的表达可以增加 Rac 的活性,促进其向间充质迁移的转化,抑制 Dock10 和 Rac 的表达,可以起到抑制阿米巴迁移和间充质迁移的作用,从而减少侵袭^[25]。在黑色素瘤细胞中,Dock10 诱导 Cdc42/NWASP/PAK2 轴特异性地驱动阿米巴侵袭。肿瘤的发生发展与上皮间质转化(EMT)密切相关。在 EMT 中,白细胞介素(IL)-4 起着重要作用,IL-4 是头颈部鳞状细胞癌 EMT 中最强的诱导基因之一^[26]。在慢性淋巴细胞白血病中,Dock10 可诱导 IL-4 的表达^[27],Techasen 发现 LPS 激活的巨噬细胞产生并分泌 IL-4、IL-10、IL-6 等细胞因子,进而改变 EMT 相关基因在胆管癌细胞系中的分布。转化生长因子(TGF)- β 1 和 IL-4 协同促进上皮细胞向间充质细胞的形态转化,从而增强 TGF- β 1 抑制 E-cadherin 表达的能力^[28]。在肝细胞癌中,Dock 信号通路下游基因 RhoA 的激活在自分泌活动诱导的细胞迁移中发挥作用。另一个信号通路基因 Cdc42 蛋白的下调可能抑制肝癌的发生。另据报道,Dock10 作为 Cdc42 和 Rac1 的鸟苷酸调节因子,可影响宫颈癌上皮 HeLa 细胞的形态、延伸和肌细胞蛋白^[29]。因此,Dock10 在许多肿瘤的发生发展中起着重要作用,但在肺癌中的作用尚不清楚。

本研究结果表明,Dock10 在肺癌组织中表达明显高于癌旁组织,提示 Dock10 可能是一种促癌基因,其高表达可能与肺癌的形成有关。此外,Dock10 在低分化甲状腺乳头状癌、黑色素瘤、慢性淋巴细胞白血病、头颈部鳞状细胞癌和宫颈癌中也

有高表达,这些研究结果均可佐证本研究结论^[30,31]。然而,有报道显示 Dock10 主要在肝细胞癌中低表达,但在更具侵袭性的肿瘤中几乎无法检测到^[32],提示 Dock10 的表达可能与肿瘤异质性有关。此外,本研究还探讨了临床病理特征与 Dock10 在肺癌中表达的关系。结果显示,Dock10 的表达与肿瘤大小有关,提示 Dock10 的过度表达可能有助于肿瘤细胞的生长和增殖;Dock10 的表达与分化程度及 TNM 分期有关,提示 Dock10 的高表达与肺癌的进展有关。此外,进一步的生存分析及 COX 比例风险回归分析显示 Dock10 表达与患者预后相关且其是肺癌的预后影响因素。提示 Dock10 是肺癌的一个预后因素,高 Dock10 的表达可能促进肿瘤的进展,导致不良预后。Dock10 可能是肺癌进展的潜在预测因子。同时本研究结果表明它也是一种潜在的肺癌诊断生物标志物。值得注意的是,Dock10 通过调节细胞分化、增殖、迁移或侵袭来促进肺癌的发生发展的机制有待后续深入的研究分析。

综上所述,Dock10 诊断肺癌的价值较高,且其是肺癌患者预后的影响因素之一,可能作为一种潜在的肺癌诊断和预后评估辅助指标。

参考文献(References)

- [1] Luo Q, Steinberg J, Yu XQ, et al. How Well Have Projected Lung Cancer Rates Predicted the Actual Observed Rates? [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(2): 437-445
- [2] Guariglia A, Davies IJ, Kanellakis NI. Evaluation of cardiovascular risk in a lung cancer screening cohort: what value does it bring? [J]. Breathe (Sheff), 2020, 16(4): 200204

- [3] 孙党泽, 丁超, 朱昌生, 等. miR-199a-3p 负调控 CBX7 影响肺癌细胞 NCI-H460 的生物学行为研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (3): 455-459, 496
- [4] Wang X, Wang Y, Feng L, et al. Elevated expression of lung development-related protein HSP90 β indicates poor prognosis in non-small cell lung cancer through affecting the cell cycle and apoptosis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 82
- [5] Zha LF, Zhang LD, Pan HM, et al. Upregulation of lncRNA NCK1-AS1 predicts poor prognosis and contributes to non-small cell lung cancer proliferation by regulating CDK1 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(3): 1351-1357
- [6] Oh JY, Lee YS, Min KH, et al. Impact and prognosis of lung cancer in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema [J]. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 2020, 37(4): e2020020
- [7] Kiyokawa E, Shoji H, Daikoku T. The suppression of DOCK family members by their specific inhibitors induces the cell fusion of human trophoblastic cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529(4): 1173-1179
- [8] Chen Y, Chen Y, Yin W, et al. The regulation of DOCK family proteins on T and B cells[J]. J Leukoc Biol, 2021, 109(2): 383-394
- [9] Parrado A. Expression of DOCK10.1 protein revealed with a specific antiserum: insights into regulation of first exon isoforms of DOCK10 [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4): 3003-3010
- [10] Ruiz-Lafuente N, Minguela A, Muro M, et al. The role of DOCK10 in the regulation of the transcriptome and aging [J]. Heliyon, 2019, 5 (3): e01391
- [11] Shin S, Buel GR, Nagiec MJ, et al. ERK2 regulates epithelial-to-mesenchymal plasticity through DOCK10-dependent Rac1/FoxO1 activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(8): 2967-2976
- [12] Shah V, Scott-Coombes D, Varma M. Cancer Overdiagnosis: Pathologists in the Dock[J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(7): 781
- [13] Frank SR, Köllmann CP, van Lith de Jeude JF, et al. The focal adhesion-associated proteins DOCK5 and GIT2 comprise a rheostat in control of epithelial invasion[J]. Oncogene, 2017, 36(13): 1816-1828
- [14] Yu JR, Tai Y, Jin Y, et al. TGF- β /Smad signaling through DOCK4 facilitates lung adenocarcinoma metastasis [J]. Genes Dev, 2015, 29 (3): 250-261
- [15] Miyamoto Y, Yamauchi J, Sanbe A, et al. Dock6, a Dock-C subfamily guanine nucleotide exchanger, has the dual specificity for Rac1 and Cdc42 and regulates neurite outgrowth [J]. Exp Cell Res, 2007, 313 (4): 791-804
- [16] Chiang SK, Chang WC, Chen SE, et al. DOCK1 Regulates Growth and Motility through the RRP1B-Claudin-1 Pathway in Claudin-Low Breast Cancer Cells[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(11): 1762
- [17] Mahajan VS, Demissie E, Alsufyani F, et al. DOCK2 Sets the Threshold for Entry into the Virtual Memory CD8⁺T Cell Compartment by Negatively Regulating Tonic TCR Triggering [J]. J Immunol, 2020, 204(1): 49-57
- [18] Moens L, Gouwy M, Bosch B, et al. Human DOCK2 Deficiency: Report of a Novel Mutation and Evidence for Neutrophil Dysfunction[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(3): 298-308
- [19] de Silva MG, Elliott K, Dahl HH, et al. Disruption of a novel member of a sodium/hydrogen exchanger family and DOCK3 is associated with an attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype [J]. J Med Genet, 2003, 40(10): 733-740
- [20] Yajnik V, Paulding C, Sordella R, et al. DOCK4, a GTPase activator, is disrupted during tumorigenesis[J]. Cell, 2003, 112(5): 673-684
- [21] Sanders MA, Ampasala D, Basson MD. DOCK5 and DOCK1 regulate Caco-2 intestinal epithelial cell spreading and migration on collagen IV[J]. J Biol Chem, 2009, 284(1): 27-35
- [22] Rubio-Gonzalez B, Frieden IJ, McCalmont TH, et al. Folliculotropic mycosis fungoides driven by DOCK8 immunodeficiency syndrome [J]. Pediatr Dermatol, 2021, 38(1): 229-232
- [23] Mandola AB, Levy J, Nahum A, et al. Neutrophil Functions in Immunodeficiency Due to DOCK8 Deficiency[J]. Immunol Invest, 2019, 48(4): 431-439
- [24] Gadea G, Blangy A. Dock-family exchange factors in cell migration and disease[J]. Eur J Cell Biol, 2014, 93(10-12): 466-477
- [25] Gadea G, Sanz-Moreno V, Self A, et al. DOCK10-mediated Cdc42 activation is necessary for amoeboid invasion of melanoma cells[J]. Curr Biol, 2008, 18(19): 1456-1465
- [26] Chiarella E, Lombardo N, Lobello N, et al. Nasal Polyposis: Insights in Epithelial-Mesenchymal Transition and Differentiation of Polyp Mesenchymal Stem Cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6878
- [27] Yelo E, Bernardo MV, Gimeno L, et al. Dock10, a novel C2H protein selectively induced by interleukin-4 in human B lymphocytes[J]. Mol Immunol, 2008, 45(12): 3411-3418
- [28] Wei L, Shao N, Peng Y, et al. Inhibition of Cathepsin S Restores TGF- β -induced Epithelial-to-mesenchymal Transition and Tight Junction Turnover in Glioblastoma Cells [J]. J Cancer, 2021, 12(6): 1592-1603
- [29] Ruiz-Lafuente N, Alcaraz-García MJ, García-Serna AM, et al. Dock10, a Cdc42 and Rac1 GEF, induces loss of elongation, filopodia, and ruffles in cervical cancer epithelial HeLa cells [J]. Biol Open, 2015, 4(5): 627-635
- [30] Humtsoe JO, Koya E, Pham E, et al. Transcriptional profiling identifies upregulated genes following induction of epithelial-mesenchymal transition in squamous carcinoma cells [J]. Exp Cell Res, 2012, 318 (4): 379-390
- [31] Fluge O, Bruland O, Akslen LA, et al. Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas [J]. Thyroid, 2006, 16(2): 161-175
- [32] 张文君, 杨红, 胡涛涛, 等. DOCK10 基因在肝癌中的突变和表达分析及对肝胆管癌细胞增殖和迁移的影响 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2018, 44(4): 1-8