

## 过表达丝裂原诱导基因6对子宫内膜癌细胞凋亡和侵袭力的影响

徐 炜<sup>1</sup>, 施 秀<sup>2</sup>, 晋一超<sup>1</sup>, 戴辉华<sup>1</sup>, 王秀丽<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院妇科, 江苏 南京 210036; <sup>2</sup>苏州大学附属第一医院妇产科, 江苏 苏州 215006)

**[摘要]** 目的: 观察过表达丝裂原诱导基因6(mitogen-inducible gene 6, MIG6)对子宫内膜腺癌细胞(Ishikawa cell)增殖、凋亡和侵袭能力的影响。方法: 脂质体法介导MIG6过表达质粒转染Ishikawa细胞, 采用实时荧光定量PCR和Western blot检测转染前、后MIG6表达变化; 流式细胞仪检测细胞凋亡的变化; Western blot检测凋亡相关蛋白和周期蛋白的表达; 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)标记法检测细胞增殖情况; Transwell检测细胞侵袭能力的变化。结果: 转染MIG6过表达质粒后, Ishikawa细胞中MIG6 mRNA和蛋白的水平分别为对照组的24.2倍和2.8倍, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。增加Ishikawa细胞中MIG6表达后, 裂解的半胱氨酰天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved caspase 3)表达显著上升( $P < 0.05$ ); 早期凋亡率、晚期凋亡率分别较对照组升高1.7倍( $P < 0.01$ )、2.7倍( $P < 0.05$ ); Cyclin D1蛋白表达明显下降( $P < 0.05$ ), ERK蛋白磷酸化水平下降, pERK/ERK比值降低( $P < 0.05$ ); 细胞增殖率由(43.4 ± 2.4)%下降至(30.5 ± 4.3)%( $P < 0.05$ ); 穿过Transwell膜的细胞数从(36.2 ± 6.9)个下降至(26.2 ± 3.8)个( $P < 0.05$ )。结论: MIG6表达上调能抑制Ishikawa细胞的增殖水平和侵袭能力, 并促进其凋亡。

**[关键词]** 丝裂原诱导基因6; 子宫内膜癌; 增殖; 凋亡; 侵袭

**[中图分类号]** R737.33

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)05-626-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20150506

## Effects of mitogen-inducible gene 6(MIG6) on apoptosis, proliferation and invasion of endometrial carcinoma

Xu Wei<sup>1</sup>, Shi Xiu<sup>2</sup>, Jin Yichao<sup>1</sup>, Dai Huihua<sup>1</sup>, Wang Xiuli<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210036; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of over-expressed mitogen-inducible gene 6(MIG6) on apoptosis, proliferation and invasion of endometrial carcinoma cell. **Methods:** Ishikawa cells were transfected with MIG6 over-expressed plasmid by Lipofectamine 2000, and quantitative RT-PCR and Western Blotting were adopted to detect the expression level of MIG6 before and after transfection. Cell apoptosis and proliferation were measured by flow cytometry and BrdU incorporation assay, respectively. Expression of cleaved caspase 3 and Cyclin D1 was determined by Western Blotting. Invasive potential of Ishikawa cells was tested using Transwell assay. **Results:** Both mRNA and protein levels of MIG6 in Ishikawa cells transfected with MIG6 over-expression plasmid were significantly higher than those of negative control group. Fold changes were 24.2 and 2.8, respectively. Up-regulated MIG6 expression for 48 h, the expression of cleaved caspase 3 was significantly elevated ( $P < 0.05$ ), and the early apoptosis rate and late apoptosis rate was 1.7 times and 2.7 times more than that of negative control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ); the expressions of cyclin D1 and phosphorylation of ERK were both down-regulated significantly ( $P < 0.05$ ), BrdU incorporation rate decreased from 43.4 ± 2.4% to 30.5 ± 4.3% ( $P < 0.05$ ); meanwhile, the amount of trans-membrane cells decreased from 36.2 ± 6.9 to 26.2 ± 3.8 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Up-regulation of MIG6 inhibits proliferation and invasion, while promotes apoptosis of endometrial carcinoma Ishikawa cells in vitro.

**[Key words]** mitogen-inducible gene 6; endometrial carcinoma; proliferation; apoptosis; invasion

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(05): 626-630, 643]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81070471); 江苏省“十二五”兴卫工程重点人才资助(RC201161)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xiuli\_2266@163.com

丝裂原诱导基因 6 (mitogen-inducible gene 6, MIG6) 是哺乳细胞内最早证实存在的表皮生长因子受体 (EGFR) 诱导反馈抑制因子, 可通过抑制 EGFR 信号转导途径调控细胞的有丝分裂、凋亡、应激等活动<sup>[1]</sup>。MIG6 定位于人染色体 1p36, 与肺癌、乳腺癌、肝癌、甲状腺癌等多种组织肿瘤的发生呈负相关<sup>[2-5]</sup>。在女性子宫中, MIG6 是孕酮信号的重要转接蛋白之一。Kim 等<sup>[6-7]</sup>和 Jeong 等<sup>[8]</sup>采用基因敲除小鼠的研究显示, MIG6 能通过介导孕酮活性而抑制雌激素诱导的子宫内膜增生, 基因敲除 MIG6 会导致子宫内膜癌的发生。本研究采用 MIG6 过表达质粒转染子宫内膜腺癌细胞株 Ishikawa, 观察增加 Ishikawa 细胞中 MIG6 表达后对细胞增殖、凋亡和侵袭能力的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人高分化子宫内膜腺癌 Ishikawa 细胞株(南京大学模式动物研究所惠赠), MIG6 过表达质粒及空载体质粒 (OriGene 公司, 北京), Opti-MEM (Gibco 公司, 美国), Lipofectamine 2000、TRIzol Reagent (Invitrogen 公司, 美国), SYBR green、逆转录试剂盒 (TaKaRa 公司, 日本), 抗 MIG6 抗体 (Santa Cruz Biotechnology 公司, 美国), 抗 Caspase3 抗体 (Cell Signal Technology 公司, 美国), 抗 Cyclin D1 抗体 (Abcam 公司, 美国), 抗 GAPDH 抗体 (Bioworld 公司, 美国), HRP 标记山羊抗兔 IgG、HRP 标记山羊抗鼠 IgG (北京中杉金桥), ECL 试剂盒 (Millipore 公司, 美国), BrdU 试剂盒 (罗氏公司, 美国), Transwell 小室 (Millipore 公司, 美国), Matrigel™ 基质基底膜、Annexin V/PI 流式凋亡试剂盒 (BD Biosciences 公司, 美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养与转染

含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基常规培养 Ishikawa 细胞, 实验分 2 组: 阴性对照组: 转染空载体质粒; 实验组 (过表达组): 转染 MIG6 过表达质粒。Ishikawa 细胞以  $2 \times 10^5$  个/孔的密度接种至 6 孔板中, 37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养 24 h, 待细胞贴壁达 70%~80% 时进行转染。每孔转染质粒 4 μg, 参照 Lipofectamine 2000 说明书操作。转染后 24 h 和 48 h 收集细胞进行后续试验。

#### 1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测目标分子 mRNA 表达

转染质粒后 48 h 收集细胞, TRIzol 法提取

RNA, 取 1 μg 总 RNA 在 20 μL 反应体系中逆转录生成 cDNA。MIG6、GAPDH 引物根据 GenBank 中的 mRNA 序列采用 Oligo5.0 软件进行设计, 由 Invitrogen 公司合成。MIG6 正向引物序列: 5'-CTG GAGCAGTCGCAGTGAG-3', 反向引物序列: 5'-GC-CATTCATCGGAGCAGATTTG-3', 扩增长度为 137 bp, GAPDH 正向引物序列: 5'-GAAGGTCGGAGT CAACGGATTT-3', 反向引物序列: 5'-CTGGAA-GATGGTGATGGGATTTTC-3', 扩增长度为 223 bp。7700 型实时荧光定量 PCR 仪 (Applied Biosystems 公司, 美国) 进行扩增和检测。扩增反应条件: 95℃ 1 min, 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 共 40 个循环。熔解曲线反应条件: 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 95℃ 15 s。根据公式  $2^{-\Delta\Delta CT}$  计算目的基因与内参基因磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 的相对表达量。

#### 1.2.3 Western blot 检测目标分子蛋白表达

转染质粒 48 h 后收集细胞抽提总蛋白, 二辛可宁酸 (BCA) 法测定蛋白浓度, 12% 的十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 分离蛋白, 湿转法转膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 一抗 4℃ 过夜后洗膜, HRP 标记的二抗室温孵育 1 h, 洗膜后 ECL 试剂盒显影特异蛋白条带。采用天能 Gel Image System 分析软件进行灰度值分析, 以目的蛋白与内参蛋白条带灰度值的比值均数作为各蛋白的相对表达量。

#### 1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡

转染后 48 h 消化、收集各组细胞, PBS 洗涤后离心, 加入 200 μL 结合缓冲液、5 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI, 混匀后室温避光放置 15 min, 上机检测。每个样本收集 10 000 个细胞荧光信号, 检测并分析早期凋亡细胞 (Annexin V<sup>+</sup>、PI<sup>-</sup>)、晚期凋亡细胞 (Annexin V<sup>+</sup>、PI<sup>+</sup>) 所占比例。

#### 1.2.5 BrdU 标记法检测细胞增殖能力

细胞转染 24 h 后, 加入终浓度为 10 μmol/L 的 BrdU 进行标记, 置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中继续培养 2 h, PBS 洗 3 遍。75% 乙醇于 -20℃ 固定 30 min, PBS 洗 3 遍。加入抗 BrdU 抗体 (1:100), 37℃ 孵育 30 min, 洗 3 遍。加入抗小鼠的荧光二抗 (1:50), 37℃ 反应 1 h, PBS 洗 3 遍。加入 DAPI 染色 5 min, PBS 洗 3 遍后荧光显微镜下观察拍照。每组取 6 个不同视野, 同一视野下分别拍摄激发光 488 nm 时发出绿色荧光的细胞 (BrdU 阳性) 和激发光 358 nm 时发出蓝色荧光的细胞 (DAPI 阳性, 即总细胞), 2 张照片重叠, 计算 BrdU 阳性细胞在所有细胞中所占比例, 即 BrdU 掺入率。

### 1.2.6 Transwell 实验检测细胞侵袭能力

8 μm 孔径聚碳酸酯膜的 Transwell 小室放置于预冷过的 24 孔中,Matrigel 胶与无血清培养液 1:8 稀释,取 100 μL 加入 Transwell 上室中,37°C 放置 2 h。在 24 孔板中每孔加入 600 μL 无血清 DMEM 培养液,Transwell 上室中加入 200 μL 无血清 DMEM 培养液,水化 1 h。收集转染后 24 h 的各组细胞,用无血清培养液调整为  $1 \times 10^6$  个/mL 的细胞悬液,取出 100 μL 细胞悬液加入上室中,下室中液体更换为 600 μL 含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液。37°C 孵育 24 h 后用棉签擦去上室胶表面的细胞,膜下方的细胞用甲醇固定 20 min,0.1% 结晶紫染色 30 min,低倍、高倍显微镜下分别拍照。每组计数 6 个高倍视野( $\times 200$ )中穿过膜的细胞数,取平均值。

### 1.3 统计学方法

数据采用 SPSS20.0 统计软件进行处理与分析,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,经方差

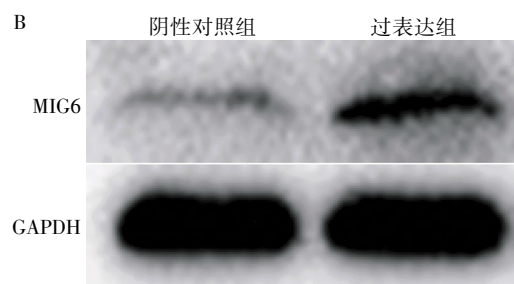
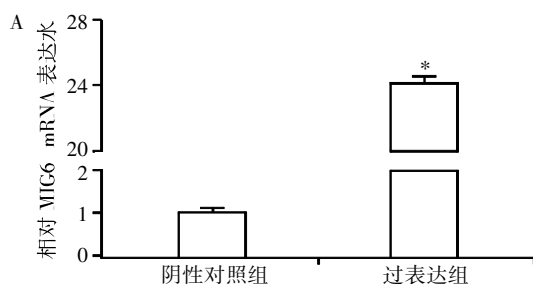
齐性检验,实验数据均具有方差齐性,以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。每组实验独立重复 3 次及以上。

## 2 结果

### 2.1 Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 MIG6 表达水平的变化

Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,实时定量 PCR 检测 MIG6 的 mRNA 表达水平。结果显示,阴性对照组 MIG6 mRNA 相对值为  $0.21 \pm 0.06$ ,MIG6 过表达组 mRNA 相对值为  $5.08 \pm 0.41$ ,是阴性对照组的 24.2 倍,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 1A)。Western blot 结果显示,Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,MIG6 蛋白表达水平较阴性对照组升高了 2.8 倍,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 1B)。

### 2.2 MIG6 过表达后 Ishikawa 细胞凋亡率的变化



A:实时定量 PCR 检测 MIG6 mRNA 表达水平;与阴性对照组相比,\* $P < 0.05$ , $n=3$ 。B:Western blot 检测 MIG6 蛋白表达水平。

图 1 转染 MIG6 过表达质粒后 Ishikawa 细胞中 MIG6 的表达

Figure 1 MIG6 protein expression after transfected with MIG6 over-expressed plasmid

Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,细胞总凋亡率为  $(14.9 \pm 4.0)\%$ ,与阴性对照组细胞凋亡率  $(4.8 \pm 1.8)\%$  相比,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中,过表达组细胞早期凋亡率、晚期凋亡率分别显著高于对照组(表 1,图 2A)。蛋白电泳结果显示,转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,实验组细胞内 Caspase 3 活化片段表达量明显高于阴性对照组( $P < 0.05$ ,图 2B)。

表 1 Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后的凋亡率变化  
Table 1 Apoptosis rate of Ishikawa cells transfected with MIG6 over-expressed plasmid (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	早期凋亡率	晚期凋亡率	总凋亡率
阴性对照组	$2.7 \pm 0.9$	$2.1 \pm 0.9$	$4.8 \pm 1.8$
过表达组	$7.2 \pm 1.3^{**}$	$7.7 \pm 2.7^*$	$14.9 \pm 4.0^*$

与阴性对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ , $n=3$ 。

### 2.3 MIG6 过表达后 Ishikawa 细胞增殖能力的变化

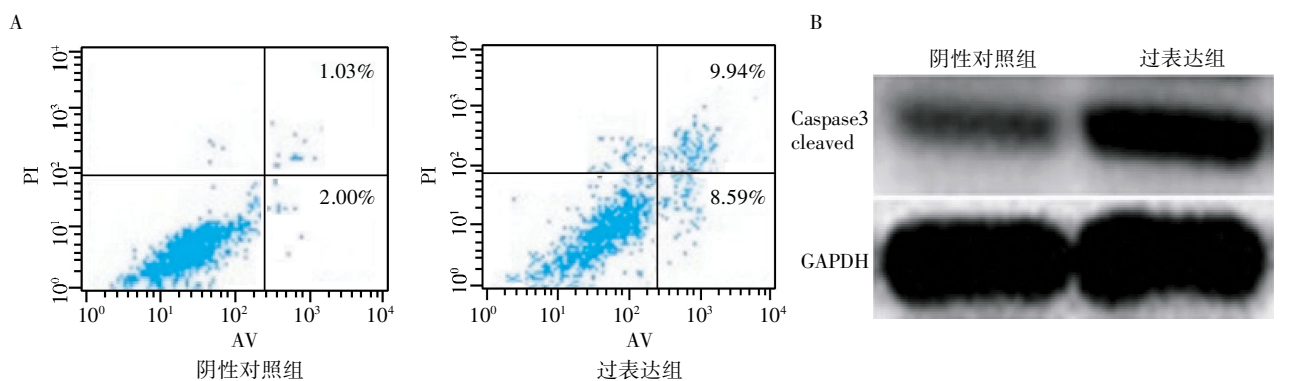
Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,

BrdU 标记法检测细胞增殖情况。BrdU 着色部位为细胞核,能与细胞核特异性荧光染料 DAPI 重叠。结果如图 3 所示,阴性对照组 BrdU 阳性细胞率为  $(44.8 \pm 2.5)\%$ ,MIG6 过表达组阳性细胞率为  $(31.8 \pm 4.3)\%$ ,较阴性对照组显著下降( $P < 0.01$ ,图 3A)。

Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,Western blot 检测细胞周期蛋白 Cyclin D1 表达及细胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化水平。结果显示,MIG6 过表达组 Cyclin D1 蛋白表达水平显著低于阴性对照组( $P < 0.05$ ),ERK 蛋白磷酸化水平明显降低,总 ERK 蛋白表达没有显著变化,因此 pERK/ERK 比值降低( $P < 0.05$ ,图 3B)。

### 2.4 MIG6 过表达后 Ishikawa 细胞侵袭能力的变化

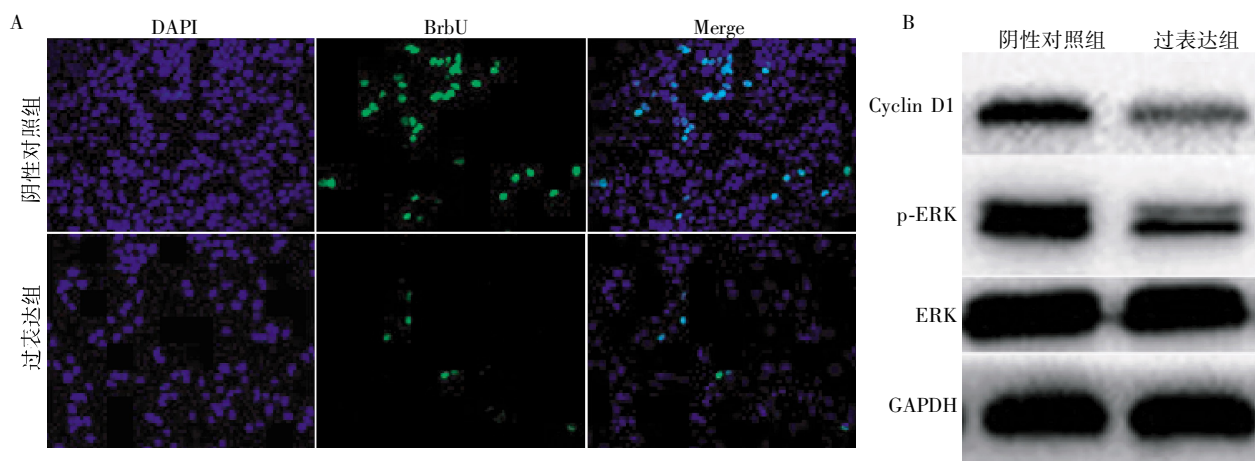
Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后 48 h,Transwell 实验检测细胞侵袭能力的变化。实验结果显示,Ishikawa 细胞转染 MIG6 过表达质粒后,具有



A: Annexin V/PI 双染流式细胞术检测细胞早期凋亡率(右下象限)和晚期凋亡率(右上象限)的变化;B:Western blot 检测 Caspase3 活化片段蛋白表达水平。

图 2 过表达 MIG6 促进 Ishikawa 细胞凋亡

Figure 2 Over-expression of MIG6 increased apoptosis of Ishikawa cells



A: BrdU 标记法检测 S 期细胞所占比例;B:Western blot 检测 Cyclin D1、磷酸化 ERK、总 ERK 蛋白表达水平。

图 3 过表达 MIG6 抑制 Ishikawa 细胞增殖

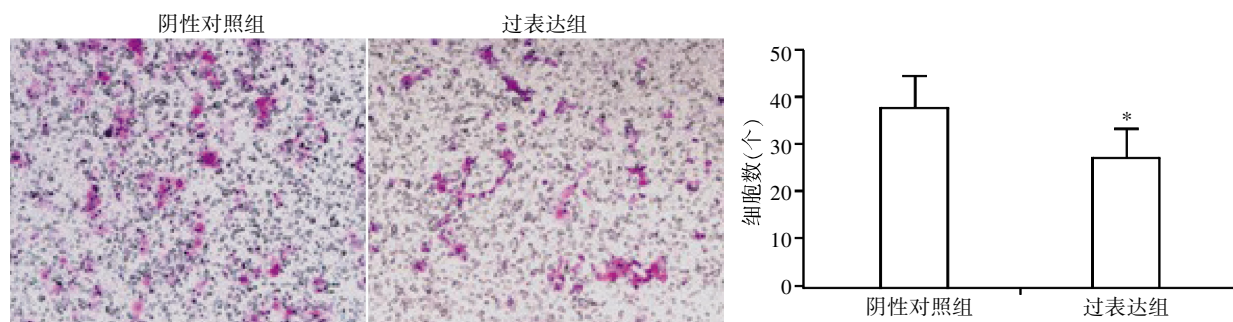
Figure 3 Over-expression of MIG6 suppressed proliferation of Ishikawa cells

侵袭能力的细胞数为(26.2 ± 3.8)个,较对照组(36.2 ± 6.9)个下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 4)。

### 3 讨论

子宫内膜癌是一种雌激素依赖性肿瘤,大剂量孕

激素对其有肯定疗效<sup>[9]</sup>。基因芯片结果显示,MIG6 是孕激素受体(PR)的下游靶基因,能调节子宫内膜对孕酮的反应,影响子宫内膜从增殖期向分泌期的转化。已有研究发现,子宫内膜上皮中的 MIG6 是孕酮发挥作用的关键分子,MIG6 基因敲除小鼠会



与阴性对照组相比,\* $P < 0.05$ ,  $n=6$ 。

图 4 过表达 MIG6 抑制 Ishikawa 细胞的侵袭能力

Figure 4 Over-expression of MIG6 suppressed invasion of Ishikawa cells

导致子宫内膜癌的发生<sup>[8]</sup>。那么,增加细胞中 MIG6 表达是否对子宫内膜癌的进展有抑制作用呢?为此,本研究选用 MIG6 过表达质粒转染子宫内膜腺癌 Ishikawa 细胞,检测了增加 Ishikawa 细胞内 MIG6 表达后对其增殖、凋亡和侵袭能力的影响。

研究结果显示,增加 Ishikawa 细胞内 MIG6 表达后,Cyclin D1 蛋白表达明显下降( $P < 0.05$ ),细胞增殖率由( $43.4 \pm 2.4$ )%下降至( $30.5 \pm 4.3$ )%( $P < 0.05$ )。目前有关 MIG6 抑制细胞增殖的机制研究认为,MIG6 是一种即刻早期反应蛋白,含有细胞分裂周期蛋白 42(Cdc42)/Rac 结合域(CRIB)、src 同源区 3(SH3)结合域、14-3-3 蛋白结合域及 EGFR 结合域<sup>[10]</sup>。MIG6 上高度保守的 ErbB 结合域(EBR)能与 EGFR 家族受体酪氨酸激酶(RTK) $\alpha$ 螺旋上的 953RYLVIQ958 序列结合,阻止有活性的二聚体界面形成,对后者的催化活性进行变构调节<sup>[11]</sup>。EGFR 介导与细胞增殖相关的信号通路,MIG6 与 EGFR 激酶结构域结合,抑制其下游靶信号的传递,可显著抑制 EGFR 的促细胞有丝分裂和转化过程<sup>[12]</sup>。同时,EBR 与 EGFR 结合后可加速后者转运至溶酶体降解,EGFR 表达水平显著下降。相反,MIG6 基因敲除小鼠会出现内源性 EGFR 的高度活化,导致表皮角质形成细胞的过度增生<sup>[13]</sup>。很多肿瘤组织中存在 RAS-RAF-ERK 信号通路的持续激活,Fiorini 等<sup>[14]</sup>报道,RAS-RAF-ERK 信号通路能够促进 RALT 的表达,Kim 等<sup>[6]</sup>发现 MIG6 超表达可抑制 ERK 磷酸化,本研究也证实过表达 MIG6 可显著抑制 Ishikawa 细胞中 ERK 蛋白的磷酸化水平,因此推测,过表达 MIG6 可通过反馈调节 RAS-RAF-ERK 通路,从而抑制细胞增殖。

凋亡结果显示,增加 Ishikawa 细胞内 MIG6 表达后,细胞内 cleaved caspase 3 表达显著上升( $P < 0.05$ ),细胞早期凋亡率较转染前升高 1.7 倍( $P < 0.01$ ),细胞总凋亡率较转染前升高 2.2 倍( $P < 0.05$ )。说明 MIG6 表达上调能促进 Ishikawa 细胞凋亡。已有研究表明,MIG6 可通过抑制 ERK2 磷酸化和下调 E2 诱导的凋亡抑制因子 Birc1,促进内膜上皮细胞凋亡,从而抑制子宫内膜癌的发生<sup>[6]</sup>。此外,另有文献报道 MIG6 还能独立激活 c-Ab1 非受体酪氨酸激酶,启动 p-73 基因诱导的上皮细胞凋亡<sup>[15]</sup>。

细胞侵袭实验结果显示,增加 Ishikawa 细胞内 MIG6 表达后,穿过 Transwell 膜的细胞数从( $36.2 \pm 6.9$ )个下降至( $26.2 \pm 3.8$ )个( $P < 0.05$ ),Ishikawa 细胞的侵袭能力显著下降。说明上调 MIG6 表达能抑

制子宫内膜癌细胞的侵袭能力。Li 等<sup>[16]</sup>研究发现,MIG6 的表达水平与非小细胞肺癌的预后呈正相关,与人肺癌细胞 A549 和 H157 的侵袭能力呈负相关。Ying 等<sup>[17]</sup>报道,MIG6 在恶性胶质瘤组织中低表达,抑制其表达能促进胶质母细胞瘤 U87 细胞的侵袭。

本研究发现,MIG6 表达上调能显著抑制子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭能力,并促进其凋亡。表明采用分子生物学技术增加子宫内膜上皮细胞中 MIG6 表达有可能是抑制子宫内膜癌发生和发展的方法之一。MIG6 基因是一种抑癌基因,进一步研究其在子宫内膜癌发生、发展中的作用,有望为子宫内膜癌的预防和治疗提供新的线索。

#### [参考文献]

- [1] Nagashima T, Ushikoshi-Nakayama R, Suenaga A, et al. Mutation of epidermal growth factor receptor is associated with MIG6 expression[J]. FEBS J, 2009, 276 (18): 5239-5251
- [2] Zhang YW, Staal B, Su Y, et al. Evidence that MIG-6 is a tumor-suppressor gene [J]. Oncogene, 2007, 26 (2): 269-276
- [3] Ramdas P, Rajihuzzaman M, Veerasenan SD, et al. Tocotrienol-treated MCF-7 human breast cancer cells show down-regulation of API5 and up-regulation of MIG6 genes[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2011, 8(1): 19-31
- [4] Reschke M, Ferby I, Stepniak E, et al. Mitogen-inducible gene-6 is a negative regulator of epidermal growth factor receptor signaling in hepatocytes and human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1383-1390
- [5] Lin CI, Du J, Shen WT, et al. Mitogen-inducible gene-6 is a multifunctional adaptor protein with tumor suppressor-like activity in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): E554-E565
- [6] Kim TH, Franco HL, Jung SY, et al. The synergistic effect of Mig-6 and Pten ablation on endometrial cancer development and progression[J]. Oncogene, 2010, 29 (26): 3770-3780
- [7] Kim TH, Lee DK, Cho SN, et al. Critical tumor suppressor function mediated by epithelial Mig-6 in endometrial cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(16): 5090-5099
- [8] Jeong JW, Lee HS, Lee KY, et al. Mig-6 modulates uterine steroid hormone responsiveness and exhibits altered expression in endometrial disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(21): 8677-8682
- [9] 吴 鸣, 郎景和. 子宫内膜癌的治疗[J]. 癌症进展, 2006, 4(1): 13-18