

· 临床研究 ·

LAPTM4B-35 蛋白在涎腺腺样囊性癌中的表达及临床意义

范建林¹, 杨建新¹, 乔卫平², 刘 蔚^{3*}¹苏州大学附属第二医院口腔科, 江苏 苏州 215004; ²苏州市吴中人民医院口腔科, 江苏 苏州 215128; ³苏州大学附属第一医院病理科, 江苏 苏州 215006

[摘要] 目的:检测溶酶体相关4次跨膜蛋白B(lysosome-associated protein transmembrane-4 beta, LAPTM4B)-35蛋白在正常涎腺及涎腺腺样囊性癌中的表达水平,探讨其与肿瘤患者临床病理特征的相关性。方法:收集95例涎腺腺样囊性癌和20例正常涎腺组织,以及相关临床病理资料,应用免疫组织化学法检测LAPTM4B-35在正常涎腺组织、涎腺腺样囊性癌的表达水平,卡方检验或Fisher精确检验及多因素Logistic回归分析探讨LAPTM4B-35表达水平与涎腺腺样囊性癌临床病理特征的关系。结果:LAPTM4B-35蛋白在正常涎腺组织不同细胞中呈差异性表达:在腺泡细胞中表达为阴性,在导管和闰管细胞中表达很弱,在纹状管细胞中表达中等。在涎腺腺样囊性癌组织中,48.00%的高级别涎腺腺样囊性癌LAPTM4B-35表达增高,显著高于低级别涎腺腺样囊性癌。此外,LAPTM4B-35高表达与临床分期晚亦呈显著相关。结论:LAPTM4B-35蛋白在正常涎腺组织细胞中呈差异性表达,与涎腺腺样囊性癌的组织学分级和临床分期显著相关。

[关键词] LAPTM4B;涎腺腺样囊性癌;组织学分级;临床分期**[中图分类号]** R739.89**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)03-390-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200316

Expression of LAPTM4B-35 in salivary adenoid cystic carcinoma and its clinicopathological significance

FAN Jianlin¹, YANG Jianxin¹, QIAO Weiping², LIU Wei^{3*}¹Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004; ²Department of Stomatology, Suzhou Wuzhong People's Hospital, Suzhou 215128; ³Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the expression of LAPTM4B-35 protein in normal salivary gland and salivary adenoid cystic carcinoma, and to explore the correlation between LAPTM4B-35 protein expression and clinicopathological characteristics of tumor patients. **Methods:** The clinical and pathological data of 95 cases of adenoid cystic carcinoma and 20 cases of normal salivary gland were collected. By immunohistochemistry analysis, LAPTM4B-35 expression was evaluated in salivary adenoid cystic carcinoma tissues and normal salivary tissues. The correlation of LAPTM4B-35 expression with clinic-pathological parameters was assessed using Chi-square or Fisher's exact test and Logistic regression analysis. **Results:** The expression level of LAPTM4B-35 was variant among different cell types of normal salivary glands. It was expressed fairly low in serous and mucous acini, weak in intercalated duct and excretory duct cells, moderate in secretory/striated ducts. In 48.00% of high grade salivary adenoid cystic carcinoma tested, LAPTM4B-35 was high expression, which was significantly higher than that in low grade salivary adenoid cystic carcinoma. The expression rate of LAPTM4B-35 were significantly associated with histological grades and clinical stage. **Conclusion:** LAPTM4B-35 protein was differentially expressed in normal salivary gland cells, and expression of LAPTM4B-35 protein was significantly related to the histological grade and clinical stage of adenoid cystic carcinoma.

[Key words] LAPTM4B-35; salivary adenoid cystic carcinoma; histological grade; clinical stage

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(03):390-395]

[基金项目] 苏州市科技发展计划(SYSD2015087)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wliu3sz@sina.com

腺样囊性癌是相对少见的恶性肿瘤,可发生在很多含有腺体结构的器官/组织,包括头颈部的涎腺、乳腺等,其中以头颈部涎腺最为常见。腺样囊性癌常发生于大涎腺,同时也是小涎腺中最常见的恶性肿瘤^[1],约占所有头颈部恶性肿瘤的1%,占有涎腺肿瘤的10%^[2]。组织学上,涎腺的腺样囊性癌被认为来源于闰管储备细胞,由上皮和肌上皮两种细胞组成,形成管状、筛状和实性等形态。腺样囊性癌易侵犯神经,临床上表现为惰性发展过程,但常局部复发和远期转移,预后不佳。由于大多数腺样囊性癌对化学治疗和放射治疗不敏感,因此寻找新的相关生物标志物,并研究这些标志物在腺样囊性癌发生发展过程中的作用机制,对于预估腺样囊性癌患者的预后及个体化治疗均有着重要意义。

溶酶体相关4次跨膜蛋白B(lysosome-associated protein transmembrane-4 beta, LAPT M4B)是一个较新的癌基因(NM_018407,基因ID:55353),由北京大学基础医学院细胞生物学系周柔丽教授课题组首先发现并从人肝癌细胞中克隆^[3]。它位于8q22.1染色体上,有7个外显子和6个内含子,核苷酸跨越至少50 kb。LAPT M4B基因有2个开放阅读框,至少编码2个功能相反的4次跨膜蛋白LAPT M4B-35和LAPT M4B-24。前者促进细胞增殖、抑制凋亡,而后者则抑制增殖、促进凋亡。LAPT M4B-35与LAPT M4B-24的不同之处在于LAPT M4B-35的氨基端多91个氨基酸序列,其中富含脯氨酸结构域(PPRP)。PPRP为SH3结构域的结合位点,参与一些信号通路,可能在肿瘤细胞的增殖和转移中起着至关重要的作用^[4]。

除睾丸和肌肉组织外,LAPT M4B基因在正常人体组织中的表达相当低。迄今为止,研究发现LAPT M4B-35蛋白在多种恶性肿瘤中表达上调。LAPT M4B-35蛋白的过表达,与肝细胞肝癌的组织学分级密切相关,组织学分级越高,其表达亦越高^[5];LAPT M4B-35的表达亦与胆囊癌^[6]、胃癌^[7]、非小细胞肺癌^[8]、前列腺癌^[9]等患者的总生存率和无病生存率呈负相关^[10]。到目前为止,LAPT M4B-35蛋白在正常涎腺组织的表达情况、与涎腺腺样囊性癌临床病理特征的相关性尚不清楚。本研究目的在于检测和分析LAPT M4B-35蛋白表达与该肿瘤的相关性,从而探索其在涎腺腺样囊性癌发展中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2010年1月—2017年12月在苏州大学附

属第一医院、第二医院等医院接受手术切除的95例涎腺腺样囊性癌和20例正常涎腺组织。95例患者中,男40例,女55例,年龄20~84岁,中位年龄50岁。其中46例肿瘤组织来源于大涎腺(包括腮腺10例,颌下腺34例,舌下腺2例),49例来源于小涎腺。正常涎腺组织取自病理诊断为慢性颌下腺炎、颌下腺导管结石、慢性阻塞性腮腺炎、舌下腺囊肿等非肿瘤性涎腺疾病患者的手术组织标本。本研究获得医院伦理道德委员会讨论批准,所有患者均签署知情同意书。

根据2017版世界卫生组织的分类,涎腺腺样囊性癌的组织病理学诊断标准为:I级肿瘤,主要表现为管状和筛状,无实体成分;II级肿瘤,主要表现为筛状,实体成分<30%;III级肿瘤,主要表现为筛状,实体成分≥30%;当有区域发生组织学间变,则被命名为转化。所有病例切片均经2位高年资病理医师根据该分类标准进行复检。在95例肿瘤中,组织学I级为40例(42.11%),II级30例(31.58%),III级21例(22.11%),发生转化的4例(4.21%)。有22例患者(23.16%)进行了颈部淋巴结清扫术。参考WHO TNM分期标准对肿瘤进行临床分期,把I期和II期定为临床早期,III期和IV期定为晚期,共有77例患者(81.05%)纳入临床早期,18例(18.95%)纳入晚期。

本研究所用兔抗人LAPT M4B-35多克隆抗体由北京大学医学部基础医学院细胞生物学系周柔丽教授馈赠。免疫组织化学染色相关试剂(ZYMED公司,美国);苏木素、伊红、二氨基联苯胺DAB显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);光学显微镜(Olympus公司,日本)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色

采用链霉素亲生物素-过氧化物酶法(SP)进行免疫组织化学染色。将正常涎腺、腺样囊性癌组织的蜡块标本进行4 μm厚的连续切片,其中1张裱于普通载玻片上进行HE染色观察,其余用作免疫组化的切片裱于经10% APES的丙酮溶液处理的载玻片上,60℃恒温烤片1 h后常温保存备用。免疫组织化学实验方法同前^[8],在二甲苯中脱蜡后,进行梯度酒精水化,经高压抗原修复后,用0.3% H₂O₂孵育10 min阻断内源性过氧化物酶活性,用10%未免疫的正常兔血清孵育10 min阻断非特异性免疫球蛋白的结合。在室温下加兔抗人LAPT M4B-35多克隆抗体(1 mg/mL,1:100稀释),孵育1 h。冲洗载玻片并用生物素标记的二抗孵育30 min。辣根过氧化

物酶(HRP)结合链霉亲和素孵育 45 min, DAB 10 min 显色, 最后用苏木素复染核 30 s, 1%盐酸酒精分化 3 s, 蒸馏水返蓝, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封片。阴性对照用相同稀释度的正常兔免疫球蛋白处理。阳性对照为过表达 LPTM4B-35 的肝细胞癌标本。

1.2.2 LPTM4B-35 染色的半定量分析

根据文献方法对 LPTM4B-35 进行免疫组化分析^[10], LPTM4B-35 的表达通过细胞浆染色强度和肿瘤细胞阳性率的总和进行半定量测定。作为一种跨膜蛋白, LPTM4B-35 在细胞浆内表达, 光镜下为黄色或棕黄色。本研究采用盲法, 由 2 位高年资病理医师进行免疫组化结果的评估。每张切片在高倍镜下($\times 400$)计数 5~10 个视野, 每个视野计数 100~200 个正常涎腺细胞或肿瘤细胞, 共计 1 000 个细胞。免疫反应性肿瘤细胞的百分比评分标准如下: 0 为阳性细胞 $< 10\%$; 1 为阳性细胞 $10\% \sim 50\%$; 2 为阳性细胞 $> 50\%$ 。染色强度分为 0 (无染色或弱染色)、1 (中等染色) 和 2 (强染色)。LPTM4B-35 表达的总分是阳性细胞百分比和染色强度评分之和, 总分为 0~4 分。统计分析将患者分为两组: 0~2 分为低表达组, 3~4 分为高表达组。若出现评分差异, 则由 2 位病理医师共同观察并讨论, 最终获得一致意见。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。用绝对数及构成比描述研究对象的临床病理特征, 并采用卡方检验或 Fisher 精确概率法检验比较各临床特征分组间的 LPTM4B-35 表达差异; 用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析 LPTM4B-35 表达与患者

临床病理因素(性别、年龄、肿瘤大小、组织学分级、临床分期、淋巴结转移等)之间的相关性。双侧 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

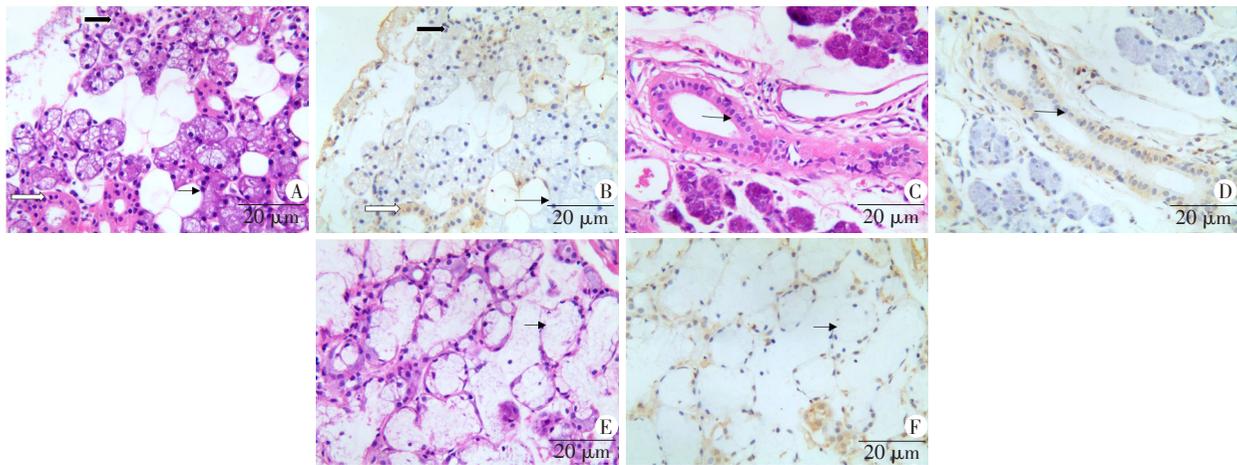
2.1 LPTM4B-35 蛋白在正常涎腺中的表达

涎腺可分为大涎腺和小涎腺。根据上皮细胞的类型及其分泌产物, 腺泡分为 3 种类型: 浆液性、黏液性和混合性。运用免疫组化方法检测 20 个正常涎腺组织中 LPTM4B-35 蛋白的表达情况。结果如图 1 所示: 在正常涎腺组织中, LPTM4B-35 的表达在不同类型细胞中是不同的。它在浆液性和黏液性腺泡细胞中表达均为阴性, 在闰管/导管细胞中表达较弱, 在分泌管/纹状管细胞中度表达(图 1)。与以往研究一致, LPTM4B-35 的阳性信号主要集中在细胞浆中。阴性对照片未发现阳性染色。

2.2 LPTM4B-35 蛋白在涎腺腺样囊性癌、癌旁正常涎腺组织的表达情况及与患者临床病理特征的相关性

依据上述免疫组化染色判读标准, 癌旁正常涎腺组织中的表达与正常涎腺组织中的表达完全一致, 在腺泡细胞为阴性, 在闰管和导管上皮弱表达, 在分泌管/纹状管中度表达。95 例患者中, 72 例(75.79%) LPTM4B-35 表达较低, 23 例(24.21%) LPTM4B-35 表达较高(图 2)。其与各临床病理特征的相关性分析如下(表 1)。

LPTM4B-35 蛋白在组织学分级 I 级中的高表达率为 6/40(15.00%)、II 级中为 5/30(16.67%)、III 级和转化肿瘤中为 12/25(48.00%), LPTM4B-35 高



A、B: LPTM4B-35 在浆液性腺体、闰管、分泌管/纹状管中的表达情况, \rightarrow 示浆液性腺体, \blackrightarrow 示闰管, \rightleftarrows 示分泌管/纹状管; C、D: LPTM4B-35 在导管中的表达情况, \rightarrow 示导管; E、F: LPTM4B-35 在黏液性腺泡中的表达情况, \rightarrow 示黏液性腺泡。A、C、E 为 HE 染色; B、D、F 为免疫组化。

图 1 正常涎腺组织中 LPTM4B-35 的表达情况($\times 400$)

Figure 1 Expression of LPTM4B-35 in normal salivary tissue($\times 400$)

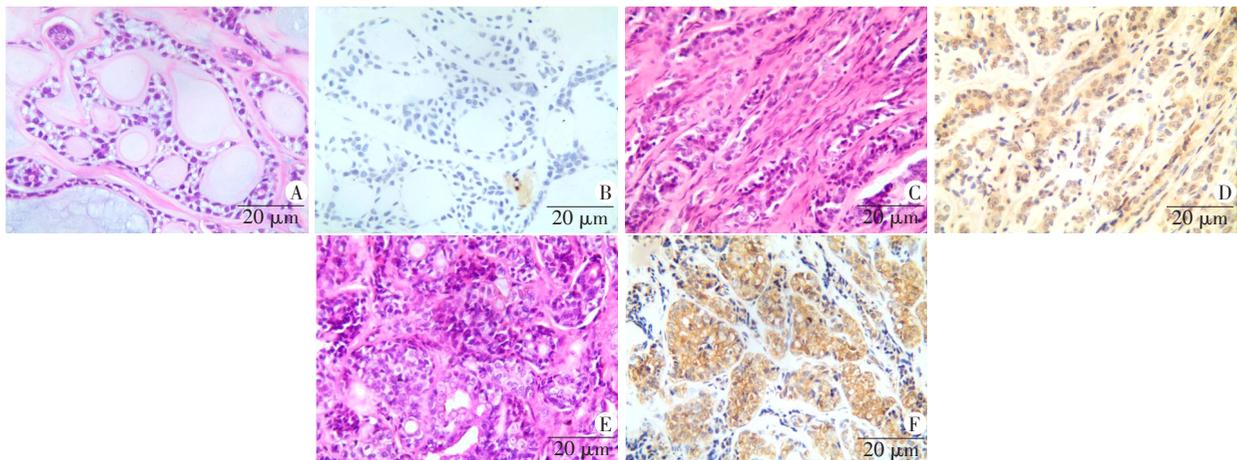


图2 LAPT M4B-35在涎腺腺样囊性癌组织中的表达情况(×400)
A、B:低级别肿瘤中,LAPT M4B-35低表达;C、D:高级别肿瘤中,LAPT M4B-35呈中等程度表达;E、F:高级别肿瘤中,LAPT M4B-35呈强表达。A、C、E为HE染色;B、D、F为免疫组化。

Figure 2 Expression of LAPT M4B-35 in tissues of salivary adenoid cystic carcinoma (×400)

表达与组织学分级显著相关($P=0.005$)。如把 I 级和 II 级定为低级别,把 III 级和转化定为高级别,LAPT M4B-35 在高级别腺样囊性癌中高表达率(12/25,48.00%),显著高于低级别病例(11/70,15.71%, $P=0.001$)。

如表 1 所示,LAPT M4B-35 高表达和患者临床分期也存在显著差异,在临床晚期(III~IV 期)患者中,高表达率为(8/18,44.44%),显著高于早期(I~II 期)患者(15/77,19.48%, $P=0.026$)。尽管不同年龄患者或是否淋巴结转移患者的 LAPT M4B-35 高表达比例差异没有统计学意义,但年轻患者 LAPT M4B-35 蛋白高表达率(15/50,30.00%)比老年患者(8/45,17.78%)更常见。在淋巴结有转移的病例中,LAPT M4B-35 的高表达更为常见。LAPT M4B-35 高表达与性别、肿瘤大小或发生部位没有显著相关性($P>0.05$)。此外,多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤组织学分级和临床分期是影响 LAPT M4B-35 高表达的独立因素(表 2)。

3 讨论

大量研究显示,LAPT M4B-35 高表达在多种高度侵袭性的恶性肿瘤中显著增高(62%~88%),并且在肿瘤发生、进展、转移、复发和耐药中起重要作用^[4,6-9,11-12],但其在涎腺肿瘤中的作用仍不清楚,目前尚未见 LAPT M4B-35 在相对惰性的涎腺腺样囊性癌中表达情况的研究,因此,本研究探讨 LAPT M4B-35 在涎腺腺样囊性癌中的表达及其意义。本研究发现,在涎腺腺样囊性癌中,LAPT M4B-35 的高表达率为 24.21%,大部分涎腺腺样囊性癌呈低水平表达,但

表 1 LAPT M4B-35 蛋白过表达与涎腺腺样囊性癌临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between LAPT M4B-35 overexpression and clinicopathological characteristics of salivary adenoid cystic carcinoma (n=95)

临床病理特征	例数	LAPT M4B-35 蛋白高表达		P 值
		例数	比例(%)	
性别				0.414
男	40	8	20.00	
女	55	15	27.27	
年龄				0.165
≤50 岁	50	15	30.00	
>50 岁	45	8	17.78	
肿瘤部位				0.372
大涎腺	46	13	28.26	
小涎腺	49	10	20.41	
肿瘤大小				0.526
≤2 cm	32	9	28.13	
>2 cm	63	14	22.22	
组织学分级				0.005
I 级	40	6	15.00	
II 级	30	5	16.67	
III 级和转化	25	12	48.00	
临床分期				0.026
I~II 期	77	15	19.48	
III~IV 期	18	8	44.44	
淋巴结转移				0.630
阴性	89	21	23.60	
阳性	6	2	33.33	

在 48.00% 的高级别涎腺腺样囊性癌中高表达。此外,在临床分期晚的患者中,LAPT M4B-35 高表达的

表2 涎腺腺样囊性癌临床病理特征与LAPTM4B-35过表达的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of LAPTM4B-35 overexpression and clinicopathological characteristics of salivary adenoid cystic carcinoma

临床病理特征	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
部位		0.374		0.417
小涎腺	1.00		1.00	
大涎腺	1.54(0.60~3.96)		1.60(0.51~5.01)	
肿瘤大小		0.526		0.052
≤2 cm	1.00		1.00	
>2 cm	0.73(0.28~1.93)		0.28(0.08~1.01)	
淋巴结转移		0.592		0.841
阴性	1.00		1.00	
阳性	1.62(0.28~9.48)		0.78(0.07~8.75)	
临床分期		0.031		0.006
I~II期	1.00		1.00	
III~IV期	3.31(1.12~9.81)		7.92(1.80~35.19)	
组织学分级		0.002		0.001
I级+II级	1.00		1.00	
III级+转化	4.95(1.80~13.66)		7.89(2.34~26.57)	
性别		0.416		0.500
男	1.00		1.00	
女	1.50(0.57~3.98)		1.49(0.47~4.70)	
年龄		0.169		0.100
≤50岁	1.00		1.00	
>50岁	0.51(0.19~1.34)		0.38(0.12~1.20)	

比例显著增高,提示与涎腺腺样囊性癌的组织学分级和临床分期均显著相关。

尽管生长缓慢,涎腺腺样囊性癌仍是一种严重威胁生命的恶性肿瘤,可在初次发现后30年内复发并导致死亡,因此,仍需寻找新的标志物来预测和改善患者的预后。以往研究表明,LAPTM4B-35的表达在高级别(III级及转化)癌中显著升高^[4,6-9,13]。本研究也发现,与涎腺腺样囊性癌组织学起源对应的正常闰管细胞相比,LAPTM4B-35蛋白在肿瘤组织中表达升高,且其高表达与涎腺腺样囊性癌临床病理特征(包括组织学分级和临床分期)相关。此外,LAPTM4B-35高表达亦呈现出与发病年龄和淋巴结转移之间的关联性。由于本研究中部分病例未进行充分的淋巴结清扫,样本中的淋巴结转移率可能被低估,样本病例数量较少也可能影响统计结果^[14],因此,这些现象尚有待在扩大样本量后进一步验证。

LAPTM4B在人体组织中广泛表达,在心脏、骨骼肌和睾丸中表达相对较高,在卵巢、肾脏和胰腺

中表达中等,在肝脏、脾脏和胸腺中表达较低,在肺和周围白细胞中表达最低。本研究显示LAPTM4B-35在正常涎腺不同细胞中表达水平不一:在腺泡细胞中表达为阴性,在导管和闰管细胞中表达较弱,在纹状管细胞中表达中等,因此LAPTM4B-35在正常唾液腺中的功能仍有待阐明。需要指出的是,以往研究均集中在一种细胞类型构成的肿瘤。由于腺样囊性癌由两种细胞类型(上皮和肌上皮肿瘤细胞)构成,本研究结果进一步拓展了与该蛋白作用相关的肿瘤谱系。另外,LAPTM4B-35高表达在各个肿瘤细胞类型中的作用亦有待进一步研究。

涎腺腺样囊性癌的传统预后因素包括临床分期、手术方法、血管侵犯情况和组织学类型等。然而,涎腺腺样囊性癌常侵犯神经,手术治疗中既需保留外观和重要的结构功能,又需保证切缘阴性,常较难同时实现。近年来,亦发现了一些影响腺样囊性癌预后的重要因素,如神经内侵犯而不是神经周围的侵犯,最近被认定为预后不良的独立因素^[15];磷酸甘油酸变位酶1(phosphoglycerate mutase 1,PGAM1)在涎腺腺样囊性癌中的表达与病理分型有关,下调PGAM1的表达可以显著抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[16];腺样囊性癌中突变负荷较低,MYB或MYB基因同源物样蛋白1(MYB proto-oncogene like 1,MYBL1)的融合基因被认为是该肿瘤的驱动突变;在实体型腺样囊性癌中发现1p36区域的缺失,并与侵袭性的临床过程相关;在实体型和晚期腺样囊性癌患者中发现NOTCH1基因突变,该部分患者预后较差,NOTCH1抑制剂具有抗肿瘤活性,可作为潜在的治疗靶点^[17]。然而,总体而言,与其他常见恶性肿瘤(如肺癌)相比,涎腺腺样囊性癌相关预后分子标志物的研究仍较少。另一方面,LAPTM4B-35已被证实是多个肿瘤的驱动基因,其高表达在肿瘤发生和发展中起重要作用,可作为多个肿瘤独立的潜在预后因子以及新的治疗靶标。本研究结果亦提示LAPTM4B-35高表达可能在涎腺腺样囊性癌的发生和发展中起类似作用。

总之,本研究表明,LPTM4B-35是一个肿瘤相关基因,其高表达与涎腺腺样囊性癌的组织学分级和临床分期相关。因此,LAPTM4B-35有可能作为该涎腺肿瘤的特异性预后标志物,也可能成为涎腺腺样囊性癌个体化治疗的新靶标。

[参考文献]

- [1] COCA-PELAZ A, RODRIGO J P, BRADLEY P J, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: an update

- [J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(7):652-661
- [2] INTERNATIONAL H, NECK S G. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract, nasopharynx, lacrimal glands and external auditory canal: a collective international review [J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(12):1093-1097
- [3] SHAO G Z, ZHOU R L, ZHANG Q Y, et al. Molecular cloning and characterization of LAPTM4B, a novel gene upregulated in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2003, 22(32):5060-5069
- [4] LIU X R, XIONG F X, WEI X H, et al. LAPTM4B-35, a novel tetratransmembrane protein and its PPRP motif play critical roles in proliferation and metastatic potential of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(12):2335-2340
- [5] LIU X R, ZHOU R L, ZHANG Q Y, et al. Structure analysis and expressions of a novel tetratransmembrane protein, lysosoma-associated protein transmembrane 4 beta associated with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(11):1555-1559
- [6] ZHOU L, HE X D, CHEN J, et al. Overexpression of LAPTM4B-35 closely correlated with clinicopathological features and post-resectional survival of gallbladder carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(4):809-815
- [7] CHENG X J, ZHENG Z X, BU Z D, et al. LAPTM4B-35, a cancer-related gene, is associated with poor prognosis in TNM stages I - III gastric cancer patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0121559
- [8] KONG F M, GAO F F, CHEN J, et al. Overexpressed LAPTM4B-35 is a risk factor for cancer recurrence and poor prognosis in non-small-cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56193-56199
- [9] ZHANG H T, WEI Q, LIU R L, et al. Overexpression of LAPTM4B-35: a novel marker of poor prognosis of prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91069
- [10] ZHOU L H, DAI C, TIAN T, et al. Prognostic values of LAPTM4B-35 in human cancer: a meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2018, 9(23):4355-4362
- [11] TANG H, TIAN H, YUE W, et al. Overexpression of LAPTM4B is correlated with tumor angiogenesis and poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(6):974
- [12] LIU L Y, XU X E, JING L L, et al. Lysosomal-associated protein transmembrane 4 beta-35 overexpression is a novel independent prognostic marker for gastric carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0118026
- [13] YANG Y, YANG H, MCNUTT M A, et al. LAPTM4B overexpression is an independent prognostic marker in ovarian carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(5):1077-1083
- [14] AMIT M, BINENBAUM Y, SHARMA K, et al. Incidence of cervical lymph node metastasis and its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study [J]. *Head Neck*, 2015, 37(7):1032-1037
- [15] AMIT M, BINENBAUM Y, TREJO-LEIDER L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck [J]. *Head Neck*, 2015, 37(7):1038-1045
- [16] 罗亚东,武和明,杜洪明,等. PGAM1在涎腺腺样囊性癌中的表达及其临床和生物学意义 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(4):528-533
- [17] FERRAROTTO R, MITANI Y, DIAO L, et al. Activating NOTCH1 mutations define a distinct subgroup of patients with adenoid cystic carcinoma who have poor prognosis, propensity to bone and liver metastasis, and potential responsiveness to Notch1 inhibitors [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(3):352-360

[收稿日期] 2019-09-04