

# P-gp、MRP 及 CD44 在膀胱癌组织中的表达及与预后的关系研究

程波<sup>1</sup> 张海芳<sup>1</sup> 牛凌卫<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨 P 糖蛋白(P-gp)、多药耐药蛋白(MRP)和 CD44 在膀胱癌中的表达及其与患者预后的关系。**方法:**选取 2011 年 1 月~2014 年 1 月于我院住院经手术切除的膀胱尿路上皮细胞癌组织标本 136 例及癌旁正常组织 60 例,采用免疫组织化学方法分别检测 P-gp、MRP 和 CD44 的表达,并用统计学方法分析与临床病理学特征及预后相关因素的关系。**结果:**膀胱癌组织中 P-gp、MRP 和 CD44 的阳性表达率均高于癌旁正常组织,且差异有统计学意义( $P < 0.0001$ )。三者的表达跟患者年龄、性别及肿瘤大小均无关( $P > 0.05$ );而病理分级和临床分期低、淋巴结发生转移及复发的组织中 P-gp 和 MRP 表达越高,CD44 在淋巴结转移、多发及复发组织中阳性率越高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 结果显示,膀胱癌中 CD44 分别与 P-gp、MRP 的表达呈正相关(均  $P = 0.000$ )。生存曲线分析显示 3 种蛋白表达阳性的患者 5 年生存率分别显著低于表达阴性的患者( $P < 0.05$ )。Cox 比例风险模型分析结果显示 P-gp、MRP 和 CD44 的表达是影响膀胱癌预后的关键风险因素( $P < 0.05$ )。**结论:**P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌组织中均呈高表达,表达率随肿瘤的进展而增加,是影响患者预后的关键风险因素,阳性表达的患者 5 年生存率显著降低,今后可通过联合监测三者的表达水平以正确判断膀胱癌患者的预后效果。

**[关键词]** 膀胱癌;P-gp;MRP;CD44;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.04.008

**[中图分类号]** R737.14 **[文献标志码]** A

## Study on the expression of P-gp, MRP and CD44 in bladder cancer and their relationship with prognosis

CHENG Bo ZHANG Haifang NIU Lingwei

(Department of Urology, Anyang People's Hospital, Anyang, Helan, 455000, China)

Corresponding author: CHENG Bo, E-mail: chengbo1004@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression of P-gp, MRP and CD44 in bladder cancer and its relationship with prognosis. **Method:** From January 2011 to January 2014, 136 cases of bladder urothelial cell carcinoma tissue samples and 60 cases of adjacent normal tissue samples that had been surgically resected in our hospital were selected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of P-gp, MRP and CD44, and the relationship with clinicopathological features and prognostic factors was analyzed by statistical method. **Result:** The positive expression rates of P-gp, MRP and CD44 in bladder cancer tissues were higher than those in adjacent normal tissues, and the difference was statistically significant( $P < 0.0001$ ). The expression of the three was not related to the patients' age, gender or tumor size( $P > 0.05$ ). The higher expression of P-gp and MRP was found in the tissues with low pathological grade and clinical stage, lymph node metastasis and recurrence. The higher positive rate of CD44 was found in lymph node metastasis, multiple and recurrent tissues, and the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). Spearman result showed that CD44 in bladder cancer was positively correlated with the expressions of P-gp and MRP, respectively(all  $P = 0.000$ ). Survival curve analysis showed that the 5-year survival rate of patients with positive expression of the three proteins was significantly lower than that of patients with negative expression( $P < 0.05$ ). Cox proportional risk model analysis showed that the expressions of P-gp, MRP and CD44 were the key risk factors affecting the prognosis of bladder cancer( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** P-gp, MRP and CD44 are highly expressed in bladder cancer tissues, and the expression rate increases with tumor progression, which is a key risk factor affecting the prognosis of patients. The 5-year survival rate of patients with positive expression significantly reduced. In the future, the prognosis of bladder cancer patients can be correctly judged by the combined monitoring of the expression levels of the three.

**Key words** bladder cancer; P-gp; MRP; CD44; prognosis

<sup>1</sup>安阳市人民医院泌尿外科(河南安阳,455000)  
通信作者:程波,E-mail:chengbo1004@126.com

作为泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤,膀胱癌每年的发病率和死亡率均较高,且随年龄增长而逐渐升高。浅表性尿路上皮癌是最多见的组织学类型,经尿道膀胱肿瘤电切术,辅助放化疗是首选的治疗方式<sup>[1-4]</sup>。尽管医疗水平不断提高,膀胱癌术后复发及多发性转移的情况仍然较多,因此寻找与该病发生及术后复发相关的指标十分重要<sup>[5]</sup>。依赖 ATP 的 P 糖蛋白(P-gp)具有跨膜转运功能,表达于多种正常组织,可排泄细胞内的有毒代谢物。此外多种肿瘤中 P-gp 可在 ATP 协助下将细胞内药物泵出胞外,从而使癌细胞产生耐药<sup>[6-7]</sup>。多药耐药蛋白(MRP)的结构及功能与 P-gp 相似性很高,同样可依赖 ATP 使细胞内药物浓度降低而增加癌细胞的耐药性<sup>[8]</sup>。跨膜受体糖蛋白(CD44)作为细胞表面的黏附分子,在细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间的特异性黏附过程中均有参与,且与肿瘤的发生发展及浸润转移密切相关<sup>[9]</sup>。关于三者膀胱癌中的表达及其与预后的相关性少有报道,因此本研究采用免疫组织化学法分别检测 P-gp、MRP 和 CD44 蛋白在膀胱癌组织中的表达情况,并结合临床病理学特征及预后相关因素进行分析,以探讨 3 种指标在膀胱癌中的表达及其对预后的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2011 年 1 月~2014 年 1 月于我院住院经手术切除的膀胱尿路上皮细胞癌组织标本 136 例及癌旁正常组织 60 例,并由 3 位经验丰富的病理医师确诊。手术前患者均未接受放化疗等治疗,临床病例资料完整。其中男 100 例,女 36 例。患者年龄 35~85 岁,平均(57.8±6.9)岁;<60 岁患者 43 例,≥60 岁患者 93 例。病理分级:I/II 级 45 例,III 级 91 例;临床分期:I 期 88 例,II~IV 期 48 例;肿瘤数量:单发 91 例,多发 45 例;肿瘤>3 cm 40 例,≤3 cm 96 例;复发 74 例,未复发 62 例。患者及家属均知情同意并自愿签字积极配合,本研究也通过我院伦理委员会审核批准。

### 1.2 主要试剂

兔多克隆抗体 to PGP (Anti-PGP 抗体, ab103477)、兔多克隆抗体 to MRP-L9 (Anti-MRP-L9 抗体, ab121287)、兔多克隆抗体 to CD44 (ab157107)均购自 Abcam 公司;DAB 试剂盒及通用二步法检测试剂盒(小鼠/兔增强聚合物法检测系统, PV9000)均于北京中杉金桥生物技术有限公司采购。

### 1.3 免疫组织化学检测

将收集的组织样本用 4% 中性甲醛溶液固定,

经脱水、透明和石蜡包埋后进行 5 μm 厚切片,采用二甲苯脱蜡,然后依次经 100%、95%、85% 的乙醇浸泡水化,3 mol/L 尿素消化后置于 0.01 mol/L、pH6.0 的枸橼酸钠溶液中在 98 °C 下进行抗原修复 15 min。为阻断因内源性过氧化物酶导致的非特异性背景染色,用 3% 的过氧化氢水溶液于室温下孵育 10 min,封闭,分别加稀释好的一抗于 4 °C 孵育过夜,次日复温后加 PBS 冲洗,分别加适量 HRP 标记的二抗置于室温作用 30 min, PBS 洗涤。适量 DAB 显色,5 min 后用去离子水终止反应,苏木素复染 1.5~2 min,1% 盐酸酒精分化,自来水清洗并用梯度乙醇脱水,二甲苯透明,干燥后用中性树脂封片,镜检观察并记录实验结果。

### 1.4 结果判定

由 2 位资深专业的病理科医师对免疫组化切片进行盲评。每张切片随机取 5 个含有阳性细胞高倍视野,每个视野随机对 200 个细胞观察。细胞出现黄色或棕黄色颗粒判为阳性表达,最终染色结果以组织样本中阳性细胞所占比例和阳性细胞染色强度进行综合判定。染色强度计分:无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。阳性细胞数计分:无阳性细胞计 0 分,<25% 计 1 分,25%~50% 计 2 分,51%~75% 计 3 分,>75% 计 4 分。以上两项计分相加结果≥3 判为阳性。

### 1.5 统计学方法

将 SPSS 18.0 用于数据统计分析,P-gp、MRP 和 CD44 蛋白在膀胱癌组织和癌旁正常组织中及不同临床病理分组中的表达差异用  $\chi^2$  检验;Spearman 秩相关检验用于分析 3 种蛋白表达的相关性,以  $r$  表示秩相关系数;生存分析用 GraphPad Prism 软件的 log-rank(Mantel-Cox)检验方法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌中的表达

P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌组织中的阳性表达率分别为 72.06%、60.29%、79.41%,在癌旁正常组织中的阳性表达率分别为 6.67%、8.33%、0,癌组织中三者的表达率均高于癌旁正常组织,且差异有统计学意义( $P<0.0001$ )。见图 1,表 1。

### 2.2 P-gp、MRP 和 CD44 表达与膀胱癌不同临床病理特征的关系

P-gp、MRP 和 CD44 表达跟患者年龄、性别和肿瘤大小均无关( $P>0.05$ );P-gp 和 MRP 在不同的病理分级、临床分期、淋巴结转移及是否复发组织中表达差异有统计学意义( $P<0.05$ );CD44 表达水平与组织淋巴结是否发生转移、肿瘤数量及是否复发有关( $P<0.05$ )。见表 2。

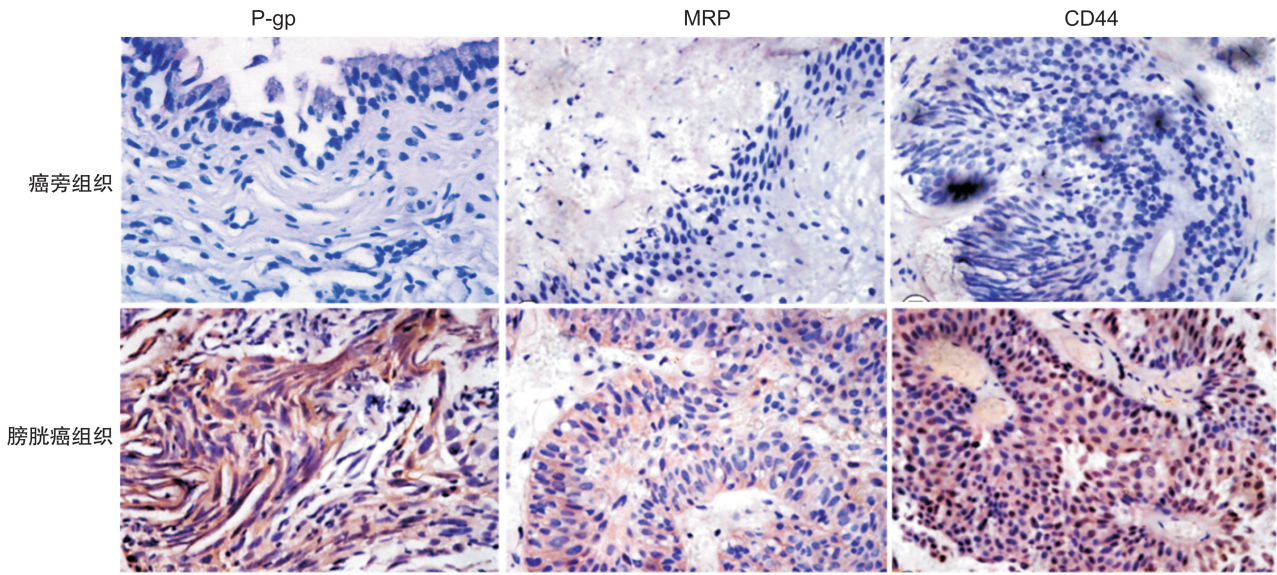


图 1 P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌和癌旁正常组织中的表达 (SP×200)

表 1 P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌和癌旁正常组织中的表达

组织来源	P-gp			MRP			CD44		
	阴性	阳性	阳性率/%	阴性	阳性	阳性率/%	阴性	阳性	阳性率/%
膀胱癌组织 (n=136)	38	98	72.06	54	82	60.29	28	108	79.41
癌旁正常组织 (n=60)	56	4	6.67	55	5	8.33	60	0	0
$\chi^2$	71.330			45.536			106.123		
P	<0.0001			<0.0001			<0.0001		

表 2 膀胱癌中 P-gp、MRP 和 CD44 表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	例数	P-gp				MRP				CD44			
		阴性	阳性	$\chi^2$	P	阴性	阳性	$\chi^2$	P	阴性	阳性	$\chi^2$	P
年龄/岁				2.723	0.099			2.357	0.125			0.714	0.398
<60	43	8	35			13	30			7	36		
≥60	93	30	63			41	52			21	72		
性别				3.091	0.079			0.079	0.779			0.461	0.497
男	100	32	68			39	61			22	78		
女	36	6	30			15	21			6	30		
病理分级				11.712	0.001			27.707	<0.001			0.325	0.569
I/II级	45	21	24			32	13			8	37		
III级	91	17	74			22	69			20	71		
临床分期				Fisher's <0.001				11.036 <0.001				0.153 0.695	
I期	88	36	52			44	44			19	69		
II~IV期	48	2	46			10	38			9	39		
淋巴结转移				20.697	<0.001			37.375	<0.001			22.549	<0.001
是	64	6	58			8	56			2	62		
否	72	32	40			46	26			26	46		
肿瘤大小				0.833	0.361			0.185	0.667			2.267	0.132
≤3 cm	96	29	67			37	59			23	73		
>3 cm	40	9	31			17	23			5	35		
肿瘤数量				0.030	0.862			1.361	0.243			Fisher's 0.001	
单发	91	25	66			33	58			26	65		
多发	45	13	32			21	24			2	43		
复发情况				31.712	<0.001			41.840	<0.001			Fisher's <0.001	
是	74	6	68			11	63			4	70		
否	62	32	30			43	19			24	38		

### 2.3 P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌中表达的相关性

Spearman 相关性分析结果,膀胱癌中 CD44 的表达分别与 P-gp、MRP 的表达呈正相关( $r = 0.696, P = 0.000; r = 0.479, P = 0.000$ ); P-gp 与 MRP 表达无相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌中表达的相关性

CD44	P-gp		MRP	
	阴性	阳性	阴性	阳性
-	25	3	24	4
+	13	95	30	78
<i>r</i>	0.696		0.479	
<i>P</i>	0.000		0.000	

### 2.4 P-gp、MRP 和 CD44 表达与膀胱癌患者的生存分析

所选研究对象 5 年总生存率为 69.85%。P-gp

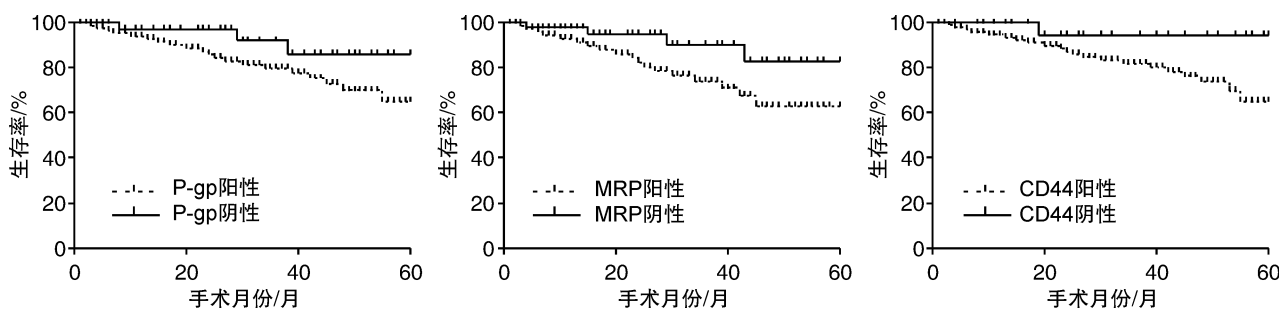


图 2 P-gp、MRP 和 CD44 的表达程度与膀胱癌患者生存率的相关性

表达阳性的患者 5 年生存率为 63.27%, 表达阴性的患者 5 年生存率为 86.84%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); MRP 阳性患者 5 年生存率为 62.19%, 阴性患者 5 年生存率为 81.48%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); CD44 表达阳性时患者 5 年生存率为 62.96%, 阴性时患者 5 年生存率为 96.43%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

### 2.5 Cox 比例风险回归模型分析影响膀胱癌预后的因素

Cox 比例风险模型分析临床病理因素、P-gp、MRP 和 CD44 的表达对膀胱癌预后的影响。单因素回归分析显示:临床分期、淋巴结转移、肿瘤大小及 P-gp、MRP 和 CD44 的表达是影响膀胱癌预后的因素 ( $P < 0.05$ ); 将以上因素纳入多因素回归分析, 结果显示临床分期、淋巴结转移及 P-gp、MRP 和 CD44 的表达是影响膀胱癌预后的关键风险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 Cox 比例风险回归模型分析膀胱癌预后的因素

变量	单因素分析 HR(95%CI)	<i>P</i>	多因素分析 HR(95%CI)	<i>P</i>
年龄	0.384(0.135~1.126)	0.592	—	—
性别	0.753(0.462~1.091)	0.718	—	—
病理分级	0.558(0.127~1.317)	0.353	—	—
肿瘤数量	0.956(0.269~1.932)	0.624	1.497(0.351~2.985)	0.341
临床分期	2.627(1.751~3.943)	0.002	4.815(3.244~6.756)	0.002
淋巴结转移	5.006(3.138~6.424)	0.013	2.536(1.279~3.063)	0.013
肿瘤大小	4.821(4.154~6.705)	0.011	0.718(0.155~1.892)	0.468
P-gp 表达	1.939(1.096~3.798)	0.024	2.065(1.482~3.157)	0.007
MRP 表达	4.682(3.743~5.637)	0.006	1.823(1.054~2.676)	0.000
CD44 表达	3.447(2.419~4.252)	0.000	1.596(1.017~2.838)	0.004

### 3 讨论

手术切除、术后辅以局部灌注化疗是目前治疗膀胱癌的首选方法, 尽管临床上常采用不同化疗方案, 但术后复发率及转移率仍然较高。肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)的产生被认为是导致膀胱癌复发转移及预后不良的重要原因之一。

MDR 是一种独特而广谱的耐药现象, 一种类型的抗肿瘤药物使肿瘤细胞产生耐药后, 其它不同结构、不同作用机制的抗肿瘤药物也可使肿瘤细胞产生交叉耐受<sup>[10-12]</sup>。

人类 MDR1 是公认的跟某些肿瘤组织的耐药性相关的分子, MDR1 编码的 P-gp 是一种跨膜转

运糖蛋白,表达于人体正常组织中的 P-gp 与机体免疫、上皮细胞的分泌排泄有关,发挥免疫屏障及降低毒素的功能。肿瘤组织中的 P-gp 则在 ATP 提供的能量协助下将药物从细胞内泵出,使细胞内有效药物浓度大大降低,并使肿瘤细胞产生耐药<sup>[13-16]</sup>。MRP 与 P-gp 同属于 ATP 结合盒式蛋白家族且部分同源,参与细胞内物质转运及细胞分泌,保护机体免受生物异源性物质损伤是其主要生理功能。有报道称,MRP 在耐药性 HL-60 细胞中高表达而 P-gp 低表达,二者介导 MDR 的机制不同,MRP 可使药物以重新分布的方式脱离其作用靶点<sup>[17-18]</sup>。作为广泛分布于细胞表面的单链跨膜糖蛋白,CD44 基因位于 11p13 染色体上,且由单一基因编码并具有高度特异性。主要表达于间质和造血源性细胞的 CD44H(hematopoietic CD44),被证实于 B 细胞增殖、迁移、体外淋巴细胞黏附等正常生理过程中均有参与;CD44v(variance form CD44)则主要表达于上皮源性细胞及肿瘤细胞,有研究报道其在子宫内膜癌、结直肠癌、胃癌中均高表达,且与多种因子相互作用进而促进癌细胞生长、侵袭及转移<sup>[19-22]</sup>。

本研究结果显示膀胱癌组织中 P-gp、MRP 和 CD44 的阳性表达率均高于癌旁正常组织,差异有统计学意义( $P < 0.0001$ ),推测 3 者的表达跟肿瘤的发生有关。为此进一步分析了 3 种蛋白阳性表达与膀胱癌不同临床病例特征的关系,结果发现 P-gp、MRP 和 CD44 表达跟患者年龄、性别和肿瘤大小均无相关性( $P > 0.05$ );而病理分级和临床分期越低、淋巴结发生转移及复发的组织中 P-gp 和 MRP 表达越高,CD44 在淋巴结转移、多发及复发组织中阳性率越高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。该结果表明 P-gp、MRP 和 CD44 表达与肿瘤恶性程度具有正相关性,证实三者与膀胱癌的发生发展、转移及复发密切相关。Spearman 分析三者蛋白的相关性,结果显示,膀胱癌中 CD44 的表达分别与 P-gp、MRP 的表达呈正相关(均  $P = 0.000$ ),推测跟 CD44 的生物学功能有关,不仅能通过结合细胞骨架蛋白促使细胞形成伪足,进而有利于细胞迁移,以及促进淋巴细胞、成纤维细胞与 ECM 的黏附,还能调节细胞对药物的吸收和敏感性,参与信号转导、传递继而刺激特异性生长因子的分泌<sup>[23]</sup>,CD44 与 P-gp、MRP 的详细作用机制有待进一步研究。生存曲线结果显示,膀胱癌患者 5 年总生存率为 69.85%。P-gp、MRP、CD44 表达阳性的患者 5 年生存率分别显著低于表达阴性的患者( $P < 0.05$ )。作为 MDR1 基因的表达产物,P-gp 可通过将胞内药物泵出而使癌细胞产生耐药性,此外有研究发现,P-gp 能将 PI-3K 信号通路激活而

对细胞凋亡发挥间接抑制作用,还能通过对 Bax 及凋亡关键酶直接抑制进而抑制细胞凋亡<sup>[24]</sup>。MRP 通过使药物重新分布而脱离其作用靶点,药物外流增加进而使细胞内药物浓度降低产生耐药<sup>[25]</sup>。CD44 则可促进肿瘤细胞侵袭及转移。不论是产生耐药、抑制细胞凋亡还是促进癌细胞侵袭转移均不利于患者预后,最终导致患者生存率显著降低<sup>[26]</sup>。Cox 比例风险模型分析结果显示临床分期、淋巴结转移及 P-gp、MRP 和 CD44 的表达是影响膀胱癌预后的关键风险因素( $P < 0.05$ )。进一步证实 P-gp、MRP 和 CD44 蛋白的表达不仅参与肿瘤的发生发展,还影响患者预后情况。

综上所述,P-gp、MRP 和 CD44 在膀胱癌组织中均呈高表达,且表达率随肿瘤的进展而增加;CD44 与 P-gp、MRP 的表达均呈显著性正相关;三种蛋白阳性表达的患者生存率显著降低,P-gp、MRP 和 CD44 均是影响膀胱癌预后的关键风险因素,今后可通过联合监测三者的水平以正确判断膀胱癌的预后效果。

#### [参考文献]

- 1 Grayson M. Bladder cancer [J]. Nature, 2017, 551(7679):S33.
- 2 Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends [J]. Eur Urol, 2017, 71(1):96.
- 3 Tommasi S, Besaratinia A. A versatile assay for detection of aberrant DNA methylation in bladder cancer. [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1655:29-41.
- 4 赵宁, 张新伟. 膀胱癌的靶向药物治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(3):236-238.
- 5 田野. 膀胱内药物灌注对浅表性膀胱癌术后复发的影响 [J]. 中国基层医药, 2017, 24(2):235-238.
- 6 Van HS, Sparidans RW, Wagenaar E, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-gp/ABCB1) transport afatinib and restrict its oral availability and brain accumulation. [J]. Pharmacological Research, 2017, 120:43-50.
- 7 Yuan Z, Shi X, Qiu Y, et al. Reversal of P-gp-mediated multidrug resistance in colon cancer by cinobufagin [J]. Oncology Reports, 2017, 37(3):1815-1825.
- 8 Gameiro M, Silva R, Rocha-Pereira C, et al. Cellular models and in vitro assays for the screening of modulators of P-gp, MRP1 and BCRP [J]. Molecules, 2017, 22(4):600.
- 9 Lin J, Ding D. The prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis [J]. Cancer Cell Int, 2017, 17(1):8.
- 10 Shen CJ, Kuo YL, Chen CC, et al. MMP1 expression is activated by Slug and enhances multi-drug resistance (MDR) in breast cancer. [J]. Plos One, 2017, 12(3):e0174487.

- 11 Lee SH, Hu W, Matulay JT, et al. Tumor evolution and drug response in patient-derived organoid models of bladder cancer. [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 515.
- 12 Mohd R, Nesam T, Kamaruzaman L, et al. Community acquired multi drug resistant(MDR) Acinetobacter baumannii pneumonia in malaysia-a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2018, 24: 147-149.
- 13 Omran Z, Scaife P, Stewart S, et al. Physical and biological characteristics of multi drug resistance(MDR): An integral approach considering pH and drug resistance in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 43: 42-48.
- 14 Lewis RH, Sharpe JP, Swanson JM, et al. Reinventing the Wheel: Impact of Prolonged Antibiotic Exposure on Multi-Drug Resistant Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(2): 1.
- 15 Joshi P, Vishwakarma RA, Bharate SB. Natural alkaloids as P-gp inhibitors for multidrug resistance reversal in cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 138: 273.
- 16 Tomono T, Yano K, Ogihara T. Snail-Induced epithelial-to-mesenchymal transition enhances P-gp-Mediated multidrug resistance in HCC827 cells [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(9): 2642-2649.
- 17 杨福兰, 余燕琪, 习勋, 等. 不同分子亚型乳腺癌组织中BCRP、MRP1 和 MDR1 的表达及其临床意义 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2017, 57(2): 52-55.
- 18 Rady M, Mostageer M, Rohde J, et al. Therapy-relevant aberrant expression of MRP3 and BCRP mRNA in TCC-/SCC-bladder cancer tissue of untreated patients. [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 551-560.
- 19 Erdogan S, Turkekul K, Serttas R, et al. The natural flavonoid apigenin sensitizes human CD44 + prostate cancer stem cells to cisplatin therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88(2017): 210-217.
- 20 Watanabe T, Okumura T, Hirano K, et al. Circulating tumor cells expressing cancer stem cell marker CD44 as a diagnostic biomarker in patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 281-288.
- 21 Sun J, Sun B, Zhu D, et al. HMGA2 regulates CD44 expression to promote gastric cancer cell motility and sphere formation [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(2): 260-274.
- 22 Wang Z, Wang Q, Wang Q, et al. Prognostic significance of CD24 and CD44 in breast cancer: a meta-analysis. [J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(1): 75-82.
- 23 Hu B, Ma Y, Yang Y, et al. CD44 promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5627.
- 24 Sachs J, Kadioglu O, Weber A, et al. Selective inhibition of Selective P-gp transporter by goniotalamin derivatives sensitizes resistant cancer cells to chemotherapy [J]. *J Nat Med*, 2019, 73(1): 226-235.
- 25 王文胜, 马志强, 张冠男, 等. MRP1 蛋白表达情况与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(3): 339-341.
- 26 Chen C, Zhao S, Karnad A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 64.

(收稿日期: 2019-04-15)

(上接第 290 页)

- 7 Tiselius HG. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades [J]. *Urological Research*, 2011, 39(4): 231-243.
- 8 Tiselius HG. Who Forms Stones and Why? [J]. *Eur Urol Suppl*, 2011, 10(5): 408-414.
- 9 邓华, 杨义, 陆丽兰, 等. 结石类型与年龄、性别的相关性研究 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(12): 968-971.
- 10 孙朝阳, 庞允, 刘高杰, 等. 尿石红外光谱和电镜图像与尿石成因的相关性研究 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2007, (6): 368-371.
- 11 Wagner CA, Mohebbi N. Urinary pH and stone formation [J]. *J Nephrology*, 2010, 23(16): S165-S169.
- 12 Torricelli FC, De SK, Gebreselassie S, et al. Dyslipidemia and kidney stone risk [J]. *J Urol*, 2014, 191(3): 667-672.

(收稿日期: 2019-06-11)