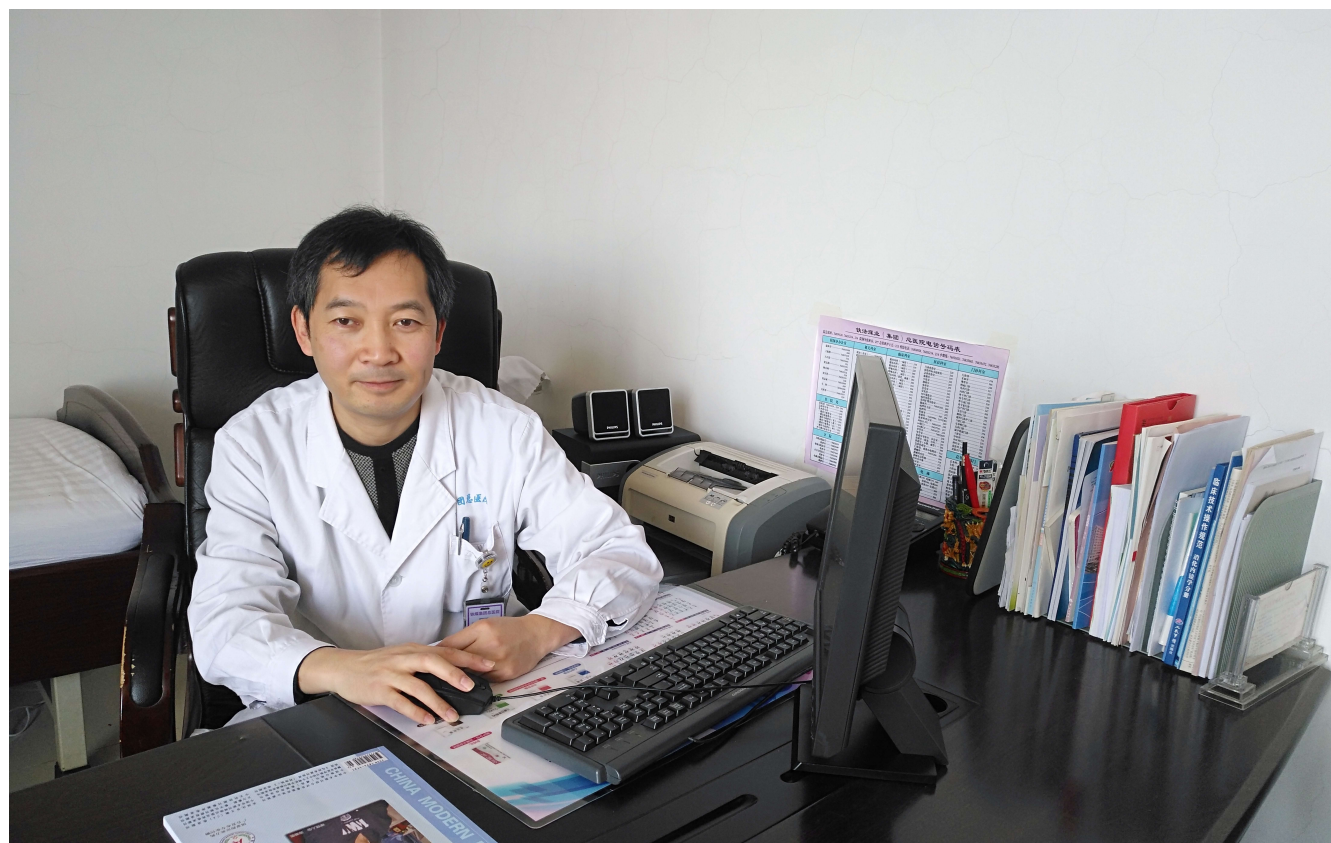


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 5 月 18 日      第 26 卷      第 14 期      (Volume 26 Number 14)**



**14/2018**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



### 述评

- 821 调控BCL-6信号干预Tfh细胞分化: 治疗炎症性肠病新策略

刘端勇, 刘雪珂, 鹿秀云, 陈芳, 赵海梅

- 827 HDAC6在消化系统原发恶性肿瘤中的研究进展

张诗岚, 李琛, 刘德良, 谭玉勇

### 基础研究

- 834 EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈琰, 刘江, 施杰民, 丁建

### 临床研究

- 842 Logistic回归和ROC曲线分析血清玻连蛋白,  $\alpha$ -1-B糖蛋白, 抗凝血酶III, 甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

范志娟, 刘爽, 张磊, 田亚琼, 刘树业

- 849 连续封闭式高流量腹腔冲洗联合连续性血液净化在老年药源性重症胰腺炎患者的护理

汤建红, 江瑞

### 文献综述

- 856 丁酸抑制溃疡性结肠炎分子机制的研究进展

冉舒文, 慕春龙, 朱伟云

### 临床实践

- 862 阿德福韦酯经治患者加用替比夫定的疗效观察及肾脏功能评价

马艳红

- 867 射频消融后联合伊立替康与卡培他滨化疗在结肠癌伴肝转移治疗中的价值分析

余清松

- 873 miR-31与miR-182在结直肠癌中表达及临床意义

林德, 王立明

- 879 甘油灌肠剂联合联合知信行模式的健康教育对腰椎间盘突出患者术后便秘及遵医行为的影响

王娜, 姜鑫鑫, 高云, 李文君, 刁红霞

## 消 息

- 826 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 833 《世界华人消化杂志》正文要求
- 861 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 872 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

石振东, 副主任医师, 副教授, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山市振兴路3号, 沈阳医学院附属铁法煤业集团总医院老年病科. 曾长期耕耘在基层大内科一线, 拥有丰富的临床经验, 目前主要从事老年疾病的研究, 擅长疑难重症的诊治. 担任《世界华人消化杂志》、《国际临床报告》编委、《中国当代医药》审稿专家. 以第一作者、通讯作者在国内外科技核心期刊及学术期刊发表论文50余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 马亚娟; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-05-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 14 May 18, 2018

## EDITORIAL

- 821 Regulating BCL-6 signaling pathway to control Tfh cell differentiation: A new strategy for treatment of inflammatory bowel disease

*Liu DY, Liu XK, Lu XY, Chen F, Zhao HM*

- 827 Role of HDAC6 in primary digestive system malignancies

*Zhang SL, Li C, Liu DL, Tan YY*

## BASIC RESEARCH

- 834 Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

*Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J*

## CLINICAL RESEARCH

- 842 Value of combined detection of serum vitronectin, alpha-1-B glycoprotein, antithrombin-III, and alpha fetoprotein for diagnosis of early hepatocellular carcinoma

*Fan ZJ, Liu S, Zhang L, Tian YQ, Liu SY*

- 849 Nursing care of elderly patients with drug-induced severe pancreatitis by continuous closed high flow peritoneal lavage combined with continuous blood purification

*Tang JH, Jiang R*

## REVIEW

- 856 Mechanisms for butyrate to inhibit ulcerative colitis

*Ran SW, Mu CL, Zhu WY*

## CLINICAL PRACTICE

- 862 Effect of adding on telbivudine or switching to telbivudine alone on therapeutic efficacy and renal function in chronic hepatitis B patients on adefovir dipivoxil monotherapy

*Ma YH*

- 867 Value of radiofrequency ablation combined with irinotecan and capecitabine chemotherapy in treatment of colon cancer patients with liver metastasis

*Yu QS*

- 873 Clinical significance of expression of miR-31 and miR-182 in colorectal cancer

*Lin D, Wang LM*

- 879 Effect of enemias glycerini enema combined with knowledge-attitude-practice model based health education on incidence of postoperative constipation and compliance in patients with lumbar disc disease

*Wang N, Jiang XX, Gao Y, Li WJ, Diao HX*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 14 May 18, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Geriatrics, Tiefert Coal Group General Hospital, Zhenxing Road No. 3, Tieling 112700, Liaoning Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Ya-Juan Ma* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** May 18, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义

沈渊, 沈瑛, 刘江, 施杰民, 丁建

沈渊, 沈瑛, 湖州市第六医院内科 浙江省湖州市 313000

刘江, 施杰民, 丁建, 湖州市中心医院消化内科 浙江省湖州市 313000

沈渊, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病.

**作者贡献分布:** 此课题由沈渊与丁建设计; 研究过程由沈瑛、刘江及施杰民操作完成; 试剂由丁建提供; 数据分析由沈瑛与刘江完成; 本文写作由沈渊与丁建完成.

**通讯作者:** 丁建, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市苕溪东路397号, 湖州市中心医院消化内科. [dingjian7802@163.com](mailto:dingjian7802@163.com)

收稿日期: 2018-03-19

修回日期: 2018-04-02

接受日期: 2018-04-25

在线出版日期: 2018-05-18

### Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma

Yuan Shen, Ying Shen, Jiang Liu, Jie-Min Shi, Jian Ding

Yuan Shen, Ying Shen, Department of Internal Medicine, Huzhou Sixth Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Jiang Liu, Jie-Min Shi, Jian Ding, Department of Gastroenterology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

**Correspondence to:** Jian Ding, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huzhou Central Hospital, 198 Shaoxi East Road, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. [dingjian7802@163.com](mailto:dingjian7802@163.com)

Received: 2018-03-19

Revised: 2018-04-02

Accepted: 2018-04-25

Published online: 2018-05-18

### Abstract

#### AIM

To detect the expression of eukaryotic translation initiation factor 3h (EIF3h), matrix metalloproteinase 10

(MMP-10), and matrix metalloproteinase 11 (MMP-11) in colonic adenocarcinoma and to analyze their clinical significance.

#### METHODS

One hundred and ten colonic adenocarcinoma tissues, 43 high-grade colorectal intraepithelial neoplasia tissues, 43 low-grade colorectal intraepithelial neoplasia tissues, and 43 normal colonic mucosal tissues were collected. The expression of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 in the above tissues was detected by immunohistochemistry.

#### RESULTS

The expression of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 differed significantly among the four groups. Expression of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 was correlated with lymph node metastasis. Expression of EIF3h was correlated with tumor size, differentiation, proliferation index, and TNM stage. Expression of MMP-10 and MMP-11 was correlated with vascular invasion. There was a positive correlation between MMP-10 and MMP-11 expression in colonic adenocarcinoma.

#### CONCLUSION

High expression and synergy of EIF3h, MMP-10, and MMP-11 can promote tumor formation and progression in colonic adenocarcinoma. EIF3h may be associated with the prognosis of colonic adenocarcinoma.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colonic adenocarcinoma; Eukaryotic translation initiation factor 3 h; Matrix metalloproteinase 10; Matrix metalloproteinase 11

Shen Y, Shen Y, Liu J, Shi JM, Ding J. Significance of expression of EIF3h, MMP-10 and MMP-11 in colonic adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(14): 834-841 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/834.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i14.834>

## 摘要

### 目的

检测结肠腺癌中真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3 h, EIF3h)、基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)和MMP-11的表达, 分析其相关性。

### 方法

选择110例经病理医师确诊的结肠腺癌作为观察组, 选择43例结肠黏膜高级别上皮内瘤变组织作为对照组1, 选择43例结肠黏膜低级别上皮内瘤变组织作为对照组2, 选择43例非肿瘤性结肠黏膜组织作为对照组3。应用免疫组化法检测四组中EIF3h和MMP-10、MMP-11蛋白的表达。

### 结果

四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的表达差别有统计学意义, 观察组中三种蛋白的表达与淋巴结转移相关, EIF3h的表达与肿瘤最大径、分化程度、增殖指数及TNM分期相关, MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关。三者均与性别、年龄和炎细胞浸润程度无关。观察组中MMP-10和MMP-11呈正相关。

### 结论

结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, MMP-10和MMP-11之间可能具有协同正向作用。EIF3h可能与预后有关。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 结肠腺癌; EIF3h; MMP-10; MMP-11

**核心提要:** 真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3 h, EIF3h)在结肠腺癌中高表达, 在细胞水平主要表达在细胞浆中, 其高表达在结肠腺癌癌变形成过程中具有促进作用, 在肿瘤进展中的作用更明显, EIF3h与基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)、MMP-11具有协同正向作用, 认为三种蛋白异常表达具有重要意义, 且EIF3h与预后有关。

沈渊, 沈瑛, 刘江, 施杰民, 丁建. EIF3h、MMP-10和MMP-11在结肠腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(14): 834-841 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i14/834.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i14.834>

## 0 引言

结肠腺癌临床常见, 主要发生于中老年人。来源于结肠黏膜的上皮异型增生, 继发恶变浸润生长。肿瘤细胞形成时分化程度不同, 其对组织的浸润程度和侵袭能力也

不同, 在此过程中均伴随着肿瘤细胞活跃的增殖过程。与癌变相关的基因与蛋白能促进肿瘤的形成。真核翻译起始因子(eukaryotic translation initiation factor, EIF)能调控肿瘤的形成, 并对细胞恶性转化有重要的促进作用。近年研究显示家族中的相关成员与肿瘤的转移相关<sup>[1]</sup>。EIF3h可以使Met复合物稳定地结合到40S核糖体亚基上, 并有助于保存这个复合物在60S核糖体亚单位之上, 与EIF3h的功能有相似性。当外源性刺激或有丝分裂信号刺激细胞时, mTOR结合EIF3h复合物, 此种作用可以引起细胞的异型增生, 同时能诱导肿瘤进展。EIF3h的磷酸化可能与细胞的运动相关, 尤其是肿瘤细胞的迁移。基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)是与肿瘤迁移相关的蛋白质, 在肿瘤进展时肿瘤细胞分泌增多, 能破坏基底膜、IV型胶原等成分。MMP-10和MMP-11是MMPs家族中的重要成员, 可以降解细胞外基质, 并破坏基底膜, 降解肿瘤转移的屏障, 促进肿瘤细胞的迁移<sup>[2,3]</sup>。本实验对结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11的表达特征进行观察, 分析其意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2014-01/2017-12在湖州市中心医院确诊为结肠腺癌, 并行根治术的患者110例作为观察组, 年龄38-87岁, 平均年龄58.1岁±10.7岁, 其中男57例, 女53例。纳入标准: (1)符合WHO中结直肠癌中的标准及分型; (2)首次发病, 且术前未进行放、化疗。排除标准: (1)林奇综合征; (2)有肠道手术史; (3)伴有其它器官恶性肿瘤。收集43例结肠黏膜高级别上皮内瘤变组织作为对照组1, 年龄35-84岁, 平均年龄53.2岁±9.6岁, 其中男22例, 女21例。收集43例结肠黏膜低级别上皮内瘤变组织作为对照组2, 年龄34-82岁, 平均年龄56.7岁±9.6岁, 其中男23例, 女20例。选择43例非肿瘤性结肠黏膜组织作为对照组3(均为观察组中的标本, 距肿物边缘大于5 cm的癌旁组织), 年龄39-82岁, 平均年龄55.6岁±9.5岁, 其中男23例, 女20例。四组的一般临床特征比较, 无明显差别( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 EIF3h、MMP-10和MMP-11检测方法:** EIF3h、MMP-10和MMP-11的试剂均购自武汉博士德生物公司, 均为浓缩液。三者的检测均应用免疫组化SP法完成。先进行预实验, 选择EIF3h(1:150)、MMP-10(1:200)和MMP-11(1:200)的显色最理想的浓度进行实验。样本的检测基于石蜡切片, 切取4 μm的切片, 三种蛋白的检测应用免疫组化二步法, 具体步骤: (1)二甲苯脱蜡10 min×2次; (2)梯度酒精洗(100%、90%、80%、70%)各1 min; (3)蒸馏水洗片刻; (4)3% $H_2O_2$ 去除内源性酶, 室温



表 1 四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的比较 *n* (%)

分组	<i>n</i>	EIF3h		$\chi^2$	<i>P</i>	MMP-10		$\chi^2$	<i>P</i>	MMP-11		$\chi^2$	<i>P</i>
		+	-			+	-			+	-		
观察组	110	52 (47.3)	58 (52.7)	14.581	0.000	49 (44.5)	61 (55.5)	25.048	0.000	57 (51.8)	53 (48.2)	12.025	0.001
对照组1	43	15 (34.9)	28 (65.1)			11 (25.6)	32 (74.4)			9 (20.9)	34 (79.1)		
对照组2	43	6 (14.0)	37 (86.0)			10 (23.3)	33 (76.7)			8 (18.6)	35 (81.4)		
对照组3	43	2 (4.7)	41 (95.3)			1 (2.3)	42 (97.7)			3 (7.0)	40 (93.0)		

EIF3h: 真核翻译起始因子3h; MMP-10: 基质金属蛋白酶-10; MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

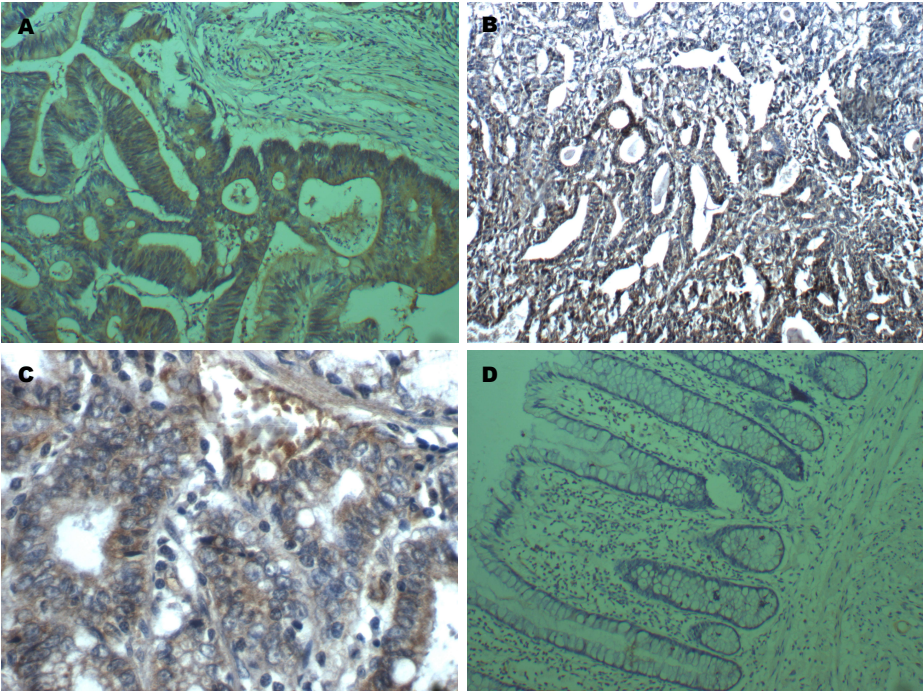


图 1 EIF3h的异常表达. A: 在腺癌中阳性表达; B: 在高级别上皮内瘤变中的表达; C: 在低级别上皮内瘤变中的表达; D: 在正常黏膜中的表达. EIF3h: 真核翻译起始因子3h.

10 min; (5)蒸馏水3 min×2次; (6)高压抗原修复; (7)蒸馏水洗3 min×2次; (8)PBS洗3 min×2次; (9)一抗孵育放于湿盒中, 4℃过夜; 加一抗放于湿盒中, 4度过夜; (10)PBS洗3min×2次; (11)加一抗孵育30 min 37℃; (12)PBS洗3 min×2次; (13)DAB显色 (棕褐色), 镜下控制; (14)自来水冲洗5 min; (15)苏木素复染, 水洗; 梯度酒精(70%、80%、90%、100%)脱水; (16)切片风干后中性树脂胶封片. DAB显色. 全程做好质控.

1.2.2 EIF3h、MMP-10和MMP-11结果的判读: 以上皮细胞胞浆中观察到淡黄-棕黄色为阳性反应细胞, 均选择热点区进行观察并评价. 按着色强度和着色百分率进行综合评分. 着色强度: 无着色为0分; 弱着色为1分, 中等程度着色为2分, 强着色为3分. 选择上皮细胞分布区且染色较为明显的区域进行计数, 共选择5个高倍(400倍)显微镜下的视野, 取平均值, 以<5%为0分, 5%-25%为1

分, 以26%-50%为2分, 以>50%为3分. 二者相加, 分值范围是0-6分, 以≤2分为阴性, 以>2分为阳性.

统计学处理 应用SAS6.12完成,  $\chi^2$ 检验、*t*检验、线性相关分析和生存分析, 以 $P<0.05$ 为有统计学差别.

## 2 结果

2.1 四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的比较 四组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的差别有统计学意义, 即对照组3、对照组2、对照组1和观察组中三者蛋白的表达有增高趋势(表1), EIF3h的表达见图1, MMP-10的表达见图2, MMP-11的表达见图3, 柱形图见图4.

2.2 EIF3h、MMP-10和MMP-11在观察组不同临床特征中的表达 观察组中三种蛋白的表达均与淋巴结转移相关, EIF3h的表达与肿瘤最大径、分化程度、增殖指数和TNM分期相关, MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关.



表 2 都EIF3h、MMP-10和MMP-11在观察组不同临床特征中的表达  $n$  (%)

临床特征	$n$	EIF3h		$\chi^2$	$P$	MMP-10		$\chi^2$	$P$	MMP-11		$\chi^2$	$P$
		+	-			+	-			+	-		
淋巴结转移													
无	76	28 (36.8)	48 (63.2)	10.733	0.001	28 (36.8)	48 (63.2)	5.907	0.015	34 (44.7)	42 (55.3)	4.938	0.026
有	34	24 (70.6)	10 (29.4)			21 (61.8)	13 (38.2)			23 (67.6)	11 (32.4)		
分化程度													
高-中	84	32 (38.1)	52 (61.9)	12.009	0.001	39 (46.4)	45 (53.6)	0.510	0.475	45 (53.6)	39 (46.4)	0.438	0.508
低	26	20 (76.9)	6 (23.1)			10 (38.5)	16 (61.5)			12 (46.2)	14 (53.8)		
最大径													
<5 cm	43	10 (23.3)	33 (76.7)	16.337	0.000	19 (44.2)	24 (55.8)	0.004	0.952	27 (62.8)	16 (37.2)	3.404	0.065
≥5 cm	67	42 (62.7)	25 (37.3)			30 (44.8)	37 (55.2)			30 (44.8)	37 (55.2)		
脉管侵犯													
无	88	42 (47.7)	46 (52.3)	0.036	0.849	34 (38.6)	54 (61.4)	9.219	0.013	41 (46.6)	47 (53.4)	4.815	0.028
有	22	10 (45.5)	12 (54.5)			15 (68.2)	7 (31.8)			16 (72.7)	6 (27.3)		
性别													
男	57	22 (38.6)	35 (61.4)	3.573	0.059	26 (45.6)	31 (54.4)	0.055	0.815	29 (50.9)	28 (49.1)	0.042	0.838
女	53	30 (56.6)	23 (43.4)			23 (43.4)	30 (56.6)			28 (52.8)	25 (47.2)		
年龄													
<60	40	22 (55.0)	18 (45.0)	1.506	0.220	14 (35.0)	26 (65.0)	2.319	0.128	25 (62.5)	15 (37.5)	2.873	0.090
≥60	70	30 (42.9)	40 (57.1)			35 (50.0)	35 (50.0)			32 (45.7)	38 (54.3)		
炎细胞浸润													
轻	64	27 (42.2)	37 (57.8)	1.588	0.208	29 (45.3)	35 (54.7)	0.036	0.849	36 (56.3)	28 (43.8)	1.204	0.273
重	46	25 (54.3)	21 (45.7)			20 (43.5)	26 (56.5)			21 (45.7)	25 (54.3)		
增殖指数													
<50%	43	14 (32.6)	29 (7.4)	6.491	0.011	19 (44.2)	24 (55.8)	0.004	0.952	25 (58.1)	18 (41.9)	1.130	0.288
≥50%	67	38 (57.4)	29 (42.6)			30 (44.8)	37 (55.2)			32 (47.8)	35 (52.2)		
TNM分期													
I + II期	81	32 (39.5)	49 (60.5)	7.435	0.006	33 (40.7)	48 (59.3)	1.800	0.180	40 (49.4)	41 (50.6)	0.730	0.393
III+IV期	29	20 (69.0)	9 (31.0)			16 (55.2)	13 (44.8)			17 (58.6)	12 (41.4)		

EIF3h: 真核翻译起始因子3h; MMP-10: 基质金属蛋白酶-10; MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

三者均与性别、年龄和炎细胞浸润程度无关(表2).

2.3 观察组中EIF3h、MMP-10和MMP-11的相关性 对观察组中三种蛋白的表达进行线性相关分析, 结果显示MMP-10和MMP-11 ( $r = 0.47$ ,  $P = 0.0451$ )呈正相关性. 其余指标间未见明显相关性( $P > 0.05$ , 图5).

### 3 讨论

结肠腺癌表现为腺上皮的异型增生及肌层浸润, 异型增生与分化有明显关联, 与细胞的形态关系密切, 肌层浸润与间质直接相关. 在肿瘤性病变过程中常伴有基因和蛋白表达的失调. 近年认为在上皮性肿瘤形成中特定的时段需要特殊蛋白参与, 如在细胞的翻译初始过程中, 40S核糖体与mRNA结合要特殊蛋白辅助后才具有特殊功能, 这种特殊蛋白包括EIF3h、EIF3f等<sup>[4]</sup>. EIF3h可以使Met相关产物嵌合在40S核糖体的大亚基上, 其位置在60S核糖体结构域的上方, 在有丝分裂信号刺激

后, EIF3h与mTOR形成复合物, 抑制蛋白的磷酸化, 增强S6K1的活性, 并引起细胞分裂, 细胞增殖活性明显, 肿瘤生长加速. 近年也有研究关注EIF3h在肿瘤迁移中的作用, 认为EIF3h对肿瘤转移相关蛋白调节作用明显, 上皮-间质转化能促进肿瘤的迁移<sup>[5]</sup>. MMP-10和MMP-11是MMPs家族中的重要成员, 可以引起肿瘤间质中的基质成份和基底膜溶解<sup>[6,7]</sup>, 使肿瘤细胞迁移的屏障破坏, 细胞运动能力提高<sup>[8,9]</sup>. MMP-10也称为间质溶解素2, 与MMP-3的同源性最强, 在慢性损伤和肿瘤侵袭中发挥作用<sup>[10,11]</sup>. Miyata等<sup>[12]</sup>认为MMP-10与肾细胞的预后有关, 其调节作用可能与MMP-10对CXCR4/SDF-1轴的调控作用有关<sup>[13]</sup>. MMP-11还可以作用于丝氨酸蛋白酶抑制因子a1蛋白酶抑制因子, 可以被弗林蛋白酶激活, 参与组织的生理、病理改造过程<sup>[14,15]</sup>. Peruzzi等<sup>[16]</sup>认为MMP-11可以参与肿瘤进展的作用, 其对间质的溶解及调控作用可能是肿瘤免疫治疗的靶点.

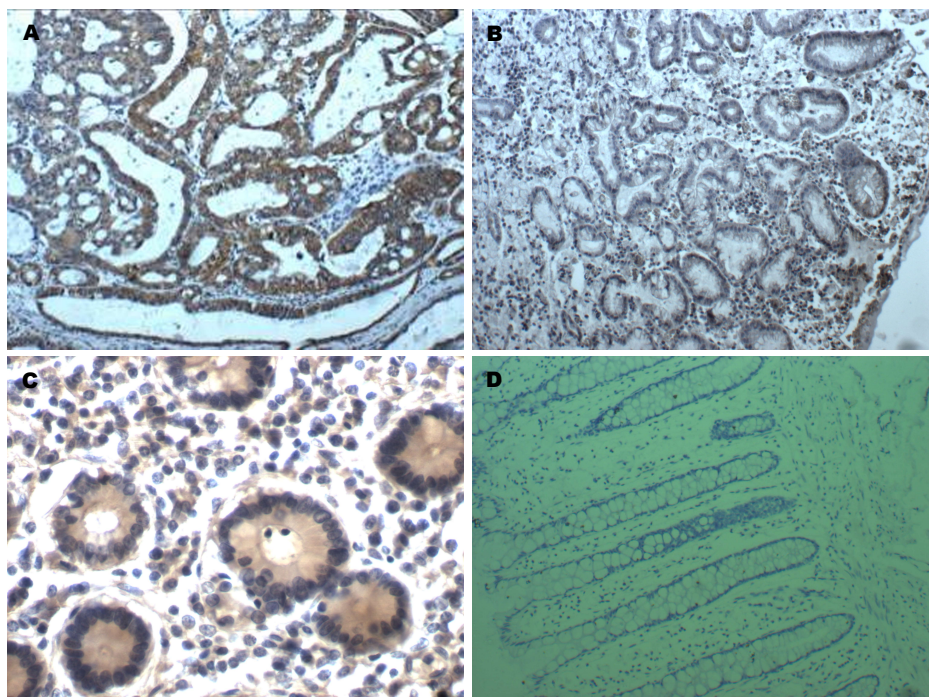


图 2 MMP-10的异常表达. A: 在腺癌中阳性表达; B: 在高级别上皮内瘤变中的表达; C: 在低级别上皮内瘤变中的表达; D: 在正常黏膜中的表达. MMP-10: 基质金属蛋白酶-10.

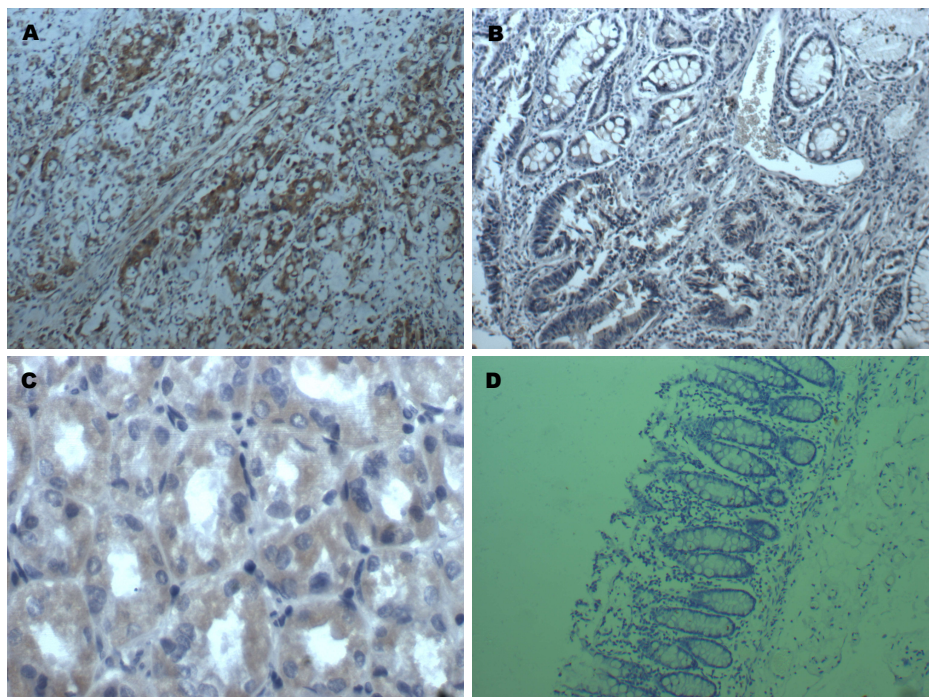


图 3 MMP-11的异常表达. A: 在腺癌中阳性表达; B: 在高级别上皮内瘤变中的表达; C: 在低级别上皮内瘤变中的表达; D: 在正常黏膜中的表达. MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

本研究结果显示结肠黏膜组织、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11表达有增高趋势,提示三者是促进病变形成的重要因素. EIF3h诱导肿瘤形成与其对增殖的调

控有关, 主要与TCP-1结合到EIF3h结构域上并折叠有关, 这时其对细胞核的功能有明显促进作用. EIF3h受翻译后其修饰的分子质量大小可能有一定变化, 对腺癌的调控更多是通过PEAK1实现的, 引起细胞间

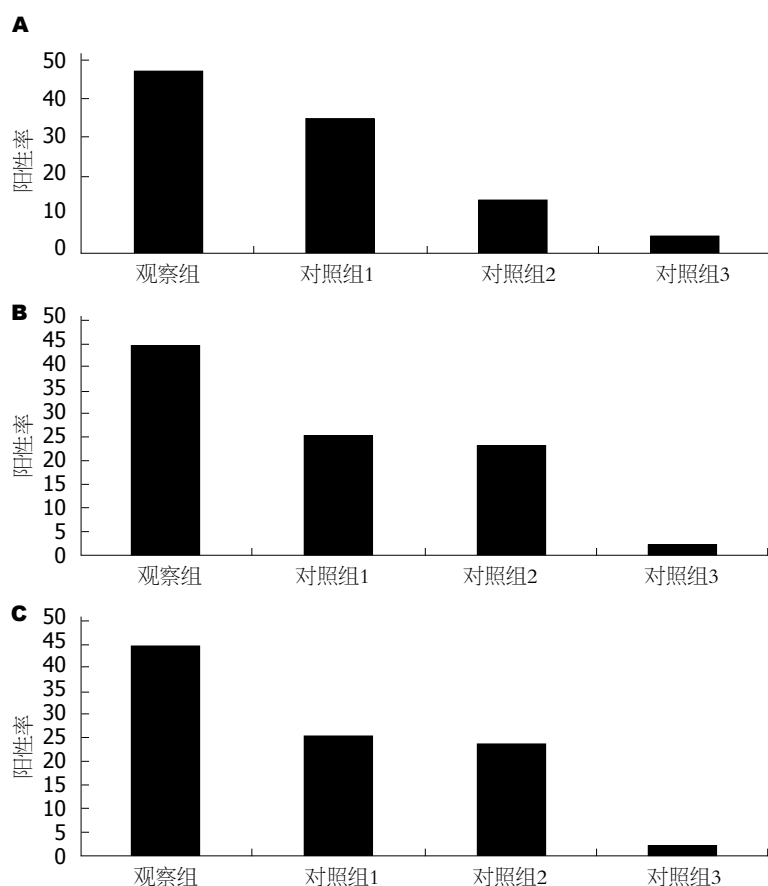


图 4 四组中EIF3h (A)、MMP-10 (B)和MMP-11 (C)的比较. EIF3h: 真核翻译起始因子3h; MMP-10: 基质金属蛋白酶-10; MMP-11: 基质金属蛋白酶-11.

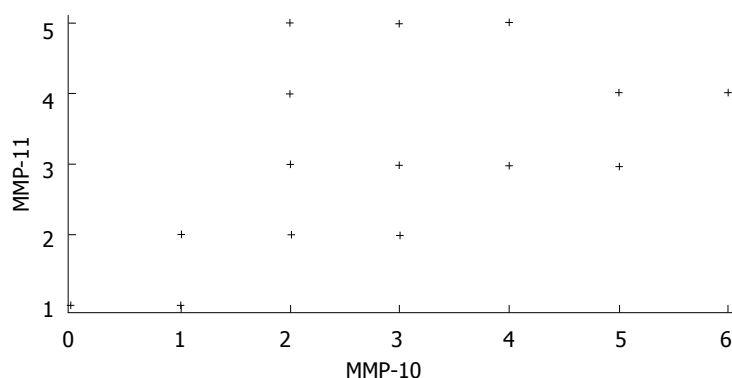


图 5 MMP-10和MMP-11的相关性分析.

黏附、细胞运动、增殖及上皮间质转化发生改变, 此种作用也能引起肿瘤细胞周围环境出现改变, 基质中的相关成份也对细胞转化有促进作用<sup>[17]</sup>. MMP-10和MMP-11具有癌基因样的作用, 其与家族中其它成员不一样<sup>[18,19]</sup>, 可能与MMP-10和MMP-11均可受AJUBA的调控作用有关<sup>[20]</sup>. MMP-10和MMP-11降解a1抗胰蛋白酶或IGFBP-1, 能被多数MT-MMPs在细胞内激活, 并具有活性的形式<sup>[21,22]</sup>. 多数MMPs以无活性的酶原形式分泌到细胞外后被激活, 二者的底物和活化方式区别于

家族其它成员<sup>[23]</sup>. MMP-10和MMP-11表现为抗凋亡、促进增殖及组织再塑形的作用. 近年研究显示IGF-1活化后可以激活MMP-11的表达<sup>[24]</sup>. 结果观察组中三种蛋白的表达与淋巴结转移相关, 提示EIF3h、MMP-10和MMP-11是淋巴结转移的促进蛋白. 结果显示EIF3h的表达与肿瘤最大径和增殖指数相关, 提示EIF3h可以促进肿瘤细胞的繁殖, 肿瘤细胞数量增加, 肿瘤生长加速, 肿瘤体积增大. EIF3h的表达与分化程度相关, 提示EIF3h参与到肿瘤细胞分化的动态转变的过程中, 使肿



瘤细胞形成的核酸发生变化. 由于分化是细胞由幼稚到成熟的动态变化过程, 也提示EIF3h高表达时能阻止肿瘤细胞向成熟分化, 即EIF3h高表达时, 肿瘤细胞停滞于幼稚的不同阶段, 细胞相对原始, 细胞的形态异型明显, 增殖程度高并具有多向分化的潜能. EIF3h的表达与TNM分期相关, 由于TNM分期是与预后直接相关的指标, 因此EIF3h高表达是肿瘤进展的重要因素, 同时检测EIF3h的表达可能与患者的预后有关, 即EIF3h可能是独立的预后指标. 结果显示MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关, 提示二者能促进肿瘤的脉管浸润, 对肿瘤细胞离开原发灶形成转移提供了重要支持. 实验未发现三者与炎细胞浸润程度的关系, 提示三者与肿瘤周围的炎性环境改变无关. 肿瘤在生长过程中形成间质反应, 其主要表现是间质的纤维化和炎细胞浸润, 炎细胞浸润无特殊性, 但是不同级别肿瘤形成时浸润程度不同. 这可能是受炎性相关介质调控的, 而EIF3h、MMP-10和MMP-11均不具有炎性调控的作用. 本实验结果显示MMP-10和MMP-11呈正相关, 提示二者在肿瘤进展中的作用更趋于一致的协同性, 也与二者的结构同源, 功能相近有关. MMP-10和MMP-11均具有血管生成的促进作用, 可以诱导肿瘤间质中CD31阳性的血管新生, 为肿瘤旺盛生长提供营养支持, 同时也为肿瘤细胞播散提供血管通路<sup>[25]</sup>. EIF3h在上皮间质转化中也有作用, 主要与上皮间质转化时RhoA和Rac1的活化有关<sup>[26]</sup>. 也有研究认为EIF3h可能通过激活MMPs起作用, 消除内源性EIF3h并通过减少MMP-2的表达来抑制肿瘤血管生成<sup>[27]</sup>. EIF3h对微管蛋白组装过程可能具有一定的作用, 调节肿瘤细胞的稳定. 此种作用的机制与EIF3h具有核苷二磷酸激酶的特征有关, 微管的聚合程度不足, 细胞不能形成正常的形态, 对诱发转移有一定作用<sup>[28]</sup>.

总之, 结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, MMP-10和MMP-11之间可能具有协同正向作用. EIF3h可能是独立的预后指标.

## 文章亮点

### 实验背景

结肠腺癌中蛋白表达是临床研究的热点, 目前关于真核翻译起始因子3h(eukaryotic translation initiation factor 3h, EIF3h)在结肠腺癌中的研究较少, 其与基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)和MMP-11表达的关系尚未见报道.

### 实验动机

针对EIF3h、MMP-10和MMP-11在肿瘤中表达的差别,

本实验探讨三者与结肠腺癌的关系.

### 实验目标

结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11的表达特征、不同临床病理特征中的关系及相关性.

### 实验方法

前瞻性研究和对照研究. 主要实验方法为免疫组化检测方法.

### 实验结果

研究达到预期目标, 主要发现了结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11高表达, 明确了肿瘤中三种蛋白的表达与淋巴结转移相关, EIF3h的表达与肿瘤最大径、分化程度、增殖指数及TNM分期相关, MMP-10、MMP-11与脉管累犯相关; 发现了MMP-10和MMP-11呈正相关.

### 实验结论

结肠腺癌中三者高表达是促进肿瘤形成和进展的重要因素之一, MMP-10和MMP-11之间可能具有协同正向作用. EIF3h可能是独立的预后指标, 可能对临床有重要意义.

### 前景展望

未来可以应用PCR方法检测结肠腺癌中EIF3h、MMP-10和MMP-11 mRNA的表达, 在更深层次探讨三者的关系及临床意义.

## 4 参考文献

- Schepetilnikov M, Dimitrova M, Mancera-Martínez E, Geldreich A, Keller M, Ryabova LA. TOR and S6K1 promote translation reinitiation of uORF-containing mRNAs via phosphorylation of eIF3h. *EMBO J* 2013; 32: 1087-1102 [PMID: 23524850 DOI: 10.1038/emboj.2013.61]
- García-Irigoyen O, Latasa MU, Carotti S, Uriarte I, Elizalde M, Urtasun R, Vespasiani-Gentilucci U, Morini S, Benito P, Ladero JM, Rodríguez JA, Prieto J, Orbe J, Páramo JA, Fernández-Barrena MG, Berasain C, Avila MA. Matrix metalloproteinase 10 contributes to hepatocarcinogenesis in a novel crosstalk with the stromal derived factor 1/C-X-C chemokine receptor 4 axis. *Hepatology* 2015; 62: 166-178 [PMID: 25808184 DOI: 10.1002/hep.27798]
- Lin CW, Yang SF, Chuang CY, Lin HP, Hsin CH. Association of matrix metalloproteinase-11 polymorphisms with susceptibility and clinicopathologic characteristics for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2015; 37: 1425-1431 [PMID: 24838924 DOI: 10.1002/hed.23771]
- Ray A, Bandyopadhyay A, Matsumoto T, Deng H, Maitra U. Fission yeast translation initiation factor 3 subunit eIF3h is not essential for global translation initiation, but deletion of eif3h+ affects spore formation. *Yeast* 2008; 25: 809-823 [PMID: 19061185 DOI: 10.1002/yea.1635]
- Choudhuri A, Evans T, Maitra U. Non-core subunit eIF3h of

- translation initiation factor eIF3 regulates zebrafish embryonic development. *Dev Dyn* 2010; 239: 1632-1644 [PMID: 20503360 DOI: 10.1002/dvdy.22289]
- 6 Du X, Lin BC, Wang QR, Li H, Ingalla E, Tien J, Rooney I, Ashkenazi A, Penuel E, Qing J. MMP-1 and Pro-MMP-10 as potential urinary pharmacodynamic biomarkers of FGFR3-targeted therapy in patients with bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6324-6335 [PMID: 25326231 DOI: 10.1158/1078-0432]
  - 7 Wu D, Li M, Wang L, Zhou Y, Zhou J, Pan H, Qu P. microRNA-145 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-11 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2014; 10: 393-398 [PMID: 24737449 DOI: 10.3892/mmr.2014.2149]
  - 8 Li WM, Wei YC, Huang CN, Ke HL, Li CC, Yeh HC, Chang LL, Huang CH, Li CF, Wu WJ. Matrix metalloproteinase-11 as a marker of metastasis and predictor of poor survival in urothelial carcinomas. *J Surg Oncol* 2016; 113: 700-707 [PMID: 26861489 DOI: 10.1002/jso.24195]
  - 9 Fernandez-Gomez JM, Eiro N, García-Rodríguez JJ, Quintás-Blanco A, Gonzalez-Ruiz de León C, Perez de Haro ML, Vizoso-Piñero F. Metalloproteinase 11, potential marker and molecular target in advanced and castration-resistant prostate cancer. Culture study of peritumoral fibroblasts. *Actas Urol Esp* 2017; 41: 376-382 [PMID: 28161070 DOI: 10.1016/j.acuro.2016.12.001]
  - 10 Gill JH, Kirwan IG, Seargent JM, Martin SW, Tijani S, Anikin VA, Mearns AJ, Bibby MC, Anthoney A, Loadman PM. MMP-10 is overexpressed, proteolytically active, and a potential target for therapeutic intervention in human lung carcinomas. *Neoplasia* 2004; 6: 777-785 [PMID: 15720804 DOI: 10.1593/neo.04283]
  - 11 Suomela S, Koljonen V, Skoog T, Kukko H, Böhling T, Saarialho-Kere U. Expression of MMP-10, MMP-21, MMP-26, and MMP-28 in Merkel cell carcinoma. *Virchows Arch* 2009; 455: 495-503 [PMID: 19921252 DOI: 10.1007/s00428-009-0856-1]
  - 12 Miyata Y, Iwata T, Maruta S, Kanda S, Nishikido M, Koga S, Kanetake H. Expression of matrix metalloproteinase-10 in renal cell carcinoma and its prognostic role. *Eur Urol* 2007; 52: 791-797 [PMID: 17207914 DOI: 10.1016/j.eururo.2006.12.028]
  - 13 Zhang X, Zhu S, Luo G, Zheng L, Wei J, Zhu J, Mu Q, Xu N. Expression of MMP-10 in lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 2791-2795 [PMID: 17695449]
  - 14 Périgny M, Bairati I, Harvey I, Beauchemin M, Harel F, Plante M, Têtu B. Role of immunohistochemical overexpression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-11 in the prognosis of death by ovarian cancer. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 226-231 [PMID: 18208802 DOI: 10.1309/49LA9XCBGWJ8F2KJM]
  - 15 Cheng CW, Yu JC, Wang HW, Huang CS, Shieh JC, Fu YP, Chang CW, Wu PE, Shen CY. The clinical implications of MMP-11 and CK-20 expression in human breast cancer. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 234-241 [PMID: 19914229 DOI: 10.1016/j.cca.2009.11.009]
  - 16 Peruzzi D, Mori F, Conforti A, Lazzaro D, De Rinaldis E, Ciliberto G, La Monica N, Aurisicchio L. MMP11: a novel target antigen for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4104-4113 [PMID: 19509157 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3226]
  - 17 刘爱东, 宋旭东, 张宏伟, 李双, 熊艳杰, 董丽儒, 王献华. EIF3h在胃癌中的表达及对预后判断的意义. *广东医学杂志* 2014; 35: 3549-3551
  - 18 Greco M, Arcidiacono B, Chiefari E, Vitagliano T, Ciriaco AG, Brunetti FS, Cuda G, Brunetti A. HMGA1 and MMP-11 Are Overexpressed in Human Non-melanoma Skin Cancer. *Anticancer Res* 2018; 38: 771-778 [PMID: 29374701 DOI: 10.21873/anticancer.12283]
  - 19 de Vega RG, Sanchez MLF, Eiro N, Vizoso FJ, Sperling M, Karst U, Medel AS. Multimodal laser ablation/desorption imaging analysis of Zn and MMP-11 in breast tissues. *Anal Bioanal Chem* 2018; 410: 913-922 [PMID: 28801789 DOI: 10.1007/s00216-017-0537-x]
  - 20 Han J, Choi YL, Kim H, Choi JY, Lee SK, Lee JE, Choi JS, Park S, Choi JS, Kim YD, Nam SJ, Nam BH, Kwon MJ, Shin YK. MMP11 and CD2 as novel prognostic factors in hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 41-56 [PMID: 28409241 DOI: 10.1007/s10549-017-4234-4]
  - 21 Rahat B, Sharma R, Bagga R, Hamid A, Kaur J. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases. *Reproduction* 2016; 152: 11-22 [PMID: 27256632 DOI: 10.1530/REP-16-0060]
  - 22 石结武, 周林玉, 谈宜傲, 于靳, 古爱军, 宣强, 孙友文. 肾癌组织mmp-10和vegf表达及其临床意义的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2011; 18: 776-779
  - 23 韩毅敏, 王晶, 隋丽华. VEGF和MMP-10在上皮性卵巢癌中表达及意义. *中国肿瘤* 2007; 16: 556-558
  - 24 Yonemori M, Seki N, Yoshino H, Matsushita R, Miyamoto K, Nakagawa M, Enokida H. Dual tumor-suppressors miR-139-5p and miR-139-3p targeting matrix metalloprotease 11 in bladder cancer. *Cancer Sci* 2016; 107: 1233-1242 [PMID: 27355528 DOI: 10.1111/cas.13002]
  - 25 Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T, Furihata M. Matrix metalloproteinase-11 overexpressed in lobular carcinoma cells of the breast promotes anoikis resistance. *Virchows Arch* 2011; 459: 291-297 [PMID: 21773755 DOI: 10.1007/s00428-011-1125-7]
  - 26 吴继华, 张建中, 崔彦, 冯凯, 周金莲, 景青萍, 尚乐, 丁华野. EIF3h在结直肠癌组织中的表达及临床病理意义. *第三军医大学学报* 2013; 35: 2582-2585
  - 27 解秀杨, 王蓁, 袁芳, 张伟, 李莎, 程宽. Eif-4e和mmp9在子宫内膜癌中的表达及临床意义. *现代生物医学进展* 2016; 15: 2905-2909
  - 28 孙树军, 刘清明, 田军, 周建明, 张爱玲. 声门上型喉鳞状细胞癌组织vegf、mmp-2、eif4e的表达及临床意义. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志* 2013; 5: 332-336

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

