

原发性胆囊癌组织中脆性组氨酸三联体基因和Ki-67的表达及临床意义

刘会春, 吴斌全

■背景资料

脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因是新近发现的一个候选抑癌基因,大量研究表明, FHIT基因在人类多种恶性肿瘤组织中存在较高频率的基因异常和蛋白表达缺失。有关胆囊癌中FHIT基因表达异常国内外报道很少,本研究检测FHIT和反映细胞增殖活性的标志抗原Ki-67在原发性胆囊癌中的表达情况,探讨他们与胆囊癌临床病理指标和预后的可能关系,从而为胆囊癌的预后判断提供可能的新指标。

刘会春, 吴斌全, 蚌埠医学院附属医院肝胆外科 安徽省蚌埠市 233004

刘会春, 1984年蚌埠医学院学士, 主任医师, 副教授, 主要从事肝胆胰疾病的临床与基础研究。

通讯作者: 刘会春, 233004, 安徽省蚌埠市长淮路287号, 蚌埠医学院附属医院肝胆外科. doctorlhc2000@yahoo.com.cn

电话: 0552-3060946 传真: 0552-3070260

收稿日期: 2006-03-24 接受日期: 2006-04-20

Expression of fragile histidine triad and Ki-67 in primary gallbladder carcinoma and their clinical significances

Hui-Chun Liu, Bin-Quan Wu

Hui-Chun Liu, Bin-Quan Wu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China

Correspondence to: Dr. Hui-Chun Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, 287 Changhuai Road, Bengbu 233004, Anhui Province, China. doctorlhc2000@yahoo.com.cn

Received: 2006-03-24 Accepted: 2006-04-20

Abstract

AIM: To investigate the expression of fragile histidine triad (FHIT) gene and Ki-67 antigen in primary gallbladder carcinoma, gallbladder adenoma and chronic cholecystitis.

METHODS: Streptavidin-peroxidase immunohistochemical method was used to determine the expression of FHIT and Ki-67 in 51 cases of primary gallbladder carcinoma, 15 cases of gallbladder adenoma and 12 cases of chronic cholecystitis. Their relationships with clinical and pathological features of gallbladder carcinoma were analyzed.

RESULTS: The positive rate of FHIT expression was significantly lower in gallbladder carcinoma than that in gallbladder adenoma and chronic cholecystitis (47.1% vs 66.7%, 91.7%, $P < 0.01$), while the positive rate of Ki-67 expression was markedly higher than that in gallbladder adenoma and chronic cholecystitis (82.4% vs

20.0%, 0, $P < 0.01$). Loss of FHIT expression was significantly correlated with the higher histological grade (18.8% vs 56.5%, 66.7%, $P = 0.02$) and lymph node or distant metastasis (33.3% vs 66.7%, $P = 0.019$), as well as survival time after operation (31.2% vs 77.8%, $P = 0.041$). The expression of Ki-67 was increased with the higher histological grades (58.3% vs 87.0%, 93.8%, $P = 0.039$) and lymph node or distant metastasis (33.3% vs 66.7%, $P = 0.037$). There was a negative correlation between FHIT and Ki-67 ($r = -0.285$, $P = 0.043$).

CONCLUSION: FHIT may be a candidate tumor suppressor gene of gallbladder carcinoma. FHIT and Ki-67 play significant roles in the pathogenesis and evolution of gallbladder carcinoma. The combined detection of FHIT and Ki-67 protein may be helpful for clinical assessment of tumor biological behavior and prognosis in patients with gallbladder carcinoma.

Key Words: Gallbladder neoplasm; Fragile histidine triad gene; Ki-67 antigen; Immunohistochemistry

Liu HC, Wu BQ. Expression of fragile histidine triad and Ki-67 in primary gallbladder carcinoma and their clinical significances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(35):3382-3386

摘要

目的: 探讨脆性组氨酸三联体(FHIT)基因和Ki-67抗原在原发性胆囊癌、胆囊腺瘤和慢性胆囊炎组织中的表达情况。

方法: 应用免疫组织化学S-P法, 检测51例原发性胆囊癌、15例胆囊腺瘤和12例慢性胆囊炎组织中FHIT和Ki-67的表达情况, 并分析其与胆囊癌临床病理因素的关系。

结果: 胆囊癌组中FHIT阳性率明显低于胆囊腺瘤和慢性胆囊炎组(47.1% vs 66.7%, 91.7%, $P < 0.01$), 而Ki-67阳性率明显高于胆囊腺瘤和慢性胆囊炎组(82.4% vs 20.0%, 0, $P < 0.01$)。

FHIT表达缺失不仅与胆囊癌的高分级(18.8% vs 56.5%, 66.7%, $P = 0.02$)、淋巴结或远处转移(33.3% vs 66.7%, $P = 0.019$)明显相关, 而且与术后生存时间减少关系密切(31.2% vs 77.8%, $P = 0.041$)。Ki-67表达与胆囊癌的高分级(58.3% vs 87.0%, 93.8%, $P = 0.039$)和淋巴结或远处转移(33.3% vs 66.7%, $P = 0.037$)明显相关。FHIT与Ki-67表达呈负相关($r = -0.285$, $P = 0.043$)。

结论: FHIT基因是胆囊癌的一个候选抑癌基因。FHIT和Ki-67在胆囊癌的发生和演化中均起着重要作用, 联合检测FHIT和Ki-67的表达情况有助于临床评估胆囊癌的生物学行为和判断预后。

关键词: 胆囊肿瘤; 脆性组氨酸三联体基因; Ki-67抗原; 免疫组织化学

刘会春, 吴斌全. 原发性胆囊癌组织中脆性组氨酸三联体基因和Ki-67的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2006;14(35):3382-3386
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3382.asp>

0 引言

脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因于1996年由Ohta *et al*^[1]成功分离并定位于染色体3P14.2。研究表明, FHIT基因在人类多种恶性肿瘤组织中存在较高频率的基因异常和蛋白表达缺失, 为一候选的抑癌基因。有关胆囊癌中FHIT基因或表达异常国外已有少量病例报道^[2-3], 国内尚未见相关的研究发表。本研究采用免疫组化方法, 检测FHIT在原发性胆囊癌中的表达, 同时检测反映细胞增殖活性的标志抗原Ki-67的表达情况, 探讨他们与胆囊癌临床病理指标和预后的可能关系。

1 材料和方法

1.1 材料 原发性胆囊癌标本51例来自我院1994-01/2003-06外科手术切除、术后病理证实的存档组织蜡块。所有病例术前未进行放化疗, 有完整的临床病理资料。其中男22例, 女29例, 平均年龄59.6(30-76)岁, ≥ 60 岁者31例, < 60 岁者20例。组织学类型: 腺癌43例, 腺鳞癌3例, 鳞癌5例。病理分级: 高分化(I级)12例, 中分化(II级)23例, 低分化(III级)16例。按Nevin临床分期: I期1例, II期8例, III期12例, IV期11例, V期19例。根据术中探查及病理报告结果有淋巴结或远处转移30例, 无转移21例。合并有胆囊结石24

例, 无结石27例。另外选取15例胆囊腺瘤和12例慢性胆囊炎组织标本作为对照组。即用型兔抗人FHIT多克隆抗体购自北京中山生物技术有限公司; 即用型鼠抗人Ki-67 mAb、广谱型SP试剂盒、DAB显色剂均购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 方法 将石蜡组织块切成4 μm 厚的连续组织切片4张, 1张作HE染色, 余作免疫组化染色。以已知正常乳腺组织阳性切片作阳性对照, 以PBS代替一抗作为阴性对照。FHIT和Ki-67均采用微波抗原修复方法, 免疫组化染色具体步骤按SP试剂盒说明书进行操作。FHIT以胞质出现棕黄色颗粒视为阳性细胞, 结果判断标准根据Hao *et al*^[4]的方法, 先按染色强度打分: 无色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 再按阳性细胞所占百分比打分: 阳性细胞 $< 5\%$ 为0分, $5\%-25\%$ 为1分, $25\%-50\%$ 为2分, $50\%-75\%$ 为3分, $> 75\%$ 为4分; FHIT基因表达最终得分 = 染色强度 $\times$ 染色范围。0-4分为阴性(低表达或表达缺失); 5-12分为阳性。参考有关文献[5-6]。Ki-67以细胞核出现棕黄色颗粒视为阳性细胞, 根据阳性细胞所占百分比分为: 阳性细胞数 $< 10\%$ 为阴性表达, $\geq 10\%$ 为阳性表达。另通过电话调查、信件随访以及入户调查的方式了解胆囊癌患者自手术之日起1 a内是否存活、存活时间及其死亡原因。有25例获得完整随访资料, 结果存活1 a以上的有9例, 1 a内死于肿瘤的有16例, 1 a生存率为36.0%。

统计学处理 采用SPSS 11.0统计软件包进行统计分析。根据资料性质分别采用 χ^2 检验、Fisher确切概率法和Spearman等级相关分析。结果均以双侧 $P < 0.05$ 作为有统计学意义的判断标准。

2 结果

2.1 FHIT和Ki-67在胆囊良恶性病变组织中的表达 FHIT阳性染色主要位于胞质(图1)。FHIT在慢性胆囊炎、胆囊腺瘤及胆囊癌组织中FHIT阳性表达率逐渐降低, 分别为91.7%(11/12), 66.7%(10/15)和47.1%(24/51), 3组总体差异有显著性($P < 0.01$), 组间比较, 胆囊癌与慢性胆囊炎比较差异有显著性($P < 0.01$)。Ki-67定位于细胞核(图2)。Ki-67在胆囊癌中的阳性表达率为82.4%(42/51), 胆囊腺瘤中阳性率为20.0%(3/15), 而在慢性胆囊炎中无一例阳性表达, 3组总体差异有显著性($P < 0.01$), 组间比较, 胆囊癌与

■同行评价

文章有较好的科学性、创新性和可读性, 有一定的学术意义。

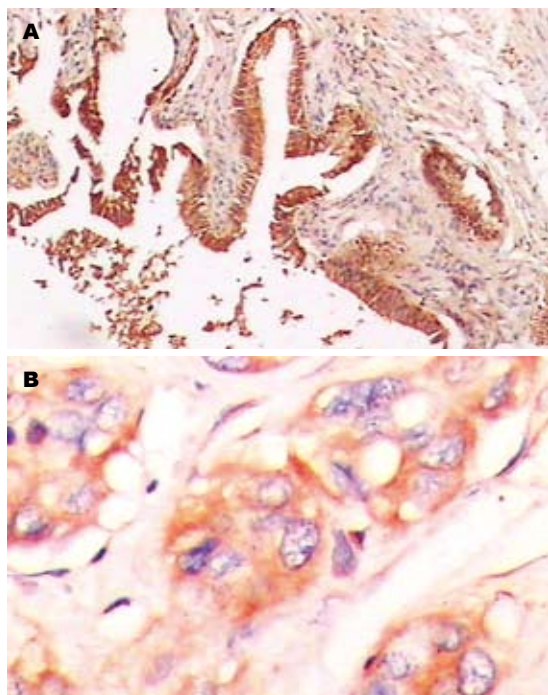


图1 胆囊组织FHIT表达AP法. A: 慢性胆囊炎强阳性($\times 100$); B: 中分化胆囊腺癌阳性($\times 400$).

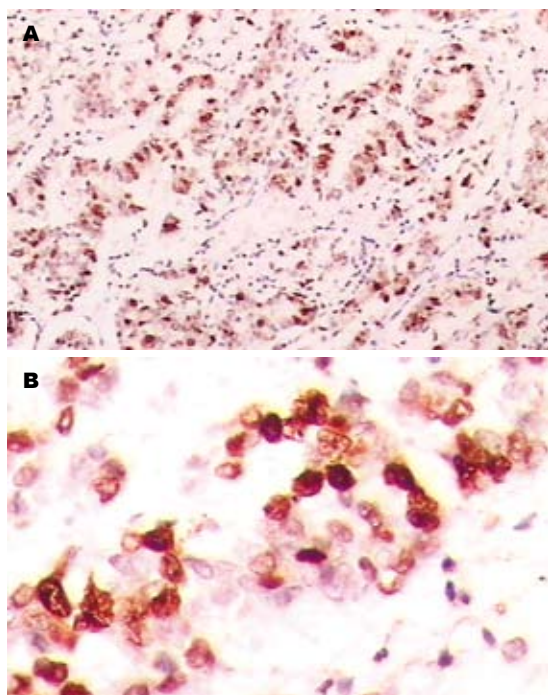


图2 低分化胆囊腺癌Ki-67强阳性表达. A: $\times 100$; B: $\times 400$.

慢性胆囊炎和胆囊腺瘤比较差异均有显著性($P < 0.01$).

2.2 FHIT和Ki-67表达与胆囊癌临床病理指标的关系 FHIT表达缺失不仅与胆囊癌的高分级、淋巴结或远处转移明显相关(表1), 而且与胆囊

表1 FHIT和Ki-67表达与胆囊癌临床病理的关系 n (%)

临床病理指标	n	FHIT阳性	Ki-67阳性
年龄(岁)			
<60	20	8(40.0)	18(90.0)
≥ 60	31	16(51.6)	24(77.4)
男	22	10(45.5)	19(86.4)
女	29	14(48.3)	23(79.3)
腺癌	43	19(44.2)	36(83.7)
非腺癌	8	5(62.5)	6(75.0)
有结石	24	13(54.2)	21(87.5)
无结石	27	11(40.7)	21(77.8)
病理			
I级	12	8(66.7) ^a	7(58.3) ^a
II级	23	13(56.5)	20(87.0)
III级	16	3(18.8)	15(93.8)
Nevin临床分期			
早期	9	6(66.7)	5(55.6)
中晚期	42	18(42.9)	37(88.1)
淋巴结或远处转移			
有	30	10(33.3) ^a	28(93.3) ^a
无	21	14(66.7)	14(66.7)
术后生存时间(a)			
<1	16	5(31.2) ^a	14(87.5)
≥ 1	9	7(77.8)	5(55.6)

^a $P < 0.05$.

癌术后生存时间减少关系密切, 但与年龄、性别、组织学类型、Nevin临床分期以及是否伴有结石等因素无明显相关性($P > 0.05$). Ki-67表达与胆囊癌的高分级和淋巴结或远处转移明显相关, 与其他因素均无明显相关性($P > 0.05$).

2.3 胆囊癌中FHIT表达与Ki-67表达的关系 在51例胆囊癌标本中, FHIT阳性表达24例, Ki-67阳性表达42例, 两者共同阳性表达者17例. 经Spearman等级相关分析, 在胆囊癌中FHIT表达与Ki-67表达呈负相关关系($r = -0.285$, $P = 0.043$).

3 讨论

FHIT基因是1996年Ohta *et al*^[1]用外显子捕获法在3p14.2上确定的一新基因, 由于该基因氨基酸测序结果与组氨酸三联体(histidine triad, HIT)蛋白具有高度同源性, 而基因内又包含有FRA3B脆性位点, 故命名为FHIT基因. FHIT基因含10个外显子, 其中外显子5-9构成开放性阅读框架(open reading frame, ORF), 编码一个由147个氨基酸组成的分子质量为16.8 kDa的Fhit蛋白. 近来大量研究发现, FHIT基因及蛋白表达异常见于多种类型的肿瘤细胞株和原发瘤组织, 包括

肺癌^[7]、乳腺癌^[8]、食管癌^[9-10]、胃癌^[11-12]、肝癌^[13-14]、卵巢癌^[15]、宫颈癌^[16]和结直肠癌^[17]等, 故提示FHIT基因为多种肿瘤的候选抑癌基因。虽然大量实验证明了FHIT基因的抑癌活性, 但是目前FHIT基因在恶性肿瘤组织中的确切抑癌机制仍不清楚, 多数作者认为其主要是通过调控细胞周期和凋亡来抑制癌细胞的增殖^[18-20]。本研究发现, FHIT在慢性胆囊炎、胆囊腺瘤及胆囊癌组织中阳性表达率逐渐降低, 与Wistuba *et al*^[2]的研究结果类似, 我们的实验结果也显示胆囊癌中FHIT表达明显下调或缺失(缺失率为52.9%), 提示FHIT基因在胆囊癌的发生中具有重要意义, 可能是胆囊癌一个重要的候选抑癌基因。与Wistuba *et al*^[2]的结果不同, 我们还发现, FHIT表达缺失与胆囊癌的高分级以及淋巴结或远处转移明显相关, 提示Fhit蛋白的失活与肿瘤高恶性及转移潜能密切相关, 进一步证实了该蛋白是一种重要的肿瘤抑制蛋白, 其表达的下调或缺失在胆囊癌的发展中可能起着重要作用。在本实验获得完整随访资料的25例患者中, 术后1 a内死亡组的FHIT阳性表达率明显低于术后生存期超过1 a组, 提示FHIT有可能作为胆囊癌一种新的预后监测的指标。与此类似, 在乳腺癌^[8]、胃癌^[11,21]、宫颈癌^[22]和喉咽癌^[23]等其他肿瘤中也报道FHIT基因异常表达与肿瘤的病理分级、浸润转移及预后明显相关。有关FHIT表达在胆囊癌发展演进和预后中的作用, 我们研究结果与Wistuba *et al*^[2]的结果不同, 出现这种差异的原因可能有选择的样本期别不同、样本量的差别以及人种的差异等, 还需要更多作者通过增加样本量、扩大随访资料的进一步深入研究加以证实。

肿瘤细胞最根本的生物学特征是分化受阻和 Unlimited 增殖, 肿瘤细胞的增殖活性与肿瘤的组织分化程度、浸润和转移等生物学行为密切相关。Ki-67是继PCNA之后发现的又一种反映细胞增殖活性的标志抗原, 分布于除G0期和G1早期以外的细胞周期各个时相, 是一种稳定、可靠的组织细胞增殖活性的标志物。研究发现, Ki-67在卵巢癌^[24]、子宫内膜癌^[25]、结肠癌^[26]、肝癌^[27]、胰腺癌^[28]和喉癌^[29]等多种恶性肿瘤中有异常表达, 且与肿瘤的增殖、浸润、转移潜能和预后密切相关, 因而有可能成为一种较好的预后指标。本研究结果显示, Ki-67在慢性胆囊炎、胆囊腺瘤和胆囊癌中的阳性表达率逐渐增加, 胆囊癌与慢性胆囊炎和胆囊腺瘤比较差异

均有显著性, 这与国内外的研究结果基本一致, 提示胆囊癌的发生与细胞增殖活性的增加密切相关, Ki-67可作为鉴别胆囊良恶性肿瘤的一个参考指标。我们实验结果还发现, Ki-67表达与胆囊癌的高分级以及淋巴结或远处转移明显相关, 这与Hui *et al*^[30]研究结果相一致, 表明Ki-67高表达的胆囊癌肿瘤细胞增殖活性活跃, 有较强的恶性程度和侵袭转移的能力。另外在获得随访资料的25例患者中, 术后1 a内死亡组的Ki-67阳性表达率高于术后生存期超过1 a组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 考虑可能与获得随访资料的病例数量少有关。

我们通过联合检测FHIT和Ki-67在胆囊癌中的表达情况, 探讨胆囊癌中FHIT表达与细胞增殖的关系。结果发现, 胆囊癌中FHIT表达与Ki-67表达呈负相关关系, 表明FHIT表达缺失与肿瘤的恶性增殖密切相关, FHIT基因可能通过影响细胞增殖而参与胆囊癌的发生、发展。在肺癌^[31]和头颈鳞癌^[32]中也有类似的结论。

总之, FHIT表达缺失在胆囊癌中是一个频发事件, FHIT基因是胆囊癌的一个候选抑癌基因。FHIT和Ki-67在胆囊癌的发生和演化中均起着重要作用, FHIT基因可能通过影响细胞增殖而参与胆囊癌的发生、发展。联合检测FHIT和Ki-67的表达情况有助于临床评估胆囊癌的生物行为和判断预后。

4 参考文献

- 1 Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, Kastury K, Baffa R, Palazzo J, Siprashvili Z, Mori M, McCue P, Druck T, Croce CM, Huebner K. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 1996; 84: 587-597
- 2 Wistuba II, Ashfaq R, Maitra A, Alvarez H, Riquelme E, Gazdar AF. Fragile histidine triad gene abnormalities in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 2073-2079
- 3 Koda M, Yashima K, Kawaguchi K, Andachi H, Hosoda A, Shiota G, Ito H, Murawaki Y. Expression of Fhit, Mlh1, and P53 protein in human gallbladder carcinoma. *Cancer Lett* 2003; 199: 131-138
- 4 Hao XP, Willis JE, Pretlow TG, Rao JS, MacLennan GT, Talbot IC, Pretlow TP. Loss of fragile histidine triad expression in colorectal carcinomas and premalignant lesions. *Cancer Res* 2000; 60: 18-21
- 5 莫华, 黎冠群, 危群, 袁志伟. Ki-67抗原在原发性胆囊癌中的表达及其意义. *实用癌症杂志* 2001; 16: 44-45, 69
- 6 Pillai MR, Jayaprakash PG, Nair MK. Tumour-proliferative fraction and growth factor expression as markers of tumour response to radiotherapy in cancer of the uterine cervix. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 456-461

- 7 Sozzi G, Pastorino U, Moiraghi L, Tagliabue E, Pezzella F, Ghirelli C, Tornielli S, Sard L, Huebner K, Pierotti MA, Croce CM, Pilotti S. Loss of FHIT function in lung cancer and preinvasive bronchial lesions. *Cancer Res* 1998; 58: 5032-5037
- 8 Yang Q, Yoshimura G, Suzuma T, Tamaki T, Umemura T, Nakamura M, Nakamura Y, Wang X, Mori I, Sakurai T, Kakudo K. Clinicopathological significance of fragile histidine triad transcription protein expression in breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3869-3873
- 9 Kitamura A, Yashima K, Okamoto E, Andachi H, Hosoda A, Kishimoto Y, Shiota G, Ito H, Kaibara N, Kawasaki H. Reduced Fhit expression occurs in the early stage of esophageal tumorigenesis: no correlation with p53 expression and apoptosis. *Oncology* 2001; 61: 205-211
- 10 李吉学, 李燕杰, 秦艳茹, 安继业, 王启鸣, 余炜伟, 王立东. 河南食管癌高发区食管癌和癌旁正常组织中 FHIT 蛋白及其 mRNA 的表达. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1417-1420
- 11 Zhao P, Liu W, Lu YL. Clinicopathological significance of FHIT protein expression in gastric adenocarcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5735-5738
- 12 刘平, 游思洪, 张小勇, 张道富, 丁小健. 胃癌和胃癌前病变组织 FHIT 基因的杂合性丢失. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1190-1193
- 13 Zhao P, Song X, Nin YY, Lu YL, Li XH. Loss of fragile histidine triad protein in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1216-1219
- 14 Nan KJ, Ruan ZP, Jing Z, Qin HX, Wang HY, Guo H, Xu R. Expression of fragile histidine triad in primary hepatocellular carcinoma and its relation with cell proliferation and apoptosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 228-231
- 15 高国兰, 聂春莲, 高玟, 邹学森. 脆性组氨酸三联体和 Ki67 蛋白在卵巢上皮性肿瘤组织中的表达及其临床意义. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 669-672
- 16 Machida S, Ohwada M, Saga Y, Suzuki M. Abnormal fragile histidine triad expression in advanced cervical cancer and evaluation of its utility as a prognostic factor. *Oncology* 2003; 65: 89-93
- 17 胡义奎, 段晓明, 刘莲叶, 贺修胜, 曹建国. 结直肠癌中 FHIT 蛋白的异常表达及其临床意义. *现代肿瘤医学* 2006; 14: 190-192
- 18 Barnes LD, Garrison PN, Siprashvili Z, Guranowski A, Robinson AK, Ingram SW, Croce CM, Ohta M, Huebner K. Fhit, a putative tumor suppressor in humans, is a dinucleoside 5',5''-P1,P3-triphosphate hydrolase. *Biochemistry* 1996; 35: 11529-11535
- 19 Sard L, Accornero P, Tornielli S, Delia D, Bunone G, Campiglio M, Colombo MP, Gramegna M, Croce CM, Pierotti MA, Sozzi G. The tumor-suppressor gene FHIT is involved in the regulation of apoptosis and in cell cycle control. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8489-8492
- 20 Sevignani C, Calin GA, Cesari R, Sarti M, Ishii H, Yendamuri S, Vecchione A, Trapasso F, Croce CM. Restoration of fragile histidine triad (FHIT) expression induces apoptosis and suppresses tumorigenicity in breast cancer cell lines. *Cancer Res* 2003; 63: 1183-1187
- 21 Rocco A, Schandl L, Chen J, Wang H, Tulassay Z, McNamara D, Malfertheiner P, Ebert MP. Loss of FHIT protein expression correlates with disease progression and poor differentiation in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 84-88
- 22 Huang LW, Chao SL, Chen TJ. Reduced Fhit expression in cervical carcinoma: correlation with tumor progression and poor prognosis. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 331-337
- 23 吴昊, 梁信庸, 周维镭, 潘新良, 许风雷, 雷大鹏. Fhit 蛋白与喉咽癌生物学行为相关性研究. *临床耳鼻咽喉科杂志* 2006; 20: 249-251
- 24 Khalifeh I, Munkarah AR, Schimp V, Morris R, Lawrence WD, Ali-Fehmi R. The impact of c-kit and ki-67 expression on patients prognosis in advanced ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 228-234
- 25 Pozharisskii KM, Samsonova EA, Ten VP, Maksimova NA, Urmancheeva AF. Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinoma of the uterus: ER, PR, HER-2, Ki-67 and their prognostic value. *Arkh Patol* 2005; 67: 13-17
- 26 Valera V, Yokoyama N, Walter B, Okamoto H, Suda T, Hatakeyama K. Clinical significance of Ki-67 proliferation index in disease progression and prognosis of patients with resected colorectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 1002-1007
- 27 Cui J, Dong BW, Liang P, Yu XL, Yu DJ. Effect of c-myc, Ki-67, MMP-2 and VEGF expression on prognosis of hepatocellular carcinoma patients undergoing tumor resection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1533-1536
- 28 陈晓星, 倪金良, 郝波, 张国新, 施瑞华, 王学浩. 胰腺癌组织 Survivin 与 Ki-67 的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2650-2653
- 29 孙大为, 王彦君, 刘海兵, 孔维佳, 刘邦华. Ki67 和 VEGF 与喉鳞状细胞癌预后关系的探讨. *临床耳鼻咽喉科杂志* 2006; 20: 246-248
- 30 Hui AM, Shi YZ, Li X, Sun L, Guido T, Takayama T, Makuuchi M. Proliferative marker Ki-67 in gallbladder carcinomas: high expression level predicts early recurrence after surgical resection. *Cancer Lett* 2002; 176: 191-198
- 31 Toledo G, Sola JJ, Lozano MD, Soria E, Pardo J. Loss of FHIT protein expression is related to high proliferation, low apoptosis and worse prognosis in non-small-cell lung cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 440-448
- 32 Mineta H, Miura K, Takebayashi S, Misawa K, Ueda Y, Suzuki I, Ito M, Wennerberg J. Low expression of fragile histidine triad gene correlates with high proliferation in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003; 39: 56-63

电编 张敏 编辑 潘伯荣