

Ezrin和HER2在胃癌组织芯片中的表达及意义

郭云娣, 李小宁, 白光辉

郭云娣, 李小宁, 苏州卫生职业技术学院 苏州检验医学生物技术重点实验室 江苏省苏州市 215009

白光辉, 苏州市立医院 江苏省苏州市 215008

郭云娣, 主任医师, 副教授, 主要从事肿瘤病理的研究.

作者贡献分布: 此研究由郭云娣、李小宁及白光辉共同设计; 实验部分由郭云娣与李小宁完成; 数据整理分析由郭云娣与白光辉完成; 论文写作由郭云娣、李小宁及白光辉共同完成.

通讯作者: 郭云娣, 主任医师, 副教授, 215009, 江苏省苏州市国际教育园北区科华路28号, 苏州卫生职业技术学院, 苏州检验医学生物技术重点实验室. gyd1964@163.com

电话: 0512-62690187

收稿日期: 2011-12-05 修回日期: 2012-04-20

接受日期: 2012-05-18 在线出版日期: 2012-06-18

Clinical significance of expression of Ezrin and HER2 proteins in gastric cancer

Yun-Di Guo, Xiao-Ning Li, Guang-Hui Bai

Yun-Di Guo, Xiao-Ning Li, Health College of Suzhou; Suzhou Key Laboratory of Biotechnology For Laboratory Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China

Guang-Hui Bai, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yun-Di Guo, Chief Physician, Associate Professor, Health College of Suzhou; Suzhou Key Laboratory of Biotechnology For Laboratory Medicine, 28 Kehua Road, International Education Park, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China. gyd1964@163.com

Received: 2011-12-05 Revised: 2012-04-20

Accepted: 2012-05-18 Published online: 2012-06-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of Ezrin and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) proteins in normal gastric mucosa and gastric cancer tissues and to analyze their correlation with tumor invasion and metastasis.

METHODS: Immunohistochemistry was performed to detect Ezrin and HER2 protein expression using tissue microarray (TMA) containing paraffin-embedded normal gastric mucosa and gastric cancer tissue samples. Of 485 primary gastric adenocarcinoma samples detected, 19 had well differentiated cancer, 235 had moderately differentiated cancer, and 231 had poorly differentiated cancer; 353 had lymph node metastasis; 166 had TNM stage I to II cancer, 319 had stage III to IV cancer. Forty paraffin-embedded

tissue blocks of normal gastric epithelium were used as controls.

RESULTS: Ezrin and HER2 protein expression in gastric cancer was significantly higher than in normal gastric mucosa. Ezrin and HER2 protein expression was closely associated with Lauren's histological type and tumor differentiation ($\chi^2 = 17.625, 20.386$, both $P = 0.000$; $\chi^2 = 9.474, P = 0.009$, $\chi^2 = 13.377, P = 0.010$). Ezrin protein expression was also closely associated with Japanese histological type, TNM stage, depth of invasion and lymph node metastasis ($\chi^2 = 37.542, 12.237, 21.194, 9.868$; $P = 0.000, 0.002, 0.002, 0.007$). The expression of Ezrin was positively correlated to that of HER2 in gastric cancer ($r = 0.129, P = 0.004$).

CONCLUSION: Ezrin protein may be a useful marker for predicting the invasion and metastasis of gastric cancer. Combined detection of expression of Ezrin and HER2 proteins can help predict prognosis and devise individualized treatment in patients with gastric cancer.

Key Words: Gastric cancer; Ezrin; Human epidermal growth factor receptor 2; Tissue microarray

Guo YD, Li XN, Bai GH. Clinical significance of expression of Ezrin and HER2 proteins in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(17): 1559-1563

摘要

目的: 探讨Ezrin蛋白在胃癌组织中的表达, 与肿瘤浸润、转移的关系及与HER2的相互作用.

方法: 485例原发性胃癌组织中高、中、低分化胃癌分别为19例、235例和231例; 有淋巴结转移者353例; TNM分期 I、II期166例, III、IV期319例. 另外取距肿瘤7 cm的正常胃黏膜组织40例. 制成8个组织芯片蜡块, 用免疫组织化学方法检测石蜡包埋的胃及胃癌组织中的Ezrin和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)蛋白表达. 所有患者均经外科手术治疗, 病理诊断明确, 术前未经放、化疗.

结果: Ezrin和HER2在胃癌组织中高表达, 二

■背景资料

近年来, Ezrin蛋白在肿瘤的浸润和转移中的作用逐渐受到重视, 但研究结果不尽相同.

■同行评议者

刘冰熔, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二临床医院 消化内科

■相关报道

Li等在2011年的研究提示Ezrin蛋白的高表达与胃癌组织的侵袭与转移相关,而同年,牛嫣阳的研究结果却与之相反;另一些研究发现:Ezrin蛋白在高度恶性肿瘤中的表达比低度恶性肿瘤高3倍。

者均与肿瘤Lauren's分型和肿瘤分化程度相关($\chi^2 = 17.625$, $\chi^2 = 20.386$, 均 $P = 0.000$; $\chi^2 = 9.474$, $P = 0.009$, $\chi^2 = 13.377$, $P = 0.010$); Ezrin同时还与组织学(日本分型)、TNM分期、浸润深度和淋巴结转移相关($\chi^2 = 37.542$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 12.237$, $P = 0.002$; $\chi^2 = 21.194$, $P = 0.002$; $\chi^2 = 9.868$, $P = 0.007$)。Ezrin和HER2蛋白表达呈正相关($r = 0.129$, $P = 0.004$)。

结论: Ezrin可能是预测胃癌组织浸润、转移有用的指标;联合检测Ezrin和HER2可作为判断胃癌预后、筛选高危转移患者的有效指标并有可能用于指导胃癌的个体化治疗。

关键词: 胃癌; Ezrin; 人类表皮生长因子受体2; 组织芯片

郭云娣, 李小宁, 白光辉. Ezrin和HER2在胃癌组织芯片中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2012; 20(17): 1559-1563
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1559.asp>

0 引言

胃癌是发病率较高的胃肠道恶性肿瘤,其早期症状不明显但病情发展迅速并易转移,而淋巴结转移给临床治疗和预后带来巨大影响。胃癌发生发展的分子机制尚不十分清楚,人们一直在致力寻找胃癌恶性程度、侵袭转移的预测及靶向治疗的指标。近年来的研究^[1-4]发现肿瘤转移相关基因Ezrin蛋白的表达可以促进多种肿瘤的浸润和转移,在胃癌^[5]组织中的高表达也与其恶性进展和不良预后相关。人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)目前已经在卵巢癌、子宫内膜癌等多种人类肿瘤中检测到,HER2基因的扩增及其蛋白的阳性表达,尤其在乳腺癌中已得到深入地研究。以HER2为靶点的人源化单克隆抗体曲妥珠单抗,可以抑制HER2相关肿瘤的增殖,并用于临床乳腺癌的靶向治疗,而在胃癌中存在HER2的过表达是Sakai等^[6]于1986年首次报道。现在已经有前期临床试验证实曲妥珠单抗对HER2阳性的裸鼠胃癌模型有显著的抗肿瘤作用^[7],而符合怎样条件的胃癌患者能受益于曲妥珠单抗的治疗尚未研究清楚,对于不能接受曲妥珠单抗的部分患者是否可以考虑以Ezrin为靶点的治疗?本实验通过免疫组织化学方法并结合组织芯片技术对Ezrin和HER2蛋白在胃癌组织中的表达情况进行检测,分析其与不同的临床病理指标的关系,旨在探讨二者在胃癌发生、侵袭

和转移过程中可能发挥的作用及二者表达之间的相关关系,从而为胃癌的浸润、转移、预后及可能的个体化治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集苏州市立医院手术切除胃癌标本490例,为病理科2004-01/2010-12的存档蜡块,均为住院患者,均有详细的临床资料,年龄22-85岁,中位年龄63.1岁;取同期患者胃癌旁7 cm正常黏膜组织40例为对照组织。全部患者术前均未接受放疗或化疗,所有标本均经2位病理专家进行组织病理证实。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片制备: 490例胃癌组织标本经4%甲醛固定、常规石蜡包埋制片,HE染色后,在显微镜下标记定位、找出石蜡块上标记的对应肿瘤组织,自制成10×14组织阵列(每1标本取2块组织芯,其直径1.6 mm)蜡块7块(有定位用芯点)。其中5例由于未取到肿瘤或染色后掉片予以剔除,本实验有效组织485例。正常组织取自手术残端(选取距肿瘤7 cm以上的胃黏膜组织)共40例,并做成一个独立的组织芯片蜡块1块(芯片技术的专利号为:200920350099.2)。

1.2.2 免疫组织化学染色: Ezrin为鼠抗人单克隆浓缩型抗体,采用1:100比例稀释,用柠檬酸盐缓冲液修复,HER2为兔抗人多克隆抗体(福州迈新公司)。常规石蜡包埋,4 μm厚连续切片。采用Envision免疫组织化学法,以PBS液代替一抗作为阴性对照;以试剂公司提供的阳性对照片作为阳性对照。

1.2.3 结果判定: 采用Olympus光学显微镜观察。Ezrin阳性表达定位于细胞浆,呈现棕黄色颗粒为阳性信号,结果判定方法按照Fromowitz等^[8]方法:表达强度由染色深度(A)及阳性细胞百分比(B)共同评分, A: 阳性细胞染色深度按无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色分别计0、1、2、3分; B: 阳性细胞所占百分比按阳性细胞数≤5%、6%-25%、26%-50%、51%-75%、>76%分别计0、1、2、3、4分, A+B即为免疫组织化学评分。评分≥4者为阳性高表达, 2-4者低表达, ≤1为阴性。HER2阳性表达于胃癌肿瘤细胞膜,呈黄褐色细颗粒状。其评分标准按照施达仁^[9]胃癌中HER2的检测评分标准。分为: 0, +为阴性; ++为低表达或不明确; +++为阳性或高表达。

统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计分析,定性资料的统计学分析应用 χ^2 检验;采用

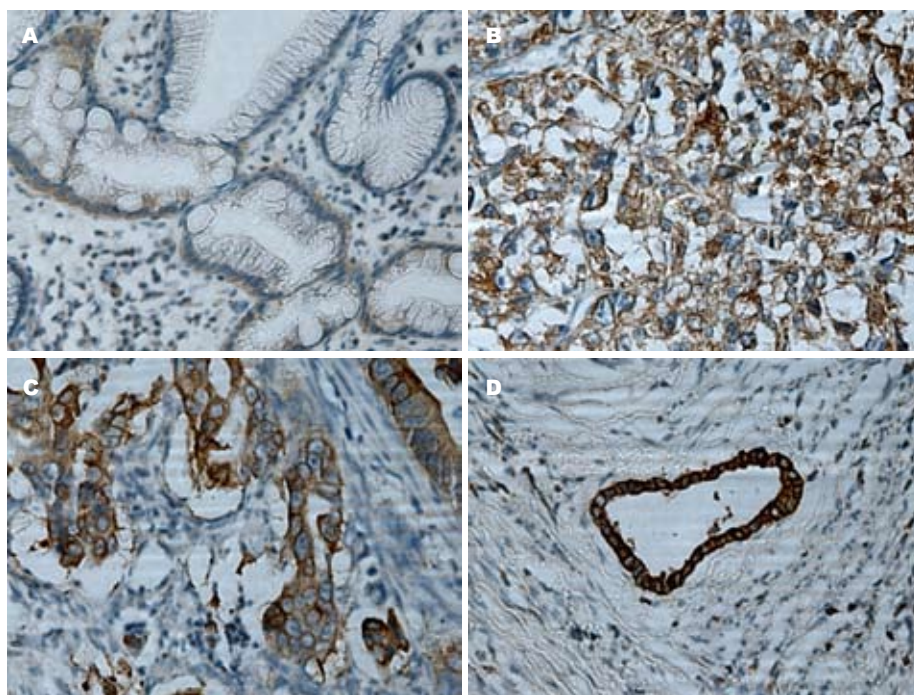


图 1 Envision免疫组织化学染色法检测Ezrin在正常胃黏膜和胃癌组织中的表达($\times 400$)。A: 低表达, 正常胃黏膜; B: 高表达, 低分化腺癌; C: 高表达, 中分化腺癌; D: 高表达, 高分化腺癌。

■应用要点
联合检测Ezrin和HER2可作为判断胃癌预后、筛选高危转移患者的有效指标, 并有可能用于指导胃癌的个体化治疗。

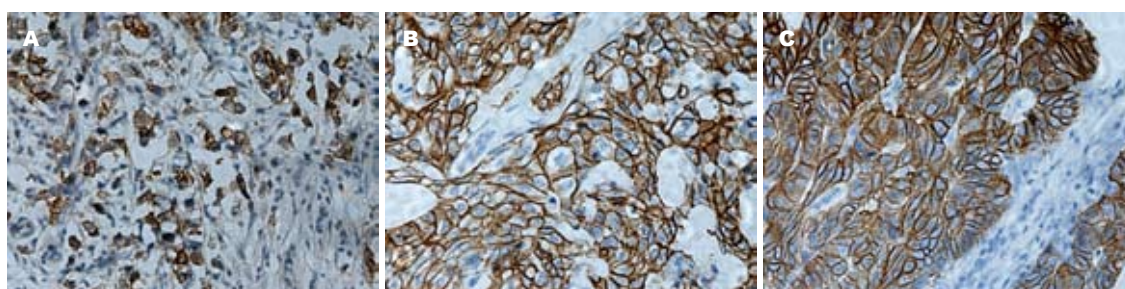


图 2 Envision免疫组织化学染色法检测HER2在胃癌组织中的表达($\times 400$)。A: 高表达, 低分化腺癌; B: 高表达, 中分化腺癌; C: 高表达, 乳头状腺癌。

Spearman等级相关性分析Ezrin和HER2蛋白表达的相互关系, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ezrin、HER2在正常胃黏膜及胃癌组织中的表达 40例正常胃黏膜组织中Ezrin的表达率为5.0%(2/40)且均为弱阳性; Ezrin(图1)和HER2(图2)在485例胃癌中的阳性表达率分别为64.90%(271+44/485)和16.9%(40+42/485)。Ezrin的表达在胃癌组织和正常胃黏膜组织中的阳性表达情况间差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 Ezrin和HER2表达与胃癌组织临床病理特征的关系 在485例胃癌中, Ezrin蛋白的表达与患者年龄、性别无关($P > 0.05$)、但与肿瘤组织学Lauren's分型^[10]、日本分型^[11]、肿瘤分化程度、TNM分期、浸润深度^[12]、淋巴结转移相关($P < 0.05$); HER2的表达仅与胃癌组织分化程

度、组织学Lauren's分型相关($P < 0.05$, 表1)。

2.3 胃癌组织中Ezrin和HER2的相关性 Spearman等级相关分析结果显示Ezrin和HER2呈正相关($r = 0.129$, $P = 0.004$, 表2)。

3 讨论

Ezrin是ERM(Ezrin, radixin, moesin)家族中研究较深入的细胞内骨架蛋白, 通过其C-、N-末端分别与细胞骨架和细胞膜蛋白结合, 其结合不仅具有结构功能而且对细胞的分化、形态、迁移性等有重要的调节作用。研究^[5]显示: Ezrin蛋白家族在控制癌细胞分化、浸润、转移的生物学特性上显得尤为重要。翟建文等^[13]检测Ezrin在食管癌及癌旁正常组织中的表达, 表明Ezrin在食管鳞状细胞癌中的表达率明显高于癌旁正常组织, 提示Ezrin可能在食管癌的发生、发展过程中发挥着重要作用; 更有意义的是, 其表达与肿瘤的浸润深度和淋巴结转移密切相关, 说

■名词解释

Ezrin: ERM细胞骨架相关蛋白家族成员之一, 参与细胞骨架组建; Ezrin亦是酪氨酸激酶底物, 可能诱导肿瘤细胞侵袭表型发生, 参与细胞迁移和转移。

表 1 胃癌组织中Ezrin和HER2蛋白表达与临床特征间的关系 n (%)

临床特征	n	Ezrin			P 值	HER2			P 值
		阴性	低	高		阴性	低	高	
年龄(岁)					0.533				0.787
<65	267	89(33.3)	27(10.1)	151(56.6)		224(83.9)	21(7.9)	22(8.2)	
≥65	218	81(37.2)	17(7.8)	120(55.0)		179(82.1)	21(9.6)	18(8.3)	
性别					0.672				0.842
男	375	121(33.9)	33(9.2)	203(56.9)		295(82.6)	31(8.7)	31(8.7)	
女	128	81(37.2)	11(8.6)	68(53.1)		108(84.4)	11(8.6)	9(7.0)	
Lauren分型					0.000				0.009
肠型	254	67(26.4)	26(10.2)	116(63.4)		199(78.3)	26(10.2)	29(11.4)	
弥漫型	231	103(44.6)	18(7.8)	110(47.6)		204(88.3)	16(6.9)	11(4.8)	
组织学					0.000				0.084
Pap	4	2(50.0)	0	2(50.0)		3(75.0)	1(25.0)	0	
Tub1	17	4(23.5)	0	13(76.5)		13(76.5)	3(17.6)	1(5.9)	
Tub2	234	60(25.6)	24(10.3)	150(64.1)		182(77.8)	26(11.1)	26(11.1)	
Por1	165	65(39.4)	16(9.7)	84(50.9)		144(87.3)	11(6.7)	10(6.1)	
Por2	2	1(50.0)	0	1(50.0)		2(100)	0	0	
Muc	11	4(36.4)	2(18.2)	5(45.5)		9(81.8)	0	2(18.2)	
Sig	52	34(65.4)	2(3.8)	16(30.8)		50(96.2)	1(1.9)	1(1.9)	
组织分化					0.000				0.010
高	19	5(26.3)	0	14(73.7)		14(73.7)	4(21.1)	1(5.3)	
中	235	62(26.4)	26(11.1)	147(62.6)		184(78.3)	24(10.2)	27(11.5)	
低	231	103(44.6)	18(7.8)	110(47.6)		205(88.7)	14(6.1)	12(5.2)	
浸润深度					0.002				0.870
T1	12	11(91.7)	0	1(8.3)		11(91.7)	1(8.3)	0	
T2	74	28(37.8)	6(8.1)	40(54.1)		61(82.4)	7(9.5)	6(8.1)	
T3	386	128(33.2)	35(9.1)	223(57.8)		319(82.6)	34(8.8)	33(8.5)	
T4	13	3(23.1)	3(23.1)	7(53.8)		12(92.3)	0	1(7.7)	
TNM分期					0.002				0.342
I and II	166	75(45.2)	10(6.0)	81(48.8)		139(83.7)	17(10.2)	10(6.0)	
III and IV	319	95(29.8)	34(10.7)	190(59.6)		264(82.8)	25(7.8)	30(9.4)	
淋巴结转移					0.007				0.397
是	132	60(45.5)	7(5.3)	65(49.2)		110(83.3)	14(10.65)	8(6.1)	
否	353	110(31.2)	37(10.5)	206(58.4)		293(83.0)	28(7.9)	32(9.1)	

Tub1: 高分化管状腺癌; Tub2: 中分化管状腺癌; Por1: 实体低分化腺癌; Por2: 非实体低分化腺癌; Pap: 乳头状腺癌; Muc: 黏液腺癌; Sig: 印戒细胞癌。

表 2 胃癌组织中Ezrin和HER2蛋白表达的相关性 n

HER2	Ezrin			总计	P 值	χ^2 值
	阴性	低	高			
阴性	154	10	6	170	0.004	0.129
低	33	4	7	44		
高	216	28	27	271		
总计	403	42	40	485		

明Ezrin的高表达预示着肿瘤患者浸润深度及淋巴结转移率高, Ezrin的高表达也就预示着患者预后不佳。Shi等^[14]的研究结果与我们的研究结

果相同, 485例胃癌组织中Ezrin的阳性表达率为64.90%, 与Li等^[15]报道的59.2%相似; 而在正常胃黏膜组织中为5%且均表达弱阳性, 提示Ezrin可能同样在胃癌的发生、发展过程中发挥着重要作用; Ezrin蛋白的高表达还与淋巴结转移、浸润深度和TNM分期相关, 即随着TNM分期的增高、肿瘤浸润达肌层后, 淋巴结癌转移者Ezrin蛋白的表达增强, 提示预后不良。

HER2/erbB2属Her/erbB家族, 受体二聚体化是Her/erbB家族活化的重要方式, 胞外信号诱导二聚体形成, 活化胞内段酪氨酸激酶, 使自身酪氨酸位点磷酸化, 并通过募集各种接头蛋白, 依

次激活下游信号通路并参与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移、黏附、抗凋亡和细胞转化^[15,16]。迄今,对胃癌组织的HER2检测尚未像乳腺癌一样做到标准化,评价标准亦未能达成共识。用免疫组织化学方法检测HER2在胃癌组织中表达的异质性很高,文献报道约5%-30%^[16,17],本组实验HER2在胃癌组织中阳性表达为16.9%,HER2蛋白的阳性表达与肿瘤分化、Lauren's分型相关,而与年龄、性别、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移不相关。胃癌患者是否能受益于曲妥珠单抗的治疗是至关重要的,Bang等^[18]研究结果令人振奋,曲妥珠单抗联合化疗较单纯化疗可延长胃癌患者中位生存时间2.7 mo。但又引发了诸多有待进一步研究的问题,单一靶向HER2在胃癌治疗中价值仍属有限:HER2过表达在胃癌患者中所占比例有限,即使是HER2过表达患者,仍有超过50%患者未获治疗反应,有可能是在细胞内信号转导过程中存在其他通路或通路之间的相互作用影响其疗效^[19]。

对于HER2不表达和HER2虽表达但未获治疗反应者,急需另外的靶向分子。而胃癌的发生发展是一个多因素、多阶段的复杂过程,在癌细胞增殖过程中,需要不同的生长因子信号通路的参与,单独分析一个信号转导通路对肿瘤的影响可能只会得出片面的结论。因此,联合分析肿瘤细胞增殖和转移过程信号转导通路中关键蛋白的表达特征及其对肿瘤的影响,有重要临床意义。虽然Ezrin和HER2相关的分子机制尚不清楚,但本组实验中Ezrin和HER2蛋白表达呈正相关,而且二者均高表达于肠型和中分化胃癌中,推测二者可能均参与了胃癌的发生、发展。相信随着对Ezrin和HER2研究的深入,对二者进行联合检测将可作为判断胃癌预后、筛选高危转移患者的有效指标,并有可能为胃癌的临床治疗开辟一条新的路径而用于指导胃癌的个体化治疗。

4 参考文献

- 1 Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W. Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2004; 53: 235-240
- 2 Pang ST, Fang X, Valdman A, Norstedt G, Pousette A, Egevad L, Ekman P. Expression of ezrin in prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2004; 63: 609-612
- 3 Lamb RF, Ozanne BW, Roy C, McGarry L, Stipp C, Mangeat P, Jay DG. Essential functions of ezrin in

maintenance of cell shape and lamellipodial extension in normal and transformed fibroblasts. *Curr Biol* 1997; 7: 682-688

- 4 Fais S. A role for ezrin in a neglected metastatic tumor function. *Trends Mol Med* 2004; 10: 249-250
- 5 Li L, Wang YY, Zhao ZS, Ma J. Ezrin is associated with gastric cancer progression and prognosis. *Pathol Oncol Res* 2011; 17: 909-915
- 6 Sakai K, Mori S, Kawamoto T, Taniguchi S, Kobori O, Morioka Y, Kuroki T, Kano K. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 1047-1052
- 7 Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, Moriya Y, Mori K, Tanaka Y. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 795-805
- 8 Fromowitz FB, Viola MV, Chao S, Oravez S, Mishriki Y, Finkel G, Grimson R, Lundy J. ras p21 expression in the progression of breast cancer. *Hum Pathol* 1987; 18: 1268-1275
- 9 施达仁. 胃癌中HER2的检测. *中华病理学杂志* 2010; 39: 501-502
- 10 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49
- 11 Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24
- 12 国家“重大项目”“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组. 胃癌病理分型和诊断标准的建议. *中华病理学杂志* 2010; 39: 266-269
- 13 翟建文, 王巧梅, 王延臣, 杨海平. 埃兹蛋白的表达在食管鳞癌中的诊断价值. *中国实验诊断学* 2008; 12: 1014-1017
- 14 Shi RL, Li JF, Qu Y, Chen XH, Gu QL, Zhu ZG, Liu BY. [Expression of Ezrin in gastric carcinoma and its significance]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2006; 9: 433-435
- 15 Meric-Bernstam F, Hung MC. Advances in targeting human epidermal growth factor receptor-2 signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6326-6330
- 16 Korkaya H, Paulson A, Iovino F, Wicha MS. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion. *Oncogene* 2008; 27: 6120-6130
- 17 Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard MP, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, Höfler H, Kreipe HH. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010; 457: 299-307
- 18 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697
- 19 周尘飞, 张俊, 朱正纲. 靶向抑制Her2在胃癌治疗中的应用. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3648-3655

■同行评价

本研究课题设计简单合理,有一定学术价值。

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静