

顺铂植入剂对人胃癌裸鼠移植瘤生长以及SYK、HER2表达的影响

蔡婷婷, 颜丽萍, 李弘

■背景资料

早期胃癌症状不明显易被忽略, 确诊时常已属晚期。所以胃癌治疗的基础和临床研究一直备受关注。顺铂便是首选化疗药物之一。但常规注射用顺铂引起的多种不良反应极大限制了其应用范围。新型制剂顺铂植入剂改变顺铂给药途径、减少不良反应, 为临床治疗胃癌提供了新思路。因此顺铂植入剂治疗胃癌的基础研究对指导临床用药意义重大。

蔡婷婷, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541001

颜丽萍, 李弘, 桂林市第二人民医院消化内科 广西壮族自治区桂林市 541001

蔡婷婷, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本课题由颜丽萍与蔡婷婷共同设计; 颜丽萍负责实验的指导; 本实验的具体实施、数据分析及论文写作由蔡婷婷完成; 李弘负责试剂的提供。

通讯作者: 颜丽萍, 主任医师, 541001, 广西壮族自治区桂林市叠彩区叠彩路2号, 桂林市第二人民医院消化内科。

yanlp@soho.com

电话: 0773-2855202

收稿日期: 2014-04-01 修回日期: 2014-04-29

接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-07-08

Effect of cisplatin implantation on human gastric carcinoma xenograft growth in nude mice and tumor expression of SYK and HER2

Ting-Ting Cai, Li-Ping Yan, Hong Li

Ting-Ting Cai, Graduate School, Guilin Medical School, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Li-Ping Yan, Hong Li, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Guilin, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Li-Ping Yan, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Guilin, 2 Diecai Road, Diecai District, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. yanlp@soho.com

Received: 2014-04-01 Revised: 2014-04-29

Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-07-08

Abstract

AIM: To assess the effect of cisplatin implantation on human gastric carcinoma xenograft growth and tumor expression of SYK and HER2 in nude mice, and to discuss the mechanism of action of sustained-release cisplatin.

METHODS: A xenograft model of human gastric carcinoma was established by subcutaneous injection of SGC7901 cells in Balb/c nude mice. The mice were then randomly divided into four groups to receive intravenous injection of PBS (group A), intravenous injection of cispla-

tin (group B), intratumor injection of cisplatin (group C), and implantation of cisplatin (group D). After drug intervention, tumor weight and tumor inhibition rate were measured. Tumor tissues were observed after HE staining. Expression of SYK/HER2 was detected by immunohistochemistry. Besides, the cell suspensions prepared from the tumor tissues from the four groups were tested by FCM.

RESULTS: Sustained-release cisplatin could promote apoptosis and suppress tumor growth significantly, and it also could enhance the expression of SYK (group D: 73.42 ± 4.92 vs group C: 30.42 ± 3.92 , $P < 0.05$; group B: 14.14 ± 2.84 vs group A: 5.06 ± 2.96 , $P < 0.05$) and reduce the expression of HER2 (group D: 16.32 ± 4.82 vs group C: 34.82 ± 7.32 , $P < 0.05$; group B: 45.8 ± 6.60 vs group A: 77.34 ± 9.04 , $P < 0.05$).

CONCLUSION: Cisplatin implantation induces tumor cell apoptosis and exerts anticancer function possibly by enhancing the expression of SYK and reducing the expression of HER2.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cisplatin implantation; Gastric cancer; Nude mice; Apoptosis; SYK; HER2

Cai TT, Yan LP, Li H. Effect of cisplatin implantation on human gastric carcinoma xenograft growth in nude mice and tumor expression of SYK and HER2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2734-2739 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i19.2734>

摘要

目的: 观察顺铂植入剂植入对人胃癌裸鼠移植瘤模型中肿瘤细胞凋亡以及对脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)与人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)蛋白在胃癌组织中表达的影响, 探讨其作用的相关机制。

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

方法: 用人胃癌SGC7901细胞株建立Balb/c裸鼠皮下移植瘤模型, 随机分4组(5只/组): PBS尾静脉注射组(A组)、顺铂尾静脉注射组(B组)、顺铂瘤内注射组(C组)、顺铂植入剂植入组(D组)。药物干预后, 记录瘤质量, 计算抑瘤率, 对瘤体进行HE染色, 免疫组织化学法检测SYK及HER2表达水平, 并取每组部分瘤体制成细胞混悬液进行流式细胞凋亡检测。

结果: 顺铂植入剂能显著抑制移植瘤的生长, 促进其凋亡并能较显著提高SYK的表达[D组(73.42 ± 4.92)与C组(30.42 ± 3.92)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组(14.14 ± 2.84)组与A组(5.06 ± 2.96)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)], 降低HER2表达[D组(16.32 ± 4.82)与C组(34.82 ± 7.32)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); B组(45.8 ± 6.60)与A组(77.34 ± 9.04)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)].

结论: 顺铂植入剂可能通过下调HER2或上调SYK的表达来促进癌细胞的凋亡以发挥抗肿瘤的作用, 从而为临床胃癌的治疗提供新思路。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 顺铂植入剂; 胃癌; 裸鼠; 细胞凋亡; 脾酪氨酸激酶; 人表皮生长因子受体2

核心提示: 本研究通过对比观察脾酪氨酸激酶、人表皮生长因子受体2等与胃癌的早期、进展期、凋亡及预后密切相关的蛋白表达情况和细胞凋亡情况的流式细胞术散点图发现在胃癌的发生发展过程中顺铂植入剂能更为高效地抑制胃癌细胞增殖, 促进其凋亡。这很可能是由于顺铂植入剂在用药部位使药物浓度呈现稳定持续的高水平状态从而达到抑制癌细胞增殖, 促进其凋亡, 杀灭微小转移灶及游离癌细胞, 明显降低胃癌转移侵袭的机率, 显著改善预后, 提高生活质量的目的, 这一发现对肿瘤的早期预防, 进展期治疗以及预后均提出了新思路。

蔡婷婷, 颜丽萍, 李弘. 顺铂植入剂对人胃癌裸鼠移植瘤生长以及SYK、HER2表达的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(19): 2734-2739 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2734.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i19.2734>

0 引言

胃癌是常见的恶性肿瘤之一, 发病率17.6/100000, 在消化系恶性肿瘤排行中居首位。我国是胃癌发生率远高于世界平均水平, 每年有26万多人死于

胃癌, 占有肿瘤死亡的23.93%, 其病程较短, 恶性程度高, 胃癌患者尤其当病情进展到中晚期时死亡率极高, 生存率低^[1], 生活质量也受到严重影响。新型植入用顺铂是长效抗肿瘤制剂, 能明显改善恶性肿瘤如肝癌^[2]、食管癌等预后, 其优势在临床已有报道^[3]。但有关其治疗胃癌的基础实验方面研究较少。本研究旨在探讨其对人胃癌裸鼠皮下种植瘤的抑制作用, 初步阐明顺铂缓释制剂诱导凋亡的机制, 并验证其在抗肿瘤方面的优势, 为该缓释药物的临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 20只SPF级Balb/c裸鼠, 雌雄各10只, 均为5周龄, 体质量18-20 g, 由桂林医学院实验动物中心提供; SGC7901细胞系由广西医科大学实验中心提供。DMEM培养基及胎牛血清(Hyclone公司); 兔抗人脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase, SYK)多克隆抗体(博士德公司); 鼠抗人c-erbB-2单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司); 流式细胞凋亡Annexin/PI双染试剂(购自eBioscience), 检测仪器采用美国BD公司生产FACSAria™ III型流式细胞仪; 顺铂(CDDP)注射液(上海旭东海普药业有限公司, 25 mg/mL); 顺铂缓释制剂(生产厂家: 安徽丰原中人药业公司, 剂型: 植入剂; 规格: 20 mg, 批号: 20120403)。

1.2 方法

1.2.1 建立动物模型并干预: 培养SGC7901细胞株, 收集对数期细胞并制成 1.5×10^8 /mL的细胞悬液, 于裸鼠右前肢腋下注射0.2-0.3 mL(约 3.0×10^7 个/只), 约15 d肿瘤可长至直径约5 mm大小表明致瘤成功, 一组5只, 随机分为4组: A组: PBS尾静脉注射组、B组: 顺铂尾静脉注射组、C组: 顺铂瘤内注射组, D组: 顺铂植入剂植入组。于20、25、30 d分别给予A组PBS(1 mg/kg)、B组CDDP(1 mg/kg)、C组CDDP(1 mg/kg)处理, D组仅在成瘤后20 d植入顺铂缓释剂(0.4 mg/kg)。35 d后, 取出瘤体并称质量, 用千分尺测出肿瘤的最长径(a)和最短径(b)并计算出瘤体体积 $[V(\text{mm}^3) = 0.5 \times a \times b^2]$ 及抑瘤率 $\{\text{抑瘤率} = [1 - \text{实验组平均瘤质量(B、C、D组为实验组)} / \text{A组平均瘤质量}] \times 100\%\}$ 。同一瘤组织分两部分处理: 一部分用甲醛固定, 经石蜡包埋后严格按照相应的步骤进行常规HE染色及免疫组织化学检测SYK、HER2的表达; 另一部分制成细胞混悬液, 严格按照凋亡试剂盒的操作步骤进行处理。

1.2.2 免疫组织化学法及其结果判定: (1)SP免

■ 研发前沿

顺铂植入剂具备良好的药物代谢动力学研究, 但在胃癌早期、进展期, 顺铂植入剂是否均能比常规顺铂注射液更加有效地抑制肿瘤生长至关重要, 因此经顺铂不同剂型干预后对比观察相关蛋白表达变化成为研究热点, 尤其是与胃癌早期、进展期密切相关的蛋白表达。

■相关报道

研究报道顺铂植入剂具备良好的药物代谢动力学研究,具有稳定维持局部药物高浓度的特点,减少了全身不良反应,在临床肿瘤的治疗中操作简单可行。

表 1 各组SYK及HER2的表达、瘤质量及抑瘤率 ($n = 5$, mean \pm SD)

分组	SYK(%)	HER2(%)	瘤质量	抑瘤率(%)
A组	5.06 \pm 2.96 ^a	77.34 \pm 9.04 ^a	1.53 \pm 0.17 ^a	—
B组	14.14 \pm 2.84 ^a	45.8 \pm 6.6 ^a	1.12 \pm 0.17 ^a	27.1 ^a
C组	30.42 \pm 3.92 ^a	34.82 \pm 7.32 ^a	0.64 \pm 0.05 ^a	43.0 ^a
D组	73.42 \pm 4.92	16.32 \pm 4.82	0.23 \pm 0.12	63.8

^a $P < 0.05$ vs D组. A组: PBS尾静脉注射组; B组: 顺铂尾静脉注射组; C组: 顺铂瘤内注射组; D组: 顺铂植入剂植入组. SYK: 脾酪氨酸激酶; HER2: 人表皮生长因子受体2.

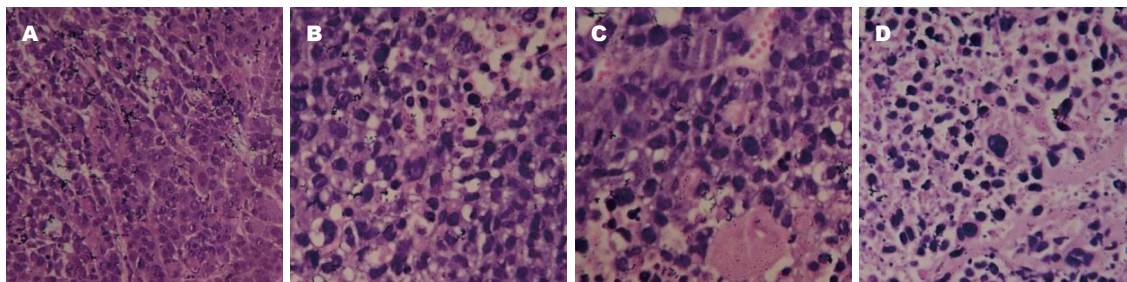


图 1 各组HE染色结果. A: PBS尾静脉注射组($\times 200$); B: 顺铂尾静脉注射组($\times 400$); C: 顺铂瘤内注射组($\times 400$); D: 顺铂缓释剂植入组($\times 400$).

疫组织化学法检测SYK、HER2蛋白表达: 石蜡切片脱蜡水化后, 每隔3 min用pH为7.4的PBS冲洗1次(共3次); 对组织抗原进行相应的修复; 13% H_2O_2 (50 μ L/张)室温孵育10 min. PBS冲洗3次, 间隔3 min; 弃PBS液, 每张切片滴加50 μ L对应的一抗, 室温孵育60 min, PBS冲洗3次, 间隔3 min; 弃PBS液, 滴1滴即用型MaxvisionTM快捷免疫组织化学试剂, 室温孵育10 min, PBS冲洗3次, 间隔3 min; 除去PBS, 滴100 μ L DAB, 冲洗, 苏木精复染, PBS 冲洗反蓝, 脱水干燥, 二甲苯透明, 晾干封片待干燥后镜检计数; (2)免疫组织化学结果判定: SYK和HER2蛋白阳性染色均以细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性. 400 \times 镜下从每张组织切片染色的最强区域中选10个视野, 使用目镜网格微尺计数1000个细胞计算阳性细胞率(阳性细胞率 = 阳性细胞数/肿瘤细胞数 $\times 100\%$).

1.2.3 流式细胞术测细胞凋亡: 取出四组新鲜的肿瘤组织进行适度研磨, 用PBS冲洗经筛网过滤后制成细胞混悬液, 2000 r/min离心5 min, 弃上清, 用200 μ L PBS混悬, 2000 r/min离心5 min, 弃上清后用100 μ L 1 \times buffer混悬至 1×10^6 分别装于4个1.5 mL的EP管内, 加5 μ L Annexin V, 室温避光放置30 min, 经1 \times buffer洗涤后用200 μ L 1 \times buffer制成细胞混悬液, 加入5 μ L Propidium iodides, 2 $^{\circ}C$ -8 $^{\circ}C$ 避光孵育10 min, 过滤上机.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件进行分

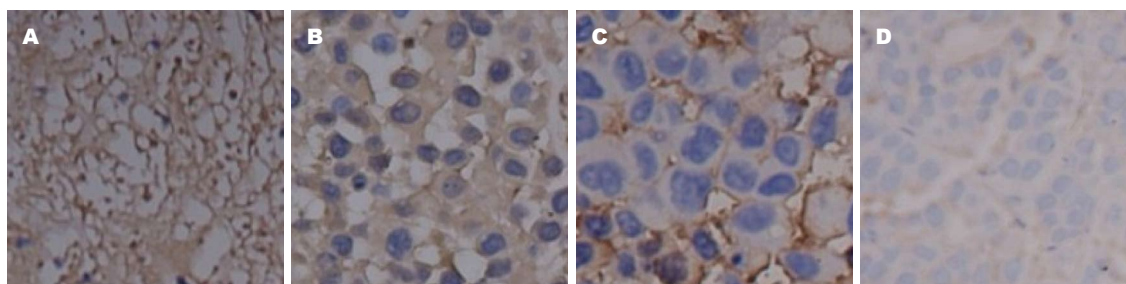
析, 所有数据描述用mean \pm SD表示, 采用实验组与对照组、顺铂植入组与常规顺铂注射组两样本组间的 t 检验, 各组之间用方差分析 F 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 移植瘤体生长情况、瘤质量及抑瘤率 20只裸鼠均在预期的时间内成瘤, 成瘤率100%. 体积: A组1564 mm³ \pm 180 mm³、B组883 mm³ \pm 46 mm³、C组584 mm³ \pm 91 mm³、D组296 mm³ \pm 146 mm³. D组体积与A、B、C组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$, $F = 160.568$), D组瘤质量与A、B、C组比较均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), D组的抑瘤率明显高于其他三组(表1).

2.2 HE染色 A组中可见腺管样结构, 有少量细胞凋亡和片状坏死, 肿瘤组织侵袭到脂肪和肌肉组织. B组肿瘤细胞有明显的异型性, 未见明显腺管样结构, 可见小片凋亡及坏死; 肿瘤局部侵袭到脂肪组织. C组肿瘤细胞有明显的异型性, 未见明显腺管样结构, 可见片状凋亡及坏死灶; 肿瘤组织侵袭不明显. D组细胞异型性不明显, 未见腺管样结构, 可见明显细胞凋亡和大量坏死; 未见侵袭其他组织, 长势慢(图1).

2.3 SYK和HER2免疫组织化学结果及相关性分析 A、B、C、D组HER2的表达逐渐下降, 而SYK的表达则呈逐渐升高的趋势($P = 0.000$, $F = 96.04$)(图2, 3).



■ 创新盘点

本研究从与肿瘤发生发展密切相关的多种蛋白表达角度比较分析顺铂植入剂与常规顺铂注射液在抗肿瘤方面的差异。

图 2 HER2的表达情况. A: PBS尾静脉注射组($\times 200$); B: 顺铂尾静脉注射组($\times 400$); C: 顺铂瘤内注射组($\times 400$); D: 顺铂缓释剂植入组($\times 400$).

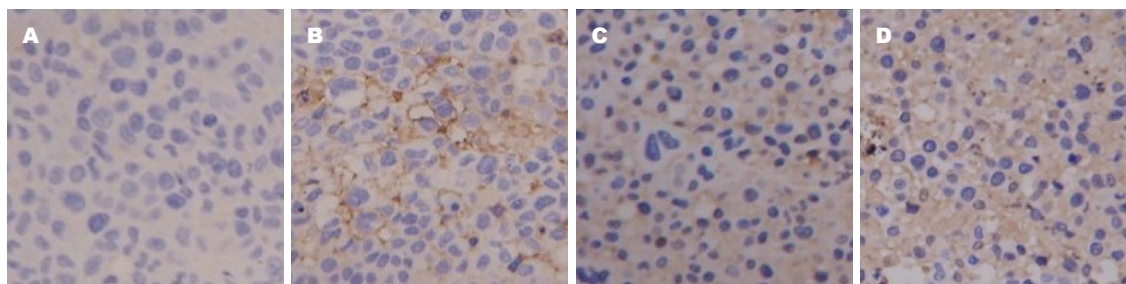


图 3 SYK的表达情况. A: PBS尾静脉注射组($\times 200$); B: 顺铂尾静脉注射组($\times 400$); C: 顺铂瘤内注射组($\times 400$); D: 顺铂缓释剂植入组($\times 400$).

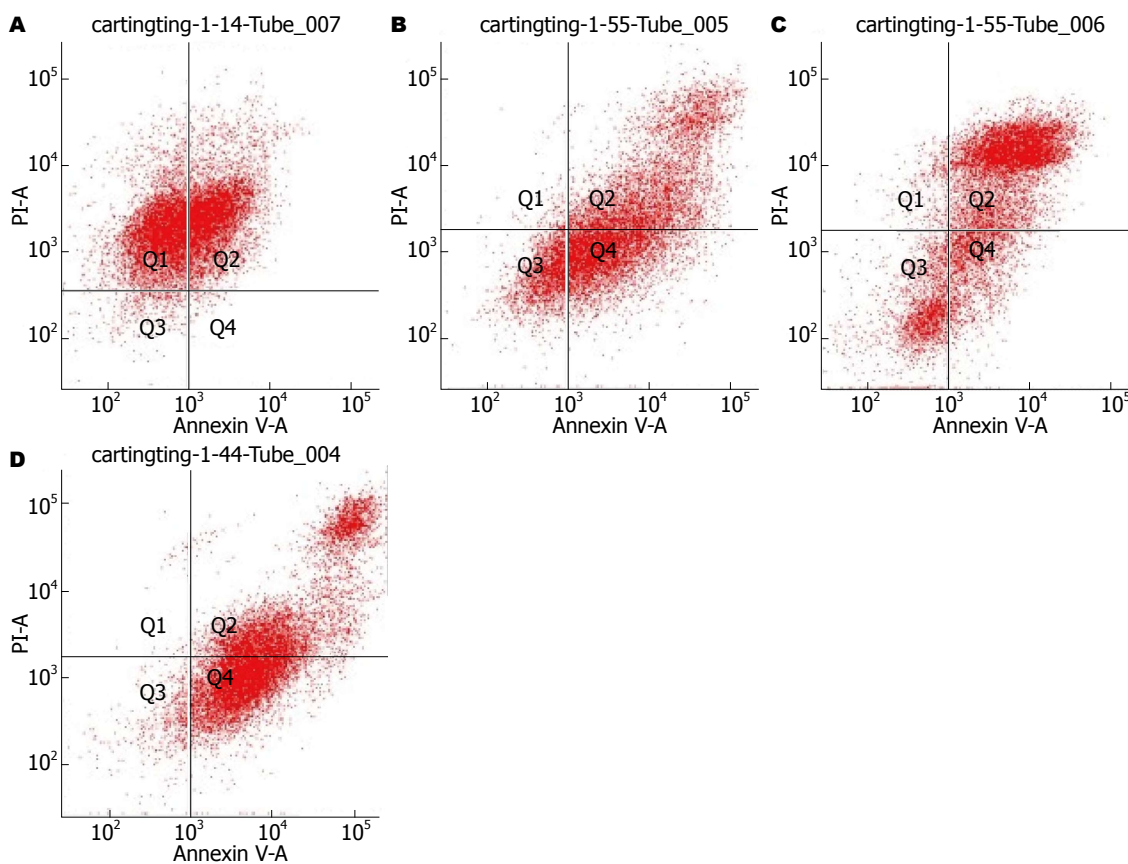


图 4 细胞凋亡的流式细胞术散点图. A: PBS尾静脉注射组; B: 顺铂尾静脉注射组; C: 顺铂瘤内注射组; D: 顺铂缓释剂植入组.

2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 A、B、C、D组肿瘤组织中细胞凋亡率呈逐渐升高趋势(图4).

■应用要点

对于临床医生来说,确诊为胃癌的患者可通过在癌变局部植入适量顺铂植入颗粒进行治疗,减少不良反应,操作简单易行;对于病理医生而言,应充分认知与胃癌早期和进展期密切联系的相关因子评分标准,准确判断,为临床医生判断顺铂植入剂的用量提供确切依据。

3 讨论

细胞凋亡调控失衡对肿瘤发生发展的影响极为重要^[4]。顺铂具有促肿瘤细胞凋亡的作用成为临床治疗肿瘤的常用药^[5,6],但常规注射用顺铂会引起全身多个系统的不良反应,如肾毒性,中枢神经受损引起的耳鸣耳聋等。本研究HE染色和抑瘤率结果表明顺铂缓释剂在促肿瘤细胞凋亡方面比常规顺铂制剂效果更好,这可能因为缓释给药系统使药物能够达到较高的浓度,且作用持久^[2],将其用于胃癌术后的植入,对促肿瘤凋亡、抑制转移和改善预后具有相当大的作用,是晚期或不适合做手术的患者较为理想的选择。SYK作为一种抑癌基因在很多正常细胞中表达,Zyss等^[7]发现SYK有抑制细胞分裂和增殖的作用,其表达与胃癌细胞凋亡之间呈明显的负相关,提示SYK作为一种抑癌基因,存在通过促进肿瘤细胞凋亡而抑制肿瘤生长的可能性^[8-10]。Mahabeleshwar等^[9]、Toyama等^[10]经研究发现SYK可通过抑制HER2的表达而发挥抑癌作用。原癌基因HER2具有致瘤作用,其作用机制为抑制凋亡,促进增殖,增加肿瘤细胞的侵袭能力,促进肿瘤血管新生和淋巴管新生^[11-18]。通常HER2在晚期胃癌和转移的淋巴结中呈高表达,提示HER2与胃癌转移关系更为密切,丁春明^[19]和刘春忻^[20]发现原癌基因HER2具有致瘤作用,在胃癌转移的淋巴结中,HER2蛋白呈高表达,与原位癌比较有显著差异,其作用机制为抑制肿瘤细胞的凋亡,促进增殖,增加其侵袭能力,促进肿瘤血管和淋巴管的新生。HER2蛋白及其mRNA在人类多种肿瘤中都存在高表达现象,HER2基因的扩增可能是关系胃癌患者预后的一个独立因素^[21],在使用药物的条件下抑制HER2基因蛋白表达则能达到诱导肿瘤细胞凋亡的效果^[22]。本研究通过采用不同的干预方式对裸鼠荷瘤进行处理后,发现SYK与HER2的表达呈负相关,这一结果暗示了顺铂缓释剂有可能通过下调her2的表达、上调SYK的表达来促进肿瘤细胞的凋亡,从而发挥抗癌作用。这与赵亚娟等^[23]、周翡等^[24]的研究相符合。同时顺铂缓释剂组表现为更高的SYK表达,这与其使局部达到更高的药物浓度密切相关,提示其促凋亡作用呈剂量相关性。此外,通过应用FCM进行细胞凋亡的检测结果表明植入用顺铂缓释剂能更有效的促进细胞凋亡。

总之,顺铂缓释剂更能有效抑制肿瘤细胞的增殖,促进其凋亡,减少其异型性,并通过上调SYK蛋白和下调her2蛋白的表达而充分发挥其

在促肿瘤细胞凋亡方面的作用,在肿瘤临床治疗上提供了一种新思路。

4 参考文献

- 1 Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1754-1761 [PMID: 23524864 DOI: 10.1093/annonc/mdt106]
- 2 王世亮, 陈殿良, 丁满志, 储成顶, 叶红杨, 周丽春, 吴静, 王军. 顺铂植入剂兔舌内植入药动学研究. *安徽医药* 2007; (6): 487-489
- 3 刘培杰, 徐志巧, 李宁, 帖晓静, 高岭, 张燕, 任宏政. 缓释顺铂瘤体植入联合放疗治疗原发性肝癌的研究. *医药论坛杂志* 2013; 06: 41-42
- 4 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776 [PMID: 11048727]
- 5 潘洪明, 费洪新, 杜静平, 陈正华, 张涛. 人胃癌顺铂耐药细胞系的建立过程. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2009-20135
- 6 孙俊. 铂类抗肿瘤药物及其临床研究进展. *中国药业* 2008; 17: 1-3
- 7 Zyss D, Montcourrier P, Vidal B, Anguille C, Mérezègue F, Sahuquet A, Mangeat PH, Coopman PJ. The Syk tyrosine kinase localizes to the centrosomes and negatively affects mitotic progression. *Cancer Res* 2005; 65: 10872-10880 [PMID: 16322234 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1270]
- 8 Sada K, Takano T, Yanagi S, Yamamura H. Structure and function of Syk protein-tyrosine kinase. *J Biochem* 2001; 130: 177-186 [PMID: 11481033 DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a002970]
- 9 Mahabeleshwar GH, Kundu GC. Syk, a protein-tyrosine kinase, suppresses the cell motility and nuclear factor kappa B-mediated secretion of urokinase type plasminogen activator by inhibiting the phosphatidylinositol 3'-kinase activity in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 6209-6221 [PMID: 12477728]
- 10 Toyama T, Iwase H, Yamashita H, Hara Y, Omoto Y, Sugiura H, Zhang Z, Fujii Y. Reduced expression of the Syk gene is correlated with poor prognosis in human breast cancer. *Cancer Lett* 2003; 189: 97-102 [PMID: 12445683 DOI: 10.1016/S0304-3835(02)00463-9]
- 11 Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest* 2001; 19: 554-568 [PMID: 11458821]
- 12 Siddiqua A, Long LM, Li L, Marciniak RA, Kazhdan I. Expression of HER-2 in MCF-7 breast cancer cells modulates anti-apoptotic proteins Survivin and Bcl-2 via the extracellular signal-related kinase (ERK) and phosphoinositide-3 kinase (PI3K) signalling pathways. *BMC Cancer* 2008; 8: 129 [PMID: 18454859 DOI: 10.1186/1471-2407-8-129]
- 13 Tapia C, Glatz K, Novotny H, Lugli A, Horcic M, Seemayer CA, Tornillo L, Terracciano L, Spichtin H, Mirlacher M, Simon R, Sauter G. Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin. *Mod Pathol* 2007; 20: 192-198 [PMID: 17361205 DOI: 10.1038/modpathol]
- 14 Ananiev J, Gulubova MV, Manolova IM. Prognostic significance of CD83 positive tumor-infiltrating

- dendritic cells and expression of TGF-beta 1 in human gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1834-1840 [PMID: 22086706 DOI: 10.5754/hge10320]
- 15 Yan SY, Hu Y, Fan JG, Tao GQ, Lu YM, Cai X, Yu BH, Du YQ. Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1501-1506 [PMID: 21472111 DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1501]
- 16 Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JH, Nonogaki S, Montagnini AL, da Costa WL, Soares FA. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3030-3036 [PMID: 21709195 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6313]
- 17 Cho EY, Srivastava A, Park K, Kim J, Lee MH, Do I, Lee J, Kim KM, Sohn TS, Kang WK, Kim S. Comparison of four immunohistochemical tests and FISH for measuring HER2 expression in gastric carcinomas. *Pathology* 2012; 44: 216-220 [PMID: 22437741 DOI: 10.1097/PAT.0b013e3283513e8b]
- 18 Im SA, Kim JW, Kim JS, Kim MA, Jordan B, Pickl M, Han SW, Oh DY, Lee HJ, Kim TY, Kim WH, Yang HK, Bang YJ. Clinicopathologic characteristics of patients with stage III/IV (M0) advanced gastric cancer, according to HER2 status assessed by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol* 2011; 20: 94-100 [PMID: 21532492 DOI: 10.1097/PDM.0b013e3181fc02b7]
- 19 丁春明, 喻钢, 朱宝华. P53和c-erbB-2表达与胃癌进展的关系. *实用癌症杂志* 2011; 26: 31-33
- 20 刘春忻. P53、c-erbB-2、nm23在胃癌组织和转移淋巴结中的表达. *中国老年学杂志* 2011; (31): 2838-2840
- 21 Munro AJ, Niblock PG. Cancer research in the global village. *Lancet* 2010; 376: 659-660 [PMID: 20728211 DOI: 10.1016/S0140]
- 22 廖玲, 刘泓基. Syk基因甲基化与HER2基因在胃癌组织表达的研究. *广东医学* 2011; 5: 660-661
- 23 赵亚娟, 刘海芳, 朱献斐, 黄震. 胃腺癌组织HER-2/neu基因表达及其临床意义. *中华肿瘤防治杂志* 2010; 17: 357-359
- 24 周翥, 李宁, 高勇, 方珏敏, 王理伟. HER-2/neu与胃癌临床病理及预后的相关性研究. *临床肿瘤学杂志* 2010; 15: 518-522

■同行评价

本文设计合理, 结论可靠, 具有一定临床意义.

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

