

PTPRN2和Ki-67在肝细胞肝癌中的表达及临床意义

万家晗, 马秀现, 乔振涛, 李健

■背景资料

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者早期诊断难及术后复发率高是影响患者预后主要障碍; 因此, 研究HCC复发转移中潜在的分子机制, 在改善HCC患者预后中具有重要的意义。

万家晗, 马秀现, 乔振涛, 李健, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052

万家晗, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 本文课题由马秀现设计; 研究过程由万家晗操作完成; 病例收集由乔振涛完成; 研究用试剂与分析工具由马秀现提供; 临床意义的阐述由马秀现与李健共同完成; 万家晗完成论文写作; 马秀现完成修改。

通讯作者: 马秀现, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 450052, 河南省郑州市建设路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科。
maxiuxian2013@163.com
电话: 0371-67967127

收稿日期: 2015-11-05
修回日期: 2015-11-20
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2015-12-28

Clinical significance of expression of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 and proliferation cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma

Jia-Han Wan, Xiu-Xian Ma, Zhen-Tao Qiao, Jian Li

Jia-Han Wan, Xiu-Xian Ma, Zhen-Tao Qiao, Jian Li, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Correspondence to: Xiu-Xian Ma, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. maxiuxian2013@163.com

Received: 2015-11-05
Revised: 2015-11-20
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2015-12-28

■同行评议者

方哲平, 主任医师, 浙江省台州医院肝胆外科

Abstract

AIM: To explore the correlation of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 (PTPRN2) and proliferation cell nuclear antigen (Ki-67) expression with clinical parameters in hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: We collected 186 HCC specimens from patients treated at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 180 tumor adjacent normal liver tissues, and 138 non-neoplastic distant tissues. The expression of PTPRN2 and Ki-67 proteins was examined by immunohistochemistry in the above tissues.

RESULTS: The positive expression rates of PTPRN2 and Ki-67 were 55.9% and 49.5%, respectively. The positive expression of PTPRN2 was correlated with serum AFP level, tumor size, TNM stage, and histopathological differentiation ($P < 0.05$). The expression of Ki-67 was correlated with lymph node metastasis, TNM stage, and histopathological differentiation ($P < 0.05$). There was no significant correlation between PTPRN2 and Ki-67 expression ($r = -0.161$, $P > 0.05$).

CONCLUSION: The high expression of PTPRN2 and Ki-67 is closely associated with HCC development, but there is no significant correlation between them.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; PTPRN2; Ki-67; Immunohistochemistry; Clinicopathological parameters

Wan JH, Ma XX, Qiao ZT, Li J. Clinical significance of expression of receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2 and proliferation cell nuclear antigen in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5768-5774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5768.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5768>

摘要

目的: 探究受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达与临床参数的相关性及其临床意义。

方法: 收集郑州大学第一附属医院HCC标本186例及其相应的癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)180例、远癌组织138例, 运用免疫组织化学染色的方法检测蛋白PTPRN2和Ki-67在HCC、ANLT、远癌组织的表达情况。

结果: 在186例HCC患者中, 蛋白PTPRN2与Ki-67阳性表达率分别为55.9%、49.5%, PTPRN2的表达与血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)含量、肿瘤大小、临床分期、组织学分化程度相关, 有统计学意义($P<0.05$); Ki-67的表达与淋巴结转移、临床分期、组织学分化程度相关, 有统计学意义($P<0.05$); PTPRN2和Ki-67的表达无明显相关性($r = -0.161, P>0.05$)。

结论: PTPRN2和Ki-67的高表达与HCC发展进程密切相关, 但两者间无明显相关性。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞肝癌; PTPRN2; Ki-67; 免疫组织化学; 临床病理参数

核心提示: 通过研究受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、癌旁组织(adjacent normal liver tissue, ANLT)及远癌组织的表达, 发现二者在HCC中的表达明显高于ANLT及远癌组织, 推测PTPRN2和Ki-67在HCC中的高表达可能与肿瘤发生发展及预后密切相关, 但二者间无明显相关性, 有待进一步研究。

万家喆, 马秀现, 乔振涛, 李健. PTPRN2和Ki-67在肝细胞肝癌中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(36): 5768-5774 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5768.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5768>

0 引言

肝癌是最常见的消化系统肿瘤之一, 其发生发展是多基因、多途径、多阶段共同作用的结果, 细胞信号传导通路异常和细胞周期调控失常是其发生发展过程中的两个重要方面^[1]. 蛋白质酪氨酸磷酸酶参与细胞的信号转导, 调节细胞生长、分化、代谢、基因转录和免疫应答, 在控制肿瘤生长中起重要作用, 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)可能发挥致癌功能^[2,3]. 增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)与细胞的有丝分裂过程密切相关, 在细胞周期各个阶段都有不同程度表达, 常被用来衡量肿瘤细胞增殖活性及其生物学行为的重要依据^[4,5]. 近年有研究^[6-10]报道, 多种恶性肿瘤如肺癌、乳腺癌等的发生发展分别与PTPRN2、Ki-67的异常表达密切相关, 但PTPRN2和Ki-67在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达及其临床意义尚不明确. 本实验通过免疫组织化学染色的方法检测肝癌组织、癌旁组织、远癌组织中PTPRN2和Ki-67的表达, 分析二者的相关性及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集郑州大学第一附属医院肝胆外科2010-06/2012-05入院手术治疗的HCC患者, 将其分为3组: 肝癌组186例、癌旁组180例(距癌灶距离<2 cm)、远癌组织138例(距癌灶距离>5 cm). 入选标准: (1)术前所有患者均未经放化疗及其他抗肿瘤治疗; (2)术后病理结果均为HCC. 将术后切除的组织标本经40 g/L的甲醛溶液固定, 常规石蜡包埋切片备用. 一抗为兔抗人Ki-67抗原免疫组织化学单克隆抗体(武汉博士德生物技术有限公司); 兔抗人PTPRN2抗原免疫组织化学单克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司); 免疫组织化学试剂盒为PV-9000(北京中山生物科技有限公司). 本研究经相关患者知情同意并报医院伦理委员会批准。

1.2 方法 采用免疫组织化学二步法进行免

■ 研究前沿

对HCC患者术后标本进行相关分子机制的研究, 探寻蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2(receptor-type tyrosine-protein phosphatase N2, PTPRN2)和增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, Ki-67)对HCC发生发展及转移生物学机制, 在将来可能会成为基因、分子水平治疗HCC的潜在靶点, 但是由于时间和资源设备等限制, 亟待进一步解决。

■ 相关报道

德克萨斯大学安德森癌症中心的陈俊杰教授发现PTPRN2在肿瘤的发生发展中具有重要作用, 而Ki-67作为一种细胞核增殖抗原, 与细胞的有丝分裂过程密切相关, 在多种恶性肿瘤均有过度表达. 本文将二者结合起来, 探究PTPRN2与Ki-67在HCC患者中的表达情况及其相关性.

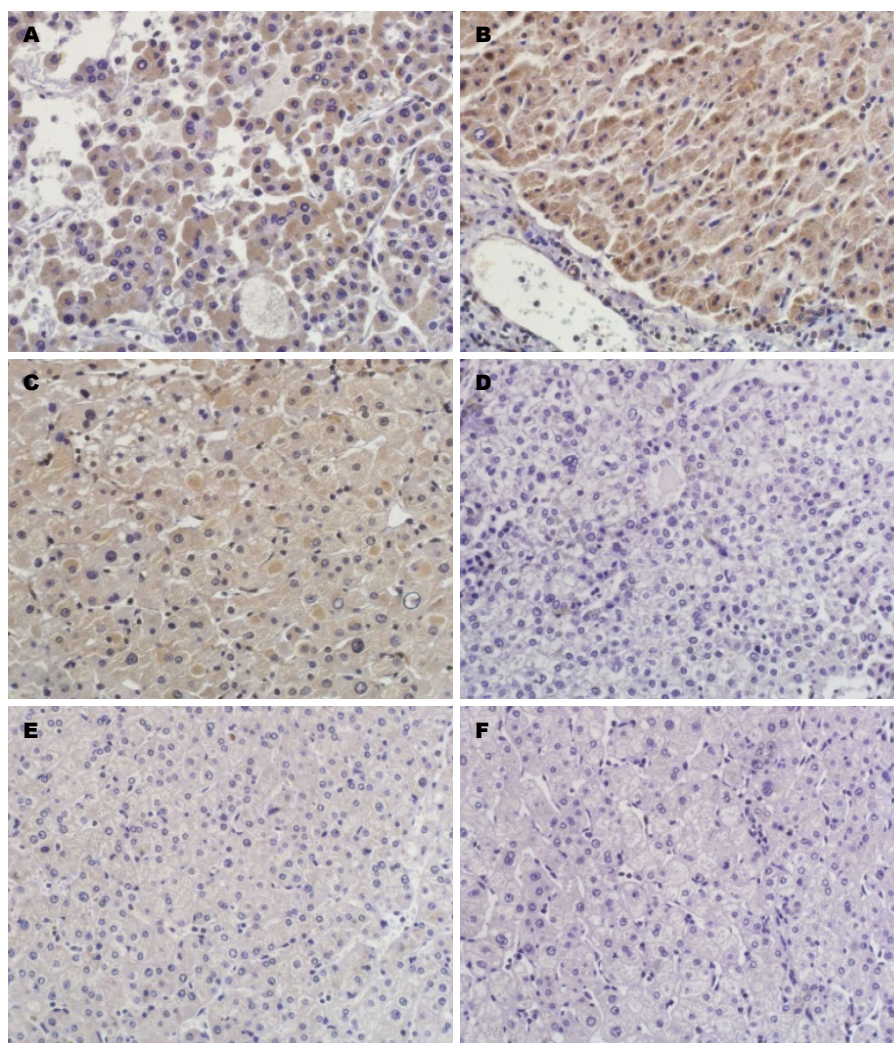


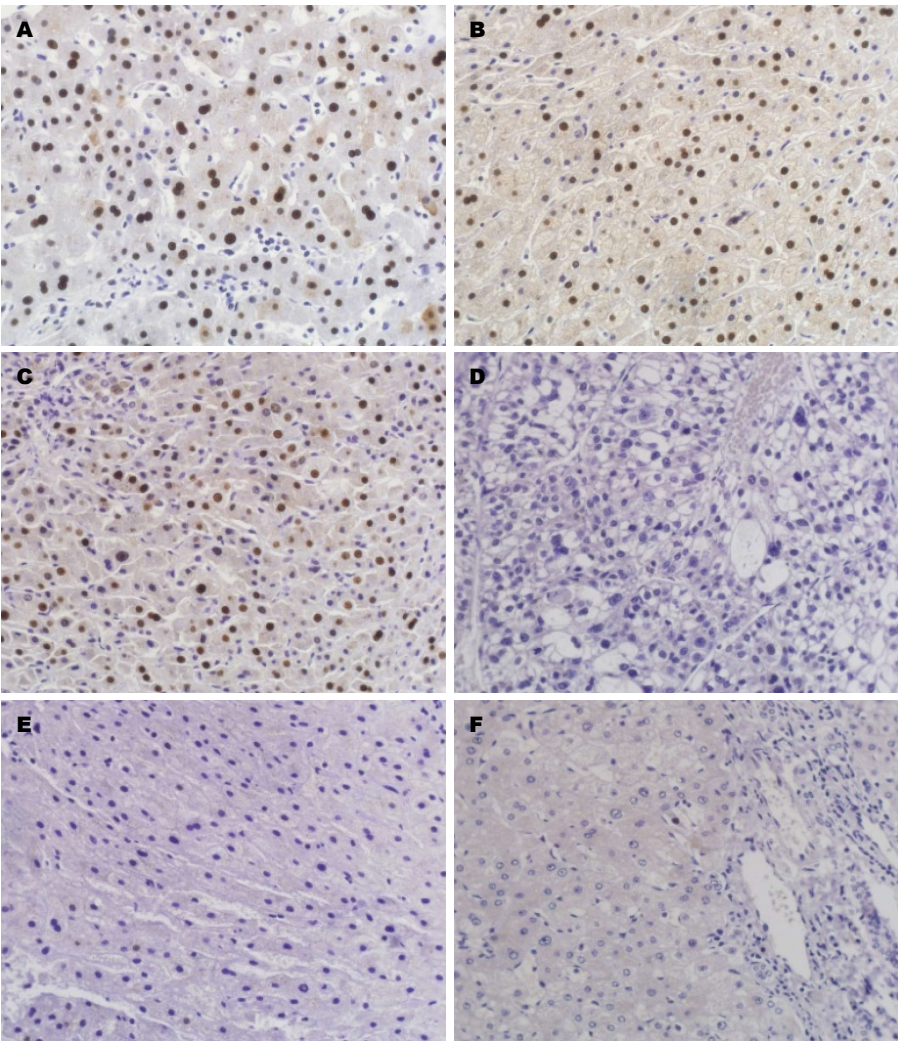
图1 PTPRN2在HCC、癌旁及远癌组织中的表达情况(PV9000×400). A: 癌组织阳性表达; B: 癌旁组织阳性表达; C: 远癌组织阳性表达; D: 癌组织阴性表达; E: 癌旁组织阴性表达; F: 远癌组织阴性表达. PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; HCC: 肝细胞肝癌.

免疫组织染色 石蜡包埋的组织块切成4 μm厚度、常规脱蜡至水、3% H_2O_2 氧化、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗、室温下孵育、加一抗后孵育过夜、滴加Polymer Helper(试剂1)孵育, PBS冲洗, 滴加polyperoxidase-IgG(试剂2)孵育, PBS冲洗, 二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)染色、自来水冲洗、苏木素复染、中性树胶封固. 结果判定: 在光镜(×400)下随机选取10个视野, 每个视野计数100个细胞, 根据染色强度和阳性细胞比例进行综合评定: 阳性细胞数0-25%记为0分、26%-50%记为1分、51%-75%记为2分、76%-100%记为3分. 染色强度不着色记为0分、浅黄色记为1分、棕黄色记为2分, 深褐色记为3分. 根据两项指标的乘积分数分为阴性(0-1分)和阳性结果(2-9分)^[11].

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 率的比较采用 χ^2 检验, 相关性检验采用非参数Spearman相关处理, 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 PTPRN2和Ki-67蛋白在HCC中的表达 PTPRN2阳性染色呈现棕黄色颗粒, 定位于细胞质, 在HCC的阳性表达率为55.9%, 其明显高于ANLT及远癌组织($\chi^2 = 81.812$, $P < 0.01$)(表1, 图1). Ki-67阳性染色呈棕黄色颗粒, 定位于细胞核, 其表达呈明显的异质性, 在HCC的阳性表达率为49.5%, ANLT及远癌组织中未见Ki-67过度表达, 可见Ki-67在HCC显著高于ANLT及远癌组织($\chi^2 = 37.318$, $P < 0.01$)(表1, 图2).



创新亮点
关于PTPRN2和Ki-67在HCC的研究尚未见报道;作者研究了二者在HCC、ANLT及远癌组织中的表达情况,推测PTPRN2和Ki-67在HCC中的高表达可能与肿瘤的发生、发展及预后相关。

图 2 Ki-67在HCC、癌旁及远癌组织中的表达情况(PV9000 × 400). A: 癌组织阳性表达; B: 癌旁组织阳性表达; C: 远癌组织阳性表达; D: 癌组织阴性表达; E: 癌旁组织阴性表达; F: 远癌组织阴性表达. Ki-67: 增殖细胞核抗原; HCC: 肝细胞肝癌.

表 1 肝癌组、癌旁组及远癌组中PTPRN2和Ki-67的表达 (n)

分组	n	PTPRN2		Ki-67	
		-	+	-	+
肝癌组	186	82	104	94	92
癌旁组	180	142	38	130	50
远癌组	138	120	18	112	26

PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; Ki-67: 增殖细胞核抗原.

2.2 PTPRN2和Ki-67的阳性表达与HCC患者的临床病理学指标的关系及PTPRN2和Ki-67蛋白表达的相关性 在186例HCC患者中, PTPRN2与AFP含量、肿瘤大小、临床分期、组织学分化程度相关($P<0.05$); Ki-67的表达与淋巴结转移、临床分期、组织学分化程度相关($P<0.05$)(表2). 蛋白PTPRN2和Ki-67的表达

无明显相关性($r = -0.161, P>0.05$)(表3).

3 讨论

新近研究^[12]表明, 肝癌在全球范围所有恶性肿瘤中的死亡率高居第3位, 而HCC是肝癌中主要的病理组织学类型, 占原发性肝癌的90%以上^[13]. HCC早期诊断难及术后复发率高是影响

应用要点

研究HCC发生、发展、复发和转移的分子机制,使PTPRN2和Ki-67在将来可能成为基因、分子水平治疗HCC的潜在靶点。

表 2 186例HCC患者PTPRN2和Ki-67的表达与临床指标的关系

临床病理参数	n	PTPRN2				Ki-67			
		阳性(+)	阳性率(%)	χ^2 值	P值	阳性(+)	阳性率(%)	χ^2 值	P值
性别				0.097	>0.05			1.281	>0.05
男	156	88	56.4			80	51.3		
女	30	16	53.3			12	40.0		
年龄(岁)				0.115	>0.05			1.057	>0.05
≤50	66	38	57.6			36	54.5		
>50	120	66	55.0			56	46.7		
HBsAg				1.168	>0.05			0.232	>0.05
-	26	12	46.2			14	53.8		
+	160	92	57.5			78	48.8		
AFP(ng/mL)				4.524	<0.05			0.027	>0.05
≤400	104	51	49.0			52	50.0		
>400	82	53	64.6			40	48.8		
肿瘤大小(cm)				9.664	<0.01			1.033	>0.05
≤5	108	50	46.3			50	46.3		
>5	78	54	69.2			42	53.8		
肿瘤个数				0.275	>0.05			0.074	>0.05
单个	144	82	56.9			72	50.0		
多个	42	22	52.4			20	47.6		
淋巴转移				1.384	>0.05			25.457	<0.01
有	64	32	50.0			48	75.0		
无	122	72	59.0			44	36.1		
肿瘤包膜				1.995	>0.05			2.828	>0.05
有	58	28	48.3			34	58.6		
无	128	76	59.4			58	45.3		
TNM分期				14.816	<0.01			17.902	<0.01
I 期	84	34	40.5			52	61.9		
II 期	58	40	69.0			30	51.7		
III期	44	30	68.2			10	22.7		
分化程度				16.094	<0.01			19.265	<0.01
低	50	40	80.0			38	76.0		
中、高	136	64	47.1			54	39.7		
肝硬化				1.137	>0.05			4.587	<0.05
有	130	76	58.5			71	54.6		
无	56	28	50.0			21	37.5		

PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; Ki-67: 增殖细胞核抗原; HCC: 肝细胞肝癌; AFP: 甲胎蛋白。

表 3 PTPRN2与Ki-67相关性分析 (n)

PTPRN2	Ki-67		合计
	-	+	
-	34	48	82
+	60	44	104
合计	94	92	186

PTPRN2: 蛋白受体型蛋白酪氨酸磷酸酶N2; Ki-67: 增殖细胞核抗原。

患者预后主要障碍, 有研究^[14]表明, HCC患者

术后5年内复发转移可能性达80%, 其转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路密切相关^[15]。因此针对基因突变和细胞信号传导通路是解决HCC高复发率的关键所在^[16]。

蛋白质酪氨酸磷酸化是一项控制细胞增殖、分化、通讯和黏附的基本调节机制, 破坏其关键调控机制能够促成肿瘤、糖尿病和自身免疫性疾病等多种人类疾病^[17]。相关研究已经证实, 蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员—蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)在细胞信号转导和生理调节中起关键

作用,尤其在HCC、乳腺癌、胃癌等多种肿瘤组织中呈现高表达^[18-21]。近年来有研究结果表明,PTPRN2与细胞凋亡有着密切联系^[4],并在多种癌症中异常表达,包括肺癌、乳腺癌、神经胶质瘤^[22]等,但具体机制尚不明确。我们推测PTPRN2在HCC患者中具有相似的分子生物学特性,参与到HCC发生、发展、复发及转移的过程中。

Ki-67作为一种细胞核增殖抗原,与细胞的有丝分裂过程密切相关,处于静止期G₀的细胞抗Ki-67染色为阴性,在G₁后期开始出现,在S期和G₂期逐渐升高,M期达到高峰,以此可以识别正常分裂的细胞和肿瘤细胞,并可作为判断肿瘤复发和预后的有效指标^[23,24]。研究^[25-28]表明,Ki-67在多种恶性肿瘤如HCC、胃癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌中均有过度表达,并作为间接反映HCC患者生存期及无病生存期的肿瘤标志物^[29]。目前,Ki-67检测已经被广泛用于反映肿瘤细胞增殖速度和预测肿瘤预后^[30]。

为证实我们的推测,采用免疫组织化学染色结果显示,PTPRN2在HCC患者中的阳性率明显高于ANLT和远癌组织,并与AFP含量、肿瘤大小、临床分期、组织学分化程度相关;Ki-67在HCC患者中的阳性率亦高于ANLT和远癌组织,并与淋巴结转移、临床分期、组织学分化程度相关;但蛋白PTPRN2与Ki-67间无明显相关性。总之,在HCC患者中蛋白PTPRN2和Ki-67的高表达与HCC发展进程密切相关,但二者无明显相关性;因此,进一步对二者分子水平的研究及分析是必要的。

4 参考文献

- 1 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组.原发性肝癌规范化诊治的专家共识.临床肿瘤学杂志 2009; 14: 259-269
- 2 Julien SG, Dubé N, Hardy S, Tremblay ML. Inside the human cancer tyrosine phosphatome. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 35-49 [PMID: 21179176 DOI: 10.1038/nrc2980]
- 3 Sorokin AV, Nair BC, Wei Y, Aziz KE, Evdokimova V, Hung MC, Chen J. Aberrant Expression of proPTPRN2 in Cancer Cells Confers Resistance to Apoptosis. *Cancer Res* 2015; 75: 1846-1858 [PMID: 25877877 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2718]
- 4 张彦, 陆伟. Ki67在HBV相关肝细胞癌病理组织中的表达及其临床意义. 天津医药 2015; 43: 929-931
- 5 Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, Lee CH, Li KB. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and

- cell death. *Mod Pathol* 2005; 18: 374-381 [PMID: 15578079 DOI: 10.1038/modpathol.3800254]
- 6 Wielscher M, Vierlinger K, Kegler U, Ziesche R, Gsur A, Weinhäusel A. Diagnostic Performance of Plasma DNA Methylation Profiles in Lung Cancer, Pulmonary Fibrosis and COPD. *EBioMedicine* 2015; 2: 927-934 [PMID: 26425700 DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.06.025]
- 7 Selamat SA, Galler JS, Joshi AD, Fyfe MN, Campan M, Siegmund KD, Kerr KM, Laird-Offringa IA. DNA methylation changes in atypical adenomatous hyperplasia, adenocarcinoma in situ, and lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2011; 6: e21443 [PMID: 21731750 DOI: 10.1371/journal.pone.0021443]
- 8 冯振卿, 冯蕾, 石永利, 饶秋, 刘标, 樊祥山, 孟凡青. TK1、Ki-67在非小细胞肺癌组织中的表达及预后意义. 南京医科大学学报(自然科学版) 2012; 32: 983-988
- 9 Nordgard SH, Johansen FE, Alnaes GI, Bucher E, Syvänen AC, Naume B, Børresen-Dale AL, Kristensen VN. Genome-wide analysis identifies 16q deletion associated with survival, molecular subtypes, mRNA expression, and germline haplotypes in breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 680-696 [PMID: 18398821 DOI: 10.1002/gcc.20569]
- 10 黄平, 莫军扬, 任占平. 乳腺癌组织中MCM-5和Ki-67的表达及临床意义. 中国实用外科杂志 2009; 29: 164-166
- 11 温红梅, 梁家铭. p53和细胞核增殖抗原在肝癌组织中的表达及其临床意义. 中华实验外科杂志 2013; 30: 1955-1957
- 12 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 13 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74]
- 14 Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232: 10-24 [PMID: 10862190 DOI: 10.1097/0000658-200007000-00003]
- 15 薛开先. 肝癌发生的分子遗传学和表遗传学研究. 癌症 2005; 24: 757-768
- 16 王少平, 亢黎莉, 陈孝平, 周鹤俊, 隋玉军, 司文章. KLF6在肝细胞癌中的表达缺失及其对肝癌细胞增殖的影响. 中华肝胆外科杂志 2011; 17: 132-137
- 17 Xu Y, Fisher GJ. Receptor type protein tyrosine phosphatases (RPTPs) - roles in signal transduction and human disease. *J Cell Commun Signal* 2012; 6: 125-138 [PMID: 22851429 DOI: 10.1007/s12079-012-0171-5]
- 18 Shi K, Ugi S, Shimizu S, Sekine O, Ikeda K, Egawa K, Yoshizaki T, Nagai Y, Nishio Y, Takada T, Torii R, Kimura H, Kashiwagi A, Maegawa H. Membrane localization of protein-tyrosine phosphatase 1B is essential for its activation of sterol regulatory element-binding protein-1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 626-632 [PMID: 17897622 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.09.015]
- 19 Kaminski R, Zagozdzon R, Fu Y, Mroz P, Fu W, Seng S, Avraham S, Avraham HK. Role of SRC kinases in Neu-induced tumorigenesis: challenging

同行评价

作者采用免疫组织化学染色发现PTPRN2和Ki-67在HCC、癌旁组织及远癌组织均有表达,且在HCC中的表达明显高于癌旁组织及远癌组织,该研究有一定的新颖性及临床意义,而且样本量大,数据真实可靠,但是相关具体分子机制,有待进一步探究。

- the paradigm using Csk homologous kinase transgenic mice. *Cancer Res* 2006; 66: 5757-5762 [PMID: 16740714 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3536]
- 20 Wang J, Liu B, Chen X, Su L, Wu P, Wu J, Zhu Z. PTP1B expression contributes to gastric cancer progression. *Med Oncol* 2012; 29: 948-956 [PMID: 21442314 DOI: 10.1007/s12032-011-9911-2]
- 21 孔德姣, 石琨. 蛋白酪氨酸磷酸酶1B在肿瘤发生和发展中的作用. *肿瘤* 2011; 31: 1122-1126
- 22 Lee EJ, Rath P, Liu J, Ryu D, Pei L, Noonepalle SK, Shull AY, Feng Q, Litofsky NS, Miller DC, Anthony DC, Kirk MD, Laterra J, Deng L, Xin HB, Wang X, Choi JH, Shi H. Identification of Global DNA Methylation Signatures in Glioblastoma-Derived Cancer Stem Cells. *J Genet Genomics* 2015; 42: 355-371 [PMID: 26233891 DOI: 10.1016/j.jgg.2015.06.003]
- 23 胡志超, 金浩生, 林叶, 简志祥. Ki67和Glut1在肝细胞癌中的表达及预后的意义. *肝脏* 2015; 20: 393-396
- 24 崔刚, 姜浩, 金星林. Ki-67、VEGF、Cyclin D1的表达与肝细胞癌生物学行为的关系. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2622-2627
- 25 易伟, 胡志前, 龚振斌. Ki-67抗原和p53蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. *中国普通外科杂志* 2006; 15: 664-667
- 26 Han B, Lin S, Yu LJ, Wang RZ, Wang YY. Correlation of ¹⁸F-FDG PET activity with expressions of survivin, Ki67, and CD34 in non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 2009; 30: 831-837 [PMID: 19734817 DOI: 10.1097/MNM.0b013e32832dcfc4]
- 27 Ma YL, Peng JY, Zhang P, Liu WJ, Huang L, Qin HL. Immunohistochemical analysis revealed CD34 and Ki67 protein expression as significant prognostic factors in colorectal cancer. *Med Oncol* 2010; 27: 304-309 [PMID: 19340613 DOI: 10.1007/s12032-009-9210-3]
- 28 徐婷, 何奇, 籍敏, 邵玉国, 吴克瑾, 张慧娟, 王啸. 三阴性乳腺癌中p53和Ki67表达的相关研究. *上海交通大学学报(医学版)* 2013; 33: 833-837
- 29 Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, Pechianu C, Herlea V, Sgarbura O, Popescu A, Popescu I. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 411-417 [PMID: 19104702]
- 30 Potemski P, Pluciennik E, Bednarek AK, Kusinska R, Kubiak R, Jesionek-Kupnicka D, Watala C, Kordek R. Ki-67 expression in operable breast cancer: a comparative study of immunostaining and a real-time RT-PCR assay. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 491-495 [PMID: 16678980 DOI: 10.1016/j.prp.2006.02.005]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.