

· 论 著 ·

脑胶质瘤中 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 的表达 及其与脑胶质瘤恶性程度的关系

呼铁民¹, 齐宝柱¹, 田甜¹, 杨国军¹, 王昆鹏¹, 周敬君², 季东鑫³, 王维兴¹

1. 承德医学院附属医院神经内科, 河北 承德 067000; 2. 秦皇岛市青龙满族自治县医院, 河北 秦皇岛 066599;
3. 承德市第六医院, 河北 承德 067200

摘要: **目的** 探讨不同恶性程度脑胶质瘤组织中解聚素-金属蛋白酶 17 (ADAM17)、表皮生长因子受体 (EGFR) 和增殖细胞核抗原 (Ki-67) 的表达及其与肿瘤分级的关系。**方法** 收集 2014 年 1 月至 12 月神经外科手术切除的人脑胶质瘤新鲜标本 40 例 (脑胶质瘤组 f), 根据其恶性程度分为低度恶性组 f ($n=20$) 和高度恶性组 f ($n=20$), 设同期颅脑外伤手术减压的脑组织新鲜标本为对照组 f ($n=20$); 免疫印迹法检测新鲜标本 ADAM17 和 EGFR 的表达。另收集 2010 年 1 月至 2013 年 1 月病理科人脑胶质瘤蜡块标本 60 例 (脑胶质瘤组 p), 分为低度恶性组 p ($n=23$) 和高度恶性组 p ($n=37$), 设同期颅脑外伤手术减压的脑组织蜡块标本为对照组 p ($n=9$); 免疫组化 SABC 法检测蜡块标本 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 的表达。分别对不同标本的脑胶质瘤不同恶性程度组织和正常对照组织中 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 表达情况进行比较。检验水准取 $\alpha=0.05$, 采用 $R \times C$ 表 χ^2 检验分割法时, 检验水准校正为 $\alpha'=0.017$ 。**结果** 新鲜标本的免疫印迹法结果: 对照组 ADAM17 表达极低, EGFR 未见表达, ADAM17 和 EGFR 蛋白表达在低度恶性组 f ($0.32 \pm 0.05, 0.46 \pm 0.07$) 及高度恶性组 f ($0.80 \pm 0.14, 1.16 \pm 0.15$) 均明显增加, 且高度恶性组 f 明显高于低度恶性组 f (P 均 <0.01)。蜡块标本的免疫组化 SABC 法结果: (1) 对照组 p ADAM17 蛋白以弱阳性表达为主, 脑胶质瘤组 p ADAM17 以阳性和强阳性表达为主; ADAM17 蛋白阳性表达率脑胶质瘤组 p 明显高于对照组 p ($80.0\% vs 22.2\%, P < 0.01$), 高度恶性组 p 明显高于低度恶性组 p ($94.6\% vs 56.5\%, P < 0.017$)。 (2) EGFR 蛋白在对照组脑组织中无表达, 脑胶质瘤中以阳性和强阳性表达为主。EGFR 阳性表达率脑胶质瘤组 p 明显高于对照组 p ($60.0\% vs 0, P < 0.01$), 高度恶性组 p 明显高于低度恶性组 p ($73.0\% vs 39.1\%, P < 0.017$)。 (3) 9 例对照组 Ki-67 均为阴性表达; Ki-67 阳性表达率脑胶质瘤组 p 明显高于对照组 p ($63.3\% vs 0, P < 0.01$), 高度恶性组 p 明显高于低度恶性组 p ($86.5\% vs 26.1\%, P < 0.017$)。**结论** ADAM17、EGFR 和 Ki-67 在脑胶质瘤中表达增加, 且随着恶性程度的增高表达水平明显增高, 高表达的 ADAM17 和 EGFR 与脑胶质瘤细胞增殖密切相关。**关键词:** 脑胶质瘤; 解聚素-金属蛋白酶 17; 表皮生长因子受体; 增殖细胞核抗原 Ki-67; 恶性程度
中图分类号: R 739.41 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)09-1169-05

Expressions of ADAM17, EGFR and Ki-67 in brain glioma tissues and relationship between their expressions and malignant degree of brain glioma

HU Tie-min*, QI Bao-zhu, TIAN Tian, YANG Guo-jun, WANG Kun-peng,
ZHOU Jing-jun, JI Dong-xin, WANG Wei-xing

* Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract: Objective To investigate the expressions of a disintegrin and metalloprotease domain 17 (ADAM17), epidermal growth factor receptor (EGFR) and proliferating cell nuclear antigen (Ki-67) in brain glioma tissues of different malignant degree. **Methods** The fresh specimens of human brain glioma ($n=40$, brain glioma F group) were collected from January to December 2014 and divided into low malignancy group ($n=20$) and highly malignant group ($n=20$) according to malignant degree. The fresh brain tissue specimen of surgical decompression for traumatic brain injury were selected as control group ($n=20$) at the same time. Western blot method was used to detect the expressions of ADAM17 and EGFR in the fresh specimens. On the other hand, paraffin block tissues ($n=60$, brain glioma group P) of brain glioma were collected from January 2010 to January 2013 and divided into low malignancy group ($n=23$) and highly malignant

group ($n = 37$) according to malignant degree, and the paraffin block tissues of surgical decompression for traumatic brain injury were served as control group ($n = 9$) at the same time. Immunohistochemical SABC method was used to detect the expressions of ADAM17, EGFR and Ki-67 proteins, which in different specimens and different malignant degree tissues were compared with those in control group. Statistical test level was $\alpha = 0.05$, and it was corrected as $\alpha' = 0.017$ when using $R \times C$ table Chi-square test segmentation method. **Results** Western blot method for fresh specimens showed that (1) the expression of ADAM17 was very low, and no expression of EGFR was found in control group. (2) the expressions of ADAM17 and EGFR in low malignancy group ($0.32 \pm 0.05, 0.46 \pm 0.07$) and highly malignant group ($0.80 \pm 0.14, 1.16 \pm 0.15$) increased significantly, and they in highly malignant group were significantly higher than those in low malignant group (all $P < 0.01$). Immunohistochemical SABC method for paraffin block specimens showed that (1) the expression of ADAM17 protein mainly was weakly positive in control group and mainly was positive and strongly positive in brain glioma group; positive expression rate of ADAM17 protein in brain glioma group was significantly higher than that in control group ($80.0\% \text{ vs } 22.2\%, P < 0.01$) and significantly increased in highly malignant group compared with low malignant group ($94.6\% \text{ vs } 56.5\%, P < 0.017$). (2) EGFR protein was not expressed in the brain tissue of control group and mainly was positive and strongly positive expressed in brain glioma group; the positive expression rate of EGFR protein in brain glioma group was significantly higher than that in control group ($70.0\% \text{ vs } 0, P < 0.01$) and significantly increased in highly malignant group compared with low malignant group ($73.0\% \text{ vs } 39.1\%, P < 0.017$). (3) the expression of Ki-67 protein was all negative in 9 cases of control group, and the positive rate of Ki-67 protein in brain glioma group was significantly higher than that in control group ($63.3\% \text{ vs } 0, P < 0.01$) and significantly increased in highly malignant group compared with low malignant group ($86.5\% \text{ vs } 26.1\%, P < 0.017$). **Conclusions** The expressions of ADAM17, EGFR and Ki-67 increase in brain glioma tissues, and the levels of expression obviously increase with the increase of malignant degree. High expressions of ADAM17 and EGFR are closely related to the proliferation of brain glioma cells.

Key words: Brain glioma; A disintegrin and metalloprotease domain 17; Epidermal growth factor receptor; Proliferating cell nuclear antigen Ki-67; Malignant degree

脑胶质瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤,起源于脑部神经胶质细胞,是颅内最常见的恶性肿瘤。脑胶质瘤呈浸润性生长,恶性度高,手术无法全切,虽然采取综合治疗手段,其临床预后仍不理想,其治疗至今仍是世界公认的难题。脑胶质瘤致病机理复杂,目前关于其发生机制并不十分清楚,许多基因及细胞因子都参与到了发病机制中,因此对脑胶质瘤中重要基因的表达情况及相关性进行研究可有助于改善治疗手段,提高治疗效果。本研究主要研究解聚素-金属蛋白酶 17 (ADAM17)、表皮生长因子受体 (EGFR) 和增殖细胞核抗原 (Ki-67) 在脑胶质瘤患者中的表达情况,及其与脑胶质瘤分级的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肿瘤病理分级根据 2004 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类及分级标准。以脑胶质瘤新鲜标本及蜡块组织标本为研究对象。免疫印迹标本采集:收集承德医学院附属医院病理科 2014 年 1 月至 12 月神经外科手术切除的人脑胶质瘤新鲜标本 40 例,根据其恶性程度分为低度恶性组 f ($n = 20$) 和高度恶性组 f ($n = 20$),另设同期颅脑外伤手术减压的脑组织新鲜标本为对照组 f ($n = 20$)。低度恶性组 f (I ~ II 级) 中,少突胶质细胞瘤 8 例,星形胶质细胞

瘤 12 例;高度恶性组 f (III ~ IV 级) 中,胶质母细胞瘤 16 例,间变性星形细胞瘤 4 例。免疫组化标本采集:采集 2010 年 1 月至 2013 年 12 月承德医学院附属医院病理科人脑胶质瘤蜡块标本 60 例为脑胶质瘤组 p。根据其恶性程度分为分为低度恶性组 p ($n = 23$) 和高度恶性组 p ($n = 37$),设同期颅脑外伤手术减压的脑组织蜡块标本为对照组 p ($n = 9$)。低度恶性组 p (I ~ II 级) 中星形胶质细胞瘤 12 例,少突胶质细胞瘤 11 例;高度恶性组 p (III ~ IV 级) 中间变性星形细胞瘤 9 例,胶质母细胞瘤 28 例。所有患者均为初次手术治疗,且术前均未行放射及化学治疗。所有病理标本均由本院两位以上病理科医师确诊。

1.2 主要材料 鼠抗人 EGFR 单克隆抗体、兔抗人 ADAM17 多克隆抗体 (美国 Adcam 公司);鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体 (武汉博士德公司);兔抗人 β -actin (北京博奥森公司);羊抗兔血清 (武汉博士德公司);SABC 超敏检测试剂盒 (武汉博士德公司)。

1.3 研究方法

1.3.1 脑胶质瘤新鲜标本采用免疫印迹 (Western blotting) 检测 (1) 提取总蛋白;(2) 采用考马斯亮蓝 R-250 蛋白定量法进行蛋白定量;(3) 制备蛋白样品;(4) 电泳分离总蛋白;(5) 转膜;(6) 检测 ADAM17、EGFR 蛋白。分别经过漂洗、滴加 I 抗 (分别加兔抗

人 ADAM17 I 抗按 1:1 000 稀释、兔抗人 EGFR 多克隆抗体按 1:200 稀释)、 β -Actin 抗体(1:2 000 稀释)、滴加 II 抗(1:5 000 稀释)和 DAB 显色后,进行结果判定。灰度扫描,Image J 图像分析系统行半定量分析。以分子量为 43 ku β -actin 为内参,ADAM17 或 EGFR 与 β -actin 灰度比值作为 ADAM17 和 EGFR 最终表达结果。

1.3.2 脑胶质瘤蜡块标本采用免疫组化 SABC 法检测 组织切片后,程序化处理(脱蜡、水化、灭活内源性过氧化物酶、抗原修复、封闭、I 抗孵育、II 抗孵育、SABC、显色、苏木精复染)后,进行结果判定。光镜下细胞浆出现棕黄色细颗粒为 ADAM17 和 EGFR 蛋白阳性结果,细胞核出现棕黄色颗粒为 Ki-67 阳性结果。计数并统计各指标的阳性细胞比率进行评分:0 分,未发现阳性细胞;1 分,少于 30%;2 分,30%~70%;3 分,大于 70%。按染色强度进行评分:0 分:无阳性细胞;1 分,被染细胞呈浅黄色;2 分,被染细胞呈黄色;3 分,被染细胞呈棕黄色。最后综合评分为两种评分结果的乘积:阴性(0 分);弱阳性(1~2 分);阳性(3~4 分);强阳性(6~9)。以弱阳性+阴性+强阳性计算阳性率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件处理与分析数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较选择单因素方差分析,两两比较选择 SNK-*q* 检验;计数资料用频数和百分率表示,采用四格表 χ^2 检验或 $R \times C$ 表 χ^2 检验及其分割法。检验水准取 $\alpha = 0.05$,采用分割 χ^2 检验时,检验水准校正为 $\alpha' = 0.017$ 。

2 结果

2.1 新鲜标本免疫印迹检测结果 对照组 f ADAM17 表达极低,EGFR 未见表达;ADAM17 和 EGFR 蛋白表达在低度恶性组 f(0.32 \pm 0.05,0.46 \pm 0.07)及高度恶性组 f(0.80 \pm 0.14,1.16 \pm 0.15)均明显增加,且高度恶性组 f 明显高于低度恶性组 f(*P* 均 < 0.01)。见图 1~4。

2.2 蜡块标本免疫组化 SABC 法检测结果

2.2.1 ADAM17 蛋白的阳性表达率 ADAM17 蛋白呈黄色、棕黄色或棕褐色,在人脑胶质瘤细胞中的阳性表达主要位于细胞浆内。正常人脑组织中均为弱阳性表达,低度恶性脑胶质瘤以阳性表达为主,高度恶性脑胶质瘤以强阳性表达为主。ADAM17 蛋白阳性表达率在胶质瘤组 p(低度和高度恶性组 p 合并)

明显高于对照组 p[80.0% (48/60) vs 22.2% (2/9), $\chi^2 = 13.093, P < 0.01$];并且在高度恶性组 p 明显高于低度恶性组 p(*P* < 0.017)。见图 5、表 1。

2.2.2 EGFR 蛋白的阳性表达率 EGFR 蛋白阳性表达主要位于细胞膜和细胞浆。正常脑组织中无 EGFR 表达。低度恶性组 p 阳性表达率为 39.1%,高度恶性组 p 阳性表达率为 73.0%,其中低度恶性组 p 以阳性表达为主,高度恶性组 p 以强阳性表达为主。EGFR 蛋白阳性表达率在胶质瘤组 p(低度和高度恶性组 p 合并)明显高于对照组 p[60.0% (36/60) vs 0, $\chi^2 = 11.291, P < 0.01$];并且在高度恶性组 p 明显高于低度恶性组 p(*P* < 0.017)。见图 6、表 2。

2.2.3 Ki-67 蛋白的表达情况 细胞核中棕黄色颗粒为 Ki-67 的阳性结果,在正常脑组织中无表达。低、高度恶性组 p 阳性表达率分别为 26.1%、86.5%,其中低度恶性组 p 以阳性表达为主,高度恶性组 p 以强阳性表达为主。Ki-67 阳性表达率在胶质瘤组 p(低度和高度恶性组 p 合并)明显高于对照组 p[63.3% (38/60) vs 0, $\chi^2 = 12.687, P < 0.01$];并且在高度恶性组 p 明显高于低度恶性组 p(*P* < 0.017)。见图 7、表 3。

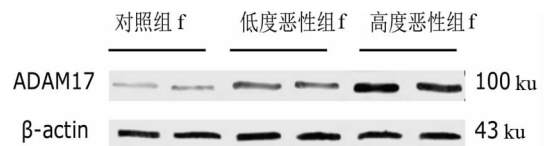
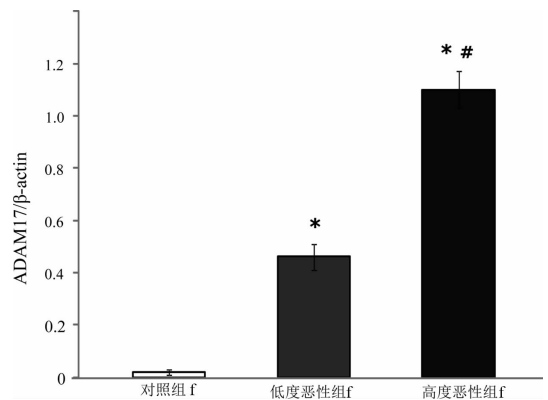


图 1 免疫印迹法检测新鲜标本 ADAM 17 蛋白表达水平



注:与对照组 f 比较,**P* < 0.01;与低度恶性组 f 比较,#*P* < 0.01。

图 2 各组 ADAM 17 的表达水平比较

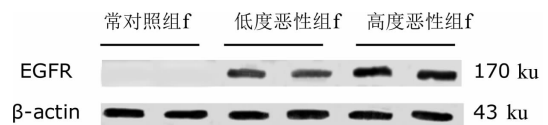
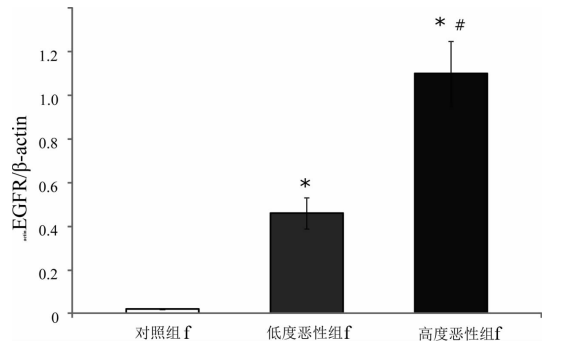
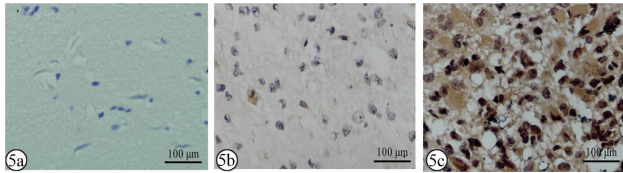


图 3 免疫印迹法检测新鲜标本 EGFR 的表达水平



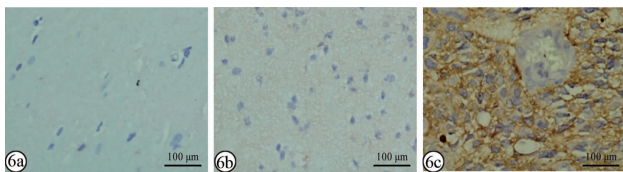
注:与对照组 f 比较, * $P < 0.01$; 与低度恶性组 f 比较, # $P < 0.01$ 。

图 4 各组 EGFR 的表达水平比较



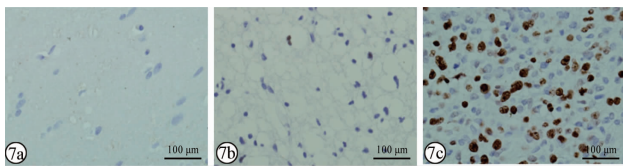
注:5a:对照组 p; 5b:低度恶性组 p; 5c:高度恶性组 p。

图 5 免疫组化检测蜡块标本 ADAM17 的表达结果



注:6a:对照组 p; 6b:低度恶性组 p; 6c:高度恶性组 p。

图 6 免疫组化检测蜡块标本 EGFR 的表达



注:7a:对照组 p; 7b:低度恶性组 p; 7c:高度恶性组 p。

图 7 免疫组化检测蜡块标本 Ki-67 的表达

表 1 免疫组化检测 ADAM17 的表达情况 (例)

分组	例数	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	阳性率(%)
对照组 p	9	7	2	0	0	22.2
低度恶性组 p	23	10	9	4	0	56.5 [#]
高度恶性组 p	37	2	7	11	17	94.6 ^{#*}

注:与对照组 p 比较, # $P < 0.01$; 与低度恶性组 p 比较, * $P < 0.017$ 。

表 2 免疫组化检测 EGFR 的表达情况 (例)

分组	例数	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	阳性率(%)
对照组 p	9	9	0	0	0	0
低度恶性组 p	23	14	2	7	0	39.1
高度恶性组 p	37	10	5	7	15	73.0 ^{#*}

注:与对照组 p 比较, # $P < 0.01$; 与低度恶性组 p 比较, * $P < 0.017$ 。

表 3 免疫组化检测 Ki-67 的表达情况

分组	例数	阴性	弱阳性	阳性	强阳性	阳性率(%)
对照组 p	9	9	0	0	0	0
低度恶性组 p	23	17	5	1	0	26.1 [#]
高度恶性组 p	37	5	6	9	17	86.5 ^{#*}

注:与对照组 p 比较, # $P < 0.01$; 与低度恶性组 p 比较, * $P < 0.017$ 。

3 讨论

某些基因产物过度表达往往与肿瘤的发生、发展密切相关。研究发现, ADAM17、EGFR 和 Ki-67 是目前研究脑胶质瘤的重要指标。ADAM 17 是近年来新发现的一种基因, 属于细胞膜表面糖蛋白, 被认为与肿瘤发生、发展密切相关^[1]。ADAM17 具有多种生物学功能: (1) 基质金属蛋白酶(MMPs) 作用, 在肿瘤的转移和侵袭中发挥关键作用^[2]; (2) 通过一系列过程诱导提高肿瘤细胞增殖水平^[3]。有文献报道, 在多种肿瘤组织中 ADAM17 呈高表达, 其对肿瘤的发生、发展起着重要作用^[4-7]。张艳等^[8]报道 ADAM17 在高度恶性胶质瘤组织中的表达高于低度恶性胶质瘤组织, 并认为对 ADAM17 的检测可有助于胶质瘤恶性程度分级判断。EGFR 为原癌基因 c-erbB1 的表达产物, 能激活细胞内信号传导通路, 增强恶性肿瘤细胞的增殖和运动能力^[9], 进而促进肿瘤的增殖、侵袭及转移等。EGFR 的过表达可以促进非小细胞肺癌发生淋巴结的转移^[10]。唐来^[11]认为在胰腺癌中 EGFR 的表达与肿瘤大小、TNM 分期相关, EGFR 高表达患者的生存期比较短, 预后相对较差, 检测 EGFR 的表达水平可能成为临床诊断和评估胰腺癌患者预后有效的生物学指标之一。EGFR 过度表达的肿瘤细胞分化差, 这与国外有关报道^[12-13]相符。Ki-67 是一种非组蛋白性的核蛋白, 其表达水平越高, 细胞增殖能力就越强^[14]。段惊彦^[15]研究发现 Ki-67 表达阳性率在低分化乳腺癌患者中表达显著增高, 在高级别及晚期的乳腺癌中 Ki-67 表达强烈, 具有更强的增殖活性。本研究发现, 无论是采用免疫印迹法还是免疫组化法, ADAM17、EGFR 和 Ki-67 在脑胶质瘤中较正常脑组织表达明显增加, 且脑胶质瘤恶性程度越高, ADAM17、EGFR 和 Ki-67 表达水平增高越明显。有学者指出, 肝癌细胞中 ADAM17 阳性表达率明显高于癌旁组织, 与肿瘤大小、TNM 分期、有无转移以及患者生存时间有关^[7]; 乳腺癌组织中的 EGFR 表达水平明显高于癌旁组织, 表达水平与肿瘤大小、临床分期密切相关^[16]; 检测 Ki-67 可判断卵巢癌的侵袭性及恶性程度^[17]。对脑胶质瘤患者检测 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 可以有助于胶质瘤恶性程度分级的判断。

本研究发现, ADAM17、EGFR 和 Ki-67 蛋白在人脑胶质瘤新鲜标本和蜡块标本中均较正常脑组织有显著增加, 且增加的幅度也因恶性程度不同有显著差别, 高度恶性分组中 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 均显著高于低度恶性分组标本。从已有研究可获知, EGFR

过度表达可不断刺激细胞进行分裂、增殖、侵袭,最终可导致肿瘤的发生。ADAM17 与 EGFR 的关系非常密切,ADAM17 可通过剪切 EGFR 的配体来活化,EGFR 的配体经过 ADAM17 蛋白水解之后,以自分泌或旁分泌的形式与 ADAM17 结合,激活 EGFR 并通过激活下游的细胞内信号传导通路促使肿瘤细胞过度增生、侵袭。ADAM17 可通过诱导双调蛋白的释放来激活 EGFR,活化后的 EGFR 可以进一步激活众多细胞传导通路,如 MAPK、PI3K/AKT 传导通路,进而影响肿瘤的发展传导通路,大大提高癌细胞的增殖及侵袭能力。

综上所述,脑胶质瘤中 ADAM17、EGFR 和 Ki-67 表达随着恶性程度的增高而增高,ADAM17 和 EGFR 的表达与脑胶质瘤细胞增殖水平密切相关。对 ADAM17、EGFR、Ki-67 的检测可能有助于胶质瘤恶性程度分级的判断。

参考文献

[1] 冯金红. 基于结构生物学的金属蛋白酶抑制剂类抗癌药物的发现与活性研究[D]. 济南:山东大学,2011.

[2] 王志伟. FGFR-2 和 MMP-9 在膀胱移行细胞癌中的表达及临床意义[D]. 天津:天津医科大学,2013.

[3] 陆熊熊,郑民华,王明亮,等. 解聚素-金属蛋白酶 17 在结肠直肠癌中的表达及其意义[J]. 外科理论与实践,2008,13(2):153-156.

[4] 张艳,乔炜超,孙影,等. 叉头框蛋白 M1 和 ADAM17 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 包头医学院学报,2016,32(8):4-5.

[5] 张艳,胡宝山,杨慧敏,等. ADAM17 和 Notch1 在浸润性乳腺癌

组织中的表达及意义[J]. 山东医药,2016,56(32):71-73.

[6] 王卿,闫凯. 非小细胞肺癌组织中 ADAM17 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2016,56(6):48-49.

[7] 章建国,田薇,姚婵,等. 肝细胞肝癌中 Notch1 蛋白和 ADAM17 蛋白的表达及其临床意义[J]. 江苏医药,2012,38(7):820-823.

[8] 张艳,张雪鹏,吕捷,等. ADAM17 在脑胶质瘤中表达的研究[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(4):307-308.

[9] 罗庆. 靶向抑制表皮生长因子受体(EGFR)逆转骨肉瘤恶性生物学行为的研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2010.

[10] 管燕. 非小细胞肺癌患者肿瘤组织与淋巴结组织中 VEGF-C、EGFR 表达相关性研究[D]. 济南:山东省医学科学院,2010.

[11] 唐来,刘煦禾,华惠英,等. EGFR 在胰腺癌组织芯片中的表达及其临床意义的研究[J]. 海南医学院学报,2011,17(7):890-893.

[12] Suo Z, Karbovo E, Karbove K, et al. Papillary serous carcinoma of the ovary: an ultrastructural and immunohistochemical study [J]. Ultrastruct Pathol, 2004, 28(3):141-147.

[13] Parrott JA, Skinner MK. Expression and action of hepatocyte growth factor in human and bovine normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer [J]. Biol Reprod, 2000, 62(3):491-500.

[14] 章恒. Survivin、BCRP、Ki-67 基因与乳腺癌 NE 方案化疗疗效的相关性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2012.

[15] 段惊彦. ki67 蛋白在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国医药指南,2013,11(6):187-188.

[16] 王荣荣,刘晓,陆苏,等. 乳腺癌中 BAG-1 EGFR 和 PARP-1 的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床,2014,41(13):866-871.

[17] 任琼珍,钱志红,胡建铭. Ki67 在卵巢癌中的表达及临床意义[J]. 苏州大学学报(医学版),2006,26(2):321,323.

收稿日期:2017-04-06 编辑:周永彬