

· 论 著 ·

PTTG1 和 Gli1 在脑膜瘤中的表达水平及临床意义

何青龙, 欧阳一彬, 刘达远, 莫业和

海南医学院第二附属医院神经外科, 海南海口 570311

摘要: **目的** 探讨垂体肿瘤转化基因 1 (PTTG1) 和神经胶质瘤相关癌基因 1 (Gli1) 在脑膜瘤中的表达水平及其与患者临床病理特征和预后的关系。**方法** 选择 2010 年 10 月至 2014 年 7 月神经外科确诊的脑膜瘤患者 98 例, 同期选择 72 例脑膜瘤癌旁组织作为对照组, 采用酶联免疫吸附法测定脑膜瘤组织及癌旁组织 PTTG1、Gli1 蛋白含量、免疫组化法测定 PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤组织及癌旁组织中的表达, 分析 PTTG1、Gli1 蛋白的表达情况与脑膜瘤患者临床病理特征及脑膜瘤患者预后的关系。**结果** 脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 蛋白水平高于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($t = 13.474, 14.859, P < 0.01$); 脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 阳性率高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 蛋白表达水平不同年龄间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同病理学分级、TNM 分期、浸润深度及有无淋巴血管间隙浸润和淋巴结转移者的 PTTG1、Gli1 蛋白表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$); PTTG1、Gli1 阴性组 3 年生存率及生存期均明显高于 PTTG1、Gli1 阳性组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 14.654, 13.875, t = 13.097, 12.982, P < 0.05$)。**结论** PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤组织的表达量高于癌旁组织, PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤的发生发展过程中起促进作用; PTTG1、Gli1 蛋白阴性表达者能获得较好的预后。

关键词: 垂体肿瘤转化基因 1; 神经胶质瘤相关癌基因 1; 脑膜瘤; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R 739.45 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)09-1161-05

Expressions of PTTG1 and Gli1 in meningioma and clinical significance

HE Qing-long, OUYANG Yi-bin, LIU Da-yuan, MO Ye-he

Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China

Corresponding author: MO Ye-he, E-mail: m88616@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression levels of pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) and glioma related oncogene 1 (Gli1) in meningioma and the clinical significance. **Methods** The meningioma tissues of 98 patients with meningioma who were diagnosed as meningioma in neurosurgery department of Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from October 2010 to July 2014 and 72 cases of para-cancerous tissues (control group) at the same period were selected. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect contents of PTTG1 and Gli1 proteins in meningioma tissues and para-cancerous tissues. Immunohistochemical method was used to detect the expressions of PTTG1 and Gli1 proteins. The associations of the expressions of PTTG1 and Gli1 proteins and the clinicopathological features and prognosis of meningioma patients were analyzed. **Results** The PTTG1 and Gli1 proteins contents in meningioma tissues were significantly higher than those in para-cancerous tissues ($t = 13.474, 14.859, P < 0.05$). The positive expression rates of PTTG1 and Gli1 proteins in meningioma tissues were significantly higher than those in para-cancerous tissue ($\chi^2 = 25.847, 27.399, P < 0.05$). There were no significant differences in expressions of PTTG1 and Gli1 proteins among different age groups (all $P > 0.05$). There were significant differences in the expressions of PTTG1 and Gli1 proteins for different pathological grading, different TMN staging, different depth of invasion, with or without lymphovascular space invasion and with or without lymph node metastasis (all $P < 0.05$). The 3-year survival rate and survival period in PTTG1 and Gli1-negative groups were significantly higher than those in PTTG1 and Gli1-positive groups ($\chi^2 = 14.654, 13.875, t = 13.097, 12.982$; all $P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of PTTG1 and Gli1 proteins in meningioma tissues are higher than those in para-cancerous tissues which suggests that PTTG1 and Gli1 proteins play a promoting role in the occurrence and development of meningioma, and PTTG1 and Gli1 proteins negative expressions can achieve better prognosis.

Key words: Pituitary tumor transforming gene 1; Glioma related oncogene 1; Meningioma; Clinicopathological features; Prognosis

脑膜瘤是我国成人较为多见的中枢神经系统肿瘤,来源于蛛网膜绒毛细胞簇,在中枢神经系统肿瘤中占 13% ~ 26%。脑膜瘤大部分是缓慢、无浸润性生长的良性 WHO I 级肿瘤,恶性程度较高的 WHO II 级和 WHO III 级脑膜瘤占其总量的 15% ~ 20% 和 1% ~ 2%。2008 年起脑膜瘤成为我国发病率排名第 12 位的恶性肿瘤,约占颅内原发性肿瘤的 37%、中枢神经系统恶性肿瘤的 49%,发病率 3.15/10 万,死亡率为 2.79/10 万^[1-2]。恶性脑膜瘤具有弥漫性、高度侵袭性和生存预后状况差的特点^[3-4]。恶性脑膜瘤患者的 5 年生存率较低(约为 34%),因此深入探讨脑膜瘤的发病机制对患者的早期诊断、治疗及提高患者的生存质量具有重要的意义^[5]。垂体肿瘤转化基因 1(PTTG1) 分子量为 48 000,由 450 个氨基酸组成,位于 2q14-13 染色体的基因,含有亮氨酸/异亮氨酸富集区的多功能蛋白,是转录因子配对盒基因家族,在多种组织中(大脑、脾脏、肾脏、肺、心脏、子宫及甲状腺)正常表达,对胚胎发育、细胞增殖与分化、免疫、病毒感染等一系列生理活动具有重要的调控作用^[6]。研究发现 PTTG1 在细胞的有丝分裂、细胞转化、修复以及基因调控机制等过程中均发挥重要作用,而且与肿瘤的侵袭性生物学行为及预后也存在密切联系^[7]。神经胶质瘤相关癌基因 1(Gli1)是一种与 DNA 结合的进化高度保守的非组蛋白,其编码基因位于 13q12 位置,Gli1 与肿瘤的发生、发展、凋亡也有着密切的联系^[7-8]。研究证实 Gli1 在人脑膜瘤、直肠癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌等恶性肿瘤中均表达上调,与肿瘤的发生、生长、浸润和转移有密切关系,Gli1 高表达时,肿瘤细胞无限制增殖、血管生成速度加快,且相关细胞因子如 VEGF、P53 等均表达增高^[9]。本研究拟探讨 PTTG1 和 Gli1 在脑膜瘤中的表达水平及临床意义,以期对脑膜瘤的早期诊断、治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 10 月至 2014 年 7 月在本院神经外科住院并手术治疗的脑膜瘤患者 98 例,术前均未接受过化疗或放疗,年龄为 47 ~ 68 (57.5 ± 10.8) 岁,病程 4 ~ 25 个月。采用 WHO 关于神经系统肿瘤的病理分类标准进行病理学分期,98 例脑膜瘤的病理分型如下:透明细胞型 3 例、不典型 15 例、乳头型 9 例、混合型 12 例、上皮细胞型 16 例、

纤维型 10 例、砂粒型 6 例、纤维-上皮型 11 例、血管瘤型 8 例、间变型 8 例;采用 TNM 分级进行组织学分级:I 级 30 例(良性脑膜瘤)、II 级 33 例(非典型性)、III 级 35 例(恶性脑膜瘤)。所有患者行辅助检查:血常规、尿常规、血生化、脑膜瘤病理组织检查,CT 显示病灶密度均匀,高密度,出血、坏死少见,钙化常见,周围骨质常见增生性改变;MR 平扫信号均匀,T₁WI 呈等或稍低信号,T₂WI 呈等信号,增强后明显均匀强化,可见“脑膜尾征”。手术切除标本后行病理检查判定组织类型、细胞学分级、肌层浸润、脉管是否转移和淋巴结是否转移。同期选择 72 例脑膜瘤癌旁组织(癌旁组织均距肿瘤切缘 2 cm 以上)作为对照组。患者自愿提供脑膜瘤组织及癌旁组织,用作分析 PTTG1、Gli1 蛋白的表达。纳入标准:初中以上文化水平;年龄 ≥ 18 岁;既往无精神障碍史,可自由交流和沟通;有一定的生活自理能力,意识清晰;所有患者(或患者直系亲属)均签署知情同意书;所有患者的预计生存期均 > 3 个月;排除标准:存在心源性休克、永久性心脏内传导紊乱以及严重精神病史;治疗期间,同步接受其他肿瘤放疗的患者;患者肝肾功能不全者、血液系统疾患、急性炎症、严重心肝功能不全者;服用或可能服用致肝损害药物的患者;存在其他重大器官疾病的患者。

1.2 酶联免疫吸附法(ELISA)测定 PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤组织及癌旁组织中的水平 将保存在 -80 °C 冰箱中的脑膜瘤组织及癌旁组织取出解冻。称取 0.1 g 脑膜瘤组织及癌旁组织,加入少量液氮,在研钵中迅速将脑膜瘤组织及癌旁组织碾碎至粉末状;将组织粉末转入 2 ml Eppendorf 离心管中,加入 1.2 ml PBS(pH 7.4),充分振荡混匀后离心,转速 2 000 g,4 °C,离心 20 min,仔细收集上清液。获取脑膜瘤组织及癌旁组织匀浆后,采用 ELISA 法(试剂盒购于上海恒远生物科技)检测脑膜瘤组织及癌旁组织中的 PTTG1、Gli1 蛋白含量。

1.3 PTTG1、Gli1 在脑膜瘤组织及癌旁中的表达水平 免疫组化方法测定 PTTG1、Gli1 在脑膜瘤组织及癌旁组织中的表达,制作常规 5 μm 脑膜瘤组织及癌旁组织石蜡切片,3% H₂O₂ 液常温阻断内源性过氧化氢酶活性,微波修复抗原,PBS 常规冲洗,1% 细胞表面超化因子受体 7(CXCR7)抗体工作液(购于英国 Abcam 公司),4 °C 过夜,加入二抗(IgG),室温 30 min,加链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP),PBS

冲洗, DAB 显色, 苏木素复染, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 封片。采用双盲法统计结果, 随机选取 5 个高倍视野(×400)计数, 无色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分, 同时计数; >50% 为(++), 26%~50% 为(++), 6%~25% 为(+), 阳性细胞 ≤5% 为(-), (-) 及 (+) 归为不表达或低表达(阴性表达), (++) 及 (+++) 归为高表达(阳性表达)。

1.4 统计学方法 Epidata、SPSS 19.0 对数据进行录入及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分析前进行正态检验, 若满足正态性, 采用独立样本 *t* 检验, 若不满足正态性, 数据转换后再进行 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 脑膜瘤组织及癌旁组织中 PTTG1、Gli1 蛋白水平的表达 脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 蛋白表达水平高于癌旁组织, 差异均有统计学意义 ($t = 13.474$ 、 14.859 , $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 脑膜瘤组织及癌旁组织中 PTTG1、Gli1 表达的相关性 脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 阳性率高于癌旁

组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2、图 1。

2.3 PTTG1、Gli1 蛋白表达与临床病理特征的关系

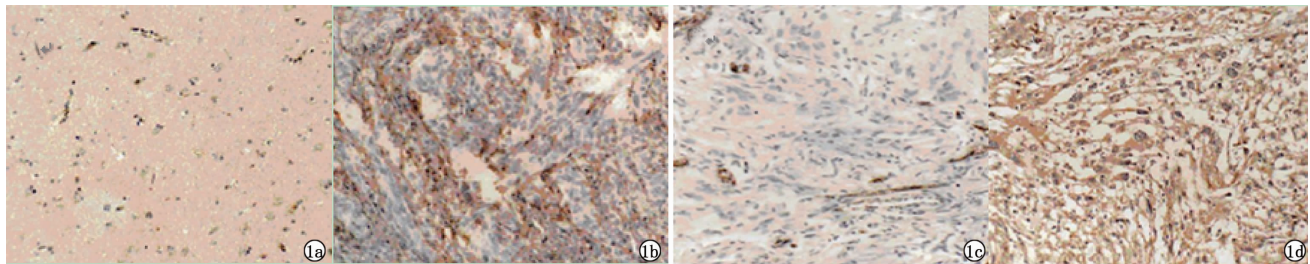
PTTG1、Gli1 蛋白表达不同年龄间比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 不同病理学分级、TMN 分期、浸润深度及有无淋巴血管间隙浸润和淋巴结转移者的 PTTG1、Gli1 蛋白表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 1 两种组织中 PTTG1、Gli1 蛋白水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PTTG1 (ng/g)	Gli1 (ng/g)
癌旁组织	72	0.78 ± 0.17	0.43 ± 0.15
脑膜瘤组织	98	3.49 ± 0.18	4.72 ± 0.20
<i>t</i> 值		13.474	14.859
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

表 2 两种组织中 PTTG1、Gli1 表达水平关联性 例 (%)

组别	例数	PTTG1		Gli1	
		阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组织	72	3 (4.2)	69 (95.8)	6 (8.3)	66 (91.7)
脑膜瘤组织	98	62 (63.6)	36 (36.4)	75 (76.5)	23 (23.5)
χ^2 值		61.38		77.39	
<i>P</i> 值		<0.01		<0.01	



注: 1a: PTTG1 在癌旁组织中表达; 1b: PTTG1 在脑膜瘤组织中表达; 1c: Gli1 在癌旁组织中表达; 1d: Gli1 在脑膜瘤组织中表达。

图 1 PTTG1、Gli1 在癌旁组织、脑膜瘤组织中的表达

表 3 PTTG1、Gli1 蛋白表达与临床病理特征的关系 例 (%)

临床特征	例数	PTTG1		χ^2 值	<i>P</i> 值	Gli1		χ^2 值	<i>P</i> 值
		阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄									
<50 岁	16	12 (75.0)	4 (25.0)	1.429	>0.05	12 (75.0)	4 (25.0)	1.748	>0.05
≥50 岁	82	66 (80.4)	16 (19.6)			58 (70.7)	24 (29.3)		
病理学分级									
低分化	30	12 (40.1)	18 (59.9)	8.162	<0.05	10 (33.3)	20 (66.7)	14.758	<0.01
中分化	33	24 (72.7)	9 (29.3)			27 (81.2)	6 (19.8)		
高分化	35	32 (91.4)	3 (9.6)			33 (94.2)	2 (5.8)		
TNM 分期									
I ~ II	52	35 (67.3)	17 (32.7)	16.174	<0.01	30 (57.7)	22 (42.3)	12.153	<0.01
III ~ IV	46	43 (93.5)	3 (6.5)			40 (87.0)	6 (13.0)		
浸润深度									
T1	26	12 (46.2)	14 (53.8)	14.157	<0.01	5 (19.2)	21 (80.8)	9.739	<0.01
T2 ~ 3	40	36 (90.4)	4 (9.6)			34 (85.1)	6 (14.9)		
T4	32	30 (93.8)	2 (6.2)			31 (96.7)	1 (3.3)		
淋巴血管间隙浸润									
无	62	44 (71.0)	18 (29.0)	10.223	<0.01	40 (64.5)	22 (35.5)	12.364	<0.01
有	36	34 (94.4)	2 (5.6)			30 (83.3)	4 (16.7)		
淋巴结转移									
无	66	47 (71.2)	19 (28.8)	13.134	<0.01	40 (60.7)	27 (39.3)	17.135	<0.01
有	32	31 (96.9)	1 (3.1)			30 (93.8)	2 (6.2)		

2.4 PTTG1、Gli1 蛋白表达水平与脑膜瘤患者预后分析

PTTG1、Gli1 阴性组 3 年生存率及生存期均明

显高于 PTTG1、Gli1 阳性组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 PTTG1、Gli1、蛋白表达水平与脑膜瘤患者预后分析 例(%)

组别	例数	3 年生存率	χ^2 值	P 值	生存期[月, M(最小,最大)]	t 值	P 值
PTTG1	阳性	78	21(26.9)	14.654	25.3(20.1,29.7)	13.097	<0.01
	阴性	20	18(90.0)				
Gli1	阳性	75	19(25.3)	13.875	23.4(19.7,32.4)	12.982	<0.01
	阴性	23	21(91.3)				

3 讨论

PTTG1 在肿瘤的发生、发展中扮演着重要的角色。研究发现 PTTG1 可介导细胞的定向转移和趋化性,并激活淋巴细胞、内皮细胞、中性粒细胞、上皮细胞上相应的趋化因子受体^[10]。研究表明 PTTG1 蛋白对启动细胞增殖发挥重要作用,并能强烈抑制细胞凋亡,高度表达 PTTG1 蛋白的乳腺癌细胞株增殖能力高于野生株。此外,PTTG1 通过碱基互补配对与靶 RNA 的编码区特异性结合抑制 RNA 的翻译^[11],PTTG1 还可直接与靶 RNA 结合可发挥转录后抑制的作用。体外和体内研究表明,PTTG1 具有强烈的促进血管生成作用,进而促进癌细胞增殖和迁移^[12];肿瘤细胞中一些血管活性因子(MCP-1、TNF- α 、IL-1、IL-8)与 PTTG1 表达正相关^[13]。PTTG1 蛋白在人胚胎组织中广泛表达,在正常脑组织表达正常,脑膜瘤患者 PTTG1 蛋白表达异常增高,而随着脑膜瘤患者 T 分期的进展,PTTG1 蛋白表达逐渐增高,研究发现 PTTG1 蛋白对于脑膜瘤的发生、发展具有重要的调控作用,其具有时间、空间表达特异性,若药物沉默 PTTG1 蛋白表达,肿瘤细胞的生长失去有效促进,因此,PTTG1 蛋白可能成为肿瘤治疗的分子靶点。

Hedgehog 信号通路在胚胎发育和肿瘤发生发展中发挥重要作用,Gli1 在 Hedgehog 信号通路扮演着核心调节作用^[14],配体(Shh)未与跨膜蛋白受体(Ptch)结合时,Ptch 抑制跨膜蛋白受体(Smo)的活化,进而抑制 Hedgehog 信号通路活化,当 Shh 和 Ptch 结合时,解除了 Ptch 对 Smo 的抑制作用,Smo 被释放,进而活化下游转录因子 Gli1,促进 Gli1 移位到细胞核内,导致 Hedgehog 信号通路活化^[15-16]。Gli1 蛋白高表达可介导细胞的定向转移和趋化性,并激活淋巴细胞、内皮细胞、中性粒细胞、上皮细胞上相应的趋化因子受体^[17]。高表达 Gli1 的肿瘤细胞黏附内皮细胞的能力更强,而肿瘤细胞与内皮细胞紧密结合,而肿瘤细胞与内皮细胞紧密结合,才能穿过细胞外基质层,建立转移灶,此外 Gli1 可促进机体内 IL-8、血管内皮生长因子分泌,而 VEGF、IL-8 在供应肿瘤生长

的血管系统的形成及实体肿瘤的发展过程中发挥重要作用^[18-19]。

本研究结果发现,脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 蛋白水平高于癌旁组织,差异均有统计学意义;脑膜瘤组织 PTTG1、Gli1 阳性表达率高于癌旁组织;PTTG1、Gli1 蛋白表达不同年龄间比较差异无统计学意义;病理学分期越高、TMN 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移者其 PTTG1、Gli1 蛋白阳性表达率越高;提示 PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤组织的表达量高于癌旁组织,PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤的发生发展过程中起促进作用。PTTG1、Gli1 阴性组 3 年生存率及生存期均明显高于 PTTG1、Gli1 阳性组,差异有统计学意义,说明 PTTG1、Gli1 蛋白阴性表达者能获得较好的预后。

综上所述,PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤组织的表达量高于癌旁组织,PTTG1、Gli1 蛋白在脑膜瘤的发生发展过程中可能起促进作用;PTTG1、Gli1 蛋白阴性表达者能获得较好的预后。

参考文献

- [1] 赵杰,李想,梁健,等. 脑膜瘤形态学编码分析[J]. 中国病案, 2017,18(3):28-30.
- [2] 范广明,张文. 非典型脑膜瘤的临床特征及术后复发影响因素分析[J]. 解放军预防医学杂志,2017,35(2):134-136.
- [3] 何徽,邱维加,杨新官. MRI 动态增强结合 DWI 对脑膜瘤的诊断价值[J]. 重庆医学,2017,46(15):2078-2079,2082.
- [4] Mei Y, Bi WL, Greenwald NF, et al. Genomic profile of human meningioma cell lines[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178322.
- [5] Rogers L, Zhang P, Vogelbaum M, et al. Mngi-08. high-risk meningioma: initial outcomes from NRG oncology/RTOG - 0539[J]. Neuro-Oncology, 2017, 19 suppl 6: vi133.
- [6] 钟宇华,梁华晟,黄宇,等. 甲状腺滤泡性肿瘤中 PPAR γ 和垂体肿瘤转化基因-1 表达及意义[J]. 广东医学,2008,29(9):1505-1506.
- [7] Sena IFG, Prazeres PHDM, Santos GSP, et al. Identity of Gli1⁺ cells in the bone marrow[J]. Exp Hematol, 2017, 54(5):12-16.
- [8] 韩磊,张肖,王军业,等. Gli1 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(8):1216-1219.

- [13] Limper M, van de Stadt L, Bos W, et al. The acute-phase response is not predictive for the development of arthritis in seropositive arthralgia-a prospective cohort study [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39 (10): 1914 - 1917.
- [14] Reber LL, Marichal T, Sokolove J, et al. Contribution of mast cell-derived interleukin-1 β to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(10): 2881 - 2891.
- [15] Gicquel T, Robert S, Loyer P, et al. IL-1 β production is dependent on the activation of purinergic receptors and NLRP3 pathway in human macrophages [J]. *FASEB J*, 2015, 29(10): 4162 - 4173.
- [16] Mylona EE, Mouktaroudi M, Crisan TO, et al. Enhanced interleukin-1 β production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(4): R158.
- [17] Pan MH, Maresz K, Lee PS, et al. Inhibition of TNF- α , IL-1 α , and IL-1 β by pretreatment of human monocyte-derived macrophages with menaquinone-7 and cell activation with TLR agonists in vitro [J]. *J Med Food*, 2016, 19(7): 663 - 669.
- [18] Schauer C, Janko C, Munoz LE, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 511 - 517.
- [19] 黄继勇, 张艳. 痛风患者外周血中炎症因子 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 的变化 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(9): 1487 - 1489.
- [20] Yokose K, Sato S, Asano T, et al. TNF- α potentiates uric acid-induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(3): 513 - 517.
- [21] Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 50: 105 - 114.

收稿日期: 2018 - 01 - 16 编辑: 王娜娜

(上接第 1164 页)

- [9] Repo H, Gurvits N, Löytyniemi E, et al. PTTG1-interacting protein (PTTG1IP/PBF) predicts breast cancer survival [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 705.
- [10] Romero Arenas MA, Whitsett TG, Aronova A, et al. Protein expression of PTTG1 as a diagnostic biomarker in adrenocortical carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 801 - 807.
- [11] Schütz D, Brown A, Geiger H, et al. PTTG1/securin as a quantitative trait locus candidate gene controlling progenitor cell survival and organismal lifespan [J]. *Exp Hematol*, 2017, 53(5): S68.
- [12] 陈井阳, 王艺霖, 王霖, 等. 人垂体瘤转化基因 1 抑制卵巢癌 A2780 细胞凋亡的分子机制研究 [J]. *华西医学*, 2017, 32(11): 1734 - 1738.
- [13] 张苑, 张伟伟, 陈磊磊. Sonic Hedgehog 信号通路在心血管系统疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(20): 3989 - 3994, 4000.
- [14] 刘存, 刘丽娟, 周超, 等. 基于蛋白质相互作用网络探讨化痰散结方对三阴性乳腺癌 Hedgehog 信号通路相关蛋白 Gli1 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4127 - 4132.
- [15] 周明莉, 唐石伏, 张海龙, 等. Hedgehog 信号通路调控 Twist 高表达乳腺癌肿瘤干细胞样细胞的富集及迁移 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(10): 1024 - 1031, 1046.
- [16] Liang H, Zheng QL, Fang P, et al. Targeting the PI3K/AKT pathway via Gli1 inhibition enhanced the drug sensitivity of acute myeloid leukemia cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(3): 40361.
- [17] Kan C, Chen L, Hu Y, et al. Gli1-labeled adult mesenchymal stem/progenitor cells and hedgehog signaling contribute to endochondral heterotopic ossification [J]. *Bone*, 2018, 109: 71 - 79.
- [18] Feng W, Xiaoyan X, Shenglei L, et al. PTTG1 cooperated with Gli1 leads to epithelial-mesenchymal transition in esophageal squamous cell cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92388 - 92400.
- [19] 莫世友, 李玉容, 刘新福, 等. 结肠癌患者血清血管内皮生长因子及白介素-35 的水平及临床意义 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(2): 178 - 181.

收稿日期: 2018 - 03 - 12 编辑: 王国品