

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.025

神经胶质瘤中 PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 的表达及临床意义*

毛彦彬¹ 曹 玮² 张志辉³ 周忠祥³ 梁志会^{4 Δ}

(1 河北宁晋中西医结合医院放射科 河北 宁晋 055550; 2 第四军医大学唐都医院介入放射科 陕西 西安 710032;

3 石家庄陆军指挥学院门诊部 河北 石家庄 050000; 4 白求恩国际和平医院放射科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的:抑癌基因 PTEN、癌基因 Ki-67 及 HIF-1 α 对多种人类肿瘤的恶性进展均起重要的调控作用。本研究主要探讨 PTEN、Ki-67 及 HIF-1 α 在人脑胶质瘤中的表达及临床意义,为胶质瘤患者预后的判定、分子病理学的诊断、基因靶向的治疗奠定理论基础。**方法:**在 83 例原发性人脑胶质瘤组织样本中,通过免疫组化的方法检测 PTEN、Ki-67 及 HIF-1 α 的表达情况,并分析其表达相互间及其表达与肿瘤恶性级别之间的相关性。**结果:**在正常脑组织中,PTEN 的表达均为阳性,Ki-67 的表达均为阴性,10% (1/10) 的样本 HIF-1 α 的表达为阳性。在胶质细胞瘤中,PTEN 的表达显著降低 ($P=0.001$),而 Ki-67 ($P<0.001$) 和 HIF-1 α ($P=0.001$) 的表达明显增高。随肿瘤恶性级别的增高,PTEN 的表达呈降低趋势 ($P<0.001$),而 Ki-67 和 HIF-1 α 的表达呈升高趋势 (两者 P 均 <0.001)。相关性分析表明,PTEN 的表达与 Ki-67 和 HIF-1 α 的表达呈负相关 (r 值分别为 -0.289 和 -0.304; P 值分别为 0.008 和 0.005),Ki-67 的表达与 HIF-1 α 的表达呈正相关 ($r=0.833$; $P<0.001$)。**结论:**胶质瘤组织缺乏抑癌基因 PTEN 蛋白的表达,而高度表达癌基因 Ki-67 和 HIF-1 α 。抑癌基因 PTEN 表达减少或失活,癌基因 Ki-67 和 HIF-1 α 的过表达对胶质瘤恶性进展可能起到至关重要的作用。PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 蛋白的联合检测对胶质瘤恶性程度和预后的判定有十分重要的临床意义。

关键词:胶质瘤; PTEN; Ki-67; HIF-1 α ; 免疫组化**中图分类号:**R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1907-04

Expression and Clinical Significances of PTEN, Ki-67 and HIF-1 α in Human Gliomas*

MAO Yan-bin¹, CAO Wei², ZHANG Zhi-hui³, ZHOU Zhong-xiang³, LIANG Zhi-hui^{4 Δ}

(1 Department of Radiology, Integrative Medicine Hospital, Ningjun, Hebei, 055550, China;

2 Department of Radiology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Shijiazhuang Army Command College Clinic, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

4 Department of Radiology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: Tumor suppressor PTEN, oncogene Ki-67 and HIF-1 α play important roles in the malignant progression of multiple human tumors. In this study, we mainly investigate the expression and the clinical significances of PTEN, Ki-67 and HIF-1 α in human gliomas to lay a foundation for the assessment of prognosis, the molecular pathological diagnosis and the treatment of gene targeting in glioma patients. **Methods:** Expression status of PTEN, Ki-67 and HIF-1 α was detected by immunohistochemistry in 83 cases of human glioma specimens. Correlations of the expression between each other, as well as correlations between the expression and malignant grade were also analyzed. **Results:** All the normal brain tissues showed PTEN positive and Ki-67 negative expression, while 10% (1/10) specimens showed HIF-1 α positive. In gliomas, PTEN expression was significantly decreased ($P=0.001$), while expression of Ki-67 ($P<0.001$) and HIF-1 α ($P=0.001$) were both increased. With the ascending of the malignant grade, PTEN expression was significantly decreased ($P<0.001$) but expression of Ki-67 and HIF-1 α was increased ($P<0.001$, for both). Furthermore, relevant analyses indicated that correlations between PTEN expression and Ki-67 or HIF-1 α expression were negative ($r=-0.289$ and -0.304 , respectively; $P=0.008$ and 0.005 , respectively), while correlation between Ki-67 expression and HIF-1 α expression was positive ($r=0.833$; $P<0.001$). **Conclusion:** Expression of tumor suppressor PTEN was down-regulated, while expression of oncogene Ki-67 and HIF-1 α was up-regulated in gliomas. Down-regulation or inactivation of PTEN tumor suppressor, up-regulation of oncogene Ki-67 and HIF-1 α may play important roles in the malignant progression of gliomas. Combined detection of PTEN, Ki-67 and HIF-1 α protein may play important clinical roles in the assessment of the malignancy and prognosis of gliomas.

Key words: Glioma; PTEN; Ki-67; HIF-1 α ; Immunohistochemistry

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170400)

作者简介:毛彦彬(1968-),男,主治医师,本科,研究方向:放射诊断与介入治疗

 Δ 通讯作者:梁志会, E-mail:zhihui1iang71@163.com, 电话:0311-87978520

(收稿日期:2013-08-15 接受日期:2013-09-14)

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1907-04

前言

胶质细胞瘤是中枢神经系统内最常见的原发性恶性肿瘤,其发病率占所有脑肿瘤的70%以上^[1]。由于胶质瘤细胞呈浸润性生长、侵袭性强、增殖快,手术治疗几乎不可能达到完全切除的效果^[2]。另外,恶性胶质瘤恶性程度高、肿瘤异质性明显等特点导致该病对放疗、化疗缺乏特异性,极易产生耐受,使得细胞在DNA损伤的情况下凋亡途径受阻,并且仍能过度增殖,预后极差^[3]。抑癌基因的突变或失活和癌基因的扩增或过表达在肿瘤的发生、发展过程中起到至关重要的作用^[4]。近年来,多项研究均证实PTEN、Ki-67和HIF-1 α 能够参与调控多种人类肿瘤的恶性进展。例如,10q缺失的张力蛋白同源基因PTEN(phosphate and tension homology deleted on chromosome 10)是经典的抑癌基因,在肿瘤细胞的增殖和分化、细胞周期阻滞、凋亡、侵袭和转移等过程中起关键的调控作用^[5]。核增殖抗原Ki-67的表达情况能够反应肿瘤细胞的增殖能力,是鉴别肿瘤恶性程度或判断肿瘤侵袭能力的生物标志^[6]。缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达与肿瘤组织的缺氧状态

密切相关,对肿瘤新生血管的形成有至关重要的作用^[7]。然而,关于这些基因联合表达的研究却未见报道。本研究通过免疫组化的方法,在83例不同组织学类型和病理级别的人脑胶质瘤病理标本和10例正常脑组织的临床样本中,检测PTEN、Ki-67和HIF-1 α 的表达情况,并且进一步的分析其临床意义,为胶质瘤预后的判定、分子病理学的诊断、基因靶向的治疗奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 标本来源

本部分研究共纳入第四军医大学唐都医院神经外科2007-2010年手术切除的83例人脑胶质细胞瘤病理切片标本。此外,10例原发性癫痫或颅脑创伤患者的正常脑组织病理切片作为对照。根据2007年WHO胶质细胞瘤病理级别的诊断标准,胶质瘤切片标本的病理级别由2个不同的病理医师仔细评估,其病理分级及组织学类型见表1。全部标本均取自新诊断的原发性胶质细胞瘤患者的初次手术中,患者术前未接受任何放射或化学治疗。

表1 胶质瘤标本组织学类型及病理分级

Table 1 Histological types and pathological grades of glioma specimen tissues

Histological types	Pathological grades	Cases
Pilocytic astrocytoma	I	17
Diffuse astrocytoma	II	13
Oligodendroglioma	II	3
Ependymoma	II	4
Anaplastic astrocytoma	III	2
Anaplastic oligodendroglioma	III	3
Anaplastic ependymoma	III	16
Glioblastoma	IV	25
Total		83

1.2 主要试剂及实验方法

免疫组化采用S-P法对病理切片标本进行染色。其中,兔抗人PTEN多克隆抗体及兔抗人HIF-1 α 多克隆抗体购自美国Abcam公司;兔抗人Ki-67多克隆抗体(即用型)、免疫组化二抗试剂盒及DAB显色试剂盒均购自北京中衫生物技术公司;苏木精购自美国Sigma公司。染色步骤按说明书操作进行,DAB显色5-10 min、苏木素复染2 min。

两个不同的病理医师以独立、双盲的原则对Survivin、HIF-1 α 及Dec1的免疫染色进行评分。每一例标本的免疫组化评分(immunoreactivity score, IRS)结果进行均经过反复对比,直至达成统一意见。最终的免疫组化评分为下列两项的乘积: Φ 阳性细胞的百分率(<5%计0分、6-25%计1分、26-50%计2分、51-75%计3分、>76%计4分) $\times \Phi$ 染色强度(阴性计0分,弱阳性计1分、中度阳性计2分、强阳性计3分)。

1.3 统计学分析

所有统计学数据利用SPSS13.0软件进行分析,所有实验数据均使用 $\bar{X} \pm S$ 表示。PTEN表达水平与胶质瘤病理级别之间的相关性应用多个独立样本秩和Kruskal-Wallis H检验;PTEN表达水平与其他临床资料(如患者年龄、性别及KPS评分等)及HIF-1 α 和Ki-67的表达水平之间的相关性应用Pearson's χ^2 检验。应用非参数秩相关的Spearman等级相关分析评估PTEN与HIF-1 α 和Ki-67蛋白表达水平之间的线性关系。 $P < 0.05$ 定义为具有统计学差异。

2 结果

2.1 PTEN、Ki-67和HIF-1 α 在人脑胶质瘤中的表达

PTEN、Ki-67和HIF-1 α 在胶质细胞瘤中的表达主要位于胞核,呈棕黄或棕褐色颗粒状(图1)。对照组10例正常脑组织病理切片中,PTEN均为阳性表达,Ki-67均为阴性表达,HIF-1 α 阳性表达1例。胶质瘤组织病理切片中,PTEN、Ki-67

和 HIF-1 α 表达的阳性率分别为 44.5%、63.9%和 67.5%。与正常脑组织相比,PTEN 在胶质瘤中的表达显著降低($P<0.001$),而 Ki-67 和 HIF-1 α 在胶质瘤中表达显著增高(P 值均 <0.001 ,表 2)。

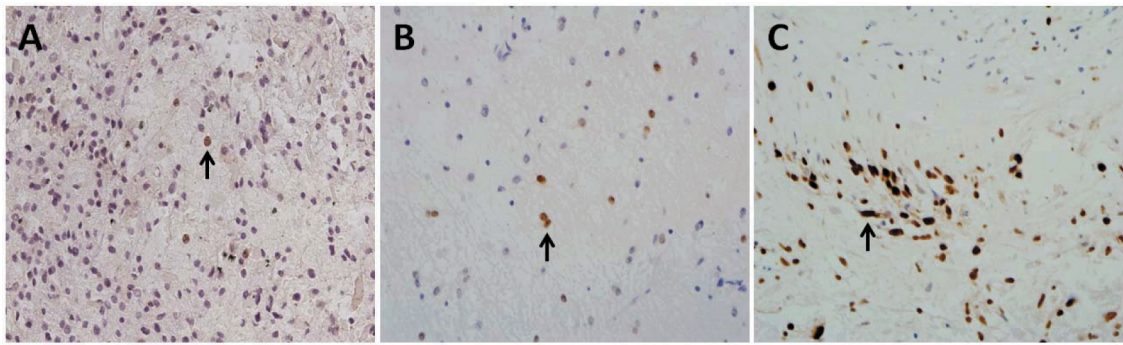


图 1 PTEN(A)、Ki-67(B)和 HIF-1 α (C)在胶质瘤中的表达(400 $\times$)

Fig.1 Expression of PTEN (A), Ki-67 (B) and HIF-1 α (C) in human gliomas (400 $\times$)

表 2 PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 在正常脑组织及胶质瘤中的表达差异

Table 2 Expression differences of PTEN, Ki-67 and HIF-1 α between normal brain tissues and glioma tissues

	PTEN expression		P	Ki-67 expression		P	HIF-1 α expression		P
	negative	positive		negative	positive		negative	positive	
Control	0	10	0.001	10	0	0.000	9	1	0.001
Glioma	46	37		30	53		27	56	
Total	46	47		40	53		36	57	

Note : Control=normal control brain tissues; Glioma=glioma specimen tissues.

2.2 PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 的表达与肿瘤病理级别的相关性分析

PTEN 在 I-IV 级胶质瘤样本中表达的阳性率分别为 76.5%、65.0%、38.1%和 12.0%。Spearman 等级相关分析表明, PTEN 的表达随胶质瘤病理级别的增高而显著降低($r=-0.505$, $P<0.001$)。根据 Ki-67(8.34 ± 2.25)和 HIF-1 α (6.68 ± 1.57) IRS 的平均值, Ki-67 和 HIF-1 α 的表达被分为低表达组 (Ki-67

IRS <8 , HIF-1 α IRS <6) 和高表达组 (Ki-67 IRS ≥ 8 , HIF-1 α IRS ≥ 6)。在 I-IV 级胶质瘤样本中, Ki-67 和 HIF-1 α 高表达者的百分率分别为 17.6%和 17.6%、30.0%和 35.0%、42.9%和 61.9%、80.0%和 72.0%。Spearman 等级相关分析表明, Ki-67 和 HIF-1 α 的表达水平随肿瘤病理级别的增高而增高 (Ki-67, $r=0.468$, $P<0.001$; HIF-1 α , $r=0.416$, $P<0.001$, 表 3)。

表 3 PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 的表达水平与肿瘤病理级别的关系

Table 3 Correlations between expression of PTEN, Ki-67 and HIF-1 α with pathologic grades of tumors

	PTEN expression		P	Ki-67 expression		P	HIF-1 α expression		P
	low	high		low	high		low	high	
WHO I	4	13	0.000	14	3	0.000	14	3	0.000
WHO II	7	13		14	6		13	7	
WHO III	13	8		12	9		8	13	
WHO IV	22	3		5	20		7	18	
Total	46	37		45	38		42	41	

2.3 PTEN、HIF-1 α 和 Ki-67 表达的相关性分析

人脑胶质瘤组织样本中, PTEN 阴性表达组 Ki-67 和 HIF-1 α 的高表达的百分率分别为 58.7%和 63.0%, PTEN 阳性表达组 Ki-67 和 HIF-1 α 的高表达的百分率分别为 29.7%和 32.4%。PTEN 的表达与 Ki-67 和 HIF-1 α 的表达呈负相关(r 值分别为 -0.289 和 -0.304; P 值分别为 0.008 和 0.005, 表 4)。HIF-1 α 高表达者的百分率在 Ki-67 低表达组和高表达组中分别为 11.1%和 94.7%, Ki-67 的表达与 HIF-1 α 的表达呈正相关($r=0.833$; $P<0.001$, 表 5)。

3 讨论

PTEN 是继 P53 之后发现的一个在多个人类肿瘤中存在表达缺失或突变的抑癌基因, 在人脑胶质瘤中的发生率为 50% 左右。其发挥抑癌基因的功能主要通过以下三条途径: 第一, FAK 途径。PTEN 通过 FAK 使 P130CAS 下调的作用抑制了细胞的迁移和扩散, 其自身的磷酸酶活性形式也可抑制 FAK 介导的细胞浸润转移及其生长^[8-10]。第二, PIP3 途径。PTEN 通过抑制 PI3K/ Akt 途径诱导 G1 期的生长停滞, 或通过使 PIP3 去

表 4 PTEN 表达情况与 Ki-67 和 HIF-1 α 表达水平的相关性分析Table 4 Relevant analyses between PTEN expression status and expression levels of Ki-67 and HIF-1 α

PTEN	Cases	Ki-67 expression		P	HIF-1 α expression		P
		low	high		low	high	
Negative	46	19	27	0.008	17	29	0.005
Positive	37	26	11		25	12	
Total	83	45	38		42	41	

表 5 Ki-67 表达情况与 HIF-1 α 表达水平的相关性分析Table 5 Relevant analysis between Ki-67 expression status and expression levels of HIF-1 α

Ki-67	Cases	HIF-1 α expression		P
		low	high	
Low	45	40	5	< 0.001
High	38	2	36	
Total	83	42	41	

磷酸化,从而阻断了 Akt 及其下游激酶的活性,诱导 Akt 依赖性细胞的凋亡而达到抑制肿瘤的作用^[11-12]。第三,MAPK 途径。MAPK 是促细胞分裂素激活的蛋白激酶,PTEN 对 MAPK 的调控作用在细胞转化和细胞周期中均能起到重要作用^[13-14]。核增殖抗原 Ki-67 与细胞有丝分裂的活性密切相关,是研究恶性肿瘤增殖活性的热门指标^[9]。HIF-1 α 能够作为多种恶性肿瘤缺氧的预测因子,与肿瘤组织的缺氧程度及血管形成能力密切相关^[15-17]。研究表明,长期的缺氧状态能够特异性的选择肿瘤细胞,这些肿瘤细胞的特点是能够适应极低的氧浓度,在缺氧的微环境中继续保持高度增殖。而这种缺氧适应最主要的调控分子就是 HIF-1 α ^[18-19]。PTEN 的失活导致多条抑癌信号传导通路失调,其相应的生物学功能表现为刺激肿瘤细胞增殖,促进血管生成,抑制细胞凋亡等^[20]。然而,关于 PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 蛋白在人脑胶质瘤中的表达情况及其临床意义的研究却少有报道。

本研究表明,胶质瘤组织缺乏抑癌基因 PTEN 蛋白的表达,而高度表达癌基因 Ki-67 和 HIF-1 α (表 2);在肿瘤发生及病理学恶性级别的升高的过程中,抑癌基因 PTEN 逐渐丢失,而癌基因 Ki-67 和 HIF-1 α 的表达却逐渐增加(表 3)。这些结论说明抑癌基因 PTEN 表达的减少或失活,癌基因 Ki-67 和 HIF-1 α 的过表达对胶质瘤恶性进展可能起到至关重要的作用。另外,PTEN 与 Ki-67 和 HIF-1 α 的表达呈负相关,说明抑癌基因 PTEN 对癌基因 Ki-67 和 HIF-1 α 具有负性调控作用(表 4)。因此,抑癌基因 PTEN 的失活可能是肿瘤细胞在缺氧状态下获得高度增殖能力的关键因素。而 Ki-67 和 HIF-1 α 的表达呈正相关表明(表 5),肿瘤的缺氧状态能够加速肿瘤细胞的增殖活性,说明缺氧的微环境或许是肿瘤细胞高度增殖的另一重要诱因。

目前,神经胶质瘤研究的热点之一即为寻找肿瘤发生发展或能够反应其恶性程度的分子标志物,以达到早期诊断和有效治疗目的。PTEN 作为一种抑癌基因,HIF-1 α 反应肿瘤组织的缺氧状态及血管形成能力,Ki-67 预示肿瘤细胞恶性增殖程度,三者的联合检测有助于综合评估胶质瘤的恶性程度,并作为反

应肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成等恶性行为的客观指标,对胶质瘤发生和发展的机制研究、治疗方案的选择及预后的评价都具有十分重要的临床意义。因此,随着对脑胶质瘤发生发展机制和生物学特性更深入的了解,以 PTEN、Ki-67 和 HIF-1 α 为靶点的靶向治疗有可能成为治疗脑胶质瘤的一个新途径,为其临床干预提供更充分和可靠的理论依据。

参考文献(References)

- [1] ollo B. Pathological classification of brain tumors [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 56(2): 103-111
- [2] DeAngelis L. M. Brain tumors[J]. N Engl J Med, 2001, 344(2): 114-123
- [3] Chamberlain M.C. Temozolomide: therapeutic limitations in the treatment of adult high-grade gliomas [J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(10): 1537-1544
- [4] Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [5] Tzenaki N, Andreou M, Stratigi K, et al. High levels of p110delta PI3K expression in solid tumor cells suppress PTEN activity, generating cellular sensitivity to p110delta inhibitors through PTEN activation[J]. FASEB J, 2012, 26(6): 2498-2508
- [6] Ahlin C, Ferno M, Amini R.M, et al. Ki-67 and cyclin A--prognostic factors in breast cancer. Time to introduce proliferation markers in clinical routine[J]. Lakartidningen, 2010, 107(10): 672-675
- [7] Razban V, Lotfi A.S, Soleimani M, et al. HIF-1alpha Overexpression Induces Angiogenesis in Mesenchymal Stem Cells [J]. Biores Open Access, 2012, 1(4): 174-183
- [8] Zhang L, Yu Q, He J, et al. Study of the PTEN gene expression and FAK phosphorylation in human hepatocarcinoma tissues and cell lines [J]. Mol Cell Biochem, 2004, 262(1-2): 25-33
- [9] Wang C, Yang R, Yue D, et al. Expression of FAK and PTEN in bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma [J]. Lung, 2009, 187(2): 104-109
- [10] Jones G, Machado J.J, Tolnay M, et al. PTEN-independent induction of caspase-mediated cell death and reduced invasion by the focal adhesion targeting domain (FAT) in human astrocytic brain tumors which highly express focal adhesion kinase (FAK)[J]. Cancer Res, 2001, 61(15): 5688-5691

(下转第 1870 页)

- Lv Pin-tian, Zhou Kun, Wang Ya-zhen. Effect of KLT injection associated with Cisplatin in lung adno carcinoma cells A549 [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(3):393-397
- [18] 赵贺, 刘丽, 王秋研, 等. 中药治疗宫颈癌的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(19):165-167
- Zhao He, Liu Li, Wang Qiu-yan, et al. Research progress of traditional Chinese medicine treatment of cervical cancer[J]. Chinese medicine modern distance education of China, 2011, 9(19):165-167
- [19] 杨爽, 王李梅, 王妹麒, 等. 薏苡化学成分及其活性综述[J]. 中药材, 2011, 34(8):1306-1313
- Yang Shuang, Wang Li-mei, Wang Mei-qi, et al. Summary of chemical composition and activity of Coix[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2011, 34(8):1306-1313
- [20] 宋琳琳, 甄休霞, 王宗华, 等. 薏苡仁提取物配合 NO 化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(12):1554-1556
- Song Lin-lin, Zhen Xiu-xia, Wang Zong-hua, et al. Coix seed extract with NO chemotherapy influence of quality of life in patients with advanced Non-small cell lung cancer [J]. J Med Theor&Prac, 2013, 26(12):1554-1556
- [21] 侯彩英, 宫荣杰, 姚元庆, 宫颈癌的治疗进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(21):4182-4187
- Hou Cai-ying, Gong Rong-jie, Yao Yuan-qing, Progress in Treatment of Cervical Cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(21):4182-4187
- [22] 韩苏夏, 朱青, 杜蓓茹, 等. 薏苡仁酯诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的实验研究 [J]. 肿瘤, 2002, 22(6):481-483
- Han Su-xia, Zhu Qing, Du Bei-ru, et al. The mechanism of coixenolide-induced apoptosis in human cervical cancer cells[J]. Tumor, 2002, 22(6):481-483
- [23] 李昌生. 康莱特对肝癌细胞 HepG2 体外增殖的抑制作用及机制 [D]. 青岛: 青岛大学肝胆外科, 2008: 1-7
- Li Chang-sheng. The inhibitory effect of KLT on the growth of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [D]. Qing Dao: Hepatobiliary Surgery, 2008: 1-7
- [24] 陈小军. 抗肿瘤注射液对信号转导分子 E1K1 活性的筛选及榄香烯抑瘤作用的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008: 1-7
- Chen Xiao-jun. Screening of TCM anti-tumor injections inhibitor of E1K1 activity and investigation of the effect and mechanism of elemene [D]. Bei Jing: Bei Jing university of Chinese Medicine, 2008: 1-7
-
- (上接第 1910 页)
- [11] Holsinger, F.C, Piha-Paul, S.A, Janku F, et al. Biomarker-directed therapy of squamous carcinomas of the head and neck: targeting PI3K/PTEN/mTOR pathway[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): e137-e140
- [12] Wang H, Liu H, Chen K, et al. SIRT1 promotes tumorigenesis of hepatocellular carcinoma through PI3K/PTEN/AKT signaling [J]. Oncol Rep, 2012, 28(1): 311-318
- [13] Nakdimon I, Walser M, Frohli E, et al. PTEN negatively regulates MAPK signaling during Caenorhabditis elegans vulval development [J]. PLoS Genet, 2012, 8(8): e1002881
- [14] Mulholland D.J, Kobayashi N, Ruscetti M, et al. Pten loss and RAS/ MAPK activation cooperate to promote EMT and metastasis initiated from prostate cancer stem/progenitor cells [J]. Cancer Res, 2012, 72(7): 1878-1889
- [15] Huang L, Zhang Z, Zhang S, et al. Inhibitory action of Celastrol on hypoxia-mediated angiogenesis and metastasis via the HIF-1alpha pathway[J]. Int J Mol Med, 2011, 27(3): 407-415
- [16] Rezvani H.R, Ali N, Nissen L.J, et al. HIF-1alpha in epidermis: oxygen sensing, cutaneous angiogenesis, cancer, and non-cancer disorders[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(9): 1793-1805
- [17] Jandial R, Chen M.Y, Ciacci J, et al. HIF-1alpha potentiates mesenchymal stem cell mediated osteogenesis by coupling to angiogenesis[J]. Neurosurgery, 2011, 69(4): N13-N14
- [18] Jensen R.L. Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target [J]. J Neurooncol, 2009, 92(3): 317-335
- [19] Rankin E.B, Rha J, Unger T.L, et al. Hypoxia-inducible factor-2 regulates vascular tumorigenesis in mice[J]. Oncogene, 2008, 27(40): 5354-5358
- [20] Iwanaga K, Yang Y, Raso M.G, et al. Pten inactivation accelerates oncogenic K-ras-initiated tumorigenesis in a mouse model of lung cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(4): 1119-1127