

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.024

PLCE1 与 MMP-9 在口腔鳞癌中的表达及其临床意义*

赵大勇 李吉辰[△] 朴松林 赛音乌力吉 曹 博 刘 冲

(哈尔滨医科大学附属口腔医院口腔颌面外科一科 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要 目的:探讨磷脂酶 Cε1(PLCE1)与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)在口腔鳞癌中的表达及临床意义。**方法:**采用免疫组化方法检测 61 例口腔鳞癌组织和 35 例正常口腔黏膜组织中 PLCE1 和 MMP-9 的蛋白表达,并分析二者与口腔鳞状细胞癌临床病理参数的关系及二者的相关性。**结果:**PLCE1 在口腔鳞癌组织中表达阳性率为 68.85 % (42/61),MMP-9 在口腔鳞癌组织中表达阳性率为 75.40 % (46/61),两者在正常口腔黏膜组织中表达阳性率分别为 14.28 % (5/35)、17.14 % (6/35)。PLCE1 和 MMP-9 在正常口腔黏膜组织的阳性表达率均明显低于口腔鳞癌组织($P<0.01$)。PLCE1 与 MMP-9 的高度阳性表达和患者的性别、年龄、吸烟及肿瘤大小无明显相关性,但与肿瘤 TNM 分期以及组织分化程度显著相关。口腔鳞癌组织中 PLCE1 和 MMP-9 的高表达呈明显正相关($r=0.438, P<0.01$)。**结论:**PLCE1 和 MMP-9 的过度表达均与口腔鳞癌的发生、发展及侵袭转移有密切相关性,并检测二者可能会对口腔鳞癌患者的早期临床诊断及预后判断具有一定的参考价值。

关键词: 口腔鳞癌;磷脂酶 Cε 1;基质金属蛋白酶-9;侵袭转移

中图分类号: R739.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)01-112-04

Expressions and Clinical Significances of PLCE1 and MMP-9 in the Oral Squamous Cell Carcinoma*

ZHAO Da-yong, LI Ji-chen[△], PIAO Song-lin, SAI Yin wu-liji, CAO Bo, LIU Chong

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Hospital of Stomatology, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To study the expressions and clinical significances of phospholipase C epsilon-1 (PLCE1) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods:** The expressions of PLCE1 and MMP-9 were detected by immunohistochemistry method in 61 cases of OSCC patients and 35 cases of controls with normal oral mucosa tissues. The relationship of PLCE1 and MMP-9 expressions with the clinicopathologic features were analyzed. **Results:** The positive expression rates of PLCE1 and MMP-9 in the OSCC (68.85 %, 75.40 %) were significantly higher than those of the normal oral mucosa tissue (14.28 %, 17.14 %) ($P<0.01$). The expression of PLCE1 was positively correlated with the expression of MMP-9 ($r=0.438, P<0.01$). The high expressions of PLCE1 and MMP-9 were associated with the differentiation degree and TNM stage of OSCC, but they had no correlation with the gender, age, smoker and tumor size of OSCC patients. **Conclusions:** The high expressions of PLCE1 and MMP-9 were closely related to the occurrence, development and metastasis of OSCC. Therefore, combined detection of PLCE1 and MMP-9 might be valuable for the early diagnosis and prognostic prediction of OSCC.

Key words: OSCC; PLCE1; MMP-9; Invasion

Chinese Library Classification(CLC): R739.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)01-112-04

前言

口腔鳞状细胞癌是头颈部常见的恶性肿瘤,其发生率位居口腔颌面部肿瘤首位,具有侵袭和转移的显著特性^[1]。口腔鳞癌发病率在我国有逐年上升趋势,虽然近几年口腔鳞癌传统治疗方法得到不断的改进,患者的生存期和预后总体仍未达到较理想状态^[2]。近年来,基因成为国内外学者对于突破鳞癌预后评估以及治疗方法方向之一^[3]。

磷脂酶 Cε1 (phospholipase C epsilon-1, PLCE1)是近年新发现的一种同工酶,属于磷脂酶 C 家族。PLCE1 是一种多种肿瘤的癌基因^[4],研究显示其与膀胱癌、头颈肿瘤、皮肤肿瘤等^[5]多种肿瘤发生有关,在多种肿瘤中呈高表达^[6]。研究表明 PLCE1 在肿瘤侵袭转移的早期起着重要作用^[7],但对于 PLCE1 在口腔鳞癌中的表达及作用机制尚未有研究报道。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 可以突破细胞外基质及基膜,促进肿瘤向远处侵袭转移^[8]。研究表明 PLCE1 基因可通过

* 基金项目:黑龙江省留学归国科学基金项目(LC2009C09)

作者简介:赵大勇(1990-),男,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:口腔颌面部肿瘤的基础研究与治疗, E-mail: 1637687286@qq.com

△ 通讯作者:李吉辰,男,博士,教授,硕士研究生导师,口腔颌面外科学科主任,主要研究方向:口腔颌面部肿瘤的基础研究与治疗,

电话:0451-85556077, E-mail: lijichen@163.com

(收稿日期:2018-03-07 接受日期:2018-03-31)

NF- κ B 途径下调 MMP-9、BCL2 的表达导致肿瘤细胞转移能力明显降低^[9]。本实验检测了 PLCE1 在口腔鳞癌中的表达,并分析 PLCE1 和 MMP-9 与口腔鳞癌临床病理特征之间的关系,旨在初步探讨口腔鳞癌的发生发展机制、转移、侵袭及为预后判断提供相应理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 2010 年 3 月至 2015 年 9 月哈尔滨医科大学附属第一医院临床病理科保存的 61 例口腔鳞癌组织石蜡标本为观察对象。其中,女性 23 例,男性 38 例;平均年龄 55 岁,年龄在 39-81 岁。分化程度:高中分化 52 例,低分化 9 例。另取 35 例正常口腔黏膜组织石蜡标本作为对照组。所有病例资料完整,所有患者均采取口腔鳞癌病灶切除术加颈部淋巴结清扫术,且临床病例资料显示术前患者均未行放化疗。对口腔鳞癌进行临床分期以国际抗癌联盟(UICC)2010 年制订的 TNM 分期为标准。

1.2 试剂与实验方法

PLCE1 兔抗人多克隆抗体(武汉博奥生物工程有限公司)、多克隆 MMP-9 兔抗人抗体(武汉博奥生物工程有限公司)、免疫组化试剂盒(武汉博士德生物有限公司),DAB 显示剂盒(武汉博士德生物有限公司)。本实验应用 SP 方法,常规切片脱蜡,梯度酒精脱水,柠檬酸钠微波抗原修复,其余步骤均严格按照说明书进行。

1.3 结果判断

PLCE1 和 MMP-9 在口腔鳞癌组织中的抗原阳性表达均为细胞质被染出棕黄色颗粒,二者也见少量细胞膜表达。高倍镜下($\times 400$)随机观察 5 个不重叠视野,每个视野各计 200 个细

胞。采用双盲法,根据阳性肿瘤细胞率进行半定量分析,阳性细胞率以 $\leq 10\%$ 、 $>10\%-50\%$ 、 $>50\%-80\%$ 、 $>80\%$ 分别记为 0、1、2、3 分;按染色程度评分:无染色为 0 分、浅黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、棕褐色为 3 分;按两者的得分之积来判定结果: < 3 分计为阴性(-), ≥ 3 分计为阳性(+).

1.4 统计学处理

本实验应用 Spearman 法行等^[10]级相关分析,计数资料采用 χ^2 检验。采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PLCE1 和 MMP-9 在口腔鳞癌及正常口腔黏膜组织中的表达比较

PLCE1 和 MMP-9 在口腔鳞癌中的表达均主要位于胞质中,癌细胞亦都被染成棕褐色,少见细胞膜表达,PLCE1 亦少见胞核表达。而两者在正常口腔黏膜组织中低表达或不表达(见图 1)。PLCE1 在口腔鳞癌组织中阳性表达率分别为 68.85 % (42/61),MMP-9 则为 75.40 % (46/61),在正常口腔黏膜组织中阳性表达率分别为 14.28 % (5/35)、17.14 % (6/35)。两者在观察组中的阳性表达率均明显高于正常口腔黏膜组织 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 口腔鳞癌组织中 PLCE1 及 MMP-9 的表达与患者临床病理参数的关系

在口腔鳞癌组织中,PLCE1、MMP-9 的表达与患者的年龄、性别、吸烟史及肿瘤大小无明显相关性($P > 0.05$),与 TNM 分期及组织分化程度呈正相关($P < 0.05$),详见表 2。

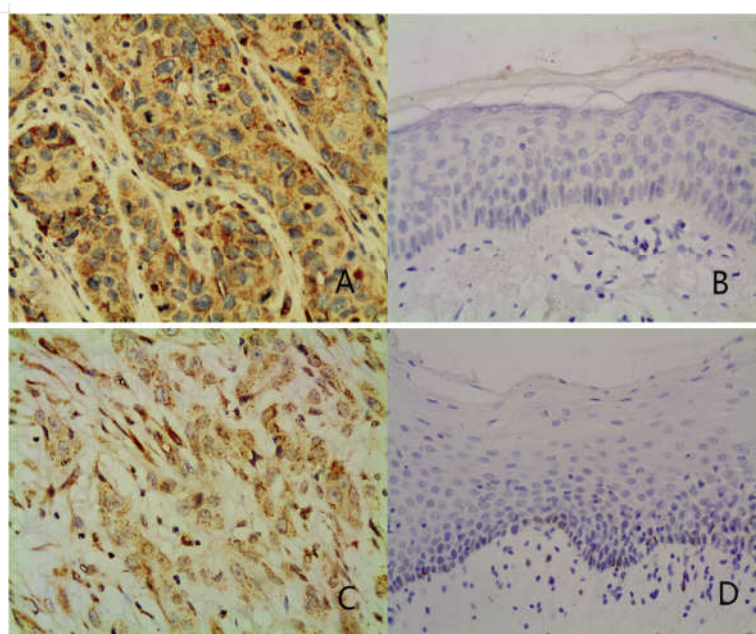


图 1 PLCE1 和 MMP-9 在口腔鳞癌及正常口腔黏膜组织中的表达比较($\times 400$ 倍)

Fig.1 Comparison of the expressions of PLCE1 and MMP-9 between the OSCC and normal oral mucosa tissues ($\times 400$)

A: PLCE1 在口腔鳞癌组织中的表达; B: PLCE1 在正常口腔黏膜组织中的表达;
C: MMP-9 在口腔鳞癌组织中的表达; D: MMP-9 在正常口腔黏膜组织中的表达

A: Expression of PLCE1 in OSCC tissue; B: Expression of PLCE1 in normal oral mucosa tissue;
C: Expression of MMP-9 in OSCC tissue; D: Expression of MMP-9 in normal oral mucosa tissue

2.3 口腔鳞癌组织中 PLCE1 及 MMP-9 表达的相关性

61 例口腔鳞癌组织中, 阳性表达的 PLCE1 有 42 例(MMP-9 阳性 37 例, 阴性 5 例); 阴性表达的 PLCE1 有 19 例(MMP-9 阳性 9 例, 阴性 10 例)。经 Spearman 等级相关性分析, 两者间的表达呈明显正相关($r=0.438, P<0.01$)。见表 3。

3 讨论

磷脂酶 C ϵ 1 是磷脂酶 C 家族的一个独立成员^[11], 是近些年新发现的一种与肿瘤发生相关的癌基因^[9]。人 PLCE1 定位于常染色体 10q23, 编码为磷脂酶 C 蛋白^[12]。PLCE1 能激活 DG/PKC、ERK、MAPK 和 NF-B 等重要相关信号通路, 可以通

表 1 PLCE1 和 MMP-9 在口腔鳞癌及正常口腔黏膜组织中的表达

Table 1 The expressions of PLCE1 and MMP-9 in the OSCC and normal oral mucosa tissues

Groups	n	PLCE1		positive rate (%)	MMP-9		Positive rate (%)
		+	-		+	-	
OSCC tissues	61	42	19	68.85	46	15	75.40
Normal oral Mucosa tissues	35	5	30	14.28*	6	29	17.14*

Note: * $P<0.01$ compared with the normal oral mucosa tissues.

表 2 口腔鳞癌组织中 PLCE1 及 MMP-9 的表达与患者临床病理参数的关系

Table 2 Correlation of the PLCE1 and MMP-9 expressions with the clinicopathological characteristics of OSCC patients

Factors		MMP-9					
		+	-	P	+	-	P
Gender							
Female	23	15	8	0.421	15	8	0.129
Male	38	27	11		31	7	
Age(year)							
≤ 55	27	20	7	0.433	21	6	0.702
> 55	34	22	12		25	9	
Smoker							
Yes	26	17	9	0.614	16	10	0.300
No	35	25	10		30	5	
Degree of Differentiation							
Well	52	33	19	0.026	36	15	0.045
Moderately/Poorly	9	9	0		10	0	
Tumor size							
≤ 4 cm	26	15	11	0.105	19	7	0.715
> 4 cm	35	27	8		27	8	
Clinical stage							
I - II	36	17	19	<0.0001	23	13	0.0160
III-IV	25	25	0		23	2	

表 3 口腔鳞癌组织中 PLCE1 及 MMP-9 表达的相关性

Table 3 Correlation of the PLCE1 expression with MMP-9 expression in the OSCC tissue

PLCE1	MMP-9		Total	r	P
	+	-			
+	37	5	42	0.438	0.001
-	9	10	19		
Total	46	15	61		

过激活或改变上下游基因的表达参与调控肿瘤细胞的发生发展以及促进癌细胞的侵袭转移等过程^[13]。研究表明 PLCE1 在正常组织中不表达或低表达,而在大多数肿瘤如食管癌^[14]中呈高表达。Liping Qu 等利用 shRNA 技术沉默 PLCE1 基因膀胱癌细胞中的表达,发现 PLCE1 基因可以通过 NF- κ B 信号通路下调 MMP9、BCL2 的表达导致膀胱癌细胞株 T24 的侵袭转移能力明显下降^[15]。研究表明 PLCE1 有可能成为预测多数肿瘤侵袭转移新的重要分子指标,但目前对 PLCE1 在口腔鳞状细胞癌的表达研究尚未有相关报道。

本研究中,口腔鳞癌组织中 PLCE1 的阳性率为 68.85%,正常口腔黏膜组织为 14.28%,提示 PLCE1 的高表达与口腔鳞癌的发生有关。同时,研究显示 PLCE1 的高表达与 OSCC 患者的年龄、性别及肿瘤大小无关,而 PLCE1 的过度表达与口腔鳞癌的组织分化程度及 TNM 分期有关,PLCE1 表达越高,恶性肿瘤分化程度越高,推测 PLCE1 可能作为评估口腔鳞癌的分化程度和预后新的重要参考指标。其作用机制可能为 PLCE1 通过 PKC 间接激活 NF- κ B 信号通路促进活肿瘤细胞进展^[16];激活 MMP9 的高表达致使细胞外基质降解速率的增加^[17];促进肿瘤新生血管的生成^[18],进而促进癌细胞的远处转移。

本研究中,正常口腔黏膜组织阳性表达率为 17.14%,口腔鳞癌组织中 MMP-9 的阳性表达率为 75.40%,远高于正常口腔黏膜,并与口腔鳞癌的组织分化程度及 TNM 分期有关。与国内外多数研究结果一致^[19]的是 MMP-9 表达越高,恶性肿瘤分化程度越高,而且 MMP-9 的表达与年龄、性别及肿瘤大小无关。肿瘤细胞侵袭转移突破的主要障碍是基膜与细胞外基质,MMP-9 作为一种关键的水解酶可以降解基膜及细胞外基质,通过降解 IV、V 型胶原和明胶等主要成分而参与促进肿瘤的侵袭转移。陈丽等^[20]在实验中发现 MMP-9 的高表达提示为口腔鳞癌患者区域性淋巴结转移的主要危险因素。因此,MMP-9 很可能作为检测以及预测口腔鳞癌转移侵袭的关键指标。

相关研究报道在膀胱癌中沉默 PLCE1 后导致 MMP-9 的表达下调,可使肿瘤细胞向远处侵袭转移的能力明显降低^[16]。Xiao Bin Cui 等^[21]在食管癌癌研究中发现将 PLCE1 基因沉默后,其肿瘤细胞侵袭转移能力也显著降低。结合本研究结果,高表达的 PLCE1 可能为口腔鳞癌新的癌基因,并上调口腔鳞癌中 MMP-9 的表达,促进肿瘤细胞加速增殖、侵袭转移。

综上所述,本研究结果表明过度表达的 PLCE1 和 MMP-9 与口腔鳞癌的发生、恶性进展及远处转移密切相关,联合检测二者为口腔鳞癌的早期诊断及预后判断提供了新的诊断思路,并为口腔鳞状细胞癌的分子靶向治疗提供新的理论依据。

参考文献(References)

- [1] Wang Y, Feng SH, Zhu J, et al. Impact of lymph node ratio on the survival of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma: A population based analysis[J]. PLoS ONE, 2013(2): e56613
- [2] Lee CC, Ho HC, Su YC, et al. The prognostic ability of log odds of positive lymph nodes in oral cavity squamous cell carcinoma [J]. Medicine, 2015, 94(27): e1069
- [3] Gang-cai Zhu, Chang-yun Yu, Li She, et al. Metadherin Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression Is Dependent Upon the PI3K/Akt Pathway in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck[J]. Medicine, 2015, 94(6): 1-10
- [4] 李晓岑,王秀梅.磷脂酶 C ϵ 1 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(21): 3207-3210
Li Xiao-cen, Wang Xiu-mei. Research of phospholipase C epsilon-1 in tumor[J]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(21): 3207-3210
- [5] Ma H, Wang LE, Liu Z, et al. Association between novel PLCE1 variants identified in published esophageal cancer genome-wide association studies and risk of squamous cell carcinoma of the head neck[J]. BMC Cancer, 2011, 11: 258
- [6] SUNRongzeg, L Hanlin, Wang Xiao-chen. Clinical Significance of Expression of Phospholipase C Epsilon-1 in Hepatocellular Carcinoma, Breast Cancer and Lung Cancer [J]. Medical Journal of Wuhan University, 2015, 12(4): 1617-8852
- [7] Lad Y, Mchugh B, Hodkinson PS, et al. Phospholipase C epsilon suppresses integrin activation [J]. J Biol Chem, 2006, 281 (40): 29501-29512
- [8] Nascimento DD, Durigan RDM, Tibana RA, et al. The response of matrix metalloproteinases -9 and -2 to exercise [J]. Sports Med, 2015, 45(2): 278-309
- [9] Xiao-bin Cui, Xuelian Pang, Su Li, et al. Elevated expression patterns and tight correlation of the PLCE1 and NF- κ B signaling in Kazakh patients with esophageal carcinoma[J]. Med Oncol, 2014, 31: 791-795
- [10] 张伟,方子乔,吉化春,等.结肠腺癌组织 MTDH 和 MMP-9 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(10): 786-795
Zhang Wei, Fang Zi-qiao, Ji Hua-chun, et al. Expression on and significance of MTDH and MMP-9 proteins in colon adenocarcinoma [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2015, 22(10): 786-795
- [11] Gresset A, Sondek J, Haeden T K. The phospholipase C isozymes and their regulation[J]. Sub-cellular biochemistry, 2012, 58: 61-94
- [12] Dusan S S, Purcell N H, Edward R, et al. Phospholipase C epsilon G protein coupled receptor activation to inflammatory astrocytic responses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(9): 3609-3614
- [13] Ferrandiz N, Caraballo JM, Garcia-Gutierrez L, et al. P21 as a transcriptional corepressor of S phase and mitotic control genes [J]. PLoS One, 2012, 7: 37759
- [14] 赵学科,周福有,张连群等.食管癌变过程中 PLCE1 的表达[J]. 河南大学学报(医学版), 2012, 31(3): 203-205
Zhao Xue-ke, Zhou Fu-you, Zhang Lian-qun, et al. Expression of PLCE1 in esophageal carcinogenesis [J]. Journal of Henan University (Social Science), 2012, 31(3): 203-205
- [15] Liping Qu, Yongcan Guo, Chunli Luo, et al. Interference suppressing PLCE1 gene expression decrease invasive power of human bladder cancer T24 cell line[J]. Cancer Genetics and Cytogenetics, 2010, 200 (2): 110-119
- [16] Garg R, Caino MC, Kazanietz MG. Regulation of Transcriptional Networks by PKC Isozymes: Identification of c-Rel as a Key Transcription Factor for PKC-Regulated Genes [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67319
- [17] 张伟,方子乔,吉化春,等.结肠腺癌组织 MTDH 和 MMP-9 表达临床意义研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(10): 786-795
Zhang Wei, Fang Zi-qiao, Ji Hua-chun, et al. Expression and significance of MTDH and MMP-9 proteins in colon adenocarcinoma[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2015, 22(10): 786-795

108-113

- [8] Narayanan I, Mendhi M, Bansil P. Evaluation of Simulated Ventilation Techniques With the Upright and Conventional Self-Inflating Neonatal Resuscitators[J]. Respiratory care, 2017, 62(11): 1428-1436
- [9] Thallinger M, Ersdal HL, Francis F, et al. Born not breathing: A randomised trial comparing two self-inflating bag-masks during newborn resuscitation in Tanzania[J]. Resuscitation, 2017, 116: 66-72
- [10] Chinese newborn recovery project expert group. Guidelines for neonatal resuscitation [J]. Chinese Journal of neonatal Pediatrics, 2011, 26(4): 224-228
- [11] Izquierdo M, Iriondo M, Ruiz C, et al. Survey of neonatal resuscitation practices showed post-training improvements but need to reinforce preterm management, monitoring and adrenaline use[J]. Acta paediatrica, 2017, 106(6): 897-903
- [12] Thio M, Dawson JA, Moss TJ, et al. Self-inflating bags versus T-piece resuscitator to deliver sustained inflations in a preterm lamb model [J]. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2014, 99(4): F274-277
- [13] Krabbe VB, van Vonderen JJ, Roehr CC. Accuracy of a disposable compared to a non-disposable infant T-piece resuscitator[J]. European journal of pediatrics, 2014, 173(8): 1005-1009
- [14] Follett G, Cheung PY, Pichler G, et al. Time needed to achieve changes in oxygen concentration at the T-Piece resuscitator during respiratory support in preterm infants in the delivery room [J]. Paediatrics & child health, 2015, 20(2): e10-12
- [15] Dell'Orto V, Piastra M, Genovese O, et al. Feasibility of whole body hypothermia for neonates without congenital heart defects surviving in-hospital cardiac arrest unrelated to perinatal asphyxia [J]. Resuscitation, 2017, 119: e5-e7
- [16] Lista G, La Verde PA. Sustained Inflation and Its Role in the Delivery Room Management of Preterm Infants[J]. Neonatology, 2016, 109(4): 366-368
- [17] Herrera CA. Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint: Diagnosis and Interventions [J]. Clinics in perinatology, 2016, 43(3): 423-438
- [18] Berger HR, Brekke E, WiderÅe M. Neuroprotective Treatments after Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury Evaluated with Magnetic Resonance Spectroscopy [J]. Developmental neuroscience, 2017, 39 (1-4): 36-48
- [19] Zhao Liang. The effect of T piece resuscitation in the resuscitation of neonatal asphyxia in delivery room [J]. Chinese journal of modern drug application, 2014, (18): 227-228
- [20] Arnon S, Dolfin T, Reichman B, et al. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants [J]. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association, 2017, 37(9): 1010-1016
- [21] Jayaram A, Sima A, Barker G. T-piece resuscitator versus self-inflating bag for preterm resuscitation: an institutional experience [J]. Respiratory care, 2013, 58(7): 1233-1236
- [22] Kapadia VS, Lal CV, Kakkilaya V, et al. Impact of the Neonatal Resuscitation Program-Recommended Low Oxygen Strategy on Outcomes of Infants Born Preterm[J]. The Journal of pediatrics, 2017, 191: 35-41
- [23] Dang S, Kanukula R, Likhar N, et al. Comparison Of T-Piece Resuscitator With Other Flow - Inflating Bags For Providing Positive Pressure Ventilation During Neonatal Resuscitation: A Systematic Review[J]. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2015, 18(7): A347
- [24] Mathai SS, Adhikari KM. Comparison of training in neonatal resuscitation using self inflating bag and T-piece resuscitator [J]. Medical journal, Armed Forces India, 2015, 71(1): 19-23
- [25] Roegholt E, van Vonderen JJ, Walther FJ, et al. Do we deliver the pressures we intend to when using a T-piece resuscitator? [J]. PloS one, 2013, 8(5): e64706
- [26] Maheshwari R, Tracy M, Hinder M. Neopuff T-piece resuscitator mask ventilation: Does mask leak vary with different peak inspiratory pressures in a manikin model? [J]. Journal of paediatrics and child health, 2017, 53(8): 761-765
- [27] Szyld EG, Aguilar AM, Musante GA, et al. Newborn ventilation: comparison between a T-piece resuscitator and self-inflating bags in a neonatal preterm simulator [J]. Archivos argentinos de pediatria, 2012, 110(2): 106-112
- [28] Tracy M, Maheshwari R, Shah D. Can Ambu self-inflating bag and Neopuff infant resuscitator provide adequate and safe manual inflations for infants up to 10 kg weight? [J]. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2017, 102(4): F333-F338
- [29] Hinder M, Jani P, Priyadarshi A, et al. Neopuff T-piece resuscitator: does device design affect delivered ventilation? [J]. Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 2017, 102 (3): F220-F224
- [30] Thakur A, Saluja S, Modi M, et al. T-piece or self inflating bag for positive pressure ventilation during delivery room resuscitation: an RCT[J]. Resuscitation, 2015, 90: 21-24

(上接第 115 页)

- [18] 黄炎, 柯儒斌, 徐新伟, 等. MTDH 在胰腺癌中的表达及其与 E-cadherin、MVD 的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(6): 475-481
Huang Yan, Ke Ru-bin, Xu Xin-wei, et al. Expression of MTDH in Pancreatic Carcinoma and Its Correlations with E-cadherin and Microvascular Density[J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21(6): 475-481
- [19] 汤夏冰, 沈晓辉, 钱晓云, 等. 高迁移率族蛋白 B1 和基质金属蛋白酶 -2、9 在喉癌组织中的表达及其与预后的关系[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(4): 181-187
Tang Xia-bing, Shen Xiao-hui, Qian Xiao-yun, et al. Expressions of HMGB1, MMP-9 and prognostic value in human laryngeal carcinoma [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2013, 27(4): 181-187
- [20] 陈丽, 向丽, 周铁军, 等. 口腔鳞癌中 RECK 和 MMP-9 蛋白的表达及临床意义[J]. 泸州医学院学报, 2014, 37(1): 1000-2669
Chen Li, Xia Li, Zhou Tie-jun, et al. The expression of RECK and MMP-9 protein in oral squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. Journal of LuZhou Medical College, 2014, 37(1): 1000-2669
- [21] Cui XB, Li S, Li TT, et al. Targeting oncogenic PLCE1 by miR-145 impairs tumor proliferation and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 7(2): 177-1795