CD117、CD34、DOG-1、WT-1 在胃肠道间质瘤中的表达及意义

李红玲 易红梅 李艳春 陈志鸿 刘 宇

(湖南省人民医院病理科 湖南 长沙 410005)

摘要 目的：探讨 DOG-1、CD117、CD34、WT-1 在胃肠道间质瘤(GIST)中的表达及临床意义。**方法：**应用免疫组织化学 SP 法检测 DOG-1、CD117、CD34、WT-1 在 39 例 GIST 患者肿瘤组织中的表达。**结果：**GIST 光镜下主要由梭形细胞和(或)上皮样细胞或多形性细胞混合或单一性组成。DOG-1、CD117、CD34 和 WT-1 在 GIST 肿瘤组织中阳性表达率分别为 92.3%(36/39)、71.7%(28/39)、64.1%(25/39)、23.1%(9/39)，四者的阳性表达率在各风险程度组(极低及低度危险性 GIST、中度危险性 GIST、高度危险性 GIST)两两比较中差异均无统计学意义(P>0.05)。DOG-1 与 CD117 相比，在极低及低度危险组中表达有显著差异(P<0.05)，DOG-1 与 CD34 相比，在极低及低度危险组、高度危险组中表达有显著差异(P<0.05)；WT-1 与 CD117 相比，在中度及高度危险组中表达有显著差异(P<0.05)，WT-1 与 CD34 相比，在中度危险组中表达有显著差异(P<0.05)。对照组平滑肌瘤、纤维瘤、神经鞘瘤中 CD117、DOG-1 在 GIST 中的表达明显高于其他多种梭形细胞的表达(P<0.05)。**结论：**DOG1 是 GIST 较为敏感和特异的标记物，WT-1 在极低及低度危险性 GIST 中有一定的诊断价值，在 GIST 的诊断中加入两者将使患者更加受益。

关键词：胃肠道间质瘤；DOG-1；WT-1；CD117；CD34；免疫组织化学

中图分类号：R735.2，R735.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2012)26-5064-04

Expression and Significance of DOG-1, CD117, CD34 and WT-1 in Gastrointestinal Stromal Tumors

LI Hong-ling, YI Hong-mei, LI Yan-chun, CHEN Zhi-hong, LIU Yu

(Department of pathology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of DOG-1,CD117,CD34 and WT-1 in gastrointestinal stromal tumors(GIST) and its diagnostic application. Methods: Immunohistochemical SP technique was used to assess the expression of DOG-1,CD117,CD34 and WT-1 in 39 cases of GIST. Results: All 39 cases of GIST consisted of variable proportion of spindle and epithelioid tumor cells or just one type of the tumor cell. The expression rates of DOG-1, CD117, CD34 and WT-1 were 92.3%(36/39), 71.7%(28/39), 64.1%(25/39), 23.1%(9/39). The expression rates of DOG-1, CD117, CD34 and WT-1 have no statistical difference in the group of very low and low risk GIST,moderate risk GIST,high risk GIST (P>0.05), The sensitivity of DOG-1 detection of very low and low risk GIST were significantly higher than those of CD117 (P<0.05), The sensitivity of DOG-1 detection of very low and low risk GIST, high risk GIST were significantly higher than those of CD34(P<0.05); The sensitivity of WT-1 detection of moderate risk and high risk GIST were significantly higher than those of CD117 (P<0.05), The sensitivity of WT-1 detection of moderate risk GIST were significantly higher than those of CD34(P<0.05). The expression of DOG-1 and CD117 in GIST were much higher than leiomyomas,schwannomas,fibromas (P<0.05). Conclusion: DOG-1 is a sensitive and specific marker for GIST; WT-1 has some reference value in the diagnosis of very low and low risk GIST; more patients will benefit from the joining of DOG-1 and WT-1.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors(GIST); DOG-1;WT-1; CD117; CD34; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC): R735.2, R735.3 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)26-5064-04

前言

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors.GIST)是消化系统比较常见的间叶源性肿瘤，光镜下要由数量不等的梭形细胞和上皮样细胞组成，两种细胞可按不同比例混合性或单一性组成肿瘤的实体。受体酪氨酸激酶基因 C-kit/PDGFRA 的活化突变在 GIST 发生中起着重要作用[1]，目前 GIST 的诊断除了结合肿瘤的位置，形态学特征外，更主要的是在免疫组化上 CD117 和 CD34 的阳性表达，近年来酪氨酸激酶抑制剂的临床应用使 GIST 的治疗发生了重大改变，明确诊断是对 GIST 病人进行酪氨酸激酶抑制剂(如伊马替尼)治疗的前提，已有研究表明，有部分 4%-15%GIST 的 CD117 和 CD34 的表达染色标记为弱阳性或阴性[1-2]，在这种情况下，有条件的单位可进一步做分子检测明确诊断既 C-kit/PDGFRA 的基因突变分析。但分子检测费用昂贵且费时耗力，不利于广泛开展，存在一定的局限性，2004 年 WEST[3]等利用微阵列技术筛选出 1 种 GIST 中高表达的功能未知基因，命名为 DOG-1，近年来有研究显示 WT-1 在 GIST 中也呈现高表达[4]，因此我们回顾性分析了 39 例间质瘤中 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 的表达，评估这四者在 GIST 诊断中的意义，同时为没有条件开展基因检测的单位

作者简介：李红玲(1981-)，女，硕士，医师

主要研究方向：肿瘤的分子机制靶向治疗，电话：0731-82278223

E-mail:lihongling1206@hotmail.com

(收稿日期：2012-03-05 接受日期：2012-03-28)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

明确 GIST 诊断提供进一步的依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集我院 2006 年 1 月至 2011 年 12 月确诊 GIST 病例 39 例，其中男 20 例，女 19 例；年龄 30-65 岁不等，平均年龄 56.5 岁，肿瘤位于胃 18 例，小肠 10 例，结肠 6 例，直肠 5 例，临床表现肿瘤小者无症状，多在胃镜、肠镜检查中偶尔发现，肿瘤大者主要出现呕血，黑便、血便、腹部疼痛、腹部包块等症状。39 例 GIST 中极低度及低度危险性组 19 例，中度危险性组 12 例，高度危险性组 8 例。同时收集 30 例平滑肌瘤，、28 例纤维瘤、22 例神经鞘瘤作为对照。

1.2 方法

采用免疫组化 SP 法。按试剂盒说明书依次滴加各试剂及相应抗体，一抗室温孵育 90min，新鲜配制 DAB 显色，苏木素复染胞核，透明并固封。CD117、CD34、DOG-1、WT-1 检测试剂盒和 DAB 显色剂均购自福建迈新公司，采用福建迈新公司提供的阳性对照片；以 PBS 代替一抗作空白对照。

1.3 结果判断

DOG-1、CD34 和 CD117 阳性部位为细胞膜及细胞质，WT-1 阳性部位为细胞质及细胞核。着色的肿瘤细胞 > 10%为阳性，不着色或阳性肿瘤细胞数 <10%为阴性。

1.4 统计学方法

SPSS 15.0 统计软件分析，组间比较用卡方检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理组织学形态

39 例均具有 GIST 共同的形态学特征，主要有数量不等的梭形细胞和（或）上皮样细胞按不同比例混合性或单一性组成，其中梭形细胞型 29 例，上皮样细胞型 6 例，混合型 4 例。梭形细胞呈长或短梭形，大部分边界不清，细胞核两端尖细或钝圆，有的可见核仁及核周空泡；瘤细胞排列成束状、编织状、漩涡状或栅栏状。上皮样细胞呈圆形或多边形，大部分胞界清楚，胞浆丰富、透明，嗜伊红色，有的呈印戒样，有时可见瘤巨细胞；瘤细胞排列成弥漫片状、巢状。混合型由梭形和上皮样细胞混合组成。

2.2 免疫组化结果

2.2.1 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 在间质瘤中的表达 CD117 在 GIST 肿瘤组织中阳性表达率为 71.7%（28/39），11 例 CD117 阴性的 GIST 中，DOG-1 的阳性表达率为 72.7%（8/11），CD34 在 GIST 肿瘤组织中阳性表达率为 64.1%（25/39），14 例 CD34 阴性的 GIST 中，DOG-1 的阳性表达率为 78.5%（11/14），DOG-1 在 GIST 肿瘤组织中阳性表达率为 92.3%（36/39），WT-1 在 GIST 肿瘤组织中阳性表达率为 23.1%（9/39）。

2.2.2 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 的表达与危险度的关系 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 阳性表达率在各风险程度组两两比较中差异均无统计学意义（P>0.05）（见表 1）。

表 1 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 在不同危险组间的表达情况

Table 1 Expression of DOG-1,CD117,CD34 and WT-1 in different risk groups

Risk group	n	DOG-1+	CD117+	CD34+	WT-1+
Very low and low	19	18	12	13	9
Moderate	12	10	9	9	0
High	8	8	7	3	0

2.2.3 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 在其他多种梭形细胞肿瘤中的表达 CD117、DOG-1 在 GIST 中的表达明显高于其他多种梭形细胞的表达（P<0.05），CD34 在 GIST 中的表达明显高于在平滑肌瘤及神经鞘瘤中的表达（P<0.05），但与纤维瘤的表达相比无统计学意义（P>0.05）、WT-1 在 GIST 中的表达明显高于纤维瘤中的表达（P<0.05），但是与平滑肌瘤及神经鞘瘤的表达相比无统计学意义（P>0.05）。同时，DOG-1、WT-1 还与 CD117、CD34 的表达进行了组间比较，DOG-1 与 CD117 相比，在极低及低度危险组中表达有显著差异（P<0.05），在中度及高度危险组中表达无显著差异（P>0.05）；DOG-1 与 CD34 相比，在极低及低度危险组、高度危险组中表达有显著差异（P<0.05），在中度危险组中表达无显著差异（P>0.05）；WT-1 与 CD117 相比，在中度及高度危险组中表达有显著差异（P<0.05），在极低及低度危险组中表达无显著差异（P>0.05）；WT-1 与 CD34 相比，在中度危险组中表达有显著差异（P<0.05），在极低及低度危险组、高度危险组中表达无显著差异（P>0.05）（见表 2）。

表 2 CD117、CD34、DOG-1、WT-1 在多种梭形细胞肿瘤中的阳性表达率(%)

Table 2 Positive expression rates of DOG-1,CD117,CD34 and WT-1 in many kinds of spindle-shaped cell tumor(%)

Tumor type	n	DOG-1	CD117	CD34	WT-1
GIST	39	92.3(36/39)	71.7(28/39)	64.1(25/39)	23.1(9/39)
Leiomyoma	30	0	6.66(2/30)	10.0(3/30)	23.1(9/39)
Fibroma	28	3.57(1/28)	3.57(1/28)	67.8(19/28)	3.57(1/28)
Schwannoma	22	4.54(1/22)	9.09(2/22)	18.1(4/22)	9.09(2/22)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

GIST 是一类具有自身形态学特点、特定的免疫表型和遗传学特征的肿瘤，它在形态学上也具有多种表现形式，直到 1998 年，Hirota[5]等在《Science》上指出 GIST 是由于 c-kit 基因发生突变，导致其相应蛋白 CD117 高表达所致。至此，人们对 GIST 的发病机制有了根本上的认识。其后，在 2003 年，Heinrich[6]等在部分 GIST 组织中发现了血小板衍生生长因子受体 α(PDGFRA) 基因的突变。光镜下肿瘤组织主要由梭形细胞和(或)上皮样细胞按不同比例混合性或单一性组成[7]。免疫组化在 GIST 诊断中起重要作用。其中，研究最多的是 CD117 和 CD34。CD117 是原癌基因 c-kit 的产物，是一种跨膜酪氨酸激酶受体。CDll7 与配体干细胞因子结合后，可激发酪氨酸激酶磷酸化，从而调节细胞的生长。正常情况下 Cajal 间质细胞、肥大细胞和生殖细胞均有 CDll7(c-kit)表达，绝大多数 GIST 伴有 CDll7 的体细胞突变。PDGFRA 基因在人类染色体上的位置为 4q12，编码的相应蛋白是Ⅲ型酪氨酸激酶受体，与 CD117 所属本质相同，因此也有着和 CD117 类似的信号通路。CD34 也是一个跨膜蛋白，与 CD117 一样，部分 GIST 也表达 CD34，有研究表明 [8]，CD117 和 CD34 在 GIST 的阳性表达率可分别达到 80%-100%、60%-80%。近年来，部分研究显示[9]，多达 5-15% 的 GIST 的 CD117 表达模糊或者阴性，而 CD34 可标记多种软组织且特异性不强[10]。本研究也显示，在 39 例 GIST 中，CD117 的表达率为 71.7%，CD34 的表达率为 64.1%，CD34 在 GIST 中的表达与纤维瘤的表达相比无统计学意义 (P＞0.05)，且存在 CD117 或者 CD34 表达阴性的病例及两者都表达阴性的病例。对形态符合 GIST、CDll7 阴性表达的病例，应进行基因检测，包括 c-kit 基因第 9、11、13、17 号外显子及 PDGFRA 基因第 12、18 号外显子；部分病例形态符合 GIST、CDll7 阴性、且无基因突变，在排除其他肿瘤(如平滑肌瘤、神经源性肿瘤等)后也可做出诊断[11]。基因突变检测费时、价格昂贵，且需要较好的实验室平台，因此，对于 CD117 阴性的 GIST 的诊断，需要寻找更加敏感和特异的 GIST 抗体。

DOG-l 蛋白是由 DOG-l 基因编码的一种蛋白质，它可以选择性地表达在 GIST 中，DOG-l 基因定位于人类染色体 llql3，包含 26 个外显子，编码蛋白产物含 986 个氨基酸，蛋白质相对分子质量 114000，为具有 8 个跨膜区段的膜蛋白，是一种钙离子激活的氯离子通道 [12]。在 GIST 的表达中，与 c-kit (CDl17)、PDGFRA 相比无论对于具有 c-kit 基因突变型或 PDGFR 基因突变型 GIST，DOG-1 都是具有高特异性和高敏感性的标志物[13]，DOG-1 单抗的应用更加确定 DOG 诊断的准确性和特异性。在本组 39 例 GIST 中，DOG-1 的阳性表达率为 92.3%，明显高于 CD117、CD34 的表达；在 11 例 CD117 阴性的 GIST 中，有 8 例表达 DOG-1, 14 例 CD34 阴性的 GIST 中，有 11 例表达 DOG-1，体现了 DOG-1 抗体的高敏感性。同时，我们检测了几种形态学上与 GIST 存在交叉的间叶源性肿瘤，结果显示：DOG-1 在纤维瘤和神经鞘瘤中的阳性表达率分别为 3.57%、4.54%，而在平滑肌瘤中无表达，其在 GIST 中的表达明显高于对照组 (P<0.05)；CD117 在平滑肌瘤、纤维瘤和神经鞘瘤中的阳性率分别为 6.66%、3.57%、9.09%，其在 GIST 中的表达明显高于对照组 (P<0.05)；CD34 在在平滑肌瘤、纤维瘤和神经鞘瘤中的阳性率分别为 10%、67.8%、18.1%，其在 GIST 的表达明显高于平滑肌瘤和神经鞘瘤中的表达 (P<0.05)，但是与纤维瘤中的表达相比无统计学意义 (P>0.05)。说明在 GIST 中，DOG-1 相比 CD117 和 CD34 有较高的特异性。Lieql[14]等也报道了 DOG-1 在 GIST 组织中广泛表达，阳性率达到 87%-97.8%。

WT-1 是一种转录因子，调节细胞转录及转录后的过程，目前在多种肿瘤中发现了 WT-1 的表达，有研究显示 WT-1 在 GIST 中阳性率达 100%，其中弥漫中到强阳性者达 92.8%，7.2%局灶阳性[15]。我们的研究显示 WT-1 在 GIST 中的表达仅为 23.1%，在平滑肌瘤、纤维瘤、神经鞘瘤中的表达分别为 40%、3.57%、9.09%，与平滑肌瘤及神经鞘瘤中的表达比较无统计学意义 (P>0.05)，但是明显高于其在纤维瘤中的表达(P<0.05)，说明 WT-1 在 GIST 诊断中需与其他抗体联用。

GIST 的生物学行为至今尚无可靠的指标预测，许多学者推荐依据肿瘤的大小、核分裂象、原发肿瘤的部位及肿瘤是否发生破裂等来评估其危险度[16]，我们依据中国 GIST 诊断治疗共识的方法进行危险度分级，将其分为极低度及低度危险性、中度危险性、高度危险性三组，其中极低度及低度危险性 19 例，中度危险性 12 例，高度危险性 8 例。结果显示：CD117、CD34、DOG-1、WT-1 阳性表达率在各风险程度组两两比较中差异均无统计学意义 (P>0.05)，说明它们与肿瘤的分化程度无关。同时，DOG-1、WT-1 还与 CD117、CD34 的表达进行了组间比较，DOG-1 与 CD117 相比，在极低及低度危险组中表达有显著差异 (P<0.05)，在中度及高度危险组中表达无显著差异 (P>0.05)；DOG-1 与 CD34 相比，在极低及低度危险组、高度危险组中表达有显著差异 (P<0.05)，在中度危险组中表达无显著差异 (P>0.05)；WT-1 与 CD117 相比，在中度及高度危险组中表达有显著差异 (P<0.05)，在极低及低度危险组中表达无显著差异 (P>0.05)；WT-1 与 CD34 相比，在中度危险组中表达有显著差异 (P<0.05)，在极低及低度危险组、高度危险组中表达无显著差异 (P>0.05)。

近年来，酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼(格列卫)的临床应用使 GIST 的治疗发生了重大改变，尤其对恶性程度高、难以手术切除的患者带来延长生存期的疗效[17]。格列卫疗效显著但价格昂贵，而且原发性及继发性耐药时有发生，有着严格的适应证[18]。因此，GIST 正确的病理诊断对患者进行个体化治疗有着非常重要的意义。有研究显示：在胃肠道间质瘤的表达中，与 KIT、PDGFR 相比无论对具有 KIT 基因突变型或 PDGFRA 基因突变型还是野生型胃肠道间质瘤，DOG1 是 GIST 目前为止最敏感和最特异性的标记物[19]，和我们研究结果一致，其潜在价值值得在临床上广泛推广，WT-1 在极低及低度危险性 GIST 中有一定的诊断价值，两者与 CD117 和 CD34 进行联合检测[20]，对明确 GIST 诊断或术后个性化靶向治疗都有着非常重要的意义。

参考文献(References)

[1] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28 (7):889-894

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[2] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34 [J]. Mod Pathol, 1998, 11(8):728-734

[3] West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutationstatus[J]. Am J Pathol, 2004, 165(1):107-113

[4] Kang GH, Kim KM, Noh JH, et al. WT-1 expression in gastrointestinal stromal tumours[J]. Pathology, 2010, 42(1):54-57

[5] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. Science, 1998, 279 (5350):577-580

[6] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 2003, 299(5607): 708-710

[7] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrointestinal (soft tissue)stromal tumors:an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome[J]. Mod Pathol, 2000, 13(5):577-585

[8] 张颖,陈世耀,纪元,等.胃肠道间质瘤临床病理特征和预后因素分析[J].胃肠病学, 2006, 1(6):346-348
Zhang Ying, Chen Shi-yao, Ji Yuan, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors for gastrointestinal stromal tumors[J]. Chin J Gastroenterol, 2006, 11(6):346-348

[9] González-Cámpora R, Delgado MD, Amate AH, et al. Old and new immunohistochemical markers for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2011, 33(1):1-11

[10] Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M,et al.DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours[J]. Histopathology,2010,57(2):259-270

[11] Stilidi IS,Arkhiri PP,Anurova OA,et al.Gastrointestinal stromal tumours: clinico-morphological features, pathogenesis and modern treatment strategies[J].Vestn Ross Akad Med Nauk, 2010,(2):46-52

[12] Yang YD, Cho H, Koo JY, et al. TMEM16A confers receptoractivated calcium-dependent chloride conductance[J]. Nature, 2008, 455(7217) :1210-1215

[13] Espinesa I, Lee CH, Kim MK, et al. A novel monoclonal antibody against DOGI is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors[J]. Am J Sung Pathol, 2008, 32(2):210-218

[14] Lieql B, Hornick JL, Corlese CL, et al. Monoclonal antibody DOGl.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes [J]. Am J Surg Pathol. 2009, 33(3):437-446

[15] Bing Z, Pasha TL, Acs G, et al. Cytoplasmic overexpression of WT-1 in gastrointestinal stromal tumor and other soft tissue tumors[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2008, 16(4):316-321

[16] Ací n-Gándara D, Pereira-Pérez F, Castaño-Pascual A, et al. Gastrointestinal stromal tumors:diagnosis and treatment[J].Cir Cir, 2012, 80 (1):44-51

[17] Verweil J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial[J]. Lancet, 2004, 364 (9440) :1127-1134

[18] Zhang XH, Wu H, He YL, et al. Clinical analysis of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2012, 15(3):243-246

[19] González-Cámpora R, Delgado MD, Amate AH, et al. Old and new immunohistochemical markers for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors[J]. Anal Quant Cytol Histol, 2011, 33(1):1-11

[20] Jiang XL,Yang H,Li K,et al.Expression of DOG-1 in gastrointestinal stromal tumor and its diagnostic application [J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(5):315-318

(上接第 5090 页)

[14] 姚媛，赵瑞力，马荣炜，等. 甲状腺乳头状癌 Survivin、MMP-2、HSP70 表达及其临床意义[J].武警医学, 2009, 20(6):532-534
Yao Yuan, Zhao Rui-li, Ma Rong-wei, et al. Expression and clinical significance of survivin, MMP-2, and HSP70 in thyroid papillary cancer[J]. Medical Journal of the Chinese People s Armed Police Forces, 2009, 20(6):532-534

[15] 李三峰，丁伟. HSP70 与 p53 蛋白在肝细胞癌组织中的表达及相关性研究[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(6):468-471
Li San-feng, Ding Wei. The Expression and Correlation of HSP70 and p53 Protein in Hepatocellular Carcinoma[J]. Journal of Basic and Clinical Oncology, 2009, 22(6):468-471

[16] 黄凌燕,张建中,曲娜.凋亡基因 Caspase-3 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J].宁夏医学杂志,2009, 31(10):865-867
Huang Ling-yan, Zhang Jian-zhong, Qu Na. Expression of Caspase3 and its clinical significance in breast cancer [J]. Ningxia Medical Journal, 2009, 31(10):865-867

[17] 邱芳，彭松林，戴显伟. C-FlAP、bcl-xs 和 Caspase-3 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(7):1145-1148
Qiu Fang, Peng Song-lin, Dai Xian-wei. Expression of c-FLIP, bcl-xS and caspase-3 in human breast cancer, and clinical significance[J]. Journal of Modern Oncology, 2008, 16(7):1145-1148

[18] 徐虹，全培良，周云，等. 宫颈癌变过程中 caspase-3、Fas / Fasl 的表达及其临床意义[J]. 河南医学研究, 2008, 17(1):29
Xu Hong, Quan Pei-liang, Zhou Yun, et al. The expression and clinical significance of Caspase-3 and Fas/FasL in cervical carcinogenesis [J]. Henan Medical Research, 2008,17(1): 29

[19] 新燕，张荣繁，王晓娟，等. Survivin 反义 RNA / Hsp70 双基因转染对 HepG2 细胞的影响[J]. 现代肿瘤医学杂志, 2008, 16(5): 694
Xin Yan, Zhang Rong-fan, Wang Xiao-juan, et al. The effects of survivin antisense RNA and HSP70 on HepG2 cell [J]. Journal of Modern Oncology, 2008, 16(5): 694

[20] 黄晓兵，侯梅. 热休克蛋白 70 与肿瘤细胞凋亡 [J]. 四川肿瘤防治, 2003, 16(1):53-55
Huang Xiao-bin, Hou Mei. HSP 70 and apoptosis of tumor[J]. Sichuan Journal of Cancer Control, 2003, 16(1):53-55

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net