

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.051

小细胞肺癌分子标记物研究进展*

黄春月 陈文霞 朱伟良 孟 辉 张 健[△]

(南方医科大学珠江医院肿瘤中心 广东 广州 510282)

摘要:肺癌仍然是现在最常见的恶性肿瘤之一。小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)是肺癌中恶性程度最高的一种类型,与吸烟密切相关,其较早发生远处转移和播散导致预后差,目前的主要治疗手段有手术、化学治疗、放射治疗。但其具有初始化疗敏感,却很快耐受的特点,导致了它总体预后不良,生存期短。如何寻求一种有效的疾病预后、疗效判断标记物,显得尤为重要。本文主要介绍近年来在小细胞肺癌中分子标记物的研究进展,包括神经内分泌的相关蛋白、凋亡蛋白抑制剂(Survivin)、相关酶类及膜蛋白,这些分子标记物与小细胞肺癌疾病的进展、预后密切相关,能够为临床的疾病治疗评估提供潜在可行的方法。但是,这些标记物仍存在特异性不高的问题,最终应用于临床实践,仍需要更多的临床研究。

关键词:小细胞肺癌;分子标记物;神经内分泌肿瘤;预后评价

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6589-03

Research Progress of Molecular Markers in Small Cell Lung Cancer*

HUANG Chun-yue, CHEN Wen-xia, ZHU Wei-liang, MENG Hui, ZHANG Jian[△]

(Department of Oncology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510282, China)

ABSTRACT: Lung cancer is still one of the most commonly diagnosed malignancies. Small cell lung cancer is an aggressive form of lung cancer that is strongly associated with cigarette smoking and has a tendency for early dissemination leading to poor prognosis. The main treatment means are surgery, chemotherapy and radiotherapy. It has initial responses nearly invariably followed by rapid recurrence of therapy-resistant disease resulting in poor survival rates. Now there is no available early detection strategy or targeted therapy. Therefore, it is important to find out effective molecular markers which can evaluate disease prognosis and survival time. In this review, we study the research progress of molecular markers in SCLC, including neuroendocrine related proteins, apoptosis protein inhibitor (Survivin), relevant enzymes and membrane proteins. These molecular markers are closely associated with the development and prognosis of SCLC. They may provide potential feasible method for clinical treatment. However, the specificity of these markers are still not high enough and it also need more clinical studies for effective clinical application.

Key words: Small-cell lung cancer (SCLC); Molecular markers; Neuroendocrine tumor; Prognostic evaluation

Chinese Library Classification: R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6589-03

前言

肺癌仍然是现在最常见的恶性肿瘤之一,2014年肿瘤疾病统计资料显示,肺癌占总的新发癌症的13.46%,占总的癌症死亡率的27.19%^[1],小细胞肺癌(SCLC)占肺癌大约20%的比例,一般认为小细胞肺癌起源于支气管粘膜或腺上皮内的嗜银细胞,属于APUD瘤,即是一种神经内分泌肿瘤,具有神经内分泌的特点,是肺癌中恶性程度最高的一种子类型。其生物学特点主要为癌细胞分化程度差、倍增时间短,倾向较早发生远处转移和播散,对化疗、放疗较敏感,初治缓解率高,但极易发生继发性耐药,复发率高,中位生存期短,总体预后差,治疗以化疗及放疗为主^[2]。疾病分期是SCLC重要的预后指标,目前SCLC治疗领域最常用的仍是按照美国退伍军人协会制定的二分类法,包括局限期和广泛期。因SCLC恶性程度高,大部分患者发现时已失去手术机会,而化放疗的总体疗效不佳,现主要

是多学科的综合治疗。故与疾病预后相关的早期标记物,对临床的疾病进展程度正确评估,以针对不同患者情况选择更强有效的治疗方案,起了较大作用。近段时间,与小细胞肺癌相关的分子标记物研究领域有了较大的发展,但尚未有相关归纳性论文对此进行探讨,本文就此研究内容作概括性论述,以期临床疾病的评估与治疗提供可参考的依据。

1 与 SCLC 预后相关的神经内分泌标记物

小细胞肺癌由神经内分泌细胞起源,肿瘤细胞能够分泌神经内分泌标记物。近来 Petrovic M 等^[3]在单中心回顾性研究中发现,分析97例经病理确认未治疗的SCLC患者,整个研究人群的中位生存期是13个月。统计分析显示生存期与体力状态(PS)评分、疾病分期以及血清中小分子循环神经内分泌标志物嗜铬粒蛋白A(CGA),胃泌素释放肽前体(ProGRP)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平显著相关,年龄和性别不是预示因

* 基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600241)

作者简介:黄春月(1987-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:肿瘤分子靶向治疗,电话:020-62782362, E-mail:837949436@qq.com

[△] 通讯作者:张健, E-mail:blacktiger@139.com

(收稿日期:2014-04-23 接受日期:2014-05-26)

子。当患者 PS $\geq$ 2 分,广泛期,血清 CGA $>$ 56 ng/ml,ProGRP $>$ 58 pg/ml,NSE $>$ 19 ng/ml 时,生存期显著缩短。血清 CGA,Pro-GRP,NSE 是神经肽家族的成员,广泛存在于神经内分泌肿瘤细胞中,文章中首次采用较大量的检测样本,联合多种神经内分泌标记物定量分析,用于小细胞肺癌患者的早期诊断分期、判断疗效、肿瘤复发的早期发现和预测生存时间,具有更高的临床实用价值。

细胞表面粘附分子 CD133,又称 AC133,也被称为 prominin-1,为具有独特的 5 个跨膜结构域和 2 个大的 N-糖基化细胞外环的跨膜糖蛋白^[4]。CD133 作为一种干细胞标记物在多种实体肿瘤,如肝癌、脑肿瘤、结肠癌中得到证实,大量研究发现,CD133+ 肿瘤细胞与肿瘤发生、发展、侵袭、转移、耐药及复发有着密切的关系,为肿瘤的治疗提供了一个新的思路方向^[5]。在小细胞肺癌中 CD133+ 的肿瘤干细胞具有高度致瘤性和化疗耐药性(持续的干细胞样的亚群细胞展现多药耐药的),对新的神经肽拮抗剂敏感。Sarvis 等^[6] 研究发现,在体内外 SCLC 中,CD133 的表达与化疗耐药和致瘤性密切相关,伴随着 AKT/PKB 信号通路和凋亡蛋白 Bcl-2 表达的增加。在化疗后的老鼠模型和人的 SCLC 细胞中,CD133 的表达均增加。研究发现在 CD133 阳性的 SCLC 细胞中,促有丝分裂的神经肽受体胃泌素释放肽和精氨酸加压素增加。值得注意的是,这些细胞表现出对一种新型的广谱神经肽拮抗剂敏感性增加(与 SP-G 相关),此拮抗剂可以抑制细胞生长和影响细胞凋亡,并已在 SCLC 中完成 I 期临床试验。针对在 SCLC 中 CD133 阳性的干细胞样的细胞,可以优先使用神经肽拮抗剂,其治疗中具有潜在的有效性。为临床的治疗提供了一种新的靶点,更好的为患者选择治疗方案。

2 生存素和 VEGF 的过度表达提示在 SCLC 中预后不良

2.1 SCLC 中肿瘤细胞抗凋亡的机制

细胞凋亡(Apoptosis)是生物体内自发的一种为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主有序的死亡过程,它涉及一系列基因的激活、抑制、表达、缺失以及调控等的作用^[7]。逃避凋亡机制是癌症的主要特征之一,也是 SCLC 中主要潜在的耐药因素。与其他肿瘤一样,SCLC 中抑制凋亡的机制至少有三种^[8],包括通过细胞外的相关信号刺激抗凋亡信号通路的表达,通过增加抗凋亡蛋白减弱细胞对死亡机制的敏感性,以及突变增多导致的肿瘤抑制者促凋亡因子的缺失,这些机制可以为新的治疗提供目标。

2.2 生存素及血管内皮生长因子在 SCLC 中促肿瘤进展的作用

细胞凋亡的抑制剂生存素(Survivin)在大多数肿瘤细胞中可见,是凋亡抑制蛋白家族的新成员,其具有肿瘤特异性,只表达于肿瘤和胚胎组织,且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关^[9]。血管内皮生长因子(VEGF)是最有效的促血管生长因子,通过调节血管的发展,与相关受体结合促进血管和淋巴管生成,也是癌细胞的生长、转移依赖新生血管的形成促进因子,以 VEGF 及其受体 VEGFR 为靶点治疗癌症是药物研究的热点^[9]。生存素与 VEGF 密切相关。Chen P 等^[10] 主要研究生存素和 VEGF 在 SCLC 中的表达情况,以及它们与临床病理及预后的关系。用免疫组织化学法分析 45 例 SCLC 患者与对照组 45 例正常的邻近组织、10 例良性肿瘤中生存素和 VEGF 的表达量,发现肿瘤组织中生存素和 VEGF 与对照组相比,含量均显著升高,生存素表达百分比为(73.3 vs. 15.6 vs. 0 %, $P < 0.05$),VEGF

表达百分比为(75.6 vs. 20 vs. 0 %, $P < 0.05$),并与淋巴结转移和临床分期密切相关。生存素与 VEGF 的表达一致,阳性组的中位生存期比阴性组短,在 SCLC 病人中是独立的预后判断因子。也即表明生存素和 VEGF 在小细胞肺癌中过表达,是预后不良的独立因素。

3 与 SCLC 的预后不良相关的酶类物质

3.1 组蛋白乙酰基转移酶

组蛋白乙酰基转移酶(HATs)是一类能够将乙酰基团转移到组蛋白上,使维持细胞生命及功能所必需的一小段 DNA 从组蛋白分离,游离出来能与 RNA 聚合酶等结合,从而进行基因的转录等一系列生命活动过程。p300/CBP 是 HATs 家族的一员^[11],能够激活许多不同基因的表达,可与细胞周期素等因子相互作用,参与细胞周期阻滞及细胞凋亡。p300/CBP 作为原癌蛋白酶,起双向调节的作用,一方面可抑制肿瘤,但另一方面也可异常活化而诱导肿瘤的癌蛋白,以及促进肿瘤血管生成因子的产生。GaoY 等^[12] 研究 222 例 SCLC 患者切除的肿瘤中 p300 和 CBP 的表达情况,发现 P300 表达量高的患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)时间更短,CBP 阳性的肿瘤中 OS 和 DFS 显著低于阴性的患者,如果两者均为阳性的,则预后相当差。多变量 Cox 回归分析,高 p300 和 CBP 表达是 SCLC 中预测总生存期的独立标记物,联合两者对识别有肿瘤复发风险的 SCLC 患者有重要作用。因此,通过物质选择性地抑制 p300/CBP 可能是抗癌药物研制的理论基础。

3.2 解整合素 - 金属蛋白酶 -12

解整合素 - 金属蛋白酶 -12(ADAM-12)是细胞膜结合糖蛋白家族的成员之一^[13],是一种多域蛋白酶,其结构含有解整合素和金属蛋白酶,前者可与血小板整合素 GPIIb 结合,抑制血小板的功能,后者可水解基底膜蛋白质如层粘连蛋白等。相关研究表明^[14],其可参与蛋白水解、细胞粘连、细胞融合、信号转导等过程,以及在原发性肝癌、膀胱癌、乳腺癌等肿瘤中表达增高,在肿瘤的形成、发展、侵袭和转移中发挥了重要作用。ShaoS 等^[15] 研究 150 例的 SCLC 组织中 ADAMs 的表达,发现 ADAM-12 在 72.67% 的样本中表达量增高。同时检测 70 例 SCLC 和 40 例正常的对照样本的血清和尿中 ADAM-12 的含量,观察到 ADAM-12 在肿瘤样本中表达明显的增高,并且进展期的表达量比局限期的高。通过 siRNA 和过表达质粒分别下调和上调 H1688 和 H345 小细胞肺癌细胞株中 ADAM-12 的表达,结果显示,ADAM-12 的含量与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力呈正相关。在体内转移的 SCLC 的动物模型中同样显示增加 ADAM-12 的表达可以增强肿瘤细胞的侵袭和转移。简而言之,ADAM-12 是一个独立的预后判断和诊断标志,与 SCLC 的增殖、侵袭和转移相关。ADAM-12 参与肿瘤的进展,与其功能密切相关,水解粘连蛋白等造成细胞间的不稳定性,使细胞外基质这个天然屏障退化,进而促进肿瘤的进展。

3.3 性别决定区 Y 框蛋白 2 和成纤维生长因子受体 1

SOX 基因家族是一类具有 HMG (high mobility group)特征性结构域的转录因子家族。性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)是 SOX 家族组中一个主要成员,表达于胚胎干细胞,在胚胎的各个发育过程中起重要作用。肿瘤的发生是多种复杂因素共同作用的结果,干细胞与多种肿瘤具有共同的调控机制,SOX2 是维持胚胎干细胞自我更新能力和分化潜能的重要因子,SOX2 已被发现在多种肿瘤中异常高表达,如胃癌、胰腺癌、乳腺癌和神经

内分泌癌等^[6]。成纤维生长因子受体 1(FGFR1),是成纤维生长因子受体中的一员,属于受体型蛋白酪氨酸激酶,临床发现多种癌症发生中伴随着肿瘤组织的 FGFR 过表达和激活,它们可促进肿瘤血管形成和肿瘤细胞分裂增殖等。因此,成纤维细胞生长因子受体被广泛认为是一类抗肿瘤的重要药物靶标^[7],目前已经引起广泛关注。Yang^[18]等人研究评估 SOX2 和 FGFR1 的表达与小细胞肺癌中的临床分期及判断预后的意义。采用免疫组织化学的方法检测 222 例 SCLC 病人的样本和 53 个邻近的正常肺组织中 SOX2 和 FGFR1 的表达情况。结果显示 SOX2 和 FGFR1 在肿瘤组织中过表达,SOX2 的表达与临床分期和淋巴结转移情况相关,此外,FGFR1 在吸烟者和晚期肿瘤中表达显著升高。多变量分析表明 SOX2、FGFR1 以及 TNM 分期对于 SCLC 的总生存期和无瘤生存期都是独立的预后因子。在检测样本中,SOX2 和 FGFR1 两者均升高的患者生存期和无瘤期显著缩短。SOX2 和 FGFR1 的增加可能是 SCLC 预后不好的一个指标。

4 膜相关蛋白与 SCLC 预后相关

细胞膜结构中的蛋白质,具有不同的分子结构和功能,参与细胞和周围环境之间的物质、能量和信息交换。Ocak S^[9]等人采用凝胶电泳、质谱分析的方法,分析 SCLC、NSCLC 及永生的正常支气管上皮细胞株中膜相关蛋白的表达情况,运用主成分分析等统计方法研究检测结果显示,137 个膜蛋白在 SCLC 中与其余组相比表达明显过度且有统计学意义,候选蛋白二氢嘧啶酶相关蛋白 2(DPYL2),鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 α -q(GNAQ),pontin 蛋白(RUVB1),微管不稳定蛋白 1(STMN1)的表达均可用蛋白免疫印迹(WB)和免疫组织化学(IHC)及组织芯片得到验证。这些蛋白的表达、功能与 SCLC 的组织学分型和预后显著相关,但研究中仍需要更多的临床数据支持其与生存期的相关性。DPYL2^[20]与神经元发育、极性以及轴突的生长作用等相关,并与细胞内吞及骨架重建有关。DPYL2 基因位于肿瘤致癌及抑制基因丰富的 8p 区域,但这是首次研究报道 DPYL2 在 SCLC 中过表达,同时在 SCLC 中高度磷酸化,提示它的活性增加可能参与 SCLC 的进展。GNAQ^[21]是指能与鸟嘌呤核苷酸结合,具有 GTP 水解酶活性的一类信号转导蛋白,通过细胞内的第二信使,从而将信号逐级传递下去,调节生物体的生长发育过程。GNAQ 蛋白除在黑色素瘤中报道外,未在其余肿瘤中有研究,这是首次研究报道 GNAQ 在 SCLC 中过表达,具有特异性,但仍需要更多的深入研究。RUVB1^[22]是小泛素相关修饰物化的底物蛋白,可能与 Wnt 信号通路有重要相关性,在端粒酶中发现,不仅具有合成端粒酶复合物的作用,还具有 DNA 错配修复、染色体的重构和转录调节的作用,对肿瘤的进展有起促进作用的过程中,可能与 C-MYC 具有协同作用。研究中首次研究报道 RUVB1 在 SCLC 中过表达,RUVB1 的小分子抑制剂已生产,将有助于测试 RUVB1 的功能。STMN1^[23]是一种广泛存在于胞质中高度保守的磷酸化蛋白,作为一个系统发育相关的微管解聚磷酸化蛋白家族成员,在细胞周期中,通过磷酸化水平的改变调节微管系统的动力学平衡,并调控细胞增殖分化和活性等生物学行为,其功能紊乱会产生持续的微管组装及无法控制的细胞周期,导致肿瘤形成,并可进一步导致耐药的发生。在检测细胞中,以 SCLC 中的过表达最显著,在大部分 NSCLC 中缺失,在剩余细胞中低表达。另有文献,在 SCLC 的组织中检测到 STMN1 基因的过表达,提示其与 SCLC 密切相关^[24]。这些与

细胞增殖和分化相关的蛋白,均可能参与 SCLC 的进展,肿瘤的发生和发展有多种因素的参与,通过药物或者基因干预等手段阻断与 SCLC 明确相关的蛋白表达、基因表达、信号通路激活等,可以阻碍肿瘤的进一步发展,减少 SCLC 的耐药的发生,提高临床疗效。

5 小结

SCLC 因其特殊的病理及临床特征,近 20 年来,治疗进展不大,但是随着多学科的发展,如何针对肿瘤进行有效的综合治疗,为当前肿瘤治疗总的发展方向。近年来,与 SCLC 预后及疾病进展相关生物标记物不断地被研究和验证,但仍存在特异性不高的问题,联合多种生物标记物对 SCLC 疾病进行评估,能更好更准确的判断病情及预后。转化医学^[25],是当今医学研究领域的新概念新热点,是指将基础研究的成果转化成为临床患者提供真正治疗手段的医学,通过临床试验检测验证新的发现(靶点或标志物)或技术干预手段(药物等),从而改变临床实践的过程。更广义的理解,是指从患者出发开发和应用新的技术,强调的是患者的早期检查和疾病的早期评估。SCLC 疾病进展及预后评估的新型生物标记物仍需要很多的临床验证,一方面可以为正确判断病情,针对个体化的病人选择最优的治疗方案,另一个方面也为新药的研发提供基础支持。在 SCLC 中寻求更有效的诊断与治疗仍任重而道远。

参考文献(References)

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29
- [2] van Meerbeeck J P, Fennell D A, De Ruyscher D K. Small-cell lung cancer[J]. Lancet, 2011, 378(9804): 1741-1755
- [3] Petrovic M, Bukumiric Z, Zdravkovic V, et al. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(2): 823
- [4] Shmelkov S V, St C R, Lyden D, et al. AC133/CD133/Prominin-1[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(4): 715-719
- [5] Zhang H, Li S Y. Research progression of CD133 as a marker of cancer stem cells[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(3): 243-247
- [6] Sarvi S, Mackinnon A C, Avlonitis N, et al. CD133+ cancer stem-like cells in small cell lung cancer are highly tumorigenic and chemoresistant but sensitive to a novel neuropeptide antagonist [J]. Cancer Res, 2014, 74(5): 1554-1565
- [7] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495-516
- [8] Mobahat M, Narendran A, Riabowol K. Survivin as a preferential target for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(2): 2494-2516
- [9] Goel H L, Mercurio A M. VEGF targets the tumour cell [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(12): 871-882
- [10] Chen P, Zhu J, Liu D Y, et al. Over-expression of survivin and VEGF in small-cell lung cancer may predict the poorer prognosis [J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 775
- [11] Iyer N G, Ozdag H, Caldas C. p300/CBP and cancer [J]. Oncogene, 2004, 23(24): 4225-4231
- [12] Gao Y, Geng J, Hong X, et al. Expression of p300 and CBP is associated with poor prognosis in small cell lung cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 760-767
- [13] Iba K, Albrechtsen R, Gilpin B J, et al. Cysteine-rich domain of

(下转第 6596 页)

- planning, financing[R]. WHO Report, 2009: 411
- [5] Ghate M, Deshpande S, T ripathy S, et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immuno-suppression represented by CD4 counts [J]. *Int J Infect Dis*, 2009, 13: e1-8
 - [6] Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis[J]. *Clin. Infect. Dis*, 2011, 52(11): 1374-1383
 - [7] Glynn JR, Alghamdi S, Mallard K, et al. Changes in Mycobacterium tuberculosis genotype families over 20 years in a population-based study in northern Malawi[J]. *PLoS One*, 2009, 5(8): e12259
 - [8] CawsM, ThwaitesG, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with Mycobacterium tuberculosis[J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4 : e1000034
 - [9] Thwaites G, Caws M, Chau TT, et al. Relationship between Mycobacterium tuberculosis genotype and the clinical phenotype of pulmonary and meningeal tuberculosis [J]. *Clin. Microbiol*, 2008, 46 (4): 1363-1368
 - [10] Britton WJ, Fernando SL, Saunders BM, et al. The genetic control of susceptibility to mycobacterium tuberculosis [J]. *Novartis Found Symp*, 2007, 281: 79-89
 - [11] Lee J, Hartman M, KornfeldH. Macrophage apoptosis in tuberculosis [J]. *Yonsei Med*, 2009, 50: 1-11
 - [12] ThuongNT, Hawn TR, ThwaitesGE, et al. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis[J]. *Genes Immun* 2007, 8: 422-428
 - [13] Simmons CP, ThwaitesGE, Quyen NT, et al. Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome[J]. *Immunol*, 2006, 176: 2007-2014
 - [14] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis [J]. *Neurol. Sci*, 2011, 303(1-2): 22-30
 - [15] Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review[J]. *Infect*, 2009, 59: 156-166
 - [16] Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis [J]. *Clin Microbiol*, 2004, 42: 378-379
 - [17] Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis[J]. *Tuberc. Lung Dis*, 2010, 14(11): 1382- 1387
 - [18] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [J]. *Infect*, 2009, 59: 167-187
 - [19] Wasay M, Moolani MK, Zaheer J, et al. Prognostic indicators in patients with intracranial tuberculoma: a review of 102 cases [J]. *Pak. Med. Assoc*, 2004, 54(2): 83-87
 - [20] ChanKH, Cheung RT, Fong CY, et al. Clinical relevance of hydrocephalus as a presenting feature of tuberculous meningitis[J]. *QJM*, 2003, 96: 643-648
 - [21] YoussefFG, Afifi SA, Azab AM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2006, 55: 275-278
 - [22] Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings[J]. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2009, 13(2): 69-271
 - [23] Tho DQ, Torok ME, Yen NT, et al. Influence of antituberculosis drug resistance and Mycobacterium tuberculosis lineage on outcome in HIV-associated tuberculous meningitis [J]. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2012, 56(6): 3074-3079
 - [24] Simmons CP, ThwaitesGE, Quyen NT, et al. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses [J]. *J Immunol*, 2005, 175: 579-590
 - [25] Green JA, Tran CT, Farrar JJ, et al. Dexamethasone, cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase concentrations and clinical outcomes in tuberculous meningitis[J]. *PLoS ONE*, 2009, 4: e7277
 - [26] van Well GT, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa[C]. *Pediatrics*, 2009, 123: e1-8
-
- (上接第 6591 页)
- human ADAM 12 (meltrin alpha) supports tumor cell adhesion[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(5): 1489-1501
- [14] 施文,李俊生. ADAM 家族与肿瘤关系的研究现状[J]. *实用癌症杂志*, 2008, (06): 671-673
Shi Wen, Li Jun-sheng. Research status about the relation between ADAM family and cancer [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2008, 23(6): 671-673
 - [15] Shao S, Li Z, Gao W, et al. ADAM-12 as a Diagnostic Marker for the Proliferation, Migration and Invasion in Patients with Small Cell Lung Cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85936
 - [16] Liu K, Lin B, Zhao M, et al. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5): 1264-1271
 - [17] Schultheis A M, Bos M, Schmitz K, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(2): 214-221
 - [18] Yang F, Gao Y, Geng J, et al. Elevated expression of SOX2 and FGFR1 in correlation with poor prognosis in patients with small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(12): 2846-2854
 - [19] Ocak S, Friedman D B, Chen H, et al. Discovery of new membrane-associated proteins overexpressed in small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(3): 324-336
 - [20] Kitamura K, Takayama M, Hamajima N, et al. Characterization of the human dihydropyrimidinase-related protein 2 (DRP-2) gene[J]. *DNA Res*, 1999, 6(5): 291-297
 - [21] Strathmann M, Simon M I. G protein diversity: a distinct class of alpha subunits is present in vertebrates and invertebrates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(23): 9113-9117
 - [22] Grigoletto A, Lestienne P, Rosenbaum J. The multifaceted proteins Reptin and Pontin as major players in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815(2): 147-157
 - [23] Nemunaitis J. Stathmin 1: a protein with many tasks. New biomarker and potential target in cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (7): 631-634
 - [24] Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos M L, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1104-1110
 - [25] Abraham E, Marincola F M, Chen Z, et al. Clinical and translational medicine: Integrative and practical science[J]. *Clin Transl Med*, 2012, 1(1): 1