

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.006

Survivin 和 MMP14 在胰腺癌中的表达及临床病理意义*

张振华^{1,2} 文娣娣¹ 付欣³ 仲津漫¹ 芦军涛¹ 黄旭方¹ 任静¹ 杨勇¹ 宦怡^{1Δ}

(1 第四军医大学西京医院放射科 陕西 西安 710032;

2 解放军第 150 中心医院放射科 河南 洛阳 471031;3 第四军医大学西京医院病理科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究胰腺癌组织中 Survivin 和 MMP14 的表达及其临床病理意义,为筛选胰腺癌分子诊断新靶标提供理论依据。**方法:**采用免疫组织化学技术(S-P)法检测 44 例胰腺癌、13 例胰腺炎及 21 例正常胰腺组织中 Survivin 和 MMP14 表达情况,并分析其与胰腺癌临床病理参数的相关性。**结果:**胰腺癌组织中 Survivin 和 MMP14 蛋白均呈明显高表达,其表达与胰腺癌患者的性别、年龄、肿瘤部位、临床分期、分级及有无淋巴结转移均显著相关性($P>0.05$)。胰腺炎与正常胰腺组织中 Survivin 和 MMP14 蛋白表达的差异无统计学意义($P>0.05$),但均显著低于胰腺癌组织($P=0.000/P=0.001$)。**结论:**Survivin 和 MMP14 蛋白在胰腺癌组织中均呈异常高表达,但与胰腺癌的临床病理特点均无关,可能成为新的胰腺癌诊断标志物。

关键词:Survivin;MMP14;胰腺癌;胰腺炎;表达

中图分类号:R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3022-06

Study on the Expression and Clinical Significance of Survivin and MMP14 in Pancreatic Cancer*

ZHANG Zhen-hua^{1,2}, WEN Di-di¹, FU Xin³, ZHONG Jin-man¹, LU Jun-tao¹, HUANG Xu-fang¹, REN Jing¹, YANG Yong¹, HUAN Yi^{1Δ}

(1 Department of Radiology, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Radiology, PLA 150th Center Hospital, Luoyang, Henan, 471031, China;

3 Department of Pathology, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and clinical significance of Survivin and MMP14 in pancreatic cancer, and to provide valuable evidences for finding new diagnostic markers for pancreatic cancer. **Methods:** The expression levels of Survivin and MMP14 were detected by S-P immunohistochemistry in 44 cases of pancreatic cancer, 13 cases of pancreatitis and 21 cases of normal pancreas tissue. The relationship between their expressions and clinic-pathological features of pancreatic cancer were also analyzed. **Results:** The expression of Survivin and MMP14 were both significantly higher in pancreatic cancer than those in pancreatitis and normal pancreas tissue. Both the expression of Survivin and MMP14 had no relationship with the sex, age, location, histologic grade, stage or metastasis of lymph nodes of patients with pancreatic cancer ($P>0.05$). Furthermore, the expression of Survivin and MMP14 had no significantly statistical difference between pancreatitis and normal pancreatic tissues ($P>0.05$), which were significantly lower than those of the pancreatic cancer ($P=0.000/P=0.001$). **Conclusions:** The expression of Survivin and MMP14 in pancreatic cancer were both higher than those in non-tumorous pancreas tissue, which had no correlation with the clinic-pathological features of pancreatic cancer. Survivin and MMP14 could become the new diagnostic markers for pancreatic cancer.

Key words: Survivin; MMP14; Pancreatic cancer; Clinic-pathological features; Expression

Chinese Library Classification (CLC): R735.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)16-3022-06

前言

胰腺癌在我国的标化病死率于 10 年间增加了近一倍,已成为引起我国人口死亡的十大恶性肿瘤之一。此外,胰腺炎与胰腺癌的鉴别诊断一直也是临床工作的难点。胰腺癌确诊时多已发生转移,其 5 年生存率尚不足 5%^[1-4]。早期诊断有助于改善胰腺癌患者的预后,提高患者的生存率,分子影像学在胰腺癌的早期诊断和靶向治疗方面具有重大潜力。Survivin 蛋白属

于细胞凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)家族成员,是一种凋亡抑制因子,在正常终末分化组织中很少表达,而在诸如胰腺癌等的恶性肿瘤组织中呈选择性高表达。膜型基质金属蛋白酶 -1 (membrane-type I matrix metalloproteinase, MT1-MMP/MMP14) 是基质金属蛋白酶家族中 MMPs 中的一种,其异常高表达与多种恶性肿瘤密切相关。本研究通过免疫组织化学方法检测了 44 例胰腺癌组织、13 例胰腺炎组织和 21 例正常胰腺组织中 Survivin 和 MMP14 的表达情况,并探讨了

* 基金项目:国家自然科学基金重大合作项目(81220108011);国家自然科学基金项目(81370039)

作者简介:张振华(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:影像医学和核医学,电话:029-84775424, E-mail: 15038510510@163.com

Δ 通讯作者:宦怡,电话:029-84775380, E-mail: huanyi3000@163.com

(收稿日期:2015-01-16 接受日期:2015-02-05)

胰腺癌组织中 Survivin 和 MMP14 的表达水平与胰腺癌患者临床病理特征之间的关系,旨在为筛选胰腺癌分子诊断靶点提供一些新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在我院接受手术治疗的胰腺癌患者 44 例,年龄 20~74 岁,其中男性 29 例,女性 15 例。所有胰腺癌患者标本均按照 2002 年 UICC 制定的 TNM 分期标准分期,I 期 4 例,II 期 20 例,III 期 15 例,IV 期 5 例;低分化腺癌 15 例,中分化腺癌 15 例,高分化腺癌 14 例。有淋巴结转移者 15 例,无淋巴结转移者 29 例。随机选择同期 13 例胰腺炎组织和 21 例正常胰腺组织作为对照组。

1.2 主要试剂

兔抗人 Survivin 单克隆抗体 (英国 Abcam 公司)(code No. ab76424),兔抗人 MMP14 单克隆抗体(英国 Abcam 公司)(code No.ab51074),工作浓度分别为 1:200 和 1:100,免疫组化及 DAB 试剂盒(福州迈新生物技术公司)。

1.3 免疫组化检测方法

操作步骤严格按照免疫组织化学染色试剂盒的说明进行, DAB 染色,镜下观察显色结果,待阳性部位出现特异性显色时,经自来水冲洗,终止染色,后经苏木素复染后常规梯度酒精脱水,二甲苯透明、中性树脂胶封片。以 PBS 代替一抗作为空白对照。同期 13 例胰腺炎组织和 21 例正常胰腺组织作为对照组。

1.4 免疫组化结果判断

Survivin 蛋白阳性染色主要定位于细胞核与胞浆内,以胞浆及胞核内出现明显的棕黄色颗粒为阳性表达。结果判定标准为:阴性(-):无染色;弱阳性(+):浅黄色;阳性(++):棕黄色;强阳性(+++):棕褐色。MMP14 阳性染色主要见于细胞浆内及胞膜上,评分标准与 Survivin 一致。

1.5 统计学方法

用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,计数资料用频数表示,采用卡方或卡方校正公式 ($N \geq 40$ 且所有最小期望计数 (T) ≥ 5 时,采用 Pearson 卡方;当 $N \geq 40$ 但有 $1 \leq T \leq 5$ 时,采用连续校正卡方),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Survivin 在不同胰腺组织中的表达情况

Survivin 主要表达在细胞核内,阳性表达物为棕色黄染颗粒(图 1A),胰腺炎及正常胰腺组织内未见表达(图 1B、1C)。本实验中,34 例非胰腺肿瘤组织,6 例 Survivin 表达阳性,阳性率为 17.65%,其中胰腺炎 3/13 例,正常胰腺 3/21 例。43 例胰腺癌组织(1 例未着色),40 例表达阳性,阳性率为 93.02%。非肿瘤性胰腺组织(胰腺炎与正常胰腺组织)中 Survivin 的阳性表达率明显低于胰腺癌,差异有统计学意义($P=0.000$),见表 1。

2.2 Survivin 的表达水平与胰腺癌临床病理参数间的关系

43 例胰腺癌中,Survivin 的表达强度与患者性别、年龄、肿瘤部位、分期、分级及有淋巴结转移均无关,见表 2。Survivin 在胰腺炎与正常胰腺组织之间的表达无差异($P=0.518$),与胰腺

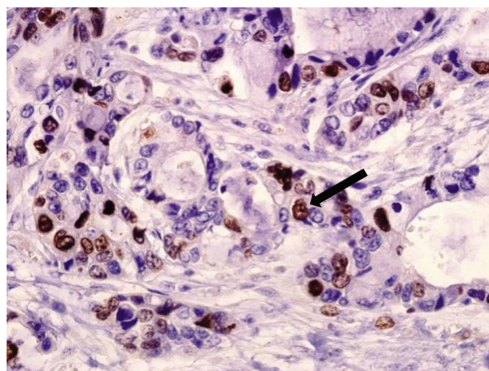


图 1A Survivin 在胰腺癌组织的表达情况

Fig.1A The expression of survivin in pancreatic cancer

Note: The black arrow indicated Survivin-positive ($\times 400$) in pancreatic cancer, it could be found that granular brown within nucleus.

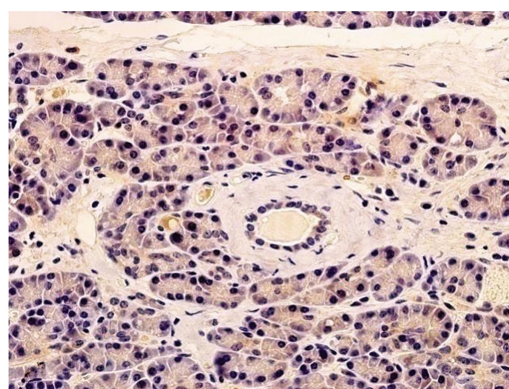


图 1B Survivin 在胰腺炎组织的表达情况

Fig.1B The expression of survivin in pancreatitis tissue

Note: Survivin-negative ($\times 400$) in pancreatitis, it couldn't be found granular brown within cytoplasm and nucleus.

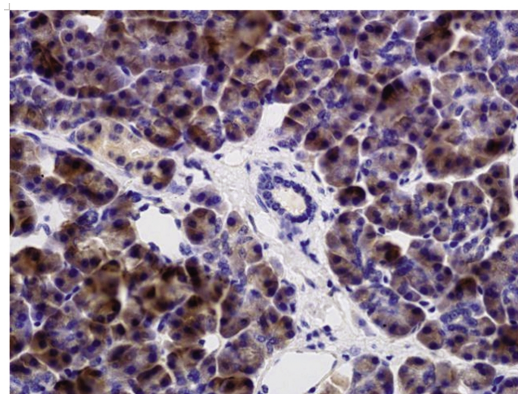


图 1C Survivin 在正常胰腺组织的表达情况

Fig.1C The expression of survivin in normal pancreas tissue

Note: Survivin-negative ($\times 400$) in normal pancreas, it could be found non-specific coloring in pancreatic acinar cytoplasm.

癌组织比较,差异有统计学意义($P=0.000$),见表 3。

2.3 MMP14 蛋白在不同胰腺组织中的表达情况

MMP14 蛋白表达主要位于细胞质内和细胞膜上,阳性表达物为棕黄色颗粒(图 2A),胰腺炎与正常胰腺组织内未见表达(图 2B、2C)。本实验中,32 例非胰腺肿瘤组织,10 例 MMP14 表达阳性,阳性率为 31.25%,其中胰腺炎 2/12 例,正常胰腺 8/20

表 1 Survivin 在不同胰腺组织中的表达
Table 1 The expression of Survivin in different types of pancreas tissue

Hisclologic type	Case	The expression of Survivin				Positive rate (%)	X ²	P
		-	+	++	+++			
Non-tumors pancreatic tissue	34	28	0	6	0	17.65	44.853	0.000
Pancreatic carcinoma	43	3	2	37	1	93.02		

表 2 Survivin 在胰腺癌中的表达与其临床病理参数间的关系
Table 2 The correlation of Survivin expression with clinic-pathological features of pancreatic cancer

Classify	Case	The expression of Survivin				Positive rate (%)	X ²	P
		-	+	++	+++			
Sex								
Male	28	3	2	22	1	89.29	0.471	0.492*
Female	15	0	0	15	0	100.00		
Age								
<60	18	2	1	14	1	88.89	0.088	0.767*
60	25	1	1	23	0	96.00		
Location								
Head	28	1	1	26	0	96.43	0.324	0.569*
Body/tail	15	2	1	11	1	86.67		
Grade								
Well	14	1	0	12	1	92.86	0.000	1.000*#
Middle	15	2	2	11	0	86.67		
Poorly	14	0	0	14	0	100.00		
Stage								
I-II	28	2	2	23	1	92.86	0.000	1.000*
III-IV	15	1	0	14	0	93.33		
Metastasis								
No	28	3	0	25	0	89.29	0.471	0.492*
Have	15	0	2	12	1	100.00		

Note: Chi-square correction formula, #, Compared with well differentiated, *P<0.05.

表 3 Survivin 在胰腺炎、正常胰腺及胰腺癌组织中的表达
Table 3 The expression of Survivin in pancreatitis tissue, normal tissue and pancreatic carcinoma

Hisclologic type	Case	The expression of Survivin				Positive rate (%)	X ²	P
		-	+	++	+++			
Pancreatitis tissue	13	10	0	3	0	23.08	23.614	0.000*#
Normal tissue	21	18	0	3	0	14.29		
Pancreatic carcinoma	43	3	2	37	1	93.02		

Note: Chi-square correction formula, *, Compared with pancreatitis, #P<0.05.

例。40 例胰腺癌组织(4 例未着色),28 例表达阳性,阳性率为 70.00%。非肿瘤性胰腺组织中 MMP14 的阳性表达明显低于胰腺癌,差异有统计学意义(P=0.001),见表 4。

2.4 MMP14 蛋白的表达与胰腺癌临床病理参数间的关系

40 例胰腺癌组织中,MMP14 的表达强度与患者年龄、性别、肿瘤位置、分级及分期均无关,见表 5。MMP14 在胰腺炎与

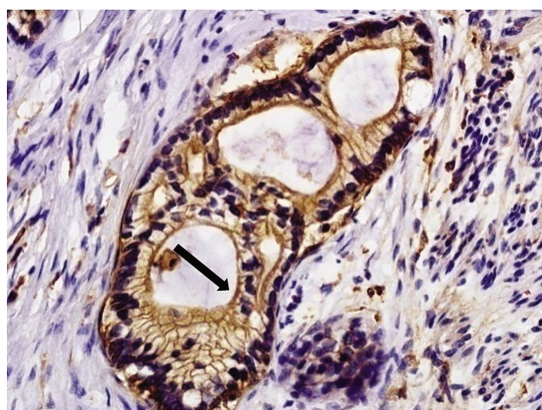


图 2 A MMP14 在胰腺癌组织的表达情况

Fig.2A The expression of MMP14 in pancreatic cancer

Note: The black arrow indicated MMP14-positive ($\times 400$) in pancreatic cancer, it could be found that granular brown within cytoplasm and membranes

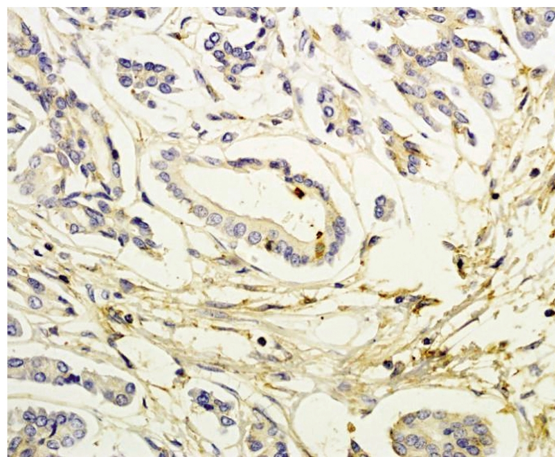


图 2 B MMP14 在胰腺炎组织的表达情况

Fig.2B The expression of MMP14 in pancreatitis tissue

Note: MMP14-negative ($\times 400$) in pancreatitis, it couldn't be found granular brown within cytoplasm and membrane

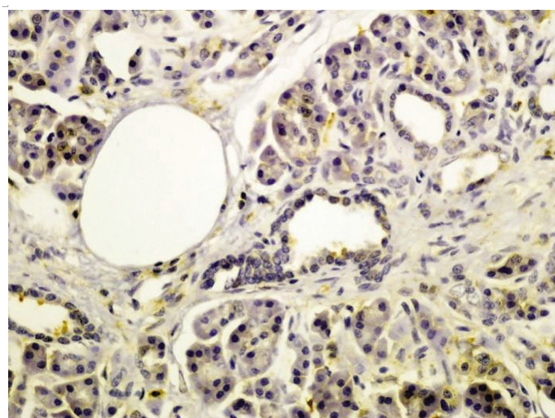


图 2C MMP14 在正常胰腺组织的表达情况

Fig.2C The expression of MMP14 in normal pancreas tissue

Note: MMP14-negative ($\times 400$) in normal pancreas.

正常胰腺组织之间的表达差异无统计学意义($P=0.129$),与胰腺癌组织比较,差异有统计学意义($P=0.001$),见表 6。

3 讨论

Survivin 于 1997 年由耶鲁大学的 Ambrosini G 等在人类基因组库中筛选分离,全长 14700 bp,结构上缺乏羧基末端的锌指结构,是 IAP 家族中最小的成员,仅有 142 个氨基酸、一个单独重复序列结构域和一个长羧基末端 α 螺旋^[5]。Survivin 表达于细胞周期 G2/M,可直接抑制调控凋亡途径的 Caspase-3 和 Caspase-7,进而导致微管结构蛋白不能进行水解,保持了纺锤体的完整性,使有丝分裂不受控制的持续进行。此外,Survivin 与部分周期蛋白激酶 p34cdc2 等相互作用后还可以阻断凋亡信号转导通路,抑制正常的细胞凋亡程序,最终导致细胞的无限增殖,还有报道称 Survivin 在调控自噬的过程中起关键性作用^[6,7]。Survivin 的这些特性使其在肿瘤扩增及侵袭等方面发挥着重要作用。国内外的研究均认为 Survivin 在肿瘤组织,尤其是乳腺癌、结肠癌及胰腺癌等中呈明显高表达,在正常组织内很少表达^[7-11],这与我们的研究结果一致。然而,国内关于 Survivin 的表达与患者临床病理特征的关系却不尽相同,我们的研究发现 Survivin 的表达与肿瘤的分化程度及是否有淋巴结转移这些病理特点均无关,分析其原因可能与所收集的胰腺癌组织样本量不同、病理分期分级组成不同有关。

MMP14 是 MMPs 家族中第一种被发现的跨膜蛋白,本身是一种胶原酶,除了可以通过激活明胶酶 A 酶原降解 ECM 外,活化的 MMP14 还可降解包括 I、II 和 III 型胶原(collagen)、层粘连蛋白(laminin)、纤维蛋白(fibrin)、纤连蛋白(fibronectin)等各种 ECM 大分子。研究证实 MMP14 在胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、颅脑胶质瘤等多种恶性肿瘤组织内均呈高表达^[12-15],不仅通过与各种细胞因子的相互作用影响肿瘤细胞在 ECM 上的迁移^[16],Surabhi^[17]等的研究还证明了 MMP14 胶原蛋白的高表达会导致高迁移率蛋白(HMGA2)的高表达,会增加胰腺癌细胞对于抗癌药物吉西他滨的抵抗力,导致其预后很差。虽然我们研究所得出的数据不能证明 MMP14 蛋白的表达与胰腺癌淋巴结转移相关,但可以看到在有淋巴结转移的病例组内,MMP14 蛋白 100%表达,且都属于阳性及强阳性组,在一定程度上还是提示了 MMP14 的高表达与胰腺癌的浸润及转移有关。

Survivin 和 MMP14 在胰腺癌组织内都呈明显高表达,在本研究中其阳性率分别达 93.02%、70%,与既往研究结果相符^[8,9]。而这两种蛋白在胰腺炎组织/正常胰腺组织内表达都较低,阳性率分别为 23.08%/14.29%和 16.67%/42.11%。既往的研究大多探讨了胰腺癌组织与正常胰腺或癌旁胰腺组织之间的区别,少见有胰腺癌与胰腺炎之间比较的报道。本研不仅比较了胰腺癌与胰腺炎之间的差异,还比较了胰腺炎与正常胰腺组织的差异,发现 Survivin 和 MMP14 在胰腺炎组织中的阳性率很低,均显著低于胰腺癌组织,但与正常胰腺组织比较差异无统计学意义。研究结果说明这两种蛋白在非肿瘤组织,尤其是临床上难与胰腺癌鉴别的胰腺炎组织中表达较低,具有早期诊断和靶向治疗的潜能。Survivin 和 MMP14 都可以促进细胞基质的降解,突破细胞外基质,在肿瘤浸润和转移方面发挥着重要的作用,可能在肿瘤的发生发展过程中起着协同作用。

当前,越来越多的研究^[14,15,18-21]致力于开发靶向这两种蛋白的药物,以期实现遏制或阻断肿瘤发生和发展的过程,实现治疗肿瘤的目的。我们的目标旨在找到在胰腺癌组织明显高表达

表 4 MMP14 在不同胰腺组织中的表达
Table 4 The expression of MMP14 in different types of pancreas tissue

Hislogic type	Case	The expression of MMP14				Positive rate (%)	X ²	P
		-	+	++	+++			
Non-tumors pancreatic tissue	32	22	5	5	0	31.25	10.711	0.001
Pancreatic carcinoma	40	12	2	16	10	70.00		

表 5 MMP14 在胰腺癌中的表达与其临床病理参数间的关系
Table 5 The correlation of MMP14 expression with clinic-pathological features of pancreatic cancer

Classify	Case	The expression of MMP14				Positive rate (%)	X ²	P
		-	+	++	+++			
Sex								
Male	26	6	1	11	8	76.92	0.884	0.347*
Female	14	6	1	5	2	57.14		
Age								
<60	16	7	0	4	5	56.25	1.434	0.231*
60	24	5	2	12	5	79.17		
Location								
Head	26	8	2	10	6	69.23	0.021	0.885*
Body/tail	14	4	0	6	4	71.43		
Grade								
Well	11	4	0	4	3	63.64	0.857	0.355*#
Middle	15	3	1	9	2	80.00		
Poorly	14	5	1	3	5	64.29		
Stage								
I-II	21	6	0	9	6	71.43	0.043	0.836*
III-IV	19	6	2	7	4	68.42		
Metastasis								
No	26	5	2	13	6	80.77	2.768	0.096*
Have	14	7	0	3	4	100.00		

Note: Chi-square correction formula, #, Compared with well differentiated, *P<0.05.

表 6 MMP14 在胰腺炎与正常胰腺及胰腺癌组织中的表达
Table 6 The expression of MMP14 in pancreatitis tissue, normal tissue and pancreatic carcinoma

Hislogic type	Case	The expression of Survivin				Positive rate (%)	X ²	P
		-	+	++	+++			
Pancreatitis tissue	12	10	2	0	0	16.67	2.308	0.129*&
Normal tissue	19	11	3	5	0	42.11		
Pancreatic carcinoma	40	12	2	16	10	70.00		

Note: Chi-square correction formula, *, Compared with pancreatitis, &P<0.05.

的靶分子,进而合成特异性结合于靶分子的诊断探针和靶向治疗药物。目前的研究验证了 Survivin 和 MMP14 在胰腺癌组织中的表达情况,为后续研究奠定了基础。

参考文献(References)

- [1] 吕文超,崔云甫. 胰腺癌流行病学和病因学研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(27): 2805-2809
Lv Wen-chao, Cui Yun-fu. Advance in understanding the epidemiology and etiology of pancreatic cancer [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2011, 19(27): 2805-2809
- [2] Yamamoto Y, Hiraoka N, Goto N, et al. A targeting ligand enhances infectivity and cytotoxicity of an oncolytic adenovirus in human pancreatic cancer tissues[J]. J Control Release, 2014, 192: 284-293
- [3] Saif M W. Advanced stage pancreatic cancer: novel therapeutic options[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2014, 7(4): 487-498
- [4] Hackert T, Buchler M W. Pancreatic cancer: advances in treatment, results and limitations[J]. Dig Dis, 2013, 31(1): 51-56
- [5] Altieri D C. Survivin and IAP proteins in cell-death mechanisms[J]. Biochem J, 2010, 430(2): 199-205
- [6] Pavlidou A. Association of survivin splice variants with prognosis and treatment of breast cancer [J]. World Journal of Clinical Oncology, 2014, 5(5): 883
- [7] Wang Y, Ma S, Wang W, et al. Inhibition of Survivin Reduces HIF-1 α , TGF- β 1 and TFE3 in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma[J]. PLoS ONE, 2014, 9(12): e114051
- [8] 孙建建,李胜棉,赵松,等. Survivin 和 Caspase-3 在胰腺癌组织中的表达及与预后的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(01): 62-67
Sun Jian-jian, Li Sheng-mian, Zhao Song, et al. Expression and Prognostic Significance of Survivin and Caspase-3 in Pancreatic carcinoma [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2012, 39(01): 62-67
- [9] 郭梅梅,刘江伟,贾福鑫,等. Survivin 和 COX-2 的表达及与胰腺癌预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(19): 3632-3636
Guo Mei-mei, Liu Jiang-wei, Jia Fu-xin, et al. Expression of Survivin & COX-2 and Prognosis of Pancreatic Cancer Patients[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(19): 3632-3636
- [10] Necochea-Campion R D, Chen C, Mirshahidi S, et al. Clinico-pathologic relevance of Survivin splice variant expression in cancer [J]. Cancer Lett, 2013, 339(2): 167-174
- [11] Nigam J, Chandra A, Kazmi H R, et al. Prognostic significance of survivin in resected gallbladder cancer[J]. J Surg Res, 2014 [Epub of ahead]
- [12] Soubani O, Ali A S, Logna F, et al. Re-expression of miR-200 by novel approaches regulates the expression of PTEN and MT1-MMP in pancreatic cancer[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(8): 1563-1571
- [13] Jia L F, Wei S B, Mitchelson K, et al. miR-34a inhibits migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma via targeting MMP9 and MMP14[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e108435
- [14] Ulasov I, Yi R, Guo D, et al. The emerging role of MMP14 in brain tumorigenesis and future therapeutics [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 2014, 1846(1): 113-120
- [15] Ulasov I, Thaci B, Sarvaiya P, et al. Inhibition of MMP14 potentiates the therapeutic effect of temozolomide and radiation in gliomas[J]. Cancer Med, 2013, 2(4): 457-467
- [16] Dangi-Garimella S, Strouch M J, Grippo P J, et al. Collagen regulation of let-7 in pancreatic cancer involves TGF- β 1-mediated membrane type 1-matrix metalloproteinase expression [J]. Oncogene, 2010, 30(8): 1002-1008
- [17] Dangi-Garimella S, Krantz S B, Barron M R, et al. Three-Dimensional Collagen I Promotes Gemcitabine Resistance in Pancreatic Cancer through MT1-MMP-Mediated Expression of HMGA2[J]. Cancer Res, 2011, 71(3): 1019-1028
- [18] Haage A, Nam D H, Ge X, et al. Matrix metalloproteinase-14 is a mechanically regulated activator of secreted MMPs and invasion[J]. Biochem Bioph Res Co, 2014, 450(1): 213-218
- [19] Carpi S, Fogli S, Giannetti A, et al. Theranostic Properties of a Survivin-Directed Molecular Beacon in Human Melanoma Cells[J]. PLoS ONE, 2014, 9(12): e114588
- [20] Kogo R, How C, Chaudary N, et al. The microRNA-218~Survivin axis regulates migration, invasion, and lymph node metastasis in cervical cancer[J]. Oncotarget, 2014 [Epub of ahead]
- [21] Singh N, Subramanian K, Kanwar R K, et al. Clinical aspects for survivin: a crucial molecule for targeting drug-resistant cancers [J]. Drug Discov Today, 2014, [Epub of ahead]
- (上接第 3013 页)
- [18] Schaafsma B E, van der Vorst J R, Gaarenstroom K N, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence lymphatic tracers for sentinel lymph node mapping of cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(1): 126-130
- [19] Mieog J S, Troyan S L, Hutteman M, et al. Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(9): 2483-2491
- [20] Sheng Z, Hu D, Zheng M, et al. Smart human serum albumin-indocyanine green nanoparticles generated by programmed assembly for dual-modal imaging-guided cancer synergistic phototherapy[J]. ACS Nano, 2014, 8(12): 12310-12322
- [21] Saxena V, Sadoqi M, Shao J. Polymeric nanoparticulate delivery system for Indocyanine green: biodistribution in healthy mice[J]. Int J Pharm, 2006, 308(1-2): 200-204
- [22] Kelder W, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG) and infrared ray detection in early gastric cancer: an accurate method that enables a limited lymphadenectomy [J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(6): 552-558