

• 论 著 •

Ki67 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义研究*

袁琳¹, 周文辉¹, 赵卫卫¹, 彭攸^{1△}, 刘秀芬², 冯景¹
(上海市奉贤区中心医院: 1. 检验科; 2. 病理科 201400)

摘要:目的 探讨乳腺癌组织 Ki67 表达水平及其与疾病分型、患者预后等的相关性。方法 收集 2013 年 1 月至 2015 年 12 月于本院治疗的 93 例乳腺癌患者及 20 例乳腺良性疾病患者临床资料, 分析 Ki67 指数与疾病病理参数及实验室指标的相关性。结果 93 例乳腺癌患者 Ki67 指数水平为 1%~90%, 中位数为 21.65%。乳腺癌组织学分级、肿瘤直径、人表皮生长因子受体 2(HER2)表达状态与 Ki67 指数相关($P<0.05$), 年龄、绝经状态、肿瘤 TNM 分期、腋窝淋巴结转移状态、雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)表达状态与 Ki67 指数无关($P>0.05$)。三阴性乳腺癌、非三阴性乳腺癌及乳腺良性疾病患者 Ki67 指数中位数依次为 30.15%、20.26%、4.67%, 三者间 Ki67 指数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Ki67 指数水平与乳腺癌分型相关($P<0.05$), 与患者血细胞比容和血钾浓度水平相关($P<0.05$)。结论 Ki67 指数联合其他指标可用于乳腺癌诊治及患者预后判断, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 乳腺癌; Ki67; 免疫组织化学; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.009 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2017)11-1464-04

Expression of Ki67 and clinical significance in breast cancer*

YUAN Lin¹, ZHOU Wenhui¹, ZHAO Weiwei¹, PENG You^{1△}, LIU Xiufen², FENG Jing¹

(1. Clinical Laboratory; 2. Pathology Department, Central Hospital of Shanghai Fengxian District, Shanghai 201400, China)

Abstract: Objective To explore the expression level of Ki67 and its correlation with clinicopathological types and prognosis of patients with breast cancer. Methods Clinical data of 93 patients with breast cancer and 20 patients with benign breast diseases were collected from Jan. 2013 to Dec. 2015, and the correlation between Ki67 and pathological parameters and laboratory parameters were analyzed. Results Among the 93 patients with breast cancer, the Ki67 index was 1% to 90%, with median of 21.65%. Ki67 index was correlated with tumor grade, tumor size and human epidermal growth factor receptor-2(HER2, $P<0.05$). However, Ki67 index was without correlation with age, menopausal status, tumor TNM stage, lymph node metastasis, estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR, $P>0.05$). Ki67 index of patients with triple negative breast cancer, patients with non-triple negative breast cancer and patients with benign breast diseases were 30.15%, 20.26% and 4.67%, which were with significant difference ($P<0.04$). Ki67 index was also related to the breast cancer subtypes($P<0.05$), and serum potassium and hematocrit levels of patients with breast cancer($P<0.05$). Conclusion Ki67 index could be used for the diagnosis, treatment and prognosis of patients with breast cancer.

Key words: breast cancer; Ki67; immunohistochemistry; prognosis

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一, 患者预后与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER2)表达水平和功能, 以及年龄、肿瘤大小等因素密切相关, 与体质指数(BMI)、糖尿病史等因素也有一定的相关性^[1]。Ki67 是一类与细胞周期相关的增殖细胞核抗原, 与多种肿瘤的分化程度、浸润、转移及患者预后密切相关^[2]。本研究分析了 Ki67 指数与乳腺癌其他组织病理学检查指标和血液生化检查指标的关系及临床意义。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月至 2015 年 12 月于本院接受手术治疗和随访的原发性乳腺癌患者 93 例, 排除术前接受新辅助治疗的患者、双侧乳腺癌患者、无法评估腋窝淋巴结状态的患者, 以及临床病理资料缺失的患者。同时纳入确诊的乳腺良性疾病患者 20 例。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者临床资料, 包括年龄、绝经状

态、肿瘤直径、腋窝淋巴结转移状态、术前实验室指标检查结果等。

1.2.2 乳腺癌组织学分级及 TNM 分期标准 乳腺癌组织学分级及 TNM 分期标准参照 2011 年发布的美国国家综合癌症网络(NCCN)《乳腺癌临床实践指南(中国版)》^[3], 以及相关研究报道^[4-5]。

1.2.3 Ki67、ER、PR 检测及结果判定 以 4% 甲醛溶液固定标本至少 6 h(不超过 24 h), 不同浓度梯度的乙醇脱水, 石蜡包埋后采用免疫组织化学法(IHC)进行 Ki67 检测。以正常乳腺组织作为阴性对照, 以确认阳性乳腺组织作为阳性对照。IHC 染色切片由 2 位病理学专家进行双盲读片, 评价内容包括染色情况和阳性细胞比例。Ki67 阳性染色定位于细胞核, 细胞核内出现棕褐色颗粒判为阳性, 随机选择 5 个高倍镜视野, 以阳性细胞在细胞总数中 Ki67 比例的平均值作为 Ki67 指数。ER 和 PR 阳性率超过 1% 判为阳性, HER2 阳性程度为 3+ 判为阳性^[6]。若 IHC 检测结果显示 HER2 表达程度为 2+ 及其

* 基金项目: 上海市奉贤区科学技术委员会科学技术发展基金项目(20131414)。

作者简介: 袁琳, 女, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤分子生物学诊断研究。△ 通信作者, E-mail: pyfenyixian@163.com。

以上,则采用荧光原位杂交法(FISH)判断 HER2 基因扩增状态^[7]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以中位数(第 1 四分位数,第 3 四分位数)表示,即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多个独立样本组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用卡方检验。显著性检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Ki67 指数与乳腺癌患者临床参数的关系 93 例患者年龄 25~83 岁,中位数 54 岁。肿瘤直径 0.5~7 cm,中位数 2.5 cm。Ki67 指数 1%~90%,中位数 21.65%。Ki67 指数大于或等于 20%者 51 例(占 54.84%),Ki67 指数小于 20%者 42 例(占 45.16%)。Ki67 指数与乳腺癌组织学分级、肿瘤直径和 HER2 表达水平相关($P<0.05$),与年龄、绝经状态、肿瘤 TNM 分期、腋窝淋巴结转移状态、ER 及 PR 表达状态无性($P>0.05$),见表 1。

表 1 Ki67 指数与乳腺癌患者临床参数的关系(n)					
变量	n	Ki67 $\geq 20\%$ ($n=51$)	Ki67 $<20\%$ ($n=42$)	χ^2	P
年龄					
≤50 岁	47	29	18	1.807	0.179
>50 岁	46	22	24		
绝经状态					
是	50	25	25	1.022	0.312
否	43	26	17		
组织学分级					
I 级	11	4	7	8.066	0.018
II 级	36	15	21		
III 级	46	32	14		
TNM 分期					
I 期	10	5	5	3.021	0.221
II 期	57	28	29		
III 期	26	18	8		
肿瘤直径					
≤2 cm	40	17	23	4.315	0.038
>2 cm	53	34	19		
腋窝淋巴结有无转移					
有	44	25	19	0.132	0.716
无	49	26	23		
ER					
阳性	44	21	23	1.705	0.192
阴性	49	30	19		
PR					
阳性	41	21	20	1.825	0.177
阴性	52	30	22		
HER2					
阴性	20	8	12	8.317	0.040
+	16	6	10		
2+	29	16	13		
3+	28	21	7		

2.2 Ki67 指数与乳腺疾病类型的关系 三阴性乳腺癌、非三阴性乳腺癌、乳腺良性疾病患者 Ki67 指数比较差异有统计学意义($P=0.000$),见表 2。

表 2 Ki67 指数与乳腺疾病类型的关系					
乳腺疾病类型	n	Ki67 $\geq 20\%$ (n)	Ki67 $<20\%$ (n)	Ki67 中位数 (%)	P
三阴性乳腺癌	13	9	4	30.15	0.000
非三阴性乳腺癌	80	42	38	20.26	
乳腺良性疾病	20	1	19	4.67	

注:Mann-Whitney U 检验,为非参数检验,无具体统计量值。

2.3 Ki67 指数与乳腺癌亚型的关系 不同类型乳腺癌患者 Ki67 指数分布例数比较差异有统计学意义($P=0.000$),见表 3。

表 3 Ki67 指数与乳腺癌亚型的关系(n)					
乳腺癌亚型	n	Ki67 $\geq 20\%$	Ki67 $<20\%$	χ^2	P
Luminal A 型	19	1	18	26.712	0.000
Luminal B 型	14	12	2		
HER2 过表达型	16	11	5		
三阴性乳腺癌	13	9	4		
其他	31	18	13		

2.4 Ki67 指数与实验室指标的关系 Ki67 指数与乳腺癌患者术前血细胞比容(HCT)和血钾浓度相关($P<0.05$),患者血细胞比容和血钾浓度水平随着 Ki67 指数升高而增高,见表 4。

表 4 Ki67 指数与乳腺癌患者实验室指标检查结果的关系[$M(P_{25}, P_{75})$]			
实验室指标	Ki67 $\geq 20\%$	Ki67 $<20\%$	P
ALT(U/L)	15.86(10.00,19.00)	18.21(12.75,22.25)	0.198
AST(U/L)	19.61(16.00,23.00)	20.81(17.00,24.25)	0.163
ALP(U/L)	73.55(60.00,89.00)	78.03(60.25,94.50)	0.310
GGT(U/L)	19.35(11.00,18.00)	19.81(12.00,25.25)	0.169
ALB(g/L)	40.61(39.10,44.70)	41.80(38.25,44.20)	0.929
FPG(mmol/L)	5.44(4.80,5.60)	5.25(4.60,5.43)	0.123
BUN(mmol/L)	4.92(4.30,5.70)	5.15(4.18,5.93)	0.638
Cr(μ mol/L)	62.76(55.00,70.00)	64.02(55.75,71.00)	0.671
URIC(μ mol/L)	281.20(214.00,350.00)	251.21(224.25,280.75)	0.146
TG(mmol/L)	1.25(0.70,1.42)	1.20(0.77,1.55)	0.886
CHO(mmol/L)	5.03(4.27,5.88)	4.83(3.93,5.50)	0.594
HDL(mmol/L)	1.37(1.18,1.52)	1.52(1.10,1.62)	0.594
LDL(mmol/L)	3.19(2.65,3.80)	2.96(2.37,3.62)	0.311
NEFA(mmol/L)	0.42(0.28,0.56)	0.63(0.28,0.71)	0.337
ApoE(mg/dL)	4.58(3.95,5.05)	4.68(3.50,5.35)	0.553
Hcy(μ mol/L)	10.31(7.68,12.65)	8.61(6.68,10.05)	0.096
血钙(mmol/L)	2.28(2.22,2.36)	2.28(2.19,2.39)	0.889
血钾(mmol/L)	4.08(3.78,4.31)	3.92(3.76,4.03)	0.025
HCT	0.39(0.37,0.41)	0.38(0.35,0.40)	0.048

表 4 续 Ki67 指数与乳腺癌患者实验室指标检查结果的关系[$M(P_{25}, P_{75})$]

实验室指标	Ki67 $\geq 20\%$	Ki67 $< 20\%$	P
MCH(g/L)	330.61(326.00,337.00)	329.07(323.75,333.25)	0.728
RDW(fL)	0.13(0.13,0.13)	0.13(0.12,0.13)	0.380
PDW(fL)	0.14(0.12,0.16)	0.15(0.13,0.17)	0.173

注:ALT 为丙氨酸氨基转移酶,AST 为天冬氨酸氨基转移酶,ALP 为碱性磷酸酶,GGT 为谷氨酰基转移酶,ALB 为清蛋白,FPG 为空腹血糖,BUN 为尿素氮,Cr 为肌酐,URIC 为尿酸,TG 为三酰甘油,CHO 为胆固醇,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白,NEFA 为游离脂肪酸,ApoE 为载脂蛋白 E,Hcy 为同型半胱氨酸,MCH 为平均红细胞血红蛋白量,RDW 为红细胞分布宽度,PDW 为血小板分布宽度。

3 讨 论

3.1 Ki67 指数与乳腺癌患者临床病理指征的关系 Ki67 是评估肿瘤细胞增殖活性的标志物,对乳腺癌治疗和预后判断有一定的指导意义。本研究结果显示,Ki67 指数与乳腺癌组织学分级、肿瘤直径和 HER2 状态均相关,与类似研究报道一致^[5,8]。组织学分级高、肿瘤直径大、HER2 阳性提示乳腺癌恶性程度高且预后较差,而 Ki67 指数高通常预示肿瘤恶性程度高。Nishimura 等^[6]认为 Ki67 指数与绝经状态无相关性,本研究亦证实 Ki67 指数与乳腺癌患者年龄、绝经状态无关。本研究显示 Ki67 指数与 ER、PR 表达状态无关,但也有研究显示 Ki67 指数与激素受体状态密切相关^[9]。可能是因为本研究纳入的受试对象均为原发性乳腺癌患者,且多数为浸润性导管癌,标本来源较为单一。此外,Wiesner 等^[10]认为只有 Ki67 指数大于或等于 20%时,才与 ER、PR、HER2 等相关,而本研究中只有 54.84%的患者符合这个标准。Ki67 指数与肿瘤 TNM 分期无关,与 Li 等^[11]的研究结果一致。Ki67 指数与腋窝淋巴结转移状态无关,也与类似研究报道一致^[5-6]。

3.2 Ki67 指数与乳腺疾病恶性程度的关系 三阴性乳腺癌是指癌组织免疫组织化学检查结果显示 ER、PR、HER2 均为阴性的乳腺癌,在所有乳腺癌病理类型占 10%~20.8%。三阴性乳腺癌具有特殊的生物学及临床病理特征,常见于绝经前女性,在西班牙和非洲裔美国女性中发病率较高^[12]。不管三阴性乳腺癌临床分期如何,患者预后均较差,在治疗后较短时间内可出现局部复发或远处转移,内脏转移较骨转移更为常见,脑转移发病率也较高,而无远处转移生存率、无病生存率和总生存率均较低,因此三阴性乳腺癌患者死亡风险较高^[13-15]。三阴性乳腺癌组织多为低分化,有着较高的组织学分级和有丝分裂计数^[14]。本研究结果显示,三阴性乳腺癌、非三阴性乳腺癌、乳腺良性疾病患者间 Ki67 指数比较差异有统计学意义($P<0.05$),与 Li 等^[11]的研究结果一致。Li 等^[11]认为乳腺癌组织 Ki67 指数较高,患者辅助化疗后 Ki67 表达水平升高或保持在较高水平,多提示肿瘤恶性程度高和预后不良。本研究中,三阴性乳腺癌患者癌组织的组织学分级都较高,Ki67 指数高于非三阴性乳腺癌,与多数研究结果相符。

3.3 Ki67 指数与实验室指标的关系 在乳腺癌发展和侵袭过程中,代谢、炎症、内分泌三者间的共同作用发挥了关键作用^[16]。有研究显示,肥胖是女性绝经后乳腺癌进展至晚期的独立影响因素之一,其作用机制与 BMI、糖代谢、胰岛素抵抗等密切相关^[16-17]。Bandala 等^[18]发现,Ki67 表达水平升高与三酰甘油水平升高有关,Luminal B 型乳腺癌发病与胆固醇水

平升高有关。本研究结果显示,在众多的实验室指标中,Ki67 指数大于或等于 20%和 Ki67 指数小于 20%的患者血细胞比容和血钾浓度均在正常值范围内,但 Ki67 指数大于或等于 20%的患者上述两个指标的水平更高,并已接近临界值。Ki67 指数升高提示患者预后较差,因此可以推断血细胞比容和血钾浓度可能在乳腺癌诊治及患者预后判断方面具有一定的意义,值得更为深入的研究。

3.4 Ki67 指数分界值与乳腺癌分型和预后的关系 本研究纳入的患者均为原发性乳腺癌患者,并参考类似文献,以 20%作为 Ki67 指数分界值对患者进行分组^[8]。研究结果显示,Ki67 指数与乳腺癌分型有关,与类似研究报道基本吻合^[5-6,8]。基于癌组织的组织病理学特征,可乳腺癌分为 4 种类型,即 Luminal A 型,Luminal B 型,HER2 过表达型和三阴性乳腺癌,而 ER、PR、HER2 和 Ki67 是主要的乳腺癌免疫组织化学检查及分型的参考指标。

Ki67 指数分界值尚无统一标准。在已有的报道中,推荐的 Ki67 指数分界值包括 10%、14%、20%等^[7,19-20]。2013 年,在 StGallen 乳腺癌共识会议上,多数专家推荐以 20%作为 Ki67 指数高表达的分界值^[21]。Nishimura 等^[8]分析了 1987—2009 年确诊的 3 652 例乳腺癌患者临床资料,结果显示,当 Ki67 指数大于或等于 20%时,患者预后较差,并且和导致疾病复发的生物标记物显著相关,特别是 Luminal A 型乳腺癌。HER2 过表达型和 Luminal B 型乳腺癌组织 Ki67 指数较高^[8]。在 2015 年 StGallen 乳腺癌共识会议上,36.4%的专家推荐以 20%~29%作为鉴别 Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌的 Ki67 指数分界值,但当 Ki67 指数水平为 10%~13%时,难以正确判断乳腺癌亚型。此外,也有部分专家认为 Ki67 指数不适用于 Luminal 型乳腺癌的鉴别^[22]。因此,采用 Ki67 指数对乳腺癌进行分型,有待规范的检测标准和一致的结果判断标准。

Ki67 指数与影响乳腺癌患者预后的临床病理参数密切相关,如组织学分级、肿瘤直径等,因此 Ki67 指数在乳腺癌患者预后判断方面也具有一定的价值^[23]。也有学者认为 Ki67 指数升高预示乳腺癌患者无病生存期和总生存期较短^[5,8-9]。由此可见,Ki67 指数分界值有待进一步研究,其在乳腺癌分型和预后判断方面的应用价值也需要更为深入的研究。

参考文献

[1] Slattery ML, Lundgreen A, John EM, et al. MAPK genes interact with diet and lifestyle factors to alter risk of breast cancer: the breast cancer health disparities study [J]. Nutri Cancer, 2015, 67(2): 292-304.

[2] Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation[J]. Int J Cancer, 1983, 31(1): 13-20.

[3] NCCN 乳腺癌专家组. NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)[S]. 北京: NCCN 乳腺癌临床实践指南(中国版)讨论组, 2011.

[4] Hammond M, Hayes DF, Dowsett MA, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemi-

- cal testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16): 2784-2795.
- [5] Naiara GB, Elena B, Borja C, et al. Luminal B breast cancer subtype displays a dicotomic epigenetic pattern[J]. Springer Plus, 2016, 5(1): 1-10.
- [6] Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, et al. Prognostic significance of Ki-67 index value at the primary breast tumor in recurrent breast cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(6): 1062-1068.
- [7] Wolff AC, Hammond M, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31): 3997-4002.
- [8] Nishimura R, Osako T, Okumura Y, et al. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer[J]. Exp Ther Med, 2010, 1(5): 747-754.
- [9] Ohara M, Matsuura K, Akimoto E, et al. Prognostic value of Ki67 and p53 in patients with estrogen receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer; validation of the cut-off value of the Ki67 labeling index as a predictive factor[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 4(4): 648-654.
- [10] Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients[J]. Breast, 2009, 18(2): 135-141.
- [11] Li H, Han X, Liu Y, et al. Ki67 as a predictor of poor prognosis in patients with triple-negative breast cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 9(1): 149-152.
- [12] Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer; the California Cancer Registry, 1999-2004[J]. Cancer, 2008, 112(4): 737-747.
- [13] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor(ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry [J]. Cancer, 2007, 109(9): 1721-1728.
- [14] Siziopikou KP, Cobteigh M. The basal subtype of breast carcinomas May represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies [J]. Breast, 2007, 16(1): 104-107.
- [15] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer; clinical features and patterns of recurrence [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15): 4429-4434.
- [16] Crisostomo J, Matafome P, Santos-Silva D, et al. Hyperresistinemia and metabolic dysregulation; a risky crosstalk in obese breast cancer [J]. Endocrine, 2016, 53(2): 433-442.
- [17] Chen MJ, Wu WY, Yen AM, et al. Body mass index and breast cancer; analysis of a nation-wide population-based prospective cohort study on 1393985 Taiwanese women [J]. Int J Obes (Lond), 2016, 40(3): 524-530.
- [18] Bandala C, Garza-Montano LP, Cortes-Algara A, et al. Association of histopathological markers with clinicopathological factors in Mexican women with breast cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18): 8397-8403.
- [19] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [20] Nielsen TO, Cheang MC, Chia SK, et al. Re: Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(24): 1730-1734.
- [21] Klauschen F, Wiener TS, Schmitt WD, et al. Standardized Ki67 diagnostics using automated Scoring-Clinical validation in the GeparTrio breast cancer study [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(16): 3651-3657.
- [22] Jackisch C, Harbeck N, Jens H, et al. 14th St Gallen International Breast Cancer Conference [J]. Breast Cancer, 2015, 10(3): 211-219.
- [23] Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, et al. Ki67 index in breast cancer; correlation with other prognostic markers and potential in Pakistani patients [J]. Asian Pacific J Cancer Prevent, 2013, 14(7): 4353-4358.

(收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-03-18)

(上接第 1463 页)

- [14] 饶玉梅, 王鸿雁, 范良生, 等. MTA1 通过 β -catenin、MMP-9 调节 HeLa 细胞粘附、侵袭、转移[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2011, 40(1): 32-36.
- [15] 杨春, 张立洁, 吴飞翔, 等. 肝细胞癌组织 MTA1 和 MMP-2 表达及其相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(1): 55-57.
- [16] 程建国, 霞明, 文峰. MTA1 靶向 RNA 干扰对人肝癌 HepG2 细胞生物学行为影响的研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(14): 1824-1826.

(收稿日期: 2017-01-05 修回日期: 2017-03-12)