

• 论 著 •

COX-2、Ki-67 在前列腺癌组织中的表达及其临床意义分析*

宋伟强¹, 李哲贤², 任志龙¹, 董立军^{1△}, 李业山¹,陈国俊¹, 张建坤¹, 高 浩¹, 张 航¹, 辛泽昆¹

(河北中石油中心医院:1. 泌尿外科;2. 保健与老年医学科, 河北廊坊 065000)

摘要:目的 探讨环氧化酶(COX)-2、增殖细胞核抗原 Ki-67 在前列腺癌组织中的表达水平及其临床意义。方法 选择该院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月收治的前列腺癌患者 67 例为观察组,选取同期良性前列腺疾病患者 81 例为对照组。分别采用免疫组织化学法、荧光定量 PCR 检测 COX-2 和 Ki-67 水平及 mRNA 相对表达量;采用蛋白质印迹法分析 2 组前列腺组织标本中 COX-2 和 Ki-67 蛋白表达灰度值差异。结果 观察组 COX-2 阳性率为 71.64%, Ki-67 阳性率为 67.16%, 对照组分别为 16.05%、11.11%, 差异有统计学意义($\chi^2=46.774, P<0.05$; $\chi^2=49.716, P<0.05$)。观察组 COX-2 mRNA 相对表达量为 1.68 ± 0.51 , Ki-67 mRNA 相对表达量为 0.83 ± 0.15 , 对照组依次为 0.32 ± 0.10 、 0.12 ± 0.03 , 差异有统计学意义($t=23.476, P<0.05$; $t=41.633, P<0.05$)。观察组 COX-2 蛋白表达灰度值为 0.76 ± 0.15 , Ki-67 蛋白表达灰度值为 0.58 ± 0.14 , 均显著高于对照组的 0.27 ± 0.05 、 0.16 ± 0.03 , 差异有统计学意义($t=27.620, P<0.05$; $t=25.145, P<0.05$)。COX-2、Ki-67 表达水平与前列腺癌患者临床 T 分期、淋巴结转移及血清前列腺特异抗原(PSA)水平关系密切($P<0.05$)。结论 COX-2 和 Ki-67 过表达与前列腺癌的发生有关,二者可成为前列腺癌的诊断标志物和潜在治疗靶点。

关键词:环氧化酶-2; 增殖细胞核抗原; 前列腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.009

中图法分类号:R737.25

文章编号:1673-4130(2020)09-1060-05

文献标识码:A

Expression and clinical significance of COX-2 and Ki-67 in prostate cancer*

SONG Weiqiang¹, LI Zhexian², REN Zhilong¹, DONG Lijun^{1△}, LI Yeshan¹, CHEN Guojun¹,ZHANG Jiankun¹, GAO Hao¹, ZHANG Hang¹, XIN Zekun¹

(1. Department of Urology; 2. Department of Health and Geriatrics, Hebei

Petro China Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of cyclooxygenase (COX)-2 and proliferating cell nuclear antigen Ki-67 in prostate cancer. **Methods** Sixty-seven patients with prostate cancer admitted to the hospital from January 2017 to June 2019 were selected as the observation group, and 81 patients with benign prostate disease in the same period were selected as the control group. COX-2 and Ki-67 levels and mRNA relative expression were detected by immunohistochemistry and fluorescence quantitative PCR respectively, and the gray value difference of COX-2 and Ki-67 protein expression was detected by Western blot. **Results** The positive rate of COX-2 in the observation group was 71.64%, the positive rate of Ki-67 was 67.16%, and the control group was 16.05%, 11.11%, the difference was statistically significant ($\chi^2=46.774, P<0.05$; $\chi^2=49.716, P<0.05$). COX-2 mRNA relative expression was 1.68 ± 0.51 in the observation group, Ki-67 mRNA relative expression was 0.83 ± 0.15 in the control group, and 0.32 ± 0.10 and 0.12 ± 0.03 in the control group, the difference was statistically significant ($t=23.476, P<0.05$; $t=41.633, P<0.05$). The gray values of COX-2 protein and Ki-67 protein in the observation group were 0.76 ± 0.15 and 0.58 ± 0.14 , which were significantly higher than those in the control group ($0.27\pm0.05, 0.16\pm0.03$), the difference was statistically significant ($t=27.620, P<0.05$; $t=25.145, P<0.05$). The expression of COX-2 and Ki-67 was closely related to clinical T stage, lymph node metastasis and serum PSA level in patients with

* 基金项目:廊坊市科技支撑计划项目(2018013151)。

作者简介:宋伟强,男,主治医师,主要从事泌尿系肿瘤、结石、前列腺的微创治疗研究。△ 通信作者, E-mail:287686213@qq.com。

本文引用格式:宋伟强,李哲贤,任志龙,等. COX-2、Ki-67 在前列腺癌组织中的表达及其临床意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9):1060-1063.

prostate cancer ($P<0.05$). **Conclusion** The overexpression of COX-2 and Ki-67 is related to the occurrence of prostate cancer, and they can be the diagnostic markers and potential therapeutic targets of prostate cancer.

Key words: cyclooxygenase-2; proliferating cell nuclear antigen; prostate cancer

前列腺癌是一种常见的男性恶性肿瘤,好发于老年群体。随着我国人口老龄化程度加剧和饮食结构的不断变化,我国前列腺癌发病率呈不断上升趋势^[1-2]。前列腺癌具有发病部位隐蔽、病因复杂及潜伏期长等特点,目前治疗手段主要采用前列腺癌根治术、化学药物、内分泌及放射治疗等,其中早期手术是前列腺癌的根治手段,但通常确诊时已属中晚期,从而失去了最佳手术治疗时机^[3-5]。因此,寻求精确、有效的诊断方法或分子标志物对前列腺癌进行早期筛查和诊断意义重大。环氧化酶(COX)又称为前列腺素 H 合成酶,参与机体的各种生理过程。临床研究报道显示,COX-2 与前列腺癌发生、发展密切相关^[6]。增殖细胞核抗原 Ki-67 是与细胞分泌及增殖有关的一种核蛋白,其在多种恶性肿瘤中表达^[7]。目前关于 COX-2 和 Ki-67 在前列腺癌表达的相关报道较多,多聚焦于良恶性前列腺肿瘤组织蛋白和 mRNA 表达的差异性。本研究则探究 COX-2 和 Ki-67 在前列腺癌的表达及其与患者临床特征的相关性,旨在为临床诊断鉴别提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月收治的前列腺癌患者 67 例作为观察组,年龄 54~76 岁,平均年龄(65.17±5.46)岁;体质量 56~73 kg,平均体质量(62.78±5.25)kg;临床分期(T 分期):≤T2a 期 19 例,T2b 期 17 例,≥T2c 期 31 例;前列腺特异抗原(PSA)<10 ng/mL 患者 35 例,10~20 ng/mL 患者 21 例,>20 ng/mL 患者 11 例。另选择本院 2017 年 1 月至 2019 年 6 月收治的良性前列腺疾病患者 81 例作为对照组,年龄 51~79 岁,平均年龄(65.68±4.26)岁;体质量 54~78 kg,平均体质量(63.24±6.46)kg。2 组年龄和体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:光学显微镜(Leica 公司),CO₂ 培养箱(ThermoFisher 公司),电泳仪(西安浦得仪器设备有限公司),实时荧光定量 PCR 仪(长春博盛量子科技有限公司)。主要试剂:兔抗人单克隆抗体 COX-2(北京中杉金桥生物技术开发有限公司),兔抗人多克隆抗体 Ki-67(北京中杉金桥生物技术开发有限公司),DAB 显色剂(福州迈新生物试剂公司),免疫组织化学 SP 试剂盒(福州迈新生物试剂公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法检测 COX-2 和 Ki-67 表达 所有标本经 4% 甲醛固定,进行常规石蜡包埋,连续切片 3~4 μm,采用二甲苯脱蜡梯度乙醇脱水。将切口放于 10 mm、250 mL 的柠檬酸缓冲液(pH 值为 6)中,再将其放于高压锅(100 ℃)中煮沸 30 min 修复抗原,按照免疫组织化学 SP 试剂盒标准操作,DAB 显示,苏木精复染脱水,透明封固。结果判断:于高倍镜下取 5 个不同视野,分别计数 200 个细胞中阳性细胞数,每个标本阳性率取平均值计算。COX-2 和 Ki-67 在细胞核和细胞质中表达情况分两个维度评分,(1)着色程度:无色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,褐色与黑色计 3 分;(2)阳性细胞计数:≤10%计 1 分,11%~50%计 2 分,51%~75%计 3 分,≥76%计 4 分。阳性细胞计数及着色程度评分相乘,所得结果<3 分为阴性(-),≥3 分为阳性(+)。

1.3.2 实时荧光定量 PCR 检测 COX-2 和 Ki-67 mRNA 相对表达量 所有标本提取总 RNA,提取方法为经典的异硫氰酸胍法,严格依据总 RNA 抽提试剂盒标准操作,彻底干燥,溶解于 20 μL DEPC 处理水中。取 11 μL 总 RNA 用于 cDNA 的合成,严格参照 cDNA 第一链合成试剂盒说明书进行操作,总反应体系为 20 μL,将得到的 cDNA 置于-70 ℃条件下保存待测。取 2 μL 用于实时荧光定量 PCR 扩增。对 COX-2 和 Ki-67 mRNA 进行 PCR 反应条件的优化,检测样本 COX-2 和 Ki-67 mRNA 相对表达量,以 GAPDH mRNA 作为内参,用 2^{-ΔΔCt} 的相对定量法计算 COX-2 和 Ki-67 mRNA 相对表达量。引物序列采用 Primer Premier 6.0 软件自行设计。见表 1。

表 1 引物序列		
基因	引物位置	引物序列
COX-2	上游	5'-CTG GCG CTC AGC CAT ACA G-3'
	下游	5'-CAC CTC GGT TTT GAC ATG GGT-3'
Ki-67	上游	5'-ACG CCT GGT TAC TAT CAA AAG G-3'
	下游	5'-CAG ACC CAT TTA CTT GTG TTG GA-3'

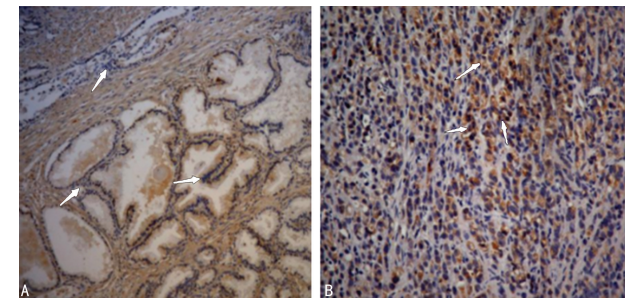
1.3.3 蛋白质印迹法检测 COX-2 和 Ki-67 蛋白表达 所有标本加入细胞裂解液,匀浆裂解 40 min,以 10 000 r/min 离心 5 min,收集上清液进行蛋白定量。取 30 μg 总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),加入预测蛋白 COX-2 和 Ki-67 的抗体孵育 1 h,再加入辣根过氧化物酶标记的 IgG 二抗孵育 1 h,化学发光、显影、定影,以 β-actin 蛋白作为内参。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和率表示,2 组和多组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

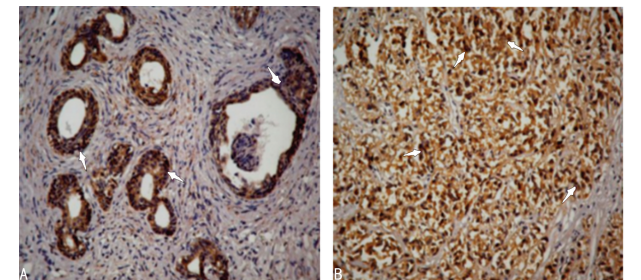
2.1 2 组 COX-2 和 Ki-67 阳性率比较 观察组 COX-2 和 Ki-67 阳性率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。COX-2、Ki-67 在前列腺增生、前列腺癌组织中的表达情况见图 1、2。

表 2 2 组 COX-2 和 Ki-67 阳性率比较[n(%)]			
组别	<i>n</i>	COX-2 阳性	Ki-67 阳性
观察组	67	48(71.64)	45(67.16)
对照组	81	13(16.05)	9(11.11)
χ^2		46.774	49.716
<i>P</i>		<0.05	<0.05



注:A 表示前列腺增生组织;B 表示前列腺癌组织。注:白色箭头表示 COX-2 阳性情况。

图 1 COX-2 病理组织表达情况(×200)



注:A 表示前列腺增生组织;B 表示前列腺癌组织。注:白色箭头表示 Ki-67 阳性情况。

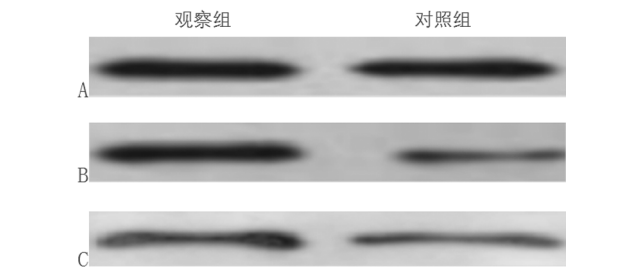
图 2 Ki-67 病理组织表达情况(×200)

2.2 2 组 COX-2 和 Ki-67 mRNA 相对表达量比较 观察组 COX-2 和 Ki-67 mRNA 相对表达量高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 COX-2 和 Ki-67 mRNA 相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	COX-2 mRNA	Ki-67 mRNA
观察组	67	1.68±0.51	0.83±0.15
对照组	81	0.32±0.10	0.12±0.03
<i>t</i>		23.476	41.633
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.3 2 组 COX-2 和 Ki-67 蛋白表达比较 观察组 COX-2 和 Ki-67 蛋白表达灰度值高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4、图 3。

表 4 2 组 COX-2 和 Ki-67 蛋白表达灰度值比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	COX-2 蛋白	Ki-67 蛋白
观察组	67	0.76±0.15	0.58±0.14
对照组	81	0.27±0.05	0.16±0.05
<i>t</i>		27.620	25.145
<i>P</i>		<0.05	<0.05



注:A 表示 β -actin;B 表示 COX-2;C 表示 Ki-67。
图 3 COX-2 和 Ki-67 蛋白表达图

2.4 COX-2 和 Ki-67 表达与前列腺癌临床病理特征的关系 COX-2、Ki-67 阳性表达与临床 T 分期、淋巴结转移及血清 PSA 水平关系密切 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 COX-2 和 Ki-67 阳性表达与前列腺癌 病理特征的关系[<i>n</i> (%)]					
病理特征	<i>n</i>	COX-2		Ki-67	
		阳性	阴性	阳性	阴性
年龄(岁)					
<60	30	21(70.0)	9(30.0)	20(66.7)	10(33.3)
≥60	37	27(73.0)	10(27.0)	25(67.6)	12(32.4)
χ ²		0.072		0.070	
<i>P</i>		0.788		0.791	
肿瘤直径(cm)					
<1.5	21	15(71.4)	6(28.6)	16(76.2)	5(33.3)
≥1.5	46	31(67.4)	15(32.6)	29(63.0)	17(37.0)
χ ²		0.109		1.130	
<i>P</i>		0.741		0.288	
临床 T 分期					
≤T2a	19	10(52.6)	9(47.4)	7(36.8)	12(63.2)
T2b	17	12(70.6)	5(29.4)	14(82.4)	3(17.6)
≥T2c	31	26(83.9)	5(16.1)	27(87.1)	4(12.9)
χ ²		5.702		13.672	
<i>P</i>		0.017		<0.001	
淋巴结转移					
是	32	26(81.3)	6(18.7)	29(90.6)	3(9.4)
否	35	22(62.9)	13(37.1)	16(45.7)	19(54.3)

续表 5 COX-2 和 Ki-67 阳性表达与前列腺癌病理特征的关系[n(%)]

病理特征	n	COX-2		Ki-67	
		阳性	阴性	阳性	阴性
χ^2		3.784		15.288	
P		0.041		<0.001	
PSA(ng/mL)					
<10	35	21(60.0)	14(40.0)	19(54.3)	16(45.7)
10~20	21	16(76.2)	5(33.8)	19(90.5)	2(9.5)
>20	11	11(100.0)	0(0.0)	10(90.9)	1(9.1)
χ^2		6.352		4.818	
P		0.012		0.028	

3 讨 论

前列腺癌具有典型的异质性,通常一些前列腺癌早期症状较为隐秘,且疾病发展较慢;而部分发展为迅速,甚至出现骨及其他组织器官转移,严重者可导致死亡^[8-10]。因此,应寻找前列腺癌有效生物分子标志,为临床诊断和治疗前列腺癌提供新思路^[11-13]。

COX 是花生四烯酸生物合成前列腺素过程中重要的一种限速酶,有 3 种亚型,包括 COX-1、COX-2 和 COX-3,其中 COX-2 在大多数细胞中少量表达或不表达,当细胞受促癌剂、促炎细胞因子等刺激时,COX-2 表达升高,且参与肿瘤、炎症的形成和发展^[14]。COX-2 可通过抑制免疫功能、促进血管形成、抑制细胞凋亡及促进细胞增殖等机制,参与肿瘤的发生、发展^[15]。近年来研究报道显示,COX-2 在许多恶性肿瘤及癌前病变中均呈高表达,如乳腺癌、淋巴瘤、结直肠癌等,且其表达与恶性程度、分期及预后密切相关^[16]。临床研究报道显示,COX-2 在前列腺癌中高表达,能够促进前列腺癌细胞增殖,抑制前列腺癌细胞凋亡,以及促进前列腺癌的转移浸润^[17]。本研究表明,观察组 COX-2 阳性率高于对照组,COX-2 mRNA 相对表达量高于对照组,COX-2 蛋白表达灰度值高于对照组,提示前列腺癌组织中 COX-2 高表达。

Ki-67 是反映细胞增殖的一种核抗原,主要位于细胞核,其半衰期较短。Ki-67 作为一种与细胞分裂关系紧密的核蛋白,其在多种恶性肿瘤中表达^[18-19]。研究报道显示,Ki-67 在胃癌、乳腺癌、宫颈癌组织中表达高于正常组织^[20]。本文研究报道显示,前列腺癌组织中 Ki-67 表达高于癌旁组织,说明前列腺癌组织中 Ki-67 呈高表达。本研究结果表明,观察组 Ki-67 阳性率高于对照组,Ki-67 mRNA 相对表达量高于对照组,Ki-67 蛋白表达灰度值高于对照组,提示前列腺癌组织中 Ki-67 高表达。

此外,本研究分析了 COX-2 和 Ki-67 与前列腺癌病理特征间的关系,从表 5 可以看出,COX-2 及 Ki-67

表达阳性均与临床 T 分期、淋巴结转移及 PSA 水平密切相关。梅傲冰等^[21]的研究证实,PSA 水平与前列腺癌临床分期和淋巴转移呈正相关。PSA 是目前前列腺癌诊断最为敏感的生物指标之一,由此推测 COX-2、Ki-67 蛋白表达水平均与 PSA 水平存在关联。本文研究不足在于纳入研究样本量相对较少,缺乏多中心、多样本深入研究,因此,还需在后续研究中增加样本量和观察指标作多中心、多样本深入研究。

4 结 论

COX-2 和 Ki-67 过表达与前列腺癌的发生有关,可能是前列腺癌的发病机制之一,且二者可成为前列腺癌的诊断标志物和潜在治疗靶点。

参考文献

[1] HELZLSOUER K J, HUANG H Y, ALBERG A J, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(24): 2018-2123.

[2] CUYPERS M, LAMERS R E, KIL P J, et al. Uptake and usage of an online prostate cancer treatment decision aid in Dutch clinical practice: a quantitative analysis from the prostate cancer patient centered care trial[J]. Health Informatics J, 2019, 25(4): 1498-1510.

[3] SENIARAY N, VERMA R, BELHO E, et al. Diffuse pulmonary metastases from prostate cancer on 68Ga PSMA PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(11): 898-900.

[4] ALI A, PARKER C C, CLARKE N W. Prostate radiotherapy in newly diagnosed metastatic prostate cancer [J]. Curr Opin Urol, 2019, 29(6): 620-628.

[5] SHANKAR P R, MATUREN K E, GEORGE A K, et al. Temporary health impact of prostate MRI and transrectal prostatebiopsy in active surveillance prostate cancer patients[J]. J Am Coll Radiol, 2019, 16(10): 1385-1392.

[6] ZHANG X, WANG Y, QU P, et al. Prognostic value of tumor length for cause-specific death in resectable esophageal cancer[J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(4): 1038-1046.

[7] 杨元强, 许斌, 陈明. AR、ki-67、P53、COX-2 和 EGFR 在前列腺癌的表达及其临床意义[J]. 中国临床研究, 2015, 28(6): 761-763.

[8] GILLESSEN S, ATTARD G, BEER T M, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017[J]. Eur Urol, 2018, 73(2): 178-211.

[9] 李勇, 娄明武. 多参数磁共振成像技术早期诊断前列腺癌研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(2): 307-311.

[10] SHIPLEY W U, SEIFERHELD W, LUKKA H R, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(5): 417-428.

(下转第 1068 页)

方法行之有效,是成本-效率的质控方法;同时,有些项目高水平和低水平的性能水平不一致,以至于所选择的质控规则不同,在当前技术水平条件下,同一项目不同水平选择不同的质控规则需要强大的实验室信息管理系统的支持,个性化质控规则的应用还需要进一步研究。总之,测定项目选择质控方法不能随意决定,要有一定的依据,在保证质量的前提下,具体结合实验室条件,正确选择室内质控规则和每批质控测定值个数。

参考文献

- [1] 张诗诗,王薇,赵海建,等. Westgard 西格玛规则在糖化血红蛋白检验项目室内质量控制中的选择应用[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(2):157-160.
- [2] 王治国. 临床检验 6 σ 质量设计与控制[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:99-103.
- [3] 许振杰,黄文波,汪印强,等. 应用六西格玛理论评价强生 VITROS5.1 干化学生化分析仪系统性能和设计室内质控方案[J]. 国际医药卫生导报,2018,24(4):459-465.
- [4] EL SHARKAWY R, WESTGARD S, AHMED M A. Comparison between Sigma metrics in four accredited Egyptian medical laboratories in some biochemical tests: an initiative towards sigma calculation harmonization[J]. Biochem Med,2018,28(2):020711.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验常规项目分析质量指标:WS/T 403—2012[S]. 北京:中国标准出版社,2013.
- [6] MAO X, SHAO J, ZHANG B, et al. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using six sigma [J]. Biochem Med,2018,28(2):020904.
- [7] 肖亚玲,王薇,赵海建,等. 西格玛性能验证图在常规化学检测项目性能评价中的应用[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(4):159-162.
- [8] WESTGARD S, BAYAT H, WESTGARD J. Analytical Sigma metrics: a review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories[J]. Biochem Med,2018,28(2):020502.
- [9] 冯品宁,林文彬,姚真荣,等. 不同正确度验证方法来源的偏移对实验室 σ 水平的影响[J]. 检验医学,2017,32(2):158-160.
- [10] 石坚,何龙,孙硕,等. 应用西格玛性能验证图和质量目标指数对常规生化室间质评的评价[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(7):978-981.
- [11] 陈先恋,何月娟,鄢仁晴,等. 应用 6 σ 质量管理理论评价肿瘤标志物性能及质控方案选择[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(12):1607-1609.
- [12] 任鹏,李金兰,孔建新. 六西格玛质量管理方法在血细胞分析仪质量管理中的应用[J]. 检验医学与临床,2016,13(10):1344-1346.
- [13] 李润青,宫丽君,王腾蛟,等. 西格玛方法在生化检验质量管理中的应用[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(9):727-732.
- [14] 冯仁丰. 临床实验室检测系统分析性能采用 σ 验证的必要性[J]. 检验医学,2017,32(10):837-843.
- [15] 赵辉,张丽,孟存仁. 基于六西格玛质量管理方法的血常规项目室内质量控制评价与设计[J]. 新疆医科大学学报,2017,40(8):1098-1101.
- [16] 费阳,王薇,王志国. 临床检验室内质量控制规则设计新工具: Westgard 西格玛规则[J]. 现代检验医学杂志,2015,30(1):149-152.

(收稿日期:2019-10-08 修回日期:2020-01-20)

(上接第 1063 页)

- [11] MORSE N, JAMASPIHVILI T, SIMON D, et al. Reliable identification of prostate cancer using mass spectrometry metabolomic imaging in needle core biopsies[J]. Lab Invest,2019,99(10):1561-1571.
- [12] BAUER S R, VAN BLARIGAN E L, STAMPFER M J, et al. Mediterranean diet after prostate cancer diagnosis and urinary and sexual functioning: the health professionals follow-up study. [J]. Prostate,2018,78(3):202-212.
- [13] 芦艳,张文才. 癌胚抗原联合前列腺特异性抗原检测对老年前列腺癌的诊断价值[J]. 医学临床研究,2018,35(8):1648-1650.
- [14] 郑玲玲,李兴普,徐华,等. 乳腺癌中 COX-2 表达与微血管密度及微淋巴管密度的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志,2018,34(1):98-100.
- [15] 曹清,程波,聂静,等. COX-2 介导肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌进展中的作用研究[J]. 当代医学,2017,23(6):15-17.
- [16] GARG R, BLANDO J M, PEREZ C J, et al. COX-2 mediates pro-tumorigenic effects of PKC ϵ in prostate cancer [J]. Oncogene,2018,37(34):4735-4749.
- [17] 黄卓雅,陈思,钟鸣,等. ER、AR、PR、MMP-2、COX-2 在前列腺腺癌中的表达及临床意义[J]. 诊断病理学杂志,2018,25(5):372-374.
- [18] BERLIN A, CASTRO-MESTA J F, RODRIGUEZ-ROMO L, et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Urol Oncol,2017,35(8):499-506.
- [19] 宋震宇,胡华,刘勇,等. 前列腺癌 ADC 值与 Gleason 评分及 Ki-67、P53 蛋白表达的相关性[J]. 中国医学影像技术,2019,35(2):236-239.
- [20] 张建斌,贺艳锋. 102 例前列腺癌根治术后 Ki-67 的表达与预后价值分析[J]. 实用肿瘤杂志,2019,34(1):16-22.
- [21] 梅傲冰,张峻豪,贾本忠,等. 前列腺癌中 EPCA-2、PSA 分子的表达及相关性[J]. 广东医学,2017,38(17):2658-2661.

(收稿日期:2019-10-05 修回日期:2020-01-25)