

大肠癌免疫组化表达与临床病理的关系

顾国利, 任力, 黄蓉蓉, 魏学明, 李德昌, 戴大江, 王石林

顾国利, 黄蓉蓉, 魏学明, 戴大江, 王石林, 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100036
任力, 李德昌, 中国人民解放军空军总医院病理科 北京市 100036

顾国利, 2004年中国医科大学硕士, 主治医师, 讲师, 主要从事普外科临床肿瘤学的研究。

通讯作者: 王石林, 100036, 北京市, 中国人民解放军空军总医院普通外科, wangshilin@medmail.com.cn

电话: 010-68410099-6302

收稿日期: 2006-08-19 接受日期: 2006-09-12

Immunohistochemical expression of carcinoembryonic antigen, P53, nm23, Ki-67, multidrug resistance-associated protein and their correlations with the clinicopathology in colorectal carcinoma

Guo-Li Gu, Li Ren, Rong-Rong Huang, Xue-Ming Wei, De-Chang Li, Da-Jiang Dai, Shi-Lin Wang

Guo-Li Gu, Rong-Rong Huang, Xue-Ming Wei, Da-Jiang Dai, Shi-Lin Wang, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA Air force, Beijing 100036, China

Li Ren, De-Chang Li, Department of pathology, General Hospital of Air force PLA, 100036 Beijing, China

Correspondence to: Shi-Lin Wang, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA Air Force, Beijing 100036, China. wangshilin@medmail.com.cn

Received: 2006-08-19 Accepted: 2006-09-12

Abstract

AIM: To investigate the mechanism of cyclooxygenase-2 (COX-2), basic fibroblast growth factor (bFGF) in the carcinogenesis of colorectal carcinoma and adenoma.

METHODS: The expression of CEA, P53, nm23, Ki-67 and MRP protein were detected by SP immunohistochemistry in colorectal carcinoma ($n = 73$) admitted from January 2003 to July 2006, and their clinical data and follow-up documents were analyzed retrospectively.

RESULTS: The positive rates of CEA, P53, nm23, Ki-67 and MRP protein expression in colorectal cancer were 82.2%, 68.5%, 75.3%,

84.9% and 64.4%, respectively. CEA and MRP expression had no correlations with the patients' ages, sex, tumor size or location and differentiation types of tumor, depth of invasion and lymph node metastasis, while P53, Ki-67 and nm23 expression were significantly correlated with the depth of invasion and lymph node metastasis. The positive rates of P53 and Ki-67 expression was significantly higher in Dukes C, D stages than those in Dukes A, B stages (82.8% vs 59.1%, $P < 0.05$; 100% vs 75.0%, $P < 0.05$), while the positive rate of nm23 expression was markedly lower (58.6% vs 86.4%, $P < 0.05$). The expression of CEA had a negative correlations with that of nm23 ($r = -0.296$, $P = 0.011$) in colorectal carcinoma. However, the expression of P53 had a positive correlations with that of Ki-67 ($r = 0.308$, $P = 0.008$). P53, Ki-67 and nm23 expression were significantly related to the prognosis. The positive rate of nm23 expression was notably higher in patients survived over or equal to 3 years than that in ones survived less than 3 years (92.9% vs 71.2%, $P < 0.05$), but the positive rates of P53 and Ki-67 expression were just in the opposite situation (42.9% vs 74.6%, $P < 0.05$; 64.3% vs 89.8%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: P53, Ki-67 and nm23 were significantly correlated with the invasion, metastasis and prognosis of colorectal carcinoma. CEA may be a stimulative factor in the invasion and metastasis of colorectal cancer and MRP-induced drug resistance may be relatively independent. CEA, P53, nm23 and Ki-67 can serve as effective markers in reflecting the invasion, metastasis and prognosis of colorectal carcinoma.

Key Words: Colorectal cancer; Carcinoembryonic antigen; P53; nm23; Ki-67; multidrug resistance-associated protein; Histopathology; Immunohistochemistry

Gu GL, Ren L, Huang RR, Wei XM, Li DC, Dai DJ, Wang SL. Immunohistochemical expression of carcinoembryonic antigen, P53, nm23, Ki-67, multidrug resistance-associated protein and their correlations with the clinicopathology in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(28):2765-2770

■背景资料

大肠癌是我国的常见消化道恶性肿瘤, 目前文献中大肠癌组织中CEA、P53、nm23、Ki-67及MRP相互作用关系的报道少见, 大肠癌中nm23蛋白表达的意义仍有争论。

■创新盘点

本文通过对所经治大肠癌病例的临床病理资料总结和免疫组化染色,配合国内外文献的学习,希望归纳出大肠癌免疫组化表达的特点及其与临床病理之间的关系,对提高临床医生在一线工作中提高对大肠癌免疫组化表达意义的认识,制订更合理的治疗方案以提高大肠癌综合治疗的疗效有一定参考价值。

摘要

目的:探讨大肠癌CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP免疫组化表达特点和相互关系,及其与临床病理的关系。

方法:回顾性分析2003-01/2006-07我院收治的73例大肠癌患者的临床病理及随访资料,并对其石蜡标本采用免疫组化SP染色法检测CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP,分析其免疫组化特点及其与临床病理之间的关系。

结果:CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP在大肠癌中的阳性表达率依次为82.2%、68.5%、75.3%、84.9%和64.4%。CEA、MRP与大肠癌患者的各因素无统计学差异。P53、Ki-67和nm23与肿瘤的Dukes分期和淋巴结转移有关, P53、Ki-67在Dukes C、D期的阳性表达率(依次为82.8%和100%)明显高于Dukes A、B期者(59.1%和75.0%)($P<0.05$),而nm23在Dukes C、D期的阳性表达率(58.6%)明显低于Dukes A、B期者(86.4%)($P<0.05$)。CEA与nm23的表达呈明显的负相关($r = -0.296, P = 0.011$),而P53和Ki-67表达之间呈现明显的正相关($r = 0.308, P = 0.008$),其他各指标间的表达无相关性。nm23、P53和Ki-67与预后因素关系明显, nm23在生存期 ≥ 3 a患者的阳性表达率(92.9%)高于生存期 < 3 a者(71.2%)($P<0.05$),而P53和Ki-67在生存期 ≥ 3 a患者的阳性表达率(依次为42.9%和64.3%)明显低于生存期 < 3 a者(74.6%和89.8%)($P<0.05$)。

结论:P53、Ki-67和nm23的表达与大肠癌的侵袭转移和预后密切相关。CEA可能是大肠癌的侵袭转移的促进因素。MRP所引起的耐药机制是一个相对独立的机制。CEA、P53、nm23、Ki-67可作为判断大肠癌恶性程度、侵袭转移以及预后的指标。

关键词:大肠癌; 癌胚抗原; P53; 转移抑制基因; 细胞增殖相关核抗原; 多药耐药相关蛋白; 病理; 免疫组化

顾国利, 任力, 黄蓉蓉, 魏学明, 李德昌, 戴大江, 王石林. 大肠癌免疫组化表达与临床病理的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(28):2765-2770
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2765.asp>

0 引言

大肠癌是常见消化道恶性肿瘤,其发病率占我国消化道癌的第2位;随着我国人口老龄化、生活习惯、饮食结构以及环境的改变,大肠癌

的发病率呈上升趋势^[1-2]。影响大肠癌预后的主要因素是肿瘤的生长分化和侵袭转移^[3-4]。其过程十分复杂,诸多因素参与和调控大肠癌上述生物学行为;其中最引人注意的是多种(抑)癌基因^[3-5]。但这些(抑)癌基因表达产物与大肠癌临床病理的关系、各(抑)癌基因阳性表达之间的相互关系目前尚不十分明了。我们采用免疫组化SP染色法检测癌胚抗原(CEA)、P53蛋白、转移抑制基因nm23、细胞增殖相关核抗原Ki-67和多药耐药相关蛋白(MRP)在大肠癌中的表达,以探讨他们的表达特点和相互关系,及其与大肠癌临床病理等生物学行为之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2003-01/2006-07收治的、临床及随访资料完整的大肠癌患者73例。男37例,女36例。年龄18-88岁,中位年龄 59.5 ± 12.9 岁;其中 ≥ 50 岁者57例(占78.1%)。病灶部位:右半结肠23例(31.5%)、左半结肠17例(23.3%)、直肠33例(45.2%)。肿瘤直径3-18 cm(平均 6.3 ± 2.8 cm),其中 < 5 cm 18例,5-9 cm 45例, ≥ 10 cm 10例。病理分型:高分化腺癌5例(6.8%),中分化腺癌54例(74.0%),低分化腺癌10例(13.7%),黏液腺癌4例(5.5%)。Dukes分期: A期7例(9.6%), B期37例(50.7%), C期26例(35.6%), D期3例(4.1%)。本组均行根治性手术治疗,无手术死亡,术后均行化疗,部分直肠癌患者行局部放疗。全部患者采用门诊复查、电话及信访等方式随访,时间1 mo-42 mo。1例术后1 a复发再次手术切除,3例死于其他疾病,5例死于腹腔复发和肝肺转移,其余健在。73例患者中完成1 a随访52例(71.2%),完成3 a随访14例(19.2%)。试剂一抗均为鼠抗人mAb,以上抗体、试剂盒及显色液购自福州迈新生物技术开发有限公司。设备由空军总医院病理科提供。

1.2 方法 回顾性分析73例大肠癌患者的临床病理及随访资料。选取上述病例的大肠癌肿瘤组织标本经40 g/L甲醛固定,石蜡包埋,Leica RM2135切片机切片(厚度4 μ m),采用免疫组化SP法,以LAB vision Autostainer 360自动染色仪系统按说明书操作。切片脱蜡至水,30 mL/L H_2O_2 孵育10 min,蒸馏水冲洗, PBS浸泡5 min, P53、nm23、Ki-67、MRP组以pH 9.0的EDTA缓冲液微波修复5 min, CEA组不需修复。滴加正常兔血清工作液,孵育10 min后倾去,不洗;滴加一抗

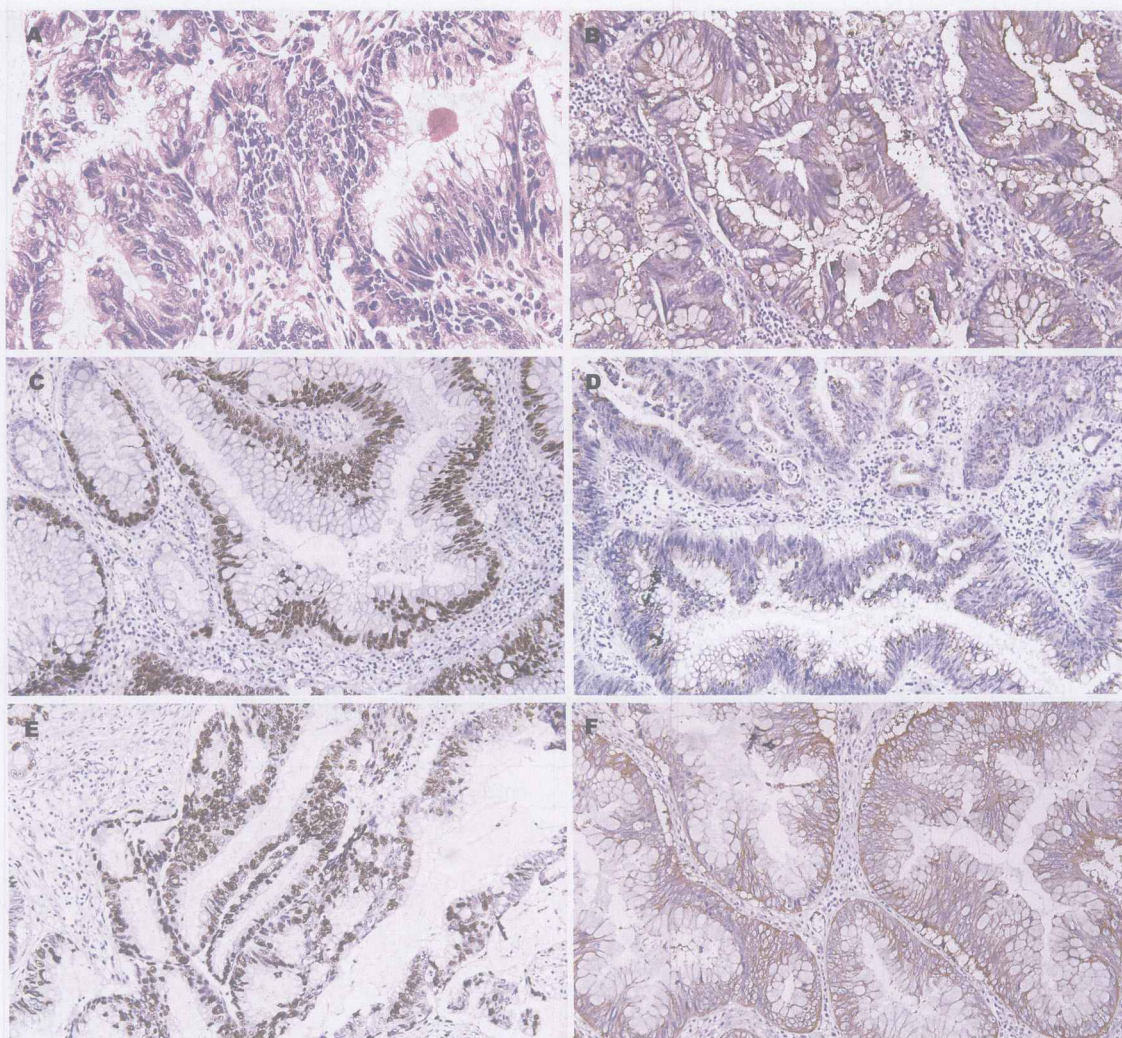


图1 大肠癌形态学和免疫组化结果. A: 大肠中分化腺癌(HE×400); B: CEA阳性(SP×200); C: P53阳性(SP×200); D: nm23阳性(SP×200); E: Ki-67阳性(SP×200); F: MRP阳性(SP×200).

■应用要点

本文提示P53、Ki-67和nm23的表达与大肠癌的侵袭转移和预后密切相关; CEA可能是大肠癌的侵袭转移的促进因素; MRP所引起的耐药机制是一个相对独立的机制. CEA, P53, nm23, Ki-67可作为判断大肠癌恶性程度、侵袭转移以及预后的指标, 分析他们的表达情况可为临床选择更合理的治疗方案提供可靠的依据.

37℃孵育2 h, PBS冲洗3 min×3次. 滴加二抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min×3次. 滴加三抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min×3次, DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片. PBS代替一抗作阴性对照, 已知阳性切片作阳性对照. CEA定位于细胞质和细胞膜, P53和Ki-67定位于细胞核, nm23和MRP定位于细胞质, 用Olympus Dp70图像采集分析仪依据染色强度和阳性细胞率来计算评分. 染色强度: 0为无染色; 1为染色弱; 2为中等染色强度; 3为染色强. 阳性细胞率: 0为<1%, 1为<10%, 2为<50%, 3为<80%, 4为≥80%. 以染色强度与阳性细胞率之和计算评分, 0-2分为阴性(-), 3-5分为阳性(+), 6-7分为强阳性(++). 评分过程由两名病理科高年资医生独立完成.

统计学处理 应用SPSS 13.0统计软件统计分析. 数据用mean±SD表示, 计数资料采用多个样本率(或构成比)的比较(即: R×C表的 χ^2 检验), 免疫组化表达积分采用Spearman等级相关分析,

检验水准 $P<0.05$.

2 结果

2.1 CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP在大肠癌中的表达特征 全部病例的肿瘤组织均经HE染色, 光镜下确诊(图1A). CEA阳性表达于细胞膜/细胞质(图1B), 呈棕色, 形成条状或环状, 弥漫性分布; 阳性60例(82.2%). P53阳性表达于细胞核(图1C), 呈棕褐色, 形成条状, 弥漫性分布; 阳性50例(68.5%). nm23阳性定位于细胞质(图1D), 呈棕褐色, 形成条状或环状, 弥漫性分布; 阳性55例(75.3%). Ki-67阳性表达于细胞核(图1E), 呈棕褐色, 形成条状或环状, 局灶性分布; 阳性62例(84.9%). MRP阳性表达于细胞质(图1F), 呈棕色, 弥漫性分布, 形成环状或条状; 阳性47例(64.4%).

2.2 CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP表达与大肠癌临床病理参数之间的关系(表1) 本组显示CEA、MRP与大肠癌病人的性别、年龄、肿瘤大小、肿

■名词解释

CEA是大肠癌分泌的一组酸性糖蛋白,广泛存在于各种上皮性肿瘤,尤其是各种腺癌。一般认为,大肠癌分化程度越低,CEA阳性表达率越高。*p53*基因是细胞凋亡的重要调控基因,突变型*p53*因缺乏对细胞增殖的负调控作用,可促进细胞转化和增生,导致肿瘤的发生。细胞增殖相关核抗原Ki-67在多种肿瘤及癌前病变中均有异常表达,且与肿瘤的种植、浸润、转移潜能密切相关。肿瘤转移抑制基因nm23在胃肠道癌中的作用尚有争论。MRP属于ABC转运蛋白超家族成员的一种糖蛋白,在人类正常组织及肿瘤中广泛存在,是引起多药耐药的因素之一。

表1 CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP表达于大肠癌临床病理参数之间的关系

因素	CEA表达			P53表达			nm23表达			Ki-67表达			MRP表达		
	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)
性别: 男	5	21	11	12	10	15	10	21	6	4	19	14	16	21	0
女	8	18	10	11	6	19	8	26	2	7	17	12	10	25	1
年龄: <45	0	6	3	4	2	3	4	4	1	0	7	2	1	8	0
45-60	5	13	8	8	5	13	3	20	3	6	12	8	8	17	1
>60	8	20	10	11	9	18	11	23	4	5	17	16	17	21	0
肿瘤大小: ≤5 cm	8	15	12	9	6	20	7	25	3	6	17	12	12	22	1
>5 cm	5	24	9	14	10	14	11	22	5	5	19	14	14	24	0
肿瘤部位: 右半结肠	2	16	5	9	7	7	6	15	2	3	12	8	6	16	1
左半结肠	6	6	5	7	4	6	5	10	2	3	8	6	8	9	0
直肠	5	17	11	7	5	21	7	22	4	5	16	12	12	21	0
分化: 高、中分化	13	28	18	16	12	31	13	39	7	10	28	21	21	37	1
低分化、黏液	0	11	3	7	4	3	5	8	1	1	8	5	5	9	0
Dukes分期: A、B	10	22	12	18	11	15	6	32 ^a	6	11	17	16	17	26	1
C、D	3	17	9	5	5	19 ^a	12	15	2	0	19 ^b	10	9	20	0
生存期: <3 a	9	31	19	15	16	28 ^a	18	38	3	6	27	26 ^b	19	39	1
≥3 a	4	8	2	8	0	6	0	9	5 ^b	5	9	0	7	7	0

^a $P<0.05$; ^b $P<0.01$.

表2 大肠癌中CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP表达的相关性

		CEA			P53			nm23			Ki-67		
		(++)	(+)	(-)	(++)	(+)	(-)	(++)	(+)	(-)	(++)	(+)	(-)
P53	(++)	11	15	8									
	(+)	6	8	2									
	(-)	4	16	3									
nm23	(++)	1	2	5	4	1	3						
	(+)	9	31	7	23	12	12						
	(-)	11	6	1	7	3	8						
Ki-67	(++)	8	13	5	16	7	3	1	18	7			
	(+)	11	20	5	13	9	14	5	21	10			
	(-)	2	6	3	5	0	6	2	8	1			
MRP	(++)	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	(+)	15	23	8	24	10	12	5	33	8	16	24	6
	(-)	6	15	5	10	6	10	3	13	10	10	11	5

瘤部位、分化类型、Dukes分期等因素均无明显相关性($P>0.05$)。P53、Ki-67和nm23与肿瘤的Dukes分期和淋巴结转移有关,而与其他因素无关。P53、Ki-67在Dukes C、D期的阳性表达率(依次为82.8%和100%)明显高于Dukes A、B期者(59.1%和75.0%)($P<0.05$)。而nm23在Dukes C、D期的阳性表达率(58.6%)明显低于Dukes A、B期者(86.4%)($P<0.05$)。

2.3 大肠癌中CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP表达的相关性(表2) 本组显示大肠癌中CEA与nm23的表达呈明显的负相关($r = -0.296$, $P = 0.011$),而P53和Ki-67表达之间呈现明显的正相关($r = 0.308$, $P = 0.008$),其他各指标间的表达无相关性。

2.4 CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP表达与大肠癌预后的关系(表1) CEA和MRP虽与大肠癌

预后无统计学差异,但其在生存期 ≥ 3 a患者的阳性表达率(依次为71.4%、50.0%)明显低于生存期 < 3 a者(84.7%、67.8%)。nm23、P53和Ki-67与预后因素关系明显, nm23在生存期 ≥ 3 a患者的阳性表达率(92.9%)高于生存期 < 3 a者(71.2%)($P<0.05$)。而P53和Ki-67在生存期 ≥ 3 a患者的阳性表达率(依次为42.9%和64.3%)明显低于生存期 < 3 a者(74.6%和89.8%)($P<0.05$)。

3 讨论

大肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,随着我国人口老龄化、生活习惯、饮食结构以及环境的改变,其发病率呈上升趋势^[1-2]。影响大肠癌预后的主要因素就是大肠癌的生长分化和侵袭转移^[3-4]。上述过程极其复杂,多种(抑)癌基因和细胞因子参与其中^[3-5]。其中与大肠癌关系较密切的有

CEA、P53、nm23、Ki-67、MRP^[6-10].

CEA是大肠癌分泌的一组酸性糖蛋白. 研究发现^[6,11-12]: CEA广泛存在于各种上皮性肿瘤(尤其是腺癌). 一般认为, 大肠癌分化程度越低, CEA阳性表达率越高. 本组显示: CEA在不同分化类型之间无统计学差异, 但其在分化较差的低分化腺癌和黏液腺癌中的阳性表达率(100%)明显高于分化较高的高中分化腺癌(78.0%). 且其与转移抑制基因nm23的表达呈明显负相关, 而本组显示: nm23表达与大肠癌的Dukes分期和淋巴结转移呈负相关, 与预后呈正相关. 这说明CEA在大肠癌侵袭转移过程中是一个促进因素.

p53基因是细胞凋亡的重要调控基因^[7,13-15], 分为野生型和突变型两种; 前者参与细胞周期的调控, 对细胞的分裂和增殖起负调控作用, 是肿瘤抑制基因; 而后者因缺乏对细胞增殖的负调控作用, 可促进细胞转化和增生, 导致肿瘤的发生. 因此, 突变型p53是致癌基因. 由于野生型P53蛋白产物半衰期短, 含量低, 免疫组化法无法检出, 临床上仅可检出存积而稳定的突变型P53蛋白^[15-17]. Ki-67作为敏感的细胞增殖相关核抗原, 在多种肿瘤及癌前病变中均有异常表达, 其与肿瘤的种植、浸润、转移潜能密切相关. 研究显示^[9,18-20]: Ki-67可作为评估细胞的增殖能力、判断肿瘤增殖状况、良恶性鉴别等方面的重要指标. 本组P53和Ki-67在大肠癌组织中表达与肿瘤的Dukes分期及淋巴结转移均明显相关, 且P53和Ki-67两者的表达呈正相关. 这提示p53和Ki-67基因突变在大肠癌发生发展及转移过程中起着非常重要的作用. 临床上可将他们作为判断大肠癌恶性程度、侵袭、预后的重要指标, 并为临床选择更合理的治疗方案提供可靠的依据.

nm23基因是目前最引人注目的肿瘤转移抑制基因之一. 目前认为^[8,21-24]他与恶性肿瘤转移有关, 但其在胃肠道恶性肿瘤中的作用尚有争论^[23-25]. 本组显示: nm23的表达与大肠癌的Dukes分期、淋巴结转移及预后密切相关, 其在生存期 ≥ 3 a患者的阳性表达率明显高于生存期 < 3 a者. 这提示nm23在大肠癌的侵袭转移过程中是一个保护性因素. nm23的阳性表达者预后较好.

MRP在人类正常组织及肿瘤中广泛存在, 是引起多药耐药的因素之一. 目前关于其表达与胃肠道恶性肿瘤的浸润深度、肿瘤分期和淋巴结转移与否的关系尚不统一^[10,26-29]. 本组显示MRP在大肠癌中的表达为64.4%(47/73), 与文献报道一致^[10,26-29]. 而其与所探讨的大肠癌的临床

病理相关因素及预后均无明显相关性. 这提示MRP所引起的耐药机制是一个相对独立的机制, 他可能在组织癌变的同时便被启动.

4 参考文献

- 1 王双双, 关景明, 范玉晶. 大肠癌发病的相关因素. 世界华人消化杂志 2005; 13: 534-536
- 2 郑树, 蔡善荣. 中国大肠癌的病因学及人群防治研究. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 1-3
- 3 张渊智, 武子涛, 李世荣. 原发性结直肠癌594例的临床病理与遗传易感性. 世界华人消化杂志2004; 12: 1809-1813
- 4 蔡善荣, 郑树, 张苏展. 不同年龄组大肠癌预后多因素分析的比较. 中华肿瘤杂志 2005; 17: 483-485
- 5 谭颖, 姚子亮, 林连捷, 郑长青. 大肠癌的基因治疗. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1451-1454
- 6 Xu D, Li XF, Zheng S, Jiang WZ. Quantitative real-time RT-PCR detection for CEA, CK20 and CK19 mRNA in peripheral blood of colorectal cancer patients. J Zhejiang Univ Sci B 2006; 7: 445-451
- 7 Zhao DP, Ding XW, Peng JP, Zheng YX, Zhang SZ. Prognostic significance of bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. J Zhejiang Univ Sci B 2005; 6: 1163-1169
- 8 Demirbas S, Sucullu I, Yildirim S, Celenk T. Influence of the c-erb B-2, nm23, bcl-2 and p53 protein markers on colorectal cancer. Turk J Gastroenterol 2006; 17: 13-19
- 9 Salminen E, Palmu S, Vahlberg T, Roberts PJ, Soderstrom KO. Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. World J Gastroenterol 2005; 11: 3245-3249
- 10 Nishioka C, Sakaeda T, Nakamura T, Moriya Y, Okamura N, Tamura T, Nakahara T, Aoyama N, Kamigaki T, Ohno M, Kuroda Y, Kasuga M, Okumura K. MDR1, MRP1 and MRP2 genotypes and in vitro chemosensitivity in Japanese patients with colorectal adenocarcinomas. Kobe J Med Sci 2004; 50: 181-188
- 11 郭振海, 陈晓江. PCNA和CEA在大肠癌表达的免疫组化研究. 伤残医学杂志 2003; 11: 57-58
- 12 廉朋, 徐烨, 蔡国响, 彭俊杰, 蔡三军. 术前CEA、CA19-9和CA50的表达水平与结直肠癌临床病理特点的相关性研究-附1340例病例分析. 临床肿瘤学杂志 2006; 11: 326-330
- 13 陈益定, 彭佳萍, 张苏展, 郑毅雄, 郑树. bcl-2和p53表达在结直肠癌预后评估中的价值. 临床与实验病理学杂志 2003; 19: 616-618
- 14 邹扬, 苏震东, 狄建忠, 黄玉耀, 张惠箴, 蒋智铭. P53蛋白阳性表达与结直肠癌的临床分期及预后评估. 外科理论与实践杂志 2003; 8: 155-156
- 15 战玉竹. 大肠癌中P53和CD44V6的表达及其临床意义. 中国优生与遗传杂志 2006; 14: 11-12
- 16 于兰, 张建兵. c-erbB-2蛋白, P53蛋白在大肠癌中的表达及意义. 南通大学学报(医学版) 2005; 25: 439-440
- 17 王丹, 张正, 韩盛玺, 杨红. 大肠癌p53蛋白的表达及临床意义. 华西医学杂志 2006; 21: 289-290
- 18 姬社青, 花亚伟, 马杰, 徐勇超, 韩少良. 结直肠癌COX-2、p53、PCNA和ki-67表达. 中国肿瘤杂志 2004; 13: 527-529
- 19 殷于磊, 卢晨, 沈达明, 顾晏. 老年大肠癌的p53、Ki-67表达与Dukes分期的关系. 老年医学与保健杂志 2006; 12: 42-45
- 20 边月红, 马晓丽, 黄淑红, 黄敬爱, 翟永华, 谢经武, 张

■同行评价

文章探讨了大肠癌中CEA, p53, nm23, Ki-67, MRP等基因表达与临床病理的关系, 发现p53, nm23, Ki-67等基因的表达差异与大肠癌的转移和预后相关. 目前国内分别研究上述基因在结肠癌中作用的报道较多, 但联合研究这些基因在大肠癌中的表达的工作不多, 本文研究内容具有一定的特色, 寻找大肠癌发展过程中特定时期的差异表达分子谱具有重要的临床意义. 研究设计基本合理.

- 红卫. 结直肠癌组织中CyclinB1、p34^{cdc}、PCNA和Ki267表达的研究. 中国现代普通外科进展杂志 2005; 8: 276-278
- 21 许天文, 陈道达, 郑勇斌, 连彦军. C-erbB-2, nm23蛋白表达与结直肠癌浸润转移的相关性. 华中科技大学学报(医学版) 2005; 34: 214-216
- 22 马志祥, 刘安丽, 刘家恒, 张海燕, 尹金鹏. nm23基因在大肠癌组织中的表达及临床意义. 基层医学论坛杂志 2005; 9: 124-125
- 23 刘茗露, 刘斌, 邢传平, 陈一伟. 胃癌组织中KAI1、nm23及P53的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 491-496
- 24 彭克荣, 季峰, 卢佩琳, 崔峻辉, 虞朝辉, 厉有名. nm23-H1蛋白在大肠癌表达的研究. 浙江预防医学杂志 2005; 17: 1-3
- 25 张育超, 吕永添. 组织蛋白酶-D和nm23-H1蛋白表达与结直肠癌浸润、转移的关系. 岭南现代临床外科杂志 2004; 4: 20-22
- 26 罗文军, 易永芬, 于冬青, 元荣华, 唐博. 大肠癌组织中肺耐药蛋白和多药耐药相关蛋白的表达及临床病理意义. 重庆医科大学学报 2004; 29: 769-771
- 27 桂贤, 刘会敏, 何金, 李玉莉, 孙静, 夏春燕, 葛军辉. 多种耐药相关蛋白在大肠癌组织中的表达及临床意义. 第二军医大学学报 2005; 26: 452-454
- 28 牟江洪, 肖华亮, 王东, 李增鹏, 向德兵, 张沁宏. 耐药相关蛋白在大肠癌的表达及临床意义. 局解手术学杂志 2005; 14: 376-377
- 29 Demidenko ZN, Halicka D, Kunicki J, McCubrey JA, Darzynkiewicz Z, Blagosklonny MV. Selective killing of adriamycin-resistant (G2 checkpoint-deficient and MRP1-expressing) cancer cells by docetaxel. *Cancer Res* 2005; 65: 4401-4407

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2004年度《世界华人消化杂志》、《World Journal of Gastroenterology》的影响因子在1608种中国科技论文统计源期刊中的排位

本刊讯 根据由中国科学技术信息研究所完成的“2004年度中国科技论文统计与分析结果”, 在收录的1608种中国科技论文统计源期刊中, 总被引频次平均值433.61次/刊, 影响因子平均值0.386.

《世界华人消化杂志》的总被引频次为3353, 位居1608种中国科技论文统计源期刊的第8位, 内科医学类, 28种期刊的第2位. 《世界华人消化杂志》的影响因子为1.769, 位居1608种中国科技论文统计源期刊的第14位, 内科医学类28种期刊的第2位. 《世界华人消化杂志》的即年指标0.211, 他引总引比0.30, 地区分布数28, 基金论文比0.43, 国际论文比0.01.

《World Journal of Gastroenterology》的总被引频次为4127, 位居1608种中国科技论文统计源期刊的第3位, 内科医学类, 28种期刊的第1位. 《World Journal of Gastroenterology》的影响因子为2.654, 位居1608种中国科技论文统计源期刊的第4位, 内科医学类28种期刊的第1位. 《World Journal of Gastroenterology》的即年指标0.399, 他引总引比0.58, 地区分布数27, 基金论文比0.52, 国际论文比0.26.