

干细胞转录因子OCT4、SOX2在食管鳞癌组织中表达及与预后的关系

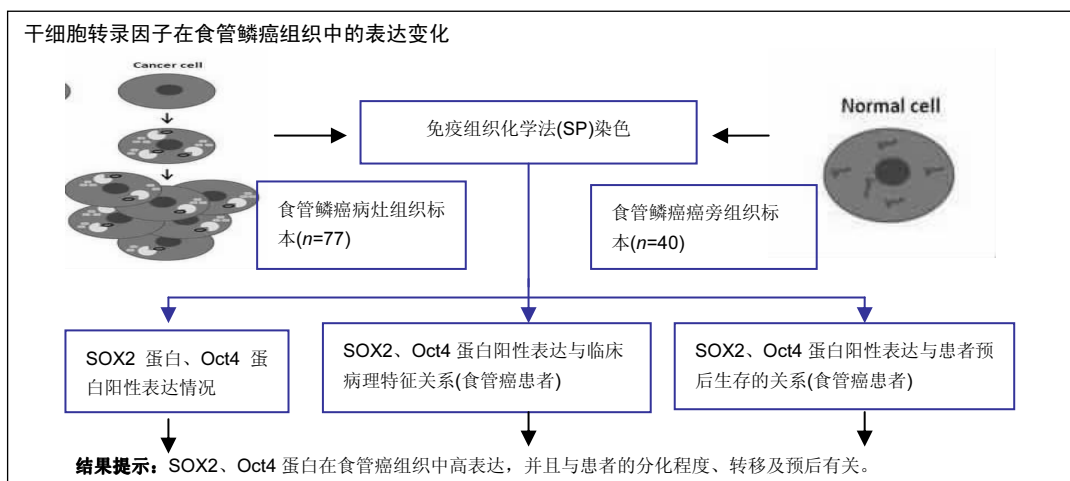
温子海, 吕巧云, 李晓华(唐山市工人医院集团丰南区医院外三科, 河北省唐山市 063300)

引用本文: 温子海, 吕巧云, 李晓华. 干细胞转录因子 OCT4、SOX2 在食管鳞癌组织中表达及与预后的关系[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(17):2741-2745.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.17.019

ORCID: 0000-0002-3751-035X(温子海)

文章快速阅读:



温子海, 男, 1972 年生, 河北省唐山市人, 汉族, 1996 年华北煤炭医学院毕业, 主治医师, 主要从事胸外科临床研究。

中图分类号: R394.2
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2017)17-02741-05
稿件接受: 2017-03-27

文题释义:

干细胞转录因子 Sry 相关 HMG 盒 2(SOX2): 属于 SOX(SRYlike HMG box)基因家族成员, 包含 DNA 结合区 HMG, 协同 Nanog、Oct3/4 基因维持胚胎干细胞自我更新, 联合 klf4、c-Myc 等基因能诱导成纤维细胞向多能干细胞转化, 所编码的蛋白参与了早期胚胎形成、神经发育、性别决定、细胞命运决定乃至肿瘤发生等重要的生物学过程。

八聚体结合转录因子 4(Oct4): 是 POU 转录因子家族中的一员, 人 Oct4 基因位于 6 号染色体上(6p21.31), 长度 16.40 kb, 具有多个转录起始位点, 转录不同的 mRNA 亚型(Isoform), 从而翻译成多种蛋白质, 主要表达于胚胎干细胞、生殖干细胞以及未分化胚胎癌中, 对于维持胚胎干细胞的多潜能性和自我更新具有极其重要的作用。

摘要

背景: 研究表明, OCT4、SOX2、HIWI 等在肿瘤组织中有表达。

目的: 分析干细胞转录因子 SOX2、OCT4 在食管鳞癌中的表达变化及与患者临床特征、预后的关系。

方法: 采用免疫组织化学 SP 法检测 77 例手术后经病理学证实为食管鳞癌患者的手术标本(食管癌组)和 40 例癌旁组织标本(癌旁组织)中 SOX2、Oct4 蛋白的表达水平, 并分析其与患者临床特征、预后的关系。

结果与结论: ①食管癌组织中的 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白阳性表达率均显著的高于癌旁组织($P < 0.05$); ②食管癌组织中的 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白在低分化、淋巴结转移患者中呈显著的高表达($P < 0.05$); ③食管癌组织中的 SOX2 蛋白阳性表达患者的 3 年随访中位生存期 24 个月, 显著低于阴性患者的 30 个月; Oct4 蛋白阳性表达患者的中位生存时间 21 个月显著低于阴性患者 33 个月; ④结果提示, SOX2、Oct4 蛋白在食管癌组织中高表达, 并且与患者的分化程度、转移及预后有关。

关键词:

干细胞; 肿瘤干细胞; 食管鳞癌; Sry 相关 HMG 盒 2; 八聚体结合转录因子 4; 临床特征; 预后

主题词:

转录因子; 食管癌; 组织工程

Expression of OCT4 and SOX2 in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with clinical prognosis

Wen Zi-hai, Lv Qiao-yun, Li Xiao-hua (Third Department of Surgery, Fengnan District Hospital, Tangshan Workers Hospital Group, Tangshan 063300, Hebei Province, China)

Wen Zi-hai, Attending physician, Third Department of Surgery, Fengnan District Hospital, Tangshan Workers Hospital Group, Tangshan 063300, Hebei Province, China

Abstract

BACKGROUND: Studies have shown that OCT4, SOX2 and HIWI can express in tumor tissues.

OBJECTIVE: To investigate the relationship between the expression of stem cell transcription factors SOX2 and OCT4 in esophageal squamous cell carcinoma and their clinical characteristics and prognosis.

METHODS: Expression levels of SOX2 and Oct4 were detected using immunohistochemical SP method in 77 cases of esophageal squamous cell carcinoma and 40 cases of adjacent cancer tissues confirmed by pathological examination, and then the their relationship with prognosis and clinical characteristics of the patients was analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: Significantly higher levels of SOX2 and Oct4 were found in the esophageal cancer tissues than the adjacent cancer tissues ($P < 0.05$). SOX2 and Oct4 were highly expressed in the esophageal cancer tissues isolated from poorly differentiated, lymph node metastasis patients ($P < 0.05$). During the 2-year follow-up, the median survival of patients positive for SOX2 and Oct4 was only 24 and 21 months, respectively, which was significantly lower than that of negative patients (30 and 33 months, respectively). These findings indicate that the highly expressed SOX2 and Oct4 in esophageal cancer tissues are associated with the differentiation, metastasis and prognosis of the patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Subject headings: Transcription Factors; Esophageal Neoplasms; Tissue Engineering

Cite this article: Wen ZH, Lv QY, Li XH. Expression of OCT4 and SOX2 in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with clinical prognosis. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2017;21(17):2741-2745.

0 引言 Introduction

随着人们的物质生活水平提高, 生活习惯的改变, 饮食上多高脂肪高蛋白, 使中国食管癌渐呈高发状态, 也使中国逐渐成为世界上食管癌高死亡率的国家^[1]。相关研究显示, 食管癌与生活、饮食习惯有密切的关系, 不良的生活、饮食习惯可加大食管癌的发生风险^[2-4]。在中国, 食管癌常见的类型为鳞癌^[5], 具有早期不易发现、侵袭性强、进展迅速、容易耐药、容易复发等特点^[6-7]。多数患者在早期仅有咽下哽咽等不适感, 但可自行缓解甚至消失, 导致患者未重视从而错过早期最佳治疗。随着病情的进展, 临床症状逐渐加重, 当患者被确诊为食管癌时, 医师一般会对患者开始积极的治疗。对食管鳞癌的常规治疗可以使瘤体显著缩小, 甚至消失, 但不能使肿瘤治愈, 说明在瘤体组织中有一些肿瘤细胞可以逃避药物作用^[8], 表明有肿瘤干细胞的存在。现代研究已经清楚OCT4、SOX2、HIWI等干细胞转录调控因子参与了胚胎干细胞及原始生殖细胞的自我更新过程^[9]。大量研究表明, OCT4、SOX2、HIWI等在肿瘤组织中有表达^[10-13]。为了进一步研究干细胞转录调控因子对食管鳞癌的表达及治疗的重要意义, 文章探讨了OCT4、SOX2在食管鳞癌中的表达及与临床预后的关系。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 分组对照观察。

1.2 时间及地点 实验于2013年10月至2014年3月在唐山市工人医院完成。

1.3 对象 选取唐山市工人医院手术后经病理学证实为食管鳞癌的77例患者的癌组织手术标本(食管癌组)和40例癌旁组织标本(癌旁组织)。

食管癌组77例患者, 年龄39-79岁, 平均年龄(63.8±12.7)岁; 其中男49例、女28例; 分化程度: 高分化14例、中分化17例、低分化46例; 根据2009年美国癌症联合会(AJCC)TNM分期标准: I期17例、II期19例、III期

20例、IV期21例; 发生淋巴结转移40例。癌旁组织40例患者, 年龄41-75岁, 平均年龄(64.8±10.5)岁; 其中男29例、女11例。两组患者的年龄、性别构成差异无显著性意义($P > 0.05$)。

1.3.1 诊断标准 手术切除后经病理学证实为食管癌组织或癌旁组织。

1.3.2 纳入标准 ①食管癌组织或癌旁组织标本; ②患者术前未接受过放疗、化疗等治疗; ③患者的各项临床病理特征、术后随访情况均具有良好的数据记录; ④研究获得研究对象的知情同意。

1.3.3 排除标准 ①术前具有放化疗病史的患者; ②合并其他恶性肿瘤性疾病的患者; ③各项资料不完整的患者。

1.4 方法

1.4.1 免疫组织化学检测 首先采集组织标本, 然后食管癌组织中SOX2、OCT4的表达用免疫组织化学方法检测。

1.4.2 组织标本采集 在标本离体后迅速进行组织标本的采集。首先观察大体标本并进行拍照, 确认肿瘤的部位及范围, 然后将癌及癌旁组织切成多块直径为0.5 cm左右的组织小块并分块装进带有编号的灭菌冻存管, 立即放进液氮转移罐。

1.4.3 免疫组织化学法 ①切片, 烤片; ②脱蜡及复水; ③1份体积分数30% H_2O_2 加10份蒸馏水, 室温10 min, 蒸馏水洗3次, 每次3 min; ④微波修复; ⑤将切片自然冷却至室温, PBS洗涤3次; ⑥封闭, 5%BSA, 室温20 min, 甩去多余液体; ⑦滴加一抗, 37 °C, 1 h, 或者4 °C过夜; ⑧PBS洗涤3次, 每次3 min; ⑨滴加二抗, 37 °C, 15-30 min; ⑩PBS洗涤3次, 每次3 min; ⑪滴加SABC, 37 °C, 30 min; ⑫PBS洗涤3次, 每次5 min; ⑬1 mL蒸馏水中分别滴加显色剂, 混匀; ⑭DAB显色剂配置好后, 滴加于切片, 室温, 镜下检测反应时间(约5 min); ⑮自来水冲洗干净, 过蒸馏水; ⑯苏木精复染2 min, 自来水冲洗; ⑰脱水; ⑱树胶封固, 镜检。

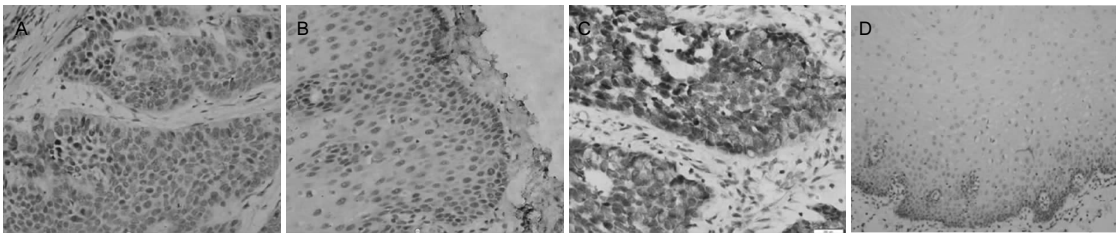


图 1 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白的免疫组织化学染色结果(SP, ×400)

Figure 1 Immunohistochemical detection of SOX2 and Oct4 positive expression (SP, ×400)

图注: A 为 SOX2 蛋白在食管癌组织中的表达, B 为 SOX2 蛋白在癌旁组织中的表达, C 为 Oct4 蛋白在食管癌组织中的表达, D 为 Oct4 蛋白在癌旁组织中的表达。

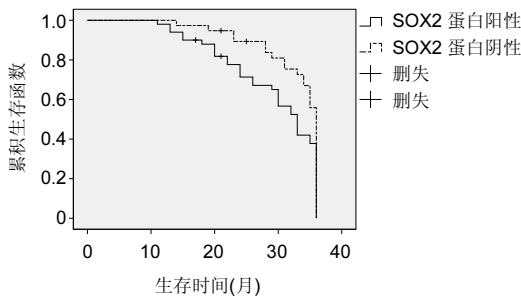


图 2 SOX2 蛋白不同表达患者的生存函数图

Figure 2 Median survival time of patients positive or negative for SOX2

图注: 食管癌组织中的 SOX2 蛋白阳性表达患者的 3 年随访中位生存期 24 个月显著的低于阴性患者的 30 个月。

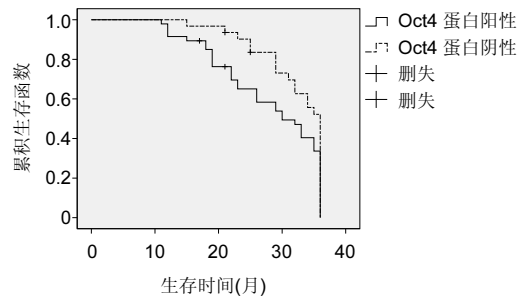


图 3 Oct4 蛋白不同表达患者的生存函数图

Figure 3 Median survival time of patients positive or negative for Oct4

图注: Oct4 蛋白阳性表达患者的中位生存时间 21 个月显著的低于阴性患者 33 个月。

1.4.4 免疫组织化学判断标准 SOX2、Oct4蛋白的阳性着色表达于细胞核, 呈黄色、棕黄色、褐色颗粒, 本研究采用光镜下度每一张切片每一个视野中的阳性着色细胞数、着色强度进行评分的半定量方法进行评价; ①根据着色强度: 0分为无色、1分为淡黄色、2分为棕黄色、3分为褐色、黑色; ②根据阳性细胞比例: 阳性细胞数目所占比例<10%为1分、阳性细胞所占比例10%–50%为2分、阳性细胞数51%–75%为3分、阳性细胞数所占比例> 75%为4分, 两种积分相乘总分≤3分为阴性、>3分为阳性。

1.5 主要观察指标 ①2种组织中SOX2蛋白、Oct4蛋白阳性表达情况; ②食管癌患者SOX2蛋白、Oct4蛋白阳性表达与患者的临床病理特征关系; ③食管癌患者SOX2蛋白、Oct4蛋白阳性表达与患者预后生存的关系。

1.6 统计学分析 数据分析在SAS 9.0软件包中处理, 正态分布的计量指标用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 百分或构成比率比较用卡方检验; 生存分析采用kaplan-meier法, 生存中位时间比较采用log-rank秩检验法; $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 两组基线资料分析 见表1。

2.2 两种组织中SOX2蛋白、Oct4蛋白阳性表达情况 食管癌组织中的SOX2蛋白、Oct4蛋白阳性表达率分别为63.64%、77.92%, 均显著的高于癌旁组织的17.50%、

15.00%, 且差异有显著性意义($P < 0.05$), 见表2; 免疫组织化学染色结果见图1。

2.3 食管癌患者SOX2蛋白、Oct4蛋白阳性表达与患者的临床病理特征关系 食管癌组织中的SOX2蛋白、Oct4蛋白在低分化、淋巴结转移患者中呈显著的高表达($P < 0.05$); 表3, 4。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

项目	癌组织组	癌旁组织组	P
n	77	40	
性别(男/女, n)	49/28	29/11	0.300
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	63.8±12.7	64.8±10.5	0.261

表注: 两组患者的年龄、性别构成差异无显著性意义($P > 0.05$)。

表 2 两种组织中 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白阳性表达情况 [n(%)]
Table 2 Expression of Oct4 and SOX2 in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent cancer tissues

组别	n	SOX2 蛋白		Oct4 蛋白	
		阳性	阴性	阳性	阴性
食管癌组	77	49(63.64)	28(36.36)	60(77.92)	17(22.0)
癌旁组织	40	7(17.50)	33(82.50)	6(15.00)	34(85.00)
χ^2		22.455		42.387	
P		< 0.001		< 0.001	

表 3 食管癌组织中 SOX2 蛋白表达与患者的临床病理特征关系
Table 3 SOX2 expression in esophageal squamous cell carcinoma associated with clinical pathological features of patients

临床病理特征	阳性(n=49)	阴性(n=28)	阳性率(%)	χ^2	P
年龄(岁)				0.017	0.897
≥ 60	27	15	64.29		
< 60	22	13	62.86		
性别				0.281	0.596
男	31	16	65.96		
女	18	12	60.00		
分化程度				13.933	0.000
高+中	12	19	38.71		
低分化	37	9	80.43		
淋巴结转移				9.623	0.002
是	32	8	80.00		
否	17	20	45.95		
TNM 分期				1.908	0.167
I + II 期	20	16	55.56		
III+IV 期	29	12	70.73		

表 4 食管癌组织中 Oct4 蛋白表达与患者的临床病理特征关系
Table 4 Oct4 expression in esophageal squamous cell carcinoma associated with the clinical pathological features of patients

临床病理特征	阳性(n=60)	阴性(n=17)	阳性率(%)	χ^2	P
年龄(岁)				0.493	0.483
≥ 60	34	8	80.95		
< 60	26	9	74.29		
性别				0.837	0.36
男	35	12	74.47		
女	25	5	83.33		
分化程度				16.072	0.000
高+中	17	14	54.84		
低分化	43	3	93.48		
淋巴结转移				10.281	0.001
是	37	3	92.50		
否	23	14	62.16		
TNM 分期				1.277	0.258
I + II 期	26	10	72.22		
III+IV 期	34	7	82.93		

2.4 食管癌患者 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白阳性表达与患者预后生存的关系 食管癌组织中的 SOX2 蛋白阳性表达患者的 3 年随访中位生存期 24 个月, 显著低于阴性患者的 30 个月 ($\log\text{-rank } \chi^2=4.072, P=0.044 < 0.05$), 见图 2; Oct4 蛋白阳性表达患者的中位生存时间 21 个月, 显著低于阴性患者 33 个月 ($\log\text{-rank } \chi^2=4.880, P=0.037 < 0.05$), 见图 3。

3 讨论 Discussion

在中国每年大约有 25 万人新确诊为食管癌, 食管癌因此越来越受到人们的关注和研究^[14]。食管癌的组织学分型包括鳞状细胞癌、腺癌、未分化癌^[15], 其中以鳞状细胞癌最为多见, 未分化癌虽较少见但恶性程度最高, 以腺癌最为少见^[16]。食管癌的病因包括食物中亚硝酸盐刺激、身体的创伤和炎症、环境的污染及食品的污染等^[17]。近年来越来越多的研究显示吸烟、饮酒也是引起食管癌的常见原因^[18], 患者类型呈男性多于女性, 且 40 岁以上男性是高发人群^[19]。由于食管癌早期症状不明显, 不易被发现, 所以在临床中患者一旦确诊为食管癌往往已是中晚期, 已失去最佳治疗时机, 手术效果并不理想, 复发率非常高, 使食管癌患者术后五年存活率往往不足 10%^[20]。故食管癌早期发现早期治疗是非常重要的步骤, 但是由于目前常用肿瘤标志物对食管癌缺乏特异性及敏感性, 导致食管癌的早期发现陷入困难^[21]。因此寻找新的对食管癌有特异性和敏感性的肿瘤标志物、了解食管癌生物特点将有利于食管癌的早期发现和有利于探寻新的生物治疗靶点, 为提高食管癌患者的生存时间和生活质量带来巨大的影响^[22]。

在自然界中, 生物所表现出独特的形状都是由于基因转录和翻译的结果。转录和翻译可以使基因控制蛋白质合成, 毫无误差的完成基因的表达, 整个过程中任何一点细

微偏差, 都将导致不可预知的缺陷或疾病^[23]。真核生物转录过程中有多重蛋白质因子协助参与, 转录因子定位于细胞核中, 不仅参与机体器官及血管生成, 还对细胞凋亡起到调控作用, 更可对癌基因、抑癌基因及细胞凋亡的相关分子进行调节, 从始至终干预细胞生长发育, 最终导致肿瘤的发生及转移^[24-25]。相关研究表明, 肿瘤组织一般具有以下表型特征^[26-28]: 具有向正常组织侵袭和转移的能力; 可持续性促进肿瘤血管生成; 复制潜力有限性; 可程序性逃避细胞凋亡; 对生长抑制信号不敏感性; 呈自给自足性生长。SOX2 和 OCT4 基因是维持胚胎干细胞特性的核心物质, 与干细胞各种状态息息相关, 已经成为胚胎干细胞分化发育成为各种功能细胞不可缺少的因子, 并且目前已经证实, 二者在多种肿瘤发生发展中起到了重要作用^[29]。

作者实验中发现, 食管癌组织中的 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白阳性表达率均显著的高于癌旁组织, 并且食管癌组织中的 SOX2 蛋白、Oct4 蛋白在低分化、淋巴结转移患者中呈显著的高表达。食管癌患者出院后的随访中发现: 食管癌组织中的 SOX2 蛋白阳性表达患者的 3 年随访中位生存期显著的低于阴性患者, Oct4 蛋白阳性表达患者的中位生存时间显著的低于阴性患者。纵观作者的研究可以得出 SOX2 和 OCT4 基因在食管癌干细胞生物学特性维持及肿瘤转移中有重要的作用, 进一步深入研究 SOX2 和 OCT4 基因与食管癌发生发展的关系, 将有助于清楚食管癌的发生及复发机制^[30], 具有巨大的临床意义, 为食管癌的早期发现早期治疗做出巨大贡献。

综上所述, SOX2、Oct4 蛋白在食管癌组织中高表达, 并且与患者的分化程度、转移及预后有关。

作者贡献: 温子海参与设计、吕巧云参与实施、李晓华参与评

估, 非盲法评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 细胞实验方案符合相关伦理学要求, 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对于研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 梁圣勇,李凯,龚继勇,等. 2006-2012年山东省肥城市食管癌和贲门癌内镜筛查结果分析[J].中华肿瘤杂志,2015,24(7):549-553.
- [2] 路威,卢兆桐,袁末,等. 精神分裂症患者食管癌根治术后复发的脑电超慢涨落图特征分析[J].中华诊断学电子杂志,2015,3(1):22-24.
- [3] 宋国慧,孟凡书,白文龙,等.磁县食管癌高发区高危人群食管癌前状态及病变分析[J].中国肿瘤临床,2014,41(19):1259-1263.
- [4] 庄璐,马丹.食管癌危险因素研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(9):1141-1145.
- [5] 殷勇,张小康.VATS食管癌根治术在食管鳞癌治疗中的疗效及安全性研究[J].西南国防医药,2016,26(6):627-629.
- [6] 郭晓彤,赫捷.食管癌治疗现状及精准医学时代展望[J].中华肿瘤杂志,2016,38(9):641-645.
- [7] 王立东,宋昕,赵学科,等.食管癌环境和遗传危险因素交互作用的分子基础和精准预防[J].中国肿瘤临床,2016,43(12):515-520.
- [8] 廖宗源,李卫平,张江南,等.消化系统肿瘤中转化生长因子-β1与Foxp3+调节性T细胞的研究进展[J].广东医学,2016,37(2):309-311.
- [9] Sahebi R, Malakootian M, Balalae B, et al. Linc-ROR and its spliced variants 2 and 4 are significantly up-regulated in esophageal squamous cell carcinoma. Iran J Basic Med Sci.2016 ;19(10):1131-1135.
- [10] Yang Z, Cui Y, Ni W, et al. Gli1, a potential regulator of esophageal cancer stem cell, is identified as an independent adverse prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma.J Cancer Res Clin Oncol.2017;143(2):243-254.
- [11] van Olphen SH, Biermann K, Shapiro J, et al.P53 and SOX2 Protein Expression Predicts Esophageal Adenocarcinoma in Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy.Ann Surg. 2017;265(2):347-355.
- [12] Islam F, Gopalan V, Wahab R, et al. Cancer stem cells in oesophageal squamous cell carcinoma: Identification, prognostic and treatment perspectives.Crit Rev Oncol Hematol.2015;96(1):9-19.
- [13] 赵光磊,谭辉,田茂松.食管癌患者术后感染病原菌的耐药性检测与分析[J].中华医院感染学杂志,2015,43(17):3906-3907.
- [14] 丛明华,宋晨鑫,邹宝华.谷氨酰胺、EPA、支链氨基酸对食管癌同步放化疗及胃癌术后辅助化疗患者的影响[J].中华医学杂志,2015,95(10):766-769.
- [15] 曹小琴(综述),孙喜斌(审校).食管癌发病水平及变化趋势[J].中国肿瘤临床,2016,43(21):932-936.
- [16] 李硕果,姚俊,高社干,等.STAT3和HIF-1α在食管癌中的表达及临床意义[J].实用医学杂志,2015,44(7):1111-1113.
- [17] Booka E, Takeuchi H, Nishi T. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer. Medicine (Baltimore).2015;94(33):e1369.
- [18] Hu B, Luo W, Hu RT. Meta-Analysis of Prognostic and Clinical Significance of CD44v6 in Esophageal Cancer.Medicine (Baltimore).2015;94(31):e1238.
- [19] Ren H,Duan L,Zhao B,et al.Diagnosis and treatment of communicating bronchopulmonary foregut malformation: Report of two cases and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(11):e6307.
- [20] 李烈. 有这些症状要小心食管癌[J].中华养生保健,2015,21(2):49.
- [21] 王孟,郝长青,赵德利,等. 2005-2009年中国食管癌高发区河南省林州市、山东省肥城市食管癌及其癌前病变人群分布研究[J].中华预防医学杂志,2015,30(7):677-682.
- [22] 李文鹏,罗维远,徐毅.下调 Oct4基因表达对 MDA-MB-231乳腺癌干细胞生物学特性的影响[J].中华肿瘤杂志,2015,30(04):251-257.
- [23] 潘雪,李向楠.微小RNA-21反义寡核苷酸对食管癌顺铂耐药细胞的影响[J].中华实验外科杂志,2015,32(5):1072-1074.
- [24] 姜伟,李伟,连保峰,等.miRNA和转录因子对癌基因的协同调控研究[J].实用肿瘤学杂志,2013,27(1):31-36.
- [25] 高旻,张舒羽,沈卫东,等.Pax2在食管鳞癌中的表达及临床意义[J].中华消化内镜杂志,2014,31(1):44-46.
- [26] 王志强,张建军.FAT10基因沉默对人食管癌细胞凋亡及肿瘤干细胞特性的影响[J].中国组织工程研究,2016,20(50):7453-7459.
- [27] 陈文庆,张依军,蔡三立,等.凋亡蛋白Smac与食管癌[J].中国实验诊断学,2016,20(11):1977-1979.
- [28] 侯磊,赵永丽,何莉,等.Nrf2在EGCG诱导食管癌细胞凋亡中的作用[J].中国肿瘤临床,2016,43(21):943-946.
- [29] 武双,刁明坤,李劲涛. HPV E7在人食管鳞癌细胞系EC9706中基因沉默的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2015,29(2):130-132.
- [30] 彭伦华.食管癌术后经空肠造瘘管早期肠内营养分析[J].现代仪器与医疗,2015,21(3):79-81.