

AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 在膀胱移行细胞癌的表达及相关性研究

肖宁¹, 周兴¹, 赵晓昆², 蒋宏毅², 赵洪青²

(1. 广州医科大学附属第二医院泌尿外科, 广东广州 510260;

2. 中南大学湘雅二医院泌尿外科, 湖南长沙 410011)

摘要:目的 探讨 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 在膀胱移行细胞癌(BTCC)中的表达及其意义。方法 用免疫组织化学的方法检测 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 在 56 例 BTCC 和 15 例正常膀胱组织中的表达情况, 并分析其与 BTCC 临床病理因素的关系。结果 BTCC 组织 AuroraA 阳性率为 51.8%(29/56), 高于正常膀胱组织的 13.3%(2/15)($P<0.01$); CyclinD1 阳性率为 46.4%(26/56), 高于正常膀胱组织的 6.7%(1/15)($P<0.01$); CyclinB1 阳性率为 75.0%(42/56), 高于正常膀胱组织的 33.3%(5/15)($P<0.01$); Bcl-2 的表达为 62.5%(35/56), 高于正常膀胱组织的 6.7%(1/15)($P<0.01$)。AuroraA、CyclinB1 和 Bcl-2 阳性率与 BTCC 的病理分级呈正相关, 但是 CyclinD1 随病理分级增加阳性率下降。AuroraA 阳性率与临床分期呈正相关, CyclinD1 则呈负相关; CyclinB1 和 Bcl-2 阳性率与临床分期无关。AuroraA 阳性率与 CyclinD1($r=0.508, P<0.01$)、CyclinB1($r=0.594, P<0.01$)和 Bcl-2($r=-0.535, P<0.01$)阳性率明显相关。结论 AuroraA 可能影响 CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 的表达。

关键词:癌, 移行细胞; 膀胱肿瘤; AuroraA; 细胞周期蛋白 D1; 细胞周期蛋白 B1; Bcl-2

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.024

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)13-1600-03

Expression of AuroraA, CyclinD1, CyclinB1 and Bcl-2 and its correlation in bladder transitional carcinoma

Xiao Ning¹, Zhou Xing¹, Zhao Xiaokun², Jiang Hongyi², Zhao Hongqing²

(1. Department of Urology, the Second Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou,

Guangdong 510260, China; 2. Department of Urology, the Second Xiangya

Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of AuroraA, CyclinD1, CyclinB1 and Bcl-2 in BTCC with regard to the clinical significance. **Methods** Expressions of AuroraA, CyclinD1, CyclinB1 and Bcl-2 were detected by immunohistochemical staining in 56 cases of BTCC and 15 cases of normal bladder tissues as controls. The relevance between the expressions of AuroraA, CyclinD1, CyclinB1 and Bcl-2 and the clinical pathology of the patients of BTCC were studied. **Results** Immunohistochemical staining demonstrated that the positive rate of AuroraA, CyclinD1, CyclinB1 and Bcl-2 respectively was 51.8%(29/56), 46.4%(26/56), 75.0%(42/56) and 62.5%(35/56) in BTCC, which is significantly higher than normal bladder tissues as 13.3%(2/15), 6.7%(1/15), 33.3%(5/15) and 6.7%(1/15)($P<0.01$) respectively. The positive rate of AuroraA, CyclinB1 and Bcl-2 were significantly positive correlated with the grade of the tumor($P<0.05$), but CyclinD1 with negative correlation. And no correlation was found between The positive rate of CyclinB1, Bcl-2 and clinical staging, but AuroraA with positive correlation and Bcl-2 with negative one. There was a significantly verse relationship between the positive rate of AuroraA and CyclinD1($r=0.508, P<0.01$), but a positive correlation between AuroraA and CyclinB1($r=0.594, P<0.01$), Bcl-2($r=0.535, P<0.01$). **Conclusion** AuroraA could exert influence on the expression of CyclinD1, CyclinB1 and Bcl-2.

Key words: carcinoma, transitional cell; urinary bladder neoplasms; AuroraA; cyclinD1; cyclinB1; Bcl-2

Aurora 激酶家族分为 AuroraA、AuroraB 和 AuroraC 3 种, 他们参与多种生物学进程, 而且在多种实体瘤中有过表达^[1]。AuroraA 作为中心体相关激酶, 当其过表达时可致中心体扩增、染色体不稳定和细胞恶性转化^[2]。因此, AuroraA 的异常可能与恶性肿瘤的病理特点、临床分期及预后有一定相关性, 但是不同肿瘤其表现也不一致^[3]。为了明确 AuroraA 在膀胱移行细胞癌(BTCC)发生及进展中的具体机制。本研究通过检测 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 在正常膀胱组织及 BTCC 组织的表达情况, 探讨 AuroraA 在胃癌发生过程中的作用机制, 以及与 BTCC 生物学行为的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料 标本来源: 所有标本来自 2008 年 5 月至 2009 年 10 月手术切除并经病理证实的 56 例 BTCC 患者(膀胱根治性切除术 30 例, 膀胱部分切除术 6 例, 经尿道膀胱肿瘤电切术 20 例)的新鲜组织标本。选择正常膀胱组织 15 例(取自开放前列腺手术 10 例, 膀胱憩室切除术 3 例, 膀胱外伤破裂修补术 2 例)作为对照。所有 BTCC 患者术前均未行任何放化疗, 其中, 男 36 例, 女 20 例, 年龄 29~88 岁, 平均(58.9±13.9)岁。癌组织取肿块非坏死部分, 按照 WHO 病理分级: I 级 18 例, II 级 22 例, III 级 16 例; TNM 临床分期诊断标准: 浅表性

隐私,且治疗效果不明显。一些医院正是利用这些诊疗特点,抓住患者急于求医,不敢声张的心态,采用各种违规手段,通过对患者进行医疗欺诈,获取巨额利益。卫生行政部门应加强对这一部分医院的监管工作,特别是对药品及医疗器械的监管,防止医院在药品及器材的使用上“以假乱真,以次充好”^[10],同时加大执法力度,增加其违规成本,使这一部分医院规范行医,依法执业,减少医疗纠纷的发生。

3.5.3 完善和丰富医疗纠纷的解决机制 医疗纠纷协商解决有着周期短的特点,医院为了尽快解决纠纷或避免医院声誉受损,常常会发生责任不明、赔偿快、赔偿金高的现象,甚至会导致职业“医闹”的发生,增加了医院不必要的开支,不利于医患关系的健康发展^[11]。因此,应当积极完善和丰富医疗纠纷的解决机制,建立多元化医疗纠纷解决体系,比如替代解决机制,互动性调解机制,将医疗机构从医疗纠纷纠缠中解脱出来。同时建立简便快捷的医疗纠纷仲裁制度,加强协商解决医疗纠纷的规范和引导。

3.5.4 提高诊疗水平,确保医疗质量 由调研结果可知,诊疗效果问题是引发医疗纠纷的重要因素,民营医疗机构只有不断提高自身业务水平,确保医疗质量才能从根本上减少医疗纠纷的发生^[12]。首先,应加强医疗人才的培养与引进,做好医务人员的在职教育和岗前培训,提升其业务水平,同时提高医生待遇,留住人才,力争打造坚实稳定的专家团队。其次,实行民营医院托管制,鼓励公立医院医生挂职到相应的民营医院,担任其学科带头人,为民营医院提供技术支持,缓解民营医院人才短缺的问题,通过长时间的技术合作,有助于民营医院医护人员业务水平的提高,使医院医疗质量更有保障。最后,成立医疗质量管理委员会,负责检查和考核医院的医疗质量,考核小组定期对医院各科室进行医疗质量检查,针对发现的相关医疗质量问题,进行研究、检查和指导,及时消除医疗安全隐患。

3.5.5 建立行业指导价格 看病贵,乱收费是民营医院医疗投诉的热点问题之一。现阶段,过于追求经济利益是民营医院发展道路上的通病,部分医院为求短期收回投资成本,利用自身的优势以及监管漏洞,通过制订高收费标准以牟取暴

利。政府相关部门应出台民营医疗机构收费指导标准,制订一定的收费上限。同时严格执行价格管理制度,将各种收费项目在物价部门备案,并在医院醒目位置明码标价,严格执行明细清单制度,接受公众监督,确保民营医院合理收费。

参考文献:

- [1] 杜生华,吕兴旺.论医患纠纷及其对策[J].中国社会医学杂志,2010,27(1):21-23.
- [2] 周春红,徐爱军,杨学伟,等.我国民营医院的发展现状及对策[J].医学与社会,2010,2(11):62-64.
- [3] 赵菁.医疗纠纷的法律困境及其完善建议[J].中国实用医药,2012(27):264-265.
- [4] 陈旭.民营医院发展存在的问题及对策[J].发展研究,2009,36(5):69-70.
- [5] 陈珞珈,陈思,王文娜,等.我国民营医院的现状、问题与发展的建议[J].中医药管理杂志,2009,2(5):396-398.
- [6] 钟玲,权薇薇.浅谈掌握医患沟通技巧在减少医院医疗纠纷中的作用[J].当代医学,2010,16(30):37.
- [7] 伍勇,吴晓球,杨福炎.医疗纠纷法律处理面临的若干问题[J].新医学,2010,41(3):206-207.
- [8] 何翔,闵芸.论品牌建设 with 医院文化建设[J].中华现代医院管理杂志,2005,3(8):680-681.
- [9] 李明发.浅谈营利性医院的监管[J].中国医院管理,2008,28(8):88-89.
- [10] 杨帅,刘志远.基于 PEST 分析法浅析新医改下民营医院的困惑与发展[J].中国卫生事业管理,2010,16(4):220-222.
- [11] 郭妍.如何打造和谐医疗人才[J].人力资源管理,2011,24(2):30-31.
- [12] 郑大喜.强化政府的监管责任 促进民营医院的良性发展[J].现代医院管理,2007,4(4):20-23.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2014-02-25)

(上接第 1602 页)

125(11):2511-2519.

- [10] Belushkina NN, Khomiakova TI, Khomiakov IuN. Cell death and specifics of its regulation in tumour cells[J]. Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova, 2009, 95(10):1093-1107.
- [11] da Cruz Perez DE, Pires FR, Alves FA, et al. Salivary gland tumors in children and adolescents: a clinicopathologic and immunohistochemical study of fifty-three cases [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2004, 68(7): 895-902.
- [12] Sasayama T, Marumoto T, Kunitoku N, et al. Over-expression of Aurora-A targets cytoplasmic polyadenylation element binding protein and promotes mRNA polyadenylation of Cdk1 and cyclin B1 [J]. Genes Cells, 2005, 10(7):627-638.
- [13] Coco Martin JM, Balkenende A, Verschoor T, et al. Cyclin

D1 overexpression enhances radiation-induced apoptosis and radiosensitivity in a breast tumor cell line[J]. Cancer Res, 1999, 59(5):1134-1140.

- [14] Bischoff JR, Anderson L, Zhu Y, et al. A homologue of Drosophila Aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers [J]. EMBO J, 1998, 17(11): 3052-3065.
- [15] Honda R, Korner R, Nigg EA. Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis [J]. Mol Biol Cell, 2003, 14(8):3325-3341.
- [16] Gradilone A, Gazzaniga P, Ribuffo D, et al. Survivin, bcl-2, bax, and bcl-X gene expression in sentinel lymph nodes from melanoma patients [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(2): 306-312.

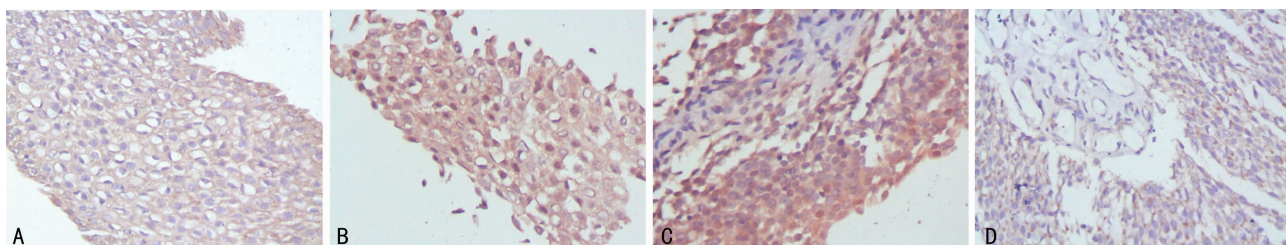
(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-16)

BTCC(Ta~T1 期)24 例,浸润性癌(T2~T4 期)32 例;单发 29 例,多发 27 例;初发 36 例,复发 20 例。

1.2 主要试剂 PBS、柠檬酸盐缓冲液 CB、一步法免疫组织化学试剂盒购置迈新生物公司,兔抗 AuroraA 抗体购自 Abcam 公司,鼠抗 CyclinB1 抗体购自 Santa 公司,兔抗 CyclinD1 抗体和鼠 Bcl-2 抗体均购自 Thermo 公司。

1.3 方法 采用 SP 免疫组织化学法。所有新鲜标本经一

196 ℃液氮罐取回,置于-70 ℃冰箱保存备用。标本经 4%多聚甲醛过夜固定后,浸泡,脱水,石蜡包埋,铸块制成 5 μm 切片,分别作苏木精-伊红(HE)染色和免疫组织化学染色,其中,HE 染色复述组织病理学特征。石蜡切片常规脱蜡,水化,进行微波抗原修复,继以免疫组织化学试剂盒进行检测。操作步骤按说明书进行。以阳性片及 PBS 代替一抗设阳性及阴性对照。



A:AuroraA 在 BTCC 组织中的阳性表达;B:CyclinD1 在 BTCC 组织中的阳性表达;C:CyclinB1 在 BTCC 组织中的阳性表达;D:Bcl-2 在 BTCC 组织中的阳性表达。

图 1 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1、Bcl-2 在 BTCC 组织中的阳性表达(免疫组织化学×400)

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据处理。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,用 Spearman 相关分析 AuroraA 与 CyclinD1、CyclinB1、Bcl-2 在 BTCC 中表达的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 及 Bcl-2 蛋白在 BTCC 组织中的表达 AuroraA 染色以胞膜为主,少数胞浆染色,CyclinD1、CyclinB1 以胞核为主,少数胞浆染色,Bcl-2 为胞浆染色。选取 5 个具有代表性的视野,共计数 1 000 个肿瘤细胞,计算肿瘤细胞的阳性率=(阳性肿瘤细胞数/1 000)×100%。结果判断:阳性细胞数小于 10%为阴性,大于或等于 10%阳性。阳性为黄色或棕黄色染色,见图 1。AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 及 Bcl-2 蛋白在 BTCC 的表达阳性率均高于正常膀胱组织的,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 BTCC 和正常膀胱组织中 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 蛋白的阳性结果

项目	组织类型	n	表达情况(n)		阳性率 (%)	P
			阴性	阳性		
AuroraA	BTCC 组织	56	27	29	51.8	<0.01
	正常膀胱组织	15	13	2	13.3	
CyclinD1	BTCC 组织	56	30	26	46.4	<0.01
	正常膀胱组织	15	14	1	6.7	
CyclinB1	BTCC 组织	56	14	42	75.0	<0.01
	正常膀胱组织	15	10	5	33.3	
Bcl-2	BTCC 组织	56	21	35	62.5	<0.01
	正常膀胱组织	15	14	1	6.7	

2.2 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 及 Bcl-2 蛋白在不同病理分级和临床分期 BTCC 中的表达 在 BTCC 组织中 AuroraA、CyclinB1 和 Bcl-2 阳性率随着 BTCC 的病理分级增高而增加,呈正相关,CyclinD1 随病理分级增加而阳性率下降,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。AuroraA 阳性率与临床分期呈正

相关,CyclinD1 呈负相关,组间差异有统计学意义($P < 0.05$); CyclinB1 和 Bcl-2 阳性率随着临床分期增高而增加,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 及 Bcl-2 与 BTCC 病理分级和临床分期的关系

检测指标		病理分级			临床分期	
		I	II	III	T _a ~T1	T2~T4
AuroraA	阴性(n)	14	8	5	17	10
	阳性(n)	4	14	11	7	22
	阳性率(%)	22.2	63.6	68.7	29.2	68.7
CyclinD1	阴性(n)	6	11	13	8	22
	阳性(n)	12	11	3	16	10
	阳性率(%)	66.7	50.0	18.8	66.7	31.3
CyclinB1	阴性(n)	9	4	1	9	5
	阳性(n)	9	18	15	15	27
	阳性率(%)	50.0	81.8	93.8	62.5	84.4
Bcl-2	阴性(n)	11	7	3	10	11
	阳性(n)	7	15	13	14	21
	阳性率(%)	38.9	68.2	81.3	58.3	65.6

表 3 AuroraA 蛋白与 CyclinD1、CyclinB1 及 Bcl-2 蛋白在 BTCC 表达的相关性(n)

AuroraA	Bcl-2		CyclinB1		CyclinD1		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	25	4	28	1	6	23	29
阴性	10	17	14	13	20	7	27
合计	35	21	42	14	26	30	56

2.3 BTCC 中 AuroraA 蛋白与 CyclinD1、CyclinB1 及 Bcl-2 蛋白表达的相关性 AuroraA 与 CyclinD1 在 BTCC 组织的阳性

率表达呈负相关($r = -0.535, P < 0.01$), AuroraA 与 CyclinB1 阳性率呈正相关($r = 0.594, P < 0.01$), AuroraA 与 Bcl-2 阳性率呈正相关($r = 0.508, P < 0.01$), 见表 3。

3 讨论

研究发现 Aurora 激酶的失常表达与肿瘤发生发展有关, 特别是 AuroraA 过度表达可以引起中心体扩增、染色体不稳定和非整倍体形成而导致肿瘤发生^[4]。正常人体组织中, AuroraA 只在少数细胞增生活跃的器官中高表达, 比如睾丸、胸腺和胎儿肝脏, 但是 AuroraA 在乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌等肿瘤中高表达^[5]。本研究发现 AuroraA 在 56 例 BTCC 有 51.8% (29/56) 的阳性表达率, 而正常膀胱组织只有 13.3% (2/15) 的阳性表达率。Sen 等^[6]发现 76.9% 的浸润性或高病理等级膀胱癌 AuroraA 高表达, 而只有 7.5% 浅表膀胱癌 AuroraA 高表达, 而且高表达 AuroraA 的肿瘤有转移和进展倾向并降低患者生存率。与以上实验结果相似, 本研究发现低病理等级(I 级)BTCC(18 例)中 AuroraA 阳性率较低(22.2%, 4/18), 且阳性率与 BTCC 病理等级呈正相关; AuroraA 阳性率与临床分期有关, T2~T4 期 BTCC 中阳性率较 T~T1 高。与此相似, Mhawech-Fauceglia 等^[7]也发现 T1 期膀胱癌 AuroraA 阳性率较 Ta 期明显增加, 提示 AuroraA 是 Ta 和 T1 期膀胱癌进展和恶化中的一个重要因子。本实验通过免疫组织化学证实了 AuroraA 在 BTCC 高表达, 而且进一步发现 AuroraA 表达水平与病理分级和临床分期呈正相关, 提示 AuroraA 在 BTCC 的发生发展过程中发挥重要作用。

细胞增殖受 Cyclins 调节, Cyclin 高表达可使细胞增殖加快, 而且 Cyclin 还参与 DNA 的修复、细胞分化和凋亡, 其任何环节发生错误均可致肿瘤发生。CyclinD1 是 G1 期细胞周期蛋白, 驱动细胞从 G1 期进入 S 期, 促进细胞增殖, 是细胞周期重要的正调控因子, 在肿瘤发生发展中起着重要作用^[8]。本实验发现 CyclinD1 阳性率与 BTCC 病理分级和临床分期呈负相关, 在 I 级为 66.7%, II 级为 50.0%, III 级为 18.8%, 在 Ta~T1 为 66.7%, T2~T4 为 31.3%; 表明 CyclinD1 蛋白可能在以细胞增殖为主的肿瘤始发阶段发挥作用, 而可能不参与肿瘤的浸润和发展。CyclinB1 作为 G2 期周期蛋白, 在许多肿瘤中异常表达(如过表达、定位改变等), 呈现出癌基因的特性, CyclinB1 过表达与肿瘤恶性表型有关, 可以作为肿瘤恶性潜能的指标, 而且其表达下调时肿瘤被抑制^[9]。本研究发现 CyclinB1 在 56 例 BTCC 中阳性率为 75.0% (42/56), 且阳性率与病理分级呈正相关: I 级(50.0%), II 级(81.8%), III 级(93.8%), 但 Ta~T1 期阳性率(62.5%)与 T2~T4 期(84.4%)相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究提示 CyclinB1 可能参与了 BTCC 发生和分化过程, 因此, 检测 CyclinB1 对研究 BTCC 的生物学行为可能具有重要意义。Bcl-2 是一种原癌基因, 具有阻断程序化细胞死亡的作用^[10]。Bcl-2 蛋白异常表达与包括膀胱癌在内的人类多种恶性肿瘤的关系密切^[11]。本实验发现 Bcl-2 蛋白阳性率为 62.5%, 阳性率与病理分级呈正相关, 但也与临床分期无关。

CyclinD1 和 CyclinB1 过表达可使细胞持续增殖, 并可能导致恶性转化, 而 Bcl-2 过表达则抑制细胞凋亡。AuroraA 参与调节细胞的有丝分裂过程, 中止错误的细胞周期进程并完成修复过程, 可能与细胞的增殖和凋亡有关^[2]。AuroraA 可能参

与对 CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 的调控, 但机制尚不明确。本研究分析发现 AuroraA 在 BTCC 阳性率分别与 CyclinB1($r = 0.594, P < 0.01$)、Bcl-2($r = 0.508, P < 0.01$)的阳性率呈明显的正相关, 而与 CyclinD1 阳性率呈明显的负相关($r = -0.535, P < 0.01$)。AuroraA-h-CPEB 通路可能会引起 CyclinB1 和 CDKs 的过度表达^[12]。CyclinB1/CDC2 复合物的过度表达伴有 CyclinD1 的过度表达^[13]。不同肿瘤 AuroraA 和 AuroraB 表达明显增高, 二者表达水平同步^[14]; AuroraB 过度表达会使 Survivin 蛋白的表达水平升高^[15]; Bcl-2 作用于半胱氨酸蛋白酶 caspase 级联反应上游; 而 Survivin 直接作用于细胞凋亡途径中的终末效应酶 caspase-3、caspase-7^[16]。因此, 推测 BTCC 可能通过 AuroraA 途径引起 CyclinB1 高表达, AuroraA 和 Bcl-2 可能有共同的转录激活机制, 协同发挥促进增殖和抗凋亡作用; Aurora 家族对 G1/S 和 G2/M 均有调控作用, 对于 G1 期的 CyclinD1 应该有相互调控关系。虽然 AuroraA 阳性率与 CyclinD1 阳性率呈明显的负相关, 但是两者在 BTCC 均高表达, 统计学差异可能来源于不同病理分级的标本数目。

AuroraA、CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 与 BTCC 的发生、进展及其恶性特征密切相关, 并且发现 AuroraA 可能与 CyclinD1、CyclinB1 和 Bcl-2 蛋白的表达有关, 但还需进一步通过如基因干扰等技术证实他们的相互作用关系。

参考文献:

- [1] Bolanos-Garcia VM. Aurora kinases[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(8): 1572-1577.
- [2] Marumoto T, Zhang D, Saya H. Aurora-A - a Guardian of poles[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(1): 42-50.
- [3] Li D, Zhu J, Firozi PF, et al. Overexpression of oncogenic STK15/BTAK/Aurora A kinase in human pancreatic Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(3): 991-997.
- [4] Crane R, Gadea B, Littlepage L, et al. Aurora a, meiosis and mitosis[J]. Biol Cell, 2004, 96(3): 215-229.
- [5] Meraldi P, Honda R, Nigg EA. Aurora kinases Link chromosome segregation and cell division to Cancer susceptibility[J]. Curr Opin Genet Dev, 2004, 14(1): 29-36.
- [6] Sen S, Zhou H, Zhang RD, et al. Amplification/overexpression of a mitotic kinase gene in human bladder Cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(17): 1320-1329.
- [7] Mhawech-Fauceglia P, Fischer G, Beck A, et al. Raf1, Aurora-A/STK15 and e-cadherin biomarkers expression in patients with pTa/pT1 urothelial bladder carcinoma; a retrospective TMA study of 246 patients with long-term follow-up[J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(4): 439-444.
- [8] Moghaddam SJ, Haghghi EN, Samiee S, et al. Immunohistochemical analysis of p53, cyclinD1, RB1, c-fos and N-ras gene expression in hepatocellular carcinoma in Iran [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(4): 588-593.
- [9] Liu F, Li X, Wang C, et al. Downregulation of p21-activated kinase-1 inhibits the growth of gastric Cancer cells involving cyclin B1[J]. Int J Cancer, 2009, (下转第 1605 页)