

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.016

PKM2 在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义

宋 辉,赵旭东,季文樾[△]

(中国医科大学附属盛京医院耳鼻咽喉科,沈阳 110004)

[摘要] **目的** 为了明确喉癌组织中是否有 M2 型丙酮酸激酶(PKM2) mRNA 和蛋白表达,进一步探讨喉癌组织中 PKM2 表达的临床意义。**方法** 应用实时定量荧光 PCR(Real-time PCR)和 Western blot 检测 PKM2 在 93 例喉癌组织和 55 例癌旁正常组织中的表达。分析 PKM2 蛋白是否和性别、年龄、细胞分化、肿瘤位置及 T 分期相关,以及喉癌组织中 PKM2 表达和临床病理参数的关系。**结果** 喉癌中 PKM2 的 mRNA 表达水平是喉癌旁正常黏膜的 4.32 倍,差异具有统计学意义($P<0.05$)。喉癌组织中 PKM2 mRNA 表达水平是喉癌旁正常黏膜的 1.74 倍,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同的性别、年龄及肿瘤位置之间的 PKM2 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。T 分期Ⅲ期和Ⅳ期及细胞分化为中低分化的病例 PKM2 蛋白水平分别显著高于 T 分期为Ⅱ期及细胞分化为高分化的病例($P<0.05$)。**结论** PKM2 在喉癌的发生、发展中起到一定的促进作用,可能是治疗喉癌的新靶点。

[关键词] 喉肿瘤;丙酮酸激酶;M2 型丙酮酸激酶;无氧糖酵解

[中图分类号] R767.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2080-04

The expression and clinical significance of PKM2 in laryngeal squamous cell carcinoma

Song Hui, Zhao Xudong, Ji Wenyue[△]

(Otolaryngology Department, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the expression of PKM2 mRNA and protein in laryngeal carcinoma and to further explore the clinical significance of PKM2 expression in laryngeal carcinoma. **Methods** We used Real-time PCR and Western blot to detect the expression of PKM2 in 93 cases of laryngeal carcinoma tissues and 55 cases of adjacent normal tissues. Then we analysed the relationship between PKM2 mRNA and gender, age, cell differentiation, tumor location, T stage in laryngeal carcinoma and the clinical pathological parameters. **Results** The expression level of PKM2 mRNA in laryngeal carcinoma was 4.32 times higher than that of adjacent normal mucosa, and the difference had statistical significance($P<0.05$). The expression level of PKM2 protein in laryngeal carcinoma was 1.74 times higher than that of adjacent normal mucosa, and the difference had statistical significance($P<0.05$). There was no statistical significant difference among different gender, age and primary tumor tissue($P>0.05$). The expression of PKM2 mRNA in patients of T₃, T₄ patients and lower pathological differentiation were significant elevated($P<0.05$). **Conclusion** PKM2 might play a certain role in promoting development of the occurrence of laryngeal carcinoma.

[Key words] laryngeal neoplasms; pyruvate kinase; PKM2; anaerobic glycolysis

喉癌是常见的头颈部恶性肿瘤,占全身肿瘤的第 11 位,约占新发恶性肿瘤的 1%。世界的大多数地区喉癌的发病率继续呈上升趋势^[1]。喉鳞状细胞癌占所有喉恶性肿瘤的 85%~90%^[2]。尽管外科治疗和放、化疗广泛地应用于喉癌的治疗,但是喉癌患者的 5 年生存率并没有提高^[3]。因此,喉癌的分子生物学机制的研究十分重要,对于确定喉癌治疗的新靶点有重要意义。许多肿瘤细胞葡萄糖摄取能力很高但是氧化、磷酸化能力很低。肿瘤的这种在氧气的存在下持续大量产生乳酸的过程叫做“有氧糖酵解”。经大量研究发现丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)在无氧糖酵解的生理过程中起到了关键作用。PK 共有 5 种亚型,其中 M2 型丙酮酸激酶(PKM2)亚型在肿瘤细胞中比例明显升高,提示其有可能在肿瘤细胞的有氧糖酵解中起到关键作用。迄今尚少见喉鳞状细胞癌与 PKM2 相关性方面的报道,本研究将通过实时定量荧光 PCR(Real-time PCR)、Western blot 来检测人喉鳞状细胞癌中 PKM2 表达水平并探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经患者知情同意,选择 2011 年 1 月至 2013

年 12 月于本院耳鼻咽喉科 93 例行手术的喉鳞状细胞癌患者,具有其完整临床资料。其中男 87 例,女 6 例;按照病理分级,高分化 43 例,中分化 21 例,低分化 29 例;按照国际抗癌协会 2002 年的喉癌分期标准分期,Ⅰ~Ⅱ期 39 例,Ⅲ~Ⅳ期 54 例。所有标本离体后迅速放入液氮中,-80℃深冻冰箱保存。所有上述患者术前均未接受放、化疗,标本为手术切除 1 h 内获得的癌组织 93 例(经病理证实为喉鳞状细胞癌组织)及癌旁正常组织 55 例(距肿瘤组织至少 2.0 cm,病理证实未发现癌细胞)。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 Trizol 试剂、Real-time PCR 试剂盒、商品化的甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)引物及 PKM2 引物合成购自大连宝生物公司;PKM2 兔抗人多克隆抗体(工作浓度 1:1 000),购自美国 Cell Signaling 公司。

1.2.2 Real-time PCR 方法检测 PKM2 mRNA

1.2.2.1 总 RNA 提取 取-80℃深冻冰箱保存喉癌组织标本 100 mg,加入 1 mL Trizol 和喉癌组织混合剪碎,使用匀浆机使样品充分裂解。再于匀浆后的标本混合液中加入 200 μL

氯仿,充分振荡、摇匀后于室温静置 5 min,直至其完全分层。4℃低温离心机 12 000 r/min 离心 15 min。提取上述离心后液体的上层无色液体,之后与 500 μL 异丙醇充分摇晃直至混匀,室温静置 10 min,4℃低温离心机 12 000 r/min 离心 15 min。移液器吸除上层无色液体,无水乙醇反复洗涤 3 次,4℃低温离心机 12 000 r/min 离心 15 min,移液器吸除上层无色液体,室温晾干后每个样品中加入 20 μL 焦碳酸二乙酯(DEPC)水,使 RNA 样品充分溶解后,取 1 μL 样品再加 79 μL DEPC 水进行 RNA 测定。用分光光度计检测 A₂₆₀/A₂₈₀ 吸光度比值,比值大于 1.8 为合格。

1.2.2.2 Real-time PCR 检测 应用逆转录试剂盒逆转录成 cDNA(大连宝生物公司),按照试剂加样。反应条件:37℃ 15 min,85℃ 5 s,1 个循环。逆转录反应后取 1 μL 反应生成产物再加入 9 μL 灭菌蒸馏水,稀释为原生成物的 10 倍作为 Real-time PCR 反应的工作液。反转录反应体系按如下药品和剂量加样。5×Primescript™ buffer 2.0 μL,RNase Free dH₂O 5.5 μL,Random 6 mers 0.5 μL,Primescript™ RT Enzyme Mix 0.5 μL,Oligo dT Primer 0.5 μL,样品 RNA 1.0 μL;合计每个样品 10.0 μL。对 93 例喉癌及 55 例癌旁正常组织采用 Real-time PCR 方法检测 GAPDH 及 PKM2 的表达情况。PKM2 引物设计及合成如下,上游:5'-CGA GCC TCA AGT CAC TCC ACA G-3';下游:5'-GAT TCC GGG TCA CAG CAA TG-3'。反应条件:95℃ 10 s,1 个循环;95℃ 5 s,61℃ 20 s,45 个循环;95℃ 0 s,65℃ 15 s,95℃ 0 s。Real-time PCR 反应体系按如下药品和剂量加样:SYBR premix Ex Taq™ 5.0 μL,灭菌蒸馏水 3.0 μL,上游引物 0.5 μL,下游引物 0.5 μL,cDNA 1.0 μL;合计每个样品 10.0 μL。

1.2.2.3 Western blot 检测 取-80℃深冻冰箱保存喉癌组织标本 100 mg,组织剪充分剪碎,加入 0.6 mL 蛋白裂解液,充分混匀。使用匀浆机充分匀浆(注意冰下操作,慎防工作温度过高使蛋白溶解),使充分裂解。4℃低温离心机 12 000 r/min 离心 15 min,离心后,取出沉淀,吸取上层无色透明液体。提取的喉癌组织蛋白样品应用 Larry 法蛋白定量,并稀释成 3 mg/mL。取稀释后蛋白样品 0.1 mL,加入 5×上样缓冲液,100℃沸水煮 5 min 后,室温静置,-20℃冰箱保存。取 20 μL 蛋白样品上样到 10%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)电泳,40 mA 恒压电泳,待溴酚蓝进入凝胶底部后,进行蛋白转印,100 V,1.5 h 条件下把蛋白质再印迹到硝酸纤维素膜上。充分洗膜后,用 5%脱脂奶粉室温封闭硝酸纤维素膜 1 h。再次 TBST 充分洗膜后,用抗 PKM2 和抗 β-actin 一抗 4℃孵育过夜。再次 TBST 充分洗膜后,碱性磷酸酶标记的相应二抗室温孵育 2 h。再次洗膜,应用 ECL 显色剂进行显色,置于凝胶成像仪成像,灰度值计算蛋白表达相对值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。所有试验均重复 3 次。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PKM2 在喉鳞状细胞癌中转录水平上调 喉癌中 PKM2 mRNA 表达的相对值是 4.32±1.97;喉癌旁正常黏膜中 PKM2 mRNA 表达的相对值是 1.00±0.57。喉癌中 PKM2 mRNA 表达水平是喉癌旁正常黏膜的 4.32 倍,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

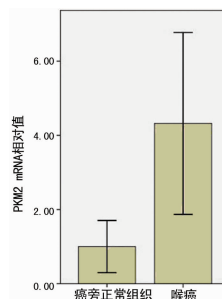
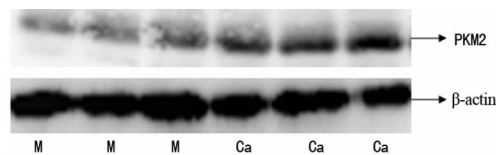


图 1 Real-time PCR 检测 PKM2 mRNA 表达水平

2.2 PKM2 蛋白在喉鳞状细胞癌中表达上调 喉癌中 PKM2 蛋白表达的相对值是 71.26±44.12;喉癌旁正常黏膜中 PKM2 蛋白表达的相对值是 41.03±30.69。喉癌组织中 PKM2 的蛋白表达水平是喉癌旁正常黏膜的 1.74 倍,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。



M: 正常喉黏膜组织;Ca: 喉癌组织。

图 2 Western blot 检测 PKM2 蛋白表达水平

2.3 PKM2 mRNA 表达和临床病理学参数的关系 不同的性别、年龄及肿瘤位置之间的 PKM2 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。T 分期 III 期和 IV 期的病例 PKM2 mRNA 水平显著高于 T 分期为 II 期的病例($P<0.05$)。细胞分化为中低分化的病例 PKM2 蛋白水平显著高于细胞分化为高分化的病例($P<0.05$),见表 1。

表 1 PKM2 mRNA 和临床病理参数的关系

项目	n	PKM2 mRNA ($\bar{x} \pm s$)	t	P
性别			1.652	0.183
男	87	4.39±2.17		
女	6	3.30±1.02		
年龄(岁)			2.494	0.082
≥60	57	4.89±1.63		
<60	36	3.42±2.29		
肿瘤位置			1.197	0.317
声门	41	4.01±2.14		
声门上	52	4.56±1.87		
T 分期			4.991	0.026
II	39	2.91±1.05		
III、IV	54	5.34±3.11		
细胞分化程度			9.137	0.012
高分化	43	2.46±1.17		
中低分化	50	5.92±2.62		

3 讨论

目前很多的研究提出了肿瘤细胞可能存在一种新的代谢方式,其命名为有氧糖酵解。有氧糖酵解即在氧气充足的情况下肿瘤细胞不依靠线粒体进行氧化磷酸化供能,而是通过葡萄

糖酵解产生能量,这种现象最早被 Warburg 发现并且提出。此后大量研究提示该种供能方式是肿瘤细胞的主要代谢方式之一,该现象被称作“瓦博格效应”(Warburg Effect)^[4-5]。大量研究证实了瓦博格效应在肿瘤细胞的代谢中提供了大量的增殖使用的能量,为肿瘤细胞的无限制增殖提供了可能^[6]。

PK 有 5 种不同的同工酶,分别为 L 型、R 型、M1 型、M2 型和肿瘤 M2 型,这 5 种同工酶的表达具有组织特异性^[7]。肾、小肠、近曲小管和肝脏主要表达 L 型 PK。而 R 型主要见于红细胞主。PKM1 主要存在于心脏、脑组织和骨骼肌组织。PKM2 主要常见于肺、肾脏、胚胎和未分化或增生的组织、成人干细胞及肿瘤组织。以上 5 种亚型多数以四聚体形式存在,但是肿瘤细胞中的 PKM2 多数是二聚体,其功能表现为肿瘤细胞的特异性高代谢。在肿瘤形成过程中,PK 同工酶之间的转化一直在发生中,例如,脑组织中的 PKM1 的消失,肝组织中 L 型 PK 的消失,同时被 PKM2 取代^[8-19]。由于核酸的高速代谢与合成,肿瘤细胞被分类为核糖基因型和核酸基因型^[9,20-21]。PKM2 与有氧糖酵解的关系的研究一直都是肿瘤研究的热点,Christofk 等^[21]和 Nix 等^[22]研究发现 PKM2 亚型可能是有氧糖酵解的关键酶,在肿瘤的新陈代谢和生长发育中发挥重要作用。PKM2 蛋白表达上调和丙酮酸 mRNA 是正相关的,这些表达是由 ras 基因及其下游转录因子缺氧诱导因子-1(HIF-1)、刺激蛋白(SP)1 和 SP3 调控的^[23-25]。PKM2 由四聚体分离成二聚体存在的过程与多种肿瘤原癌基因相互作用。人类乳头状瘤病毒 E7 原癌基因和 PKM2 密切相关。更有进一步研究提示使肿瘤细胞中的 PKM2 基因表达沉默,瓦博格效应逆转。这提示 PKM2 蛋白表达是有氧糖酵解所必需的,这种有氧糖酵解的代谢方式使肿瘤具有生长优势^[26]。更有研究表明 PKM2 的二聚体和四聚体之间的相互转换的动态平衡,是正常细胞增殖的代谢调节方式^[27-31]。

PKM2 蛋白的过表达和口腔癌的不良愈合和临床病理参数成正相关^[32]。Shikonin 通过抑制 PKM2 抑制细胞增殖来抑制皮肤癌的发生、发展^[33]。PKM2 在 HT29 结肠癌细胞的发生、发展中起到了关键的促进作用,促进了结肠癌细胞的增生转移^[34]。PKM2 的过表达和宫颈癌的不良愈合和放疗抵抗明显相关。

本研究证明了喉鳞状细胞癌中存在 PKM2 mRNA 和蛋白的表达。和正常癌旁组织相比,PKM2 mRNA 和蛋白在喉鳞状细胞癌组织中表达显著上调。这提示 PKM2 mRNA 和蛋白可能在人喉鳞状细胞癌的发生、发展中起到了一定的促进作用。同时本研究证明了不同的性别、年龄及肿瘤位置之间的 PKM2 mRNA 表达水平差异无统计学意义。而 T 分期 III 期和 IV 期的病例 PKM2 mRNA 水平显著高于 T 分期为 II 期的病例;细胞分化为中低分化的病例 PKM2 蛋白水平显著高于细胞分化为高分化的病例。这提示 PKM2 mRNA 和肿瘤的进展和分化程度密切相关。本研究结果表明 PKM2 促进喉鳞状细胞癌的侵袭性和生长,它的高表达可能是喉鳞状细胞癌发生和发展的关键因子。本研究没有包括临床分期 I 期的喉鳞状细胞癌,因为 I 期的喉鳞状细胞癌都通过激光手术治疗不能留存标本。对于 PKM2 在喉癌的代谢及肿瘤进展中的作用机制还需要进一步的研究。

综上,PKM2 可能在喉癌的发生、发展中起到一定的促进作用,针对 PKM2 的治疗可能成为喉癌治疗新的方向。

参考文献

- [1] Genden EM, Ferlito A, Silver CE, et al. Evolution of the management of laryngeal cancer[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(5):431-439.
- [2] Li P, Hu W, Zhu Y, et al. Treatment and predictive factors in patients with recurrent laryngeal carcinoma: a retrospective study[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5):3145-3152.
- [3] Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, et al. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(7):504-515.
- [4] Tsuchihara K, Fujii S, Esumi H. Autophagy and cancer: dynamism of the metabolism of tumor cells and tissues [J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(2):130-138.
- [5] Li J, Zhu S, Tong J, et al. Suppression of lactate dehydrogenase A compromises tumor progression by downregulation of the Warburg effect in glioblastoma[J]. *Neuroreport*, 2016, 27(2):110-115.
- [6] Yeh CS, Wang JY, Chung FY, et al. Significance of the glycolytic pathway and glycolysis related-genes in tumorigenesis of human colorectal cancers[J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(1):81-91.
- [7] Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth[J]. *Nature*, 2008, 452(7184):230-233.
- [8] Czub E, Nowak JK, Moczko J, et al. Fecal pyruvate kinase is not suitable for discrimination between inflammatory bowel disease exacerbation and acute gastroenteritis[J]. *Dev Period Med*, 2015, 19(2):167-173.
- [9] Zhou X, Chen J, Wu W, et al. Role of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in α -linolenic acid-induced intestinal lipid metabolism[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(6):866-872.
- [10] Lockney NA, Zhang M, Lu Y, et al. Pyruvate kinase muscle isoenzyme 2 (PKM2) expression is associated with overall survival in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(4):390-398.
- [11] Fu Y, Zhao D, Pan B, et al. Proteomic analysis of protein expression throughout disease progression in a mouse model of alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(4):915-926.
- [12] Kachel P, Trojanowicz B, Sekulla C, et al. Phosphorylation of pyruvate kinase M2 and lactate dehydrogenase A by fibroblast growth factor receptor 1 in benign and malignant thyroid tissue[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:140.
- [13] Zhan C, Yan L, Wang L, et al. Isoform switch of pyruvate kinase M1 indeed occurs but not to pyruvate kinase M2 in human tumorigenesis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0118663.
- [14] Kim SR, Kim JO, Lim KH, et al. Regulation of pyruvate kinase isozyme M2 is mediated by the ubiquitin-specific

- protease 20[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(5):2116-2124.
- [15] Shinohara H, Taniguchi K, Kumazaki M, et al. Anti-cancer fatty-acid derivative induces autophagic cell death through modulation of PKM isoform expression profile mediated by bcr-abl in chronic myeloid leukemia [J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(1):28-38.
- [16] Wei SN, Zhao WJ, Zeng XJ, et al. Microarray and co-expression network analysis of genes associated with acute doxorubicin cardiomyopathy in mice[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(4):377-393.
- [17] Lobo C, Ruiz-Bellido MA, Aledo JC, et al. Inhibition of glutaminase expression by antisense mRNA decreases growth and tumorigenicity of tumour cells[J]. *Biochem J*, 2000, 348(Pt 2):257-261.
- [18] Shi J, Yang X, Yang D, et al. Pyruvate kinase isoenzyme M2 expression correlates with survival of cardiomyocytes after allogeneic rat heterotopic heart transplantation[J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(1):12-19.
- [19] Wang F, Yang Y. Inhibition of PKM2 sensitizes triple-negative breast cancer cells to doxorubicin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(3):465-470.
- [20] Aslan E, Adem S. In vitro effects of some flavones on human pyruvate kinase isoenzyme M2[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2015, 29(3):109-113.
- [21] Christofk HR, Vander Heiden MG, Wu NA, et al. Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein[J]. *Nature*, 2008, 452(7184):U27-181.
- [22] Nix P, Nicolaides A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 1: presentation and investigation of thyroid cancer [J]. *Int J Clin Pract*, 2005, 59(11):1340-1344.
- [23] Mazurek S, Zwerschke W, Jansen-Dürr P, et al. Metabolic cooperation between different oncogenes during cell transformation; interaction between activated ras and HPV-16 E7[J]. *Oncogene*, 2001, 20(47):6891-6898.
- [24] Liu Z, Chen X, Wang Y, et al. PDK4 protein promotes tumorigenesis through activation of cAMP-response element-binding protein (CREB)-Ras homolog enriched in brain (RHEB)-mTORC1 signaling cascade [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(43):29739-29749.
- [25] Mazurek S, Zwerschke W, Jansen-Dürr P, et al. Metabolic cooperation between different oncogenes during cell transformation; interaction between activated ras and HPV-16 E7[J]. *Oncogene*, 2001, 20(47):6891-6898.
- [26] Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: a key regulator of the metabolic budget system in tumor cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7):969-980.
- [27] Luo W, Hu H, Chang R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell*, 2011, 145(5):732-744.
- [28] Luo W, Semenza GL. Emerging roles of PKM2 in cell metabolism and cancer progression[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(11):560-566.
- [29] David CJ, Chen M, Assanah M, et al. HnRNP proteins controlled by c-Myc deregulate pyruvate kinase mRNA splicing in cancer[J]. *Nature*, 2010, 463(7279):364-368.
- [30] Miller DM, Thomas SD, Islam A, et al. c-Myc and cancer metabolism[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20):5546-5553.
- [31] Garcia-Cao I, Song MS, Hobbs RM, et al. Systemic elevation of PTEN induces a tumor-suppressive metabolic state [J]. *Cell*, 2012, 149(1):49-62.
- [32] Wang Y, Zhang X, Zhang Y, et al. Overexpression of pyruvate kinase M2 associates with aggressive clinicopathological features and unfavorable prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6):839-845.
- [33] Li W, Zhang C, Ren A, et al. Shikonin suppresses skin carcinogenesis via inhibiting cell proliferation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0126459.
- [34] Ginés A, Bystrup S, Ruiz De Porras V, et al. PKM2 sub-cellular localization is involved in oxaliplatin resistance acquisition in HT29 human colorectal cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0123830.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-02)

(上接第 2079 页)

- et al. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: clinical, pathologic, and molecular characteristics [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2004, 12(1):59-66.
- [9] Nonose R, Valenciano JS, da Silva CM, et al. Ileal intussusception caused by Vanek's Tumor; a case report [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2011, 5(1):110-116.
- [10] 王坚, 朱雄增. 软组织肿瘤病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:84.
- [11] Liu TC, Lin MT, Montgomery EA, et al. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract spectrum of clinical, morphologic, and immuno histochemistry features [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(4):586-592.
- [12] Carney JA, Stratakis CA. Stromal, fibrous, and fatty gastrointestinal tumors in a patient with a PDGFRA gene mutation [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(9):1412-1420.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-02-21)