

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.015

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190128.0845.002.html(2019-01-29)

Ki67、MCM2、ERCC1 和 FLI-1 在恶性腹膜间皮瘤中的表达及其与预后的关系*

梁育飞¹, 郑国启^{1△}, 李春英¹, 孙宁宁¹, 郭忠建²

(沧州市中心医院:1. 消化内科;2. 病理科, 河北沧州 061001)

[摘要] **目的** 探讨恶性腹膜间皮瘤(MPeM)组织病理学特征和免疫组织化学指标的表达,并分析其与预后的关系。**方法** 选取该院 2013 年 1 月至 2016 年 12 月经病理确诊的 MPeM 患者 44 例(包括非上皮型 14 例,上皮型 30 例),应用免疫组织化学 SP 法检测病变腹膜组织中 Ki67、微型染色体维持蛋白 2(MCM2)、核苷酸切除修复交叉互补因子-1(ERCC1)、FLI-1、血管内皮生长因子受体-3(VEGFR-3)、程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)和绒毛蛋白 Villin 的表达,并分析其与年龄、性别、石棉、血小板、TNM 分期、淋巴结转移、腹水、胸膜斑、组织学类型、化疗等指标的关系。对所有患者进行随访,分析各标志物与预后的关系。**结果** 在 44 例 MPeM 中,Ki67、MCM2、ERCC1、FLI-1、VEGFR-3、PD-L1 和 Villin 的阳性率分别为 47.7%、100.0%、70.4%、95.4%、18.2%、6.8%和 15.9%。各标记物阳性率与临床病理因素无明显相关性($P>0.05$)。相关分析显示,FLI-1 和 ERCC1 的表达呈正相关($r=0.337, P=0.025$)。而 FLI-1 和 PD-L1、ERCC1 和 PD-L1 的表达呈负相关($r=-0.374, P=0.012; r=-0.418, P=0.005$)。单因素分析显示,化疗($P=0.027$)、TNM 分期($P=0.006$)、ERCC1($P=0.027$)及 Ki67 标记指数大于或等于 20%($P=0.030$)均与预后相关。多因素分析显示,TNM 分期($P=0.031$)及 Ki67 标记指数大于或等于 20%($P=0.036$)是影响 MPeM 预后的独立危险因素。**结论** TNM 分期及 Ki67 标记指数大于或等于 20%可作为 MPeM 患者独立的预测指标。

[关键词] 恶性腹膜间皮瘤;Ki67;微型染色体维持蛋白 2;免疫组织化学;预后**[中图分类号]** R572.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)07-1139-06

Prognostic significance of Ki67, MCM2, ERCC1 and FLI-1 expression in malignant peritoneal mesothelioma*

LIANG Yufei¹, ZHENG Guoqi^{1△}, LI Chunying¹, SUN Ningning¹, GUO Zhongjian²

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the histopathological features and immunohistochemical indexes of malignant peritoneal mesothelioma (MPeM), and analyze its relationship with prognosis. **Methods** A total of 44 cases of patients pathologically diagnosed with MPeM (including 14 cases of non-epithelium and 30 cases of epithelium) were selected from this hospital from January 2013 to December 2016. Immunohistochemical SP method was used to detect the expression of Ki67, minichromosome maintenance protein 2 (MCM2), excision repair cross complementing group 1 (ERCC1), FLI-1, vascularendothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3), programmed death ligand 1 (PD-L1) and Villin in peritoneal tissues, the relevance of each indicator to age, gender, asbestos contact, platelets, TNM stage, lymph node metastasis, ascites, pleural plaques, histological type and chemotherapy was analyzed. All patients were followed up, and the relationship between each marker and prognosis was analyzed. **Results** In 44 cases of patients with MPeM, the positive rates of Ki67, MCM2, ERCC1, FLI-1, VEGFR-3, PD-L1 and Villin were 47.7%, 100.0%, 70.4%, 95.4%, 18.2%, 6.8% and 15.9% respectively. No obvious relevance was found between the positive rate of each marker and clinical pathological factors ($P>0.05$). The results of correlation analysis showed that the expression of FLI-1 and ERCC1 was positively correlated ($r=0.337, P=0.025$), while there was a negative correlation between the expression of FLI-1 and PD-L1 ($r=-0.374, P=0.012$), ERCC1 and PD-L1 ($r=-0.418, P=0.005$). Univariate analysis showed that chemotherapy ($P=0.027$), TNM stage ($P=0.006$), ERCC1 ($P=0.027$), Ki67 labeling index $\geq 20\%$ ($P=0.030$) were associated with prognosis. Multivariate analysis showed that TNM stage ($P=0.031$) and Ki67 labeling index $\geq 20\%$ ($P=0.036$) were independent risk factors for MPeM prognosis. **Conclusion** TNM stage and Ki67 labeling index $\geq 20\%$ can be used as independent predictors for MPeM patients.

[Key words] malignant peritoneal mesothelioma; Ki67; minichromosome maintenance protein 2; immunohistochemistry; prognosis

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma, MPeM)是发生于腹膜间皮组织的恶性肿瘤,发病率低,易被漏诊或误诊^[1]。该病以 40~70 岁多见,男女比例约 2:1,临床表现缺乏特异性。组织病理学及免疫组织化学染色在间皮瘤的诊断中占有重要地位^[2],该病病死率高,预后差。因此,寻找预后影响因素已成为目前研究的热点。Ki67、微型染色体维持蛋白 2(minichromosome maintenance protein 2, MCM2)、核苷酸切除修复交叉互补因子-1(excision repair cross complementing group 1, ERCC1)、FLI-1、血管内皮生长因子受体-3(vascularendothelial growth factor receptor 3, VEGFR-3)、程序性死亡受体-配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)和绒毛蛋白 Villin 通过促进细胞分化增殖及抑制细胞凋亡等不同途径在肿瘤细胞的发生、发展、侵袭及转移等过程中发挥着重要作用。本研究应用免疫组织化学 SP 法检测以上 7 种标记物在 MPeM 组织中的表达,分析其与临床病理特征的关系,探讨这些标记物与临床病理因素对预后判断的价值,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院医学伦理委员会批准(伦理号:2012-012-01),收集 2013 年 1 月至 2016 年 12 月在本院经 B 型超声引导下穿刺活检或手术获取的 14 例患者非上皮型 MPeM 组织石蜡标本,并收集同期 30 例患者上皮型 MPeM 组织石蜡标本。所有患者均为初诊病例并且资料完整。标本切片均经两名有经验的病理科医师阅片后确诊,MPeM 病理诊断符合 2012 年美国《间皮瘤病理学诊断指南》^[2]。患者年龄 42~84 岁,平均(62.86±10.89)岁,男 15 例、女 29 例。临床 TNM 分期^[3]: I 期,肿瘤局限于腹膜; II 期,肿瘤侵犯腹腔内淋巴结; III 期,肿瘤向腹腔外淋巴结转移; IV 期,远处血行转移。I+II 期患者 34 例, III+IV 期患者 10 例。

1.2 主要试剂 鼠抗人 Ki-67 单克隆抗体(克隆号: MIB-1),兔抗人微小染色体维持蛋白 2 克隆抗体(克隆号: EP-40),鼠抗人 ERCC1 单克隆抗体(克隆号: UMAB8),鼠抗人 FLI-1 单克隆抗体(克隆号: MRQ-1),鼠抗人血管内皮生长因子受体-3 单克隆抗体(克

隆号: KLT9),鼠抗人 PD-L1 单克隆抗体(克隆号: UMAB-228),鼠抗人 Villin 单克隆抗体(克隆号: OTI3B3),均购自中国北京中杉生物技术有限公司,严格按照说明书操作。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学检测及判定标准 全部腹膜组织标本在同一条件下采用免疫组织化学染色 SP 法。经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋并切片,切片厚度 4 μm,常规二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水,加入一抗,经孵育过夜后,滴加生物素标记二抗,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素对比复染,常规脱水、透明、干燥、中性树胶封片。每张切片随机取 3 个高倍视野,以阳性细胞比例的平均值定义为该肿瘤的阳性细胞百分比。Ki67 阳性细胞多数为核着色,呈棕黄色,少数为较弱的细胞质染色; MCM2、ERCC1 和 FLI-1 阳性表达主要定位于细胞核,表现为细胞核内有棕黄色到深褐色颗粒; VEGFR-3 阳性表达主要定位于细胞膜或细胞质,呈棕黄色至棕褐色颗粒; PD-L1 和 Villin 均以细胞质呈棕黄色至棕褐色为阳性。阳性染色细胞百分比小于 5%,判为“-”; 5%~<26%判为“+”; 26%~50%判为“++”; >50%判为“+++”。

1.3.2 随访 生存期以病理诊断证实为 MPeM 的日期为起点,随访至 2017 年 6 月,以月为单位,至随访终点仍生存作为截尾值处理。全组无失访病例。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法。相关性分析采用 Spearman 等级分析。单因素生存分析比较采用 Kaplan-Meier 法,时序检验(Log-rank 法)比较其差异,多因素生存分析采用 Cox 比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

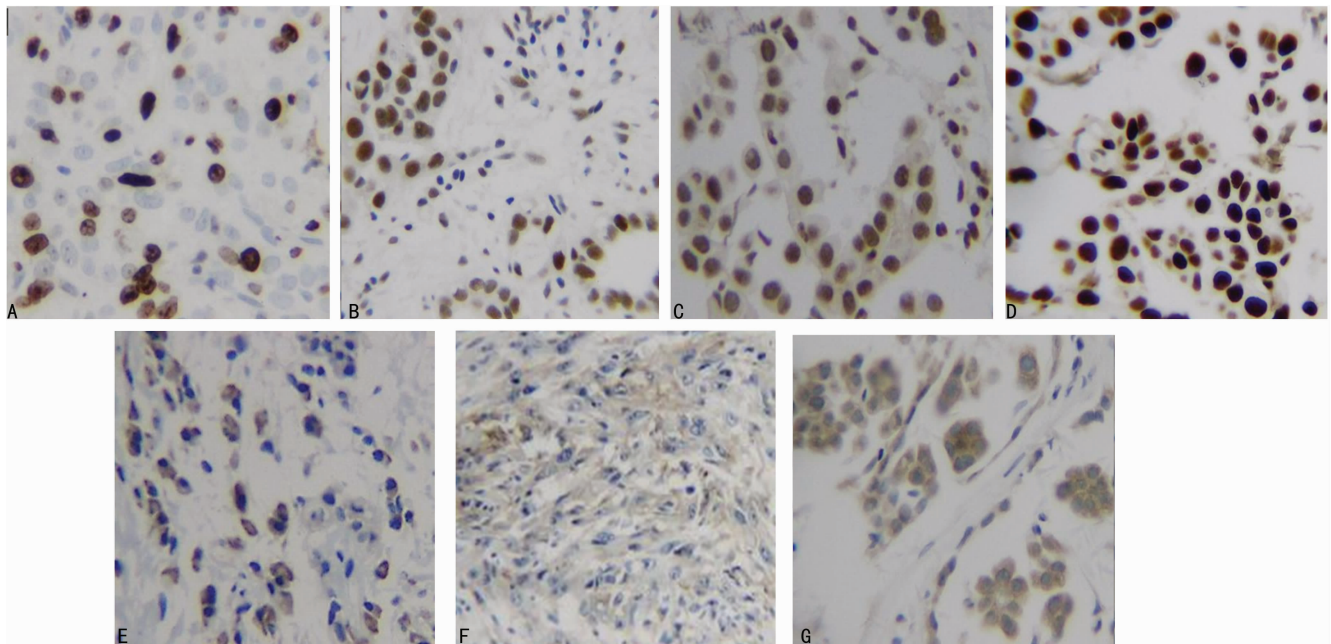
2.1 标记物在 MPeM 组织中的表达 在 44 例 MPeM 中, MCM2 阳性率最高,为 100.0%; 其次为 FLI-1,阳性表达者 42 例,阳性率为 95.4%; ERCC1 阳性表达者 31 例,阳性率为 70.4%; Ki67 阳性表达者 21 例,阳性率为 47.7%; VEGFR-3、Villin、PD-L1 的阳性率分别为 18.2%、15.9%、6.8%。见图 1。

表 1 MPeM 各标记物与临床病理学的关系(n)

| 临床病理因素 | Ki67 | | ERCC1 | | FLI-1 | | VEGFR-3 | | PD-L1 | | Villin | |
|--------|------|----|-------|---|-------|---|---------|----|-------|----|--------|----|
| | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| 年龄(岁) | | | | | | | | | | | | |
| <60 | 10 | 7 | 14 | 3 | 16 | 1 | 2 | 15 | 1 | 16 | 5 | 12 |
| ≥60 | 14 | 13 | 18 | 9 | 26 | 1 | 6 | 21 | 1 | 26 | 2 | 25 |
| 性别 | | | | | | | | | | | | |
| 男 | 6 | 9 | 9 | 6 | 14 | 1 | 4 | 11 | 0 | 15 | 2 | 13 |

续表 1 MPeM 各标记物与临床病理学的关系 (n)

| 临床病理因素 | Ki67 | | ERCC1 | | FLI-1 | | VEGFR-3 | | PD-L1 | | Villin | |
|------------------------|------|----|-------|----|-------|---|---------|----|-------|----|--------|----|
| | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - |
| 女 | 18 | 11 | 23 | 6 | 28 | 1 | 4 | 25 | 2 | 27 | 5 | 24 |
| 石棉接触 | | | | | | | | | | | | |
| 有 | 24 | 16 | 29 | 11 | 38 | 2 | 8 | 32 | 2 | 38 | 7 | 33 |
| 无 | 0 | 4 | 3 | 1 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 |
| 血小板($\times 10^9/L$) | | | | | | | | | | | | |
| <300 | 7 | 8 | 10 | 5 | 14 | 1 | 3 | 12 | 2 | 13 | 4 | 11 |
| ≥ 300 | 17 | 12 | 22 | 7 | 28 | 1 | 5 | 24 | 0 | 29 | 3 | 26 |
| TNM 分期 | | | | | | | | | | | | |
| I+II | 18 | 16 | 26 | 8 | 33 | 1 | 5 | 29 | 1 | 33 | 6 | 28 |
| III+IV | 6 | 4 | 6 | 4 | 9 | 1 | 3 | 7 | 1 | 9 | 1 | 9 |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | | | | | |
| 有 | 6 | 5 | 7 | 4 | 10 | 1 | 3 | 8 | 2 | 9 | 1 | 10 |
| 无 | 18 | 15 | 25 | 8 | 32 | 1 | 5 | 28 | 0 | 33 | 6 | 27 |
| 腹水 | | | | | | | | | | | | |
| 有 | 23 | 20 | 31 | 12 | 41 | 2 | 8 | 35 | 2 | 41 | 7 | 36 |
| 无 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 胸膜斑 | | | | | | | | | | | | |
| 有 | 9 | 6 | 12 | 3 | 13 | 2 | 1 | 14 | 1 | 14 | 3 | 12 |
| 无 | 15 | 14 | 20 | 9 | 29 | 0 | 7 | 22 | 1 | 28 | 4 | 25 |
| 组织学类型 | | | | | | | | | | | | |
| 上皮型 | 15 | 15 | 25 | 5 | 30 | 0 | 5 | 25 | 0 | 30 | 6 | 24 |
| 非上皮型 | 9 | 5 | 7 | 7 | 12 | 2 | 3 | 11 | 2 | 12 | 1 | 13 |
| 化疗 | | | | | | | | | | | | |
| 有 | 3 | 7 | 7 | 3 | 10 | 0 | 2 | 8 | 0 | 10 | 2 | 8 |
| 无 | 21 | 13 | 25 | 9 | 32 | 2 | 6 | 28 | 2 | 32 | 5 | 29 |



A: Ki67; B: ERCC1; C: FLI-1; D: MCM2; E: VEGFR-3; F: PD-L1; G: Villin

图 1 7 种标记物在 MPeM 的表达 (SP, $\times 400$)

2.2 标记物与临床病理学的关系 44 例 MPeM 中, 6 项标记物 (Ki67、ERCC1、FLI-1、VEGFR-3、PD-L1 和 Villin) 与临床病理因素的关系见表 1。经统计分析, 各指标组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 各标记物表达间的相关性 在 44 例 MPeM 中,

FLI-1 和 ERCC1 的表达呈正相关 ($r = 0.337, P = 0.025$); FLI-1 和 PD-L1 ($r = -0.374, P = 0.012$)、ERCC1 和 PD-L1 ($r = -0.418, P = 0.005$) 的表达均呈负相关。其余标记物相互间均无相关性。

2.4 影响 MPeM 患者预后的单因素及多因素分析 本组 44 例患者随访资料完整, 无失访病例。最

后随访时间为 2017 年 6 月。随访期间,40 例患者死于疾病复发。1 年总生存率为 19.9%,2 年总生存率为 4.4%,中位生存时间为 7 个月,见图 2。将患者性别、年龄(60 岁)、石棉、血小板、TNM 分期、淋巴结转移、腹水、胸膜斑、组织学类型、化疗及 7 项标记物进行单因素分析,显示化疗($P=0.027$)、TNM 分期($P=0.006$)、ERCC1($P=0.027$)及 Ki67 标记指数大于或等于 20%($P=0.030$)是与预后有关的因素,而其余指标均与预后无关($P>0.05$)。见图 3、表 2。

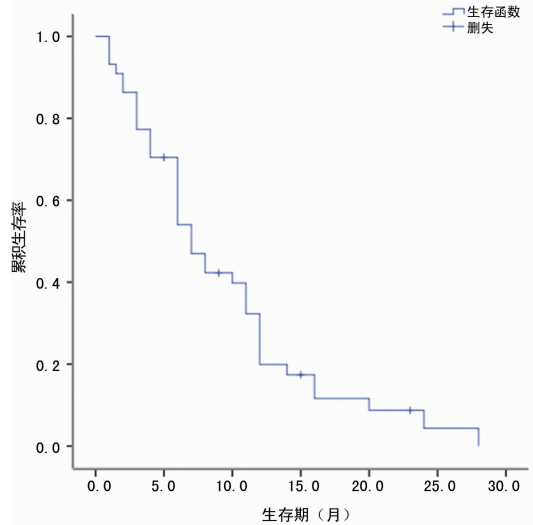
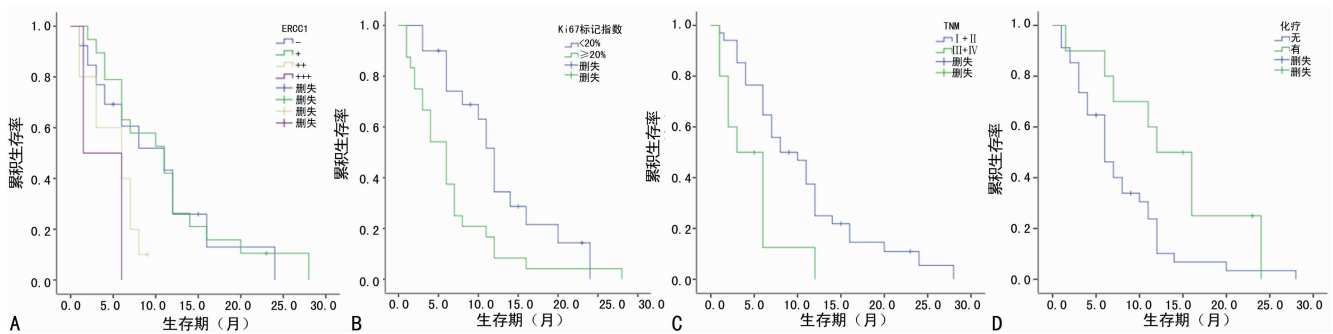


图 2 44 例 MPeM 患者的总生存曲线

2.5 影响 MPeM 患者预后的多因素分析 将单因



A:ERCC1 与 MPeM 生存时间的关系;Ki67 与 MPeM 生存时间的关系;TNM 分期与 MPeM 生存时间的关系;化疗与 MPeM 生存时间的关系

图 3 ERCC1、Ki67、TNM 分期、化疗与 MPeM 生存时间的关系

表 3 MPeM 预后相关因素的多因素分析

| 指标 | HR(95%CI) | P |
|-----------|--------------------|-------|
| TNM 分期 | 2.363(1.080~5.170) | 0.031 |
| 化疗 | 0.617(0.261~1.459) | 0.272 |
| Ki67 标记指数 | 2.011(1.046~3.864) | 0.036 |
| ERCC1 | 1.196(0.740~1.932) | 0.465 |

3 讨 论

MPeM 是一种腹膜少见疾病,临床缺乏特异性,确诊需靠腹膜活组织病理学检查,免疫组织化学染色对于诊断具有重要意义。针对其机制及预后的研究已成为目前关注的热点,不同学者对于 MPeM 预后

素分析有意义的 4 项指标纳入 COX 比例风险模型进行多因素分析,结果显示,TNM 分期($P=0.031$)及 Ki67 标记指数大于或等于 20%($P=0.036$)是影响 MPeM 预后的独立危险因素,见表 3。

表 2 MPeM 预后相关因素的单因素分析

| 指标 | Log-rank | P |
|-----------|----------|-------|
| 性别 | 0.155 | 0.694 |
| 年龄 | 0.111 | 0.739 |
| 石棉 | 1.089 | 0.297 |
| 血小板 | 2.177 | 0.140 |
| TNM 分期 | 7.599 | 0.006 |
| 淋巴结转移 | 0.095 | 0.758 |
| 腹水 | 0.150 | 0.699 |
| 胸膜斑 | 0.002 | 0.963 |
| 组织学类型 | 0.863 | 0.353 |
| 化疗 | 4.881 | 0.027 |
| VEGFR-3 | 0.009 | 0.925 |
| PD-L1 | 0.428 | 0.513 |
| Ki67 标记指数 | 4.685 | 0.030 |
| ERCC1 | 9.144 | 0.027 |
| FLI-1 | 0.346 | 0.557 |
| Villin | 0.517 | 0.472 |

的因素分析有不同结论。YAN 等^[4]报道,组织分型、无淋巴结转移、手术及腹腔内热灌注化疗(HIPEC)是独立的预后影响因素。DAMHUIS 等^[5]报道,年龄及性别是独立的预后影响因素。免疫组织化学指标对预后的影响如何,文献较少报道。因此,本研究联合临床病理学指标及 Ki67、ERCC1、Fli-1 等免疫组织化学指标进行预后分析,以期得出影响 MPeM 预后的危险因素。

肿瘤的发生、发展和转移是多步骤、多因素、多阶段和多基因改变的复杂过程,有多重因子参与其中。Ki67 抗原是目前较为肯定的核增殖标志物,是检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一,与多种肿瘤的预后有关^[6-7]。Ki-67 在 MPeM 组织中表达的报道较

少,主要与 MPeM 相对少见有关。PILLAI 等^[8]研究了 42 例 MPeM 肿瘤中 Ki67 的表达,结果提示 Ki67 抗原的高表达与不良生存相关。本研究中,Ki67 阳性表达率为 47.7%,单因素和多因素检测 Ki67 标记指数大于或等于 20%与预后有关,且是预后的独立危险因素。这提示肿瘤分化越差,增殖活性越强,恶性程度越高。根据肿瘤大小、淋巴结转移及远处转移所制订的 TNM 分期能够较好地反映肿瘤的发展程度,同时对于预后有一定参考价值^[9]。本研究中,I+II 期患者生存期明显较 III+IV 期患者长,也是预后的独立危险因素,提示肿瘤分期越早,治疗越早,对于疾病转归越有利。

ERCC1 不仅是核苷酸切除修复(NER)活性的标志性基因,也是细胞存活必需的 DNA 修复基因。在肿瘤组织中,ERCC1 通过对放射线或者化疗药物的 DNA 损伤修复导致治疗失败。目前研究较多的是胃癌、大肠癌^[10]、肺癌等。MATSUBARA 等^[11]认为,ERCC1 是进展期胃癌预后评估的有效指标。另有研究报道,ERCC1 阴性表达的患者有很好的化疗反应性,是评价患者预后的一个重要因子^[12]。本研究结果显示,ERCC1 的阳性表达率达 70.4%,生存分析显示 ERCC1 与预后有关,但并不是独立危险因素,提示 ERCC1 表达强度越强,患者生存时间越短,与上述研究相符。FLI-1 基因是人类 ETS 基因家族中的一员,参与 DNA 转录、细胞增殖和肿瘤发生。MHAWECH-FAUCEGLIA 等^[13]发现,尤文肉瘤/原发性神经外胚层肿瘤(EWS/PNET)、嗅神经母细胞瘤、小细胞肺癌、横纹肌肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、良恶性血管瘤、鳞状细胞癌、腺癌组织中均可检测到不同程度的 FLI-1 表达。KAY-GUSUZ 等^[14]对 52 例患者胃肠道间质瘤组织进行检测,却未发现 FLI-1 表达,提示其不参与胃肠道间质瘤的形成。本研究中,FLI-1 的阳性表达率高达 95.4%,提示腹膜间皮瘤与胃肠道间质瘤的发病机制存在明显差别,可以用来作为诊断腹膜间皮瘤的参考指标。

MCM2 只存在于细胞周期的细胞核中,在增殖细胞中表达水平高,在静止期细胞或分化好的细胞中不表达或水平很低,提示 MCM2 可以作为增殖细胞的特异标志。有研究显示,在胃癌组织中 MCM2 的表达明显高于正常黏膜组,且 MCM2 的表达水平与预后呈正相关^[15]。本研究结果显示,MCM2 在 MPeM 中的表达率为 100.0%,提示 MCM2 与腹膜间皮瘤病理类型无关,也提示检测 MCM2 对于诊断 MPeM 具有很高的参考价值。但在生存分析中,MCM2 不是影响预后的因素,这可能与 MPeM 的发病机制有关,是否与病例数相对不足有关尚不清楚,需进一步积累资料证实。

Villin 通常只表达于有刷状缘的细胞上,如胃肠道上皮细胞、胰腺和胆管上皮细胞等,因此,Villin 蛋

白在胃肠道癌、胰腺癌和胆管癌中有较高的表达^[16]。VEGFR-3 是受体酪氨酸蛋白激酶家族成员,是第一个被鉴定的淋巴管内皮标记物,它在肿瘤组织血管和淋巴管中均有表达,血管内皮生长因子-C(VEGF-C)可以与 VEGFR-3 结合参与淋巴管生成的调控,促进肿瘤转移^[17]。本研究中,Villin 的表达率仅为 15.9%,这可以作为鉴别间皮瘤和腺癌的特异抗体之一,而 VEGFR-3 的阳性率也仅为 18.2%,这提示 MPeM 不是以淋巴转移为主,而是以匍匐浸润为主要转移方式。

值得注意的是,本研究中,PD-L1 的阳性率仅为 6.8%。PD-L1 可以负性调控 T 淋巴细胞介导的肿瘤杀伤反应,从而使肿瘤细胞逃避免疫系统的监视,避免免疫细胞的杀伤^[18]。笔者推测,腹膜间皮瘤属于惰性肿瘤,转移或浸润慢,PD-1 及其配体 PD-L1 可能未启动肿瘤杀伤效应,本组中有 1 例患者口服 PD-1 抑制剂 pembrolizumab,复查腹膜间皮瘤较前进展,提示对于腹膜间皮瘤,不适宜应用 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 治疗,并且 PD-L1 也不适宜用于 MPeM 的检测及预后。

综上所述,在本组 MPeM 中,MCM2 和 FLI-1 对于诊断 MPeM 具有较高的敏感性,VEGFR-3 和 Villin 对于鉴别腺癌和 MPeM 具有一定价值,Ki67 和 TNM 分期是影响预后的独立危险因素。由于本组病例数较少,需进一步增加样本量以增进准确性。

参考文献

- [1] MANZINI VDE P,RECCHIA L,CAFFERATE M,et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases[J]. Ann Oncol,2010,21(2):348-353.
- [2] HUSAIN A N,COLBY T,ORDONEZ N,et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group[J]. Arch Pathol Lab Med,2013,137(5):647-667.
- [3] 魏思忱,郑国启,白文元. 恶性腹膜间皮瘤的研究进展[J]. 中华消化杂志,2014,34(3):212-214.
- [4] YAN T D,DERACO M,BARATTI D,et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience[J]. J Clin Oncol,2009,27(36):6237-6242.
- [5] DAMHUIS R A,SCHROTEN C,BURGERS J A. Population-based survival for malignant mesothelioma after introduction of novel chemotherapy[J]. Eur Respir J,2012,40(1):185-189.
- [6] LAZAR D,TABAN S,SPOREA I,et al. Ki-67 expression in gastric cancer. Results from a prospective study with long-term follow-up[J]. Rom J Morphol Embryol,2010,51(4):655-661.
- [7] AUNE G,STUNES A K,TINGULSTAD S,et al. The

- proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(5):444-453.
- [8] PILLAI K, POURGHOLAMI M H, CHUA T C, et al. Ki67-BCL2 index in prognosis of malignant peritoneal mesothelioma[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(4):411-423.
- [9] YAN T D, DERACO M, ELIAS D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database[J]. *Cancer*, 2011, 117(9):1855-1863.
- [10] CHOUEIRI M B, SHEN J P, GROSS A M, et al. ERCC1 and TS expression as prognostic and predictive biomarkers in metastatic colon cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0126898.
- [11] MATSUBARA J, NISHINA T, YAMADA Y, et al. Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(4):832-839.
- [12] TISEO M, BORDI P, BORTESI B, et al. ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8):1695-1703.
- [13] MHAWECH-FAUCEGLIA P, HERRMANN F R, BSHARRA W, et al. Friend leukaemia integration-1 expression in malignant and benign tumours: a multiple tumour tissue microarray analysis using polyclonal antibody[J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(6):694-700.
- [14] KAYGUSUZ G, KUZU I. Friend leukemia virus integration-1 (FLI-1) expression in gastrointestinal stromal tumors[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2009, 20(2):83-86.
- [15] YANG C, WEN Y, LI H, et al. Overexpression of minichromosome maintenance 2 predicts poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(1):135-142.
- [16] KHURANA S, GEORGE S P. Regulation of cell structure and function by actin-binding proteins: Villin's perspective[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(14):2128-2239.
- [17] WELTI J, LOGES S, DIMMELER S, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8):3190-3200.
- [18] 李明彪, 徐嵩, 范海洋, 等. PD-1 和 PD-L1 在肺类癌中的表达情况和其临床意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(12):847-853.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-05)

(上接第 1138 页)

- marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes[J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2017, 18(3):122-126.
- [6] MORGAN T K. Role of the placenta in preterm birth: a review[J]. *Am J Perinatol*, 2016, 33(3):258-266.
- [7] RAMOS B R, MENDES N D, TANIKAWA A A, et al. Ancestry informative markers and selected single nucleotide polymorphisms in immunoregulatory genes on preterm labor and preterm premature rupture of membranes: a case control study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16:30.
- [8] STRAUSS J F, ROMERO R, GOMEZ-LOPEZ N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 218(3):294-314.
- [9] CNATTINGIUS S, VILLAMOR E, JOHANSSON S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery[J]. *JAMA*, 2013, 309(22):2362-2370.
- [10] FRASCOLI M, CONIGLIO L, WITT R, et al. Alloreactive fetal T cells promote uterine contractility in preterm labor via IFN- γ and TNF- α [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(438):eaa2263.
- [11] DECHEN T C, SUMIT K, RANABIR P. Correlates of vaginal colonization with group B streptococci among pregnant women[J]. *J Glob Infect Dis*, 2010, 2(3):236-241.
- [12] VORNHAGEN J, QUACH P, BOLDENOW E, et al. Bacterial hyaluronidase promotes ascending GBS infection and preterm birth[J]. *Mbio*, 2016, 7(3):e00781-16.
- [13] BUCHAN B W, FARON M L, FULLER D, et al. Multi-center clinical evaluation of the Xpert GBS LB assay for detection of group B streptococcus in prenatal screening specimens[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(2):443-448.
- [14] MAHESH V N. Albumin: a marker of inflammation[J]. *BMJ*, 2015, 136(25):8923-8927.
- [15] NA-RUNGSRI K, LERTMAHARIT S, LOHSOONTHORN V, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of preterm delivery[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(3):1111-1117.
- [16] ALLSHOUSE A A, JESSEL R H, HEYBORNE K D. The impact of low-dose aspirin on preterm birth: secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Perinatol*, 2016, 36(6):427-431.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-05)