

论 著

doi: 10. 11724/jdmu. 2017. 01. 03

RRM1、CDX2 在不同胃黏膜中的表达及临床意义

孟加榕¹, 唐忠辉², 温路生¹, 刘美莲¹, 黄仲庆², 禹乐¹

(1. 中国人民解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院 病理科 福建 漳州 363000; 2. 漳州卫生职业学院 基础医学部 福建 漳州 363000)

[摘要] 目的 探讨核苷酸还原酶亚单位 M1 (ribonucleotide reductase M1, RRM1)、尾型同源盒转录因子 2 (caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX2) 在不同胃黏膜组织中的表达, 并分析其与胃癌发生发展及预后的关系。方法 选取中国人民解放军第一七五医院病理科保存的组织蜡块 240 例, 其中胃癌 90 例、高级别上皮内瘤变 30 例、低级别上皮内瘤变 30 例、肠上皮化生 30 例、浅表性胃炎 30 例、正常胃黏膜 30 例, 采用 S-P 免疫组化方法检测 6 类不同胃黏膜组织 RRM1、CDX2 表达, 进行临床病理相关性分析。结果 正常胃黏膜、浅表性胃炎、肠上皮化生、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和胃癌中 RRM1 的阳性表达分别为 40.0%、66.7%、33.3%、83.3%、83.3%、86.7%。胃癌、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变组 RRM1 的阳性表达率均显著高于正常胃黏膜组与肠上皮化生组 ($P < 0.01$) 亦高于浅表性胃炎组 ($P < 0.05$)。CDX2 的阳性表达分别为 16.7%、0%、63.3%、33.3%、76.7%、61.1%。高级别上皮内瘤变、肠上皮化生、胃癌组的 CDX2 阳性表达率均显著高于浅表性胃炎组与正常胃黏膜组 ($P < 0.01$) 高于低级别上皮内瘤变组 ($P < 0.05$)。240 例不同胃黏膜病变中, RRM1 与 CDX2 之间表达呈正相关 ($r_s = 0.196, P = 0.002$)。90 例胃癌中 RRM1 与 CDX2 之间呈正相关关系 ($r_s = 0.223, P = 0.034$); RRM1、CDX2 表达与肿瘤分化程度密切相关 ($P < 0.05$)。CDX2 表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关 ($P < 0.05$)。结论 RRM1、CDX2 表达均与胃癌的发生发展及预后有关, 均可作为较为理想的肿瘤标志物, 用于胃癌的早期诊断和转移的预警。

[关键词] 胃肿瘤; 诊断; RRM1、CDX2; 免疫组织化学

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2017)01-0013-06

[引用本文] 孟加榕, 唐忠辉, 温路生, 等. RRM1、CDX2 在不同胃黏膜中的表达及临床意义 [J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(1): 13-18.

Clinical significance of RRM1, CDX2 expression in different gastric mucosa lesions

MENG Jiarong¹, TANG Zhonghui², WEN Lusheng¹, LIU Meilian¹, HUANG Zhongqing², YU Le¹

(1. Department of Pathology, 175th Hospital of PLA/Southeast of Xiamen University Affiliated Hospital, Zhangzhou 363000, China; 2. Basic Medicine, Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] Objective To explore the expression of ribonucleotide reductase M1 (RRM1) and caudal-related homeobox transcription factor 2 (CDX2) in different gastric mucosa lesions and evaluate its relationship with the occurrence, development and prognosis of gastric cancer. **Methods** A total of 240 cases were selected from Department of Pathology of 175th Hospital of PLA, including 90 cases of gastric cancer, 30 cases of high-grade intraepithelial neoplasia, 30 cases of low-grade intraepithelial neoplasia, 30 cases of intestinal metaplasia, 30 cases of superficial gastritis, 30 cases of normal gastric mucosa. Expression of RRM1 and CDX2 was detected with immunohistochemistry SP method. **Results** The frequency of RRM1 expression were 86.7%, 83.3% and 83.3% in gastric cancer group, high-grade intraepithelial neoplasia group

基金项目: 福建省教育厅 B 类科技基金资助项目 (JB12319)

第一作者简介: 孟加榕 (1971-), 男, 副主任医师。E-mail: mengjiarong@sina.com

通信作者: 唐忠辉, 教授。E-mail: tzh6409@126.com

and low - grade intraepithelial neoplasia group ,respectively. The frequencies were all higher than that in superficial gastritis group (66.7% $P < 0.05$) and that in intestinal metaplasia group (33.3% $P < 0.01$). The frequency of RRM1 expression was higher in superficial gastritis group than that in intestinal metaplasia group($P < 0.05$). The frequency of CDX2 expression were 76.7% 63.3% and 61.1% in high - grade intraepithelial neoplasia group ,intestinal metaplasia group and gastric cancer group ,respectively. The frequencies were all higher than that in low - grade intraepithelial neoplasia group (33.3% $P < 0.05$) and that in superficial gastritis group (0% $P < 0.01$). In 240 cases of different gastric mucosa lesions ,RRM1 expression was positively correlated with CDX2 expression($r_s = 0.196$, $P = 0.002$). In 90 cases of gastric cancer ,RRM1 expression was positively correlated with CDX2($r_s = 0.223$, $P = 0.034$). The expression of RRM1 and CDX2 were related with the differentiation degree ($P < 0.05$). CDX2 expression was related with the tumor invasion depth , TNM stages and the lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of RRM1 and CDX2 could be used as tumor markers for early diagnosis and indicating metastasis of gastric cancer.

[Keywords] gastric carcinoma; diagnosis; RRM1; CDX2; immunohistochemistry

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。早期胃癌的预后较好 5 年生存率可达 90% 以上。但早期胃癌的发现比较困难 ,因而提高早期胃癌的检出率非常重要^[1]。研究证实 ,胃癌的发生、发展和预后是多基因改变的结果 ,其演变过程包括: 正常胃组织 → 浅表性胃炎 → 肠上皮化生 → 上皮内瘤变 → 胃癌。核苷酸还原酶亚单位 M1(ribonucleotide reductase M1 , RRM1) 是近年被广泛关注的抑癌基因 ,可激发 G₂ 期检测点功能 ,使受损的 DNA 得以修复或者发生凋亡 ,并具有抑制细胞侵袭和转移的作用^[2-3] ,可作为多种肿瘤早期诊断的指标。尾型同源盒转录因子 2 (caudal - related homeobox transcription factor 2 , CDX2) 是人体中终身在肠道特性表达的核转录因子 ,对肠上皮细胞的分化、增殖、凋亡和肠道特定基因的转录起调控作用 ,有研究发现 CDX2 蛋白异位表达可能导致胃黏膜肠上皮化生即肠化生 ,肠化生是胃癌的重要癌前病变^[4-5]。本课题采用 S - P 免疫组化方法检测 240 例不同胃黏膜组织 RRM1、CDX2 表达 ,研究 RRM1、CDX2 在正常胃黏膜、浅表性胃炎、肠上皮化生、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变及胃癌表达 ,探讨其在胃癌的发生发展中的作用及其胃黏膜保护作用的分子学机制 ,以期为今后胃癌的早期诊断、预防及基因治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取中国人民解放军第一七五医院病理科 2013 年 8 月至 2014 年 7 月期间随访资料完整原发性胃癌手术切除标本的蜡块 90 例 ,其中男 64 例 ,女 26 例 ,男: 女为 2.46: 1 ,年龄 43 ~ 78 岁 ,中位年龄 63 岁。按消化系统肿瘤 WHO(2010 年) 分类^[6] 进行组织分型、区域淋巴结转移分站及 TNM 分期。

90 例全部为胃腺癌 ,其中高中分化腺癌 42 例、低分化腺癌 48 例 ,浸润深度 T1 - T2 18 例、T3 - T4 72 例 ,淋巴结无转移 39 例、有转移 51 例 ,TNM 分期 I - II 期 36 例、III - IV 期 54 例。另选取胃镜活检高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、肠上皮化生、浅表性胃炎的蜡块各 30 例 ,随机选取 90 例胃腺癌手术切除标本中 30 例远端切口镜下取正常胃黏膜组织。所有患者术前未经过任何抗癌治疗。

1.2 试剂与方法

实验用兔抗人 RRM1 多克隆抗体(即用型) 、兔抗人 CDX2 单克隆抗体(即用型) 及 S - P 免疫组化试剂盒及 DAB 显示试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。采用 S - P 方法对组织切片进行免疫组化染色 ,DAB 显色 ,苏木精复染 ,封片 ,具体操作按照 S - P 试剂盒说明书进行。以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照 ,用已知阳性组织切片作阳性对照。

1.3 结果判断

采用双盲法 ,由两位病理医师独立观察 ,若计数相差 10% 以上重新计数^[7]。RRM1 以细胞浆出现淡黄色至棕黄色颗粒为阳性细胞 ,CDX2 以细胞核内出现淡黄色至棕黄色颗粒为阳性细胞。采用半定量积分法^[8] : 根据阳性细胞数和着色深度计分 ,每例均随机观察计数 5 个高倍视野(×400) ,确定其每个视野的阳性率 ,取平均数 ,按下列计分: 阳性细胞 ≤5% 为 0 分 ,6% ~ 25% 为 1 分 ,26% ~ 50% 为 2 分 ,>51% 为 3 分; 阳性细胞表达的着色深度: 基本不着色为 0 分 ,黄色为 1 分 ,棕黄色为 2 分 ,棕褐色为 3 分。将两项积分相乘: 0 ~ 2 分为阴性(-) ,>2 分为阳性(+)。

1.4 统计学方法

用 SPSS18.0 统计软件对检测结果进行统计分析 ,以 $\alpha = 0.05$ 作为统计学检验的显著性水准。率

的比较采用 χ^2 检验法或 Fisher 确切概率法, 相关分析用 Spearman 等级相关。

2 结果

2.1 胃癌、癌前病变和正常胃黏膜组织中 RRM1 表达

在不同胃黏膜组织中, RRM1 阳性染色主要定位于细胞浆(图 1), 随着正常胃黏膜、浅表性胃炎、肠上皮化生、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和胃癌的病变发展, 其阳性表达分别为 40.0%、

66.7%、33.3%、83.3%、83.3%、86.7%。胃癌、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变组的 RRM1 的阳性表达率均显著高于正常胃黏膜组与肠上皮化生组 ($P < 0.01$), 亦高于浅表性胃炎组 ($P < 0.05$)。浅表性胃炎组高于正常胃黏膜组与肠上皮化生组 ($P < 0.05$), 胃癌、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变各组之间差异不显著 ($P > 0.05$), 高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变、浅表性胃炎各组之间差异不显著 ($P > 0.05$)。见表 1。

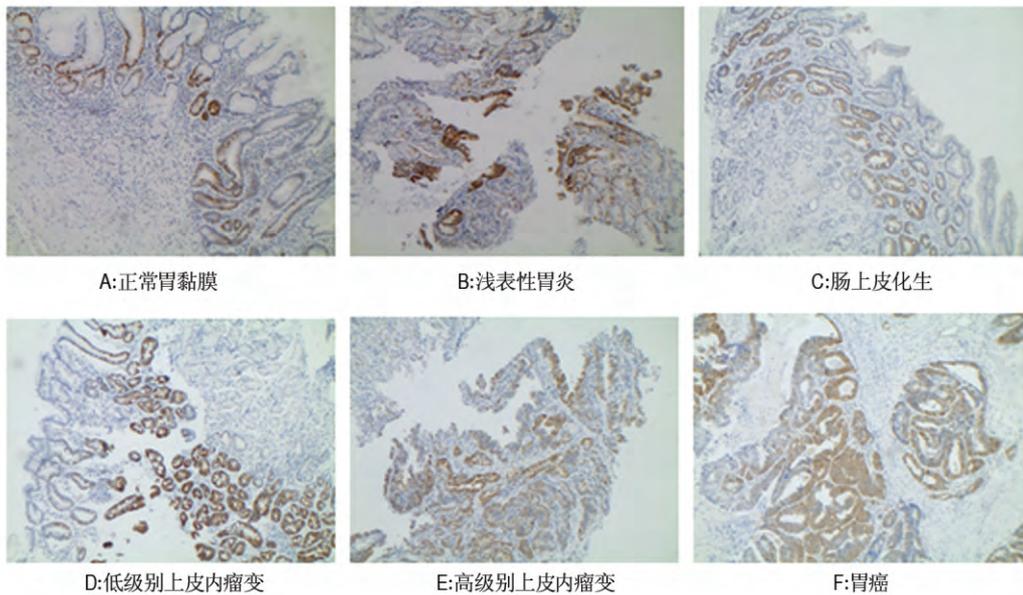


图 1 RRM1 蛋白在不同胃黏膜组织中的表达, 阳性信号定位于胞浆 (SP, $\times 100$)

Fig 1 Expression of RRM1 protein in different gastric mucosa lesions was positive in plasma (SP immunohistochemistry, $\times 100$)

表 1 胃癌、癌前病变和正常胃黏膜组织中 RRM1、CDX2 表达

Tab 1 The expression of RRM1 and CDX2 in gastric cancer, precancerous lesion, normal gastric mucosa cases

组别	n	RRM1 阳性 [n(%)]	CDX2 阳性 [n(%)]
正常胃黏膜组	30	12(40.0)	5(16.7)
浅表性胃炎组	30	20(66.7) ¹⁾⁵⁾	0(0)
肠上皮化生组	30	10(33.3)	19(63.3) ²⁾⁴⁾⁷⁾
低级别上皮内瘤变组	30	25(83.3) ²⁾³⁾⁶⁾	10(33.3)
高级别上皮内瘤变组	30	25(83.3) ²⁾³⁾⁶⁾	23(76.7) ²⁾⁴⁾⁷⁾
胃癌组	90	78(86.7) ²⁾³⁾⁶⁾	55(61.1) ²⁾⁴⁾⁷⁾

1) 与正常胃黏膜组比较 $P < 0.05$; 2) 与正常胃黏膜组比较 $P < 0.01$; 3) 与浅表性胃炎组比较 $P < 0.05$; 4) 与浅表性胃炎组比较 $P < 0.01$; 5) 与肠上皮化生组比较 $P < 0.05$; 6) 与肠上皮化生组比较 $P < 0.01$; 7) 与低级别上皮内瘤变组比较 $P < 0.05$

2.2 胃癌、癌前病变和正常胃黏膜组织中 CDX2 表达

在不同胃黏膜组织中, CDX2 主要定位于细胞核(图 2), 随着正常胃黏膜、浅表性胃炎、肠上皮化生、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变和胃癌的病变发展, 其阳性表达分别为 16.7%、0%、63.3%、

33.3%、76.7%、61.1%。高级别上皮内瘤变、肠上皮化生、胃癌组的 CDX2 的阳性表达率均显著高于浅表性胃炎组与正常胃黏膜组 ($P < 0.01$), 高于低级别上皮内瘤变组 ($P < 0.05$)。正常胃黏膜组、浅表性胃炎组、低级别上皮内瘤变组各组之间差异不显著 ($P > 0.05$), 肠上皮化生、高级别上皮内瘤变、

胃癌各组之间差异不显著($P > 0.05$)。见表 1。

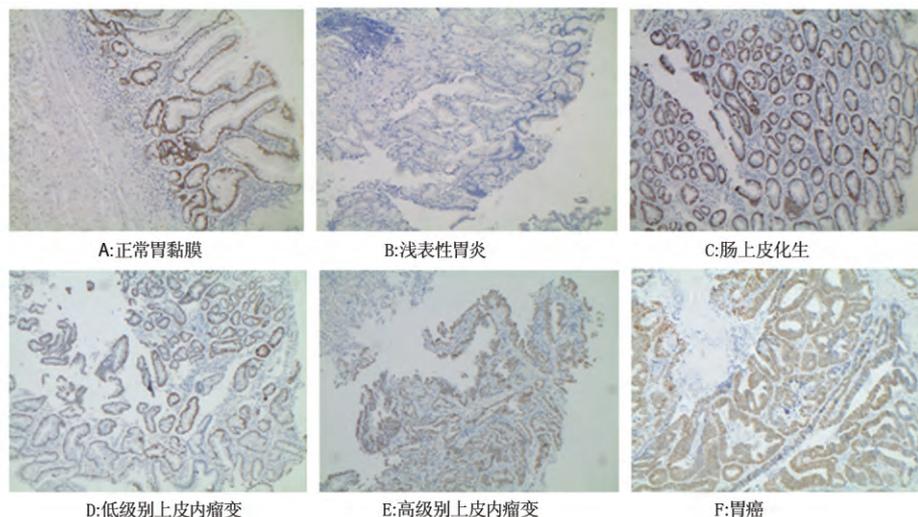


图 2 CDX2 蛋白在不同胃黏膜组织中的表达 阳性信号定位于胞核(SP, ×100)

Fig 2 Expression of CDX2 protein in different gastric mucosa lesions was positive in nucleus(SP immunohistochemistry, ×100)

2.3 RRM1、CDX2 在胃癌组织中表达与临床病理学特征

RRM1 与肿瘤分化程度密切相关($P < 0.05$)，而在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤浸润深度、淋巴结转

移、TNM 分期之间无显著差异($P > 0.05$)。CDX2 表达与肿瘤分化程度、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关($P < 0.05$)，而在性别、年龄、肿瘤大小之间无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 RRM1、CDX2 表达与胃癌临床病理特征的关系

Tab 2 Relationship between expression of RRM1 and CDX2 with Clinicopathologic characteristics in gastric cancer

临床病理参数	例数	RRM1		CDX2	
		阳性 [n(%)]	P	阳性 [n(%)]	P
性别			0.739		0.368
男	64	56(87.5)		41(64.1)	
女	26	22(84.6)		14(53.9)	
年龄(岁)			0.327		0.586
<60	34	31(91.2)		22(64.7)	
≥60	56	47(83.9)		33(58.9)	
大小(cm)			0.260		0.216
<4	51	46(90.2)		34(72.6)	
≥4	39	32(82.1)		21(53.9)	
分化程度			0.025		0.021
高中分化	42	40(95.2)		31(73.8)	
低分化	48	38(79.2)		24(50.0)	
浸润深度			0.700		0.031
T ₁ - T ₂	18	15(83.3)		15(83.3)	
T ₃ - T ₄	72	63(87.5)		40(55.6)	
淋巴结转移			0.453		0.002
无	39	35(90.5)		21(53.9)	
有	51	43(83.3)		34(66.7)	
TNM 分期			0.431		0.027
I - II	36	32(88.9)		27(75.0)	
III - IV	54	46(85.2)		28(51.9)	

2.4 RRM1、CDX2 在不同胃黏膜组织及胃癌中的关系

240 例不同胃黏膜组织中 RRM1 与 CDX2 二者

之间呈正相关关系($r_s = 0.196, P = 0.002$) ,在 90 例胃癌中 RRM1 与 CDX2 二者之间呈正相关($r_s = 0.223, P = 0.034$) 。见表 3。

表 3 RRM1 和 CDX2 表达的的相关性

Tab 3 Correlation of RRM1 and CDX2 expression in different gastric mucosa lesions and gastric cancer

	CDX2 表达		r_s	P
	-	+		
不同胃黏膜病变 RRM1 表达			0.196	0.002
-	48	22		
+	80	90		
胃癌 RRM1			0.223	0.034
-	8	4		
+	27	51		

3 讨论

RRM1 是核糖核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase, RR) 的具有控制底物特异性和全酶活性的调节 M1 亚单位,有 19 个外显子,其编码的蛋白质含有 792 个氨基酸,分子量为 85 kDa,定位于染色体 11p15.5 区域,该区域是一个可出现于多种恶性肿瘤的杂合子缺失(loss of heterozygosity, LOH),被称为 LOH11A,其与恶性肿瘤的转移和预后有一定的相关性^[3]。人们很早就发现在胃癌、食管癌和乳腺癌等存在 11p15.5 的杂合性丢失,因此认为该区域的丢失与恶性肿瘤的转移有关系^[9]。另外,RRM1 可以激发 G₂ 监测点功能,增加 DNA 损伤后的修复和凋亡,并可以抑制肿瘤细胞迁移和侵袭^[3,9]。本研究采用 S-P 免疫组化方法检测不同胃黏膜组织中 RRM1 蛋白的表达,结果发现胃癌、高级别上皮内瘤变、低级别上皮内瘤变呈高表达,均高于浅表性胃炎,肠上皮化生与正常胃黏膜呈低表达,均低于浅表性胃炎,提示 RRM1 在胃黏膜癌变过程中发挥作用,其表达异常是胃癌发生的早期分子事件^[3],说明 RRM1 参与了胃癌的发生、发展。国内学者王秦川研究认为 RRM1 显著高表达于肿瘤组织,与本研究结果一致,但国内杨倩等^[2]研究认为慢性非萎缩性胃炎、异型增生胃黏膜和胃癌组织中 RRM1 表达呈逐渐下降的趋势($P < 0.05$),故有待于进一步探讨。本研究中胃癌组织 RRM1 表达只与肿瘤分化程度密切相关($P < 0.05$),与国内杨倩等学者^[2]研究结果一致,即随着胃癌分化程度的降低,RRM1 表达也降低,这表明 RRM1 表达的增多可能在胃恶性肿瘤的进展中起一定作用。

尾型同源盒转录因子 2(caudal - related ho-

meobox transcription factor 2, CDX2) 属肠特异性转录因子,近年来人体染色体研究表明,CDX2 基因全长 22 ~ 23 kb,位于染色体 13q12 - 13,由 3 个外显子和 2 个内合子构成,与之对应的 CDX2 蛋白包含 311 个单氨基酸,通过螺旋 - 环 - 螺旋的方式结合于 DNA 的相应区域,以转录因子的形式调节 DNA 的表达^[10]。CDX2 作为一种肠道特异性表达的转录因子,负责调控肠型上皮细胞的分化,对肠道上皮细胞的增殖、分化起着重要作用,并能够特异性结合多种肠道特异性基因的启动子,调控这些基因的肠道特异性表达和表达强度,其调控作用呈现剂量 - 依赖型的特征。Camilo V 等^[11]研究发现 CDX2 在肠化生和异型增生中均阳性表达。Xie Y 等^[12]研究发现的过表达可以抑制胃癌细胞的生长。肠化生是胃癌的重要癌前病变,CDX2 在正常胃黏膜无表达,在肠化生阳性表达,是胃黏膜肠化生的起始,进而诱导特异性基因表达,肠型上皮细胞分化形成^[13]。本研究发现胃癌、高级别上皮内瘤变、肠上皮化生 CDX2 呈高表达,正常胃黏膜、低级别上皮内瘤变率呈低表达,而浅表性胃炎没表达组,其结果与陈淑敏等学者报道一致^[11-14],提示 CDX2 蛋白在胃黏膜细胞中的异位表达是发生胃黏膜肠化生的重要起始事件;表明 CDX2 在肠化生中起重要作用,且可能成为判定肠化生新的特异性标志物,肠化生本身在导致恶变和胃癌中起关键作用;说明 CDX2 表达异常与肠化生的发生和进展为胃癌密切相关。随着胃黏膜发生肠化生后,在向胃癌转变过程中 CDX2 蛋白的表达下降。这些事实似乎难以解释 CDX2 究竟是促进恶变还是抑制恶变。为什么在胃黏膜发生肠化生以后,在发生癌变的过程中,CDX2 蛋白表达会下降呢? 于是有人提出不能单一的用抑癌基因或癌基因

的角度去考虑 CDX2 的作用。根据本研究 CDX2 蛋白在正常胃黏膜 - 肠上皮化生 - 上皮内瘤变 - 胃癌这一过程中先升高后降低的现象,推测可能原因: CDX2 基因在胃酸、胆汁、HP 等因素的刺激下被激活,启动了胃黏膜肠上皮化生过程,逐渐导致胃黏膜的肠上皮化生; CDX2 基因在胃黏膜肠化生以后,受到某种因素或者多种因素的影响后引起表达下降,从而导致胃黏膜从癌前病变状态向胃癌状态转化,也可能是因为肠化生组织恶变后,随着肿瘤组织恶性程度增加,组织去分化程度增高,导致 CDX2 的表达下降,但是具体的机制仍需要进一步的研究。研究发现 CDX2 表达降低可能是临床中晚期患者肿瘤细胞恶性生长的主要原因,影响胃癌患者预后的关键因素就是肿瘤分化程度、浸润胃壁的深度、淋巴结转移和 TNM 分期。本研究发现 CDX2 与胃癌细胞分化、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关,即随着胃癌的分化减低,浸润的深度增加,TNM 分期增加,CDX2 的表达呈现下降趋势,表明高 CDX2 表达具有较低的侵袭能力,CDX2 的表达能够抑制肿瘤的浸润以及可能促进肿瘤组织的分化,与张秋杰等^[15-16]研究一致。

胃癌的形成和转移是一个多基因、多阶段、渐进性进行的复杂过程,本研究结果发现,无论在不同胃黏膜病变中还是在胃癌中 RRM1 与 CDX2 表达呈正相关,推测 RRM1、CDX2 之间可能相互影响对方的表达,两者之间存在相互促进作用;并且 RRM1、CDX2 对胃癌的发生、发展存在某种协同“催化”作用,两者的相互促进作用,加速了胃癌病情的急速发展,加剧了病情恶化。RRM1、CDX2 二者之间对胃癌发生发展作用机制目前尚未清楚,有待于进一步研究。

由此可见,RRM1、CDX2 表达均与胃癌的发生发展及预后有关,二者可作为较为理想的肿瘤标志物,用于胃癌的早期诊断和转移的预警。

参考文献:

[1] 宋军,宋虎,付海啸,等. 人血清代谢谱检测在胃癌诊断中的应用[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(12): 2864 - 2865.

[2] 杨倩,陈晓宇,彭延申,等. 抑癌基因 RRM1 在胃癌发生、发展中的表达及其临床意义[J]. 胃肠病学, 2012, 17(10): 587 - 591.

[3] 卞荣荣,钱晓萍,刘宝瑞. RRM1 与非小细胞肺癌的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(6): 1267 - 1270.

[4] Khor TS, Alfaro EE, Ooi EM, et al. Divergent expression of MUC5AC, MUC6, MUC2, CD10, and CDX-2 in dysplasia and intramucosal adenocarcinomas with intestinal and foveolar morphology: is this evidence of distinct gastric and intestinal pathways to carcinogenesis in Barrett Esophagus[J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36(3): 331 - 342.

[5] 孙丹,武洋,辛彦. Sox2 和 Cdx2 基因编码蛋白在胃癌及其癌前病变中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(10): 1585 - 1591.

[6] 崔全才,孟宇宏,王鲁平. 消化系统肿瘤 WHO 分类[M]. 北京: 诊断病理学杂志社出版, 2012: 53 - 55.

[7] 孟加榕,唐忠辉,池正忠,等. K-ras, Livin 在不同胃黏膜病变中的表达及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(8): 742 - 746.

[8] Meng Jia - Rong, Tang Hui - Zhong, Zhou Kai - Zong, et al. TFF3 and survivin expressions associate with a lower survival rate in gastric cancer[J]. Clin Exp Med, 2013, 13(4): 297 - 303.

[9] 刘爱华,王黎明. 宫颈癌组织中 RRM1 的表达及意义[J]. 中国实用医药, 2011, 6(9): 1 - 3.

[10] 陈淑敏,唐忠辉. CDX2 和 MUC2 在胃癌癌变多阶段组织中的表达及意义的研究近况[J]. 医学综述, 2011, 17(14): 2111 - 2113.

[11] Camilo V, Garrido M, Valente P, et al. Differentiation reprogramming in gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a role of SOX2 and CDX2[J]. Histopathology, 2015, 66(3): 343 - 350.

[12] Xie Y, Li L, Wang X, et al. Overexpression of CDX2 inhibits progression of gastric Cancer in vitro[J]. Int J Oncol, 2010, 36(2): 509 - 516.

[13] Kang JM, Lee BH, Kim N, et al. CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(5): 647 - 653.

[14] 陈淑敏,邹宗楷,唐忠辉,等. 利用组织芯片技术研究 CDX2 和 MUC2 在萎缩性胃炎及胃癌组织中的表达[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(5): 686 - 691.

[15] 张秋杰. 胃癌组织中 CDX2 表达及其与 Ki67 的关系分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(7): 1062 - 1064.

[16] 王秀丽,刘惠敏. CDX-2, PTEN, E-cadherin, NM23 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(4): 404 - 407.

(收稿日期: 2016 - 09 - 19; 修回日期: 2017 - 01 - 02)