

多原发膀胱癌与单发膀胱癌中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的表达及临床意义

祝庆亮^{1,2}, 谷江^{1*}, 张永春¹, 石家齐¹, 孙发¹, 龙义国³, 沈俊¹, 万滨⁴, 杨永安¹, 王楠¹

(¹贵阳医学院附属医院泌尿外科, 贵州 贵阳 550004; ²扬州市江都人民医院泌尿外科, 江苏 扬州 225200; ³贵阳医学院附属医院病理科, 贵州 贵阳 550004; ⁴九江市第一人民医院泌尿外科, 江西 九江 332000)

[摘要] 目的: 研究多原发膀胱癌与单发膀胱癌中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达情况, 探讨其临床意义, 为多原发膀胱癌的临床诊断、鉴别诊断及靶向治疗提供实验依据。方法: 运用免疫组化方法检测多原发膀胱癌 15 例, 单发膀胱癌 15 例(临床分期、病理分级与多原发膀胱癌相同), 正常膀胱组织 15 例, 3 组共 45 例中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的表达情况, 比较其阳性表达率及表达程度的差异。结果: 多原发膀胱癌及单发膀胱癌中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的阳性表达均高于正常膀胱组织($P < 0.05$), 多原发膀胱癌组织中 P53、Bcl-2 的阳性表达高于单发膀胱癌组织($P < 0.05$), 而 C-erbB-2、EGFR 的阳性表达低于单发膀胱癌组织($P < 0.001$)。结论: 多原发膀胱癌与单发膀胱癌组织中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 表达有差异; 联合检测 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 对于多原发膀胱癌的诊断及鉴别诊断具有一定临床价值, 也为多原发膀胱癌的靶向治疗提供了可能。

[关键词] 多原发膀胱癌; 膀胱癌; P53; Bcl-2; C-erbB-2; EGFR

[中图分类号] R737.14

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)07-989-06

Expressions and significances of P53, Bcl-2, C-erbB-2 and EGFR in patients with multiple primary bladder cancers and single bladder cancers

ZHU Qing-liang^{1,2}, GU Jiang^{1*}, ZHANG Yong-chun¹, SHI Jia-qi¹, SUN Fa¹, Long Yi-guo³, SHEN Jun¹, WAN Bin⁴, YANG Yong-an¹, WANG Nan¹

(¹Department of Urology Surgery, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004; ²Department of Urology Surgery, Jiangdu People's Hospital of Yangzhou, Yangzhou 225200; ³Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004; ⁴Department of Urology Surgery, Jiujiang No.1 People's Hospital, Jiujiang 332000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expression and clinical features of P53, Bcl-2, C-erbB-2 and (epidermal growth factor receptor, EGFR) in multiple primary bladder cancers and single bladder cancers, and provide evidence for diagnosis and targeted treatment of multiple primary bladder cancer. **Methods:** Immunohistochemical SP methods were used to detect the expression of P53, Bcl-2, C-erbB-2 and EGFR in 15 patients with multiple primary bladder cancers, 15 patients with single bladder cancers (The clinical stage and pathological grade of patients with single bladder cancers were similar to those with multiple primary bladder cancers.) and 15 patients with normal bladder, the differences of the expression of P53, Bcl-2, C-erbB-2 and EGFR in each group were analyzed. **Results:** The positive expressions of P53, Bcl-2, C-erbB-2 and EGFR in patients with multiple primary bladder cancers and single bladder cancers were significantly higher than those in patients with normal bladders ($P < 0.05$). The positive expressions of P53 and Bcl-2 in multiple primary bladder cancer tissues were higher than those in single bladder cancer tissues ($P < 0.05$), while the positive expressions of C-erbB-2 and EGFR in multiple primary bladder cancer tissues were significantly lower than those in single bladder cancer tissues ($P < 0.001$). **Conclusion:** The positive expressions of P53, Bcl-2, C-erbB-2 and EGFR were different between multiple

[基金项目] 贵州省科技厅基金资助[黔科合 J 字(2010)2176 号]; 贵阳市社会发展科技攻关项目基金资助(2010 筑科农合同第 1-社-24 号)

*通讯作者, E-mail: gj0851@yahoo.com.cn

primary bladder cancers and single bladder cancers ($P < 0.05$). The combined detection of P53, bcl-2, C-erbB-2 and EGFR is valuable for the clinical diagnosis and identification of multiple primary bladder cancers. This study provides the possibility of the targeting therapy of multiple primary bladder cancers.

[Key words] multiple primary bladder cancers; bladder cancer; P53; Bcl-2; C-erbB-2; EGFR

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(7): 989-994]

多原发膀胱癌是指包括膀胱在内的单个或多个器官同时或先后发生两个或两个以上原发性恶性肿瘤,亦称膀胱癌相关多原发癌。近年来,多原发癌的研究和报道日益增多,但多局限于临床报道和回顾性分析方面^[1-2]。对头颈部、消化等系统多原发癌基因表达方面研究偶有报道^[3-4],但未见多原发膀胱癌基因表达的研究报道。随着老龄化社会的到来,临床上多原发膀胱癌的病例逐渐增多,并以老年患者居多,有学者提出要注重老年多原发癌的早期诊断和治疗^[5],但多原发膀胱癌病因及发病机制目前尚不清楚,明确的诊断对多原发膀胱癌的治疗及预后具有重要意义。对单发膀胱癌研究表明 P53、Bcl-2、C-erbB-2、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等基因与膀胱尿路上皮癌发生、发展及预后密切相关^[6-8],而 C-erbB-2、EGFR 基因是目前肿瘤靶向治疗的理想靶点^[9-10]。本研究通过观察多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 表达情况,探讨其临床意义,为多原发膀胱癌的诊断、鉴别诊断及靶向治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源

收集贵阳医学院附属医院病理科 1996 年 1 月~2011 年 12 月确诊为多原发膀胱癌的石蜡切片病理标本 15 例,男 12 例,女 3 例;年龄 43~81 岁,平均 68.5 岁;膀胱癌的临床分期 T1 期 10 例, T2 期 3 例, T3 期 1 例, T4 期 1 例;膀胱癌的病理分级 I 级 9 例, II 级 4 例, III 级 2 例。单发膀胱癌 15 例,男 11 例,女 4 例;年龄 46~75 岁,平均 64.1 岁;膀胱癌的临床分期 T1 期 10 例, T2 期 3 例, T3 期 1 例, T4 期 1 例;膀胱癌的病理分级 I 级 9 例, II 级 4 例, III 级 2 例(临床分期、病理分级与多原发膀胱癌相同)。15 例正常膀胱组织(正常膀胱组织来源:尸检膀胱组织、前列腺增生开放手术患者、膀胱镜活检正常膀胱组织),男 12 例,女 3 例;年龄 48~78 岁,平均

65.3 岁。各组资料见表 1。3 组共 45 例标本均为病理活检或手术切除的组织,经过 4% 福尔马林固定,常规脱水石蜡包埋。

1.1.2 主要试剂

鼠抗人 P53 单克隆抗体、鼠抗人 Bcl-2 单克隆抗体、鼠抗人 C-erbB-2 单克隆抗体、鼠抗人 EGFR 单克隆抗体及同型对照抗体(福建迈新生物技术有限公司)。SP 免疫组化试剂盒及 DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化染色方法

免疫组化染色步骤按 SP 试剂盒说明书进行。每一标本作 4 μm 厚切片 5 张,1 张作 HE 染色,4 张分别行 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 蛋白免疫组化染色。用已知阳性染色片作对照, PBS 代替一抗作阴性对照。

1.2.2 结果判定方法

结果采用 Biomias 2001 图像分析系统(四川大学图像图形研究所研制)分析,视野面积:3.492 96 mm^2 。图像分析操作步骤如下:

P53 免疫标记采用计数阳性细胞数及细胞总数方法:①在 400 倍光学显微镜下,通过 SONY 摄像头采集免疫组化切片图像并输入图像分析系统,进行单位视场内阳性细胞及细胞总数计数。②每个病例随机选取 5 个不同视野,用鼠标点击法计数阳性细胞和细胞总数。P53 免疫组化结果判断:阳性染色细胞数 < 10% 为 (-), 阳性染色细胞数 10%~25% 为 (+), 阳性染色细胞数 25%~75% 为 (++) , 阳性染色细胞数 $\geq 75\%$ 为 (+++)。

Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 免疫标记采用测量平均透光度方法:①在 400 倍光学显微镜下,通过 SONY 摄像头采集免疫组化切片图像并输入图像分析系统,进行平均透光度测量。②每个病例随机选取 5 个不同视野,每个视野选取 5 个阳性区域,用鼠标分割自动测量法测量平均透光度。平均透光度值与阳性表达率成反比,即平均透光度值越大表示阳性表达率越低,平均透光度值越小表示阳性表达率越高。

表 1 15 例多原发膀胱癌、15 例单发膀胱癌及 15 例正常膀胱患者临床资料

Table 1 The clinical data of 15 patients with multiple primary bladder cancers, 15 patients with single bladder cancers and 15 patients with normal bladders

序号	多原发膀胱癌					单发膀胱癌					正常膀胱	
	性别	年龄 (岁)	疾病名称	膀胱癌分期	病理分级	性别	年龄 (岁)	疾病名称	膀胱癌分期	病理分级	性别	年龄 (岁)
1	男	68	前列腺腺癌+膀胱移行细胞癌*	T4	G3	男	62	膀胱移行细胞癌	T4	G3	男	65
2	男	77	前列腺腺癌+膀胱移行细胞癌*	T2	G2	男	63	膀胱移行细胞癌	T2	G2	男	68
3	男	60	膀胱移行细胞癌+左肾透明细胞癌	T2	G2	男	64	膀胱移行细胞癌	T2	G2	男	60
4	男	75	前列腺癌+膀胱移行细胞癌*	T2	G2	男	60	膀胱移行细胞癌	T2	G2	男	72
5	男	70	膀胱移行细胞癌+直肠腺癌	T1	G1	女	65	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	68
6	女	64	膀胱移行细胞癌+后尿道鳞癌	T1	G1	男	71	膀胱移行细胞癌	T1	G1	女	67
7	男	62	膀胱移行细胞癌+胃低分化腺癌	T1	G1	男	75	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	78
8	女	65	膀胱移行细胞癌+胃癌	T3	G3	女	63	膀胱移行细胞癌	T3	G3	女	68
9	男	43	鼻咽癌+膀胱移行细胞癌*	T1	G1	男	46	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	48
10	男	70	喉癌+膀胱移行细胞癌*	T1	G1	男	65	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	62
11	男	81	右肾透明细胞癌+膀胱移行细胞癌*	T1	G1	男	66	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	69
12	男	79	膀胱移行细胞癌+肝癌	T1	G1	男	68	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	63
13	女	78	膀胱移行细胞癌+右侧乳腺癌	T1	G1	女	65	膀胱移行细胞癌	T1	G1	女	75
14	男	77	结肠腺癌+膀胱移行细胞癌*	T1	G1	女	73	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	63
15	男	58	膀胱移行细胞癌+前列腺腺癌	T1	G1	男	55	膀胱移行细胞癌	T1	G1	男	54

*:第二癌为膀胱癌。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS17.0 统计软件进行, P53 表达率的组间比较采用四格表 Fisher 确切概率法, Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 透光度的组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

P53 阳性染色为细胞核呈棕黄色染色颗粒 (图 1)。本实验结果显示 15 例多原发膀胱癌组织中, 14 例为阳性表达 (93%), 15 例单发膀胱癌组织中, 8 例为阳性表达 (53%), 15 例正常膀胱组织中无阳性表达。多原发膀胱癌及单发膀胱癌组织中 P53 表达均高于正常膀胱组织 ($P < 0.05$), 多原发膀胱癌组织中 P53 表达高于单发膀胱癌组织 ($P < 0.05$, 表 2)。

Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的阳性染色均为细胞膜呈棕黄色染色 (图 1)。阳性染色的表达采用平均透光度值表示, 多原发膀胱癌、单发膀胱癌组织中 Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的表达均明显高于正常膀胱组织 (P 均 < 0.001), 多原发膀胱癌组织中 Bcl-2 的表达高于单发膀胱癌 ($P < 0.05$, 表 3), 而 C-erbB-2、EGFR 的阳性表达低于单发膀胱癌 ($P < 0.001$, 表 3)。

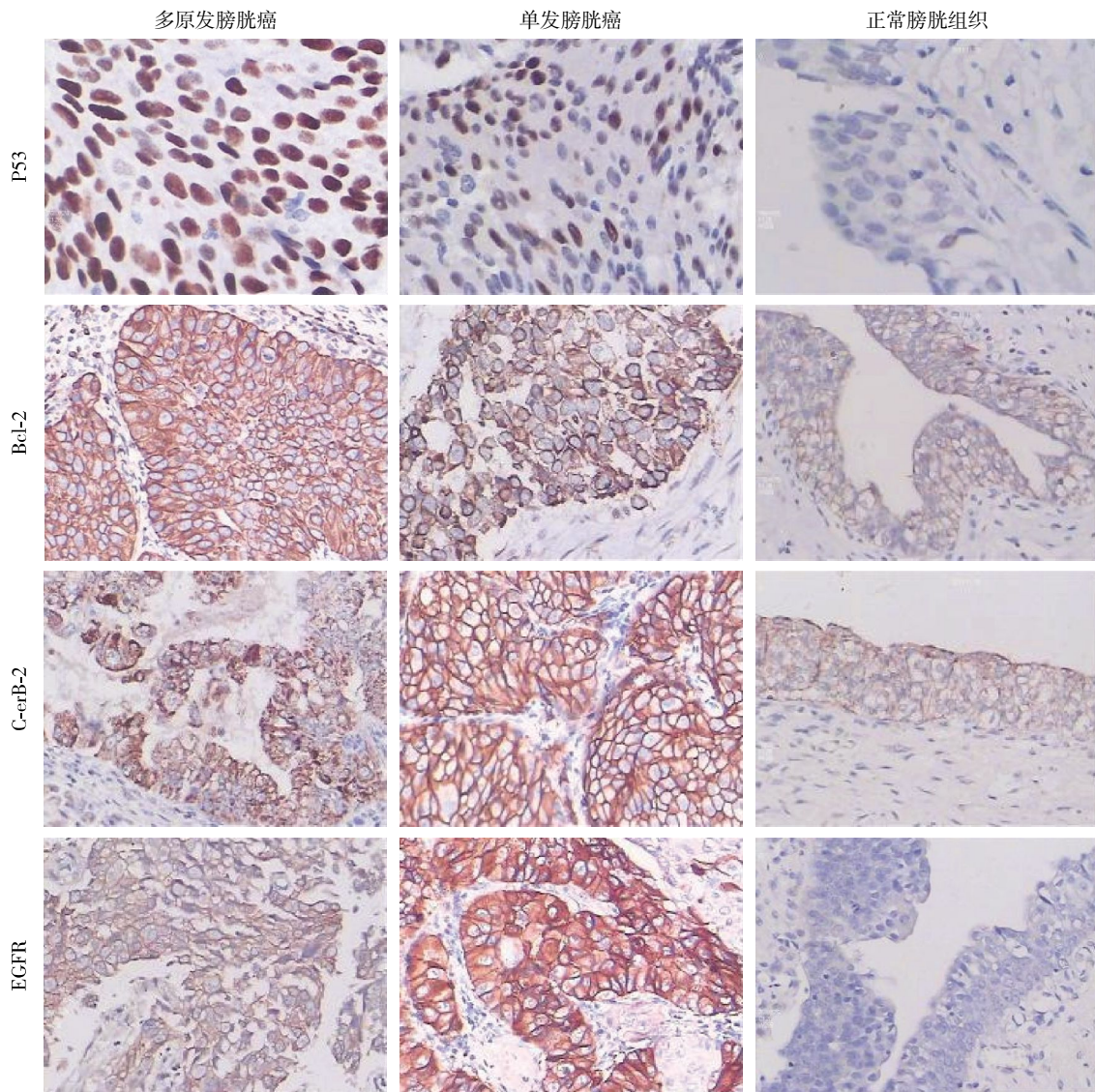
3 讨论

3.1 多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 P53 的表达

P53 基因位于人染色体 17p13.1 上, P53 基因转录成 2.5 kb 的 mRNA, 编码 393 个氨基酸的蛋白, 分子量为 53 000, 是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因, 人类约 50% 的肿瘤与其有关。P53 分为野生型与突变型两种, 野生型 P53 具有抗细胞增殖功能, 有抑癌作用, 突变型 P53 失去抑制细胞增殖的作用, 导致细胞增殖失控, 与癌症的产生密切相关^[7]。因 P53 蛋白野生型半衰期极短, 而突变型半衰期很长, 所以一般通过免疫组化检测到的是突变型 P53 基因。本研究发现 P53 在正常膀胱组织中表达为阴性, 在多原发膀胱癌及单发膀胱癌组织中的表达高于正常膀胱组织 ($P < 0.05$), 提示 P53 基因可能在多原发膀胱癌发生、发展过程中起一定作用。多原发膀胱癌组织中 P53 的表达高于单发膀胱癌组织 ($P < 0.05$), 这种表达差异为临床诊断和鉴别多原发膀胱癌提供了可能。目前已有结合 P53 肽段的树突状细胞疫苗出现且肿瘤临床实验治疗有效果^[11], 随着对 P53 基因的进一步研究, 多原发膀胱癌除手术、放疗以外的基因、靶向治疗将成为可能。

3.2 多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 Bcl-2 基因表达

Bcl-2 是一种原癌基因, 抑制凋亡基因, 它通过抑制细胞的程序死亡, 破坏细胞数量的动态平衡, 导致肿瘤的发生。目前研究发现 Bcl-2 蛋白在多种



P53、Bcl-2、C-erbB-2 和 EGFR 在正常膀胱组织中阴性表达,在多原发膀胱癌和单发膀胱癌组织中阳性表达。

图 1 多原发膀胱癌、单发膀胱癌、正常膀胱组织中 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的表达 (SP,× 400)

Figure 1 Expressions of P53,EGFR,Bcl-2,C-erbB-2 and EGFR in tissues of multiple primary bladder cancers,single bladder cancers and normal bladders (SP,× 400)

表 2 多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 P53 表达

Table 2 Expression of P53 in tissue of multiple primary bladder cancers,single bladder cancers and normal bladders (n)

标本	n	P53				阳性率(%)
		-	+	++	+++	
多原发膀胱癌	15	1	7	5	2	93
单发膀胱癌	15	7	3	3	2	53
正常膀胱组织	15	15	0	0	0	0

上皮性肿瘤中均异常表达,如膀胱和前列腺癌等^[8]。杨少波等^[12]研究发现 Bcl-2 在消化道多原发癌发生、发展过程中可能起重要作用,本研究结果显示

多原发膀胱癌及单发膀胱癌组织中 Bcl-2 的表达明显高于正常膀胱组织($P < 0.001$),提示 Bcl-2 基因不仅在单发膀胱癌也在多原发膀胱癌发生、发展过程中起作用。本组实验显示多原发膀胱癌组织中 Bcl-2 的表达与单发膀胱癌组织中的表达有统计学差异($P < 0.05$),且多原发膀胱癌组织中 Bcl-2 表达高于单发膀胱癌,这有可能与多原发膀胱癌患者易患第二癌或第三癌有关。有报道 Bcl-2 在肿瘤发生早期起作用,本组实验 Bcl-2 在多原发膀胱癌组织中表达高于单发膀胱癌,这种表达差异为临床早期诊断和鉴别诊断多原发膀胱癌提供了可能。

3.3 多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 C-erbB-2 的表达

表 3 多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 的平均透光度值

Table 3 The average transparency value of Bcl-2, C-erbB-2 and EGFR in tissues of multiple primary bladders cancers, single bladder cancers and normal bladders ($\bar{x} \pm s$)

标本	n	平均透光度值		
		Bcl-2	C-erbB-2	EGFR
多原发膀胱癌	15	80.23 ± 6.40*#	95.97 ± 19.90* [△]	116.64 ± 24.04* [△]
单发膀胱癌	15	84.85 ± 8.70*	89.68 ± 16.93*	101.86 ± 26.13*
正常膀胱组织	15	94.50 ± 7.87 [△]	106.99 ± 9.67 [△]	149.62 ± 26.98 [△]

与正常膀胱组织比较, * $P < 0.001$; 与单发膀胱癌组织比较, # $P < 0.05$, [△] $P < 0.001$ 。

C-erbB-2 基因又称为 neu 或 HER-2 基因, 是一种细胞原癌基因, 在多种肿瘤中其癌基因及其蛋白产物(P185)均扩增和有过度表达。它是表皮生长因子受体 HER 家族(EGFR/HER1, HER2/neu, HER3 和 HER4/C-erbB-4)成员之一, 该家族成员在许多肿瘤组织中均存在高表达, 并与肿瘤的恶性程度、细胞凋亡和侵袭转移能力密切相关^[9,13-14]。本研究结果显示多原发膀胱癌、单发膀胱癌中 C-erbB-2 表达均显著高于正常膀胱组织($P < 0.001$), 提示 C-erbB-2 不仅在单发膀胱癌也在多原发膀胱癌的发生、发展过程中起一定作用。目前, 针对 C-erbB-2 点的肿瘤靶向治疗是研究的热点^[10], 随着 C-erbB-2 研究的深入以及 C-erbB-2 靶向治疗药物不断出现, 多原发膀胱癌靶向治疗将成为可能, 而相对于正常膀胱组织, C-erbB-2 在多原发膀胱癌中的高表达是靶向治疗实现的重要基础。有报道 C-erbB-2 在膀胱癌中的表达与预后密切相关^[8,15], 本实验结果显示多原发膀胱癌中 C-erbB-2 表达低于单发膀胱癌组织 ($P < 0.001$), 是否多原发膀胱癌预后好于单发膀胱癌, 有待进一步研究。C-erbB-2 在多原发膀胱癌中相对单发膀胱癌低表达的结果可能为多原发膀胱癌的第二癌、第三癌的发生提供时间基础, 临床上有多原发癌间隔时间长达 20 年以上的报道^[16]可能与此有关, 而两者的显著差异为临床检测 C-erbB-2 的表达以鉴别多原发膀胱癌与单发膀胱癌提供了可能。

3.4 多原发膀胱癌、单发膀胱癌及正常膀胱组织中 EGFR 基因表达

EGFR 是原癌基因 C-erbB-1 的表达产物, 也是表皮生长因子受体 HER 家族成员之一, 与 C-erbB-2 同源。EGFR 过度表达与肿瘤发生、发展有关, 在肾脏、尿路上皮、乳腺等正常组织中也有低表达, EGFR 在膀胱癌非肿瘤黏膜中的表达高于正常膀胱组织^[17]。目前 EGFR 也是理想的肿瘤治疗靶点, EGFR 信号转导通路的异常与肿瘤增殖、浸润、血管生成、细胞迁移、抗凋亡有关^[11]。本实验显示多原发

膀胱癌及单发膀胱癌组织中 EGFR 表达均明显高于正常膀胱组织($P < 0.001$)。结果提示 EGFR 基因不仅在单发膀胱癌还在多原发膀胱癌的发生、发展过程中起一定作用。这也为多原发膀胱癌的靶向治疗提供了可能。研究显示单发膀胱癌组织中 EGFR 表达与预后相关^[17-18], 本实验结果显示多原发膀胱癌与单发膀胱癌组织中 EGFR 表达也有显著差异, 多原发膀胱癌组织中 EGFR 表达低于单发膀胱癌 ($P < 0.001$), 这也可能为多原发膀胱癌的第二癌、第三癌的发生提供时间基础, 但多原发膀胱癌预后是否有别于单发膀胱癌, 有待进一步研究, 两者的显著差异也为临床检测 EGFR 的表达以鉴别多原发膀胱癌与单发膀胱癌提供了可能。

综上所述, P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 在多原发膀胱癌及单发膀胱癌中表达均高于正常膀胱组织。P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 在多原发膀胱癌与单发膀胱癌中表达也有差异, P53、Bcl-2 在多原发膀胱癌中的表达高于单发膀胱癌, C-erbB-2、EGFR 在多原发膀胱癌中的表达低于单发膀胱癌。提示联合检测 P53、Bcl-2、C-erbB-2、EGFR 对于多原发膀胱癌的诊断及鉴别诊断具有一定临床价值, 也为多原发膀胱癌的靶向治疗提供了可能。

[参考文献]

- [1] Calderwood AH, Huo D, Rubin DT. Association between colorectal cancer and urologic cancers [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(9): 1003-1009
- [2] Vainrib M, Leibovitch I. Urological implications of concurrent bladder and lung cancer [J]. Isr Med Assoc J, 2007, 9(10): 732-735
- [3] 黄方, 朱从月. p21、p73 及 PTEN 在头颈部多原发癌中的表达及意义 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2007, 20(4): 388-392
- [4] Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, et al. Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(6): 1543-1549

[5] 蔡昌豪, 吴本俨. 老年人消化系统多原发癌的诊断和治疗[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(4): 270-271

[6] Rammeh-Rommani S, Zermani R, Sfaxi M, et al. Prognostic value of the immunohistochemical expression of: Ki67, p53, PCNA and Bcl2 in the superficial tumors of the bladder[J]. Tunis Med, 2007, 85(6): 509-512

[7] Izquierdo L, Mengual L, Gazquez C, et al. Molecular characterization of upper urinary tract tumors [J]. BJU Int, 2010, 106(6): 868-872

[8] 康元上, 孙丹宁, 王勤, 等. 膀胱癌组织中 PCNA、C-erbB-2、bcl-2 和 P53 蛋白表达及其临床意义 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(5): 385-387

[9] Normanno N, Bianco C, Strizzi L, et al. The ErbB receptors and their ligands in cancer: an overview [J]. Curr Drug Targets, 2005, 6(3): 243-257

[10] Marmor MD, Skaria KB, Yarden Y. Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 903-913

[11] Svane IM, Pedersen AE, Nikolajsen K, et al. Alterations in p53-specific T cells and other lymphocyte subsets in breast cancer patients during vaccination with p53-peptide loaded dendritic cells and low-dose interleukin-2 [J]. Vaccine, 2008, 26(36): 4716-4724

[12] 杨少波, 蔡昌豪, 吴本俨, 等. 消化道多原发癌组织中凋亡相关蛋白 p53 和 bcl-2 的表达 [J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(2): 180-181

[13] 程剑, 施启丰. 胃癌中 C-erbB-2、Ki-67 的表达及其意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(11): 1612-1614

[14] 沈长兵, 喻钢, 朱宝华. P53 和 C-erbB-2 的表达与胃癌浸润深度的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(3): 422-426

[15] 叶木石, 苏劲. PTEN、PCNA、C-erbB-2 在膀胱尿路上皮癌中的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(24): 50-52

[16] 蔡昌豪, 王孟薇, 吴道宏, 等. 老年多原发癌早期诊断与治疗[J]. 军医进修学院学报, 2003, 24(2): 112-114

[17] 朱安义, 史子敏, 周燕玉, 等. 表皮生长因子受体在膀胱癌非肿瘤黏膜中的表达及意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(S1): 43-45

[18] 严泽军, 叶章群, 杨为民, 等. LRIG1 和 EGFR 在膀胱移行细胞癌中的表达及临床意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(3): 216-218

[收稿日期] 2012-04-06

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读, 可将数字分成组, 从小数点起, 向左或向右每 3 位分成 1 组, 组间留空隙(约为一个汉字的 1/4), 不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万, 但不能写成 4 亿 5 千 3 百万; 三千元写成 3 000 元或 0.3 万元, 但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值, 包括小数与百分数, 不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围, 使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑: 接雅俐)