

2 型糖尿病患者血清 PCSK9 与动脉粥样硬化指标的相关性分析

茅国芳^{1,2}, 王坤林², 符金香², 付真真², 周莹², 龚颖芸², 周红文^{2*}

(¹江苏省人民医院盛泽分院内分泌科, 江苏 吴江 215228; ²南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 研究 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin 9, PCSK9)与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)指标的相关性。方法: 对 351 例 T2DM 患者进行病史采集、颈部及下肢血管彩色多普勒检查, 测定其 PCSK9 水平。结果: T2DM 合并 AS 组患者的血清 PCSK9 水平高于 T2DM 无 AS 组($P < 0.05$), 血清 PCSK9 水平与 T2DM 患者的颈总动脉内中膜厚度(carotid artery intima-media thickness, CIMT)呈正相关($P < 0.01$), 与右侧颈总动脉(RCCA)内径、RCCA 峰值/次峰值(PI)、右侧颈内动脉(RICA)PI、左侧颈总动脉(LCCA)PI、左侧颈内动脉(LICA)PI、RICA 阻力指数(RI)、LCCA RI 等颈动脉粥样硬化相关性指标呈正相关($P < 0.05$), 而与 $RCCA V_{max}$ 、 $RCCA V_{min}$ 、 $RCCA T_{max}$ 等指标呈负相关($P < 0.05$)。结论: T2DM 患者血清 PCSK9 水平与评估 AS 程度的指标密切相关, 可能成为临床预测及评估 T2DM 患者 AS 相关大血管疾病发生风险的指标。

[关键词] 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 颈动脉内膜中层厚度; 动脉粥样硬化; 2 型糖尿病

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)01-046-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160109

Correlation analysis between serum PCSK9 and the risk factors of atherosclerosis

Mao Guofang^{1,2}, Wang Kunlin², Fu Jinxiang², Fu Zhenzhen², Zhou Ying², Gong Yingyun², Zhou Hongwen^{2*}

(¹Department of Endocrinology and Metabolism, Branch of Jiangsu Province Hospital, Wujiang 215228;

²Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To study the correlation between serum proprotein convertase subtilisin/kexin 9(PCSK9) and the risk factors of atherosclerosis (AS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Fasting blood samples were obtained from 351 T2DM patients enrolled in the department of endocrinology and metabolism of Jiangsu Province Hospital between January 2011 to November 2011. History-taking, physical and biochemical examinations, and the severity of carotid artery and artery of lower extremity atherosclerosis assessment were examined. Serum PCSK9 was measured with a sensitive and specific sandwich ELISA. **Results:** The level of serum PCSK9 in patients with T2DM combined with AS was higher than that in T2DM patients without AS ($P < 0.05$). Besides, there was also a positive correlation between serum PCSK9 and varied carotid AS related-index, such as RCCA inside diameter, RCCA PI, RICA PI, LCCA PI, LICA PI, RICA RI, LCCA RI (all $P < 0.05$). Furthermore, a negative association was found between the serum PCSK9 and $RCCA V_{max}$, $RCCA V_{min}$, $RCCA T_{max}$, in this population (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The level of serum PCSK9 is strongly correlated with several risk factors of AS. In combination with traditional risk factors of AS, serum PCSK9 will provide more information for predicting the presence of AS-related cardiovascular diseases.

[Key words] proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; carotid artery intima media thickness; atherosclerosis; type 2 diabetes

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(01):046-050]

[基金项目] 国家自然科学基金(81170747); 江苏省六大人才高峰项目(2008-18D); 江苏省人民医院盛泽分院资助项目(WS201212)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drhongwenzhou@njmu.edu.cn

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者除高血糖外, 常常合并腹型肥胖、高血压、血脂及脂蛋白代谢异常等动脉粥样硬化的重要危险因素, 其心血管病的发病风险是非糖尿病患者的 2~3 倍^[1-2]。国内外已有大量研究证实, 血脂水平异常可直接损害动脉内皮功能并促进动脉粥样硬化斑块的形

成和发展^[3], 高脂血症特别是血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的增高, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的降低是 T2DM 患者动脉粥样硬化的主要危险因素^[4]。因此, 积极预防和治疗 T2DM 患者的血脂异常可以显著减少其动脉粥样硬化相关的心血管疾病和心血管风险事件的发生。

PCSK9 主要由肝脏分泌, 分泌入血浆的 PCSK9 能与肝细胞表面 LDL 受体(LDLR)的胞外区域 EGF-A 结合形成复合体, 肝细胞通过内吞作用将复合体转运至溶酶体内, 从而使肝细胞表面 LDLR 水平下降, 血浆中 LDL 升高^[5]。本课题组^[6]及国外研究^[7]均发现, 无论是在正常人群还是糖尿病患者, PCSK9 均与动脉粥样硬化发生发展的重要危险因素 LDL-C 水平呈正相关。体外研究也发现, PCSK9 能增加高脂高胆固醇饮食下小鼠动脉内胆固醇的酯化, 加速动脉粥样硬化斑块的形成^[8]。PCSK9 与动脉粥样硬化的关系已然成为国内外的研究热点, 然而, 目前国内尚无针对 T2DM 患者 PCSK9 与动脉粥样硬化相关的研究。

本研究应用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测了 351 例 T2DM 患者的血清 PCSK9 值, 并进行颈部及下肢血管彩色多普勒, 旨在探讨 T2DM 患者血清 PCSK9 水平与评估动脉粥样硬化指标的相关性, 以期对 T2DM 患者早期预防心血管疾病提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集 2011 年 1—11 月在南京医科大学第一附属医院内分泌科诊断为 T2DM 的住院患者。根据 WHO 1999 年糖尿病诊断标准^[9], 以口服糖耐量试验(OGTT)结合病史选出的平均病程在(8.5 ± 7.0)年的 T2DM 患者 351 例(男:女=1.19:1), 年龄(54 ± 15)岁, 体重指数(BMI)(24.72 ± 3.85)kg/m²。排除肥胖、肝、肾功能异常、甲状腺疾病及有他汀类降脂药和固醇类激素服用史的患者。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集与保存

所有研究对象均空腹 12 h 以上抽静脉血 3 mL, 4℃离心(3 000 r/min) 15 min, 分离血清并分装保存于-80℃。

1.2.2 颈动脉及下肢动脉血管多普勒检测

入院后根据病情需要由南京医科大学第一附属医院超声诊断科专科人员运用 Philips IU22 超声

诊断仪分别进行颈动脉血管彩色多普勒、双下肢血管彩色多普勒检查。斑块的定义为局部血管壁增厚, 并达到以下任一标准: ①局部颈总动脉内中膜厚度(CIMT) ≥ 1.5 mm; ②局限性隆起凸入管腔 ≥ 0.5 mm; ③局部 CIMT 增厚超过周边 CIMT ≥ 50%。临床医生根据双侧颈动脉、双下肢血管多普勒的结果判定 T2DM 患者有无相关大血管的并发症发生以及外周大动脉粥样硬化的程度和斑块的形成情况。

1.2.3 血清 PCSK9 水平的测定

用 ELISA 方法检测血清 PCSK9 水平, 抗体由美国礼来研究实验室提供, 实验步骤参见参考文献, 根据标准曲线计算样本的 PCSK9 水平^[10]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验。PCSK9 与其他指标的相关分析采用非参数 Spearman 等级相关法。所有统计检验均为双侧概率检验, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 患者颈动脉彩超主要多普勒频移参数情况

351 例进行颈部血管彩超检查的患者中共有 162 例测定了 CIMT, 左侧(0.75 ± 0.21)mm (0.4~2.1 mm), 右侧(0.76 ± 0.18)mm(0.4~1.5 mm)。313 例患者测定了颈动脉相关的多普勒频移参数(表 1)。在 351 例进行颈部彩超检查的患者中, 动脉粥样硬化伴斑块形成者共 183 例, 检出率 52%(183/351)。此外, 在 514 例 T2DM 中共有 323 例行下肢动脉血管彩超检查, 动脉粥样硬化伴斑块形成者共 204 例, 检出率达 63%(204/323)。同时进行颈动脉和双下肢动脉彩超检查的 T2DM 患者 303 例, 颈动脉和双下肢动脉皆发生动脉粥样硬化者 119 例, 其检出率为 39%(119/303)。

2.2 T2DM 合并 AS 组与 T2DM 无 AS 组血清 PCSK9 水平的比较

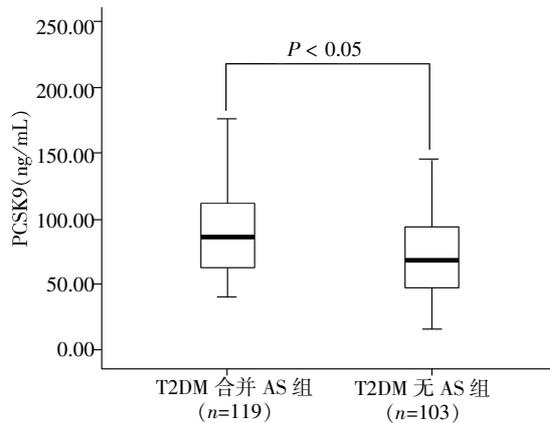
在同时进行颈动脉及下肢动脉检查的 303 例 T2DM 患者中, 颈动脉和下肢动脉同时存在动脉粥样硬化的 119 例患者记为 T2DM 合并 AS 组, 103 例颈动脉和下肢动脉均无动脉粥样硬化发生的患者记为 T2DM 无 AS 组。T2DM 合并 AS 组的血清 PCSK9 为(93.254 ± 38.204)ng/mL, T2DM 无 AS 组的血清 PCSK9 为(71.797 ± 30.788)ng/mL。相关统计学分析发现, T2DM 合并 AS 组的血清 PCSK9 水平高于

表 1 T2DM 患者颈动脉彩超主要多普勒频移参数情况

Table 1 The main carotid color ultrasonography parameter of type 2 diabetes ($\bar{x} \pm s, n=313$)

参数	RCCA	RICA	LCCA	LICA
内径(mm)	6.7 ± 0.9	4.6 ± 0.6	6.5 ± 0.8	4.6 ± 0.6
V _{max} (m/s)	0.71 ± 0.21	0.56 ± 0.18	0.76 ± 0.21	0.57 ± 0.16
V _{min} (m/s)	0.19 ± 0.06	0.22 ± 0.08	0.21 ± 0.07	0.23 ± 0.07
T _{amx} (m/s)	0.33 ± 0.10	0.34 ± 0.11	0.35 ± 0.10	0.35 ± 0.13
PI	1.61 ± 0.36	1.01 ± 0.25	1.64 ± 1.24	0.98 ± 0.26
RI	0.74 ± 0.08	0.60 ± 0.09	0.73 ± 0.10	0.60 ± 0.08

RCCA: 右侧颈总动脉; RICA: 右侧颈内动脉; LCCA: 左侧颈总动脉; LICA: 左侧颈内动脉; V_{max}: 收缩期最大血流速度; V_{min}: 舒张末期血流速度; T_{amx}: 时间平均最大血流速度; PI: 峰值/次峰值比; RI: 阻力指数。



粗线段表示中位数, 灰色箱子的上下两端分别表示 75% 和 25% 位数, 上下两条短线分别表示 95% 和 5% 位数。

图 1 T2DM 合并 AS 组与 T2DM 无 AS 组血清 PCSK9 水平的比较

Figure 1 Serum level of PCSK9 between the T2DM combined with AS group and the T2DM without AS group

T2DM 无 AS 组, 并有显著差异 ($P < 0.05$, 图 1)。

2.3 T2DM 患者血清 PCSK9 水平与颈动脉粥样硬化指标等的相关性分析

分别对血清 PCSK9 水平与 162 例 T2DM 患者的 CIMT 以及 313 例 T2DM 患者颈动脉彩超主要多普勒频移参数之间进行了单变量统计学水平的相关性分析。结果提示, 血清 PCSK9 水平与 T2DM 患者的左侧 CIMT、右侧 CIMT 以及平均 CIMT 均存在显著正相关关系 ($P < 0.01$)。血清 PCSK9 与 RCCA 内径、RCCA PI、RICA PI、LCCA PI、LICA PI、RICA RI、LCCA RI 等颈动脉粥样硬化相关性指标也呈显著正相关关系 ($P < 0.05$), 而与 RCCA V_{max}、RCCA V_{min}、LCCA V_{min}、RCCA T_{amx} 等指标则呈显著负相关关系 ($P < 0.05$, 表 2)。

3 讨论

动脉粥样硬化相关的心脑血管疾病是危害人

表 2 T2DM 患者血清 PCSK9 水平与颈动脉粥样硬化指标等的相关性分析

Table 2 Correlation of serum PCSK9 and carotid atherosclerosis indexes in T2DM patients

项目	r 值	P 值
左侧 CIMT	0.315	0.009
右侧 CIMT	0.335	0.005
平均 CIMT	0.332	0.007
RCCA 内径	0.116	0.046
RICA 内径	0.002	0.978
LCCA 内径	0.015	0.795
LICA 内径	0.007	0.901
RCCA V _{max}	-0.116	0.047
RICA V _{max}	-0.035	0.545
LCCA V _{max}	-0.075	0.200
LICA V _{max}	-0.060	0.303
RCCA V _{min}	-0.146	0.013
RICA V _{min}	-0.114	0.051
LCCA V _{min}	-0.137	0.019
LICA V _{min}	-0.102	0.083
RCCA T _{amx}	-0.166	0.004
RICA T _{amx}	-0.081	0.168
LCCA T _{amx}	-0.085	0.145
LICA T _{amx}	-0.074	0.207
RCCA PI	0.176	0.045
RICA PI	0.236	0.007
LCCA PI	0.234	0.008
LICA PI	0.229	0.009
RCCA RI	0.075	0.199
RICA RI	0.185	0.035
LCCA RI	0.188	0.033
LICA RI	0.102	0.084

n=351(除外左侧 CIMT、右侧 CIMT 及平均 CIMT, 其 n=162)。

类健康的主要疾病之一。临床上 T2DM 伴发的动脉粥样硬化常累及主动脉、冠状动脉、颈动脉以及下肢动脉等大中动脉。与其相关的冠心病、心绞痛、心肌梗死、脑卒中、外周动脉硬化等慢性大血管并发症已经成为 T2DM 患者的主要死亡原因。Juutilainen 等^[1]研究发现既往无心肌梗死的糖尿病患者

与既往有心肌梗死的非糖尿病患者相比,两者冠心病的死亡风险相似,并首次将 T2DM 列为冠心病的等危症。本研究结果也显示,T2DM 人群中,其颈动脉和下肢动脉粥样硬化及斑块形成率分别高达 52% 和 63%。因此,深入研究 T2DM 患者动脉粥样硬化的发生机制,对于及时预防和治疗 2 型糖尿病患者的大血管并发症具有重要意义。

我们对 T2DM 患者有 AS 和无 AS 进行了分析,结果发现 T2DM 合并 AS 组的血清 PCSK9 水平要显著高于 T2DM 无 AS 组,而在对年龄、TC、LDL-C、收缩压(SBP)等与动脉粥样硬化相关的危险因素进行校正后发现,这种差异仍然存在。该研究结果提示血清 PCSK9 可能还存在着一些独立于 LDL-C 作用之外的致动脉粥样硬化机制。PCSK9 是否通过其他途径直接或间接影响 T2DM 患者的脂质代谢有待进一步的临床及基础研究验证。

既往研究表明肝脏表面的 LDLR 与 LDL 颗粒结合被内吞至肝细胞内,进入细胞后两者分离,LDL 被降解,而 LDLR 则循环至细胞表面进行再摄取,此过程为体内 LDL 清除的主要方式^[12]。肝细胞表面每个 LDLR 大约可循环 150 次^[13],因而 PCSK9 导致的 LDLR 降解对 LDL-C 水平具有重大影响。人类 PCSK9 基因突变根据其血清 LDL-C 的不同影响,大致可分为 2 种类型:功能获得型基因突变和功能缺失型基因突变^[2]。其中功能获得型突变可以通过增加 PCSK9 功能、降低 LDLR 表达而升高血清胆固醇水平,进而导致严重的高胆固醇血症和早发冠心病^[14];而功能缺失型突变则常常与低血胆固醇水平有关,并且有减少冠心病发生的作用^[15]。Huang 等^[16]对 1 750 例黑人及 1 828 例白人进行长达 20 年的随访研究发现,存在 Y142X 和 C679X 两种无义突变的黑种人与未携带这两种无义突变的黑种人相比,不仅血清 LDL-C 的水平降低了,其 CIMT 也低于不携带该基因突变位点的人群。本研究也发现 T2DM 患者血清 PCSK9 水平与左侧 CIMT、右侧 CIMT 以及平均 CIMT 均存在显著正相关关系;提示 PCSK9 可以作为 T2DM 患者动脉粥样硬化发生风险的预测因子。

颈动脉血流速度低,血液黏稠时,其血流剪应力也将降低。研究表明在血流及血流剪应力异常处氧化应激产生增加,该部位更易形成动脉粥样硬化^[17-18]。Ding 等^[19]同时发现较低血流剪应力下的血管内皮细胞及平滑肌细胞 PCSK9 表达增加,本研究也发现相似结果,PCSK9 与 RCCA 内径呈显著正相关关系,而与反映颈动脉血流速度的一些指标如

RCCA V_{max} 、RCCA V_{min} 、RCCA T_{max} 呈显著的负相关关系。此外,作为反映血管顺应性和血管弹性的 RCCA PI、RICA PI、LCCA PI 等指标则与 PCSK9 呈显著的正相关关系,LICA RI、RICA RI、LCCA RI 等反映颈动脉血管舒缩状况、阻力状况的指标也与 PCSK9 呈显著正相关关系。众所周知,低流速和高阻力是动脉粥样硬化斑块形成过程的两个重要特点,PCSK9 与这些指标密切相关,提示 PCSK9 可能在 T2DM 患者动脉粥样硬化的发生过程起着长期的促进作用。

综上所述,血清 PCSK9 不仅可以作为临床上评估患者脂质代谢状况的一个指标,还有望用于预测及评估 T2DM 患者动脉粥样硬化相关的大血管疾病的发生风险,并且与以往传统的动脉粥样硬化危险因素相结合,可更好、更全面地评估冠心病发生的风险。

[参考文献]

- [1] Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(4): 229-234
- [2] Leigh SE, Leren TP, Humphries SE. Commentary PCSK9 variants: A new database[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 32-33
- [3] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes[J]. *Circulation*, 2001, 104(3): 365-372
- [4] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. *Circulation*, 2002, 106(25): 3143-3421
- [5] Grefhorst A, McNutt MC, Lagace TA, et al. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(6): 1303-1311
- [6] Cui Q, Ju XX, Yang T, et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2): 632-636
- [7] Lambert G, Ancellin N, Charlton F, et al. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(6): 1038-1045
- [8] Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, et al. Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice[J]. *Circulation*, 2012, 125(7): 894-901

[9] Grimaldi A, Heurtier A. Diagnostic criteria for type 2 diabetes[J]. Rev Prat, 1999, 49(1): 16-21

[10] Alborn WE, Cao GQ, Careskey HE, et al. Serum proprotein convertase subtilisin Kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol[J]. Clin Chem, 2007, 53(10): 1814-1819

[11] Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent" - An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects [J]. Diabetes Care, 2005, 28(12): 2901-2907

[12] Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans [J]. J Lipid Res, 1993, 34(10): 1637-1659

[13] Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, et al. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system[J]. Ann Rev Cell Biol, 1985, 1: 1-39

[14] Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia[J]. Nat Genet, 2003, 34(2): 154-156

[15] Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(12): 1264-1272

[16] Huang CC, Fornage M, Lloyd-Jones DM, et al. Longitudinal association of PCSK9 sequence variations with low-density lipoprotein cholesterol levels the coronary artery risk development in young adults study[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2009, 2(4): 354-361

[17] Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(2): 242-250

[18] Raaz U, Toh R, Maegdefessel L, et al. Hemodynamic regulation of reactive oxygen species: implications for vascular diseases [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(6): 914-928

[19] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(9): 760-771

[收稿日期] 2015-06-21

(上接第 45 页)

[16] Bennecke M, Kriegl L, Bajbouj M, et al. Ink4a/Arf and oncogene-induced senescence prevent tumor progression during alternative colorectal tumorigenesis[J]. Cancer Cell, 2010, 18(2): 135-146

[17] Cao LX, Bombard J, Cintron K, et al. BMI1 as a novel target for drug discovery in cancer[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(10): 2729-2741

[18] Rayess H, Wang MB, Srivatsan ES. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16 [J]. Int J Cancer, 2012, 130(8): 1715-1725

[19] Liu W, Feng JQ, Shen XM, et al. Two stem cell markers, ATP-binding cassette, G2 subfamily (ABCG2) and BMI-1, predict the transformation of oral leukoplakia to cancer: a long-term follow-up study [J]. Cancer, 2012, 118(6): 1693-1700

[20] Gargiulo G, Cesaroni M, Serresi M, et al. *In vivo* RNAi screen for BMI1 targets identifies TGF- β /BMP-ER stress pathways as key regulators of neural and malignant glioma-stem cell homeostasis [J]. Cancer Cell, 2013, 23(5): 660-676

[21] Tanaka T, Komai Y, Tokuyama Y, et al. Identification of stem cells that maintain and regenerate lingual keratinized epithelial cells [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(5): 511-518

[22] Kreso A, Van Galen P, Pedley NM, et al. Self-renewal as a therapeutic target in human colorectal cancer [J]. Nat Med, 2014, 20(1): 29-36

[23] 梁君, 宋超, 潘泰峰, 等. RNA 干扰沉默 Bmi-1 基因观察胶质瘤细胞凋亡状况的初步研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(5): 711-714

[24] Douglas D, Hsu JH, Hung L, et al. BMI-1 promotes ewing sarcoma tumorigenicity independent of CDKN2A repression [J]. Cancer Res, 2008, 68(16): 6507-6515

[收稿日期] 2015-07-22