

胃间质瘤组织 FAP 的表达及其与预后的相关性分析*

汤苏敏, 沈朝勇, 尹源, 尹晓南, 蔡兆伦, 陈志新, 张波[△]

四川大学华西医院 胃肠外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨胃间质瘤(GSTs)组织中成纤维细胞活化蛋白(FAP)的表达情况及其与预后的相关性。**方法** 收集2010年1月至2013年12月间我院病理科保存的GSTs石蜡标本,通过免疫组化染色检测FAP表达;另取GSTs高、低恶性度患者新鲜肿瘤组织,进行FAP蛋白芯片分析,分析FAP与肿瘤临床病理特点及患者预后间的关系。**结果** 本研究共纳入98例符合标准的病例,通过免疫组化染色显示FAP表达于GSTs细胞的胞浆,阳性表达率为42.9%,在正常胃组织中不表达。在不同性别、年龄及核分裂象数的患者中,FAP表达差异无统计学意义(P 均 >0.05);而在不同肿瘤长径和危险度分级患者中,FAP表达差异有统计学意义(P 均 <0.05),长径较大和中高危危险度分级的肿瘤,FAP阳性表达率更高。FAP蛋白芯片分析结果显示,高恶性度GSTs组织中FAP表达量较在低恶性度GSTs组织的表达上调8.4倍。FAP表达与常规免疫组化指标之间无明显关联性。生存分析示:核分裂象数、肿瘤长径、术后服用伊马替尼(IM)及FAP表达,影响中高危GSTs患者无复发累积生存率(RFS)(P 均 <0.05)。Cox多因素回归示:核分裂象数、肿瘤长径、术后服用IM及FAP表达,是影响中高危GSTs患者RFS的独立因素(P 均 <0.05)。**结论** FAP表达于GSTs细胞的胞浆,而在正常胃组织中不表达。FAP可辅助评估中高危GSTs患者的预后。

【关键词】 胃间质瘤 FAP 预后

FAP Expression and Its Association with the Prognosis of Gastric Stromal Tumors TANG Su-min, SHEN Chao-yong, YIN Yuan, YIN Xiao-nan, CAI Zhao-lun, CHEN Zhi-xin, ZHANG Bo[△]. Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: hxwckw@126.com

【Abstract】 Objective To determine the association of FAP expression with the prognosis of gastric stromal tumors (GSTs). **Methods** Paraffin-embedded GSTs samples were collected from January 2010 to December 2013 in the department of pathology of our hospital. FAP expression was examined by immunohistochemistry staining. Its correlations with clinical pathological characteristics and prognosis of GSTs were analyzed. **Results** A total of 98 cases were included in this study. FAP was expressed in the cytoplasm of GSTs cells, with a positive rate of 42.9%. No FAP expression was found in normal gastric tissues. No differences of FAP expression were found in patients with different gender, age and tumor mitotic counts ($P>0.05$). Tumor diameter and risk classification were associated with FAP expression ($P<0.05$). Higher levels of FAP expression were found in larger and higher risk tumors. No significant correlations between FAP expression and routine immunohistochemical markers were found. Log-rank univariate survival analysis showed that mitotic counts, tumor size, postoperative IM and FAP expression were associated with recurrence free survival of GSTs patients with intermediate-high risks ($P<0.05$). Cox multivariate survival analysis showed that mitotic counts, tumor size, postoperative IM and FAP were independent predictors for the prognosis of GSTs patients with intermediate-high risks ($P<0.05$). **Conclusion** FAP is expressed in the cytoplasm of gastric GIST cells, but not in normal gastric tissues. FAP is a predictor for the prognosis of GSTs patients with intermediate-high risks.

【Key words】 Gastric stromal tumors FAP Prognosis

成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein,FAP)为Ⅱ型跨膜丝氨酸蛋白酶,参与多种疾病病理过程,在90%以上的人体上皮细胞癌组织中均有表达。FAP高表达于肿瘤相关的成纤维细

胞和部分肿瘤细胞中,而几乎不出现在正常组织中^[1]。作为潜在的生物标志物及肿瘤治疗靶点,FAP对肿瘤的研究具有重要意义^[2]。当前,蛋白芯片技术因其高通量、高特异性和敏感性的特点,在蛋白质分析中被广泛应用。因此,本研究采用蛋白芯片技术筛查胃间质瘤(gastric stromal tumors,GSTs)生物学行为相关蛋白分子,并联合免疫组化

* 国家自然科学基金(No.81572931)资助

[△] 通信作者, E-mail: hxwckw@126.com

方法分析 GSTs 组织是否存在 FAP 表达及其与肿瘤临床病理特点和患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 病例收集

收集 2010 年 1 月至 2013 年 12 月于我院手术切除并存档于病理科的 GSTs 和瘤旁正常胃组织石蜡标本以及患者相关的临床病理资料,包括年龄、性别、肿瘤长径、核分裂象数、常规免疫组织化学指标(CD117、Dog-1、CD34、S-100、SMA 及 Desmin)及危险度分级(参照文献^[3]进行分级)。纳入标准:①经术后病理检查确诊为 GSTs;②年满 18 岁的成年患者;③原发肿瘤组织在术中被完整切除;④可获得完整的临床病理资料。排除标准:①高龄、孕妇、哺乳期妇女;②同时合并其他系统严重疾病的患者;③复发转移患者;④接受新辅助治疗患者;⑤随访期间失访的患者。

1.2 蛋白芯片分析

临床获取 4 例 GSTs 患者新鲜肿瘤组织,高、低恶性度各两例,进行蛋白芯片分析。样品制备:肿瘤组织称重,切小块放入管中,加入蛋白质抽提试剂,用匀浆器低速匀浆至组织完全裂解,于离心机离心,上清液立刻转移入新的离心管中保存待用,弃去沉淀;3,4 二甲酸喹啉(bicinchoninic acid,BCA)法蛋白质定量:以校正过的 BSA 标准蛋白测量值对其质量浓度($\mu\text{g/mL}$)做图绘制标准曲线,使用标准曲线定量待测样品蛋白浓度;蛋白分子检测:膜芯片经封闭、孵育后进行检测反应,X-射线胶片曝光,将胶片上的图像转换为灰度 TIFF 格式的图片,采用 ScanAlyze 软件进行图像分析和数据采集。所需主要试剂盒有细胞及组织总蛋白抽提试剂盒(KangChen KC-415)、BCA 蛋白质定量试剂盒(KangChen KC-430)及 RayBio[®]人细胞因子抗体芯片试剂盒。具体操作过程按试剂盒说明书进行。采用芯片上蛋白的标准值,将高、低恶性度两组间 GSTs 组织中上调 2.0 倍及以上和下调至 1/2 及以下的蛋白分子进行聚类分析,并导出聚类分析图展示差异蛋白。

1.3 免疫组化

免疫组化主要操作过程:所有石蜡标本均经切片、梯度乙醇水化及抗原修复过程。应用 DAKO Envision System(二步法)进行组织染色并封片。兔抗人 FAP 多克隆抗体(英国 Abcam 公司)按 1:100 稀释。

FAP 免疫组化结果判定^[4]:由两位病理科医师在不了解相关临床病理参数和患者预后的情况下,对 FAP 表达情况进行独立判断。随机选择 10 个代表性高倍视野($\times 400$)计算 FAP 阳性染色细胞百分比,不同百分比计分如下:0 分(0%),1 分(1%~10%),2 分(11%~50%),3 分($>50\%$);不同染色强度计分如下:0 分(无色),1 分(淡黄),2 分(棕黄),3 分(棕褐)。最终结果为二者计分相乘, ≤ 3 分计为阴性, > 3 分计为阳性。常规免疫组织化学指标判定:由我院经验丰富的病理科医师在肿瘤被切除送病检后按各指标现行标准进行判定。

1.4 随访

随访方式包括门诊复查、电话、书信等,记录患者复查、恢复和预后情况。对口服伊马替尼(IM)患者每两周或 1 个月行血生化、血常规等实验室检查,所有患者,每三个月或半年行一次腹部 CT 或 MRI 或超声等影像学检查。无复发生存时间(RFS)定义为肿瘤诊断明确并被完全切除(切缘证实为病理学阴性)至复发或最后一次随访的时间。

1.5 统计学方法

计数资料使用率表示,采用卡方检验行差异性分析。计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用卡方检验行分类变量比较;采用 Person 联列系数进行相关分析,采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验行生存分析,对差异有统计学意义的变量再行 Cox 多因素回归。 $\alpha_{\text{双侧}} = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床病理资料

共纳入 98 例符合标准的病例,平均年龄为(57.3 ± 11.5)岁(25~78 岁),男女比例为 1:1.1。肿瘤平均长径为(6.4 ± 3.4)cm(1~18 cm),核分裂象数 $\leq 10/50$ HPF 者共 67 例(68.4%)。CD117、Dog-1、CD34、S-100、SMA 及 Desmin 阳性率分别为 93.9%、96.9%、75.5%、9.2%、13.3%、4.1%。腹痛、腹部包块及黑便为患者主要首发症状,少部分患者为体检时偶然发现。共 91 例(92.9%)患者接受了开腹手术,其中联合脏器切除 9 例(为联合脾切除或膈肌部分切除);腹腔镜手术 6 例(6.1%);腹腔镜和内镜联合切除术 1 例(1.0%)。术中肿瘤均未破裂。中高危患者共 72 例(73.5%),其中术后有 17 例接受 IM 辅助治疗,中位治疗时间为 25 月(13~37 月)。本组患者口服 IM 最常见的副反应为水肿,皮疹、白细胞减少、贫血等偶见于部分患者,但所有

副反应患者均可耐受。

2.2 蛋白芯片分析及免疫组化结果

蛋白芯片结果显示:与低恶性度 GSTs 相比,高恶性度 GSTs 组织 FAP 表达量上调 8.4 倍。对高、低恶性度两组间 GSTs 组织中上调 2.0 倍及以上和下调至 1/2 及以下的蛋白分子进行聚类分析,聚类分析图显示高恶性度病例聚为一组、低恶性度病例聚为一组(图 1)。免疫组化染色结果表明:FAP 在 GSTs 组织细胞中的表达定位于胞浆,阳性表达率为 42.9%(42/98),而在正常胃组织中 FAP 不表达(图 2)。

2.3 GSTs 组织细胞中 FAP 表达情况与肿瘤临床病理特点之间的关系

女性、55 岁以下、核分裂象数>10/50 HPF 的患者,GSTs 组织细胞中 FAP 阳性表达率均较高,但差异并无统计学意义;而在不同长径肿瘤和危险度分级的 GSTs 组织细胞中,FAP 阳性表达率差异有统计学意义($P<0.05$),长径>5 cm、中高危危险度

分级的肿瘤,FAP 阳性表达率较高(表 1)。

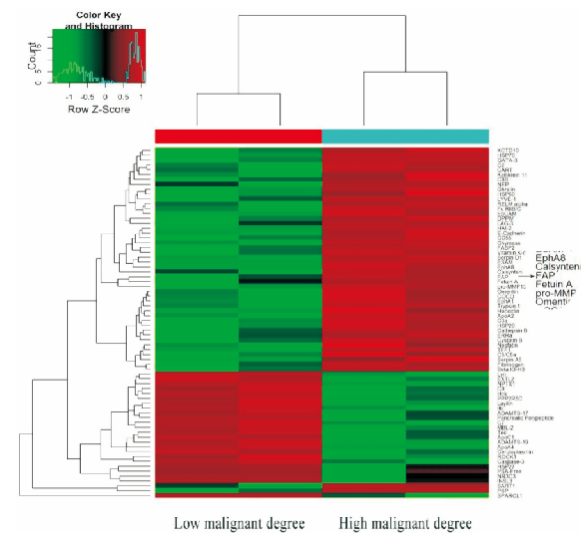


图 1 聚类分析图

Fig 1 Hierarchical clustering diagram

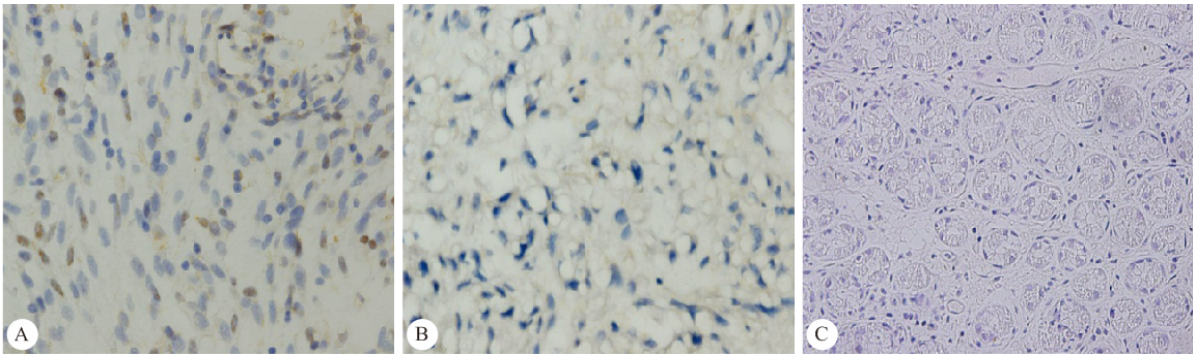


图 2 FAP 在 GSTs 组织中的表达情况。二步法 ×400

Fig 2 FAP expression in tissues of GSTs, DAKO Envision System ×400

A: FAP-positive expression in GSTs; B: FAP-negative expression in GSTs; C: FAP-negative expression in normal gastric tissues

表 1 FAP 表达情况与 GSTs 患者临床病理参数的关系

Table 1 FAP expression and clinical features of patients with GSTs

Parameter	n	FAP/case (%)		χ^2	P
		+	—		
Sex				2.865	0.091
Male	47	16 (34.0)	31 (66.0)		
Female	51	26 (51.0)	25 (49.0)		
Age				0.340	0.560
<55 yr.	48	22 (45.8)	26 (54.2)		
≥55 yr.	50	20 (40.0)	30 (60.0)		
Mitotic counts				2.658	0.103
≤10/50 HPF	67	25 (37.3)	42 (62.7)		
>10/50 HPF	31	17 (54.8)	14 (45.2)		
Tumor diameter				4.689	0.030
≤5 cm	61	21 (34.4)	40 (65.6)		
>5 cm	37	21 (56.8)	16 (43.2)		
Risk classification				8.066	0.005
Very low-low	26	5 (19.2)	21 (80.8)		
Intermediate-high	72	37 (51.4)	35 (48.6)		

2.4 FAP 与 GSTs 常规免疫组化指标表达的关联性

GSTs 组织细胞中 FAP 与 CD117、Dog-1、CD34、S-100、SMA、Desmin 阳性表达一致率分别为：39.8%、40.8%、29.6%、7.1%、5.1%、3.1%。FAP 表达与常规免疫组化指标之间无关(表 2)。

2.5 FAP 表达情况与 GSTs 患者预后之间的关系

本研究末次随访时间为 2016 年 8 月,中位随访时间为 50 月,复发或转移 20 例,死亡 6 例。Log-rank 检验(图 3)示:核分裂象数、肿瘤长径、术后是否服用 IM 及 FAP 是否表达会影响中高危 GSTs 患者 RFS(P 均 <0.05)。Cox 多因素回归(表 3)示:核分裂象数、肿瘤长径、术后服用 IM 及 FAP 表达,是影响中高危 GSTs 患者 RFS 的独立因素(P 均 <0.05)。核分裂象数高、肿瘤大、术后未服用 IM 及 FAP 表达是影响患者预后的危险因素。

表 2 FAP 与 GSTs 常规免疫组化指标的关联性					
Table 2 FAP and routine immunohistochemical markers in GSTs					
Marker	<i>n</i>	FAP/case		χ^2	<i>P</i>
		+	−		
CD117				0.133	0.715
+	92	39	53		
−	6	3	3		
Dog-1				0.716	0.397
+	95	40	55		
−	3	2	1		
CD34				1.660	0.198
+	74	29	45		
−	24	13	11		
S-100				2.345	0.126
+	9	7	2		
−	89	35	54		
SMA				0.118	0.731
+	13	5	8		
−	85	37	48		
Desmin				1.759	0.185
+	4	3	1		
−	94	39	55		

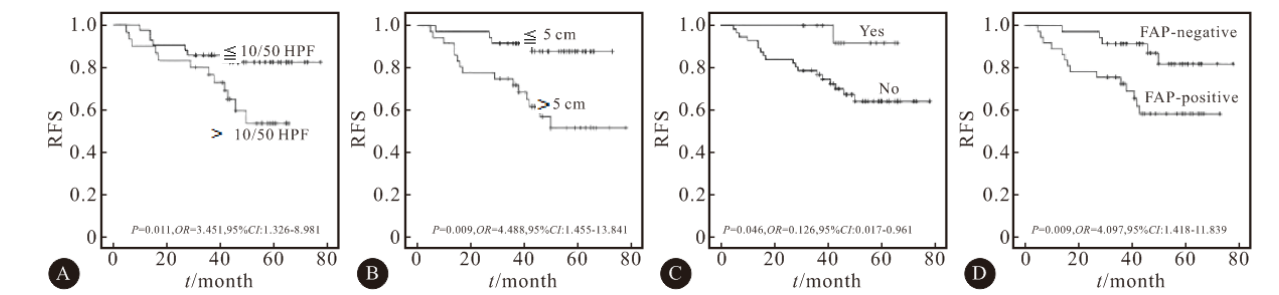


图 3 中高危 GSTs 患者中核分裂象数、肿瘤长径、IM 治疗、FAP 与预后

Fig 3 Mitotic counts (A), tumor diameter (B), IM treatment (C) and FAP (D) on recurrence-free survival (RFS) of patients with GSTs in intermediate-high risks

表 3 中高危 GSTs 患者 RFS 的 Cox 回归分析					
Table 3 Cox regression analysis on RFS of patients with GSTs in intermediate-high risks					
Parameter	3-year RFS/%	5-year RFS/%	Cox regression analysis of RFS		
			HR	95% CI	<i>P</i>
Mitotic counts					
≤10/50 HPF	85.7	82.4			
>10/50 HPF	76.5	53.6	3.451	1.326-8.984	0.011
Tumor diameter					
≤5 cm	91.7	87.8			
>5 cm	72.0	51.9	4.488	1.455-13.841	0.009
IM treatment					
Yes	100	91.7			
No	76.7	64.1	0.126	0.017-0.961	0.046
FAP					
−	91.4	82.0			
+	72.6	58.4	4.097	1.418-11.839	0.009

HR: Harzard ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GISTs)是消化道常见的间叶源性肿瘤,最常起源于胃部,年发病率约为 1/10 万~2/10 万^[5-6]。目前,

手术是 GISTs 治疗的主要方式,对于失去根治性切除肿瘤机会的晚期患者,酪氨酸激酶受体抑制剂(TKIs)如 IM 等的应用,获得了显著的临床疗效,明显改善了此类患者的预后。但是,多数患者最终会发生耐药而致肿瘤进展。尽管目前多种危险度评判

标准能在一定程度上指导临床治疗及评估预后,然而均不能揭示 GISTs 恶性的本质。这些现有的标准仅仅依靠 GISTs 患者的临床病理特征而制定,而众多报道揭示多种蛋白分子标志物参与 GISTs 发生发展过程,例如抑瘤性分子有 PTEN、P53、CD9 等,成瘤性分子有 CD133、Ki-67、MMP-14 等。因此,进一步研究 GISTs 恶性的分子标记物,并深入探讨其与预后的关系具有重要意义。

FAP 作为癌相关成纤维细胞(CAFs)的特异性标志物,参与细胞外基质的重塑和血管形成,进而促进肿瘤的侵袭转移。KRAMAN 等^[7]发现,FAP 还是肿瘤微环境中重要的免疫抑制成分,可干扰机体抗肿瘤免疫效应,在肿瘤微环境中发挥重要的免疫抑制作用。因此,FAP 在多种肿瘤性疾病中被研究,且发现 FAP 表达高低可作为预测肿瘤恶性行为的重要考量因素^[8-10]。鉴于 FAP 几乎只表达于肿瘤组织的特性,其与 GISTs 的关系值得我们进一步探究。当前,在 GISTs 中尚未见关于 FAP 的报道,本研究通过蛋白芯片分析技术发现,正常胃组织中 FAP 并无表达,而对于不同恶性度 GSTs,组织细胞 FAP 表达差异显著,在高恶性度 GSTs 细胞中 FAP 表达水平较高。

本组石蜡切片免疫组化染色显示,FAP 在正常胃组织中不表达,而在 GSTs 中阳性表达率为 42.9%,并且定位于组织细胞的胞浆,这与张红霞等^[11]报道的一致。另外,FAP 与常规免疫组化指标(CD117、Dog-1、CD34、S-100、SMA、Desmin)之间表达情况无明显联系。分析 FAP 与 GSTs 临床病理特点关系显示,在不同性别、年龄及核分裂象数中,肿瘤组织细胞 FAP 表达差异并无统计学意义,而当 GSTs 长径较大、危险度级别较高时,FAP 阳性表达率也随之增高($P<0.05$)。当 GSTs 体积较大时,容易发生缺血坏死并且常常侵犯周围器官,术中如果操作不慎,肿瘤破裂的可能性极大。此外,肿瘤长径是影响 GSTs 患者预后的独立危险因素,并且是肿瘤危险度分级标准的重要参考指标^[12]。因此,FAP 在长径较大、危险度级别较高的 GSTs 中高表达,提示 FAP 可能是 GSTs 恶性行为的促进因素。FAP 这种促进作用在多种其它肿瘤中也被证实,例如在结直肠癌中,高表达的 FAP 促进肿瘤生长、进展和复发,并且 FAP 与淋巴结转移之间具有重要联系^[13]。

对于中高危 GSTs 患者,IM 辅助治疗可延长

RFS,使患者生存获益,目前相关指南推荐中高危患者术后服用 IM。但是,该药可产生一定的副反应,长期服用也可致继发耐药现象的发生,这使得准确评估 GSTs 恶性度和复发概率成为辅助治疗的重要依据。然而根据目前危险度分级标准,中高危险度 GSTs 中仍有部分患者复发率低,预后好^[14]。对于此类患者,实施辅助治疗或辅助治疗时间过长不仅会造成不必要的经济负担,而且可能导致药物不良反应的发生,降低患者生存质量,对患者预后无益处。而对本组 72 例中高危险度 GSTs 患者分析发现,FAP 阳性表达患者 3 年、5 年 RFS 均较低,FAP 阳性表达是影响中高危患者无复发生存的独立危险因素(风险比为 4.097, $P=0.009$)。由此可见,FAP 可作为评估 GSTs 恶性行为的参考指标,有益于临床上对患者实施理想的个体化治疗。

针对 FAP 只表达于肿瘤组织这一特异性,FAP 靶向治疗也被相关学者深入研究,有报道^[15]示 FAP 靶向治疗可在取得良好的抗肿瘤效果同时,减轻机体的副反应。本研究显示 FAP 在正常胃组织中不表达,这或许提示 FAP 靶向治疗是发生 IM 继发耐药后具有前景的 GSTs 治疗策略。但是,关于 FAP 在 GSTs 发生发展过程中精确的作用机制尚不清楚,该蛋白分子值得我们进一步去探究。

参 考 文 献

- [1] BAIRD SK, ALLAN L, RENNER C, *et al.* Fibroblast activation protein increases metastatic potential of fibrosarcoma line HT1080 through upregulation of integrin-mediated signaling pathways. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32 (5):507-516.
- [2] HAMSON EJ, KEANE FM, THOLEN S, *et al.* Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics Clin Appl*, 2014, 8(5/6):454-463.
- [3] JOENSUU H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, 2008, 39 (10): 1411-1419.
- [4] YUAN D, LIU B, LIU K, *et al.* Overexpression of fibroblast activation protein and its clinical implications in patients with osteosarcoma. *J Surg Oncol*, 2013, 108(3):157-162.
- [5] NISHIDA T, BLAY JY, HIROTA S, *et al.* The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*, 2015, 19(1):1-12.
- [6] 陈家驹,沈朝勇,陈卉娇,等. 179 例胃肠间质瘤临床病理特征及基因突变类型分析. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47 (2):275-278.

(下转第 262 页)

患儿预后不良风险仍高,对 VE 后 SEP 患儿癫痫控制情况和临床预后的相关因素研究存在样本量局限,结果缺乏一致性,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] MISRA UK, TAN CT, KALITA J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia*,2008,49(Suppl 6):13-18.
 - [2] MICHAEL BD, SOLOMON T. Seizures and encephalitis: Clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia*,2012,53(Suppl 4): 63-71.
 - [3] ANNEGERS JF, HAUSER WA, BEGHI E, *et al.* The risk of unprovoked seizures following encephalitis and meningitis. *Neurology*,1988,38(9):1407-1410.
 - [4] YOSHIOKA M, KUROKI S, MIZUE H. Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy. *Acta Paediatr Jpn*,1989,31(4):480-483.
 - [5] 张玉琴,张培元,刘丽珍. 儿童病毒性脑炎继发癫痫危险因素及预后分析. *天津医药*,2007,35(3):182-184.
 - [6] 吴永忠,裴 荔,盛学梅. 病毒性脑炎患儿恢复期癫痫的临床表现及高危因素分析. *中国实用神经疾病杂志*,2014,17(1):18-20.
 - [7] LEE WT, YU TW, CHANG WC, *et al.* Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol*,2007,11(5):302-309.
 - [8] LIN KL, LIN JJ, HSIA SH, *et al.* Effect of antiepileptic drugs for acute and chronic seizures in children with encephalitis. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139974 [2016-04-12]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139974>.
 - [9] STEINER I, BUDKA H, CHAUDHURIA, *et al.* Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol*,2010,17(8):999-1009.
 - [10] KNEEN R, MICHAEL BD, MENSON E, *et al.* Management of suspected viral encephalitis in children—Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *J Infect*,2012,64(64):449-477.
 - [11] BERG AT, BERKOVIC SF, BRODIE MJ, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology,2005-2009. *Epilepsia*,2010,51(4):676-685.
 - [12] 徐 玮,张 燕,贾 慧. 病毒性脑炎近期与远期预后分析. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*,2013,3(5):17-21[2015-12-03]. <http://zhkjbykfz.paperonce.org/oa/DArticle.aspx?type=view&id=20130505>.
 - [13] 张喜凤,张春秀,石红蕾,等. 磁共振成像在重症病毒性脑炎患儿中的应用. *中国当代儿科杂志*,2008,10(4):543-544.
 - [14] CHEN YJ, FANGPC, CHOW JC. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J Child Neurol*,2006,21(12):1047-1051.
 - [15] 纪 青,周小桢. 小儿病毒性脑炎预后影响因素的 logistic 回归分析. *神经损伤与功能重建*,2015,10(4):344-346.
(2016-07-15 收稿,2016-09-17 修回)
- 编辑 吕 熙
-
- (上接第 238 页)
- [7] KRAMAN M, BAMBROUGH PJ, ARNOLD JN, *et al.* Suppression of antitumor immunity by stromal cells expressing fibroblast activation protein- α . *Science*,2010,330(6005):827-830.
 - [8] WANG H, WU Q, LIU Z, *et al.* Downregulation of FAP suppresses cell proliferation and metastasis through PTEN/PI3K/AKT and Ras-ERK signaling in oral squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis*,2014,5(4):e1155[2016-06-15]. <http://www.nature.com/cddis/journal/v5/n4/full/cddis2014122a.html>. doi:10.1038/cddis.2014.122.
 - [9] ARIGA N, SATO E, OHUCHI N, *et al.* Stromal expression of fibroblast activation protein/seprase, a cell membrane serine proteinase and gelatinase, is associated with longer survival in patients with invasive ductal carcinoma of breast. *Int J Cancer*,2001,95(1):67-72.
 - [10] RAMIREZ-MONTAGUT T, BLACHER NE, SVIDERSKAYA EV, *et al.* FAP α , a surface peptidase expressed during wound healing, is a tumor suppressor. *Oncogene*,2004,23(32):5435-5446.
 - [11] 张红霞,郭佑民. 成纤维细胞活化蛋白(FAP)的研究进展. *现代肿瘤医学*,2010,18(9):1866-1869.
 - [12] 杨弘鑫,陈海宁,张 波,等. 349 例胃肠道间质瘤的预后影响因素分析. *四川大学学报(医学版)*,2013,44(1):155-158.
 - [13] WIKBERG ML, EDIN S, LUNDBERG IV, *et al.* High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis. *Tumour Biol*,2013,34(2):1013-1020.
 - [14] KIM MC, YOOK JH, YANG HK, *et al.* Long-term surgical outcome of 1057 gastric gISTs according to 7th UICC/AJCC TNM system: multicenter observational study from Korea and Japan. *Medicine (Baltimore)*,2015,94(41): 2085-2094.
 - [15] 张 莉,陈扬扬,祝先潮,等. 一种靶向 FAP 的蛋白疫苗设计及其抗肿瘤保护研究. *安徽师范大学学报(自然科学版)*, 2014,37(4):366-370.
(2016-11-03 收稿,2016-12-28 修回)
- 编辑 汤 洁