

文章编号 1006-8147(2014)05-0342-04

论著

Axl 及其配体 Gas6 在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌中的表达和意义

黄小娟, 王俊艳, 齐文慧, 王立, 王世忠

(天津医科大学组织学与胚胎学教研室, 天津 300070)

摘要 目的:探讨 Axl 及其配体 Gas6 在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌中的表达及临床意义。方法:免疫组化 En Vision 法检测 121 例恶性、交界性及良性卵巢上皮性肿瘤标本中 Axl 和 Gas6 的表达。结果:II 型卵巢癌中 Axl 的阳性表达率显著高于 I 型卵巢癌 (73.7% vs 43.8%, $P < 0.01$);前者 Gas6 的表达率也显著高于后者 (89.5% vs 68.8%, $P < 0.05$)。恶性卵巢肿瘤中 Axl 及 Gas6 的阳性表达率高于交界性及良性肿瘤 ($P < 0.05$)。上皮性卵巢癌组织中 Axl 和 Gas6 的高表达与 FIGO 分期、远处转移及淋巴结转移密切相关 ($P < 0.05$)。上皮性卵巢癌中 Axl 与 Gas6 的表达存在正相关性 ($\chi^2 = 4.033$, $r = 0.217$; $P < 0.05$)。结论:Axl 及其配体 Gas6 是 II 型卵巢癌分子标志物,二者的高表达与卵巢肿瘤恶性程度及肿瘤转移密切相关,两者结合可用作卵巢肿瘤转移及疾病进展的预测指标。

关键词 上皮性卵巢癌; Axl; 生长停滞特异性蛋白 6

中图分类号 R730.23

文献标志码 A

Expression of Axl and its ligand in type I and II epithelial ovarian carcinoma and its clinical significance

HUANG Xiao-juan, WANG Jun-yan, QI Wen-hui, WANG Li, WANG Shi-zhong

(Department of Histology and Embryology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract **Objective:** To examine the expression and the clinical significance of receptor tyrosine kinase Axl and its ligand Gas6 in type I and II epithelial ovarian carcinoma. **Methods:** Immunohistochemical method was used to detect Axl and Gas6 in 121 malignant, borderline and benign epithelial ovarian tumor specimens. **Results:** Positive expression of Axl and Gas6 in type II ovarian cancer was significantly higher than that in type I. Expression of Axl and Gas6 in ovarian cancer was higher than control groups. Expression of Axl and Gas6 in ovarian cancer was closely correlated with FIGO stage, remote metastasis and lymph node metastasis. Furthermore, a positive correlation was found between Axl and Gas6 expressions in ovarian cancer. **Conclusion:** Axl and its ligand Gas6 are markers of type II ovarian cancer. Their high expressions are closely correlated with tumor malignancy degree and metastasis and they can be used to predict the metastasis and progression of epithelial ovarian tumor.

Key words epithelial ovarian carcinoma; Axl; growth arrest-specific protein 6

Shih 等^[1]提出了上皮性卵巢癌的二元论模型理论,将其分为 I 型和 II 型。近年来许多形态学研究、分子遗传学研究以及临床病理学研究支持了这一理论。近年来有研究报道受体酪氨酸激酶 Axl 及其配体生长停滞特异性蛋白 6 (growth arrest-specific protein 6, Gas6) 在多种肿瘤中高表达,在肿瘤的发生发展中发挥作用。国内关于二者在卵巢癌方面的研究报道甚少。本实验用免疫组化的方法检测受体酪氨酸激酶 Axl 及其配体蛋白 Gas6 在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌中的表达情况并分析它们与卵巢上皮性肿瘤临床病理参数的关系,探讨它们在卵巢上皮性肿瘤中的意义,从而为肿瘤患者提供新的靶向治疗方法。

作者简介 黄小娟 (1987-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤的血管生成机制和胚胎发育;通信作者:王俊艳, E-mail: junyan73@hotmail.com。

1 材料与方法

1.1 一般资料 收集天津市肿瘤医院 2005 年 1 月-2010 年 12 月手术切除、有完整临床病理资料的卵巢癌标本 86 例。按照 Kurman 和 Shih^[2]描述的标准分为 I 型和 II 型。浆液性肿瘤 38 例,黏液性肿瘤 19 例,子宫内膜样肿瘤 29 例。FIGO 分期为 I~II 期 31 例, III~IV 期 55 例。58 例伴有腹水, 61 例发生远处转移, 23 例累及淋巴结。患者年龄 22~83 岁,平均年龄 57.5 岁,中位年龄 57 岁。全部病例均为原发性卵巢癌,术前均无放疗、化疗及免疫治疗史,所选病例均未合并其他的恶性肿瘤。经两位高年资病理医师复阅切片,不一致病例由第三名病理医师进行评估,最后讨论达成共识。实验以 15 例交界性卵巢肿瘤和 20 例良性卵巢肿瘤作为对照。

1.2 试剂 兔抗人 Axl 单克隆抗体:美国 CST (Cell Signaling Technology) 公司生产,批号为 8661S, pH6.0

柠檬酸钠修复液高压修复, 稀释度 1:150; Signal-Stain[®] 抗体稀释液: 美国 CST 公司生产, 批号为 8112S; 兔抗人 Gas6 多克隆抗体: 英国 Abcam 公司生产, 批号为 ab136249, pH6.0 柠檬酸钠修复液高压修复, 稀释度 1:100; 辣根过氧化物酶标记羊抗兔抗体: 北京中杉金桥生物技术有限公司生产, 批号为 ZB-2301, 稀释度 1:500; 浓缩型 DAB 试剂盒: 北京中杉金桥生物技术有限公司生产, 批号为 ZLI-9019; 0.01 mol/L pH 7.4 PBS 磷酸盐缓冲液、二甲苯、苏木精-伊红试剂、乙醇。

1.3 仪器 LeicaH1220 展片机; Leica1560 切片机; AB104-S 型电子分析天平; 电热鼓风恒温干燥箱; Motic BA400 型光学显微镜; Motic Images Advanced3.2 版图像分析软件。

1.4 实验方法 所有标本经 10% 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 4 μm 厚度连续切片后分别进行 HE 染色和免疫组化染色。免疫组化染色采用 En Vision 二步法, 切片常规梯度脱蜡水化后进行 110 $^{\circ}\text{C}$ 高压修复 4 min, 3% H_2O_2 封闭内源性过氧化物酶, PBS 缓冲液洗涤, 依次加入稀释的一抗(4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜)和二抗(37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min), DAB 显色, 苏木精复染。

1.5 免疫组织化学对照实验 用 PBS 代替一抗作为阴性对照, Axl 用 CST 公司提供的 NCI-H1299 作为阳性对照, Gas6 用乳腺癌阳性组织作为阳性对照。

1.6 结果判断 Axl 和 Gas6 阳性染色均为棕黄色或棕褐色颗粒, 免疫组化染色结果采用 H-Score 评分系统进行判定: $\text{H-Score} = \text{阳性染色强度} \times \text{阳性细胞百分率}$ (即 100 个细胞中阳性细胞的数目)。在低倍镜(10 \times 10)下观察选择有代表性的区域, 然后高倍镜选 10 个视野, 每个视野下计数 100 个细胞, 计算阳性细胞百分率。阳性强度分为阴性(0 分)、弱阳性(1 分)、中等阳性(2 分)和强阳性(3 分)。相乘结果 ≤ 50 为“-”, 51~100 为“+”, 101~200 为“++”, 201~300 为“+++”。以“+、++、+++”均为阳性来定义阳性率。

1.7 统计学处理 运用 SPSS17.0 统计软件包进行统计学分析。实验数据在两组之间阳性率的比较采用四格表 χ^2 检验; 在 3 个或 3 个以上组别之间阳性率的比较采用行 \times 列表 χ^2 检验; 或者 Fisher 精确概率法。采用 Spearman 相关分析变量间的关联程度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Axl 和 Gas6 在卵巢上皮性肿瘤中的表达 (1) Axl 表达于细胞膜和细胞质, 为棕黄色或棕褐色颗

粒(图 1)。阴性对照未见特异性的阳性染色。II 型卵巢癌 Axl 的阳性表达率显著高于 I 型卵巢癌, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 从卵巢良性到交界性肿瘤到 I 型恶性肿瘤再到 II 型恶性肿瘤中, Axl 表达水平呈逐渐上升的趋势, 除良性与交界性肿瘤比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各组两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。(2) Gas6 的阳性表达定位于细胞质内, 为棕黄色或棕褐色颗粒(图 2)。阴性对照未见特异性的阳性染色。II 型卵巢癌 Gas6 的阳性表达水平显著高于 I 型卵巢癌, 两者比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 从卵巢良性到交界性肿瘤到 I 型恶性肿瘤再到 II 型恶性肿瘤中, Gas6 表达水平亦呈逐渐上升的趋势, 且两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。

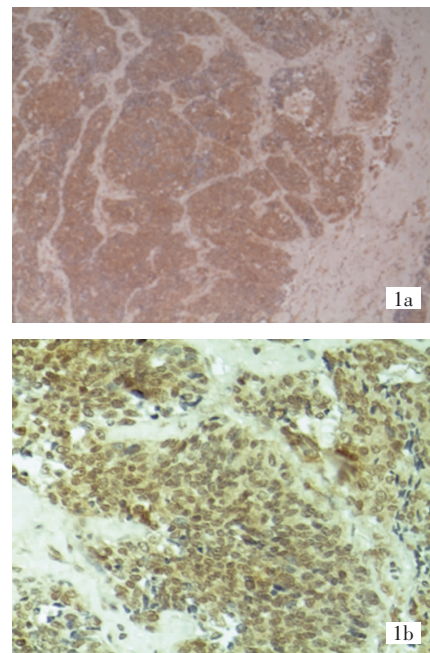


图 1 Axl 在 I 型(1a)(+++)和 II 型(1b)(+++)上皮性卵巢癌中的表达(En Vision, 1a $\times 100$; 1b $\times 400$)

Fig 1 Immunohistochemical expression of Axl in type I (1a) and II (1b) epithelial ovarian carcinoma (En Vision, 1a $\times 100$; 1b $\times 400$)

表 1 Axl 在不同组别卵巢上皮性肿瘤中的表达情况

Tab 1 Expression of Axl in epithelial ovarian tumor among different groups

分组	总例数	阴性例数	阳性例数			阳性率/%	χ^2	P
			+	++	+++			
II 型卵巢癌	38	10	6	16	6	73.7		
I 型卵巢癌	48	27	2	9	10	43.8	7.753	0.005 ^a
交界性卵巢肿瘤	15	13	1	0	1	13.3	4.562	0.033 ^b
良性卵巢肿瘤	20	18	1	1	0	10.0	0.094	1.000 ^c

^a I 型和 II 型卵巢癌比较; ^b 交界性卵巢肿瘤和 I 型卵巢癌比较; ^c 良性和交界性卵巢肿瘤比较

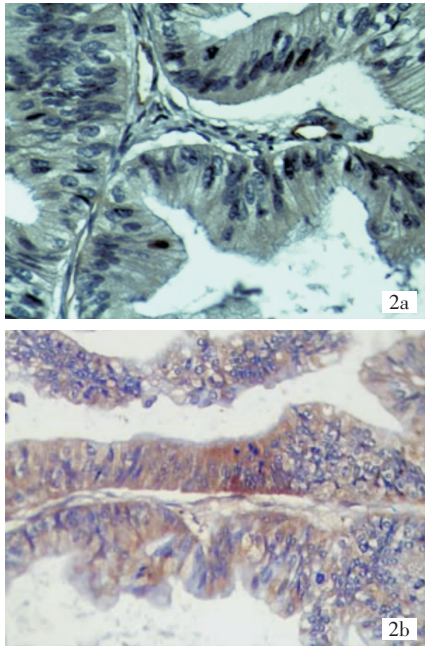


图 2 Gas6 在 I 型(2a)(+)和 II 型(2b)(+++上皮性卵巢癌中的表达(En Vision,×400)

Fig 2 Immunohistochemical expression of Gas6 in type I (2a)and II (2b) epithelial ovarian carcinoma (En Vision,×400)

表 2 Gas6 在不同组别卵巢上皮性肿瘤中的表达情况

Tab 2 Expression of Gas6 in epithelial ovarian tumor among different groups

分组	总例数	阴性例数	阳性例数			阳性率/%	χ^2	P
			+	++	+++			
II 型卵巢癌	38	4	19	8	7	89.5		
I 型卵巢癌	48	15	15	9	9	68.8	5.292	0.021 ^a
交界性卵巢肿瘤	15	9	2	2	2	40.0	4.006	0.045 ^b
良性卵巢肿瘤	20	19	0	1	0	5.3	6.563	0.027 ^c

^a I 型和 II 型卵巢癌比较; ^b 交界性卵巢肿瘤和 I 型卵巢癌比较; ^c 良性和交界性卵巢肿瘤比较

2.2 Axl 和 Gas6 的表达与恶性卵巢上皮性肿瘤临床病理特征的关系 (1)FIGO 分期为Ⅲ~Ⅳ级组 Axl 的阳性表达高于 I~II 级组($P<0.01$);有腹水组高于无腹水组($P<0.01$);有淋巴结转移组高于无转移组 ($P<0.01$);有远处转移组高于无转移组 ($P<0.01$)。Axl 的阳性表达在不同的年龄、病理类型和肿瘤大小中无统计学意义 ($P>0.05$)(表 3)。(2)FIGO 分期为Ⅲ~Ⅳ级组 Gas6 的阳性表达高于 I~II 级组 ($P<0.01$);有远处转移组高于无转移组($P<0.05$);有淋巴结转移组高于无转移组($P<0.05$)。Gas6 的阳性表达在不同的年龄、病理类型、肿瘤大小及有无腹水中无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

2.3 恶性卵巢上皮性肿瘤中 Axl 与 Gas6 表达的相关性 上皮性卵巢癌中 Axl 与 Gas6 的表达存在正相关关系($\chi^2=4.033, P=0.045; P<0.05$),并且 Spear-

man 列联系数 $r=0.217(P=0.045; P<0.05)$ (表 4)。

表 3 Axl 与 Gas6 的阳性表达与恶性卵巢上皮性肿瘤临床病理特征的关系

Tab 3 Relationship between the positive expression of Axl and Gas6 in malignant epithelial ovarian tumor and clinico-pathological parameters

临床病理特征	n	Axl		χ^2	P	Gas6		χ^2	P
		阳性例数	阳性率/%			阳性例数	阳性率/%		
年龄									
<60 岁	49	27	55.1	0.163	0.686	37	75.5	0.380	0.538
≥60 岁	37	22	59.5			30	81.1		
分类									
I 型	48	21	43.8	7.753	0.005	33	68.8	5.292	0.021
II 型	38	28	73.7			34	89.5		
病理类型									
浆液性	38	20	52.6	1.302	0.522	30	78.9	2.848	0.241
粘液性	19	10	52.6			17	89.5		
子宫内膜样	29	19	65.5			20	68.9		
肿瘤直径									
<10 cm	36	19	52.8	0.445	0.505	29	80.6	0.252	0.615
≥10 cm	50	30	60.0			38	76.0		
FIGO 分期									
I~II	31	11	35.5	9.135	0.003	18	58.1	11.088	0.001
III~IV	55	38	69.1			49	89.1		
腹水									
无	28	9	32.1	10.445	0.001	20	71.4	1.012	0.314
有	58	40	68.9			47	81.0		
远处转移									
无	25	6	24.0	15.636	0.000	16	64.0	3.960	0.047
有	61	43	70.5			51	83.6		
淋巴结转移									
无	63	30	47.6	8.415	0.004	45	71.4	5.744	0.017
有	23	19	82.6			22	95.7		

表 4 Axl 与 Gas6 在恶性卵巢上皮性肿瘤中表达情况的配对四格表

Tab 4 The correlation of Axl and Gas6 expression in epithelial ovarian cancer

Gas6	Axl		合计
	-	+	
-	12	7	19
+	25	42	67
合计	37	49	86

3 讨论

受体酪氨酸激酶 Axl 是 TAM 家族成员(包括 Tyro3 即 Sky、Axl 和 Mer)之一,1988 年从两个慢性粒细胞白血病病人中检测到 Axl,1991 年从慢粒白血病人和慢性骨髓增生性疾病病人克隆出 Axl 基

因。Axl 表达于多种器官及细胞,包括海马和小脑以及心脏、骨骼肌、肝脏、肾脏和睾丸,单核细胞、巨噬细胞、血小板、上皮细胞、内皮细胞、间叶细胞和造血细胞等。Axl 有着强大的致癌能力,它在乳腺癌、胃癌、结肠癌、食管癌、甲状腺癌、肝癌、前列腺癌、肺癌、神经胶质母细胞瘤等肿瘤中都有着高表达。Axl 调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、浸润和转移,是肿瘤生长与侵袭及新生血管生成的必需因子^[3-6]。2013 年 Chen 等^[7]报道 Axl 与卵巢癌的发生及转移密切相关。最近,BGB324 即 R428 作为一种 Axl 抑制剂,已经进入了 I 期临床试验,其它几种 Axl 抑制剂也正在发展中^[8]。

蛋白 Gas6 是由生长停滞特异性基因 6(growth arrest-specific gene 6)编码的分泌性蛋白,它是维生素 K 依赖性蛋白家族的一员,1988 年在生长停滞的胎鼠成纤维细胞表达上调的基因的筛选中发现该蛋白。蛋白 Gas6 是 TAM 家族共同的配体。在 TAM 家族 3 种受体中,Gas6 对 Axl 有着最高的亲和力,并且是 Axl 唯一已知的配体。Gas6 广泛表达在肺脏、心脏、肾脏、肠、内皮细胞、骨髓、血管平滑肌细胞和单核细胞。人类血浆中可检测到 Gas6。在人类子宫内膜癌、胃癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌等肿瘤中都发现了它的高表达。研究证明恶性肿瘤细胞可引导肿瘤浸润的白细胞产生 Gas6 而促进肿瘤生长^[9],通过释放生长因子、促血管生成细胞因子及蛋白酶促进肿瘤发展^[10]。Gas6 在肿瘤形成、增殖、恶性转化、侵袭以及转移过程中发挥着重要的作用^[11]。肿瘤活检 Gas6 染色可在临床实践中有效地评估疾病的发生以及监测疾病进展^[12]。由于 Gas6 是一种分泌蛋白,发展作用于 Gas6 的抗体将会是一种合理的治疗方法。

大多数研究都证明了 Gas6 能够促使肿瘤发生,但也存在相反结论的报道强调 Gas6 的功能发挥高度依赖于其所处的环境。有研究显示 Gas6 以剂量依赖方式抑制前列腺癌细胞系 PC3 和 DU145 的增殖^[13],而另一组研究在相同的细胞系却得出了相反的结果^[14]。Cormack 等^[15]研究指出 Gas6 的表达与淋巴结转移阴性、肿瘤体积小以及 Nottingham 预后指数低等正相关。因此 Gas6 在卵巢癌中的功能作用需要更加强有力的研究。

有研究报道 Axl 的免疫组化染色在正常卵巢组织中无阳性表达^[3]。卵巢外起源学说^[16]提示卵巢癌研究选择卵巢表面上皮作为对照可能是一误区,应以输卵管黏膜上皮特别是来自于输卵管伞端的上皮细胞为对照。由于伦理方面及材料获取等原因,本

实验未能做到此种对照。Kurman 和 Shih^[2]研究表明 I 型和 II 型卵巢上皮性癌有着不同的临床特征以及不同的形态学、分子遗传学和临床病理学特征。本实验按照此二元模型理论对卵巢癌进行分类,对 Axl 及其配体 Gas6 进行免疫组化染色,统计结果显示在恶性卵巢肿瘤组织中,II 型卵巢癌中二者的阳性表达水平显著高于 I 型卵巢癌,两者比较差异有统计学意义,说明 II 型卵巢癌与 I 型卵巢癌存在不同的肿瘤发生机制,符合卵巢癌的二元模型理论。Axl 的阳性表达在不同的 FIGO 分期、有无腹水、有无淋巴结转移及远处转移中的差异具有统计学意义,提示 Axl 表达上调与上皮性卵巢肿瘤的恶性程度、侵袭和转移行为有关;Gas6 的阳性表达在不同的 FIGO 分期、有无淋巴结转移及远处转移中的差异具有统计学意义,提示 Gas6 也与上皮性卵巢肿瘤的恶性程度及肿瘤转移有关。

另外,本实验的相关分析表明了上皮性卵巢癌中 Axl 与 Gas6 的表达存在正相关性,提示两者作为一种受配体关系,在肿瘤的发生发展过程中起到一定的协同作用和相互促进作用。综合本实验的结果,表明受体酪氨酸激酶 Axl 及其配体 Gas6 是 II 型卵巢癌的分子标志物,二者的高表达与卵巢癌恶性程度及肿瘤转移密切相关,两者结合可用作预测卵巢癌肿瘤转移和疾病进展的生物学指标。Gas6/Axl 是肿瘤治疗的重要靶点,应用靶向治疗抑制该信号途径能够有效阻止肿瘤的恶性进展,可以成为具有前景的治疗措施。

参考文献:

- [1] Shih I M, Kurman R J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis [J]. Am J Pathol, 2004, 164(5): 1511
- [2] Kurman R J, Shih I M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory [J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(3): 433
- [3] Rankin E B, Fuh K C, Taylor T E, et al. AXL is an essential factor and therapeutic target for metastatic ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2010, 70(19): 7570
- [4] 李靓,谢威,曾勇. 酪氨酸激酶受体表达水平对上皮性卵巢癌细胞侵袭性的影响及其机制 [J]. 肿瘤药学, 2012, 2(3): 177
- [5] Korshunov V A. Axl-dependent signalling: a clinical update [J]. Clin Sci, 2012, 122(8): 361
- [6] Lee H J, Jeng Y M, Chen Y L, et al. Gas6/Axl pathway promotes tumor invasion through the transcriptional activation of Slug in hepatocellular carcinoma [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(4): 769
- [7] Chen P X, Li Q Y, Yang Z L. Axl and prostasin are biomarkers for prognosis of ovarian adenocarcinoma [J]. Ann Diagn Pathol, 2013, 17(5): 425

(下转第 353 页)

溃疡形成,而氯吡格雷可能使血管形成受阻,导致已有溃疡难以愈合,两者最终均引起炎症因子TNF- α 、IL-1 β 不同程度地释放,导致小肠黏膜损伤。但本实验仅在一定程度上说明了炎症反应参与了抗血小板药物所致大鼠小肠的损伤,而是否与其他损伤机制共同作用导致小肠损伤还有待进一步研究。只有明确所有可能的损伤机制才有助于指导临床医师更好地应用抗血小板药物并预防和治疗相应的消化道损伤。

参考文献:

- [1] 王海斌,邹阳春,郭敏. PCI术后双联抗血小板治疗致上消化道出血的预防与治疗[J]. 中国心血管病研究, 2010,8(1):72
- [2] 陈章强,洪浪,王洪,等. 雷尼替丁对冠心病患者介入术后双重抗血小板治疗所致消化道出血和血栓事件的影响[J]. 中国全科医学, 2010,13(32):3638
- [3] 马玉真. 冠心病患者抗血小板治疗致上消化道事件分析与对策[J]. 中国实用医药, 2012,7(25):91
- [4] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识 (2012 更新版)[J]. 中华内科杂志, 2013,52(3):264
- [5] 李熯,张志广,卢向东,等. 非甾体抗炎药相关上消化道出血 308 例临床特征分析[J]. 中华消化杂志, 2013,33(5):342
- [6] 张志广,陆伟,李熯,等. 非甾体抗炎药相关胃黏膜损伤机制的研究[J]. 中国综合临床, 2013,29(4):358
- [7] 姚玉霞,徐宝宏,李静,等. 双重抗血小板治疗并发上消化道出血 72 例[J]. 临床荟萃, 2012,27(3):224
- [8] Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy[J]. Postgrad Med J, 2006,82(965):186
- [9] Potsis T Z, Katsouras C, Goudevenos J A. Avoiding and managing bleeding complications in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Angiology, 2009,60(2):148
- [10] 秦素莲. 抗栓药治疗致上消化道出血的临床分析[J]. 吉林医学, 2013,34(6):1067
- [11] Khaliq S C, Cheng-Lai A. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors[J]. Cardiol Rev, 2009,17(4):198
- [12] Moayyedi P, Sadowski D C. Proton pump inhibitors and clopidogrel – hazardous drug interaction or hazardous interpretation of data[J]. Can J Gastroenterol, 2009,23(4):251
- [13] Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2009,38 (2): 289
- [14] Mega J L, Close S L, Wiviott S D. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2009,49 (4):1083
- [15] Bhatt D L, Scheiman J, Abraham N S, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. Circulation, 2008,118(18):1894
- [16] Lanis A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics[J]. Digestion, 2006,73 (Suppl 1): 136
- [17] Playford R J, Floyd D N, Macdonald C E, et al. Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage [J]. Gut, 1999,44(5):653

(2014-03-26 收稿)

(上接第 345 页)

- [8] Sheridan C. First Axl inhibitor enters clinical trials[J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(9): 775
- [9] Loges S, Schmidt T, Tjwa M, et al. Malignant cells fuel tumor growth by educating infiltrating leukocytes to produce the mitogen Gas6[J]. Blood, 2010, 115(11): 2264
- [10] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436
- [11] 陈慧,姚阳. Gas6 与肿瘤增殖、侵袭和转移的关系[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(11): 867
- [12] Buehler M, Tse B, Leboucq A, et al. Meta-analysis of microarray data identifies GAS6 expression as an independent predictor of poor survival in ovarian cancer[Z]. Biomed Res Int, 2013[Epub ahead of print]
- [13] Shiozawa Y, Pedersen E A, Patel L R, et al. GAS6/AXL axis regulates prostate cancer invasion, proliferation, and survival in the bone marrow niche[J]. Neoplasia, 2010, 12(2): 116
- [14] Sainaghi P P, Castello L, Bergamasco L, et al. Gas6 induces proliferation in prostate carcinoma cell lines expressing the Axl receptor[J]. J Cell Physiol, 2005, 204(1): 36
- [15] McCormack O, Chung W Y, Fitzpatrick P, et al. Growth arrest-specific gene 6 expression in human breast cancer[J]. Br J Cancer, 2008, 98(6): 1141
- [16] 孔北华, Zheng W X. 重视卵巢癌的二元论模型与卵巢外起源新说[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(10): 721

(2014-04-22 收稿)