

胃癌及癌前病变中P27和Cyclin E蛋白的表达意义

孔郁, 朴熙绪, 张媛, 朴东明

■背景资料

P27和Cyclin E均为细胞周期调控基因, 在多种恶性肿瘤中表达异常, 常有P27表达下降和Cyclin E表达增高。胃癌临床病理与P27和Cyclin E表达之间的关系也有一些文献报告, 但结果不尽一致。

孔郁, 朴熙绪, 张媛, 延边大学医院消化内科 吉林省延吉市 133000

朴东明, 延边大学医院病理科 吉林省延吉市 133000

孔郁, 2003年延边大学医学院内科学硕士, 主要从事胃癌分子病理学研究。

通讯作者: 朴熙绪, 133000, 吉林省延吉市局子街119号, 延边大学医院消化内科, piaoxixu1951@yahoo.com.cn

电话: 0433-2660061 传真: 0433-2513610

收稿日期: 2006-02-27 接受日期: 2006-03-11

Expression and significances of P27 and Cyclin E protein in gastric carcinoma and precancerous lesion

Yu Kong, Xi-Xu Piao, Yuan Zhang, Dong-Ming Piao

Yu Kong, Xi-Xu Piao, Yuan Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China

Dong-Ming Piao, Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin province, China

Correspondence to: Xi-Xu Piao, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yanbian University, 119 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin province, China. piaoxixu1951@yahoo.com.cn

Received: 2006-02-27 Accepted: 2006-03-11

Abstract

AIM: To investigate the expression of P27 and Cyclin E protein in gastric carcinoma (GC) and precancerous lesion and their correlations with the clinicopathological parameters.

METHODS: Immunohistochemical staining was used to evaluate the expression of P27 and Cyclin E protein in the samples of normal gastric mucosa (NGM, $n = 20$), chronic superficial gastritis (CSG, $n = 20$), chronic atrophic gastritis (CAG) with metaplasia ($n = 20$), CAG with dysplasia ($n = 20$) and GC ($n = 60$), and their correlations with the clinicopathological parameters were analyzed.

RESULTS: The positive rates of P27 and Cyclin E protein expression were 100% and 5% in NGM, 85% and 10% in CSG, 70% and 20% in CAG with metaplasia, 45% and 30% in CAG with dysplasia, and 38.3% (23/60) and 40% (24/60) in GC,

respectively. The positive rate of P27 expression in GC and CAG with dysplasia were lower than that in NGM, CSG, and CAG with metaplasia ($P < 0.05$), and the positive rate of Cyclin E expression in GC and CAG with dysplasia were higher than that in NGM, CSG, and CAG with metaplasia ($P < 0.05$). The expression of P27 and Cyclin E were significantly correlated with tumor differentiation, infiltration and clinical stages, and P27 expression was also correlated with lymph nodes metastasis. Furthermore, the expression of P27 was inversely correlated with Cyclin E expression in GC ($r = -0.768$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: It is helpful to detect of P27 and Cyclin E protein expression in the judgment of GC progression, and combined analysis of them is of added prognostic value.

Key Words: Gastric carcinoma; P27; Cyclin E; Immunohistochemistry

Kong Y, Piao XX, Zhang Y, Piao DM. Expression and significances of P27 and Cyclin E protein in gastric carcinoma and precancerous lesion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(13):1300-1304

摘要

目的: 探讨P27和Cyclin E蛋白在胃癌及癌前病变中的表达及其与胃癌病理参数之间的关系。

方法: 用免疫组化技术(SP法)对正常胃黏膜(normal gastric mucosa, NGM)、慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis CSG)、慢性萎缩性胃炎(chronic atrophgia gastritis, CAG)伴肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎伴非典型性增生各20例和胃癌(gastric carcinoma, GC)60例标本进行免疫组织化学染色, 分析P27和Cyclin E蛋白表达及其与胃癌临床和病理的关系。

结果: 各组胃组织中P27和Cyclin E蛋白表达阳性率分别为NGM组100%和5%, CSG组85%和10%, CAG伴肠化生组70%和20%, CAG伴不典型增生组45%和30%, 胃癌组38.3%和40%。胃癌组和CAG伴不典型增生组P27阳性率显著低于其他组($P < 0.05$), Cyclin E阳性率则显

著高于其他组($P<0.05$). P27和Cyclin E在胃癌中的表达分别与肿瘤分化程度、浸润深度及肿瘤临床分期相关, P27蛋白的表达尚与有无淋巴结转移相关. P27和Cyclin E蛋白在胃癌中的表达呈显著负相关($r = -0.768, P<0.05$).

结论: 检测胃癌组织中P27和Cyclin E蛋白的表达有助于判断肿瘤的进展程度, 两者联合检测有助于判断肿瘤预后.

关键词: 胃癌; P27; Cyclin E; 免疫组织化学

孔郁, 朴熙绪, 张媛, 朴东明. 胃癌及癌前病变中P27和Cyclin E蛋白的表达意义. 世界华人消化杂志 2006;14(13):1300-1304
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1300.asp>

0 引言

细胞周期调控异常与肿瘤发生、发展的关系日益受到重视. 我们运用免疫组化方法检测参与细胞周期调节的P27和Cyclin E蛋白在胃癌及癌前病变中的表达, 目的在于探讨他们在胃癌组织中表达及其与胃癌临床病理参数之间的相关性, 进而分析他们在胃癌发生、发展中的作用及预后价值.

1 材料和方法

1.1 材料 延边大学附属医院2000-01/2003-07手术切除标本存档蜡块. 其中20例NGM取自因十二指肠穿孔行手术切除的病例, 各20例的CSG、CAG伴肠上皮化生、CAG伴不典型增生均取自因胃穿孔或胃溃疡行手术切除的病例. 60例胃癌均为行胃癌根治术的病例, 且均未在手术前行放化疗. 所有切片均按全国胃癌协作组提出的标准, 由具有丰富经验的病理科主任医师进行复检. 每例选取1-2张切片的蜡块, 连续切片4 μm 厚. 进行常规HE染色和免疫组化染色.

1.2 方法 P27和Cyclin E蛋白的免疫组化测定按试剂盒说明进行. 试剂盒均购自北京中山试剂公司. 采用微波抗原修复. 免疫组化设阳性、阴性对照. P27和Cyclin E蛋白阳性反应物质均定位于胞核. 每张切片在高倍视野下分别取上、下、左、右及中心共5个区域进行细胞计数, 每个区计数200个细胞, 共计数1000个细胞, 计算染色细胞所占比例. 细胞核内出现棕黄色颗粒为P27或Cyclin E蛋白染色阳性, 阳性细胞数 $<10\%$ 为P27或Cyclin E蛋白表达阴性; 阳性细胞数 $\geq 10\%$ 为P27或Cyclin E蛋白表达阳性.

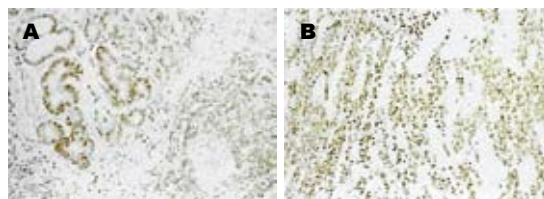


图1 胃腺癌组织免疫组化(SPI)染色($\times 200$). A: 高分化(II级)P27癌细胞核阳性; B: 中分化(II级)Cyclin E癌细胞核阳性.

■ 研究前沿

胃癌的发生、发展被认为是多种基因参与, 经过多阶段的事件. 因此在胃癌发生的不同阶段各种相关基因的表达及相互作用的研究以及P27和Cyclin E等基因表达的临床及预后意义研究很受重视.

统计学处理 数据采用SPSS 11.0统计学软件进行处理. 采用 χ^2 检验、相关性检验方法进行分析, 当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义.

2 结果

2.1 P27和Cyclin E的表达 P27蛋白在NGM, CSG, CAG伴肠上皮化生, CAG伴不典型增生和胃癌组织中的阳性率分别为100%, 85%, 70%, 55%, 38.3%. 而Cyclin E在上述组织中的阳性率分别为5%, 10%, 20%, 30%, 40%. P27和Cyclin E蛋白阳性表达率在胃癌组与CAG伴不典型增生组之间差异无显著性($P>0.05$), 而与其他各组差异有显著性($P<0.05$).

2.2 P27和Cyclin E表达与胃癌临床病理的关系 P27蛋白表达多见于浸润浅、分化好、淋巴结转移少、临床分期早的胃癌组织(图1A). P27蛋白表达水平与肿瘤浸润深度($P<0.05$)、淋巴结转移($P<0.05$)、分化程度($P<0.05$)、临床分期($P<0.05$)均相关, 而与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、Bormann分型等均无明显相关($P>0.05$, 表1). Cyclin E蛋白表达多见于浸润深、分化差、临床分期晚的胃癌组织(图1B). Cyclin E蛋白表达水平与肿瘤分化程度($P<0.05$)、浸润深度($P<0.05$)及临床分期($P<0.05$)相关, 而与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、Bormann分型、淋巴结转移等均无明显相关($P>0.05$, 表1).

2.3 胃癌P27和Cyclin E的相关性 胃癌组织P27和Cyclin E蛋白表达呈负相关, 相关系数($r = -0.768, P<0.05$). Cyclin E蛋白表达阳性的肿瘤, 其P27蛋白表达阳性率(16.7%)显著低于Cyclin E蛋白表达阴性者(52.8%, $P<0.05$). 在中高分化、浸润未达浆膜层、无淋巴结转移及临床I、II期胃癌中, P27阳性并Cyclin E阴性者显著多于P27阴性并Cyclin E阳性者($P<0.01$), 相反在低分化或未分化、浸润已达浆膜层、有淋巴结转移及临床III、IV期胃癌中, P27阴性并Cyclin E阳性者显著多于P27阳性并Cyclin E阴性者($P<0.01$ 或 $P<0.05$, 表2).

■创新盘点

本文对正常胃黏膜、慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生、慢性萎缩性胃炎伴非典型性增生及胃癌组织中检测P27和Cyclin E表达,分析胃炎不同阶段至胃癌的P27和Cyclin E表达情况,分别探讨这两种基因表达的单或联合检测结果与胃癌临床病理参数及预后的关系。

表 1 P27和Cyclin E蛋白表达与胃癌临床病理参数的关系 *n* (%)

临床病理参数	<i>n</i>	P27 ^{KIP1} 阳性	Cyclin E阳性
性别			
男	43	18 (41.9)	18 (41.9)
女	17	5 (29.4)	6 (35.3)
年龄			
<60岁	33	16 (48.5)	16 (48.5)
≥60岁	27	11 (40.7)	8 (29.6)
肿瘤大小			
≤4 cm	29	13 (44.8)	13 (44.8)
>4 cm	31	10 (32.3)	11 (35.5)
肿瘤部位			
胃窦部	30	6 (20.0)	9 (30.0)
贲门胃底部	16	8 (50.0)	7 (43.8)
胃体部	14	9 (64.3)	8 (57.1)
Bormann分型			
I, II型	23	10 (43.5)	11 (47.8)
III, IV型	37	13 (35.1)	13 (35.1)
肿瘤分化			
中高	26	18 (69.2) ^a	5 (19.2) ^a
低或未	34	5 (14.7)	19 (55.9)
浸润深度			
未达浆膜层	12	8 (66.7) ^a	3 (25.0) ^a
已达浆膜层	48	15 (31.3)	21 (43.8)
淋巴结转移			
阴性	30	16 (53.3) ^a	9 (30.0)
阳性	30	7 (23.3)	13 (43.3)
临床分期			
I, II期	19	12 (63.2) ^a	4 (21.1) ^a
III, IV期	41	11 (26.8)	20 (48.8)

^a*P*<0.05.

3 讨论

参与细胞周期调控的分子有:细胞周期蛋白(或细胞周期素, cyclin)、周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)、磷酸化酶以及周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白(cyclin-dependent kinase inhibitory protein, CDKI)等。由cyclin-CDK-CDKI构成了细胞周期中的中心网络调控系统,其中中心分子是CDK。cyclin、CDKI通过调节CDK活性,使活化的CDK作用于(磷酸化)相应的特定期相中的一套底物,进而对细胞周期起调节作用。p27^{KIP1}基因是Koff *et al*^[1]于1993年在研究经TGF-β及接触性处理的细胞中发现的一种 M_r 27 000的热稳定蛋白。Polyak *et al*^[2]于1994年克隆其cDNA。该基因对细胞周期具有负调控作用,主要通过CDK或CDK-cyclin复合物结合,尤其抑制Cyclin E-CDK2复合物的活性,

表 2 胃癌中P27和Cyclin E表达的组合与临床病理的关系

临床病理参数	<i>n</i>	P27(+)/Cyclin E(-)	P27(-)/Cyclin E(+)
分化			
中高分化	26	16 (61.5%)	5 (19.2%) ^b
低分化或未分化	34	3 (8.8%)	15 (44.1%) ^b
浸润			
未达浆膜层	12	8 (66.7%)	2 (16.7%) ^b
已达浆膜层	48	11 (22.9%)	18 (37.5%) ^a
淋巴结转移			
阴性	30	16 (53.3%)	4 (13.3%) ^b
阳性	30	3 (10.0%)	16 (53.3%) ^b
临床分期			
I, II期	19	16 (84.2%)	2 (10.5%) ^b
III, IV期	41	3 (2.4%)	18 (43.9%) ^b

^a*P*<0.05, ^b*P*<0.01.

控制着细胞周期G₁/S的转变,实现对CDK活性的抑制。其基因缺失、突变罕见于人类肿瘤中^[3-4],其mRNA水平在细胞周期中保持相对稳定,但其蛋白水平在多种肿瘤中明显下降^[5]。已有研究^[6-10]发现P27^{KIP1}与多种肿瘤的预后相关,如乳腺癌、食管癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、大肠癌等。我们发现, P27蛋白表达阳性率在NGM、CSG、CAG伴肠上皮化生、CAG伴非典型性增生和GC组中呈逐渐下降趋势。GC组与CAG伴非典型性增生组无显著性差异(*P*>0.05),而与其他各组有显著性差异(*P*<0.05)。提示在从正常胃黏膜到胃癌的演变过程中, p27基因逐渐失去了抑制细胞增殖、促进细胞正常分化的功能,其蛋白水平的降低与胃癌的发生有密切关系。本研究表明,胃癌组织中P27表达阳性率明显降低,仅为38.3%(23/60),与文献报道相符^[11-14]。P27是一个细胞周期负调控因子,他在G₀期浓度最高,他的水平高低提示细胞的增殖能力和细胞的状态^[15],一旦受到恶性增殖信号的刺激, P27蛋白表达水平开始下降,一方面由于合成降低,更主要是通过细胞蛋白翻译后降解途径的速度提高^[16],这个降解途径在细胞的静止期作用很小,而在细胞接受增殖信号后明显增强。P27蛋白表达的下降降低了他对CDK活性的抑制效应,导致CDK的毒性效应递增,从而能够充分的维持pRb的失活效应,使细胞能够完成细胞周期G₁/S的重要转换,无法阻断细胞进行增殖、分裂,乃至肿瘤形成。

P27与胃癌临床病理之间关系的研究报告较多,但结果不尽一致^[17-20]。本实验表明, P27的

低表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、分化程度和临床分期呈负相关, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$), 而与性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、Bormann分型等临床病理参数无关. P27蛋白表达阳性多见于浸润浅、分化好、无淋巴结转移、临床分期早的胃癌组织中, 而其表达阴性则多见于浸润深、分化差、有淋巴结转移、临床III、IV期的胃癌组织中. 提示P27在胃癌的进展、转移中起一定作用. P27作为具有抑癌作用的细胞周期负调控因子, 在胃癌进展过程中表达逐渐下降, 功能逐渐丧失, 使癌细胞更具侵袭力、恶性程度更高、淋巴结转移更快, 预后更差.

Cyclin E是一种核蛋白质, 最初是从酿酒酵母菌中提取出来的^[21-22], Cyclin E的表达受细胞周期调节, 并在G₁期末达到高峰, 并激活CDK2, Cyclin E/CDK2复合物在细胞进入S期前显示出短暂而强烈的酶活性, 并引起Rb蛋白的进一步磷酸化, Cyclin E/CDK2复合物的活性可被P21^{WAF/CIP1}, P27^{KIP1}等CDIs系列中的成员所调节. 在异常情况下, Cyclin E蛋白失去周期性表达, 而在整个细胞周期中高水平表达, 则可持续地在整个细胞周期中激活CDK2, 促使G₁/S期转换, 使细胞发生异常增殖^[23-24]. 国外学者在肺、肾、胰腺、胃、结肠、子宫、睾丸、内分泌以及食管肿瘤的研究中认为Cyclin E可能是一个致癌基因, 在肿瘤组织中他的表达在质和量上均有异常.

我们发现, Cyclin E蛋白表达阳性率在NGM, CSG, CAG伴肠上皮化生, CAG伴不典型增生以及GC组中逐渐升高. GC组与CAG伴不典型增生组无显著性差异, 而与其他各组有显著性差异 ($P < 0.05$). 提示Cyclin E蛋白的过度表达在胃癌的发生、发展过程中起重要的作用. 已有研究提示, Cyclin E蛋白的表达与胃癌临床严重程度、组织学恶性程度及预后有关^[25-26]. 在本组胃癌组织中, Cyclin E的表达与肿瘤分化程度、浸润程度及肿瘤分期相关, 统计学有显著性差异 ($P < 0.05$), 在分化差、浸润深、分期高的肿瘤Cyclin E蛋白表达阳性率更高, 提示Cyclin E蛋白表达与胃癌的进展有关.

近年来, 胃癌分子标记物与临床病理关系的研究多采用同一标本中多种标记物检测方法^[27-28]. 本研究同时检测两种分子标记物结果, P27蛋白表达与Cyclin E蛋白的表达呈显著负相关, 与既往报道一致^[12,29]. 本组胃癌患者中, P27

表达阳性并Cyclin E表达阴性的多为浸润浅、分化好、无淋巴结转移、临床分期为I, II期的患者; 相反, P27表达阴性并Cyclin E表达阳性的多为浸润深、分化差、有淋巴结转移、临床分期为III、IV期的患者. 这可能是由于Cyclin E表达增加, 加速细胞周期从G₁向S期过度, 而P27低表达失去了对Cyclin E/CDK2复合物活性的抑制, 二者共同作用, 加速肿瘤的进展, 使肿瘤更具侵袭性, 恶性程度更高^[30-31]. 新近的研究提示, P27缺陷鼠被感染*H pylori*后随时间推移逐渐发生胃黏膜的肠上皮化生及不典型增生^[32], 根除*H pylori*可使慢性胃炎患者的胃黏膜P27表达显著升高^[33]. 本研究中CAG伴不典型增生组的P27和Cyclin E表达阳性率与胃癌组相似. 这与*H pylori*感染的关系及不同阶段慢性胃炎中P27和Cyclin E表达与其发生胃癌的潜能之间关系很值得深入研究.

4 参考文献

- 1 Koff A, Ohtsuki M, Polyak K, Roberts JM, Massague J. Negative regulation of G1 in mammalian cells: inhibition of cyclin E-dependent kinase by TGF-beta. *Science* 1993; 260: 536-539
- 2 Polyak K, Lee MH, Erdjument-Bromage H, Koff A, Roberts JM, Tempst P, Massague J. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 1994; 78: 59-66
- 3 Kim DH, Lee HI, Nam ES, Shin HS, Sohn JH, Park CH, Yoon DS, Song SY, Park YE. Reduced expression of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2000; 36: 245-251
- 4 Shin JY, Kim HS, Park J, Park JB, Lee JY. Mechanism for inactivation of the KIP family cyclin-dependent kinase inhibitor genes in gastric cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60: 262-265
- 5 Hengst L, Reed SI. Translational control of p27Kip1 accumulation during the cell cycle. *Science* 1996; 271: 1861-1864
- 6 Catzavelos C, Bhattacharya N, Ung YC, Wilson JA, Roncari L, Sandhu C, Shaw P, Yeger H, Morava-Protzner I, Kapusta L, Franssen E, Pritchard KI, Slingerland JM. Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 protein: prognostic implications in primary breast cancer. *Nat Med* 1997; 3: 227-230
- 7 Itami A, Shimada Y, Watanabe G, Imamura M. Prognostic value of p27(Kip1) and CyclinD1 expression in esophageal cancer. *Oncology* 1999; 57: 311-317
- 8 Esposito V, Baldi A, De Luca A, Groger AM, Loda M, Giordano GG, Caputi M, Baldi F, Pagano M, Giordano A. Prognostic role of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 3381-3385
- 9 Kuczyk M, Machtens S, Hradil K, Schubach J, Christian W, Knuchel R, Hartmann J, Bokemeyer C, Jonas U, Serth J. Predictive value of decreased

■应用要点

检测P27和Cyclin E的表达有助于胃癌严重程度及预后估计, 也可能有助于各种不同阶段胃炎向胃癌发展潜在危险性的评估.

■同行评价

本文有一定的可读性,亦有一定的科学性。

- p27Kip1 protein expression for the recurrence-free and long-term survival of prostate cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 81: 1052-1058
- 10 Loda M, Cukor B, Tam SW, Lavin P, Fiorentino M, Draetta GF, Jessup JM, Pagano M. Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. *Nat Med* 1997; 3: 231-234
 - 11 宋传贵, 卢辉山, 张祥福. p27^{KIP1}和细胞周期蛋白D1在胃癌中的表达及其预后意义. *中国癌症杂志* 2001; 11: 309-312
 - 12 夏加增, 杨继昌, 张熔熔, 朱正纲, 尹浩然. 胃癌中 cyclinD1、Cyclin E和p27的表达及其意义. *中国普外基础与临床杂志* 2001; 8: 148-150
 - 13 万美珍, 陈玉芳, 朱友群. p27^{KIP1}在胃癌中的表达及意义. *肿瘤防治杂志* 2003; 10: 144-145
 - 14 Al-Moundhri MS, Nirmala V, Al-Hadabi I, Al-Mawaly K, Burney I, Al-Nabhani M, Thomas V, Ganguly SS, Grant C. The prognostic significance of p53, p27 kip1, p21 waf1, HER-2/neu, and Ki67 proteins expression in gastric cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study of 121 Arab patients. *J Surg Oncol* 2005; 91: 243-252
 - 15 Nakayama K, Ishida N, Shirane M, Inomata A, Inoue T, Shishido N, Horii I, Loh DY, Nakayama K. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996; 85: 707-720
 - 16 Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, Beer-Romero P, Del Sal G, Chau V, Yew PR, Draetta GF, Rolfe M. Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science* 1995; 269: 682-685
 - 17 闫庆辉, 宋伟庆, 任鹏涛, 王凤安, 蔡建辉. p27和细胞核增殖抗原在胃癌中的免疫组化研究. *中国实用外科杂志* 2004; 24: 40
 - 18 倪耀忠, 姚钰, 张学森, 罗定存, 万涛. p27^{KIP1}在胃癌与癌旁黏膜中的表达及意义. *温州医学院学报* 2002; 32: 96-97
 - 19 Lee SJ, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. Expression of cyclin dependent kinase inhibitors of KIP family in gastric cancer. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 84-93
 - 20 Nitti D, Belluco C, Mammano E, Marchet A, Ambrosi A, Mencarelli R, Segato P, Lise M. Low level of p27(Kip1) protein expression in gastric adenocarcinoma is associated with disease progression and poor outcome. *J Surg Oncol* 2002; 81: 167-175
 - 21 Koff A, Cross F, Fisher A, Schumacher J, Leguellec K, Philippe M, Roberts JM. Human cyclin E, a new cyclin that interacts with two members of the CDC2 gene family. *Cell* 1991; 66: 1217-1228
 - 22 Lew DJ, Dulic V, Reed SI. Isolation of three novel human cyclins by rescue of G1 cyclin (Cln) function in yeast. *Cell* 1991; 66: 1197-1206
 - 23 Gong J, Ardelt B, Traganos F, Darzynkiewicz Z. Unscheduled expression of cyclin B1 and cyclin E in several leukemic and solid tumor cell lines. *Cancer Res* 1994; 54: 4285-4288
 - 24 Resnitzky D, Gossen M, Bujard H, Reed SI. Acceleration of the G1/S phase transition by expression of cyclins D1 and E with an inducible system. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1669-1679
 - 25 Liang WJ, Zhang WD, Zhang YL, Liu LM. Association of TGFalpha and cyclin E expression in gastric carcinoma and precancerous lesions. *Aizheng* 2004; 23: 259-263
 - 26 Tenderenda M. A study on the prognostic value of cyclins D1 and E expression levels in resectable gastric cancer and on some correlations between cyclins expression, histoclinical parameters and selected protein products of cell-cycle regulatory genes. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 405-414
 - 27 Yasui W, Oue N, Aung PP, Matsumura S, Shutoh M, Nakayama H. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 86-94
 - 28 Sun Y, Li JY, He JS, Zhou LX, Chen K. Tissue microarray analysis of multiple gene expression in intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma of the stomach. *Histopathology* 2005; 46: 505-514
 - 29 Yasui W, Kudo Y, Semba S, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 is associated with advanced stage and invasiveness of gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 625-629
 - 30 So JB, Samarasinge K, Raju GC, Moochhala SM, Ti TK. Expression of cell-cycle regulators p27 and cyclin E correlates with survival in gastric carcinoma patients. *J Surg Res* 2000; 94: 56-60
 - 31 Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, Hokita S, Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Aikou T. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1214-1219
 - 32 Kuzushita N, Rogers AB, Monti NA, Whary MT, Park MJ, Aswad BI, Shirin H, Koff A, Eguchi H, Moss SF. p27kip1 deficiency confers susceptibility to gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Gastroenterology* 2005; 129: 1544-1556
 - 33 Kim SS, Meitner P, Konkin TA, Cho YS, Resnick MB, Moss SF. Altered expression of Skp2, c-Myc and p27 proteins but not mRNA after *H. pylori* eradication in chronic gastritis. *Mod Pathol* 2006; 19: 49-58

电编 张敏 编辑 潘伯荣