

c-Src在胃癌组织中的激活与临床病理学参数及预后的关系

王永辉^② 陈静^① 沈朋^① 毛卫波^③ 周月芬^②

摘要 目的:探讨胃癌中非受体酪氨酸激酶c-Src的激活及其与临床病理特征和预后的关系。方法:应用免疫组化法分别检测c-Src的激活形式p-Src(Y419)癌基因蛋白在123例胃癌组织,56例相应的癌旁组织及8例正常胃组织中的表达差异,并分析c-Src激活与胃癌临床病理特征及预后之间的关系。结果:p-Src(Y419)在胃癌、癌旁组织及正常胃组织中的表达率分别为60.4%,38.0%和14.2%,有显著性差异($P<0.01$)。p-Src(Y419)蛋白表达强弱与胃癌肿块直径的大小、分化程度、Lauren分型显著相关($P<0.05$);p-Src(Y419)蛋白表达范围、积分与胃癌直径的大小、分化程度、浸润深度、pTNM分期相关($P<0.05$);多因素分析p-Src(Y419)蛋白表达与胃癌分化程度相关。胃癌预后单因素分析提示p-Src(Y419)表达强度、表达范围及积分是胃癌2年生存期的预后影响因素,多因素分析提示p-Src(Y419)蛋白表达强度是胃癌2年生存期的独立预后因素。结论:非受体酪氨酸激酶c-Src在胃癌组织中明显激活,与胃癌肿块的大小、分化程度、Lauren分型、浸润深度、pTNM分期相关。c-Src激活是胃癌2年生存期独立的预后不良因素,可能成为胃癌新的预后分子标记及继赫赛汀之后的又一胃癌治疗靶点。

关键词 胃癌 c-Src/p-Src(Y419) 预后 免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.20.016

Relationship of Activated c-Src Kinase with the Clinicopathological Features and Prognosis of Gastric Cancer

Yonghui WANG^{1,2}, Jing CHEN¹, Peng SHEN¹, Weibo MAO³, Yuefen ZHOU²

Correspondence to: Peng SHEN; E-mail: zju_sp@yahoo.com.cn

¹Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang 310003, China.

²Department of Medical Oncology, Lishui Central Hospital, Zhejiang 323000, China.

³Department of Pathology, Lishui Central Hospital, Zhejiang 323000, China.

Abstract Objective: To evaluate the relationship of activated c-Src non-receptor tyrosine kinase with the clinicopathological features and prognosis of gastric cancer. **Methods:** Immunohistochemical staining (EnvisionTM) was used to detect activated c-Src non-receptor tyrosine kinase (p-SrcY419) in 123 gastric cancer tissues, adjacent non-tumorous tissues, and 8 normal gastric tissues. The association between p-Src (Y419) expression and the clinicopathological features was analyzed. **Results:** The expression rate of p-Src (Y419) significantly higher in gastric cancer tissues (60.4%) than in adjacent non-tumorous tissues (38%) and normal gastric tissues (14.2%). The P-Src (Y419) staining intensity was significantly related with the tumor size, tumor differentiation, and Lauren classification ($P<0.05$). The P-Src (Y419) staining extent and multiplier scores of the extent and intensity of p-Src (Y419) staining were all associated with the tumor size, tumor differentiation, depth of invasion, and pTNM classification. Multivariate analysis revealed that tumor differentiation was an independent factor for the positive expression of p-Src (Y419). Univariate survival analysis revealed a significant association of the two-year survival time with the p-Src (Y419) staining intensity, p-Src (Y419) staining extent, as well as multiplier scores of the extent and intensity of p-Src (Y419). Multivariate analysis revealed that elevated p-Src (Y419) staining intensity was an independent poor prognostic parameter for the two-year survival time. **Conclusion:** The specific activity of the non-receptor protein tyrosine kinase c-Src is increased in gastric cancer tissues compared with adjacent non-tumorous tissues and normal gastric tissues. Increased c-Src activity is significantly correlated with the tumor size, tumor differentiation, Lauren classification, depth of invasion and pTNM classification. c-Src activity can be used as an independent prognostic indicator. Src kinase inhibitor may be a new effective drug for gastric cancer treatment after Herceptin.

Keywords Gastric cancer; c-Src/p-Src (Y419); Prognosis; Immunohistochemistry

胃癌位列世界范围内最常见恶性肿瘤的第4位^[1], 临床试验^[2]证实化疗在进展期胃癌中使患者受益,但总生存期通常小于1年。ToGA试验^[3]首次证实加用

靶向药物赫赛汀可使HER2阳性的进展期胃癌的中位生存期延长至13.5个月,标志着胃癌的治疗已经进入了靶向治疗时代^[4]。寻找胃癌新的治疗靶点成

作者单位:①浙江大学医学院附属第一医院肿瘤科(杭州市310003);②丽水市中心医院肿瘤内科;③病理科

通信作者:沈朋 zju_sp@yahoo.com.cn

为目前包括胃癌在内的肿瘤治疗的研究方向。c-Src是鸡逆转录病毒v-Src在人体同源基因,属于非受体酪氨酸激酶Src超家族,与肿瘤的发生、发展关系最为密切。Src蛋白对肿瘤的增殖、血管生成、迁移、信号传导等有重要的作用^[5]。目前发现Src激酶在胃癌等^[6]许多肿瘤中存在过表达或活性增高,Src的激活可能是实现其功能的主要途径,Src激酶抑制剂可能成为治疗胃癌有效的靶向药物。既往对胃癌组织Src蛋白激活的研究多采用免疫印迹法或免疫沉淀法^[6-8],且未阐述Src激活和临床病理参数及预后间的关系。本研究首次应用免疫组织化学法通过检测c-Src的激活形式p-Src(Y419)蛋白的表达,评估c-Src在胃癌组织及邻近癌旁组织、正常胃组织中活化的差异,并分析c-Src激活与胃癌患者临床病理学参数及预后之间的关系,讨论Src激酶抑制剂作为胃癌治疗的可行性。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集浙江大学医学院附属第一医院及浙江省丽水市中心医院2008年1月~2010年1月行胃癌根治性切除的组织标本123例及其中相应的癌旁组织标本56例,正常胃组织8例。癌旁组织定义为距离胃癌病灶2 cm的组织。正常胃组织来源于外伤行胃部分切除患者。胃癌病例均经手术和病理证实,术前未行放化疗,具有完整的病例资料。所有标本均经40 g/L缓冲中性福尔马林液固定,常规石蜡包埋,5 μm厚度连续切片。123例病例中男性98例,女性25例;年龄36~81岁,中位年龄61岁;肿瘤最大直径0.5 cm~12 cm,中位直径4 cm;贲门癌37例,非贲门癌86例;分化良好病例包括中高分化腺癌56例,分化不良病例包括低分化腺癌,未分化癌及黏液腺癌、印戒细胞癌及混有黏液腺癌或印戒细胞癌成分者67例;Lauren分型包括肠型50例,弥漫性45例,混合型27例,未确定型1例;胃癌pTNM分期依据2010年出版的《AJCC癌症分期手册》,其中T₁20例,T₂22例,T₃27例,T₄54例;N₀53例,N₁17例,N₂28例,N₃25例;I期32例,II期34例,III期57例。有脉管癌栓者26例。

1.2 主要试剂

一抗为兔抗人p-SrcY419多克隆IgG抗体购自美国R&D公司(产品编号AF2685);即用型免疫组化Envision染色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

采用免疫组织化学Envision二步法对胃癌组织,癌旁组织以及正常胃组织中p-Src(Y419)蛋白的表达进行检测。实验步骤严格按照试剂盒说明书操

作,一抗(p-Src(Y419)滴度1:20)。以恶性间皮瘤为阳性对照^[8];以PBS代替一抗作为阴性对照。

1.4 免疫组化染色结果判定

p-Src(Y419)蛋白表达主要定位于肿瘤细胞的胞质,呈棕黄色或棕褐色颗粒。因目前对p-Src(Y419)缺乏成熟判定标准,故根据文献报道^[8]将染色的强弱以0~3表示,染色范围以0~100%表示,通过染色强度和染色范围相乘得到染色积分(0~300)。并对染色强度、染色范围及染色积分分别进行分析。

1.5 随访

全组患者均随访至2011年1月31日,随访时间1~48个月,中位随访时间28个月。其中失访15例,随访108例,死亡21例,生存87例,2年内死亡16例。死亡原因均为肿瘤复发。

1.6 统计学方法

所有数据的统计学处理均采用SPSS 16.0软件。无序分类资料用 χ^2 检验,单向有序分类资料采用秩检验,采用二分类Logistic回归分别分析p-Src(Y419)蛋白表达强弱、表达范围及表达积分与胃癌患者临床病理学参数之间的关系。单因素2年生存期采用 χ^2 检验,2年生存期采用多因素二分类Logistic回归分析,Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验比较生存曲线。以 $P<0.05$ 为有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 p-Src(Y419)癌基因蛋白在三种胃组织中的表达

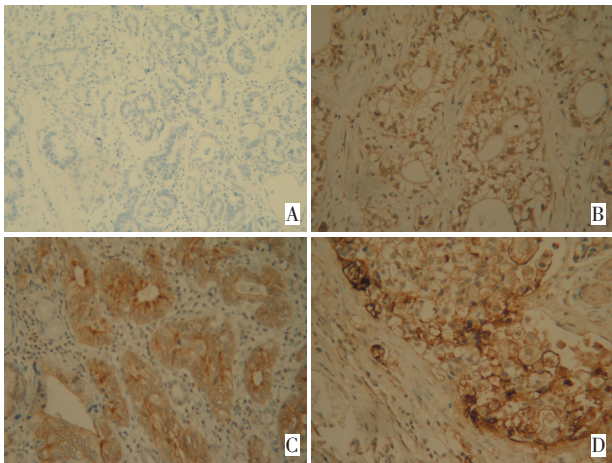
p-Src(Y419)癌基因蛋白在三种胃组织细胞中呈棕黄色颗粒,主要定位于细胞质(图1),在胃癌组织中表达强度低、中、高表达率分别为39.7%,16.2%,4.5%,表达范围为0~99%,中值为75%;表达积分范围0~297,中值为80。癌旁组织p-Src(Y419)癌基因蛋白为无表达或低表达,表达率38.0%(图2),正常胃组织中表达率为14.2%(图3),三者表达有显著差异(Z 值=24.001, $P=0.000$)(表1)。

2.2 p-Src(Y419)蛋白在胃癌组织中的表达与临床病理特征的关系

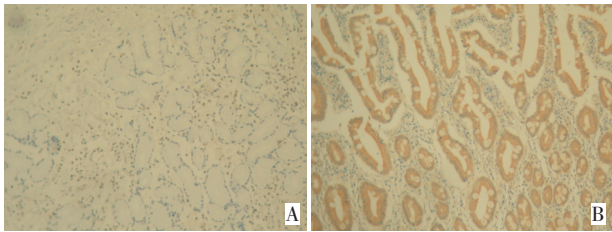
p-Src(419)蛋白表达强度与胃癌肿块直径的大小、分化程度、Lauren分型有关($\chi^2=7.164, 4.983, 11.017, P<0.05$); p-Src(419)蛋白表达范围与胃癌肿块直径的大小、分化程度、浸润深度、pTNM分期相关($\chi^2=12.007, 9.297, Z$ 值=-2.399, -0.096, $P<0.05$) p-Src(419)蛋白表达积分与胃癌的大小、分化程度、浸润深度、pTNM分期相关($\chi^2=6.585, 6.693, Z$ 值=-2.098, -2.119, $P<0.05$)(表2)。多因素分析显示p-Src(Y419)蛋白表达强度、范围及积分主要和肿瘤分化程度相关(P 值均为0.001)。

2.3 p-Src(Y419)蛋白在胃癌组织中的表达与预后的关系

胃癌单因素分析提示肿瘤大小、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、pTNM分期、脉管癌栓、p-Src(Y419)蛋白表达强度、范围、积分均是胃癌2年生存期的预后影响因素(表3)。胃癌预后多因素分析提示p-Src(Y419)蛋白表达强度、分化程度、pTNM分期是胃癌2年生存期独立的预后危险因素。Log-rank生存分析检验显示,p-Src(Y419)高表达($P=0.008$)、分化差($P=0.014$)、pTNM分期晚($P<0.001$)是预后的不良因素(图4)。



A: 胃癌 p-Src(Y419)表达阴性; B: 胃癌 p-Src(Y419)表达弱阳性; C: 胃癌 p-Src(Y419)表达中等阳性; D: 胃癌 p-Src(Y419)强阳性
图1 胃癌组织中p-Src(Y419)表达(Envision法,×100)
Figure 1 Strong expression of p-Src(Y419) in gastric cancer tissues (Envision×100)



A: 癌旁组织 p-Src(Y419)染色阴性; B: 癌旁组织 p-Src(Y419)染色阳性
图2 癌旁组织中p-Src(Y419)表达(Envision法,×100)
Figure 2 Positive expression of p-Src(Y419) in adjacent non-tumorous gastric tissues (Envision×100)

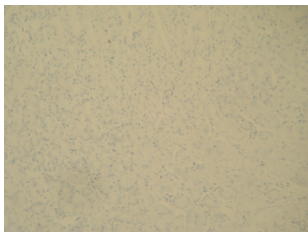


图3 正常胃组织p-Src(Y419)染色阴性(Envision法,×100)
Figure 3 Negative expression of p-Src(Y419) in normal gastric tissues (Envision法×100)

表1 胃癌、癌旁组织及正常胃组织中p-Src(Y419)蛋白表达强度 例

Table 1 Expression of p-Src(Y419)in gastric cancer tissues, adjacent non-neoplastic parenchymal tissue, and normal gastric tissue

项目	合计	p-Src(Y419)蛋白表达				P
		-	+	++	+++	
胃癌组织	123	15	71	29	8	<0.001
癌旁组织	56	18	38	0	0	
正常胃组织	8	7	1	0	0	

注: Mann-Whitney U 检验

表2 胃癌中p-Src(Y419)蛋白表达与临床病理学参数之间的关系 例(%)

Table 2 Relationship of p-Src(Y419)expression with the clinicopathologic characteristics in gastric cancer

项目	例数	p-Src(Y419)高表达		
		强度2~3+(%)	范围≥中值(%)	积分>中值(%)
年龄/岁				
<60	54	14(25.9)	27(50)	25(46.3)
≥60	69	22(31.9)	38(55.1)	34(49.3)
性别				
男	98	32(32.7)	54(55.1)	49(50.0)
女	25	4(16.0)	11(44.0)	10(40.0)
肿瘤最大径/cm				
<4	50	8(16.0)	17(34.0)	17(34.0)
≥4	73	28(38.4)**	48(65.8)**	42(57.5)**
肿瘤部位				
贲门癌	37	14(37.8)	19(51.4)	18(48.6)
其他部位	86	22(25.6)	46(53.5)	41(47.7)
分化程度				
分化良好	56	22(39.3)*	38(67.9)**	34(60.7)**
分化不良	67	14(20.9)	27(40.3)	25(37.3)
Lauren分型				
肠型	50	22(44.0)**	32(64.0)	29(58.0)
弥漫型	45	6(13.3)	18(40.0)	17(37.8)
混合型	27	7(25.9)	15(55.6)	13(48.1)
未确定型	1	0	0	0
浸润深度				
黏膜层	20	5(25.0)	7(35.0)**	6(30.0)**
肌层	22	5(22.7)	9(40.9)	8(36.4)
浆膜下	27	13(48.1)	15(55.6)	15(55.6)
浆膜外	54	13(24.1)	34(63.0)	30(55.6)
淋巴结转移				
N ₀	53	14(26.4)	26(49.1)	23(43.4)
N ₁	17	5(29.4)	7(41.2)	7(41.2)
N ₂	28	6(24.1)	15(53.6)	13(46.4)
N ₃	25	11(44.0)	17(68.0)	16(64.0)
pTNM分期				
I	32	7(21.9)	12(37.5)**	10(31.2)**
II	34	13(38.2)	18(52.9)	17(50.0)
III	57	16(28.1)	35(61.4)	32(56.1)
脉管癌栓				
有	26	8(30.8)	14(53.8)	14(53.8)
无	97	28(28.9)	51(52.6)	45(46.4)

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ 有统计学意义。*:Mann-Whitney U秩和检验,其余为Pearson χ^2 检验

表3 胃癌患者2年生存期单因素分析

Table 3 Relationship between clinicopathological features and p-Src(Y419) expression with the 2 years survival by χ^2 test

项目	2年生存期		例数	χ^2	P
	死亡	生存			
年龄/岁					
<60	8	39	47	0.321	0.571
≥60	8	53	61		
性别					
男	14	74	88	0.104	0.747 [△]
女	2	18	20		
肿瘤直径/cm					
<4	2	41	43	5.848	0.016 [*]
≥4	14	51	65		
肿瘤部位					
贲门癌	5	28	33	0	1 [△]
其他部位	11	64	75		
分化程度					
分化良好	2	45	47	7.352	0.007 [*]
分化不良	14	47	61		
Lauren分型					
肠型	5	39	44	2.929	0.318
弥漫性	9	31	40		
混合型	2	21	23		
浸润深度					
未突破浆膜	4	56	60	7.102	0.008 [*]
突破浆膜	12	36	48		
淋巴结转移					
N ₀	1	47	48	11.097	0.001 [*]
N ₁₋₃	15	45	60		
pTNM分期					
I+II	1	57	58	17.012	0.000 [*]
III	15	35	50		
脉管癌栓					
有	8	16	24	8.385	0.004 ^{△*}
无	8	76	84		
p-Src(Y419)					
阴性或低表达	7	69	76	4.973	0.026 ^{△*}
中度或强表达	9	23	32		
p-Src(Y419)积分					
≤中值	5	55	60	4.494	0.034 [*]
>中值	11	37	48		
p-Src(Y419)范围					
<中值	4	50	54	4.696	0.030 [*]
≥中值	12	42	54		

*: $P < 0.05$; [△]: 连续性校正的 χ^2 检验

将单因素分析中有统计学意义的上述9个变量引入Cox比例模型进行多因素分析,发现p-Src(Y419)蛋白表达强度(Wald值5.474,95%CI为

0.007~0.644, $P=0.019$),分化程度(Wald值5.241,95%CI为1.437~107.986, $P=0.022$)、pTNM分期(Wald值4.065,95%CI为0~0.886, $P=0.044$)是胃癌2年生存期独立的预后危险因素。

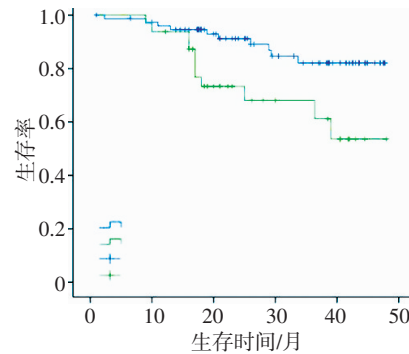


图4 c-Src(Y419)表达强度和生存曲线

Figure 4 Survival curves for expression of p-Src(Y419)

3 讨论

ToGA实验^[3]首次证实化疗联合赫赛汀治疗HER2阳性的进展期胃癌可使其中位生存期延长超过一年,显示了分子靶向治疗的优势。寻找胃癌新的治疗靶点及靶向治疗药物的联合应用成为目前包括胃癌在内的肿瘤治疗的研究方向和临床试验的热点。c-Src蛋白是非受体酪氨酸激酶Src超家族的一员,和肿瘤关系最密切^[5]。目前发现Src蛋白的表达及激活在肿瘤的增殖、血管生成、迁移、信号传导等方面有重要的作用^[5]。非受体酪氨酸激酶Src在包括胃癌在内的许多肿瘤中存在过表达或活性增高。Muthuswamy等^[9]在转基因老鼠乳腺癌中研究Neu和Src关系时发现Src激酶活性增高并非表达产物增多所致。Takekura等^[7]也发现在胃癌组织中,Src蛋白的激活水平和Src蛋白的表达水平不一致。因此,Src激活可能是Src激酶实现其主要途径,而抑制Src蛋白激酶活性可能成为包括胃癌在内的肿瘤新的治疗的途径。

Src家族蛋白有6个独特的功能区域^[5]:SH4,单一序列区,SH3域,SH2域,激酶域,C端调节域。Src蛋白激活的主要机制^[5]包括1)负调节磷酸化位点Y530去磷酸化;2)Src蛋白高亲和力肽竞争SH2/SH3域,介导分子置换,解除Src激酶的自我抑制3)正调节自身磷酸化位点Y419位点磷酸化。其中Y419位点的自磷酸化对于c-Src蛋白的完全激活至关重要。由于Y530突变导致Src蛋白激活仅见于少量结肠癌的报道,故测定Src蛋白的激活形式c-Src(Y419)的含量可直接获得Src激活程度。既往对胃癌组织Src蛋白激活的研究多采用免疫印迹或沉淀法^[6-7],而对其他肿瘤中的研究采用鸡Src416抗体和

人的Src419交叉反应测定Src蛋白的活性^[10]或测定c-Src(Y530)间接获得Src活性程度。我们首次应用p-Src(Y419)多克隆抗体应用简便的免疫组织化学法,直接测定胃癌组织及癌旁组织、正常胃癌组织激活Src的含量,发现p-Src(Y419)癌基因蛋白在胃细胞中表达主要定位于细胞质,其表达强度胃癌组织显著高于癌旁组织及正常胃组织,三者表达有显著差异,同Masaki等^[6]应用免疫印迹法在胃癌中及有学者在45例结直肠癌及癌旁组织通过免疫复合物激酶法筛选Src活性分析一致。

在胃癌组织中Src激活和临床病理参数及预后关系目前尚无详细的相关研究。我们应用免疫组织化学法发现肿瘤直径越大,分化程度好,肠型胃癌p-Src(Y419)表达越强;肿瘤越大,分化程度越好,浸润深度越深,pTNM分期越晚,p-Src(Y419)表达范围越广,其表达积分越高。有学者通过免疫复合物激酶法对45例结直肠癌及癌旁组织测定Src活性,发现Src活性增高和Duke's分期、pT、pN分期有关,本研究和有学者在结直肠癌的研究中相似,提示Src激活在胃肠道中可能有相似的作用机制。多因素分析发现p-Src的表达主要和分化程度相关,分化程度越高,c-Src激活越高。Masaki等^[6]应用免疫印迹法在胃癌中同样得出Src激酶活性升高和分化良好有关的结论。

有学者对45例结直肠癌及癌旁组织通过免疫复合物激酶法检测Src活性并分析其预后,单因素生存期分析提示Src活性增高和总生存期短相关。在根治性结直肠癌中,Src活性增高和缩短的无病生存率相关。多因素分析提示Src活性增高是预后不良的独立因素。而有学者对129例女性原位导管癌进行了回顾性研究多因素分析未得出Src活化水平增高是独立的预后因素。Tsao等^[8]应用免疫组化法对46例恶性间皮瘤研究发现,肿瘤细胞中Src蛋白水平增高,但Src蛋白的表达和生存期无关,活化的Src(p-Src Y419)的膜表达和分期有关,其膜表达和胞质表达均与转移有关。以上研究结论差异提示Src在不同组织中的表达或激活可能有不同的意义。本研究单因素分析提示p-Src(Y419)蛋白表达强度、表达范围及表达积分均是胃癌2年生存期预后不良的影响因子;多因素分析提示p-Src(Y419)蛋白染色强度是胃癌2年生存期不良预后的独立危险因素,而p-Src(Y419)染色范围、积分不是胃癌预后的独立因素。因此我们认为,p-Src染色强度可能是独立的不良预后因素。

目前,I期临床试验证实Src激酶抑制剂Saracatinib可以抑制Src下游的靶点降低FAK和PAX磷酸

化,受试者耐受良好。在胃癌的II期临床试验中发现Src抑制剂Saracatinib作为单药效果不佳,认为需要联合用药或选择合适的病例。在本次研究中,我们发现胃癌p-Src(Y419)的表达率为60.4%,且多因素分析显示p-Src的表达强弱和分化程度密切相关,因此,我们猜测Src抑制剂在胃癌中仅对Src阳性的病例有效,且在中高分化的胃癌中效果更佳,Src激酶抑制剂可能在经过筛选的病例中有效。

参考文献

- 1 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.
- 2 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(31): 4991-4997.
- 3 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742):687-697.
- 4 Arkenau HT. Gastric cancer in the era of molecularly targeted agents: current drug development strategies[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(7): 855-866.
- 5 Guarino M. Src signaling in cancer invasion[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 14-26.
- 6 Masaki T, Shiratori Y, Okada H, et al. pp60c-src activation in gastric carcinoma: a preliminary study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000,95(3): 837-838.
- 7 Takekura N, Yasui W, Yoshida K, et al. pp60c-src protein kinase activity in human gastric carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1990, 45(5): 847-851.
- 8 Tsao AS, He D, Saigal B, et al. Inhibition of c-Src expression and activation in malignant pleural mesothelioma tissues leads to apoptosis, cell cycle arrest, and decreased migration and invasion[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(7): 1962.
- 9 Muthuswamy SK, Siegel PM, Dankort DL, et al. Mammary tumors expressing the neu proto-oncogene possess elevated c-Src tyrosine kinase activity[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(1): 735-743.
- 10 齐宇,李鑫,崔广晖,等.不同位点磷酸化Src酪氨酸激酶与食管鳞状细胞癌的关系[J]. *中华试验外科杂志*, 2011,28(5):756-758.

(2012-02-26收稿)

(2012-04-23修回)

(本文编辑:王展宏)