

鼻咽癌 CT 表现与 p53、p16 蛋白异常表达关系的研究

吴梅¹ 韦程纲¹ 阴骏¹ 刘伟锋¹ 曲丽英² 郭启勇³ 王海林¹

(1 广州市第一人民医院放射科 广州 510180 2 哈尔滨医科大学附属第三医院放射科 哈尔滨 150001

3 中国医科大学附属第二医院放射科 沈阳 110004)

摘要 目的: 研究 p53、p16 蛋白表达与鼻咽癌 CT 表现的关系。方法: 经病理证实鼻咽癌 50 例, 全部病例做鼻咽轴位平扫, 部分病例同时做冠状扫描。应用免疫组化 SABC 法检测所有病例中的 p53、p16 蛋白的表达。结果: 鼻咽癌及鼻咽粘膜慢性炎症中 p53 蛋白表达率分别为 60% 和 10%, p16 蛋白表达率分别为 32% 和 85%, p53、p16 表达在两者间的差异有极显著意义 ($P < 0.005$)。p53 蛋白表达与鼻咽癌分化程度及 CT 表现为副鼻窦受累, 颅底骨质破坏相关 ($P < 0.05$)。p16 蛋白表达与鼻咽癌预后及 CT 表现为颈部淋巴结转移相关 ($P < 0.05$)。p53 与 p16 有相关性 ($P < 0.005$)。结论: p53、p16 在鼻咽发生、发展中起重要作用, p53 蛋白表达与鼻咽癌分化程度、浸润深度、颅底侵犯有一定相关性, p16 蛋白表达与鼻咽癌颈部淋巴结转移和预后有一定相关性, p53、p16 可作为评价鼻咽癌 CT 表现恶性度及预后的指标。

关键词: 鼻咽癌; CT; p53 蛋白; p16 蛋白; 免疫组化

中图分类号: R739.6 文献标识码: A

Relationship between CT Findings and p53 and p16 Protein

Abnormal Expression of Nasopharyngeal Carcinoma

WU Mei¹, WEI Cheng-gang¹, YIN Jun¹, LIU Wei-feng¹, QU Li-ying², GUO Qi-yong³, WANG Hai-lin¹

(1 Department of Radiology, The First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, Guangdong, China;

2 Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China;

3 Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the expression of p53 and p16 protein and CT findings of nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** 50 patients of NPC were confirmed by biopsy. Axial CT plain scans in all cases using 6~8mm axial scans with 6~8 mm spacing and coronary slice scanning in some cases were performed. And all cases were examined for expression of p53 and p16 protein by immunohistochemical method. **Results:** 1. The positive expression of p53 and p16 in nasopharyngeal carcinoma and chronic nasopharyngeal mucosa inflammation were 60% (30/50), 32% (16/50), 10% (2/20), 85% (17/20). The difference between p53 and p16 expression was significant ($p < 0.005$). 2. p53 protein expression was correlated with histodifferentiation ($p < 0.05$), tumors with undifferentiated cell had strong p53 abnormal expression. 3. No significant difference was found among clinical stages for p53, p16 protein expression. 4. p16 protein expression was correlated with prognosis and cervical lymph node metastasis ($p < 0.05$). 5. p53 protein expression was correlated with accessory nasal sinuses involvement and skull base destruction ($p < 0.05$). 6. Relationship was found between p53 and p16 gene expression ($p < 0.005$). **Conclusion:** p53 and p16 might play an important role in the pathogenesis and development of nasopharyngeal carcinoma. p53 protein expression was correlated with histodifferentiation, invasive depth and skull base destruction; p16 protein expression, prognosis and cervical lymph node metastasis. p16 and p53 could be served as indicator for predicting prognosis and malignancy of CT findings of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Tomography, X-ray computed; p53 protein; p16 protein; Immunohistochemistry

前言

鼻咽癌是临床常见的十大恶性肿瘤之一, 约占头颈部恶性肿瘤的 50% 以上。鼻咽癌的 CT 扫描是判定鼻咽癌浅层受累、深部蔓延、颅底骨质破坏及颈部淋巴结转移的有效手段。这些 CT 征象是由肿瘤的组织病理学特性及生物学行为所决定的。p53 基因突变, p16 基因缺失可导致一系列有关细胞周期、细胞分化、血管生成等异常, 从而影响恶性肿瘤的组织病

理学特性。分析鼻咽癌的 CT 表现与 p53、p16 蛋白异常表达的关系, 研究影像学表现的分子病理学基础, 将会提高对鼻咽癌 CT 表现的认识水平, 以期通过 CT 征象对鼻咽癌的恶性度及预后进行评估, 从而为临床诊治提供更有价值的信息。

1 材料和方法

1.1 临床资料

随机选择哈尔滨医科大学附属第三医院收治的 50 例鼻咽癌患者, CT 检查后均经活检送病理证实。其中男 36 例, 女 14 例, 男女比例为 2.57:1; 年龄 16~72 岁, 平均 44 岁; 低分化鳞癌 38 例, 中分化鳞癌 4 例, 未分化鳞癌 8 例。临床分期按 92 年福州分期。另外, 随机选取 20 例鼻咽粘膜慢性炎症同期存

作者简介: 吴梅, (1973-), 女, 博士研究生, 主治医师

主要研究方向: 颈部、腹部影像诊断。E-mail: may9@sina.com

(收稿日期: 2006-06-10 接受日期 2006-07-23)

档蜡块作为对照。

1.2 CT扫描方法

CT扫描设备为日本东芝产 TCT600—XT 全身 CT 扫描机。病人取常规仰卧位，平静呼吸，颅底扫描平面与 OM 线平行，扫 3~4 层，层厚、层距 5mm，鼻咽区 CT 常规轴位平扫，层厚、层距 6~8 mm，从鼻咽顶壁扫至口咽，口咽以下，加 3~4 层，层厚、层距 10mm，部分病例同时做冠状扫描。

1.3 免疫组化方法

p53、p16 产物的检测采用 SABC 法。结果判断：p16 蛋白表

达：细胞核和（或）细胞浆呈棕黄色颗粒为阳性。p53 蛋白表达：细胞核呈棕黄色颗粒为阳性。

1.4 统计学处理方法

采用 X² 检验。

2 结果

2.1 鼻咽癌和鼻咽粘膜慢性炎症中 p53、p16 蛋白的表达（见表 1）。

表 1 p53、p16 蛋白在鼻咽癌和鼻咽粘膜慢性炎症中的表达

the positive expression for p53 and p16 in nasopharyngeal carcinoma and chronic nasopharyngeal mucosa inflammation

组织类型	例数	p53 蛋白阳性例数(%)	p16 蛋白阳性例数(%)
鼻咽粘膜慢性炎症	20	2(10.00)	17(85.00)
鼻咽癌	50	30(60.00)	16(32.00)
X ²		14.39*	16.10*

*p<0.005

2.2 p53、p16 蛋白的表达与鼻咽癌分化程度的关系（见表 2）。

表 2 不同鼻咽癌分化程度中 p53、p16 的表达

p53、p16 protein expression in different histodifferentiation of nasopharyngeal carcinoma

分化程度	例数	p53 阳性表达例数(%)	p16 阳性表达例数(%)
中分化	3	0(0.00)	2(66.67)
低分化	39	23(58.97)	11(28.21)
未分化	8	7(87.50)	3(37.50)
X ²		7.038	2.026
P		0.03	0.36

2.3 p53、p16 表达与鼻咽癌临床分期的关系

p53 阳性表达率随期别增大而增高，分别为 50.00%，52.63%，69.57%，p16 阳性表达率随期别增大而减低，分别为 37.50%，31.58%，30.43%，但 p53、p16 阳性表达在不同期别之间的差异不明显，无统计学意义。

2.6 鼻咽癌 CT 表现与 p53、p16 表达的关系（见表 5）。

表 5 鼻咽癌 CT 表现与 p53、p16 表达的关系

The Relationship between the CT Findings and p53、p16 Protein Aabnormal Expression of Nasopharyngeal Carcinoma

CT	例数	p53 阳性表达例数(%)	p16 阳性表达例数(%)
仅腭帆提肌受累	13	6(46.15)	6(46.15)
合并腭帆张肌受累	30	20(66.67)	9(30.00)
咽旁间隙变窄、消失	44	27(61.36)	14(31.82)
合并翼内肌受累	17	12(70.59)	5(29.41)
合并翼外肌受累	5	4(80.00)	1(20.00)
鼻腔受累	22	15(68.19)	6(27.27)
口咽受累	22	14(63.64)	7(31.82)
副鼻窦受累	13	11(84.62)	3(23.08)
翼腭窝受累	5	4(80.00)	1(20.00)
颈动脉鞘受累	38	24(63.16)	11(28.94)
颅底骨质破坏	14	12(85.71)	4(28.57)
颈部淋巴结转移	43	27(62.79)	11(25.58)

50 例鼻咽癌中合并腭帆张肌受累组中的 p53 阳性表达率明显高于仅腭帆提肌受累组，分别为 66.67% 和 46.15%。p16 阳性表达率在合并腭帆张肌受累组低于仅腭帆提肌受累组，

2.4 p53、p16 表达与鼻咽癌预后的关系（见表 3）。

表 3 鼻咽癌不同生存期中 p53、p16 的表达

p53、p16 protein expression in prognosis of nasopharyngeal carcinoma

生存期限	例数	p53 阳性表达例数(%)	p16 阳性表达例数(%)
<3 年	24	16(66.67)	5(20.83)
≥3 年	18	9(50.00)	9(50.00)
X ²		1.19	3.94
P		0.276	0.047

2.5 鼻咽癌中 p53 阳性表达与 p16 阳性表达的关系（见表 4）。

表 4 鼻咽癌中 p53、p16 的表达

p53、p16 protein expression in nasopharyngeal carcinoma

p16	p53	
	+	-
+	5	11
-	25	9

*X²=8.10, P<0.005

差别无统计学意义。

鼻咽癌向外侧蔓延依次侵犯咽旁间隙、翼内肌、翼外肌及颞肌深头。50 例鼻咽癌中咽旁间隙变窄或消失 27 例，合并翼

内肌受累 12 例,再合并翼外肌受累 5 例。随着肿瘤向深部组织蔓延,p53 阳性表达率逐渐增高,分别为 55.56%,66.67%和 80.00%,其中有翼外肌受累组中 p53 阳性表达率 80%,明显高于无翼外肌受累组 57.78%。p16 阳性表达在各组中无明显差别。

鼻咽癌向前侵犯鼻腔,向下侵犯口咽、喉咽。50 例鼻咽癌中鼻腔、口咽受累组中 p53 阳性表达高于未受累组,p16 阳性表达低于未受累组,但差异不明显,无统计学意义。

鼻咽癌向上侵犯蝶窦、筛窦、眼眶,向前外侵犯翼腭窝、上颌窦后间隙、上颌窦,向后外方侵犯使颈动脉鞘区结构模糊或消失。50 例鼻咽癌中眼眶受累 1 例,副鼻窦受累 13 例,p53 蛋白表达在有副鼻窦受累组与无副鼻窦受累组之间的差异有显著性($P < 0.05$),而 p16 蛋白表达无明显差别。在 5 例翼腭窝受累病例中 p53 阳性表达率为 80.00%,明显高于无翼腭窝受累病例(57.78%)。颈动脉鞘区结构受累与无颈动脉鞘区结构受累组的 p53、p16 表达无明显差异。

鼻咽癌颅底骨质破坏多为溶骨性破坏,少数为骨质增生性改变,且多在翼突区。50 例鼻咽癌中颅底骨质破坏共 14 例,占 28%,有颅底骨质破坏的 p53 阳性表达率与无颅底骨质破坏之间有显著性差异($P < 0.05$)。而 p16 在两者之间的表达无明显差异。

50 例鼻咽癌中颈部淋巴结转移 43 例,占 86%,有颈部淋巴结转移的 p16 阳性表达率与无颈部淋巴结转移之间有显著性差异($P < 0.05$)。p53 蛋白表达阳性率在有颈部淋巴结转移组中明显高于无颈部淋巴结转移组,但差异无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

鼻咽癌是临床常见的十大恶性肿瘤之一,约占头颈部恶性肿瘤的 50% 以上。鼻咽癌发病率以我国广东地区最高,故又称广东癌。目前 CT 扫描为诊断本病的主要手段,它不但能良好显示鼻咽腔的形态、结构,还能显示病变向邻近组织结构深入蔓延的范围,以及颅底骨质受侵和颈部淋巴结转移的情况。这些 CT 征象是由肿瘤的组织病理学特性及生物学行为所决定的。而现代分子生物学的研究使在蛋白质水平和基因水平解释肿瘤的组织病理学特征成为可能,从而有助于解释肿瘤影像表现的多样性和复杂性。因此,将影像医学与分子生物学和分子病理学结合,研究肿瘤影像学表现的分子病理学基础,将会提高对肿瘤影像学表现的认识水平,从而为临床诊断、选择治疗方案、判断疗效和评估预后等,提供更多、更有价值的信息。

广泛存在于多种恶性肿瘤的 p53 基因突变,P16 基缺失,可导致一系列有关细胞周期、细胞分化、血管生成等异常,从而影响恶性肿瘤的组织病理学特性。研究鼻咽癌的 CT 表现与 p53、p16 蛋白异常表达的关系,研究鼻咽癌影像学表现的分子病理学基础,将会提高对鼻咽癌 CT 表现的认识水平,以期通过 CT 征象对鼻咽癌的恶性度及预后进行评估,从而为临床诊治提供更有价值的信息。

p53 基因定位于人类染色体 17p13,基因长 20kb。野生型 p53 的表达能抑制细胞生长并促进分化,p53 基因突变将改变

p53 蛋白质的构型,从而失去其抑制细胞生长的功能,使细胞异常增殖。正常 p53 蛋白质的半衰期极短(6—30min),且结构极不稳定,一般方法难以检测,突变型 p53 蛋白由于氨基酸替换,蛋白质结构改变而使稳定性增加,半衰期延长(1.4—7h),或者以复合物形式存在的 p53 蛋白在细胞核内聚集,即可用免疫组化方法检测。因而 p53 蛋白的高表达间接反映了 p53 基因有突变发生。

p53 基因的突变与丢失与多种恶性肿瘤的发生有关。在鼻咽癌与 p53 关系的研究过程中,尚存在分歧。本研究中,鼻咽癌的 p53 阳性表达率为 60%,鼻咽粘膜慢性炎症中的 p53 阳性表达率仅为 10%,p53 蛋白在鼻咽癌与鼻咽粘膜慢性炎症中的表达有极显著差异($P < 0.005$)。

说明 p53 基因表达异常与鼻咽癌的发生有关。与陈仁武等^[1]报道相符,他们发现鼻咽癌的 p53 突变率高达 65.2%,且突变均在同一位点上,认为 p53 突变与鼻咽癌发生密切相关。另外,李西融等^[2]报道鼻咽癌组织学分型愈差,p53 蛋白阳性率愈高,患者生存率则明显下降。邱维加等^[3]认为鼻咽癌 p53 阳性与肿瘤的恶性程度及临床分期有关。本研究发现,随着鼻咽癌分化程度的降低,p53 阳性表达率明显增高,且差异有显著性($P < 0.05$)。生存期限大于或等于 3 年 p53 阳性表达率虽然低于生存期小于 3 年组,但差异无显著性($P > 0.05$)。另外 P53 阳性表达随临床分期期别增加而增加,但无明显差异。说明 P53 阳性表达与鼻咽癌分化程度,即恶性程度相关,而与预后和临床分期无关,原因之一可能是临床分期和预后并不完全取决于肿瘤的恶性程度,在某种程度上,也取决于病人就诊的早晚。

以免疫组化法研究 p53 蛋白表达与鼻咽癌 CT 表现之间的关系,国内很少报道。有学者认为,p53 蛋白阳性时,肿瘤更易向深部软组织间隙和颅底侵犯,颈部淋巴结转移率高。本研究中仅腭帆提肌受累组中的 p53 阳性表达明显低于合并腭帆张肌受累组,说明 p53 与浸润深度有一定关系。因为鼻咽癌的局部生长方式是以浸润性蔓延生长为主。肿瘤可直接侵犯咽基底筋膜并向深部浸润,亦可沿咽基底筋膜上缘的缺损(Morgagni 隐窝)浸润生长。因咽鼓管及腭帆提肌从 Morgagni 隐窝处穿过,所以咽侧壁软组织增厚多首先侵腭帆提肌,当病变通过咽基底筋膜后才侵及腭帆张肌。另外通过 p53 在鼻咽癌向周围组织结构侵犯过程中的表达情况亦可以得出同样结论。鼻咽癌向外依次侵犯咽旁间隙、翼内肌、翼外肌过程中,p53 阳性表达率逐渐增高,特别是在有翼外肌受累组中 p53 阳性表达率明显高于无翼外肌受累组,但差异无显著性($P > 0.05$),可能由于翼外肌受累组病例过少所致,以后需增加病例,进一步研究。鼻咽癌向上侵犯副鼻窦组中的 p53 阳性表达率与无副鼻窦受累组间有显著性差异($P < 0.05$)。鼻咽癌向前侵犯鼻腔、向下侵口咽、向前外侵犯翼腭窝、向后外侵犯颈动脉鞘区结构中的 p53 阳性表达率均高于无这些结构受累组,其中有、无翼腭窝受累组中 p53 阳性表达率差别较大,但因病例数少,未得到统计学意义上的差别。另外,鼻咽癌是侵袭性较强的恶性肿瘤,因比邻颅底,易破坏颅底。文献报道约占 1/3^[4],常见于岩尖、蝶骨基底部、翼突内外板、枕骨斜坡、鼻窦等处,多表现为骨质破坏残缺,少数情况可由于肿瘤刺激引起骨质反

应而硬化^[5]。颅底骨质破坏的部位和范围与鼻咽癌原发灶部位和侵犯程度有关。一旦肿瘤发生颅底侵犯,其分期即属Ⅳ期,顾及及时、准确发现是否有颅底侵犯,并有效治疗对改善预后至关重要^[6]。本研究中鼻咽癌合并颅底骨质破坏时 p53 阳性表达率与无颅底骨质破坏组间有显著性差异($P < 0.05$),提示 p53 蛋白阳性时,鼻咽癌更易颅底侵犯。

p16 基因定位于人染色体 9p21 区,全长 8.5kb。p16 蛋白属 CDK4 和 CDK6 抑制因子,阻滞细胞进入 G1/S 期,导致细胞生长停滞。Lo 等研究发现 p16 基因的纯合性缺失在鼻咽癌发展中起作用,缺失率为 35%。陈莉等^[7]研究发现在鼻咽癌发生转移时, p16 表达显著减少,说明 p16 改变在鼻咽癌发生中是晚期事件。本研究鼻咽癌中 p16 阳性表达率为 32%,而鼻咽粘膜慢性炎症中 p16 阳性表达率为 85%, p16 蛋白在鼻咽粘膜慢性炎症与鼻咽癌中的表达差异有极显著性意义($P < 0.005$)。说明 p16 蛋白的表达异常与鼻咽癌的发生有关,与文献报道相符。另外, p16 产物的表达与生存期呈正相关,生存期大于等于 3 年的 p16 阳性表达率明显高于生存期小于 3 年组($P < 0.05$),表明 p16 基因的表达与鼻咽癌的预后有一定的联系, p16 蛋白表达缺失是鼻咽癌预后不良的标志。同时, Tam 等^[8]认为 p53 功能下调时, P21 同时下调, CDK 被激活,随之 Rb 蛋白磷酸化,抑制作用减弱,从而 p16 蛋白代偿性增加。这样就可以解释本研究中 p16 蛋白表达并未随鼻咽癌的分化程度增高而增多,虽然中分化组中 p16 蛋白表达明显高于低分化、未分化组,而未分化组中的 p16 蛋白表达并不比低分化组低,反而略高于它,这可能是未分化组中的 p53 突变蛋白表达增高、p53 的抑制作用减弱,从而 p16 蛋白代偿性增加有关。亦符合肿瘤的发生是多因素、多步骤、多阶段、各种癌基因和抑癌基因参与并相互作用的复杂病理过程之理论。

以免疫组化法研究 p16 蛋白表达与鼻咽癌 CT 表现之间的关系,国内尚未见报道。鼻咽癌 CT 表现为颈部淋巴结转移

很普遍,可高达 86%^[9]。莫武宁等^[10]发现 p16 低表达或缺失表达可能与鼻咽癌的颈部淋巴结转移有关,而与病灶大小、临床分期无关。本研究中,有颈部淋巴结转移组中 p16 阳性表达率与无颈部淋巴结组有显著性差异($P < 0.05$),在发生颈部淋巴结转移时, p16 表达显著减少,说明 p16 改变在鼻咽癌中是晚期事件,与文献报道相符。本研究中 P16 表达与鼻咽癌的分化程度及侵犯深度相关性不显著,提示 P16 表达可能与鼻咽癌的恶性程度无直接联系。

参考文献

- [1] 陈仁武, 朱丹, 殷蔚伯, 等. p53 基因在鼻咽癌中的热点突变[J]. 中华肿瘤杂志, 1995 17(6): 401~403
- [2] 李西融, 麻承勋, 贾太昌. 鼻咽癌中 P53 蛋白表达的研究[J]. 耳鼻喉咽喉头颈外科, 1996, 3(4): 231
- [3] 邱维加, 周英琼. 鼻咽癌的 CT 表现与 P53 蛋白异常表达的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 1997, 5(3): 171
- [4] Chong VF, Fan YF, Khoo JB. Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MR characteristics[J]. J Comput Assist Tomogr, 1996, 20(4): 563—569
- [5] 陈炽贤. 实用放射学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 1232—1233
- [6] Altun M, Tenekeci N, Kağan E. Locally advanced nasopharyngeal carcinoma: computed tomography findings, clinical evaluation, and treatment outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000, 47(2): 401—4
- [7] 陈莉, 王桂兰, 曹晓蕾. 鼻咽癌中 cyclin D-1、p16、Rb 蛋白表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 1999, 15(4): 362
- [8] Tam SW, Shay JW, Pagano M. Differential expression and cell cycle regulation of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor p16Ink4[J]. Cancer Res. 1994 Nov 15; 54(22): 5816—20
- [9] 周康荣. 胸部颈面部 CT[M]. 上海医科大学出版社, 1996, 4: 394
- [10] 莫武宁, 黄光武, 邝国乾, 等. E-cadherin 和 p16 基因蛋白在鼻咽癌中的表达及意义[J]. 癌症, 2000, 19(1): 37

(上接第 14 页)

参考文献

- [1] 金懋林. 胃癌, 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 549
- [2] Howard W, John C, Paul. Neoplasms of the stomach, Cancer Medicine[M]. 5th. American Cancer Society, 2001: 1355
- [3] Merchant M, Weinberger SR. Recent advancements in surface-enhanced laser desorption/ionization-time of flight-mass spectrometry[J]. Electrophoresis. 2000 21: 1164—1177
- [4] Issaq HJ, Veenstra TD, Connors TP, et al. The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification[J]. Biochem Biophys Res Commun. 2002, 292: 587—592
- [5] 蒋知俭. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 281—299
- [6] Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer[J]. Lancet. 2002,

359: 572—577. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07746-2

- [7] Vlahou A, Schellhammer PF, Mendirinos S, Patel K, Kondylis FI, Gong L, Nasim S, Wright GL Jr. Development of a novel proteomic approach for the detection of transitional cell carcinoma of the bladder in urine[J]. Am J Pathol. 2001, 158: 1491—1502
- [8] Ebert MP, Meuer J, Wiemer JC, Schulz HU, et al. Identification of gastric cancer patients by serum protein profiling[J]. J Proteome Res. 2004 Nov—Dec; 3(6): 1261—6
- [9] Melle C, Ernst G, Schimmel B, Bieul A, et al. Characterization of pepsinogen C as a potential biomarker for gastric cancer using a histoproteomic approach[J]. J Proteome Res. 2005 Sep—Oct; 4(5): 1799—804
- [10] 三味工作室, 编写. 世界优秀统计软件 SPSS v10.0 for Windows 实用基础教程[M]. 北京: 北京希望电子出版社, 2001: 303—332