

乳腺癌中丝 / 苏氨酸蛋白激酶 Plk1 mRNA 的表达及其预后价值

李志峰¹ 罗茂贤¹ 王冰婵² 耿怀成³

(1 安徽省亳州市人民医院普外二科 安徽 亳州 236810 ;

2 西安交通大学医学院第一附属医院普通外科 陕西 西安 710061 ; 3 南京军区总医院肿瘤内科 江苏 南京 210002)

摘要 目的：检测乳腺癌细胞和组织中丝 / 苏氨酸蛋白激酶 Plk1 基因 mRNA 的表达情况并分析其预后价值。方法：应用半定量 RT-PCR 方法分析 3 株人乳腺癌细胞和 1 株正常乳腺上皮细胞中 Plk1 基因 mRNA 的表达水平。同时分析 84 例乳腺癌及对应的癌旁正常乳腺上皮组织中 Plk1 mRNA 的表达水平。统计学分析 Plk1 mRNA 表达水平与乳腺癌患者年龄、肿瘤大小、组织分化程度、淋巴结转移状况、TNM 分期和雌激素受体(ER)等临床病理参数之间的关系,以及和预后之间的关系。结果 Plk1 基因 mRNA 在乳腺癌细胞中的相对表达水平显著高于其在正常乳腺上皮细胞中的相对表达水平(P 值均小于 <0.05)。另外,Plk1 mRNA 在乳腺癌组织中平均表达水平(0.88± 0.18)显著高于其在癌旁正常乳腺上皮组织中平均表达水平(0.22± 0.10 P<0.01)。统计学分析结果表明 Plk1 mRNA 表达水平和乳腺癌患者的淋巴结转移状况及 TNM 分期密切相关(P=0.009 或 0.007)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明：高 Plk1 mRNA 表达水平的乳腺癌患者的 5 年无疾病进展率及总体生存率均显著低于低 Plk1 mRNA 表达水平的乳腺癌患者(P=0.0026 及 0.0136)。COX 模型的多因素预后分析结果表明 Plk1 基因 mRNA 表达水平是乳腺癌患者的一个独立的预后因素(HR=4.764, 95%CI: 1.341~6.123, P=0.0025)。结论 Plk1 在乳腺癌组织呈现高表达水平,其 mRNA 表达水平有望成为临床乳腺癌患者一个重要的预后判断分子指标。

关键词 Plk1 乳腺癌 半定量 RT-PCR 无疾病进展率 总体生存率

中图分类号 R737.9 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2011) 18-3442-04

Expression of Polo-like Kinase 1 mRNA and Its Prognostic Value in Breast Cancer

LI Zhi-feng¹, LUO Mao-xian¹, WANG Bing-chen², GENG Huai-cheng³

(1 The second department of surgery, Bozhou People's Hospital, Bozhou 236810, China;

2 Department of Oncology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China

3 General Hospital of Nanjing Military Region medical oncology, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT Objective: To determine the expression of Plk1 mRNA and evaluate its prognostic value in breast cancer. **Methods:** Semi-quantitative RT-PCR assay was performed to detect the expression of Plk1 mRNA in three human breast cancer cell lines and one normal breast mammary epithelial cell line. Additionally, the expression of Plk1 mRNA in 84 breast cancer and corresponding normal breast epithelial tissues was also detected. Statistical analysis was performed to analyze the associations of Plk1 mRNA expression with clinicopathological factors of breast cancer patients including year, tumor size, tissue differentiation, lymph node metastasis, TNM stage and ER status. Finally, the association of Plk1 mRNA expression with prognosis of breast cancer patients was also analyzed. **Results:** The relative expression level of Plk1 mRNA in human breast cancer cells was significantly higher than that in normal mammary epithelial cell line (P<0.05). Additionally, the relative level of Plk1 mRNA expression in breast cancer tissues (0.88± 0.18) was significantly higher than that in corresponding normal breast epithelial tissues (0.22± 0.10 P<0.01). Statistical analysis showed that the level of Plk1 mRNA expression was significantly correlated with lymph node metastasis and TNM stage of breast cancer patients (P=0.009 and 0.007, respectively). Kaplan-Meier curves showed that the 5-year progression-free or overall survival rate of breast cancer patients with high Plk1 mRNA expression was significantly lower than that of breast cancer patients with low Plk1 mRNA expression (P=0.0026 or 0.0136). Furthermore, Multivariate survival analysis using Cox's regression model showed that the status of Plk1 mRNA expression was an independent prognostic factor for breast cancer patients (HR=4.764, 95% CI: 1.341~6.123, P=0.0025). **Conclusion:** Plk1 mRNA is highly expressed in human breast cancer tissues, and might be an important prognostic factor for breast cancer patients.

Key words: Plk1; Breast cancer; Semi-quantitative RT-PCR; PFS; OS

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)18-3442-04

作者简介 李志峰,男,(1976-),主治医师,主要研究方向 乳腺癌

的早期诊断及预后判断。E-mail zhifeng_bz@163.com

(收稿日期 2011-04-02 接受日期 2011-04-27)

前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,全世界每年约有 120 万妇女患乳腺癌,50 万人死于乳腺癌^[1]。近年来,我国的乳腺癌发病率呈上升趋势,已成为妇女健康的巨大威胁。尽管过去几十年中在乳腺癌的早期诊断,外科切除和内分泌治疗等系统治疗策略中取得了很大进展,但是乳腺癌患者的预后,尤其是进展或转移性乳腺癌患者,仍不甚理想^[2]。例如,在手术切除后的五年时间里,仍有 1/3 患者出现局部复发或远处转移。因此,探索乳腺癌发生分子机制将有助于为乳腺癌患者的早期诊断探索新的分子标志物,同时为临床治疗寻求新的分子靶点。

丝/苏氨酸蛋白激酶 Plk1 (polo like kinase) 是一类广泛存在于真核细胞中的丝/苏氨酸激酶,其结构及功能均十分保守^[3]。研究表明 Plk1 在细胞有丝分裂过程中参与纺锤体的形成和染色体的分裂^[4]。Plk1 是细胞周期进展和细胞分裂的一个重要调控子,通过磷酸化多种下游底物而实现其功能。国内外大量文献显示 Plk1 与细胞的恶性转化密切相关,在多种恶性肿瘤中呈现过表达并与多种肿瘤生物学行为相关^[5,6]。但是 Plk1 基因在乳腺癌中的表达情况及其临床预后意义目前国内并未见系统报道。本课题拟采用半定量 RT-PCR 的方法对 84 例乳腺癌及癌旁组织中 Plk1 基因 mRNA 的表达情况进行检测,并分析该基因 mRNA 表达水平与乳腺癌患者临床病理特征及其预后的关系。用 RNA 干涉的方法下调乳腺癌细胞中 Plk1 基因的表达,分析该基因的表达下调对细胞增殖、细胞周期及凋亡率的变化,从而判断 Plk1 表达的临床意义。

1 材料与方法

1.1 组织标本

收集 2004 年 1 月~2007 年 5 月间安徽省人民医院普通外科手术切除的原发性乳腺癌组织标本 74 例。同时术中切取距癌组织边缘 2.0cm 以上的癌旁组织作为对照,用生理盐水清洗干净血迹,离体半小时内放入 -80℃ 冰箱保存。均是取自首次住院病人,且术前未有放、化疗治疗,患者平均年龄 48.7 (35~68) 岁。病理学检查示高分化 32 例,中、低分化 52 例。淋巴转移阳性 46 例,阴性 48 例。术后组织标本均经过病理学验证。术前均取得患者或者患者家属知情同意。

1.2 主要试剂及设备

乳腺癌细胞株(MCF-7, T47D 和 MDA-MB-231)及正常乳腺上皮细胞株(MCF-10A)均购于中国科学院上海细胞研究所。用含 10%胎牛血清的 1640 培养基,置 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养。TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司。TaqDNA 聚合酶及逆转录试剂盒为大连 TaKaRa 生物公司产品。小牛血清、DMEM 培养基购于 Gibco 公司。PCR 引物由上海生工生物技术有限公司合成。紫外分光光度计购自上海精密仪器仪表有限公司。Eppendorf PCR 仪购自艾本德中国有限公司。

1.3 RNA 提取

参照试剂说明书,使用 TRIzol 试剂对细胞或者组织进行提取 RNA,并进行纯度和完整性测定及分光光度法进行定量,提取好的 RNA 保存于 -80℃ 冰箱。

1.4 半定量 RT-PCR 检测细胞和组织中 Plk1 基因 mRNA 的表

达

使用反转录试剂盒分别将上述提取的总 RNA 逆转录成 cDNA。PCR 引物序列为 Plk1: 上游引物 5'-TTCGT-GTTCGTGGTGTGGA-3', 下游引物 5'-CTCGTCAT-TAAGCAGCTCGT-3', 扩增产物为 563 bp; 内参 GAPDH: 上游引物 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'; 下游引物 5'-G-AAGATGGTGATGGGATT-3', 扩增产物 226 bp。PCR 反应体系为: 94℃ 5 min, 94℃ 30s, 60℃ (Plk1) 或 56℃ (GAPDH) 30s; 72℃ 1min (循环 30 次), 72℃ 10min, 最后保存于 4℃。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳检测, 分别进行灰度值测定并计算 Plk1 mRNA/GAPDH mRNA 之间的比值。

1.5 统计学方法

计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 R×C 列联表的 Fisher's 精确概率法检验, 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。根据寿命表各随访年份生存率绘制生存曲线, 应用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, 时序检验 (long-rank test); 应用 Cox 比例风险模型进行生存的多因素分析。P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 Plk1 基因 mRNA 在乳腺癌细胞和正常乳腺上皮细胞中的表达

首先, 半定量 RT-PCR 试验分析了三株乳腺癌细胞 (MCF-7, T47D 和 MDA-MB-231) 和正常乳腺上皮细胞 (MCF-10A) 中 Plk1 基因 mRNA 的表达水平, 电泳结果如图 1 所示。以 GAPDH 作为内参照, 分别计算 Plk1 mRNA 与 GAPDH mRNA 的比值。三株乳腺癌细胞中 Plk1 基因 mRNA 的表达水平显著高于正常乳腺上皮细胞, 具有显著的统计学差异 (P<0.05)。

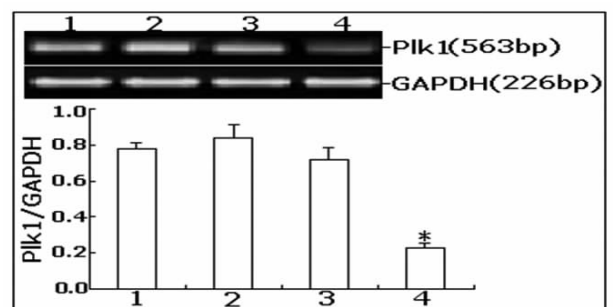


图 1 半定量 RT-PCR 检测细胞中 Plk1 mRNA 的表达情况, 内参为 GAPDH

Fig. 1 Semi-quantitative RT-PCR analysis of Plk1 mRNA expression in cells and GAPDH was used as an internal control. 1. MCF-7; 2. T47D; 3. MDA-MB-231; 4. MCF-10A

2.2 Plk1 基因 mRNA 在乳腺癌组织和对应癌旁组织中的表达

运用半定量 RT-PCR 试验分析了 84 例乳腺癌组织及相对应的癌旁乳腺组织中 Plk1 基因的 mRNA 表达水平, 电泳结果如图 2 所示。以 GAPDH 作为内参照, 分别计算 Plk1 mRNA 与 GAPDH mRNA 的比值。乳腺癌组织中 Plk1 基因 mRNA 的平

均表达水平 (0.88± 0.18) 显著高于癌旁乳腺组织中 Plk1 基因 mRNA 表达水平(0.22± 0.10) (P<0.01)。因此推断 Plk1 基因表达水平的升高可能在乳腺癌的发生发展过程中发挥着重要的作用。

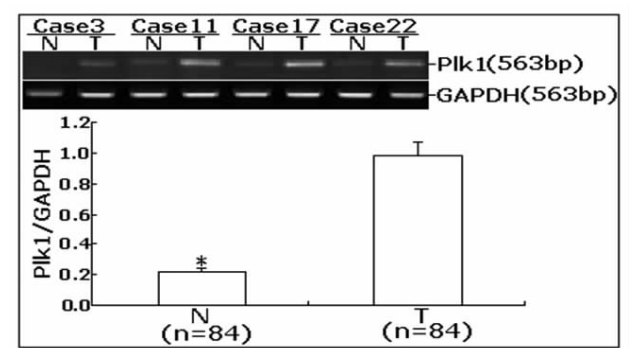


图 2 半定量 RT-PCR 检测 84 例乳腺癌和对应癌旁正常乳腺上皮组织中 Plk1 mRNA 的表达情况,内参为 GAPDH

Fig.2 Semi-quantitative RT-PCR detection of Plk1 mRNA expression in 84 breast cancer and corresponding normal breast epithelial tissues, and GAPDH was used as an internal control
N: normal breast epithelial tissues; T: breast cancer tissues

2.3 乳腺癌组织中 Plk1 基因 mRNA 表达的临床病理意义

分别计算 84 份乳腺癌组织中 Plk1 基因 mRNA 的相对表达水平(Plk1 mRNA/GAPDH mRNA),以平均值(0.88± 0.22)作为分界点将乳腺癌患者分为 Plk1 高表达组 49 名 (大于或等于 0.88)和 Plk1 低表达组 35 名(小于 0.88)。经过统计学分析 (表 1),我们发现 Plk1 基因 mRNA 高表达水平与乳腺癌患者淋巴结转移状况、TNM 分期密切相关 (P 值分别是 0.009 和 0.007),Plk1 基因 mRNA 表达水平越高的患者其组织分化级别越低,临床分期越高,同时出现淋巴结转移的几率越高。但是,Plk1 基因 mRNA 的表达水平与乳腺癌患者的年龄、肿瘤大小、及雌激素受体的表达状况则无显著相关性 (P 值分别是 0.852,0.722,0.288 和 0.739)。

2.4 乳腺癌组织中 Plk1 基因 mRNA 表达与患者预后之间关系的分析

Kaplan-Meier 生存分析结果表明:Plk1 基因 mRNA 高表达患者的 5 年平均无疾病进展生存率 (Progression-Free Survival, PFS) (43.7%) 显著低于 Plk1 基因 mRNA 低表达患者的 5 年平均无疾病进展生存率(62.8%) (P=0.0026 图 3A)。同时,Plk1 基因 mRNA 高表达患者的 5 年平均总生存率(Overall Survival, OS) (58.5%) 显著低于 Plk1 基因 mRNA 低表达患者的 5 年平均总生存率 (31.7%) (P=0.0136 图 3B)。

2.5 COX 回归模型分析预后因素

本组病例术后影响预后的因素经 Cox 比例风险模型分析结果提示(表 2) 除了淋巴结转移之外,Plk1 基因 mRNA 表达水平也是乳腺癌患者的一个独立预后分子指标 (HR=4.764, 95%CI: 1.341~6.123, P=0.0025)。

3 讨论

表 1 Plk1 基因 mRNA 表达水平与乳腺癌患者临床病理参数之间的关系

Table 1 Correlation of Plk1 mRNA expression with clinicopathological factors of breast cancer patients

Clinicopatho-logical factors	Plk1 mRNA expression		P-value
	High (n=49)	Low (n=35)	
Age (year)			0.852
≤ 50	20	15	
>50	29	20	
Tumor diameter (cm)			0.722
≤ 2.0	15	12	
>2.0	34	23	
Tumor differentiation			0.288
Well/Moderate	21	11	
Poor	28	24	
Lymph node metastasis			0.009
No	21	25	
Yes	28	10	
TNM stage			0.007
0/I	19	24	
II/III	30	11	
ER			0.739
Negative	22	17	
Positive	27	18	

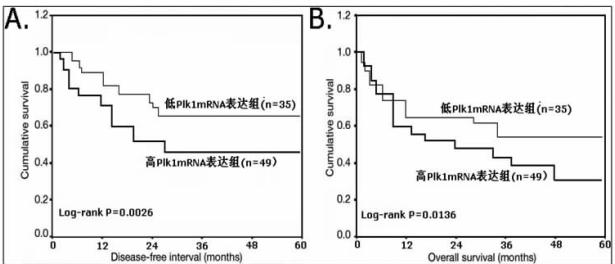


图 3 乳腺癌患者的 Kaplan-Meier 无疾病进展和总体生存分析
Fig.3 Kaplan-Meier disease-free (A) and overall (B) survival curves of breast cancer patients according to Plk1 mRNA expression

近年来,乳腺癌的发病率呈明显上升趋势,严重影响着女性的生活质量及威胁其生命,探讨乳腺癌的发生、发展的分子调控机制成为该领域研究的热点^[7]。乳腺癌的发生发展与多种基因和分子水平的变化密切相关,随着免疫学和分子生物学的不断发展,对乳腺癌组织细胞形态学、免疫表型、基因特征的了解也逐渐深入,研究其在乳腺癌发生发展中的作用、与乳腺癌生物学特性的关系及其相关性,有利于探讨乳腺癌的发生发展的分子机制,为乳腺癌早期诊断、预后判断及分子靶向治疗提供依据理论依据。

表 2 临床病理参数与乳腺癌患者预后的 COX 模型多因素分析

Table 2 Multivariate Cox proportional hazard analyses of prognostic factors for OS rates of breast cancer patients

Clinicopathological factors	P-value	HR	95% CI
Age (≤ 50 vs >50year)	0.1542	1.124	0.562-2.108
Tumor differentiation (Well vs Moderate/Poor)	0.1576	2.136	0.923-3.156
Lymph node metastasis (No vs Yes)	0.0073	2.118	1.178-3.803
TNM stage (0/I vs II/III)	0.0612	1.944	0.821-3.476
ER status (Negative vs Positive)	0.1056	0.867	0.623-1.450
Plk1 mRNA expression (Low vs High)	0.0025	4.764	1.341-6.123

HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval

Polo Like 激酶 1 是一种高度保守的一类丝 / 苏氨酸蛋白激酶。大量的研究已经表明 Plk1 在细胞的有丝分裂中起广泛调节作用,在细胞增殖中也起着关键作用,Plk1 能促进肿瘤的转化在肿瘤发生发展中发挥着重要作用,同时 Plk1 能与许多抑制蛋白相互作用也能与抑癌基因相互作用,这些增殖信号的失衡与紊乱可促进肿瘤的发生与发展^[8]。另外,Plk1 还是一种重要的周期调控基因,在细胞有丝分裂的不同时期其表达水平不同,在 G0/G1 期几乎不表达,从 S 期开始出现表达,到 M 期达到高峰。当 DNA 受损时可引起 PLK1 苏氨酸残基磷酸化而使其活性受抑,从而使细胞阻滞于 G2 /M 期^[9]。国内外文献报道:Plk1 基因在多种肿瘤细胞和组织中呈现高表达水平,比如胃癌、食道癌、肝癌、宫颈癌、膀胱癌等,因此 Plk1 在肿瘤的发生发展过程中发挥着重要的作用^[10-13]。另外,Plk1 基因表达水平的高低和肿瘤患者的预后密切相关。Weichert 等研究表明 Plk1 基因在胃癌或结肠癌组织中的高表达水平不仅与胃癌的恶性表型有关,同时还显著影响肿瘤病人的预后^[10]。同时国内学者 He 等报道 肝癌患者的 1、3 和 5 年总体生存率与 Plk1 表达水平显著相关,多因素回归分析结果也表明 Plk1 的阳性表达是肝癌患者的一个独立的危险和预后因子^[14]。肺癌和黑色素瘤中等其他实体肿瘤中的研究也认为 Plk1 基因的高表达提示患者预后不良。

同时,有关 Plk1 与乳腺癌生物学表型形成之间关系的研究目前国内外也已有多篇文献报道。Spänkuch 等学者报道,Plk1 的反义寡核苷酸能够协同增强化疗药紫杉醇对乳腺癌细胞的毒性作用^[15]。Weichert 等学者分析了 Polo-like 激酶家族分子(Plk1 和 Plk3)在乳腺癌进展过程中的重要作用,同时还发现 Plk3 还是乳腺癌患者的一个独立的预后因素^[16]。国内韩淑萍等学者采用免疫组织化学 S-P 法分析了 Plk1 在中国乳腺癌患者肿瘤组织中特异性高表达状态,且与与肿瘤分化程度、雌激素受体、孕激素受体表达有关^[17]。但是病例数只有 32 例,样本量偏小,同时 Plk1 基因与乳腺癌患者预后之间的关系并没有进行报道。因此,本课题拟从细胞水平和大样本组织标本水平分析 Plk1 基因 mRNA 的表达状况,分析 Plk1 基因 mRNA 的表达水平能否成为中国乳腺癌患者预后判断的一个分子标记。首先,我们采用 RT-PCR 方法检测了三株乳腺癌细胞(MCF-7, T47D 和 MDA-MB-231)和正常乳腺上皮细胞 (MCF-10A)中 Plk1 mRNA 的表达情况,结果表明 Plk1 基因 mRNA 在乳腺癌

水平中显著高于其在正常乳腺上皮细胞中的表达水平,尽管该分子在不同乳腺癌细胞中呈现不一致的表达水平。同时我们还分析了 84 例乳腺癌组织及癌旁组织中 Plk1 基因 mRNA 的表达状况,结果表明 乳腺癌组织中 Plk1 基因 mRNA 的表达水平显著高于癌旁正常乳腺组织,说明在乳腺癌发生过程中 Plk1 基因发挥着重要的作用。根据每例乳腺癌组织中 Plk1 基因 mRNA 的相对表达水平,把患者分为高表达组和低表达组,统计学分析其表达与乳腺癌患者的临床病理参数之间的关系,结果表明 Plk1 的表达水平与乳腺癌患者的淋巴结转移状况及 TNM 分期密切相关。高表达 Plk1 的乳腺癌患者组的无疾病进展率(PFS)及总体生存率(OS)均低于低表达 Plk1 的乳腺癌患者组,且多因素 COX 模型分析结果表明:高 Plk1 基因 mRNA 表达水平是乳腺癌患者的一个独立预后因子。

综上所述,我们的研究表明 Plk1 基因 mRNA 的表达水平和乳腺癌患者的预后密切相关,有望成为临床乳腺癌患者一个重要的预后判断指标。当然,还需要在未来的研究过程中通过更大规模的临床组织样本进行验证和深入分析 Plk1 分子的临床应用价值。

参考文献(References)

[1] Barrett SV. Breast cancer [J]. J R Coll Physicians Edinb, 2010, 40(4): 335-338

[2] Guarneri V, Conte PF. The curability of breast cancer and the treatment of advanced disease [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31: S149-161

[3] Golsteyn RM, Lane HA, Mundt KE, et al. The family of polo-like kinases [J]. Prog Cell Cycle Res, 1996, 2: 107-114

[4] van de Weerd BC, Medema RH. Polo-like kinases: a team in control of the division [J]. Cell Cycle, 2006, 5(8): 853-864

[5] Takai N, Hamanaka R, Yoshimatsu J, et al. Polo-like kinases (Plks) and cancer [J]. Oncogene, 2005, 24(2): 287-291

[6] Eckerd T, Yuan J, Strebhardt K. Polo-like kinases and oncogenesis [J]. Oncogene, 2005, 24(2): 267-276

[7] Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression [J]. J Pathol, 2011, 223(2): 307-317

[8] Martin BT, Strebhardt K. Polo-like kinase 1: target and regulator of transcriptional control [J]. Cell Cycle, 2006, 5(24): 2881-2885

[9] Petronczki M, Lé ná rt P, Peters JM. Polo on the Rise-from Mitotic Entry to Cytokinesis with Plk1 [J]. Dev Cell, 2008, 14(5): 646-659

(下转第 3513 页)

- [8] 王晓丹. 气管切开伴昏迷患者胃管置管法 [J]. 中国民族民间医药, 2010,(17):243
Wang Xiao-dan. Stomach tube method in coma patients with tracheotomy[J]. Chinese folk medicine, 2010,(17):243
- [9] 黄艳丽.王勇.气管插管病人下胃管的临床体会[J].陕西医学杂志, 2007,36(2):254-255
Huang Yan-li, Wang Yong. The experience of using stomach tube with intubated patients [J]. Shanxi Journal of Medicine, 2007,36(2): 254-255
- [10] 廖继鸿.昏迷病人人工气道管理的护理现状[J].当代护士(专科版), 2010,(6):7-9
Liao Ji-hong. Conservation status of coma patients with artificial airway[J]. Contemporary Nurse(Specialized version) ,2010,(6):7-9
- [11] Juvé -Udina ME, Valls-Miró C, Carreño-Granero A, et al. To return or to discard? Randomised trial on gastric residual volume management[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2009, 25(5):258-267
- [12] 黄燕萍,钱洪松,杨玉芸.改良胃管置入法在气管切开气囊气管套管患者中的应用与分析[J].护士进修杂志,2004,19(1):77-78
Huang Yan-ping, Qian Hong-song, Yan Yu-yun. The application and analysis of tracheotomy patients with tracheal tube balloon by using improved gastric tube insertion [J]. Journal of Nursing Education, 2004,19(1):77-78
- [13] Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors[J]. Crit Care Med, 2006, 34(4):1007-1015
- [14] 时晓红.气管切开病人留置胃管的护理[J].医学信息(内·外科版), 2009,22(11):1066-1067
Shi Xiao-hong. Nursing of gastric tube insertion in patients with tracheotomy [J]. Medical Information (Internal medicine and Surgery Edition), 2009, 22(11):1066-1067
- [15] 闭夏静.昏迷病人留置胃管的特殊插管及护理[J].广西医科大学学报,2006,(23):163-164
Bi Xia-jing. Special intubation and nursing in coma patients with gastric tube insertion[J]. Guangxi Medical University,2006,(23):163-164

(上接第 3445 页)

- [10] Weichert W, Ullrich A, Schmidt M, et al. Expression patterns of polo-like kinase 1 in human gastric cancer [J]. Cancer Sci, 2006, 97(4): 271-276
- [11] Feng YB, Lin DC, Shi ZZ, et al. Overexpression of PLK1 is associated with poor survival by inhibiting apoptosis via enhancement of survivin level in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2009, 124(3): 578-588
- [12] Pellegrino R, Calvisi DF, Ladu S, et al. Oncogenic and tumor suppressive roles of polo-like kinases in human hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2010, 51(3): 857-868
- [13] Chhavi, Saxena M, Singh S, et al. Expression profiling of G2/M phase regulatory proteins in normal, premalignant and malignant uterine cervix and their correlation with survival of patients [J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(2): 167-171
- [14] He ZL, Zheng H, Lin H, et al. Overexpression of polo-like kinase1 predicts a poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. World J Gastroenterol, 2009, 15(33): 4177-4182
- [15] Spänkuch B, Heim S, Kurunci-Csacsko E, et al. Down-regulation of Polo-like kinase 1 elevates drug sensitivity of breast cancer cells in vitro and in vivo [J]. Cancer Res, 2006, 66(11): 5836-5846
- [16] Weichert W, Schmidt M, Jacob J, et al. Overexpression of Polo-like kinase 1 is a common and early event in pancreatic cancer [J]. Pancreatology, 2005, 5(2-3): 259-265
- [17] HAN Shu-mei, MA Ting-hang, TANG Xiao-yong. Expression and clinical significance of PLK1 and PCNA in breast carcinoma [J]. SHANDONG MEDICAL JOURNAL, 2007, 47(8): 18-20