

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.18.033

TROP2 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及其与预后的关系 *

马水根¹ 杨 进^{2△} 廖革望¹ 史彩霞¹ 金志红¹ 陶光实³

(1 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南 长沙 410013;

2 湖南中医药大学第一附属医院 湖南 长沙 410007; 3 中南大学湘雅二医院 湖南 长沙 410011)

摘要 目的:探讨 TROP2 在不同卵巢组织中的表达及其与卵巢浆液性囊腺癌患者临床病理因素之间的关系,明确 TROP2 表达是否卵巢浆液性囊腺癌患者预后有关。**方法:**应用免疫组化法检测 TROP2 在 98 例卵巢浆液性囊腺癌组织及 50 例正常卵巢组织中的表达情况,分析 TROP2 表达与卵巢浆液性囊腺癌患者临床病理特征的关系,采用 COX 比例风险回归模型分析影响卵巢浆液性囊腺癌患者预后的因素。**结果:**TROP2 在卵巢浆液性囊腺癌、正常卵巢组织中的表达阳性率分别为 55.1 % 及 24.0 %,差异有统计学意义($P<0.05$)。TROP2 表达与卵巢浆液性囊腺癌患者年龄无显著相关($P>0.05$),而与患者有无淋巴结转移,组织学分级和临床分期有显著相关($P<0.05$);临床分期、病理组织学分级、术后残余灶大小、TROP2 基因表达均为影响卵巢浆液性囊腺癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**TROP2 可能成为卵巢浆液性囊腺癌患者治疗的新靶点。

关键词:TROP2; 卵巢浆液性囊腺癌; 免疫组化; 生存分析

中图分类号:R711.75 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)18-3530-04

Overexpression of TROP2 is Associated with Prognosis in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma*

MA Shui-gen¹, YANG Jin^{2△}, LIAO Ge-wang¹, SHI Cai-xia¹, JIN Zhi-hong¹, TAO Guang-shi³

(1 The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China;

2 The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410007, China;

3 The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410011, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression of TROP2 in different ovarian tissues and the relationship between TROP2 expression and clinicopathologic factors of ovarian serous cystadenocarcinoma and prognosis of patients. **Methods:** The TROP2 expression was assessed by immunohistochemistry in 98 specimens of ovarian serous cystadenocarcinoma and 50 specimens of normal ovarian tissues. A correlation was analyzed between TROP2 expression and clinical pathological features of ovarian serous cystadenocarcinoma. The COX proportional hazard regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of ovarian serous cystadenocarcinoma patients. **Results:** The TROP2 positive expression rates in the ovarian serous cystadenocarcinoma and control groups were 55.1 % and 24.0 %, respectively ($P<0.05$). TROP2 protein expression was not related to age of the patients with ovarian serous cystadenocarcinoma ($P>0.05$), but associated with lymph nodes metastasis, histological grade and clinical stage ($P<0.05$). Histological grade, clinical stage, residual tumor size and TROP2 expression were prognostic factors of ovarian serous cystadenocarcinoma. **Conclusions:** TROP2 may be a promising therapy target for ovarian serous cystadenocarcinoma.

Key words: TROP2; Ovarian serous cystadenocarcinoma; Immunohistochemical method; Survival analysis

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)18-3530-04

前言

卵巢浆液性囊腺癌是卵巢癌中最常见的类型,恶性程度高,容易发生广泛转移,尽管经过积极的治疗,目前五年生存率仍不高,预后较差。与卵巢浆液性囊腺癌预后有关的因素很多,包括临床分期、病理分级和残留病灶大小等,研究卵巢浆液性囊腺癌的独立预后因素具有十分重要的意义。

TROP2 (人滋养层细胞表面抗原 -2, human trophoblast

cell-surface antigens 2, 又叫 EGP-1, MIS1, GA733-1), 是 TACSTD 基因家族编码的一种细胞表面糖蛋白,基因定位于染色体 1p32, 在多种上皮源性肿瘤中过表达^[1]。它于 1989 年被 Linenbach 等^[2]发现,因其在胚胎滋养层细胞和滋养细胞肿瘤中表达水平较高而得名。它由 323 个氨基酸组成,分子量约为 36 kDa, 包含一段疏水肽,胞外区,跨膜区和胞内区,在基因位点 33, 120, 168, 208 处有 4 个糖基化位点。它与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等生物学行为密切相关,从而影响肿瘤患者的预后。

* 基金项目:湖南省自然科学基金项目(14JJ7060)

作者简介:马水根(1977-),女,博士研究生,副主任医师,主要研究方向:妇科肿瘤,电话:0731-89762101, E-mail:msg10@21cn.com

△ 通讯作者:杨进,男,硕士研究生,主治医师, E-mail: yangjin98@gmail.com

(收稿日期:2015-02-02 接受日期:2015-02-28)

目前国内 TROP2 与卵巢浆液性囊腺癌的关系尚无研究。本研究通过检测卵巢浆液性囊腺癌组织中 TROP2 的表达,分析其与卵巢浆液性乳头状囊腺癌组织临床病理特征之间的关系,初步探讨其与卵巢浆液性囊腺癌预后的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

选取 2006 年 1 月至 2010 年 1 月期间就诊于中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院妇瘤科的 98 例卵巢浆液性囊腺癌患者,所有患者均经病理科确诊,手术前均未行放化疗,经卵巢癌肿瘤细胞减灭术后,行 6-8 个疗程的 TP(紫杉醇+铂类)方案化疗。患者均初诊为卵巢浆液性囊腺癌,年龄区间 27~65 岁。其中 WHO 组织学分级高分化者 21 例,中低分化者 77 例,FIGO 手术病理分期为 I-II 期者 24 例,III-IV 期者 74 例。术后残余灶 ≥ 2 cm 者 10 例, <2 cm 者 88 例。有淋巴结转移者 66 例,无淋巴结转移者 32 例。选择同期因宫颈及子宫内膜疾病行双附件切除的正常卵巢组织 50 例作为对照组。所有患者以门诊定期复查、电话等方式随访。生存时间以月计算,从病理确诊到患者死亡或最后一次随访,随访截止日期为 2015 年 1 月 1 日,所有患者全部获得随访。

1.2 TROP2 表达检测方法

山羊抗人 TROP2 多克隆抗体购于美国 R&D 公司,一抗 1:50 稀释,通用型免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。手术台上取下组织后,甲醛固定,常规石蜡包埋,送交上海卓立生物科技有限公司制作组织芯片。组织芯片经脱

蜡、水化后,放至微波炉中进行微波抗原修复 15 分钟,过氧化氢溶液中 37℃ 孵育 30 分钟,以灭活内源性过氧化物酶。正常山羊血清室温封闭 30 分钟;滴加一抗溶液,以 PBS 代替一抗作阴性对照,置入温箱中 4℃ 过夜。反复清洗后,依次滴加生物素化二抗工作液和辣根过氧化物酶标记链霉卵白素工作液,AE 显色,显示红色为阳性(+)。已知阳性切片作阳性对照。每张切片随机观察 10 个视野,计算每个视野中阳性细胞的比例。阳性细胞数量 $<20\%$ 为阴性, $\geq 20\%$ 为阳性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。用 Pearson χ^2 检验分析 TROP2 在不同卵巢组织中的表达及其表达与卵巢浆液性囊腺癌临床病理因素间的关系。以患者预后为因变量(Y),FIGO 手术病理分期(X1)、WHO 病理组织学分级(X2)、术后残余灶大小(X3)、TROP2 表达(X4)为自变量,建立 Cox 回归模型,探讨影响卵巢浆液性囊腺癌患者预后的相关危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TROP2 在不同卵巢组织中的表达

TROP2 在卵巢癌组织中呈高表达,而在正常卵巢组织表达较少,表达部位主要位于胞浆和胞膜,显色强度与背景无明显差别者为阴性(-),显示红色为阳性(+)。TROP2 在卵巢浆液性囊腺癌、正常卵巢组织中的表达阳性率分别为 55.1% 及 24.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1 和表 1。

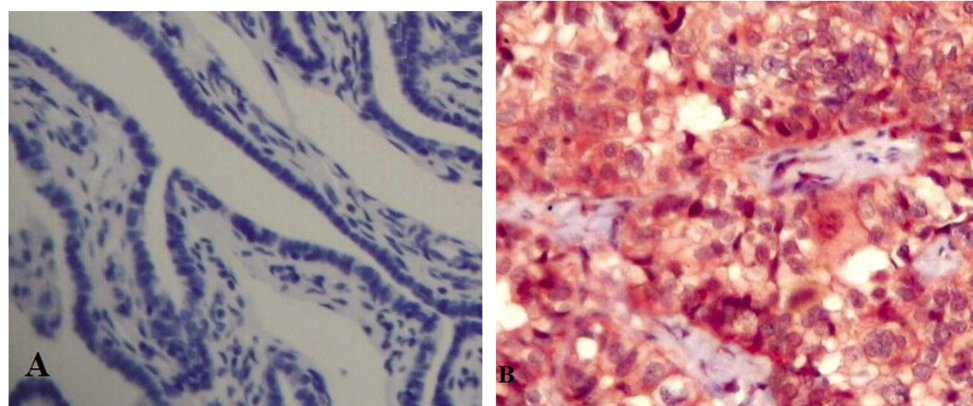


图 1 TROP2 在不同卵巢组织中的表达($\times 200$)

Fig. 1 Expression of TROP2 in different ovarian tissues($\times 200$)

Note: A: Normal ovarian tissue, the expression of TROP2 was negative; B: Ovarian serous cystadenocarcinoma, the expression of TROP2 was positive in the ovarian serous cystadenocarcinoma.

表 1 TROP2 在不同卵巢组织中的表达

Table 1 Comparison of the expression of TROP2 between different ovarian tissues

Group	Case	Positive TROP2 Expression (%)	Negative TROP2 Expression (%)	χ^2	P
Ovarian Serous Cystadenocarcinoma	98	54(55.1 %)	44(44.9 %)	12.962	0.000
Normal Ovarian Tissue	50	12(24.0 %)	38(76.0 %)		

2.2 TROP2 表达与卵巢浆液性囊腺癌临床病理因素的关系

TROP2 表达与卵巢浆液性囊腺癌患者年龄无显著相关

($P>0.05$), 而与患者有无淋巴结转移有显著相关($P<0.05$); TROP2 在高分化卵巢浆液性囊腺癌中的阳性表达显著低于中

低分化者($P<0.05$);随着临床分期的进展,TROP2 蛋白的表达 显著增高($P<0.05$),见表 2。

表 2 TROP2 表达与卵巢浆液性囊腺癌临床病理因素的关系

Table 2 The relationship between TROP2 expression and clinicopathologic factors of ovarian serous cystadenocarcinoma

Group	Case	Positive TROP2 Expression (%)	Negative TROP2 Expression (%)	χ^2	P
Years					
≥ 50	57	34(59.6 %)	23(40.4 %)	1.139	0.286
<50	41	20(48.8 %)	21(51.2 %)		
Lymph node Metastasis					
Yes	66	44(66.7 %)	22(33.3 %)	7.486	0.006
No	32	12(37.5 %)	20(62.5 %)		
Histological Grade					
G1	21	7(33.3 %)	14(66.7 %)	5.119	0.024
G2/G3	77	47(61.0 %)	30(39.0 %)		
FIGO Clinical Stage					
I-II	24	8(33.3 %)	16(66.7 %)	8.053	0.005
III-IV	74	49(66.2 %)	25(33.8 %)		

2.3 TROP2 表达与卵巢浆液性囊腺癌预后的关系

临床分期、病理组织学分级、术后残余灶大小、TROP2 基因表达均为影响卵巢浆液性囊腺癌患者预后的相关危险因素,

对患者的生存状态均有作用($P<0.05$)。TROP2 基因表达阳性、术后残余灶愈大、临床分期愈晚、病理组织学分级愈低,死亡风险愈大,见表 3。

表 3 影响卵巢浆液性囊腺癌患者预后的相关危险因素

Table 3 The risk factors affecting the prognosis of patients with ovarian serous cystadenocarcinoma

Factors	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
FIGO Clinical Stage	0.614	0.278	3.846	1	0.012	2.081	1.112	3.817
Histological Grade	0.657	0.314	4.243	1	0.022	1.438	1.205	2.324
Residual Tumor Size	0.759	0.205	6.546	1	0.019	2.532	1.526	4.125
Positive TROP2 Expression	0.257	0.185	3.326	1	0.035	1.242	1.015	2.296

Note: B: regression coefficient; SE: standard error of regression coefficient; Wald: Wald χ^2 ; Sig: P value; Exp(B): relative risk; CI: credibility interval α in=0.05, α out=0.10.

3 讨论

卵巢癌是妇科肿瘤中复发率及死亡率最高的恶性肿瘤,严重威胁妇女健康。但同一病理类型及临床分期、采用相同治疗方案的卵巢癌患者,生存率仍存在显著差异,这可能与患者个体的遗传背景有关。了解哪些因素可能影响患者病情进展及其对预后的影响,可帮助临床医生制定不同的治疗方案,从而更好地改善患者预后,提高生存率。

TROP2 是一种细胞表面糖蛋白,最初在人胎盘滋养层组织中发现,在正常成人组织表达很少。它在不同类型的人类恶性肿瘤中如胰腺癌^[3]、肺癌^[4]、结直肠癌^[5]、头颈部鳞癌^[6,7]、淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌^[8-10]和宫颈癌等均有高表达,其高表达能促进肿瘤生长,与肿瘤的侵袭性、高转移倾向和不良预后相关,最终导致患者生存率下降。TROP2 表达与肿瘤发生发展及预后不良显著相关,可能参与肿瘤恶性生物学行为,但其作为癌基因的生物学作用机制仍不十分清楚。

TROP2 在干细胞和许多发育过程中的器官中高表达。

Yang 等^[11]通过同源重组构建了一个 TROP2 基因敲除小鼠,发现间充质干细胞 Akt 活化减少,Cyclin D1 表达下调,细胞倍增时间延长,进入 S 期细胞减少,增殖受到抑制。TROP2 参与调控间充质干细胞的增殖与分化。

本研究中我们用正常卵巢组织作对照,通过免疫组化检测卵巢浆液性囊腺癌标本中 TROP2 的表达,发现 TROP2 在卵巢浆液性囊腺癌组织中高表达,表达阳性率为 55.1%,在正常卵巢组织中低表达,表达阳性率为 24.0%,这与文献结果基本一致。研究表明,TROP2 在胆囊癌中的表达水平显著高于癌旁组织,其表达与组织学分级、肿瘤分期、淋巴结转移、E-cadherin 和 vimentin 的表达及与患者的预后显著相关。高表达 TROP2 的患者总生存期较短。高 TROP2 表达是胆囊癌患者总存活率的一个独立的预后因子^[14]。Lin 等^[15]分离出一个针对 TROP2 的胞外结构域的人源化 Fab 抗体,能激活 caspase-3 和下调 Bcl-2 的表达,使 Bax 表达增高,从而抑制乳腺癌细胞增殖,诱导凋亡和剂量依赖性的延缓细胞的移动,且能抑制乳腺癌裸鼠移植瘤生长,使裸鼠体内 Bcl-2 表达降低,Bax 蛋白表达升高。TROP2 作

为人类多种肿瘤的靶基因,参与调控转录因子 CREB 和 NF- κ B^[16,17]。在头颈部鳞癌中,TROP2 与神经调节蛋白-1 在胞浆中形成复合体,裂解激活 ErbB3,使 ErbB3 的自分泌活化。TROP2 失活能提高抗 ErbB3 抗体的活性,导致细胞增殖和生长减慢^[2]。头颈部鳞癌中 miR-125b-1 基因表达降低和启动子高甲基化,它可能是通过调节 TROP2 基因表达,引起丝裂原活化蛋白激酶信号通路失活,从而在头颈部鳞状细胞癌的发生发展中起关键作用^[13]。

本研究中 TROP2 的表达与卵巢浆液性囊腺癌患者的年龄无明显相关,与肿瘤有无淋巴结转移、组织学分级和临床分期显著相关,这与国内外研究结果一致。在淋巴结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型)中 TROP2 的表达显著高于相应的非淋巴组织,且其表达与淋巴结转移和总生存率较差有关。淋巴结转移,单一治疗方案和 TROP2 高表达与患者预后不良显著相关^[18]。Ning 等^[19]发现胶质瘤标本中 TROP2 高表达,正常脑组织中不表达。TROP2 表达与胶质瘤组织学分化、Ki-67 表达和微血管密度显著相关,但与患者的性别和年龄无显著相关。TROP2 与恶性胶质瘤细胞生长增殖及血管生成有关。TROP2 在肝门部胆管癌标本中高表达,表达水平明显高于非肿瘤胆管组织。其表达与肝门部胆管癌组织分化、临床分期和微血管密度显著相关。TROP2 高表达的患者比低表达患者总存活率低。TROP2 是肝门胆管癌预后的独立因素^[20]。

TROP2 表达与多种妇科肿瘤密切相关。宫颈癌标本 TROP2 高表达,与 FIGO 分期,组织学分级,淋巴结转移,间质浸润深度和 Ki-67 高表达密切相关。TROP2 阳性患者总生存期和无进展生存期缩短;它也是宫颈癌一个独立的预后因素^[21]。抑制宫颈癌细胞中 TROP2 的表达,可抑制细胞增殖和集落形成,细胞凋亡率显著增加,G1 停滞,CyclinD1 和 Bcl-2 表达明显下调,p53 和 Bax 表达上调,caspase 9 和 3 活性增加。TROP2 基因通过活化 ERK1 / 2 信号通路,增加 cyclin D1,cyclin E,CDK2 和 CDK4 表达,降低 p27 和 E-cadherin 表达^[22]。抑制 TROP2 基因表达能增强宫颈癌细胞对顺铂的敏感性。Liu 等^[23]将空心的黄金纳米微球结合单克隆抗体,与宫颈癌细胞一起培养 48 小时,激光照射后 DNA 双链断裂的发生较高,细胞凋亡增加,Bcl-2 表达下调和 Bax 表达上调。TROP2 抗体能通过诱导细胞凋亡和 DNA 损伤,显著抑制细胞生长,破坏宫颈癌细胞。TROP2 在卵巢癌和子宫内膜癌组织中高表达,其表达与卵巢癌的淋巴结和腹水转移、子宫内膜癌的组织学分级和临床分期有关。TROP2 的表达与卵巢癌和子宫内膜癌患者的无进展生存期和总生存期显著相关,子宫内膜浆液性乳头状腺癌中 TROP2 高表达,且对 TROP2 特异性人源化 IgG1 单克隆抗体 hRS7 高度敏感,对普通治疗耐药的子宫内膜癌和卵巢癌可尝试应用 hRS7 治疗^[24,25]。本研究经多因素回归分析显示,TROP2 影响卵巢浆液性囊腺癌患者的生存率,表达阳性率愈高,患者死亡风险愈大,可作为卵巢浆液性囊腺癌患者一个独立的预后因子,这与文献结果基本一致。

TROP2 在多种肿瘤的发生发展中扮演着重要角色,本研究中我们发现 TROP2 在卵巢浆液性囊腺癌组织中高表达,在正常卵巢组织中低表达,与肿瘤的多种临床病理因素相关,影响卵巢浆液性囊腺癌患者的生存率,可作为卵巢浆液性囊腺癌

患者一个独立的预后因子。了解 TROP2 基因信号作用机制将有助于发展更好的癌症治疗方法,它可能成为卵巢浆液性囊腺癌免疫治疗的有潜力的重要靶点。

参考文献(References)

- [1] Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth [J]. *Oncogene*, 2013, 32(2): 222-233
- [2] Linnenbach AJ, Wojciorowski J, Wu SA, et al. Sequence investigation of the major gastrointestinal tumor-associated antigen gene family, GA733[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86(1): 27-31
- [3] Cubas R, Zhang S, Li M, et al. Chimeric Trop2 virus-like particles: a potential immunotherapeutic approach against pancreatic cancer[J]. *J Immunother*, 2011, 34(3): 251-263
- [4] Lin JC, Wu YY, Wu JY, et al. TROP2 is epigenetically inactivated and modulates IGF-1R signalling in lung adenocarcinoma[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(6): 472-485
- [5] Fang YJ, Wang GQ, Lu ZH, et al. Different effects of ER β and TROP2 expression in Chinese patients with early-stage colon cancer [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(6): 2227-2235
- [6] Wu H, Xu H, Zhang S, et al. Potential therapeutic target and independent prognostic marker of TROP2 in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2013, 35(10): 1373-1378
- [7] Wang J, Zhang K, Grabowska D, et al. Loss of Trop2 promotes carcinogenesis and features of epithelial to mesenchymal transition in squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(12): 1686-1695
- [8] van Rij CM, Frielink C, Goldenberg DM, et al. Pretargeted Radioimmunotherapy of Prostate Cancer with an Anti-TROP-2 $\times$ Anti-HSG Bispecific Antibody and a (177)Lu-Labeled Peptide [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2014, 29(8): 323-329
- [9] Stoyanova T, Goldstein AS, Cai H, et al. Regulated proteolysis of Trop2 drives epithelial hyperplasia and stem cell self-renewal via β -catenin signaling[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(20): 2271-2285
- [10] van Rij CM, Sharkey RM, Goldenberg DM, et al. Imaging of prostate cancer with immuno-PET and immuno-SPECT using a radiolabeled anti-EGP-1 monoclonal antibody[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(10): 1601-1607
- [11] Yang J, Zhu Z, Wang H, et al. Trop2 regulates the proliferation and differentiation of murine compact-bone derived MSCs[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3): 859-867
- [12] Zhang K, Jones L, Lim S, et al. Loss of Trop2 causes ErbB3 activation through a neuregulin-1-dependent mechanism in the mesenchymal subtype of HNSCC[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(19): 9281-9294
- [13] Nakanishi H, Taccioli C, Palatini J, et al. Loss of miR-125b-1 contributes to head and neck cancer development by dysregulating TACSTD2 and MAPK pathway[J]. *Oncogene*, 2014, 33(6): 702-712
- [14] Chen MB, Wu HF, Zhan Y, et al. Prognostic value of TROP2 expression in patients with gallbladder cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11565-11569
- [15] Lin H, Zhang H, Wang J, et al. A novel human Fab antibody for Trop2 inhibits breast cancer growth in vitro and in vivo [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(5): 1239-1249

(下转第 3543 页)

- [8] Drummond JC, Sturaitis MK. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22 (4): 336-341
- [9] 罗仕斌. 局麻下甲状腺腺瘤切除术右美托咪啶应用的临床观察[J]. 辽宁医学院学报, 2013, 34(1): 28-30
Luo Shi-bin. Clinical Observation of Dexmedetomidine for Thyroid Adenoma Resection Patients under Local Anesthesia [J] *Journal of Liaoning Medical University*, 2013, 34(1): 28-30
- [10] Gunes Y, Gunduz M, Ozcengiz D, et al. Dexmedetomidine-remifentanyl or propofol-remifentanyl anesthesia in patients undergoing intracranial surgery[J]. *Neurosurg Q*, 2005, 15(2): 122-126
- [11] Stephan H, Sonntag H, Schenk HD, et al. Effect of Disoprivan (Propofol) on the circulation and oxygen consumption of the CO₂ reactivity of brain vessel in the human [J]. *Anaesthesist*, 1987, 36(2): 60-65
- [12] Yoon Ji Choi, Min Chul Kim, Young Jin Lim, et al. Propofol Infusion Associated Metabolic Acidosis in Patients Undergoing Neurosurgical Anesthesia: A Retrospective Study [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 56(2): 135-140
- [13] Sung-Jin Kim, Jae Young Kwon, Ah-Reum Cho, et al. The effects of sevoflurane and propofol anesthesia on cerebral oxygenation in gynecological laparoscopic surgery [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 61(3): 225-232
- [14] Sankari Santra, Bibhukalyani Das. Subdural Pressure and Brain Condition During Propofol Vs Isoflurane - Nitrous Oxide Anaesthesia in Patients Undergoing Elective Supratentorial Tumour Surgery [J]. *Indian J Anaesth*, 2009, 53(1): 44-51
- [15] Ohata H, Lida H, Dohi S, et al. Intravenous dexmedetomidine inhibits cerebrovascular dilation induced by isoflurane and sevoflurane in dogs [J]. *Anesth Analg*, 1999, 89(2): 370-377
- [16] Bohyun Sung, Hee-Soo Kim, Jin-Woo Park, et al. Anesthetic management with scalp nerve block and propofol/remifentanyl infusion during awake craniotomy in an adolescent patient -A case report [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59(Suppl): S179-S182
- [17] Michael Benggon, Han Chen, Richard Applegate, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Brain Edema and Neurological Outcomes in Surgical Brain Injury in Rats [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(1): 154-159
- [18] 周南, 周锦, 刘晓江, 等. 右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者麻醉诱导期血流动力学的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(14): 2631-2633
Zhou Nan, Zhou Jin, Liu Xiao-jiang, et al. Influence of dexmedetomidine on hemodynamics during induction of anesthesia in patients underwent intracranial tumor operation [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2011, 27(14): 2631-2633
- [19] Basali A, Mascha EJ, Kalfas I, et al. Relation between perioperative hypertension and intracranial hemorrhage after craniotomy [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(1): 48-54
- [20] 尤克强, 陈莺. 右美托咪啶用于行神经外科手术的高血压患者全身麻醉拔管期的有效性和安全性 [J]. *上海医药*, 2010, 33(12): 1103-1105
You Ke-qiang, Chen Ying. Effectiveness and safety dexmedetomidine during extubation period of general anesthesia in hypertension patients receiving neurosurgery [J]. *Shanghai Medical Journal*, 2010, 33(12): 1103-1105

(上接第 3533 页)

- [16] Wu M, Liu L, Hijazi H, et al. A multi-layer inference approach to reconstruct condition-specific genes and their regulation [J]. *Bioinformatics*, 2013, 29(12): 1541-1552
- [17] Guerra E, Trerotola M, Aloisi AL, et al. The Trop-2 signalling network in cancer growth [J]. *Oncogene*, 2013, 32(12): 1594-1600
- [18] Chen R, Lu M, Wang J, et al. Increased expression of Trop2 correlates with poor survival in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Virchows Arch*, 2013, 463(5): 713-719
- [19] Ning S, Liang N, Liu B, et al. TROP2 expression and its correlation with tumor proliferation and angiogenesis in human gliomas [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(10): 1745-1750
- [20] Ning S, Guo S, Xie J, et al. TROP2 correlates with microvessel density and poor prognosis in hilar cholangiocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(2): 360-368
- [21] Liu T, Liu Y, Bao X, et al. Overexpression of TROP2 predicts poor prognosis of patients with cervical cancer and promotes the proliferation and invasion of cervical cancer cells by regulating ERK signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): 758-764
- [22] Liu X, Li S, Yi F. Trop2 gene: a novel target for cervical cancer treatment [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(8): 1331-1341
- [23] Liu T, Tian J, Chen Z, et al. Anti-TROP2 conjugated hollow gold nanospheres as a novel nanostructure for targeted photothermal destruction of cervical cancer cells [J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(34): 345-349
- [24] Bignotti E, Zanotti L, Calza S, et al. Trop-2 protein overexpression is an independent marker for predicting disease recurrence in endometrioid endometrial carcinoma [J]. *BMC Clin Pathol*, 2012, 12(1): 22
- [25] Varughese J, Cocco E, Bellone S, et al. High-grade, chemotherapy-resistant primary ovarian carcinoma cell lines overexpress human trophoblast cell-surface marker (Trop-2) and are highly sensitive to immunotherapy with hRS7, a humanized monoclonal anti-Trop-2 antibody [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 171-177