

PTX 作用于 U251 细胞 48h 后的细胞存活率低于 PTX,表明此浓度范围内 TN - PTX 细胞毒性高于 PTX 单一应用,降低了有效使用剂量,使其能更好的发挥抗肿瘤作用。

综上所述,细胞穿膜 - 靶向双肽修饰的紫杉醇纳米制剂性质稳定,具有一定缓释作用,在体外能抑制人胶质瘤 U251 细胞的增殖,但其作用机制和体内动物实验水平还需要进行进一步的研究。

参考文献

- 1 Soejima K, Naoki K, Ishioka K, *et al.* A phase II study of biweekly paclitaxel and carboplatin in elderly patients with advanced non - small cell lung cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2015, DOI 10. 1007/s00280 - 014 - 2673 - 8
- 2 Wang RH, Cao HM, Tian ZJ, *et al.* Efficacy of dual - functional liposomes containing paclitaxel for treatment of lung cancer [J]. Oncology Reports, 2015, 2 (33) : 783 - 791
- 3 Razi SS, Rehmani S, Li X, *et al.* Antitumor activity of paclitaxel is significantly enhanced by a novel proapoptotic agent in non - small cell lung cancer [J]. Journal of Surgical Research, 2014 : 1 - 9
- 4 Alzouebi M, Ramakrishnan S, Rennie I, *et al.* Use of systemic therapy in the treatment of choroidal metastases from breast cancer [J]. BMJ Case Rep, 2014, DOI 10. 1136/bcr - 2013 - 009088
- 5 Nance E, Zhang C, Shih TY, *et al.* Brain - penetrating nanoparticles improve paclitaxel efficacy in malignant glioma following local administration [J]. ACS Nano, 2014, 10 (8) : 10655 - 10664
- 6 Jiang X, Xin H, Sha X, *et al.* PEGylated poly (trimethylene carbonate) nanoparticles loaded with paclitaxel for the treatment of advanced glioma: in vitro and in vivo evaluation [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011, 2 (420) : 385 - 394
- 7 Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface [J]. Science, 1985, 4705 (228) : 1315 - 1317

- 8 Shukla GS, Murray CJ, Estabrook M, *et al.* Towards a ligand targeted enzyme prodrug therapy: single round panning of a beta - lactamase scaffold library on human cancer cells [J]. International Journal of Cancer, 2007, 10 (120) : 2233 - 2242
- 9 Fu B, Zhang Y, Long W, *et al.* Identification and characterization of a novel phage display - derived peptide with affinity for human brain metastatic breast cancer [J]. Biotechnology Letters, 2014, 11 (36) : 2291 - 2301
- 10 Valetti S, Maione F, Mura S, *et al.* Peptide - functionalized nanoparticles for selective targeting of pancreatic tumor [J]. Journal of Controlled Release, 2014, 192 : 29 - 39
- 11 Yang J, Kim SE, Cho M, *et al.* Highly sensitive and selective determination of bisphenol - A using peptide - modified gold electrode [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2014, 61 : 38 - 44
- 12 Yang N, Jiang Y, Zhang H, *et al.* Active targeting docetaxel - PLA nanoparticles eradicate circulating lung cancer stem - like cells and inhibit liver metastasis [J]. Molecular Pharmaceutics, 2015, 1 (12) : 232 - 239
- 13 Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2003, 5 (2) : 347 - 360
- 14 Kollipara S, Bende G, Movva S, *et al.* Application of rotatable central composite design in the preparation and optimization of poly (lactic - [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2010, 11 (36) : 1377 - 1387
- 15 Jung KH, Park JW, Paik JY, *et al.* EGF receptor targeted tumor imaging with biotin - PEG - EGF linked to (99m) Tc - HYNIC labeled avidin and streptavidin [J]. Nuclear Medicine and Biology, 2012, 8 (39) : 1122 - 1127
- 16 Danhier F, Lecouturier N, Vroman B, *et al.* Paclitaxel - loaded PEGylated PLGA - based nanoparticles: in vitro and in vivo evaluation [J]. Journal of Controlled Release, 2009, 1 (133) : 11 - 17

(收稿日期:2015 - 01 - 29)

(修回日期:2015 - 02 - 20)

Aurora - A 在食管鳞癌及癌前病变中的表达特点和研究意义

韩旭 薛丽燕 沈笑 程贤 詹启敏 童彤

摘 要 目的 探讨极光激酶 (aurora kinases A, Aurora - A) 在食管鳞癌及癌前病变 (主要为癌旁癌前病变) 组织样本中的表达特征及其在食管鳞癌发生、发展过程中的作用。**方法** 应用组织芯片技术和免疫组织化学方法 (S - P 法) 检测 Aurora - A 在 9 例重度不典型增生组织和 122 例食管鳞癌组织以及它们的癌旁癌前病变组织中的表达情况;并使用实时荧光定量 PCR 法检测 Aurora - A 基因在 8 对癌前病变组织和 5 对早期食管癌组织中的表达水平;同时运用蛋白免疫印迹法和实时荧光定量 PCR 法检

基金项目:国家重大科学研究计划基金资助项目 (2010CB910703)

作者单位:100021 北京协和医学院/中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室 (韩旭、沈笑、程贤、詹启敏、童彤); 100021 北京协和医学院/中国医学科学院肿瘤医院病理科 (薛丽燕)

通讯作者:童彤,电子信箱:tongt5@ yahoo. com

测 Aurora - A 基因在各细胞株(人食管上皮永生细胞株及食管鳞癌细胞株)中的差异性表达情况。**结果** 免疫组化结果显示 Aurora - A 在正常食管黏膜上皮、轻度不典型增生、中度不典型增生、重度不典型增生及食管鳞癌组织中的阳性率分别为 17.2%、27.6%、50.0%、71.2% 和 84.3%, 其表达率随病变程度加重而递增。Aurora - A 基因 mRNA 水平在 8 例癌前病变组织和 5 例早期食管癌组织中的表达程度也明显高于其相应正常组织, 其中病变组织存在 Aurora - A 显著性高表达的比率分别为 75.0% (6/8) 和 60.0% (3/5)。与人食管上皮永生细胞株相比, Aurora - A 在 ESCC 细胞株中的表达水平也明显升高。**结论** Aurora - A 激酶表达水平与食管癌癌前病变严重程度呈正相关($r=0.548$, $P=0.000$), 提示 Aurora - A 可能参与食管鳞癌的发生与发展, 有望为食管鳞癌的早期诊断及治疗提供新的方向。

关键词 Aurora - A 食管癌 癌前病变

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.007

Study on the Expression and Significance of Aurora - A in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Precancerous Lesions. Han Xu, Xue Liyan, Shen Xiao, et al. State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract Objective To investigate the expression and function of Aurora Kinases A (Aurora - A) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and its precursor lesions (most of which are tissues adjacent to carcinoma). **Methods** We used tissue microarray and immunohistochemistry to detect the expression patterns of Aurora - A in 9 cases of severe dysplasia and 122 cases of ESCC combined with adjacent precursor lesions. The expression of Aurora - A in 8 cases of precancerous tissues and 5 cases of early esophageal cancer tissues were detected by Real - time PCR. The expression of Aurora - A in different cell lines (immortalized esophageal epithelium cell lines and ESCC cell lines) were detected by Western blotting and Real - time PCR. **Results** The positive rate of Aurora - A in normal esophageal epithelium, mild dysplasia, moderate dysplasia, severe dysplasia and ESCC was 17.2%, 27.6%, 50.0%, 71.2% and 84.3%, separately. A progressive increase was along with the grade of the lesions. At the mRNA level, Aurora - A also expressed higher in 8 cases of precancerous tissues and 5 cases of early esophageal cancer tissues than in normal tissues with a significantly rate of 75.0% (6/8) and 60.0% (3/5), respectively. Compared with immortalized esophageal epithelium cell lines, Aurora - A was significantly overexpressed in ESCC cell lines. **Conclusion** Aurora - A expression was up - regulated with the increasing grade of esophageal lesion ($r=0.548$, $P=0.000$), which indicated Aurora - A could be involved in the development and progression of ESCC. Aurora - A might provide a new way for early diagnosis and treatment of ESCC in the future.

Key words Aurora - A; Esophageal squamous cell carcinoma; Precancerous lesions

食管癌是世界上最常见的消化道肿瘤之一, 据世界卫生组织(WHO)统计结果显示, 2012 年中国食管癌新增患者 223306 例, 新增死亡人数 197472 例, 其病死率居世界常见癌症病死率的第 6 位^[1]。食管癌主要分为食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌, 而我国是 ESCC 高发国家之一。近年来, 虽然在包括手术、放疗、化疗等在内的多学科综合性治疗手段取得了明显的进步, 但由于食管癌早期症状的隐蔽性和非特异性, 临床上得到诊治的多数已经是中、晚期患者^[2]。目前, 我国食管癌中晚期患者的术后 5 年生存率仅约为 10% ~ 20%, 而早期食管癌的术后 5 年生存率高达 90% 以上^[3,4]。所以, 如何提升食管癌的早期诊断率成为亟待解决的问题。食管癌癌前病变阶段, 历经不同程度的食管上皮不典型增生, 是指食管癌发生之前的一个缓慢的、可逆的、多阶段的过程。对这一阶段进行深入的研究, 找出特异性表达的基因, 可能会对食管癌早期诊断技术的发展提供帮助。目前大量研究表明在多种肿瘤

中均存在 Aurora - A 基因的异常扩增和(或)高表达, 并且在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用^[5-8]。Aurora - A 基因的蛋白产物 Aurora - A 激酶可直接或间接地作用于多种肿瘤相关蛋白^[9-12], 参与多条重要的细胞信号通路, 从而推动肿瘤的发生与发展^[13,14]。但是关于 Aurora - A 在食管癌癌前病变阶段的表达情况还未见报道。本研究应用免疫组织化学法、实时荧光定量 PCR 法和蛋白免疫印迹法, 探讨 Aurora - A 在 ESCC 及癌前病变组织样本和 ESCC 相关细胞株中的表达特征及意义。

材料与方法

1. 组织样本: 组织芯片所用组织均收集于中国医学科学院肿瘤医院 1990 年 4 月 ~ 2004 年 1 月间 Tis 期和 T₁ 期食管癌根治样本, 共 131 例, 其中, 女性 39 例, 男性 92 例, 患者年龄 32 ~ 77 岁, 平均年龄 56.05 ± 9.36 岁。组织样本包括重度不典型增生组织 9 例、ESCC 组织 122 例、癌旁正常食管上皮组织 93 例以及癌旁不典型增生组织 154 例, 其中癌旁不典型增生组织中包括癌旁轻度不典型增生组织 29 例、癌旁中度不

典型增生组织 30 例、癌旁重度不典型增生组织 95 例。实时荧光定量 PCR 验证所用组织样本由中国医学科学院肿瘤医院腔镜科王贵齐主任馈赠,组织样本收集于 2012 年 2 月~2013 年 7 月,共 13 对,其中 8 对组织样本为 8 例癌前病变组织和 8 例相应远端正常组织,5 对组织样本为 5 例早期 ESCC 组织和 5 例相应远端正常组织。所有组织样本分别由两位病理医师依据 WHO 消化系统肿瘤病理学和遗传学(第 3 版, IARC)^[15]《AJCC 肿瘤分期手册(第 7 版)》^[16]单独进行判定。

2. 细胞株:人食管上皮永生化细胞株 NE2、NE3 由汕头大学李恩民教授馈赠。食管癌细胞株 KYSE30、KYSE70、KYSE140、KYSE150、KYSE180、KYSE410 由日本京都大学的 Shemada 教授馈赠。

3. 实验试剂:免疫组织化学(以下简称免疫组化)试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);cDNA 反转录试剂盒(美国 Invitrogen 公司);SYBR - Green Premix EX Taq 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)。

4. 细胞培养:NE2 和 NE3 细胞的培养条件为 dKFSM (defined keratinocyte serum - free medium) 培养基和 EpiLife 培养基等量配比培养;KYSE30、KYSE70、KYSE140、KYSE180、KYSE410 细胞的培养条件为 RPMI 1640 培养基添加 10% 胎牛血清;KYSE150 细胞的培养条件为 RPMI 1640 培养基添加 2% 胎牛血清。细胞均培养于 37 ℃、5% CO₂ 孵箱。

5. 免疫组织化学染色 (immunohistochemistry, IHC):采用免疫组化 S - P 法检测。使用小鼠抗人 Aurora - A 多克隆抗体(1:200)(美国 Santa Cruz 公司)。组织芯片脱蜡后水化,磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗 3 次,每次 3~5min。3% H₂O₂ 去离子水消除内源性过氧化物酶的活性,PBS 漂洗 3 次,乙二胺四乙酸(EDTA)微波炉热抗原修复 20min。组织芯片自然冷却后 PBS 漂洗 3 次,羊血清室温封闭后孵育一抗 4℃ 过夜,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。PBS 漂洗 3 次,每次 10min。以生物素标记的二抗室温孵育 20min 后 DAB 显色,苏木素复染,氨水返蓝,树脂封片。根据半定量法对免疫组化的结果进行评分^[17],标准如下:①着色强度评分:未着色(0 分)、浅黄色(1 分)、浅棕色(2 分)、深棕色(3 分);②阳性细胞所占比例评分:<5% (0 分)、5% ~ 25% (1 分)、26% ~ 50% (2 分)、51% ~ 75% (3 分)、>75% (4 分)。二者乘积为最后评分结果:9~12 分为强阳性表达(++)、5~8 分为阳性表达(+)、

0~4 分为无表达(-)或弱阳性表达(±)。

6. 免疫印迹(Western blot)法检测:制备浓度为 10% 的聚丙烯酰胺凝胶分离胶和 5% 的积层胶,样本预先定量后取等量蛋白,加入等体积上样缓冲液,沸水加热 5min 变性后上样,进行电泳。使用半干式电转膜仪以 10~12V 电压转膜 100min。将转印好的聚偏二氟乙烯膜(PVDF)放入封闭液中室温封闭 1h,之后用稀释好的一抗 4℃ 孵育过夜。洗涤液(磷酸盐吐温缓冲液)室温漂洗 3 次,每次 10min。用稀释好的二抗室温孵育 1h,室温漂洗 3 次,滴加显色液进行显色。LAS - 4000 型荧光/化学发光成像分析仪进行信号采集,以与内参(β - 肌动蛋白)光密度的比值作为蛋白的表达量。检测各细胞株中 Aurora - A 基因的差异性表达情况。

7. 体外反转录及实时荧光定量 PCR 扩增(real - time PCR):用反转录试剂盒合成组织样本及细胞株(NE2、NE3、KYSE30、KYSE70、KYSE140、KYSE150、KYSE180、KYSE410)的 cDNA。利用特异性引物对目的基因进行 real - time PCR 扩增,用于检测 Aurora - A 基因在 mRNA 水平的表达情况,Aurora - A 引物的上游:5' - GGGCATTTGCCAATTCTGT - 3',下游:5' - TGGAATATGCACCACTTGGA - 3';内参 GAPDH 引物的上游:5' - AATGGGCAGCCGTTAGGAAA - 3',下游:5' - GCGC - CCAATACGACCAAATC - 3'。

8. 统计学方法:使用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,免疫组化表达强度运用 Pearson 卡方分析,相关性运用 Spearman 相关性分析,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 组织芯片中 Aurora - A 激酶的表达情况:在正常食管黏膜细胞中 Aurora - A 主要呈阴性表达,部分可见副基底层细胞核阳性表达。在 ESCC 及癌前病变细胞中,过表达的 Aurora - A 主要定位于细胞质,见图 1。从表 1 可见,Aurora - A 在正常食管上皮组、轻度不典型增生组、中度不典型增生组、重度不典型增生组和 ESCC 组中的表达水平逐渐上升,阳性率依次分别为 17.2%、27.6%、50.0%、71.2% 和 84.3%。Aurora - A 的表达水平与食管上皮鳞状细胞病变严重程度呈正相关(Spearman 相关系数 r = 0.548, P = 0.000),并且与其他基本临床特征无明显相关性,见表 2。

表 1 Aurora - A 在食管癌及其癌前病变组织中的表达水平 (n)

病变程度	n	Aurora - A 表达水平			阳性率 (%)
		(- 或 ±)	(+)	(+ +)	
正常上皮组织	93	77	11	5	17.2
轻度不典型增生	29	21	7	1	27.6
中度不典型增生	30	15	12	3	50.0
重度不典型增生	104	30	43	31	71.2
ESCC	83	13	31	39	84.3

与正常上皮组织相比:轻度不典型增生组 $\chi^2 = 2.734, P = 0.255$;中度不典型增生组 $\chi^2 = 13.635, P = 0.000$;重度不典型增生组 $\chi^2 = 57.952, P = 0.000$;ESCC 组 $\chi^2 = 81.001, P = 0.000$ 。与轻度不典型增生组相比:中度不典型增生组 $\chi^2 = 3.300, P = 0.192$;重度不典型增生组 $\chi^2 = 19.560, P = 0.000$;ESCC 组 $\chi^2 = 35.314, P = 0.000$ 。与中度不典型增生组相比:重度不典型增生组 $\chi^2 = 6.713, P = 0.035$;ESCC 组 $\chi^2 = 18.637, P = 0.000$ 。与重度不典型增生组相比:ESCC 组 $\chi^2 = 7.315, P = 0.026$

表 2 Aurora - A 在 ESCC 中的表达水平及与基本临床特征的关系 (n)

临床特征	n	Aurora - A 表达水平			χ^2	P
		(- 或 ±)	(+)	(++)		
性别						
男性	58	9	22	27	0.028	0.986
女性	25	4	9	12		
年龄						
<60 岁	52	6	24	22	5.051	0.080
≥60 岁	31	7	7	17		
分化程度						
低	31	7	7	17	5.057	0.282
中	31	6	11	14		
高	12	0	6	6		

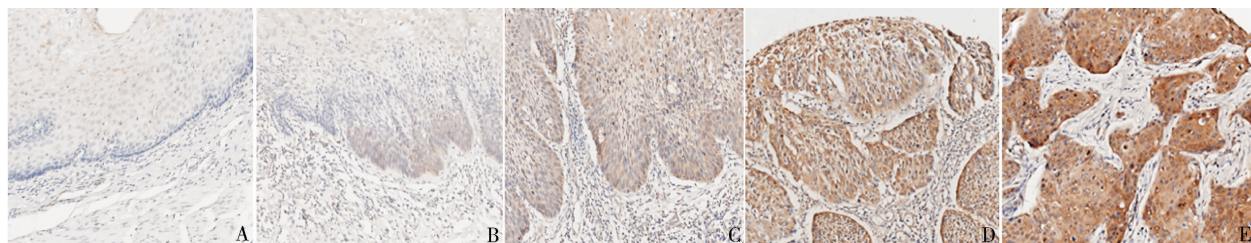


图 1 Aurora - A 代表性图像(免疫组化法, ×100)

A. 正常食管黏膜上皮; B. 轻度不典型增生; C. 中度不典型增生; D. 重度不典型增生; E. ESCC

2. Aurora - A 基因在 mRNA 水平的表达情况: 利用 real - time PCR 法检测 Aurora - A 基因在 8 对癌前病变组织和 5 对早期食管癌组织中的表达水平, 结果得出 Aurora - A 基因在病变组织中的表达水平高于正常组织。如图 2A, 对 8 例癌前病变组织和相应远端正常组织中 Aurora - A 基因的表达量进行倍数变化分析, 其中 6 对组织差异有统计学意义, 比例为 75.0% (6/8); 对 5 例早期食管癌组织和相应远端正常组织中 Aurora - A 基因的表达量进行倍数变化分析, 其中 3 对组织差异有统计学意义, 比率为 60.0% (3/5)。

3. ESCC 细胞株中 Aurora - A 基因的表达情况: Aurora - A 在人食管上皮永生化细胞株及 ESCC 细胞株中的表达情况见图 2 中 B 和 D: 在 ESCC 细胞株中 (除去 KYSE140) Aurora - A 基因 mRNA 水平的表达程度明显高于人食管上皮永生化细胞株 NE2 和 NE3, 见图 2 中 B 和 C; Aurora - A 蛋白在 ESCC 细胞株中 (除去 KYSE180) 的表达水平也明显高于人食管上皮永生化细胞株, 见图 2D。

讨 论

食管癌的发生、发展从组织学上主要经历如下几个过程: 正常食管黏膜 - 轻度不典型增生 - 中度不典型增生 - 重度不典型增生 - 浸润性食管癌^[18]。从轻

度不典型增生开始, 每个过程进展都代表病变程度的加重, 同时发展为浸润性食管癌的危险也随之增加^[19]。食管不同程度的不典型增生被认为是食管癌的癌前病变。然而, 食管癌癌前病变具有极大的不稳定性, 即: 可以向癌症的方向发展, 也可以退回到正常状态, 或者维持多年不变。所以, 从分子水平上找到可用于提示 ESCC 发病机制的分子标志物, 对于癌前病变的诊断与治疗及降低 ESCC 的发生率具有重要的理论指导意义。

细胞分裂异常是不典型增生形成和发展的主要原因之一, 深入了解细胞异常分裂的相关因子可以反映癌前病变的严重程度。本研究中的 Aurora - A 是一个潜在的癌基因, 定位于 20q13.2, 通过编码一种在进化上保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 来参与调控细胞的有丝分裂过程和维持染色体组的完整性。2004 年 Aurora - A 被首次报道其高表达与 ESCC 相关并能促进 ESCC 的发展^[20]。随后大量研究表明, Aurora - A 激酶能够磷酸化激活 p53、PHLDA1、TPX2、TACC、CENP - A 等多种蛋白底物, 从而参与肿瘤的发生、发展过程, 并且 Aurora - A 激酶与恶性肿瘤异倍体之间有明显的相关性, 能促进异倍体的形成^[21-23]。本研究也发现, Aurora - A 的表达水平与食管上皮细胞的病变严重程度呈正相关, 并且与其他

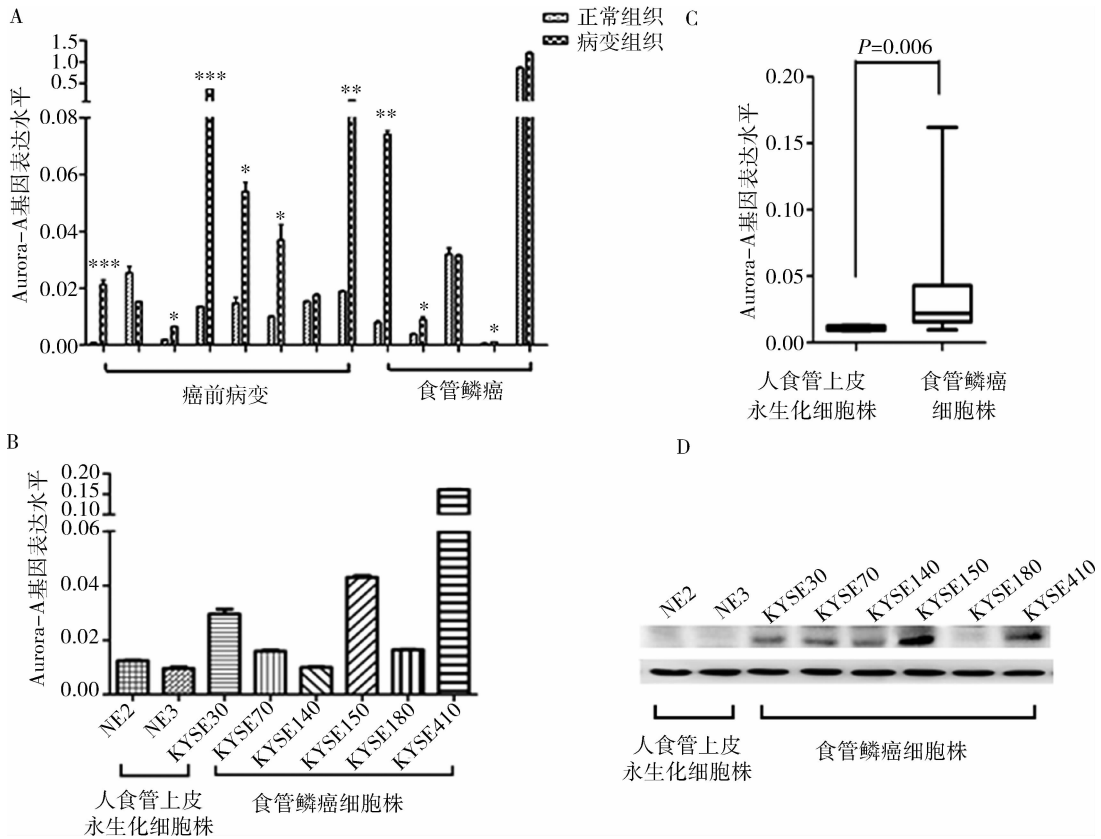


图 2 Aurora - A 基因在组织样本及 ESCC 细胞株中的表达情况

A. Aurora - A 基因在 13 例组织样本(8 例癌前病变及其远端正常组织和 5 例 ESCC 及其癌旁正常组织)中 mRNA 的表达水平;每对样本进行倍数变化分析,* 代表 2 ~ 5 倍,** 代表 5 ~ 10 倍,*** 代表 ≥ 10 倍;B、C. Aurora - A 基因 mRNA 水平在人食管上皮永生细胞株和 ESCC 细胞株中的表达情况;D. Aurora - A 蛋白在人食管上皮永生细胞株和 ESCC 细胞株中的表达情况

基本临床特征无显著相关性。这一结果在 mRNA 水平也得到了验证,Aurora - A 基因在病变组织中的表达水平显著高于正常组织,比率为 69.2% (9/13)。提示 Aurora - A 的高表达可能促进了食管上皮细胞的异型增生和恶性转化,对于 ESCC 的发生和发展都起到了一定的作用。在细胞株中同样存在这一现象,Aurora - A 在人食管上皮细胞中仅少量表达,而在 ESCC 细胞中普遍高表达。综上所述,Aurora - A 可能成为 ESCC 癌前病变阶段诊断和治疗的一个潜在靶点,并可能对 ESCC 的早期诊断提供帮助,具有十分重要的临床意义。目前,Aurora - A 的小分子抑制剂已经得到了深入地研究,并且被证明具有抑制肿瘤生长的作用,部分已进入临床试验阶段,Aurora - A 小分子抑制剂也将成为 ESCC 及癌前病变治疗的新方向^[24]。

本研究发现,Aurora - A 激酶在 ESCC 及癌前病变阶段出现特异性胞质表达,在正常食管鳞状上皮细胞中无表达或仅少量细胞核表达。Aurora - A 在细

胞中定位的变化,可能提示了 Aurora - A 功能的变化,也可能是导致正常食管上皮细胞异型增生的原因之一。但 Aurora - A 细胞定位发生变化的原因以及其影响细胞异型增生的作用方式,都有待于进一步的研究,对这一过程的探索将帮助我们更加了解食管不典型增生形成及发展的过程,从而更加有效地筛查和控制 ESCC 癌前病变,遏制肿瘤的发生,降低 ESCC 的发生率。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram L, Ervik M, *et al*. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide [R]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, 2014
- 2 王贵齐, 张月明, 贺舜. 中国早期食管癌和癌前病变的诊治现状与展望[J]. 中国肿瘤, 2009, 18 (9): 690 - 694
- 3 李鹏, 张澍田. 早期食管癌的内镜诊断 [J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30 (1): 8 - 9
- 4 Shi J, Xue LY, Yin N, *et al*. Clinical significance of abnormal expression of Aurora - A in human esophageal squamous cell carcinoma with or without lymph node metastasis [J]. Zhonghua Zhong Liu Za

- Zhi, 2010, 32 (10): 748 – 751
- 5 Tanaka H, Nakashiro K, Iwamoto K, *et al.* Targeting Aurora kinase A suppresses the growth of human oral squamous cell carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Oral Oncol*, 2013, 49 (6): 551 – 559
- 6 Goos JACM, Coupe VMH, Diosdado B, *et al.* Aurora kinase A (Aurora – A) expression in colorectal cancer liver metastasis is associated with poor prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109 (9): 2445 – 2452
- 7 Wang J, Yang S, Zhang H, *et al.* Aurora – A as an independent molecular prognostic marker in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26 (1): 23 – 32
- 8 Zou L, Sun Y, Wang M, *et al.* Aurora – A interacts with AP – 2 α and down regulates its transcription activity [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e23110
- 9 Shao S, Wang Y, Jin S, *et al.* Gadd45a interacts with aurora – A and inhibits its kinase activity [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (39): 28943 – 28950
- 10 Qin L, Tong T, Song Y, *et al.* Aurora – A interacts with Cyclin B1 and enhances its stability [J]. *Cancer Lett*, 2009, 275 (1): 77 – 85
- 11 Yin N, Shi J, Wang D, *et al.* IQGAP1 interacts with Aurora – A and enhances its stability and its role in cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421 (1): 64 – 69
- 12 Johnson EO, Chang KH, Ghosh S, *et al.* LIMK2 is a crucial regulator and effector of Aurora – A – kinase – mediated malignancy [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125 (Pt 5): 1204 – 1216
- 13 Chiu SC, Chen JM, Wei TY, *et al.* The mitosis – regulating and protein – protein interaction activities of Astrin are controlled by aurora – A – induced phosphorylation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307 (5): C466 – C478
- 14 哈米霍恩, 虞积耀. 消化系统肿瘤病理学和遗传学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006
- 15 格林尼, 戈伟, 吴耀贵, 等. AJCC 肿瘤分期手册 (第 6 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009
- 16 Yen CC, Tsao YP, Chen PC, *et al.* PML protein as a prognostic molecular marker for patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving primary surgery [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103 (8): 761 – 767
- 17 Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, *et al.* Molecular evolution of the metaplasia – dysplasia – adenocarcinoma sequence in the esophagus [J]. *Am J Pathol*, 1999, 154 (4): 965 – 973
- 18 Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, *et al.* Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow – up study from Linxian, China [J]. *Cancer*, 1994, 74 (6): 1686 – 1692
- 19 Tong T, Zhong Y, Kong J, *et al.* Overexpression of Aurora – A contributes to malignant development of human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10 (21): 7304 – 7310
- 20 Johnson EO, Chang KH, de Pablo Y, *et al.* PHLDA1 is a crucial negative regulator and effector of Aurora A kinase in breast cancer [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124 (Pt 16): 2711 – 2722
- 21 Ohishi T, Hirota T, Tsuruo T, *et al.* TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora – A overexpression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (5): 2041 – 2052
- 22 郑向前, 高明, 任秀宝, 等. Aurora – A 激酶的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41 (4): 272 – 275
- 23 Wang LH, Xiang J, Yan M, *et al.* The mitotic kinase Aurora – A induces mammary cell migration and breast cancer metastasis by activating the Cofilin – F – actin pathway [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (22): 9118 – 9128 (收稿日期: 2015 – 04 – 22)
(修回日期: 2015 – 05 – 05)

CT 灌注成像评估 Moyamoya 病再灌注术后脑血流灌注状态的实验研究

隋滨滨 高培毅 林 燕 荆利娜 薛 静

摘 要 目的 评价 CT 灌注成像在 Moyamoya 病再灌注术后脑血流灌注状态评估中的应用价值。**方法** 收集 32 例 Moyamoya 病患者, 年龄 8 ~ 46 岁, 平均年龄 31.4 ± 11.0 岁; 男性 19 例, 女性 13 例。应用 16 层螺旋 CT 于颞浅 – 大脑中动脉再灌注手术前后分别行 CT 灌注扫描 (CT perfusion, CTP)、重建脑血流量 (cerebral blood flow, CBF)、脑血容量 (cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间 (mean transit time, MTT) 及达峰时间 (time to peak, TTP) 灌注伪彩图。对术前、术后及复查灌注参数图进行比较; 对于 17 例患者比较术后 CTP 图像与 DSA 结果。**结果** 32 例 Moyamoya 病患者术前 CTP 检查显示, 30 例存在双侧额颞叶及基底节区不同程度的 CBF 降低, CBV 增加, MTT 及 TTP 延长区域, 伴局部无灌注区; 术后 CTP 检查显示 30 例术前显示低

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81301193); 北京自然科学基金资助项目 (7122029, 7133238)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京天坛医院、北京市神经外科研究所放射科

通讯作者: 高培毅, 电子信箱: ejr. gaopeiyi@vip. 163. com