

AEG-1 基因在非小细胞肺癌中的表达及其意义

黄美金¹, 吴雪铭², 王春芳³, 张富亿⁴

(广西百色市右江民族医学院附属医院:1. 感染科;2. 病理科;3. 检验科;4. 肿瘤科 533000)

摘要:目的 探讨星形胶质细胞上调基因 1(AEG-1)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及其临床病理意义。方法 采用 RT-PCR 和 Western blot 方法检测 NSCLC 和癌旁组织中 AEG-1 的表达,进一步用免疫组织化学的方法检测 87 例 NSCLC 组织和 54 例非癌肺组织中 AEG-1 的表达。结果 RT-PCR 和 Western blot 表明 AEG-1 在 NSCLC 中表达水平高于相应癌旁组织,免疫组织化学结果表明 NSCLC 组织中 AEG-1 的高表达率为 52.9%,显著高于非癌肺组织中的 29.6%,两者之间差异有统计学意义($P=0.007$); AEG-1 表达强度与肿瘤 T、N 分期呈正相关($P<0.05$)。结论 AEG-1 在 NSCLC 中表达增高,有望作为诊断 NSCLC 的生物标记物。

关键词:癌,非小细胞肺;基因表达;星形胶质细胞上调基因 1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)05-0545-03

Expression of AEG-1 gene in non-small cell lung cancer and its significance

Huang Meijin¹△, Wu Xueming², Wang Chunfang³, Zhang Fuyi⁴

(1. Department of Infectious Disease; 2. Department of Pathology; 3. Department of Clinical Laboratory;

4. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical

College for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of astrocyte elevated gene 1(AEG-1) in non-small cell lung cancer(NSCLC) and its clinicalpathological significance. **Methods** The expression of AEG-1 in NSCLC tissues and adjacent normal lung tissues was detected by RT-PCR and Western blot. The expression of AEG-1 in 87 NSCLC samples and 54 non-cancerous lung tissues was examined with immunohistochemistry. **Results** RT-PCR and Western blot indicated that AEG-1 was more expressed in NSCLC tissues compared with adjacent normal lung tissues. The positive rate of AEG-1 in NSCLC tissues was 52.9%, which was significantly higher than that in non-cancerous lung tissues. The difference between the two groups was significant ($P=0.007$). Relevance was analyzed between the expression of AEG-1 and clinicalpathological characteristic. The expression of AEG-1 was positively correlated with T stage and N stage($P<0.05$). **Conclusion** AEG-1 was specifically up-regulated in NSCLC tissues compared with non-cancerous lung tissues, suggesting that AEG-1 may play an important role in tumor development and progression, and could be identified as a biomarker for diagnosis of NSCLC.

Key words: carcinoma, non-small-cell lung; gene expression; astrocyte elevated gene 1

肺癌是最常见的呼吸道恶性肿瘤,在新诊断的恶性肿瘤中,约 15% 的患者是肺癌,而非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌病理类型,约占 80%^[1-2]。NSCLC 以手术治疗联合放疗、化疗和分子靶向治疗的综合治疗为主。随着治疗手段的发展,肺癌疗效有所提高,但 5 年生存率仍不足 20%^[1]。目前,NSCLC 发病的分子机制仍不完全明确。因此,探讨 NSCLC 发病的分子机制,寻找 NSCLC 治疗的新的分子靶点,将为研究 NSCLC 发病机制和治疗提供新的思路。有研究表明,星形胶质细胞上调基因 1(AEG-1)在多种系统肿瘤中普遍高表达,其中肺癌组织较癌旁组织表达明显升高^[3]。因此,本文通过检测 NSCLC 组织和非癌肺组织中 AEG-1 的表达,探讨 AEG-1 在 NSCLC 发病过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有肺癌组织及癌旁组织标本均来自本院 2006~2011 年外科手术切除的组织标本,共 87 例,其中女 23 例,男 64 例,年龄 31~77 岁,中位年龄 59 岁,所有肿瘤均根据《全国肺癌病理研究统一规范》进行了组织病理学分类^[4];非癌肺组织芯片购自陕西超英生物有限公司,包括 10 例炎性假瘤,20 例炎症,18 例癌旁组织和 6 例尸检正常肺组织,所有组织均

经病理证实。肺癌标本均用 10% 甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,做厚 4 μm 的连续切片。

1.2 试剂 Trizol reagent 购自 Invitrogen 公司,SYBR PrimeScript RT-PCR Kit (Perfect Real Time)购自 TAKARA 公司,蛋白提取试剂盒购自凯基公生物公司(KeyGEN),蛋白浓度 BCA 试剂盒购自碧云天生物公司,鼠抗人 β-actin 单克隆抗体购自 Santa Cruz 公司,AEG-1 兔抗人多克隆抗体购自 abcam 公司(编号 ab76742),HRP 标记二抗工作液和 DAB 试剂盒购自 Dako 公司(编号 k5007)。

1.3 方法

1.3.1 组织总 RNA 提取 收集组织,液氮研磨至粉末状,加入 1 mL Trizol (Invitrogen)溶液,吹打混匀,使细胞充分裂解,静置 5 min;加入 200 μL 氯仿,剧烈振荡混匀 30 s,使水相和有机相充分接触,室温静置 15 min;4 °C 下,10 000×g 离心 15 min,可见分为 3 层,RNA 在上层水相,移至另一个新的 RNase free EP 管;加入 0.5 mL 异丙醇,轻柔地充分混匀,室温静置 10 min;4 °C 下,10 000×g 离心 10 min,收集 RNA 沉淀,去上清;用 75%乙醇洗涤 2 次,超净台风干;加入 15~60 μL 焦碳酸二乙酯(DEPC)水溶解沉淀。

1.3.2 逆转录和荧光定量 PCR 按试剂盒操作说明书进行逆转录和荧光定量 PCR 实验。RT 引物由试剂盒提供, PCR 引物如下, GAPDH: 上游引物为 5'-TCT TCG CTT TGT CCT TTC GT-3', 下游引物为 5'-TGC TGT AGC CAA ATT CGT TG-3'; AEG-1: 上游引物为 5'-GGC AAT TGG GTA GAC GAA GA-3', 下游引物为 5'-CCT GTT TTG GAC GGG TTT TA-3'。相对定量按如下方法计算: 首先计算 $\Delta Ct[\Delta Ct = Ct(AEG-1) - Ct(GAPDH)]$, 然后用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示各个组织样本的相对定量, 其中 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{待测样本}) - \Delta Ct(\text{参照样本})$, 以每个患者的癌旁组织作为参照样本。

1.3.3 Western blot 法检测

1.3.3.1 蛋白质提取 收集细胞, 磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 2 次, 加入细胞组织快速裂解液(RIPA) (1×PBS, 1% NP40, 0.1% SDS, 5 mmol/L EDTA, 0.5% 去氧胆酸钠, 1 mmol/L 原钒酸钠), 冰上孵育 30 min, 超声波粉碎 30 s, 4 °C 12 000×g 离心 20 min, 将上清液移至一新的 Ep 管中。

1.3.3.2 蛋白质浓度测定 采用 Bradford 法测定蛋白质浓度。首先配制 1 mg/mL 的 BSA 溶液、40 mmol/L Tris 溶液及 Bradford 工作液, 绘制标准曲线, 用 40 mmol/L Tris 溶液稀释待测蛋白质, 测定 A595 平均值, 根据标准曲线, 计算蛋白质浓度。

1.3.3.3 蛋白质凝胶电泳 配制 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离胶和 5% SDS-PAGE 积层胶, 取 20 μg 蛋白质, 与 2×SDS 上样缓冲液 1:1 混合, 沸水煮 10 min, 置冰上 2 min, 加样、电泳, 积层胶恒压 70 V, 分离胶恒压 100 V。

1.3.3.4 电转移 拆卸凝胶夹层, 根据蛋白质 Marker 所指示的条带位置, 切下目的条带, 聚偏氟乙烯(PVDF)膜甲醇浸泡 1 min, 转移缓冲液(甘氨酸 14.413 44 g、Tris 碱 3.027 50 g、甲醇 100 mL、补水至 1 000 mL)浸泡 15 min, 在转移盒中组装转印夹层, 用 Bio-Rad 微型电转移系统 100 mA 电转移, 直至相应的 Marker 转移至 PVDF 膜上, 取出 PVDF 膜, 甲醇浸泡 1 min, 晾干 15 min。

1.3.3.5 免疫杂交 PVDF 膜甲醇浸泡 1 min 后, 放入装有封闭液(含 5% 脱脂奶粉的 TBST)的平皿中, 室温孵育 1 h, 倒去封闭液, 加入兔抗人多克隆抗体 AEG-1 抗体(1:400 稀释)和鼠抗人 β-actin 单克隆抗体(1:500 稀释), 4 °C 孵育过夜, 25 mL TBST 洗膜 3 次, 每次 5 min, 加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗兔、抗鼠二抗(1:4 000 稀释)室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 25 mL×5 min。

1.3.3.6 化学发光检测 膜稍滴干后加入化学发光试剂孵育 1 min, 迅速用保鲜膜包好后置于暗盒内与 Kodak X-胶片贴在一起曝光, 曝光时间为 1 min 左右。X-胶片经显影、定影后扫描记录。

1.3.4 免疫组织化学染色法 将组织石蜡切片置于 65 °C 烤箱中烤 2 h, 常规脱蜡至水, 用蒸馏水洗 2 次。3% H₂O₂ 室温孵育 15 min, 以消除内源性过氧化物酶的活性, 蒸馏水冲洗, PBS 浸泡 5 min。高压抗原修复: 将切片浸泡在枸橼酸盐缓冲液中, 用不锈钢压力锅进行抗原修复, 待不锈钢压力锅喷气时, 计时 2~3 min, PBS 冲洗, 5 min×3 次。滴加 AEG-1 兔抗人多克隆抗(1:400), 4 °C 孵育过夜; PBS 冲洗, 5 min×3 次; 滴加 HRP 标记二抗工作液 50 μL, 室温孵育 60 min; PBS 冲洗, 5 min×3 次; 二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒显色, 显微镜下观察, 用蒸馏水洗终止显色反应, 苏木素复染, 1% 乙醇盐酸分化, 自来水返蓝, 蒸馏水洗, 脱水、透明、封片。

1.3.5 结果判定 AEG-1 免疫组织化学阳性反应物分布于细胞核周围的胞质, 呈淡黄至褐黄色细小颗粒。每张切片随机观察 5 个高倍镜视野(×400), 每个视野计数 500~1 000 个细胞。先根据阳性细胞所占的百分数计分: <5% 为 0 分, 5%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分; 再根据阳性细胞着色程度计分: 无着色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 褐黄色为 3 分。将两者相乘所得的总分进行结果判定, 分别对应的 4 种表达强度, 阴性: - (评分 0~1)、弱阳性: + (评分 2~4)、中度阳性: ++ (评分 5~8) 和强阳性: +++ (评分 9~12)。定义 -, + 为低表达, ++, +++ 为高表达。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 癌旁组织与肿瘤组织 AEG-1 表达水平比较采用 χ^2 检验, 分析 AEG-1 表达强度与个临床病理参数的相关性采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEG-1 在 NSCLC 组织和癌旁组织中的表达 用 RT-PCR 和 Western blot 法检测了 AEG-1 基因 mRNA 和蛋白在肺癌组织和癌旁组织中的表达水平。如图 1 所示, RT-PCR 结果表明, AEG-1 基因 mRNA 在肺癌组织中表达水平高于相应癌旁组织, 在检测的 10 对组织中, 有 7 对呈高表达趋势; 进一步 Western blot 结果表明, AEG-1 基因蛋白水平在肺癌组织中的表达高于相应癌旁组织, 见图 2。

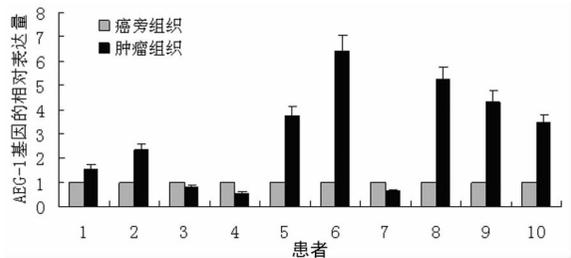


图 1 AEG-1 基因 mRNA 在 NSCLC 及癌旁组织中的表达

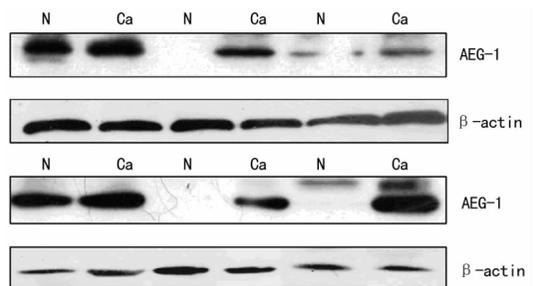
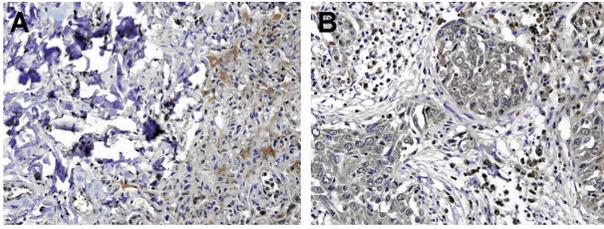


图 2 AEG-1 蛋白水平在 NSCLC(Ca) 和癌旁组织(N)中的表达

2.2 AEG-1 蛋白水平在 NSCLC 组织和非癌肺组织中的表达 采用免疫组织化学方法检测了 87 例 NSCLC 组织和 54 例非癌肺组织中 AEG-1 基因的表达, 结果如图 3。AEG-1 阳性表达主要见于组织细胞胞质中, 肺癌组织中 AEG-1 蛋白水平的表达明显强于非癌肺组织, 在 87 例肺癌组织中, AEG-1 阳性表达的有 46 例(52.9%), 明显高于非癌肺组织的阳性表达率(29.6%), 差异有统计学意义($P = 0.007$), 见表 1。

2.3 AEG-1 表达水平与 NSCLC 临床病理特征相关性 AEG-1 表达水平与肿瘤组织的 T 分期和 N 分期呈正相关($P < 0.05$), T₃₋₄ 期 AEG-1 高表达为主, 达 69.0%, T₁₋₂ 期

高表达率只占 44.8%，两者差异有统计学意义($P=0.033$)； N_{2-3} 期患者 AEG-1 高表达率为 67.7%，明显高于 N_{0-1} 期的 44.6%，两者差异有统计学意义($P=0.039$)。另外，AEG-1 表达水平与患者年龄、性别、肿瘤分化程度和有无远处转移没有显著相关性($P>0.05$)，见表 2。



A. 癌旁肺组织; B. 肺癌组织。

图 3 AEG-1 基因在肺癌组织和癌旁组织中表达的情况($\times 400$)

表 1 AEG-1 在 NSCLC 及非癌肺组织中表达的比较[n(%)]

组织类型	n	AEG-1 表达水平		P
		低表达	高表达	
肺癌组织	87	41(47.1)	46(52.9)	0.007
非癌组织	54	38(70.4)	16(29.6)	

表 2 87 例 NSCLC 患者中 AEG-1 表达与临床病理特征相关性[n(%)]

指标	n	AEG-1 表达		P
		低表达	高表达	
年龄(岁)				0.929
≤60	42	20(47.6)	22(52.4)	
>60	45	21(46.7)	24(53.3)	
性别				0.938
男	64	30(46.9)	34(53.1)	
女	23	11(47.8)	12(52.2)	
T 分期				0.033
T ₁₋₂	58	32(55.2)	26(44.8)	
T ₃₋₄	29	9(31.0)	20(69.0)	
N 分期				0.039
N ₀₋₁	56	31(55.4)	25(44.6)	
N ₂₋₃	31	10(32.3)	21(67.7)	
分化程度				0.249
分化	77	38(49.4)	39(50.6)	
未分化	10	3(30.0)	7(70.0)	
远处转移				0.381
是	9	3(33.3)	6(66.7)	
否	78	38(48.7)	40(51.3)	

3 讨论

NSCLC 是最常见恶性肿瘤之一，其发病机制相当复杂，近年来由于分子靶向治疗技术的发展，NSCLC 的治疗取得了一定的进展，但其 5 年生存率仍不足 20%，关于 NSCLC 的发病机制仍知之甚少。本研究通过 Western blot 和 RT-PCR 的方法检测了 NSCLC 组织和癌旁组织中 AEG-1 的表达，发现了 AEG-1 在肿瘤中高表达，进一步用免疫组化的方法检测 AEG-1 在肿瘤组织和非肿瘤肺组织中的表达，统计学分析表明 AEG-1 的表达与 T 分期、N 分期呈正相关，提示 AEG-1 可能

参与了 NSCLC 发生、发展过程，可能是 NSCLC 新的治疗靶点。

AEG-1 是近年来新发现的肿瘤促进基因，最初发现于 HIV-1 感染或 TNF- α 诱导的人胚胎星形细胞中，该基因一发现就引起了广泛的关注^[5]。最初研究发现 AEG-1 在部分乳腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤等肿瘤细胞株中高表达，而且与 H-ras 协同作用促进非致瘤永生化黑色素细胞恶性表型^[6]。作为 Ha-Ras 下游基因，在转录水平上受 Ha-Ras 调控，参与 Ha-Ras 介导的肿瘤发生过程中。近年的研究表明，AEG-1 在多系统器官的肿瘤中普遍高表达^[3]，如乳腺癌、食管癌、成神经细胞瘤、肝癌、胃癌、胶质瘤等常见恶性肿瘤^[7-12]。此外，肿瘤细胞中高表达的 AEG-1 明显提高了细胞的侵袭能力，而 AEG-1 的表达下调能使 PC-3 和 DU-145 前列腺癌细胞株侵袭能力降低^[13]。这些研究结果表明 AEG-1 可能发挥促癌基因的作用，参与了肿瘤的发生、发展和侵袭转移过程。

为研究 AEG-1 在 NSCLC 中的作用，笔者检测了 NSCLC 组织和非癌肺组织中 AEG-1 表达的情况，结果表明非癌肺组织中 AEG-1 的表达水平明显低于 NSCLC 组织，与 Song 等^[14] 研究报道结果一致，不同的是作者在研究的过程中选择了炎症假瘤、肺炎组织、癌旁组织以及正常肺组织作为非癌组织对照，这更加突出了 AEG-1 在 NSCLC 组织中高表达的特异性，因此，作者推测 AEG-1 可能是 NSCLC 发病特异的分子标志物。进一步相关性分析发现，AEG-1 表达强度与肿瘤 T、N 分期显著相关($P<0.05$)，与患者年龄、性别、肿瘤分化和转移无关。这与前人报道的 AEG-1 与肿瘤转移相关不尽相同^[14]，这可能与肺癌组织样本量偏小有关，另一个可能原因是转移性肺癌多不选择手术治疗，导致研究对象中转移性肺癌例数较少，未能发现统计学意义。尽管如此，研究的结果说明 AEG-1 参与了 NSCLC 发生、发展过程，是 NSCLC 发病的特异分子标志物。

参考文献：

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] 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.
- [3] 罗何三, 邹金金, 董忠谊, 等. 应用组织芯片研究 aeg-1 基因在多系统肿瘤中的表达[J]. 广东医学, 2011, 32(4): 440-443.
- [4] 全国肺癌病理研究协作组. 全国肺癌病理研究统一规范[J]. 中华肿瘤学杂志, 1986, 8(2): 156.
- [5] Lipton SA, Gendelman HE. Seminars in medicine of the beth israel hospital, boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome[J]. N Engl J Med, 1995, 332(14): 934-940.
- [6] Kang DC, Su ZZ, Sarkar D, et al. Cloning and characterization of hiv-1-inducible astrocyte elevated gene-1, aeg-1 [J]. Gene, 2005, 353(1): 8-15.
- [7] Li J, Yang L, Song L, et al. Astrocyte elevated gene-1 is a proliferation promoter in breast cancer via suppressing transcriptional factor foxo1 [J]. Oncogene, 2009, 28(36): 3188-3196.

HIZ 患者间盘纤维环已经撕裂,加之射频针穿刺到椎间盘内时进一步损伤纤维环,纤维环回缩力下降,椎间盘重建较难,且未残余的髓核可能通过纤维环裂隙脱出,刺激和压迫神经根。再者,伴 HIZ 患者间盘纤维环周围有大量的炎性肉芽组织,这些组织会产生促炎性细胞因子和介质,可以增加椎间盘疼痛感受器的敏感性,椎间盘内射频消融不能准确定位将之完全除去^[13]。此外,有文献报道射频消融术后短期内疗效较好,但 1 年后疗效会减低,闫京奎等^[14]对 36 例患者进行随访发现,术后 7 d 内症状改善率为 97.4%,术后 1 年症状改善率为 70.2%,本研究末次随访结果也表明,术后 1 年症状改善欠佳,尤其是伴 HIZ 患者。

综上所述,对于伴 Modic 改变的腰椎间盘突出症患者,腰椎后路植骨融合内固定术是一种有效的手术方式,可以获得较好的临床效果;对于伴 HIZ 的椎间盘源性腰痛患者,椎间盘内射频消融术可使临床症状获得一些缓解,但效果欠佳。国内外有研究报道,采用椎间孔镜下椎间盘摘除术和人工椎间盘置换术治疗椎间盘源性腰痛,并取得较好的临床效果^[15-16],但关于远期疗效和并发症的报道甚少,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Iordanova E, Roe C, Keller A, et al. Long-lasting low back pain and MRI changes in the intervertebral discs [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2010, 130(22): 2260-2263.
- [2] Keller A, Boyle E, Skog TA, et al. Are Modic changes prognostic for recovery in a cohort of patients with non-specific low back pain[J]. Eur Spine J, 2012, 21(3): 418-424.
- [3] Pande KC, Khurjekar K, Kanikdaley V. Correlation of low back pain to a high-intensity zone of the lumbar disc in Indian patients[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2009, 17(2): 190-193.
- [4] 谢冬晓, 丁文元, 申勇, 等. 中老年腰腿痛患者腰椎终板 Modic 改变的分布情况及其与腰椎不稳的关系[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2012, 22(12): 1090-1095.
- [5] 贺宪, 彭焰, 梁安靖, 等. 腰痛患者下腰椎 MRI 上 Modic 改变与高信号区的发生情况及意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2012, 22(5): 407-411.
- [6] 马富海, 吴小涛, 洪鑫, 等. 经后路微创治疗伴终板 Modic

改变腰椎间盘突出症的疗效分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(6): 447-451.

- [7] Peng B, Chen J, Kuang Z, et al. Diagnosis and surgical treatment of back pain originating from endplate[J]. Eur Spine J, 2009, 18(7): 1035-1040.
- [8] 马富海, 吴小涛, 洪鑫, 等. 不同术式治疗伴终板 Modic 改变的腰椎椎间盘突出症的疗效分析[J]. 脊柱外科杂志, 2011, 9(2): 69-73.
- [9] Kwon YM, Chin DK, Jin BH, et al. Long term efficacy of posterior lumbar interbody fusion with standard cages alone in lumbar disc diseases combined with modic changes [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 46(4): 322-327.
- [10] Park JY, Chin DK, Cho YE. Accelerated L5-S1 segment degeneration after spinal fusion on and above L4-5; minimum 4-year follow-up results [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 45(2): 81-84.
- [11] 刘则征, 张忠民, 金大地. 腰椎融合内固定术后邻近节段退变的影响因素[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(5): 1134-1137.
- [12] 林斌, 佟德民, 练克俭, 等. 经皮射频消融髓核成形术治疗椎间盘源性腰痛[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2006, 21(4): 253-255.
- [13] 耿祝生, 章云海, 雷玲, 等. 经腰椎间盘的感受器通路[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(30): 5511-5515.
- [14] 闫京奎, 刘智鹏, 赵家瑜, 等. 射频消融微创治疗椎间盘源性下腰痛的疗效观察[J]. 实用骨科杂志, 2010, 16(9): 680-681.
- [15] 刘宪义, 李淳德, 孙浩林, 等. 椎间盘源性痛—射频消融术和椎间孔镜下椎间盘摘除术的疗效对比[J]. 脊柱外科杂志, 2012, 10(5): 277-279.
- [16] Bertagnoli R, Yue JJ, Shah RV, et al. The treatment of disabling multilevel lumbar discogenic low back pain with total disc arthroplasty utilizing the ProDisc prosthesis; a prospective study with 2-year minimum follow-up [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(19): 2192-2199.

(收稿日期: 2013-09-20 修回日期: 2013-11-04)

(上接第 547 页)

- [8] Yu C, Chen K, Zheng H, et al. Overexpression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is associated with esophageal squamous cell carcinoma (escc) progression and pathogenesis [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(5): 894-901.
- [9] Lee SG, Jeon HY, Su ZZ, et al. Astrocyte elevated gene-1 contributes to the pathogenesis of neuroblastoma [J]. Oncogene, 2009, 28(26): 2476-2484.
- [10] Jian-Bo X, Hui W, Yu-Long H, et al. Astrocyte-elevated gene-1 overexpression is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. Med Oncol, 2011, 28(2): 455-462.
- [11] Yoo BK, Emdad L, Su ZZ, et al. Astrocyte elevated gene-1 regulates hepatocellular carcinoma development and progression [J]. J Clin Invest, 2009, 119(3): 465-477.

- [12] 徐桂兴, 夏之柏, 黄正松. 少枝胶质细胞肿瘤星形细胞上调基因-1 表达及其临床意义 [J]. 中华实验外科学杂志, 2008, 25(12): 1633-1634.
- [13] Kikuno N, Shiina H, Urakami S, et al. Knockdown of astrocyte-elevated gene-1 inhibits prostate cancer progression through upregulation of foxo3a activity [J]. Oncogene, 2007, 26(55): 7647-7655.
- [14] Song L, Li W, Zhang H, et al. Over-expression of aeg-1 significantly associates with tumour aggressiveness and poor prognosis in human non-small cell lung cancer [J]. J Pathol, 2009, 219(3): 317-326.

(收稿日期: 2013-08-21 修回日期: 2013-10-13)