

# 胰腺神经内分泌肿瘤中DJ-1蛋白 高表达的临床意义

杨立新<sup>1</sup>, 张丽娜<sup>2</sup>, 张天彪<sup>3</sup>

1. 沈阳医学院附属中心医院内分泌科, 辽宁 沈阳 110024;
2. 沈阳医学院附属中心医院重症医学科, 辽宁 沈阳 110024;
3. 中国医科大学生物化学与分子生物学教研室, 辽宁 沈阳 110001

**[摘要]** **背景与目的:** 胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, PNENs)症状复杂多样, 易发生误诊和漏诊。本研究旨在探讨PNENs中DJ-1蛋白表达水平及其在病程进展及预后中的临床意义。**方法:** 采用ELISA法检测16例PNENs及25例健康人血清中DJ-1蛋白的水平, 采用免疫组织化学法检测了78例PNENs病理组织中DJ-1蛋白的表达情况。**结果:** PNENs患者血清中DJ-1蛋白水平显著高于健康人( $36.19 \pm 6.71$  vs  $24.68 \pm 5.94$  ng/mL;  $P < 0.001$ ); 53.8%的PNENs组织中DJ-1蛋白呈阳性表达(42/78); PNENs组织中DJ-1表达水平与淋巴结转移( $P=0.033$ )、远处转移( $P=0.017$ )、TNM分期( $P=0.012$ )、以及病理分级( $P=0.049$ )呈显著正相关; 作为非独立风险因素, DJ-1阳性表达与PNENs患者OS( $P=0.003$ )及DFS( $P=0.018$ )缩短均显著相关。**结论:** PNENs存在DJ-1蛋白高表达, 且与肿瘤的侵袭转移、病程进展及不良预后相关。

**[关键词]** 胰腺神经内分泌肿瘤; DJ-1; 免疫组织化学; 生存分析

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.02.006

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)02-0112-07

**The clinical significance of DJ-1 over expression in pancreatic neuroendocrine neoplasms** YANG Lixin<sup>1</sup>, ZHANG Lina<sup>2</sup>, ZHANG Tianbiao<sup>3</sup> (1. Department of Endocrinology, Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang Liaoning 110024, China; 2. Department of ICU, Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang Liaoning 110024, China; 3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, China Medical University, Shenyang Liaoning 110001, China)

Correspondence to: YANG Lixin E-mail: sy\_yanglx@126.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** The symptoms of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNENs) are complicated, that might lead to misdiagnosis. This study aimed to detect the expression level of DJ-1 in PNENs and explore the clinical significance of DJ-1 in PNENs. **Methods:** DJ-1 protein levels in the serum of 16 cases of PNENs patients and 25 cases of healthy persons were detected by ELISA analysis; The expressions of DJ-1 in 78 cases of PNENs tissues were detected by immunohistochemical staining. **Results:** The DJ-1 level in the serum of PNENs patients was significantly higher than healthy persons ( $36.19 \pm 6.71$  vs  $24.68 \pm 5.94$  ng/mL;  $P < 0.001$ ); 53.8% (42/78) cases of PNENs tissues showed DJ-1 positive staining; DJ-1 expression level in PNENs tissues had significantly positive correlation with lymph node metastasis ( $P=0.033$ ), distant metastasis ( $P=0.017$ ), TNM stage ( $P=0.012$ ), and pathology grade ( $P=0.049$ ); As a dependent risk factor, DJ-1 expression was significantly associated with shorter OS ( $P=0.003$ ) and DFS ( $P=0.018$ ) of PNENs patients. **Conclusion:** High expression of DJ-1 protein correlated with invasion and metastasis, disease progression, and poor prognosis in PNEN.

**[Key words]** Pancreatic neuroendocrine neoplasms; DJ-1; Immunohistochemistry; Survival analysis

胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine neoplasms, PNENs)起源于胰腺小管的多能干细胞, 约占所有胰腺肿瘤的

1%~2%<sup>[1]</sup>。PNENs的症状复杂多样, 临床医师对其认识普遍不足, 常发生误诊和漏诊, 导致病程迁延, 由良性发展成恶性, 给患者带来严重的

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(201202279)。

通信作者: 杨立新 E-mail: sy\_yanglx@126.com

健康损害。目前临床上对PNENs的诊断主要借助于影像学及血清神经内分泌标志物检测等手段,但不易判断其严重程度及提示预后<sup>[2]</sup>。因此,筛选能提示PNENs严重程度及预后的新型分子标志物成为该研究领域的热点。

DJ-1基因(也称为Parkinson 7, PARK7),在人体多种组织均有表达,参与抑制细胞凋亡、抗氧化及细胞转化等多种功能<sup>[3-4]</sup>,是近年新发现的癌基因<sup>[5]</sup>。近年研究发现,在诸如肺癌、宫颈癌、食管癌及白血病等多种恶性肿瘤组织中均存在DJ-1蛋白高表达,且与化疗耐药、患者生存期缩短等相关<sup>[6-9]</sup>;同时,在恶性肿瘤患者血清或其它体液中,DJ-1蛋白水平较健康人亦显著增高,且随着肿瘤的进展而增高<sup>[10-13]</sup>。在关于PNENs的研究中,国内外鲜见有关DJ-1基因及蛋白表达的报道。

本研究应用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测16例PNENs及25例健康人血清中DJ-1蛋白的水平;采用免疫组织化学法检测了78例PNENs组织中DJ-1蛋白的表达情况,并分析PNENs组织中DJ-1表达水平与患者临床病理参数及随访预后资料的相关性,以探讨DJ-1表达水平在PNENs病程进展及预后中的临床意义,判断DJ-1可否作为PNENs的新型分子标志物。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

DJ-1/PARK7 ELISA检测试剂盒购自美国MyBioSource公司(MBS027308);兔抗人DJ-1多克隆抗体购自圣克鲁斯生物技术(上海)有限公司(sc-32874);UltraSensitive™ SP超敏浓缩试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司(KIT-9720);DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司(LI-9032/9033)。

### 1.2 血清样本及病理组织样本

本研究所用血清样本来自沈阳医学院附属中心医院2011—2013年收治的16例PNENs患者群体,收集患者入院治疗前空腹采集的外周静

脉血样,并分离得到血清样本;另外收集了在本院体检中心进行健康体检的25例健康人空腹静脉血样,并分离得到血清样本。上述血清标本加入0.02%叠氮钠后,于-80℃冰冻保存,以备检测。组织样本均来自沈阳医学院附属中心医院2004年—2009年78例PNENs患者手术切除的病理组织,手术前患者均未接受放疗或化疗。

### 1.3 ELISA检测

应用DJ-1 ELISA检测试剂盒检测16例PNENs患者及25例健康人血清样品中DJ-1蛋白水平,具体操作步骤参照说明书进行。

### 1.4 免疫组织化学染色及结果判读

保存于-80℃的手术切除组织经室温解冻后,用4%多聚甲醛固定2 d,常规制作石蜡包埋组织块,切4 μm厚石蜡切片,固定于经多聚赖氨酸处理的防脱载玻片上。将组织切片依次进行二甲苯脱蜡,乙醇脱苯、水化处理,于柠檬酸盐缓冲液(pH为6.0)中在80 kpa压力下修复5 min。经H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、正常山羊血清处理后,切片滴加DJ-1—抗(1:200稀释)并于4℃温育过夜。次日切片经生物素标记二抗以及链真菌抗生物素蛋白—辣根过氧化物酶(SP)复合物温育后,滴加新鲜配制的DAB溶液显色,并进行苏木素复染。以PBS液代替DJ-1抗体作为阴性对照。

DJ-1蛋白阳性表达部位为细胞质。染色结果综合染色强度和着色肿瘤细胞百分率进行判定。染色强度评分为:无染色0分,弱染色1分,中等强度染色2分,强染色3分;着色肿瘤细胞百分率评分为:≤5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,<75%为4分;染色强度和着色肿瘤细胞百分率的乘积为总积分,范围0~12,总积分≤3定义为阴性表达,总积分>3定义为阳性表达。阅片工作由两位有经验的临床病理医师进行盲法判读。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 16.0软件包对数据进行处理。采用独立样本 $t$ 检验分析PNENs患者和健康人血清样本中DJ-1蛋白水平的组间差异;采用Pearson  $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法分析DJ-1蛋白表达水平与PNENs患者临床病理参数相关性。自疾病

确诊至发生局部复发或远处转移之间的时间定义为无病生存期(disease-free survival, DFS), 自疾病确诊至患者因该病死亡或已知的最后1次随访之间的时间定义为总体生存期(overall survival, OS); 本研究采用log-rank检验绘制Kaplan-Meier曲线, 并采用Cox回归来进行单变量和多变量分析, 进行生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 患者临床资料

本研究中PNENs患者的临床资料如表1所示, 78例PNENs患者中, 男性45例, 女性33例; 患者平均年龄为57.9岁(21岁~79岁); 其中27例(34.6%)患者淋巴结发生转移。本研究中共收集到68例PNENs患者的生存资料, 随访率为87.2%, 随访时间为44~113个月, 随访中位时间为98个月; 随访患者中因PNENs死亡16例, PNENs复发28例, 患者OS的平均值为105.4个月, DFS的平均值为97.6个月, 患者5年生存率为98.5%。本样本中部分患者临床资料收集不完全。

### 2.2 PNENs患者血清中DJ-1蛋白的水平

应用ELISA法检测了25例正常健康人及16例PNENs患者血清样品中DJ-1蛋白水平。结果发现, 正常健康人血清中DJ-1蛋白平均水平 $24.68 \pm 5.94$  ng/mL, PNENs患者血清中DJ-1蛋白平均水平为 $36.19 \pm 6.71$  ng/mL。采用独立样本 $t$ 检验进行比较发现, 与正常健康人相比, PNENs患者血清中DJ-1蛋白水平显著增高( $P < 0.001$ )。

### 2.3 DJ-1蛋白在PNENs组织中的表达

应用免疫组化法检测DJ-1蛋白的表达情况, 78例PNENs组织中, 有42例DJ-1蛋白呈阳性表达, 阳性率为53.8%(42/78), DJ-1蛋白在PNENs组织中阴性表达和阳性表达的情况见图1。

### 2.4 DJ-1与PNENs临床病理参数的相关性

应用Pearson  $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法分析DJ-1蛋白表达与PNENs患者的临床病理参

数的相关性(表2), 结果发现, 与无淋巴结转移的组织相比, 在发生淋巴结转移的PNENs组织中, DJ-1表达水平显著增高( $P=0.033$ ); 同样与无远处转移的组织相比, 在发生远处转移的PNENs组织中DJ-1表达水平亦显著增高( $P=0.017$ ); 与TNM分期为I~II期的组织相比, III~IV期的PNENs组织中DJ-1表达水平显著增高( $P=0.012$ ); 此外, 随着PNENs组织病理分级增加, DJ-1表达水平显著增高( $P=0.049$ )。DJ-1表达水平与患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、有无瘤栓、以及分化程度等病理参数之间无显著相关性( $P > 0.05$ )。

表 1 78例PNENs患者的临床病理特征

Tab. 1 Clinicopathological characters of 78 PNENs cases		
Features	Case	Percentage/%
Gender		
Male	45	57.7
Female	33	42.3
Age/year		
$\leq 60$	46	59.0
$> 60$	32	41.0
Localization		
Head of pancreas	40	51.3
Neck of pancreas	9	11.5
Pancreatic body tail	29	37.2
Size/cm		
$\leq 4.0$	42	56.8
$> 4.0$	32	43.2
Missing	4	-
Node metastasis		
No	51	65.4
Yes	27	34.6
Distant metastasis		
No	53	74.6
Yes	18	25.4
Missing	7	-
TNM stage		
I - II	42	63.6
III - IV	24	36.4
Missing	12	-
Tumor embolus		
No	57	73.1
Yes	21	26.9
Differentiated degree		
Well	37	51.4
Intermediate	27	37.5
Poorly	8	11.1
Missing	6	-
Pathological grading		
G <sub>1</sub>	23	30.3
G <sub>2</sub>	32	42.1
G <sub>3</sub>	21	27.6
Missing	2	-

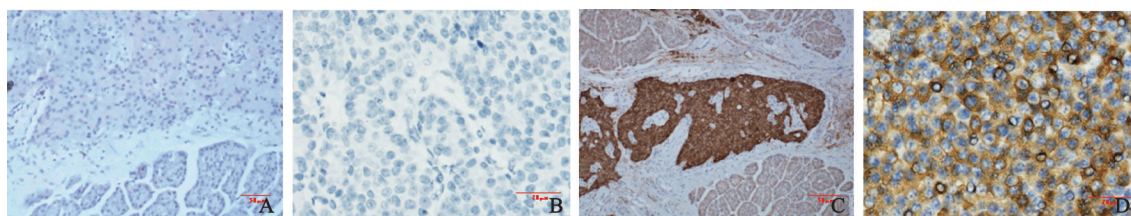


图 1 DJ-1蛋白在PNENs病理组织中的阴性表达和阳性表达

Fig. 1 Expression of DJ-1 in PNENs pathological tissues

A: Negative expression of DJ-1 in PNENs tissue (DAB, ×100); B: Negative expression of DJ-1 in PNENs tissue (DAB, ×400); C: Positive expression of DJ-1 in PNENs tissue (DAB, ×100); D: Positive expression of DJ-1 in PNENs tissue (DAB, ×400).

表 2 DJ-1蛋白表达与PNENs病理参数的相关性

Tab. 2 Correlation of DJ-1 expression and clinicopathological features of PNENs patients

Features	Positive (n)	Percentage/%	P value
Gender			0.916
Male	24	53.3	
Female	18	54.5	
Age/year			0.915
≤60	25	54.3	
>60	17	53.1	
Localization			0.415
Head of pancreas	23	57.5	
Neck of pancreas	6	66.7	
Pancreatic body tail	13	44.8	
Size/cm			0.741
≤4.0	22	52.4	
>4.0	18	56.2	
Node metastasis			0.033
No	23	45.1	
Yes	19	70.4	
Distant metastasis			0.017
No	24	45.3	
Yes	14	77.8	
TNM stage			0.012
I - II	18	42.9	
III - IV	18	75.0	
Tumor embolus			0.237
No	33	57.9	
Yes	9	42.9	
Differentiated degree			0.085
Well	15	40.5	
Intermediate	17	63.0	
Poorly	6	75.0	
Pathological grading			0.049
G <sub>1</sub>	8	34.8	
G <sub>2</sub>	18	56.2	
G <sub>3</sub>	15	71.4	

The data of some cases in this sample was missing (Table 1).

### 2.5 DJ-1对PNENs患者生存期的影响

应用log-rank检验分析DJ-1蛋白表达水平与PNENs患者的OS及DFS的关系，本研究结果发现，DJ-1阳性表达可显著缩短患者的OS( $P=0.003$ , 图2A)及DFS( $P=0.018$ , 图2B)。

单变量COX回归法分析结果发现，肿瘤大

小、淋巴结转移、TNM分期、分化程度、病理分级及DJ-1表达水平均与患者的OS及DFS显著相关，此外，远处转移和瘤栓与DFS亦显著相关(表3)。鉴于单变量COX回归分析的结果，本研究引入肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、瘤栓、TNM分期、分化程度、病理分

级、及DJ-1表达水平等病理参数, 进一步进行多变量COX回归分析, 结果发现淋巴结转移(OS,  $P=0.041$ ; DFS,  $P=0.013$ )和病理分级(OS,  $P=0.015$ ; DFS,  $P=0.019$ )为影响OS及DFS的独

立风险因素, 此外, 影响DFS的独立风险因素还有远处转移( $P=0.020$ )和分化程度( $P<0.001$ , (表4)。

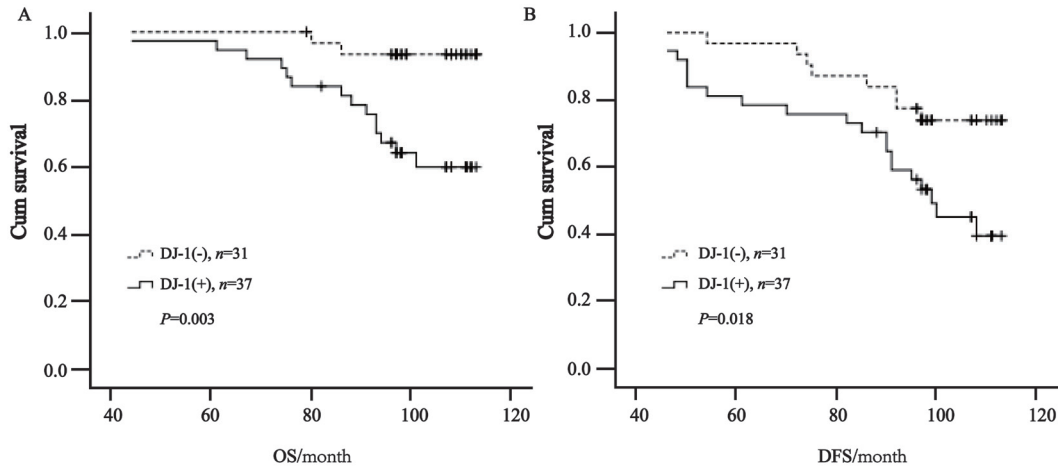


图 2 DJ-1蛋白表达对PNENs患者OS和DFS的影响

Fig. 2 The influence of DJ-1 expression on the OS and DFS of PNENs patients.

A: The influence of DJ-1 expression on the OS of PNENs patients; B: The influence of DJ-1 expression on the DFS of PNENs patients.

表 3 单变量Cox回归法分析PNENs临床病理参数与患者OS及DFS的相关性

**Tab. 3 Univariate Cox regression analysis of clinicopathological data correlated with OS and DFS in PNENs**

Feature	n	OS		DFS	
		RR (95%CI)	P value	RR (95%CI)	P value
Gender (Female/Male)	68	1.102 (0.413-2.938)	0.847	0.575 (0.265-1.249)	0.162
Age (>60 year/≤60 year)	68	1.556 (0.579-4.182)	0.380	0.766 (0.337-1.739)	0.523
Localization (Body tail/Neck/Head)	68	1.005 (0.585-1.728)	0.984	0.947 (0.627-1.431)	0.797
Size(>4.0 cm/≤4.0 cm)	65	2.817 (1.001-7.924)	0.050	2.484 (1.161-5.317)	0.019
Node metastasis (Yes/No)	68	5.559 (1.926-16.042)	0.002	3.211 (1.523-6.769)	0.002
Distant metastasis (Yes/No)	62	2.262 (0.772-6.626)	0.137	3.370 (1.521-7.469)	0.003
TNM stage (III-IV/ I - II)	58	3.023 (1.015-9.002)	0.047	3.493 (1.561-7.813)	0.002
Tumor embolus (Yes/No)	68	2.339 (0.868-6.300)	0.093	2.864 (1.322-6.206)	0.008
Differentiated degree(Poorly/Intermediate/Well)	62	0.398 (0.197-0.805)	0.010	0.324 (0.185-0.567)	<0.001
Pathological grading (G <sub>3</sub> / G <sub>2</sub> /G <sub>1</sub> )	66	2.722 (1.307-5.667)	0.007	2.242 (1.325-3.793)	0.003
DJ-1 (Positive/Negative)	68	6.868 (1.560-30.238)	0.011	2.591 (1.140-5.889)	0.023

RR: Relative risk; 95%CI: 95% confidence interval.

表 4 多变量Cox回归法分析PNENs临床病理参数与患者OS及DFS的相关性

**Tab. 4 Multivariate Cox regression analysis of clinicopathological data correlated with OS and DFS in PNENs (n=53)**

Feature	OS		DFS	
	RR (95%CI)	P value	RR (95%CI)	P value
Size (>4.0 cm/≤4.0 cm)	1.421 (0.273-7.396)	0.676	2.026 (0.612-6.713)	0.248
Node metastasis (Yes/No)	6.193 (1.079-35.556)	0.041	3.669 (1.313-10.250)	0.013
Distant metastasis (Yes/No)	-	-	6.499 (1.345-31.391)	0.020
TNM stage (III-IV/ I - II)	1.206 (0.203-7.174)	0.837	0.340 (0.064-1.808)	0.206
Tumor embolus (Yes/No)	-	-	1.220 (0.400-3.720)	0.726
Differentiated degree (Poorly/Intermediate/Well)	0.438 (0.174-1.102)	0.080	0.292 (0.160-0.533)	<0.001
Pathological grading (G <sub>3</sub> / G <sub>2</sub> /G <sub>1</sub> )	7.268 (1.478-35.745)	0.015	3.118 (1.209-8.043)	0.019
DJ-1 (Positive/Negative)	9.964 (0.842 -117.850)	0.068	1.410 (0.515-3.863)	0.504

RR: Relative risk; 95%CI: 95% confidence interval.

### 3 讨 论

DJ-1在多种恶性肿瘤中存在过表达,且与肿瘤的侵袭转移、病程进展以及不良预后等相关。在胰腺肿瘤领域,He等<sup>[14]</sup>发现在胰腺癌中存在DJ-1高表达,并且与肿瘤分期、侵袭、转移和预后有关;在神经内分泌肿瘤领域,Miyajima等<sup>[15]</sup>研究发现星形细胞瘤中DJ-1蛋白表达随肿瘤WHO分级增加显著增高;Zhang等<sup>[16]</sup>和Krause等<sup>[17]</sup>的研究均发现在甲状腺组织恶性病变的过程中存在DJ-1表达水平的增加。但是对PNENs中DJ-1的表达尚未见报道。本研究应用ELISA法检测了16例PNENs患者及25例正常健康人血清中DJ-1蛋白的水平,发现与其它肿瘤相似,PNENs患者血清中DJ-1蛋白水平显著高于健康人,这提示DJ-1在PNENs的发生、发展过程中可能起到一定的作用。

本研究进一步采用免疫组化法检测了78例PNENs组织中DJ-1蛋白的表达情况,并与患者的临床病理参数进行相关性分析。研究结果发现,当PNENs出现淋巴结转移或者远处转移时,DJ-1表达水平则随之增高,并且晚期PNENs较早期PNENs表达更多的DJ-1。说明DJ-1可能参与PNENs的侵袭转移、病程进展过程。

在卵巢癌<sup>[13]</sup>、喉癌<sup>[18]</sup>、食管癌<sup>[8]</sup>、肝癌<sup>[19]</sup>等诸多恶性肿瘤中,均发现DJ-1蛋白高表达与不良预后相关。本研究结果发现,DJ-1阳性表达与PNENs患者OS及DFS缩短显著相关,说明PNENs高表达DJ-1蛋白可提示患者不良预后。

近年来,PNENs的诊断与治疗取得了较快的进展,但是鉴于该类疾病的病情复杂、症状不明显、可恶性转化等特征,在其早期诊断方法,尤其是快速简捷的新型分子标志物检测上还有很多的难点尚未攻克。DJ-1蛋白在多种肿瘤中均发现有作为分子标志物的潜质,可提示肿瘤进展、药物敏感性及预后等。本研究的结果也支持DJ-1有作为PNENs的诊断分子标志的

潜质。后续研究将扩大患者样本量,设置对照组,进一步确定DJ-1能否作为PNENs的一种诊断分子标志物。

综合本研究的结果,PNENs存在DJ-1蛋白高表达,且与肿瘤的侵袭转移、病程进展及不良预后相关。

### [参 考 文 献]

- [1] EHEHALT F, SAEGER H D, SCHMIDT C M, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas [J]. *Oncologist*, 2009, 14(5): 456-467.
- [2] CAMPANA D, NORI F, PISCITELLI L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(15): 1967-1973.
- [3] TAO X, TONG L. Crystal structure of human DJ-1, a protein associated with early onset Parkinson's disease [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33): 31372-31379.
- [4] ISMAIL I A, KANG H S, LEE H J, et al. 2'-Benzoyloxycinnamaldehyde-mediated DJ-1 upregulation protects MCF-7 cells from mitochondrial damage [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(6): 895-902.
- [5] NAGAKUBO D, TAIRA T, KITaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231(2): 509-513.
- [6] ZENG H Z, QU Y Q, ZHANG W J, et al. Proteomic analysis identified DJ-1 as a cisplatin resistant marker in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(6): 3489-3499.
- [7] ARNOUK H, MERKLEY MA, PODOLSKY RH, et al. Characterization of molecular markers indicative of cervical cancer progression [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2009, 3(5): 516-527.
- [8] YUEN H F, CHAN Y P, LAW S, et al. DJ-1 could predict worse prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(12): 3593-3602.
- [9] LIU H, WANG M, LI M, et al. Expression and role of DJ-1 in leukemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375(3): 477-483.
- [10] PARDO M, GARCIA A, THOMAS B, et al. The characterization of the invasion phenotype of uveal melanoma tumor cells shows the presence of MUC18 and HMG-1 metastasis markers and leads to the identification of DJ-1 as a potential serum biomarker [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(5): 1014-1022.
- [11] CHEN Y, KANG M, LU W, et al. DJ-1, a novel biomarker and a selected target gene for overcoming chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(9): 1463-1474.
- [12] ODA M, MAKITA M, IWAYA K, et al. High levels of DJ-1 protein in nipple fluid of patients with breast cancer [J].

- Cancer Sci, 2012, 103(6): 1172-1176.
- [ 13 ] DAVIDSON B, HADAR R, SCHLOSSBERG A, et al. Expression and clinical role of DJ-1, a negative regulator of PTEN, in ovarian carcinoma [ J ] . Hum Pathol, 2008, 39(1): 87-95.
- [ 14 ] HE X, ZHENG Z, LI J, et al. DJ-1 promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by activating SRC/ERK/uPA [ J ] . Carcinogenesis, 2012, 33(3): 555-562.
- [ 15 ] MIYAJIMA Y, SATO Y, OKA H, et al. Prognostic significance of nuclear DJ-1 expression in astrocytoma [ J ] . Anticancer Res, 2010, 30(1): 265-269.
- [ 16 ] ZHANG H Y, WANG H Q, LIU H M, et al. Regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by DJ-1 in thyroid cancer cells [ J ] . Endocr Relat Cancer, 2008, 15(2): 535-544.
- [ 17 ] KRAUSE K, PRAWITT S, ESZLINGER M, et al. Dissecting molecular events in thyroid neoplasia provides evidence for distinct evolution of follicular thyroid adenoma and carcinoma [ J ] . Am J Pathol, 2011, 179(6): 3066-3074.
- [ 18 ] SHEN Z, REN Y, YE D, et al. Significance and relationship between DJ-1 gene and surviving gene expression in laryngeal carcinoma [ J ] . Eur J Histochem, 2011, 55(1): 9.
- [ 19 ] LIU S, YANG Z, WEI H, et al. Increased DJ-1 and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma [ J ] . Hepatogastroenterology, 2010, 57(102-103): 1247-1256.
- ( 收稿日期: 2014-09-12 修回日期: 2014-12-15 )

## 《抗癌》杂志2015年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志是供癌症患者及其家属阅读的公益性科普期刊, 树立了为科研服务的思想意识, 坚持以读者为导向, 架起读者和医院之间的桥梁。杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。征订方式请通过邮局汇款。

通讯地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766

电子邮件: anti-cancer@163.com