

## PTPN12 蛋白表达下调与原发性肝细胞癌患者复发和预后关系研究\*

隆绍平<sup>1</sup>, 邓世群<sup>2</sup>, 赵世元<sup>3</sup> (1. 广西百色市人民医院检验科, 广西百色 533000;  
2. 南宁市西乡塘区石埠卫生院检验科, 南宁 530008;  
3. 广西医科大学附属民族医院检验科, 南宁 530001)

**摘要:**目的 探讨非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 12(PTPN12)在肝癌组织与其癌旁组织中的表达并研究其表达与原发性肝细胞癌预后的关系。方法 以肝癌组织与其癌旁组织为研究对象,用免疫组化法检测肝癌组织及癌旁肝组织的 PTPN12 蛋白的表达。用等级相关和 Cox 比例风险回归模型等评估 PTPN12 蛋白的表达与原发性肝细胞癌预后的关系。结果 与癌旁肝组织相比,在肝癌组织中的 PTPN12 蛋白表达明显下调(55.83% vs. 43.12%,  $P < 0.005$ )。进一步的相关分析表明 PTPN12 蛋白表达降低与肿瘤复发密切相关( $\chi^2 = 4.346$ ,  $P = 0.015$ );单因素分析结果表明肝癌 PTPN12 表达降低与肝癌肿瘤特异生存率和肝癌复发相关( $\chi^2 = 5.687$ ,  $P < 0.001$ );多变量 Cox 比例风险回归模型分析发现 PTPN12 表达是肝癌患者预后的独立因素( $\chi^2 = 6.687$ ,  $P < 0.05$ )。结论 PTPN12 蛋白在人肝癌组织中表达下降或缺失,PTPN12 表达可能作为肝细胞癌患者复发和预后的生物标志物。

**关键词:**肝细胞癌;非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 12 蛋白;预后

**中图分类号:**R735.7;R730.43 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)01-086-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.021

## Association between Downregulation of PTPN12 Protein and Recurrence and Prognosis in Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma

LONG Shao-ping<sup>1</sup>, DENG Shi-qun<sup>2</sup>, ZHAO Shi-yuan<sup>3</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Baise People's Hospital of Guangxi, Guangxi Baise 530000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanning Xixiangtang District Shibu Hospital, Nanning 530008, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated National Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530001, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of non receptor protein tyrosine phosphatase 12 (PTPN12) in hepatocellular carcinoma (HCC) and its adjacent tissues and investigate the relationship between the expression of non receptor protein and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The expression of PTPN12 protein in HCC tissues and adjacent liver tissues was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of PTPN12 protein and prognosis of primary hepatocellular carcinoma was evaluated by rank correlation and Cox proportional hazards regression model. **Results** Compared with the adjacent liver tissues, the expression of PTPN12 protein in HCC tissues was significantly lower (55.83% vs 43.12%,  $P < 0.005$ ). Further analysis showed that the decreased expression of PTPN12 was closely related with tumor recurrence ( $\chi^2 = 4.346$ ,  $P = 0.015$ ). Single factor analysis showed that the decreased expression of PTPN12 in hepatocellular carcinoma and liver cancer specific survival and recurrence of hepatocellular carcinoma related ( $\chi^2 = 5.687$ ,  $P < 0.001$ ), and multivariate Cox proportional hazards regression model analysis showed that the expression of PTPN12 in patients with liver cancer were independent prognostic factors ( $\chi^2 = 6.687$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of PTPN12 protein was down or absent in human hepatocellular carcinoma, and the expression of PTPN12 may be a biomarker for the recurrence and prognosis of HCC patients.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma; PTPN12 protein; prognosis

肝癌(HCC)在我国发病率和致死率很高,每年约有 30 万例新发肝癌,占全球 50%以上。肝癌发展迅速、易转移,是目前治疗最困难、预后最差的

恶性肿瘤之一。肝癌的发生发展是多因素作用、多阶段发展而来的,寻找与肿瘤发生、发展相关的肿瘤标志物是提高肝癌治疗效果的关键<sup>[1~4]</sup>。细胞

\* 基金项目:广西医疗卫生科研课题(2015029)。

作者简介:隆绍平(1978—),男,学士,主管检验师,主要从事医学检验工作及研究,E-mail:652582452@qq.com。

通讯作者:赵世元(1965—),男,博士,主任检验技师,主要从事药物开发研究,E-mail:zhaoshiyuan\_1105@163.com。

内信号转导通路依赖激酶和磷酸酶的磷酸化。非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 12 (PTPN12) 是一种重要的抑癌基因, 属于酪氨酸磷酸酶家族, 能正向调节 RAS 等通路<sup>[5,6]</sup>。最近, 有越来越多的证据表明, 表达降低 PTPN12 发生在多种人类恶性肿瘤, 包括乳腺癌、结肠癌、卵巢癌和食管鳞状细胞癌<sup>[7,8]</sup>。然而, 对 PTPN12 和肝癌的预后意义未见报道。本研究我们采用免疫组化法检测肝细胞肝癌和癌旁肝组织 PTPN12 蛋白表达水平, 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 进行分析, 并结合临床资料分析其与 HCC 临床病理特征的关系及在肝癌复发及预后的意义。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 收集 2013 年 2 月~2015 年 10 月广西医科大学附属民族医院, 经 CT 诊断、彩超、化验, 行肝癌切除术, 术后肝组织病理证实为肝癌患者 120 例, 其中包括原发性术前和根治性切除或术后抗肿瘤治疗的病例, 切除肿瘤组织有相关的随访资料。男性 102 例, 女性 18 例。平均年龄为 49.5 岁。平均随访时间为 32.5 个月 (中位数为 25 个月, 范围为 1~86 个月)。肿瘤特异性生存 (CSS) 被定义为肝癌手术和死亡的间隔时间或最后一次观察。存活的患者, 最后一次随访中对数据进行核查, 剔除其他原因导致的死亡病例。无复发生存率 (RFS) 被定义为从手术日期直到检测到肿瘤复发、死亡或末次随访评估。临床病理特征包括年龄、性别、肝炎史、血清甲胎蛋白 (AFP) 水平 ( $\leq 20\text{ng/ml}$ / $>20\text{ng/ml}$ )、肝硬化的存在、肿瘤的数量 (单瘤/多瘤)、肿瘤大小 ( $\leq 5\text{cm}$ / $>5\text{cm}$ )、肿瘤分化程度 (分化良/高分化/未分化)、肿瘤分期 (I/II/III)、血管侵犯程度 (无/有)、复发 (无/有) 情况和生存状态 [ (死于肝癌 (剔除其他原因死亡)/活着) ]。肿瘤分期是根据美国癌症/国际抗癌联合委员会的肿瘤淋巴结转移 (TNM) 分类系统定义<sup>[16]</sup>。患者术后第 1 年每 3 个月随访 1 次, 术后第 2 年每 6 个月随访 1 次, 术后第 3 年每年随访 1 次。用超声、CT 或 MRI 检查肿瘤复发 (包括肝内复发或转移)。

1.2 试剂和仪器 一抗稀释液购于美国 Abcam 公司, 使用前按 1:100 稀释, 二抗及 DAB 显色试剂购于丹麦 envision DAKO 公司。

### 1.3 方法

1.3.1 标本处理: 手术切除的肝组织采用预冷生理盐水清洗, 之后将癌组织和癌旁组织切成  $2\text{mm} \times 2\text{mm}$  大小, 并分成 3 份, 将 2 份置于冻存管中, 经液氮速冻, 1~2 h 后转入  $-80^\circ\text{C}$  冰箱冻存备用。

另 1 份置于 4 ml/dl 多聚甲醛溶液中固定。

1.3.2 免疫组化染色: 经 4 ml/dl 多聚甲醛溶液固定后的癌组织与癌旁组织样本, 用石蜡包埋, 并切成 5  $\mu\text{m}$  厚的连续切片。二甲苯脱蜡, 用不同浓度的乙醇脱水, 3 ml/dl  $\text{H}_2\text{O}_2$  室温湿盒孵育 10 min 清除内源性过氧化物酶, 高温加热, 低温沸腾继续加热 8 min (1L, pH 6.0, 0.4 g 枸橼酸/3 g 枸橼酸钠混合溶液) 进行抗原修复, 10 ml/dl 正常山羊血清室温湿盒封闭 30 min, 滴加一抗稀释液 (美国 Abcam 公司, 1:100 稀释)  $4^\circ\text{C}$  过夜, 用缓冲液洗涤后滴加二抗 (丹麦 envision DAKO 公司) 室温湿盒 30 min, DAB 显色约 2 min。经苏木素复染, 水洗, 返蓝, 不同浓度乙醇脱水, 二甲苯透明 2 次, 封片剂封片, 镜检, 拍照; 选用已知阳性肝癌组织切片作为阳性对照, 用 PBS 代替一抗作为阴性对照, 染色步骤严格按照产品说明书进行。

1.3.3 免疫组化评价标准<sup>[9]</sup>: PTPN12 表达结果判定由 3 名病理医师盲法阅片。对 PTPN12 蛋白表达阳性为胞质棕黄色颗粒。根据阳性细胞百分比及细胞染色强度进行评估, 阳性细胞百分比规定为 0, 1 (1%~25%), 2 (26%~50%), 3 (51%~75%), 4 (76%~100%); 细胞染色强度 (0 无染色, 1 淡棕黄色; 2 棕黄色; 3 棕褐色)。表达系数: 0 分为阴性; 1~3 分为弱阳性表达,  $\geq 4$  为强阳性表达。本研究将  $<4$  分为低表达,  $\geq 4$  为高表达。

1.4 统计学分析 统计分析采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析。采用  $\chi^2$  检验进行 PTPN12 表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系。单因素、多因素生存分析、相应的风险比 (HR) 和 95% 可信区间采用 Cox 风险回归模型。组间两两比较采用  $t$  检验, 多组间数据比较采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

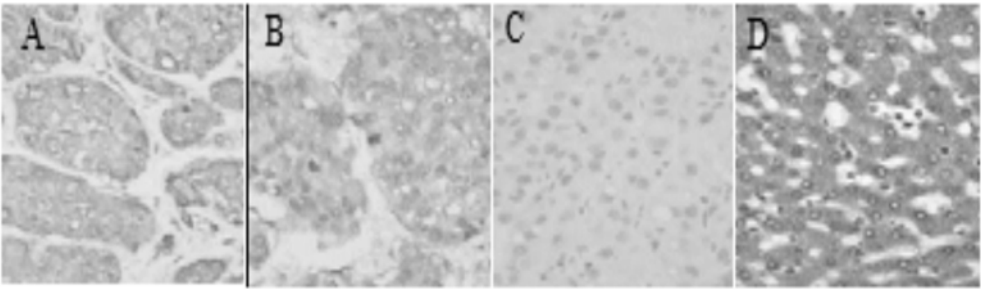
### 2.1 PTPN12 蛋白在肝癌和癌旁肝组织中的表达

PTPN12 蛋白表达阳性在胞质出现棕黄色颗粒。120 例病例中, PTPN12 低表达有 67 例 (55.83%), PTPN12 高表达有 53 例 (44.17%)。见图 1。

2.2 PTPN12 表达与肝癌患者临床病理特征的关系 见表 1。阐明 PTPN12 表达与肝癌患者临床病理特征之间的关系。肝癌组织中 PTPN12 表达在不同性别组、年龄组、多瘤组、病毒感染组、肝硬化组、肿瘤大小组、肿瘤分化程度及分级组间表达差异均无统计学意义 (均  $P > 0.052$ ); PTPN12 表达降低与肿瘤复发呈负相关 ( $P = 0.005$ ), 肝癌 PTPN12 表达和血清 AFP 表达相关 ( $P = 0.048$ )。

表 1 PTPN12 表达与肝癌患者临床病理特征的关系[*n*(%) ]

临床病理参数		<i>n</i>	PTPN12 低表达	PTPN12 高表达	$\chi^2$	<i>P</i> 值
性别	男	102	60(58.9)	42(41.8)	1.841	0.155
	女	18	12(66.7)	6(33.3)		
年龄(岁)	<50	36	26(72.2)	10(27.8)	0.015	0.978
	≥50	84	62(73.8)	22(26.2)		
多肿瘤	单瘤	67	40(59.7)	27(40.3)	0.0789	0.821
	多瘤	53	27(50.9)	26(49.1)		
病毒感染	无	12	7(58.3)	5(41.7)	0.0758	0.713
	乙肝	84	50(59.5)	34(40.5)		
	丙肝	24	14(58.3)	10(41.7)		
肝硬化	无	48	29(60.4)	19(39.6)	0.755	0.385
	有	72	41(56.9%)	31(43.1)		
肿瘤大小(cm)	≤5	54	31(57.4)	23(42.6)	0.178	0.642
	≥5	66	40(60.6)	26(39.4)		
血清 AFP(ng/L)	≤20	30	16(53.3)	14(46.7)	3.795	0.048
	>20	90	58(64.4)	32(35.6)		
肿瘤分化程度	分化良	18	11(61.1)	7(38.9)	0.542	0.553
	中度分化	72	62(86.1)	10(13.9)		
	未分化	30	17(56.7)	13(43.3)		
TNM 分级	I	30	19(63.3)	11(36.7)	0.758	0.321
	II	66	37(56.1)	29(43.9)		
	III	24	13(54.2)	11(45.8)		
血管侵犯	无	42	23(54.8)	19(45.2)	1.876	0.181
	有	78	51(65.4)	27(34.6)		
肿瘤复发	无	84	43(51.2)	41(48.8)	5.687	0.011
	有	36	24(66.7)	12(33.3)		



A. 肝癌细胞 PTPN12 表达正常,胞质有很强弥漫性 PTPN12 染色;B. 肝细胞癌 PTPN12 表达降低,所有癌细胞 PTPN12 呈弱阳性染色;C. 肝细胞癌 PTPN12 表达阴性;D. 癌旁肝组织 PTPN12 正常表达,所有的癌细胞呈强阳性。

图 1 免疫组化法检测 PTPN12 蛋白在肝癌和癌旁肝组织中的表达(×400)

2.3 120 例原发性肝细胞癌 PTPN12 表达和临床病理特征变量的单因素分析及 Cox 分析 见表 2。肝癌的临床病理特征(AFP 水平、肿瘤大小、肿瘤多样性、临床分期、血管浸润和复发)与患者生存率单因素分析有显著影响( $P<0.05$ ),生存评估发现肝癌患者肝癌 PTPN12 表达下调与癌症特异性生存率有关(Cox 回归模型,风险比:0.321,95%可信区间:0.212~0.467, $P<0.001$ )。肝癌患者肝癌细胞 PTPN12 表达降低与患者生存期缩短有高度显著的相关性。肝癌患者 PTPN12 表达降低在 I/

II 期或 III/IV 阶段预后较差( $P<0.05$ )。

2.4 PTPN12 表达与影响生存率预后因素的 Cox 多因素分析 见表 3。通过肝癌临床特征(包括 AFP 水平、肿瘤大小、肿瘤的多样性,阶段和血管侵犯等)和 PTPN12 表达与患者生存率的单因素分析及 Cox 风险模型分析,我们发现肝癌 PTPN12 表达降低影响癌症特异性生存率和肝癌患者的无复发生存率的预后因素( $P<0.001$ )。经过独立的血清 AFP 水平、肿瘤大小、临床分期、血管侵犯的多样性分析,AFP 水平、肿瘤大小、肿瘤多

样性和血管浸润被认为是癌症特异性生存率和无复发生存率的独立预测因子( $P<0.05$ )。

表 2 120 例原发性肝细胞癌 PTPN12 表达和临床病理特征变量的单因素分析(Cox 回归)

变 量		癌症特异生存率			$\chi^2$	P 值	无复发生存率			$\chi^2$	P 值
		例数	危险率	95%CI			例数	危险率	95%CI		
性别	男	102	1.120	0.654~2.201	0.176	0.613	102	0.861	0.530~1.412	0.426	0.548
	女	18	1.0				18	1.0			
年龄(岁)	<50	36	1.0	0.991~1.018	0.425	0.561	36	1.0	0.987~1.412	0.965	0.221
	≥50	84	1.004				84	0.987			
多肿瘤	单瘤	67	1.0	1.589~3.425	6.235	<0.001	67	1.0	1.358-2.689	6.236	<0.001
	多瘤	53	2.457				53	1.857			
病毒感染	无	12	1.0	0.589~1.456	0.187	0.768	12	1.0	0.875~2.216	1.059	0.331
	乙肝	84	0.925				84	1.326			
	丙肝	24	1.0				24	1.0			
肝硬化	无	48	1.0	0.712~1.454	0.182	0.785	48	1.0	0.758~1.741	0.416	0.521
	有	72	0.963				72	1.25			
肿瘤大小(cm)	≤5	54	1.0	1.521~3.216	6.256	<0.001	54	1.0	1.452~2.426	6.878	<0.001
	≥5	66	2.215				66	1.897			
血清 AFP(ng/L)	≤20	30	1.0	2.125~5.028	6.235	<0.001	30	1.0	1.875~3.485	6.589	<0.001
	>20	90	3.215				90	2.485			
肿瘤分化程度	分化良	18	1.0	0.897~2.125	3.854	0.091	18	1.0	1.256~2.258	5.562	0.002
	中度分化	72	1.398				72	1.785			
	未分化	30	1.0				30	1.0			
TNM 分级	I	30	1.0	1.452~3.025	6.895	<0.001	30	1.0	1.258~2.389	6.785	<0.001
	II	66	2.102				66	1.754			
	III	24	1.0				24	1.0			
血管侵犯	无	42	1.0	1.785~3.895	6.598	<0.001	42	1.0	1.389~2.875	6.589	<0.001
	有	72	2.702				72	2.038			
PTPN12 表达	下调	66	1.0	0.212~0.467	6.789	<0.001	66	1.685	0.378~0.742	6.958	<0.001
	正常	54	0.321				54	0.520			

表 3 PTPN12 表达与影响生存率预后因素的 Cox 多因素分析

变 量	危险比率	95%区间	$\chi^2$	P 值
PTPN12 表达(下调 vs 正常)	0.345	0.232~0.497	6.854	<0.001
血管侵犯(有 vs 无)	1.887	1.210~3.098	4.689	0.009
TNM 分级(I-II vs III-IV)	1.221	0.761~2.013	0.457	0.422
肿瘤分化(未分化/中度分化/分化良)	1.055	0.722~1.542	0.074 5	0.832
多瘤(单个 vs 多个)	1.802	1.205~2.526	5.458	0.005
肿瘤体积(≤5 cm vs >5 cm)	1.516	1.022~2.235	3.879	0.045
AFP(≤20ng/ml vs >20ng/ml)	2.512	1.587~3.748	6.687	<0.001

3 讨论 现代医疗尽管对肝癌监测和治疗策略有所改善,但由于肝癌复发和远处转移率高,肝癌的预后仍然不理想<sup>[10]</sup>。目前,现有的临床分期和组织学分级系统的建立成为肝癌的有用预后指标。然而,患者相同的临床分期和肝细胞癌的组织学分级在肝癌复发和转移常常表现出相当大的差异。

肿瘤异质性、遗传和表观遗传改变的积累可能导致肝癌个体的预后变异性<sup>[11]</sup>。之前的研究发现肝癌许多基因异常表达,但这些基因还不能在每个阶段或对预后有效评估。因此,寻找一种能够识别肿瘤复发和辅助风险评估新的分子标记物成为当今肝癌治疗的主题。

PTPN12 属于蛋白质酪氨酸磷酸化家族,位于7q11.23,是 PTP 家族成员,是一种新型抑癌基因<sup>[12]</sup>,乳腺癌组织中缺失 PTPN12 磷酸酶活性肿瘤抑制基因导致出现乳腺上皮细胞异常的腺泡形态转化。近年来,已发现乳腺癌、非小细胞肺癌、肺癌、食管癌等癌组织中 PTPN12 表达下调,并与其不良预后相关<sup>[13]</sup>。然而,PTPN12 蛋白表达在肝癌和肝癌临床病理的预后意义尚未有报道。因此,我们采用基于免疫组织化学法检测 PTPN12 在肝癌组织和癌旁组织中的表达,评估其在肝癌发生发展和预后的潜在影响。

本研究我们发现,与癌旁肝组织相比,肝癌组织中 PTPN12 蛋白表达差异有统计学意义,肝癌组织 PTPN12 蛋白表达下降。在乳腺癌和食管鳞状细胞癌中也发现了类似的结果<sup>[14]</sup>。乳腺癌组织 PTPN12 蛋白表达为 32.0%,癌旁乳腺组织 PTPN12 蛋白表达为 11.3%<sup>[15]</sup>。此外,免疫印迹结果表明,食管癌组织 PTPN12 蛋白表达明显低于食管癌旁组织中。我们研究 PTPN12 在肝癌组织表达降低与肿瘤的复发密切相关,提示 PTPN12 可以抑制肝癌的形成和增殖。此外,对 PTPN12 表达与临床病理特征的相关性分析表明,低表达 PTPN12 与肝癌淋巴结转移有关,这一结果与文献<sup>[16]</sup>报道一致。本研究结果可能支持 PTPN12 作为一个肿瘤抑制基因在肝癌的发生和发展中发挥关键作用。

我们实验结果表明,PTPN12 蛋白在人肝癌组织中表达下调或缺失,肝癌复发可能与 PTPN12 蛋白低表达有关。PTPN12 蛋白表达缺失可能作为一种新的肝癌预后的不利因素,本研究结果可能给肝癌患者术后肿瘤治疗预后评估提供帮助。

#### 参考文献:

- [1] Cai MY, Tong ZT, Zheng F, et al. EZH2 protein; a promising immunomarker for the detection of hepatocellular carcinomas in liver needle biopsies [J]. Gut, 2011, 60(7): 967-976.
- [2] Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment; Hong Kong experience [J]. Hepatology, 2000, 31(2): 330-335.
- [3] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2005, 42(5): 1208-1236.
- [4] Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005 [J]. J Clin Oncol, 2005, 27(9): 1485-1491.
- [5] Hunter T. Tyrosine phosphorylation; thirty years and counting [J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2): 140-146.
- [6] Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(2): 127-137.
- [7] Hsu JL, Huang SY, Chow NH, et al. Stable-isotope dimethyl labeling for quantitative proteomics [J]. Anal Chem, 2003, 75(24): 6843-6852.
- [8] Sun T, Aceto N, Meerbrey KL, et al. (2011) Activation of multiple proto-oncogenic tyrosine kinases in breast cancer via loss of the PTPN12 phosphatase [J]. Cell, 144(5): 703-718.
- [9] 郑耿龙, 麦瑞琴, 郑高哲, 等. PTPN12 在乳腺癌中的表达及其影响指标研究 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(5): 90-93.  
Zheng GL, Mai RQ, Zheng GZ, et al. Study of the expression of PTPN12 in the patients with breast cancer and its influence indexes [J]. China Medical Herald, 2017, 14(5): 90-93.
- [10] 阮瑞扬, 陈修荣, 赵世元. 抗 EZH2 自身抗体 IgG 在肝癌患者血清中的表达及意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 72-74.  
Ruan RY, Chen XR, Zhao SY. Expression and significance of anti EZH2 autoantibody IgG in hepatocellular carcinoma patients serum samples [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 72-74.
- [11] 张利云, 付丽萍, 徐娟, 等. 自身抗体在肝癌诊断中的意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2006, 21(2): 70-72.  
Zhang LY, Fu LP, Xu J, et al. Significance of autoantibody in diagnosis of liver disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2006, 21(2): 70-72.
- [12] Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery [J]. Br J Surg, 1996, 83(9): 1219-1222.
- [13] Lee JS, Heo J, Libbrecht L, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells [J]. Nat Med, 2006, 12(4): 410-416.
- [14] Moradpour D, Wands JR. The molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. J Viral Hepat, 1994, 1(1): 17-31.
- [15] Tabor E. Tumor suppressor genes, growth factor genes, and oncogenes in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. J Med Virol, 1994, 42(4): 357-365.
- [16] Hui AM, Makuuchi M, Li X. Cell cycle regulators and human hepatocarcinogenesis [J]. Hepatogastroenterology, 1998, 45(23): 1635-1642.

收稿日期: 2017-09-28

修回日期: 2017-11-20