

基础研究与临床应用

——浙江省肿瘤医院科研发展历程

许沈华,毛伟敏,葛明华,高永良,凌志强,林能明,高 赞
(浙江省肿瘤医院,浙江省肿瘤研究所,浙江 杭州 310022)

摘要:全文记述浙江省肿瘤医院、浙江省肿瘤研究所的科研发展历程。多年来医院和研究所科研取得巨大进步,获得的科研成果有:①大肠癌研究建细胞系填补国内空白。②建卵巢癌模型提供研究转移理想工具。③胃癌基础与临床研究达国内外先进水平。④肺癌早期诊断和个性化治疗起示范作用。⑤头颈部恶性肿瘤转化型研究不断推进。⑥乳腺癌个体化治疗迈入分子靶向时代。⑦食管癌研究推陈出新前景辉煌。

关键词:肿瘤医院;肿瘤研究所;科研发展

中图分类号:R197 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)12-0975-17

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.12.A007

Basic Research and Clinical Practice: The History of Science Research in Zhejiang Cancer Hospital

XU Shen-hua, MAO Wei-min, GE Ming-hua, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Zhejiang Cancer Research Institute, Hangzhou 210022, China)

Abstract: The development history, scale, organizational framework and science research instruments of Zhejiang Cancer Hospital and Zhejiang Cancer Research Institute were describes retrospectively in this article. In the past 50 years, Zhejiang Cancer Hospital and Zhejiang Cancer Research Institute had made great progress in scientific research. The following summarized of the achievements: ①The establishment of the first colorectal cancer cell line in China has filled the domestic gaps. ②The establishment of ovarian cancer model provides the perfect tool for the study of metastasis. ③The experimental and clinical study on gastric cancer has reached the international advanced level. ④The early diagnosis and personalized treatment of lung cancer play a leading role in China. ⑤The translational research on head and neck malignancies are developing rapidly. ⑥The personalized treatments of breast cancer come into the era of molecular target therapy. ⑦The researches on esophageal cancer are in the ascendant, and the new emerges unceasing toward more broad and brilliance prospects.

Key words: cancer hospital; cancer research institute; developmental process of science research

2013年是浙江省肿瘤医院50周年华诞。浙江省肿瘤医院是国内第4家肿瘤专科医院,从初期设施简陋,条件艰苦,到现在是集肿瘤预防、医疗、科研、信息与教学于一体的三级甲等肿瘤专科医院。最初医院里只有生化免疫(1972年建立)和放射生物(1974年建立)2个研究室,1980年成立实验病理室。1985年12月由实验病理室、生化免疫室、放射生物室和照相室组建肿瘤研究所。由于培养的大肠癌细胞系需要在裸鼠成瘤实验,增设省内第一家

SPF级裸鼠实验室。1988年增设了流行病学研究室。1991年4月经浙江省卫生厅批准更名为“浙江省肿瘤研究所”。1997年增设了分子生物研究室(包括卫生部批准的PCR实验室)和流式细胞研究室。2002年增设了分子病理学研究室、临床药理研究室和肿瘤生物治疗研究室。2006年增设了蛋白组学研究室。2007年在美国耶鲁大学肿瘤中心的指导下,整合临床科研资源,成立了肿瘤患者血清标本库、肿瘤组织标本库,截至2012年12月,已收集近6051例患者冷冻样本,约20多万份组织及配套血液样本,保存量超过500例的肿瘤有卵巢癌、胃癌、

收稿日期:2013-06-25;修回日期:2013-09-20
通讯作者:毛伟敏,E-mail:maowm1218@163.com

肠癌、肺癌、食管癌和乳腺癌。截至 2012 年 12 月,保存各种肿瘤组织及正常组织蜡块 300 多万个,在国内处于肿瘤标本优势地位。2008 年增设了肿瘤信息学实验室、中西医肿瘤重点实验室、浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室和浙江省放射肿瘤学重点实验室。

研究所现有科研人员 103 人,其中具高级职称者 50 人。研究所的科研运行机制是研究组长负责制,研究组长竞聘上岗,目前有 16 个研究组;总用房面积 2500m²,有 Beckman 超速、高速离心机、流式细胞仪、表面增强激光解吸-电离飞行时间质谱仪、台式四极杆-轨道阱高分辨质谱仪、7500 荧光定量 PCR 仪、基因测序仪、高效液相色谱仪、高内涵共聚焦成像系统、生物芯片检测仪、显微切割仪、荧光显微镜、倒置显微镜等先进的科学仪器设备的配置。2011~2013 年获得国家自然科学基金面上项目共 8 项:《全基因组甲基化 CpG 岛扩增技术的建立及在食管癌早期诊断中的应用》,《RGS5 基因在肺癌抗血管生成治疗病例筛选和疗效预测作用的基础研究》,《激活 ER stress 以增强 Bcl-2 抑制剂的抗肿瘤作用及分子机制研究》,《PAQR3 下调 Wnt2B 蛋白水平抑制胃癌转移及相关分子机制研究》,《癌相关间充质干细胞在癌组织不断增生和重塑中的作用机制研究》,《分子影像(FDG-PET/CT)为基础的局部晚期非小细胞肺癌个体化精确放射治疗研究》,《功能分子影像指导局部晚期非小细胞肺癌自适应放射治疗研究》,《免疫刺激因子 LIGHT 修饰的间质干细胞控制肿瘤转移机制的研究》,《TG2 抑制剂 KCC009 增强喉癌细胞放射敏感性的作用机制研究》;国家自然科学基金青年基金项目有 6 项:《多基因表达谱预测卵巢癌化疗疗效研究》,《抗肿瘤药物代谢产物 N-乙酰基-S-(对氯苯甲酰基)半胱氨酸抑制恶性黑色素瘤生长的作用和机理研究》,《卵巢癌顺铂耐药相关长片段非编码 RNA 研究》,《癌基因 Pim-1 在涎腺腺样囊性癌中对线粒体-细胞凋亡通路的抑制作用研究》,《冰片对 H2 受体介导组胺开放血脑肿瘤屏障的作用及机制》,《COMT 和 CYP1A2/3A4 介导的儿茶酚黄酮代谢及抗肿瘤作用机制研究》。三年中获得省部共建和省级课题 38 项。自建院来医院在科研方面取得巨大进步,获得的科研成果主要有以下方面。

1 大肠癌研究建细胞系填补国内空白

自从 1952 年 Georhe Gey 从人宫颈癌组织建立了 Hela 细胞系以后,随着细胞生物学、遗传学及医学基础理论的迅速发展和各种技术难关的不断突破,癌细胞建系工作进展很快,培养人癌细胞系为征服癌症作出了重要贡献。如 EB 病毒,首先是在体外培养的 Burkitt 淋巴瘤细胞中发现的,后发现在鼻咽癌患者体内也有 EB 病毒抗体存在,目前正在临床应用 EB 病毒抗体检测来普查鼻咽癌,为癌症的免疫学诊断提供了理论依据,并为人癌病毒病因的研究开辟了新的途径。

20 世纪 80 年代我国癌细胞建系工作发展也很快,当时危害我国人民健康的九大癌肿,除大肠癌外,胃癌、宫颈癌、食管癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、鼻咽癌都已经建成可供实验研究用的细胞系。在各种类型的癌细胞培养中,胃肠道腺癌建系的成功率是比较低的,国外最早的大肠癌细胞系是 Moore 等于 1961 年建立,而国内尚属空白。我院于 1981 年 7 月开始在病理科进行大肠癌细胞培养工作,1982 年 5 月转到实验病理室,经过 3 年多的努力终于培养成功人直肠癌细胞系 HR-8348,填补了国内空白^[1],是国际上第 6 株直肠癌细胞系,该成果获得 1985 年度浙江省科技进步二等奖。接着完成了 1986 年的浙江省科委重大科学研究项目《人直肠黏液腺癌裸鼠移植瘤模型的建立及其生物学特性》,获得 1988 年度浙江省科技进步四等奖^[2]。后来又建立了人盲肠未分化腺癌细胞系 Hce-8693,获得 1990 年度浙江省医学科技进步一等奖^[3];人盲肠未分化腺癌细胞建立的裸鼠移植瘤模型^[4],获得 1994 年度浙江省医学科技进步二等奖。完成 1989 年获得的省自然科学基金课题《人大肠癌裸鼠移植瘤模型的应用研究》,发表 6 篇论文^[5-10],获 1992 年度浙江省科技进步优秀奖。

浙江省肿瘤研究所发表建立大肠癌细胞系及肠癌裸鼠移植瘤模型的论文 6 篇,应用肠癌细胞株和裸鼠移植瘤模型及临床研究发表论文 58 篇。截至 2013 年 3 月 15 日,网上共检索到外单位应用 HR-8348 细胞系研究在国内外杂志发表论文 75 篇,应用 Hce-8693 细胞系研究发表论文 20 篇。

作为协作单位参加了 1991 年获得的国家自然科学基金课题《人大肠癌细胞内一种特异性颗粒的

生物学特性研究》,我们通过电镜观察 100 例大肠癌组织细胞超微结构的研究,发现大肠癌细胞内 RNA 病毒颗粒,聚集在线粒体内并能破坏线粒体的嵴结构,导致线粒体空化,大肠癌细胞内存在的这种 RNA 病毒颗粒,可能也是一种内生性病毒,这为大肠癌的病毒病因学研究提供依据^[11]。获得 1994 年度浙江省科技进步三等奖和 1995 年度浙江省医学科技进步一等奖。

1998 年获得省医药科研基金《消化道癌患者外周血 CD44 水平检测的临床意义》,该课题发表论文 6 篇^[12-17](包括胃癌、食管癌),综述 1 篇。该成果应用于临床,共检测肿瘤患者 2.2 万多人次,省内举办学习班 4 次。为临床提供了判断肿瘤患者临床分期、转移、预后及治疗的参考指标,具有较高的理论意义和临床实用价值,达到国内外先进水平。后作为浙江省肿瘤研究所常规检测项目一直应用至今,该成果获得 2002 年度浙江省医药卫生科技创新三等奖。

参加了 1996 年获得的“九五”国家中医药科技攻关计划《长必安胶囊抗大肠癌术后转移的研究》,中药长必安由浙江省中医药研究院研制,我们用中药长必安在大肠癌体内外模型进行实验研究发现长必安对肠癌细胞有抑制生长和杀伤作用,既能直接杀伤肿瘤细胞,又能调节机体的免疫状态,能协同并增强抗肿瘤效果,为该中药应用于临床提供了依据^[18-20]。该成果获得 2004 年浙江省中医药科学技术创新一等奖和 2004 年浙江省科技进步二等奖。

除基础、临床研究外,在大肠癌登记方面,完成了国家“九五”重点科技攻关项目《常见恶性肿瘤发病、死亡及危险因素监测方法的研究》浙江研究点的任务,健全和完善了嘉善县以全人群为基础的恶性肿瘤发病死亡登记制度、质量控制体系和方法,保证了登记资料的完整性、可靠性、准确性,肿瘤登记数据达到国际癌症研究机构——国际癌症登记协会(IACR)质量标准,嘉善县肿瘤登记资料(1993~1997 年)被载入国际《五大洲癌症发病率》第 8 卷。在浙江省嘉善县结直肠癌高发地区,开展了基于全人群的结肠癌病例对照研究,探讨嘉善县结肠癌高发的原因,为监测和预防结肠癌提供依据^[21-25]。该成果获 2006 年浙江省科学技术三等奖和浙江省医药卫生科技创新二等奖。在此基础上嘉善县肿瘤登记资料

(1998~2002 年)被收录入《五大洲癌症发病率》第 9 卷。最近得到 IACR 录用通知,嘉兴市南湖区、嘉善县和海宁市 2003~2007 年肿瘤发病与死亡资料被收录于《五大洲癌症发病率》第 10 卷,中国大陆地区仅有 12 家登记处的资料被录用,浙江省就占了 1/4,说明浙江省肿瘤登记工作得到了 IACR 的认可。2013 年浙江省肿瘤防治办公室被全国肿瘤登记中心授予肿瘤登记工作省级单位杰出贡献奖,全国仅浙江省获此殊荣。

目前在研项目有:省医药卫生平台骨干人才计划《直肠癌新辅助治疗后腹腔镜全系膜切除术的临床研究》,省卫生适宜技术成果转化计划《手助腹腔镜结直肠癌根治术的推广》,省中医药科学研究基金项目《低分子柑橘果胶联和临床常用化疗药对大肠癌生长及肝转移的影响》。

2 建卵巢癌模型提供研究转移理想工具

转移是肿瘤研究的关键问题之一,而恶性肿瘤细胞侵袭转移的实验研究必须建立相应的侵袭转移模型。完成了省医药卫生青年科研基金课题^[26],以分化差的卵巢乳头状浆液性囊腺瘤患者腹水为材料,建立了体外贴壁培养的人卵巢癌细胞系 HO-8910,并研究其生物学特性,各项生物学指标符合建细胞系标准,获得浙江省医学科技成果证书。1992 年获得国家自然科学基金资助,将 HO-8910 细胞接种裸鼠皮下,建立高转移人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤模型(NSMO)^[27]。该成果获得 1996 年度浙江省科技进步三等奖。完成的《转化生长因子 $\beta 1$ 对人卵巢癌细胞 HO-8910 体外生长的调控》^[28,29]获得 2000 年度浙江省医学科技进步三等奖。

在此基础上,1997 年获得浙江省自然科学基金资助,取高转移人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤组织在体外贴壁培养又建成高转移人卵巢癌体外细胞系 HO-8910PM^[30,31]。并研究其生物学特性,包括细胞生长曲线、倍增时间、核分裂指数、集落形成率、光镜、电镜形态观察、染色体分析、流式细胞仪检测 DNA 倍性、相关激素检测、裸鼠异种移植均出现肺或淋巴结转移灶。各项生物学指标符合建细胞系标准。用免疫组化方法和用流式细胞仪检测 17 种基因产物的表达,有 14 种获得阳性结果,并与母系 HO-8910 进行

定性和定量比较研究,证实 HO-8910PM 是一株较母系 HO-8910 更具侵袭和转移生长潜能的细胞系。还观察表皮生长因子(EGF)对高转移人卵巢癌细胞生长和播散的影响,显示 EGF 能促进高转移人卵巢癌细胞生长,并且随着 EGF 量的增加癌细胞迁移能力增强,该细胞表皮生长因子受体(EGFR)和 Neu 癌基因蛋白表达也增强。同时也证实肿瘤的发生、浸润和转移是多基因参与、多阶段协同作用的结果^[32-36]。该成果获得 2001 年度浙江省科技进步二等奖。

目前国内外未见体内高转移人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤模型和体外高转移人卵巢癌细胞系的报道。浙江省肿瘤研究所建立的高转移人卵巢癌裸鼠皮下移植瘤模型和体外高转移人卵巢癌细胞系为进一步研究人卵巢癌转移的生物学行为及其调控等机理研究和临床抗转移药物的筛选等提供理想的体内、体外配套的抗转移实验工具,达到世界先进水平。

2005 年获得国家自然科学基金课题《卵巢癌转移相关基因和相关蛋白组学研究》,以自建的人卵巢癌高、低转移株(HO-8910PM、HO-8910)为研究对象,用基因组学和蛋白组学研究方法,筛选与卵巢癌转移相关基因和蛋白。用 Affymetrix SNP 芯片筛选和 FISH 验证发现在 HO-8910PM 细胞中 chr2 q36.1~37.3 和 chr5 p13.3~13.2 片段拷贝数明显低于在 HO-8910 细胞中的拷贝数;基因表达谱芯片差异研究发现高、低转移卵巢癌细胞株差异 2 倍以上基因共有 409 个,涉及酶和酶调控子、信号传导、核酸结合和蛋白结合四大类基因;双向电泳分离蛋白,质谱鉴定差异表达蛋白 17 个,主要为钙结合蛋白、细胞信号传导蛋白及细胞表面抗原。课题组成员论文《PDCD6 is an independent predictor of progression free survival in epithelial ovarian cancer》发表在 J of Translational Medicine 杂志上(2012 年 10 期)(SCI 收录 IF=3.508);SELID 质谱技术分析发现 3144 m/z 蛋白峰无论在 HO-8910PM 细胞裂解液还是在培养分泌液中均表达增高,Swiss 数据库检索推测该蛋白峰可能是一个粘蛋白样糖蛋白-CD24。并完成了在有转移的卵巢癌患者血清验证和在胃癌患者血清验证工作。该成果获得 2012 年度浙江省医药卫生科技二等奖和浙江省科学技术三等奖^[37-48]。

应用基因芯片技术和蛋白组学技术,研究自己建立的高、低转移人卵巢癌细胞系基因和蛋白的表

达差异,利用生物信息学方法对检测结果进行分析,寻找影响卵巢癌转移的关键基因和蛋白分子并研究它们的功能及其相互关系,在基因和蛋白水平,更加系统全面地阐明卵巢癌转移机制。为卵巢癌转移标志物的检测和分子靶向治疗提供新的思路。卵巢癌从基础研究到临床应用共发表论文 56 篇,获得科技成果奖 5 项。浙江省科技信息研究院检索报告至 2013 年 6 月外单位应用我们建立的高、低转移人卵巢癌细胞系在国内外杂志发表研究论文 465 篇。

卵巢癌研究成果为后来申请课题积累良好基础,获得了国家自然科学基金项目《多基因表达谱预测卵巢癌化疗疗效研究》、《卵巢癌顺铂耐药相关长片段非编码 RNA 研究》,浙江省自然科学基金项目《重楼皂苷 I 抗乳头状浆液性卵巢癌细胞转移的分子机制研究》、《基于 miRNA 差异表达的卵巢癌早期诊断方法的研究》,省医药卫生平台骨干人才计划《紫杉醇联合铂类疗效与 stathmin 基因表达在卵巢癌中相关性研究》,省中医药管理局项目《人参皂苷 Rg3 联合顺铂对荷人高转移卵巢癌细胞株 HO-8910PM 裸鼠的抑制作用及机理研究》,都是围绕卵巢癌转移机制研究,相信随着他们课题的完成,一定能够获得更丰硕成果。

另外,高永良院长创立并在全中国诸多省市推广《撕剥式盆腔淋巴清扫术》,在国内外产生较大影响,成果推广应用达到国内领先水平,获得 1990 年度浙江省科技进步三等奖^[49]。高永良院长编写的《妇科恶性肿瘤》专著,获得 1987 年度浙江省自然科学三等奖,《雌孕激素受体测定研究》获得 1988 年度浙江省医学科技进步三等奖^[50,51]。课题《早期宫颈癌前哨淋巴结活检术的意义》获得 2008 年度浙江省医药卫生科技创新二等奖^[52],在此基础上,获得浙江省科技计划项目面上科研社会发展项目《早期宫颈癌前哨淋巴结微转移的检测及临床意义》和浙江省自然科学基金《浆细胞样树突状细胞在子宫颈癌高危型人乳头瘤病毒感染中的免疫调控》正在进行中。另外,完成了浙江省科技厅课题《化疗药物敏感性检测试剂盒的开发》,该项目通过大量实验研究,完成了 ER-CC1、 β III tubulin、Stathmin、RRM1 和 GAPDH 标准品的构建,高特异性引物的设计和合成,PCR 反应条件的优化和组合,并建立“铂类抗癌药敏感性预测相关基因检测试剂盒”、“核糖核苷酸还原酶 M1 预测

吉西他滨敏感性检测试剂盒”、“长春瑞滨敏感性相关基因 β III 微管蛋白检测试剂盒”、“紫杉醇类抗癌药敏感性预测相关基因检测试剂盒”,并在 178 例卵巢癌组织中对其中“铂类抗癌药敏感性预测相关基因检测试剂盒”、“紫杉醇类抗癌药敏感性预测相关基因检测试剂盒”进行验证,取得预期效果。已发表论著 2 篇^[53,54],综述 1 篇,申请专利 8 项。该成果为药物敏感性检测试剂盒的研制提供了新的思路,为分子导向的肿瘤患者个体化治疗和预见性治疗提供了理论基础。获得 2010 年浙江省科学技术三等奖。

3 胃癌基础与临床研究达国内外先进水平

肿瘤多药耐药性(multidrug resistance,MDR)是当前基础医学和临床医学研究的热门领域之一。药物耐受是影响肿瘤化疗的最大障碍,其结果是肿瘤患者对药物治疗不再敏感,并导致复发。因此检测肿瘤的多药耐药基因产物 P-糖蛋白(P-gp)对指导临床抗癌药物的选择应用具有重要的意义。2005 年获得的省医药卫生科学研究基金课题《胃癌细胞 P-糖蛋白检测的临床意义》,用流式细胞术(FCM)检测 98 例胃癌细胞 P-gp 表达水平,DNA 倍体及 CD44 水平;并用免疫组化技术检测胃癌组织 p53、p16、CerbB2 等结合患者肿瘤大小、临床分期、病理类型、肿瘤分化程度、有无淋巴结和远处转移等指标进行分析;采用 FCM 方法检测胃癌细胞 P-gp 水平,该法比免疫组化法快速、简便,也更为准确,可以定量,更客观,可为临床选择应用抗癌药物及耐药逆转剂使用提供参考依据。发表 8 篇论文^[55-62]和 2 篇综述,该成果获得 2008 年浙江省医药卫生科技创新二等奖。

从 2002 年开始由医院自筹资金 8 万元开展了《利用基因芯片技术筛选早期胃癌相关基因研究》,课题组利用基因芯片技术在国内率先报道在基因表达水平上显示胃癌癌旁黏膜有 71 个基因与胃癌中表达的差异基因相同。这些基因主要位于 19、1、2、16 和 17 号染色体。进一步研究发现胃癌和癌旁上皮同时有差异表达的基因中,在外周血也有 41 个基因有差异表达,提示这些基因可能与早期胃癌癌变的启动和演化有关。通过外周血有核细胞基因芯片检查可能早期发现胃癌患者,具有临床应用前景。

对胃癌的早期诊断和治疗及预防具有重要意义,具有较高的社会效益和经济效益。经过 5 年的努力发表了高水平论文 7 篇^[63-69]和 2 篇综述,其中发表在遗传学报英文版的论文获得“中国 2005-2006 生命科技年度优秀论文评选”活动二等奖。该成果获得 2009 年浙江省医药卫生科技创新二等奖和浙江省科技进步二等奖。

完成了 2006 年获得的省科技厅课题《用 SELDI-TOF-MS 技术筛选胃癌患者血清蛋白标志》,用 SELDI 技术检测不同期别(早、中、晚期)胃癌患者血清和癌前病变(胃黏膜不典型增生、胃息肉和萎缩性胃炎等)患者及正常人血清,从中快速寻找差异蛋白质,建立不同期别胃癌蛋白质质谱指纹图谱模型和筛选出早期胃癌有关的特异性标志蛋白并在临床验证。该课题筛选出 5 个早期胃癌及癌前病变有关的特异性标志蛋白:2745、3402、4800、6629 和 7769m/z;一个新的转移相关蛋白峰(3144m/z)在 337 例Ⅲ~Ⅳ期胃癌的验证,发现该蛋白峰阳性率(41.8%)显著高于 CEA 阳性率(26.1%),Ⅲ期胃癌 3144 m/z 蛋白峰表达与肿瘤大小、浸润深度、淋巴结转移呈正相关,为从血清中筛选胃癌转移相关的标志蛋白增加了新的参考指标,同时进行血清 CEA 水平检测,可能提高转移患者的检出率。给临床医生提供确定胃癌治疗方案的参考依据,提高了胃癌患者治愈率。发表论文 3 篇^[70-72],综述 2 篇,该成果获得 2011 年浙江省医药卫生科技二等奖。

另外,《实验胃癌协同致癌因素的研究》成果获得 1988 年度浙江省医学科技进步二等奖^[73-75]。近期我院发表胃癌研究论文 39 篇,其中 SCI 收录 8 篇^[76-83]。

近年获得的科研项目:“国家重大新药创制”科技重大专项《辐射损伤防护候选药物的药效学、药代特性和安全性评价》,国家自然科学基金面上项目《PAQR3 下调 Wnt2B 蛋白水平抑制胃癌转移及相关分子机制研究》,省自然科学基金重点项目《H. pylori 感染对胃黏膜癌变多阶段演进过程中表观遗传调控的分子机制研究》,省科技计划项目《BGA-qM-SP 技术的建立及在微量样品肿瘤诊断中的应用》,温州医学院临床检验诊断学浙江省重中之重学科开放课题《胃癌循环 miRNA 潜在标志物筛选及在早期诊断中的应用》,省中医药科学研究基金计划和参与省“生物医学工程”重中之重开放基金项目《毛兰素

对胃癌细胞黏附力的影响》,浙江省重大科技专项重点社会发展项目《胃癌术后复发或转移 miRNA 指纹图谱筛选及临床应用》,浙江省中医药重点研究计划《槐耳浸膏诱导胃低分化腺癌凋亡及抗化疗耐药的实验研究》,省自然科学基金项目《上皮间质转化诱导胃癌细胞干细胞样变及其与化疗耐药关系的研究》和《ZEB1-microRNAs 负性调节通路在诱导胃癌化疗耐药中的作用》,省科技厅分析测试科技计划项目《Reg IV 早期预测胃癌微转移的初步研究》,省自然科学基金青年科学基金项目《RegIV 介导胃癌细胞对 5-氟尿嘧啶耐药的分子机制研究》,省卫生厅基金《基于 Reg IV 表达的胃癌个体化新辅助化疗方案的选择》,省医药卫生优秀青年人才科研基金《基于细胞增殖动力学的胃癌个体化治疗模式的构建及其临床应用》,省公益性技术应用研究计划项目《小分子甲鱼胶原肽在胃癌辅助治疗中的作用机制研究》。

4 肺癌早期诊断和个性化治疗起示范作用

肺癌的发病率和病死率均迅速上升,目前已居我国男性和女性死亡首位。肺癌对人类的健康和生存构成重大威胁,肺癌控制已成为全球卫生战略的重点,早期发现、早期诊断、最佳化治疗是降低死亡率、改善预后的关键所在。我院创建了浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室,研究开发新的肺癌诊疗技术手段为主要内容的“肺癌转化医学研究”是主攻方向之一。以我院丰富的临床资源和重点实验室建立的基因组、蛋白质组和生物芯片等技术平台为基础,以现代生物技术与临床研究相结合为手段,通过建立肺癌临床标本库和资料库以及临床试验网络,研究开发出针对肺癌的易感人群筛选,研究主要从 DNA 修复基因多态性及凋亡基因遗传多态性两个方面研究肺癌易感性生物标志物,以期确定肺癌早期筛查方案;肺癌早期诊断研究是建立和优化早期肺癌确诊方法体系,建立基于低剂量螺旋 CT 结合血清蛋白或 miRNAs 等的早期肺癌筛查方案,和 CT 引导下应用同轴技术经皮肺内小结节穿刺活检,支气管肺泡灌洗液(BALF)液基细胞学及细胞蜡块切片检测等的早期肺癌确诊方法体系;指导个体化治疗相关的特异性分子标志物研究内容主

要包括肺癌放、化疗敏感性预测研究、化疗敏感性预测技术体系的构建、浙江省肺癌患者体细胞 EGFR 突变状况研究、肺癌 miRNA 表达谱特征及与 EGFR 调控机制研究、Gefitinib 敏感的非小细胞肺癌特异性 miRNA 筛选及临床应用等。已获得多项拥有自主知识产权的发明专利及研发了一系列用于评估放、化疗敏感性的诊断试剂盒。通过建立肺癌的分子分型标准,研究制定了可用于指导临床实践的规范化、个体化和综合治疗的关键技术与方案。开创了我省分子医学新时代;显著提升我省肺癌临床诊疗的技术水平,在全省、包括国内起着示范和带动作用。课题组在国内外核心期刊共发表论文 63 篇,其中 SCI 收录论文 13 篇^[84-96],截止 2011 年 11 月 11 日,4 篇论文共被引用 44 次。申请专利 7 件,其中授权发明专利 3 件、实用新型专利 1 件。该研究成果为实现肺癌早诊、早治及个性化综合治疗提供了关键技术平台及客观依据;并有助于提高基层医院的诊治水平,有望在全省范围内整体提高患者长期生存率和生活质量,扩大浙江省肺癌研究水平在国内外影响力;研究成果具有广泛的推广应用前景及潜在的社会经济效益。我们将利用浙江省胸部肿瘤(肺、食管)诊治技术研究重点实验室平台,积极推广肺癌基础研究和临床应用研究整合的转化型研究体系(包括标本库、临床信息库、细胞库和技术平台),通过举办继续教育学习班、研究生及进修生带教、博士后培训、以及科研合作等多种形式,以预防和控制肺癌为核心,积极推广我们的研究成果、造福患者。该成果获得 2012 年度浙江省科学技术二等奖。

另外,完成的浙江省科技厅课题《用于肺癌早期诊断的血清标志物的发现与应用》获得 2012 年浙江省医药卫生科技奖二等奖^[85,97-105]。完成的省部共建项目《miRNA 参与非小细胞肺癌表皮生长因子受体信号通路的调控》,采用 miRNA 芯片分析表皮生长因子(EGF)刺激前后肺癌细胞中 miRNA 表达谱的改变;利用 Transwell Insert 迁移与侵袭实验,体外划痕愈合实验了解 miR-125a-5p 抑制肺癌细胞迁移与侵袭的能力;微管形成实验了解脐静脉血管内皮细胞(ECV304)体外形成血管的能力。发现 miR-125a-5p 可能受 EGFR 信号通路调节,并且对肺癌细胞具有转移抑制作用。该成果获得 2011 年度浙江省科学技术三等奖^[89,106,107]。完成的浙江省卫生厅优秀

青年科技人才专项基金项目《切除修复交叉互补基因反义核酸对肺癌耐药逆转的初步研究》获得 2011 年度浙江省医药卫生科技创新三等奖^[108]。并完成浙江省中医药科技计划项目《中肺合剂抗肺癌的药效学及作用机理研究》。中肺合剂是从我院治疗中晚期肺癌的经验方开发的医院制剂,主要用于晚期肺癌的治疗和早、中期肺癌的辅助治疗;生产 20 多年来,受到医生和患者的一致好评。课题组对中肺合剂进行应用基础研究,从体内外探讨中肺合剂抗肿瘤作用及其作用机制,为该药的临床应用补充科学依据,为该药的进一步研发研究奠定基础。该成果获得 2011 年度浙江省医药卫生科技创新三等奖^[109-118]。完成《数字化影像计算机辅助诊断在肺癌早期诊断的临床应用研究》课题,显示在直接数字化胸片诊断中应用 CAD 系统能提高肺小结节的检出率^[119]。该成果获得 2008 年浙江省医药卫生科技创新二等奖。

近期研究课题有:省中医药防治重大疾病攻关计划《中药联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床研究》,国家自然科学基金《RGS5 基因在肺癌抗血管生成治疗病例筛选和疗效预测作用的基础研究》,省自然科学基金重点项目《抗血管新生治疗肺癌的分子机制及疗效预测指标研究》,省部共建重大科技基金《非小细胞肺癌脑转移风险预测分子模型的建立》,省自然科学基金项目《DNA 修复相关基因单核苷酸多态性预测非小细胞肺癌放射敏感性研究》、《FBP1 基因参与非小细胞肺癌表观遗传调控的分子机制研究》、《莪术提取物抑制 CDK8 调控 P21 介导的旁分泌预防肺癌化疗耐药的机制研究》、《KEAP1/NRF2 信号通路异常对于非小细胞肺癌耐药和预后的相关性研究》,钱江人才计划《吉非替尼治疗非小细胞肺癌优势人群特异性 miRNA 的筛选及验证》,省公益性技术应用研究计划《基于 KEAP1/NRF2 通路的肺癌生物标记物的发现、鉴定及应用研究》,卫生部医药卫生科技发展研究中心项目《分子诊断技术在肺癌个体化治疗中的应用研究》,省医药卫生平台重点资助计划《分子影像(FDG-PET/CT)为基础的局部晚期非小细胞肺癌个体化精确放射治疗研究》,省中医药科技计划《新标志物 ProGRP 对小细胞肺癌中西医结合疗效监测》,浙江省卫生厅骨干人才计划《非小细胞肺癌多种类细胞学样本 EGFR 基因检测》。

5 头颈部恶性肿瘤转化型研究不断推进

头颈肿瘤学科群重点开展了唾液腺腺样囊性癌和甲状腺癌的基础及临床相关研究。课题组首先在《RUNX3 在口腔腺样囊性癌的表达研究》项目资助下研究证实了唾液腺腺样囊性癌组织的甲基化程度和临床病理特征存在显著相关性,也是 5 年无病生存率的独立影响因素。3 个腺样囊性癌细胞株中均发现部分甲基化,及 RUNX3 低表达,经去甲基化处理后 RUNX3 恢复表达;而且 RUNX3 的甲基化可能是腺样囊性癌中 RUNX3 失活的主要机制。在此基础上,课题组进一步开展并完成了《全基因组水平筛选口腔腺样囊性癌相关基因》、《口腔腺样囊性癌 RUNX3 基因 CPG 岛甲基化的关键位点及演进》等项目,并获得了大量更深入的研究成果。研究结果发现了 *Runx3* 基因启动子 CpG 岛甲基化从 5'端开始向转录位点演进的特点。阐明了原发性腺样囊性癌发生、发展过程中甲基化表观调控的“生物学特性”及其分子机制,并探讨根据 *Runx3* 基因甲基化图谱进行腺样囊性癌分类和分型的可能性,从而为腺样囊性癌的早诊和靶向治疗提供客观依据。该系列研究至 2012 年底已发表 SCI 收录论文 4 篇^[120-123]、中华系列论文 6 篇^[124-129]、其他系列论文 3 篇,部分研究成果正申报 1 项国家发明专利中。为了更进一步深入研究,获得突破性成果,课题组 2012 年成功申报的省卫生厅平台重点项目《涎腺腺样囊性癌全基因组 DNA 甲基化图谱分析》并已按计划顺利开展。

甲状腺癌相关课题《*TSHR* 单核苷酸多态性与浙江沿海地区甲状腺乳头状癌高发的相关性研究》也已接近完成。该项目研究发现 *TSHR* 基因的失活与甲状腺乳头状癌的多灶性、远处转移、淋巴转移等临床病理特征显著相关。并且,由于 *TSHR* 是甲状腺癌细胞摄碘功能不可或缺的因子,*TSHR* 是影响甲状腺乳头状癌术后 ¹³¹I 疗效的关键基因。在 2012 年,课题组在省部共建基金项目的支持下又顺利开展了《基于分子预测模型的甲状腺乳头状癌全切标准的构建、验证及优化》项目,旨在构建高危甲状腺癌的分子诊断模型,已获得初步成果。

近期团队其他成员的研究课题还有:国家自然科学基金青年基金《癌基因 *Pim-1* 在涎腺腺样囊性癌中对线粒体-细胞凋亡通路的抑制作用》,省自

然科学基金项目《头颈部鳞癌上皮-间质转换(EMT)中 miRNA 的表达分析及对 *Snail1* 基因调控的研究》,省卫生厅课题《*PIM-1* 基因沉默对唾液腺腺样囊性癌细胞的影响》,省卫生厅项目《Delphian 淋巴结在甲状腺乳头状癌中的临床意义的研究》,《唾液腺腺样囊性癌与 HPV 感染的相关性研究》等。

临床研究方面对常规功能性颈淋巴清扫术进行改良,其课题组研究成果《保留多功能组织颈淋巴清扫技术的建立及临床应用》获得 2012 年浙江省医药卫生科技三等奖和浙江省科学技术三等奖^[123,130-132]。同时,在颅底相关头颈部肿瘤的手术治疗,头颈部肿瘤术后大面积缺损的整复治疗,头颈部肿瘤的微创外科技术,头颈部恶性肿瘤的新辅助化疗、术后辅助化疗及中医辅助治疗等也有深入的研究。课题组完成的《耳鼻咽喉科侧颅底恶性肿瘤的手术治疗价值研究》获得 2009 年浙江省医药卫生科技创新三等奖^[133,134]。

学科群各成员还积极参加国内外多中心临床研究,如 2012 年陈晓钟^[135]主任作为共同第一作者在影响因子为 22.59 的 SCI 杂志《LANCET ONCOL》上发表文章“Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma:a phase 3 multicentre randomised controlled trial.”。作为分中心 PIDE 全国多中心临床研究“泰索帝® 联合顺铂和 5-氟尿嘧啶或顺铂联合 5-氟尿嘧啶诱导化疗局部晚期不能手术的鳞状细胞头颈癌患者的随机、平行组对照、开放的多中心注册临床试验”,目前该中心接受临床试验的入组患者人数稳居前三位。

该学科中心编撰各类著作,有《颈淋巴结清扫术》(军事医学科学出版社,2009 年出版);《甲状腺癌的临床诊治》(军事医学科学出版社,2010 年出版);《鼻咽癌临床多学科综合诊断与鉴别诊断》(军事医学科学出版社,2012 年出版);参与编译《Ballengier 耳鼻咽喉头颈外科科学》(人民卫生出版社,2012 出版)。

6 乳腺癌个体化治疗迈入分子靶向时代

我院乳腺癌的科研和临床治疗逐渐走向规范

化、个体化的综合治疗。随着对乳腺癌发生、发展分子机制的不断深入,以遗传分子标记为基础,乳腺癌临床化疗方案进入选择性更好的分子靶向时代。

国家“十五”科技攻关课题资助项目和浙江省医药卫生科学研究基金资助项目《腋窝前哨淋巴结所在群切除替代腋清治疗早期乳腺癌》,从 2003 年开始对 127 例早期乳腺癌开展前瞻性前哨淋巴结(SLN)所在的淋巴结群切除替代腋清的临床研究,结果显示:选择性腋窝 SLN 所在淋巴结群切除预测腋淋巴结状态的假阴性率为 1.9%,较单纯 SLNB 的假阴性率(9.6%)明显降低,极大地提高了腋窝淋巴结分期的准确性,有很好的安全性。该成果获得 2009 年浙江省医药卫生科技创新三等奖^[136-138]。

完成的浙江省医药卫生优秀青年科技人才专项基金计划《乳腺癌患者 *CYP19* 基因多态性与芳香化酶抑制剂疗效的相关性研究》。芳香化酶基因(*CYP19*)编码的芳香化酶是催化雄激素向雌激素转化的关键酶,*CYP19* 的变异可使芳香化酶活性改变,导致雌激素水平的改变,从而使乳腺癌易感性发生改变,也可能影响到乳腺癌内分泌治疗的敏感性。利用 *CYP19* 基因组织特异性表达指导临床上芳香化酶抑制剂的合理应用,筛选影响组织特异性启动子活性药物,将促进骨骼特异性启动子(如 *PL4*, *PL6*)活性的药物联合芳香化酶抑制剂治疗,可选择性降低乳腺癌组织中的雌激素水平,预防骨质丢失和骨折。课题组发表 4 篇论文^[139-142],3 篇综述,该成果获得 2011 年浙江省医药卫生科技二等奖。

近期研究课题有:浙江省自然科学基金项目《*PAX6* 在乳腺癌中的表达及其调控乳腺癌细胞增殖的机制》、《多通路基因检测用于预测乳腺癌 NAC 疗效的研究》、《*CKD2-AP1* 对乳腺癌细胞增殖、侵袭性及化疗敏感性的影响研究》,浙江省科技厅公益性技术应用研究计划项目《基于 FEC-PET/CT 显像技术的乳腺癌内分泌治疗决策研究》,浙江省中医药科学研究基金计划《应用中医分型联合分子分型预测乳腺癌新辅助化疗疗效的前瞻性研究》,浙江省医药卫生平台骨干人才计划《乳腺癌腋窝前哨淋巴结导航淋巴结群切除与腋清的随机对照研究》、《彩超联合亚甲蓝行前哨淋巴结活检替代腋清在早期乳腺癌手术中的应用研究》、《乳腺癌中 *HER2* 检测标准化及 *HER2* 基因与 *CEP17* 相关性的研究》,国内大型

多中心临床研究《多中心、随机、开放的Ⅱ期临床研究比较曲妥珠单抗联合紫杉醇加卡铂与曲妥珠单抗联合紫杉醇加表阿霉素用于HER2阳性乳腺癌患者新辅助治疗的有效性和安全性》,浙江省公益性技术应用研究计划项目《乳腺癌新辅助化疗疗效预测体系的构建及临床应用》,浙江省卫生厅优秀青年科学基金《乳腺癌CDK2-AP1表达及其对化疗敏感性影响的研究》,浙江省医药卫生科技计划项目《新型抑癌蛋白Nischarin与乳腺癌转移的相关性研究》,省重大科技专项计划项目《基于RAFT法的磁性微粒合成及电化学发光免疫技术检测HER-2阳性乳腺癌细胞的应用研究》,省中医药管理局项目《紫檀芪抑制乳腺癌细胞生长及其分子机制研究》,省自然科学基金项目《KEAP1/NRF2信号通路异常对于非小细胞肺癌耐药和预后的相关性研究》,这些课题已经发表高水平论文35篇,其中SCI收录论文7篇^[143-149]。

7 食管癌研究推陈出新前景辉煌

《贲门癌进胸术式改进》课题采用左后外切口第八或第九肋床进胸,弧形广泛切开膈肌,腹腔充分暴露,先清扫胸内淋巴结,离断食管将胃底贲门区向下翻开,清扫N7、8、9组方便,达到R2以上根治性切除,经病例对照分析,改良组明显优于传统方法切除组($P<0.05$)。该成果获得1995年度浙江省医学科技进步三等奖^[150-152]。《食管癌中p53和p16基因变异的临床意义及地域性差异》项目获得1999年浙江省医学科学技术进步奖三等奖^[153,154]。《p53、ras、nm23和cd44基因在人贲门癌中的表达及其与肿瘤转移和预后的关系》课题,采用免疫组化法观察41例贲门癌组织中p53、p21和CD44V6蛋白的阳性率分别为75.6%、53.6%和41.4%,CD44V6蛋白阳性表达与肿瘤浸润深度有关;p53、p21和CD44V6蛋白阳性者预后比阴性者差。p53、p21和CD44V6蛋白的测定可作为判断贲门癌患者预后的参考指标^[155-157]。该成果获得2004年浙江省医药卫生科技创新三等奖。

完成了2000年获得省医药卫生科研基金课题《食管癌细胞多药耐药性检测的临床意义》,发表论文11篇^[158-168],1篇综述。该课题采用流式细胞术

(FCM)和免疫组化方法检测了食管癌细胞多药耐药性(MDR1)基因产物P-糖蛋白(P-gp)的水平,并将其与肿瘤的恶性程度、患者的死亡率以及其他生物标志物如c-erbB2、CD44及细胞增殖状态等进行了相关分析,证实食管癌组织P-gp阳性和上述肿瘤标志物同时阳性与患者的预后不良相关。该成果为食管癌的耐药机理和临床食管癌综合治疗及化疗药物选择提供新信息和新依据,获得2005年浙江省医药卫生科技创新二等奖。

2000年6月我们就开始用基因芯片技术对食管癌和癌旁粘膜与正常粘膜基因表达谱的研究工作,在此基础上2001年获得省医药卫生科研基金资助,完成了《食管癌早期诊断新方法研究》,发表了4篇论文^[169-171],2篇综述,其中1篇获得省优秀论文二等奖,2篇获得省优秀论文三等奖。用基因芯片技术进行食管癌患者外周血与正常人外周血基因表达谱差异研究,当时国内外文献库中均未见报道。该课题为临床食管癌早期诊断提供新方向,为肿瘤发生、发展的机理和临床食管癌治疗提供新信息和新依据,研究结果对阐明食管癌的发生机制有理论意义。

《食管癌切除和成形的术式改良》课题,对食管癌各种传统手术方式的改进:①增加了胸腹腔的暴露有利于肿瘤彻底切除和淋巴清扫,食管胃床内弓上吻合,减少胸胃对心肺影响和吻合口瘘的发生。②腹腔内清除膈脚旁淋巴结较右胸内操作容易和彻底,胸胃固定于食管床内减少了术后胸胃过度膨胀,预防了并发症的发生。③胸内操作胸骨后分离方便效果好,尤其在上纵膈,切断颈前肌减轻了胸骨入口狭窄和食管胃吻合处成角,减少了吻合口瘘的发生。④除胸腹增加暴露外,食管置床内避免了胸胃膨胀。⑤避免广泛两颈清扫和导致颈胸部的淋巴回流障碍,而致肺部的并发症。各种术式改良增加肿瘤切除淋巴清扫的彻底性,减少了术后并发症,改善患者术后生存质量。该成果获得2006年浙江省科学技术进步二等奖^[172-175]。

近年研究课题有:国家自然科学基金面上项目《全基因组甲基化CpG岛扩增技术的建立及在食管癌早期诊断中的应用》,省部共建项目《食管癌治疗敏感基因SNP及其单倍型筛选鉴定及相关功能研究》,省重大科技专项重点社会发展项目《浙江省地域性食管癌重要易感基因、治疗敏感基因SNP及其

单倍型筛选鉴定及相关功能研究》,省自然科学基金项目《表遗传与 miRNA 相互调控机制在食管癌中的作用》、《食管癌表观遗传调控机制研究》,省医药卫生平台重点资助计划《外周循环血中 ctDNA 监测食管癌手术疗效的研究》,重大新药创制科技重大专项子课题《尼妥珠单抗联合放化疗治疗晚期食管癌的临床研究》,省医药卫生平台骨干人才计划《全基因组甲基化 CpG 岛扩增技术的建立及应用》,人事部优秀留学回国人员科技活动项目择优资助计划《食管癌全基因组 DNA 甲基化图谱分析》,教育部“优秀留学回国人员科研基金”项目《GWAM-qMSP 技术的建立及在食管癌甲基化谱特征研究中的应用》,卫生部-浙江省重大科研基金项目《食管癌特异性 miRNA 的筛选及在早期诊断中的应用》。参编《食管癌规范化诊治指南》(中国协和医科大学出版社 2011 年出版)。

目前在研课题已经发表高水平论文 52 篇,其中 SCI 收录 11 篇^[176-186]。

(致谢:本文得到汪祥辉、雷通海等同志修改,叶斌、蒋烈浩、曹文明、俞星飞等同志帮助收集资料,在此表示感谢!)

参考文献:

- [1] Zhang ZX, Xu SH, Qian LJ. Establishment and characterization of a cell line HR-8348 derived from human poorly differentiated adenocarcinoma of rectum[J]. Sci Sin B, 1987, 30(5):522-532.
- [2] Xu SH, Zhang YY, Qian LJ, et al. Establishment of a transplantable human rectal mucoid adenocarcinoma model in nude mice and study of its biological characteristics [J]. Chinese Journal of Pathology, 1989, 18(1):47-49. [许沈华, 张奕荫, 钱丽娟, 等. 人直肠黏液腺癌裸鼠移植瘤模型的建立及其生物学特性[J]. 中华病理学杂志, 1989, 18(1):47-49.]
- [3] Zhang ZX, Qian LJ, Zhang YY, et al. Establishment of a cell line (Hce-8693) from human undifferentiated adenocarcinoma of the cecum and its characterization [J]. Chinese Journal of Oncology, 1989, 11 (6):413-415. [张宗显, 钱丽娟, 张奕荫, 等. 人盲肠未分化腺癌细胞系 Hce-8693 的建立及其生物学特性 [J]. 中华肿瘤杂志, 1989, 11(6):413-415.]
- [4] Zhang ZX, Zhang YY, Xu SH, et al. Establishment of a model of transplantable human undifferentiated cecum adenocarcinoma by injection of cultured cell into nude mice and its biological characteristics [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 1991, 7 (5):529-532. [张宗显, 张奕荫, 许沈华, 等. 用人盲肠未分化腺癌细胞系建立的裸鼠移植瘤模型及其生物学特征 [J]. 中国病理生理杂志, 1991, 7(5):529-532.]
- [5] Xu SH, Mou HZ, Qian LJ, et al. Radioimmunoimaging and targeting treatment of ¹³¹I-labeled monoclonal antibody MC3 in nude mice bearing human colon cancer[J]. Laboratory Animal Science and Administration, 1992, 9(4):44-50. [许沈华, 牟瀚舟, 钱丽娟, 等. ¹³¹I 标记抗人肠癌单抗 MC3 在荷瘤裸鼠的导向诊断 [J]. 北京实验动物科学, 1992, 9(4):44-50.]
- [6] Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, et al. The effect of turtle's carapace powder on nude mice with human rectal adenocarcinoma xenografts[J]. Bulletin of Science and Technology, 1993, 9(2):104-107. [许沈华, 钱丽娟, 牟瀚舟, 等. 鳖甲粉对裸鼠载人肠癌的治疗作用初步研究 [J]. 科技通报, 1993, 9(2):104-107.]
- [7] Xu SH, Mou HZ, Qian LJ, et al. Biodistribution and radioimmunoimaging of ¹³¹I-labeled monoclonal antibody MC3 in nude mice bearing human colon cancer [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 1993, 9(6):745-749. [许沈华, 牟瀚舟, 钱丽娟, 等. ¹³¹I 标记抗人肠癌单抗 MC3 在荷瘤裸鼠体内分布及放射免疫显像[J]. 中国病理生理杂志, 1993, 9(6):745-749.]
- [8] Xu SH, Qian LJ, Huang XS, et al. Chromosome analysis on human rectal mucinous adenocarcinoma transplanted in nude mice [C]. Research Progress of Cancer in China, 1994, (1):161-163. [钱丽娟, 许沈华, 黄晓曙, 等. 人直肠粘液腺癌裸鼠移植瘤染色体初步研究[J]. 中国癌症研究进展, 1994, (1):161-163.]
- [9] Xu SH, Mou HZ, Sun YZ, et al. The stimulating effect of (125)I-labeled MC5 monoclonal antibody on human rectal adenocarcinoma growth in nude mice [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 1994, 10(2):11-15. [许沈华, 牟瀚舟, 孙永正, 等. ¹²⁵I 标记抗人肠癌单抗 MC5 对载人肠癌裸鼠移植瘤生长的促进作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1994, 10(2):11-15.]
- [10] Xu SH, Mou HZ, Qian LJ, et al. The therapeutic effects of ¹³¹I-labeled monoclonal antibody MC3 in nude mice bearing human colon cancer [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine, 1995, 15(1):56-57. [许沈华, 牟瀚舟, 钱丽娟, 等. ¹³¹I 标记抗人结肠癌单抗 MC3 对裸鼠载人肠癌模型的治疗作用[J]. 中华核医学杂志, 1995, 15(1):56-57.]
- [11] Xu MY, Xu SH, Yu SY, et al. An RNA virus particles was found in human colorectal cancer cells [J]. China Cancer, 1995, 4(10):25-26. [徐敏源, 许沈华, 俞少勇, 等. 人大肠癌细胞内发现一种 RNA 病毒颗粒[J]. 中国肿瘤, 1995, 4(10):25-26.]
- [12] Lv GQ, Xu SH, Feng JG, et al. Expression and clinical significance of CD44 in peripheral blood in esophageal cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 1999, 26 (7):500-502. [吕桂泉, 许沈华, 冯建国, 等. 食管癌患者外周血黏附分子检测的临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(7):500-502.]
- [13] Xu SH, Mou HZ, Dai HF, et al. The clinical significance of cell adhesive molecules in the peripheral blood of patients with cancer[J]. China Oncology, 1999, 9(5-6):368-372. [许沈华, 戴惠芳, 牟瀚舟, 等. 肿瘤患者外周血黏附分子检测的临床意义 [J]. 中国癌症杂志, 1999, 9 (5-6):368-372.]
- [14] Xu SH, Feng JG, Mao WM, et al. The relationship of CD44 expression with clinicopathological factors in patients with gastric cancer [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2000, 16:33-35. [许沈华, 冯建国, 毛伟敏, 等. 胃癌患者外周血 CD44 水平与临床病理的相关性研究 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2000, 16:

- 33-35.]
- [15] Xu SH, Feng JG, Li DC, et al. Relationship between CD44 in the peripheral blood of patients with colorectal cancer and clinical pathological features[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2000, 8(4):432-435.[许沈华, 冯建国, 李德川, 等. 大肠癌患者外周血 CD44 水平与临床病理的相关性研究[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(4):432-435.]
 - [16] Xu SH, Lv GQ, Feng JG, et al. The clinical significance of detection of CD44 in the peripheral blood in patients with digestive tract cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2001, 18(1):85.[许沈华, 吕桂泉, 冯建国, 等. 消化道癌患者外周血 CD44 水平检测的临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18(1):85.]
 - [17] Xu SH, Zhang M, Feng JG, et al. Expression and clinical significance of CD44 in the peripheral blood of patients with gastric cancer [J]. Chin J Cancer Res, 2001, 13(3): 226-231.
 - [18] Xu SH, Mou HZ, Qian LJ, et al. Inhibition of changbian combined with cisplatin to the growth and metastasis of nude mouse orthotopic implant/metastatic model[J]. Chinese Journal of Pathology, 2000, 29(2):123.[许沈华, 牟瀚舟, 钱丽娟, 等. 长必安协同顺铂抑制裸鼠移植瘤生长和转移的研究[J]. 中华病理学杂志, 2000, 29(2):123.]
 - [19] Mou HZ, Qian LJ, Xu SH, et al. Significance of TCM herbs changbian on CD44 expression in human colorectal carcinoma[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2000, 2(10): 657-658.[牟瀚舟, 钱丽娟, 许沈华, 等. 中药长必安对人大肠癌细胞 CD44 表达的意义[J]. 浙江临床医学, 2000, 2(10):657-658.]
 - [20] Mou HZ, Qian LJ, Xu SH, et al. Anti-tumor effects of Chang Bi An combined with cisplatin in nude mice[J]. Zhejiang Clinical Medical Journal, 2001, 3(1):1-3.[牟瀚舟, 许沈华, 钱丽娟, 等. 长必安协同顺铂在裸鼠体内抗肿瘤生长和转移作用的实验研究 [J]. 浙江临床医学, 2001, 3(1):1-3.]
 - [21] Wang XH, Lei TH, Ma XY, et al. Colon cancer risk factors in Jiashan county, Zhejiang province, the highest incidence area in China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2001, 23(6): 480-482.[汪祥辉, 雷通海, 马新源, 等. 大肠癌高发区居民结肠癌危险因素研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(6): 480-482.]
 - [22] Ma XY, Qian MF, Yao KY, et al. Epidemiologic trend and occurrence features with colorectal cancer in Jiashan county[J]. China Cancer, 2001, 10(7):375-376.[马新源, 钱明富, 姚开颜, 等. 嘉善县大肠癌发病特征及流行趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(7):375-376.]
 - [23] Wang XH, Lei TH, Ma XY. Risk factors of colon cancer in Jiashan county[J]. China Cancer, 2001, 10(7):377.[汪祥辉, 雷通海, 马新源. 嘉善县结肠癌的危险因素[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(7):377.]
 - [24] Ma XY, Qian MF, Yao KY, et al. A study of the incidence and dynamic epidemiology for malignancies in Jiashan county[J]. China Cancer, 2001, 10(7):378-380.[马新源, 钱明富, 姚开颜, 等. 嘉善县恶性肿瘤发病率及动态研究 [J]. 中国肿瘤, 2001, 10(7):378-380.]
 - [25] Wang XH, Lei TH, Ma XY, et al. A case control study of risk factors of colon cancer [J]. Chinese Journal of Cancer, 2001, 20(9):977-980.[汪祥辉, 雷通海, 马新源, 等. 结肠癌危险因素的病例对照研究[J]. 癌症, 2001, 20(9):977-980.]
 - [26] Mou HZ, Xu SH, Zhang YY, et al. The establishment of human ovarian cancer cell line HO-8910 and its characteristics[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 1994, 29(3):162-164.[牟瀚舟, 许沈华, 张奕蒨, 等. 人卵巢癌细胞系 HO-8910 的建立及生物学特性[J]. 中华妇产科杂志, 1994, 29(3):162-164.]
 - [27] Xu SH, Mou HZ, Qian LJ, et al. Establishment and characterization of a model of highly metastasizing human ovarian cancer transplanted into subcutis of the nude mice [J]. J Exp Clin Cancer Res, 1995, 14(4):387-393.
 - [28] Chen XF, Mou HZ, Dai HF, et al. Induction of apoptosis in human ovarian cancer cell line HO-8910 by transforming growth factor $\beta 1$ [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 1997, 32(7):436-439.[陈旭峰, 牟瀚舟, 戴惠芳, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 对人卵巢癌细胞系 HO-8910 凋亡的诱导作用[J]. 中华妇产科杂志, 1997, 32(7):436-439.]
 - [29] Chen XF, Zheng S, Gao YL, et al. Growth regulation of ovarian cancer cell line HO-8910 by transforming growth factor in vitro [J]. Chinese Medical Journal, 1998, 111(6): 546-550.
 - [30] Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, et al. Establishment of highly metastasizing human ovarian cancer cell line HO-8910M and its characteristics [J]. Chinese Journal of Pathology, 1998, 27(6):451-452.[许沈华, 钱丽娟, 牟瀚舟, 等. 高转移人卵巢癌细胞系 HO-8910PM 的建立及其生物学特性 [J]. 中华病理学杂志, 1998, 27(6):451-452.]
 - [31] Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, et al. Establishment of a highly metastatic human ovarian cancer cell line (HO-8910PM) and its characterization [J]. J Exp Clin Cancer Res, 1999, 18(2):233-239.
 - [32] Ni XH, Xu SH, Hu W, et al. A study of multi-gene expression in the highly metastasizing human ovarian cancer cell line HO-8910 PM and its mother cell line HO-8910[J]. Chin J of Cancer Res, 1998, 10(3):96-99.
 - [33] Xu SH, Gao YL, Zhu YY, et al. Effects of epidermal growth factor (EGF) on growth and spreading of HO 8910PM ovarian cancer cell line [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 1998, 14(5):420-422.[许沈华, 高永良, 朱永扬, 等. 表皮生长因子对高转移人卵巢癌细胞生长和播散的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 1998, 14(5):420-422.]
 - [34] Ni XH, Xu SH, Zhang G, et al. A study of multi-gene expression in the highly metastasizing human ovarian cancer cell line HO-8910PM and its mother cell line HO-8910[J]. The Practical Journal of Cancer, 1999, 14(1):420-422.[倪型灏, 许沈华, 张谷, 等. 高转移人卵巢癌细胞系及其母系多基因表达研究[J]. 实用癌症杂志, 1999, 14(1):420-422.]
 - [35] Xu SH, Feng JG, Ni XH, et al. Detecting multi-gene expression in the highly metastasizing human ovarian cancer cell line HO-8910PM by FCM [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000, 35(9):565-566.[许沈华, 冯建国, 倪型灏, 等. 应用流式细胞术检测高转移人卵巢癌细胞多基因产物的表达[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(9):565-566.]
 - [36] Ni XH, Xu SH, Xu XW, et al. P16 gene expression in ovarian epithelial cystadenocarcinoma [J]. Chinese Journal of Cancer Research, 1997, 9(1):61-65.
 - [37] Mou HZ, Xu SH, Zhu CH, et al. The research of the genes expression difference of ovarian carcinoma cell line HO-8910 by cDNA microarray [J]. Zhejiang Journal of Clinical Medicine, 2004, 6(9):739-741.[牟瀚舟, 许沈华, 朱赤红, 等. 基因芯片研究卵巢癌细胞系 HO-8910 差异基因表达[J]. 浙江临床医学, 2004, 6(9):739-741.]
 - [38] Mou HZ, Xu SH, Zhu CH, et al. Study of the gene expres-

- sion profile of human ovarian carcinoma by a gene chip[J]. Chin J of Clin Oncology, 2005, 2(3):662-670.
- [39] Su D, Xu SH, Gu LH. Comparative proteomics analysis of differentially expressed metastasis-associated proteins in human ovarian cancer cell lines [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005, 40(9):619-622.[苏丹, 许沈华, 顾琳慧. 卵巢上皮性癌细胞转移相关蛋白的比较蛋白组学分析[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(9):619-622.]
- [40] Xu SH, Mou HZ, Gu LH, et al. Identification of differentially expressed genes in the high and low metastatic human ovarian cancer cell lines and analyses of their chromosomal localizations and function[J]. Acta Genetica Sinica, 2006, 33(10):892-900.
- [41] Xu SH, Mou HZ, Zhu CH, et al. The gene expressive profile in human ovarian papillary serous cystadenocarcinoma [J]. China Cancer, 2006, 15(11):775-778.[许沈华, 牟瀚舟, 朱赤红, 等. 人卵巢浆液性乳头状囊腺癌相关基因表达谱[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(11):775-778.]
- [42] Xu SH, Mou HZ, Gu LH, et al. Screening of the metastatic-associated gene by gene chip in high metastatic human ovarian cancer cell lines [J]. Acta Genetica Sinica, 2007, 34(7):581-590.
- [43] Ying LS, Xu SH, Su D, et al. Study of the metastasis-associated genes and its copy numbers variation in highly metastatic epithelial ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009, 44(2):126-130.[应莉莎, 许沈华, 苏丹, 等. 高转移卵巢上皮性癌基因表达谱中差异表达基因与染色体拷贝数变异的相关性[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(2):126-130.]
- [44] Gu LH, Zheng ZG, Chen L, et al. Differentially expressed proteins and its significance of high and low metastatic human papillary ovarian cancer cell lines [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2009, 25(11):829-832.[顾琳慧, 郑智国, 陈鲁, 等. 高低转移人乳头状浆液性卵巢癌细胞系蛋白表达差异及其意义[J]. 中国实用妇科和产科杂志, 2009, 25(11):829-832.]
- [45] Zheng ZG, Gao Y, Gu LH, et al. Discovery of metastasis associated biomarkers in ovarian cancer using SELDI-TOF: An in vitro and clinical study[J]. Clin Oncology Cancer Res, 2009, 6(5):317-321.
- [46] Su D, Xu H, Feng J, et al. PDCD6 is an independent predictor of progression free survival in epithelial ovarian cancer[J]. Transl Med, 2012, 10:31.
- [47] Xin Z, Shenhua X, Hanzhou M, et al. Identification and chromosomal localizations of signal transduction genes associated with human ovarian cancer metastasis [J]. Med Oncol, 2012, 29(4):2932-2936.
- [48] Xu SH, Su D, Zhu X, et al. Expression of a protein peak (3144 m/z) in serum and its clinical significance in patients with gastric cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012, 15(2):165-168.[许沈华, 苏丹, 朱欣, 等. 3144 m/z 蛋白峰在胃癌患者血清中的表达及其临床意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(2):165-168.]
- [49] Gao YL. Pelvic lymphadenectomy with stripping technique [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 1991, 26(5):284-286.[高永良. 撕剥式盆腔淋巴结清扫术[J]. 中华妇产科杂志, 1991, 26(5):284-286.]
- [50] Gao YL, Twiggs LB, Liang XJ, et al. The significance of estrogen and progesterone receptors in predicting prognosis for endometrial carcinoma[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 1984, 19(4):232-235.[高永良, 里奥.托格, 梁雪健, 等. 雌激素、孕激素胞浆受体对提示子宫内膜癌预后之意义[J]. 中华妇产科杂志, 1984, 19(4):232-235.]
- [51] Gao YL, Twiggs LB, Liang XJ, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors and gynecologic cancer[J]. Acta Zhejiang Medical University, 1984, 13(3):119-122.[高永良, 里奥.托格, 梁雪健, 等. 雌、孕激素胞浆受体与妇科肿瘤[J]. 浙江医科大学学报, 1984, 13(3):119-122.]
- [52] Lou HM, Lv WG, Xie X, et al. Sentinel lymph node detection and intraoperative diagnosis in patients with early stage cervical cancer[J]. National Medical Journal of China, 2007, 87(47):3353-3356.[楼寒梅, 吕卫国, 谢幸, 等. 早期宫颈癌前哨淋巴结的检测及术中诊断[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(47):3353-3356.]
- [53] Stephanie Smith, Dan Su, Irene A, et al. ERCC1 genotype and phenotype in epithelial ovarian cancer identify patients likely to benefit from paclitaxel treatment in addition to platinum-based therapy [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33):5172-5178.
- [54] Su D, Smith SM, Preti M, et al. Stathmin and tubulin expression and survival of ovarian cancer patients receiving platinum treatment with and without paclitaxel[J]. Cancer, 2009, 115(11):2453-2463.
- [55] Yu CD, Xu SH, Lin YT, et al. The clinical significance of detecting expression of P-gp in the cell of gastric carcinoma by flow cytometry[J]. US-Chinese Journal of Lymphology and Oncology, 2004, 3(1):44-47.
- [56] Yu CD, Xu SH, Lin YT, et al. Study on relationship between P-glycoprotein and CD44 expression in gastric carcinoma[J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2006, 5(4):253-256.
- [57] Yu CD, Xu SH, Ni XH, et al. Study on relationship between P-glycoprotein and p53 expression in gastric carcinoma[J]. US-Chinese Journal of Lymphology and Oncology, 2006, 5(4):163-167.
- [58] Yu CD, Xu SH, Lin YT, et al. Study on relationship between cellular proliferation and P-glycoprotein expression in gastric carcinoma [J]. The Practical Journal of Cancer, 2007, 22(2):133-139.[余传定, 许沈华, 凌雨田, 等. 胃癌细胞增殖与 P-gp 表达的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(2):133-139.]
- [59] Yu CD, Xu SH, Ni XH, et al. Study on the relationship between P-glycoprotein (P-gp) and C-erbB-2 expression in gastric carcinoma [J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2007, 6(3):222-224.
- [60] Yu CD, Xu SH, Ni XH, et al. Study on the relationship between c-erbB-2 and P-glycoprotein (P-gp) expression in gastric carcinoma [J]. The Practical Journal of Cancer, 2007, 22(3):260-262.[余传定, 许沈华, 倪型灏, 等. 胃癌组织中 c-erbB-2 与 P-gp 表达的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(3):260-262.]
- [61] Yu CD, Xu SH, Ni XH, et al. Analysis of effecting survival factors in patient with gastric carcinoma [J]. US-Chinese Journal of Lymphology and Oncology, 2007, 6(3):137-143.
- [62] Ni XH, Yu CD, Xu SH, et al. Clinicopathological and related gene analysis in gastric adenocarcinoma and their correlation with prognosis[J]. Cancer Research and Clinic, 2007, 19(10):695-697.[倪型灏, 余传定, 许沈华, 等. 胃腺癌临床病理及相关基因与预后 [J]. 肿瘤研究和临床, 2007, 19(10):695-697.]
- [63] Yu CD, Xu SH, Mou HZ, et al. Study on gene expression profile difference in gastric cancer, pericancerous mucosa

- and normal gastric mucosa from the distant cutting margin by oligonucleotide microarray [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2005, 8 (6):520-523.[余传定, 许沈华, 牟瀚舟, 等. 胃癌和癌旁黏膜与距癌远端切缘胃黏膜基因表达谱差异的研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2005, 8(6):520-523.]
- [64] Yu CD, Xu SH, Mou HZ, et al. Gene expression profiles differences in gastric carcinoma, pericancerous epithelium and normal gastric mucosa by gene chip[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(16):2390-2397.
- [65] Mou HZ, Yu CD, Xu SH, et al. A comparison of differently expressed genes related to gastric carcinogenesis by cDNA microarray between cancer tissue and peripheral blood[J]. Journal of Chinese Oncology, 2005, 11 (3):185-187.[牟瀚舟, 余传定, 许沈华, 等. 胃癌患者外周血与癌组织基因差异表达比较[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(3):185-187.]
- [66] Yu CD, Xu SH, Mou HZ, et al. Gene expression profile differences in gastric cancer and normal gastric mucosa by oligonucleotide microarrays [J]. Chinese J of Clinical Oncology, 2006, 3(1):41-48.
- [67] Yu CD, Xu SH, Mou HZ, et al. Function and chromosome location of differentially expressed genes in gastric cancer [J]. Acta Genetica Sinica, 2006, 33(5):397-404.
- [68] Xu SH, Yu CD, Mou HZ, et al. Screening of carcinogenesis associated genes in gastric carcinoma by gene chip[J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2006, 9 (5): 436-440.[许沈华, 余传定, 牟瀚舟, 等. 用基因芯片筛选胃黏膜癌变相关基因[J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(5): 436-440.]
- [69] Xu SH, Yu CD, Mou HZ, et al. Screening the carcinogenesis associated gene in gastric mucosa by gene chip[J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology 2007, 6(1): 32-36.
- [70] Tao YL, Sun AW, Zheng ZG, et al. An analysis of serum protein spectrum detection for early gastric cancer and its precancerous lesions [J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(10):751-755.[陶亚利, 孙爱武, 郑智国, 等. 早期胃癌及癌前病变的血清蛋白质谱检测和分析[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(10):751-755.]
- [71] Zheng ZG, Xu SH, Xu Q, et al. Use of serum protein profiling for early diagnosis of gastric cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010, 13(10):770-773.[郑智国, 许沈华, 徐琦, 等. 血清多肽谱在胃癌早期诊断中的应用价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(10):770-773.]
- [72] Xu SH, Su D, Zheng ZG, et al. A protein peak with 3,144 m/z in stage III to IV gastric cancer [J]. Austral-Asian Journal of Cancer, 2011, 10(3):27-32.
- [73] Zhang ZX, Li YQ, Li GR, et al. Induction of gastric adenocarcinoma in mice by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitroso-Guaniding and ultrastructural changes in the epithelial cells of prepyloric pit [J]. Chinese Journal of Oncology, 1982, 4(3): 161.[张宗显, 李玉琼, 李光荣, 等. 亚硝基胍诱发小鼠胃癌及其幽门腺区上皮细胞超微结构的改变[J]. 中华肿瘤杂志, 1982, 4(3):161]
- [74] Zhang ZX, Li YQ, Li GR, et al. Induction of gastric adenocarcinoma in rats by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitroso-Guaniding and ultrastructural changes of epithelial cells of the pyloric gland region [J]. Scientia Sinica, 1981, 24 (3):416-424.
- [75] Zhang ZX, Li YQ, Sun ZX. Effect of irritation of gastric mucosa by saturated NaCl solution on upon the induction of gastric tumor[J]. Chinese Journal of Pathology, 1984, 13 (3):169-172.[张宗显, 李玉琼, 孙振贤, 等. 饱和氯化钠液刺激胃黏膜对诱发胃肿瘤的影响[J]. 中华病理学杂志, 1984, 13(3):169-172.]
- [76] Ling ZQ, Lv P, Lu XX, et al. Circulating methylated XAF1 DNA indicates poor prognosis for gastric cancer [J]. PLoS One, 2013, 8(6):e67195.
- [77] Ying LS, Yu JL, Lu XX, et al. Enhanced RegIV expression predicts the intrinsic 5-fluorouracil (5-FU) resistance in advanced gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(2):414-422.
- [78] Yu QM, Yu CD, Ling ZQ. Elevated circulating CD19 + lymphocytes predict survival advantage in patients with gastric cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(5): 2219-2224.
- [79] Lu XX, Yu JL, Ying LS, et al. Stepwise cumulation of RUNX3 methylation mediated by Helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinoma progression [J]. Cancer, 2012, 118(22):5507-5517.
- [80] Yu QM, WX, Luo J, et al. CDH1 methylation in preoperative peritoneal washes is an independent prognostic factor for gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(6):765-771.
- [81] Ling ZQ, Tanaka A, Li P, et al. Microsatellite instability with promoter methylation and silencing of hMLH1 can regionally occur during progression of gastric carcinoma[J]. Cancer Lett, 2010, 297(2):244-251.
- [82] Nakayama T, Ling ZQ, Mukaisho K, et al. Lineage analysis of early and advanced tubular adenocarcinomas of the stomach: continuous or discontinuous? [J]. BMC Cancer, 2010, 10:311.
- [83] Ling ZQ, Wang Y, Mukaisho K, et al. Novel statistical framework to identify differentially expressed genes allowing transcriptomic background differences[J]. Bioinformatics, 2010, 26(11):1431-1436.
- [84] Deng Q, Sheng L, Su D, et al. Genetic polymorphisms in ATM, ERCC1, APE1 and iASPP genes and lung cancer risk in a population of southeast China [J]. Med Oncol, 2011, 28(3):667-672.
- [85] Zheng ZG, Yu HQ, Ling ZQ, et al. Comprehensive profiling of the low molecular weight proteins and peptides in weak cation exchange beads human serum retentate [J]. Protein Pept Lett, 2011, 18(5):498-506.
- [86] Su D, Ma S, Liu P, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2007, 56(2):281-288.
- [87] Ma S, Xu Y, Deng Q, et al. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population [J]. Lung Cancer, 2009, 65(2):198-203.
- [88] Xu YP et al. FDG-PET/CT imaging for staging and definition of tumor volumes in radiation treatment planning in non-small cell lung cancer [J]. Journal of clinical Oncology, 2009, 27(15S):7574.
- [89] Wang G, Mao W, Zheng S, et al. Epidermal growth factor receptor-regulated miR-125a-5p metastatic inhibitor of lung cancer[J]. FEBS J, 2009, 276(19):5571-5578.
- [90] Sun CX, Li T, Zheng X, et al. Recursive partitioning analysis classification and graded prognostic assessment for non-small cell lung cancer patients with brain metastasis: a retrospective cohort study [J]. Chin J Cancer Res,

- 2011,23(3):177-182.
- [91] Fan Y,Lin NM, Ma SL, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(6):746-752.
- [92] Lu HY, Su D, Pan XD, et al. Mutation and expression of multiple treatment response-related genes in a population with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2012, 3(2):415-420.
- [93] Lu HY, Sun WY, Chen B, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer patients who received surgical resection in China [J]. Neoplasma, 2012, 59(1):100-104.
- [94] Xu Y, Zhang Y, Ma S. EGFR inhibitors with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 73(3):249-255.
- [95] Xu Y, Ma S, Ji Y, et al. Concomitant chemoradiotherapy using pemetrexed and carboplatin for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a phase II study[J]. Lung Cancer, 2011, 72(3):327-332.
- [96] Ye X, Mao W, Liu X. Epidermal growth factor receptor mutation in Chinese patients with non-small cell lung: P3-159[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(8):S747.
- [97] Yao D, Chen WH, Zheng ZG, et al. Serum protein in healthy persons with age difference and sex difference by WCX nanomagnetic beads combined with MALDI-TOF-MS[J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 6(8):644-647. [姚东, 陈文虎, 郑智国, 等. WCX 纳米磁珠联合 MALDI-TOF-MS 研究正常人血清蛋白指纹图谱的年龄与性别差异[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 6(8):644-647.]
- [98] Zheng ZG, Ling ZQ, Mou HZ, et al. Identification of serum polypeptide and protein captured with weak cation exchange beads by LTQ and SELDI-TOF mass spectrometry [J]. China Cancer, 2009, 8(9):764-768. [郑智国, 凌志强, 牟瀚舟, 等. LTQ 和 SELDI-TOF 质谱对弱阳离子磁珠捕获的血清多肽和蛋白的鉴定 [J]. 中国肿瘤, 2009, 8(9):764-768.]
- [99] Liao XD, Mao WM, Zheng ZG. Detection and evaluation of serum proteomic patterns in non-small cell lung cancer by SELDI-TOF-MS [J]. The Practical Journal of Cancer, 2009, 4(5):457-461. [廖晓东, 毛伟敏, 郑智国. 非小细胞肺癌患者血清蛋白指纹图谱的构建及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2009, 4(5):457-461.]
- [100] Jiang LM, Mao WM, Pang WQ. An analysis of ct-guided percutaneous biopsy with co-axial technique for 108 cases with small pulmonary nodules [J]. China Cancer, 2008, 17(6):532-533. [蒋立明, 毛伟敏, 庞伟强. 同轴技术在 CT 引导下肺内小结节穿刺活检中应用 108 例分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(6):532-533.]
- [101] Chi Q, Zheng JY, Dai JX. Value of ThinPrep Cytology Test technique in diagnosis of lung cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 16(8):606-609. [池琼, 郑纪阳, 戴新建. TCT 检测技术在肺癌诊断中的应用价值[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(8):606-609.]
- [102] Mao WM. Research progress in early diagnosis for lung cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 5(1):2-6. [毛伟敏. 肺癌的早期诊断[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 5(1):2-6.]
- [103] Zheng ZG, Mao WM. Research progress in the application of matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF) to oncologic clinic [J]. China Cancer, 2008, 7 (12):1027-1031. [郑智国, 毛伟敏. MALDI-TOF 质谱在肿瘤临床应用的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2008, 7(12):1027-1031.]
- [104] Liao XD, Mao WM. Research advances in differential proteomics for diagnosis and individualized treatment for patient with lung cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 5(3):248-252. [廖晓东, 毛伟敏. 差异蛋白质组学在肺癌诊断及个体化治疗中的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 5(3):248-252.]
- [105] Xu HM, Mao WM. A comparison of applications with three cytopathological methods for sputum [J]. China Cancer, 2011, 20(1):71-73. [徐海苗, 毛伟敏. 痰液细胞病理学三种不同检查方法的应用比较[J]. 中国肿瘤, 2011, 20(1):71-73.]
- [106] Wang YZ, Wang GF, Mao WM. Epidermal growth factor receptor signaling pathway related miR-125a-5p regulates lung cancer metastasis [J]. Journal of Chinese Oncology, 2011, 17(3):194-198. [王雅珍, 王国付, 毛伟敏. EGFR 信号通路相关的 miR-125a-5p 调控肺癌转移的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(3):194-198.]
- [107] Wang G, Mao W, Zheng S. MicroRNA-183 regulates Ezrin expression in lung cancer cells. FEBS Lett, 2008, 582(25-26):3663-3668.
- [108] Gao Y, Su D, Ying LS, et al. Enhanced cisplatin cytotoxicity by RNA interfering the excision repair cross-complementing gene 1 in lung cancer cell A549/DDP[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2010, 13 (9):846-849. [高赞, 苏丹, 应莉莎, 等. RNA 干扰 ERCC1 基因表达对肺腺癌细胞 A549/DDP 顺铂耐药的影响. 中国肺癌杂志, 2010, 13(9):846-849.]
- [109] Fang L, Wang Z, Kong WY, et al. Anti-tumor and apoptotic effects in vitro and in vivo of a traditional Chinese medicine prescription [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(21):3583-3587.
- [110] Kong WY, Lin NM, Zhang HC. Experimental research on the anti-tumor effect of Zhongfei mixture in mice bearing S180 sarcoma and lewis lung cancer [J]. China Cancer, 2009, 18(7):571-574. [孔维月, 林能明, 张会从. 中肺合剂对 S180 肉瘤、Lewis 肺癌荷瘤小鼠抑瘤作用实验研究[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(7):571-574.]
- [111] Zhang HC, Lin NM, Han JM, et al. The effects of Zhongfei mixture on proliferation and apoptosis in tumor cells from the mice bearing Lewis lung carcinoma [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28 (1):155-158. [张会从, 林能明, 韩江敏, 等. 中肺合剂对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1):155-158.]
- [112] He FG, Lin NM, Han JM, et al. The effects of Zhongfei mixture on angiogenesis in tumor tissue from the mice bearing Lewis lung carcinoma [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28(3):355-358. [何福根, 林能明, 韩江敏, 等. 中肺合剂对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织血管生成的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3):355-358.]
- [113] Zhou XF, Lin NM, Xu L, et al. The effects of Zhongfei mixture on the expression of surviving and caspase-3 in tumor tissues from the mice bearing Lewis lung carcinoma [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28(4):768-770. [周晓芳, 林能明, 徐利, 等. 中肺合剂对小鼠 Lewis 肺癌肿瘤组织 survivin、caspase-3 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4):768-770.]
- [114] Xu L, Lin NM, Kong WY, et al. Effect of Zhongfei Mixture on p53 and p21 expression in mice bearing Lewis lung

- cancer tissues[J]. *China Cancer*, 2010, 19(4):275-278.[徐利, 林能明, 孔维月, 等. 中肺合剂对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织 p53 和 p21 表达的影响 [J]. *中国肿瘤*, 2010, 19(4):275-278.]
- [115] Lin NM, Zhang HC, Xu HY. Anti-metastasis effect and mechanism of Zhongfei mixture in the mice bearing Lewis lung carcinoma [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2010, 45(22):1729-1733.[林能明, 张会从, 徐海燕. 中肺合剂抗小鼠 Lewis 肺癌肺转移作用及相关机制的实验研究[J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(22):1729-1733.]
- [116] Fang L, Lin NM, Wu YJ. Simultaneous determination of four active components in *Spica Prunellae* by HPLC [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2010, 35 (5): 616-619.[方罗, 林能明, 吴永江. 高效液相色谱同时测定夏枯草药材中 4 种活性成分的含量 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(5):616-619.]
- [117] Lin NM, Zhang WS, Fang L, et al. Determination of fangchinoline and tetradrine in Zhongfei Mixture by HPLC [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2008, 43(20): 1593-1595.[林能明, 张如松, 方罗, 等. HPLC 测定中肺合剂中防己诺林碱和粉防己碱的含量 [J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(20):1593-1595.]
- [118] Lin NM, Zhang RS, Kong WY. Research progress on anti-cancer effect of Chinese medicine and its compound preparation in lung cancer [J]. *Herald of Medicine*, 2008, 27(7):767-771.[林能明, 张如松, 孔维月. 中药及其复方制剂抗肺癌作用机制研究进展 [J]. *医药导报*, 2008, 27(7):767-771.]
- [119] Guan W, Mao WM. Application of computer aided diagnosis (CAD) with digital chest radiograph to the early detection for pulmonary nodules[J]. *China Cancer*, 2007, 16(10): 815-817.[管卫, 毛伟敏. 数字化胸片计算机辅助检测在肺结节早期检出中的应用 [J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(10): 815-817.]
- [120] Ge MH, Chen C, Xu JJ, et al. Critical regions and spreading of runt-related transcription factor-3 C-phosphate-G (CpG) island methylation in human salivary gland adenoid cystic carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(12):1862-1872.
- [121] Ge MH, Chen C, Xu JJ, et al. Unfavorable clinical implications for hypermethylation of RUNX3 in patients with salivary gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(2):349-357.
- [122] He JF, Ge MH, Zhu X, et al. Expression of RUNX3 in salivary adenoid cystic carcinoma: implications for tumor progression and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99 (7): 1334-1340.
- [123] Minghua G, Zhiyuan G, Zhun J, et al. Modified functional neck dissection: a useful technique for oral cancers[J]. *Oral Oncol*, 2005, 41(10):978-983.
- [124] Ge MH, Liu AH, Wang KJ, et al. Treatment for thyroid papillary cancer after nonstandard operation [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2006, 41(5):365-368.[葛明华, 刘爱华, 王可敬, 等. 甲状腺乳头状癌不规范手术的弊端和补救[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(5):365-368.]
- [125] Ge MH, Lin ZT, Tan Z, et al. RUNX3 expression and its methylation of 5' -CpG island in salivary gland adenoid cystic carcinoma cell lines ACC-2, ACC-3 and ACC-M[J]. *National Medical Journal of China*, 2010, 90 (48):3426-3430.[葛明华, 凌志强, 谭卓, 等. 人涎腺腺样囊性癌细胞系中 RUNX3 基因 5'-CpG 岛甲基化及蛋白表达[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(48):3426-3430.]
- [126] Ge MH, Lin ZQ, Tan Z, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in salivary adenoid cystic carcinoma and its role in cancer invasion [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2012, 34(4):278-280.[葛明华, 凌志强, 谭卓, 等. 表皮生长因子受体在涎腺腺样囊性癌中的表达及其在肿瘤侵袭中的作用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(4):278-280.]
- [127] Ge MH, Lin ZQ, Tan Z, et al. Expression and significance of E-cadherin in adenoid cystic carcinoma of salivary glands [J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 92(2): 106-109.[葛明华, 凌志强, 谭卓, 等. 涎腺腺样囊性癌组织中 E-钙黏蛋白的表达及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2):106-109.]
- [128] Ge MH, Wang JF, Xia QM, et al. Prognostic analysis of 76 cases with adenoid cystic carcinoma in salivary gland[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2012, 47(3):202-206.[葛明华, 王佳峰, 夏庆民, 等. 涎腺腺样囊性癌 76 例预后因素分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(3):202-206.]
- [129] Xu JJ, Ge MH, Zhu X, et al. Expressions of p53, c-erbB-2 and EGFR in linear gradient surgical margins of oral squamous cell carcinoma and their significance [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2009, 16(23):1848-1851.[徐加杰, 葛明华, 朱欣, 等. 口腔黏膜鳞癌线性梯度切缘组织 p53 和 c-erbB-2 及 EGFR 表达对切除范围的指导意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(23):1848-1851.]
- [130] Ge MH, Gu ZY, Wang KJ, et al. Clinical assessment of modified functional neck dissection [J]. *J Stomatology*, 2003, 23(5):286-287.[葛明华, 谷志远, 王可敬, 等. 保留式功能性颈清扫术的临床评价[J]. *口腔医学*, 2003, 23(5): 286-287.]
- [131] Ge MH. Retrospect and prospect on neck dissection[J]. *China Cancer*, 2004, 13 (12):787-789.[葛明华. 颈淋巴清扫术的过去与展望[J]. *中国肿瘤*, 2004, 13(12):787-789.]
- [132] Han C, Guo L, Wang KJ, et al. Bilateral chylothorax following neck dissection for thyroid cancer [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 38(10):1119-1122.
- [133] Ge MH, Wang KJ, Tan Z, et al. The surgery treatment of lateral skull base malignant tumor [J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2004, 11(3):167-170.[葛明华, 王可敬, 谭卓, 等. 侧颅底恶性肿瘤的手术治疗[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2004, 11(3):167-170.]
- [134] Ge MH, Tan Z, He JF, et al. An analysis of operation for lateral skull base involved or related head and neck malignancies[J]. *China Cancer*, 2008, 17(5):407-410.[葛明华, 谭卓, 何剑锋, 等. 侧颅底受侵或侧颅底相关头颈部恶性肿瘤的手术治疗[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(5):407-410.]
- [135] Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (2):163-171.
- [136] Yang HJ, Zou DH, Yu Y, et al. Clinical study on treatment for early breast cancer with SLNs group dissection instead of SLNB [J]. *Journal of Practical Oncology*, 2008, 23 (4): 342-344.[杨红健, 邹德宏, 俞洋, 等. 腋窝前哨淋巴结所在群切除替代 ALND 治疗早期乳腺癌临床研究[J]. *实用*

- 肿瘤杂志, 2008, 23(4):342-344.]
- [137] Zong XY, Yang HJ, Zou DH, et al. Value of sentinel lymph node navigating axillary group lymphadenectomy in early breast cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 15(6): 545-548.[宗祥云, 杨红健, 邹德宏, 等. 早期乳腺癌中前哨淋巴结导航的淋巴结群切除的价值[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(6):545-548.]
- [138] Yang HJ, Hu JN. False negative rate of axillary sentinel lymph node biopsies in patients with early breast cancer and its countermeasure [J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 15(9):810-814.[杨红健, 胡桂女. 早期乳腺癌腋窝前哨淋巴结活检的假阴性率及对策 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(9):810-814.]
- [139] Wang XJ, Chen XQ. Progress in correlation of CYP19 genetic polymorphism and breast cancer[J]. Journal of International Oncology, 2006, 33(7):514-516.[王晓稼, 陈雪琴. CYP19 多态性与乳腺癌相关性 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(7):514-516.]
- [140] Shao XY, Chen ZH, Cao J, et al. Construction of eukaryotic expression plasmids containing green fluorescent protein gene and CYP19 WT or its variants [J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2011, 140(2):190-195.[邵喜英, 陈占红, 曹江, 等. pCDNA3.1-CYP19-GFP 真核表达质粒构建[J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 140(2):190-195.]
- [141] Wang XJ. Endocrinotherapy of advanced breast cancer: a probe into the proper time and skills of treatment[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2006, 10 (2):18-19.[王晓稼. 晚期乳腺癌患者内分泌治疗应用的时机与技巧探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2006, 10(2):18-19.]
- [142] Shao XY, Xu Y, Xu KS, et al. rs4646, and rs1008805 polymorphism in CYP19 and breast cancer susceptibility in Zhejiang population[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2009, 26(4):157-159.[邵喜英, 许涌, 许凯声, 等. 乳腺癌易感性与 CYP19 基因 rs4646、rs1008805 多态性的相关性[J]. 中华实验外科杂志, 2009, 26(4):157-159.]
- [143] Yang H, Zong X, Yu Y, et al. Combined effects of goserelin and tamoxifen on estradiol level, breast density, and endometrial thickness in premenopausal and perimenopausal women with early-stage hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled clinical trial[J]. Br J Cancer, 2013, 109(3):582-588.
- [144] Yang HJ, Yu XF, He XM, et al. Age interactions in breast cancer: an analysis of a 10-year multicentre study in China[J]. J Int Med Res, 2012, 40(3):1130-1140.
- [145] Yang HJ, Zheng YB, Ji T, et al. Overexpression of ILK1 in breast cancer associates with poor prognosis [J]. Tumour Biol, 2013 Jul 7.[Epub ahead of print]
- [146] Yu Y, Xiang H, He XM, et al. Predictive factors determining neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer: a single center experience [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4):2401-2406.
- [147] Meng XL, Su D, Wang L, et al. Low expression of stathmin in tumor predicts high response to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel-containing regimens in locally advanced breast cancer [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2012, 16(7): 689-694.
- [148] Wang L, Su D, Yan HJ, et al. Primary study of lymph node metastasis-related serum biomarkers in breast cancer[J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294(11):1818-1824.
- [149] Lei L, Wang XJ, Zheng ZG, et al. Identification of serum protein markers for breast cancer relapse with SELDI-TOF MS[J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294(6):941-944.
- [150] Mao WM, Yang FL, Guo JM, et al. Surgical improvement on thoracotomy for cardiac cancer [J]. Zhejiang Medical Journal, 1992, 14(1):51-52.[毛伟敏, 严福来, 郭剑民, 等. 贲门癌进胸切除术式径路的改进[J]. 浙江医学, 1992, 14(1):51-52.]
- [151] Mao WM, Yang FL, Lv GQ, et al. Surgical improvement on thoracotomy for cardiac cancer [J]. Shanxi Oncology Medicine, 2000, 8(2):75-80.[毛伟敏, 严福来, 吕桂泉, 等. 贲门癌进胸切除术式的改进[J]. 陕西肿瘤医学, 2000, 8(2):75-80.]
- [152] Mao WM, Yang FL, Lv GQ, et al. Surgical improvement on thoracotomy for cardiac cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2001, 16(9):575.[毛伟敏, 严福来, 吕桂泉, 等. 贲门癌进胸切除术式的改进[J]. 中华普通外科杂志, 2001, 16(9):575.]
- [153] Lv GQ, Chen XF, Cao W, et al. Multiple tumor suppressor 1/p16 gene alterations in human esophageal squamous cell carcinoma: clinical significance and regional difference[J]. Chinese Journal of Oncology, 1999, 21 (5):359-362.[吕桂泉, 陈旭峰, 曹巍, 等. 食管鳞状细胞癌中 p16 基因变异的临床意义及地域性差异[J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(5): 359-362.]
- [154] Chen XF, Lv GQ, Cao W, et al. The clinical significance of p53 gene mutation and regional differences in esophageal squamous cell carcinoma [J]. National Medical Journal of China, 1999, 79(11):841-843.[陈旭峰, 吕桂泉, 曹巍, 等. 食管鳞状细胞癌中 p53 基因变异的临床意义及地域性差异[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(11):841-843.]
- [155] Mao WM, Zheng S, Gao YL, et al. The relationship of P53, P21, NDKP and CD44 with cardiac carcinoma and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Digestion, 1999, 19(2):132.[毛伟敏, 郑树, 高永良, 等. 贲门癌与 P53、P21、NDPK、CD44 的相关性及临床意义[J]. 中华消化杂志, 1999, 19(2):132.]
- [156] Chen WY, Mao WM, Ni XH, et al. Expression and significance of P53, P21 and CD44V6 protein in gastric cardiac carcinoma [J]. Journal of Modern Oncology, 2004, 12 (1): 17-18.[陈万源, 毛伟敏, 倪世灏, 等. 贲门癌组织 P53、P21 和 CD44V6 蛋白的表达及其意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12(1):17-18.]
- [157] Mao WM, Yang FL, Chen GP, et al. analysis of survival factors of gastric cardia cancer by Cox proportional hazard model[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2005, 5 (4):222-224.[毛伟敏, 严福来, 陈国平, 等. 影响贲门癌预后因素的 Cox 分析[J]. 循证医学, 2005, 5(4):222-224.]
- [158] Xu SH, Ling YT, Zhu CH, et al. The clinical significance of detecting P-gp in the cell of esophageal carcinoma by flow cytometry [J]. Chinese Journal of Practical Medical, 2003, 3(19):1750-1753.[许沈华, 凌雨田, 朱赤红, 等. 用 FCM 检测食管癌细胞 P-糖蛋白表达的临床意义[J]. 中华实用医药杂志, 2003, 3(19):1750-1753.]
- [159] Xu SH, Ling YT, Zhu CH, et al. The correlation of P-gp expression and proliferation of esophageal carcinoma cells [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2003, 19(6):677-678.[许沈华, 凌雨田, 朱赤红, 等. 食管癌细胞增殖与 P-gp 表达相关性研究 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2003, 19(6):677-678.]
- [160] Xu SH, Ling YT, Zhu CH, et al. Relationship between the expression of P-glycoprotein and the cell proliferation of

- esophageal carcinoma[J]. US-Chinese Journal of Lymphology and Oncology, 2004, 3(3):167-170.
- [161] Xu SH, Ni XH, Ling YT, et al. Relationship between c-erbB-2 and P-glycoprotein expression in esophageal carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2004, 20(2):203-205.[许沈华, 倪型灏, 凌雨田, 等. 食管癌细胞中 C-erbB-2 与 P-gp 表达的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2004, 20(2):203-205.]
- [162] Xu SH, Ling YT, Zhu CH, et al. Relationship between P-glycoprotein and CD44 expression in esophageal carcinoma[J]. Clinical Education of General Practice, 2005, 3(1):18-21.[许沈华, 凌雨田, 朱赤红, 等. 食管癌细胞 P-糖蛋白与 CD44 表达相关性研究[J]. 全科医学临床与教育, 2005, 3(1):18-21.]
- [163] Su D, Xu SH, Ni XH, et al. Expression of MDR1 mRNA and its correlation with mutant P53 in esophageal carcinoma[J]. US-Chinese Journal of Lymphology and Oncology, 2005, 4(1):26-29.
- [164] Su D, Xu SH, Ni XH, et al. Expression of MDR1 mRNA detected and its correlation with p53 in esophageal carcinoma by in situ hybridization [J]. The Journal Of Practical Medicine, 2005, 21(9):900-902.[苏丹, 许沈华, 倪型灏, 等. 原位杂交法检测 MDR1 基因在食管癌中的表达以及与 P53 的关系[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(9):900-902.]
- [165] Xu SH, Su D, Ni XH, et al. Correlation between c-erbB-2 and P-glycoprotein expression in esophageal carcinoma [J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2005, 4(5):303-305.
- [166] Ni XH, Su D, Zhang G, et al. Study on the expression level of esophageal carcinoma P-gp and P27 and affecting survival in the patient [J]. China Oncology, 2005, 15(5):458-461.[倪型灏, 许沈华, 张谷, 等. 食管癌 P-gp 和 P27 表达水平及生存的影响[J]. 中国癌症杂志, 2005, 15(5):458-461.]
- [167] Xu SH, Ling YT, Zhu CH, et al. Relationship between P-glycoprotein and CD44 expression in esophageal carcinoma[J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2006, 5(5):339-342.
- [168] Ni XH, Xu SH, Shi HQ, et al. Prognostic value of P-gp and P27 in patient with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chin J Cancer Res, 2007, 19(1):60-63.
- [169] Lv GQ, Xu SH, Qian LJ, et al. The difference of gene expression profile in esophageal carcinoma and pericancerous epithelium[J]. China Cancer, 2001, 10(5):298-300.[吕桂泉, 许沈华, 钱丽娟, 等. 食管癌和癌旁上皮基因表达谱差异[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(5):298-300.]
- [170] Qian LJ, Xu SH, Mou HZ, et al. Genes expression profile difference in peripheral blood between esophageal carcinoma patients and normal subjects [J]. The Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2005, 4(5):279-283.
- [171] Xu SH, Qian LJ, Mou HZ, et al. Difference of gene expression profiles between esophageal carcinoma and its pericancerous epithelium by gene chip [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(3):417-422.
- [172] Yan FL, Lv GQ, Mao WM, et al. Esophagectomy performed by right thoracotomy upper abdominal incisional: a report of 25 cases [J]. Journal of Chinese Oncology, 1995, 1(1):53-55.[严福来, 吕桂泉, 毛伟敏. 经右胸并上腹两切口行食管癌根治术 25 例体会[J]. 浙江肿瘤, 1995, 1(1):53-55.]
- [173] Chen QX, Yan FL, Mao WM, et al. 16 cases report about stomach substitute esophagus via substernal route after resecting esophageal carcinoma by "three incision" approach [J]. Zhejiang Journal of Chinese Oncology, 1998, 4(1):40-41.[陈奇勋, 严福来, 毛伟敏, 等. “三切口”切除食管癌胃经胸骨后代食管 16 例[J]. 浙江肿瘤, 1998, 4(1):40-41.]
- [174] Zhu XH, Mao WM. The cause analysis and treatment of thoracic surgery complicated with massive hemorrhage[J]. Journal of Chinese Oncology, 2007, 13(6):440-441.[祝鑫海, 毛伟敏. 胸外科手术并发大出血的原因分析与治疗[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(6):440-441.]
- [175] Chen GP, Mao WM. Application of McKeown minimally invasive approach esophagectomy to upper and middle segment of the esophageal carcinoma [J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2008, 24(2):128-129.[陈国平, 毛伟敏. McKeown 食管切除术在胸中上段食管癌手术中的应用[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2008, 24(2):128-129.]
- [176] Xu XL, Ling ZQ, Chen W, et al. The overexpression of VEGF in esophageal cancer is associated with a more advanced TMN stage: A meta-analysis [J]. Cancer Biomark, 2013, 13(2):105-113.
- [177] Xu XL, Ling ZQ, Chen SZ, et al. The impact of E-cadherin expression on the prognosis of esophageal cancer: a meta-analysis [J]. Dis Esophagu 2013 Jan 14. [Epub ahead of print]
- [178] Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(10):2461-2466.
- [179] Ling ZQ, Qi CJ, Lu XX, et al. Heterogeneity of chemosensitivity in esophageal cancer using ATP-tumor chemosensitivity assay[J]. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(3):401-406.
- [180] Ling ZQ, Zhao Q, Zhou SL, et al. MSH2 promoter hypermethylation in circulating tumor DNA is a valuable predictor of disease-free survival for patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2012, 38(4):326-332.
- [181] Yang F, Yi F, Zheng Z, et al. Characterization of a carcinogenesis-associated long non-coding RNA[J]. RNA Biol, 2012, 9(1):110-116.
- [182] Mao WM, Li P, Zheng QQ, et al. Hypermethylation-modulated downregulation of RASSF1A expression is associated with the progression of esophageal cancer [J]. Arch Med Res, 2011, 42(3):182-188.
- [183] Ling ZQ, Li P, Ge MH, et al. Aberrant methylation of different DNA repair genes demonstrates distinct prognostic value for esophageal cancer [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(10):2992-3004.
- [184] Ling ZQ, Li P, Ge MH, et al. Hypermethylation-modulated down-regulation of CDH1 expression contributes to the progression of esophageal cancer [J]. Int J Mol Med, 2011, 27(5):625-635.
- [185] Ling ZQ, Mukaisho K, Yamamoto H, et al. Initiation of malignancy by duodenal contents reflux and the role of ezrin in developing esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Sci, 2010, 101(3):624-630.
- [186] Lin ZQ, Wang Y, Mukaisho K, et al. Novel statistical framework to identify differentially expressed genes allowing transcriptomic background differences[J]. Bioinformatics, 2010, 26(11):1431-1436.