

IQGAP1 基因表达与肿瘤临床病理因素相关性的 Meta 分析

李朝慧, 贺 春, 任本洪, 邓 青, 王晓霞

(山西医科大学生物化学与分子生物学教研室, 山西 太原 030001)

摘 要: [目的] 应用 Meta 分析探讨 IQGAP1 基因的表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移情况和临床分期的相关性。[方法] 在中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方医学网、维普、Medline 及 PubMed 等数据库中, 中文以“IQGAP1, 肿瘤或癌症”、英文以“IQGAP1, tumor or cancer”为检索词, 检索建库至今已发表的中英文文献资料和学位论文, 根据纳入排除标准筛选文献, 采用 RevMan5.2 和 Stata13.0 软件分析纳入文献资料中 IQGAP1 蛋白的表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移、临床分期的相关性。[结果] (1) IQGAP1 在中低分化组及高分化组肿瘤组织中表达的比较: 合并 OR 值为 1.85, 95%CI: 1.23~2.80, $P=0.003$; (2) IQGAP1 在有无淋巴结转移的肿瘤组织中表达的比较: 合并 OR 值为 1.57, 95%CI: 1.06~2.32, $P=0.02$; (3) IQGAP1 在临床分期为 I~II 期和 III~IV 期肿瘤组织中表达的比较: 合并 OR 值为 3.40, 95%CI: 2.27~5.10, $P<0.0001$ 。[结论] IQGAP1 蛋白的表达与肿瘤分化程度、临床分期及淋巴结转移密切相关。IQGAP1 可以作为临床评估肿瘤恶性程度的重要指标。

关键词: IQGAP1; 肿瘤; Meta 分析

中图分类号: R730.231 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)06-0476-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.06.A015

Meta Analysis of Relationship between IQGAP1 Expression and Clinical Pathological Factors of Tumor

LI Chao-hui, HE Chun, REN Ben-hong, et al.

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the correlation between the expression of IQGAP1 gene and differentiation, lymph node metastasis and clinical stage of tumor by meta-analysis. [Methods] Literatures and dissertation which have been published were searched using “IQGAP1 and tumor or cancer” as the key word. These documents were obtained through the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese biomedical literature database (CBM), WANFANG medical network, WEIPU database, MEDLINE and PubMed. Documents screening was based on the preset inclusion and exclusion criteria, and the expression of IQGAP1 protein was analyzed by RevMan5.2 and STATA 13.0 software. Relationship was observed about IQGAP1 protein and tumor differentiation, clinical staging, lymph node metastasis. [Results] (1) The difference of the expression of IQGAP1 in the tumor of the middle and low differentiation group and the high differentiation group; the OR value was 1.85, 95% CI (Confidence interval): 1.23~2.80, $P=0.003$. (2) The difference of the expression of IQGAP1 in tumor tissues with lymph node metastasis and without lymph node metastasis; the OR value was 1.57, 95%CI: 1.06~2.32, $P=0.02$. (3) The difference of the expression of IQGAP1 with I~II stage and III~IV stage in clinical stage; the OR value was 3.40, 95%CI: 2.27~5.10, $P<0.0001$. [Conclusion] The expression of IQGAP1 protein is correlated with differentiation, lymph node metastasis and clinical stage of tumor. IQGAP1 can be used as an important indicator for evaluating the malignant development of tumor.

Key words: IQGAP1; tumor; meta-analysis

IQGAP1 作为一种细胞骨架蛋白, 可以与细胞

内多种蛋白分子直接结合, 参与细胞骨架重组、细胞间粘附和细胞迁移等调节^[1]。近年来研究发现, IQGAP1 在许多肿瘤中的表达明显增高^[2], 进一步研究发现 IQGAP1 高表达对肿瘤细胞的侵袭、增殖和血

收稿日期: 2015-11-03; 修回日期: 2015-12-28

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81372676)、中国博士后基金面上项目(2014M551058)

通讯作者: 王晓霞, E-mail: wxiaoxia99007@126.com

管生成等方面有着明显的促进作用。首先,IQGAP1可激活 Rac1/CDC42 信号通路,促使细胞形成侵袭性伪足^[1],并与肌动蛋白形成多聚体,引导细胞定向运动;同时可以减少正常细胞链接所需的 E-cadherin 复合体的形成,降低细胞间的粘附力,加速细胞外基质降解从而增强肿瘤侵袭能力^[3]。另外,IQGAP1还可激活 MAPK/Raf/MEK/ERK 信号转导通路,与 β -catenin 结合调控 Wnt 通路,促使细胞增殖^[2]。而且,IQGAP1 可以与 VEGF 形成复合体,提高血管内皮细胞的运动和增殖能力,促使肿瘤血管的增生^[4]。目前虽有文献报道 IQGAP1 在肿瘤组织中表达明显增高,并与肿瘤细胞的分化、淋巴结转移和临床分期等密切相关,但各研究结果之间存在较大差异。因此,本研究采用 Meta 分析对关于 IQGAP1 与肿瘤临床病理因素的相关性进行系统评价,以期对肿瘤早期诊断和有效治疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

在中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方医学网、维普、Medline 及 PubMed 等数据库中,中文以“IQGAP1,肿瘤或癌症”,英文以“IQGAP1 tumor or cancer”为检索词,检索建库至今发表的关于“IQGAP1 与肿瘤”的中英文文献资料和学位论文,并通过文献追溯的方式查找可能的相关文献。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 文献纳入标准

国内外公开发表的中英文全文文献资料和学位论文;研究对象在手术前均未接受放疗和化疗;IQGAP1 蛋白表达采用免疫组织化学方法检测;可以从原始文献中提取或者通过计算获取 IQGAP1 蛋白表达与肿瘤分化程度、淋巴结转移情况和临床分期的相关数据;文献采用的研究方法和结果判定标准一致。

1.2.2 文献排除标准

样本数量太少(阳性病例数低于 20 例),可信度低;IQGAP1 蛋白检测采用免疫组织化学以外的检测方法的文献;病例报告、评论、综述、会议、讲座、文摘类文献;样本人群与肿瘤类型相同而文献>1 篇者,只选择其中一篇。

1.3 质量评价

按照 Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价量表对纳入的每一篇文献逐篇进行以下几个方面质量评价:①原始文献必须是病例对照研究;②研究设计方案是否合理;③病例组和对照组的暴露因素及结果的测量方法是否具有可比性;④病例组及对照组的选择是否确切。

1.4 数据提取方法

采用统一的资料提取表。数据提取主要包括第一作者姓名、发表时间、文献来源、肿瘤的组织学类型、NOS 评分、病例总数和 IQGAP1 阳性表达病例数。IQGAP1 蛋白表达检测方法均采用免疫组织化学的方法。

1.5 统计学处理

参考 Lichtenstein 等^[5]提出的文献质量评价方法结合 NOS 文献质量评分来评价筛选文献。应用 RevMan5.2 进行统计学分析,首先需要对纳入的文献进行异质性检验(Q 检验),根据 Q 检验结果选择相应的合并方法:如果计算得出的异质性检验结果为 $P>0.05$,则各研究间具有同质性,可以采用固定效应模型(Peto 法),如果 $P<0.05$,则各个研究间存在异质性,需要进行异质性分析处理。如果仍无法消除异质性,则采用随机效应模式(D-L 法),计算合并 OR 值(OR:Odds ratio,优势比又称比值比)及其 95%的置信区间(95%CI)并通过森林图进行分析。

2 结 果

2.1 文献基本情况

通过检索共找到相关文献 19 篇,对其摘要及全文进行仔细阅读,并对其按照 NOS 文献质量评价量表进行评分后,最终排除了 7 篇不符合纳入标准的相关文献,因为其中有 1 篇采用的检测方法是 RT-PCR^[6],有 1 篇检测为 IQGAP1 mRNA 的表达情况^[7],有 1 篇 IQGAP1 阳性病例数较少(阳性病例数 17 例)^[8],有 1 篇文献中所含数据不全^[9],有 1 篇为 IQGAP1 拷贝数与肿瘤临床病理的研究^[10],有 2 篇为 IQGAP1 在细胞中的定位与临床病理的关系^[11,12]。因此,最后共纳入 12 篇相关文献(其中 5 篇英文文献,7 篇中文文献),累计病例 1045 例(Table 1),且纳入文献的 NOS 质量评分均>6 分,说明文献总体质量较好。

Table 1 The basic characteristics included in the literature

Study		Histology	NOS score	No. case	Positive case
Peixin D ^[13]	2005	Ovarian cancer	7	127	80
Axel W ^[14]	2008	Gastric cancer	7	76	63
Fan YM ^[15]	2011	Hepatocellular carcinomas	7	56	42
Zhao YR ^[16]	2012	Breast cancer	7	110	101
Jing YB ^[17]	2012	Breast infiltrative ductal carcinoma	8	163	136
Jing YB ^[18]	2013	Breast infiltrative ductal carcinoma	7	82	69
Xiaoxia W ^[19]	2013	Pancreatic cancer	7	60	49
Xiaoxia W ^[20]	2014	Esophageal cancer	7	75	69
Tang QY ^[21]	2014	Colon carcinoma	7	80	57
Xie ZH ^[22]	2014	Esophageal cancer	8	86	38
FaDa X ^[23]	2014	Hepatocellular carcinomas	8	150	122
Chen XY ^[24]	2015	Basaloid breast cancer	7	60	54
Total				1045	808

2.2 数据分析结果

2.2.1 IQGAP1 在中低分化与高分化肿瘤组织中的表达

共纳入 9 个研究对象,按照原始文献将其分为中低分化组和高分化组,相关文献分布如漏斗图(Figure 1)所示,对其进行 Begg's 检验, $P=0.271$,说明没有发表偏倚;RevMan5.2 结果显示异质性检验 $P=0.06$,说明各个研究间有同质性,可以选用固定效应的模型。合并 OR 值为 1.85,95%CI:1.23~2.80, $Z=2.93$, $P=0.003$ 。采用 STATA13.0 进行敏感性分析, $P=0.0\%$,结果可靠,说明 IQGAP1 在中低分化组和高分化组的表达差异具有统计学意义(Figure 2)。

2.2.2 IQGAP1 在淋巴结转移和无淋巴结转移肿瘤组织中的表达

共纳入 8 个研究对象,分为淋巴结有转移组和

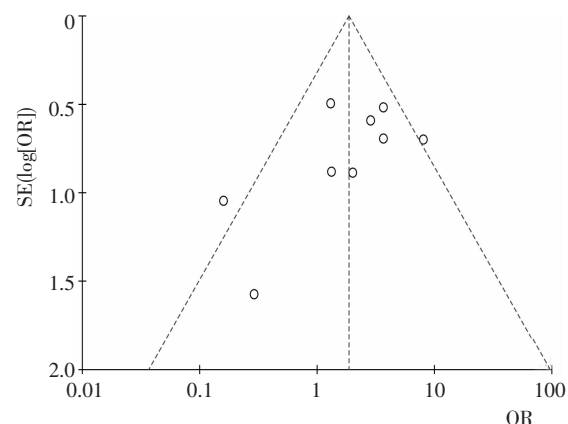


Figure 1 The funnel plot of IQGAP1 expression in the middle-low differentiation and high differentiation tumor tissues

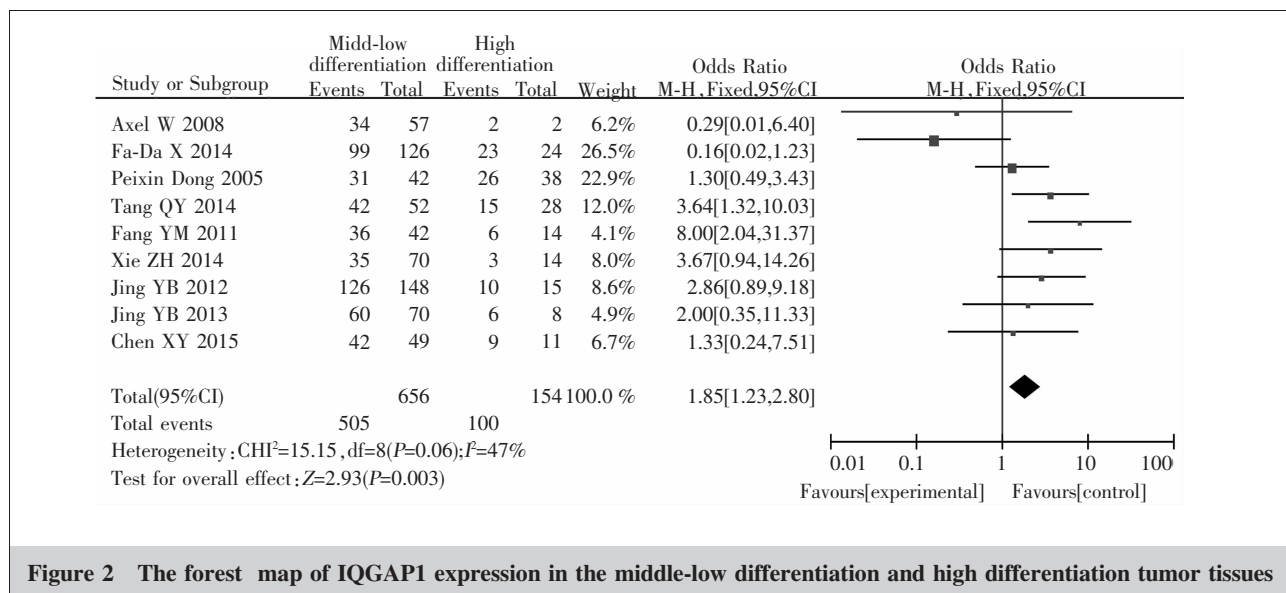
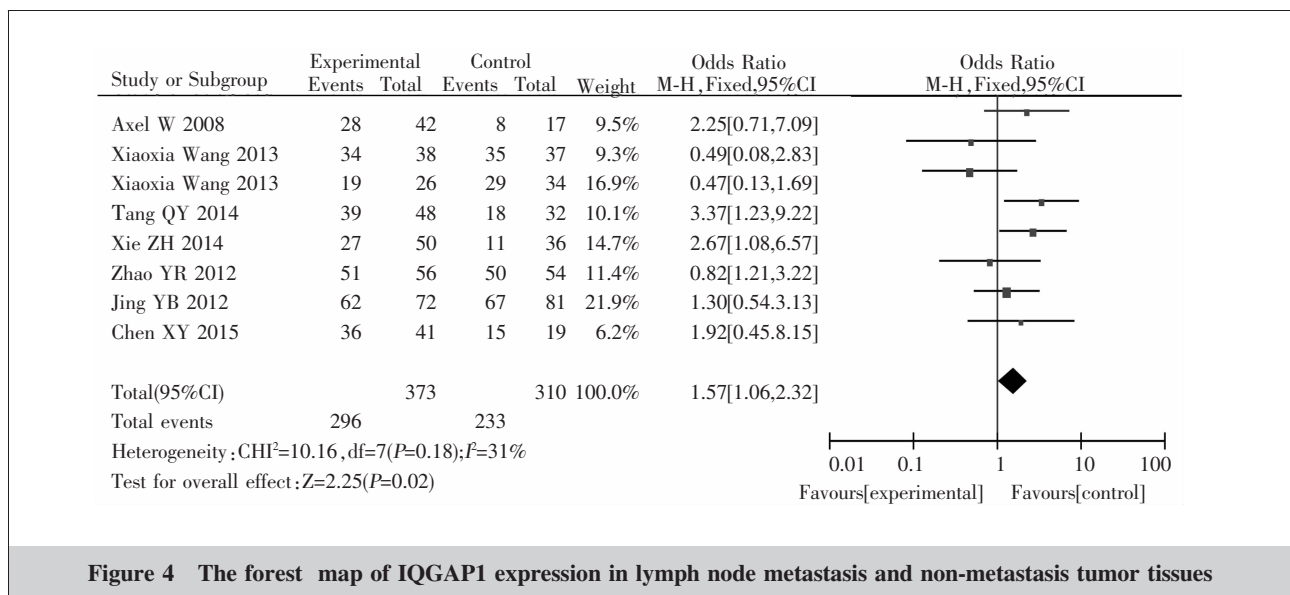
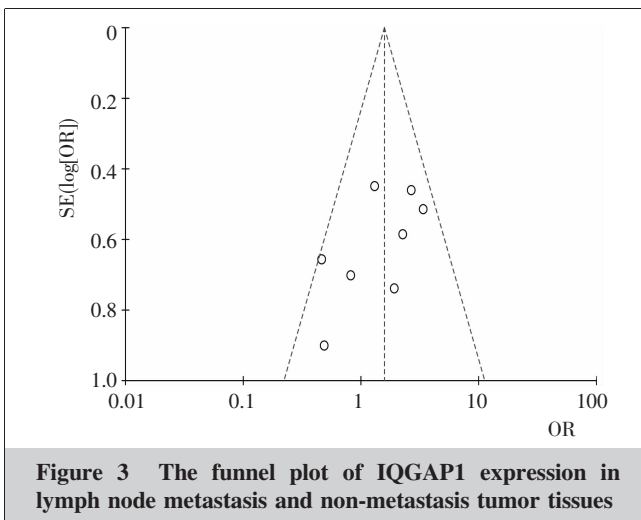


Figure 2 The forest map of IQGAP1 expression in the middle-low differentiation and high differentiation tumor tissues

无淋巴结转移组,相关文献分布如漏斗图(Figure 3)所示,对其进行 Begg's 检验, $P=0.154$,提示无发表偏倚;RevMan5.2 结果显示异质性检验 $P=0.18$,说明各个研究间有同质性,可以选用固定效应的模型。合并 OR 值为 1.57,95% CI:1.06~2.32, $Z=2.25$, $P=0.02$, $I^2=31\%$,敏感性分析结果可靠,说明 IQGAP1 在肿瘤淋巴结有转移和无淋巴结转移组中表达差异具有统计学意义(Figure 4)。

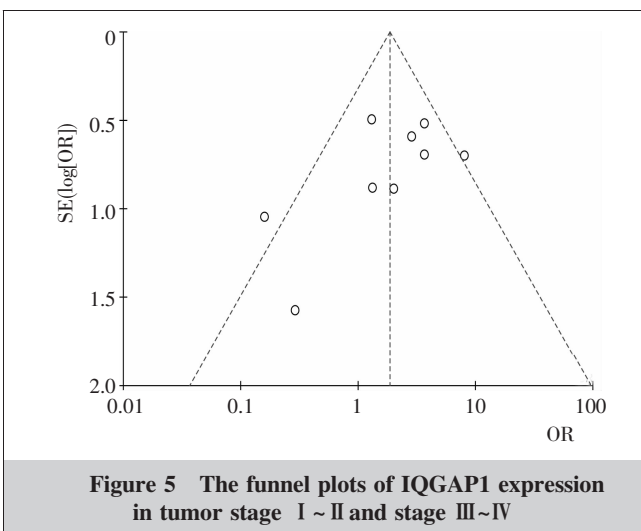
2.2.3 IQGAP1 在不同临床分期肿瘤组织中的表达
共纳入 9 个研究对象,按照原始文献将该研究对象分为临床分期 III~IV 期组和临床分期 I~II 期组,相关文献分布如漏斗图(Figure 5)所示,对其进

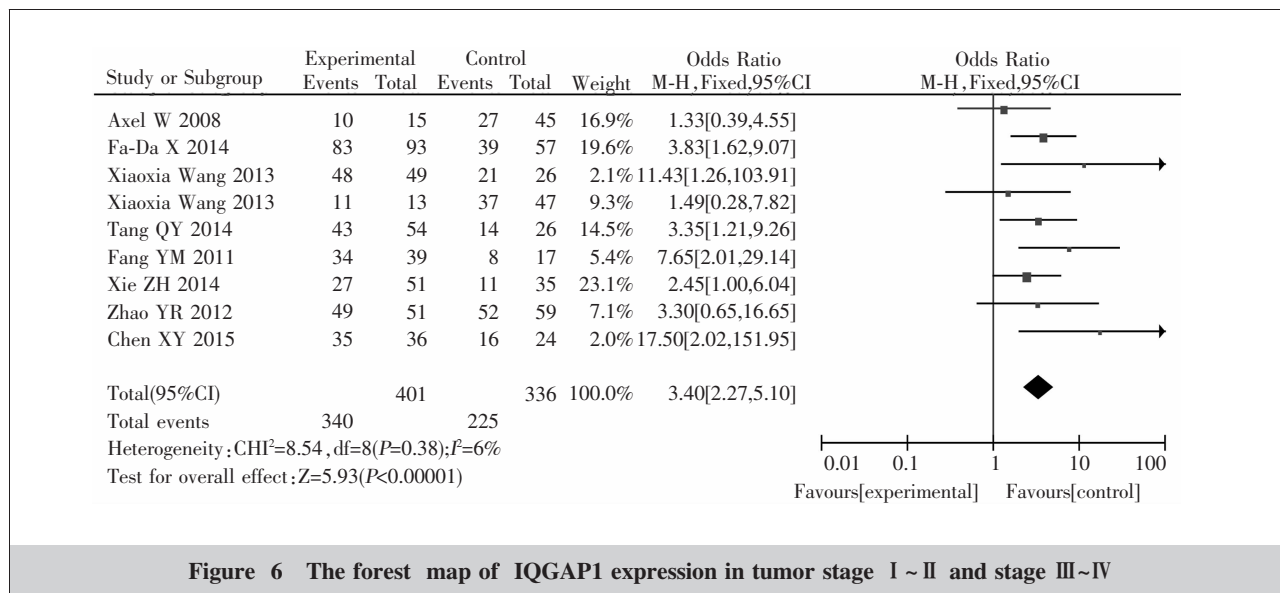


行 Begg's 检验, P 值为 0.292,说明不存在发表偏倚,RevMan5.2 异质性检验 $P=0.38$,说明各个研究间有同质性,可以选用固定效应的模型。合并 OR 值为 3.40,95% CI:2.27~5.10, $Z=5.93$, $P<0.001$, $I^2=6\%$,敏感性分析结果可靠,说明 IQGAP1 在肿瘤临床分期为 I~II 期和 III~IV 期肿瘤组中表达差异具有统计学意义(Figure 6)。

3 讨论

IQGAP1 位于染色体 15q26 上,是基因扩增的热点区域,从而导致 IQGAP1 在许多肿瘤组织中表达增加^[25,26],例如在肝癌^[15,23],胃癌^[14],乳腺癌^[16-18,24],





胰腺癌^[19],食管癌^[20,22],结直肠癌^[21,27],卵巢癌^[13]等肿瘤中均可发现 IQGAP1 有过表达。而且研究发现, IQGAP1 的表达与肿瘤的侵袭能力有相关性。如 Nabeshima 等^[27]研究发现, IQGAP1 蛋白在侵入浆膜下的结肠癌肿瘤组织中的表达高于侵袭前缘肿瘤组织中的表达,说明 IQGAP1 与肿瘤的侵袭能力呈相关性。更多的研究表明, IQGAP1 表达模式与肿瘤的组织学分级和临床病理发展阶段密切相关。如 Dong 等^[13]对卵巢腺瘤、交界性肿瘤、卵巢腺癌的研究发现, IQGAP1 在腺瘤中高表达,并且肿瘤组织弥漫性表达与高组织学分级(Ⅱ级和Ⅲ级)和临床病理分期(Ⅱ~Ⅳ期)密切相关。而且 IQGAP1 过表达及其细胞定位往往与预后不良明显相关^[8,11,13,28-30]。冷淑萍等^[30]研究发现, IQGAP1 胞质表达常见于高分化肺腺癌,而胞膜表达则常出现在中或低分化肺腺癌中,且胞膜表达的这部分患者的预后较差。文献报道 IQGAP1 蛋白表达与肿瘤细胞分化程度、淋巴结转移、临床分期密切相关。唐秋燕等^[21]在结肠癌的研究中发现随着肿瘤分化程度的降低、临床分期的增高及淋巴结转移的出现, IQGAP1 蛋白的表达水平明显升高。已有文献由于不同研究小组的研究样本量少以及研究方法的差异等因素,导致其研究结果之间存在较大的差异^[13-24]。因此有必要采用 Meta 分析的方法对独立的研究进行系统评测,合并其效应量,最终得出可信度更高的结论。

本研究的研究对象在接受手术治疗前均未进行

放疗和化疗,检测方法均为免疫组织化学的方法,减少或消除了研究对象及方法不同对研究结果的影响;本文严格按照文献的纳入和排除标准,剔除数据不完整,设计不合格的研究,因此控制了选择性偏倚;在资料的收集、分析和解释结果以及论文的发表过程中,任何的因素都有可能使结论偏离真实的结果。在 Meta 分析中的偏倚大致包括选择、抽样和研究内的三种偏倚。最常见的是发表偏倚^[31]。文献一部分为外文杂志发表,一部分为中文杂志发表,一定程度上避免了定位偏移,使得结果更加可靠。对各文献结果效应量进行异质性检验,异质性通过 P 值和 I^2 进行评价,各组纳入文献 $P>0.05$,则各研究间具有同质性,可以采用固定效应模型(Peto 法),且 I^2 值均小于 50%,在进行 Meta 分析时得到了较为可靠的结果。文中还以漏斗图判断发表偏倚的大小,漏斗图基本对称,在一定程度上反映出本研究的真实性及可靠信。

综上所述,通过 Meta 分析,结果显示 IQGAP1 在中低分化组和高分化组的表达差异具有统计学意义;在肿瘤淋巴结转移组和未转移组的表达差异具有统计学意义;在Ⅲ~Ⅳ期肿瘤组织和Ⅰ~Ⅱ期肿瘤组织中的表达差异具有统计学意义,说明 IQGAP1 蛋白的表达与肿瘤的分化程度、淋巴结转移和临床分期密切相关。提示 IQGAP1 将可能作为判断肿瘤恶性程度的一项重要指标,为肿瘤的预防和治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Wang XW, Cao YQ, Zhang R, et al. Relationship of scaffold protein IQGAP1 and biological behavior of tumor [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(20): 1657-1661. [王夏炜, 曹永倩, 张芮, 等. 支架蛋白 IQGAP1 与肿瘤研究现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(20): 1657-1661.]
- [2] Tang QY, Wang ZA. Research progress of RhoC, IQGAP1 in tumor[J]. Chinese Journal of General Practice, 2014, 12(7): 1132-1134. [唐秋燕, 王子安. RhoC, IQGAP1 在肿瘤研究中的进展 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(7): 1132-1134.]
- [3] Liu DY, Jiang S, Yang L, et al. Research progress of scaffolding protein and tumor[J]. Guangdong Medical Journal, 2010, 31(6): 789-791. [刘东阳, 姜珊, 杨磊, 等. 支架蛋白 IQGAP1 与肿瘤的研究进展 [J]. 广东医学, 2010, 31(6): 789-791.]
- [4] Ren JG, Li Z, Sacka DB, et al. IQGAP1 modulates activation of B-Raf [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(25): 10465-10469.
- [5] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC, et al. Guidelines for reading case-control studies[J]. J Chron Dis, 1987, 40(9): 893-903.
- [6] Wu Y, Chen YC. The interaction between RhoC and IQGAP1 in regulating migration and proliferation of gastric cancer cells[D]. Nanjing: Jiangsu University, 2011. 1-105. [吴燕, 陈永昌. RhoC 与 IQGAP1 在调节胃癌细胞迁移、增殖中的相互作用 [D]. 南京: 江苏大学, 2011. 1-105.]
- [7] Gulnuer MHY, Li H, Li XM, et al. The expression and clinical significance of IQGAP1 in esophageal cancer of Kazaks [J]. Carcinogenesis & Teratogenesis & Mutagenesis, 2011, 24(2): 129-131. [古丽努尔·木哈一, 李卉, 李秀梅, 等. IQGAP1 在哈萨克族食管癌组织中的表达及意义 [J]. 癌变·畸形·突变, 2011, 24(2): 129-131.]
- [8] Hiroyuki H, Kazuki N, Mikiko A, et al. Overexpression of IQGAP1 in advanced colorectal cancer correlates with poor prognosis-critical role in tumor invasion[J]. Int J Cancer, 2010, 126(11): 2563-2574.
- [9] White CD, Khurana H, Gnatenko DV, et al. IQGAP1 and IQGAP2 are reciprocally altered in hepatocellular carcinoma [J]. BioMed Central, 2010, 10: 125.
- [10] Liu Z, Liu D, Bojdani E, et al. IQGAP1 plays an important role in the invasiveness of thyroid cancer [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(24): 6009-6018.
- [11] Hiroyshi T, Yuichiro D, Hitoshi S, et al. Localization of IQGAP1 is inversely correlated with intercellular adhesion mediated by e-cadherin in gastric cancers [J]. Int J Cancer, 2001, 91(6): 783-788.
- [12] Zhao HY, Xie CY, Lin XY, et al. Coexpression of IQ-Do-main GTPase-Activating Protein 1 (IQGAP1) and Dishevelled (Dvl) is correlated with poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e113713.
- [13] Dong P, Nabeshima K, Nishimura N, et al. Overexpression and diffuse expression pattern of IQGAP1 at invasion fronts are independent prognostic parameters in ovarian carcinomas [J]. Cancer Letters, 2006, 243(1): 120-127.
- [14] Axel W, Stefan S, Christine H, et al. Combined analysis of Rac1, IQGAP1, Tiam1 and E-cadherin expression in gastric cancer [J]. Modern Pathology, 2008, 21(5): 544-552.
- [15] Fan YM, Zhang LF, Zhao Y, et al. Significance of RhoC and IQGAP1 expression in hepatocellular carcinoma [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2011, 19(27): 2841-2845. [范玉梅, 张连峰, 赵媛, 等. RhoC 和 IQGAP1 蛋白在原发性肝细胞癌中的表达及意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(27): 2841-2845.]
- [16] Zhao YR, Song FJ, Zhang LN, et al. Expression and significance of IQGAP1 in breast cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(9): 555-558. [赵妍蕊, 宋丰举, 张丽娜, 等. IQGAP1 在乳腺癌中的表达及意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(9): 555-558.]
- [17] Jin YB, Tian D, Lv XH, et al. Expression of IQGAP1 in mammary ductal carcinoma and its effect on cancer cell migration [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University, 2012, (12): 1615-1620. [金宇颺, 田丹, 吕秀红, 等. 支架蛋白 IQGAP1 在乳腺浸润性导管癌中的表达及对肿瘤细胞迁移的影响 [J]. 上海交通大学学报, 2012, (12): 1615-1620.]
- [18] Jin YB, Chen JW, Zhou JL, et al. Immunohistochemical analysis of IQGAP1 expression in breast invasive ductal carcinoma [J]. The Journal of Practical Medicine, 2013, 29(5): 703-705. [金宇颺, 陈嘉薇, 周季兰, 等. 乳腺浸润性导管癌中支架蛋白 IQGAP1 免疫组化分析 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(5): 703-705.]
- [19] Wang XX, Li XZ, Zhai LQ, et al. Overexpression of IQGAP1 in human pancreatic cancer [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(5): 540-545.
- [20] Wang XX, Wang K, Li XZ, et al. Targeted knockdown of IQGAP1 inhibits the progression of esophageal squamous cell carcinoma in vitro and in vivo [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96501.
- [21] Tang QY, Wang ZA. Expression and clinical significance of RhoC and IQGAP1 in colon cancer [D]. Bengbu: Bengbu Medical College, 2014. 1-43. [唐秋燕, 王子安.

- RhoC 与 IQGAP1 在结肠癌组织中的表达及临床意义 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2014. 1-43.]
- [22] Xie ZH, Wang MR, Zhan QM, et al. Functional characterization of a novel actin related protein KIAA1522 involved in cell-cell adhesion in esophageal squamous cell carcinoma [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014. 1-111. [谢智慧, 王明荣, 詹启敏, 等. 一种新的介导细胞间粘附的肌动蛋白相关蛋白 KIAA1522 在食管癌中作用及其机制的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014. 1-111.]
- [23] Xia FD, Wang ZL, Chen HX, et al. Differential expression of IQGAP1/2 in hepatocellular carcinoma and its relationship with clinical outcomes [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014, 15(12):4951-4956.
- [24] Chen XY, Zhang JK, Chen X, et al. Expressions of IQGAP1 and Cdc42 in basal-like breast cancer and their clinical significance[J]. Journal of Oncology, 2015, 21(5): 387-391. [陈小悦, 张金库, 陈雪, 等. 基底细胞样型乳腺癌中 Cdc42 和 IQGAP1 的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(5):387-391.]
- [25] Fukuda Y, Kurihara N, Imoto I, et al. CD44 is a potential target of amplification within the 11p13 amplicon detected in gastric cancer cell lines [J]. Genes Chromosom Cancer, 2000, 29(4):315-324.
- [26] Sugimoto N, Imoto I, Fukuda Y, et al. IQGAP1, a negative regulator of cell-cell adhesion, is upregulated by gene amplification at 15q26 in gastric cancer cell lines HSC39 and 40A [J]. J Hum Gene, 2001, 46(1):21-25.
- [27] Nabeshima K, Shimao Y, Inoue T, et al. Immunohistochemical analysis of IQGAP1 expression in human colorectal carcinomas: its overexpression in carcinomas and association with invasion fronts [J]. Cancer Lett, 2002, 176(1):101-109.
- [28] Miyamoto S, Baba H, et al. Changes in E-cadherin associated with cytoplasmic molecules in well and poorly differentiated endometrial cancer[J]. Cancer, 2000, 83(9):1168-1175.
- [29] Nakamura H, Fujita K, et al. Expression pattern of the scaffold protein IQGAP1 in lung cancer[J]. Oncol Rep, 2005, 13(3):427-431.
- [30] Leng SP. Expression and clinical significance of IQGAP1 in lung cancer [J]. China Practical Medicine, 2011, 6(2):60-61. [冷淑萍. IQGAP1 在肺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国实用医药, 2011, 6(2):60-61.]
- [31] Zhou XY, Fang JQ, et al. Bias in meta-analysis [J]. Evidence-based Medicine, 2002, 2(4):216-220. [周旭毓, 方积乾, 等. Meta 分析的常见偏倚 [J]. 循证医学, 2002, 2(4):216-220.]

关于开具版面费发票提供税号的通知

由于营改增的实施,从 2016 年 5 月起,本刊的版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票台头为贵单位名称,需提供贵单位的税号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下!并在本刊投稿网站作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便本刊开具发票;如果您的版面费发票台头是个人,则不需税号。谢谢合作!

《中国肿瘤》编辑部
2016-5-16