

大肠癌疗效及预后相关基因研究进展

周莹, 朱莹杰

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200003)

摘要: 药物疗效及肿瘤的复发转移是影响大肠癌患者预后的主要因素。随着肿瘤分子生物学领域的研究进展, 出现了一些新的相关标志物, 其中研究较多的基因肿瘤标志物, 如 *ras* 基因、*BRAF* 基因、*C-erbB-2* 基因、*MMR* 基因、*PIK3CA*、*PI3K*、*PTEN* 等。这些基因的突变及功能异常均可影响大肠癌的发生、发展、药物疗效及预后, 成为目前研究的热点, 该文就这些基因标志物与大肠癌疗效及预后的关系作一综述。

主题词: 结直肠癌; 分子生物学; 疗效; 预后; 基因; 肿瘤标志物

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)04-0302-05

Research Progress in Treatment Efficacy and Prognosis Related Genes of Colorectal Cancer

ZHOU Ying, ZHU Ying-jie

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200003, China)

Abstract: Medicine efficacy and cancer recurrence or metastasis are the main factors which influence the prognosis of patients with colorectal cancer. With the research progress in oncologic molecular biology, some related new markers appear. Among these markers, gene related tumor markers are more interested in research, such as *ras*, *BRAF*, *C-erbB-2*, *MMR*, *PIK3CA*, *PI3K*, *PTEN*, etc. The mutation and dysfunction of these genes can influence the occurrence, development, treatment efficacy and prognosis in colorectal cancer. So they are becoming the hot spots of research now. In this paper, the relationship of these gene related tumor markers with treatment efficacy and prognosis of colorectal cancer were discussed.

Subject words: colorectal neoplasms; molecular biology; efficacy; prognosis; genes; tumor markers

大肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 随着人民生活水平提高和社会结构老龄化, 大肠癌在我国发病率和死亡率正逐年增高。目前临床上常用的肿瘤标志物对指导大肠癌的检出、治疗及预后等上敏感性和特异性常常不能满足需求。基因组学的进展使我们获得了大量与肿瘤发生、进展或患者预后相关的分子标志物, 使临床上对大肠癌复发转移及药物疗效的有效预测有了新的转机。本文就大肠癌相关基因标志物的研究进展进行如下综述。

1 *ras* 基因

ras 基因是人类肿瘤中最常见的基因家族, 有 3 个亚群(*K-ras*、*H-ras*、*N-ras*), 其中, *K-ras* 对人类肿瘤影响最大, *K-ras* 的突变激活是人类多种肿瘤细胞恶

性转化的主要原因之一^[1]。*K-ras* 基因可能与一些肿瘤的发病和预后相关, 主要在结直肠癌、肺癌和胰腺癌中的突变率比较高。国外有研究表明结直肠癌患者 *K-ras* 基因突变率为 27%~43%^[2]。中国结直肠癌患者中 *K-ras* 基因突变可达 33.57%^[3]。

关于 *K-ras* 基因突变与临床病理参数及预后关系的报道并不统一。Zuo 等^[4]研究认为 *K-ras* 基因突变与肿瘤的分化程度有一定的相关性, 而与患者的总生存期无关, 不是患者预后的指标。而 Chang 等^[5]的研究发现, *K-ras* 基因突变与肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移相关, 且与患者的预后密切相关, 是患者预后的参考指标。刘伟等^[3]收集并评价了 280 例中国结直肠癌患者中 *K-ras* 基因突变状态及其与临床病理参数的关系, 结果表明, *K-ras* 基因突变与患者性别、年龄相关(均 $P < 0.05$), 在大于 60 岁的女性人群中 *K-ras* 基因具有更高的突变率, 而与肿瘤部位、分

化程度、浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移及远处转移无相关性(均 $P>0.05$)。

值得注意的是,检测方法的不同可能会影响检测结果,从而影响试验的最终结论^[6]。目前因各研究结果并不一致,*K-ras* 基因的预后价值并不确定,仍需靠提高检测的准确性及更多更大样本量的临床研究来进一步证实。

与用于判断预后相比,*ras* 基因目前更多的是用于靶向药物的疗效预测。随着靶向治疗药物表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂西妥昔单抗(cetuximab)的问世,结直肠癌的治疗进入了靶向治疗时代。以往的研究显示只有野生型 *K-ras* 基因的患者才能从抗 EGFR 的治疗中获益,而突变型的患者则不能^[7]。但也有研究表明并非所有 *K-ras* 突变型生物学效应都是等效的。De Roock 等^[8]将 2001 年至 2008 年多项临床研究中因化疗耐药而使用西妥昔单抗的 579 例结直肠癌患者进行了联合分析,探讨 *K-ras* 13 密码子突变与其他 *K-ras* 突变型对西妥昔单抗治疗在总生存期、有效率、无进展生存期上的差异。*K-ras* 13 密码子突变 G13D 有 32 例,与其他类型的 *K-ras* 基因突变患者相比,应用西妥昔单抗治疗后有更长的总生存期和更长的无进展生存期。*K-ras* 突变状态(p.G13D 与其他 *K-ras* 突变)和西妥昔单抗治疗的总生存期之间有一个显著的交互作用。在大肠癌细胞体外和小鼠模型实验中 p.G13D 突变的细胞像 *K-ras* 野生型细胞一样对西妥昔单抗是敏感的。这项分析表明,化疗耐药的结直肠癌患者中,相比其他 *K-ras* 基因突变类型,p.G13D 突变的患者应用西妥昔单抗可以获得更长的总生存期和无进展生存期。

当然,正如在论文中讨论的一样,这些发现目前还仅仅停留在假说阶段,仍然需要前瞻性研究来判断 *K-ras* 基因 13 密码子突变者是否真的仍然可以从抗 EGFR 治疗中获益。目前,具有 *K-ras* 基因 13 密码子突变的患者使用抗 EGFR 制剂治疗仍属研究范畴,并未用于常规临床实践。

2 *BRAF* 基因

BRAF 基因与 *K-ras* 基因同属 RAS—RAF—MEK—ERK—MAPK 通路,是 *K-ras* 的下游作用因子。*BRAF* 蛋白的主要功能为有丝蛋白激酶(MAPK)

通路中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,该激酶将帮助信号从 RAS 转导至 MEK1/2,是 RAS—RAF—MEK—ERK—MAPK 信号通路重要的转导因子,位于 MAPK 通路入口处,它将细胞表面的受体和 RAS 蛋白通过 MEK 和 ERK 与核内的转录因子相连接,激活多种因子,参与调控细胞内多种生物学事件,如细胞生长、分化和凋亡等。Souglakos 等^[9]研究了 168 例常规方案治疗的转移性结直肠癌患者,分析基因突变对预后的预测价值,结果发现,原发肿瘤中 *K-ras* 基因突变率达 37%,*BRAF* 基因突变率 8%。*BRAF* 基因突变患者经过一线治疗后的总生存期和无进展生存期显著差于 *K-ras* 突变患者。*K-ras* 和 *BRAF* 突变患者对西妥昔单抗的抗 EGFR 治疗的客观疗效差,而 *BRAF* 突变患者经过西妥昔单抗治疗后的无进展生存时间相对更短。Cappuzzo 等^[10]对 85 例转移性结直肠癌应用西妥昔单抗治疗,其中 5%发生 *BRAF* 突变的病例均原发耐药。Di Nicolantonio 等^[11]检测了 113 例接受西妥昔单抗或帕尼单抗治疗的转移性结直肠癌患者 *BRAF*V600E 突变状态,发现 *BRAF*V600E 突变病例组无一对 EGFR 单克隆抗体有效,其无进展生存率及总生存率都低于 *BRAF* 野生型组。之后更有多组大样本研究^[12,13]结果显示,*BRAF* 基因状态与进展期结直肠癌患者的总生存率及无进展生存率相关,是西妥昔单抗治疗的一个独立影响因素。综合以上研究,可以得出结论:携带突变 *BRAF* 基因的结直肠癌患者不能从 EGFR 抑制剂的治疗中获益。

但也有学者^[14]指出在无 *K-ras* 突变的结直肠癌中,*BRAF* 突变和表皮生长因子受体抑制剂抗药性只有较小关联($P=0.063$),但与预后不良有明显的统计学意义($P<0.001$)。目前公认的指导抗 EGFR 单抗治疗晚期结直肠癌的疗效预测标志物仍是 *K-ras*,若可联合检测 *K-ras* 与 *BRAF* 基因,相信会对晚期结直肠癌患者的治疗及预后有更大意义。

3 *C-erbB-2* 基因

C-erbB-2 也称为 *Her-2* 或 *Neu* 基因,与表皮生长因子受体(EGFR)非常相似,具有酪氨酸磷酸激酶活性,*C-erbB-2* 过度表达可刺激肿瘤细胞恶性生长^[15]。近年来,*C-erbB-2* 成为有希望治疗和预防癌症新的

分子靶点, Antonacopoulou 等^[16]为了评价 C-erbB-2 在大肠癌患者中的表达, 检测了 124 例原发性大肠癌患者的肿瘤组织、异型增生组织及正常肠黏膜组织的 C-erbB-2 表达, 研究发现 C-erbB-2 的水平在疾病进展期和低分化癌中较高, 提示预后不良。

目前国内多项研究均表明 C-erbB-2 基因与肿瘤的浸润、转移及预后存在一定关系。高凤兰^[17]采用免疫组化方法检测了 85 例直肠癌标本中 C-erbB-2 的表达, 并对其与直肠癌预后的关系进行分析。结果显示 C-erbB-2 高表达主要见于直肠癌 Dukes' C、D 期, 提示与直肠癌浸润、转移有明显关系。朱群山等^[18]研究发现大肠癌组织中 C-erbB-2 高表达, 与肿瘤的浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移和分化程度相关, 提示其可能与肿瘤的恶性程度和恶性生物学行为有关。杜伟等^[19]的研究也支持这一结果。

C-erbB-2 基因目前与乳腺癌的相关研究较多, 与消化系统肿瘤的相关研究还不是很充分, 从已有资料来看, C-erbB-2 蛋白在大肠癌组织中高度表达, 可能促进了大肠癌的转移和进展, 对预测大肠癌预后有一定帮助。

4 DNA 错配修复基因(MMR 基因)

结直肠癌的发生是一个涉及多基因改变和多步骤的累积过程, 基因不稳定性在结直肠癌发生中起重要作用。基因不稳定性可有两种形式, 即染色体不稳定性(CIN)和微卫星不稳定性(MSI)。MMR 基因功能缺陷是产生微卫星不稳定的原因。目前已发现的人类 MMR 基因系统有 8 个成员, 分别是 hMSH2、hMIM1、hPMS1、hPMS2、hMSH6(GT-BP)、hMSH3、hMSH4 和 hMSH5。其中与大肠癌有关的基因是前 6 个, 目前研究最多的是 hMSH2、hMLH1 和 hMSH6, 且主要集中在遗传性非息肉病性结肠癌(HNPCC)家系中。

王石林等^[20]为探讨 HNPCC 的临床病理特点和预后, 对 81 例患者组成的 HNPCC 组和 72 例患者组成散发性大肠癌(sCRC)组进行回顾性分析, 结果 HNPCC 组与 sCRC 组相比, 具有发病年龄早、病理分化差、右半结肠多见、多原发癌多见的特点, 但其 5 年生存率好于散发性大肠癌。卢晓晔^[21]等的研究表明: hMSH2 和 hMLH1 缺失与肿瘤组织的分化程度相关, 错配修复功能的缺陷可能导致肿瘤恶性程

度的加重。

为研究在散发性大肠癌中 MMR 状态的预后价值, Park 等^[22]检测了接受原发肿瘤切除的 318 例散发性大肠癌患者的 hMLH1 和 hMSH2 表达, 结果显示 MMR 的状态可能是一个阶段依赖的散发性大肠癌预后因素, MMR 的状态在 I、II 期患者中不是一个统计学意义上的预后因素, 而在 III、IV 期患者中 MMR 缺陷的患者有更长的总生存期。多项研究均表明对 II 期结肠癌患者, 错配修复蛋白缺失是预后良好的标志物, 且不能从 5-Fu 的辅助化疗中获益, 可能还有相反的作用^[23,24]。因此, 从 2010 年以来, NCCN 指南推荐拟行氟尿嘧啶类单药化疗的 II 期结肠患者均应接受 MMR 检测, 如属于错配修复蛋白缺失, 则无需化疗, 单纯观察即可。而对于所有年龄小于 50 岁的结肠癌患者都应当积极考虑进行 MMR 蛋白的检测。错配修复蛋白缺失的另外一个代名词就是众所周知的微卫星高度不稳定性(MSI-H)。一般而言, 癌细胞分化差是预后不良的特征, 但依据 2012 年 V1 版 NCCN 指南, MSI-H 特性肿瘤是个例外, 在依据组织学分化等高危因素来判断 II 期结肠癌是否需要辅助化疗时, 应除外 MSI-H 群体。

5 PIK3CA 和 PTEN

磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)在肿瘤信号转导中起着重要的调节作用。细胞在一系列内外因素的作用下, 通过启动 PI3K/AKT 信号转导通路, 诱导细胞的增殖、分化, 避免细胞发生凋亡。在肿瘤细胞逃避抗癌药物的杀伤过程中, PI3K/AKT 信号转导通路可能起了极其重要的作用^[25]。PIK3CA 是 PI3Ks 家族的关键成员, 其可能通过参与 PI3K/AKT 细胞信号转导途径调节细胞的生长和凋亡, 已被证实是一种原癌基因。PTEN 是近年发现的一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 其蛋白表达产物具有脱磷酸作用, 能使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)的磷酸脱磷酸形成磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸(PIP2), 使其丧失信号功能, 从而阻断 PI3K/AKT 信号通路, 导致细胞增殖的抑制和促进细胞凋亡, 在这一信号通路中 PTEN 起着“分子开关”的作用^[26]。

杨怡等^[27]检测了 60 例大肠癌组织、癌旁正常黏膜组织中的 PTEN 蛋白表达情况。结果显示大肠癌

组织中 PTEN 阳性率为 53.3%(32/60),显著低于正常大肠黏膜组织中的阳性率 100.0%(60/60)。在各组织学类型中,高分化腺癌 PTEN 蛋白阳性表达率最高 73.3%(22/30),显著高于低分化腺癌 27.3%(6/22)。PTEN 蛋白的表达与淋巴结转移有关($P<0.05$)。提示 PTEN 基因的异常改变与大肠癌的发生发展密切相关,可能是大肠癌进一步恶化的标志之一。李扬扬等^[28]的研究表明 PIK3CA 蛋白的表达与大肠癌的分化、淋巴结转移及 TNM 分期有明显的相关性 ($P<0.05$),其高表达多提示预后不良。有研究发现^[29] PTEN 可以通过 PI3K/AKT/VEGF/eNOS 通路调节 VEGF 介导的信号及肿瘤血管的形成,从而影响西妥昔单抗的疗效。PIK3CA 基因突变或 PTEN 失表达是否可成为潜在的 EGFR 单抗疗效预测标志物,仍属于研究性质,其结果用于临床决断时应十分谨慎。

近来关于 PI3K、PIK3CA、PTEN 与肿瘤血管形成的关系成为研究热点,探讨此通路的靶向治疗及抑制剂的潜在益处是非常重要的,或许可以为大肠癌患者带来新的转机。

6 展 望

大肠癌的发生发展是一个涉及多步骤多基因的过程,同一个基因不同密码子的突变,或许就能对患者的预后及药物疗效产生不同的影响,各基因突变之间是否存在关联,我们现在还不得而知,且不同个体的分子分型与遗传背景各不相同,因此,把一个特定突变的存在转换成对预后的判断及特定药物作用的敏感或耐药未免过于简单化。肿瘤信号通路复杂多变,联合检测各基因突变或许能为我们提供更多线索,我们也希望更多理想的分子标志物被发现,以便指导预后,进一步优化和选择治疗方案。

参考文献:

- [1] Shen L. Molecular marker makes tailored target therapy for mCRC treatment[J]. Cancer Research and Clinic, 2008, 20(8): 507-508, 512. [沈琳. 转移性结直肠癌靶向治疗个体化选择[J]. 肿瘤研究与临床, 2008, 20(8): 507-508, 512.]
- [2] Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(4): 1168-1176.
- [3] Liu W, Wang L, Yu YH, et al. Detection of k-ras gene mutations in Chinese patients with colorectal cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2011, 19(13): 1367-1374. [刘伟, 王丽, 余英豪, 等. k-ras 基因在中国结直肠癌患者中的突变状态 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(13): 1367-1374.]
- [4] Zuo YX, Cao J, Zhu GS, et al. Mutations in epidermal growth factor receptor and K-ras in Chinese patients with colorectal cancer[J]. BMC Med Genet, 2010, 11: 34-43.
- [5] Chang YS, Yeh KT, Chang TJ, et al. Fast simultaneous detection of K-RAS mutations in colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2009, 9: 179.
- [6] Wang SX, Xu LF, Wang LM, et al. A comparison between pyrosequencing and dideoxy sequencing for k-ras mutation detection in patients with colorectal cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(5) 339-341. [王树新, 徐林富, 王良明, 等. 焦磷酸测序和双脱氧测序法检测结直肠癌患者 K-ras 基因突变的对比研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(5): 339-341.]
- [7] Soulieres D, Greer W, Magliocco AM, et al. KRAS mutation testing in the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR therapies[J]. Curr Oncol, 2010, 17(1): S31-40.
- [8] De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab[J]. JAMA, 2010, 304(16): 1812-1820.
- [9] Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2009, 101(3): 465-472.
- [10] Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Finocchiaro G, et al. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2008, 99(1): 83-89.
- [11] Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5705-5712.
- [12] Tol J, Dijkstra JR, Klomp M, et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(11): 1997-2009.
- [13] Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(3): 466-474.
- [14] Lanrent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of

- PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35):5924–5930.
- [15] Li YL, Ye ZR, Gong SL, et al. Molecular pathology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002. 207. [李玉林, 叶诸榕, 龚守良, 等. 分子病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 207.]
- [16] Antonacopoulou A G, Tsamandas A C, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer[J]. *Histopathology*, 2008, 3(6):698–706.
- [17] Gao FL. Correlations of C-erbB-2 and nm23 protein expression with prognosis of rectal cancer [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2006, 14(10):1015–1018. [高凤兰. 直肠癌 C-erbB-2、nm23 蛋白表达与预后的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(10):1015–1018.]
- [18] Zhu QS, Chen P, Zhao W. The expression of DcR3 and HER-2/neu in 60 cases with colorectal cancer and its clinical significance [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2011, 17(8):610–613. [朱群山, 陈平, 赵伟. DcR3 和 HER-2/neu 在 60 例大肠癌中表达及临床意义 [J]. 肿瘤学杂志, 2011, 17(8):610–613.]
- [19] Du W, Wang JJ, He J. Relationship between expression of EGFR, c-erbB-2 and VEGF with clinicopathological characteristics in human colorectal carcinoma [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2008, 35(3):191–193. [杜伟, 王杰军, 何金. 大肠癌中 EGFR、c-erbB-2 及 VEGF 的表达与临床病理特征的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35 (3):191–193.]
- [20] Wang SL, Gu GL, Wei XM. Clinicopathological features of hereditary nonpolyposis colorectal cancer; analysis of 20 genealogies in 81 cases [J]. *Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery (Electronic Version)*, 2008, 2(1):51–53. [王石林, 顾国利, 魏学明. 遗传性非息肉病性大肠癌 20 家系 81 例患者临床病理分析[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2008, 2(1):51–53.]
- [21] Lu XY, Luo HL, Qin L. Expression and clinical significance of hMSH2 and hMLH1 in sporadic colorectal cancer[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2011, 32(8):1018–1020. [卢晓晔, 罗惠莉, 覃莉. 散发性结直肠癌组织中 hMSH2 和 hMLH1 的表达及其意义 [J]. 广东医学, 2011, 32(8):1018–1020.]
- [22] Park JW, Chang HJ, Park S, et al. Absence of hMLH1 or hMSH2 expression as a stage-dependent prognostic factor in sporadic colorectal cancers [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(11):2839–2846.
- [23] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(3):247–257.
- [24] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30):4664.
- [25] Xia S, Yu SY. Improving chemotherapy effect of HeLa cells by inhibiting PI3K/Akt signal transduction [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2006, 33(3):156–158. [夏曙, 于世英. 抑制 PI3K/Akt 通路提高 HeLa 细胞化疗效果的实验研究[J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(3):156–158.]
- [26] Li L, Ross AH. Why is PTEN an important tumor suppressor[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 102(6):1368–1374.
- [27] Yang Y, Wu B, Song AL, et al. Expression of tumor suppressor gene PTEN in colorectal cancer tissues[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2009, 17(5):873–875. [杨怡, 吴博, 宋爱玲, 等. PTEN 基因在大肠癌组织中的表达及与病理生物学特征的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(5):873–875.]
- [28] Li YY, Wu SH, Liu LY, et al. Correlation and clinical significance between expression of PIK3CA and drug resistance in colorectal carcinoma tissues [J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(12):933–936. [李扬扬, 吴淑华, 刘鲁英, 等. 大肠癌组织 PIK3CA 蛋白表达及其与大肠癌耐药相关性的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(12):933–936.]
- [29] Ma J, Sawai H, Ochi N, et al. PTEN regulates angiogenesis through PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in human pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 331(1–2):161–171.