

CyclinD1 与 CyclinD3 在非小细胞肺癌中的表达及意义

夏靖华,李维妙,王雪娇,孙 盈,王武平,文苗苗,范亮波,邢 昊,
朱 恺,李小飞,张志培
(第四军医大学唐都医院,陕西 西安 710038)

摘 要: [目的] 探讨细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)与细胞周期蛋白 D3(CyclinD3)在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及临床意义。[方法] 免疫组织化学法检测 CyclinD1、CyclinD3 蛋白在 271 例 NSCLC 及相应正常组织中的表达情况,分析其相关性及其与临床特征的关系。[结果] CyclinD1 和 CyclinD3 定位于细胞质和细胞核中,癌组织与正常组织中阳性表达率差异显著(P 均为 0.000),同一患者癌组织中 CyclinD3 表达高于 CyclinD1。CyclinD1、CyclinD3 蛋白表达在不同性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小及位置、病理分型组中均无统计学差异(P 均 >0.05)。在不同病理分级、临床 TNM 分期及淋巴结是否转移组中,CyclinD1 表达均无统计学差异($P>0.05$),而 CyclinD3 表达差异均显著($P<0.05$)。在总 NSCLC、腺癌、鳞癌中,CyclinD1 和 CyclinD3 表达的相关性检验显示两者均具有正相关性, r 分别为 0.332、0.377、0.308 (P 均为 0.000)。CyclinD1 低表达患者和高表达患者的中位生存时间接近,无统计学差异($P=0.264$); CyclinD3 低表达患者的中位生存时间较高表达者明显延长,差异有统计学意义($P=0.001$)。[结论] CyclinD1 和 CyclinD3 表达可能与 NSCLC 发生相关,但在 NSCLC 发展与转移等恶性生物学行为中,CyclinD3 起重要作用,并可作为评估 NSCLC 恶性生物学行为及预后的参考指标。

主题词: 癌,非小细胞肺;CyclinD1;CyclinD3;免疫组织化学

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)08-0615-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.08.B002

Expressions of CyclinD1 and CyclinD3 in Non-small Cell Lung Cancer Patients and Their Significance

XIA Jing-hua, LI Wei-miao, WANG Xue-jiao, et al.

(Tangdu Hospital, PLA Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expressions of CyclinD1 and CyclinD3 in non-small cell lung cancer(NSCLC) and their significance. [Methods] The expressions of CyclinD3 and CyclinD1 in 271 cases with NSCLC and corresponding normal tissues were detected by immunohistochemical method, and their correlation with clinicopathological features was analyzed. [Results] Positive staining of CyclinD1 and CyclinD3 was observed in cytoplasm and nucleus, and the expression of CyclinD3 was higher than that of CyclinD1 in the same case. The positive expression rates of the CyclinD1 and CyclinD3 proteins in NSCLC were significantly higher than those in the corresponding normal tissue ($P=0.000$). The expressions of CyclinD1 and CyclinD3 were not significantly correlated with gender, age, smoking history, tumor size, location and pathological classification($P>0.05$). There were no significant differences in CyclinD1 expression($P=0.102$, $P=0.987$, $P=0.827$), but were significant differences in CyclinD3 expression ($P=0.001$, $P=0.002$, $P=0.011$) among NSCLCs with different pathological grades, clinical stages and lymph node metastasis. The protein expression levels of CyclinD1 were positively correlated with those of CyclinD3 in NSCLC, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma($r=0.332$, $r=0.377$, $r=0.308$; all $P=0.000$). The median survival time of patients with low expression of CyclinD1 was not different to patients with high expression level ($P=0.2640$). The patients with higher expression CyclinD3 had shorter survival time compared with those with lower expression patients ($P=0.0005$). [Conclusion] The expression of CyclinD1 and CyclinD3 might be associated with the occurrence, development and metastasis of NSCLC, which can be used to evaluate the malignant behavior and prognosis of NSCLC.

Subject words: non-small cell lung cancer; CyclinD1; CyclinD3; immunohistochemistry

通讯作者: 李小飞, 主任医师, 教授, 博士; 第四军医大学唐都医院
胸外科, 陕西省西安市新寺路 569 号(710038); E-mail:
lxfchest@fmmu.edu.cn

张志培, 副教授, 博士; 第四军医大学唐都医院胸外科, 陕西省
西安市新寺路 569 号(710038); E-mail: zpzpy@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2015-12-07; **修回日期:** 2016-03-18

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一^[1],其发生发展涉及多种分子信号转导机制,是一个多因素、多层次的过程。细胞周期失调在肿瘤的发生发展过程中起着关键性作用,其中细胞周期蛋白 D (CyclinD) 是启动 G₁/S 期转换的重要调控因子,已证实与多种肿瘤的发生发展相关^[2]。CyclinD1 是目前研究最多的细胞周期蛋白,已证实是一种原癌基因,其基因结构和功能异常与卵巢癌^[3]、结肠癌^[4]、食管癌^[5,6]、乳腺癌^[7]等多种肿瘤的发生发展密切相关。国内外关于 CyclinD1 过表达影响 NSCLC 的研究已有报道^[8,9],但 CyclinD1 与 NSCLC 预后关系的研究结果不完全一致^[10-14]。近年来,CyclinD3 的失调在肿瘤发病过程中的作用越来越受到广大研究者的重视,成为肿瘤遗传学、肿瘤病因学等众多领域中一个新的研究热点。Usuda 等^[15]的报道中推测 CyclinD3 可能与 NSCLC 的发展相关。基于已有研究结论和存在的争议,本文检测 NSCLC 中 CyclinD1 和 CyclinD3 蛋白表达,为寻找与 NSCLC 发生发展密切相关的 CyclinD 及可靠的预后标志物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 标本来源

收集 2006 年 3 月至 2011 年 12 月第四军医大学唐都医院胸腔外科手术切除的 NSCLC 组织及癌旁正常组织 271 例,其中正常组织为取自癌旁 5cm 以上且病理检查为正常形态的肺组织。所有患者术前均未接受化疗、放疗及其他抗癌治疗。其中男性 204 例,女性 67 例,年龄 30~81 岁,中位年龄 61 岁;根据 WHO 组织学分类、分级,腺癌 115 例(高分化 9 例,中分化 83 例,低分化 23 例),鳞癌 156 例(高分化 6 例,中分化 102 例,低分化 48 例);有淋巴结转移者 149 例,无淋巴结转移者 122 例。根据国际抗癌联盟(UICC)肺癌 TNM 分期标准,Ⅰ期 69 例、Ⅱ期 101 例、Ⅲ期 98 例、Ⅳ期 3 例。本研究已通过第四军医大学唐都医院伦理委员会批准,所有入组患者或其家属均已签署书面知情同意书。

1.2 试剂

EnVision™ 两步法免疫组化试剂盒购自西安基因公司 DAKO 产品。CyclinD1 蛋白抗体为 GeneTex 商品化鼠源性抗体,CyclinD3 蛋白抗体为 Cell Sig-

nalng 商品化鼠源性抗体。

1.3 免疫组织化学法及结果判断

组织经 10% 中性福尔马林溶液固定,常规脱水、透明、包埋后,切成 4μm 切片。二甲苯脱蜡,梯度浓度乙醇水化;3mol/L 尿素消化;柠檬酸缓冲液微波修复 20min,冷却至室温;3% 的 H₂O₂ 溶液阻断内源性过氧化物酶;10% 山羊血清封闭 30min;加一抗 4℃ 孵育过夜;37℃ 复温;加二抗,37℃ 恒温反应 30min (除血清封闭外,其余各步均需用 PBS 漂洗 3min×3);DAB 显色 5~10min。苏木精复染 5min,1% 盐酸乙醇分化,水洗返蓝,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,光镜下观察。每张切片于高倍镜 (Envision ×400) 下随机取 5 个不同视野。用已知阳性表达的组织作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为空白对照。

所有切片均经 2 位有经验的病理医师采用双盲法阅片^[16],用阳性细胞染色强度和阳性细胞在癌细胞中的比例来判定染色结果。①以染色强度评分:无显色为 0 分,浅黄色或黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。②以染色细胞的阳性比例评分为:<5% 为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。①、②两项积分相乘,积分 0~2 分为阴性(-),1~4 分为弱阳性(+),5~8 分为阳性(++),9~12 分为强阳性(+++)。在生存分析中将(-)和(+)划分为低表达,(++)和(+++)划分为高表达。

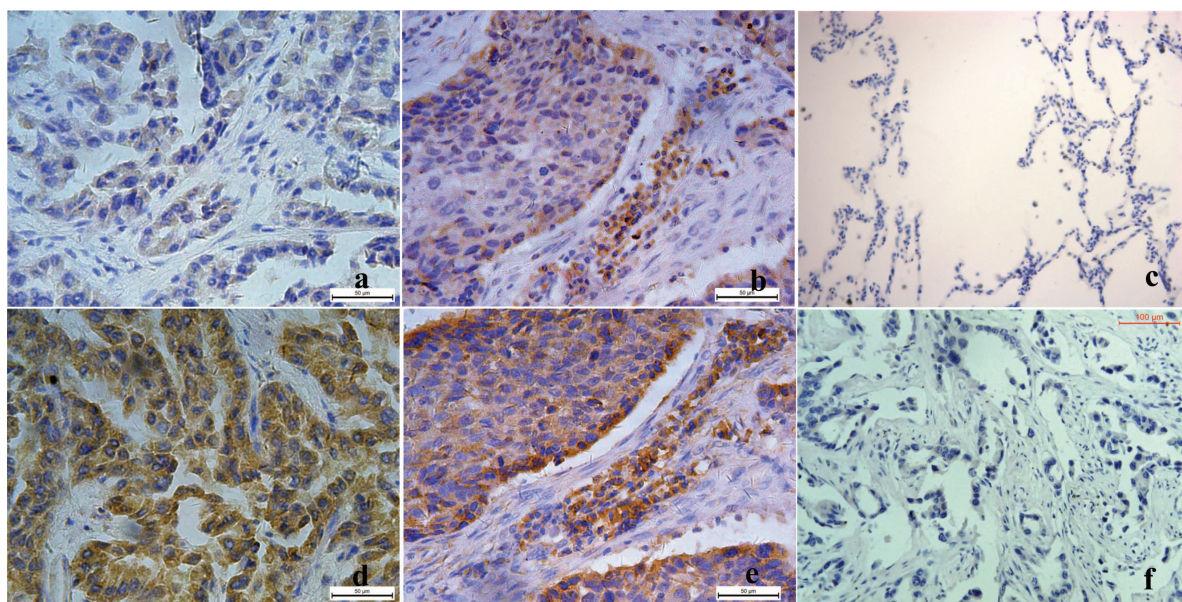
1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 对免疫组化结果数据进行统计学分析。CyclinD1、CyclinD3 在 NSCLC 组织和正常组织中表达的差异性用 Wilcoxon(W) 检验;在组织病理分型、淋巴结是否转移中的表达差异性用 Mann-Whitney U 秩和检验;在组织病理分级及临床 TNM 分期中的表达差异性用 Kruskal-Wallis H 秩和检验;两者表达的相互关系用 Spearman 秩相关检验,以 *r* 表示秩相关系数。应用 GraphPad Prism 分析软件 Log-rank(Mantel-Cox) 检验进行生存分析。

2 结果

2.1 CyclinD1、CyclinD3 的定位及其在 NSCLC 组织与正常组织中的表达

在 NSCLC 中 CyclinD1 和 CyclinD3 主要定位于



Note: a, d: adenocarcinoma (Envision $\times 400$); b, e: squamous carcinoma (Envision $\times 400$); a, b: CyclinD1 positive expression; d, e: CyclinD3 positive expression; c: CyclinD3 negative expression in normal tissues (Envision $\times 200$); f: blank (Envision $\times 200$).

Figure 1 Expressions of CyclinD1 and CyclinD3 in NSCLC tissues

细胞质和细胞核中,同一癌组织中 CyclinD3 染色强于 CyclinD1 (Figure 1)。CyclinD1 和 CyclinD3 在 NSCLC 中阳性率分别为 66.05% (179/271)、86.34% (234/271), 相应正常组织阳性率分别是 4.05% (11/271)、12.55% (34/271); CyclinD1、CyclinD3 在腺癌、鳞癌中的阳性率分别为 66.09% (76/115)、91.30% (105/115)、66.03% (103/156)、82.69% (129/156), 相应正常组织阳性率分别是 4.35% (5/115)、9.52% (10/115)、3.84% (6/156)、15.38% (24/156)。经统计学分析, CyclinD1 和 CyclinD3 在肺癌组织和正常组织中表

达均具有显著性差异, P 均为 0.000 (Table 1, 2)。

2.2 CyclinD1、CyclinD3 在 NSCLC 临床病理分组中表达的差异性

CyclinD1、CyclinD3 表达在不同性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小及位置、病理分型组中, 均无统计学差异 (P 均 > 0.05); 在不同病理分级组间, CyclinD1 表达均无统计学差异 ($P=0.102$), 而 CyclinD3 表达差异极显著 ($P=0.000$); 在 NSCLC 临床 TNM 分期组中, CyclinD1 的表达无差异性 ($P=0.987$), CyclinD3 的表达差异性显著 ($P=0.002$); 在淋巴结转移与未转移组

Table 1 Expression of CyclinD1 in tumor tissues and normal tissues

Normal tissues	NSCLC							Adenocarcinoma							Squamous cell carcinoma						
	-	+	++	Total	Z	P		-	+	++	Total	Z	P		-	+	++	Total	Z	P	
-	92	151	17	260	-12.840	0.000		39	66	5	110	-8.468	0.000		53	85	12	150	-9.672	0.000	
+	0	0	11	11				0	0	5	5				0	0	6	6			
Total	92	151	28	271				39	66	10	115				53	85	18	156			

Table 2 Expression of CyclinD3 in tumor tissues and normal tissues

Normal tissues	NSCLC							Adenocarcinoma							Squamous cell carcinoma						
	-	+	++	+++	Total	Z	P	-	+	++	+++	Total	Z	P	-	+	++	+++	Total	Z	P
-	36	92	103	6	237	-13.699	0.000	10	43	48	4	105	-9.184	0.000	26	49	55	2	132	-10.186	0.000
+	1	4	27	1	33			0	1	9	0	10			1	3	18	1	23		
++	0	0	1	0	1			0	0	0	0	0			0	0	1	0	1		
Total	37	96	131	7	271			10	44	57	4	115			27	52	74	3	156		

中,CyclinD1 的表达无差异性($P=0.827$),CyclinD3 表达的差异性显著($P=0.011$)(Table 3)。

2.3 CyclinD1 和 CyclinD3 在 NSCLC 组织中蛋白表达相关性检验

经 Spearman 秩相关检验,在总 NSCLC、腺癌、鳞癌组织中 CyclinD1 和 CyclinD3 蛋白表达秩相关系

数 r 分别是 0.332、0.377、0.308(P 均为 0.000),即两者存在正相关性(Table 4)。

2.4 CyclinD1 和 CyclinD3 表达程度与 NSCLC 患者生存分析

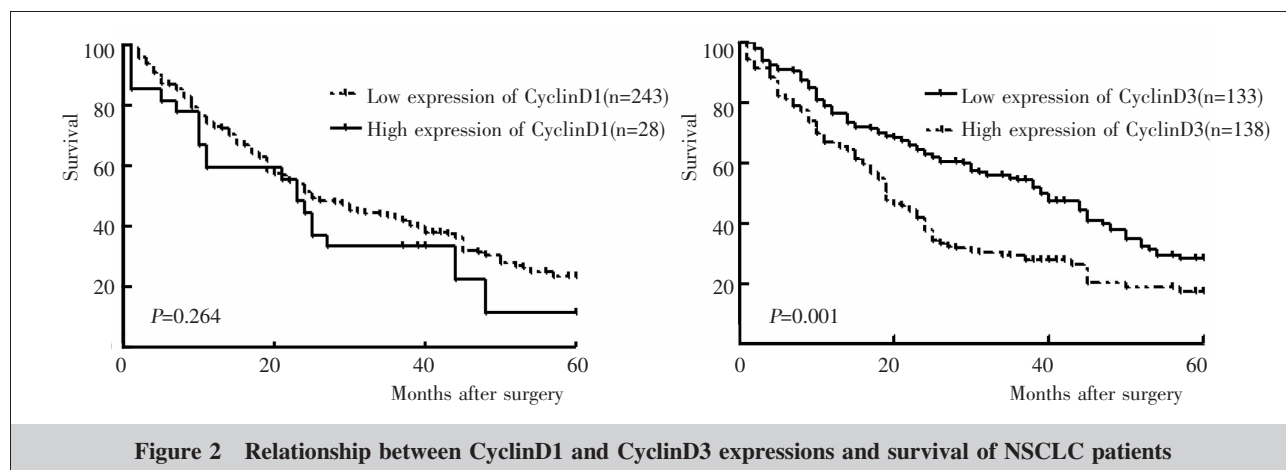
28 例高表达 CyclinD1 的 NSCLC 患者,中位生存时间为 23 个月,243 例低表达 CyclinD1 的

Table 3 Expressions of CyclinD1 and CyclinD3 in different features of NSCLC

Groups	N	CyclinD1					CyclinD3					
		-	+	++	Z/χ^2	P	-	+	++	+++	Z/χ^2	P
Gender												
Male	204	71	113	20	-0.625	0.532	30	76	95	3	-1.896	0.058
Male	67	21	38	8			7	20	36	4		
Age(years)												
≤61	139	46	82	11	-0.274	0.784	20	52	66	1	-1.144	0.253
>61	132	46	69	17			17	44	65	6		
Smoking												
Yes	173	56	97	20	-0.274	0.784	27	64	79	3	-1.792	0.073
No	98	36	54	8			10	32	52	4		
Tumor size(cm)												
≤5	139	50	81	8	-1.593	0.111	13	60	63	3	-0.315	0.753
>5	132	42	70	20			24	36	68	4		
Tumor position												
Periphery type	94	29	56	9	-0.532	0.594	9	31	52	2	-1.637	0.102
Central type	177	63	95	19			28	65	79	5		
Pathological types												
Adenocarcinoma	115	39	66	10	-0.289	0.773	10	44	57	4	-1.244	0.214
Squamous cell carcinoma	156	53	85	18			27	52	74	3		
Differentiation grade												
High	15	9	5	1	4.574	0.102	7	7	1	0	26.382	<0.001
Middle	185	59	112	14			24	74	83	4		
Low	71	24	34	13			6	15	47	3		
TNM stages												
I	69	23	41	5	0.136	0.987	6	32	29	2	14.575	0.002
II	101	33	58	10			25	33	41	2		
III	98	35	50	13			6	31	58	3		
IV	3	1	2	0			0	0	3	0		
Lymph node metastasis												
Yes	149	55	74	20	-0.219	0.827	20	42	80	7	-2555	0.011
No	122	37	77	8			17	54	51	0		

Table 4 Relationship of CyclinD1 and CyclinD3 expressions in NSCLC,adenocarcinoma and squamous cell carcinoma tissues

CyclinD1	CyclinD3																							
	NSCLC								Adenocarcinoma								Squamous cell carcinoma							
	N	-	+	++	+++	<i>r</i>	<i>P</i>	N	-	+	++	+++	<i>r</i>	<i>P</i>	N	-	+	++	+++	<i>r</i>	<i>P</i>			
-	92	24	39	29	0			39	7	21	11	0			53	17	18	18	0					
+	151	10	52	87	2	0.332	0.000	66	2	21	41	2	0.377	0.000	85	8	31	46	0	0.308	0.000			
++	28	3	5	15	5			10	1	2	5	2			18	2	3	10	3					
Total	271	37	96	131	7			115	10	44	57	4			156	27	52	74	3					



NSCLC 患者,中位生存时间为 25 个月,两者中位生存时间接近,无统计学差异($P=0.264$);138 例高表达 CyclinD3 的 NSCLC 患者,中位生存时间为 19 个月,133 例低表达 CyclinD3 的 NSCLC 患者,中位生存时间为 39 个月,低表达 CyclinD3 的 NSCLC 患者较高表达 CyclinD3 者,生存时间明显延长,具有统计学差异($P=0.001$)(Figure 2)。

3 讨 论

细胞周期是保证细胞进行生命活动的基本过程,细胞周期蛋白(Cyclin)是一类对细胞周期起关键调控作用的蛋白。已证实 CyclinD 在肿瘤的发病中起重要作用,包括三个亚型:CyclinD1、CyclinD2 和 CyclinD3。CyclinD1 和 CyclinD3 分别由 295 个和 292 个氨基酸组成^[9,17],有 53.1%~63.5%的氨基酸完全相同,具有既相对独立又相互补充的功能^[18-20]。CyclinD1 和 CyclinD3 在不同组织和细胞中呈现表达差异,Yu 等^[21]的研究发现在胃癌中过表达 CyclinD1 与病理变化无关联,但 CyclinD3 过表达却与恶性肿瘤存在明显相关性。目前,CyclinD1 和 CyclinD3 在 NSCLC 发生发展中的作用尚未明确,本文应用免疫组织化学法对其进行检测,分析其在 NSCLC 中的作用。

本研究 271 例 NSCLC 组织 CyclinD1 表达阳性率为 66.05%,与已有报道^[14,22]吻合,较正常组织的 4.05%明显高,具有统计学差异,提示 CyclinD1 是 NSCLC 组织和相应正常组织的差异蛋白,CyclinD1 可能与 NSCLC 的发生相关。CyclinD1 表达在

NSCLC 各临床病理分组中均无统计学差异,即 CyclinD1 表达与临床病理特征不相关。CyclinD1 表达阳性强度并未随 NSCLC 细胞分化程度降低而增强、也未随 TNM 分期的增高而增强,且有淋巴结转移时 CyclinD1 表达强度未增强,提示 CyclinD1 表达可能与 NSCLC 的发展不相关,Betticher 等^[23]也提出 CyclinD1 过表达是 NSCLC 发生的一个早期分子事件。

CyclinD3 在 NSCLC 组织中表达的阳性率为 86.34%,较正常组织(12.55%)明显高,具有统计学差异,提示 CyclinD3 是 NSCLC 组织和相应正常组织的差异蛋白,CyclinD3 可能与 NSCLC 的发生相关。CyclinD3 表达在 NSCLC 患者不同性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、肿瘤位置及病理类型分组中均无统计学差异,即 CyclinD3 表达与上述临床病理特征均不相关。在病理分级组中,低分化细胞中表达的阳性程度高,即 CyclinD3 在 NSCLC 中的表达强度与细胞分化程度呈负相关趋势,提示 CyclinD3 高表达可能促进 NSCLC 细胞增殖与分化。在临床 TNM 分期间,CyclinD3 表达的阳性强度随临床 TNM 分期的增高而增强,进一步说明 CyclinD3 高表达可能会促进 NSCLC 细胞增殖,也可能促进癌细胞侵袭与转移;在 NSCLC 组织淋巴结转移组中 CyclinD3 表达阳性率和阳性强度较未转移组更高,更进一步说明 CyclinD3 高表达可能促进 NSCLC 侵袭和转移。有报道 CyclinD3 与肿瘤的发生相关,而且与肿瘤的转移、预后也密切相关^[24-26]。

Spearman 秩相关检验 CyclinD1 和 CyclinD3 在总 NSCLC 样本、腺癌、鳞癌中的秩相关系数 r 分别是 0.332、0.377、0.308(P 均 <0.001),两者表达存在

正相关性。提示, CyclinD1 和 CyclinD3 表达可能会相互影响, 其在功能上可能具有协同作用。据文献报道 CyclinD1 和 CyclinD3 在功能上存在冗余性和互补性^[18-20]。

生存分析结果显示, 低表达和高表达 CyclinD1 的 NSCLC 患者中位生存时间无统计学差异; 低表达 CyclinD3 的 NSCLC 患者较高表达者中位生存期明显延长, 具有显著性差异。提示 CyclinD3 过表达可能降低 NSCLC 肺癌患者的生存期, 很可能是 NSCLC 发生发展的风险因子。

本文检测了 271 例 NSCLC 组织和相应正常组织中 CyclinD1 和 CyclinD3 的表达。统计学分析得出 CyclinD1 和 CyclinD3 是 NSCLC 组织和相应正常组织的差异蛋白, 可能在 NSCLC 发生过程中起作用; 临床病理特征分析结果显示 CyclinD3 过表达可能在促进 NSCLC 发生发展过程中起作用; 生存分析结果进一步证实高表达 CyclinD3 会降低 NSCLC 患者生存时间, 可能是 NSCLC 预后的标志物。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Sahar L, Portier KM, et al. Cancer death rates in US congressional districts[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(5):339-344.
- [2] Choi YJ, Li X, Hydbring P, et al. The requirement for cyclinD function in tumor maintenance[J]. Cancer Cell, 2012, 22(4):438-451.
- [3] Masamha CP, Benbrook DM. CyclinD1 degradation is sufficient to induce G1 cell cycle arrest despite constitutive expression of cyclinE2 in ovarian cancer cells [J]. Cancer Res, 2009, 69(16):6565-6572.
- [4] Ogino S, Noshio K, Irahara N, et al. A cohort study of cyclinD1 expression and prognosis in 602 colon cancer cases [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(13):4431-4438.
- [5] Ishikawa T, Furihata M, Ohtsuki Y, et al. CyclinD1 over-expression related to retinoblastoma protein expression as a prognostic marker in human oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 1998, 77(1):92-97.
- [6] Li H, Xiao W, Ma J, et al. Dual high expression of STAT3 and cyclinD1 is associated with poor prognosis after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11):7989-7998.
- [7] Chung J, Noh H, Park KH, et al. Longer survival in patients with breast cancer with cyclin d1 over-expression after tumor recurrence: longer, but occupied with disease [J]. J Breast Cancer, 2014, 17(1):47-53.
- [8] Xu C, Wu C, Xia Y, et al. WT1 promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer cell lines through up-regulating cyclin D1 and p-pRb in vitro and in vivo [J]. PLoS One, 2013, 8(8):e68837.
- [9] Gautschi O, Hugli B, Zieqler A, et al. CyclinD1 (CCND1) A870G gene polymorphism modulates smoking-induced lung cancer risk and response to platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients[J]. Lung Cancer, 2006, 51(3):303-311.
- [10] Esposito V, Baldi A, De Luca A, et al. Cell cycle related proteins as prognostic parameters in radically resected non-small cell lung cancer[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(7):734-739.
- [11] Zhang LQ, Jiang F, Xu L, et al. The role of cyclin D1 expression and patient's survival in non-small-cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(3):188-195.
- [12] Luo JK, Xing SY. Change of expression of TC-1, CyclinD1 and β -catenin in non-small cell lung cancer and its meaning [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(20):2723-2725. [罗建奎, 邢时云. 非小细胞肺癌组织中 TC-1、CyclinD1、 β -catenin 蛋白表达的变化及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(20):2723-2725.]
- [13] Liu HX, Bai YF, Wu XX, et al. Expression and clinical significance of protocadherin9 and cyclinD1 in non-small cell lung cancer patients [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(19):1508-1512. [刘换新, 白义凤, 吴晓霞, 等. 非小细胞肺癌组织 PCDH9 和 CyclinD1 表达及其临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(19):1508-1512.]
- [14] Xie J, He Y. Expression and clinicopathological significances of cyclinD1 in primary non-small cell lung cancer [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2010, 15(4):498-500. [谢军, 何云. 非小细胞肺癌中 CyclinD1 表达及其临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(4):498-500.]
- [15] Usuda H, Saito T, Emura I, et al. Immunohistochemistry of cyclinD3 in pulmonary carcinomas[J]. Virchows Arch, 1996, 428(3):159-163.
- [16] Sun Y, Li WM, Pang SN, et al. The correlation between the expression of Fnl4 and epidermal growth factor receptor (EGFR) 19-Del in Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR exon 19 deletion and their clinical significance [J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21(3):206-211. [孙盈, 李维妙, 庞赛男, 等. EGFR 19 缺失突变的非小细胞肺癌中 Fnl4 表达与 EGFR 19 缺失的相

- 关性及临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 206-211.]
- [17] Motokura T, Bloom T, Kim HG, et al. A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene [J]. Nature, 1991, 350(6318): 512-515.
- [18] Ciemerych MA, Kenney AM, Sicinska E, et al. Development of mice expressing a single D-type cyclin [J]. Genes Dev, 2002, 16(24): 3277-3289.
- [19] Kozar K, Ciemerych MA, Rebel VI, et al. Mouse development and cell proliferation in the absence of D-cyclins[J]. Cell, 2004, 118(4): 477-491.
- [20] Carthon BC, Neumann CA, Das M, et al. Genetic replacement of cyclinD1 function in mouse development by cyclinD2[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(3): 1081-1088.
- [21] Yu J, Miehke S, Ebert MP, et al. Expression of cyclin genes in human gastric cancer and in first degree relatives [J]. Chin Med J(Engl), 2002, 115(5): 710-715.
- [22] Zhang GR. Relationship between expression of cyclinD1 and prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Sichuan Medical Journal, 2004, 25(2): 154-155. [张桂蓉. CyclinD1 与非小细胞肺癌患者预后的关系[J]. 四川医学, 2004, 25(2): 154-155.]
- [23] Betticher DC, Heighway J, Thatcher N, et al. Abnormal expression of CCND1 and RB1 in resection margin epithelia of lung cancer patients[J]. Br J Cancer, 1997, 75(12): 1761-1768.
- [24] Huang B, Li H, Huang L, et al. Clinical significance of microRNA 138 and cyclin D3 in hepatocellular carcinoma [J]. J Surg Res, 2015, 193(2): 718-723.
- [25] Ito Y, Takeda T, Wakasa K, et al. Expression and possible role of cyclinD3 in human pancreatic adenocarcinoma[J]. Anticancer Res, 2001, 21(2A): 1043-1048.
- [26] Filipits M, Jaeger U, Pohl G, et al. CyclinD3 is a predictive and prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(3): 729-933.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

《肿瘤学杂志》网址:<http://www.chinaoncology.cn>

如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。