

http://www.journals.zju.edu.cn/med

癌相关成纤维细胞与肿瘤细胞相互作用 对肿瘤发生发展的影响

武剑, 邓红 综述

(浙江大学医学院病理学教研室, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 间质细胞与细胞外基质成分构成的肿瘤微环境对肿瘤细胞的生长、浸润和转移具有重要作用。特征性间质改变通常伴随甚至先于上皮细胞的恶变。这一过程中的关键成分——活化的成纤维细胞, 又称为肌成纤维细胞或者癌相关成纤维细胞, 是肿瘤间质中数量最丰富的细胞类型, 它们通过细胞与细胞间相互接触, 在各种可溶性因子的媒介作用下, 促进上皮细胞恶性转化。文中主要介绍癌相关成纤维细胞及其在肿瘤发生发展中的作用。

[关键词] 成纤维细胞; 肿瘤; 癌相关成纤维细胞; 肌成纤维细胞; 细胞间相互作用; 生长因子; 综述
[中图分类号] R 730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2008)02-0212-06

Interaction of cancer-associated fibroblasts and tumor cells in carcinogenesis

WU Jian, DENG Hong (*Department of Pathology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

[Abstract] Tumor microenvironment is composed of mesenchymal cells and extracellular matrix components, which plays an important role in the growth, invasion and metastasis of tumor cells. Characteristic changes of stroma are usually accompanied with the malignant transformation of epithelial cells even ahead. The key component in the process- activated fibroblasts, also known as myofibroblasts, or cancer-associated fibroblasts (CAF), is the most abundant cells in tumor stroma. They promote the malignant transformation of epithelial cells through cell-cell communication via various soluble factors. This article reviews cancer-associated fibroblasts and their role in tumor development.

[Key words] Fibroblasts; Neoplasms; CAFs; Myofibroblast; Intercellular interaction; Growth factor; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2008, 37(2):212-217.]

在过去几十年的时间里,对肿瘤发生与演进的研究已经取得了重大进步。间质细胞与细胞外基质构成的肿瘤微环境在肿瘤形成发展过程中扮演重要的角色。肿瘤细胞的间质微环境不同于正常组织,称为“反应性间质”^[1]。其显著特征为:细胞外基质(extracellular matrix,

收稿日期:2007-11-14 修回日期:2008-01-19

作者简介:武剑(1981—),女,在读硕士研究生,病理学与病理生理学系。

通讯作者:邓红(1964—),博士,副教授,硕士生导师,主要从事分子肿瘤研究;E-mail: hongdeng@zju.edu.cn

ECM)成分改变;微血管密度增加和炎细胞数量增多;出现活化的成纤维细胞^[2]。这些活化的成纤维细胞被称为肌成纤维细胞(myofibroblasts)或癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated-fibroblasts, CAFs)^[3]。在对多种类型的上皮肿瘤,包括乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和肺癌等的研究中发现,癌相关成纤维细胞决定上皮细胞的命运,促进上皮细胞的恶性转变^[4],在促进肿瘤发生和演进过程中起到了不可忽视的作用。

1 癌相关成纤维细胞

肿瘤的形成过程与组织损伤修复过程具有明显的相似性,包括炎症细胞浸润、血管密度增加、结缔组织增多以及出现活化的成纤维细胞^[5]。在损伤修复过程中,成纤维细胞参与了肉芽组织的形成,并活化为肌成纤维细胞^[6]。肿瘤间质中活化的成纤维细胞称为肌成纤维细胞或CAF_s^[4]。

1.1 CAFs的形态 CAFs在形态上是一种核不规则的大梭形细胞,核切迹较明显,胞浆丰富,胞质内有肌丝和丰富的粗面内质网,表达平滑肌细胞的标志物 α -SMA和间叶细胞的标志物波形蛋白(vimentin)^[4]。

1.2 CAFs的起源 关于CAF_s的起源目前有以下几种理论:①来源于间质成纤维细胞^[7]。②来源于血管床。研究发现,肌成纤维细胞与血管平滑肌细胞和血管周细胞有明显的相似之处^[4]。③来源于上皮性肿瘤细胞。近期的一些研究表明,上皮性肿瘤细胞本身能够通过“上皮-间质转化”(epithelial-mesenchymal transition, EMT)转化为间质细胞^[8]。④来源于骨髓的CD₄⁺细胞^[9]。⑤多种细胞起源。用乳腺癌细胞与成纤维细胞建立体内体外模型,结果表明,大多数CAF_s来源于周围间质的成纤维细胞,小部分来源于血管平滑肌细胞,更少的一部分来源于血管周细胞^[10]。

1.3 CAFs的形成 CAF_s可以通过组织损伤或肿瘤组织产生的不同的刺激因子作用后形成。刺激因子包括生长因子、活性氧簇、补体因子和细胞外基质成分^[11]。生长因子包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF

β)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)^[11]等。此外,还可直接通过细胞间通信,如通过细胞间粘附因子1(ICAM1)、血管细胞粘附分子1(VCAM1)^[12]与细胞相互接触来实现。活化后的CAF_s分泌降解ECM蛋白酶,如基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶3(MMP-3)、基质金属蛋白酶9(MMP-9),改变ECM成分;同时还可以分泌大量的生长因子,如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)等,这些因子作用于邻近的上皮细胞,诱导增殖信号^[13]。

2 CAFs与肿瘤细胞之间相互作用

体内外研究表明CAF_s与邻近的肿瘤细胞之间存在相互作用。体外实验发现,正常的成纤维细胞可以抑制肿瘤细胞生长,促进肿瘤细胞分化,使其恶性表型消失;CAF_s对肿瘤细胞却有显著的刺激作用,CAF_s与肿瘤细胞共培养时,能明显地刺激肿瘤细胞生长。体内实验发现,把肿瘤细胞与正常的卵巢间质细胞共同注射到小鼠体内,肿瘤细胞的生长明显被抑制^[14];把CAF_s与弱致瘤性或无致瘤性的人类肿瘤细胞共同注射于小鼠体内后,发现CAF_s可以缩短肿瘤形成的时间,加速肿瘤形成^[4]。还有实验表明,CAF_s还可以降低肿瘤形成所需的转化细胞的数量^[4]。

2.1 肿瘤细胞对CAF_s的作用 肿瘤细胞对CAF_s的作用主要通过细胞因子实现。TGF- β 、PDGF、IGF和集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)等因子都能诱导间质反应^[4]。其中TGF- β 、PDGF、IGF和细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)被认为是肿瘤形成过程中的关键因子。

2.1.1 TGF- β 对 CAFs 的作用: TGF- β 是上皮细胞生长和迁移的潜在抑制剂,在肿瘤形成早期诱导细胞凋亡和阻滞肿瘤细胞周期,刺激间质细胞的迁移、增生和收缩,增加细胞外基质成分如胶原、粘蛋白、纤维连接蛋白、血小板反应蛋白、骨桥蛋白、骨连蛋白、蛋白酶抑制剂等。研究表明,TGF- β 刺激成纤维细胞发生特征性的形态改变并上调 α -SMA 的表达,转化成纤维细胞为 CAFs^[15]。在肿瘤发展的后期,由于肿瘤细胞对 TGF- β 产生了抵抗,或者由于受体、信号通路等其它原因,使得 TGF- β 失去了对肿瘤细胞的抑制作用^[16],并进而改变间质成分,促进血管形成,降低机体免疫识别,这对肿瘤的浸润发展有重要作用。

2.1.2 PDGF 对 CAFs 的作用: PDGF 是由 PDGF-AA、-BB、-CC 和-DD 4 条多肽链组成的生长因子家族^[17],其受体是一种跨膜糖蛋白,具有酪氨酸蛋白激酶活性,由两种亚单位 α 及 β 构成。受体与其配体结合后促使两个受体分子形成二聚体,从而发挥生物学效应。

大多数实体肿瘤细胞分泌 PDGF 配体,但却缺少相应受体,PDGF 受体在 20%~90% 的实体肿瘤间质成纤维细胞中表达^[4],配体对间质细胞来说是潜在的促有丝分裂源和化学趋化剂^[17],与成纤维细胞起源的增生紊乱相关^[4],在肿瘤间质形成中具有重要作用。研究发现^[18],PDGF 能够诱导 α -SMA 的表达,促进 CAFs 的形成和聚集。PDGF 本身能诱导成纤维细胞分泌基质成分和生长因子,如 IGF-1、HGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和 内皮素 3(ET3)。这些生长因子能调节肿瘤生长和肿瘤微环境。

2.1.3 IGF 对 CAFs 的作用: 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)主要包括 IGF-1 和 IGF-II,是一类广谱性的促生长因子,其化学结构与胰岛素类似。IGF 在组织或血液中均与 IGF 结合蛋白(IGF-binding protein)相结合,以复合物的形式存在。IGF 与胚胎分化、个体发育密切相关,参与糖、脂肪和蛋白质代谢,同时在肿瘤的浸润转移过程中起了重要作用。

研究发现,IGF-1 能够促进成纤维细胞增殖生活化成肌成纤维细胞^[19]。IGF-1 协同 TGF 的作用促进成纤维细胞活化为肌成纤维细胞^[20]。在结肠肿瘤组织中,IGF-1 和 IGF-II 的过表达能增加 MMP-7 的表达^[21],MMP-7 能够促进结肠肌成纤维细胞增生和迁移^[22],促进肿瘤浸润、转移。

2.1.4 EMMPRIN 对 CAFs 的作用: EMMPRIN 是一种相对分子质量约 58 000 的跨膜糖蛋白,是免疫球蛋白超家族的成员之一,是肿瘤细胞的表面含量丰富的粘附因子。人类的 EMMPRIN 基因位于 19q13.3,编码产生一种由 248 个氨基酸组成的蛋白质。

研究发现,EMMPRIN 能诱导 α -SMA 的表达,促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,从而促进肿瘤恶性转变^[23]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)能降解 ECM 中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在恶性肿瘤的浸润和转移过程中起着关键作用。正常的成纤维细胞仅产生极少量的 MMPs,研究证实^[24],肿瘤组织中肿瘤细胞能够通过分泌 EMMPRIN,刺激周围成纤维细胞产生大量 MMPs,例如 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-11 和 MT-MMPs (Membrane type-MMPs),有助于肿瘤的浸润和转移。

2.2 CAFs 对肿瘤的作用

2.2.1 CAFs 在肿瘤形成中的作用: CAFs 能够诱发肿瘤形成,在肿瘤形成的阶段起了重要的作用。实验表明^[25],正常的成纤维细胞对于维持上皮细胞的稳态有重要作用,而 CAFs 能够诱导和促进上皮细胞发生瘤性转变。在对乳腺癌、恶性黑色素瘤、家族性肠息肉病、视网膜母细胞瘤和 Wilm 瘤病人分离的表皮成纤维细胞体外实验中发现,成纤维细胞的增殖能力增强,成纤维细胞生物学行为的变化会增加肿瘤形成的几率^[26]。分离原发肿瘤部位的成纤维细胞与 CAFs,分别与前列腺上皮细胞共同移植到小鼠体内,发现只有 CAFs 能够诱导肿瘤的形成^[27]。

2.2.2 CAFs 在肿瘤血管生成中的作用: CAFs 可以通过与肿瘤细胞之间的相互作用促

进肿瘤的血管生成,进而提高肿瘤的恶性程度。间质细胞源性因子(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)是成纤维细胞分泌的一种趋化因子,其受体 CXCR4 在多种肿瘤细胞中表达。CXCR4 是一种 G 蛋白偶联受体, SDF-1/CXCR4 这一通路对造血干细胞的招募和骨髓 B 淋巴细胞的发育起重要作用^[27]。在损伤修复过程中,高浓度的 SDF-1 在局部通过存在于缺血损伤部位的上皮细胞和成纤维细胞作用于 CXCR4,吸引祖细胞如造血干细胞(HPCs)和内皮祖细胞(EPCs)进入损伤部位,通过刺激血管生成有利于损伤的修复并引起上皮细胞层的再生^[28]。在不同人类肿瘤细胞中发现,高表达的 CXCR4 与临床预后不良相关^[29]。在异种接种的小鼠模型中发现, CXCR4 的异位表达能增强原发性肿瘤的生长^[30],而在敲除 CXCR4 的乳腺癌细胞,则能够抑制肿瘤的生长^[31]。这些研究表明, SDF1 能够作用于肿瘤细胞和内皮祖细胞表达的 CXCR4 受体来促进肿瘤生长增加血管生成,从而在肿瘤的演进过程中发挥作用。

2.2.3 CAFs 在肿瘤增殖、浸润和转移中的作用: 体外实验发现, CAFs 能够促进肿瘤细胞的增殖^[32],与正常成纤维细胞相比,更能促进肿瘤细胞的浸润^[15]。CAFs 在肿瘤转移中也起着重要作用,在转移部位活化的成纤维细胞与原发部位的 CAFs 一样能够促进肿瘤细胞的增殖,这种转移相关成纤维细胞代表着 CAFs 的变异,转移处的成纤维细胞为肿瘤细胞创造微环境并促进血管形成^[33],另有研究发现,只有转移的肿瘤细胞才能受到成纤维细胞的影响^[34]。这些研究表明,转移处的成纤维细胞可能通过特定刺激物,为转移肿瘤细胞创造生存的微环境。

综上所述, CAFs 在肿瘤发生发展过程中与肿瘤细胞间发生相互作用,在肿瘤的生长、浸润和转移方面发挥着关键作用。尽管关于 CAFs 的来源仍然存在很多分歧, CAFs 如何促进肿瘤发生发展的机制尚不明确,但是以 CAFs 异常作为诊断肿瘤发生的指标,结合放疗、化疗和外科手术,治疗癌症的新疗法已受到越来越多的关注。总的说来,以 CAFs 为靶目标的抗癌治

疗可以从3条途径着手:①阻断形成 CAFs 的信号通路,减少 CAFs 的活化,从而减少 CAFs 对肿瘤的生长、浸润和转移的促进作用;②阻断 CAFs 作用于肿瘤细胞的信号通路,减少 CAFs 对肿瘤的生长、浸润和转移的促进作用;③消灭 CAFs。继续深入研究 CAFs 与肿瘤细胞间的相互作用,有利于我们更全面地认识肿瘤发生发展的机制,从而为临床治疗提供更充分的理论和实验依据。

References:

- [1] GALIÈ M, SORRENTINO C, MONTANI M, et al. Mammary carcinoma provides highly tumorigenic and invasive reactive stromal cells [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(11):1868-1878.
- [2] NARINE K, DEWEVER O, CATHENIS K, et al. Transforming growth factor-beta-induced transition of fibroblasts: a model for myofibroblast procurement in tissue valve engineering [J]. *J Heart Valve Dis*, 2004, 13(2):281-289.
- [3] TLSTY T D. Stromal cells can contribute oncogenic signals [J]. *Semin Cancer Biol*, 2001, 11(2):97-104.
- [4] MICKE P, ÖSTMAN A. Tumour-stroma interaction; cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45(2):S163-175.
- [5] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [6] DESMOULIÈRE A, DARBY I A, GABBIANI G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2003, 83(12):1689-1707.
- [7] RØNNOV-JESSEN L, CELIS JE, VAN DEURS B, et al. A fibroblast-associated antigen: characterization in fibroblasts and immunoreactivity in smooth muscle differentiated stromal cells [J]. *J Histochem Cytochem*, 1992, 40(4):475-486.
- [8] PETERSEN O W, NIELSEN H L, GUD-JONSSON T, et al. Epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer can provide a nonmalignant stroma [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(2):391-402.

- [9] CHAUHAN H, ABRAHAM A, PHILLIPS JR, et al. There is more than one kind of myofibroblast; analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions [J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(4): 271-276.
- [10] RØNNOV-JESSEN L, PETERSEN OW, KOTELIANSKY VE, et al. The origin of the myofibroblasts in breast cancer. Recapitulation of tumor environment in culture unravels diversity and implicates converted fibroblasts and recruited smooth muscle cells [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(2): 859-873.
- [11] ZEISBERG M, STRUTZ F, MÜLLER GA. Role of fibroblast activation in inducing interstitial fibrosis [J]. *J Nephrol*, 2000, 13(3): S111-120.
- [12] CLAYTON A, EVANS RA, PETTIT E, et al. Cellular activation through the ligation of intercellular adhesion molecule-1 [J]. *J Cell Sci*, 1998, 111(4): 443-453.
- [13] BHOWMICK N A, NEILSON E G, MOSES H L. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression [J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 332-337.
- [14] PARROTT J A, NILSSON E, MOSHER R, et al. Stromal-epithelial interactions in the progression of ovarian cancer; influence and source of tumor stromal cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 175(1-2): 29-39.
- [15] CASEY T M, ENEMAN J, CROCKER A, et al. Cancer associated fibroblasts stimulated by transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) increase invasion rate of tumor cells; a population study [J/OL]. *Breast Cancer Res Treat*, [2007-08-03], <http://www.ingentaconnect.com/content/klu/brea>
- [16] GOLD L I. The role for transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human cancer [J]. *Crit Rev Oncog*, 1999, 10(4): 303-360.
- [17] HELDIN C H, ERIKSSON U, OSTMAN A. New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 398(2): 284-290.
- [18] LEDERLE W, STARK HJ, SKOBE M, et al. Platelet-derived growth factor-BB controls epithelial tumor phenotype by differential growth factor regulation in stromal cells [J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1767-1783.
- [19] GROTENDORST G R, RAHMANIE H, DUNCAN M R. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation [J]. *FASEB J*, 2004, 18(3): 469-479.
- [20] SIMMONS J G, PUCILOWSKA J B, KEKU T O, et al. IGF-I and TGF-beta1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(3): G809-818.
- [21] NOSHO K, YAMAMOTO H, TANIGUCHI H, et al. Interplay of insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-1 receptor, COX-2, and matrix metalloproteinase-7, play key roles in the early stage of colorectal carcinogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(23): 7950-7957.
- [22] ELAINE HEMERS, CEDRIC DUVAL, CATHERINE MCCAIG, et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-5 Is a Target of Matrix Metalloproteinase-7: Implications for Epithelial-Mesenchymal Signaling [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7363-7369.
- [23] HUET E, VALLÉE B, SZUL D, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer/CD147 promotes myofibroblast differentiation by inducing α -smooth muscle actin expression and collagen gel contraction; implications in tissue remodeling [J]. *FASEB J*, 2007. (Epub ahead of print).
- [24] GUO H, LI R, ZUCKER S, et al. EMMPRIN (CD147), an inducer of matrix metalloproteinase synthesis, also binds interstitial collagenase to the tumor cell surface [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(4): 888-891.
- [25] ORIMO A, GUPTA P B, SGROI D C, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion [J]. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348.
- [26] RAGHU KALLURI, MICHAEL ZEISBERG. Fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(5): 392-401.
- [27] NAGASAWA T. Microenvironmental niches in

- the bone marrow required for B-cell development [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6 (2):107-116.
- [28] DE FALCO E, PORCELLI D, TORELLA AR, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells [J]. *Blood*, 2004, 104(12):3472-3482.
- [29] STALLER P, SULITKOVA J, LISZTIAN J, et al. Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL [J]. *Nature*, 2003, 425 (6955):307-311.
- [30] DARASH-YAHANA M, PIKARSKY E, ABRAMOVITCH R, et al. Role of high expression levels of CXCR4 in tumor growth, vascularization, and metastasis [J]. *FASEB J*, 2004, 18(11):1240-1242.
- [31] LAPTEVA N, YANG A G, SANDERS D E, et al. CXCR4 knockdown by small interfering RNA abrogates breast tumor growth in vivo [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(1):84-89.
- [32] KELLERMANN M G, SOBRAL L M, DA SILVA S D, et al. Mutual paracrine effects of oral squamous cell carcinoma cells and normal oral fibroblasts: Induction of fibroblast to myofibroblast transdifferentiation and modulation of tumor cell proliferation [J]. *Oral Oncol*, 2007. (Epub ahead of print)
- [33] OLASO E, SALADO C, EGILEGOR E, et al. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis [J]. *Hepatology*, 2003, 37 (3): 674-685.
- [34] CORNIL I, THEODORESCU D, MAN S, et al. Fibroblast cell interactions with human melanoma cells affect tumor cell growth as a function of tumor progression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(14):6028-6032.

[责任编辑 黄晓花]

(上接第188页)

- [13] GALIZIA G, FERRARACCIO F, LIETO E, et al. p27 downregulation and metallothionein overexpression in gastric cancer patients are associated with a poor survival rate [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(3):241-252.
- [14] ZHENG J Y, WANG W Z, LI K Z, et al. Effect of p27 (KIP1) on cell cycle and apoptosis in gastric cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(45):7072-7077.
- [15] HERSHKO D, BORNSTEIN G, BEN-IZHAK O, et al. Inverse relation between levels of p27 (Kip1) and of its ubiquitin ligase subunit Skp2 in colorectal carcinomas [J]. *Cancer*, 2001, 91 (9):1745-1751.
- [16] MA X M, LIU Y, GUO J W, et al. Relation of overexpression of S phase kinase-associated protein 2 with reduced expression of p27 and PTEN in human gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(42):6716-6721.

[责任编辑 张荣连]