

肾癌中 Tiam 1 的表达及临床意义

孟庆泽^{1,2} 乔保平¹ 宫瑾瑜² 刘德海² 张喜卿²

[摘要] 目的:探讨 T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1(Tiam 1)表达与肾癌发生、发展和转移的关系。方法:应用原位杂交及免疫组化方法检测正常肾组织、肾癌石蜡组织标本中 Tiam 1 mRNA 和蛋白的表达情况。用三种不同浓度 2 $\mu\text{mol/L}$ (T₁ 低浓度)、4 $\mu\text{mol/L}$ (T₂ 中浓度)、8 $\mu\text{mol/L}$ (T₃ 高浓度)的索坦干扰 786-0 细胞 24 h、48 h、72 h;同时设正常对照组 T₄(常规培养液)。应用 TUNEL 法检测各组作用 48 h 细胞凋亡率的变化。应用原位杂交及免疫组化方法检测各组 Tiam 1 mRNA 和蛋白的表达情况。结果:68 例肾细胞癌组织中 Tiam 1 阳性表达率 63.2%(43/68),有淋巴结转移组 Tiam 1 表达率明显高于无淋巴结转移组($P < 0.05$),TNM 分期为 III~IV 期高于 I~II 期,差异有统计学意义($P < 0.01$);对照组 10 例正常肾组织中 Tiam 1 表达均为阴性。Tiam 1 基因在 786-0 细胞株中表达与肾癌组织中表达相一致。结论:Tiam 1 表达与肾癌转移存在密切关系,Tiam 1 表达可作为肾癌转移过程中一个有价值的指标;索坦可抑制肾癌细胞的生长,诱导细胞的凋亡,可特异性抑制肾癌 786-0 细胞中 Tiam 1 蛋白及 mRNA 的表达,且具有浓度和时间依赖性。

[关键词] 肾癌;T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1;肿瘤转移;索坦;凋亡

[中图分类号] R737.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)02-0084-05

Expression of Tiam 1 in renal carcinomas and its clinical significance

MENG Qingze^{1,2} QIAO Baoping¹ GONG Cuicui² LIU Dehai² ZHANG Xiqing²

(¹Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China; ²Department of Urology, the 153th Hospital of Chinese PLA)

Corresponding author: MENG Qingze, E-mail: zhangyaling@zzu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the influence of T lymphoma invasion and metastasis inducing factor 1(Tiam 1) expression on oncogenesis, progression and metastasis in renal carcinomas. **Method:** Immunohistochemistry and west-blot were used to detect Tiam 1 expression in normal renal epithelium, carcinomas, lymphatic metastasis of renal carcinoma and renal carcinoma cell lines 786-0. After the recovery and the incubation, the 786-0 cells were divided into different groups. ; three different concentrations (2, 4 and 8 $\mu\text{mol/L}$) of Sunitinib were used to treat 786-0 cells for 24, 48 and 72 h. **Result:** The positive rate of Tiam 1 expression in renal carcinoma tissue was 63.2% (43/68). Furthermore, the Tiam 1 expression in renal carcinoma with lymph node metastasis was higher than that in renal carcinoma without lymph node metastasis ($\chi^2 = 5.620, P < 0.05$), which was correlated with clinical stages ($\chi^2 = 15.308, P < 0.01$). Normal renal tissue showed negative Tiam 1 staining. Tiam 1 gene was also highly expressed in 786-0. The results were inconcordance with renal carcinoma tissue. **Conclusion:** Tiam 1 gene plays an important role in invasion and metastasis of renal carcinoma and is a metastasis-related gene. It may be an useful indicator of the tumor progression and metastasis in renal carcinoma. Sunitinib can specifically inhibit the expressions of Tiam 1 protein and mRNA in the renal cell carcinoma cell line 786-0, and was correlated with different concentrations and time, and can inhibit the cell growth, induce the cell apoptosis.

Key words renal neoplasms; T lymphoma invasion and metastasis inducing factor 1; neoplasms metastasis; Sunitinib; apoptosis

T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1(T lymphoma invasion and metastasis inducing factor 1, Tiam 1)是新近发现的一个重要的肿瘤转移促进基因^[1],定位于人染色体 21q22.11,表达产物为 Tiam 1 蛋白,是鸟苷酸转换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEF),在体内外均可以特异性地激活 Rho GTPase 家族中的 Rac1,与肿瘤侵袭和转移密切相关。我们应用免疫组化及原位杂交方

法检测 Tiam 1 在正常肾组织、肾癌及肾癌细胞株中的表达,初步探讨 Tiam 1 表达与肾癌发生、发展及肿瘤转移的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

786-0 肾透明细胞癌细胞系为郑州大学医学院重点实验室保存。68 例肾透明细胞癌标本来源于 2006 年 1 月~2010 年 6 月间解放军 153 中心医院及郑州大学第一附属医院收治的临床病历资料完整的肾癌术后标本,行根治性肾切除术(和淋巴结清扫术),男 44 例,女 24 例,年龄 33~78 岁。所有

¹ 郑州大学第一附属医院泌尿外科(郑州, 450052)

² 中国人民解放军 153 中心医院泌尿外科

通信作者: 乔保平, E-mail: zhangyaling@zzu.edu.cn

病例术前均未进行放疗和化疗。肿瘤直径 ≤ 3 cm者26例, >3 cm者42例;有淋巴结转移者21例,有远处转移者14例;TNM分期: T_1+T_2 期36例, T_3+T_4 期32例。另取10例外伤性肾破裂患者的正常肾组织作为正常对照。所有组织均经10%甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μ m厚切片作免疫组化及原位杂交检测。

1.2 试剂

索坦(舒尼替尼, Sunitinib)由美国辉瑞公司提供; TRIzol 试剂购自 Invitrogen 公司; DNAase I 购自上海生工生物公司; Reverse Transcription-System 试剂盒购自 Promega 公司; 鼠抗人 Tiam 1 单克隆抗体购自美国 NeoMarker 公司; 即用型免疫组化广谱试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.3 细胞培养

人肾透明细胞癌细胞系 786-0 采用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养, 至 37℃、5% CO_2 培养箱内培养, 取生长状态良好的细胞用于实验。786-0 细胞复苏、孵育、传代分组。三种不同浓度 2 μ mol/L(T_1 低浓度)、4 μ mol/L(T_2 中浓度)、8 μ mol/L(T_3 高浓度)的索坦处理 786-0 细胞 24 h、48 h、72 h; 同时设正常对照组 T_4 (常规培养液)。

1.4 脱氧核糖核酸缺口末端标记(TUNEL)

取 4% 多聚甲醛固定的细胞滴片, 5 μ g/L 蛋白酶 K, 37℃ 消化 10 min。每片加末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)缓冲液 18 μ l, Bio-Dutp(roche)及 TdT 各 1 μ l, 4℃ 过夜。加亲和素-碱性磷酸酶(SAALP) 37℃, 20 min 孵育后, Tris-HCL pH 7.5 洗 3 次, pH 9.5 洗 2 次, 5-溴-4-氯-3-吡啶磷酸/硝基兰四唑盐(BCIP/NBT)(Promega 公司)底物显色, 荧光复染。阴性对照实验用 TdT 缓冲液代替 TdT。

1.5 原位杂交检测 Tiam 1 基因的表达

待细胞生长状态良好、铺满瓶壁后, 用冰预冷的 PBS 洗 2 遍, 参照说明书, 用 TRIzol 试剂常规提取细胞总 RNA, 总 RNA 用 DNase I 消化去除残存的基因组 DNA。

1.6 免疫组化方法检测 Tiam 1 表达及结果判断

免疫组化方法按照试剂盒操作说明书操作。Tiam 1 抗体工作浓度为 1:100, DAB 显色, 苏木精复染, 中性树脂封固。以血管内皮 Tiam 1 蛋白的表达为阳性对照, PBS 液取代一抗作阴性对照。以棕黄色为阳性信号, 按照染色深浅, 分为弱阳性(+)、阳性(++)与强阳性(+++)。细胞的免疫组化方法为首先制作细胞爬片, 95% 乙醇固定 10 min, 其余操作步骤同组织切片。

1.7 统计方法

应用 SAS 9.1.3 统计软件进行统计学处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 两组均数的比较用 t 检

验(t -test), 两组以上均数的比较用方差分析(ANOVA)。检验水准均设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肾癌组织的免疫组化及原位杂交结果

Tiam 1 蛋白阳性染色黄色或棕色颗粒, Tiam 1 以细胞质中表达为主(图 1)。有无淋巴结转移的肾癌间表达程度差异有统计学意义($P<0.05$)。不同临床分期的肾癌间 Tiam 1 表达程度差异有统计学意义($P<0.01$)。Tiam 1 与肾癌临床病理指标: 年龄、肿瘤大小、位置情况无关(表 1)。

表 1 Tiam 1 蛋白在肾癌组织中的表达

指标	例数	Tiam 1		χ^2 值	P 值
		阳性例数	阳性率%		
肿瘤大小				0.651	>0.05
<30 mm	26	18	69.2		
≥ 30 mm	42	25	59.5		
临床分期				15.308	<0.01
T_1+T_2	36	15	41.7		
T_3+T_4	32	28	87.5		
淋巴结转移				5.620	<0.05
N_0	39	20	51.3		
N_1N_2	29	23	79.3		

2.2 TUNEL 检测各组细胞凋亡情况

TUNEL 检测各组细胞凋亡情况见表 2 及图 2。

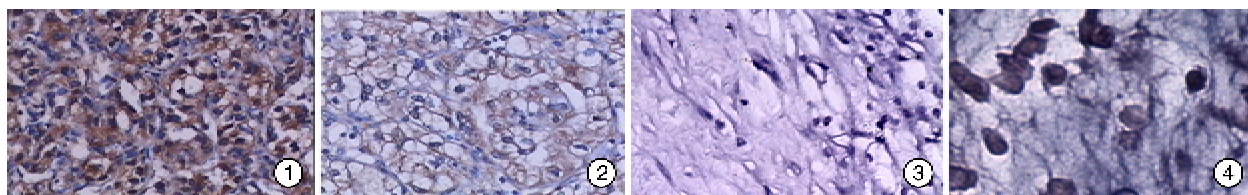
索坦作用 48 h 细胞凋亡指数的影响: 与正常对照组相比, 索坦处理组中细胞凋亡率明显增高, 且凋亡率随浓度的增加而增加, 浓度之间两两相比, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 肾癌细胞株 786-0 免疫组化及原位杂交结果

Tiam 1 蛋白阳性染色呈棕色颗粒, 定位于胞核或胞质。与正常对照相比, 三种不同浓度的索坦处理肾癌细胞 24 h、48 h、72 h, 各组细胞 Tiam 1 蛋白及 mRNA 的表达均有所下降, 且差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。同一时间段内随着索坦浓度增加, 786-0 细胞 Tiam 1 蛋白及 mRNA 的表达均减弱, 且两两之间差异均有统计学意义($P<0.05$); 同一浓度处理组中, 随着时间延长, Tiam 1 蛋白及 mRNA 的表达也均降低, 两两之间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表 3)。

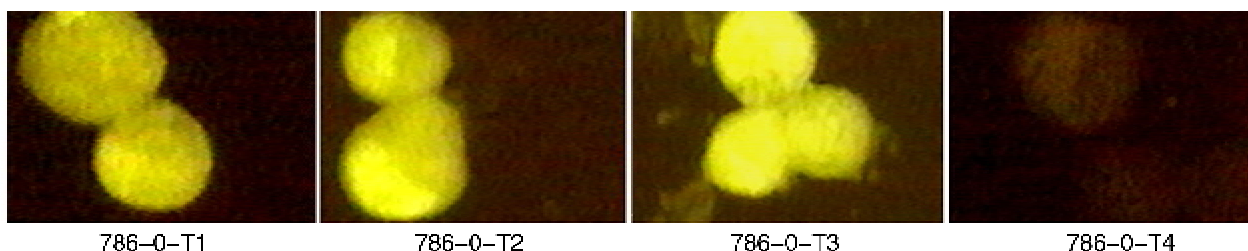
3 讨论

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤。转移是恶性肿瘤治疗失败和患者死亡的主要原因, 而肿瘤转移是一个多步骤、多阶段、多途径、涉及多基因变化的一系列复杂过程。研究表明, 肿瘤细胞的浸润和转移过程中, 多种基因、相关细胞因子、酶类和蛋白质等共同作用并促进转移^[2]。近年来, 各国学者对这些基因的



1:肾癌细胞中 Tiam 1 蛋白的表达情况(强阳性);2:肾癌细胞中 Tiam 1 蛋白的表达情况(阳性);3:肾癌细胞中 Tiam 1 蛋白的表达阴性对照;4:肾癌细胞中 Tiam 1 mRNA 表达。

图 1 肾癌细胞中 Tiam 1 蛋白表达(PV,200×)



786-0-T1

786-0-T2

786-0-T3

786-0-T4

图 2 TUNEL 检测不同浓度坦索作用 48 h 各组 786-0 细胞凋亡情况

调控因子和转移过程中的作用机制进行深入研究,期望在基因水平揭示肿瘤转移的本质,为改进肿瘤的诊断方法和治疗手段提供依据。

1994 年 Habets 等从小鼠 T 淋巴瘤细胞中分离鉴定出侵袭转移诱导基因——Tiam 1, Tiam 1 是鸟苷酸转换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs)家族成员,而 GEFs 的主要功能是调节 Rho GTPase 的活性^[3], Rho GTPase 家族包括 Rho、Rac 及 Cdc42,是 Ras 超家族的成员。Tiam 1 基因体内外均可以特异性地激活 Rho GTPase 家族中的 Rac1。Tiam 1 参与调节细胞骨架结构,Rho、Rac、cdc42 对于肌动蛋白弹力纤维、片足、丝状伪足相关的多分子病灶黏附复合物的组装起重要作用,Rho 可以促进张力纤维的装配,Rac1 则能调节层状伪足的生成和膜皱缩,Cdc42 促进纤维细胞丝状伪足的形成^[4-5]。最近研究表明:Tiam 1 不但激活 Rac,更重要的是 Tiam 1 可直接与胞质和胞膜上的蛋白质相互作用,将它们耦合到 Tiam 1-Rac 信号通路上,从而影响 Rac 信号通路的特异性^[6-7]。

研究发现,Tiam 1 基因敲除的小鼠能够抵抗诱导的皮肤癌发生,即使产生肿瘤,其数量、生长速

度及转移瘤发生率也远较野生型荷瘤鼠低,Malliri 等认为 Tiam 1 在 Ras 诱导皮肤癌发生的启动和进展阶段发挥关键作用,这一效应与 Tiam 1 表达量有明显的关系^[8]。通过对来源于人和啮齿类肿瘤源性的 40 多个细胞系的检测发现,Tiam 1 在所有的肿瘤细胞中都表达,但在来源于相同组织类型的不同肿瘤细胞系中其表达是不同的,表达水平根据肿瘤侵袭转移的能力不同而不同,特别在低分化的和伴有局部浸润或远处转移的腺癌、鳞癌组织中呈强阳性表达^[9]。

研究表明,Tiam 1 在乳腺癌、鼻咽癌、肝癌、结直肠癌、前列腺癌、膀胱癌等多种肿瘤组织中表达^[9-12],特别在低分化的和伴有局部浸润或远处转移的癌组织中呈强阳性表达,且与肿瘤的预后密切

表 2 索坦作用 48 h 786-0 细胞 AI 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	凋亡指数/%
索坦处理组		
低浓度组	3	9.38±0.70
中浓度组	3	21.53±0.89
高浓度组	3	29.57±1.74
正常对照组	3	2.21±0.17

表 3 索坦作用组细胞 Tiam 1 蛋白及 mRNA 的表达

($\bar{x} \pm s$)

组别	Tiam 1 蛋白的表达			Tiam 1 mRNA 的表达		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
索坦处理组						
低浓度组	6.17±0.43	5.61±0.51	5.18±0.46	6.75±0.61	5.80±0.46	5.16±0.36
中浓度组	5.37±0.23	4.54±0.69	4.13±0.55	6.17±0.43	5.34±0.19	4.35±0.46
高浓度组	4.39±0.61	3.10±0.54	2.39±0.54	4.66±0.63	4.38±0.46	3.21±0.58
正常对照组	8.53±1.57	8.11±1.31	7.97±0.79	8.18±0.67	8.22±0.69	7.80±0.62

相关^[13-15]。研究发现 Tiam 1 基因过表达可促进结肠癌细胞的侵袭转移作用,而沉默可降低癌细胞的侵袭转移能力^[16]。

索坦能抑制多个受体酪氨酸激酶(RTK),对血小板源生长因子受体(PDGFR α 和PDGFR β)、血管内皮细胞生长因子(VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3)、干细胞因子受体(KIT)、Fms样酪氨酸激酶3(FLT3)、1型集落刺激因子受体(CSF-1R)和胶质细胞衍生的神经营养因子受体(RET)等活性均具有抑制作用,进而发挥抑制肿瘤生长、病理性血管形成和肿瘤转移的作用^[17]。索坦已在肾癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤中临床应用^[18-21]。

上述研究表明,Tiam 1 是多种肿瘤的促癌基因和促进转移基因,与肿瘤生物学特性的关系逐步成为研究热点。而 Tiam 1 在肾癌中表达与肿瘤侵袭转移的关系研究尚不多。本研究采用原位杂交及免疫组化方法检测肾癌组织中 Tiam 1 mRNA 和蛋白的表达情况。同时利用不同浓度的索坦处理肾癌细胞株 786-0,观察被索坦处理后肿瘤细胞的凋亡情况,检测被索坦干扰后各组 Tiam 1 mRNA 和蛋白的表达情况。了解 Tiam 1 在肾透明细胞癌组织及细胞系中表达情况及相关性。本研究结果显示,Tiam 1 在肾癌与正常肾组织中的表达水平差异有统计学意义,且伴发转移的肾癌组织比未发生转移的肾癌组织 Tiam 1 表达明显增强,有淋巴结转移癌 Tiam 1 表达明显高于无淋巴结转移癌组织的表达,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期高于Ⅰ~Ⅱ期,二者差异显著,说明 Tiam 1 蛋白表达与肾癌侵袭转移高度相关,由此我们认为 Tiam 1 在肾癌侵袭、转移过程中可能起到重要的作用。我们利用原位杂交及免疫组织化学的方法也证实了 Tiam 1 在 786-0 细胞株中表达,随着索坦浓度增加及作用时间延长,癌细胞凋亡增强,Tiam 1 mRNA 和蛋白的表达随之下降,其结果与组织标本中结果相符。

总之,我们通过免疫组化和原位杂交方法证明了 Tiam 1 与肾癌的侵袭转移显著性相关,表明 Tiam 1 是肾癌的促进转移基因。Tiam 1 基因可能成为肿瘤治疗的新靶点,或观察疗效的一个新指标,其具体的生物学功能还有待于进一步研究。

参考文献

- [1] HABETS G G, SCHOLTES E H, ZUYDGEEST D, et al. Identification of an invasion-inducing gene, Tiam-1, that encodes a protein with homology to GDP-GTP exchangers for Rho-like proteins[J]. *Cell*, 1994, 77: 537-549.
- [2] TERAMOTO H, CASTELLONC M D, MALICK R L, et al. Autocrine activation of an osteopontin-CD44-Rac pathway enhances invasion and transformation by H-RasV12[J]. *Oncogene*, 2005, 24: 489-501.
- [3] BOUQUIER N, VIGNAL E, CHARRASSE S, et al. A cell active chemical GEF inhibitor selectively targets the Trio/RhoG/Rac1 signaling pathway[J]. *Chem Biol*, 2009, 16: 657-666.
- [4] MIYAMOTO M, IWASHITA S, YAMAGUCHI S, et al. Role of nm23 in the regulation of cell shape and migration via Rho family GTPase signals[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 329: 175-179.
- [5] MINOBE S, SAKAKIBARA A, OHDAKI T, et al. Rac is involved in the interkinetic nuclear migration of cortical progenitor cells[J]. *Neurosci Res*, 2009, 63: 294-301.
- [6] GERARD A, van der KAMMEN R A, JANSSEN H, et al. The Rac activator Tiam 1 controls efficient T-cell trafficking and route of transendothelial migration[J]. *Blood*, 2009, 113: 6138-6147.
- [7] KNEZEVIC I I, PREDESCU S A, NEAMU R F, et al. Tiam 1 and Rac1 are required for platelet-activating factor-induced endothelial junctional disassembly and increase in vascular permeability[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 5381-5394.
- [8] MALLIRI A, van der KAMMEN R A, CLARK K, et al. Mice deficient in the Rac activator Tiam 1 are resistant to Ras-induced skin tumours[J]. *Nature*, 2002, 417: 867-871.
- [9] HABETS G G, van der KAMMEN R A, STAM J C, et al. Sequence of the human invasion-inducing TIAM 1 gene, its conservation in evolution and its expression in tumor cell lines of different tissue origin[J]. *Oncogene*, 1995, 10: 1371-1376.
- [10] WALCH A, SEIDL S, HERMANNSTÄDTER C, et al. Combined analysis of Rac1, IQGAP1, Tiam 1 and E-cadherin expression in gastric cancer[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21: 544-542.
- [11] MINARD M E, KIM L S, PRICE J E, et al. The role of the guanine nucleotide exchange factor Tiam 1 in cellular migration, invasion, adhesion and tumor progression[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 84: 21-32.
- [12] LIU L, WANG S, ZHANG Q, et al. Identification of potential genes/proteins regulated by Tiam 1 in colorectal cancer by microarray analysis and proteome analysis[J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32: 1215-1222.
- [13] STEBEL A, BRACHETTI C, KUNKEL M, et al. Progression of breast tumors is accompanied by a decrease in expression of the Rho guanine exchange factor Tiam 1[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21: 217-222.
- [14] QI Y, HUANG B, YU L, et al. Prognostic value of Tiam 1 and Rac1 overexpression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2009, 71: 163-171.

十二指肠降部,是胃十二直肠动脉的分支动脉出血,并有造影剂从该处快速外溢入消化道,使用弹簧圈对其进行了栓塞,效果极好。

上消化道出血首选内镜止血^[9],但对于类似本例患者内镜未能找到出血部位而外科手术也难以准确实施而患者仍存在活动性出血的情况下,血管内介入技术可以发挥巨大作用,是安全有效的^[10]。但是应该认识到动脉造影仅对动脉性出血敏感,对静脉性出血则不敏感;另外,虽然造影剂外溢是出血最为直接的征象,但此征象依赖于出血速度。

综上所述,该例患者肾移植术后并发巨细胞重症肺炎(住院抢救近1月半),同时出现十二指肠降部出血,国内外文献鲜有报道。在治疗巨细胞重症肺炎的同时,针对消化道出血这一临床急症,应多学科协作进行及时有效的诊治,才可挽救患者的生命,取得良好的治疗效果。

参考文献

- [1] DE KEYZER K, VAN LAECKE S, PEETERS P, et al. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 32: 491—496.
- [2] 黄樱, 王红. 肾移植术后巨细胞病毒感染的防治[J]. *中华器官移植杂志*, 2005, 26: 252—253.
- [3] CHARFEDDINE K, ZAGHDEN S, KHARRAT M, et al. Infectious complications in kidney transplant recipients: a single-center experience [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37: 2823—2825.
- [4] KOTTON C N, KUMAR D, CALIENDO A M, et al. Transplantation Society International CMV Consensus Group. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. *Transplantation*, 2010, 89: 779—795.
- [5] GABARDI S, MAGEE C C, BAROLETTI S A, et al. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a single-center, retrospective analysis[J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24: 1323—1330.
- [6] ARDALAN M R, ETEMADI J, SOMI M H, et al. Upper gastrointestinal bleeding during the first month after renal transplantation in the mycophenolate mofetil era[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41: 2845—2847.
- [7] SARKIO S, HALME L, KYLLÖNEN L, et al. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations[J]. *Transpl Int*, 2004, 17: 505—510.
- [8] CARUCCI L R, LEVINE M S, RUBESIN S E, et al. Upper gastrointestinal tract barium examination of postbulbar duodenal ulcers [J]. *Am J Roentgenol*, 2004, 182: 927—930.
- [9] ANJIKI H, KAMISAWA T, SANAKA M, et al. Endoscopic hemostasis techniques for upper gastrointestinal hemorrhage: a review[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2010, 2: 54—60.
- [10] VENCLAUSKAS L, BRATLIE S O, ZACHRISSON K, et al. Is transcatheter arterial embolization a safer alternative than surgery when endoscopic therapy fails in bleeding duodenal ulcer[J]? *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45: 299—304.
- [15] DING Y, CHEN B, WANG S, et al. Overexpression of Tiam 1 in hepatocellular carcinomas predicts poor prognosis of HCC patients[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124: 653—658.
- [16] LIU L, WU D H, DING Y Q. Tiam 1 gene expression and its significance in colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 705—707.
- [17] MOTZER R J, MICHAELSON M D, REDMAN B G, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 16—24.
- [18] MOTZER R J, HUTSON T E, TOMCZAK P, et al. Sunitinib vs. interferon in metastatic renal cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 115—124.
- [19] DEMETRI G D, van OOSTEROM A T, GARRETT C R, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: A randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 368: 1329—1338.
- [20] GALLAGHER D J, MILOWSKY M I, GERST S R, et al. Final results of a phase II study of sunitinib in patients(pts) with relapsed or refractory urothelial carcinoma(UC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (15 suppl): 5082.
- [21] SOCINSKI M A, NOVELLO S, SANCHEZ J M. Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer(NSCLC): Preliminary results of a multicenter phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24/18S: 7001.

(收稿日期: 2011-10-21)

(上接第87页)

(收稿日期: 2011-11-16)