

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2008.05.015

联合检测血清 NTx 和 BSP 对乳腺癌和肺癌骨转移的意义

王 薇, 王雅杰*, 傅 强(第二军医大学 长海医院 肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 目的: 探讨骨代谢生化指标血清I型胶原交联氨基末端肽(N-telopeptide of type I collagen, NTx)和骨涎酸蛋白(bone sialoprotein, BSP)的检测对肺癌和乳腺癌骨转移的临床意义。方法: 选择2006年1月至2006年7月长海医院肿瘤科病理确诊的肺癌或乳腺癌患者105例, 分为两组, 其中骨转移组50例, 无骨转移组55例。应用ELISA法检测患者血清NTx和BSP浓度。结果: 骨转移组患者血清NTx和BSP水平均明显高于无骨转移组($P < 0.01$)。NTx诊断骨转移的灵敏度和特异度分别为90.0%和67.3%, BSP诊断骨转移的灵敏度和特异度分别为84.0%和70.9%。临床发生骨相关事件(skeletal related event, SRE)的骨转移患者, 血清NTx水平明显高于未发生SRE的骨转移患者($P < 0.05$)。在6~13个月随访期内, 21例患者确诊了新发骨转移; 采用Cox比例风险回归模型分析, 血清NTx浓度升高提示骨转移发生的相对危险度为1.127; 乳腺癌患者血清BSP增高是唯一预测骨转移的危险因素($P < 0.05$), 其相对危险度为1.058。随访期共有33例患者死亡; 无论肺癌还是乳腺癌, 血清BSP增高患者的累积生存率均明显低于血清BSP正常组($P < 0.05$)。结论: 血清NTx和BSP是诊断肺癌和乳腺癌骨转移的重要参考指标, 其水平的增高是预测骨转移发生的高危因素; BSP可能是肺癌和乳腺癌患者独立预后指标。

[关键词] I型胶原交联氨基末端肽; 骨涎酸蛋白; 肺癌; 乳腺癌; 骨转移; 诊断; 预后

[中图分类号] R737.9; R734.2; R730.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2008)05-0478-06

Combined examination of serum cross-linked N-telopeptides of type I collagen and bone sialoprotein in detection of bone metastasis of breast cancer and lung cancer

WANG Wei, WANG Ya-jie*, FU Qiang (Department of Oncology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical significance of examining serum pyridinoline cross-linked N-telopeptides of type I collagen (NTx) and serum bone sialoprotein (BSP) in diagnosing bone metastasis of lung cancer and breast cancer. **Methods:** A total of 105 patients treated in the Oncology Department of Changhai Hospital were included in this study. Patients were divided into 2 groups: bone metastasis ($n = 50$) and non-bone metastasis groups ($n = 55$). The levels of serum NTx and serum BSP were measured by ELISA. **Results:** The levels of serum NTx and serum BSP in patients with bone metastasis were significantly higher than in those without bone metastasis ($P < 0.01$). The sensitivity and specificity of serum NTx in the diagnosis of bone metastasis were 90.0% and 67.3%, respectively; the sensitivity and specificity of serum BSP were 84.0% and 70.9%, respectively. Thirty-two patients with bone metastases had skeletal related events (SRE) and they also had significantly higher levels of serum NTx ($P < 0.05$). During the follow-up, 21 patients were diagnosed with new-onset of bone metastasis. COX analysis showed that the relative risk ratio for bone metastasis of higher serum NTx level was 1.127. Further analysis showed that serum BSP was the only risk factor for patients with breast cancer to develop bone metastasis ($P < 0.01$), with the relative risk ratio being 1.058. During the follow-up 33 patients died. The cumulative survival rate of patients with higher serum BSP was lower than that with normal serum BSP level. **Conclusion:** The serum NTx and BSP were important biomarkers for diagnosis of bone metastasis. The two markers can be regarded as risk factors for bone metastasis. BSP might be an independent factor for predicting the prognosis of lung and breast cancer.

[Key words] N-telopeptides of type I collagen; bone sialoprotein; lung neoplasms; breast neoplasms; bone metastasis

[基金项目] 上海市科委科技基金资助项目(No. 06DZ19505)。Supported by the Shanghai Science and Technology Committee Foundation (No. 060219505)

[作者简介] 王 薇(1978-), 女, 上海市人, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤内科治疗方面的研究

* Corresponding author. E-mail: yajiewa0459@163.com

sis; diagnosis; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(5): 478-483]

肿瘤骨转移是晚期恶性肿瘤的常见并发症。据美国癌症协会统计,美国每年约有 40 万新发现的肿瘤骨转移患者^[1]。因此,通过评价骨损害的程度判断骨转移的病情变化具有重要临床意义。I 型胶原交联氨基末端肽(N-telopeptide of type I collagen, NTx)是胶原纤维在骨质吸收过程中降解产生,其包含的定位于 α -2 交联 N-端的独特氨基酸序列,是骨胶原区别于其他组织 I 型胶原的重要特征,所以被认为是诊断骨吸收破坏特异性最高的指标^[2]。骨涎酸蛋白(bone sialoprotein, BSP)是骨细胞外基质中的重要蛋白,参与信号识别、细胞黏附和转移^[3]。自 1994 年 Bellahcene 等^[4]首次研究证实 BSP 在乳腺癌组织中有中高度表达后,许多研究^[5-7]均证实 BSP 与恶性肿瘤以及骨转移的相关性。本研究分别选取肺癌和乳腺癌患者中证实骨转移和无骨转移的患者,检测血清骨代谢标记物 NTx 和 BSP,通过随访,探讨血清 NTx 和 BSP 水平在恶性肿瘤骨转移的敏感性和特异性,及其与临床特征和预后之间的关联性。

1 材料与方法

1.1 试验对象

病理学和(或)细胞学证实的乳腺癌和肺癌患者 105 例,34 ~ 68 岁,中位年龄 58.4 岁;其中骨转移组 50 例,无骨转移组 55 例。两组病例基本情况(年龄,绝经年龄,绝经年限,体力状况 ECOG 评分等)经统计学检验无显著差异。骨转移组满足:骨扫描提示有转移病灶,并经 X 线或 CT 证实为溶骨性骨转移或混合性骨转移。无骨转移组:近 1 个月内骨扫描检查未发现明确转移病灶。两组均排除以下病例:入组前 1 年内有外伤性骨折患者,患有影响骨代谢的内分泌疾病(如甲状腺和甲状旁腺功能改变、控制不良的糖尿病、风湿性或骨性关节炎),1 个月内应用影响骨代谢药物(如双膦酸盐)。患者均签署知情同意书。于晨 6:00 ~ 7:00 采集患者空腹静脉血 2 ml,离心后取血清置于 -70 °C 冰箱中冻存备测。

1.2 主要试剂

NTx 检测试剂盒购自美国 OstexInternational 公司, BSP 检测试剂盒购自加拿大 Bio-Wen 公司,血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测试剂盒购自美国 Lifekey 公司。

1.3 血清骨代谢标记物检测

按试剂盒操作说明,应用酶联免疫法检测血清 NTx、BSP 和 CEA。血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)检测由自动分析生化仪检测。

1.4 病例随访与资料收集

收集患者临床资料和肿瘤病理特征,用 VAS 主诉疼痛分级法评价骨转移组患者骨痛程度(0 ~ 10 分)。所有患者随访时间不少于 6 个月。随访期内记录所有发生的骨相关事件(skeletal related event, SRE),随访终点为研究结束或患者死亡。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 14.0 软件包,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间的比较采用 *t* 检验、非参数 Mann-whitney *u* 检验和最小显著差异 *t* 检验(LCD-*t* test);骨生化标记物和患者 VAS 骨痛评分、骨转移累及部位之间的关系采用 Spearman 相关性分析;骨转移发生风险采用 Cox 比例风险回归模型统计;患者生存预后采用 Log-rank 生存曲线分析。

2 结果

2.1 肺癌和乳腺癌患者血清 NTx 和 BSP 的含量

经检测,两组患者血清 NTx、BSP、ALP 和 CEA 含量见表 1。结果显示,骨转移组患者血清 NTx 和 BSP 水平均明显高于无骨转移组($P < 0.01$)。骨转移组患者血清 ALP 值也明显高于无骨转移组($P < 0.05$)。而血清 CEA 值在两组间无明显差异。

2.2 NTx 和 BSP 诊断骨转移的灵敏度和特异性

通过与影像学诊断的比对,患者血清 NTx、BSP、ALP 和 CEA 水平升高诊断骨转移的灵敏度和特异性见表 2。其中,血清 NTx 水平升高诊断骨转移的灵敏度为 90.0%,特异度为 67.3%;血清 BSP 水平升高诊断骨转移灵敏度为 84.0%,特异度为 70.9%;均明显高于血清 ALP 和 CEA。进一步将患者分为仅有骨转移组(12 例)、合并其他部位转移组(38 例)、仅有骨外转移组(34 例)和无转移组(21 例),各组血清各生化指标数值结果见表 3。结果显示,血清 NTx 和 BSP 水平在单纯骨转移组以及骨合并其他部位转移组,均高于仅骨外转移组和无转移组($P < 0.05$),而在仅骨外转移组和无骨转移亚组间均无明显差异。血清 ALP 浓度在骨合并其他部位转移组高于其他各组($P < 0.05$)。血清 CEA 水平在无转移组要明显低于其他 3 组($P < 0.05$)。

2.3 NTx 和 BSP 与骨转移患者临床表现的关系

在骨转移患者中, 记录骨转移牵涉部位的数目, 利用 VAS 骨痛评分法评价患者的骨痛程度, 与患者血清 NTx 和 BSP 水平进行相关性分析。结果显示, 血清 NTx 和 BSP 浓度和患者骨痛评分呈正相关 ($P < 0.01$); 两者均与患者骨转移涉及部位的数目没有明显相关性。在观察期内, 记录骨转移患者发

生的骨 SRE, 包括病理性骨折、脊髓压迫、高钙血症、因骨痛或预防病理性骨折进行的放射治疗或手术。经统计发现, 发生 SRE 患者(特别是发生病理性骨折的患者)的 NTx 水平明显高于未发生 SRE 的骨转移患者 ($P < 0.05$, 表 4)。而血清 BSP 水平在两组患者间并无明显差异。

表 1 骨转移组和非骨转移组肿瘤患者血清骨转移标志物含量($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Serum levels of bone metastasis (MT) markers in the bone MT and non-bone MT groups

Group	n	NTx($c_B/nmol \cdot L^{-1}$)	BSP($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	ALP($z/U \cdot L^{-1}$)	CEA($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)
Bone MT	50	24.06 ± 10.67**	39.68 ± 21.06**	152.12 ± 229.84*	66.60 ± 174.10
No bone MT	55	13.16 ± 9.52	25.37 ± 17.93	88.20 ± 35.55	63.31 ± 107.35

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs no bone MT

表 2 血清生化标记物对骨转移的灵敏度和特异度

Tab. 2 Sensitivity and specificity of bone metastasis markers

Group	NTx		BSP		ALP		CEA	
	Normal	High	Normal	High	Normal	High	Normal	High
Bone MT(n)	5	45	8	42	24	26	22	28
No bone MT(n)	37	18	39	16	38	17	32	23
Sensitivity(%)	90.0		84.0		52.0		56.0	
Specificity(%)	67.3		70.9		64.2		58.2	

表 3 各组肿瘤患者血清生化指标的比较($n = 105, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of bone metastasis markers among the 4 groups

Group	NTx($c_B/nmol \cdot L^{-1}$)	BSP($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)	ALP($z/U \cdot L^{-1}$)	CEA($\rho_B/ng \cdot ml^{-1}$)
Bone MT only	17.97 ± 10.66*	32.77 ± 21.56*	86.18 ± 19.81	47.72 ± 56.10
With other MT	25.78 ± 10.15*	41.62 ± 21.95*	170.72 ± 257.68 [▲]	76.24 ± 194.48
Other MT only	11.57 ± 9.82	15.25 ± 7.18	98.26 ± 76.79	53.07 ± 133.09
No MT	9.27 ± 7.74	7.48 ± 9.48	71.90 ± 25.33	2.09 ± 1.65 [△]

* $P < 0.05$ vs other MT or no MT; [▲] $P < 0.05$ vs bone MT only or other MT only or no MT;

[△] $P < 0.05$ vs bone MT only or with other MT or other MT only

2.4 血清 NTx、BSP 水平对骨转移的预测作用

对 55 例未发现骨转移患者随访 6 ~ 13 个月, 先后有 21 例患者发生了骨转移, 发生骨转移的中位时间为 5 个月。采用 Cox 比例风险回归模型分析骨转移发生的危险因素(年龄、ECOG 体力状况评分、血清 NTx、BSP、ALP 和 CEA), 分层因素为病种。结果显示, 年龄和血清 NTx 浓度是肺癌和乳腺癌患者骨

转移的影响因素。血清 NTx 浓度对应的相对危险度为 1.127(95% 可信区间为 1.065 ~ 1.194), 血清 NTx 浓度增高组患者骨转移的风险增加了 12.7%, 有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。将对乳腺癌预后相关因素(ER、PR、c-erbB-2 基因、腋窝淋巴结转移, 表 5)和血清 NTx、BSP 引入 Cox 比例风险回归模型进行分析。结果显示, 血清 BSP 浓度增高是唯一有统

计学意义的影响因素 ($P < 0.05$), 其相对危险度为 1.058 (95% 可信区间为 1.002 ~ 1.118), 血清 BSP

增高组乳腺癌患者骨转移的发生风险增加了 5.8%。

表 4 有无 SRE 发生患者血清 NTx 水平的比较 ($n = 50, \bar{x} \pm s, c_B / \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Tab.4 Comparison of serum NTx levels between the SRE and no SRE groups

Group	Fracture	Radiotherapy	Surgery	Spinal compress	Total
SRE	27.06 ± 10.20**	22.83 ± 10.89	21.09 ± 8.12	23.60 ± 14.10	26.79 ± 10.93*
No SRE	16.07 ± 9.52	19.37 ± 10.93	18.20 ± 7.55	23.31 ± 9.35	19.21 ± 8.44

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs No SRE

表 5 乳腺癌患者预后相关的病理特征 (n)

Tab.5 Pathologic characteristics related prognosis in breast cancer

ER positive		PR positive		C-erbB-2		Axillary LN	
<25%	25% ~ 50%	>50%	<25%	25% ~ 50%	>50%	Neg	Pos
19	15	7	18	10	13	29	12
						7	34

2.5 血清 NTx、BSP 水平与患者预后的关系

随访期共有 33 例患者死亡, 其中肺癌 28 例, 乳腺癌 5 例, 患者血清 NTx 和 BSP 水平与病死率的关系见表 6。结果提示, 随着观察时间延长, 肺癌患者中血清 BSP 增高组患者累积生存率要低于 BSP 正常组, 预后较差 ($P < 0.05$, 图 1)。在乳腺癌患者血清 BSP 增高组的累积生存率也明显低于 BSP 正常组 ($P < 0.05$, 图 2)。而血清 NTx 增高组和正常组之间累积生存率在肺癌和乳腺癌均无统计学意义。

表 6 肺癌和乳腺癌患者血清 NTx、BSP 水平与随访期病死率的关系

Tab.6 Relationship between serum levels of NTx, BSP and mortality during the follow-up

Group	Case	Death (n)	NTx		BSP	
			Normal	High	Normal	High
Breast cancer	41	5	1/16	4/25	0/21	5/20
Lung cancer	64	28	4/24	24/40	7/27	21/37

3 讨论

研究表明, 人类骨质的 90% 均由胶原构成。胶原纤维在破骨细胞吸收骨质过程中降解成吡啶交联、NTx、I 型胶原羧基末端肽 (pyridinoline cross-

linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen, ICTP) 和 I 型胶原羧基端交联肽 (cross-linked C-telopeptide of type I collagen, CTx), 它们不经代谢从肾脏排出。这些在骨吸收过程中产生的代谢产物

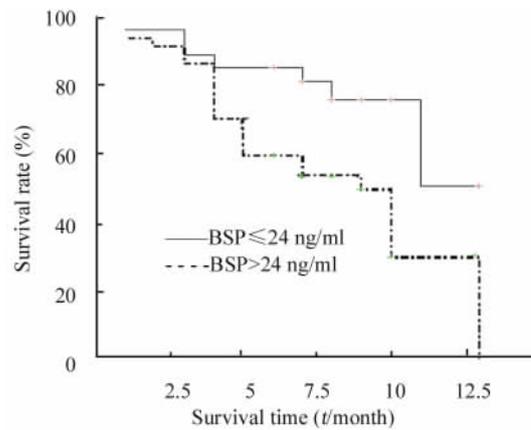


图 1 血清 BSP 水平对肺癌患者生存率的影响

Fig.1 Effect of serum BSP level on survival rate of patients with lung cancer

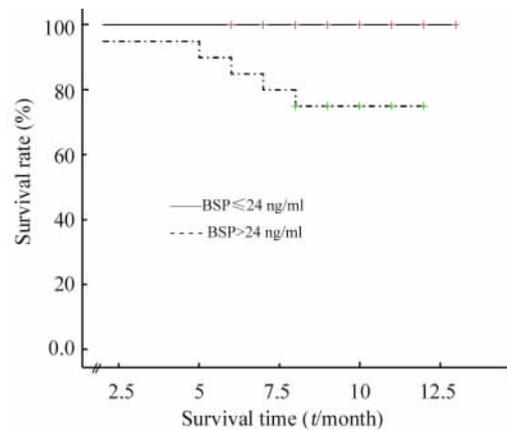


图 2 血清 BSP 水平对乳腺癌患者生存率的影响

Fig.2 Effect of serum BSP level on survival rate of patients with breast cancer

可以作为评价病变累积范围、治疗效果和疾病进展的指标^[8]。Demers 等^[9]运用 Z-score 和对数回归的方法分析恶性肿瘤患者尿 NTx、脱氧吡啶啉(dehydropyridinoline, DPD)、游离脱氧吡啶啉(pyridinoline, D-pyd)和血 ICTP 对诊断溶骨性病变的意义, 结果显示 NTx 与骨转移性疾病的相关性最好, 在区分有无骨转移中有较高的价值。研究显示^[10], NTx 水平可用来预测溶骨型病变患者的骨量丢失速度、疾病进展危险、发生骨折的危险性。Ali 等^[11]分析了 250 例乳腺癌仅伴有骨转移或乳腺癌伴骨和软组织转移患者的基线期血清 NTx 值, 血清 NTx 浓度高出正常值 2 倍以上的患者骨转移疾病进展时间 139 d, 明显短于对照组的 220 d ($P=0.0006$)。本研究中, 骨转移组患者的血清 NTx 水平明显高于无骨转移组, 诊断灵敏度为 90%, 特异度为 67.3%。灵敏度与文献报道^[12]相似, 特异度稍低, 证实了血清 NTx 是判断有无骨转移的较好指标。骨转移患者中发生 SRE 者血清 NTx 水平明显增高, 提示 NTx 水平在判断骨质吸收、骨量丢失程度上有价值。在随访期内, 无骨转移组患者中先后有 21 例患者经影像学诊断为新发骨转移。经过 Cox 比例风险回归模型统计分析, 血清 NTx 水平高于正常值的患者, 骨转移的风险增加了 12.7%。提示检测血清 NTx 可在影像学有改变前发现骨质破坏, 协助早期诊断骨转移, 筛选骨转移的高危患者。考虑原因有: (1) 肿瘤本身已发生早期亚临床骨质溶解或骨转换速度加快, 但目前检测手段无法检出明确的骨转移; (2) 肿瘤细胞通过其代谢产物和分泌细胞因子刺激破骨细胞活性, 从而引起骨高代谢状态。

BSP 是细胞外基质中的一种高度磷酸化和糖基化的非胶原蛋白, 是由成骨细胞、破骨细胞以及骨骼相关细胞合成的磷酸化糖蛋白。目前研究可从两方面解释 BSP 在肿瘤骨转移中的作用机制, 一方面 BSP 通过与整合素识别介导新血管的生成和肿瘤细胞的黏附、迁移, 另一方面 BSP 与肿瘤细胞逃避免疫监视有关^[13]。Zhang 等^[5-6]利用裸鼠心脏建立骨转移动物模型, 发现 BSP 过度表达能促进 MDA-232 乳腺癌细胞骨转移, 而抑制 BSP 的表达也能抑制其骨转移。Waltregny 等^[7]比较了乳腺癌与前列腺癌患者骨转移及内脏转移的 BSP 水平, 显示内脏转移的 BSP 水平远低于骨转移水平。以上研究均证实了 BSP 与恶性肿瘤以及骨转移的相关性, 支持了 BSP 的高表达使转移细胞靶向定位于骨的理论。本研究中血清 BSP 水平在骨转移组明显高于无骨转移组, 诊断骨转移灵敏度为 84.0%, 特异度为

70.9%。仅有骨转移组和骨合并其他部位转移组的血清 BSP 水平均高于无转移组和骨外转移组, 而在其他部位转移组之间浓度水平则无统计学差异。研究证实了定量检测血清 BSP 水平能够准确判断骨质破坏的程度, 对诊断肺癌和乳腺癌骨转移有较好的灵敏度和靶向性。

以往研究提示 BSP 表达与预后有关。Diel^[14]通过对 388 例原发性乳腺癌患者血清 BSP 的测定, 中位随访时间 20 个月, 发现在 19 例出现骨转移的患者中, 17 例术前血清 BSP 值增高, 而仅有内脏转移的患者血清 BSP 值无增高。应用多元回归分析后发现, 血清 BSP 可能是重要的独立预测乳腺癌骨转移指标 ($P < 0.01$, 相对危险度为 94%)。Jung 等^[15]对 117 位前列腺癌患者 10 种血清骨生化标记物的研究发现, BSP、NTx、ALP、破骨细胞抑制因子 (osteoprotegerin, OPG)、I 型前胶原 N-末端前肽 (N-terminal propeptide of type I procollagen, PINP)、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 在伴有骨转移的患者中明显升高, 其中仅有 OPG 和 BSP 是独立的预测预后指标。Papotti 等^[16]应用免疫组化方法检测了 86 例非小细胞肺癌患者肿瘤组织 BSP 表达, 其中无病生存者 30 例, 伴有骨转移者 30 例, 伴有其他部位转移者 26 例, 分析发现 BSP 的高表达与患者骨转移发生显著相关 ($P < 0.01$), 同时提示预后较差。本研究中, 通过 Cox 比例风险回归模型分析, 在乳腺癌患者中, 血清 BSP 水平升高是唯一的对骨转移发生有影响的危险因素, 相对危险度为 1.058。同时, 通过 Log-rank 检验分析, 在观察期内, 肺癌和乳腺癌患者中血清 BSP 增高组的累积生存率要明显低于血清 BSP 正常组, 预后较差, 初步证实 BSP 作为预后因子的重要意义。

本研究由于病例数量和观察时间的限制, 未得出血清 BSP 水平和乳腺癌临床独立预后因素相关性的完整结果, 与患者 ER、PR、C-erbB-2 和腋窝淋巴结转移之间均无统计学相关。有待进一步扩大样本量、延长随访时间、纳入更多相关危险因素, 探讨 BSP 和骨转移分子机制的相互关系, 及其作为骨转移独立预后指标方面的潜力。

[参 考 文 献]

- [1] Demers LM. Bone markers in the management of patients with skeletal metastases[J]. Cancer, 2003, 97(3 Suppl):874-879.
- [2] Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone[J]. Endocr Relat Cancer, 2005, 12(3):549-583.

- [3] Detry C, Waltregny D, Quartresooz P, *et al.* Detection of bone sialoprotein in human (pre)neoplastic lesions of the uterine cervix [J]. *Calcif Tissue Int*, 2003, 73(1):9-14.
- [4] Bellahcène A, Merville MP, Castronovo V. Expression of bone sialoprotein, a bone matrix protein, in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(11):2823-2826.
- [5] Zhang JH, Tang J, Wang J, *et al.* Over-expression of bone sialoprotein enhances bone metastasis of human breast cancer cells in a mouse model[J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(4): 1043-1048.
- [6] Zhang JH, Wang J, Tang J, *et al.* Bone sialoprotein promotes bone metastasis of a non-bone-seeking clone of human breast cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(3a): 1361-1368.
- [7] Waltregny D, Bellahcène A, de Leval X, *et al.* Increased expression of bone sialoprotein in bone metastases compared with vesvral metastases in human breast and prostate cancers [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(5):834-843.
- [8] Beke D, Kudlacek S, Meran JG. Clinical relevance of biomarkers in cancer related bone disease[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2007, 157(15-16): 375-380.
- [9] Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, (415 Suppl): S138-S147.
- [10] Jae Ho Chung, Moo Suk Park, Young Sam Kim, *et al.* Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer[J]. *Yonsei Med J*, 2005, 46(3): 388-393.
- [11] Ali SM, Demers LM, Leitzel K, *et al.* Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3):455-459.
- [12] Leeming DJ, Koizumi M, Byrjalsen I, *et al.* The relative use of eight collagenous and noncollagenous markers for diagnosis of skeletal metastases in breast, prostate, or lung cancer patients [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(1):32-38.
- [13] Sung V, Stubbs JT, Fisher L, *et al.* Bone sialoprotein supports breast cancer cell adhesion proliferation and migration through differential usage of the alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrins[J]. *J Cell Physiol*, 1998, 176(3):482-494.
- [14] Diel IJ, Solomayer EF, Seibel MJ, *et al.* Serum bone sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(12): 3914-3919.
- [15] Jung K, Lein M, Stephan C, *et al.* Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications[J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(5):783-791.
- [16] Papotti M, Kalebic T, Volante M, *et al.* Bone sialoprotein is predictive of bone metastases in resectable non-small-cell lung cancer: a retrospective case-control study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30): 4818-4824.
- [收稿日期] 2008 - 07 - 04 [修回日期] 2008 - 08 - 26
[本文编辑] 郁晓路
-
- (上接第 478 页)
- soluble NH2-terminal fragment of glypican-3 as a serological marker for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7):2418-2423.
- [3] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, *et al.* Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(1): 89-97.
- [4] Sung YK, Hwang SY, Park MK, *et al.* Glypican-3 is overexpressed in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(3): 259-262.
- [5] Midorikawa Y, Ishikawa S, Iwanari H, *et al.* Glypican-3, over expressed in hepatocellular carcinoma, modulates FGF2 and BM P-7 signaling[J]. *Int J Cancer*, 2003, 103(4):455-465.
- [6] Kwack MH, Choi BY, Sung YK. Cellular changes resulting from forced expression of glypican-3 in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Cells*, 2005, 21(2): 224-228.
- [7] 胡春霞, 翁丹卉, 蒋学锋, 等. 肿瘤转移抑制基因 KAI1 对子宫内腺癌细胞增殖侵袭能力的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(5): 445-449.
- [8] Jiang WJ, Man XB, Tang L, *et al.* Gradual upregulation of OCI-5 expression during occurrence and progression of rat hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(2): 257-261.
- [9] Farooq M, Hwang SY, Park MK, *et al.* Blocking endogenous glypican-3 expression releases Hep3B cells from G1 arrest[J]. *Mol Cells*, 2003, 15(3): 356-360.
- [10] Sung YK, Hwang SY, Farooq M, *et al.* Growth promotion of HepG2 hepatoma cells by antisense-mediated knockdown of glypican-3 is independent of insulin-like growth factor 2 signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2003, 35(4): 257-262.
- [11] Kim H, Xu GL, Borczuk AC, *et al.* The heparan sulfate proteoglycan GPC3 is a potential lung tumor suppressor[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29(6): 694-701.
- [12] Murthy SS, Shen T, De Rienzo A, *et al.* Expression of GPC3, an X-linked recessive overgrowth gene, is silenced in malignant mesothelioma[J]. *Oncogene*, 2000, 19(3): 410-416.
- [13] Xiang YY, Ladeda V, Filmus J. Gpc3 expression is silenced in human breast cancer[J]. *Oncogene*, 2001, 20(50): 7408-7412.
- [14] 王 莉, 惠 宁, 满晓波, 等. GPC3 在卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(10): 1017-1019.
- [15] Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, *et al.* Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6245-6254.
- [16] Peters MG, Farias E, Colombo L, *et al.* Inhibition of invasion and metastasis by glypican-3 in a syngeneic breast cancer model[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 80(2): 221-232.
- [收稿日期] 2008 - 07 - 20 [修回日期] 2008 - 08 - 30
[本文编辑] 郁晓路