

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.03.015

· 临床研究 ·

西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效的 meta 分析

杨阳¹, 邹多武¹, 朱伟^{1,2}, 李兆申^{1,2}, 蔡全才^{1,2} (1. 第二军医大学 长海医院 消化内科, 上海 200433; 2. 第二军医大学 临床流行病学与循证医学中心, 上海 200433)

[摘要] **目的:**评价西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床疗效和不良反应。**方法:**在 PubMed、EMBASE、CENTRAL(Cochrane central register of controlled trials)、中国生物医学文献数据库(Chinese biomedical abstract database, CBM)和中国期刊全文数据库(China national knowledge infrastructure database, CNKI)中检索从建库以来至 2011 年 12 月关于西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的随机对照试验, 然后对这些文献进行筛选和质量评价, 并对符合标准的文献进行 meta 分析。**结果:**纳入 5 项研究, 共 3 479 例晚期结直肠癌患者。西妥昔单抗联合化疗组(联合组) 和化疗组的合并缓解率分别为 28. 85% 和 18. 63%, 合并后的相对危险度(relative risk, RR) (95% 可信区间) 为 2. 18 (1. 24 ~ 3. 85, $P=0. 007$)。联合组和化疗组 3 ~ 4 级乏力发生率分别为 10. 91% 和 7. 37%, 合并 RR 值(95% 可信区间) 为 1. 46(1. 19 ~ 1. 79, $P<0. 01$) ; 3 ~ 4 级腹泻发生率分别为 20. 41% 和 12. 53%, 合并 RR 值(95% 可信区间) 为 1. 62(1. 37 ~ 1. 92, $P<0. 01$)。 **结论:**西妥昔单抗联合化疗可以明显提高晚期结直肠癌患者的缓解率, 但也增加了 3 ~ 4 级乏力和腹泻的发生率。

[关键词] 晚期结直肠癌; 西妥昔单抗; 化疗; 随机对照试验; meta 分析

[中图分类号] R735.3; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)03-0303-06

A meta-analysis of cetuximab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer

YANG Yang¹, ZOU Duo-wu¹, ZHU Wei^{1,2}, LI Zhao-shen^{1,2}, CAI Quan-cai^{1,2} (1. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Center for Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical outcome and adverse reaction induced by cetuximab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods:** In PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Chinese Biomedical Abstract Database (CBM) and China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), we searched randomized controlled trials of cetuximab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer up to December 2011 and then decided whether the trials met the selection standard and evaluate the quality of these trails. A meta-analysis was performed on the recruited trails. **Results:** Five reports, including 3 479 advanced colorectal cancer patients, were selected based on our standard. The pooled relative risks (RRs) for overall response rate in all studies were 28. 85% in the cetuximab combined with the chemotherapy treatment group and 18. 63% in the control chemotherapy group, and the pooled RR [95% confidence interval (CI)] was 2. 18 (1. 24-3. 85, $P<0. 001$). The incidence rate of grade 3-4 fatigue was 10. 91% in the combined treatment group and 7. 37% in the control group, and the pooled RR (95% CI) was 1. 46 (1. 19-1. 79, $P<0. 001$). The incidence rate of grade 3-4 diarrhea was 20. 41% in the combined treatment group and 12. 53% in the control group, and the pooled RR (95% CI) was 1. 62 (1. 37-1. 92, $P<0. 001$). **Conclusion:** Cetuximab combined with chemotherapy obviously elevates the response rate of advanced colorectal cancer patients. However, it also increases the incidence rate of grade 3-4 fatigue and diarrhea.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30771838)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30771838)

[作者简介] 杨阳(1982 -), 男, 安徽萧县人, 硕士生, 主要从事晚期肿瘤临床综合治疗。E-mail: yyandcg@sina.com.cn

[通信作者] 蔡全才(CAI Quan-cai, corresponding author), E-mail: qccai@smmu.edu.cn

[**Key words**] advanced colorectal cancer; cetuximab; randomized controlled trial; meta analysis

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(3): 303-308]

结肠直肠癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居全球恶性肿瘤的第三位^[1,2]。以手术为主、化疗和放疗为辅的传统治疗模式虽然经过几十年的不断改进,但对晚期结肠直肠癌的治疗仍然不能达到令人满意的效果。靶向药物的出现改善了患者的治疗效果,其中以抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体西妥昔单抗(cetuximab)为主要代表。目前国内外均已进行了一些有关西妥昔单抗联合其他治疗方法治疗晚期结肠直肠癌的临床研究,但对西妥昔单抗的具体疗效和由其所带来的不良反应尚无一致的结论。为进一步探讨西妥昔单抗在治疗晚期结肠直肠癌中所发挥的作用,本文采用 meta 分析方法对相关研究结果进行了合并,以评价西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结肠直肠癌的疗效和毒性作用。

1 材料与方法

1.1 文献检索策略

在中国生物医学文献数据库(Chinese biomedical abstract database, CBM)、中国期刊全文数据库(China national knowledge infrastructure database, CNKI)、维普中文科技期刊数据库中检索中文文献,中文检索词:结肠直肠癌、结肠肿瘤、大肠癌、结肠癌、直肠癌、西妥昔单抗、爱必妥。在 PubMed、EMBASE、Web of Science、CENTRAL (cochrane central register of controlled trials)数据库中检索外文文献,无语言限制,英文检索词:colorectal cancer, colorectal adenocarcinoma, colon cancer, rectal cancer, cetuximab, Erbitux。检索时间范围从数据库建库时间至 2011 年 12 月。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究;(2)西妥昔单抗联合化疗组比单纯化疗组除增加了西妥昔单抗外,化疗方案或对症支持治疗方案完全相同;(3)必须经病理学或组织学证实为结肠直肠癌,且临床分期为 IV 期的患者;(4)研究对象纳入研究前未曾使用过西妥昔单抗或与之类似的靶向治疗药物。

1.2.2 排除标准 (1)非 RCT 研究设计;(2)研究对象曾使用过西妥昔单抗或与之类似的靶向治疗药物;(3)联合组或单纯化疗组的样本量小于 30 例;(4)文献无全文。

1.3 文献筛选

由 2 名研究者独立阅读检索所获得文献的题目和摘要,剔除明显不符合纳入标准的文献。对潜在符合纳入标准的文献进行全文阅读,依据纳入和排除标准确定是否最终纳入研究,并进行交叉核对。意见不一致时,通过讨论并征求第三位研究者意见解决。

1.4 文献数据提取

对于纳入研究的文献,由 2 名研究者独立提取以下数据:(1)研究设计概况,包括研究对象人口学特征、随机化分组方法、盲法实施等;(2)西妥昔单抗联合化疗组、单纯化疗组样本量、缓解率及不良反应的发生例数;(3)治疗药物的剂型、剂量和疗程;(4)失访和退出情况。如果 2 名研究者提取的数据不一致,则通过讨论确定。

1.5 疗效评价标准

根据 WHO 标准^[3]将疗效分为:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。

1.6 文献质量评价

根据 Cochrane 系统评价手册和 Jüni 评价标准^[4]制定了纳入文献的质量学评价标准,即:(1)随机方法是否合适(是=1分,否或不清楚=0分);(2)随机序列是否实现分配隐藏(是=1分,否或不清楚=0分);(3)是否采用双盲法(是=1分,否或不清楚=0分);(4)是否详细描述了双盲方法(是=1分,否或不清楚=0分);(5)是否详细描述了失访及退出情况(是=1分,否或不清楚=0分)。质量评分系统的分值范围为 0~5 分。低质量研究文献定义为 0~2 分,高质量研究文献定义为 3~5 分。根据上述标准,由 2 名研究者对纳入文献的方法学质量进行独立评价。如出现不一致情况,则通过讨论确定。

1.7 统计学分析

采用 Mantel-Haenszel 方法计算各项研究和合并后的相对危险度(relative risk, RR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。各研究间的异质性检验采用 Cochrane Q 检验方法。如果检验结果提示不存在明显异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行合并分析。反之,如结果提示存在明显异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),则采用随机效应模

型进行合并分析,并根据异质性可能原因进行分层分析。采用 Cochrane 漏斗图方法对发表偏倚进行评估。上述所有分析均通过 RevMan 4.2 软件完成。

2 结果

2.1 文献筛选情况及纳入研究的特征

通过计算机检索和手工辅助检索,共获得 585 篇潜在相关文献。经过阅读题目、摘要和全文后,剔除不合格文献 580 篇,纳入合格文献 5 篇(共 3 479 例研究对象。其中西妥昔单抗联合化疗组和单纯化疗组的例数分别为 1 740 例和 1 739 例)(图 1)。纳入研究文献的特征见表 1。

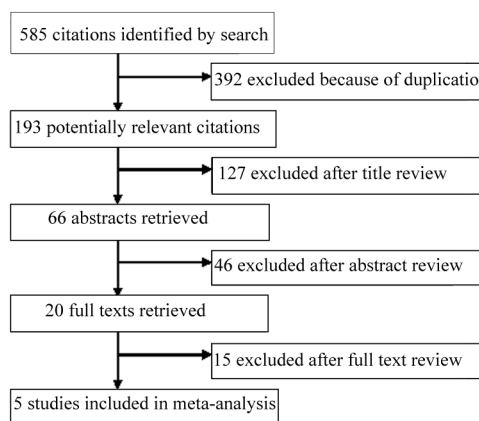


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow chart of study selection process

表 1 纳入 meta 分析文献的特征

Tab. 1 Characteristics of studies included in meta-analysis

| Study | Treatment | Treatment group | | Control group | | Quality score |
|--------------------------------|--|-----------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | | CR + PR(n) | Total(n) | CR + PR(n) | Total(n) | |
| Bokemeyer 2011 ^[5] | FOLFOX-4 ^a alone or plus C [*] | 77 | 169 | 60 | 168 | 2 |
| Van Cutsem 2009 ^[6] | FOLFIRI ^b alone or plus C [*] | 281 | 599 | 232 | 599 | 2 |
| Sobrero 2008 ^[7] | CPD-11 ^c alone or plus C [*] | 106 | 648 | 27 | 650 | 2 |
| Borner 2008 ^[8] | XELOX ^d alone or plus C [*] | 15 | 37 | 5 | 37 | 2 |
| Jonker 2007 ^[9] | BSC ^e alone or plus C [*] | 23 | 287 | 0 | 285 | 2 |

C^{*}: Cetuximab, initial dose of 400 mg per square meter of body surface are followed by weekly infusion of 250 mg per square meter. a: Oxaliplatin 85 mg/m²; folonic acid 200 mg/m², followed by 5-FU, as a 400 mg/m² intravenous bolus then a 600 mg/m² infusion over 22 h, days 1 and 2 of a 14-day cycle; b: Irinotecan 180 mg/m²; racemic leucovorin or L-leucovorin 400 mg/m² or 200 mg/m², respectively; FU in a bolus of 400 mg/m² and then continuous infusion for 46 h of 2 400 mg/m², days 1 and 2 of a 14-day cycle; c: Irinotecan 350 mg/m² every 3 weeks; d: Oxaliplatin 130 mg/m² on day 1 and capecitabine 1 000 mg/m² twice daily on days 1-14 every 3 weeks; e: Best supportive care

2.2 缓解率分析

所有试验均报道了缓解率。由于西妥昔单抗联合化疗组(502/1740)和单纯化疗组(324/1740)存在异质性($\chi^2 = 43.21, P < 0.001, I^2 = 90.7%$),因此采用随机效应模型分析,合并缓解率分别为 28.85% 和 18.63%,合并后的相对危险度(95% CI)为 2.18 (1.24 ~ 3.85), $P = 0.007$ (图 2)。

2.3 不良反应发生率

西妥昔单抗联合化疗组的 3 ~ 4 级不良反应主要包括乏力、腹泻、皮疹、中性粒细胞减少、输液反应和低镁血症等。本研究主要分析了 3 ~ 4 级乏力和腹泻发生率。联合组 3 ~ 4 级乏力发生率为 10.91% (189/1733),单纯化疗组为 7.37% (126/

1710),异质性检验未发现明显偏倚($\chi^2 = 6.51, P = 0.16, I^2 = 38.5%$),因此采用固定效应模型分析,合并后的合并 RR 值(95% 可信区间)为 1.46 (1.19 ~ 1.79, $P < 0.001$)(图 3);联合组 3 ~ 4 级腹泻的发生率为 20.41% (297/1455),单纯化疗组为 12.53% (180/1437),异质性检验未发现明显偏倚($\chi^2 = 1.89, P = 0.60, I^2 = 0%$),因此也采用固定效应模型分析,合并后的 RR 值(95% 可信区间)为 1.62 (1.37 ~ 1.92, $P < 0.001$)(图 4)。

2.4 发表偏倚估计

漏斗图分析结果显示,纳入的 5 篇文献呈非对称性分布,提示存在明显发表偏倚(图 5)。

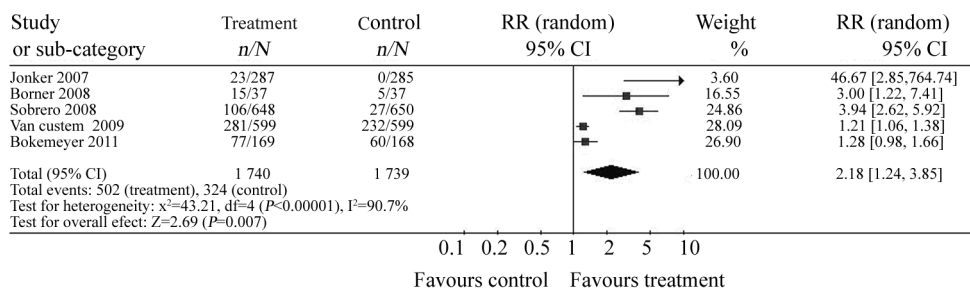


图2 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌患者缓解率的 meta 分析

Fig. 2 A meta-analysis of overall response rate of cetuximab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer patients

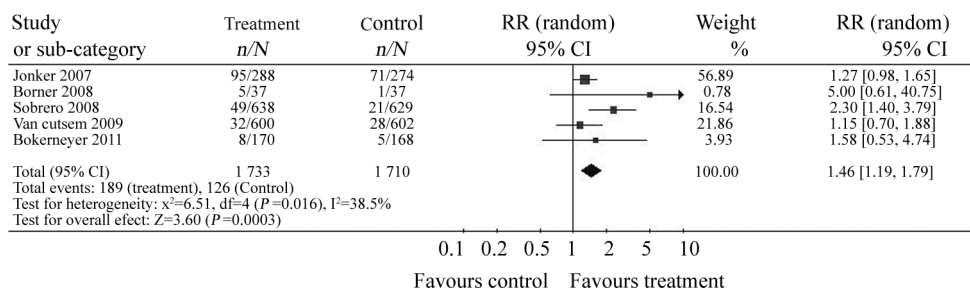


图3 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌患者3~4级乏力发生率的 meta 分析

Fig. 3 Incidence rate analysis of grade 3-4 fatigue of cetuximab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer patients

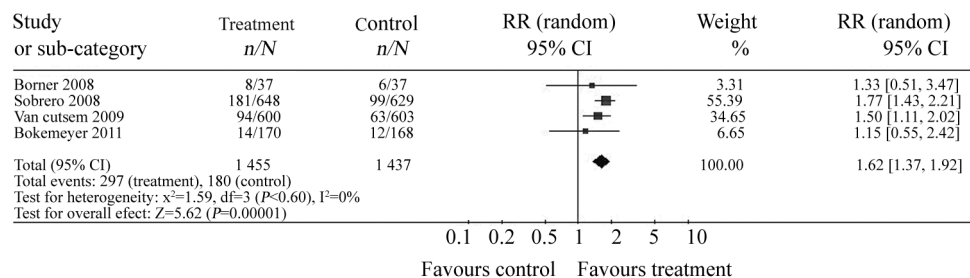


图4 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌患者3~4级腹泻发生率的 meta 分析

Fig. 4 Incidence rate analysis of grade 3-4 diarrhea of cetuximab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer patients

3 讨论

EGFR 在许多实体瘤中均有高表达,其中在大肠癌中的表达率为 60% ~ 80%^[10]。EGFR 高表达与肿瘤的预后不良密切相关^[11]。因此,阻断 EGFR 的信号转导,可望抑制肿瘤细胞的生长、抑制肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤的侵袭和转移。西妥昔单抗是一种 IgG1 单克隆抗体,为人和鼠的 EGFR 单克

隆抗体的嵌合体,由鼠抗 EGFR 抗体和人 IgG1 的重链和轻链的恒定区域组成。西妥昔单抗与表达于正常细胞和多种癌细胞表面的 EGFR 特异性结合,并竞争性阻断 EGFR 和其他配体的结合,进而阻断受体的二聚化、TKP 磷酸化及信号转导。西妥昔单抗还可以靶向诱导细胞毒免疫效应细胞作用于表达 EGFR 的肿瘤细胞,从而发挥抗肿瘤活性^[12]。

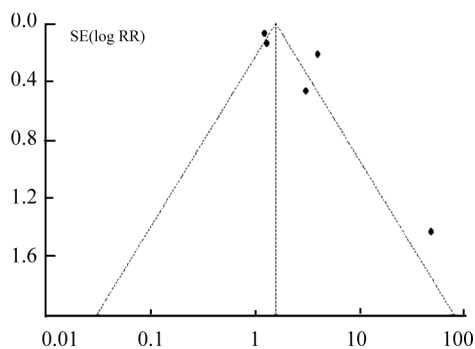


图5 发表偏倚分析

Fig. 5 Analysis of publication bias

本研究发现,西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效显著,与单纯化疗或最佳支持治疗相比,具有更高的缓解率。在提高疗效的同时,不良反应的发生率也随之增加,但患者对西妥昔单抗联合化疗所带来的乏力、腹泻、皮疹、中性粒细胞减少、输液反应和低镁血症等不良反应耐受性较好,入选的5个临床试验中使用西妥昔单抗的1740例患者未出现因不能耐受不良反应而推出试验的情况。Cunningham等^[13]研究提示皮疹的出现与缓解率有着明显的相关性,出现皮疹者和未出现皮疹者的缓解率在联合组分别为25.8%和6.3%,单纯化疗组分别为13%和0%。提示西妥昔单抗联合化疗所产生的不良反应也可能有缓解率有一定的相关性。尽管如此,临床药物治疗应尽量减少不良反应的发生,所以需要西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌患者的疗效进行有效地预测。

目前有大量文献报道,肿瘤K-Ras基因的第12号和13号密码子突变后西妥昔单抗治疗均不敏感^[14-15]。因此美国国家癌症综合网络(national comprehensive cancer network, NCCN)专家组在修订的2011年结直肠癌指南中,强烈推荐所有晚期结直肠癌患者均应进行K-Ras基因型检测。若已知密码子12和13有突变,则不推荐使用西妥昔单抗,因为不仅无效,还增加副作用。在整个NCCN指南中都强调凡涉及西妥昔单抗治疗时均应仅限于K-Ras基因野生型。本研究中所入选的5项临床试验,最近的2项^[5-6]均对患者的K-Ras基因进行了检测,提示西妥昔单抗的疗效对K-Ras基因野生型的患者比对K-Ras基因变异型的患者有显著提高,也说明了进行K-Ras基因检测的必要性。除了K-Ras基因以外,目前用于预测抗EGFR单克隆抗体疗效的其他分子标志主要有BRAF、PENT及PI3K等^[16]。也有

研究^[17]提示,BRAF V600E突变是西妥昔单抗治疗的阴性预测指标,PIK3CA突变和PTEN表达减少可以引起结直肠癌对西妥昔单抗的耐药性^[18-19]。但上述研究结果需要更大规模的临床研究予以验证,因此尚未作为临床用药指导。

晚期结直肠癌分子靶向治疗药物除以EGFR为靶点的西妥昔单抗外,目前临床上常用的还有以VEGF为靶点的贝伐单抗,两者的作用靶点不同,如能联合应用可能进一步提高疗效。但近期两项关于抗EGFR药物和抗VEGF药物联合应用的临床实验^[20-21]却得到了意外的结果,联合治疗组较单纯化疗组不良反应多,PFS也显著缩短。因此NCCN专家组在修订的2011年结直肠癌指南中,强烈反对同时应用贝伐单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗。

尽管本研究表明西妥昔单抗联合化疗或其他支持治疗可以提高晚期结直肠癌患者的缓解率,但对于联合组和单纯化疗组患者的无进展生存期和生存率还应作进一步的研究,才能更有力的证实西妥昔单抗的疗效。另外目前关于西妥昔单抗联合化疗的RCT还比较少,本研究纳入的5项临床试验均采用非盲法,因此需要更高质量的大样本的RCT研究结果作为临床用药的依据。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(2): 10-29.
- [3] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994-995.
- [4] Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials [J]. BMJ, 2001, 323(7303): 42-46.
- [5] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study [J]. Ann Oncol, 2011, 22(7): 1535-1546.
- [6] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 360(14): 1408-1417.
- [7] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(14): 2311-2319.
- [8] Borner M, Koeberle D, Von Moos R, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase II trial of the Swiss group for clinical cancer research SAKK [J]. Ann Oncol, 2008, 19(7): 1288-1292.

- [9] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2007, 357 (20): 2040-2048.
- [10] Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors(EGFR, ERB B2 ERB B3) in colorectal adenocarcinoma and adenomas [J]. Tumour Biol, 2000, 21(2): 105-115.
- [11] Overman MJ, Hoff PM. EGFR-targeted therapies in colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2007, 50(8): 1259-1270.
- [12] Rivera F, Vega-villegas ME, Lopez-brea MF. Cetuximab, its clinical use and future perspectives [J]. Anticancer Drugs, 2008, 19 (2): 99-113.
- [13] Cunningham D, Humblat Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(4): 337-345.
- [14] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 360(14): 1408-1417.
- [15] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1757-1765.
- [16] Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(19): 1308-1324.
- [17] Tol J, Nagtegaal I, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 98-99.
- [18] Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients [J]. Ann Oncol, 2009, 20(1): 84-90.
- [19] Jhawer M, Goel S, Wilson AJ, et al. PI3KCA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab [J]. Cancer Res, 2008, 68(6): 1953-1961.
- [20] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5): 672-680.
- [21] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 360(6): 563-572.
- [收稿日期] 2012 - 02 - 14 [修回日期] 2012 - 05 - 01
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

常见参考文献著录格式示例

1 专著

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(1 版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

- [1] Abrams WB, Beers MH, Berkow R. 默克老年病手册 [M]. 陈灏珠, 王赞舜, 刘厚钰, 等. 译. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 22-25.

2 专著析出文献

著录格式: 析出文献主要责任者. 文献题名[文献类型标志]//专著主要责任者. 专著题名. 出版地: 出版者, 出版年: 起页-止页.

- [1] Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms [M]//Soderman WA Jr, Sodeman WA. Pathologic physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-472.

3 期刊文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志]. 刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页-止页.

- [1] Nobles KN, Guan Z, Xiao K, et al. The active conformation of beta-arrestin 1: Direct evidence for the phosphate sensor in the N-domain and conformational differences in the active states of beta-arrestins 1 and -2 [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (29): 21370-21381.

4 专利文献

著录格式: 专利申请者或所有者. 专利题名: 专利国别, 专利号[文献类型标志]. 公告日期或公开日期.

- [1] 钱其军, 李琳芳, 吴红平, 等. 一种多功能免疫杀伤转基因细胞(PIK)、其制备方法及应用: 中国, 2010101496839 [P]. 2010-10-14.

5 学位论文

著录格式: 责任者. 题名[文献类型标志]. 学位授予单位所在地: 学位授予单位, 年.

- [1] 曹新广. Cathepsin L 和 Cystatin B 的表达与大肠癌生物学行为的关系 [D]. 郑州, 郑州大学, 2007.

6 电子文献

著录格式: 主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 出版年, 卷号(期号): 起页-止页. (更新或修改日期) [引用日期]. 获取和访问路径.

- [1] Christine M. Plant physiology: Plant biology in the Genome Era [J/OL]. Science, 1998, 281: 331-332 [1998-09-23]. <http://www.sciencemag.org/cgi/collection/anatmorp>.
- [2] Hopkinson A. UNIMARC and metadata: Dublin Core [EB/OL]. [1999-12-08]. <http://www.ifla.org/IV/ifla64/138-161e.htm>.