

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.013

· 临床研究 ·

黑色素瘤相关抗原-As 在食管鳞状细胞癌和贲门腺癌组织中的表达及其意义

谷丽娜^a, 桑梅香^b, 尹丹静^a, 刘飞^b, 刘世娜^b, 黄卫娜^b, 范晓杰^c, 连易水^a, 单保恩^{a,b} (河北医科大学第四医院 a. 科研中心; b. 肿瘤研究所 免疫室; c. 病理科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 探讨黑色素瘤相关抗原(melanoma antigen, MAGE)-As 在食管鳞癌和贲门腺癌组织中的表达, 分析其与食管鳞癌和贲门腺癌患者临床病理学特征及其预后的关系。 **方法:** 选取河北医科大学第四医院 2010 年 9 月至 2010 年 11 月住院患者手术切除的食管鳞癌和贲门腺癌组织及距离癌组织边缘 5 cm 以上且外观正常的相应癌旁组织标本各 60 例, 同时选取 5 例该院前列腺癌住院患者术后的睾丸组织作为阳性对照, 应用免疫组织化学法检测食管鳞癌和贲门腺癌组织及相应癌旁组织中 MAGE-As 蛋白的表达。 **结果:** 食管鳞癌和贲门腺癌组织中 MAGE-As 蛋白表达率分别为 68.33% (41/60) 和 58.33% (35/60), 而相应的癌旁组织未发现 MAGE-As 蛋白的表达。 MAGE-As 蛋白的表达与食管鳞癌患者的性别、年龄、临床分期、组织学分级、肿瘤大小、淋巴转移均无相关性 ($P > 0.05$); MAGE-As 蛋白表达与贲门腺癌患者的性别、年龄、临床分期、肿瘤大小、淋巴转移均无相关性 ($P > 0.05$), 但与组织学分级呈正相关 ($P < 0.05$)。 Log-Rank 检验显示, MAGE-As 蛋白表达阳性的食管鳞癌 ($P = 0.036$) 和贲门腺癌 ($P = 0.045$) 患者的生存期均显著低于表达阴性的患者。 **结论:** MAGE-As 蛋白是食管鳞癌和贲门腺癌的相关抗原, 可作为食管鳞癌和贲门腺癌预后不良的指标。

[关键词] 食管鳞癌; 贲门腺癌; 抗原; 黑色素瘤相关抗原-As

[中图分类号] R739.5; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0531-06

Expressions of melanoma associated antigen-As in tissues of esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardiac adenocarcinoma and its clinical significance

GU Lina^a, SANG Meixiang^b, YIN Danjing^a, LIU Fei^b, LIU Shina^b, HUANG Weina^b, FAN Xiaojie^c, LIAN Yishui^a, SHAN Baoen^{a,b} (a. Center of Scientific Research; b. Department of Immunology, Institute of Tumor Research; c. Department of Pathology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expressions of melanoma antigen (MAGE)-As in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and gastric cardia adenocarcinoma (GCA), and to explore its correlation with clinical biological indicators and the prognosis in patients with ESCC and GCA. **Methods:** Cancerous ($n = 60$) tissue samples and corresponding normal ($n = 60$) adjacent tissues with normal morphology that 5 cm away from the lesions were collected from 60 patients with ESCC or GCA, who were surgically treated in Fourth Hospital of Hebei Medical University between September and November of 2010. In the meanwhile, testicular tissues ($n = 5$) were collected from Men with prostate cancer as the positive control. Immunohistochemical staining was performed to assess the expressions of MAGE-As in carcinoma tissues and adjacent normal tissues. **Results:** The expression rates of MAGE-As protein in the tissues from ESCC and GCA were 68.33% (41/60) and 58.33% (35/60) respectively, but it was not expressed in adjacent normal tissues. No correlation was found between MAGE-As protein expression and the age, gender, histological grade, clinical stage, tumor size, lymph node metastasis in patients with esophageal squamous cell carcinomas ($P > 0.05$). MAGE-As protein expression was not correlated to the gender, age, clinical stage, tumor size, lymph node metastasis in patients with gastric cardia adenocarcinomas ($P > 0.05$), but positively related to the histological grade ($P < 0.05$). Log-rank test showed that the sur-

[基金项目] 河北省财政支撑项目资助(No. [2012]2056); 河北省科技支撑计划资助项目(No. 14277732D); 河北省科技计划资助项目(No. 152777184)。Project supported by the Financial Supporting Program of Hebei Province(No. [2012]2056), Science and Technology Supporting Program of Hebei Province (No. 14277732D), and the Science and Technology Program of Hebei Province (No. 152777184)

[作者简介] 谷丽娜(1989-), 女, 河北省衡水市人, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫的基础研究, E-mail: gln081225@163.com

[通信作者] 单保恩 (SHAN Baoen, Corresponding author), E-mail: baoenshan1962@hotmail.com

vival time of ESCC patient ($P=0.036$) and GCA patients ($P=0.045$) with positive MAGE-As expression were significantly lower than those of the patients with negative expressions. **Conclusion:** MAGE-As proteins are the ESCC and GCA associated antigen. It may be regarded as a potential diagnostic and prognostic index in clinical settings.

[**Key words**] esophageal squamous cell carcinomas; gastric cardiac adenocarcinomas; antigen; melanoma antigen (MAGE)-As

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(4): 531-536. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.013]

食管癌是常见恶性肿瘤之一,我国是食管癌高发国家,发病率居全球第四位^[1],其中以食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinomas, ESCC)最为常见。国内通常认为贲门癌的发生部位位于食管胃交界处下方 2 cm 内,其中最常见病理学类型为贲门腺癌(gastric cardiac adenocarcinoma, GCA)。在发达国家,尽管胃癌总的发病率在下降,但贲门腺癌的发病率却是逐年上升^[2]。因其发现时多为晚期,手术治疗效果并不显著,因此寻找特异性肿瘤抗原作为预后评估,及用于术后综合性治疗显得尤为重要。癌睾丸抗原(cancer testis antigen, CTA)因其特异性的表达模式而成为肿瘤免疫治疗的理想靶点。黑色素瘤相关抗原(melanoma antigen, MAGE)属于癌睾丸抗原,最初发现于黑色素瘤患者的肿瘤相关抗原^[3],随后越来越多的基因被发现,目前已有 60 余个人类基因^[4-5]。本课题组一直致力于胶质瘤^[6]、乳腺癌^[7]和食管癌^[8-9]MAGE-A 家族的研究。本研究采用 MAGE-A1(6C1)(蛋白结构见图 1),由于其与 MAGE-A2、-A3、-A4、-A6、-A10、-A12 存在交叉反应,故可一并检测上述基因,以下简称 MAGE-As。本研究利用免疫组织化学法从蛋白水平探讨 MAGE-As 在 ESCC 和 GCA 组织及相应的癌旁组织中的表达情况,分析其与患者临床病理学特征及其预后的关系。MAGE-As 蛋白在 ESCC 和 GCA 组织中的表达情况国内外报道甚少。

1 材料与方法

1.1 标本来源及分组

选取河北医科大学第四医院 2010 年 9 月至 2010 年 11 月住院患者手术切除的食管鳞癌组织和贲门腺癌组织及距离癌组织边缘 5 cm 以上且外观正常的相应癌旁组织标本各 60 例,同时选取该院 5 例前列腺癌住院患者术后的睾丸组织作为阳性对照。食管鳞癌患者和贲门腺癌患者均为首次发病,且术前未行放疗、化疗和内分泌治疗。

食管鳞癌患者男性 35 例、女性 25 例,中位年龄 60 岁(年龄范围 45~71 岁);贲门腺癌患者男性 46 例、女性 14 例,中位年龄 60.5 岁(年龄范围 47~73

岁)。按照国际 TNM 分期标准可分为 I、II、III 和 IV 期,因当时食管鳞癌和贲门腺癌 IV 期住院患者均已广泛转移并首选放化疗,故本次研究未取到 IV 期标本。癌旁组织为距离癌组织 5 cm 以上经病理检测证实的正常食管上皮和胃上皮组织。

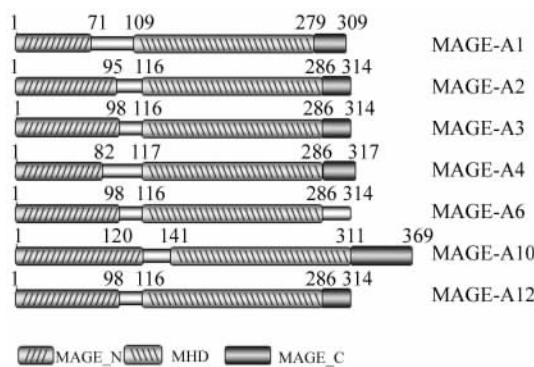


图 1 MAGE-A1(6C1)蛋白结构及其与相关基因蛋白的共有组分

Fig.1 Structure of the MAGE-A1(6C1) proteins and common components of proteins encoded by its related-gene

作为阳性对照的睾丸组织标本来自河北医科大学第四医院前列腺癌患者术后经病理组织学检查证实的正常睾丸组织。标本经 4% 多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,制成厚 4 μm 的病理切片用于免疫组织化学检测。60 例食管鳞癌和 60 例贲门腺癌患者中各有 52 例获得完整随访资料,均采用电话回访方式。上述标本的获取均取得受试者或其家属的知情同意并签署知情同意书,均经医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

SP 免疫组化染色试剂盒及浓缩型 DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,鼠抗人 MAGE-A1(6C1)单克隆抗体购自英国 Abcam 公司,抗原修复液购自基因科技上海有限公司。

1.3 免疫组织化学法检测癌组织中 MAGE-As 蛋白的表达

将石蜡病理切片按照 SP 免疫组织化学试剂盒说明书方法检测 MAGE-As 蛋白的表达情况。鼠抗人 MAGE-As 单克隆抗体以 1:200 稀释,生物素化山

羊抗鼠二抗和辣根过氧化物酶标记的链酶卵白素为试剂盒中的原液,加 DAB 试剂显色后,用苏木精对比染色,中性树胶封片。以人正常睾丸组织作为阳性对照,以癌旁组织作为阴性对照。

采用半定量积分法判断结果:以细胞质内出现黄色颗粒为阳性,然后按照下述标准进行评分^[10]:(1)阳性细胞数,≤5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,≥76%为4分;(2)染色阳性强度,无色为0分,淡黄色为1分,黄色为2分,棕黄色为3分。将(1)和(2)两项的评分相乘,其积0分为阴性,>0分为阳性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件,计数数据以百分率表示,采用卡方检验或连续校正的卡方检验统计 MAGE-As 的表达与食管鳞癌和贲门腺癌的临床病理学指标间的关系,应用 Kaplan-Meier 方法分析 MAGE-As 蛋白表达对食管鳞癌和贲门腺癌患者生存的影响,以 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAGE-As 蛋白在食管鳞癌和贲门腺癌组织中表达增加

免疫组织化学染色结果(图 2~3,表 1)显示, MAGE-As 蛋白在食管鳞癌和贲门腺癌组织中的阳性染色产物主要位于细胞质,部分位于细胞核,120 例相应的癌旁组织未发现 MAGE-As 蛋白表达。食管鳞癌组织 MAGE-As 蛋白表达率为 68.33% (41/60)(图 2A)明显高于癌旁组织(图 2B)($P < 0.01$);

贲门腺癌组织 MAGE-As 蛋白表达率为 58.33% (35/60)(图 3A)亦明显高于癌旁组织(图 3B)($P < 0.01$),但是 MAGE-As 蛋白表达率在食管鳞癌和贲门腺癌组织之间无明显差异($P > 0.05$)(表 1)。上述结果提示 MAGE-As 是食管鳞癌和贲门腺癌的肿瘤相关抗原。

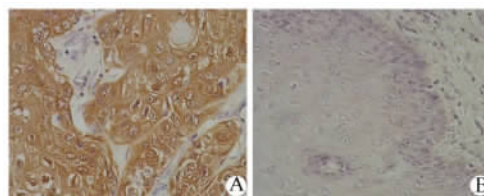


图 2 免疫组织化学检测 MAGE-As 在食管鳞癌组织和癌旁组织中的表达(×400)

Fig. 2 Expression of MAGE-As in human ESCC and para-carcinoma tissues by immunohistochemical assay (×400)

A: ESCC tissues; B: Para-carcinoma tissues

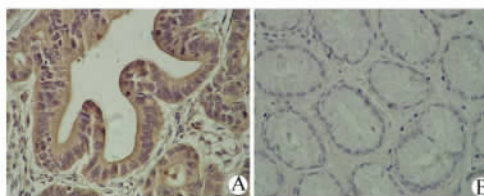


图 3 免疫组织化学检测 MAGE-As 在贲门腺癌组织和癌旁组织中的表达(×400)

Fig. 3 Expression of MAGE-As in human GCA tissues and para-carcinoma tissues by immunohistochemical assay (×400)

A: GCA tissues; B: Para-carcinoma tissues

表 1 免疫组化法检测 MAGE-As 在食管鳞癌组织和贲门腺癌组织的表达率[n (%)]

Tab. 1 Expression rates of MAGE-As in ESCC and GCA tissues detected by immunohistochemical assay (n [%])

Group	N	ESCC	GCA	χ^2	P
Carcinoma tissues	60	41(68.33)	35(58.33)	1.292	0.256
Para-carcinoma tissues	60	0	0		
χ^2	62.278	49.412			
P	0.000	0.000			

2.2 MAGE-As 蛋白表达与食管鳞癌和贲门腺癌临床病理指标间的关系

统计学分析(表 2)显示, MAGE-As 蛋白表达与食管鳞癌患者的性别、年龄、组织学分级、临床分期、

肿瘤大小和淋巴结转移均无相关($P > 0.05$)。而 MAGE-As 蛋白表达与贲门腺癌患者的性别、年龄、临床分期、肿瘤大小和淋巴结转移均无相关($P > 0.05$),但与组织学分级呈正相关($P < 0.01$)。

表2 食管鳞癌和贲门腺癌组织 MAGE-As 蛋白的阳性表达与患者临床病理特征之间的关系(n)
 Tab.2 Relationship between positive expressions of MAGE-As in GCA and ESCC tissues and clinicopathological features of the patients with GCA and ESCC (n)

Feature	N	ESCC		χ^2	P	GCA		χ^2	P
		(-)	(+)			(-)	(+)		
Gender				2.696	0.101			1.288	0.256
Men	35	14	21			46	21 25		
Women	25	5	20			14	4 10		
Age (t/a)				0.432	0.511			0.765	0.382
<60	31	11	20			28	10 18		
≥60	29	8	21			32	15 17		
Histological grade				5.586	0.061			14.439	0.001
I	10	3	7			12	10 2		
II	29	13	16			28	12 16		
III	21	3	18			20	3 17		
Clinical stage				4.936	0.085			0.931	0.628
I	15	8	7			14	7 7		
II	33	7	26			28	12 16		
III	12	4	8			18	6 12		
Tumor size(V/cm ³)				5.511	0.064			2.140	0.343
≤2	8	5	3			10	6 4		
>2 and ≤5	15	6	9			18	8 10		
>5	37	8	29			32	11 21		
Metastatic state of lymph node				2.080	0.149			0.623	0.430
Yes	15	7	8			16	8 8		
No	45	12	33			44	17 27		

2.3 MAGE-As 蛋白表达与食管鳞癌和贲门腺癌患者生存期的关系

对 MAGE-As 蛋白表达阳性及阴性的食管鳞癌及贲门腺癌患者生存曲线分别进行 Log-Rank 检验,结果显示,MAGE-As 蛋白表达阳性的食管鳞癌和贲门腺癌患者的生存期均显著低于 MAGE-A9 蛋白表达阴性患者(图4,均 P<0.05)。

3 讨论

我国是食管癌和胃癌高发国家,且发病率居高不下。贲门的解剖学位置在食管和胃的交界处,故临床上将食管下段、贲门和远端胃发生的腺癌通称为食管胃交界腺癌^[11]。组织病理学类型食管癌多为鳞癌,而贲门癌不同于食管癌,多属于腺癌;从流

行病学特征分析,GCA 与胃远端肿瘤的地域分布不具一致性^[20],而贲门癌与食管癌发病地域分布一致^[12]。基于上述原因,近年来将贲门癌归为一种独立的疾病。

MAGE-A 亚家族属于癌睾丸抗原,表达于卵巢癌、肺癌、脑胶质瘤、肾细胞癌、乳腺癌及膀胱癌等^[6,13-17]多种肿瘤组织,在人体正常组织不表达。本课题组近年来研究了肿瘤组织中 MAGE-A 家族的表达,免疫组化法检测 60 例食管鳞癌组织中 MAGE-A9 和-A11 的表达,阳性率分别为 45% 和 66.67%^[8];连易水等^[18]报道免疫组织化学法检测 MAGE-A11 在 75 例乳腺癌肿瘤组织中的表达,阳性率为 52%;Guo 等^[6]用免疫组织化学法检测 78 例脑胶质瘤组织中 MAGE-A11 的表达,阳性率为 57.7%。

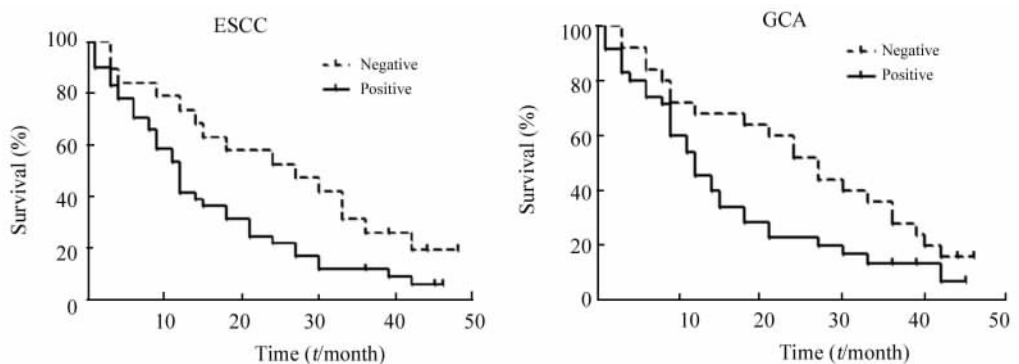


图4 食管鳞癌和贲门腺癌患者总体生存率与 MAGE-As 表达的关系(Kaplan-Meier 曲线)

Fig. 4 Relationship between expression of MAGE-As protein and overall survival rate in the patients with ESCC and GCA (Kaplan-Meier curve)

本实验利用免疫组织化学染色法研究了 MAGE-As 蛋白在 60 例食管鳞癌组织, 60 例贲门腺癌组织及相应癌旁组织中的表达, 并分析其表达与临床病理特征之间的关系, 以期探寻 MAGE-As 蛋白在不同癌症中表达的差异, 并为食管鳞癌和贲门腺癌的免疫治疗提供新线索。本文研究发现, MAGE-As 在食管鳞癌中的阳性率为 68.33%, 在贲门腺癌中的阳性率为 58.33%, 而在相应癌旁组织中均未见表达。有研究显示, 食管癌^[8]、肺癌^[14]、膀胱癌^[17]等恶性肿瘤中 MAGE 的表达率与肿瘤临床分期等临床病理指标间存在着密切关系。MAGE-A9 和 MAGE-A11 蛋白在食管鳞状细胞癌中高表达, 并且 MAGE-A9 蛋白与组织学分级相关, MAGE-A11 蛋白与临床分期和肿瘤大小呈正相关^[8]。MAGE-A9 蛋白在非小细胞肺癌组织中高表达, 且与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期相关^[14]。MAGE-A10 mRNA 的表达与肿瘤的浸润程度呈正相关^[17]。本研究结果发现, MAGE-As 的表达与贲门腺癌的组织学分级呈正相关, 提示 MAGE-As 可能参与肿瘤细胞的分化过程。而组织学分级与患者预后密切相关, 由此推测 MAGE-As 可能可用于预测患者的不良预后。生存期分析结果提示, MAGE-As 均与食管鳞癌和贲门腺癌患者的总体生存率呈负相关, 提示 MAGE-As 可作为食管鳞癌和贲门腺癌预后不良的判断指标。本实验比较 MAGE-As 蛋白在 60 例食管鳞癌和贲门腺癌标本中表达率, 统计结果显示两种组织的阳性率之间差异无统计学意义 ($P=0.256$)。

在体内外实验中, MAGE-A 抗原多肽均能激发 CTL 的活性, 并促使其特异性杀伤靶细胞。由于其抗原表达的特异性, MAGE-A 抗原可作为免疫治疗

的理想靶点。早有文献报道^[19], MAGE-A4 的肽段或其类似物可以激活 CTL, 并使其释放 $IFN-\gamma$, 最终发挥抗肿瘤的效用。前期实验结果显示, MAGE-A9 和 MAGE-A11 蛋白均在食管癌、乳腺癌、脑胶质瘤表达, 由此可以考虑构建 MAGE-A 基因的复合抗原疫苗, 为今后治疗肿瘤提供了新的治疗策略。目前对于 MAGE-A 家族在食管鳞癌和贲门腺癌发生发展中发挥何种作用仍不清楚, 阐明其分子机制及生物学功能, 将为 MAGE-A 成为食管鳞癌和贲门腺癌免疫治疗的靶点奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancerin 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917. DOI: 10. 3410/f. 723871841. 793516570.
- [2] LINDSEY A T, FREDDIE B, REBECCA L S, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10. 3322/caac. 21262.
- [3] VAN DER BRUGGEN P, TRAVERSARI C, CHOMEZ P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma [J]. Science, 1991 (254): 1643-1647. DOI:10. 1126/science. 1840703.
- [4] CHOMEZ P, DE BACKER O, BERTRAND M, et al. An overview of the MAGE gene family with the identification of all human members of the family [J]. Cancer Res, 2001 (61):5544-5551.
- [5] SIMPSON A J, CABALLERO O L, JUNGBLUTH A, et al. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2005 (5): 615-625. DOI:10. 1038/nrc1669.
- [6] GUO L, SANG M, LIU Q, et al. The expression and clinical significance of melanoma-associated antigen-A1, -A3 and -A11 in glioma [J]. Oncol Lett, 2013, 6(1): 55-62. DOI:10. 3892/ol. 2013. 1351.
- [7] HOU S Y, SANG M X, GENG C Z, et al. Expressions of MAGE-

A9 and MAGE-A11 in breast cancer and their expression mechanism [J]. Arch Med Res, 2014, 45(1): 44-51. DOI:10.1016/j.arcmed.2013.10.005.

[8] 谷丽娜, 桑梅香, 刘飞, 等. 黑色素瘤相关抗原-A9 和-A11 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(5): 630-636. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.014.

[9] LIU W H, SANG M X, HOU S Y, et al. Low-dose decitabine induces MAGE-A expression and inhibits invasion via suppression of NF- κ B and MMP2 in Eca109 cells [J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(6): 745-750. DOI:10.1016/j.biopha.2014.07.013.

[10] 李佳, 潘林娜, 张志燕, 等. MAGE-A1 在食管癌中的表达及其与肿瘤细胞增殖的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(7): 706-711. DOI:10.3969/j.issn.1009-3079.2007.07.007.

[11] 郑斌, 陈映波, 胡祎, 等. 贲门癌患者临床病理特点及预后变化趋势分析 [J]. 癌症, 2010, 29(1): 94-97.

[12] 彭侠彪, 陈万青, 陈志峰, 等. 中国贲门癌流行概况 [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2014, 8(2): 156-159. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2014.02.017.

[13] YUN Z X, CHEN Y W, YU Q Z, et al. Overexpression of MAGE-A9 is predictive of poor prognosis in epithelial ovarian cancer [J/OL]. Sci Rep, 2015, 5: 12104 [2015-12-10]. <http://www.nature.com/articles/srep12104>. DOI:10.1038/srep12104.

[14] ZHANG S, ZHAI X, WANG G, et al. High expression of MAGE-A9 in tumor and stromal cells of non-small cell lung cancer was correlated with patient poor survival [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1): 541-550. DOI:10.18632/oncotarget.6741.

[15] YIN B, ZENG Y, WANG X, et al. Expression and clinical significance of cancer-testis genes in clear cell renal cell carcinoma [J/OL]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 15(7): 4112-4119 [2015-12-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129025>.

[16] XU X, TANG X, LU M, et al. Overexpression of MAGE-A9 predicts unfavorable outcome in breast cancer [J]. Exp Mol Pathol, 2014, 97(3): 579-584. DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.11.001.

[17] MENGUS C, SCHULTZTE, COULOT J, et al. MAGE-A10 cancer/testis antigen is highly expressed in high-grade non-muscle-invasive bladder carcinomas [J]. Int J Cancer, 2013, 132(10): 2459-2463. DOI:10.1002/ijc.27914.

[18] LIAN Y, SANG M, DING C, et al. Expressions of MAGE-A10 and MAGE-A11 in breast cancers and their prognostic significance: a retrospective clinical study [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(3): 519-527. DOI:10.1007/s00432-011-1122-x.

[19] WU Z Y, GAO Y F, WU Y H, et al. Identification of a novel CD8⁺ T cell epitope derived from cancer-testis antigen MAGE-4 in oesophageal carcinoma [J]. Scand J Immunol, 2011, 74(6): 561-567. DOI:10.1111/j.1365-3083.2011.02606.x.

[20] XIAO Z Y, RU Y, SUN J T, et al. Expression of CDX2 and villin in gastric cardiac intestinal metaplasia and the relation with gastric cardiac carcinogenesis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 247-250. DOI:10.7314/apjcp.2012.13.1.247.

[收稿日期] 2016 - 02 - 03 [修回日期] 2016 - 05 - 30
[本文编辑] 宋关鸿

• 读者 • 作者 • 编者 •

参考文献题名后应标注文献类型和文献载体标识代码

本刊参考文献按照国家标准 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》的要求进行著录。该国家标准要求,每条文献的题名后都应标上[文献类型标识代码]或[文献类型标识代码/文献载体标识代码]。对纸质文献,如为期刊中析出文献,题名后应标上[J];如为专著中析出文献,题名后应标上[M]。对电子资源类文献,如为网络期刊析出文献,题名后须标上[J/OL];如为网络专著中析出文献,题名后须标上[M/OL]。常用文献类型标识和电子文献载体标识代码见表 1。

表 1 文献类型和文献载体标识代码

文献类型	标识代码	文献类型	标识代码	载体类型	标识代码
期 刊	J	报 纸	N	磁 带	MT
专 著	M	专 利	P	磁 盘	DK
汇 编	G	标 准	S	光 盘	CD
会 议 录	C	数 据 库	DB	联 机 网 络	OL
学 位 论 文	D	计 算 机 程 序	CP		
报 告	R	电 子 公 告	EB		