



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.011

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.011

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1151-1157.

· 基础研究 ·

# 肝外胆管癌患者癌组织与血清中 PLK1、Aurora A 水平的变化及其临床意义

崔学振<sup>1</sup>, 尚培中<sup>2</sup>

(1. 承德医学院, 河北 承德 067000; 2. 中国人民解放军第二五一医院 普通外科, 河北 张家口 075000)

## 摘要

**目的:** 探讨有丝分裂调控酶 polo 样激酶 1 (PLK1) 和 Aurora A 在肝外胆管癌患者癌组织及血清中的水平以及两者的临床意义。

**方法:** 用免疫组化法测定 54 例肝外胆管癌组织及 20 例癌旁胆管组织中 PLK1 和 Aurora A 的表达, 用 ELISA 法检测 25 例肝外胆管癌患者与 15 例健康人血清中 PLK1 和 Aurora A 的浓度。分析两者表达与患者临床病理因素的关系, 以及患者手术前后两者水平的变化。

**结果:** 肝外胆管癌患者中, 癌组织中 PLK1 和 Aurora A 的阳性表达率均明显高于癌旁胆管组织 (66.7% vs. 25.0%; 63.0% vs. 15.0%, 均  $P < 0.05$ ), 且 PLK1 和 Aurora A 的表达与肿瘤的分化程度、TNM 分期和淋巴结转移密切相关 (均  $P < 0.05$ ); 术前血清中 PLK1 和 Aurora A 的浓度均明显高于健康人群 (434.85 pg/mL vs. 256.00 pg/mL; 644.64 pg/mL vs. 375.73 pg/mL, 均  $P < 0.05$ ), 术后两者水平均明显降低 (均  $P < 0.05$ ); PLK1 与 Aurora A 在肝外胆管癌患者癌组织中的表达量与血清中浓度具有一致性 ( $r = 0.55$ ;  $r = 0.64$ , 均  $P < 0.05$ ); 无论癌组织或血清中, PLK1 与 Aurora A 水平均呈正相关 (癌组织:  $r = 0.47$ ,  $P < 0.01$ ; 血清:  $r = 0.71$ ,  $P < 0.01$ )。

**结论:** PLK1 与 Aurora A 水平在肝外胆管癌患者癌组织与血清均升高, 且两者水平的升高与肝外胆管癌的恶性进展密切相关; 两者联合检测对肝外胆管癌早期诊断、治疗效果及预后的判断有一定价值。

## 关键词

胆管肿瘤; 胆管, 肝外; 有丝分裂调节因子

中图分类号: R735.8

## Changes in PLK1 and Aurora A levels in tumor tissue and serum of patients with extrahepatic cholangiocarcinoma and their clinical significance

CUI Xuezheng<sup>1</sup>, SHANG Peizhong<sup>2</sup>

(1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000; 2. Department of General Surgery, the 251st Hospital of PLA, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

## Abstract

**Objective:** To investigate the levels of mitosis regulatory enzyme polo-like kinase 1 (PLK1) and Aurora A in tumor tissues and serum in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma, and their clinical significance.

**Methods:** The expressions of PLK1 and Aurora A in 54 tumor specimens of extrahepatic cholangiocarcinoma and 20 specimens of tumor adjacent bile duct tissue were determined by immunohistochemical staining, and the

收稿日期: 2016-03-28; 修订日期: 2016-07-04。

作者简介: 崔学振, 承德医学院硕士研究生, 主要从事普通外科基础与临床方面的研究。

通信作者: 尚培中, Email: spz251@163.com

serum concentrations of PLK1 and Aurora A in 25 patients with extrahepatic cholangiocarcinoma and 15 healthy subjects were measured by ELISA assay. The relations of their expressions with clinicopathologic factors of the patients and the changes in their serum levels in the patients before and after operation were analyzed.

**Results:** In patients with extrahepatic cholangiocarcinoma, the positive expression rates of both PLK1 and Aurora A were significantly higher than those in tumor adjacent bile duct tissue (66.7% vs. 25.0%; 63.0% vs. 15.0%, both  $P < 0.05$ ), and their expressions were all significantly associated with degree of tumor differentiation, TNM stage and lymph node metastasis (all  $P < 0.05$ ). The preoperative serum concentrations of both PLK1 and Aurora A were significantly higher than those in healthy control population (434.85 pg/mL vs. 256.00 pg/mL; 644.64 pg/mL vs. 375.73 pg/mL, both  $P < 0.05$ ), which were significantly declined after operation (all  $P < 0.05$ ). The expression levels of PLK1 and Aurora A in tumor tissue and their serum concentrations had significant consistency ( $r = 0.55$ ;  $r = 0.64$ , both  $P < 0.05$ ), and either in tumor tissue or serum, there was a significantly positive correlation between the levels of PLK1 and Aurora (tumor tissue:  $r = 0.47$ ,  $P < 0.01$ ; serum:  $r = 0.71$ ,  $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** The levels of both PLK1 and Aurora A are increased in either tumor tissue or peripheral blood in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma, their elevations are closely related to the malignant progression of extrahepatic cholangiocarcinoma and their combined detection may have certain value for early diagnosis and estimating therapeutic effect and prognosis of extrahepatic cholangiocarcinoma.

**Key words** Bile Duct Neoplasms; Bile Ducts, Extrahepatic; Mitosis Modulators

**CLC number:** R735.8

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 是起源于肝内或肝外胆管黏膜上皮细胞的恶性肿瘤, 临床上肝外胆管癌较多见。肿瘤的发生与有丝分裂密切相关, polo样激酶1 (polo-like kinase 1, PLK1)、Aurora A是参与细胞有丝分裂启动与维持的重要调控酶, 而且研究发现PLK1、Aurora A可能通过Aurora A-Bora-PLK1控制有丝分裂的启动。近年发现两者在许多消化系统肿瘤中均有高表达<sup>[1-2]</sup>, 然而其在肝外胆管癌中的相关性研究较少, 而且目前较少将组织和血清相结合研究PLK1、Aurora A在肝外胆管癌中的表达与肿瘤发展的关系。本研究通过免疫组化和ELISA法 (双抗体夹心法) 检测肝外胆管癌患者组织和血清中PLK1、Aurora A的表达水平, 分析其与肝外胆管癌的临床病理参数之间的关系, 揭示其在肝外胆管癌的发生、发展及浸润转移中的作用, 从而为肝外胆管癌的诊断、治疗方案选择及预后病情判断提供新的思路和途径。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本来源

组织标本来自2009年2月—2015年9月在中国人民解放军第二五一医院普外科行手术治疗的54例住院患者, 经病理医师证实均为肝外胆管癌, 所有患者术前均未行放疗、化疗或免疫治疗等辅助

治疗。肝外胆管癌患者中, 男32例, 女22例; 年龄38~82岁, 中位年龄62岁; 病理类型均为腺癌, 低分化腺癌33例, 高中分化腺癌21例; 有神经侵犯者23例, 无神经侵犯者31例; 有淋巴转移者26例, 无淋巴转移者28例; 上段胆管癌25例, 中下段胆管癌29例; 依据2010年版美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on cancer, AJCC) 发布的第7版TNM分期系统进行分期, I~II期38例, III~IV期16例。从54例肝外胆管癌标本中随机选取20例, 并取肿瘤边缘 $>5$  mm的胆管组织, 经病理证实无癌组织残留 ( $R_0$ ) 作为癌旁正常组织对照组。血清标本来自2013年1月—2015年12月行手术治疗的25例肝外胆管癌患者, 采集其在未行治疗前及术后15 d的空腹静脉血并做标记; 选取15例我院同期健康体检者, 抽取血液, 作为正常血清对照组, 其体检者既往无肝、胆疾病的相关病史, 血常规、肝肾功等检测正常。

### 1.2 主要试剂与仪器

浓缩型鼠抗人PLK1单克隆抗体, 浓缩型鼠抗人Aurora A单克隆抗体均购自美国Abcam公司; 人PLK1 ELISA试剂盒, 人Aurora A激酶ELISA试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。奥林巴斯光学显微镜 (型号BX-50), DNM-9602酶标分析仪 (北京朗普新技术有限公司), 电热恒温水箱, 医用微波炉, 病理组织切片机, 病理组织漂烘仪, 低速离心机等。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 免疫组化法及结果判断标准** 将标本置于10%中性甲醛溶液固定,然后经梯度酒精脱水、石蜡包埋后制备厚度约4  $\mu\text{m}$ 的切片,并编号,免疫组化染色备用。实验操作严格按照免疫组化(EliVision™Plus)试剂盒说明书进行,实验设立阳性及阴性对照,一般以典型阳性病例切片为阳性对照,以PBS缓冲液为阴性对照。PLK1、Aurora A以细胞核或细胞核和细胞质出现棕黄色颗粒沉着为阳性表达。在200倍显微镜下观察肿瘤细胞,每个视野计数100个肿瘤细胞,随机观察5个视野,以视野内的细胞为计数细胞,计算阳性细胞百分率。请两位高级职称的病理医师观察切片的染色优良情况,选片后协同对结果判读,光镜下分析排除非特异性染色,以细胞着色百分率表示结果,阳性细胞>10%为阳性,其表达强度分为4个等级:<10%为(-),10%~30%为(+),31%~50%为(++),>50%为(+++)。

**1.3.2 ELISA法及浓度计算** 清晨空腹采集肘正中静脉血4 mL于抗凝管内,给予3 500 r/min离心15 min,取上清液,标记后存储于-80  $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内。将血清放置室温复温15~30 min后严格按照

ELISA(双抗体夹心法)试剂盒说明书的操作进行检测,用标准孔与复孔的浓度与相应的OD值计算出标准曲线的直线回归方程式,将样品的OD值代入方程式,计算出样品浓度,再乘以稀释倍数,就是样品的实际浓度。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行分析,计量资料测定数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用配对t检验和独立t检验;等级资料的两样本比较采用Wilcoxon秩和检验;采用Spearman分析变量之间的关联性,同时计算关联系数;免疫组化和ELISA试验检测PLK1和Aurora A的一致性采用Kendall检验;检验水准 $P<0.05$ 视为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组织中PLK1和Aurora A的表达

PLK1和Aurora A的阳性表达以细胞核为主,细胞质也有表达。肝外胆管癌中PLK1、Aurora A的表达明显高于癌旁正常组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(图1)(表1)。

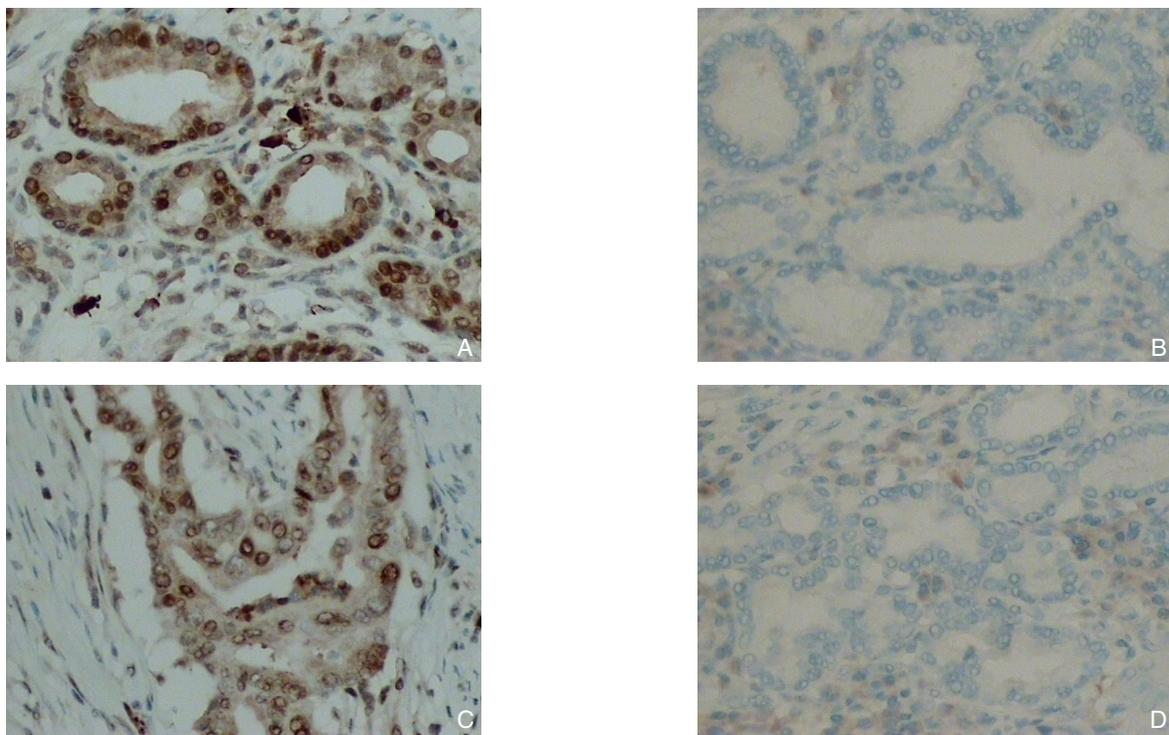


图1 PLK1、Aurora A表达的免疫组化检测( $\times 200$ ) A: PLK1在肝外胆管癌组织中阳性表达; B: PLK1在癌旁组织中阴性表达; C: Aurora A在肝外胆管癌组织中阳性表达; D: Aurora A在癌旁组织中阴性表达

**Figure 1 Immunohistochemical staining for PLK1 and Aurora A expressions ( $\times 200$ )** A: Positive PLK1 expression in extrahepatic cholangiocarcinoma tissue; B: Negative PLK1 expression in tumor adjacent tissue; C: Positive Aurora A expression in extrahepatic cholangiocarcinoma tissue; D: Negative Aurora A expression in tumor adjacent tissue

表 1 PLK1、Aurora A 在肝外胆管癌组织与癌旁正常组织中的表达比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of PLK1 and Aurora A expressions in extrahepatic cholangiocarcinoma and tumor adjacent tissues [n (%)]

组别	n	PLK1 表达				Aurora A 表达			
		(-)	(+)	(++)	(+++)	(-)	(+)	(++)	(+++)
癌组织	54	18 (33.33)	12 (22.22)	14 (25.93)	10 (18.52)	20 (37.04)	10 (18.52)	13 (24.07)	11 (20.37)
癌旁组织	20	15 (75.00)	4 (20.00)	1 (5.00)	0 (0.00)	16 (80.00)	2 (10.00)	1 (5.00)	1 (5.00)
U				-3.51				-3.20	
P				<0.01				0.001	

## 2.2 肝外胆管癌组织中 PLK1 和 Aurora A 水平与病理参数之间的关系

肝外胆管癌组织中 PLK1 和 Aurora A 的表达与患者性别、年龄、肿瘤的神经侵犯及部位无关 (均  $P > 0.05$ )，而与肿瘤的分化程度、TNM 分期

和淋巴结转移密切相关 (均  $P < 0.05$ )，PLK1 和 Aurora A 在低分化、有淋巴结转移及 TNM III/IV 期的肝外胆管癌组织中的表达明显高于高中分化、无淋巴转移及 TNM I/II 期的胆管癌组织 (表 2)。

表 2 PLK1、Aurora A 表达与患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 2 Relations of PLK1 and Aurora A expressions with clinicopathologic parameters of the patients [n (%)]

病理参数	n	PLK1 表达强度				U	P	Aurora A 表达强度				U	P
		(-)	(+)	(++)	(+++)			(-)	(+)	(++)	(+++)		
性别													
男	32	10 (31.25)	7 (21.88)	8 (25.00)	7 (21.88)	-0.60	0.540	11 (34.38)	6 (18.75)	8 (25.00)	7 (21.88)	-5.05	0.610
女	22	8 (36.36)	5 (22.73)	6 (27.27)	3 (13.64)			9 (40.91)	4 (18.18)	5 (22.73)	4 (18.18)		
年龄 (岁)													
> 62	25	9 (36.00)	6 (24.00)	4 (16.00)	6 (24.00)	-0.14	0.880	8 (32.00)	5 (20.00)	7 (28.00)	5 (20.00)	-0.51	0.610
≤ 62	29	9 (31.03)	6 (20.69)	10 (34.48)	4 (13.79)			12 (41.38)	5 (17.24)	6 (20.69)	6 (20.69)		
分化程度													
低	33	4 (12.12)	11 (33.33)	10 (30.30)	8 (24.24)	-3.51	0.002	7 (21.21)	7 (21.21)	9 (27.27)	10 (30.30)	-3.01	0.002
高中	21	14 (66.67)	1 (4.76)	4 (19.05)	2 (9.52)			13 (61.90)	3 (14.29)	4 (19.05)	1 (4.76)		
神经侵犯													
有	23	7 (30.43)	5 (21.74)	6 (26.09)	5 (21.74)	-0.53	0.600	7 (30.43)	3 (13.04)	7 (30.43)	6 (26.09)	-1.29	0.200
无	31	11 (35.48)	7 (22.58)	8 (25.81)	5 (16.13)			13 (41.94)	7 (22.58)	6 (19.35)	5 (16.13)		
淋巴结转移													
有	26	5 (19.23)	5 (19.23)	8 (30.77)	8 (20.77)	-2.71	0.007	6 (23.08)	5 (19.23)	7 (26.92)	8 (30.77)	-2.28	0.020
无	28	13 (46.43)	7 (25.00)	6 (21.43)	2 (7.14)			14 (50.00)	5 (17.86)	6 (21.43)	3 (10.71)		
TNM 分期													
III	38	16 (42.11)	11 (28.95)	7 (18.42)	4 (10.53)	-3.20	0.001	18 (47.37)	7 (18.42)	8 (21.05)	5 (13.16)	-2.70	0.007
III/IV	16	2 (12.50)	1 (6.25)	7 (43.75)	6 (37.50)			2 (12.50)	3 (18.75)	5 (31.25)	6 (37.50)		
部位													
上段	25	8 (32.00)	6 (24.00)	6 (24.00)	5 (20.00)	-0.14	0.890	8 (32.00)	6 (24.00)	5 (20.00)	6 (24.00)	-0.52	0.610
中下段	29	10 (34.48)	6 (20.69)	8 (27.59)	5 (17.24)			12 (41.38)	4 (13.79)	8 (27.59)	5 (17.34)		

## 2.3 血清中 PLK1 与 Aurora A 水平

肝外胆管癌患者术前血清 PLK1 与 Aurora A 的平均浓度均明显高于健康人群平均浓度 ( $t=4.84$ ;  $t=4.36$ ,  $P < 0.05$ )；肝外胆管癌患者术后血清 PLK1 与 Aurora A 的平均浓度与术前比较均明显降低 ( $t=4.16$ ;  $t=3.05$ ,  $P < 0.05$ ) (表 3)。

## 2.4 PLK1 和 Aurora A 在免疫组化和 ELISA 表达的一致性

用免疫组织化学法检测 PLK1 在 25 例肝外胆

管癌组织中 17 例呈阳性表达，8 例呈阴性表达；Aurora A 在 25 例肝外胆管癌组织中 16 例呈阳性表达，9 例呈阴性表达；再结合 ELISA 试验结果，经 Kendall 检验分析，PLK1 在癌组织中的表达水平与患者血清中的浓度具有一致性 ( $r=0.55$ ,  $P=0.01$ )，Aurora A 在癌组织中的表达水平于患者血清中的浓度也具有一致性 ( $r=0.64$ ,  $P < 0.01$ )。

## 2.5 组织和血清中 PLK1 和 Aurora A 表达的相关性

比较 54 例肝外胆管癌组织中 PLK1 与 Aurora A

的表达情况,经Spearman等级相关分析,肝外胆管癌组织中PLK1与Aurora A的表达呈正相关( $r=0.47$ ,  $P<0.01$ ) (表4);比较25例肝外胆管癌患者术前血清中PLK1与Aurora A水平,经Spearman等级相关分析,患者血清中PLK1与Aurora A的表达呈正相关( $r=0.71$ ,  $P<0.01$ ) (表4)。

表3 PLK1和Aurora A在肝外胆管癌患者及正常人血清中的含量( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Serum levels of PLK1 and Aurora A in extrahepatic cholangiocarcinoma patients and healthy subjects ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PLK1 (pg/mL)	Aurora A (pg/mL)
肝外胆管癌组	25		
术前		434.85 ± 167.61	644.64 ± 288.18
术后		299.98 ± 96.39	458.20 ± 173.47
健康对照组	15	256.00 ± 60.14	375.73 ± 21.80

表4 肝外胆管癌组织中PLK1与Aurora A表达的相关性

Table 4 Analysis of correlation between PLK1 and Aurora A expressions in extrahepatic cholangiocarcinoma tissue

PLK1 表达	Aurora A 表达			
	(-)	(+)	(++)	(+++)
(-)	8	5	5	0
(+)	7	3	1	1
(++)	5	1	3	5
(+++)	0	1	4	5
r	0.47			
P	<0.01			

### 3 讨论

肝外胆管癌是严重危害人类健康的主要恶性肿瘤之一,其在发生发展过程中存在多因素、多阶段、多步骤和多基因的参与过程,而有丝分裂调控异常,细胞增殖失调是肿瘤发生的重要机制<sup>[3]</sup>。PLK1是一种高度保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,作为Polo样激酶家族的重要成员之一,对有丝分裂具有重要的调控作用,其表达与有丝分裂进程密切相关<sup>[4]</sup>。PLK1在有丝分裂间期活性逐渐升高,在G<sub>2</sub>/M期达到峰值,进入有丝分裂分裂期活性水平平稳<sup>[5]</sup>。PLK1在有丝分裂分裂期的不同阶段定位不同,决定了其相应的功能也有差异<sup>[6-7]</sup>。PLK1还作为有丝分裂开关介导了DNA损伤后的修复,减少了DNA损伤导致的基因突变<sup>[8]</sup>。近年发现人类来源于不同组织的肿瘤细胞中约有80%存在PLK1的高表达,然而其在癌旁正常组织中是低表达的<sup>[9]</sup>。本研

究结果表明肝外胆管癌组织中PLK1阳性表达率为66.7%,明显高于癌旁正常组织,这与Dibb等<sup>[10]</sup>在胃癌中的研究结果存在一致。Dibb等<sup>[10]</sup>在研究报告中报道PLK1在胃癌组织中的表达高于健康对照组,而且PLK1在胃癌中的表达可能是胃癌患者预后不良的关键指标<sup>[11]</sup>。在本实验中还发现PLK1的表达与肿瘤分化程度、TNM分期和淋巴结转移密切相关,低分化、有淋巴结转移者及TNM III/IV期的肝外胆管癌组织中PLK1表达明显高于高中分化、无转移及TNM I/II期者,这与Weichert等<sup>[12]</sup>研究结直肠癌中PLK1的表达和肿瘤的Dukes,分期、淋巴结转移及TNM分期的结果一致。这提示PLK1可能通过对有丝分裂的调控,造成细胞分裂增殖异常,PLK1表达越高,肿瘤细胞增殖越强,肿瘤分化越低,越容易发生淋巴结转移,TNM分期也越高。

Aurora激酶家族也是参与调节细胞有丝分裂的一类丝/苏氨酸蛋白激酶,其表达与有丝分裂进程密切相关。Aurora A在有丝分裂间期活性逐渐升高,在G<sub>2</sub>/M期达到峰值,进入有丝分裂分裂期活性水平平稳。Aurora A在有丝分裂期的不同阶段定位也不同从而决定了其功能也不相同<sup>[13]</sup>。Aurora A不仅在调节细胞周期和细胞分裂中起作用,而且对一些关键的致癌信号通路也有影响<sup>[14]</sup>。目前已报道Aurora A在多种类型肿瘤细胞中存在高表达,在肝癌中发现Aurora A的表达与肝癌的分化程度相关,肝癌分化等级越低Aurora A表达越高<sup>[15]</sup>。Aurora A在肝癌的细胞阳性率为61%,Aurora A的高表达与肿瘤的病理分级,分化程度,预后不良相关。本研究结果显示肝外胆管癌组织中Aurora A阳性表达率为63.0%,明显高于癌旁正常组织,且与肿瘤分化程度、TNM分期和淋巴结转移密切相关,低分化、有淋巴结转移者及TNM III/IV期的胆管癌组织中Aurora A表达明显高于高中分化、无转移及TNM I/II期者,这与Shen等<sup>[16]</sup>在胆管癌中的研究结果相一致,Shen通过免疫组化方法检测161例胆管癌患者组织中Aurora A的表达发现其阳性率为49.1% (79/161),Aurora A的表达与患者年龄、性别、肿瘤部位无关,而与肿瘤分化程度、TNM分期有关。这提示Aurora A与胆管癌的发生、发展、浸润与转移可能存在相关性。

细胞癌变是由多种肿瘤基因演变而来的,而基因的功能状况,决定了蛋白质水平的动态变化,蛋白质及其裂解产物可进入血液循环,因此肿瘤基因在组织和血清中的表达具有一定相

关性<sup>[17]</sup>。本研究发现肝外胆管癌患者术前血清中 PLK1、Aurora A 的平均浓度明显高于健康人平均浓度，术前与术后血清中的平均浓度亦不同，并且 ELISA 结合免疫组化发现 PLK1、Aurora A 在肝外胆管癌组织和血清中的表达具有一致性，因此检测血清 PLK1、Aurora A 的水平可能在一定程度上反应组织中 PLK1、Aurora A 的表达情况。由于血清检测方便、简单，组织检测比较困难，所以其有望为肝外胆管癌的早期诊断提供帮助。

近些年发现 PLK1 与 Aurora A 在有丝分裂过程中的蛋白峰值均出现在 G<sub>2</sub> 期，两种激酶的定位也主要是在中心体和纺锤体的两极，其联合参与了有丝分裂的多个调控过程<sup>[18]</sup>。PLK1 与 Aurora A 之间的直接联系是 Bora。Bora 是 Aurora A 通过磷酸化介导 PLK1 在有丝分裂的 G<sub>2</sub>/M 期的转变的重要辅助因子<sup>[19]</sup>。在有丝分裂的 G<sub>2</sub> 期，Bora 先与 PLK1 结合导致 PLK1 的空间构象发生改变，从而使 Aurora A 进入 PLK1 的 T 环，磷酸化 Thr-210，从而激活 PLK1。Aurora A-Bora-PLK1 控制着 Cyclin-B1/CDK1 复合物的激活进而控制着有丝分裂的启动。PLK1 还可以反馈性的通过泛素连接酶 SCF (β-Trecp) 降解 Bora 对 Aurora A 的定位及功能，从而调节有丝分裂<sup>[20]</sup>。本实验发现 PLK1、Aurora A 在肝外胆管癌组织和血清中的表达均存在正相关关系，这可能为胆管癌的临床筛查、抗癌药物研发及预后监测提供一定的发展空间。

## 参考文献

- [1] 杨卫华, 张松柏, 王春友, 等. 胰腺癌中 Plk1 的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(10):1010-1012.  
Yang WH, Zhang SB, Wang CY, et al. Expression of PLK 1 in pancreatic carcinoma and its clinical significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(10):1010-1012.
- [2] Gritsko TM, Coppola D, Paciga JE, et al. Activation and overexpression of centrosome kinase BAK/Aurora-A in human ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(4):1420-1426.
- [3] Yasui W, Yokozaki H, Fujimoto J, et al. Genetic and epigenetic alterations in multistep carcinogenesis of the stomach[J]. J Gastroenterol, 2000, 35(Suppl 12):111-115.
- [4] Lasek AL, McPherson BM, Trueman NG, et al. The Functional Significance of Posttranslational Modifications on Polo-Like Kinase 1 Revealed by Chemical Genetic Complementation[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0150225. doi: 10.1371/journal.pone.0150225.
- [5] Petronczki M, Lénárt P, Peters JM. Polo on the Rise-from Mitotic Entry to Cytokinesis with Plk1[J]. Dev Cell, 2008, 14(5):646-659.
- [6] Strebhardt K. Multifaceted polo-like kinases: drug targets and antitargets for cancer therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(8):643-660.
- [7] Kumar S, Sharma A R, Sharma G, et al. PLK-1: Angel or devil for cell cycle progression[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1865(2):190-203.
- [8] van Vugt MA, Brás A, Medema RH. Polo-like kinase-1 controls recovery from a G2 DNA damage-induced arrest in mammalian cells[J]. Mol Cell, 2004, 15(5):799-811.
- [9] Holtrich U, Wolf G, Brauning A, et al. Induction and down-regulation of PLK, a human serine/threonine kinase expressed in proliferating cells and tumors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(5):1736-1740.
- [10] Dibb M, Han N, Choudhury J, et al. FOXM1 and polo-like kinase 1 are co-ordinately overexpressed in patients with gastric adenocarcinomas[J]. BMC Res Notes, 2015, 8:676. doi: 10.1186/s13104-015-1658-y.
- [11] Kanaji S, Saito H, Tsujitani S, et al. Expression of polo-like kinase 1 (PLK1) protein predicts the survival of patients with gastric carcinoma[J]. Oncology, 2006, 70(2):126-133.
- [12] Weichert W, Kristiansen G, Schmidt M, et al. Polo-like kinase 1 expression is a prognostic factor in human colon cancer[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(36):5644-5650.
- [13] Kollareddy M, Dzubak P, Zheleva D, et al. Aurora kinases: structure, functions and their association with cancer[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2008, 152(1):27-33.
- [14] Brown JR, Koretke KK, Birkeland ML, et al. Evolutionary relationships of Aurora kinases: implications for model organism studies and the development of anti-cancer drugs[J]. BMC Evol Biol, 2004, 4:39.
- [15] Jeng YM, Peng SY, Lin CY, et al. Overexpression and amplification of Aurora-A in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(6):2065-2071.
- [16] Shen YC, Hu FC, Jeng YM, et al. Nuclear overexpression of mitotic regulatory proteins in biliary tract cancer: correlation with clinicopathologic features and patient survival[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(2):417-423.
- [17] Chen R, Pan S, Brentnall TA, et al. Proteomic profiling of pancreatic cancer for biomarker discovery[J]. Mol Cell Proteomics, 2005, 4(4):523-533.
- [18] Macûrek L, Lindqvist A, Lim D, et al. Polo-like kinase-1 is activated by aurora A to promote checkpoint recovery[J]. Nature, 2008, 455(7209):119-123.
- [19] Asteriti IA, De Mattia F, Guarguaglini G. Cross-Talk between

AURKA and Plk1 in Mitotic Entry and Spindle Assembly[J]. Front Oncol, 2015, 5:283. doi: 10.3389/fonc.2015.00283.

- [20] Seki A, Coppinger JA, Jang CY, et al. Bora and the kinase Aurora a cooperatively activate the kinase Plk1 and control mitotic entry[J]. Science, 2008, 320(5883):1655-1658.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 崔学振, 尚培中. 肝外胆管癌患者癌组织与血清中 PLK1、Aurora A水平的变化及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8):1151-1157. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.011

Cite this article as: Cui XZ, Shang PZ. Changes in PLK1 and Aurora A levels in tumor tissue and serum of patients with extrahepatic cholangiocarcinoma and their clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(8):1151-1157. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.011

## 本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECG
Toll 样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸转氨酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBcAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBcAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBcAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBcAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧合酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		