

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00313

细胞黏附分子 CD99 与肿瘤关系的研究进展

林丽萍¹, 武 旗², 曹广文^{1*}

1. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433
2. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433

[摘要] CD99 分子是细胞黏附分子的一种, 参与细胞黏附、凋亡过程及肿瘤细胞的迁移、浸润、侵袭, 在肿瘤的发生发展过程中起重要的作用。与正常组织相比, 某些肿瘤中 CD99 出现异常表达, 这对于肿瘤的鉴别诊断、转移潜能判断、治疗和预后估计等方面有潜在的应用价值。

[关键词] CD99; 肿瘤; 基因

[中图分类号] R 730.45 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)03-0313-04

Relationship between cell adhesion molecule CD99 and tumor: recent progress

LIN Li-ping¹, WU Qi², CAO Guang-wen^{1*}

1. Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] CD99, a cell adhesion molecule, is involved in the cell adhesion, apoptosis and tumor cell migration, infiltration, and invasion, and plays an important role in the development and progression of tumor. CD99 is abnormally expression in some tumors, which has potential value in the differential diagnosis, predication of metastasis capability, treatment and predication of tumors.

[KEY WORDS] CD99; neoplasms; gene

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(3): 313-316]

细胞黏附分子是参与细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质之间相互作用的分子, 可大致分为 5 类: 钙黏素、选择素、免疫球蛋白超家族、整合素及透明质酸黏素^[1]。目前已发现许多在肿瘤进展和转移过程中具有重要作用的细胞黏附分子, 如 CD44、选择素、钙粘连素、CD99 等。其中, CD99 与细胞的黏附、凋亡有关, 并在肿瘤细胞发生及转移中起到重要作用。本文就 CD99 的生物学特性及其与肿瘤的关系作一综述。

1 CD99 的基因结构及功能

1.1 CD99 基因的结构 编码 CD99 的 MIC2 基因位于 X 和 Y 染色体短臂假染色体区 (PAR) 的 Xp22.32-pter 和 Yp11-pter 上, 基因全长为 52 kb, 由 10 个外显子组成。目前公认通过选择性剪接可产生 2 种 CD99 蛋白^[2], 即 CD99 I 型、II 型, 其相对分子质量分别为 32 000 和 28 000。CD99 I 型为未经选择性剪接的外显子编码而成, 由 10 个外显子组

成, 其编码蛋白包括 O-连接的糖基化胞外域、跨膜区以及由 36 个氨基酸组成的胞质区^[3]。而 CD99 II 型则是通过选择性剪接在外显子 8 与 9 之间插入 18 bp 形成, 由于引入了新的终止密码子, 与 I 型相比其胞质区片段仅为 13 个氨基酸^[4]。

1.2 CD99 蛋白的主要功能 CD99 I 型作为信号转导蛋白可诱导免疫细胞的同型聚集^[4], 且与细胞黏附^[5]、细胞凋亡^[6]、蛋白质转运^[7]及胸腺细胞、T 细胞的分化^[8]有关。CD99 II 型的过表达可抑制细胞同型聚集, 提高基质金属蛋白酶 (MMP) 活性及肿瘤细胞侵袭力, 且其在神经细胞分化过程中起到负调节作用^[9]。

2 CD99 在肿瘤中的表达及其临床意义

CD99 在许多不同类型肿瘤如 Ewing 肉瘤/PNET、霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、前列腺癌和宫颈癌等中均存在异常表达。其表达水平与肿瘤的浸润发展和转移有关, 在肿瘤的

[收稿日期] 2008-07-02 **[接受日期]** 2008-11-09

[基金项目] 上海市教育委员会科研创新项目 (08ZZ39)。Supported by Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission (08ZZ39)。

[作者简介] 林丽萍, 硕士生。E-mail: message_me@126.com

* 通讯作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

鉴别诊断、转移潜能判断、治疗和预后估计等方面有潜在的应用价值。由于 CD99 在不同类型肿瘤发生发展的不同阶段扮演着不同角色,下面就几种主要肿瘤与 CD99 间的关系进行探讨。

2.1 CD99 与 Ewing 肉瘤/PNET 小圆细胞肿瘤主要包括 EWS/PNET、分化差的滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、嗅神经母细胞瘤、间叶软骨肉瘤等。这些肿瘤在常规 H-E 染色组织病理很难鉴别,尤其是分化差的小圆细胞肿瘤,免疫组化标记是鉴别这些小圆细胞肿瘤的有效手段。1994 年 Perlman 等^[10]使用 MIC 单克隆抗体 12E7,通过免疫组织化学方法,对 244 例经当时公认方法诊断为 Ewing 肉瘤的肿瘤组织进行研究,其中 221 例(91%)在细胞膜表面显示有弥散的强染色。现 CD99 已普遍应用于 Ewing 肉瘤/PNET 的诊断中,被认为是一种相对特异性标志物^[11]。但随着 CD99 的广泛运用,发现越来越多的小圆细胞肿瘤可表达 CD99,如分化差的滑膜肉瘤^[12]、间叶性软骨肉瘤,甚至 Wilms 瘤^[13]等,仅凭肿瘤细胞 CD99 阳性而诊断为 Ewing 肉瘤/PNET 可能会导致很大一部分病例的误诊,因此 CD99 与其他标志物的联合应用有助于鉴别 Ewing 肉瘤/PNET 和其他小细胞肿瘤。

Mhaweche-Fauceglia 等^[14]回顾性分析了 43 例 Ewing 肉瘤/PNET 患者以及 15 例对照,分别采用 FLI 单克隆抗体,FLI 单克隆抗体+CD99 抗体联合的免疫组化以及 EWRS1 (22q12)的荧光原位杂交进行 Ewing/PNET 肉瘤的诊断。结果显示,CD99+FLI 联合抗体检测的敏感性和特异性均最佳,可作为一种临床检测方法。此外 Scotlandi 等^[15]的研究表明 CD99 抗体同样有可能应用于 Ewing 肉瘤/PNET 的治疗,该研究发现 CD99 抗体可通过细胞凋亡刺激物降低 Ewing 肿瘤细胞生长能力及恶性转化的潜能,并观察 CD99 抗体与传统化疗联合应用的效果,即 Ewing 肿瘤细胞用 CD99 抗体进行预处理再联合应用临床常用药物。结果发现,与单纯化疗相比联合应用能更好地抑制肿瘤细胞的生长,提高化疗药物的抗肿瘤活性,由此提出 CD99 作为一项特异性靶分子用于 Ewing 肿瘤治疗的可能性。除促进细胞凋亡外,CD99 抗体也可诱导 Ewing 肿瘤细胞的同型黏附,细胞间凝聚力的增强可降低肿瘤细胞活性,导致肿瘤细胞局限化从而抑制转移的发生。从临床角度来讲,CD99 抗体在 Ewing 肉瘤/PNET 的诊断中扮演着重要的角色,并有望进一步用于与传统化疗的联合应用,为 Ewing 肿瘤的治疗打开新的思路。

2.2 CD99 与霍奇金淋巴瘤 在造血性疾病中,MIC2 基因的表达也一直被认为是淋巴母细胞及其疾病的一种标志物^[16]。CD99 在霍奇金淋巴瘤(HL)中表达缺失可作为诊断的参考依据,有学者^[17]采用病理切片免疫组织化学法对 8 例已确诊的 HL 进行观察,并对 HL 细胞株进行流式细胞仪检测,均发现 Reed-Sternberg(H/RS)细胞 CD99 表达缺失。Lee 等^[18]提出 CD99 在 HL 的肿瘤发生中起到重要作用,即 HL 的发病与 CD99 基因表达缺失有关。人们认为 CD99 表达缺失在 Hodgkin 和 H/RS 细胞的形成中扮演关键角色,而 H/RS 是 HL 中具有诊断意义的特征性细胞,并与其组织学分型及预后密切相关^[19]。检测来源于 HL 病变淋巴结的

H/RS 细胞以及从 HL 病变组织培养出来的细胞株,如 L428、KMHZ,证实了 CD99 分子显著下调^[20]。将反义 CD99 转染 B 淋巴细胞(BJAB、IM9),使 CD99 表达缺失,显示了 H/RS 细胞的典型特征,提示了 CD99 表达缺失重演了 H/RS 细胞的表型变化^[21]。将 LMP-1 基因转染 B 淋巴瘤细胞株,使 CD99 表达减少或缺失,该淋巴细胞显示了与 H/RS 细胞类似的表型,其原因可能是 LMP-1 在 B 淋巴细胞的表达通过 NF- κ B 途径在转录水平下调 CD99 的表达^[22]。

此外在缺少 CD99 表达的 B 淋巴瘤细胞株(BJAB)中检测到 IgH V 基因有多个突变^[23],提示 CD99 表达缺失不仅导致 H/RS 细胞免疫球蛋白基因突变,而且增加了细胞间的聚集,这种聚集使 T 细胞如玫瑰花环样围绕在 H/RS 细胞周围。CD99 表达缺失还通过延缓新合成的 MHC I 分子由高尔基体向胞质膜的传送、运输,导致其在细胞表面低水平表达,可能是 H/RS 细胞逃避宿主免疫监视而生存的重要机制之一^[7]。

2.3 CD99 与胃腺癌 CD99 与胃腺癌的早期诊断与预测有密切关系。有文献^[24]报道利用免疫组织化学法对胃腺癌进行研究,发现 CD99 蛋白在胃腺癌组织中的表达水平显著低于正常胃黏膜组织,且在进展期胃腺癌,尤其是 IV 期癌组织中几乎未见表达,提示 CD99 蛋白低表达在胃腺癌形成和发展过程中起重要作用,其免疫组织化学检测结果可作为胃癌早期诊断的参考指标。对于胃腺癌中 CD99 蛋白下调表达的原因,有学者^[25]通过多变量 logistic 回归分析发现 SP1 (转录调节因子)下调、CD99 启动子甲基化及杂合性缺失(LOH)与其表达下调有显著关系。此外这 3 个指标联用可以预测出 81%的伴随 CD99 表达下调的胃癌。

针对 CD99 I 型、II 型蛋白在胃腺癌中表达是否存在差异,Jung 等^[26]使用一系列实验技术对正常及胃腺癌组织中两种蛋白的表达情况及其与基质金属蛋白酶(MMP)表达间的关联进行了研究。结果发现 CD99 在 MMP-2 过表达的癌组织中免疫反应性降低,且癌组织中 MMP-2 的过表达与 CD99 I 型表达下调有关。而 CD99 II 型的高表达同样能够提高肿瘤细胞的 MMP 活性^[27]。上述结果表明 CD99 两种异构体的异常表达,即 CD99 I 型蛋白的下调表达和(或)II 型的上调表达,能够影响 MMP 活性。而 MMP 参与细胞外基质的降解,并在肿瘤的浸润及转移过程中发挥重要的作用^[28]。提示 CD99 I 型蛋白下调表达和(或)II 型的上调表达通过影响 MMP 活性能够提高肿瘤细胞的侵袭能力。Lee 等^[25]经过 3 年的随访发现 CD99 蛋白的下调表达与较差的预后及恶性临床病理变量(如较大的肿瘤、较差的分化、淋巴结转移等)有强关联,且在胃癌细胞株中观察到 CD99 的下调与细胞的增殖、迁移有关。

2.4 CD99 与乳腺癌 最近一项研究^[29]为了解 CD99 分子在恶性肿瘤中所起作用,在骨肉瘤及前列腺癌细胞中分别促使两种 CD99 异构体高表达,结果 I 型显著地抑制细胞的生长、抗失巢凋亡及细胞的迁移和转移,而 II 型则恰恰促进上述的现象,且 Src 家族激酶涉及了恶性肿瘤中 CD99 的功能调节。这表明 CD99 分子参与肿瘤恶性进展过程,且在该过程中发挥先锋作用。

Hahn 等^[4] 经过研究提出 CD99 I 型蛋白可正向调节 LFA-1 介导的黏附过程, 与其相反 II 型蛋白则通过 LFA-1 通路抑制细胞的黏附。在乳腺癌研究中 CD99 I 型通过信号通路诱导细胞间的聚集, 在仅转染 CD99 II 型 cDNA 的 MDA-MB-231 细胞株中则表现为对同型细胞聚集的抑制作用^[30]。癌转移过程中, 同型细胞间黏附能力的降低导致肿瘤细胞从原发瘤上脱落, 肿瘤细胞聚集则能有效地防止肿瘤细胞在转移过程中被破坏, 因此黏附、聚集能力可反映肿瘤细胞的转移能力。

Kim 等^[27] 发现高转移性乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 同时表达两种 CD99 异构体, 而非侵袭性乳腺癌细胞株 MCF-7 仅表达 CD99 I 型, 提示 CD99 II 型的表达与乳腺癌的转移倾向有关。同时将 CD99 II 型 cDNA 转染到 2 种异构体均不表达的侵袭性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 中, 明显提高了细胞侵袭力及对细胞黏附的抑制作用。以上表明 CD99 II 型蛋白在乳腺癌的转移过程中起到重要作用。

有学者^[4] 提出 2 种可以解释 CD99 I 型、II 型蛋白功能不同的原因: CD99 II 型上调表达能够阻止 I 型与其配体结合, 另一种为 CD99 II 型通过另一条信号通路发挥作用。然而在仅转染 CD99 II 型 cDNA 的 MDA-MB-231 细胞株, 即该细胞仅表达 CD99 II 型蛋白, 仍然表现出对细胞聚集的抑制作用, 这提示该异构体可能有其独有的信号通道作用, 而不是通过简单的干扰 I 型的信号转导通道发挥作用。进一步对信号转导介质进行筛选, 发现黏着斑激酶 (FAK) 抑制剂、src 激酶抑制剂可促使细胞迁移能力显著下降。因此我们知道 CD99 II 型能够通过其独有的信号转导通道激活 FAK 激酶、src 激酶从而诱导乳腺癌细胞的活性及侵袭力的增强。

2.5 CD99 与宫颈癌 Zhou 等^[31] 利用免疫组织化学法对 HLA-DR、HLA-G、CD99 及 Ki67 的表达在宫颈癌发生中的作用进行研究。CD99 在异常发育及癌组织中检测到表达, 但不能表达于正常宫颈上皮中。且癌细胞中存在着随着肿瘤的进展分级 CD99 表达水平降低的趋势, 即 CD99 蛋白的下调与肿瘤细胞较差的分化有关。CD99 表达的缺失可改变细胞骨架及其他黏附分子的表达从而产生肿瘤细胞形态学及行为学改变。提示 CD99 可能与宫颈癌的发展演化过程有关。

2.6 其他 在对鼻咽癌的研究中发现, LMP-1 诱导产生的 CD99 下调在鼻咽癌的形成过程中起重要作用, 且淋巴间质中 CD99 的表达也参与鼻咽癌的免疫应答^[32]。CD99 仅在胰内分泌肿瘤 (PET) 中表达, 其他组织病理类型中未见, 且 PET 中 CD99 表达缺失与其预后差的标志相关, 包括局限性浸润、淋巴结转移、淋巴或血管侵袭及神经内分泌癌, 可作为 PET 预后的预测指标^[33]。CD99 还可用于其他肿瘤的诊断与鉴别, 如肝细胞癌的辅助诊断^[34]、 α -抑制素 CD99 联合应用于区分性索间质肿瘤类型^[35]、Merkel 细胞癌与 PNET 的鉴别诊断^[36]等。

综上所述, CD99 分子在不同类型肿瘤的诊断、发生发展、转移及预后中扮演着不同的角色, 其重要性毋庸置疑, 其两种选择性剪接异构体 CD99 I 型、II 型的表达蛋白在细胞的生物学功能方面存在差异甚至相反, 一系列研究表明这两

种蛋白的平衡表达影响肿瘤细胞的浸润及转移过程, 尤其是 CD99 II 型蛋白明显提高细胞侵袭力及对细胞黏附的抑制作用。这两种蛋白与肿瘤的发生、发展关系密切, 但其作用机制的研究仍有待深入。CD99 的表达及其选择性剪接产物在不同类型肿瘤都有特异的改变, 这些改变对于这些肿瘤的早期诊断、预测病程、转移潜能和预后的估计都有重要的潜在价值。

[参考文献]

- [1] 张玉娟, 朱自严. 血型抗原与粘附分子[J]. 中国输血杂志, 2006, 19: 83-86.
- [2] Ellis N A, Ye T Z, Patton S, German J, Goodfellow P N, Weller P. Cloning of PBDX, an MIC2-related gene that spans the pseudoautosomal boundary on chromosome Xp[J]. Nat Genet, 1994, 6: 394-400.
- [3] Banting G S, Pym B, Darling S M, Goodfellow P N. The MIC2 gene product: epitope mapping and structural prediction analysis define an integral membrane protein[J]. Mol Immunol, 1989, 26: 181-188.
- [4] Hahn J H, Kim M K, Choi E Y, Kim S H, Sohn H W, Ham D I, et al. CD99 (MIC2) regulates the LFA-1/ICAM-1 mediated adhesion of lymphocytes, and its gene encodes both positive and negative regulators of cellular adhesion[J]. J Immunol, 1997, 159: 2250-2258.
- [5] Bernard G, Zoccola D, Deckert M, Breittmayer J P, Aussen C, Bernard A. The E2 molecule (CD99) specifically triggers homotypic aggregation of CD4⁺ CD8⁺ thymocytes[J]. J Immunol, 1995, 154: 26-32.
- [6] Bernard G, Raimondi V, Alberti I, Pourteim M, Widjenes J, Tichioni M, et al. CD99 (E2) up-regulates alpha 4 beta 1-dependent T cell adhesion to inflamed vascular endothelium under flow conditions[J]. Eur J Immunol, 2000, 30: 3061-3065.
- [7] Sohn H W, Shin Y K, Lee I S, Bae Y M, Suh Y H, Kim M K, et al. CD99 regulates the transport of MHC class I molecules from the Golgi complex to the cell surface[J]. J Immunol, 2001, 166: 787-794.
- [8] Choi E Y, Park W S, Jung K C, Kim S H, Kim Y Y, Lee W J, et al. Engagement of CD99 induces up-regulation of TCR and MHC class I and II molecules on the surface of human thymocytes[J]. J Immunol, 1998, 161: 749-754.
- [9] Lee E J, Lee H G, Park S H, Choi E Y, Park S H. CD99 type II is a determining factor for the differentiation of primitive neuroectodermal cells[J]. Exp Mol Med, 2003, 35: 438-447.
- [10] Perlman E J, Dickman P S, Askin F B, Grier H E, Miser J S, Link M P. Ewing's sarcoma—routine diagnostic utilization of MIC2 analysis: a Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study[J]. Hum Pathol, 1994, 25: 304-307.
- [11] 范钦和. 软组织病理学[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 2002: 6-7.
- [12] van de Rijn M, Barr F G, Xiong Q B, Hedges M, Shipley J, Fisher C. Poorly differentiated synovial sarcoma: an analysis of clinical, pathologic, and molecular genetic features[J]. Am J Surg Pathol, 1999, 23: 106-112.

- [13] Folpe A L, Patterson K, Gown A M. Antibodies to desmin identify the blastemal component of nephroblastoma [J]. *Mod Pathol*, 1997, 10: 895-900.
- [14] Mhawech-Fauceglia P, Herrmann F, Penetrante R, Beck A, Sait S, Block A M, et al. Diagnostic utility of FLI-1 monoclonal antibody and dual-colour, break-apart probe fluorescence *in situ* (FISH) analysis in Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumour (EWS/PNET). A comparative study with CD99 and FLI-1 polyclonal antibodies[J]. *Histopathology*, 2006, 49: 569-575.
- [15] Scotlandi K, Baldini N, Cerisano V, Manara M C, Benini S, Serra M, et al. CD99 engagement: an effective therapeutic strategy for Ewing tumors[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 5134-5142.
- [16] Soslow R A, Bhargava V, Warnke R A. MIC2, TdT, bcl-2, and CD34 expression in paraffin-embedded high-grade lymphoma/acute lymphoblastic leukemia distinguishes between distinct clinicopathologic entities[J]. *Hum Pathol*, 1997, 28: 1158-1165.
- [17] 李先茂, 李燕, 赵彤, 朱梅刚, 张进华, 霍奇金淋巴瘤 CD99 基因表达缺失的意义[J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25: 2136-2137.
- [18] Lee I, Kim M K, Choi E Y, Mehl A, Jung K C, Gil M C, et al. CD99 expression is positively regulated by Sp1 and is negatively regulated by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 through nuclear factor-kappaB[J]. *Blood*, 2001, 97: 3596-3604.
- [19] Tzankov A, Bourgau C, Kaiser A, Zimpfer A, Maurer R, Pileri S A, et al. Rare expression of T-cell markers in classical Hodgkin's lymphoma[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18: 1542-1549.
- [20] Chan W C. The Reed-Sternberg cell in classical Hodgkin's disease[J]. *Hematol Oncol*, 2001, 19: 1-17.
- [21] Kim S H, Shin Y K, Lee I S, Bae Y M, Sohn H W, Suh Y H, et al. Viral latent membrane protein 1 (LMP-1)-induced CD99 down-regulation in B cells leads to the generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype[J]. *Blood*, 2000, 95: 294-300.
- [22] Lee I S, Shin Y K, Chung D H, Park S H. LMP1-induced down-regulation of CD99 molecules in Hodgkin and Reed-Sternberg cells[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42: 587-594.
- [23] Suh Y H, Kim M K, Shin Y K, Kim S H, Oh K I, Gil M, et al. Mutations of the immunoglobulin heavy chain variable region gene in CD99-deficient BJAB cell line[J]. *Mol Cells*, 2002, 13: 237-244.
- [24] 玄延花, 刘双平, 任香善. CD99 蛋白在胃腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *延边大学医学学报*, 2006, 29: 157-159.
- [25] Lee J H, Kim S H, Wang L H, Choi Y L, Kim Y C, Kim J H, et al. Clinical significance of CD99 down-regulation in gastric adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 2584-2591.
- [26] Jung K C, Park W S, Bae Y M, Hahn J H, Hahn K, Lee H, et al. Immunoreactivity of CD99 in stomach cancer[J]. *J Korean Med Sci*, 2002, 17: 483-489.
- [27] Kim E, Lee H J, Hahn J H, Park S H, Lee H. Expression of a spliced variant of CD99 membrane protein increases motility, matrix degradation, and invasiveness of human breast carcinoma cells[J]. *Proc Amer Assoc Cancer Res*, 2000, 41: 231-232.
- [28] Stetler-Stevenson W G, Yu A E. Proteases in invasion: matrix metalloproteinases[J]. *Semin Cancer Biol*, 2001, 11: 143-152.
- [29] Scotlandi K, Zuntini M, Manara M C, Sciandra M, Rocchi A, Benini S, et al. CD99 isoforms dictate opposite functions in tumour malignancy and metastases by activating or repressing c-Src kinase activity[J]. *Oncogene*, 2007, 26: 6604-6618.
- [30] Lee H J, Kim E, Jee B, Hahn J H, Han K, Jung K C, et al. Functional involvement of src and focal adhesion kinase in a CD99 splice variant-induced motility of human breast cancer cells[J]. *Exp Mol Med*, 2002, 34: 177-183.
- [31] Zhou J H, Ye F, Chen H Z, Zhou C Y, Lu W G, Xie X. Altered expression of cellular membrane molecules of HLA-DR, HLA-G and CD99 in cervical intraepithelial neoplasias and invasive squamous cell carcinoma[J]. *Life Sci*, 2006, 78: 2643-2649.
- [32] Kim H S, Kim J S, Kim J S, Park J T, Lee M C, Juhng S W, et al. The association between CD99 and LMP-1 expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Exp Oncol*, 2006, 28: 40-43.
- [33] Goto A, Niki T, Terado Y, Fukushima J, Fukayama M. Prevalence of CD99 protein expression in pancreatic endocrine tumours (PETs)[J]. *Histopathology*, 2004, 45: 384-392.
- [34] Vasdev N, Nayak N C. CD99 expression in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study in the fibrolamellar and common variant of the tumour[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2003, 46: 625-629.
- [35] 任永昌, 甄宏伟, 朱素玲, 李守村, 叶涛, 董正, 等. α -抑制素 CD99 联合应用在卵巢性索间质肿瘤表达意义的研究[J]. *河北医学*, 2005, 11: 12-15.
- [36] Perlman E J, Lumadue J A, Hawkins A L, Cohen K, Colombani P, Griffin C A. Primary cutaneous neuroendocrine tumors. Diagnostic use of cytogenetic and MIC2 analysis[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1995, 82: 30-34.

[本文编辑] 贾泽军