

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.039

非小细胞肺癌组织 NEK2、EPHA5 表达与临床病理特征、EGFR 突变和预后的关系*

李峰¹ 王布¹ 徐凯伦¹ 武伟泽² 张志华¹ 赵建清^{1Δ}

(1 河北北方学院附属第一医院呼吸与危重症医学科 河北 张家口 075000;

2 河北北方学院附属第一医院病理科 河北 张家口 075000)

摘要 目的:探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织有丝分裂相关激酶 2(NEK2)、促红细胞生成素产生肝细胞受体 A5(EPHA5)表达情况,分析其与临床病理特征、表皮生长因子受体(EGFR)突变和预后的关系。**方法:**选取自 2019 年 10 月至 2020 年 10 月期间我院诊治的 151 例 NSCLC 患者作为研究对象,术中取其癌组织及癌旁正常组织(距离癌组织 5cm 以上)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测 EGFR 基因表达。免疫组织化学法检测癌组织和癌旁组织中 NEK2、EPHA5 表达。比较癌组织和癌旁组织 NEK2、EPHA5 表达情况。分析不同临床病理特征 NSCLC 患者 NEK2、EPHA5 表达情况。分析 EGFR 突变型与野生型不同 NEK2、EPHA5 表达情况。Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 NEK2、EPHA5 表达对 NSCLC 患者的预后情况。**结果:**与癌旁组织比较,癌组织 NEK2、EPHA5 阳性表达率明显更高(均 $P < 0.05$);与 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移和肿瘤直径 < 5 cm 患者相比,TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移和肿瘤直径 ≥ 5 cm 患者的 NEK2、EPHA5 阳性表达率均明显更高(均 $P < 0.05$);EGFR 突变型组 NEK2、EPHA5 阳性表达率显著高于 EGFR 野生型组(均 $P < 0.05$);NEK2 阳性表达组和阴性表达组 3 年总生存率(OS)分别为 40.40%(40/99),57.69%(30/52),EPHA5 阳性表达组和阴性表达组患者 3 年 OS 分别为 41.90%(44/105),56.52%(26/46),各阴性表达组患者累积生存显著高于阳性表达组($P < 0.05$)。**结论:**NSCLC 癌组织中 NEK2、EPHA5 阳性表达率升高,与 TNM 分期 IIIA 期、淋巴细胞转移、肿瘤直径有关,还可能导致 EGFR 突变和不良预后。

关键词:非小细胞肺癌;NEK2;EPHA5;临床病理特征;EGFR 突变;预后

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)12-2396-05

Relationship between the Expression of NEK2, EPHA5 and Clinicopathological Features, EGFR Mutation and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Tissues*

LI Feng¹, WANG Bu¹, XU Kai-lun¹, WU Wei-ze², ZHANG Zhi-hua¹, ZHAO Jian-qing^{1Δ}

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; 2 Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of mitosis-associated kinase 2 (NEK2) and erythropoietin-producing hepatocyte receptor A5 (EPHA5) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues, and to analyze their relationship with clinicopathological features, epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and prognosis. **Methods:** 151 NSCLC patients who were diagnosed and treated in our hospital from October 2019 to October 2020 were selected as research objects, the cancer tissues and adjacent normal tissues (more than 5cm from the cancer tissues) were taken during the operation. The expression of EGFR gene was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). The expression of NEK2 and EPHA5 in cancer tissues and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry. The expression of NEK2 and EPHA5 in cancer tissues and adjacent tissues was compared. The expression of NEK2 and EPHA5 in NSCLC patients with different clinicopathological features was analyzed. The expression of NEK2 and EPHA5 in different EGFR mutant and wild type was analyzed. The prognosis of NSCLC patients with different NEK2 and EPHA5 expression were analyzed by Kaplan-Meier survival curve. **Results:** Compared with adjacent tissues, the positive expression rates of NEK2 and EPHA5 in cancer tissues were significantly higher (all $P < 0.05$). The positive expression rates of NEK2 and EPHA5 in patients with TNM stage IIIA, lymph node metastasis and tumor diameter ≥ 5 cm were significantly higher than those in patients with TNM stage I~II, no lymph node metastasis and tumor diameter < 5 cm (all $P < 0.05$). The positive expression rates of NEK2 and EPHA5 in EGFR mutant group were significantly higher than those in EGFR wild type group (all $P < 0.05$). The 3-year overall survival rate (OS) in NEK2

* 基金项目:河北省科技计划项目(20377717D)

作者简介:李峰(1990-),男,硕士,住院医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail: bfyfyhuxi@163.com

Δ 通讯作者:赵建清(1966-),女,本科,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病,E-mail: jq.zhao66@163.com

(收稿日期:2024-02-21 接受日期:2024-03-18)

positive expression group and negative expression group were 40.40% (40/99) and 57.69% (30/52) respectively. The 3-year OS in EPHA5 positive expression group and negative expression group were 41.90% (44/105) and 56.52% (26/46) respectively, the cumulative survival of patients in each negative expression group were significantly higher than those in positive expression group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The positive expression rates of NEK2 and EPHA5 in NSCLC cancer tissues are increase, which are relate to TNM stage IIIA, lymph node metastasis, tumor diameter, and may also lead to EGFR mutation and poor prognosis.

Key words: Non-small cell lung cancer; NEK2; EPHA5; Clinicopathological features; EGFR mutation; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)12-2396-05

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)是常见的恶性肿瘤之一,主要起源于肺气管黏膜、支气管腺体或肺泡上皮,据相关数据统计显示,NSCLC约占肺癌的80%,转移率、复发率较高,预后差^[1]。表皮生长因子受体(EGFR)是最重要的NSCLC驱动基因,EGFR突变与新生血管生成、NSCLC癌细胞的侵袭和转移、化疗抗性和预后密切相关^[2]。因此探究与NSCLC临床病理特征、EGFR突变及预后相关的生物标志物,对延缓病情发展、改善预后具有重要意义。有丝分裂相关激酶2(NEK2)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在G/M期调控中心体的有丝/苏氨酸蛋白,维持正常的染色体正常分配,研究发现,NEK2在包括乳腺癌^[3]、胃癌^[4]等多种癌症中高表达,且与EGFR突变和预后不良有关^[5]。促红细胞生成素产生肝细胞受体A5(EPHA5)属于受体酪氨酸激酶家族成员,其在肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用,研究显示,EPHA5在乳腺癌中异常升高,且与乳腺癌患者的不良预后有关^[6]。目前临床关于NEK2、EPHA5与NSCLC的关系尚无相关报道。基于此,本研究通过检测NSCLC患者癌组织及癌旁组织中NEK2、EPHA5表达,分析其与NSCLC临床病理特征、EGFR突变和预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经我院医学伦理委员会审核通过。将2019年10月至2020年10月我院诊治的151例NSCLC患者作为研究对象,其中男性91例,女性60例;年龄范围51~72岁,平均(65.23±6.57)岁;病理类型:49例鳞癌,102例腺癌;有吸烟史59例;TNM分期:I~II期80例,IIIA期71例;肿瘤直径:≥5cm 62例,<5cm 89例。纳入标准:(1)NSCLC诊断标准符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[7],经病理检查证实为NSCLC;(2)均于我院成功接受手术治疗;(3)临床资料完整;(4)均行EGFR基因检测;(5)患者或其家属对本研究知情同意;(6)精神、意识正常,可以正常交流。排除标准:(1)心肝肾等重要器官功能严重受损;(2)术前接受过放疗或相关抗癌治疗;(3)合并自身免疫性疾病、传染疾病及血液系统疾病;(4)生命体征不稳定,处于昏迷状态;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)处于妊娠期或哺乳期。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测EGFR基因 留取术中NSCLC癌组织和癌旁组织(距癌组织5cm以上),液氮研磨后离心取上清,离心参数:离心转速:3200 r/min、

离心时间:10 min、离心半径:10 cm。采用Trizol法(试剂盒购自美国赛默飞世尔公司)提取癌组织和癌旁组织的总RNA,并检测总RNA纯度,OD260/OD280比值=1.8~2.1之间。将总RNA逆转录为cDNA,再进行PCR扩增。总体系10 μL,包括2×SYBR Green 5 μL,cDNA 1 μL,正反向引物各0.5 μL,双蒸水3 μL。以U6为内参。EGFR引物序列:上游引物:5'-GCT-GCGAAGTGGAAACCATC-3',下游引物:5'-TCTC-CTTCATCTTAGAGGCCAC-3'。U6引物序列:上游引物:5'-ACTACTTGCAGCATGTGTCATC-3',下游引物:5'-ATTCGTCGTTGAAGACCTCCT-3'。反应条件:95℃变性30 s,55℃退火30 s,70℃延伸30 s,变性退火延伸共40次循环,根据 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算EGFR相对表达量,引物设计与合成均由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。

1.2.2 免疫组化法检测NEK2、EPHA5表达 留取术中获取的NSCLC癌组织和癌旁组织(距癌组织5cm以上),常规固定石蜡包埋,层厚5 μm切片,65℃烤片2 h。免疫组化染色步骤按照试剂盒说明书进行。免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。NEK2、EPHA5单克隆抗体购自美国Abcam公司。辣根过氧化物酶显色5 min,苏木素复染5 min,盐酸酒精分化5 s,中性树脂封片。电子显微镜下(200×)随机选取5个视野,进行评分。染色强度:未见染色(0分),浅黄色或黄色(1分),棕黄色(2分)。阳性细胞数目占总细胞数目的百分比:≤25%(0分),25%~50%(1分),≥50%(2分)。染色强度与阳性细胞数目百分比两项评分乘积<2分定义为阴性,≥2分评为阳性^[8]。

1.3 随访

NSCLC患者出院后开始随访3年,采用门诊复查或电话方式进行,术后第1年每3个月随访1次,第2年开始每6个月随访1次,随访截止至2023年10月31日。总生存率(OS):从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据比较采用独立样本t检验。计数资料以率(%)表示,组间数据比较采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier生存曲线分析不同NEK2、EPHA5表达NSCLC患者的预后情况。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组NEK2、EPHA5阳性表达

与癌旁组织相比,癌组织NEK2、EPHA5阳性表达率均显著升高($P < 0.05$),见表1。

表 1 比较两组 NEK2、EPHA5 阳性表达 [n(%)]

Table 1 Comparison of the positive expression of NEK2 and EPHA5 between two groups [n(%)]

Groups	NEK2		EPHA5	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Cancer tissues (n=151)	99(65.56)	52(34.44)	105(69.54)	46(30.46)
Adjacent tissues(n=151)	21(13.91)	130(86.09)	10(6.62)	141(93.38)
χ^2	84.129		126.740	
<i>P</i>	<0.001		<0.001	

2.2 不同 NEK2、EPHA5 阳性表达 NSCLC 患者病理特征对比 瘤直径有关($P<0.05$),与性别、年龄、吸烟史、病理类型无关
NEK2、EPHA5 阳性表达率 TNM 分期、淋巴结转移和肿 ($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同 NEK2、EPHA5 阳性表达 NSCLC 患者病理特征对比 [n(%)]

Table 2 Comparison of pathological features of NSCLC patients with different positive expression of NEK2 and EPHA5 [n(%)]

Factors	n	NEK2 positive (n=99)	χ^2	<i>P</i>	EPHA5 positive (n=105)	χ^2	<i>P</i>
Gender			0.868	0.351		0.387	0.534
Male	91	57(57.57)			65(71.43)		
Female	60	42(70.00)			40(66.67)		
Age			0.652	0.419		1.474	0.225
<60 years old	50	35(70.00)			38(76.00)		
≥60 years old	101	64(63.37)			67(66.34)		
History of smoking			0.214	0.644		0.511	0.475
Yes	59	40(67.80)			43(72.88)		
No	92	59(64.13)			62(67.39)		
Pathology type			2.278	0.131		1.347	0.246
Squamous cell carcinoma	49	28(57.14)			31(63.27)		
Adenocarcinoma	102	71(69.61)			74(72.55)		
TNM stage			21.301	<0.001		14.179	<0.001
Stage I ~ II	80	39(48.75)			45(56.25)		
Stage IIIA	71	60(84.51)			60(84.51)		
Lymph node metastasis			20.175	<0.001		16.941	<0.001
Yes	87	70(80.46)			72(82.76)		
No	64	29(45.31)			33(51.56)		
Tumor diameter(cm)			18.489	<0.001		18.255	<0.001
≥5	62	53(85.48)			55(88.71)		
<5	89	46(51.69)			50(56.18)		

2.3 EGFR 突变型与野生型 NEK2、EPHA5 阳性表达对比

根据 EGFR 基因检测分为 EGFR 突变型组 (n=85)和 EGFR 野生型组(n=66)。与 EGFR 野生型组相比,EGFR 突变型组 NEK2、EPHA5 阳性表达率显著更高($P<0.05$),见表 3。

2.4 不同 NEK2、EPHA5 表达 NSCLC 患者的预后分析

NSCLC 患者随访过程中无失访,共随访到 151 例。死亡 81 例,生存 70 例,3 年总体生存率为 46.36%。NEK2 阳性表达组

和阴性表达组 3 年 OS 分别为 40.40% (40/99),57.69% (30/52),NEK2 阴性表达组累积生存显著高于阳性表达组 (Logrank 检验 $P=0.012$)。EPHA5 阳性表达组和阴性表达组患者 3 年 OS 分别为 41.90%(44/105),56.52%(26/46),EPHA5 阴性表达组患者累积生存显著高于阳性表达组 (Logrank 检验 $P=0.016$),见表 4、图 1。

表 3 EGFR 突变型与野生型 NEK2、EPA5 阳性表达对比 [n(%)]

Table 3 Comparison of positive expression of NEK2 and EPA5 between EGFR mutant and wild type [n(%)]

Groups	NEK2		EPA5	
	Positive	Negative	Positive	Negative
EGFR mutant group(n=85)	65(76.47)	20(23.53)	75(88.24)	10(11.76)
EGFR wild type group(n=66)	34(51.52)	32(48.48)	30(45.45)	36(54.55)
χ^2	10.248		32.099	
P	0.001		<0.001	

表 4 不同 NEK2、EPA5 表达 NSCLC 患者预后的比较

Table 4 Comparison of prognosis in NSCLC patients with different expression of NEK2 and EPA5

Indexes	n	3 years of survival	Median survival	Logrank χ^2	P
		n(%)	time(months)		
NEK2	Positive expression	99	40(40.40)	29	6.368
	Negative expression	52	30(57.69)	-	
EPA5	Positive expression	105	44(41.90)	31	5.818
	Negative expression	46	26(56.52)	-	

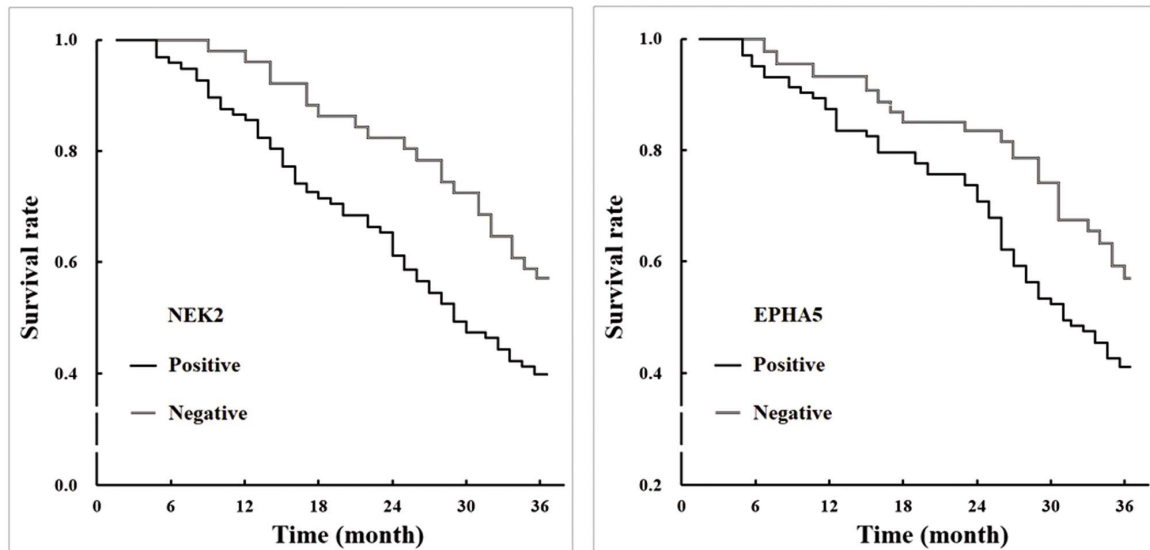


图 1 不同 NEK2、EPA5 表达患者 3 年预后的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of 3-year prognosis in patients with different expression of NEK2 and EPA5

3 讨论

肺癌为我国常见恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率呈逐年上升趋势,且多数患者的预后较差,NSCLC 约占肺癌总数的 80%,虽然目前临床各种治疗 NSCLC 的仪器和手段不断发展,但是 NSCLC 患者的总体预后仍然较差^[9]。对于肺癌患者而言,EGFR 是主要的癌症驱动因子,其作用于 NSCLC 后,可与相关生长因子发生作用,促进下游靶点的磷酸化,同时对细胞的增殖、存活产生相应的影响,导致肿瘤细胞进一步增殖^[10,11]。因此,有必要探寻与 NSCLC 临床病理特征和预后相关的血清标志物,并分析与 EGFR 突变的关系。

NEK2 是一类重要的细胞周期调节因子,其是由中心体偶联的蛋白激酶^[12]。相关研究指出,NEK2 不仅参与中心体周期过程,还是分裂间期中心体的重要组成部分^[13]。本研究发现,相较于

于癌旁组织,癌组织 NEK2 阳性表达率更高。分析原因为 NEK2 表达异常可引起有丝分裂障碍,导致染色体不稳定,引起 NSCLC 细胞迅速增殖,促进 NSCLC 进展^[14]。本研究发现,与 TNM 分期 IIIA 期、淋巴结转移和肿瘤直径 ≥ 5 cm 的 NSCLC 患者相比,TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移和肿瘤直径 < 5 cm NSCLC 患者的 NEK2 阳性表达率更低。分析原因为 NEK2 在不同 NSCLC 发展阶段发挥不同的调控作用,活化的 NEK2 会造成不成熟的中心体解离,从而失去两代中心粒间的内聚力,但当 NEK2 失活时,会引起纺锤体单极化、中心体异常及不整倍体产生,进而导致 NSCLC 细胞增殖,促进疾病进展^[15]。本研究发现,NEK2 阴性表达组 3 年 OS 显著高于 NEK2 阳性表达组,分析原因为 NEK2 阳性表达能够上调 GSK33 的磷酸化水平,通过活化 Gsk3 β ,下调 Wnt/B-catenin 信号通路,促进 NSCLC 的发生发展;同时当 NEK2 阳性表达升高可促使原癌

基因发挥作用,与原癌基因 3-catenin 直接结合,促进NSLCL 癌细胞增殖^[16,17]。

EPHA5 是一类肿瘤相关糖蛋白,在癌细胞的增殖、克隆形成和侵袭发挥重要作用,其在胃癌、肺腺癌及乳腺癌等肿瘤疾病中均高表达^[18-20]。相关研究显示,随着胃癌患者分期的增加,EPHA5 阳性表达也逐渐升高^[21]。本研究发现,相较于癌旁组织,癌组织 EPHA5 阳性表达率显著更高,进一步分析发现,TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移和肿瘤直径 < 5 cm 患者 EPHA5 阳性表达率更低。分析原因为 EPHA5 可激活并上调酪氨酸激酶受体和细胞内三磷酸腺苷表达,导致大量致癌细胞处于 G1 或者 S 期,降低 G0 期细胞比例,促进 NSCLC 细胞的持续性增殖,EPHA5 还可通过活化淋巴管内皮细胞,使 NSCLC 细胞向淋巴结迁移,促进疾病进展^[22,23]。本研究进一步分析不同表达 EPHA5 患者的预后情况,发现 EPHA5 阴性表达组的 3 年 OS 显著高于 EPHA5 阳性表达组,提示 EPHA5 与 NSCLC 患者的预后有关,可作为 NSCLC 患者预后的评估指标之一,分析原因为 EPHA5 在细胞生长过程中发挥特异性透射,进而促进 NSLCL 细胞的增殖、侵袭,导致 NSCLC 患者不良预后。

本研究发现,相较于 EGFR 野生型 NSCLC 患者,EGFR 突变型 NSCLC 患者的 NEK2、EPHA5 阳性表达率显著更高。分析原因为 EGFR 突变型的促癌作用更强,其产物通过细胞表皮生长因子的作用,激活其下游靶蛋白,从而发挥促癌效应,导致 NEK2、EPHA5 阳性表达率显著更高^[24,25]。

综上所述,NSCLC 患者癌组织中 NEK2、EPHA5 阳性表达率升高,与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移和肿瘤直径等有关。EGFR 突变型 NSCLC 患者 NEK2、EPHA5 阳性表达率升高,且与不良预后的发生有关。

参考文献(References)

- [1] Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907.
- [2] Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 61(2): 167-179.
- [3] Rivera-Rivera Y, Marina M, Jusino S, et al. The Nek2 centrosome-mitotic kinase contributes to the mesenchymal state, cell invasion, and migration of triple-negative breast cancer cells [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9016.
- [4] Wan H, Xu L, Zhang H, et al. High expression of NEK2 promotes gastric cancer progression via activating AKT signaling [J]. J Physiol Biochem, 2021, 77(1): 25-34.
- [5] Chen C, Peng S, Li P, et al. High expression of NEK2 promotes lung cancer progression and drug resistance and is regulated by mutant EGFR[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 475(1-2): 15-25.
- [6] Zhang X. The Expression Profile and Prognostic Values of EPHA Family Members in Breast Cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11(1): 619949.
- [7] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12): 935-964.
- [8] 陆玉霞,王建东,孙丽,等. EphA5 蛋白在浆液性卵巢癌中的表达及临床意义[J].临床检验杂志,2015,33(4): 279-281.
- [9] 王军徽,肖萌,马功贤,等.非小细胞肺癌中医药治疗研究进展[J].陕西中医,2023,44(11): 1663-1664,封3.
- [10] 黄华艳,徐张闻笛,夏立亮,等.表皮生长因子受体突变型晚期非小细胞肺癌免疫治疗的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2023,43(5): 611-618.
- [11] Ye L, Chen X, Zhou F. EGFR-mutant NSCLC: emerging novel drugs [J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 87-94.
- [12] Kokuryo T, Yokoyama Y, Yamaguchi J, et al. NEK2 Is an Effective Target for Cancer Therapy With Potential to Induce Regression of Multiple Human Malignancies [J]. Anticancer Res, 2019, 39(5): 2251-2258.
- [13] Huang X, Zhang G, Tang T, et al. One shoot, three birds: Targeting NEK2 orchestrates chemoradiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy in cancer treatment [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2022, 1877(2): 188696.
- [14] Bai R, Yuan C, Sun W, et al. NEK2 plays an active role in Tumorigenesis and Tumor Microenvironment in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 1995-2008.
- [15] Shah D, Joshi M, Patel BM. Role of NIMA-related kinase 2 in lung cancer: Mechanisms and therapeutic prospects [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2022, 36(5): 766-776.
- [16] Mbom BC, Siemers KA, Ostrowski MA, et al. Nek2 phosphorylates and stabilizes β -catenin at mitotic centrosomes downstream of Plk1 [J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(7): 977-991.
- [17] 杨三虎,李岩.沉默 NEK2 通过调节 Wnt 信号通路抑制非小细胞肺癌的细胞增殖[J].医学分子生物学杂志,2022,19(6): 472-477.
- [18] 黄亮,李昌伟,余壮明.胃癌患者癌组织 EphA5 表达与临床病理特征的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2023,37(8): 781-786.
- [19] Chen Z, Chen J, Ren D, et al. EPHA5 mutations predict survival after immunotherapy in lung adenocarcinoma [J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(1): 598-618.
- [20] Li Y, Chu J, Feng W, et al. EPHA5 mediates trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancers through regulating cancer stem cell-like properties[J]. FASEB J, 2019, 33(4): 4851-4865.
- [21] Zhang W, Wei X, Guo S, et al. Differential expression of EphA5 protein in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 5147-5153.
- [22] Li J, Zhu Y. EPHA5 Enhances the Stemness of Non-small cell lung cancer Cells Through Activating the Wnt Signaling Pathway [J]. J BUON, 2021, 26(5): 1871-1878.
- [23] Zhang J, Zhang Z, Song W, et al. EPHA5 mutation impairs natural killer cell-mediated cytotoxicity against non-small lung cancer cells and promotes cancer cell migration and invasion[J]. Mol Cell Probes, 2020, 52(4): 101566.
- [24] 王秋桐,吴爽,王明,等.基于血清肿瘤标志物和影像学的肺腺癌患者 EGFR 突变概率临床预测模型的构建和验证[J].现代肿瘤医学,2023,31(4): 663-669.
- [25] 王诗忆,刘铁鑫,何陈佳,等.靶向 Bcl-2 克服非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 获得性耐药 [J].现代生物医学进展,2023,23(15): 2801-2808.