

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.20.009

表皮生长因子受体信号通路在维吾尔族妇女宫颈癌中的表达研究 *

王晓倩¹ 史永华^{2Δ} 常 珩^{3Δ} 塔拉甫·托坎² 美力班·吐尔逊²

(1 新疆医科大学研究生学院 新疆 乌鲁木齐 830054; 2 新疆医科大学基础医学院病理教研室 新疆 乌鲁木齐 830011;

3 兰州军区乌鲁木齐总医院 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:随着表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶点治疗药物在其它肿瘤治疗中的应用,能否在妇科肿瘤中应用并取得疗效,已经得到学者们的重视。但在临床应用之前,必须明确 EGFR 与妇科肿瘤发生发展的关系及其机制。因此,我们来探讨表皮生长因子受体 EGFR 信号通路在维吾尔族不同级别宫颈病变组织中的差异表达及其临床意义。**方法:**应用免疫组织化学方法检测 EGFR、P-EGFR、ERK 1/2、P-ERK1/2 在 108 例子宫颈癌,47 例 CIN,79 例正常宫颈组织中的表达,并分析其与临床病理参数的关系。**结果:**EGFR 在子宫颈癌、CIN 及正常宫颈组织中的阳性表达率分别是 74.10%、66%、27.80% ($P<0.01$); P-EGFR 在三组间的阳性表达率分别是 55.60%、74.50%、20.30% ($P<0.01$); ERK1/2 在三组间的阳性表达率分别是 60.10%、76.60%、25.30% ($P<0.01$); P-ERK1/2 在三组间的阳性表达率分别是 44.40%、66%、24.10% ($P<0.01$), 其在宫颈癌中 EGFR 与与浸润深度、淋巴结转移有关; ERK 与肿瘤的临床分期、远处转移有关,而且在宫颈癌中 EGFR 与 P-EGFR、ERK 1/2、P-ERK1/2 的表达成正相关 ($P<0.05$)。**结论:**EGFR、P-EGFR、ERK1/2、P-ERK1/2 的表达与宫颈癌的发生、发展相关,促进宫颈癌的浸润和转移,抑制 EGFR 信号通路可能为多靶点联合治疗宫颈癌提供新的方向。

关键词: EGFR; ERK1/2; 宫颈癌

中图分类号: R737.31, R711.74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)20-3835-05

Research on Expression of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway in Cervical Carcinoma in Uighur Women*

WANG Xiao-qian¹, SHI Yong-hua^{2Δ}, CHANG Heng^{3Δ}, Talafu·tuokan², Meiliban·tuerxun²

(1 Postgraduate College of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830054, China;

2 Department of Pathology, Basic Medicine School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China;

3 Urumqi General Hospital of Lanzhou Command, PLA, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: With the application of epidermal growth factor receptor (EGFR) target therapy in various types of oncotherapy, it has obtained much attention from scholars that whether it can be applied to gynecological tumors with certain curative effects. But it is necessary to find out its relation with the occurrence of gynecologic cancer as well as the development of its mechanism. Therefore, in this study we are to investigate different expressions and clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) signal pathway in cervical lesions tissues of different grades in Uygur women. **Methods:** Immunohistochemistry is used to detect EGFR, P-EGFR, ERK1/2, P-ERK1/2 in 108 cases of cervical cancer, 47 cases of CIN and 79 cases of normal cervical tissues and analyzes their relationship with clinicopathological parameters. **Results:** EGFR expression rates in cervical cancer, CIN and normal cervical tissues were 74.10%, 66% and 27.80% ($P<0.01$), respectively; P-EGFR expression rates among the three groups were 55.60%, 74.50% and 20.30% ($P<0.01$), respectively; ERK1/2 expression rates among the three groups were 60.10%, 76.60% and 25.30% ($P<0.01$), respectively; P-ERK1/2 expression rates among the three groups were 44.40%, 66% and 24.10% ($P<0.01$), respectively. Their expressions in cervical carcinoma were correlated with tumor invasion, lymphatic metastasis; ERK1/2 expressions were correlated with clinical stage, distant metastasis; and EGFR and P-EGFR, ERK1/2, P-ERK1/2 in expression was positively correlated ($P<0.05$). **Conclusion:** Expressions of EGFR, P-EGFR, ERK1/2 and P-ERK1/2 are correlated with occurrence and development in cervical cancer. Promoting cancer invasion and metastasis, and inhibiting EGFR signaling pathway may provide a new direction to multi-target combination therapy of cervical cancer.

Key words: EGFR; ERK1/2; Cervical carcinoma

Chinese Library Classification(CLC): R737.31, R711.74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)20-3835-05

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2012211A041)

作者简介:王晓倩(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:妇科肿瘤,电话:15199156213, E-mail:wxq996@126.com

Δ 通讯作者:史永华,电话:13999818763, E-mail: z5826711@126.com;

常珩,电话:13319805112, E-mail:changheng3030@163.com

(收稿日期:2013-10-30 接受日期:2013-11-24)

前言

子宫颈癌是全世界妇女发病率和死亡率仅次于乳腺癌的恶性肿瘤。我国就是宫颈癌高发国家之一,新疆维吾尔族妇女宫颈癌尤其高发,是该民族女性因病死亡的主要原因之一^[1]。研究表明表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的激活及其信号传导在肿瘤发生过程中起重要作用, EGFR 在多种实体肿瘤如食管癌、结直肠癌、非小细胞肺癌、胃癌、鼻窦鳞癌等均过表达,与肿瘤细胞分化、增殖、转移、侵袭等过程密切相关^[2-6],但在宫颈癌的研究报道尚不多见。本研究采用免疫组织化学方法检测 EGFR、磷酸化 -EGFR(P-EGFR)、细胞外信号调节激酶 (extra-cellular regulated protein kinase, ERK) 和磷酸化 -ERK(P-ERK)在维吾尔族妇女不同级别宫颈病变组织中的表达差异,并分析其与宫颈癌临床病理参数之间的关系,拟为多靶点联合治疗宫颈癌提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

石蜡组织标本:收集 2010 年 5 月 1 日~2011 年 5 月 30 日新疆医科大学第三附属医院门诊及住院病例共 234 例(年龄范围 25 岁~68 岁,中位年龄 46 岁),其中子宫颈鳞状细胞癌 108 例(高中分化 95 例,低分化 13 例);FIGO 分期:(I 期 17 例,II 期 90 例,III 期 1 例),CIN2 和 CIN3 47 例,正常宫颈组织 79 例。

1.2 纳入标准

病变位于子宫颈,两个以上的主任医师共同确定临床分期,两个病理医师确定病理学诊断为鳞状细胞学癌者,术前未接受放射治疗和化学治疗。经医院伦理委员会同意,患者均已签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)曾进行放射及化学治疗,近期进行激素等其他治疗的患者;2)有糖尿病等代谢性疾病,有免疫性疾病、其它遗传病及其它系统疾病的。

1.4 试剂

兔抗 EGFR 抗体(ZA-0505 中国 北京中杉金桥生物技术有限公司),兔抗 P-EGFR (Try1068)(3777, 美国 Cell Signaling Technology);兔抗 p44/42 MAPK(ERK1/2)(4695, 美国 Cell Signaling Technology);兔抗 P-p44/42 MAPK(ERK1/2) (Thr202/Thr204)(4370, 美国 Cell Signaling Technology);二步法免疫组化检测试剂(PV-9000, 中国 北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.5 方法

所有标本均经过甲醛固定,石蜡包埋,常规 4~5 μm 厚连

续病理切片。用 S-P 免疫组织化学染色方法,并严格按说明书操作。

1.5.1 判定标准 细胞膜、细胞质或细胞核内出现棕色或黄色颗粒或染色为阳性结果,采用阳性细胞表达率与阳性细胞染色强弱相结合的方法进行综合判定。随机选择 5 个高倍视野计数肿瘤细胞总数和阳性细胞数,得出阳性细胞百分率,其中 0%~4% 0 分、5%~25% 为 1 分、26%~50% 为 2 分、51%~75% 为 3 分、>75% 为 4 分;着色强度以多数阳性细胞呈现的染色强度计分,浅棕色为 1 分、棕色为 2 分、深棕色为 3 分。两者得分相加后计总分,0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~5 分为中度阳性(++),6~7 分为强阳性(+++)。分别有两位病理科专家进行独立阅片,核对结果如不一致,两位专家又共同阅片确定最终结果。

1.5.2 统计学分析 应用 SPSS16.0 统计软件包进行统计,结果采用 Pearson χ^2 检验法检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR、P-EGFR、ERK1/2 和 P-ERK1/2 在不同级别宫颈病变组织中的定位和表达(图 1~12,表 1)

EGFR 定位于病变组织细胞膜及正常组织中有增殖能力的基底细胞(图 1~3)。EGFR 在正常宫颈组织、CIN、子宫颈鳞三组之间阳性表达差异具有统计学意义($\chi^2=41.735, P<0.01$),且两两间比较差异均具有统计学意义($P<0.01$);P-EGFR 主要定位于病变组织细胞核,细胞质中部分表达,CIN 中表达最高(图 4~6),三组间阳性表达差异具有统计学意义($\chi^2=40.041, P<0.01$),且两两间比较差异均具有显著性($P<0.01$);ERK1/2 定位于细胞质和细胞核(图 7~9),三组间阳性表达差异具有统计学意义($\chi^2=36.802, P<0.01$),且两两间比较差异均具有统计学意义($P<0.01$);P-ERK1/2 主要定位于细胞核(图 10~11),细胞质中部分表达,三组间阳性表达差异具有统计学意义($\chi^2=21.803, P<0.01$),且两两间比较差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 EGFR 信号通路效应蛋白与宫颈癌相关临床病理参数的关系(见表 2)

2.3 EGFR 与 P-EGFR、ERK1/2 和 P-ERK 1/2 的相关性分析(见表 3)

采用 Spearman 法分析 EGFR 与 P-EGFR、ERK1/2 和 P-ERK 1/2 的相关性,结果显示:EGFR 与 P-EGFR 呈正相关,有统计学意义($r=0.194, P<0.05$);EGFR 与 ERK1/2 呈正相关,有统计学意义($r=0.296, P<0.05$);EGFR 与 P-ERK 1/2 呈正相关,有统计学意义($r=0.274, P<0.05$)。

表 1 EGFR 信号通路效应蛋白在不同级别宫颈病变组织中的表达

Table 1 The expression of EGFR signaling pathway in cervical lesion tissues of different grades

Group	(n)	EGFR		P-EGFR		ERK1/2		P-ERK	
		+	%	+	%	+	%	+	%
Normal cervical	79	22	27.8	16	20.3	20	25.3	19	24.1
CIN 2~3	47	31	66	35	74.5	36	76.6	31	66
Cervical carcinoma	108	80	74.1	60	55.6	65	60.1	48	44.4

表 2 EGFR 信号效应通路蛋白与宫颈癌相关临床病理参数的关系

Table 2 The Correlation of EGFR signaling pathway and Clinicopathological parameters of Cervical carcinoma

Clinical stage		(n)	EGFR				P-EGFR				ERK1/2				P-ERK1/2			
			+	%	X ²	P	+	%	X ²	P	+	%	X ²	P	+	%	X ²	P
Clinical stage	I - II a	43	34	97.6	1.670	0.196	25	58.1	0.355	0.355	30	69.8	8.275	0.004	24	55.8	4.660	0.031
	II b-VI	65	44	67.7			34	52.3			30	41.5			22	35.4		
Pathological grade	G1,G2	95	64	67.4	0.484	0.487	45	47.4	2.186	0.139	56	56	1.555	0.212	41	43.2	0.008	0.762
	G3	13	10	77			9	47.4			10	76.9			6	46.2		
Depth of invasion	≤1/2	31	17	54.8	9.426	0.002	10	32.3	12.163	0.000	18	58.1	0.170	0.680	11	35.6	0.343	0.343
	>1/2	77	64	76.6			53	68.8			48	62.3			35	45.5		
Age	≤45	50	32	64	1.301	0.254	26	52	0.023	0.881	30	60	0.164	0.685	25	50	0.032	0.808
	>45	58	43	74.1			31	53.4			37	59.8			30	51.7		
Diameter	≤5cm	97	63	65	0.007	0.931	48	49.5	0.792	0.374	58	59.8	2.218	0.136	56	57.7	0.606	0.436
	>5cm	11	7	63.6			7	63.6			4	36.3			5	45.5		
Lymph node metastasis	Yes	41	34	80.5	4.997	0.025	25	61	5.016	0.025	37	90.24	10.699	0.010	26	51.2	8.682	0.003
	No	67	42	62.7			26	38.8			41	61.2			23	34.3		

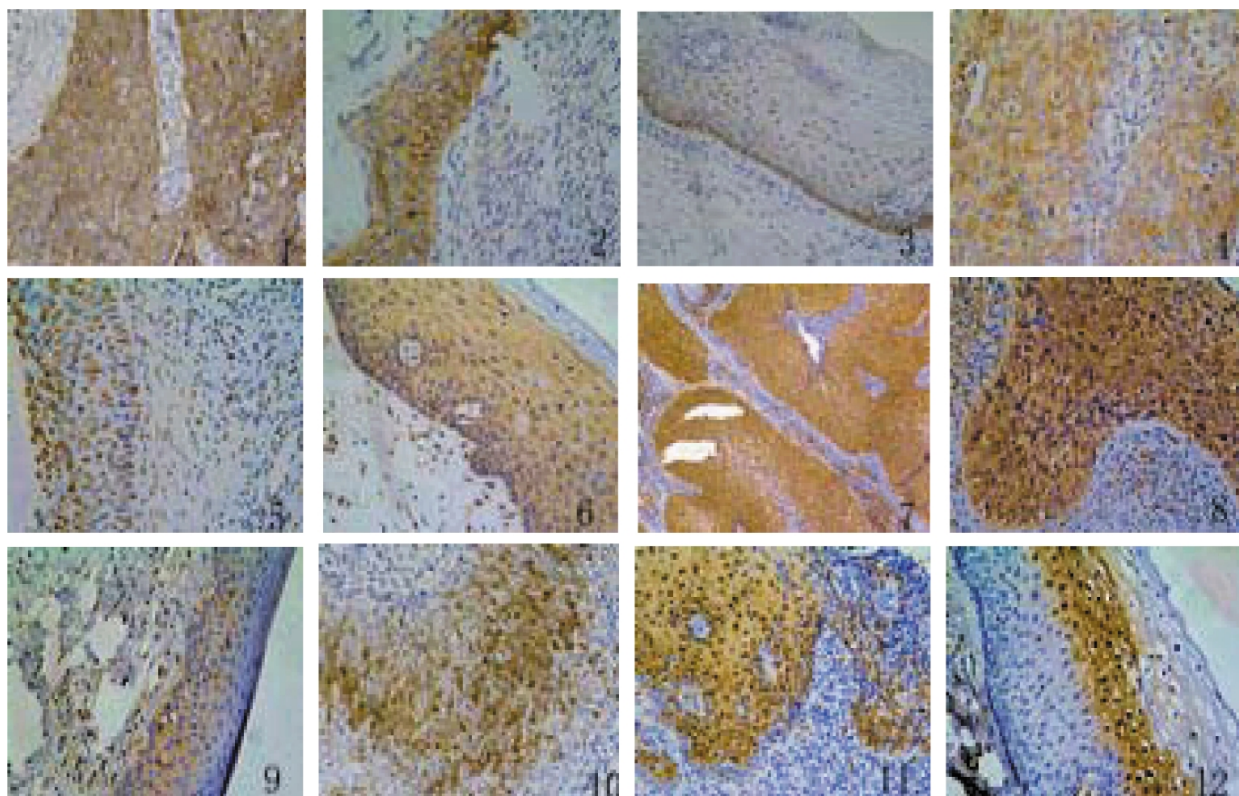


图 1 宫颈癌组织中 EGFR 表达于细胞膜× 400 Fig. 1 The expression of EGFR in Membrane of Cervical Cancer; 图 2 CIN 中 EGFR 表达于细胞膜× 400 Fig. 2 The expression of EGFR in Membrane of CIN; 图 3 正常宫颈组织中 EGFR 表达于基底细胞× 400 Fig. 3 The expression of EGFR in Basal cell of Normal cervical tissue; 图 4 宫颈癌组织 P-EGFR 表达于胞质× 400 Fig. 4 The expression of P-EGFR in Cytoplasm of Cervical Cancer; 图 5 CIN 中 P-EGFR 表达于胞核× 400 Fig. 5 The expression of P-EGFR in Nucleus of CIN; 图 6 正常宫颈组织中 P-EGFR 表达于胞质× 400 Fig. 6 The expression of P-EGFR in Cytoplasm of Normal cervical tissue; 图 7 宫颈癌组织组织中 ERK1/2 表达于胞质× 400 Fig. 7 The expression of ERK1/2 in Cytoplasm of Cervical Cancer; 图 8 CIN 中 ERK1/2 表达于胞质× 400 Fig. 8 The expression of ERK1/2 in Cytoplasm of CIN; 图 9 正常宫颈组织 ERK1/2 表达于胞质× 400 Fig. 9 The expression of ERK1/2 in Cytoplasm of Normal cervical tissue; 图 10 宫颈癌组织中 P-ERK1/2 表达于胞核× 400 Fig. 10 The expression of P-ERK1/2 in Nucleus of Cervical Cancer; 图 11 CIN 中 P-ERK1/2 表达于胞核× 400 Fig. 11 The expression of P-ERK1/2 in Nucleus of CIN; 图 12 正常宫颈组织中 P-ERK 表达于胞核× 400 Fig. 12 The expression of P-ERK in Nucleus of Normal cervical tissue

表 3 EGFR 信号通路效应蛋白之间的相关性分析

Table 3 The Correlation in EGFR signaling pathway

Group	Result	EGFR	
		+	-
P-EGFR	+	49	11
	-	31	17
ERK1/2	+	55	10
	-	25	18
P-ERK1/2	+	42	6
	-	38	22

3 讨论

近年宫颈癌的发生率逐年升高, 每年造成将近 30 万人死亡, 是发展中国家女性死亡的主要原因之一^[7]。尽管人们已认识到 HPV 感染与宫颈癌发生、发展的密切关系, 但宫颈癌复杂的发病机制仍不是很清楚。随着分子生物学研究的不断深入, 人们认识到肿瘤的发生、发展是一个多因素、多阶段、与原癌基因激活及抑癌基因失活有关的复杂过程, 原癌基因 EGFR 的激活、扩增及其信号通路效应蛋白的过表达在恶性肿瘤的发生、发展过程中起重要作用。

EGFR 基因位于 q7, 为 170~180kDa, 具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白, 由胞外配体结合区、跨膜区、胞内区(此区具有内在酪氨酸激酶活性)3 部分组成。EGFR 与其配体结合形成同源或异源二聚体, 引起构象变化, 激活胞内区域分子磷酸化, 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI-3K/AKT)及信号转导和转录激活因子(STAT)通路, 调节肿瘤生成、细胞增殖、浸润和转移等多个环节^[8]。本实验结果显示随着宫颈病变级别升高, EGFR 表达呈现升高趋势, 磷酸化 EGFR 在 CIN 中高表达, 且 EGFR 的表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移有关, 但与临床分期、年龄、肿瘤大小、病理分级等参数无关, 证明 EGFR 的高表达促进宫颈癌的浸润及淋巴结转移, 与宫颈癌发生、进展和预后有关, 提示 EGFR 可以作为早期检测宫颈癌的分子标记物, 为了解病情进展、指导治疗方案以及预测预后提供依据。虽然已有 EGFR 在胃癌、结肠癌、乳腺癌、食管癌、宫颈癌、阴茎癌^[9-17]等多种恶性肿瘤中过表达的报道, 但是其与临床病理参数的关系如临床分期、病理分级等实验结果却不相一致, 可能与检测所用的不同公司抗体、评价标准、组织类型以及种族差异等有关, 有待大样本、多中心的临床实验数据进行分析探讨。

ERK 为脯氨酸导向的丝/苏氨酸激酶, Ras/Raf/MEK/ERK 通路是 EGFR 活化的一条重要信号转导通路, 磷酸化 ERK (P-ERK) 是将信号从细胞膜表面受体转导至核的关键^[18]。P-ERK 进入核内后, 可以启动一些基因如 c-jun 和 c-fos 等的表达, 继而启动下游相关基因转录。最终, 这些信号共同促进细胞由静止期转化为增生期, 导致细胞的异常增生^[19]。本实验结果显示: ERK1/2、P-ERK1/2 在宫颈病变 CIN 中表达最高, 宫颈癌的表达高于正常宫颈组织, 且在临床分期的早期、淋巴结转移中明显高表达, 但与病理分级、肿瘤大小、浸润深度及患者年龄

无关, 推测 ERK1/2、P-ERK1/2 在癌前病变 CIN 向宫颈癌的演变进程中起着重要作用, 可以作为检测早期宫颈癌的标志物。ERK1/2、P-ERK1/2 在 CIN 中高表达的原因可能有: (1) 宫颈癌变过程中癌细胞以坏死为主, CIN 中不典型增生的细胞以增殖为主, 而 ERK1/2、P-ERK1/2 主要表达于增殖能力强的细胞中; (2) Ras/Raf/MEK/ERK 通路与其他通路(如 PI3K-Akt-mTOR, p38 and JNK, MAPK, PKC, PKA, NF- κ B, Wnt/ β -catenine, Hedgehog, Notch, and SMAD)有交叉, 以至于其他通路可以竞争性抑制 Ras/ERK 通路的传导^[20], 从而使 Ras/ERK 通路传导减慢, 多停留在 CIN 的阶段。那么在 CIN 阶段应用 ERK1/2 抑制剂阻止 Ras/Raf/MEK/ERK 通路的继续传导, 我们就可以在宫颈癌的早期进行干预, 防止宫颈癌的发生。这种假设需要更进一步的研究。在实验中还发现 EGFR 的表达定位于细胞膜, P-EGFR 的表达主要定位于胞核, ERK1/2 主要定位于胞质, 部分在胞核, 而 P-ERK1/2 主要定位于胞核, EGFR 的表达与 P-EGFR、ERK、P-ERK 表达呈正相关, 根据他们的定位, 和他们之间的关系更充分的验证了 Ras/Raf/MEK/ERK 通路进行信号传导的重要性。上述结论尚需进一步大样本、多重检测水平的研究证实。深入机制的研究为宫颈癌的早期诊断、治疗、预防提供新的靶分子。

肿瘤的发生、发展是多种基因及其他外在因素共同作用的结果, 本研究提示 EGFR 下游通路效应蛋白异常或过度表达, 在宫颈癌转化及演进中起着非常重要的作用, 检测宫颈组织中 EGFR、ERK1/2 蛋白的表达可作为宫颈癌的早期预防和治疗效果的指标之一。研究报道 EGFR 激酶抑制剂可抑制永生化宫颈上皮细胞, 促进其凋亡^[21], 后续研究可以进一步从 EGFR 信号通路效应蛋白抑制剂与高危型 HPV E6/E7 基因的关系, 并从体外实验、血清学检查等方面深入研究其具体的作用机制。相信 EGFR 通路在子宫颈癌中的分子作用机制以及防治中的诸多问题将得到进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 拉莱·苏祖克, 彭玉华, 周康, 等. 新疆不同民族子宫颈癌发病趋势分析[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(7): 569-571
- Lalai·suzuke, Peng Yu-Hua, Zhou Kang, et al. The analysis of pathogenetic tendency of cervical cancer in various ethnic women in Xinjiang [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2006, 29(7): 569-571
- [2] Pretto G, Gurski RR, Binato M, et al. Increase of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Progression of GERD, Barrett, and

- Adenocarcinoma of Esophagus[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(1): 115-122
- [3] Molaei M, Pejhan S, Nayer BN, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 family in colorectal adenocarcinoma: correlation with survival and clinicopathological findings [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21 (3): 289-293
- [4] Kim SJ, Rabbani ZN, Dong F, et al. Phosphorylated epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 expression in localized non-small cell lung cancer[J]. Med Onco, 2010, 27(1): 91-97
- [5] Tanizaki J, Okamoto I, Takezawa K, et al. Synergistic antitumor effect of S-1 and HER2-targeting agents in gastric cancer with HER2 amplification[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(5): 1198-1207
- [6] Lopez F, Llorente JL, Oviedo CM, et al. Gene amplification and protein overexpression of EGFR and ERBB2 in sinonasal squamous cell carcinoma[J]. Cancer, 2012, 118(7): 1818-1826
- [7] Karimi Zarchi M, Behtash N, Chiti Z et al. Cervical cancer and HPV vaccines in developing countries[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10 (6): 969-974
- [8] Molaei M, Pejhan S, Nayer BN, et al. Human epidermal growth factor receptor-2 family in colorectal adenocarcinoma: correlation with survival and clinicopathological findings [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(3): 280-293
- [9] Gao M, Liang XJ, Zhang ZS, et al. Relationship between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features [J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(4): 260-264
- [10] Garouniatis A, Zizi-Sermpetzoglou A, Rizos S, et al. FAK, CD44v 6, c-Met and EGFR in colorectal cancer parameters: tumour progression, metastasis, patient survival and receptor crosstalk[J]. Int J Colorectal Dis, 2013, 28(1): 9-18
- [11] Park YS, Cho NJ, EGFR and PKC are involved in the activation of ERK1/2 and p90 RSK and the subsequent proliferation of SNU-407 colon cancer cells by muscarinic acetylcholine receptors[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 370(1-2): 191-198
- [12] Liu D, He J, Yuan Z, et al. EGFR expression correlates with decreased disease-free survival in triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray [J]. Med Oncol, 2012, 29(2): 401-405
- [13] Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, et al. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2): 331-345
- [14] Moghbeli M, Abbaszadegan MR, Farshchian M, et al. Association of PYGO2 and EGFR in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Med Oncol, 2013, 30(2): 516
- [15] Abedi-Ardekani B, Dar NA, Mir MM, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and expression in squamous cell carcinoma of the esophagus in central Asia [J]. BMC Cancer, 2012, 12: 602
- [16] Iida K, Nakayama K, Rahman MT, et al. EGFR gene amplification is related to adverse clinical outcomes in cervical squamous cell carcinoma, making the EGFR pathway a novel therapeutic target [J]. Br J Cancer, 2011, 105(3): 420-427
- [17] Gou HF, Li X, Qiu M, Cheng K, et al. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-RAS Signaling Pathway in Penile Squamous Cell Carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e62175
- [18] Harper N, Li Y, Farmer R, et al. Epidermal Growth Factor Expression in Esophageal Adenocarcinoma: A Clinically Relevant Target? [J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(5): 946-955
- [19] Ma Y, Yu WD, Kong RX, et al. Role of nongenomic activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathways in 1,25D3-mediated apoptosis in squamous cell carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2006, 66 (16): 8131-8138
- [20] Ramos JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008, 40 (12): 2707-2719
- [21] Woodworth CD, Diefendorf LP, Jette DF, et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor by erlotinib prevents immortalization of human cervical cells by Human Papillomavirus type 16[J]. Virology, 2011, 421(1): 19-27

(上接第 3809 页)

- [16] Liu Xu-han, Li Guo-sheng, Zhu Hua, et al. Beneficial effect of berberine on hepatic insulin resistance in diabetic hamsters possibly involves in SREBPs, LXR α and PPAR α transcriptional programs[J]. Endocrine Journal, 2010, 57 (10): 881-893
- [17] Li GS, Liu XH, Zhu H, et al. Berberine-improved visceral white adipose tissue insulin resistance associated with altered sterol regulatory element-binding proteins, liver x receptors, and peroxisome proliferator-activated receptors transcriptional programs in diabetic hamsters [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(5): 644-654
- [18] Li Y1, Wang P, Zhuang Y, et al. Activation of AMPK by berberine promotes adiponectin multimerization in 3T3-L1 adipocytes[J]. FEBS Lett, 2011, 585(12): 1735-1740
- [19] Gu JJ, Gao FY, Zhao TY. A preliminary investigation of the mechanisms underlying the effect of berberine in preventing high-fat diet-induced insulin resistance in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2012, 63(5): 505-513
- [20] Zeng-si WANG, Fu-er LU, Li-jun XU, et al. Berberine reduces endoplasmic reticulum stress and improves insulin signal transduction in Hep G2 cells Berberine reduces endoplasmic reticulum stress and improves insulin signal transduction in Hep G2 cells [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2010, 31(1): 578-584
- [21] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hit"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845