

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.22.013

信号转导与转录因子 3 和表皮生长因子受体在宫颈不同病变组织中的表达及其临床意义 *

冯苗苗¹ 李道成¹ 沈宏伟² 李思瑾¹ 蔡逸苗¹

(1 广州中医药大学第一附属医院妇科 广东 广州 510405; 2 中山大学附属第一医院妇科 广东 广州 510080)

摘要 目的:探讨信号转导与转录因子 3(STAT3)与表皮生长因子受体(EGFR)在宫颈不同病变组织中的表达变化及其临床意义。**方法:**采用 Western blot 与免疫组化的方法检测 100 例上皮内瘤样病变(CIN)组织、60 例宫颈癌组织及 40 例正常宫颈组织中 STAT3 与 EGFR 的表达;分析 STAT3 与 EGFR 的表达与宫颈癌组织病理特征的关系;对宫颈癌组织中 STAT3 与 EGFR 的表达的相关性进行分析。**结果:**宫颈癌组织以及 CIN 组织中 STAT3、EGFR 的表达量和阳性率显著高于正常宫颈组织($P<0.05$),且宫颈癌组织中 STAT3、EGFR 的表达量和阳性率高于 CIN 组织,差异有统计学意义($P<0.05$);STAT3 与 EGFR 在宫颈癌组织中的染色强度较正常宫颈组织以及 CIN 组织显著增强;STAT3 与 EGFR 的异常表达与宫颈癌患者的组织学分级、临床分期以及是否发生淋巴结转移有关($P<0.05$),而与年龄以及病理分型无关($P>0.05$);宫颈癌组织中 STAT3 和 EGFR 表达呈正相关($P<0.05$)。**结论:**STAT3 与 EGFR 表达与 CIN、宫颈癌的进展紧密相关,且与宫颈癌部分病理特征相关,二者有可能作为宫颈癌诊断及预后的参考指标。

关键词:信号转导与转录因子 3;表皮生长因子受体;宫颈癌;宫颈上皮内瘤变

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)22-4264-05

Expression and significance of STAT3 and EGFR in Different Cervical Lesions*

FENG Miao-miao¹, LI Dao-cheng¹, SHEN Hong-wei², LI Si-jin¹, CAI Yi-miao¹

(1 Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China; 2 Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in different cervical lesions and its clinical significance. **Methods:** Western blot and immunohistochemistry were used to detect the expression of STAT3 and EGFR in 100 cases of intraepithelial neoplasia (CIN), 60 cases of cervical cancer and 40 cases of normal cervical tissue. The relationship between the expression of STAT3 and EGFR and the pathological characteristics of cervical cancer was analyzed. The correlation between STAT3 and EGFR expression in cervical cancer was analyzed. **Results:** The expression and positive rate of STAT3 and EGFR in the cervical cancer tissue and the CIN tissue were significantly higher than those in the normal cervical tissue ($P<0.05$). The expression and positive rate of STAT3 and EGFR in the cervical cancer tissues were higher than those in the CIN tissues, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Staining intensity of STAT3 and EGFR in the cervical cancer tissues was significantly higher than that in the normal cervical tissues and the CIN tissues. The abnormal expression of STAT3 and EGFR were associated with histological grade, clinical stage and lymph node metastasis in the cervical cancer patients ($P<0.05$), but not associated with age and pathological type ($P>0.05$). There was a positive correlation between the expression of STAT3 and EGFR in cervical carcinoma ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of STAT3 and EGFR is closely related to the progression of CIN and cervical cancer, and are also related to some pathological features of cervical cancer. They may be used as reference indicators in the diagnosis and prognosis of cervical cancer.

Key words: Signal transduction and activator of transcription 3; Epidermal growth factor receptor; Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)22-4264-05

前言

宫颈癌是一种女性常见的恶性肿瘤,其发展呈渐进性,从

宫颈的轻、中、重度的上皮内瘤样病变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)发展到浸润性癌需要一定的时间,在这个过程中肿瘤细胞的增殖和分化受到一系列的细胞内外的信号如细

* 基金项目:广东省医学科研基金资助项目(A20151206)

作者简介:冯苗苗(1986-),女,硕士,住院医师,从事妇科肿瘤方面的研究,E-mail: feng8699@126.com

(收稿日期:2019-01-28 接受日期:2019-02-24)

胞因子、生长因子等的调控^[1-3],而这些因子与细胞膜上的受体结合后,可以产生信号,并最终到达细胞核,从而改变基因的表达^[4,5]。近年来,越来越多的研究发现,表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)在恶性肿瘤中的表达发生了明显的改变,其表达情况可能与肿瘤的进展有关^[6]。信号转导与转录因子 3(Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)也是一种与肿瘤发展密切相关的因子,有研究发现,当下调 STAT3 靶基因的表达,可抑制 STAT3 的上游调节因子 EGFR 的磷酸化^[7]。本研究检测了宫颈不同病变组织中 STAT3 与 EGFR 的表达情况,以期发现在宫颈疾病不同的进展过程中这两种因子的表达变化,为宫颈癌的早期诊断、治疗以及预后提供可靠的评价依据,现将研究结果整理报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月~2018 年 9 月广州中医药大学第一附属医院收治的宫颈癌患者 60 例,纳入标准:(1)所有患者均经过临床病理组织检查确诊;(2)患者在收集样本前均未行放疗、化疗或者激素治疗;(3)患者及其家属知情同意。排除标准:(1)合并有其他恶性肿瘤者;(2)存在严重心、肝、肾等重要脏器严重病变者;(3)存在免疫性疾病者;(4)处于特殊时期者,如妊娠期和哺乳期。患者年龄 23~67 岁,平均(45.91±6.82)岁;其中鳞癌 50 例,腺癌 7 例,腺鳞癌 3 例;以组织学分级标准分为低分化 25 例,中分化 30 例,高分化 5 例;按照国际妇产科联盟的临床分期标准^[8]: I 期 13 例、II 期 23 例、III 期 20 例、IV 期 4 例,经手术证实发现有淋巴结转移的有 25 例,无淋巴结转移 35 例。选取我院同期确诊的 CIN 患者 100 例,均经病理检查确诊,其中 CIN I 级的 34 例, CIN II 级的 33 例, CIN III 级的 33 例, 年龄 25~66 岁,平均(44.56±7.38)岁;同时选取因子宫肌瘤行子宫切除的正常宫颈组织 40 例作为对照,年龄 27~65 岁,平均(43.85±7.16)岁,所有纳入者年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 Western blot 法检测 STAT3 和 EGFR 的表达

取适量组织,加入 1 mL 蛋白裂解液,在 4℃ 下采用匀浆器进行匀浆,14000 r/min,离心 30min。按照试剂盒(碧云天生物技术有限公司)说明书提取蛋白,以 1:9 比例混合蛋白裂解液和细胞裂解液,混匀后取上清液,采用紫外分光光度计(日立, U-2001)检测蛋白浓度。行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白,之后进行 PVDF 转膜,5%脱脂奶粉过夜处理,加入一抗(STAT3 一抗购于美国 santa cruz 公司,稀释度 1:1000, EGFR 一抗购于美国 santa cruz 公司,稀释度 1:800),孵育 2h,加入生物素标记的二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,稀释度 1:1000),孵育 1h。GAPDH 作为内参照,以胶片条带进行扫描分析,蛋白积分光密度与 GAPDH 的积分光密度的比值即为目的蛋白的表达量。

1.3 免疫组化(SP 法)检测 STAT3 和 EGFR 的表达

组织标本离体后进行常规的固定、包埋,制成 5 μ m 的切片。采用二甲苯 I、II 溶液脱蜡,梯度酒精水化,微波炉进行抗原热修复,山羊血清进行封闭处理,滴加一抗(STAT3 一抗购于美国 santa cruz 公司,稀释度 1:50, EGFR 一抗购于美国 santa

cruz 公司,稀释度 1:100),4℃ 下过夜,滴加二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,稀释度 1:500),37℃ 下孵育 20min,然后显色、复染、返蓝、脱水,置入二甲苯 I、II 溶液中透明,以中性树脂进行封片,放在日本 Olympus 公司的显微镜下进行观察。STAT3 阳性表达多为细胞浆中呈现淡黄色或棕褐色颗粒,少数位于细胞核。EGFR 阳性表达为细胞浆或细胞膜上呈现淡黄色或棕褐色颗粒。染色结果判定:每张切片在光镜下随机取 10 个含有阳性细胞的视野,每个视野计数 100 个细胞,阳性细胞比例小于 5%记为阴性,5%~20%记为弱阳性,21%~50%记为中等阳性、大于 50%记为强阳性。阳性率=(弱阳性+中等阳性+强阳性)/总例数*100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行统计分析,STAT3 和 EGFR 表达阳性率等计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验,STAT3 和 EGFR 表达的相对表达量等计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间比较采用 F 检验,组间实施 LSD-t 检验,宫颈癌组织中 STAT3 和 EGFR 表达的相关性采用 Pearson 相关性分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 宫颈组织 STAT3 和 EGFR 表达量变化情况

Western blot 检测结果显示:宫颈癌组织及 CIN 组织中的 STAT3 及 EGFR 表达量显著高于正常宫颈组织($P<0.05$),且宫颈癌组织 STAT3、EGFR 表达量高于 CIN 组织($P<0.05$),见图 1、表 1。

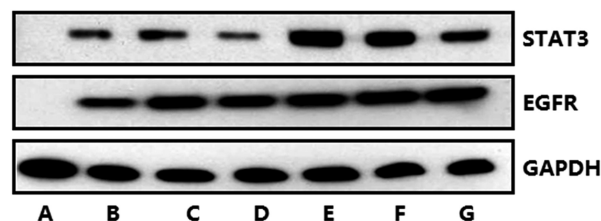


图 1 Western blot 法检测 STAT3 和 EGFR 的表达

Fig.1 Western blot for detection of STAT3 and EGFR expression

(Note: A: control group; B: CIN III; C: CIN II; D: CIN I;

E: squamous cell carcinoma; F: adenocarcinoma;

G:adenosquamous cell carcinoma)

2.2 宫颈组织 STAT3 和 EGFR 的阳性表达比较

免疫组化检测结果显示,STAT3 和 EGFR 表达于细胞质和细胞膜,仅有少量表达在细胞核,镜下可见细胞质以及细胞膜上有棕黄色的可以散在分布。并且在正常宫颈上皮组织中,阳性细胞主要分布在鳞状上皮细胞的下层,而在 CIN 组织中,阳性细胞的染色强度明显增强,分布达到宫颈上皮全层,宫颈癌组织中,阳性细胞则弥漫分布在整个癌组织中,染色强度较正常宫颈组织以及 CIN 组织显著增强。正常宫颈组织中 STAT3 阳性率为 5.00%(2/40),EGFR 阳性率为 5.00%(2/40);CIN 组织中,STAT3 阳性率为 41.00%(41/100),EGFR 阳性率为 37.00%(37/100);在宫颈癌组织中 STAT3 阳性率为 73.33%(44/60),EGFR 阳性率为 81.67%(49/60),宫颈癌组织及 CIN 组织中的 STAT3 及 EGFR 阳性率高于正常宫颈组织($P<0.05$),

表 1 STAT3 和 EGFR 的相对表达量($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Relative expression of STAT3 and EGFR($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	STAT3	EGFR
Normal cervical tissue	40	0.05± 0.01	0.04± 0.01
CIN III	33	0.42± 0.05 ^a	0.51± 0.06 ^a
CIN II	33	0.48± 0.06 ^{ab}	0.75± 0.08 ^{ab}
CIN I	34	0.30± 0.02 ^{abc}	0.76± 0.08 ^{ab}
Squamous cell carcinoma	50	1.32± 0.11 ^{abcd}	1.05± 0.09 ^{abcd}
Adenocarcinoma	7	1.10± 0.06 ^{abcd}	1.04± 0.05 ^{abcd}
Adenosquamous cell carcinoma	3	0.87± 0.03 ^{abcd}	1.03± 0.04 ^{abcd}
F		1328.017	523.791
P		0.000	0.000

Note: Compared with normal control group, ^a $P<0.05$; compared with CIN III, ^b $P<0.05$; compared with CIN II, ^c $P<0.05$; compared with CIN I, ^d $P<0.05$.

且宫颈癌组织 STAT3、EGFR 阳性率高于 CIN 组织($P<0.05$)。

2.3 STAT3 和 EGFR 表达与宫颈癌病理特征的关系

STAT3 与 EGFR 的异常表达与宫颈癌患者的组织学分级、临床分期以及是否发生淋巴结转移有关($P<0.05$),而与年

表 2 STAT3 和 EGFR 的异常表达与宫颈癌病理特征的关系
Table 2 Relationship between abnormal expression of STAT3 and EGFR and pathological characteristics of cervical lesions

Clinical features		n	STAT3 positive		χ^2	P	EGFR positive		χ^2	P
			n	Percentage(%)			n	Percentage(%)		
Age	≤ 40 year	10	6	60.00	1.628	0.072	8	80.00	0.089	0.765
	>40 year	50	38	76.00			41	82.00		
Pathological types	Squamous cell carcinoma	50	38	76.00	1.188	0.552	43	86.00	3.890	0.143
	Adenocarcinoma	7	4	57.14			4	57.14		
	Adenosquamous cell carcinoma	3	2	66.67			2	66.67		
Histological grading	Poorly differentiated	25	22	88.00	6.273	0.043	23	92.00	7.636	0.022
	Moderately differentiated	30	20	66.67			24	80.00		
	Highly differentiated	5	2	40.00			2	40.00		
Clinical stages	Phase I and II	36	22	61.11	6.875	0.009	26	72.22	3.901	0.048
	Phase III and IV	24	22	91.67			23	95.83		
Lymph node metastasis	Yes	25	22	88.00	4.714	0.030	24	96.00	4.354	0.037
	No	35	22	62.86			25	71.43		

龄以及病理分型无关($P>0.05$),见表 2。

2.4 宫颈癌组织中 STAT3 和 EGFR 表达的相关性分析

以 60 例宫颈癌患者的资料为样本,通过 Pearson 相关性分析可知,宫颈癌组织中 STAT3 和 EGFR 表达呈正相关($r=0.427, P=0.013$),见图 2。

3 讨论

STAT3 是一种能够发挥信号转导和转录调控作用的因子,STAT3 在生物体中调控多种蛋白的表达,并且这些蛋白都与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫逃逸等功能相关^[9-11]。研究

发现,在多种肿瘤组织中如乳腺癌^[12]、前列腺癌^[13]、头颈部鳞癌^[14]等发现有 STAT 的持续性激活,提示 STAT 的持续性激活可能与细胞的恶性转化进程密切相关。EGFR 是一种糖蛋白受体,存在于细胞膜表面,在细胞增殖与分化中起着重要的作用^[15,16]。研究发现,EGFR 与多种癌症有关,其对肿瘤的发生和肿瘤的生长具有重要作用^[17,18]。

STAT3 是 STAT 家族中与肿瘤关系最为密切的一种蛋其在正常的信号转导中的激活是快速而且短暂的,它的持续性激活与细胞的恶化进程密切相关^[20,21],其可能参与多种肿瘤的形成和发展。有研究发现,STAT3 在乳腺癌、卵巢癌

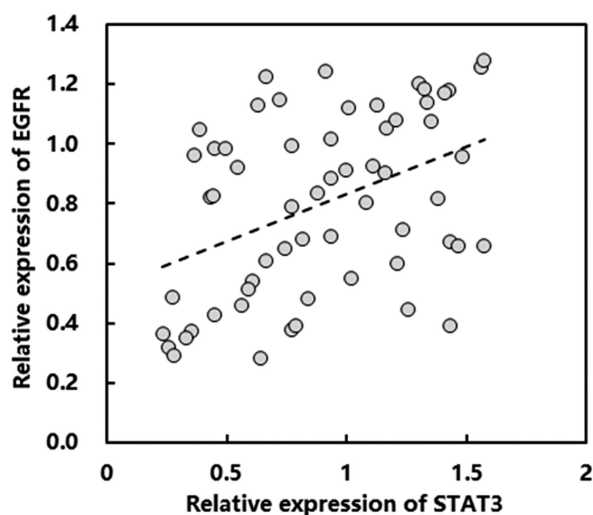


图2 STAT3 和 EGFR 表达的相关散点图

Fig.2 The scatter plot of STAT3 and EGFR expression

等组织中过度表达,并且在 CIN 组织中,STAT3 的阳性率显著高于正常宫颈组织^[22,23]。本研究发现,宫颈癌组织中 STAT3 的表达量及阳性率明显高于正常宫颈组织以及 CIN 组织,提示 STAT3 可能与宫颈癌的形成有关。另外,本研究还发现,STAT3 的表达与宫颈癌患者的组织学分级、临床分期以及是否发生淋巴结转移有关,随着病变组织临床分期的增高,STAT3 的表达明显增强,并且有淋巴结转移的宫颈癌组织中 STAT3 的表达更高,提示 STAT3 的表达可能与宫颈癌细胞的侵袭和转移有关。

EGFR 是一种酪氨酸激酶的细胞膜受体。多项研究提示,其与肿瘤的发生、发展密切相关,在多种肿瘤细胞中检测到表达显著升高的 EGFR^[24,25]。肿瘤细胞中 EGFR 表达过度,可以导致细胞不断增殖,并且抑制肿瘤细胞的凋亡^[26],另外,其还可以促进肿瘤新生血管的生成,提高肿瘤细胞的转移和侵袭能力^[27,28]。在本研究中,宫颈癌组织中 EGFR 的表达量及阳性率明显高于正常宫颈组织以及 CIN 组织,并且 EGFR 的表达与宫颈癌患者的组织学分级、临床分期以及是否发生淋巴结转移有关。STAT3 可以被多种酪氨酸以及非酪氨酸激酶受体激活,而 EGFR 是酪氨酸激酶的细胞膜受体,经配体激活后的 EGFR 可以激活 STAT3。有研究发现,在肿瘤细胞中通过抑制 EGFR 激酶活性,可以减少 STAT3 磷酸化蛋白的产生并且 STAT3 的组成性激活会减少^[29]。研究者们进一步用免疫组化的方法证明了在乳腺癌组织中 STAT3 和 EGFR 有着非常强的关联性^[30]。而此次研究发现,在宫颈癌组织中,这两种蛋白的表达呈正相关,提示两者在宫颈癌病变的发生发展过程中起协同作用。

综上所述,STAT3 与 EGFR 在宫颈癌中呈高表达,且与部分临床病理特征相关,STAT3 与 EGFR 有可能成为判断宫颈癌患者预后不良的指标,并且为宫颈癌的早期诊断以及早期治疗提供新的靶点。

参考文献(References)

[1] 罗自娟,曹晨,孙娟娟,等.多西紫杉醇与紫杉醇联合顺铂同步放化疗治疗晚期宫颈癌的疗效比较[J].现代生物医学进展,2016,

16(10): 1934-1936

- [2] Zhang H, Zhang T, You Z, et al. Positive Surgical Margin, HPV Persistence, and Expression of Both TPX2 and PD-L1 Are Associated with Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Cervical Conization [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0142868
- [3] Jang KT, Ahn S. Tumoral Versus Flat Intraepithelial Neoplasia of Pancreatobiliary Tract, Gallbladder, and Ampulla of Vater [J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(5): 429-436
- [4] Zhao XY, Cui Y, Jiang SF, et al. Human telomerase gene and high-risk human papillomavirus infection are related to cervical intraepithelial neoplasia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(2): 693-697
- [5] Kukimoto I, Mori S, Aoyama S, et al. Hypermutation in the E2 gene of human papillomavirus type 16 in cervical intraepithelial neoplasia[J]. J Med Virol, 2015, 87(10): 1754-1760
- [6] Wang X, Goldstein D, Crowe PJ, et al. Overcoming resistance of targeted EGFR monotherapy by inhibition of STAT3 escape pathway in soft tissue sarcoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 21496-21509
- [7] Park HJ, Min TR, Chi GY, et al. Induction of apoptosis by morusin in human non-small cell lung cancer cells by suppression of EGFR/STAT3 activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(1): 194-200
- [8] Obrzut B, Semczuk A, Naróg M, et al. Prognostic Parameters for Patients with Cervical Cancer FIGO Stages IA2-IIIB: A Long-Term Follow-Up[J]. Oncology, 2017, 93(2): 106-114
- [9] Zhang J, Lian B, Shang Y, et al. miR-135a Protects Dextran Sodium Sulfate-Induced Inflammation in Human Colorectal Cell Lines by Activating STAT3 Signal [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(3): 1001-1012
- [10] Thaper D, Vahid S, Kaur R, et al. Galiellactone inhibits the STAT3/AR signaling axis and suppresses Enzalutamide-resistant Prostate Cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17307
- [11] Yuan RB, Zhang SH, He Y, et al. MiR-874-3p is an independent prognostic factor and functions as an anti-oncomir in esophageal squamous cell carcinoma via targeting STAT3 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(21): 7265-7273
- [12] 杨毅,袁杰,牛瑞芳. STAT3 的多重调控方式在肿瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(8): 352-357
- [13] Zhang L, Qi M, Feng T, et al. IDH1R132H Promotes Malignant Transformation of Benign Prostatic Epithelium by Dysregulating MicroRNAs: Involvement of IGF1R-AKT/STAT3 Signaling Pathway[J]. Neoplasia, 2018, 20(2): 207-217
- [14] Wang Y, Wang S, Wu Y, et al. Suppression of the Growth and Invasion of Human Head and Neck Squamous Cell Carcinomas via Regulating STAT3 Signaling and the miR-21/β-catenin Axis with HJC0152[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(4): 578-590
- [15] Wang DD, Lee VH, Zhu G, et al. Selectivity profile of afatinib for EGFR-mutated non-small-cell lung cancer [J]. Mol Biosyst, 2016, 12(5): 1552-1563
- [16] 杨洁,王玉德,周述浩,等.小分子选择性表皮生长因子受体抑制剂的进展[J]. 中南药学, 2016, 14(9): 904-912

- [17] Yao S, Zheng P, Wu H, et al. Erbin interacts with c-Cbl and promotes tumorigenesis and tumour growth in colorectal cancer by preventing c-Cbl-mediated ubiquitination and down-regulation of EGFR[J]. *J Pathol*, 2015, 236(1): 65-77
- [18] Nan X, Xie C, Yu X, et al. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 75712-75726
- [19] Gao J, Shao Z, Yan M, et al. Targeted regulation of STAT3 by miR-29a in mediating Taxol resistance of nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-1[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(4): 641-648
- [20] Wingelhofer B, Neubauer HA, Valent P, et al. Implications of STAT3 and STAT5 signaling on gene regulation and chromatin remodeling in hematopoietic cancer[J]. *Leukemia*, 2018, 32(8): 1713-1726
- [21] Liu LQ, Nie SP, Shen MY, et al. Tea Polysaccharides Inhibit Colitis-Associated Colorectal Cancer via Interleukin-6/STAT3 Pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(17): 4384-4393
- [22] 冯妹,瞿全新. 宫颈上皮内瘤样病变及宫颈癌组织中 JNK、STAT3 蛋白的表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2013, 53(7): 34-36
- [23] Banerjee K, Resat H. Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: A review[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2570-2578
- [24] Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 827
- [25] Tricker EM, Xu C, Uddin S, et al. Combined EGFR/MEK Inhibition Prevents the Emergence of Resistance in EGFR-Mutant Lung Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(9): 960-971
- [26] Lee SK, Cho YH, Cha PH, et al. A small molecule approach to degrade RAS with EGFR repression is a potential therapy for KRAS mutation-driven colorectal cancer resistance to cetuximab [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(11): 153
- [27] 刘兆芸,王蕾蕾,于志勇,等. 自噬与表达 EGFR 肿瘤发生发展及耐药形成的关系[J]. *山东医药*, 2016, 56(7): 97-98,99
- [28] 黄必飞,王超群,赵永明,等. 宫颈癌中 EGFR 蛋白表达及其临床病理意义[J]. *浙江医学*, 2016, 38(2): 99-101
- [29] Concha-Benavente F, Srivastava RM, Ferrone S. EGFR-mediated tumor immunoescape: The imbalance between phosphorylated STAT1 and phosphorylated STAT3 [J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2 (12): e27215
- [30] Ibrahim SA, Gadalla R, El-Ghonaimey EA, et al. Syndecan-1 is a novel molecular marker for triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR signaling pathways[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 57

(上接第 4263 页)

- [16] 潘兴朋. 64 排螺旋 CT 多种后处理技术在肋骨骨折诊断中的应用 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2016, 14(9): 127-129
- [17] Murphy CE, Raja AS, Baumann BM, et al. Rib Fracture Diagnosis in the Panscan Era[J]. *Ann Emerg Med*, 2017, 70(6): 904-909
- [18] 孙宝滨,李雪丽,于丽,等. 多排螺旋 CT 对隐匿性肋骨骨折的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(9): 140-141
- [19] Pulley BR, Taylor BC, Fowler TT, et al. Utility of three-dimensional computed tomography for the surgical management of rib fractures[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(3): 530-534
- [20] 武建民. 螺旋 CT 在隐匿性肋骨骨折诊断中的应用价值分析[J]. *河北医学*, 2013, 19(7): 1026-1029
- [21] 李宝然. 多层螺旋 CT 三维重建技术在肋骨隐匿性骨折诊断中的应用价值[J]. *大连医科大学学报*, 2016, 38(1): 52-55
- [22] Douira-Khomsy W, Smida M, Louati H, et al. Multi slice computed tomography approach in the assessment of supracondylar humeral fractures in children [J]. *Acta Orthop Belg*, 2012, 78 (4): 458-464
- [23] Awais M, Salam B, Nadeem N, et al. Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Scout Film and Chest X-ray for Detection of Rib Fractures in Patients with Chest Trauma: A Cross-sectional Study [J]. *Cureus*, 2019, 11(1): e3875
- [24] Cho JW, Kent WT, Yoon YC, et al. Fracture morphology of AO/OTA 31-A trochanteric fractures: A 3D CT study with an emphasis on coronal fragments[J]. *Injury*, 2017, 48(2): 277-284
- [25] 周世东. 多排螺旋 CT 多平面重建在诊断隐匿性骨折中的应用价值[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(4): 501-503
- [26] Claydon J, Maniopoulos G, Robinson LI, et al. Challenges experienced during rehabilitation after traumatic multiple rib fractures: a qualitative study[J]. *Disabil Rehabil*, 2018, 40(23): 2780-2789
- [27] 李智勇,景永生,齐东海. 多层螺旋 CT 三维成像技术对隐匿性肋骨骨折的诊断价值[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(6): 702-704
- [28] Jin L, Ge X, Lu F, et al. Low-dose CT examination for rib fracture evaluation: A pilot study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(30): e11624
- [29] 王春国,杨玲,张炳,等. 隐匿性肋骨骨折多层螺旋 CT 最佳检查时间段的的研究[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(10): 1598-1601
- [30] 杜涛明,唐烨真,莫云海,等. 64 排螺旋 CT 不同重建算法对肋骨隐匿性骨折的诊断价值[J]. *四川医学*, 2016, 37(4): 452-454