

COX-2、EGFR 和 E-cad 在胃癌预后评估中的意义

吕晓兰¹，郭苗²

1. 榆林市第一医院病理科，陕西 榆林 719000；2. 榆林市第四（星元）医院病理科，陕西 榆林 719000

摘要：目的 探讨环氧酶-2(COX-2)、表皮生长因子受体(EGFR)与 E-钙粘蛋白(E-cad)在胃癌组织中的表达及其在胃癌预后评估中的意义。方法 采用免疫组化染色方法，检测 100 例胃癌组织和 100 例对应癌旁组织中 COX-2、EGFR 与 E-cad 蛋白的表达情况，分析其与临床病理参数之间的关系，分析三者表达与患者生存率的关系。结果 在胃癌组织中 COX-2、EGFR 蛋白阳性表达率显著高于癌旁组织(P 均 <0.01)，E-cad 蛋白阳性表达率显著低于癌旁组织($P <0.01$)。COX-2、EGFR 及 E-cad 的阳性表达与肿瘤浸润深度、分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期有关(P 均 <0.01)。经 Pearson 相关性分析表明，胃癌组织中 E-cad 与 COX-2、EGFR 的表达分别呈负相关($r = -0.423, P = 0.032; r = -0.567, P = 0.025$)；COX-2 与 EGFR 的表达之间无相关性($r = 0.232, P = 0.711$)。Kaplan-Meier 生存分析 5 年总生存率比较，COX-2 阳性表达者(10.2%)低于阴性表达者(39.4%)($HR = 2.362, 95\% CI: 1.207 \sim 4.265, P < 0.05$)；EGFR 阳性表达者(8.2%)低于阴性表达者(37.7%)($HR = 2.391, 95\% CI: 1.213 \sim 4.712, P < 0.05$)；E-cad 阳性表达者(33.3%)高于阴性表达者(7.8%)($HR = 0.437, 95\% CI: 0.221 \sim 0.872, P < 0.05$)。结论 COX-2、EGFR 在胃癌组织中表达升高，E-cad 表达降低，可作为胃癌预后评估的可靠预测指标。
关键词：环氧酶-2；表皮生长因子受体；E-钙粘蛋白；胃癌；预后评估
中图分类号：R 735.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1674-8182(2018)10-1310-05

Significance of COX-2, EGFR and E-cad in evaluation of prognosis of gastric cancer

LYU Xiao-lan*, GUO Miao

* Department of Pathology, the First Hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi 719000, China

Corresponding author: GUO Miao, E-mail: 452483649@qq.com

Abstract: Objective To investigate the expressions of cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR) and E-cadherin (E-cad) in gastric cancer tissues and the significance in the evaluation of prognosis of gastric cancer. **Methods** The immunohistochemistry method was used to detect the expression levels of COX-2, EGFR and E-cad in gastric cancer tissues and corresponding paracancerous tissues from 100 patients with gastric cancer and analyze the relationship between the expression levels of three indexes and clinicopathological parameters, survival rate of the patients. **Results** The positive expression rates of COX-2 and EGFR protein in gastric cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous tissue (all $P < 0.01$), and the positive expression rate of E-cad protein in gastric cancer tissue was significantly lower than that in paracancerous tissue ($P < 0.01$). The positive expressions of COX-2, EGFR and E-cad were associated with the depth of tumor invasion, the degree of tumor differentiation, lymph node metastasis and TNM clinical stages (all $P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that E-cad expression was negatively correlated with COX-2 and EGFR expressions ($r = -0.423, P = 0.032; r = -0.567, P = 0.025$). There was no correlation between COX-2 and EGFR expressions ($r = 0.232, P = 0.711$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year survival rate in patients with COX-2 positive expression was significantly lower than that in patients with COX-2 negative expression (10.2% vs 39.4%, $HR = 2.362, 95\% CI: 1.207 \sim 4.65, P < 0.05$). The 5-year survival rate in patients with EGFR positive expression was significantly lower than that in patients with EGFR negative expression (8.2% vs 37.7%, $HR = 2.391, 95\% CI: 1.213 \sim 4.712, P < 0.05$). The 5-year survival rate in patients with E-cad positive expression was significantly higher than that in patients with E-cad negative expression (33.3% vs 7.8%, $HR = 0.437, 95\% CI: 0.221 \sim 0.872, P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of COX-2 and EGFR in gastric cancer tissues rise, while the expression level of E-cad reduces, so

they can served as reliable predictive indexes for evaluating prognosis of gastric cancer.

Key words: Cyclooxygenase-2; Epidermal growth factor receptor; E-cadherin; Gastric cancer; Evaluation of prognosis

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,其发病率仅次于肺癌而居第二位,我国胃癌发病率和死亡人数在各类肿瘤中均居于首位^[1]。肿瘤的侵袭和转移可导致患者有较差的预后,早期诊断和治疗可有利于延长患者生存期限,获得较好的预后,因此研究与胃癌相关的组织生物学指标可能为早期诊治提供依据。环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)可在炎症、肿瘤等诱导下在组织中出现高表达,在肿瘤的发生和发展过程中起重要作用^[2]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)与抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖及肿瘤细胞内微血管的生成有关,且在肿瘤组织中呈现异常表达^[3]。E-钙粘蛋白(E-cadherin, E-cad)表达异常与肿瘤的侵袭和转移密切相关,在肿瘤的发展和转移过程中,其表达程度较低或缺失^[4]。本研究联合检测 COX-2、EGFR 与 E-cad 在胃癌组织中的表达情况,分析其与不同临床病理参数之间的关系,以及患者术后生存率的关系,以期对胃癌的预后评估提供预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 12 月至 2012 年 12 月榆林市第一医院手术切除并经病理确诊的 100 例胃癌患者的病理组织石蜡标本。100 例中,男性 63 例,女性 37 例;年龄 30~75(59.23±6.35)岁,其中≤60 岁 42 例,>60 岁 58 例;肿瘤体积≤5 cm 者 65 例,>5 cm 者 35 例;贲门胃底癌 53 例,胃体胃窦癌 47 例;肿瘤侵及黏膜和肌层者 31 例,侵及浆膜及浆膜外者 69 例;中高分化者 61 例,低分化者 39 例;无淋巴结转移者 45 例,有淋巴转移者 55 例;根据 1987 年国际抗癌联盟(UICC)第八版胃癌临床病理 TNM 分期方法^[5],I~II 期 56 例,III~IV 期 44 例。同时选取相同病例组 100 例患者的癌旁组织(距离肿瘤边缘>5 cm)的病理石蜡标本作为对照。

1.2 入选标准 纳入标准:(1)所有患者在手术前均未给予放疗与化疗;(2)病历资料均完整,诊断经病理学证实;(3)均知情同意的患者,并经医院伦理委员会批准。排除标准:(1)存在其他系统的恶性肿瘤;(2)入院前 6 个月内接受新辅助化疗、非手术治疗及姑息性手术治疗;(3)合并心脑血管等严重基础疾病者。

1.3 主要试剂及仪器 鼠抗人 COX-2 单克隆抗体、鼠抗人 EGFR 单克隆抗体、鼠抗人 E-cad 单克隆抗体

均购自上海武昊经贸公司。DBA 试剂盒和二抗免疫组化 Elivision plus 试剂盒均购自北京中杉生物工程。石蜡切片机购自德国莱比信。图像采集系统和分析系统均购自上海山富科学仪器公司。

1.4 检测方法 采用免疫组化方法进行操作,胃癌组织标本切除后,经福尔马林液浸泡,常规脱水、石蜡包埋后进行连续切片(5 μm)。石蜡切片脱蜡至水,3% H₂O₂ 室温孵育 5~10 min,PBS 冲洗 5 min×3 次,5% 正常山羊血清(PBS 稀释)封闭,室温孵育 30 min。倾去血清,勿洗,滴加适当比例稀释的第一抗体,4℃过夜。PBS 冲洗,5 min×3 次,然后加入二抗,放置 30 min,用 PBS 清洗后进行 DAB 染色,苏木素复染,切片经梯度酒精脱水干燥后,二甲苯透明,中性树胶封盖。显微镜下观察,图片采集。

1.5 评定标准^[6] COX-2、EGFR 和 E-cad 免疫组化染色结果判断均采用免疫显色强度和阳性细胞密度相结合的方法综合计量,按照细胞阳性着色程度,分为弱阳性(+)1 分;中等阳性(++)2 分;强阳性(+++)3 分,一般图片照相多取强阳性部位。按照阳性细胞密度(即数量),分为弱阳性(+):阳性细胞总数<25%;中等阳性(++):阳性细胞总数 25%~49%;强阳性(+++):阳性细胞总数>50%。综合计量计算公式:(+)×1+(++)×2(+++)×3;总数值<1.0 为(+),1.0~1.5 为(++),>1.5 为(+++),至少随机观察 5~10 个高倍视野。阳性表达率的计算方法为:阳性表达率=阳性例数/总例数×100%。

1.6 随访 所有 100 例患者作为随访对象,随访时间为 5 年,随访时间从患者手术之日起,截止日期为 2017 年 12 月,随访以查阅病历、电话、复查相结合的方式。

1.7 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件处理数据。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性检验。Kaplan-Meier 生存分析及 Log-rank 检验评价患者总生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX-2 在胃癌组织和癌旁组织中的表达情况 免疫组化结果显示,COX-2 主要表达于细胞质,胃癌组织中阳性表达率为 70.0%(70/100);癌旁组织中仅为 15%(15/100),二者差异具有统计学意义($\chi^2=61.893, P<0.01$)。在胃癌组织中,COX-2 的表达与

患者的性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位均无明显关系 (P 均 >0.05), 而与肿瘤浸润程度、分化程度、有无淋巴结转移、TNM 分期有关 (P 均 <0.01)。见图 1 和表 1。

2.2 EGFR 在胃癌组织和癌旁组织中的表达情况

EGFR 主要表达于细胞膜上, 在胃癌组织中阳性表达率为 60% (60/100); 在癌旁组织中阳性表达率仅为 12% (12/100), 二者有统计学差异 ($\chi^2 = 50.046, P < 0.01$)。在胃癌组织中, EGFR 的表达与患者的性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位均无关系 (P 均 >0.05), 与肿瘤浸润程度、分化程度、有无淋巴结转移和临床分期有关 (P 均 <0.01)。见图 2、表 2。

2.3 E-cad 在胃癌组织和癌旁组织中的表达情况

E-cad 主要表达于细胞膜上, 在胃癌组织中 E-cad 阳性表达率为 36% (36/100); 在癌旁组织中为 76% (76/100), 胃癌组织 E-cad 阳性表达率低于癌旁组织 ($\chi^2 = 32.468, P < 0.01$)。在胃癌组织中, E-cad 的表达与患者的性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤部位均无明显关联 (P 均 >0.05); 与肿瘤浸润程度、分化程度、有无淋巴结转移和 TNM 分期有关 (P 均 <0.01)。见图 3、表 3。

2.4 COX-2、EGFR 和 E-cad 表达的相关性分析

表 1 COX-2 在胃癌组织中的表达及与病理临床指标的关联性 例(%)					
项目	例数	COX-2 表达		χ^2 值	P 值
		阳性($n=70$)	阴性($n=30$)		
性别					
男性	63	43(68.3)	20(31.7)	0.247	0.619
女性	37	27(73.0)	10(27.0)		
年龄(岁)					
≤ 60	42	31(73.8)	11(26.2)	0.500	0.479
>60	58	39(67.2)	19(32.8)		
肿瘤直径(cm)					
≤ 5	65	44(67.7)	21(32.3)	0.471	0.493
>5	35	26(74.3)	9(25.7)		
肿瘤部位					
贲门胃底	53	33(62.3)	20(37.7)	3.213	0.073
胃体胃窦	47	37(78.7)	10(21.3)		
浸润程度					
黏膜及肌层	31	16(51.6)	15(48.4)	7.233	0.007
浆膜及浆膜外	69	54(78.3)	15(21.7)		
分化程度					
中高分化	61	35(57.4)	26(42.6)	11.868	0.001
低分化	39	35(89.7)	4(10.3)		
淋巴结转移					
无	45	24(53.3)	21(46.7)	10.828	0.001
有	55	46(83.6)	9(16.4)		
TNM 分期					
I、II 期	56	30(53.6)	26(46.4)	16.357	0.000
III、IV 期	44	40(90.9)	4(9.1)		

表 2 EGFR 在胃癌组织中的表达及与病理临床指标的关联性 例(%)					
项目	例数	EGFR 表达		χ^2 值	P 值
		阳性($n=60$)	阴性($n=40$)		
性别					
男性	63	40(63.5)	23(36.5)	0.865	0.352
女性	37	20(54.1)	17(45.9)		
年龄(岁)					
≤ 60	42	25(59.5)	17(40.5)	0.007	0.934
>60	58	35(60.3)	23(39.7)		
肿瘤直径(cm)					
≤ 5	65	40(61.5)	25(38.5)	0.183	0.669
>5	35	20(57.1)	15(42.9)		
肿瘤部位					
贲门胃底	53	29(54.7)	24(45.3)	1.311	0.252
胃体胃窦	47	31(66.0)	16(34.0)		
浸润程度					
黏膜及肌层	31	11(35.5)	20(64.5)	11.251	0.001
浆膜及浆膜外	69	49(71.0)	20(29.0)		
分化程度					
中高分化	61	28(45.9)	33(54.1)	12.954	0.000
低分化	39	32(82.1)	7(17.9)		
淋巴结转移					
无	45	19(42.2)	26(57.8)	10.774	0.001
有	55	41(74.5)	14(25.5)		
TNM 分期					
I、II 期	56	25(44.6)	31(55.4)	12.507	0.000
III、IV 期	44	35(79.5)	9(20.5)		

表 3 E-cad 在胃癌组织中的表达及与病理临床指标的关联性 例(%)					
项目	例数	E-cad 表达		χ^2 值	P 值
		阳性($n=36$)	阴性($n=64$)		
性别					
男性	63	24(38.1)	39(61.9)	0.324	0.569
女性	37	12(32.4)	25(67.6)		
年龄(岁)					
≤ 60	42	16(38.1)	26(61.9)	0.138	0.710
>60	58	20(34.5)	38(65.5)		
肿瘤直径(cm)					
≤ 5	65	20(30.7)	45(69.3)	2.205	0.138
>5	35	16(45.7)	19(54.3)		
肿瘤部位					
贲门胃底	53	16(30.2)	37(69.8)	1.653	0.199
胃体胃窦	47	20(42.6)	27(57.4)		
浸润程度					
黏膜及肌层	31	18(58.1)	13(41.9)	9.493	0.002
浆膜及浆膜外	69	18(26.1)	51(73.9)		
分化程度					
中高分化	61	30(49.2)	31(50.8)	11.793	0.001
低分化	39	6(15.4)	33(84.6)		
淋巴结转移					
无	45	24(53.3)	21(46.7)	10.669	0.001
有	55	12(21.8)	43(78.2)		
TNM 分期					
I、II 期	56	23(41.1)	33(58.9)	8.564	0.003
III、IV 期	44	13(29.6)	31(70.4)		

Pearson 相关性分析显示,胃癌组织中 E-cad 与 COX-2、EGFR 的表达分别呈负相关($r = -0.423, P = 0.032; r = -0.567, P = 0.025$);COX-2 与 EGFR 的表达之间无相关性($r = 0.232, P = 0.711$)。

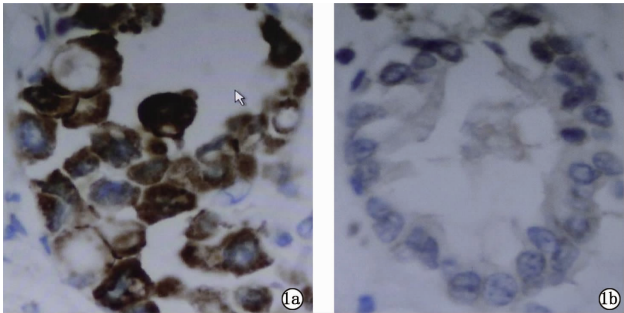
2.5 COX-2、EGFR 和 E-cad 表达与胃癌患者预后生存的关系 Kaplan-Meier 生存分析显示,COX-2 阳性表达患者 5 年总生存率为 10.2%,低于阴性表达患者的 39.4% ($HR = 2.362, 95\% CI: 1.207 \sim 4.265, P < 0.05$);EGFR 阳性表达患者 5 年总生存率为 8.2%,低于阴性表达患者的 37.7% ($HR = 2.391, 95\% CI: 1.213 \sim 4.712, P < 0.05$);E-cad 阳性表达患者 5 年总生存率为 33.3%,高于阴性表达患者的 7.8% ($HR = 0.437, 95\% CI: 0.221 \sim 0.872, P < 0.05$)。见图 4。

3 讨论

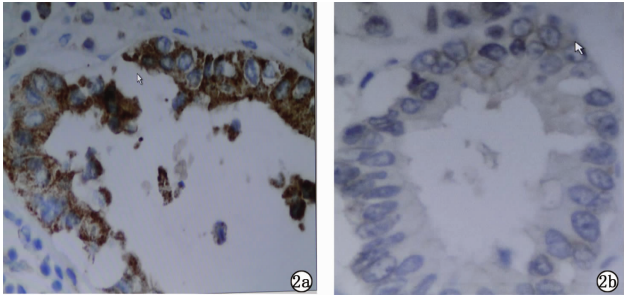
COX-2 是一种诱导型环氧酶,在大多数组织中不表达,但在炎症、肿瘤等诱导下,COX-2 在组织中可出现高表达,COX-2 的高表达可以催化花生四烯酸生成前列腺素(PG)E₂,PGE₂ 能够抑制肿瘤细胞的凋亡,使肿瘤细胞的增殖活动增强,同时还能降低机体自身自然杀伤细胞的免疫监视能力,从而诱发癌变^[7]。本研究发现,COX-2 在胃癌组织中的阳性表达率明显高于相应癌旁组织,且 COX-2 在胃癌组织中的阳性表达率与肿瘤浸润程度、分化程度、淋巴结转移及临床分期有关;另外分析 COX-2 表达情况对 5 年生存率的影响发现,COX-2 阳性表达者 5 年生存率明显低于阴性表达者,提示 COX-2 阳性表达是胃癌患者预后的不良因子。

关于胃癌组织中 EGFR 的表达水平与患者的临床病理参数及生存期限之间的关系,国内外文献报道不太一致^[8]。王进等^[9]研究认为,EGFR 的表达对胃癌患者生存期影响较小。高文华等^[10]研究结果显示,EGFR 的表达与患者的生存期密切相关,EGFR 的阳性表达率越高,患者 3 年生存期越低。张红雨等^[11]认为,在胃癌组织中 EGFR 的阳性表达与肿瘤大小、淋巴转移等因素无关,仅与肿瘤的临床病理分

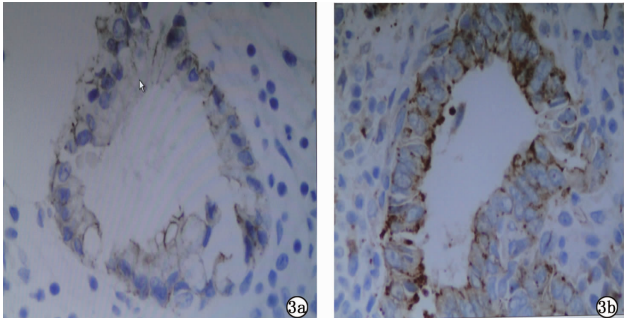
期相关。本研究结果显示,EGFR 在胃癌组织中的阳性表达率明显高于相应癌旁组织,EGFR 在胃癌组织中的阳性表达率与肿瘤的浸润程度、病理分期、分化程度、有无淋巴结转移密切相关,且 EGFR 阳性表达者 5 年总生存率显著低于阴性表达者,提示 EGFR 可能是反映胃癌严重程度的重要指标,也是胃癌患者预后的不良指标,推测其原因可能是由于肿瘤组织中的



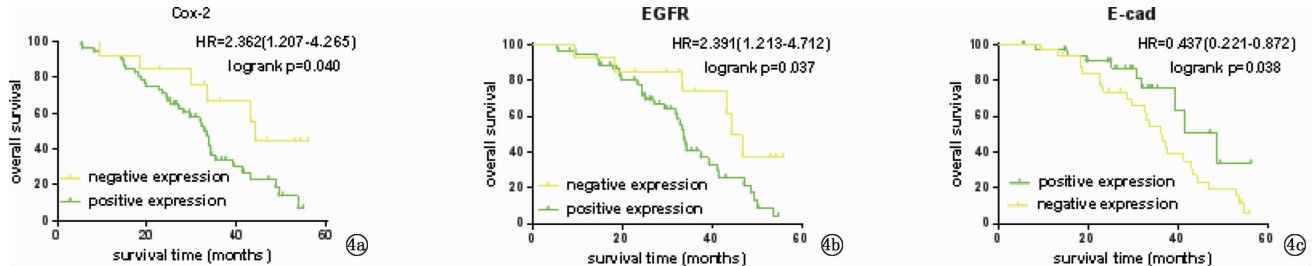
注:1a:胃癌组织(阳性表达);1b:癌旁组织(阴性表达)。
图1 COX-2 在胃癌组织和癌旁组织中的表达(SP 染色,×400)



注:2a:胃癌组织(阳性表达);2b:癌旁组织(阴性表达)。
图2 EGFR 在胃癌组织和癌旁组织中的表达(SP 染色,×400)



注:3a:胃癌组织(阴性表达);3b:癌旁组织(阳性表达)。
图3 E-cad 在胃癌组织和癌旁组织中的表达(SP 染色,×400)



注:4a:COX-2;4b:EGFR;4c:E-cad。

图4 COX-2、EGFR、E-cad 表达对患者预后生存的影响

一些蛋白因子(如表皮生长因子、转化生长因子- α 等)与 EGFR 结合后激活 EGFR,EGFR 活化后可进一步激活其下游的许多信号传导通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 B(AKT)通路^[12],进而促进癌细胞增殖和分化,最终导致肿瘤的发生和肿瘤血管形成^[13];磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/AKT 通路激活后,引起细胞的代谢及功能紊乱,可抑制肿瘤细胞的程序性死亡,增强肿瘤细胞的增殖能力,还可进一步促进肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[14]。

有文献表明,E-cad 在胃癌组织中处于低表达,目前机制不太清楚,大部分认为与上皮钙黏蛋白(CDH1)的甲基化有关^[15-16]。当 CDH1 发生甲基化时,E-cad 在肿瘤组织中呈低表达,减弱了对癌细胞的抑制作用,肿瘤细胞就会乘机发生浸润及转移,E-cad 表达越低,肿瘤细胞恶化的程度就越大,二者呈负相关^[17]。Xing 等^[18]研究发现,在亚洲胃癌患者中,E-cad 的低表达与肿瘤的浸润深度、分化程度、组织分型及临床分期、淋巴结转移等因素有关,对患者的 5 年总体生存率有不利影响,认为 E-cad 表达减低时,胃癌患者的生存率会降低。本研究结果也显示,E-cad 低表达与肿瘤浸润程度、分化程度、有无淋巴结转移和临床分期有关,且 E-cad 低表达对患者 5 年生存率的影响也较为严重,推测可能是由于 E-cad 通过促进同型细胞间的黏附,而导致癌细胞间密切接触,低表达则可造成癌细胞容易脱离原发灶,进而对周围组织或脉管产生影响。

另外通过对胃癌组织中 COX-2、EGFR、E-cad 表达三者间的关系分析显示,胃癌组织中 E-cad 与 COX-2、EGFR 的表达分别呈负相关;COX-2 与 EGFR 的表达之间无相关性,可能因为 EGFR 存在多种生物效应,其异常表达将会造成 E-cad 黏附功能扰乱,进而造成癌细胞侵袭发生;而 COX-2 与 E-cad 的关系可能是由于二者均具有通路作用,而 COX-2 的表达将会导致 E-cad 受体水平降低,对其黏附功能产生影响,导致细胞分裂加快,分化降低,也可造成肿瘤细胞脱离原发灶,促使癌细胞进一步扩散,但是具体机制目前尚不明确,还有待进一步深入研究。

综上所述,胃癌组织中 COX-2、EGFR 阳性表达及 E-cad 的阴性表达均与临床病理特征有一定的关系,对患者预后也有一定的影响,因此认为 COX-2、EGFR、E-cad 可能成为胃癌发生发展及预后评估的可靠预测指标。

参考文献

- [1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
- [2] 徐永跃,黄清春,何羿婷,等. COX-2/TxA2 通路在炎症相关疾病中的分子机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(6):763-767.
- [3] Mok TS,Wu YL,Ahn MJ,et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer[J]. N Engl J Med,2017,376(7):629-640.
- [4] 王静苗,贾喜花,宋泰宁,等. 结肠癌组织中 Six1、FOXC2 及 E-cad 表达变化及临床意义[J]. 山东医药,2017,57(10):39-41.
- [5] 陕飞,李子禹,张连海,等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17.
- [6] 纪小龙. 免疫组织化学新编[M]. 北京:人民军医出版社,2005.
- [7] 宋轶鹏,李明焕. COX-2 与肿瘤的发生发展[J]. 癌症进展,2012,10(1):57-60.
- [8] Terashima M,Kitada K,Ochiai A,et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer[J]. Clin Cancer Res,2012,18(21):5992-6000.
- [9] 王进,曾祥,胡伟民. IGF-1R、EGFR、VEGF、HER2 在胃癌组织中的表达及与其预后的关系[J]. 实用癌症杂志,2012,27(5):468-471.
- [10] 高文华,付勇,谷翠华,等. EGFR、CEA、P53 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 现代肿瘤学,2015,2(13):1874-1878.
- [11] 张红雨,陶红梅,陈红涛. 表皮生长因子受体和蛋白激酶 B 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国胃肠外科杂志,2011,14(2):140-142.
- [12] Suzuki S,Dobashi Y,Minato H,et al. EGFR and HER2-Akt-mTOR signaling pathways are activated in subgroups of salivary gland carcinomas[J]. Virchows Arch,2012,461(3):271-282.
- [13] Cheng CY,Hu CC,Yang HJ,et al. Inhibitory effects of scutellarein on proliferation of human lung cancer A549 cells through ERK and NF κ B mediated by the EGFR pathway[J]. Chin J Physiol,2014,57(4):182-187.
- [14] 覃玲艳,王华新,王立波,等. CD147、EGFR 及 HIF-1 α 与肿瘤的侵袭及转移[J]. 中国肿瘤,2015,24(2):127-133.
- [15] 任军,宋光,于纪珠. 胃癌中 E-cad 的表达及启动子甲基化的临床意义[J]. 黑龙江医学,2008,32(2):86-89.
- [16] Czyżewska J,Gużińska-Ustymowicz K,Ustymowicz M,et al. The expression of E-cadherin-catenin complex in patients with advanced gastric cancer;role in formation of metastasis[J]. Folia Histochem Cytobiol,2010,48(1):37-45.
- [17] Tsalikidis C,Papachristou F,Pitiakoudis M,et al. Soluble E-cadherin as a diagnostic and prognostic marker in gastric carcinoma[J]. Folia Med (Plovdiv),2013,55(3/4):26-32.
- [18] Xing X,Tang YB,Yuan G,et al. The prognostic value of E-cadherin in gastric cancer;a meta-analysis[J]. Int J Cancer,2013,132(11):2589-2596.