

· 临床研究 ·

肺鳞癌 FGFR1 表达与临床病理特征及预后的相关性分析

何晓蓉^{1,2}, 宋国新¹, 周晋星¹, 李红霞^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院病理科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学附属无锡市妇幼保健院病理科, 江苏 无锡 214002

[摘要] 目的:探讨肺鳞癌成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)蛋白表达与临床病理特征及预后的相关性。方法:收集南京医科大学第一附属医院2011—2013年临床病理资料完整的肺鳞癌标本149例,制作石蜡组织芯片,采用免疫组织化学MaxVision法检测肿瘤细胞FGFR1、bFGF、PTEN蛋白表达水平,并通过电话和门诊对患者进行术后随访。结果:①肿瘤细胞FGFR1阳性率为51.7%(77/149),其表达与吸烟史($P=0.019$)、淋巴结转移($P<0.001$)及分化程度($P<0.001$)相关;bFGF阳性率为61.7%(92/149),其表达与淋巴结转移、T分期相关($P<0.05$);PTEN阴性表达率为57.0%(85/149),其表达缺失仅与分化程度相关($P<0.05$)。FGFR1表达与bFGF表达、PTEN表达缺失存在相关性($P<0.05$)。②单因素生存分析显示,肿瘤细胞FGFR1、bFGF阳性与无复发生存期(relapse free survival, RFS)和总生存期(overall survival, OS)均呈显著相关($P<0.05$);PTEN表达缺失与预后无明显相关性。③Cox多因素生存分析显示,FGFR1表达情况是肺鳞癌患者RFS和OS的独立预后因子($P<0.05$)。结论:肺鳞癌FGFR1阳性表达与肿瘤低分化、有淋巴结转移及吸烟史显著相关,且与bFGF表达及PTEN表达缺失显著相关,肿瘤细胞FGFR1阳性提示患者生存期较短,是肺鳞癌患者的独立预后因素。

[关键词] 肺鳞癌;FGFR1;bFGF;PTEN;组织芯片;病理特征;预后

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-839-07

doi:10.7655/NYDXBNS20200612

Analysis of FGFR1 expression and its correlation with clinicopathological features and prognosis of lung squamous cell carcinoma

HE Xiaorong^{1,2}, SONG Guoxin¹, ZHOU Jinxing¹, LI Hongxia^{1*}

¹Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Pathology, the Affiliated Wuxi Municipal Maternal and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the expression of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), basic fibroblast growth factor (bFGF) and phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) in lung squamous cell carcinoma (SCC) and its correlation with clinicopathological features and prognosis. **Methods:** All of 149 cases of lung SCC with complete clinicopathological data from 2011 to 2013 were collected from the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University to produce tissue microarrays. The expression of FGFR1, bFGF and PTEN was detected by MaxVision immunohistochemical method. Postoperative follow-up of patients was taken by telephone and outpatient service. **Results:** ①In lung SCC, the positive rate of FGFR1, bFGF were 51.7% (77/149) and 61.7% (92/149) respectively. The expression of FGFR1 was significantly associated with smoking ($P=0.019$), lymph node metastasis ($P<0.001$) and differentiation of tumor ($P<0.001$). The expression of bFGF was correlated with lymph node metastasis and T stage ($P<0.05$). The negative rate of PTEN was 57.0% (85/149). The loss of PTEN expression was related to differentiation ($P<0.05$). In addition, FGFR1 expression was significantly associated with bFGF expression or PTEN expression ($P<0.05$). ②Univariate survival analysis showed that the expression of bFGF and FGFR1 were significantly correlated with the relapse

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81201703)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lihongxiagh@163.com

free survival (RFS) and overall survival (OS) ($P < 0.05$). There was no significant correlation between the loss expression of PTEN and RFS/OS. ③The Cox multi-factor survival analysis showed that FGFR1 expression was an independent prognostic factor for RFS and OS ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of FGFR1 in lung SCC was significantly correlated with poor differentiation, lymph node metastasis, smoking history, bFGF expression and loss of PTEN expression. Patients with FGFR1 positive expression had shorter survival time than those without FGFR1 expression. FGFR1 was an independent prognostic factor for SCC.

[Key words] lung squamous cell carcinoma; FGFR1; bFGF; PTEN; tissue microarray; pathological features; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 839-845]

肺癌是世界范围内最常见的癌症,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占有肺癌的75%,包括两种主要亚型,腺癌和鳞癌,其中鳞癌占NSCLC的20%~25%^[1]。NSCLC中常见的靶向致癌基因异常包括EGFR突变、ROS1或ALK重排^[2],针对这些基因的靶向药物的应用,大大改善了NSCLC患者的生存期。然而这些靶向致癌基因在肺鳞癌中均不存在或仅以极低频率出现^[3],因此尚未开发出用于肺鳞癌的分子靶向治疗药物。

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)属于受体酪氨酸激酶家族,共有5种受体(FGFR1~5)组成^[3]。Helsten等^[4]使用测序技术发现,FGFR畸变频率在不同组织学类型NSCLC之间存在显著差异,其中FGFR1扩增在肺鳞癌中最常出现,提示FGFR1扩增可能是肺鳞癌的靶向致癌基因。然而,多项研究提示,FGFR1 mRNA和蛋白质表达比基因拷贝数能更好地预测患者对FGFR抑制剂治疗的敏感性^[5-6],推测基于FGFR1表达而不是扩增来选择患者。

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),也被称为FGF-2,是FGFR1的高亲和力配体,是一种具有强活性的促分裂原,对体内血管内皮细胞和成纤维细胞的分化和增殖具有重要的刺激和调节作用^[7]。有研究表明bFGF可以上调FGFR在上皮细胞中的表达^[8-9]。磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是常见的一种抑癌基因,其突变或缺失与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关,促进肺癌的发生、发展^[10]。研究表明,PTEN基因的突变失活是肺鳞癌患者中常见的基因改变之一^[11]。研究认为,PTEN基因的突变失活可能是FGFR1抑制剂耐药的主要机制^[12]。

因此本研究选用组织芯片及免疫组织化学等技术,分析肺鳞癌肿瘤细胞FGFR1、bFGF和PTEN蛋白的表达情况,探讨其与临床病理特征及预后的相关

性,以期为肺鳞癌的靶向治疗提供实验室依据。

1 材料和方法

1.1 材料

南京医科大学第一附属医院2011年1月—2013年12月外科手术切除的肺鳞癌标本,病理证实为肺原发,肿瘤大小 ≥ 1 cm,且不伴有其他组织学亚型成分;术前未进行过放疗或化疗;不伴有其他部位原发肿瘤。共收集149例病例资料。2名病理医生同时对所有病例HE切片重新阅片,选择有代表性、分化或组织学亚型不同的2个肿瘤区域制作组织芯片。临床数据及随访更新至2017年12月。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者或其家属知情同意。

兔抗人FGFR1多克隆抗体(1:500, AB 10646, Abcam)、兔抗人bFGF多克隆抗体(1:50, AB 16828, Abcam)(南京伟沃生物有限公司);兔抗人PTEN单克隆抗体(D4.3,即用型,北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.2 方法

采用免疫组化Maxvision法。FGFR1、bFGF表达定位于细胞浆和细胞核,PTEN表达定位于细胞浆。判定标准依据染色强度和阳性细胞数^[9]。染色强度分为4级:0分,无着色;1分,浅黄色;2分,深棕黄色;3分,为粗大颗粒或块状棕褐色(染色强度需与背景着色相对比)。阳性细胞数分为5级:0分,阳性细胞 $\leq 5\%$;1分,阳性细胞 $> 5\% \sim 25\%$;2分,阳性细胞 $> 25\% \sim 50\%$;3分,阳性细胞 $> 50\% \sim 75\%$;4分,阳性细胞 $> 75\%$ 。最终得分=染色细胞计数分数 \times 染色强度分数。对组织芯片中同一病例的得分取平均值,得分 < 4 分定义为阴性, ≥ 4 分为阳性。

1.3 统计学方法

采用软件SPSS22.0进行统计。FGFR1、bFGF、PTEN阳性水平与临床病理学因素之间的相关分析采用卡方检验;单因素生存分析采用Kaplan-Meier生存函数,Log-rank检验,多因素生存分析采用Cox

比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

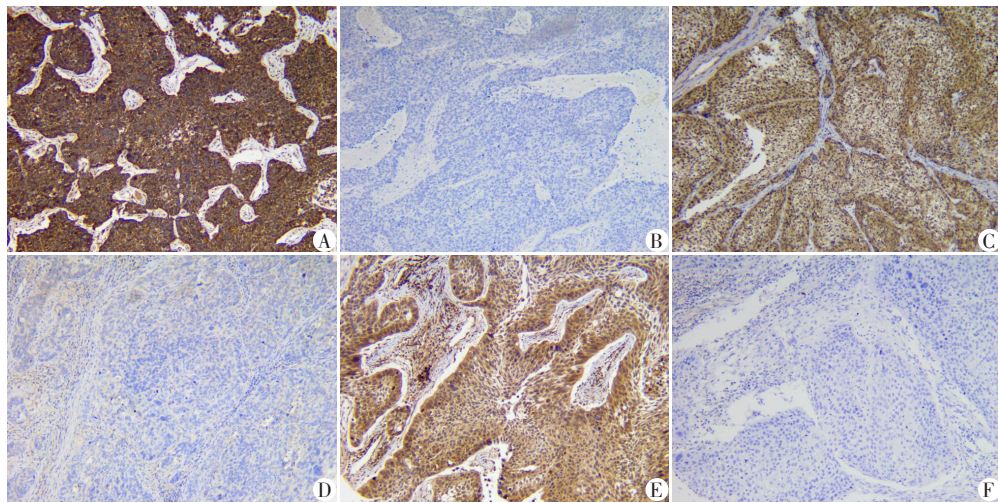
2.1 临床病理资料

149例肺鳞癌患者中,男141例,女8例;年龄43~82岁(中位65岁);肿瘤最大径1~11 cm(中位值4 cm);吸烟者占76.5%(114/149),不吸烟者占23.5%(35/149);有淋巴结转移者占41.6%(62/149),

无淋巴结转移者占58.4%(87/149);中央型占79.9%(119/149),周围型占20.1%(30/149);临床分期T1/T2占74.5%(111/149),T3/T4占25.5%(38/149);高中分化占64.4%(96/149),低分化占35.6%(53/149)。

2.2 肺鳞癌FGFR1、bFGF、PTEN表达情况与临床病理特征的相关性

免疫组化检测肺鳞癌组织FGFR1、bFGF、PTEN的表达情况(图1)。



A:肿瘤细胞FGFR1阳性(3×4=12分);B:肿瘤细胞FGFR1阴性(0分);C:肿瘤细胞bFGF阳性(2×4=8分);D:肿瘤细胞bFGF阴性(0分);E:肿瘤细胞PTEN阳性(2×4=8分);F:肿瘤细胞PTEN阴性(0分)。

图1 肺鳞癌FGFR1、bFGF、PTEN免疫组织化学染色(IHC,×100)

Figure 1 Immunohistochemical staining of FGFR1, bFGF and PTEN in lung squamous cell carcinoma (IHC, ×100)

肿瘤细胞FGFR1阳性率为51.7%(77/149),其表达与吸烟史($P=0.019$)、淋巴结转移情况($P < 0.001$)、分化程度($P < 0.001$)显著相关,有吸烟史、淋巴结转移阳性及低分化的鳞癌患者肿瘤细胞FGFR1阳性率更高,而与性别、年龄、肿瘤大小、大体分型、T分期等因素无明显相关(表1)。

肿瘤细胞bFGF阳性率为61.7%(92/149),其表达与淋巴结转移情况($P=0.022$)、T分期($P=0.032$)相关,淋巴结转移阳性及较高T分期的鳞癌样本中bFGF表达率更高,而与性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、大体分型、分化程度等因素无明显相关性(表1)。

肿瘤细胞PTEN阴性率为57.0%(85/149),PTEN表达缺失与分化程度($P=0.046$)相关,低分化鳞癌样本中PTEN表达缺失更常见,而与性别、年龄、吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移、大体分型、T分期等因素无明显相关性(表1)。

本研究中肿瘤细胞FGFR1阳性率51.7%,bFGF阳性率61.7%,bFGF、FGFR1两者共同阳性表达率为37.6%,FGFR1与bFGF表达呈显著正相关($P=$

0.004),PTEN阴性率为57.0%,FGFR1阳性且PTEN阴性的患者占有所有病例的34.9%,FGFR1与PTEN表达呈显著负相关($P=0.008$,表2)。

2.3 FGFR1、bFGF、PTEN表达与预后的相关性分析

2.3.1 单因素生存分析

149例患者中142例获得完整随访资料,7例失访。所有患者的平均随访时间46.3个月,中位随访时间48个月(范围4~83个月),在此期间68例死亡,占45.6%。单因素生存分析显示,肿瘤细胞bFGF阳性与无复发生存期(relapse free survival, RFS)和总生存期(overall survival, OS)均呈显著相关,bFGF阳性组生存率为46.6%(41/88),平均RFS为48.7个月,平均OS为52.3个月,bFGF阴性组生存率为61.1%(33/54),平均RFS为62.8个月,平均OS为64.9个月,bFGF阳性组和bFGF阴性组RFS、OS差异均有统计学意义($P=0.024$, $P=0.028$,图2A、2B)。肿瘤细胞FGFR1阳性与RFS和OS均呈显著相关,FGFR1阳性组生存率为36.6%(26/71),平均RFS为45.0个月,平均OS为48.6个月,FGFR1阴性组生存

表1 肿瘤细胞FGFR1、bFGF、PTEN表达与临床病理特征的相关性

Table 1 Correlation between expression of FGFR1, bFGF, PTEN in tumor cells and clinicopathological characteristics [n(%)]

临床病理特征	bFGF			FGFR1			PTEN		
	阳性	阴性	P值	阳性	阴性	P值	阳性	阴性	P值
性别			0.482			0.121			0.749
男	88(62.4)	53(37.6)		75(53.2)	66(46.8)		61(43.3)	80(56.7)	
女	4(50.0)	4(50.0)		2(25.0)	6(75.0)		3(37.5)	5(62.5)	
年龄			0.818			0.325			0.892
≤60岁	29(60.4)	19(39.6)		22(45.8)	26(54.2)		21(43.8)	27(56.2)	
>60岁	63(62.4)	38(37.6)		55(54.5)	46(45.5)		43(42.6)	58(57.4)	
吸烟史			0.299			0.019			0.442
无	19(54.3)	16(45.7)		12(34.3)	23(65.7)		17(48.6)	18(51.4)	
有	73(64.0)	41(36.0)		65(57.0)	49(43.0)		47(41.2)	67(58.8)	
肿瘤大小			0.331			0.182			0.295
≤3 cm	33(56.9)	25(43.1)		26(44.8)	32(55.2)		28(48.3)	30(51.7)	
>3 cm	59(64.8)	32(35.2)		51(56.0)	40(44.0)		36(39.6)	55(60.4)	
淋巴结转移			0.022			<0.001			0.120
无	47(54.0)	40(46.0)		34(39.1)	53(60.9)		42(48.3)	45(51.7)	
有	45(72.6)	17(27.4)		43(69.4)	19(30.6)		22(35.5)	40(64.5)	
大体分型			0.522			0.837			0.199
周围型	17(56.7)	13(43.3)		15(50.0)	15(50.0)		16(53.3)	14(46.7)	
中央型	75(63.0)	44(37.0)		62(52.1)	57(47.9)		48(40.3)	71(59.7)	
T分期			0.032			0.370			0.101
T1/T2	63(56.8)	48(43.2)		55(49.5)	56(50.5)		52(46.8)	59(53.2)	
T3/T4	29(76.3)	9(23.7)		22(57.9)	16(42.1)		12(31.6)	26(68.4)	
分化程度			0.132			<0.001			0.046
高/中	55(57.3)	41(42.7)		39(40.6)	57(59.4)		47(49.0)	49(51.0)	
低	37(69.8)	16(30.2)		38(71.7)	15(28.3)		17(32.1)	36(67.9)	

表2 FGFR1表达与bFGF、PTEN表达的相关性

Table 2 Correlation between FGFR1 expression and bFGF, PTEN expression [n(%)]

FGFR1	bFGF			PTEN		
	阳性	阴性	P值	阳性	阴性	P值
阳性	56(72.7)	21(27.3)	0.004	25(32.5)	52(67.5)	0.008
阴性	36(50.0)	36(50.0)		39(54.2)	33(45.8)	

率为67.6%(48/71),平均RFS为63.5个月,平均OS为66.0个月,FGFR1阳性组和FGFR1阴性组RFS、OS差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P < 0.001$,图3A、B)。肿瘤细胞PTEN表达与RFS和OS未见显著相关性($P=0.414$, $P=0.346$)。此外,肿瘤大小(RFS: $P=0.067$; OS: $P=0.050$)、淋巴结转移(RFS: $P=0.007$; OS: $P=0.016$)也与较差的预后相关。

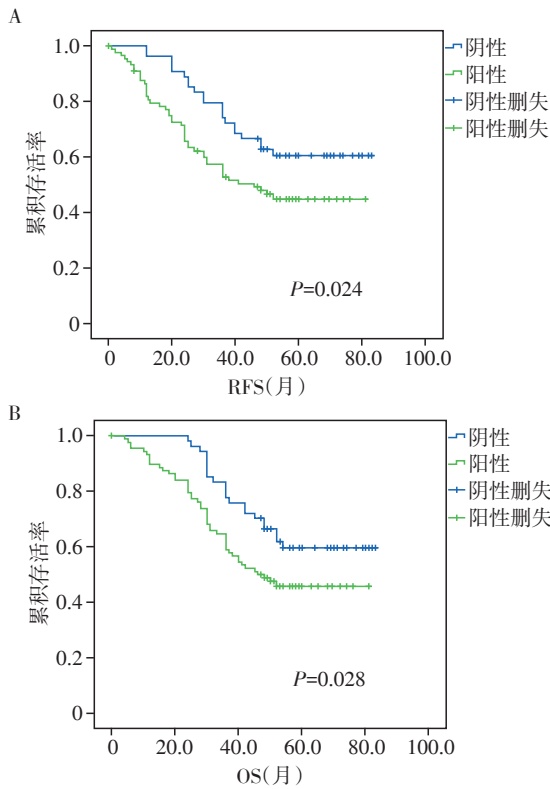
2.3.2 多因素生存分析

将肿瘤细胞FGFR1表达、bFGF表达、PTEN表

达、淋巴结转移、肿瘤大小、T分期等纳入Cox比例风险回归模型作多因素生存分析,结果显示,FGFR1表达是RFS和OS的独立预后因子(RFS: HR=2.026, 95%CI=1.141~3.598, $P=0.016$; OS: HR=2.134, 95%CI=1.196~3.807, $P=0.010$),其他因子如淋巴结转移、肿瘤大小、T分期、bFGF和PTEN表达情况与预后均无显著相关性(表3)。

3 讨论

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-FGFR通路的异常激活与肿瘤的发生发展相关,可介导NSCLC的血管生成,促进肿瘤生长侵袭,并且可能与抗VEGF及抗EGFR治疗耐药相关。FGFR通过结合细胞外FGF配体诱导受体二聚化和酪氨酸激酶结构域的交叉磷酸化来启动下游信号转导^[5,7,10],包括RAS-MAPK、PI3K-AKT和PLCγ1途径,RAS-MAPK途径主要产生促有丝分裂细胞应



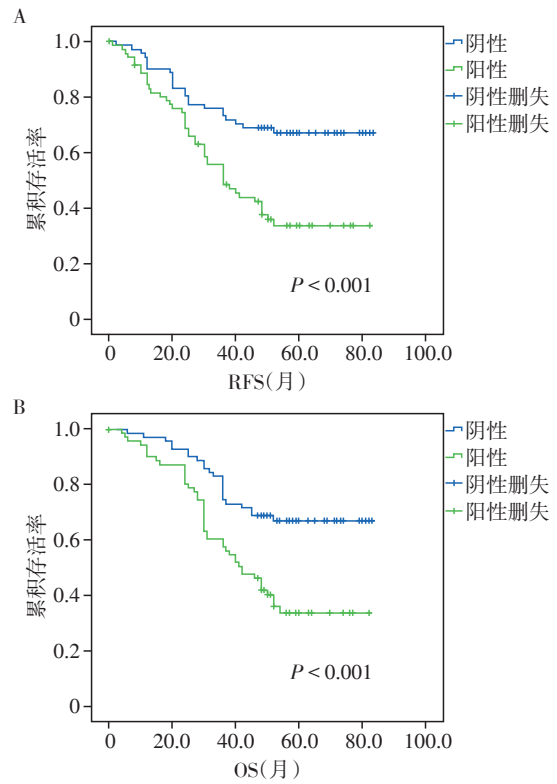
A: RFS的K-M生存曲线; B: OS的K-M生存曲线。

图2 bFGF表达与患者预后的相关性

Figure 2 Correlation between bFGF expression and prognosis of patients

答, PI3K-AKT途径促进细胞存活, PLC γ 1途径被认为在介导细胞运动中起作用^[11]。这些信号通路的激活促进细胞存活, 增强其运动性和侵袭性, 在细胞增殖、上皮-间充质转化和血管生成过程中起重要作用^[13]。

既往文献报道FGFR1在肺鳞癌组织中的阳性表达率为42.00%~80.15%^[13-18], 本研究中51.7%的肺鳞癌患者出现FGFR1的高表达, 与文献报道相符。肿瘤细胞FGFR1表达与吸烟、淋巴结转移、组织学



A: RFS的K-M生存曲线; B: OS的K-M生存曲线。

图3 FGFR1表达与患者预后的相关性

Figure 3 Correlation between FGFR1 expression and prognosis of patients

分化显著相关, 表明FGFR1在肺鳞癌的浸润和转移中可能起着一定作用, 可作为预测其淋巴结转移的指标。潘天宇等^[14]的研究同样发现肺鳞癌中FGFR1高表达与较差的组织学分化及淋巴结转移相关, 该研究与本文同样剔除了术前接受过放疗化疗的病例, 并且选择了相同的判读标准, 然而其未将吸烟史列入相关因素进行统计分析。另有一些研究发现FGFR1表达与吸烟有关^[13, 15], 提示烟草中可能含有某种物质引起了肺鳞癌患者FGFR1的过表达, 然而没有进一

表3 预后相关因子的多因素生存分析(Cox比例风险回归模型)

Table 3 Multivariate survival analysis of prognostic factors (Cox proportional hazard regression model)

相关因素	RFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
组织学分化	0.936(0.591~1.482)	0.778	0.884(0.556~1.405)	0.601
肿瘤大小	1.704(0.822~3.532)	0.152	1.754(0.843~3.651)	0.133
淋巴结转移	1.342(0.789~2.284)	0.278	1.195(0.698~2.045)	0.517
T分期	0.850(0.577~1.253)	0.412	0.872(0.594~1.281)	0.486
bFGF表达	1.544(0.905~2.633)	0.111	1.526(0.897~2.597)	0.119
FGFR1表达	2.026(1.141~3.598)	0.016	2.134(1.196~3.807)	0.010
PTEN表达	0.912(0.549~1.516)	0.723	0.899(0.541~1.494)	0.681

HR: hazard ratio, 风险比。

步的研究证实这个观点。有研究表明FGFR1表达与肺鳞癌患者的不良预后相关,并且是独立的预后因子^[17]。本研究显示肿瘤细胞FGFR1阳性组患者比阴性组患者的生存期更短(RFS:45.0个月 vs. 63.5个月;OS:48.6个月 vs. 66.0个月),差异均有统计学意义($P < 0.001$),Cox多因素分析显示,FGFR1表达是RFS和OS的独立预后因子($P < 0.05$)。相关文献也报道了类似的结论^[13,15],由此推测FGFR1可能参与了肺鳞癌的发生与发展。

Xiao等^[7]研究表明,bFGF高表达与NSCLC的低分化和淋巴结转移有关,本研究聚焦于单纯的肺鳞癌组织,结果表明肿瘤细胞bFGF高表达与肺鳞癌的淋巴结转移及更高的T分期显著相关。最近一项荟萃分析发现bFGF过表达对肺鳞癌患者的生存有不利影响^[19],本研究得出一致结论,bFGF阳性表达与患者RFS和OS均呈显著相关,bFGF阳性组患者的生存期比阴性组患者更短(RFS:48.7个月 vs. 62.8个月;OS:52.3个月 vs. 64.9个月),差异有统计学意义。但Cox多因素分析显示,bFGF表达并非独立预后因子。肿瘤细胞分泌的bFGF在体内可诱导纤溶酶原激活剂和胶原酶合成,从而进一步降解血管基底膜和细胞外基质,使得肿瘤细胞更容易进入血管腔,导致血栓及瘤栓形成,后者可以随血流转移到身体其他部位,从而更容易引起肿瘤转移^[7]。因此bFGF在肺鳞癌的侵袭和转移中起重要作用,有效抑制bFGF的分泌在治疗癌症和控制其侵袭转移中有重要价值,有利于延缓早期浸润癌和原位癌的进展^[7]。

有关肺鳞癌中FGFR1与bFGF表达相关性的研究极少,张伟等^[16]研究显示,肺鳞癌组织中FGFR1与bFGF阳性表达呈显著正相关,与本研究结果一致,推测可能是在肿瘤微环境中,bFGF可以上调FGFR1在上皮细胞中的表达^[8-9]。此外,Goke等^[6]研究发现对FGFR抑制剂敏感的鳞癌细胞,其bFGF水平相对较高,提出FGFR1是通过自分泌信号转导激活的,FGF和FGFR表达水平的增加是自分泌/旁分泌FGFR激活的标志,联合检测bFGF、FGFR1的表达水平有助于肺癌病理分级、分期、预后及靶向药物疗效的判断。

PTEN是一种抑癌基因,能够诱导肿瘤细胞凋亡并阻止血管生成,从而抑制肿瘤生长、侵袭和转移^[20]。另外PTEN可使丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基去磷酸化,拮抗由PTK介导的信号传导,是FGF-FGFR下游PI3K/Akt途径的重要负调节因子^[21]。与

本研究结果一致,有研究表明,PTEN蛋白表达缺失与肺鳞癌分化程度有关,在低分化鳞癌中,PTEN的表达显著降低或缺失^[17,22],提示PTEN缺失在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用,然而与张静等^[17]的研究结果不同,本研究未发现PTEN蛋白表达与淋巴结转移及病理分期的相关性,可能与样本的选择等因素有关。PTEN表达与预后的相关性分析,不同研究者的结论并不一致,有研究提示PTEN缺失或低表达与不良预后相关,是肺鳞癌患者的独立预后因子^[17],然而也有研究并未发现PTEN蛋白的表达缺失与预后的相关性^[11],因此PTEN表达与肺鳞癌患者预后的关系尚需进一步探讨。

极少有研究探讨FGFR1与PTEN表达的相关性。然而,有研究在FGFR1抑制剂耐药的细胞系中,检测到了PTEN基因的突变失活,其导致PI3K激酶的相应上调,激活了PI3K/AKT信号通路,从而促进了肿瘤生长,是FGFR1抑制剂耐药的主要机制;在PTEN突变细胞系中重新表达PTEN,可恢复它们对FGFR1抑制剂的敏感性^[12]。因此,本研究考察了PTEN与FGFR1蛋白表达的相关性,结果表明,FGFR1高表达患者中,61.2%(52/77)出现PTEN蛋白的表达缺失,差异有统计学意义,因此推测PTEN可能与FGFR1抑制剂耐药相关,PTEN蛋白表达缺失可能是临床患者对FGFR1抑制剂靶向治疗效果不满意的重要原因。联合检测FGFR1、PTEN蛋白表达有助于预测肺鳞癌患者应用FGFR1抑制剂的疗效。

[参考文献]

- [1] XIE F J, LU H Y, ZHENG Q Q, et al. The clinical pathological characteristics and prognosis of FGFR1 gene amplification in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 171-181
- [2] GRIFFIN R, RAMIREZ R A. Molecular targets in non-small cell lung cancer [J]. *Ochsner J*, 2017, 17(4): 388-392
- [3] WANG Y, GAO W, XU J, et al. The role of FGFR1 gene amplification as a poor prognostic factor in squamous cell lung cancer: a meta-analysis of published data [J]. *Biomed Rese Intern*, 2015, 2015: 763080
- [4] HELSTEN T, ELKIN S, ARTHUR E, et al. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4, 853 tumors by next-generation sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 259-267
- [5] WYNES M W, HINZ T K, GAO D, et al. FGFR1 mRNA and protein expression, not gene copy number, predict FGFR TKI sensitivity across all lung cancer histologies

- [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(12): 3299-3309
- [6] GOKE F, FRANZEN A, HINZ T K, et al. FGFR1 expression levels predict BGJ398 sensitivity of FGFR1-dependent head and neck squamous cell cancers [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4356-4364
- [7] XIAO X Y, LANG X P. Correlation between MMP-7 and bFGF expressions in non-small cell lung cancer tissue and clinicopathologic features [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(2): 427-432
- [8] TSUNODA S, NAKAMURA T, SAKURAI H, et al. Fibroblast growth factor-2-induced host stroma reaction during initial tumor growth promotes progression of mouse melanoma via vascular endothelial growth factor A-dependent neovascularization [J]. Cancer Sci, 2007, 98(4): 541-548
- [9] PU D, LIU J, LI Z, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), partly related to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and microvessel density, is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 247-257
- [10] 辛丽红,李雅莉.原位PCR技术检测PTEN基因DNA在肺癌中的表达[J].南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(9): 1270-1273
- [11] TAO D, HAN X, ZHANG N, et al. Genetic alteration profiling of patients with resected squamous cell lung carcinomas [J]. Oncotarget, 2016, 7(24): 36590-36601
- [12] COWELL J K, QIN H, HU T, et al. Mutation in the FGFR1 tyrosine kinase domain or inactivation of PTEN is associated with acquired resistance to FGFR inhibitors in FGFR1-driven leukemia/lymphomas [J]. Inter J Cancer, 2017, 141(9): 1822-1829
- [13] 周永芳,王萌,闫安,等. FGFR1和IGF1R在肺鳞癌中的表达及其临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, (12): 1086-1090
- [14] 潘天宇,张华伟.成纤维细胞生长因子受体1和血管内皮生长因子在肺鳞癌中的表达及与预后的关系 [J]. 癌症进展, 2017, 15(3): 315-317
- [15] 付俊青,哈敏文. FGFR1和VEGF在肺鳞癌中的表达及其对预后影响 [J]. 医学与哲学, 2016, 37(8): 67-70
- [16] 张伟,李晓杰,徐香云,等. bFGF、FGFR1在肺鳞癌组织中的表达及临床意义 [J]. 湘南学院学报(医学版), 2014(4): 1-5
- [17] 张静. FGFR1、PTEN在肺鳞癌的表达及临床意义 [D]. 哈尔滨:哈尔滨医科大学肿瘤学, 2014
- [18] KOHLER LH, MIRESKANDARI M, KNOSEL T, et al. FGFR1 expression and gene copy numbers in human lung cancer [J]. Virchows Arch, 2012, 461(1): 49-57
- [19] HU M, HU Y, HE J, et al. Prognostic value of basic fibroblast growth factor(bFGF) in lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e147374
- [20] LI X, YANG Y, ZHANG H, et al. High levels of phosphatase and tensin homolog expression predict favorable prognosis in patients with non-small cell lung cancer [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(3): 631-637
- [21] PEREZ-RAMIREZ C, CANADAS-GARRE M, MOLINA M A, et al. PTEN and PI3K/AKT in non-small-cell lung cancer [J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(16): 1843-1862
- [22] 谭永刚,许宁,张贺英.非小细胞肺癌组织FGFR1OP和PTEN表达及其临床意义的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(20): 1561-1563
- [收稿日期] 2019-08-12

(上接第815页)

- [13] OCHIN C C, GARELNABI M. Berberine encapsulated PLGA-PEG nanoparticles modulate PCSK-9 in HepG2 cells [J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2018, 18(1): 61-70
- [14] YOUNOSSI Z M. Non-alcoholic fatty liver disease: a global public health perspective [J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 531-544
- [15] KITADA Y, KAJITA K, TAGUCHI K, et al. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and systemic glucose intolerance in mice [J]. Endocrinology, 2016, 157(5): 1839-1851
- [16] PROIA R L, HLA T. Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy [J]. J Clin Invest, 2015, 125(4): 1379-1387
- [17] RUSCICA M, FERRI N, MACCHI C, et al. Liver fat accumulation is associated with circulating PCSK9 [J]. Ann Med, 2016, 48(5): 384-391
- [18] PASTA A, CREMONINI A L, PISCIOTTA L, et al. PCSK9 inhibitors for treating hypercholesterolemia [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(3): 353-363
- [19] 崔琴,支晓明,郭雯,等.体检人群血清PCSK9与代谢综合征的相关性分析 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(2): 259-261
- [20] JING Y, HU T, LIN C, et al. Resveratrol downregulates PCSK9 expression and attenuates steatosis through estrogen receptor alpha-mediated pathway in LO2 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 855: 216-226
- [收稿日期] 2020-02-25