

· 临床研究 ·

TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的表达及与临床病理因素的相关性研究

张 喆^{1,2,3}, 贾立周¹, 唐 奇², 徐新宇³, 徐 玮³, 朱森琳³, 冯振卿^{1,2*}

¹南京医科大学病理学系, ²国家卫健委抗体技术重点实验室, 江苏 南京 211166; ³南京医科大学附属肿瘤医院病理科, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的:观察人滋养层细胞表面抗原2(TROP2)和血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)在三阴性乳腺癌中的表达及与临床病理因素和预后的相关性。方法:应用免疫组化(两步法)检测151例三阴性乳腺癌、137例非三阴性乳腺癌、48例乳腺良性肿瘤以及48例正常乳腺组织中TROP2和VEGFR2的蛋白表达情况,结合临床病理资料综合分析其临床意义和预后价值。结果:TROP2和VEGFR2分别在乳腺癌细胞的细胞膜和细胞质表达。TROP2和VEGFR2蛋白在三阴性乳腺癌中高表达,阳性率高于非三阴性乳腺癌、乳腺良性肿瘤和正常乳腺组织,并且TROP2和VEGFR2共同在三阴性乳腺癌高表达,高于非三阴性乳腺癌,差异有统计学意义。三阴性乳腺癌组织中TROP2阳性表达、VEGFR2阳性表达,以及TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的共同高表达与患者的组织学分级、临床分期、远处转移有相关性。TROP2和VEGFR2蛋白共同高表达是三阴性乳腺癌的独立预后指标。结论:TROP2和VEGFR2可以作为三阴性乳腺癌新的分子靶点,有望用于三阴性乳腺癌的预后评价和免疫靶向治疗。

[关键词] 三阴性乳腺癌;TROP2;VEGFR2;预后

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)10-1453-06

doi:10.7655/NYDXBNS20191009

Expressions of TROP2 and VEGFR2 and their relationship with clinico - pathological factors in triple negative breast cancer

Zhang Zhe^{1,2,3}, Jia Lizhou¹, Tang Qi², Xu Xinyu³, Xu Wei³, Zhu Miaolin³, Feng Zhenqing^{1,2*}

¹Department of Pathology, ²Key Laboratory of Antibody Technology, National Health Commission, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Pathology, Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective:** To observe the expressions of human trophoblast cell surface antigen 2 (TROP2) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) in triple negative breast cancer (TNBC), and explore their correlation with clinicopathological factors and prognosis. **Methods:** The expressions of TROP2 and VEGFR2 in 151 cases of TNBC, 137 cases of non-TNBC, 48 cases of benign breast tumor and 48 cases of normal breast tissues were detected by immunohistochemical method (two-step method). **Results:** TROP2 and VEGFR2 were expressed in the cell membrane and cytoplasm of breast cancer cells, respectively. The TROP2 and VEGFR2 protein was highly expressed in TNBC, and their positive rates were higher than those in non-TNBC, benign breast tumor and normal breast tissues. The co-expression of TROP2 and VEGFR2 in TNBC was higher than that in non-TNBC, and the difference was statistically significant. The positive expressions of TROP2 and VEGFR2 in TNBC tissues and the high co-expression of TROP2 and VEGFR2 in TNBC were associated with the histological grade, clinical stage and metastasis of patients. The high co-expression of TROP2 and VEGFR2 proteins is an independent prognostic index of TNBC. **Conclusion:** TROP2 and VEGFR2 can be used as a new molecular target for TNBC, which can be expected to facilitate the prognosis evaluation and immune-targeting treatment of TNBC.

[Key words] TNBC; TROP2; VEGFR2; prognosis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(10): 1453-1458, 1471]

[基金项目] 国家自然科学基金(81773100)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fengzhenqing@njmu.edu.cn

乳腺癌是一种高度异质性的肿瘤,其中三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种特殊的亚型,指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor type2, HER2)均为阴性表达的乳腺癌,其特征是细胞分化低、复发风险高^[1-3]、肿瘤负荷大^[4-5]、预后差。由于没有相应的激素受体或HER2的表达,所以内分泌治疗及抗HER2靶向治疗均不能成为治疗TNBC的有效方法^[6-8]。目前对于TNBC的主要治疗方法是手术切除和化疗,但是针对TNBC的常规化疗药物临床疗效并不理想。因此,寻找TNBC新的分子靶点是目前亟待解决的问题^[9]。

人滋养层细胞表面抗原2(human trophoblast surface antigen 2, TROP2)是一种细胞表面钙调节信号蛋白,调节细胞内的钙信号转导^[10],在胰腺癌、卵巢癌、胃癌等肿瘤组织高表达,可促进肿瘤细胞的增殖和侵袭转移^[11-13]。血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)与肿瘤的生成和转移相关。目前尚没有TROP2在TNBC中表达与预后的研究报道,TROP2和VEGFR2两者在TNBC中的共同表达也未见研究报道。本文应用免疫组化染色观察TROP2和VEGFR2在TNBC中的表达及与TNBC患者临床病理因素、总生存期(overall survival, OS)的关系,为TNBC的免疫治疗和靶向治疗提供新的分子标志物。

1 对象和方法

1.1 对象

本实验标本选自2009—2014年南京医科大学附属肿瘤医院外科手术的乳腺癌患者,共288例,其中三阴性乳腺癌151例、非三阴性乳腺癌137例。患者年龄35~77岁,平均年龄54岁。所有患者术前均未接受过放、化疗和免疫治疗。纳入研究的患者临床病理资料包括:年龄、组织学分级、临床分期、肿瘤大小、淋巴结转移情况和是否远处转移,并采集患者5~10年内生存随访信息。OS为从患者确诊到死亡的时间,最后一次随访时患者的生存情况纳入统计。另选取48例乳腺良性肿瘤和48例正常乳腺组织作为对照组。本实验经过南京医科大学医学伦理委员会批准和患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 组织芯片制备

所有标本均以4%中性缓冲甲醛溶液固定24 h,

常规石蜡包埋、HE染色。观察所有乳腺组织的HE切片,确定典型的病变部位,并做好标记。应用Tissue Microarray System Quick Ray(UNITMA公司,韩国)制作乳腺癌组织芯片,核心组织直径为2 mm,设计的组织阵列为6×10。制作完成的组织芯片蜡块以每张厚度3 μm连续切片,贴附于Thermo免疫组化防脱黏附载玻片上制作成组织芯片。

1.2.2 免疫组化(IHC)染色(二步法)

一抗制备:兔抗人TROP2单克隆抗体原液(Abcam公司,英国),稀释比例为1:500;兔抗人VEGFR2多克隆抗体原液(北京中杉金桥),稀释比例为1:250。

免疫组化染色采用二步法,参照文献^[13],按Envision™ peroxidase kit(Dako公司,丹麦)试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 免疫组化染色结果判断

TROP2和VEGFR2表达水平评分采用半定量H-score法。根据阳性表达强度分为4个级别,无色为0分,黄色为1分,棕黄色为2分,深棕色为3分;取4个表达强度相对应的视野,计算阳性细胞百分比,得出一个平均阳性细胞比,两者得分相乘。最小评分为“0”(无染色),最大评分为“300”(100%阳性细胞乘以3+染色强度)。利用X-tile软件对数据进行分析,依据乳腺癌患者的生存预后情况,将TROP2和VEGFR2表达情况分为高表达(+)和低或无表达(-),计算出cut off值。TROP2的IHC评分在0~125分为低或无表达,126~300分为高表达;VEGFR2的IHC评分在0~120分为低或无表达,121~300分为高表达。

1.3 统计学方法

所有数据分析采用SPSS18.0统计软件。利用X-tile软件计算出cut-off值,再将IHC染色结果(TROP2和VEGFR2共同表达水平)分成4组:TROP2和VEGFR2共同高表达组、TROP2高表达VEGFR2低表达组、TROP2低表达VEGFR2高表达组、TROP2和VEGFR2共同低表达组,不同组别间的比较采用独立样本 t 检验或者卡方检验($T < 1$ 或者 $n < 40$,用Fisher确切概率法检验),患者的生存预后分析采用Kaplan-Meier方法,Log-rank检验用来比较不同组别间的生存曲线,Cox回归模型用来对变量间的单因素和多因素危险值进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TROP2和VEGFR2蛋白在乳腺癌中的表达

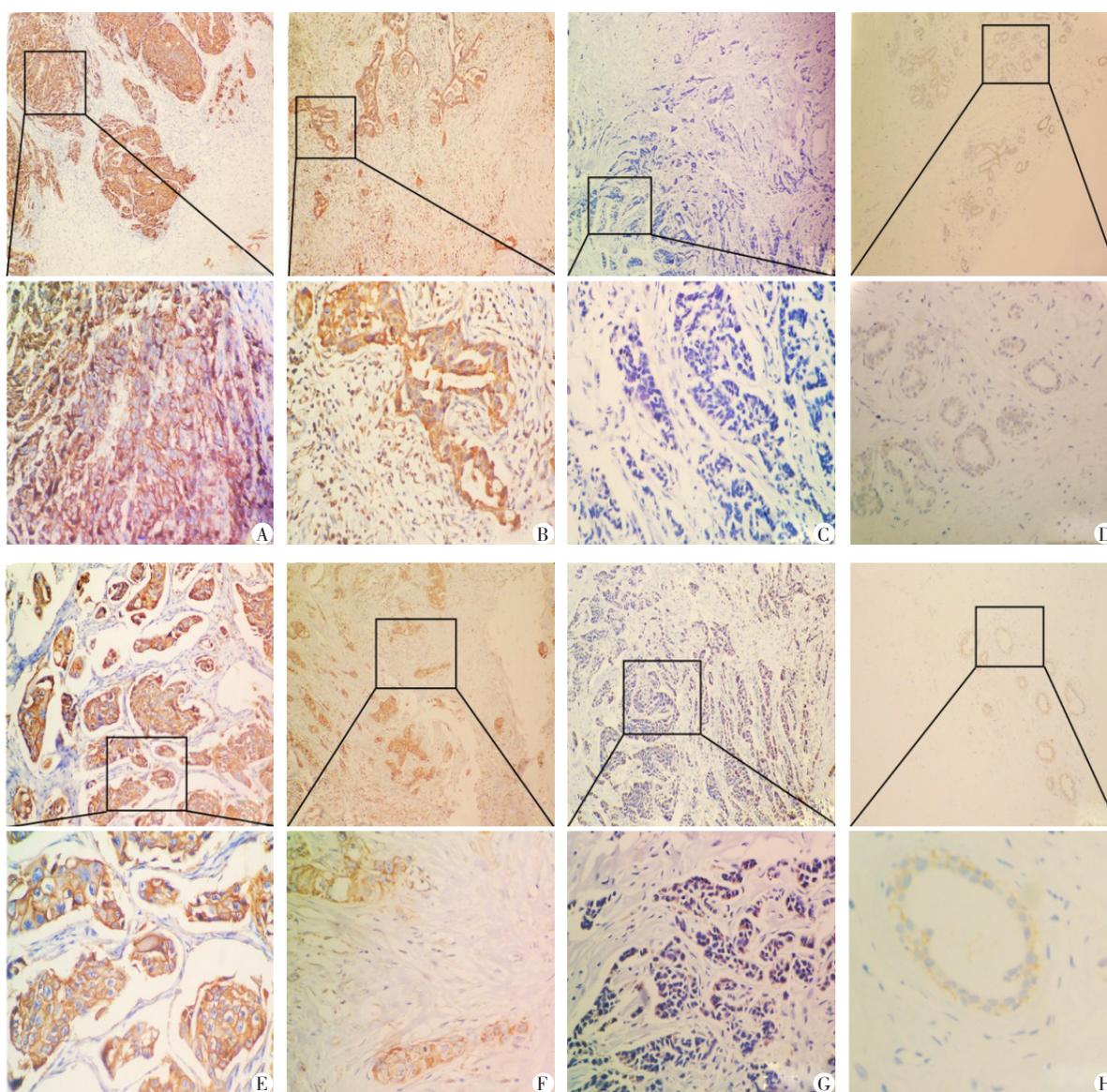
免疫组化染色显示TROP2在乳腺癌细胞膜和

细胞质中都有表达,VEGFR2在乳腺癌细胞质中表达,呈棕黄色染色(图1)。TROP2在三阴性乳腺癌中阳性表达率为70.19%(106/151),高于非三阴性乳腺癌(54.74%,75/137)、乳腺良性肿瘤(18.75%,9/48)和正常乳腺组织(12.5%,6/48)。VEGFR2在三阴性乳腺癌中的阳性表达率为45.03%(68/151),高于非三阴性乳腺癌(32.85%,45/137)、乳腺良性肿瘤(27.08%,13/48)和正常乳腺组织(25.00%,12/48),差异均有统计学意义(P 均 < 0.05 ,表1)。三阴性乳腺癌中TROP2和VEGFR2共同阳性表达率为30.46%(46/151),高于非三阴性乳腺癌(21.17%,29/

137)、乳腺良性肿瘤(10.42%,5/48)和正常乳腺组织(8.33,4/48),差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

2.2 TROP2和VEGFR2的表达与三阴性乳腺癌临床病理因素之间的关系

对151例三阴性乳腺癌组织标本中TROP2和VEGFR2的蛋白表达情况和临床病理资料进行分析。结果显示,三阴性乳腺癌组织中TROP2阳性表达、VEGFR2阳性表达,以及TROP2和VEGFR2蛋白共同高表达与组织学分级($\chi^2=31.099, P < 0.001$)、临床分期($\chi^2=18.918, P < 0.001$)、远处转移($\chi^2=9.241, P=0.026$)有相关性,与患者年龄、肿块



A:低分化三阴性乳腺癌TROP2(IHC评分:280分);B:高分化三阴性乳腺癌TROP2(IHC评分:160分);C:乳腺良性肿瘤Trop2(IHC评分:0分);D:正常乳腺组织TROP2(IHC评分:40分);E:低分化三阴性乳腺癌 VEGFR2(IHC评分:290分);F:高分化三阴性乳腺癌 VEGFR2(IHC评分:150分);G:乳腺良性肿瘤 VEGFR2(IHC评分:0分);H:正常乳腺组织 VEGFR2(IHC评分:20分),低倍镜:×40,高倍镜:×400。

图1 免疫组化检测乳腺癌组织中TROP2和VEGFR2蛋白表达

Figure 1 Expressions of TROP2 and VEGFR2 protein in breast cancers by IHC

表1 TROP2和VEGFR2蛋白在乳腺癌组织中的表达

Table 1 Expressions of TROP2 and VEGFR2 in breast cancers [n(%)]

组织类型	例数	TROP2表达				VEGFR2表达				TROP2 ⁺ VEGFR2 ⁺	χ ² 值	P值
		低或无(-)	高(+)	χ ² 值	P值	低或无(-)	高(+)	χ ² 值	P值			
三阴性乳腺癌	151	45(29.81)	106(70.19)	—	—	83(54.97)	68(45.03)	—	—	46(30.46)	—	—
非三阴性乳腺癌	137	62(45.26)	75(54.74)	7.347	0.007	92(67.15)	45(32.85)	4.474	0.034	29(21.17)	8.239	0.041
乳腺良性肿瘤	48	39(81.25)	9(18.75)	39.522	<0.001	35(72.92)	13(27.08)	4.862	0.027	5(10.42)	49.676	<0.001
正常乳腺组织	48	42(87.5)	6(12.50)	49.279	<0.001	36(75.00)	12(25.00)	6.080	0.014	4(8.33)	57.641	<0.001

χ²和P值分别与三阴性乳腺癌比较。

大小、是否绝经、淋巴结是否转移没有明确相关性(表2)。

2.3 TROP2和VEGFR2蛋白高表达与三阴性乳腺癌患者生存预后相关性分析

利用单因素Cox回归分析模型对三阴性乳腺癌患者5年生存率与TROP2和VEGFR2蛋白表达的相关性以及三阴性乳腺癌患者的临床病理资料进行分析。结果显示,三阴性乳腺癌患者的不良生存预

后与TROP2和VEGFR2蛋白共同阳性表达(HR=2.011, 95%CI: 1.069~8.009, P < 0.001)、临床分期(HR=2.291, 95%CI: 1.526~3.316, P < 0.001)、肿瘤大小(HR=8.920, 95%CI: 5.416~14.281, P < 0.001)、远处转移(HR=6.356, 95%CI: 3.618~16.734, P < 0.001)有相关性(表3)。多因素Cox回归模型分析结果显示, TROP2和VEGFR2蛋白共同阳性表达(HR=1.623, 95%CI: 1.324~2.116, P=0.026)、临床分期

表2 三阴性乳腺癌中TROP2和VEGFR2蛋白表达与临床病理因素的关系

Table 2 The relationship between the expressions of TROP2 and VEGFR2 and clinicopathological factors in TNBC [n(%)]

临床病理因素	TROP2 ⁺ VEGFR2 ⁺ (n=46)	TROP2 ⁻ VEGFR2 ⁻ (n=60)	TROP2 ⁺ VEGFR2 ⁻ (n=22)	TROP2 ⁻ VEGFR2 ⁺ (n=23)	χ ² 值	P值
年龄(岁)					0.157	0.984
≤60	19(31.67)	24(40.00)	8(13.33)	9(15.00)		
>60	27(29.67)	36(39.56)	14(15.38)	14(15.38)		
组织学分级					31.099	<0.001
I	5(16.67)	4(13.33)	5(8.06)	11(36.67)		
II	19(32.20)	25(42.37)	7(11.86)	8(13.56)		
III	22(35.48)	31(50.00)	10(33.33)	4(6.45)		
绝经					0.039	0.998
是	25(30.86)	32(39.51)	12(14.81)	12(14.81)		
否	21(30.00)	28(40.00)	10(14.29)	11(15.71)		
临床分期					18.918	<0.001
0+ I + II	15(24.59)	16(26.23)	8(8.89)	16(26.23)		
III +IV	31(34.44)	44(48.89)	10(14.49)	7(7.78)		
T分期					0.525	0.913
T _{is} + T ₁ + T ₂	21(30.43)	26(37.68)	14(22.95)	12(17.39)		
T ₃ + T ₄	25(30.49)	34(41.46)	12(14.63)	11(13.41)		
N分期					11.378	0.251
pN ₀	4(17.39)	7(30.43)	8(34.78)	4(17.39)		
pN ₁	10(33.33)	11(36.67)	4(13.33)	5(16.67)		
pN ₂	3(8.57)	19(54.29)	5(14.29)	8(22.86)		
pN ₃	19(35.85)	23(43.40)	5(9.43)	6(11.32)		
M分期					9.241	0.026
M ₀	7(12.06)	22(37.93)	7(7.52)	14(24.14)		
M ₁	39(41.94)	38(40.86)	15(25.86)	9(9.68)		

(HR=1.368, 95%CI: 1.192~2.361, P=0.031)、远处转移(HR=5.764, 95%CI: 4.686~9.634, P < 0.01)是三阴性乳腺癌的独立预后因素。Kaplan-Meier 和 Log-rank 方法分析三阴性乳腺癌患者生存曲线结果显示, TROP2和VEGFR2蛋白共同高表达三阴性乳腺癌患者的总体生存时间明显低于TROP2和VEGFR2蛋白同时低表达或无表达患者的总体生存时间(图2)。

3 讨论

现代医学治疗肿瘤的基础是肿瘤分子分型, 采用化疗、放疗和分子靶向治疗相结合的治疗方法, 而三阴性乳腺癌对于化疗、放疗都不敏感, 且缺乏特异性的分子靶点, 目前没有有效的分子靶向药物^[14]。复发转移性 TNBC 患者的总生存期仅为1~2年^[15]。所以寻找三阴性乳腺癌新的治疗靶点是目前亟待解决的问题。

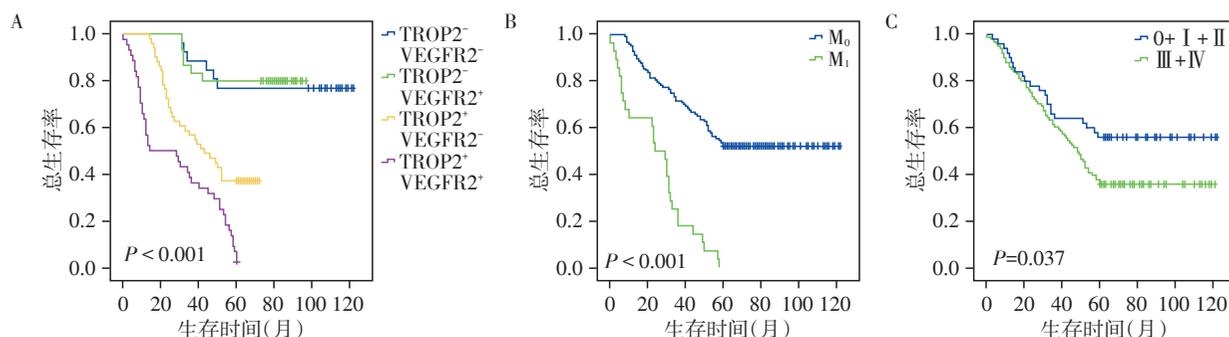
TROP2 首先发现于胚胎发育的胎盘滋养层细胞表面, 在人滋养层上皮细胞中高表达。有研究发现 TROP2 在胃癌、口腔上皮鳞状细胞癌、胰腺癌等上皮来源的恶性肿瘤中高表达^[13, 16-17], 在女性生殖

系统恶性肿瘤如卵巢癌^[18]、宫颈癌以及男性前列腺癌中也高表达^[19]。但 TROP2 在正常组织中低表达或者不表达。研究表明, TROP2 是一种细胞表面钙调节信号蛋白, 调节细胞内的钙信号转导, 与人体多种肿瘤的发生、发展有关^[11-12]。VEGFR2 是 VEGF 的受体, 它与配体 VEGF 结合后通过一系列调控机制促进血管内皮细胞分裂、增殖、迁移, 从而在肿瘤血管生成中发挥重要作用, 是公认的肿瘤血管生成最重要的影响因子, 在多种实体肿瘤中均高表达。

本文结果显示, 三阴性乳腺癌中 TROP2 阳性表达率、VEGFR2 阳性表达率, 以及 TROP2 和 VEGFR2 共同阳性表达率均明显高于非三阴性乳腺癌、乳腺良性肿瘤和正常乳腺组织, 差异具有统计学意义。通过对三阴性乳腺癌患者的临床病理资料分析, 发现三阴性乳腺癌组织中 TROP2 阳性表达、VEGFR2 阳性表达, 以及 TROP2 和 VEGFR2 的共同高表达均与患者的组织学分级、临床分期、远处转移相关。多因素 Cox 回归模型分析结果显示, TROP2 和 VEGFR2 共同高表达是三阴性乳腺癌的独立预后因素。TROP2 和 VEGFR2 共同阳性表达患者的 OS 明显低

表3 三阴性乳腺癌患者生存预后情况的单因素和多因素 Cox 回归分析
Table 3 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors for overall survival in TNBC

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	P值	95%CI	HR	P值	95%CI
TROP2+VEGFR2 表达(低和无 vs. 高)	2.011	<0.001	1.069~8.009	1.623	0.026	1.324~2.116
年龄(≤60岁 vs. >60岁)	1.031	0.768	0.667~1.537	—	—	—
组织学分级(I vs. II vs. III)	1.015	0.911	0.521~1.052	—	—	—
绝经前后比较	0.829	0.541	0.492~1.374	—	—	—
临床分期(0+ I + II vs. III + IV)	2.291	<0.001	1.526~3.316	1.368	0.031	1.192~2.361
T分期(T ₀ +T ₁ +T ₂ vs. T ₃ +T ₄)	8.920	<0.001	5.416~14.281	—	—	—
N分期(pN ₀ vs. pN ₁ vs. pN ₂ vs. pN ₃)	0.761	0.421	0.519~1.192	—	—	—
M分期(M ₀ vs. M ₁)	6.356	<0.001	3.618~16.734	5.764	<0.001	4.686~9.634



A: 依据 TROP2 和 VEGFR2 共同表达情况进行生存分析; B: 依据远处转移情况进行生存分析; C: 依据临床分期进行生存分析。

图2 Kaplan-Meier 和 Log-rank 方法分析乳腺癌患者生存曲线

Figure 2 Analysis of survival of breast cancer patients by Kaplan-Meier and Log-rank methods

于两者共同阴性表达的患者。本研究结果提示TROP2和VEGFR2可以作为三阴性乳腺癌新的分子靶点,可用于评价患者的预后。

TROP2在肿瘤中介导的信号通路机制尚不完全明确。有研究表明,TROP2蛋白丝氨酸位点在蛋白激酶C作用下磷酸化^[20],激活丝裂原活化蛋白激酶途径(MAPK),从而促进细胞周期进程^[21]。TROP2与Integrin β -1、Talin蛋白形成复合物共同增强局部黏着斑激酶FAK的作用,通过降低肿瘤细胞之间的黏附力来促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[21]。所以,TROP2与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关。VEGF是促血管生成因子,VEGFR2在VEGF的信号转导及血管内皮生成中起主导作用^[22]。目前已发现酪氨酸激酶受体介导VEGFR2的信号转导途径,VEGFR2磷酸化位点的磷酸化可激活MAPK/ERK的级联反应,从而介导血管内皮细胞的增殖^[23],并可通过FAK通路调控肿瘤细胞的扩散^[24-26]。通过对TROP2和VEGFR2相关信号通路分析,可以发现两者都可介导MAPK通路和FAK通路,从而调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。

目前没有文献报道TROP2和VEGFR2的表达是否与内分泌因素有关。本研究TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的阳性表达率高于非三阴性乳腺癌,推测TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中的表达可能受到激素水平等的影响,这有待于进一步研究探讨。

综上所述,TROP2和VEGFR2在三阴性乳腺癌中高表达,与组织学分级、临床分期和远处转移相关,是三阴性乳腺癌的独立预后因素,提示TROP2和VEGFR2可以作为三阴性乳腺癌新的分子靶点。本实验室已制备抗人TROP2单克隆抗体,可以特异性识别肿瘤的TROP2抗原^[17],有望用于三阴性乳腺癌的免疫治疗和靶向治疗。

[参考文献]

[1] 王丽娜,张崇建,李连方,等. 三阴性乳腺癌表柔比星和环磷酰胺联合紫杉醇周疗新辅助化疗临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(3):211-215

[2] Millis SZ, Gatalica Z, Winkler J, et al. A Predictive biomarker profiling of > 6000 breast cancer patients shows heterogeneity in TNBC, with treatment implications [J]. Clin Breast Cancer, 2015, 15(6):473-813

[3] 朱明华,阳泽龙,胡朔枫,等. 三阴性乳腺癌临床病理特征及其与预后的关系[J]. 空军医学杂志,2015,45(2):89-91

[4] Li CY, Zhang S, Zhang XB, et al. Clinicopathological and

prognostic characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) in Chinese patients: a retrospective study [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6):3779-3784

[5] Liao HY, Zhang WW, Sun JY, et al. The clinicopathological features and survival outcomes of different histological subtypes in triple-negative breast cancer [J]. J Cancer, 2018, 9(2):296-303

[6] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry [J]. Cancer, 2007, 109(9):1721-1728

[7] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15):2568-2581

[8] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study [J]. JAMA, 2006, 295(21):2492-2502

[9] Latest advances in breast cancer. Abstracts of the VIII madrid breast cancer conference. Madrid, Spain. June 24-26, 2009 [J]. Breast Cancer Res, 2009, 11(Suppl 1):P1-33, S1-22

[10] Lin JC, Wu YY, Wu JY, et al. TROP2 is epigenetically inactivated and modulates IGF-1R signalling in lung adenocarcinoma [J]. EMBO Mol Med, 2012, 4(6):472-485

[11] 蒯兴旺,黄晓辰,唐奇,等. TROP2对胃癌细胞耐药性的影响及机制研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(7):885-891

[12] 徐亚如,周荧,唐奇,等. 靶向Trop-2 CAR-T细胞的制备及其体外对卵巢癌细胞杀伤作用的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(6):653-658

[13] Zhao W, Zhu H, Zhang S, et al. Trop2 is overexpressed in gastric cancer and predicts poor prognosis [J]. Ontotarget, 2016, 7(5):6136-6145

[14] Son S, Shin S, Rao NV, et al. Anti-Trop2 antibody-conjugated bioreducible nanoparticles for targeted triple negative breast cancer therapy [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 110:406-415

[15] Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, et al. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy [J]. Cancer, 2015, 121(1):8-16

[16] Tang G, Tang Q, Jia L, et al. High expression of TROP2 is correlated with poor prognosis of oral squamous cell carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(10):1606-1612

[17] 梁洁,刘琼琼,张慧林,等. 抗人滋养层细胞表面抗原-2单抗的制备及免疫学特性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2011,31(5):645-650

(下转第1471页)

括病毒和细菌间、多种病毒间、多种细菌间混合感染。由于多重病原体感染人体,可能形成复杂的致病机制,增加了病毒变异的风险,因此更应重视混合感染的问题^[12]。不同于云南省呼吸道混合感染情况以MP合并其他病原为主^[12],武汉市以ADV合并感染多见^[13],南京市主要是SP合并其他病原感染,提示一直以来FRS感染优先考虑病毒感染的同时,也要重视SP感染,针对相似临床表现的病例应加强病原的全面监测与检测,以便采取合理治疗措施。本次监测中,HMPV、HBoV等病毒有少量检出,由于对这些呼吸道病毒的监测时间不长,阳性样本数较少,因此,对它们在南京地区的流行规律还有待进一步研究。

通过对南京市常见呼吸道病原的研究,初步揭示了近两年南京市FRS的病原谱及各病原流行特征。接下来,需进一步完善和深入监测工作,提高南京市呼吸道病原监测能力,为临床诊疗和防控策略的制定提供帮助和依据。

【参考文献】

[1] Sandrock CE. Severe febrile respiratory illnesses as a cause of mass critical care[J]. *Respir Care*, 2008, 53(1): 40-53

[2] 董晓春,李琳,李佳萌,等. 天津市发热呼吸道症候群不同类型样本的病毒病原特征分析[J]. *华南预防医学*, 2013, 39(3): 43-46

[3] 杨玫,孟蕾,牛丽霞,等. 2010—2015年甘肃省发热呼吸道症候群病原体监测结果[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(9): 42-45

[4] 孙海波,于伟,王璐璐,等. 辽宁省发热伴呼吸道症候群病原谱及流行特征[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(6):

997-1000

[5] Guo RN, Zheng HZ, Li JS, et al. A population-based study on incidence and economic burden of influenza-like illness in South China, 2007[J]. *Public Health*, 2011, 125(6): 389-395

[6] 李翔,方斌,叶国军,等. 武汉市2012—2015年发热呼吸道症候群监测病例病毒检测结果分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(8): 833-836

[7] 王昕,房师松,彭博,等. 深圳市流感样病例感染常见呼吸道病毒的流行特征分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2015, 22(3): 165-169

[8] 向星宇,张红,高立冬,等. 湖南省2012—2014年发热呼吸道症候群哨点监测结果及分析[J]. *实用预防医学*, 2016, 23(12): 1419-1423

[9] 李璐,王玉月,史伟峰,等. 常州地区儿童呼吸道感染病原体的流行病学分析[J]. *临床检验杂志*, 2013, 31(3): 233-234

[10] Cebeý-Lopez M, Herberg J, Pardo-Seco J, et al. Viral co-infections in pediatric patients hospitalized with lower tract acute respiratory infections[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136526

[11] 陈小琴,冯东举,姚堃. 340例儿童急性呼吸道感染常见病毒病原的检测[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(12): 1756-1759

[12] 黄正洪,曹研. 呼吸道混合感染病因分析在临床诊治中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(8): 1012-1013

[13] 占建波,方斌,杨红梅,等. 2015年湖北省武汉市发热呼吸道症候群病原谱研究[J]. *实用预防医学*, 2017, 24(8): 922-924

【收稿日期】 2019-06-19

(上接第1458页)

[18] 刘金荣,白璐月,唐奇,等. 全人源抗Trop-2 IgG的制备及对卵巢癌细胞生物特性的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(3): 280-286

[19] 黄华艺. TROP2与肿瘤的关系及其作为肿瘤治疗靶点的价值[J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(12): 860-863

[20] 崔倪,李明,倪劲松,等. 过表达TROP2对细胞增殖及迁移能力的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(6): 879-882

[21] 于群,苗庆芳. 抗肿瘤药物靶点Trop2研究进展[J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(4): 353-357

[22] 屈中玉,陶海云,李印,等. CTLA-4及VEGFR2在乳腺癌中的表达与病理分级的相关性[J]. *临床心身疾病杂志*, 2017, 23(4): 1-4

[23] Liu J, Agarwal S. Mechanical signals activate vascular en-

dothelial growth factor receptor-2 to upregulate endothelial cell proliferation during inflammation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1215-1221

[24] Masson-Gadais B, Houle F, Laferriere J, et al. Integrin α -phavbeta3, requirement for VEGFR2-mediated activation of SAPK2/p38 and for Hsp90-dependent phosphorylation of focal adhesion kinase in endothelial cells activated by VEGF[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2003, 8(1): 37-52

[25] Chen SH, Murphy DA, Lassoued W, et al. Activated STAT3 is a mediator and biomarker of VEGF endothelial activation[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(12): 1994-2003

[26] Markman B, Dienstmann R, Tabernero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway - beyond rapalogs[J]. *Oncotarget*, 2010, 1(7): 530-543

【收稿日期】 2019-07-16