

食管癌组织分子标记物表达与临床病理特征及患者预后的关联性分析

李雪¹, 韩丹², 李若潮¹, 郭真真¹, 聂丹¹

1. 解放军总医院第二医学中心, 北京 100086; 2. 联勤保障部队第九二〇医院, 云南 昆明 650000

【摘要】目的 分析食管癌组织分子标记物 G 蛋白信号调控因子 2 (GPSM2)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、程序性死亡分子 1 (PD-1) 表达与临床病理特征及患者预后的关联性。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月解放军总医院收治的 214 例食管癌患者, 术中取癌组织与癌旁组织, 采用免疫组织化学法检测 GPSM2、PI3K、PD-1 表达并对比差异, 进一步分析 GPSM2、PI3K、PD-1 表达与临床病理特征, 对比 GPSM2、PI3K、PD-1 表达在不同预后患者中的差异并分析与预后关系。**结果** 食管癌组中 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率均高于癌旁组织组 ($P < 0.05$); GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率在食管癌组不同淋巴结转移及不同临床分期中的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 随访 1 年, 214 例患者复发 82 例 (38.32%), 未复发 132 例 (61.68%), 复发组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率高于未复发组 ($P < 0.05$); 214 例患者存活 192 例 (89.72%), 死亡 22 例 (10.28%), 死亡组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率高于存活组 ($P < 0.05$); 214 例患者总生存期 (11.62 ± 1.19) 个月, Kaplan-Meier 生存分析显示, GPSM2、PI3K、PD-1 阴性表达患者总生存期长于阳性表达患者 ($P < 0.05$)。**结论** GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达水平与食管癌生存预后相关, 可作为临床诊治参考指标。

【关键词】 食管癌; G 蛋白信号调控因子 2; 磷脂酰肌醇 3 激酶; 程序性死亡分子 1; 病理

【中图分类号】 R735.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0109-05

Correlation analysis between the expression of molecular markers in esophageal cancer tissue and the clinical pathological characteristics and prognosis of patients LI Xue¹, HAN Dan², LI Ruochao¹, GUO Zhen-zhen¹, NIE Dan¹ 1. Second Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100086, China; 2. The 920th Hospital of Joint Logistic Support Force, Kunming 650000, China

【Corresponding author】 NIE Dan

【Abstract】Objective To analyze the correlation between the expressions of molecular markers such as G protein signaling regulator 2 (GPSM2), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and programmed cell death ligand 1 (PD-1) in esophageal cancer tissues and the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with esophageal cancer. **Methods** Two hundred fourteen patients with esophageal cancer in PLA General Hospital from June 2020 to June 2023 were selected. The cancer tissues and adjacent tissues were collected during surgery. The expressions of GPSM2, PI3K and PD-1 were detected by immunohistochemistry. Differences in the expressions of the molecular markers between esophageal cancer tissues and adjacent tissues were compared. The expressions of GPSM2, PI3K and PD-1 and clinicopathological characteristics were further analyzed. The differences in expressions of GPSM2, PI3K and PD-1 in patients with different prognosis status were compared and the relationship with prognosis was analyzed. **Results** The positive expression rates of GPSM2, PI3K and PD-1 in the esophageal cancer tissues were higher than those in the adjacent tissues ($P < 0.05$). There were statistical differences in positive expression rates of GPSM2, PI3K and PD-1 among different lymph node metastases and different clinical stages in the esophageal cancer group ($P < 0.05$). All 214 patients were followed up for 1 year. There were 82 patients (38.32%) with recurrence and 132 patients (61.68%) with non-recurrence. The positive expression rates of GPSM2, PI3K

- [14] Ota K, Dambaeva S, Kim MW, et al. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(11):3188-3199.
- [15] Sirbe C, Rednic S, Grama A, et al. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):9784.
- [16] Radin M, Barinotti A, Cecchi I, et al. Thrombin generation assay and lupus anticoagulant synergically distinguish populations of patients with antiphospholipid antibodies[J]. J Clin Pathol, 2023, 76(12):839-846.
- [17] Peterson LK, Willis R, Harris EN, et al. Antibodies to Phosphatidylserine/Prothrombin Complex in Antiphospholipid Syndrome: Analytical and Clinical Perspectives[J]. Adv Clin Chem, 2016, 73:

1-28.

- [18] Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis[J]. Biomolecules, 2019, 9(11):649.
- [19] Aggarwal A, Yadav AK, Ramachandran R, et al. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(6):483-489.
- [20] Li C, Chen P, Duan X, et al. Bioavailable 25(OH)D but Not Total 25(OH)D Is an Independent Determinant for Bone Mineral Density in Chinese Postmenopausal Women[J]. EBio Medicine, 2017, 15:184-192.

(收稿日期:2024-04-26;修回日期:2024-07-20)

(本文编辑:林 赞)

and PD-1 in the recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). Among the 214 patients, 192 survived (89.72%) and 22 died (10.28%). The positive expression rates of GPSM2, PI3K and PD-1 were significantly higher in the death group than those in the survival group ($P < 0.05$). The overall survival time of 214 patients was 11.62 ± 1.19 months. Kaplan-Meier survival analysis showed that the overall survival times of patients with negative GPSM2, PI3K and PD-1 expressions were significantly longer than those of patients with positive expressions ($P < 0.05$). **Conclusions** The positive expression levels of GPSM2, PI3K and PD-1 are related to the survival prognosis of esophageal cancer patients. These proteins can be used as reference indicators for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Esophageal cancer; G protein signaling regulator 2; Phosphatidylinositol 3-kinase; Programmed cell death ligand 1; Pathology

食管癌的发病始于食管黏膜上皮组织,为常见恶性肿瘤类型^[1]。中国是食管癌高发区,近年来其发病率及死亡率虽逐年降低,但仍严重危害人民身体健康^[2]。早期食管癌常无明显症状,大多数患者在确诊时已经进展到中、晚期,疗效不佳。目前,放、化疗、手术等综合治疗方法虽能较好地控制疾病,但部分患者仍然存在复发和远处转移等问题,严重影响了疾病恢复^[3]。因此,寻找适宜的分子标记物,探索其与肿瘤进展及预后的相关性,对预测食管癌的预后及疗效有重要意义。G 蛋白信号调节因子 2(G-protein signaling modulator 2, GPSM2)是一种内源性的转录调控分子,可以通过改变 G 蛋白结构将胞外信号高效的传递到胞内,与细胞生长、分化密切相关,在肿瘤发生发展过程中发挥着重要作用^[4]。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)是调节细胞周期的关键因子,可促进血管新生,参与多种肿瘤的发生发展^[5]。程序性死亡分子-1(programmed cell death ligand 1, PD-1)作为一种被广泛认可的免疫抑制性检验点,其活化后可促进 CD4⁺、CD8⁺T 细胞的产生,并且在食管癌中高表达,并且 PD-1 抑制剂对食管癌具有良好的治疗效果^[6]。本研究分析食管癌患者组织 GPSM2、PI3K、PD-1 表达及与临床病理特征的关系,为食管癌的早诊治及预后评价提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月至 2023 年 6 月解放军总医院收治的 214 例食管癌患者。纳入标准:①符合食管癌^[7]诊断标准;②术中留取癌旁癌组织组织和癌组织标本;③初次诊断,且患者未曾接受任何抗肿瘤治疗;④患者知情同意。排除标准:①患有风湿性疾病、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;②患有其他性传播疾病;③恶性肿瘤;④哺乳期或妊娠期患者;⑤严重肝肾功能不全;⑥心脑血管疾病;⑦合并反流性食管炎、食管畸形。所有患者中男 128 例,女 86 例;年龄(62.47 ± 7.76)

岁;病理类型中非鳞癌 72 例,鳞癌 142 例;肿瘤临床分期中 I~II 期 137 例,III 期 77 例;淋巴结转移有 76 例,无 138 例。

1.2 方法

1.2.1 癌组织与癌旁组织 GPSM2、PI3K、PD-1 表达检测 应用免疫组化技术以进行检测,所有操作均按照试剂盒提供的说明书指导:首先将采集的样本置于 4% 甲醛溶液中进行固定,利用自动脱水机实施脱水处理。样本经液态石蜡包埋,逐步水化处理。样本置入 3% H₂O₂ 溶液中,在常温下密封处理,持续 15 分钟后,废弃 H₂O₂ 溶液。采用磷酸盐缓冲液进行冲洗,共进行三次,每次冲洗时长为 5 分钟。在孵育阶段,样本在室温下与 5% 羊血清共同孵育 30 分钟,并进行封闭处理,随后,移除血清,并引入稀释于磷酸缓冲液中的 GPSM2、PI3K、PD-1 单克隆抗体,进行过夜孵育,孵育温度维持在 4℃。次日清洗步骤包括:移除一抗后,以磷酸盐缓冲液冲洗三次,每次 5 分钟;随后,加入稀释后的二抗,并在 37℃ 下孵育 30 分钟;移除二抗后,继续用磷酸盐缓冲液清洗三次,每次 5 分钟;接着加入 DAB 溶液进行染色,避光处理 3~5 分钟,待染色效果满意后,以磷酸盐缓冲液终止反应;细胞系采用苏木精进行再染,时长为 1~2 分钟;最后,通过梯度脱水透明处理,并使用中性树脂进行封片。

1.2.2 结果判定标准^[6] 阳性表达的判定标准包括两个方面:①染色强度量化方式:无色样本为 0 分,淡黄色样本为 1 分;棕黄色样本为 2 分;棕褐色样本为 3 分。②阳性表达率量化方式:阳性细胞所占比例低于 10%,评分为 1 分;阳性细胞所占比例 10%~50%,评分为 2 分;超过 50% 的阳性细胞比例,评分为 3 分。将染色强度与阳性表达率评分相乘,得出的乘积若不低于 3 分,即判定为阳性表达;若乘积低于 3 分,则判定为阴性表达。

1.3 观察指标 ①比较食管癌组和癌旁组织组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率。②比较食管癌组不同临床病理特征者 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率差异。③不同预后患者中 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率差异。④Kaplan-Meier 生存分析法分析癌

【基金项目】中央保健科研课题项目(编号:2020YB16)

【通讯作者】聂丹

组织 GPSM2、PI3K、PD-1 与预后的关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 统计学软件分析数据。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验;Kaplan-Meier 生存分析法分析癌组织 GPSM2、PI3K、PD-1 与预后的关系。 $P<0.05$

表 1 食管癌组和癌旁组织组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率比较 [n(%)]

组别	n	GPSM2		PI3K		PD-1	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
食管癌组	214	156(72.90)	58(27.10)	134(62.62)	80(37.38)	99(46.26)	115(53.74)
癌旁组织组	214	99(46.26)	115(53.74)	73(34.11)	141(65.89)	44(20.56)	170(79.44)
χ^2		31.522		34.813		31.768	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

2.2 食管癌组不同临床病理特征者 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率比较 GPSM2、PI3K、PD-1

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管癌组和癌旁组织组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率比较 食管癌组中 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率均高于癌旁组织组($P<0.05$)。见表 1。

阳性表达率在不同淋巴结转移及不同临床分期中的比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征者 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率比较 [n(%)]

项目		<i>n</i>	GPSM2 阳性(<i>n</i> = 156)	PI3K 阳性(<i>n</i> = 134)	PD-1 阳性(<i>n</i> = 99)
性别	男	128	93 (72.66)	78 (60.94)	58 (45.31)
	女	86	63 (73.26)	56 (65.12)	41 (47.67)
年龄	≤60 岁	96	66 (68.75)	58 (60.42)	42 (43.75)
	>60 岁	118	90 (76.27)	76 (64.41)	57 (48.31)
病理类型	非鳞癌	72	50 (69.44)	46 (63.89)	30 (41.67)
	鳞癌	142	106 (74.65)	88 (61.97)	69 (48.59)
临床分期	I ~ II 期	137	92 (67.15) *	76 (55.47) *	51 (37.23) *
	III 期	77	64 (83.12)	58 (75.32)	48 (62.34)
淋巴结转移	无	76	38 (50.00) *	29 (38.16) *	20 (26.32) *
	有	138	118 (85.51)	105 (76.09)	79 (57.25)
肿瘤位置	颈胸上段	98	70 (71.43)	58 (59.18)	47 (47.96)
	胸中下段	116	86 (74.14)	76 (65.52)	52 (44.83)
肿瘤直径	≥4cm	118	82 (69.49)	74 (62.71)	56 (47.46)
	<4cm	96	74 (77.08)	60 (62.50)	43 (44.79)
分化程度	低分化	124	87 (70.16)	82 (66.13)	62 (50.00)
	中高分化	90	69 (76.67)	52 (57.78)	37 (41.11)

* $P<0.05$

2.3 不同预后患者中 GPSM2、PI3K、PD-1 表达比较 214 例患者均随访 1 年,复发 82 例(38.32%),未复发 132 例(61.68%),复发组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率高于未复发组($P<0.05$)。见表 3。随访 1 年,214 例患者存活 192 例(89.72%),死亡 22 例(10.28%),死亡组 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达

率高于存活组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 癌组织 GPSM2、PI3K、PD-1 与预后的关系

214 例患者总生存期(11.62 ± 1.19)个月,Kaplan-Meier 生存分析显示,GPSM2、PI3K、PD-1 阴性表达患者总生存期显著长于阳性表达患者(log-rank $\chi^2 = 3.969, 5.913, 12.759, P<0.05$)。见图 1~图 3。

表 3 不同复发情况患者中 GPSM2、PI3K、PD-1 表达差异对比 [n(%)]

指标	表达	复发(n=82)	未复发(n=132)	χ^2	P
GPSM2	阳性	68(82.93)	88(66.67)	6.769	0.003
	阴性	14(17.07)	44(33.33)		
PI3K	阳性	42(51.22)	92(69.70)	7.377	0.007
	阴性	40(48.78)	40(30.30)		
PD-1	阳性	50(60.98)	49(37.12)	11.577	0.001
	阴性	32(39.02)	83(62.88)		

表 4 不同生存情况患者中 GPSM2、PI3K、PD-1 表达差异对比 [n(%)]

指标	表达	存活 (n=192)	死亡 (n=22)	χ^2	P
GPSM2	阳性	136 (70.83)	20 (90.91)	4.027	0.045
	阴性	56 (29.17)	2 (9.09)		
PI3K	阳性	115 (59.90)	19 (86.36)	5.907	0.015
	阴性	77 (40.10)	3 (13.64)		
PD-1	阳性	81 (42.19)	18 (81.82)	12.470	<0.001
	阴性	111 (57.81)	4 (18.18)		

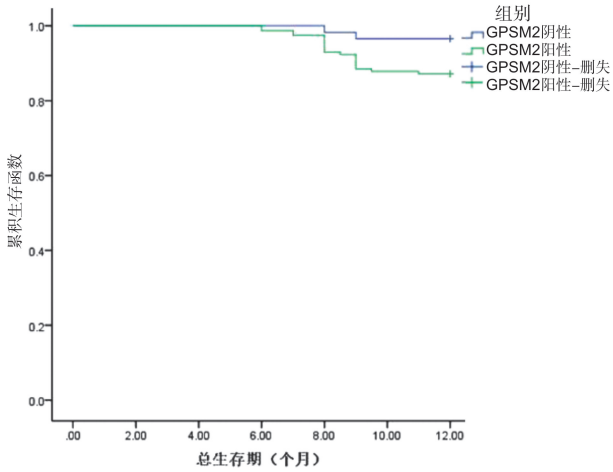


图 1 不同癌组织 GPSM2 表达患者总生存期比较

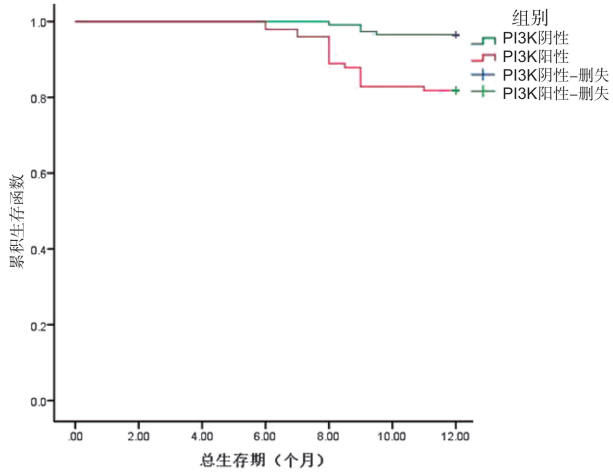


图 2 不同癌组织 PI3K 表达患者总生存期比较

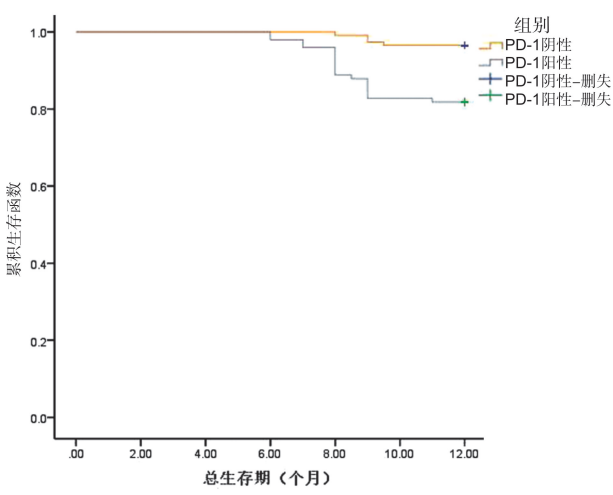


图 3 不同癌组织 PD-1 表达患者总生存期比较

3 讨论

食管癌病因错综复杂性,为多种因素共同作用导致食管鳞状上皮的持续性病变,进而促进癌变过程^[8]。针对早期食管癌患者,通过实施根治性或姑息性切除术,能够获得显著的临床治疗效果,I 期食管癌患者在接受治疗后,其 5 年生存率可高达 90% 左右。然而,对于晚期食管癌患者而言,由于已错失手术治疗的黄金时期,治疗手段仅限于化疗、放疗以及分子靶向治疗等,其 5 年生存率在 30% 左右^[9]。鉴于食管癌确切发病机理尚未彻底明了,加之早期症状不典型,多数患者在确诊时已进展至中晚期,深入研究食管癌的分子发生与发展机制,对于提升临床治疗效果,具有至关重要的意义。

在真核生物细胞中,G 蛋白偶联信号传导路径构成了一个至关重要的分子通讯网络,主要由 G 蛋白、G 蛋白偶联受体以及效应器分子组成,其功能在于配体与 G 蛋白偶联受体结合后,能够迅速触发 G 蛋白的激活,从而启动一系列信号转导级联反应,引发相应信号响应^[10]。相关研究揭示,G 蛋白偶联信号传递被中断,将导致细胞分化被阻断,进而引发细胞的克隆性增殖,加速肿瘤的生成和恶化^[11]。GPSM2 作为一种关键的 G 蛋白偶联受体内源性调节因子,具备与 G 蛋白偶联受体特异性结合的能力,GPSM2 在 G 蛋白偶联信号系统中发挥负性调控作用,其异常表达与肿瘤的发生和发展密切相关,促进了肿瘤的恶性进程^[12]。在探索细胞周期调控的深层次机制中,PI3K 的活化显得尤为关键,该酶通过对二磷酸磷脂酰肌醇至三磷酸磷脂酰肌醇的转化,激活了 PI3K/Akt/mTOR 信号传导途径,进而引发细胞内一系列复杂的生物学响应,细胞周期蛋白的磷酸化水平发生变化,特别是细胞周期中的 G1 期缩短,从而加速了细胞周期的进程;进一步地,PI3K 的活化导致其下游关键效应分子 Akt 的磷酸化,Akt 在磷酸化后能够与 PIP3 结合,并转移至细胞膜上,激活了 Akt,增强了细胞对凋亡的抵抗能力,并且启动了其一系列的下底物,其中包括促进新生血管生成的信号分子,从而促进了肿瘤组织的生长和扩散^[13~15]。近年来,专家们逐步阐明了

PD-1 及 PD-L1 在癌症发展过程中作用。PD-1,作为一种关键的免疫抑制因子,普遍存在于 T 细胞表面,它在控制 T 细胞的活化、增长以及细胞因子的释放上具有积极作用;PD-1 和 PD-L1 的互动能够大幅削弱 T 细胞的杀伤能力,同时降低免疫系统的整体反应程度;在正常生理条件下,PD-1/PD-L1 的路径有助于保持免疫耐受和避免自身免疫疾病的出现,不过,在肿瘤的微环境里,这一路径常常被异常激活,使得肿瘤细胞得以规避免疫系统的监管,从而推动了肿瘤的发展和扩散^[16~18]。本研究结果显示,食管癌组中 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率均高于癌旁组织组,淋巴结转移和临床分期中 GPSM2、PI3K、PD-1 表达具有显著性差异,复发和死亡患者 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率较高, GPSM2、PI3K、PD-1 阴性表达患者总生存期显著长于阳性表达患者,表明 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达水平与食管癌生存预后相关。张继方等^[19]的研究成果揭示, GPSM2 的表达水平与浆液性卵巢癌的发生、子宫内膜癌的晚期阶段及化疗耐药性存在关联。王纯娜等^[20]的研究指出,在乳腺癌根治术后出现复发转移的患者中, PI3K 蛋白质的含量明显较未复发转移者高。庄雪芬等^[21]的研究发现,肝癌组织中 PD-1 的表达有所上升,并且与微血管密度有显著相关性。鉴于此,对于 GPSM2、PI3K、PD-1 高表达的患者,应当给予高度重视,并制定相应的干预策略,以期优化患者的治疗效果和预后。

综上所述,有淋巴结转移及高临床分期的食管癌组织 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达率更高,且 GPSM2、PI3K、PD-1 阳性表达者具有更高的复发率及更低的总生存期,可作为临床诊治参考指标。

【参考文献】

- [1] 张炳兰,张秉强. 上消化道早癌诊断规范化培训在胃镜教学中的实践与思考[J]. 中华医学教育探索杂志, 2023, 22(2): 280-283.
- [2] 曹利锋,马凯,范卡,等. 磁共振成像灌注参数与 COL5A2、Galectin-3 的相关性及对食管癌的诊断价值[J]. 西部医学, 2023, 35(12): 1857-1861.
- [3] 丁青青,李玉娟,闫芳,等. 食管癌患者血清白介素 17、微小核糖核酸 424 水平与临床病理参数和预后的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2024, 21(5): 126-130.
- [4] Yang D, Ji F, Li Y, et al. GPSM2 Serves as an Independent Prognostic Biomarker for Liver Cancer Survival[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820945817.
- [5] Mishra R, Patel H, Alanazi S, et al. PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3464.
- [6] 王献,尚自强,杨冬,等. 食管癌患者外周血中白细胞介素-1 β 和组织中程序性死亡分子 1 的表达对预后的影响及临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(12): 1082-1086.
- [7] Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1[J]. Esophagus, 2019, 16(1): 1-24.
- [8] 洪永贵,胡彦伟,徐露娟,等. 食管癌患者血清 miR-194 水平及癌组织中 KDM5B 表达水平与食管癌临床病理特征的关系[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(11): 41-46, 51.
- [9] 竟慧芳,王瑞立,竟久慧,等. 食管癌术后患者病耻感、心理弹性、自我感受负担与生活质量的相关性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(2): 1-5.
- [10] 魏丹丹,方金满,王明喜,等. 化疗联合免疫治疗局部晚期食管癌疗效及对 Sil-2R、IFN- γ 、TSGF 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(8): 1524-1528.
- [11] 易华,袁宏伟,孙勤暖,等. 肝细胞肝癌组织 GPSM2、GFPT2、SNORA51 mRNA 表达与临床病理特征的关系及对预后的影响研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 733-738, 791.
- [12] Zhou X, Dang S, Jiang H, et al. Identification of G-protein signaling modulator 2 as a diagnostic and prognostic biomarker of pancreatic adenocarcinoma; an exploration of its regulatory mechanisms[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(3): 1164-1179.
- [13] 党叶川,李聪丽,王瑞雪. P53、P16 及 Ki-67 与早期食管癌患者 ESD 术后复发的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(5): 812-816.
- [14] 周进才,臧婷,李昭,等. 芒柄花黄素通过 HNF4A 抑制食管癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 医学分子生物学杂志, 2024, 21(3): 231-238.
- [15] 张佳,沈艳. PTEN/PI3K/Akt 信号通路在血管外膜 CD34+ 干细胞参与血管新内膜形成中的作用[J]. 感染、炎症、修复, 2023, 24(1): 7-12.
- [16] 王源,辛彩霞,杨海英,等. 基于生物学信息分析 POLE2 在肺癌中的表达及临床意义[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(2): 130-135.
- [17] 吴海超,丁明霞,陈振杰,等. PD-1 及 PD-L1 抑制剂在前列腺癌治疗中的研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2357-2363.
- [18] Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1248: 33-59.
- [19] 张继方,吕庆杰. 浆液性卵巢癌中 GPSM2 的表达与化疗耐药及预后的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(11): 1307-1312.
- [20] 王纯娜,吴欣妍,林小龙,等. HPK1、PI3K 表达与乳腺癌根治术后患者 5 年预后关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(12): 1286-1290.
- [21] 庄雪芬,章佳康,李爱民,等. 肝癌组织中 PD-1 表达和微血管生成的关系及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3): 210-216.

(收稿日期:2024-08-28;修回日期:2024-12-05)

(本文编辑:林 赞)