

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.015

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210222.1705.004.html>(2021-02-22)

NSCLC 患者 Ki-67 表达与 EGFR19 或 21 突变的关系及对预后的影响^{*}

刘 谊¹,张 强²,王继忠^{1△}

(1.天津市儿童医院/天津大学儿童医院胸外科 300070;2.天津医科大学肿瘤医院肺部肿瘤科 300060)

[摘要] **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者 Ki-67 表达与表皮生长因子受体(EGFR)19 或 21 突变的关系及对预后的影响。**方法** 选取天津市儿童医院和天津医科大学肿瘤医院 100 例 NSCLC 患者为研究对象,对 NSCLC 患者肿瘤组织样品进行 Ki-67 免疫组织化学染色及 EGFR19 或 21 突变检测。比较不同 EGFR19 或 21 突变类型 NSCLC 患者 Ki-67 表达差异,采用 Cox 回归分析探讨 NSCLC 患者预后的影响因素。**结果** Ki-67 呈黄色或深棕黄色颗粒,定于细胞质;EGFR19 或 21 野生型 42 例,其中 Ki-67 阳性 36 例;EGFR19 或 21 突变型 58 例,其中 Ki-67 阳性 24 例;与野生组比较,突变组 Ki-67 蛋白表达阳性率明显降低($P<0.05$)。EGFR19 或 21 野生型、突变型与年龄相关性不明显($P>0.05$);与淋巴血管间隙浸润、病理学分级、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、复发、肿瘤最大径相关,且有淋巴血管间隙浸润、病理学分期越高、TNM 分期越高、有淋巴结转移、浸润深度越深、有复发、肿瘤最大径 ≥ 5 cm,EGFR19 或 21 野生型比例越高($P<0.05$)。EGFR19 或 21 突变型 NSCLC 患者 3 年生存率及生存期均明显高于 EGFR19 或 21 野生型 NSCLC 患者($P<0.05$)。TNM 高分期、Ki-67 阳性表达、EGFR19/21 基因野生型是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** EGFR19 或 21 野生型 NSCLC 患者 Ki-67 阳性率表达高,预后差;TNM 高分期、Ki-67 阳性表达、EGFR19/21 基因野生型是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素。

[关键词] 癌,非小细胞肺;Ki-67 表达;EGFR19;EGFR 21;突变;预后

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1332-06

Relationship between Ki-67 expression with EGFR19 or 21 mutation in patients with NSCLC and its effect on prognosis^{*}

LIU Yi¹,ZHANG Qiang²,WANG Jizhong^{1△}

(1. Department of Thoracic Surgery, Tianjin Municipal Children's Hospital/Tianjin University Children's Hospital, Tianjin 300070, China; 2. Department of Pulmonary Oncology, Tumor Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between Ki-67 expression with EGFR19 or 21 mutation in the patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and its effect on prognosis. **Methods** One hundred patients with NSCLC in Tianjin Municipal Children's Hospital and Tumor Hospital of Tianjin Medical University were selected as the research subjects. The Ki-67 immunohistochemical staining and EGFR19 or 21 mutation detection were performed on tumor tissue samples of NSCLC patients. The differences of expression of Ki-67 were compared among the patients with different EGFR19 or 21 mutation types of NSCLC. The Cox regression analysis was used to explore the influencing factors of prognosis in the patients with NSCLC. **Results** Ki-67 showed yellow or dark brownish yellow grains, and located in the cytoplasm. There were 42 cases of EGFR19 or 21 wild type, in which the Ki-67 positive was in 36 cases, 58 cases were EGFR19 or 21 mutant type, in which the Ki-67 positive was in 24 cases. Compared with the wild type group, the positive rate

^{*} 基金项目:吴阶平医学基金会项目(320.6750.17245)。 作者简介:刘谊(1983—),主治医师,硕士,主要从事小儿胸外普外科工作。
[△] 通信作者, E-mail: jizhongw@sina.com。

of Ki-67 protein expression in the mutant group was significantly decreased ($P<0.05$). EGFR19 or 21 wild type and mutant type had no significant correlation with age ($P>0.05$); which had significant correlation with lymphovascular space infiltration, pathological grade, TNM stage, lymph node metastasis, recurrence, infiltration depth and maximum diameter of tumor, moreover the higher lymphovascular space infiltration, higher pathological stage, higher TNM stage, deeper lymph node metastasis, deeper infiltration, the higher the proportion of recurrence, tumor maximum diameter ≥ 5 cm and EGFR19 or 21 wild type ($P<0.05$). The 3-year survival rate and survival time of NSCLC patients with EGFR19 or 21 mutant type were significantly higher than those of the NSCLC patients with EGFR19 or 21 wild-type ($P<0.05$). High TNM stage, Ki-67 positive expression and EGFR19/21 gene wild type were the independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of Ki-67 positive rate in NSCLC patients with EGFR19 or 21 wild-type is high, and their prognosis is poor. TNM high stage, Ki-67 positive expression and EGFR19/21 gene wild-type are the independent risk factors affecting the prognosis of NSCLC patients.

[Key words] non small cell lung cancer; Ki-67 expression; EGFR19 or 21 mutation; prognosis

近年来,肺癌仍然是全球和我国发病率最高的疾病,也是癌症相关病死率的主要原因之一。非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的 85%,并呈现 3 种不同的组织学亚型,包括腺癌(ADC)、鳞状细胞癌(SCC)和大细胞癌(LCC)^[1-2]。针对性治疗已成为对晚期 NSCLC 患者的一种新治疗方法,特别是对于那些可能从分子靶向药物[例如酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)]中受益的敏感表皮生长因子受体(EGFR)突变患者。分子靶向药物,例如厄洛替尼和吉非替尼,已大大改善了具有 EGFR 基因突变的晚期 NSCLC 患者的临床疗效^[3]。EGFR 激酶突变的两种主要类型包括 19 或 21 突变。值得注意的是,肺腺癌具有更多的 EGFR 突变,并且比 TKIs 治疗的鳞状细胞癌具有更好的无进展生存期^[4]。Ki-67 是参与肺癌分化和肺发育的转录因子,研究表明, Ki-67 的高表达预示体内不良的预后和增加的转移趋势^[5]。研究表明,中国 NSCLC 患者的 Ki-67 表达阳性与 EGFR 突变密切相关^[6]。此外,据报道 Ki-67 阳性肿瘤在男性、吸烟者和非 ADC 患者中频繁发生,这与 EGFR 突变状态相关^[7]。Ki-67 在肿瘤免疫逃逸中起着至关重要的作用,其在多种癌症中表达。已有研究显示, Ki-67 参与免疫应答的负调节,并且是癌细胞逃避宿主免疫监视的重要策略^[8]。在体外,表达 Ki-67 的癌细胞已显示出可增加抗原特异性人 T 淋巴细胞克隆的凋亡并抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞活化。本研究拟探讨 NSCLC 患者 Ki-67 表达与 EGFR19 或 21 突变的关系及对预后的影响,为 NSCLC 的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 8 月至 2016 年 4 月在天津市儿童医院和天津医科大学肿瘤医院接受 NSCLC 根治性手术

切除的 100 例患者为研究对象。术前行胸腔 CT 增强扫描,脑磁共振成像、骨扫描和腹部超声检查,以排除继发性肺癌和系统性疾病的患者。NSCLC 患者具有详细的医学记录并且具有足够的肿瘤组织样品用于 Ki-67 的免疫组织化学染色。同时收集基线临床和病理特征,以及手术或活检的组织标本。患者的临床病理特征包括年龄、民族、性别、吸烟状况、病理类型等。根据国家综合癌症网络常规进行淋巴结清扫术。对苏木精和曙红染色的载玻片进行组织诊断,并由两名病理学家进行验证。病理诊断标准为世界卫生组织(WHO)肺肿瘤分类法和国际肺癌研究协会、美国胸科学会和欧洲呼吸学会(IASLC/ATS)的标准。排除以下患者:手术后 30 d 内死亡的患者;记录和随访数据不完整患者。获得所有患者书面知情同意书,并符合赫尔辛基宣言中概述的原则。患者自愿提供肺癌组织标本,用作分析 Ki-67 的表达。

1.2 方法

1.2.1 EGFR19 或 21 突变检测

EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 碱基取代被认为是经典的 EGFR 突变。用 10%甲醛溶液固定切除的肺部肿瘤,然后将其包埋在石蜡中并切成 10 μ m 的厚度。使用 QIAamp DNA FFPE 组织试剂盒(Qiagen, Hilden, 德国, 698547)从 5 个组织切片中提取基因组 DNA,组织切片选择肿瘤病变。使用 Quawell 3000 分光光度计(Quawell Technology, Sunnyvale, CA, 美国)评估 DNA 浓度和纯度。在舟山医院实验室的所有患者,均通过扩增难治性突变系统(上海圆旗诊断公司, 7 500 Real-/Time 聚合酶链反应(PCR)系统(ABI, 美国福斯特)对人 EGFR 基因型进行评估,所有后续测定均遵循制造商说明书。PCR 扩增条件为 42 $^{\circ}$ C 5 min, 94 $^{\circ}$ C 3 min. 94 $^{\circ}$ C 15 s, 60

℃ 60 s,40 个循环,并通过 FAM-TAMRA 通道在 60℃ 第二步收集荧光信号。所检测到的突变,其 THOLOGY 如下所示:外显子 19 中的 G719X,外显子 21 缺失,包括 S752-I759del,L747-T749>S,L747-外显子 20 中的-T751A750del,T747S 和 D770_N771insG,769_D770insASV,H773_V774insH 和外显子 21 中的 L858R,L861Q。外显子 21 中的 EGFR 突变为 T790M,S768I,D770_N771insSVD 和 H773_V774insNPH。此外,每批 PCR 中还包括阴性和阳性对照及标本。

1.2.2 NSCLC 患者 Ki-67 蛋白表达水平

5 μm 的甲醛固定石蜡包埋切片用于免疫组织化学检测 Ki-67 蛋白表达。将切片在二甲苯中脱蜡、水合后浸入过氧化物酶封闭溶液中。然后将它们在热介导的抗原修复溶液中煮沸,并在室温下冷却。将切片用 3%牛血清清蛋白(BSA)Tris 缓冲盐水封闭,然后在 1:300 稀释的 Ki-67(ZM-0198,中山金桥生物技术有限公司,中国)中孵育,以 1:200 稀释的 ZM-0408(中山金桥生物技术有限公司)和 1:100 稀释的 Ki-67(MAB-0599,MXB 生物技术有限公司,中国)在 4℃ 过夜。次级抗小鼠或兔免疫球蛋白 G(IgG,253-4290,Ventana Medical System,美国罗氏公司)和过氧化物酶-抗过氧化物酶结合物用于检测这 3 种蛋白。最后,将切片在二氨基联苯胺(DAB)中染色,并用苏木精复染。磷酸盐缓冲液(PBS)用作空白对照,而免疫前血清用作阴性对照,已知的阳性切片用作阳性对照。两名经验丰富的病理医生在 Leica 病理图像分析仪(DM25000B)上以 400 倍(×400)放大倍率观察染色玻片。这 3 种蛋白质位于细胞核中,褐色或黄色染色被鉴定为阳性表达。根据显示,以阳性免疫反应的细胞百分比(得分:0 分为≤10%;1 分为 10%~<40%;2 分为 40%~<70%;3 分为≥70%)计算分数及染色强度(得分:0 分为负面;1 分为弱;2 分为中等;3 分为强)。样本的总分 0 分被定义为负(-),1~2 分为正(+),>2 分为强阳性。

1.3 随访

随访方式为电话及门诊随访,内容主要为术后生存情况,随访开始日期为出院日期,结束日期为 2019 年 4 月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Ki-67 蛋白水平与 NSCLC 患者预后采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析,生存期比较采用秩和检验, $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

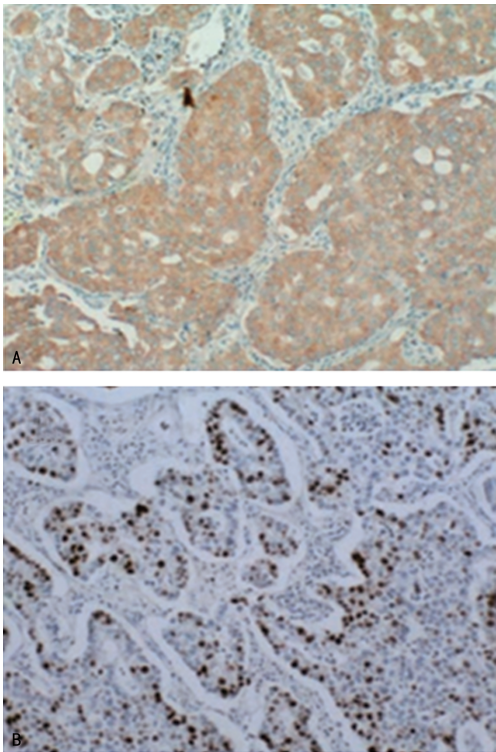
2 结 果

2.1 EGFR19 或 21 野生组、突变组 NSCLC 患者 Ki-67 免疫组织化学阳性率比较

Ki-67 呈黄色或深棕黄色颗粒,定于细胞质;EGFR19 或 21 野生型患者 42 例,其中 Ki-67 阳性 36 例;EGFR19 或 21 突变型 58 例,其中 Ki-67 阳性 24 例;与野生组比较,突变组 Ki-67 蛋白表达阳性率明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1、图 1。

表 1 EGFR19 或 21 野生组、突变组 NSCLC 患者 Ki-67 阳性率比较[n(%)]

EGFR19 或 21	n	Ki-67	
		阳性	阴性
野生组	42	36(85.7)	6(14.3)
突变组	58	24(41.4)	34(58.6)
χ^2		19.951	
P		<0.001	



A:Ki-67 在 EGFR19 或 21 突变组的表达;B:Ki-67 在 EGFR19 或 21 野生组的表达。

图 1 Ki-67 在 EGFR19 或 21 野生组和突变组表达的病理图像(免疫组织化学染色,×400)

2.2 EGFR19 或 21 野生型、突变型与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

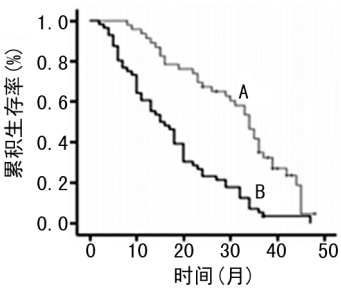
EGFR19 或 21 野生型、突变型与年龄相关性不明显($P>0.05$);与淋巴血管间隙浸润、病理学分级、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、复发、肿瘤最大径相关,且有淋巴血管间隙浸润、病理学分期越高、

TNM 分期越高、有淋巴结转移、浸润深度越深、有复发、肿瘤最大径 ≥ 5 cm,EGFR19 或 21 野生型比例越高($P<0.05$),见表 2。

表 2 EGFR19 或 21 野生型、突变型与 NSCLC 患者临床病理特征的关系[n(%)]					
临床特征	n	EGFR19 或 21		χ^2	P
		突变	野生		
年龄				1.025	0.311
<50 岁	44	28(63.6)	16(36.4)		
≥ 50 岁	56	30(53.6)	26(46.4)		
淋巴血管间隙浸润				12.451	<0.001
无	54	40(74.1)	14(25.9)		
有	46	18(39.1)	28(60.9)		
病理学分级				8.775	0.012
低分化	44	38(86.4)	6(13.6)		
中分化	30	16(53.3)	14(46.7)		
高分化	26	4(15.4)	22(84.6)		
TNM 分期				27.750	<0.001
I~II	50	42(84.0)	8(16.0)		
III~IV	50	16(32.0)	34(68.0)		
淋巴结转移				10.951	<0.001
无	48	36(75.0)	12(25.0)		
有	52	22(42.3)	30(57.7)		
浸润深度				7.865	0.037
无浸润	44	36(81.8)	8(18.2)		
浸润<6 cm	32	18(56.2)	14(43.8)		
浸润 ≥ 6 cm	24	4(16.7)	20(83.3)		
复发				29.803	<0.001
无	60	48(80.0)	12(20.0)		
有	40	10(25.0)	30(75.0)		
肿瘤最大径				36.946	<0.001
<5 cm	50	44(88.0)	6(12.0)		
≥ 5 cm	50	14(28.0)	36(72.0)		

2.3 EGFR19 或 21 野生型、突变型 NSCLC 患者预后比较

EGFR19 或 21 突变型 NSCLC 患者 3 年生存率及生存期均明显高于 EGFR19 或 21 野生型 NSCLC 患者($P<0.05$),见表 3、图 2。



A:EGFR19 或 21 突变型;B:EGFR19 或 21 野生型。

图 2 EGFR19 或 21 野生型、突变型 Kaplan-Meier 生存曲线分析

2.4 NSCLC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

对 NSCLC 患者进行 3 年随访,以 NSCLC 患者的 3 年生存情况作为因变量,以 NSCLC 患者的淋巴血管间隙浸润、病理学分级、TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、复发、肿瘤最大径、Ki-67 阳性表达、EGFR19/21 基因野生型为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 高分期、Ki-67 阳性表达、EGFR19/21 基因野生型是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 EGFR19 或 21 野生型、突变型 NSCLC 患者预后比较

组别	n	3 年生存[n(%)]	生存期[M(P_{25} , P_{75}),月]
突变组	58	40(69.0)	37.2(20.3~52.7)
野生组	42	18(42.9)	18.8(12.7~31.9)
χ^2/Z		16.816	13.654
P		<0.001	<0.001

表 4 NSCLC 患者预后的多因素 Cox 回归分析

独立变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
TNM 分期(参照组=I~II 期)	0.354	0.136	17.482	<0.001	1.42(1.09~1.86)
Ki-67 表达(参照组=阴性)	0.296	0.026	17.998	<0.001	1.34(1.28~1.41)
EGFR19/21 基因型(参照组=突变型)	0.466	0.055	19.578	<0.001	1.59(1.43~1.77)

3 讨 论

NSCLC 的部分特征是由驱动程序突变定义的分分子亚群组成,每个亚群均具有独特的临床病理特征和靶向疗法的潜力。东亚人的 EGFR19 或 21 突变频率高于西方人群。本研究中,NSCLC 患者的 EGFR19 或 21 突变频率为 58.0%(58/100),这一发现与我国以前的研究一致^[9]。EGFR19 或 21 突变主要从不吸烟的患者中检测到。但是,吸烟状态导致 EGFR19 或 21 突变的机制尚不清楚。一项关于不同组织学亚型

的研究报道^[7],该队列中的 SCC 和 LCC 患者均未携带 EGFR 突变,这意味着 EGFR19 或 21 突变可能大部分存在于 NSCLC。有研究报道,LCC 作为 ADC 变异体的患者具有 EGFR 突变,而 LCC 作为 SCC 变异体的患者均没有 EGFR 突变;310 例肺 SCC 患者中 EGFR 的突变率为 3.9%^[10]。笔者推测,这些与本研究的差异可以归因于本研究中病例数的限制和遗传背景的不同。其他研究表明^[5],NSCLC 患者的所有 EGFR19 或 21 野生型在队列中均显示出高频率的鳞

状、乳头状和腺泡显性亚型。此外,EGFR19 或 21 野生型更常见于 p 期 I、II 和 IIIA^[11]。本研究显示,EGFR19 或 21 野生型、突变型与年龄相关性不明显($P>0.05$);有淋巴血管间隙浸润,病理学分期和 TNM 分期越高,有淋巴结转移、浸润深度越深,有复发,肿瘤最大径 ≥ 5 cm,EGFR19 或 21 野生型比例越高。这与上述相关研究一致。提示 EGFR19 或 21 野生型与 NSCLC 患者不良临床病理特征相关。此外,据报道,较大的肿瘤直径与 EGFR19 或 21 野生型有关^[12]。中国北方的一项研究表明,EGFR19 或 21 野生型更可能发生在大肿瘤中,而直径为 0~10 mm 的肿瘤中,EGFR19 或 21 野生型的频率较低^[13]。

本研究中 EGFR19 或 21 野生组 Ki-67 阳性 36 例、EGFR19 或 21 突变组 Ki-67 阳性 58 例;与 EGFR19 或 21 野生组比较,EGFR19 或 21 突变组 Ki-67 蛋白表达阳性率明显降低。Ki-67 在细胞周期的除休止期(G0)以外的所有阶段均被激活,并被认为是评估 NSCLC 细胞增殖的标志物^[14]。本研究中,EGFR19 或 21 野生组具有更多的 Ki-67 表达,这可能表明 Ki-67 加速了肿瘤的发展。此外,在 Ki-67 阳性肿瘤中更常观察到 EGFR 外显子 19 缺失,而在 Ki-67 阴性肿瘤中更常见于外显子 21 突变^[15]。Ki-67 是一个同源域转录因子,被用作呼吸单位细胞的生物标记。先前的研究表明,Ki-67 表达与 EGFR 突变呈负相关,这一发现与本研究相符。PD-1 是激活后在 T 淋巴细胞表面表达的一种免疫检查点。Ki-67 是 PD-1 的主要配体,并在各种类型的癌症中表达。PD-1/Ki-67 相互作用在其初始阶段被视为 T 淋巴细胞活化的抑制性检查点。近期研究发现,EGFR 途径与 Ki-67 之间的交叉相互作用,用厄洛替尼抑制 EGFR 信号转导会导致 EGFR 突变型 NSCLC 细胞中 Ki-67 表达下调,而野生型 EGFR 则不然,表明 Ki-67 的表达可能依赖于通过激活 EGFR 突变赋予 EGFR 信号。

本研究中,NSCLC 患者预后的多因素分析显示,TNM 高分期、Ki-67 阳性表达、EGFR19/21 基因野生型是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。预后分析显示,EGFR19 或 21 突变型 NSCLC 患者 3 年生存率及生存期均明显高于 EGFR19 或 21 野生型 NSCLC 患者。在 EGFR 野生型肺癌中,Ki-67 诱导的免疫逃逸起重要作用。Ki-67/PD-1 途径已被认为是免疫逃逸的关键机制。癌细胞可以通过表达某些配体来逃避宿主免疫系统,这些配体通过抑制途径下调细胞毒性 T 淋巴细胞,而抑制途径通常是由配体-受体相互作用引起的^[16]。在另一项研究中发现^[17],在激活了 EGFR 的 NSCLC 细胞系

中,EGFR 抑制剂降低了 Ki-67 的表达。因此,对于 EGFR 突变的 NSCLC 患者,EGFR-TKIs 可以执行双重治疗反应^[18]。Ki-67 表达的下调和随后抗肿瘤免疫反应的恢复可能有助于持久的治疗反应。这些研究结果均与本文的预后研究结果一致。

综上所述,NSCLC 患者 EGFR19 或 21 野生型 Ki-67 阳性率表达高、预后差,TNM 高分期、Ki-67 阳性表达、EGFR19 或 21 基因野生型是影响 NSCLC 患者预后的独立危险因素。

参考文献

- [1] DUMA N,SANTANA-DAVILA R,JULIAN R M. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. Mayo Clin Proc,2019,94(8):1623-1640.
- [2] YANG M,SHEN Y J,TAN L L,et al. Prognostic value of sarcopenia in lung cancer:a systematic review and meta-analysis [J]. Chest,2019,156(1):101-111.
- [3] 翁克贵,郭兵,候彦华,等. 厄洛替尼对 EGFR 外显子 19 与 21 突变晚期非小细胞肺癌患者的疗效比较[J]. 中国药房,2018,29(1):81-84.
- [4] VAN RHIJN B,MERTENS L,MAYR R,et al. Molecular markers (FGFR3 mutation;p53 and Ki-67 expression)and clinical outcome of radical cystectomy for bladder cancer;a multi-center, multi-laboratory study [J]. Eur Urol Supplement,2019,18(1):549-552.
- [5] TOLIMAN P J,PHILLIPS S,DE JONG S,et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stain cytology performed on self-collected vaginal and clinician-collected cervical specimens for the detection of cervical pre-cancer [J]. Clin Microbiol Infect,2020,26(6):748-752.
- [6] LUO Z W,ZHU M G,ZHANG Z Q,et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients;a meta analysis [J]. BMC Cancer,2019,19(1):123.
- [7] LIN L Y,CHENG J J,TANG D Q,et al. The associations among quantitative spectral CT parameters, Ki-67 expression levels and EGFR mutation status in NSCLC [J]. Sci Rep,2020,10(1):3436.
- [8] 袁渊,胡赛男,高津,等. 乳腺癌原发灶和转移灶

- 中雌激素受体孕激素受体人表皮生长因子受体 2 和 Ki-67 的表达变化[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(9):681-685.
- [9] 李文洁, 李王平, 金发光, 等. EGFR19 和 21 外显子突变非小细胞肺癌患者的外周血微量元素含量对比及原因分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(3):335-336.
- [10] 王艳, 张申众, 袁秀敏, 等. EGFR 基因 19 或 21 外显子突变非小细胞肺癌的临床病理特征及靶向治疗效果[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(5):759-762.
- [11] 韩昕, 白维君. EGFR-TKI 靶向治疗 EGFR19 或 21 突变的非小细胞肺癌临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(1):71-74.
- [12] LIANG W, LI C, ZHAO Y, et al. Ma15.05 the mutational profiles of EGFR19 Exon deletion and 21 Exon L858R mutation and their association with primary response to EGFR-TKIs[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10):S408.
- [13] HONG W W, WU Q J, ZHANG J H, et al. Prognostic value of EGFR19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4):3887-3895.
- [14] 赵文芮, 许茂盛, 王世威, 等. DCE-MRI 及 DWI 影像特征对乳腺癌病理组织学分级及 Ki-67 表达的预测研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(2):176-183.
- [15] LI Q, MA J, LI H, et al. Correlation between uptake of (18)F-FDG during PET/CT and Ki-67 expression in patients newly diagnosed with multiple myeloma having extramedullary involvement[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1533033819849067.
- [16] LEE G S, YANG H G, KIM J H, et al. Pine (pinus densiflora) needle extract could promote the expression of PCNA and Ki-67 after partial hepatectomy in rat[J]. Acta Cirurgica Brasileira, 2019, 34(6):e201900606.
- [17] YANG C B, WANG S K, LIU W, et al. Anthocyanidin extract from summer-black-grape affects the expression of Ki-67 in testis, ovary of D-Galactose-induced aging mice[J]. J Oleo Sci, 2020, 69(4):369-376.
- [18] REBUZZI S E, ALFIERI R, LA MONICA S, et al. Combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in advanced EGFR mutated NSCLC: review of the literature and future perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 146:102820.
- (收稿日期:2020-08-11 修回日期:2020-12-30)
-
- (上接第 1331 页)
- [15] NI R, CHU L, XU D, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension[J]. Neurol Res, 2018, 40(5):413-418.
- [16] LYU L, SHEN J, ZENG C, et al. Cerebral microbleeds are associated with blood pressure levels in individuals with hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(4):328-334.
- [17] WU G H, KONG F Z, DONG X F, et al. Association between hyperhomocysteinemia and stroke with atherosclerosis and small artery occlusion depends on homocysteine metabolism-related vitamin levels in Chinese patients with normal renal function[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3):859-865.
- [18] WANG BR, OU Z, JIANG T, et al. Independent correlation of serum homocysteine with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(11):2746-2751.
- [19] LAU W L, NUNES A C F, VASILEVSKO V, et al. Chronic kidney disease increases cerebral microbleeds in mouse and man[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(1):122-134.
- [20] YU G, SUN X, LI L, et al. Cystatin C promotes cognitive dysfunction in rats with cerebral microbleeds by inhibiting the ERK/synapsin Ia/Ib pathway[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3):2282-2290.
- [21] LIU J Y, ZHOU Y J, ZHAI F F, et al. Cerebral microbleeds are associated with loss of white matter integrity[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(8):1397-1404.
- (收稿日期:2020-08-18 修回日期:2020-12-22)