

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.24.007

Pim-3、p-S6、STAT-3 在脂肪肉瘤的表达
与临床病理特征及预后的关系*寇天雷,何 轩,朱金磊,孙书磊,刘继尧,郑淑芳
(武警特色医学中心病理科,天津 300162)

[摘要] 目的 考察 Pim-3、磷酸化 S6 核糖体蛋白(p-S6)、信号转导子和转录激活子 3(STAT-3)在脂肪肉瘤中的表达及其与临床病理特征及预后的关系。方法 收集该院病理科 2009—2016 年收治的 42 例确认为脂肪肉瘤患者的肉瘤和瘤旁组织。采用免疫组织化学检测 Pim-3、p-S6、STAT-3 在肉瘤和瘤旁组织的表达,分析 Pim-3、p-S6、STAT-3 表达与脂肪肉瘤临床病理参数的关系,分析 Pim-3、p-S6、STAT-3 表达与脂肪肉瘤预后的关系。结果 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达主要位于脂肪肉瘤细胞核,Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤组织中的阳性表达分别为 21 例(50.00%)、19 例(45.24%)和 22 例(52.38%),在瘤旁组织中的阳性表达分别为 10 例(23.81%)、8 例(19.05%)和 9 例(21.43%),与瘤旁组织比较,脂肪肉瘤组织 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白阳性表达率较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同肉瘤部位、TNM 分期、病理类型、局部复发及远处转移的 Pim-3、p-S6、STAT-3 表达差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访脂肪肉瘤患者至少 5 年,42 例患者均获得随访。生存 25 例(59.52%),死亡 17 例(40.48%),均为脂肪肉瘤复发或恶化引起。Pim-3、p-S6 和 STAT-3 阳性患者死亡率均分别高于 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 阴性患者($P < 0.05$)。结论 Pim-3、p-S6、STAT-3 在脂肪肉瘤均呈异常表达,Pim-3、p-S6、STAT-3 表达与肉瘤部位、TNM 分期、病理类型、局部复发及远处转移相关,也与预后不佳相关。

[关键词] Pim-3;磷酸化 S6 核糖体蛋白;信号转导子和转录激活子 3;脂肪肉瘤;临床病理特征;预后**[中图分类号]** R730.262**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)24-4175-05Relationship between expression of Pim-3, p-S6 and STAT-3 in liposarcoma
with clinicopathological characteristics and prognosis*

KOU Tianlei, HE Xuan, ZHU Jinlei, SUN Shulei, LIU Jiyao, ZHENG Shufang

(Department of Pathology, Armed Police Characteristic Medical Center, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of Pim-3, phospho-S6 (p-S6), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT-3) in liposarcoma and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** The liposarcoma and parasarcoma tissues of 42 patients definitely diagnosed as liposarcoma admitted and treated in this hospital during 2009—2016 were collected. The Pim-3, p-S6 and STAT-3 expressions in the liposarcoma and parasarcoma tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of Pim-3, p-S6 and STAT-3 with the clinicopathological parameters of liposarcoma was analyzed. The relationship between the expression of Pim-3, p-S6 and STAT-3 with the prognosis of liposarcoma was analyzed. **Results** The expressions of Pim-3, p-S6 and STAT-3 proteins were mainly located in the nucleus of sarcoma cells. The positive expression of Pim-3, p-S6 and STAT-3 proteins in liposarcoma tissues were in 21 cases (50.00%), 19 cases (45.24%) and 22 cases (52.38%), respectively. The positive expression in parasarcoma tissues were in 10 cases (23.81%), 8 cases (19.05%) and 9 cases (21.43%), respectively. Compared with parasarcoma tissues, the positive expression rates of Pim-3, p-S6 and STAT-3 protein in liposarcoma tissue were higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The differences in the expressions of Pim-3, p-S6 and STAT-3 in different liposarcoma sites, TNM stages, pathological types, local recurrence and distant metastasis had statistical significance ($P < 0.05$). The patients with liposarcoma were followed up for at least 5 years, and all 42 cases obtained followed up. Twenty-five cases (59.52%) survived and 17 cases (40.48%) died, all of them were caused by the recurrence or deterioration of

* 基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划(11JCYBJC13000)。 作者简介:寇天雷(1983—),主治医师,硕士,主要从事肿瘤病理学诊断与鉴别诊断。

liposarcoma. The death rate of the patients with Pim-3, p-S6 and STAT-3 positive was higher than that of the patients with Pim-3, p-S6 and STAT-3 negative ($P < 0.05$). **Conclusion** Pim-3, p-S6 and STAT-3 are all abnormally expressed in liposarcoma. The expressions of Pim-3, p-S6 and STAT-3 are correlated to different liposarcoma sites, TNM stages, pathological types, local recurrence and distant metastasis, and also are correlated with the poor prognosis.

[Key words] Pim-3; phospho-S6; signal transducer and activator of transcription 3; liposarcoma; clinicopathological characteristics; prognosis

作为成人最常见的软组织肿瘤,脂肪肉瘤由分化程度及异型程度不同的脂肪细胞组成,发病率约为软组织肉瘤 1/5^[1]。脂肪肉瘤患者临床上无特殊症状和体征,起病多隐匿,缓慢性生长,确诊时常已到晚期。临床治疗脂肪肉瘤主要为外科手术切除,但病灶与正常组织边界不清晰,致使手术难以完整切除,脂肪肉瘤容易复发,因而患者多需行多期手术,严重影响预后,患者甚至因手术死亡^[2]。靶向基因治疗是目前脂肪肉瘤的重要研究方向。作为原癌基因,Pim-3 在正常组织不表达或表达较低,但在肺癌、前列腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤组织呈过表达^[3-4]。Pim-3 在肿瘤细胞可调节细胞的信号传导、周期及相应蛋白合成,例如 Pim-3 可磷酸化促凋亡因子的表达调控细胞凋亡。另外,大量研究显示,靶向 Pim-3 的药物可达到抗癌效果^[5],如华蟾素通过下调 Pim-3 的表达抑制高转移胃癌细胞^[6]。磷酸化 S6 核糖体蛋白(phospho-S6, p-S6)是 mTOR 通路下游执行功能的重要蛋白,被激活的 mTOR 通路可激活 S6, S6 蛋白磷酸化为 p-S6, p-S6 可提高含有 5'-TOR 一类 mRNA 表达,这类 mRNA 约占所有 mRNA 的 1/5,激活上述 mRNA,促发大量细胞异常活跃增殖,导致癌症的发生发展,如 ZHANG 等^[7]研究显示 p-S6 上调的鼻咽癌患者生存时间明显缩短($P = 0.044$),可能是鼻咽癌患者预后不良的机制之一。信号转导子和转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT-3)广泛表达于多种类型的细胞与组织,参与并调控细胞的生长、转化与凋亡等功能。近年的研究显示,STAT-3 作为癌基因,所编码的蛋白异常激活或过度表达与多种恶性肿瘤的发生发展及预后紧密相关,如 STAT-3 活化与多种恶性肿瘤的分期与淋巴结转移密切相关^[8]。因而,有学者开始探讨 STAT-3 抑制剂或成为新一代抗肿瘤药物^[9]。本研究采用免疫组织化学法检测 Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤的表达,并探讨上述蛋白表达与脂肪肉瘤临床病理特征及预后的关系,为脂肪肉瘤的诊治及评估预后提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院病理科 2009—2016 年收治的 42 例确认为脂肪肉瘤患者的肉瘤及瘤旁组织。42 例脂肪肉瘤患者中,男 18 例,女 24 例;年龄 26~80 岁,平均

(55.57±14.68)岁,肿瘤最大径 3.0~25.0 cm,平均(11.64±5.39)cm;肉瘤位于四肢 18 例,躯干 24 例;临床 TNM 分期 II 期 11 例、III 期 22 例、IV 期 9 例;去分化型 17 例、黏液型 15 例、高分化型 10 例;多发病灶 6 例,单发病灶 36 例;局部复发 3 例,无复发 39 例;远处转移 4 例,无转移 38 例。本研究由本院研究伦理委员会审查通过。患者纳入标准:经病理确诊为脂肪肉瘤;患者行手术前意识清晰,病情稳定,配合治疗;无严重的心、肝、肾和脑功能障碍。排除标准:资料不全,不配合治疗,随访信息不完整;合并其他良恶性肿瘤;妊娠或哺乳期女性。

1.2 免疫组织化学

采用免疫组织化学 PV-6000 两步法染色,组织石蜡包埋,常规切片脱蜡水化,微波加热修复抗原,滴加一抗,4℃过夜,滴加二抗,DAB 显色,苏木素复染,脱水透明封固。采用已知阳性切片作阳性对照,用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作阴性对照。按阳性染色强度和阳性细胞所占百分比打分评估,按染色强度评分:0 分为无色;1 分为浅黄色;2 分为棕黄色;3 分为棕褐色。按阳性细胞所占百分比评分:无阳性细胞 0 分;1%~25% 1 分;25%~50% 2 分;50%~75% 3 分;75%~100% 4 分。积分=染色强度评分+阳性细胞所占百分比评分,分级标准为:0 分为-,2~3 分为+,4~5 分为++,6~7 分为+++ ,其中+、++ 与+++ 判定为阳性。每张切片由 2 名病理科医师以双盲法判断结果分别计数,计数之差>10%则重新计数。鼠抗人 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 单克隆抗体及免疫组织化学试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行数据分析,对计数资料进行 χ^2 检验,不同蛋白表达的生存分析采用 Log-rank 分析,生存曲线采用 Graph Pad Prism 8.0.1 制作。检验水准 $\alpha = 0.05$,取双侧,以 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤及瘤旁组织中的表达

Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达主要位于细胞核,Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤组织阳性表达分别为 21 例(50.00%)、19 例(45.24%)和 22 例

(52.38%), 在瘤旁组织的阳性表达分别为 10 例(23.81%)、8 例(19.05%)和 9 例(21.43%), 与瘤旁组织比较, 脂肪肉瘤组织 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 阳性表

达率较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1 和图 2。

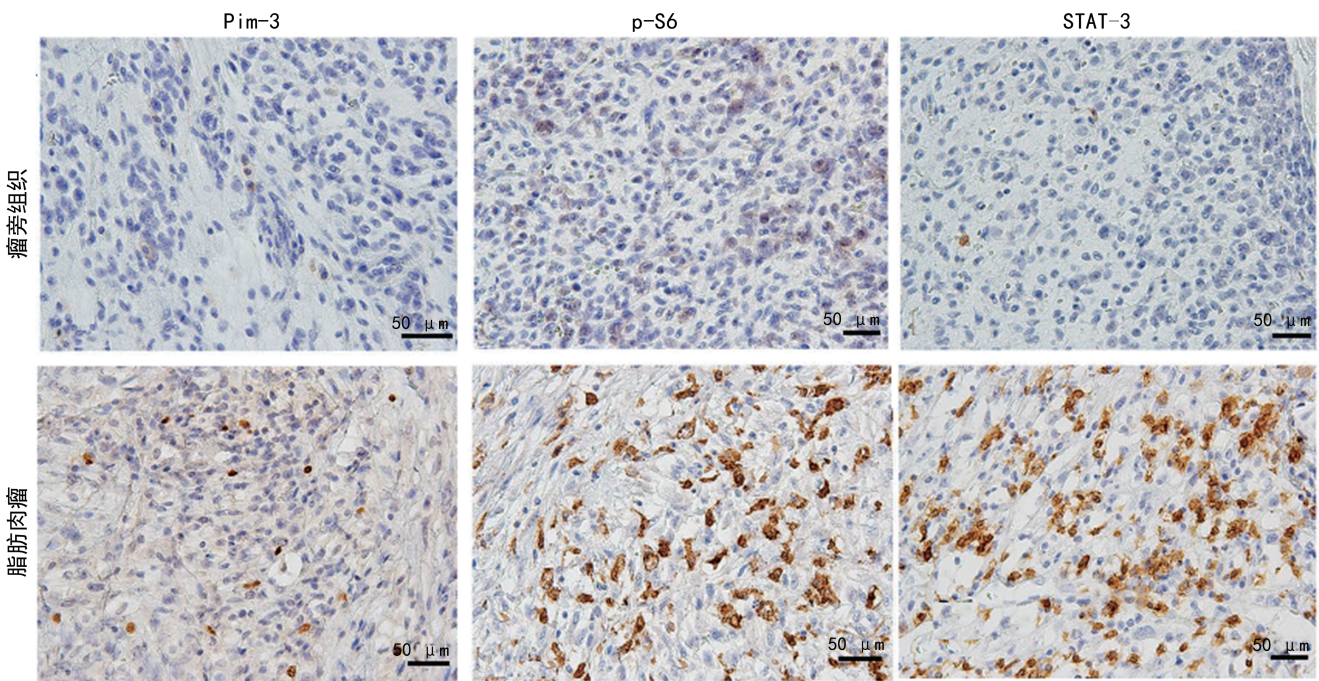


图 1 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤及瘤旁组织表达

表 1 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤及瘤旁组织的表达[n(%), n=42]

组织	Pim-3	p-S6	STAT-3
脂肪肉瘤	21(50.00)	19(45.24)	22(52.38)
瘤旁组织	10(23.81)	8(19.05)	9(21.43)
χ^2	6.186	6.604	8.640
P	0.013	0.010	0.003

2.2 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤的临床病理关系

不同性别、年龄、肿瘤最大径、有无多灶的 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白阳性表达率差异无统计学意义

($P > 0.05$), 不同肉瘤部位、TNM 分期、病理类型、有无局部复发及有无远处转移的 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤预后后的关系

本研究 42 例患者均获得随访, 随访率 100%(42/42)。截至 2021 年随访结束, 生存 25 例(59.52%), 死亡 17 例(40.48%), 均为脂肪肉瘤复发或恶化引起。Pim-3、p-S6 和 STAT-3 阳性患者死亡率均分别高于 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 阴性患者死亡率($P < 0.05$)。见表 3、图 2。

表 2 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤患者的临床病理关系[n(%)]

项目	n	Pim-3			p-S6			STAT-3		
		阴性 (n=21)	阳性 (n=21)	P	阴性 (n=23)	阳性 (n=19)	P	阴性 (n=20)	阳性 (n=22)	P
性别										
男	18	7(33.33)	11(52.38)	0.212	9(39.13)	9(47.37)	0.591	9(45.00)	9(40.91)	0.789
女	24	14(66.67)	10(47.62)		14(60.87)	10(52.63)		11(55.00)	13(59.09)	
年龄										
≥56 岁	21	10(47.62)	11(52.38)	0.758	11(47.83)	10(52.63)	0.757	11(55.00)	10(45.45)	0.537
<56 岁	21	11(52.38)	10(47.62)		12(52.17)	9(47.37)		9(45.00)	12(54.55)	
肿瘤最大径										
≥12 cm	20	9(42.86)	11(52.38)	0.537	12(52.17)	8(42.10)	0.516	12(60.00)	8(36.36)	0.126
<12 cm	22	12(57.14)	10(47.62)		11(47.83)	11(57.89)		8(40.00)	14(63.64)	

续表 2 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤患者的临床病理关系[n(%)]

项目	n	Pim-3			p-S6			STAT-3		
		阴性 (n=21)	阳性 (n=21)	P	阴性 (n=23)	阳性 (n=19)	P	阴性 (n=20)	阳性 (n=22)	P
肿瘤部位										
四肢	18	13(61.90)	5(23.81)	0.013	6(26.09)	12(63.16)	0.016	12(60.00)	6(27.27)	0.032
躯干	24	8(38.10)	16(76.19)		17(73.91)	7(36.84)		8(40.00)	16(72.73)	
TNM 分期										
Ⅲ	11	10(47.62)	1(4.76)	<0.001	10(43.48)	1(5.26)	0.016	9(45.00)	2(9.09)	0.007
Ⅲ	22	11(52.38)	11(52.38)		10(43.48)	12(63.16)		10(50.00)	12(54.55)	
Ⅳ	9	0	9(42.86)		3(13.04)	6(31.58)		1(5.00)	8(36.36)	
病理类型										
去分化型	17	4(19.05)	13(61.90)	0.004	12(52.17)	5(26.32)	0.034	4(20.00)	13(59.09)	0.004
黏液型	15	8(38.10)	7(33.34)		9(39.13)	6(31.58)		7(35.00)	8(36.36)	
高分化型	10	9(42.85)	1(4.76)		2(8.70)	8(42.11)		9(45.00)	1(4.55)	
多灶										
有	6	2(9.52)	4(19.05)	0.378	2(8.70)	4(21.05)	0.255	2(10.00)	4(18.18)	0.449
无	36	19(90.48)	17(80.95)		21(91.30)	15(78.95)		18(90.00)	18(81.82)	
局部复发										
有	5	0	5(23.81)	0.017	0	5(26.32)	0.009	0	6(27.27)	0.012
无	37	21(100)	16(76.19)		23(100)	14(73.68)		20(100)	16(72.73)	
远处转移										
有	5	0	5(23.81)	0.017	0	5(26.32)	0.009	0	5(22.73)	0.023
无	37	21(100)	16(76.19)		23(100)	14(73.68)		20(100)	17(77.27)	

表 3 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤预后的关系[n(%),n=42]

患者生存状况	n	Pim-3		p-S6		STAT-3	
		阴性(n=21)	阳性(n=21)	阴性(n=23)	阳性(n=9)	阴性(n=20)	阳性(n=22)
存活	25	16(76.19)	9(42.86)	17(73.91)	8(42.11)	16(80.00)	9(40.91)
死亡	17	5(23.81)	12(57.14)	6(26.09)	11(57.89)	4(20.00)	13(59.09)
Log-rank(χ^2)		5.385		4.327		6.118	
P		0.020		0.038		0.013	

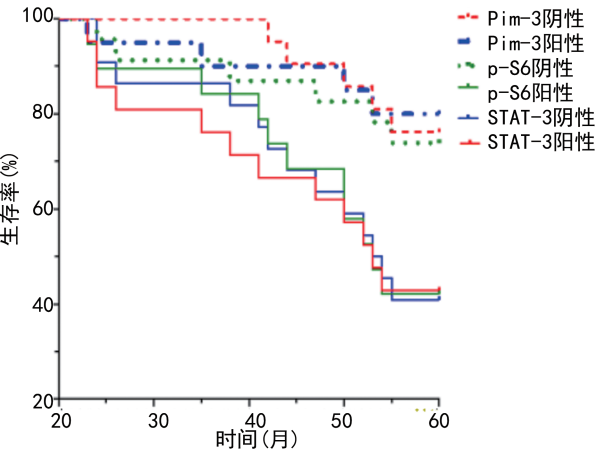


图 2 Pim-3、p-S6 和 STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤患者预后的关系

3 讨 论

脂肪肉瘤的发病原因尚不清楚,但大量研究显示脂肪肉瘤的发生发展与相关蛋白的异常表达密切相关。

Pim-3 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在肺癌和乳腺癌等许多恶性肿瘤中异常过表达,通过磷酸化底物的方式失活底物蛋白活性,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,敲除 Pim-3 则细胞周期进程与细胞生长均可出现明显的延迟^[10-11],CHEN 等^[12]研究显示 Pim-3 还参与胰腺癌的放疗抵抗,与 Pim-3 参与细胞周期与 DNA 修复有关,因而 Pim-3 蛋白被认为是多种恶性肿瘤的发病因素,是评估晚期癌症患者接受个体化治疗疗效的生物标志物,也是潜在指标^[13]。但 Pim-3 蛋白在脂肪肉瘤的表达研究较少,本研究采用免疫组织

化学法检测其在脂肪肉瘤组织的表达,结果显示 Pim-3 蛋白表达显著上调,同时在不同肉瘤部位、TNM 分期、病理类型、有无局部复发及有无远处转移存在差异,提示随着脂肪肉瘤恶性程度增加,Pim-3 蛋白表达增加。

p-S6 表达增高是 mTOR 通路活化的标记,p-S6 上调 5'-mTOR mRNA 翻译,如上调核糖体蛋白、延伸因子等蛋白表达,SHIRATORI 等^[14]等检测 347 例患者,p-S6 表达阳性 148 例,阳性率为 42.7%,p-S6 表达阳性与患者生存时间呈负相关。报道亦显示采用雷帕霉素通过抑制 p-S6 表达可抑制大肠癌细胞增殖^[15]。本研究结果显示,p-S6 在脂肪肉瘤组织的表达明显增高,提示 mTOR 通路被激活,参与脂肪肉瘤的发生发展,影响脂肪肉瘤患者预后。

STAT-3 是 STAT 家族的转录活化因子蛋白,当 STAT-3 被激活可形成二聚体,促进细胞核内结合染色体的靶基因启动子,诱导下游靶基因转录激活,如诱导抗凋亡基因、增殖相关基因及血管生成基因的表达,同时 STAT-3 还可调控细胞周期,延长细胞生存时间,促进细胞恶性转变。因 STAT-3 在大量恶性肿瘤中过表达,因而已有研究将 STAT-3 作为靶点进行抑制肿瘤发生的研究,如 YADAV 等^[16]采用 STAT-3 阻断药 AG490 体外抵抗癌细胞凋亡,结果显示 AG490 可选择性地抑制癌细胞生长,促进其凋亡,但对正常细胞无明显的影响。

关于 Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白表达与脂肪肉瘤病理类型的关系,本研究结果显示,大部分高分化脂肪肉瘤的 Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白多为弱阳性或阴性表达,且局部复发、远处转移或死亡的发生率相对较小,对应的去分化型、黏液型脂肪肉瘤的 Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白多为阳性表达,对应局部复发、远处转移或死亡的发生率相对较多,这类患者的恶性程度高且肿瘤位置相对较深,如位于腹股沟与腹膜后,预后不佳的可能原因在于肿瘤组织未能被完全切除,因此,建议对脂肪肉瘤患者在制订外科手术方案时,除了考虑病理类型与切除范围的关联^[17],还需结合 Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白在肿瘤组织的表达,确定是否要扩大范围进行切除,必要时是否要联合切除肾和肠等脏器,以提高患者的总生存期 (overall survival, OS) 和肿瘤特异性生存期 (cancer-specific survival, CSS)。另外,从新药研发角度看,靶向 Pim-3、p-S6、STAT-3 来加速癌细胞凋亡或降低癌细胞增殖速度可能是脂肪肉瘤未来的治疗方向之一。

本研究亦存在不足,如 Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白低表达的脂肪肉瘤中是否与其基因突变相关,本研究未进行检测,因此下一步研究有必要增加上述蛋白在脂肪肉瘤的基因突变情况研究,为脂肪肉瘤的病理特点、诊治及预后等研究提供更多参考。综上所述,Pim-3、p-S6、STAT-3 蛋白在脂肪肉瘤均呈异常表达,

Pim-3、p-S6、STAT-3 表达阳性与不同肉瘤部位、TNM 分期、病理类型、有无局部复发及有无远处转移相关,与患者的预后不佳也相关。

参考文献

- [1] THWAY K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma; an updated review [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2019, 36(2): 112-121.
- [2] GAHVARI Z, PARKES A. Dedifferentiated liposarcoma; systemic therapy options [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(2): 15.
- [3] FAN X, XIE Y, ZHANG L, et al. Effect of Pim-3 downregulation on proliferation and apoptosis in lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(6): 770-776.
- [4] RATHI A, KUMAR D, HASAN G M, et al. Therapeutic targeting of PIM KINASE signaling in cancer therapy: structural and clinical prospects [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(11): 129995.
- [5] PANCHAL N K, SABINA E P. A serine/threonine protein PIM kinase as a biomarker of cancer and a target for anti-tumor therapy [J]. *Life Sci*, 2020, 255(8): 117866.
- [6] 王国俊, 王灼印, 朱天宇, 等. 华蟾素通过下调 PIM3 的表达抑制高转移胃癌细胞的实验研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(3): 436-442.
- [7] ZHANG Y, CHEN X, ZHENG H, et al. Expression of cancer cell-intrinsic PD-1 associates with PD-L1 and p-S6 and predicts a good prognosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Cancer*, 2021, 12(20): 6118-6125.
- [8] GU Y, MOHAMMAD I S, LIU Z. Overview of the STAT-3 signaling pathway in cancer and the development of specific inhibitors [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2585-2594.
- [9] ARSHAD S, NAVEED M, ULLIA M, et al. Targeting STAT-3 signaling pathway in cancer for development of novel drugs: advancements and challenges [J]. *Genet Mol Biol*, 2020, 43(1): e20180160.
- [10] FAN X, XIE Y, ZHANG L, et al. Effect of Pim-3 Downregulation on proliferation and apoptosis in lung adenocarcinoma A549 cells [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(6): 770-776.
- [11] YUAN Y, WEN W, YOST S E, et al. Combination therapy with BYL719 and LEE011 is synergistic and causes a greater (下转第 4184 页)

- [4] ARONSON D, DRAGU R E, NAKHOUL F, et al. Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: a prospective study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(5): 940-946.
- [5] SIRKEN G, RAJA R, GARCES J, et al. Contrast-induced translocational hyponatremia and hyperkalemia in advanced kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2): e31-35.
- [6] JUNG E S, KANG W C, JANG Y R, et al. Acute severe symptomatic hyponatremia following coronary angiography[J]. *Korean Circ J*, 2011, 41(9): 552-554.
- [7] SANKARAN S, SAHARIA G K, NAIK S, et al. Effect of iodinated contrast media on serum electrolyte concentrations in patients undergoing routine contrast computed tomography scan procedure[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2019, 9(4): 217-220.
- [8] LIM L Y, MOHD FIRDAUS C A, FAM X I, et al. Acute symptomatic hyponatremia after computed tomography renal protocol[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2017, 41(1): 65-66.
- [9] European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents [EB/OL]. Version 10. 0. 2018. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 661—2020 静脉血液标本采集指南[S/OL]. (2020-10-01) [2021-12-07]. https://www.sohu.com/a/394769908_707859.
- [11] 王蓓丽, 郭玮, 潘柏申. 卫生行业标准《WS/T 661—2020 静脉血液标本采集指南》解读[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(21): 1610-1613.
- [12] LIPPI G, DAVES M, MATTIUZZI C. Interference of medical contrast media on laboratory testing[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2014, 24(1): 80-88.
- [13] 林丽珍, 梁丽艳, 霍维芝, 等. 餐前与餐后肝功能结果变化的分析[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(3): 351-352.
- [14] 拾莉, 龚莹, 刘学奎, 等. 谷丙转氨酶与空腹血糖受损的相关性分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(12): 1034-1037.
- [15] WANG Y, LIU K, XIE X, et al. Contrast-associated acute kidney injury: an update of risk factors, risk factor scores, and preventive measures[J]. *Clin Imaging*, 2021, 69: 354-362.
- [16] 张保翠, 吴静云, 赵凯, 等. 短期重复使用碘对比剂行 CT 增强扫描对患者肾脏功能的影响[J]. *临床放射学杂志*, 2017, 36(11): 1700-1703.
- [17] HAYAKAWA K, OKUNO Y, FUJIWARA K, et al. Effect of iodinated contrast media on ionic calcium[J]. *Acta Radiol*, 1994, 35(1): 83-87.

(收稿日期: 2022-02-22 修回日期: 2022-07-11)

(上接第 4179 页)

- suppression of p-S6 in triple negative breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7509.
- [12] CHEN X Y, WANG Z, LI B, et al. Pim-3 contributes to radioresistance through regulation of the cell cycle and DNA damage repair in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 296-302.
- [13] ASATI V, MAHAPATRA D K, BHARTI S K. PIM kinase inhibitors: structural and pharmacological perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 172(6): 95-108.
- [14] SHIRATORI H, KAWAI K, OKADA M, et al. Metastatic role of mammalian target of rapamycin signaling activation by chemoradiotherapy in advanced rectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1291-1302.
- [15] JUNG E J, SUH J H, KIM W H, et al. Clinical significance of PI3K/Akt/mTOR signaling in gastric carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5): 995-1007.
- [16] YADAV A K, KUMAR V, BAILEY D B, et al. AZD1208, a Pan-Pim kinase inhibitor, has anti-growth effect on 93T449 human liposarcoma cells via control of the expression and phosphorylation of Pim-3, mTOR, 4EBP-1, p-S6, STAT-3 and AMPK[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 363.
- [17] 黄坤, 赵平武, 白斗, 等. 不同病理学类型的腹膜后脂肪肉瘤患者的预后分析及临床评价[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(10): 1212-1228.

(收稿日期: 2022-03-16 修回日期: 2022-06-22)