doi:10.11659/jjssx.09E022110

·临床研究·

TFF3和HER2在食管胃交界部腺癌中的表达及临床意义

张小辉,王海伟,田云霄,杨建华,孙 颖,袁艳龙 (邯郸市中心医院病理科,河北 邯郸 056001)

[摘 要] **目的** 探讨三叶因子3(TFF3)及人表皮生长因子受体2(HER2)在食管胃交界部腺癌(AEG)组织中的表达及临床意义。**方法** 选取140例行手术切除的AEG患者,采用免疫组化法检测AEG组织中TFF3的表达情况,免疫组化法及免疫荧光法检测HER2的表达情况,分析二者表达的差异及其与临床病理特征和预后的关系。**结果** 在AEG组织中,TFF3的阳性表达率为51.43%,HER2的阳性表达率为15.00%。TFF3阳性多见于Laurén分型为弥漫型、出现淋巴结转移的患者。HER2阳性多见于Laurén分型为肠型的患者。HER2阴性患者TFF3阳性表达率高于阳性患者(χ^2=5.167,P=0.023)。*Kaplan-Meier*生存曲线分析显示,TFF3表达会影响AEG患者生存率,TFF3阳性的AEG患者生存率明显低于TFF3阴性患者。*Cox*回归分析结果显示,淋巴结转移、TNM分期较晚及TFF3阳性表达是AEG独立预后的危险因素(P<0.05)。**结论** TFF3阳性提示患者预后差,是影响AEG预后的独立危险因素;HER2的表达不影响AEG的预后。TFF3及HER2是AEG发生发展的重要因子,二者可能在AEG的发生发展中相互作用,是否可以作为治疗靶标有待进一步研究。

[关键词] HER2;TFF3;食管胃交界部;腺癌;临床意义;临床病理特征

[中图分类号] R735.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-09-19

[基金项目] 2021年度河北省医学科学研究课题计划(20211536)

[通信作者] 袁艳龙,E-mail:yuanyanlong1980@163.com.

[参考文献]

[1] McDonough CM, Harris-Hayes M, Kristensen MT, et al. Physical therapy management of older adults with hip fracture[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2021, 51(2): CPG1-CPG81. doi: 10.2519/jospt.2021.0301.

[2] 王 蕊,马艳辉,吴 洁,等. 股骨粗隆间骨折高龄患者闭合复位内固定术的麻醉与围术期管理[J]. 中华麻醉学杂志,2022,42(1):109-112. doi:10.3760/cma.j.cn131073.20211209.00122.

[3] 李林武,扈克治,吕 波,等. 髋前外侧C形入路与常规入路动力髋螺钉治疗老年股骨粗隆间骨折的对比研究[J]. 局解手术学杂志,2021,30(6):516-519. doi: 10.11659/jjssx.11E020136.

[4] 张兆尧,戢 勇. 闭合复位股骨近端防旋髓内钉治疗老年股骨转子间骨折[J]. 临床骨科杂志,2022,25(1):97-100. doi:10.3969/j.issn.1008-0287.2019.04.035.

[5] Chu H, Chu Y, Xu X. Minimally invasive treatment with zygomatic complex fracture reduction by percutaneous bone hook traction[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2021, 79(7): 1514-1527. doi: 10.1016/j.joms.2021.02.011.

[6] 席俊伟,耿 洋,高 山,等. 骨距顶尖距预测股骨近端髓内钉固定粗隆间骨折的意义[J]. 中国矫形外科杂志,2021,29(10):890-894. doi:10.3977/j.issn.1005-8478.2021.10.06.

[7] 宋宏晖,张 鹏,徐 炜,等. 加速康复外科管理模式对高龄髋部骨折患者护理效果评价[J]. 中华创伤杂志,2021,37(9):825-832. doi:10.3760/cma.j.cn501098-20210409-00233.

[8] 江 涛. 后路手术内固定融合术联合经椎弓根椎体内植骨治疗脊柱骨折的效果及对总体健康评分、Barthel指数的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2021,18(3):182-185. doi:10.3969/j.issn.1673-016X.2021.03.052.

[9] 卢博智,林秀贞. 钢丝张力带在合并外侧壁损伤股骨粗隆间骨折髓内钉内固定术中的应用效果观察[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2022,37(2):122-125. doi:10.7531/j.issn.1672-9935.2022.02.003.

[10] 陈德元,刘永恒,王志明. 老年股骨粗隆间骨折患者入院48 h内进行手术的影响因素分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2022,37(4):400-402. doi:10.7531/j.issn.1672-9935.2022.04.017.

[11] 宋家彬,刘文红,赵 丽. 三联疗法配合骨牵引保守治疗老年股骨粗隆间骨折[J]. 山西医药杂志,2020,49(6):677-678. doi:10.3969/j.issn.0253-9926.2020.06.013.

[12] 赵军强,崔庆达,拉巴次仁. 股骨近端防旋髓内钉内固定治疗老年股骨转子间骨折[J]. 临床骨科杂志,2021,24(2):299-300.

[13] 梁志强,李 强,董钦铭,等. 经皮骨钩技术在老年股骨粗隆间骨折闭合复位股骨近端防旋髓内钉内固定术中的应用[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2021,36(2):161-162. doi:10.7531/j.issn.1672-9935.2021.02.015.

[14] 翟 旭,邵新中,张哲敏,等. 闭合复位经皮克氏针内固定治疗钩骨骨折合并第四、五掌骨基底骨折脱位[J]. 中华手外科杂志,2020,36(1):74-76. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-054X.2020.01.023.

[15] 唐洪伟,齐伟亚,朱 辉,等. 机器人导航经皮微创内固定术治疗钩骨钩骨折的临床效果观察[J]. 中华解剖与临床杂志,2022,27(5):331-336. doi:10.3760/cma.j.cn101202-20210519-00135.

(编辑:杨 颖)

Expression and clinical significance of TFF3 and HER2 in adenocarcinoma of esophagogastric junction

ZHANG Xiao-hui, WANG Hai-wei, TIAN Yun-xiao, YANG Jian-hua, SUN Ying, YUAN Yan-long (Department of Pathology, Handan Central Hospital, Handan Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of trefoil factor-3 (TFF3) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in adenocarcinoma of esophagogastric junction (AEG) tissue. **Methods** A total of 140 AEG patients who underwent surgical resection were selected, and the expression of TFF3 in AEG tissues was detected by immunohistochemistry, and the expression of HER2 was detected by immunohistochemistry and immunofluorescence. The differences in expression between the two and the relationship with clinicopathological features and prognosis were analyzed. **Results** In AEG tissues, the positive expression rate of TFF3 was 51.43%, and the positive expression rate of HER2 was 15.00%. Positive TFF3 is more common in patients with diffuse Laurén classification and lymph node metastasis. Positive HER2 is more common in patients with Laurén′s intestinal type. The positive expression rate of TFF3 in HER2 negative patients was higher than that in HER2 positive patients (χ^2=5.167, P=0.023). *Kaplan-Meier* survival curve analysis showed that TFF3 expression can affect the survival rate of AEG patients, and the survival rate of AEG patients with positive TFF3 was significantly lower than that of TFF3 negative patients. *Cox* regression analysis showed that lymph node metastasis, late TNM staging, and TFF3 positive expression were the independent prognostic risk factors for AEG (P<0.05). **Conclusion** Positive TFF3 indicates poor prognosis in patients and is an independent risk factor affecting the prognosis of AEG. The expression of HER2 does not affect the prognosis of AEG. TFF3 and HER2 are important factors in the occurrence and development of AEG, and they may interact with each other in the occurrence and development of AEG. Further research is needed to determine whether they can be used as therapeutic targets.

Keywords: HER2; TFF3; esophagogastric junction; adenocarcinoma; clinical significance; clinicopathological features

近年来,食管胃交界部腺癌(adenocarcinoma of esophagogastric junction,AEG)的发病率迅速增加,严重威胁人们的生命健康[1]。AEG进展迅速,发现时多为晚期,肿瘤的异质性较大,治疗方法包括传统的手术、化疗、放疗及新型的免疫治疗,目前AEG患者的5年生存率仍不高,仅20%左右[2]。故亟需寻找新的AEG预后生物标志物及治疗靶点。三叶因子家族成员三叶因子3(trefoil factor-3,TFF3)是一种小分子多肽,主要由消化道黏膜中的杯状细胞分泌,在多种恶性肿瘤中高表达。TFF3对消化道黏膜损伤有修复和保护作用,并参与多种恶性肿瘤的发生、发展及转移[3]。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)是一种酪氨酸激酶受体,通过形成二聚体激活下游MAPK信号通路和PI3K/Akt信号通路,二者共同作用于肿瘤细胞,从而促进肿瘤的生存、增殖、侵袭、转移、血管生成及抗肿瘤细胞凋亡等[4]。因此,TFF3及HER2有望成为AEG免疫治疗的靶点或预测预后的标志物。本研究通过检测TFF3及HER2在AEG组织中的表达并分析其与预后的关系,探讨二者在AEG发生发展中的作用,以期为AEG的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集邯郸市中心医院2016年1月至2017年3月未经放疗及化疗的AEG患者的手术标本。纳入标准:所有标本均经2名副高级职称以上病理医师鉴定为腺癌;有完整的临床资料和随访记录。排除标准:合并小细胞癌、鳞状细胞癌及其他类型肿瘤;肿瘤多发。符合标准的病例共140例,其中女24例,男116例;年龄52~82岁,中位年龄66岁;肿瘤最大径0.8~11.0 cm;Laurén分型:肠型36例,混合型73例,弥漫型31例;T分期:T1~T2期9例,T3~T4期131例;淋巴结转移101例,未转移39例;TNM分期:Ⅰ~Ⅱ期41例,Ⅲ~Ⅳ期99例。本研究经我院医学伦理委员会批准(202102-002)。

1.2 实验方法

所有标本均经10%福尔马林固定24 h,石蜡包埋、4 μm切片,以PBS代替一抗为阴性空白对照,正常结肠黏膜作为阳性对照。行HE染色和免疫组化Elivison两步法染色检测TFF3和HER2表达,若HER2检测结果不确定,进一步行免疫荧光原位杂交。分析AEG组织中TFF3、HER2表达与患者年龄、性别、肿瘤最大径、Laurén分型、T分期、淋巴结转移及TNM分期等临床病理特征的关系。

1.3 结果判断

1.3.1 TFF3免疫组化检测结果判断 对免疫组化结果进行半定量分析,测量染色强度和程度。每个样本选取5个视野,对每个视野中的阳性细胞进行计数。细胞染色强度:无染色计0分,黄色计1分,棕黄色计2分,棕色计3分。肿瘤细胞数<25%、25%~<50%、50%~<75%、≥75%,阳性细胞数评分分别计1分、2分、3分、4分。两者评分相乘,得分0~4分为阴性,5~12分为阳性。

1.3.2 HER2免疫组化检测结果判读 HER2阳性定位于细胞膜，无反应或<10%肿瘤细胞膜染色为0；≥10%肿瘤细胞微弱或隐约可见膜染色或仅有部分细胞膜染色为1+；≥10%肿瘤细胞有弱到中等的基底侧膜、侧膜或完全性膜染色为2+；≥10%肿瘤细胞基底侧膜、侧膜或完全性膜强阳染色为3+。0、1+为阴性，3+为阳性，2+为不确定，进一步行免疫荧光原位杂交检测[5]。

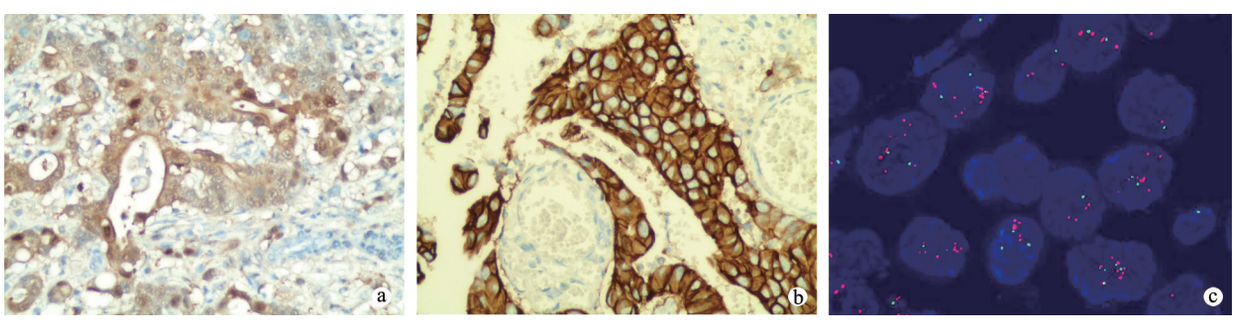
1.4 统计学分析

应用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析，计数资料以率(%)表示，采用χ^2检验；*Kaplan-Meier*生存曲线分析TFF3及HER2对预后的影响；*Cox*回归分析影响AEG患者预后的危险因素。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEG组织中TFF3、HER2表达及与临床病理特征的关系

在140例AEG标本中，TFF3阳性表达72例(51.43%)，HER2阳性表达21例(15.00%)，见图1。AEG中TFF3的阳性表达与Laurén分型及淋巴结转移有关(P<0.05)，与患者性别、年龄、肿瘤最大径、T分期及TNM分期无关(P>0.05)，见表1。AEG中HER2的阳性表达与肿瘤Laurén分型有关(P<0.05)，肠型腺癌中阳性表达率最高(33.33%)，弥漫型最低(3.23%)。HER2表达与患者性别、年龄、肿瘤最大径、T分期、淋巴结转移及TNM分期无关(P<0.05)，见表1。



a:TFF3在AEG组织中的表达(阳性，×200)；b:HER2在AEG组织中的表达(3+，×200)；c:HER2在AEG细胞中呈扩增状态(指免疫荧光原位杂交法)

图1 TFF3、HER2在AEG组织中的表达

表1 AEG组织中TFF3及HER2的表达与临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征		n	TFF3阳性表达	χ^2	P	HER2阳性表达	χ^2	P
年龄	≤65岁	61	31(50.82)	0.586	0.444	11(18.03)	0.780	0.475
	>65岁	79	41(51.90)			10(12.66)		
性别	男	116	60(51.72)	0.024	1.000	16(13.79)	0.773	0.396
	女	24	12(50.00)			5(20.83)		
肿瘤最大径	≤5 cm	76	35(46.05)	1.517	0.241	9(11.84)	1.300	0.254
	>5 cm	64	37(57.81)			12(18.75)		
Laurén分型	肠型	36	12(33.33)	7.176	0.024	12(33.33)	12.301	0.001
	混合型	73	40(54.79)			8(10.96)		
	弥漫型	31	20(64.52)			1(3.23)		
T分期	T1~T2期	9	4(44.44)	0.188	0.740	1(11.11)	0.114	1.000
	T3~T4期	131	68(51.91)			20(15.27)		
淋巴结转移	无	39	14(35.89)	5.220	0.025	6(15.38)	0.006	1.000
	有	101	58(57.43)			15(14.85)		
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	41	16(39.02)	2.649	0.134	6(14.63)	0.006	1.000
	Ⅲ~Ⅳ期	99	56(56.57)			15(15.15)		

2.2 AEG组织中HER2与TFF3表达的关系

在140例AEG标本组织中，72例TFF3阳性，21例HER阳性；6例HER2与TFF3同时阳性，53例同时阴性。HER2阳性标本中TFF3阳性率为28.57%，HER2阴性标本中TFF3阳性率为55.46%，二者TFF3阳性表达率比较差异有统计学意义(χ^2=5.167，P=0.023)，提示TFF3的表达与HER2表达相关。

2.3 AEG组织中HER2的表达与预后的关系

AEG患者的中位总生存期为35.5个月，5年生存率为34.3%。HER2阴性及阳性表达患者的5年生存率分别为(32.8±4.3)%、(42.9±10.8)%；TFF3阴性及阳性表达患者的5年生存率分别为(42.6±6.0)%、

(26.4±5.2)%,*Kaplan-Meier*生存曲线分析显示,TFF3的表达会影响患者生存率。TFF3阳性患者与阴性患者生存率有统计学差异(P=0.012),见图2。

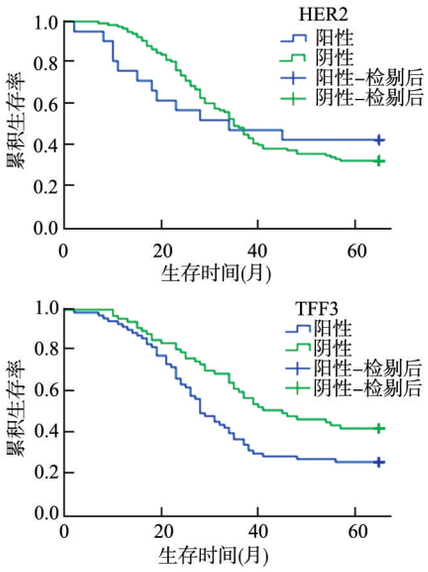


图2 HER2、TFF3表达与总生存率的关系

2.4 影响AEG患者预后的单因素及多因素分析

采用*Cox*回归模型对AEG患者预后进行单因素和多因素分析。单因素分析发现,入组患者的预后与肿瘤最大径、T分期、淋巴结转移、TNM分期及肿瘤TFF3的表达相关(P<0.05);将以上5项具有统计学意义的指标纳入*Cox*多因素分析,结果显示,淋巴结转移、TNM分期较晚及TFF3阳性表达为影响AEG患者预后的独立危险因素(P<0.05),见表2、3。

表2 影响AEG患者预后的单因素

临床特征	β	*HR*	*P*	95%*CI*
性别	0.327	0.213	0.124	0.914~2.106
Laurén分型	0.077	0.126	0.542	0.843~1.384
年龄	−0.012	0.171	0.946	0.707~1.382
T分期	1.882	0.713	0.008	1.623~26.580
肿瘤最大径	0.424	0.170	0.012	1.096~2.132
淋巴结转移	1.134	0.250	0.000	1.905~5.067
TNM分期	1.228	0.250	0.000	2.093~5.576
HER2	0.679	0.366	0.063	0.963~4.039
TFF3	0.478	0.174	0.006	1.146~2.268

表3 影响AEG患者预后的多因素分析

临床特征	β	*HR*	*P*	95%*CI*
T分期	1.386	0.726	0.056	0.965~16.588
肿瘤最大径	0.232	0.173	0.181	0.898~1.769
淋巴结转移	0.966	0.252	0.000	1.603~4.308
TNM分期	1.033	0.262	0.000	1.679~4.697
TFF3	0.408	0.177	0.021	1.063~2.128

3 讨论

AEG为肿瘤中心位于食管胃交界部上下5 cm以内的腺癌,并跨越/接触食管胃交界部,在生物学行为和预后方面,AEG有别于真正意义上的食管癌和胃癌,是一种独特的临床病理类型[6],男性多于女性。肿瘤中心位于食管胃交界部以下2 cm(含2 cm)内的AEG遵循食管癌分期标准;肿瘤中心位于食管胃交界部以下2 cm以远的AEG应遵循胃癌分期标准[7]。目前,手术切除仍是AEG的主要治疗手段[2],随着医疗技术的提高,AEG的近期预后有了一定提升,但远期效果仍不理想,因此亟需寻找新的治疗方案,以提升AEG的整体预后。

TFF3是三叶因子家族的成员之一,家族其他成员还有TFF1和TFF2,均主要由黏液分泌上皮细胞表达,TFF3主要由小肠及结肠的杯状细胞分泌,在正常胃黏膜中几乎不表达[8],当消化系统黏膜受到机械性/化学性刺激、损伤(如幽门螺杆菌感染、胃食管反流等)时,消化道黏膜上皮细胞迅速分泌TFF3以应对刺激及损伤[9]。TFF3除了参与损伤的修复和保护机制外,在多种恶性肿瘤的发生、发展过程中也具有非常重要的作用,目前认为TFF3通过促进肿瘤的侵袭和转移从而导致肿瘤的进展[10]。食管胃交界部在正常黏膜-癌旁组织-高分化腺癌-低分化腺癌中,TFF3的阳性表达率逐步升高[11]。Rivat等[12]研究发现,TFF3和VEGF能够激活STAT3信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡,通过RNA干扰等方式阻断STAT3信号途径后,能够抑制TFF3和VEGF诱导的肿瘤细胞侵袭以及裸鼠移植瘤的生长,提示TFF3通过STAT3信号通路促进肿瘤进展。顾建春[13]纳入92例胃癌患者进行研究,结果显示,TFF3阳性表达率为42.7%,TFF3阳性多见于肿瘤浸润深、TNM分期晚的胃癌患者,并且TFF3阴性的胃癌患者的生存期明显长于TFF3阳性患者,其5年总体生存率分别为(42.6±6.0)%、(26.4±5.2)%,提示TFF3表达与胃癌患者的预后密切相关,且为胃癌患者生存期的独立预测因素[12]。本研究发现,AEG组织TFF3的阳性表达率为51.43%,与以往研究结果相似[12],并且TFF3阳性表达与肿瘤Laurén分型、淋巴结转移有关,说明在AEG中TFF3的表达与肿瘤的进展密切相关;*Kaplan-Meier*生存曲线分析显示,TFF3表达会影响AEG患者的生存率,TFF3阳性患者生存率低于TFF3阴性患者。

HER2是EGFR家族的第2号成员,是一种跨膜酪氨酸激酶受体,由胞外区、跨膜区和胞内区三个部分

组成。胞外区为配体结合区,胞内区具有内源性酪氨酸激酶活性,HER2不能与任何已知的配体相结合,其通过与自身或EGFR家族的其他成员形成二聚体,然后连接相应的配体,使胞内区的酪氨酸残基发生自身磷酸化,从而激活下游信号通路,包括PI3K/AKT/mTOR和Ras/Raf/MAPK等途径,参与细胞的增殖、凋亡、黏附、迁移和分化[14],并在乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌及鼻咽癌等癌组织中高表达,与恶性肿瘤的发生发展密切相关[15]。以往研究表明,HER2在AEG的阳性表达率高于远端胃腺癌[16]。本研究140例AEG标本中,HER2阳性表达率为15.00%,与以往研究相似[17];同时在肠型AEG中表达率最高(33.33%),与相关研究结果一致[18],但由于HER过表达使肿瘤更易出现浸润、化疗药物不敏感,导致预后较差[15,19]。本研究结果显示,HER2阳性与淋巴结转移及肿瘤TNM分期无明显相关性,这与雷瑞雪等[16]的研究结果不一致,有待进一步探讨。

本研究结果显示,HER2多表达于Laurén分型为肠型的AEG,而TFF3多表达于Laurén分型为弥漫型的AEG,且二者表达呈负相关。顾建春[13]的研究显示,同时表达HER2、TFF3的患者预后较其他患者差,而TFF3和HER2同时阴性者预后相对较好,TFF3阳性为影响预后的危险因素。针对HER2阳性的AEG,目前可以采用曲妥珠单抗、拉帕替尼等抗HER2药物靶向治疗[19]。本研究中,51.43%的AEG患者存在TFF3过表达,HER2阴性患者的TFF3阳性表达率高于HER2阳性患者,对于HER2阴性,无法应用抗HER2药物靶向治疗的患者,TFF3是否能成为AEG治疗的靶点,还需进一步研究。

综上,TFF3的阳性表达与AEG患者的Laurén分型和淋巴结转移情况有关,TFF3阳性患者的生存率低于阴性患者;HER2的阳性表达与患者的Laurén分型有关,与患者的生存率无关;TFF3与HER2表达呈负相关。检测TFF3及HER2有助于判断患者的预后,并有望在治疗方面提供帮助。

[参考文献]

[1] Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of atopographic-anatomic subclassification[J]. J Surg Oncol, 2005, 90(3): 139-146. doi: 10.1002/JSO.20218.

[2] 李 飞,宋 媛,李 芳,等. 食管胃交界部腺癌Siewert Ⅰ型和Ⅱ型胸外科手术治疗效果及预后研究[J]. 中国癌症杂志,2021,31(2):143-150. doi:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.02.009.

[3] Im S, Yoo C, Jung JH, et al. Reduced expression of TFF1 and increased expression of TFF3 in gastric cancer: correlation with clinicopathological parameters and prognosis[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(2): 133-140. doi: 10.7150/IJMS.5500.

[4] 吕晓双,罗 斌. 抗HER-2治疗的耐药机制及对策的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(3):529-534. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.03.032.

[5]《胃癌HER2检测指南(2016版)》专家组. 胃癌HER2检测指南(2016版)[J]. 中华病理学杂志,2016,45(8):528-532. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.08.00.

[6] D'Journo XB. Clinical implication of the innovations of the 8th edition of the TNM classification for esophageal and esophago-gastric cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 22): S2671-S2681. doi: 10.21037/jtd.2018.03.182.

[7] 李浩淼,孙海波,郑 燕,等. AJCC/UICC第八版食管及食管胃交界部癌TNM分期解读及中文版主要内容[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2017,24(2):87-92. doi:10.7507/1007-4848.201612067.

[8] Li Y, Sun Z, Liu K, et al. Prognostic significance of the co-expression of nucleophosmin and trefoil factor 3 in postoperative gastric cancer patients[J]. Mol Clin Oncol, 2014, 7(2): 1055-1061. doi: 10.3892/mco.2014.351.

[9] Kjellev S. The trefoil factor family-small peptides with multiple functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(8): 1350-1369. doi: 10.1007/s00018-008-8646-5.

[10] Perry JK, Kannan N, Grandison PM, et al. Are trefoil factors oncogenic?[J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(2): 74-81. doi: 10.1016/j.tem.2007.10.003.

[11] 胡 婷,汪子书. 胃癌组织中TFF3和PDGFR的表达及临床意义[J]. 中华全科医学,2018,16(12):1989-1991. doi:10.7666/d.D666683.

[12] Rivat C, Rodrigues S, Bruyneel E, et al. Implication of STAT3 signaling in human colonic cancer cells during intestinal trefoil factor 3 (TFF3)--and vascular endothelial growth factor-mediated cellular invasion and tumor growth[J]. Cancer Res, 2005, 65(1): 195-202.

[13] 顾建春. HER2和TFF3在胃癌中的表达及其临床意义[D]. 上海:第二军医大学,2018.

[14] Gu J, Zheng L, Zhang L, et al. TFF3 and HER2 expression and their correlation with survival in gastric cancer[J]. Tumor Biology, 2015, 36(4): 3001-3007. doi: 10.1007/s13277-014-2933-6.

[15] Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12: 553-563. doi: 10.1038/nrc3309.

[16] 雷瑞雪,苗兰芳. HER2阳性胃腺癌临床病理分析[J]. 中国实用医刊,2018,45(8):29-31. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2018.08.009.

[17] Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2018, 26(4): 239-245. doi: 10.1097/PAI.0000000000000423.

[18] 黄 丹,李增山,樊祥山,等. 中国人40842例胃腺癌HER2多中心检测结果分析[J]. 中华病理学杂志,2018,47(11):822-826. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.11.002.

[19] 陈 键,何裕隆. 食管胃结合部腺癌的靶向治疗进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版),2019,11(4):317-324. doi:10.3969/j.issn.1674-7402.2019.04.001.

(编辑:贺绍梅)