

• 论 著 •

EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在结直肠癌组织中表达及其预后意义*

陆 军,张艳玲,陈 洁,张 岩
淮北市人民医院病理科,安徽淮北 235000

摘 要:**目的** 探讨促红细胞生成素肝细胞 A2 (EphA2) 蛋白与谷胱苷肽 S-转移酶 Pi(GST-pi) 蛋白在结直肠癌标本中的表达及其与临床病理特征、预后的关系。**方法** 收集 2014 年 6 月至 2020 年 2 月于该院接受手术治疗的 114 例结直肠癌患者,应用免疫组化染色技术检测 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在癌组织及其对应癌旁组织中的表达,分析二者与结直肠癌临床病理特征及总生存率的关系。**结果** EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白的阳性表达率分别为 54.4% 和 62.3%,显著高于二者在癌旁组织中的表达,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 EphA2 蛋白阴性表达患者相比,EphA2 蛋白阳性表达患者的肿瘤最大径 >5 cm 占比、有淋巴结转移占比、有淋巴血管侵犯占比更高;GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者的肿瘤最大径及 T 分期有关($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析表明 EphA2 蛋白阳性表达与阴性表达患者 5 年总生存率分别为 20.1% 和 68.8%,差异有统计学意义($\chi^2=16.973, P<0.001$);GST-pi 蛋白阳性表达与阴性表达者的 5 年总生存率分别为 28.2% 和 61.8%,差异有统计学意义($\chi^2=3.974, P=0.046$)。单、多变量 Cox 回归分析表明,EphA2 蛋白阳性表达(风险比=3.442,95%CI:1.722~6.881, $P<0.001$)、GST-pi 蛋白阳性表达(风险比=2.203,95%CI:1.088~4.460, $P=0.028$)、淋巴结转移(风险比=3.627,95%CI:1.699~7.742, $P=0.001$)及淋巴血管侵犯(风险比=2.113,95%CI:1.033~4.322, $P=0.040$)是结直肠癌患者预后不佳的独立预测因素。**结论** EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白或许可作为结直肠癌患者预后评估的重要参考指标。

关键词: 结直肠癌; 促红细胞生成素肝细胞 A2; 谷胱苷肽 S-转移酶 Pi; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.007

中图法分类号:R285.5

文章编号:1673-4130(2023)05-0541-07

文献标志码:A

The expression of EphA2 and GST-pi protein and their prognostic significance for colorectal cancer*

LU Jun,ZHANG Yanling,CHEN Jie,ZHANG Yan

Department of Pathology,HuaiBei People's Hospital,HuaiBei,Anhui 235000,China

Abstract: Objective To detect the expression of erythropoietin-producing hepatocyte A2 (EphA2) protein and glutathione S-transferase-pi (GST-pi) protein in colorectal cancer samples and evaluate their correlation to clinicopathological characteristics and the prognosis of colorectal cancer patients. **Methods** The samples were collected from 114 patients who underwent surgical resection for colorectal cancer in a hospital from June 2014 to February 2020. The expression levels of EphA2 protein and GST-pi protein in cancer tissues and matched adjacent tissues were detected by immunohistochemical staining, and their relationships to clinicopathological characteristic and overall survival rate of colorectal cancer patients was analyzed. **Results** The positive expression rates of EphA2 protein and GST-pi protein were 54.4% and 62.3%, respectively, which were significantly higher than those of EphA2 protein and GST-pi protein in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with patients with EphA2 protein negative expression, patients with EphA2 protein positive expression had a higher proportion of tumors with maximum diameter >5 cm, lymph node metastasis and lymph vessel invasion. The expression of GST-pi protein was correlated with the maximum tumor diameter and T stage of colorectal cancer patients ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 5-year overall survival rates of patients with EphA2 protein positive expression and negative expression were 20.1% and 68.8%, respectively, with statistical significance ($\chi^2=16.973, P<0.001$). The 5-

* 基金项目:2021 年度安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b138)。

作者简介:陆军,男,主治医师,主要从事消化道外检病理工作研究。

year overall survival rates were 28.2% and 61.8% for those with positive and negative expression of GST-pi protein, respectively ($\chi^2 = 3.974, P = 0.046$). There was a significant survival difference between the two groups. Univariate and multivariate Cox regression analysis revealed that the positive expression of EphA2 protein (hazard ratio=3.442, 95%CI:1.722–6.881, $P < 0.001$), the positive expression of GST-pi protein (hazard ratio=2.203, 95%CI:1.088–4.460, $P = 0.028$), lymph node metastasis (hazard ratio=3.627, 95%CI:1.699–7.742, $P = 0.001$) and lymphovascular invasion (hazard ratio=2.113, 95%CI:1.033–4.322, $P = 0.040$) were independent predictors of poor prognosis in colorectal cancer patients. **Conclusion** EphA2 protein and GST-pi protein might be used as valuable biomarkers for prognostic assessment of colorectal cancer patients.

Key words: colorectal cancer; erythropoietin-producing hepatocyte A2; glutathione S-transferase-pi; clinicopathological characteristics; prognosis

结直肠癌是我国乃至全世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一,其发病率位列所有肿瘤的第 4 位,而病死率却高居所有恶性肿瘤的第 2 位^[1-3]。目前,结直肠癌的早期诊断率仍然很低,许多患者在诊断时已经处于肿瘤进展期。尽管部分患者可以从根治性手术与术后化疗等标准治疗中获益,但肿瘤复发与转移仍然无法完全避免,已成为目前结直肠癌临床治疗的一个重大挑战^[4-5]。因此,寻找新的预后分子标志对于肿瘤复发转移的监测与个体化治疗决策的制定具有重要的临床意义。

作为受体酪氨酸激酶 Eph 家族的重要成员之一,促红细胞生成素肝细胞 A2 (EphA2)蛋白已被报道在细胞增殖、迁移、细胞黏附等多种病理生理过程中发挥着关键作用^[6-8]。最近,越来越多的证据证实 EphA2 蛋白在膀胱癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌等具有高度增殖的上皮细胞肿瘤中呈现明显高表达,尤其在调控正常细胞的恶性转化、肿瘤血管生成与侵袭转移等方面扮演着至关重要的角色^[9-13]。在结直肠癌中,有研究报道 EphA2 蛋白在 I~II 期肿瘤组织中显著过表达,说明其可能参与了疾病发展的早期阶段^[14]。然而,关于 EphA2 蛋白在结直肠癌患者中预后价值的证据依然有限。另一方面,化疗耐药亦是结直肠癌术后复发转移的重要因素之一。谷胱甘肽 S-转移酶 Pi (GST-pi)蛋白是谷胱甘肽 S-转移酶家族成员之一,在异源物质的代谢、解毒等生物转化过程中具有重要的作用^[15]。研究表明,GST-pi 蛋白与包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的化疗敏感性及其预后相关^[16-18]。然而,尚不清楚 GST-pi 蛋白在结直肠癌发生发展中作用及其潜在的预后意义。为了进一步明确以上两种分子标志物的预后作用,本研究应用免疫组化染色方法检测了 114 例结直肠癌组织中 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白的表达情况,分析了 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白表达与结直肠癌临床病理学参数及患者预后的关系,期望这些发现能够为结直肠癌患者的预后评估及分

子靶向治疗提供更多研究证据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 本研究的组织标本来源于 2014 年 6 月至 2020 年 2 月在本院诊断为结直肠癌并行手术治疗的 114 例患者,其中男性 65 例(57.0%),女性 49 例(43.0%),年龄 39~86 岁,平均(63.9±11.5)岁。所有患者均经术后组织病理学证实为原发性腺癌,术前未曾接受过任何新辅助放、化疗或其他治疗,且具有完整的临床与随访资料。收集 114 例患者的临床病理学资料,包括患者年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤最大径、组织学类型、T 分期、淋巴结转移(N 分期)、淋巴血管侵犯、神经侵犯等,肿瘤的组织学分类依据世界卫生组织(WHO)标准确定,结直肠癌的 T 分期与 N 分期方案参照美国癌症联合会第 7 版 TNM 分期系统。本研究的执行已经过本院医学伦理学委员会的审批,在标本采集之前已取得所有患者的知情同意。

1.2 免疫组化方法 手术切除的标本分别按照癌组织与匹配的癌旁组织进行配对,以距肿瘤组织 5 cm 以外未受到肿瘤侵犯的正常肠黏膜作为癌旁组织,并采用福尔马林固定、石蜡包埋。采用切片机将石蜡包埋的结直肠癌组织和癌旁组织标本进行连续切片,厚度为 4 μm;随后将癌与癌旁组织切片置于二甲苯中脱蜡、梯度酒精中进行水化处理,并应用 pH 值为 7.4 的柠檬酸盐缓冲液修复抗原。在室温下,使切片在 3%过氧化氢溶液中处理 10 min,以阻断内源性过氧化物酶活性。使用 1%胎牛血清封闭组织切片,并将 1:200 稀释的 EphA2 蛋白(Abcam 公司)与 GST-pi 蛋白(Abcam 公司)一抗加至切片上,4℃过夜。次日,将癌组织与癌旁组织切片用 PBS 缓冲液清洗 3 遍,继续于室温下加入辣根过氧化物酶 HRP 标记二抗,孵育 30 min;随后将切片与 DAB 孵育 5 min,苏木素复染。

1.3 结果判读 光学显微镜下随机选取 5 个高倍视野(×400),通过染色强度(0 分:染色缺失;1 分:弱染

色,呈浅黄色;2 分:适度染色,呈棕黄色;3 分:强染色,呈棕褐色)与染色范围(计数 200 个细胞,0 分:染色阳性细胞的百分比<5%,1 分:5%~25%,2 分:>25%~50%,3 分:>50%~75%,4 分:>75%)。对每张组织切片的免疫染色进行半定量评分,并将染色强度与染色范围的积分相乘,得到免疫组化染色的总评分,其中 0~4 分认为阴性表达,>4 分认为阳性表达。

1.4 随访 所有接受手术治疗的结直肠癌患者均在术后接受定期随访,全组患者随访资料完整,无失访病例,随访时间为 1~71 个月,中位随访时间为 36 个月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析,采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验对 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白表达与结直肠癌临床病理参数的关系进行分析;采用 Kaplan-Meier 法估算 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白阳性与阴性表达组患者的总生存率,生存差异的比较采用对数秩检验 log-Rank 检验。另外,通过 Cox 比例风险回归模型对影响结直肠癌患者预后的潜在风险因素进行单、多因素分析。所有统计分析均为双侧, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

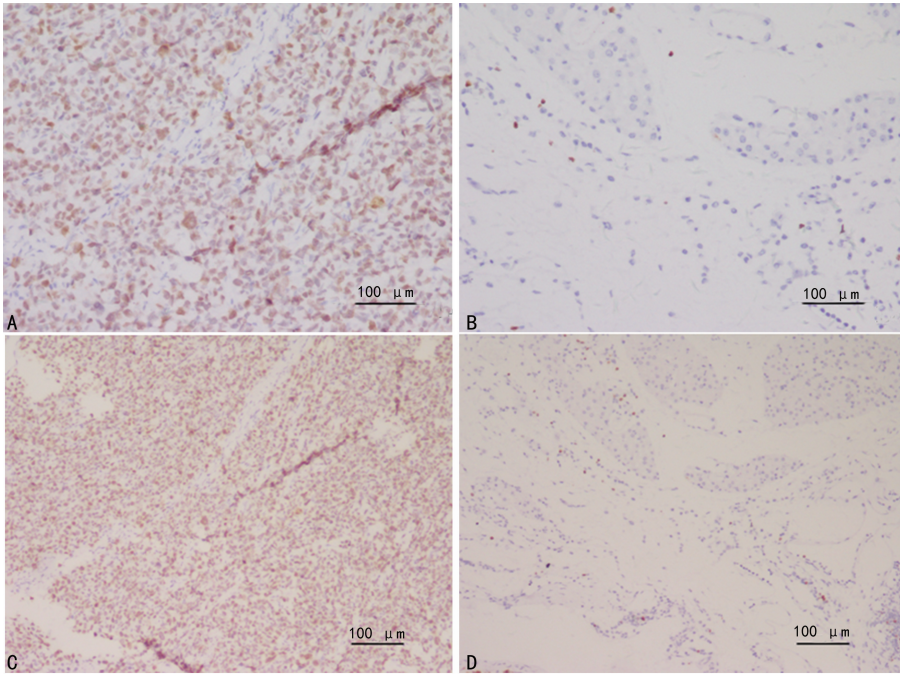
2.1 组织标本 本研究共收集匹配的结直肠癌标本

114 例,在 114 例标本中 60 例(52.6%)为结肠癌,54 例(47.4%)为直肠癌,平均肿瘤最大径为(5.6±1.7) cm;根据组织学类型,80 例(70.2%)为高、中分化腺癌,34 例(29.8%)为低分化腺癌;全组患者标本包括 T₁~T₂ 期 39 例(34.2%),T₃~T₄ 期 75 例(65.8%),淋巴结转移率为 48.2%(55/114);21.1%(24/114)出现淋巴血管侵犯,14.9%(17/114)出现神经侵犯。

2.2 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白在结直肠癌标本中的表达 免疫组化染色结果显示,EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在胞浆与胞核中均有阳性表达,见图 1。在 114 例结直肠癌组织中,EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白的阳性表达率分别为 54.4%和 62.3%,显著高于二者在癌旁组织中的表达,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 比较 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在癌组织与癌旁组织中的表达情况[n(%)]

项目	n	EphA2 蛋白表达		GST-pi 蛋白表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织	114	62(54.4)	52(45.6)	71(62.3)	43(37.7)
癌旁组织	114	26(22.8)	88(77.2)	23(20.2)	91(79.8)
χ^2		23.984		41.705	
P		<0.001		<0.001	



注:A 为 EphA2 蛋白在结直肠癌组织中的表达;B 为 EphA2 蛋白在癌旁组织中的表达;C 为 GST-pi 蛋白在结直肠癌组织中的表达;D 为 GST-pi 蛋白在癌旁组织中的表达。

图 1 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白在结直肠癌组织及癌旁组织中的表达(×400)

2.3 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白表达与临床病理特征的关系 与 EphA2 蛋白阴性表达患者相比,EphA2

蛋白阳性表达患者的肿瘤最大径>5 cm 占比、有淋巴结转移占比、有淋巴血管侵犯占比更高。见表 2。

GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者的肿瘤最大径及 T 分期有关($P<0.05$),而与年龄、性别、肿瘤位置、组织学类型、淋巴结转移、淋巴血管侵犯、神经侵犯无关($P>0.05$),见表 3。

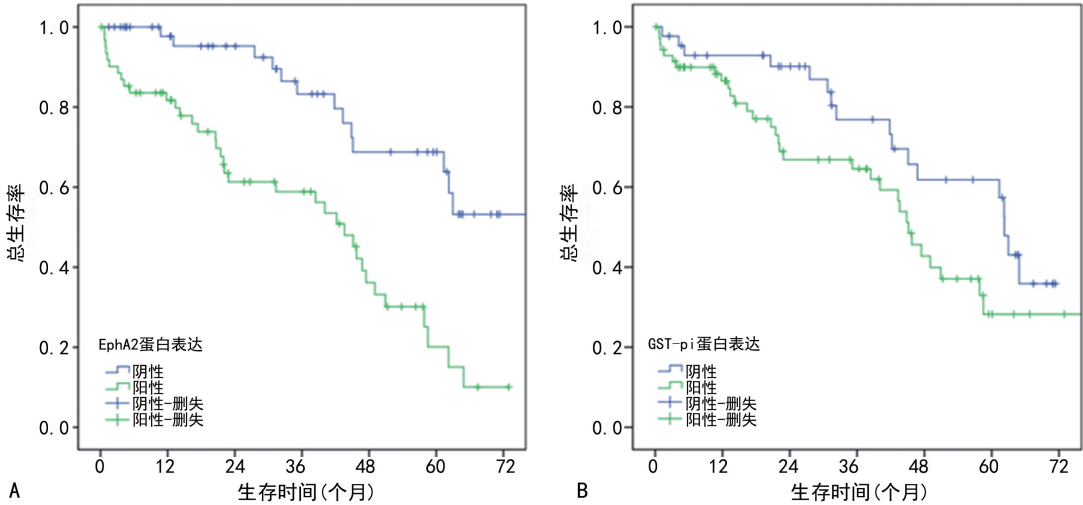
表 2 EphA2 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]				
临床病理变量	EphA2 蛋白阴性 表达($n=52$)	EphA2 蛋白阳性 表达($n=62$)	χ^2	P
年龄			1.871	0.171
<65 岁	31(59.6)	29(46.8)		
≥65 岁	21(40.4)	33(53.2)		
性别			0.797	0.372
男	32(61.5)	33(53.2)		
女	20(38.5)	29(46.8)		
肿瘤位置			0.019	0.890
结肠	27(51.9)	33(53.2)		
直肠	25(48.1)	29(46.8)		
肿瘤最大径			4.662	0.031
≤5 cm	34(65.4)	28(45.2)		
>5 cm	18(34.6)	34(54.8)		
组织学类型			0.376	0.540
高、中分化	35(67.3)	45(72.6)		
低分化	17(32.7)	17(27.4)		
T 分期			0.503	0.478
T ₁ ~T ₂ 期	16(30.8)	23(37.1)		
T ₃ ~T ₄ 期	36(69.2)	39(62.9)		
淋巴结转移			5.248	0.022
无	33(63.5)	26(41.9)		
有	19(36.5)	36(58.1)		
淋巴血管侵犯			5.207	0.022
无	46(88.5)	44(71.0)		
有	6(11.5)	18(29.0)		
神经侵犯			0.159	0.690
无	45(86.5)	52(83.9)		
有	7(13.5)	10(14.1)		

表 3 GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]				
临床病理变量	GST-pi 蛋白阴性 表达($n=43$)	GST-pi 蛋白阳性 表达($n=71$)	χ^2	P
年龄			0.399	0.528
<65 岁	21(48.8)	39(54.9)		
≥65 岁	22(51.2)	32(45.1)		
性别			0.041	0.840
男	24(55.8)	41(57.7)		

续表 3 GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]				
临床病理变量	GST-pi 蛋白阴性 表达($n=43$)	GST-pi 蛋白阳性 表达($n=71$)	χ^2	P
女	19(44.2)	30(42.3)		
肿瘤位置			0.020	0.887
结肠	23(53.5)	37(52.1)		
直肠	20(46.5)	34(47.9)		
肿瘤最大径			4.744	0.029
≤5 cm	29(67.4)	33(46.5)		
>5 cm	14(32.6)	38(53.5)		
组织学类型			0.844	0.358
高、中分化	28(65.1)	52(73.2)		
低分化	15(34.9)	19(26.8)		
T 分期			4.642	0.031
T ₁ ~T ₂ 期	20(46.5)	19(26.8)		
T ₃ ~T ₄ 期	23(53.5)	52(73.2)		
淋巴结转移			0.010	0.922
无	22(51.2)	37(52.1)		
有	21(48.8)	34(47.9)		
淋巴血管侵犯			0.852	0.356
无	32(74.4)	58(81.7)		
有	11(25.6)	13(18.3)		
神经侵犯			1.971	0.160
无	34(79.1)	63(88.7)		
有	9(20.9)	8(11.3)		

2.4 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白表达在结直肠癌患者中的预后意义 随访期内共 50 例患者死亡,全组患者的 3 年与 5 年总生存率分别为 68.3%和 43.3%。Kaplan-Meier 生存分析表明 EphA2 蛋白阳性表达患者的预后较 EphA2 蛋白阴性表达患者明显更差,二者的 5 年总生存率分别为 20.1%和 68.8%,差异有统计学意义($\chi^2=16.973, P<0.001$),见图 2A。GST-pi 蛋白阳性表达与 GST-pi 蛋白阴性表达患者的 5 年总生存率分别为 28.2%和 61.8%,差异有统计学意义($\chi^2=3.974, P=0.046$),见图 2B。

为了进一步明确 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白表达在结直肠癌患者中的预后价值,结合其他临床病理参数进行了单、多变量 Cox 回归分析,结果表明,EphA2 蛋白阳性表达[风险比(HR)=3.442,95% CI :1.722~6.881, $P<0.001$]、GST-pi 蛋白阳性表达($HR=2.203,95\%CI:1.088\sim4.460, P=0.028$)、淋巴结转移($HR=3.627,95\%CI:1.699\sim7.742, P=0.001$)及淋巴血管侵犯($HR=2.113,95\%CI:1.033\sim4.322, P=0.040$)是结直肠癌患者预后不佳的独立预测因素,见表 4。



注:A 为 EphA2 蛋白表达与结直肠癌患者总生存率的关系;B 为 GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者总生存率的关系。

图 2 EphA2 蛋白、GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者总生存率的关系

表 4 结直肠患者预后风险因素的单、多变量 Cox 分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄				
≥65 岁 vs. <65 岁	1.264(0.716~2.231)	0.419	—	—
性别				
女 vs. 男	1.392(0.764~2.535)	0.280	—	—
肿瘤位置				
直肠 vs. 结肠	1.015(0.577~1.784)	0.959	—	—
肿瘤最大径				
>5 cm vs. ≤5 cm	1.235(0.702~2.172)	0.464	—	—
分化类型				
低分化 vs. 高、中分化	1.564(0.873~2.804)	0.133	—	—
T 分期				
T ₃ ~T ₄ vs. T ₁ ~T ₂ 期	1.708(0.973~2.998)	0.062	—	—
淋巴结转移				
有 vs. 无	2.966(1.479~5.950)	0.002	3.627(1.699~7.742)	0.001
淋巴血管侵犯				
有 vs. 无	2.060(1.106~3.837)	0.023	2.113(1.033~4.322)	0.040
神经侵犯				
有 vs. 无	1.758(0.898~3.443)	0.100	—	—
EphA2 蛋白表达				
阳性 vs. 阴性	3.600(1.885~6.877)	<0.001	3.442(1.722~6.881)	<0.001
GST-pi 蛋白表达				
阳性 vs. 阴性	1.828(1.002~3.335)	0.045	2.203(1.088~4.460)	0.028

注:—表示无数据。

3 讨 论

尽管结直肠癌的综合治疗如手术切除、放化疗、分子靶向药物等在过去的二十年中已取得了重大进展,但术后肿瘤复发转移仍然是目前抗肿瘤治疗面临的主要挑战^[4]。探索驱动结直肠癌复发转移的分子

标志与潜在机制是评估患者预后及开发新型治疗方法的必要条件^[19-20]。在这项研究中,应用免疫组化染色检测了两种蛋白 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在结直肠癌标本中的表达,评估了其在患者中预后意义。本研究证据表明 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在结直

肠癌组织中呈明显阳性表达,二者是结直肠癌患者预后不佳的预测标志。这些发现提示 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白或许参与了结直肠癌的发生发展过程,二者可能是结直肠癌治疗的新型潜在靶点。

EphA2 蛋白在细胞转化、肿瘤血管生成与转移中的作用使其多年来始终是癌症研究领域的焦点之一^[8,21]。据报道,EphA2 蛋白在包括前列腺癌、胃癌及肝细胞癌等多种恶性肿瘤中均有阳性表达,并且被确定为这些肿瘤不良预后的分子标志物^[11,22-23]。BOGAN 等^[24]研究表明 EphA2 基因 Apc^{Min/+}小鼠中的表达缺失显著减少了肠道肿瘤的大小与数量,表明 EphA2 在肠道肿瘤发生中发挥着至关重要的作用。本研究结果显示,与 EphA2 蛋白阴性表达患者相比,EphA2 蛋白阳性表达患者的肿瘤最大径>5 cm 占比、有淋巴结转移占比、有淋巴血管侵犯占比更高,提示 EphA2 蛋白可能参与了结直肠癌的发生与进展。DUNNE 等^[14]的研究进一步证实 EphA2 蛋白作为重要的肿瘤促进因子,调控了结直肠癌细胞的迁移与侵袭。MARTINI 等^[25]报道了 EphA2 蛋白高表达与西妥昔单抗获得性耐药的关系,研究发现外源性下调 EphA2 蛋白表达可以通过诱导细胞凋亡和细胞周期 G₁~G₂ 阻滞,抑制结直肠癌细胞的生长,从而逆转肿瘤细胞对西妥昔单抗的耐药性。这些发现进一步支持了 EphA2 蛋白在结直肠癌进展、转移及获得性耐药中的作用,表明其可能为这些患者提供了一个新的治疗选择。

GST-pi 蛋白是一类在人体生物转化过程中发挥重要的作用的代谢酶,研究发现其可以通过激活肿瘤细胞膜上的 ATP 依赖性转运酶,加速化疗药物从肿瘤细胞中排出,降低药效,增加肿瘤细胞对化疗药物的抗性^[26-27]。尽管很多研究报道了 GST-pi 蛋白在恶性肿瘤中的异常表达,但其在肿瘤发生发展中的生物学作用却始终未取得一致意见^[28-29]。WANG 等^[28]报道 GST-pi 蛋白在食管鳞癌标本中呈明显表达下调,GST-pi 蛋白表达缺失提示患者预后不佳。然而,有研究发现在卵巢癌、肺癌等肿瘤标本中 GST-pi 蛋白表达水平显著高于其对应的癌旁组织,是影响患者预后的独立因素^[29]。本研究通过免疫组化染色证实 GST-pi 蛋白表达与结直肠癌患者的肿瘤最大径及 T 分期有关($P<0.05$),且 GST-pi 蛋白阳性表达是结直肠癌患者预后不佳的独立预测因素之一。GST-pi 蛋白的异常表达可能是结直肠癌的发生发展的重要机制之一,其或许通过介导 DNA 损伤,增加基因组不稳定,促进肿瘤的癌变^[30]。因此,值得开展进一步研究,以明确 GST-pi 蛋白在结直肠癌中的致癌作用。

综上所述,本研究的结果表明 EphA2 蛋白与 GST-pi 蛋白在结直肠癌中呈明显阳性表达,并与肿

瘤的侵袭性生物学特征及不良预后有关,二者或许可作为结直肠癌患者预后评估的重要指标。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, SAUER A G, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3):145-164.
- [2] 吴春晓,顾凯,龚杨明,等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4):241-245.
- [3] 郑莹,王泽洲. 全球结直肠癌流行数据解读[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1):149-152.
- [4] OSTERMAN E, HAMMARSTRÖM K, IMAM I, et al. Recurrence risk after radical colorectal cancer surgery-less than before, but how high is it? [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11):3308.
- [5] ZHENG W, WU F, FU K, et al. Emerging mechanisms and treatment progress on liver metastasis of colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14(6):3013-3036.
- [6] PASQUALE E B. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(3):165-180.
- [7] XIAO T, XIAO Y, WANG W, et al. Targeting EphA2 in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):114.
- [8] WILSON K, SHIUAN E, BRANTLEY-SIEDERS D M. Oncogenic functions and therapeutic targeting of EphA2 in cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(14):2483-2495.
- [9] MAO L, YUAN W, CAI K, et al. EphA2-YES1-ANXA2 pathway promotes gastric cancer progression and metastasis[J]. Oncogene, 2021, 40(20):3610-3623.
- [10] HUANG C, CHEN Z, HE Y, et al. EphA2 promotes tumorigenicity of cervical cancer by up-regulating CDK6 [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(6):2967-2975.
- [11] WANG H, HOU W, PERERA A, et al. Targeting EphA2 suppresses hepatocellular carcinoma initiation and progression by dual inhibition of JAK1/STAT3 and AKT signaling[J]. Cell Rep, 2021, 34(8):108765.
- [12] SONG W, HWANG Y, YOUNGBLOOD V M, et al. Targeting EphA2 impairs cell cycle progression and growth of basal-like/triple-negative breast cancers[J]. Oncogene, 2017, 36(40):5620-5630.
- [13] BURASCHI S, NEILL T, XU S Q, et al. Progranulin/EphA2 axis: a novel oncogenic mechanism in bladder cancer[J]. Matrix Biol, 2020, 93(11):10-24.
- [14] DUNNE P D, DASGUPTA S, BLAYNEY J K, et al. EphA2 expression is a key driver of migration and invasion and a poor prognostic marker in colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(1):230-242.
- [15] GOTO S, KAWAKATSU M, IZUMI S, et al. Glutathione S-transferase pi localizes in mitochondria and protects against oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46(10):1392-1403.
- [16] GRIMMINGER P P, MAUS M K, SCHNEIDER P M, et

- al. Glutathione S-transferase PI (GST-PI) mRNA expression and DNA methylation is involved in the pathogenesis and prognosis of NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2012, 78(1):87-91.
- [17] LU D, SHI H C, WANG Z X, et al. Multidrug resistance-associated biomarkers PGP, GST-pi, Topo-Ⅱ and LRP as prognostic factors in primary ovarian carcinoma[J]. *Br J Biomed Sci*, 2011, 68(2):69-74.
- [18] GENG M, WANG L, CHEN X, et al. The association between chemosensitivity and Pgp, GST- π and Topo Ⅱ expression in gastric cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1):198.
- [19] 宋学民, 罗东明, 汤阳阳, 等. 结直肠癌患者癌组织 CTEN、E-cadherin 及 Vimentin 蛋白的表达水平及意义[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(5):598-602.
- [20] 杜阳峰, 蔡娟, 罗方, 等. 结直肠癌组织 Snail、pim-3、E-cadherin 和 Her-2 表达与预后相关性分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(3):349-352.
- [21] ZHAO P, JIANG D, HUANG Y, et al. EphA2: a promising therapeutic target in breast cancer[J]. *J Genet Genomics*, 2021, 48(4):261-267.
- [22] KUROSE H, UEDA K, KONDO R, et al. Elevated expression of EPHA2 is associated with poor prognosis after radical prostatectomy in prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(11):6249-6257.
- [23] HUANG C, YUAN W, LAI C, et al. EphA2-to-YAP pathway drives gastric cancer growth and therapy resistance[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(7):1937-1949.
- [24] BOGAN C, CHEN J, O'SULLIVAN M G, et al. Loss of EphA2 receptor tyrosine kinase reduces Apc^{Min/+} tumorigenesis[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(6):1366-1371.
- [25] MARTINI G, CARDONE C, VITIELLO P P, et al. EPHA2 is a predictive biomarker of resistance and a potential therapeutic target for improving antiepidermal growth factor receptor therapy in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(4):845-855.
- [26] TOWNSEND D M, TEW K D. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47):7369-7375.
- [27] ZHANG Y, ZHOU T, DUAN J, et al. Inhibition of P-glycoprotein and glutathione S-transferase-pi mediated resistance by fluoxetine in MCF-7/ADM cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(8):757-762.
- [28] WANG Z, HE W, YANG G, et al. Decreased expression of GST pi is correlated with a poor prognosis in human esophageal squamous carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(5):352.
- [29] TONG X, ZHAO J, ZHANG Y, et al. Expression levels of MRP1, GST- π , and GSK3 β in ovarian cancer and the relationship with drug resistance and prognosis of patients[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1):22-28.
- [30] CHANDRA R K, BENTZ B G, HAINES G K, et al. Expression of glutathione s-transferase pi in benign mucosa, Barrett's metaplasia, and adenocarcinoma of the esophagus[J]. *Head Neck*, 2002, 24(6):575-581.

(收稿日期:2022-05-11 修回日期:2023-01-23)

(上接第 540 页)

- [4] 袁本银, 马坤岭. zonulin 在糖脂代谢紊乱中作用的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(3):532-535.
- [5] REYES H, ZAPATA R, HERNÁNDEZ I, et al. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Hepatology*, 2006, 43(4):715-722.
- [6] 赵元辰, 崔乃强. 胆汁酸与肠道菌群相关性研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(5):666-671.
- [7] 杜维霞, 沈名扬, 艾青, 等. Zonulin 介导的肠道微生物对肠上皮细胞屏障功能的调节[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(10):1362-1367.
- [8] 黄东, 刘丹, 孙敏, 等. 原发性肝癌组织基质金属蛋白酶-9 和磷脂酰基醇蛋白聚糖-3 表达及临床病理意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(9):2200-2202.
- [9] 吴宙光, 王斌, 程珍, 等. 胆道闭锁患儿肝组织中 GPC3 和 α -SMA 表达与肝功能指标的相关性分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(5):1237-1243.
- [10] 江舒雅, 陈春, 付静, 等. Glypican-3 结构、生物学功能及其肝细胞癌靶向治疗研究进展[J]. *生命科学*, 2021, 33(1):77-86.
- [11] UDOMSINPRASERT W, ANGKATHUNYAKUL N, KLAIKEAW N, et al. Hepatic glypican-3 and alpha-smooth muscle actin overexpressions reflect severity of liver fibrosis and predict outcome after successful portoenterostomy in biliary atresia[J]. *Surgery*, 2020, 167(3):560-568.
- [12] DENIZ C D, OZLER S, SAYIN F K. Association of adverse outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with zonulin levels[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41(6):904-909.
- [13] 张召英, 马春红. 胆汁酸在肝肠疾病中的免疫调节作用[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(9):30-36.
- [14] 王路长, 赵婕, 赵娅丽, 等. 不同孕周发病的妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清 TBA、ALT、AST 特点及围产儿结局分析[J]. *四川医学*, 2021, 42(5):504-507.
- [15] 吴三英, 邹同安, 谭晓霞. 总胆汁酸水平在妊娠期肝内胆汁淤积症中的诊断意义及分娩结局分析[J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(10):1424-1426.

(收稿日期:2022-05-07 修回日期:2023-01-11)