

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.02.012
文章编号: 1005-8982 (2024) 02-0076-07

临床研究·论著

PCNA、Bcl-2及EGFR在喉癌组织中的表达 及与临床病理特征、生存的关系*

黄海平, 李佳宸

(苏州大学附属第一医院 耳鼻喉科, 江苏 苏州 215006)

摘要: 目的 探讨增殖细胞核抗原(PCNA)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)及表皮生长因子受体(EGFR)在喉癌组织中的表达及与临床病理特征、生存的关系。**方法** 选取2017年3月—2020年1月在苏州大学附属第一医院因喉癌行手术治疗的92例患者的喉癌组织及对应癌旁组织标本。检测癌组织与癌旁组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量, 多元线性回归分析其癌组织表达与临床病理特征的关系。随访3年, 采用Kaplan-Maier曲线分析不同PCNA、Bcl-2、EGFR表达水平患者生存情况差异。**结果** 癌组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$)。不同年龄、肿瘤部位患者PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 低分化, 临床分期Ⅲ、Ⅳ期及淋巴结转移患者PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量分别高于中、高分化, 临床分期Ⅰ、Ⅱ期, 无淋巴结转移患者($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, 肿瘤分化程度、临床分期、淋巴结转移是喉癌组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA表达的影响因素。Kaplan-Maier曲线分析结果显示, PCNA mRNA高表达患者3年无进展生存率、总生存率分别为59.57%和70.21%, 低于低表达患者的80.00%和88.89% ($P < 0.05$); Bcl-2 mRNA高表达患者3年无进展生存率、总生存率分别为60.78%和70.59%, 低于低表达患者的80.49%和90.24% ($P < 0.05$); EGFR mRNA高表达患者3年无进展生存率、总生存率分别为59.09%和70.45%, 低于低表达患者的79.17%、87.50% ($P < 0.05$)。**结论** 喉癌组织PCNA、Bcl-2、EGFR呈高表达, 且其高表达状态与肿瘤分期高、分化程度低、淋巴结转移有关, PCNA、Bcl-2、EGFR表达水平可在一定程度上反映患者预后。

关键词: 喉癌; 临床病理; 生存率; 增殖细胞核抗原; B淋巴细胞瘤-2; 表皮生长因子受体

中图分类号: R739.65

文献标识码: A

Expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR in laryngeal carcinoma tissues and their relationship with clinicopathologic features and survival of patients*

Huang Hai-ping, Li Jia-chen

(Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Suzhou, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), B cell lymphoma 2 (Bcl-2) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in laryngeal carcinoma tissues and their relationship with clinicopathologic features and survival of patients. **Methods** The cancer and adjacent tissue samples from 92 patients undergoing surgical treatment for laryngeal cancer in our hospital from March 2017 to January 2020 were collected. The relative mRNA expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR in cancer and adjacent tissues were detected. Multiple linear regression was used to analyze the relationship between the expressions of the

收稿日期: 2023-05-09

* 基金项目: 苏州市科技计划项目(No:SKY2022140)

[通信作者] 李佳宸, E-mail: 530458517@qq.com; Tel: 15150208333

above indicators in cancer tissues and clinicopathological features. After 3 years of follow-up, Kaplan-Meier curve was applied to analyze the difference in survival of patients with different expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR. **Results** The relative mRNA expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). There was no difference in mRNA expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR among patients with different ages and tumor sites ($P > 0.05$). The relative mRNA expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR in patients with poorly-differentiated tumors, clinical stage III to IV tumors, and lymph node metastasis were higher than those in patients with moderately- and well-differentiated tumors, clinical stage I to II tumors, and no lymph node metastasis, respectively ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that the degree of tumor differentiation, clinical stage of tumors and lymph node metastasis were the factors affecting the mRNA expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR in laryngeal carcinoma tissues. Survival analysis via Kaplan-Meier curves revealed that the 3-year progression-free survival and the overall survival of patients with high mRNA expression of PCNA were 59.57% and 70.21%, which were lower than 80.00% and 88.89% in patients with low mRNA expression of PCNA ($P < 0.05$). The 3-year progression-free survival and the overall survival of patients with high mRNA expression of Bcl-2 were 60.78% and 70.59%, which were lower than 80.49% and 90.24% in patients with low mRNA expression of Bcl-2 ($P < 0.05$). The 3-year progression-free survival and overall survival of patients with high mRNA expression of EGFR were 59.09% and 70.45%, which were lower than 79.17% and 87.50% in patients with low mRNA expression of EGFR ($P < 0.05$). **Conclusions** PCNA, Bcl-2 and EGFR are highly expressed in laryngeal carcinoma tissues, and their high expressions are associated with advanced tumor stages, low degrees of tumor differentiation, and lymph node metastasis. The expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR reflect the prognosis of patients to a certain extent.

Keywords: laryngeal carcinoma; clinicopathology; survival rate; proliferating cell nuclear antigen; B cell lymphoma 2; epidermal growth factor receptor

喉癌为临床常见恶性耳鼻喉科肿瘤,其发生率在男性恶性肿瘤中居第11位,96%~98%喉癌为鳞状细胞癌,目前尚未明确病因,可能与环境、病毒、性激素、缺乏微量元素、放射线等因素有关^[1]。现阶段以手术、放化疗、生物治疗等方法治疗喉癌,并对其预后有明显改善,但远期生存率仍不十分理想。统计结果显示,一旦发生颈淋巴结转移,喉癌5年生存率降至50%;若发生远处转移,5年生存率更是低至20%左右^[2-3]。从分子水平阐明喉癌发生、发展机制,寻求分子标志物进行疾病早期诊断和预后评估,能有效降低发病率与病死率。积极探索喉癌相关基因,寻找新的靶向位点成为临床研究重点之一^[4]。

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)为DNA聚合酶辅助蛋白,与DNA复制及细胞增殖状态相关,其高表达提示细胞增殖活跃^[5]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种经典的跨膜单链糖蛋白,在多种肿瘤中呈过表达状态,与新生血管生成、肿瘤侵袭转移等关系密切^[6]。PCNA、EGFR均与肿瘤细胞增殖相关,而肿瘤不仅存在细胞增殖异常,也可能存在凋亡异常,以促进肿瘤的发生、发展。B淋巴

细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)为原癌基因,亦为抗凋亡基因,处于凋亡调控的关键位置,可延长细胞存活时间,促使细胞发生恶变,促进肿瘤发生^[7]。基于此,本研究检测喉癌组织中PCNA、Bcl-2、EGFR的表达,并探讨喉癌发生、发展与肿瘤细胞增殖、凋亡相关基因表达的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月—2020年1月在苏州大学附属第一医院就诊的92例喉癌患者的喉癌组织及对应癌旁组织(距喉癌组织0.5~1.0cm的喉黏膜上皮组织,经病理证实无异常)标本。患者年龄43~79岁,平均(62.91±8.14)岁;肿瘤部位:声门上型44例,声门型32例,声门下型16例;临床分期:I期24例,II期34例,III期26例,IV期8例;分化程度:49例高分化,22例中分化,21例低分化;淋巴结转移:有25例,无67例。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经病理检查证实为喉癌,在苏州大学附属第一医院行手术治疗;②年龄≥18岁;③男性;④病历资料完整。

1.2.2 排除标准 ①合并其他恶性肿瘤;②免疫及血液类疾病;③内分泌疾病;④严重器质功能异常;⑤人类免疫缺陷病毒感染史。

1.3 实时荧光定量聚合酶链反应检测癌组织与癌旁组织PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA的表达

取100 mg保存于液氮下的组织标本,研磨成粉末,加入TRIzol组织裂解试剂1 mL,按试剂说明书进行操作提取总RNA。紫外分光光度仪检测并计算RNA的纯度、浓度。通过SuperRT cDNA第一链合成试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司)逆转录为cDNA。反应体系共20 μ L:总RNA提取物2 μ L、dNTP Mix 4 μ L(2.5 mmol/L Each),Primer Mix 2 μ L、5 \times RT Buffer 4 μ L、Super RT 酶1 μ L(200 u/ μ L)、RNase-Free Water 7 μ L。反应条件:43 $^{\circ}$ C、35 min,84 $^{\circ}$ C、5 min,产物置于-20 $^{\circ}$ C条件下保存。取cDNA 0.5 μ L,加入2 \times Buffer 12.5 μ L, Super Enzyme Mix 0.5 μ L,正反向引物各0.5 μ L,反应条件:44 $^{\circ}$ C预变性10 min,94 $^{\circ}$ C变性5 min,94 $^{\circ}$ C退火15 s,63 $^{\circ}$ C延伸30 s,共计40个循环,74 $^{\circ}$ C继续延伸30 s。以GAPDH作为参照基因,检测模板Ct值,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。引物由苏州泓迅生物科技股份有限公司合成,实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)引物序列见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	引物序列	长度/bp
PCNA	正向: 5'-TTTCTAGGTCTCAGCCGGTC-3'	20
	反向: 5'-GCAAATTCACCAGAAGGCAT-3'	
Bcl-2	正向: 5'-GGATGCCITTTGTGGAAGTGT-3'	20
	反向: 5'-CACTTGTGGCTCAGATAGGC-3'	
EGFR	正向: 5'-AACACAGTGGAGCGAATTCCTT-3'	22
	反向: 5'-GGAAGTCCATCGACATGTTGCT-3'	
β -actin	正向: 5'-TGTTTGAGACCTTCAACACCC-3'	21
	反向: 5'-AGCACTGTGTTGGCGTACAGG-3'	

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或方差分析,两两比较用LSD- t 检验;Kaplan-Maier法绘制生存曲线,比较用Log-rank χ^2 检验,影响因素的分析

用多元线性回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA相对表达量比较

癌组织与癌旁组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);癌组织均高于癌旁组织。见表2。

表2 癌组织与癌旁组织PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA相对表达量比较 ($n=92, \bar{x} \pm s$)

组别	PCNA mRNA	Bcl-2 mRNA	EGFR mRNA
癌组织	0.97 \pm 0.24	0.89 \pm 0.19	1.23 \pm 0.31
癌旁组织	0.65 \pm 0.12	0.62 \pm 0.17	0.86 \pm 0.23
t 值	11.439	10.158	9.194
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 不同临床病理特征患者癌组织PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA相对表达量比较

不同年龄、肿瘤部位患者PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量比较,经 t 检验或方差分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。不同分化程度、临床分期、淋巴结转移患者PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);低分化,临床分期III、IV期及淋巴结转移患者PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA相对表达量分别高于中、高分化,临床分期I、II期,无淋巴结转移患者。见表3。

2.3 影响喉癌组织PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA表达的多元线性回归分析

以喉癌组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA为因变量,以肿瘤分化程度(高分化=0,中分化=1,低分化=2)、临床分期(I、II期=0,III、IV期=1)、淋巴结转移(无=0,有=1)为自变量,进行多元线性回归分析,结果显示:分化程度、临床分期、淋巴结转移是喉癌组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA表达的影响因素($P < 0.05$)。见表4。

2.4 喉癌组织PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA表达与预后的关系

随访3年,根据随访情况,绘制3年无进展生存

表 3 不同临床病理特征患者癌组织 PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	PCNA mRNA	t/F 值	P 值	Bcl-2 mRNA	t/F 值	P 值	EGFR mRNA	t/F 值	P 值
年龄										
≤ 60 岁	45	0.95 ± 0.17	1.031	0.305	0.87 ± 0.17	1.002	0.319	1.20 ± 0.29	1.028	0.307
> 60 岁	47	0.99 ± 0.20			0.91 ± 0.21			1.26 ± 0.27		
肿瘤部位										
声门上型	44	0.95 ± 0.22	0.516	0.599	0.91 ± 0.13	0.730	0.485	1.21 ± 0.30	0.437	0.647
声门型	32	0.98 ± 0.19			0.87 ± 0.18			1.23 ± 0.32		
声门下型	16	1.01 ± 0.23			0.88 ± 0.12			1.29 ± 0.20		
分化程度										
高分化	49	0.82 ± 0.17	48.572	0.000	0.74 ± 0.16	59.123	0.000	1.08 ± 0.26	34.856	0.000
中分化	22	0.99 ± 0.19			0.91 ± 0.17			1.22 ± 0.19		
低分化	21	1.30 ± 0.22			1.22 ± 0.19			1.59 ± 0.21		
临床分期										
I、II 期	58	0.87 ± 0.15	7.351	0.000	0.81 ± 0.13	6.583	0.000	1.14 ± 0.26	4.515	0.000
III、IV 期	34	1.14 ± 0.20			1.03 ± 0.19			1.38 ± 0.22		
淋巴结转移										
无	67	0.87 ± 0.18	8.900	0.000	0.79 ± 0.14	9.977	0.000	1.10 ± 0.27	8.020	0.000
有	25	1.24 ± 0.17			1.16 ± 0.20			1.58 ± 0.21		

表 4 影响喉癌组织 PCNA、Bcl-2、EGFR mRNA 表达的多元线性回归分析参数

指标	b	b'	t 值	P 值
PCNA mRNA				
分化程度	2.509	0.201	3.754	0.000
临床分期	1.086	0.156	2.515	0.011
淋巴结转移	4.460	0.359	3.891	0.000
Bcl-2 mRNA				
分化程度	2.370	0.169	4.111	0.000
临床分期	0.868	0.139	2.410	0.017
淋巴结转移	3.889	0.312	3.134	0.000
EGFR mRNA				
分化程度	2.115	0.179	2.778	0.004
临床分期	0.954	0.168	2.574	0.008
淋巴结转移	4.012	0.353	3.572	0.000

曲线和总生存曲线,其界限为 92 例患者 PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA 相对表达量的平均值,超过平均值即为高表达,反之则为低表达。PCNA mRNA 高表达与低表达患者 3 年无进展生存

率、总生存率比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.530$ 和 4.893 , $P=0.033$ 和 0.027); PCNA mRNA 高表达患者 3 年无进展生存率、总生存率分别为 59.57% ($28/47$)、 70.21% ($33/47$), 低于 PCNA mRNA 低表达患者的 80.00% ($36/45$)、 88.89% ($40/45$)。见图 1。

Bcl-2 mRNA 高表达与低表达患者 3 年无进展生存率、总生存率比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.168$ 、 5.358 , $P=0.041$ 、 0.021); Bcl-2 mRNA 高表达患者 3 年无进展生存率、总生存率分别为 60.78% ($31/51$)、 70.59% ($36/51$), 低于 Bcl-2 mRNA 低表达患者的 80.49% ($33/41$) 和 90.24% ($37/41$), 见图 2。

EGFR mRNA 高表达与低表达患者 3 年无进展生存率、总生存率比较,经 Log-rank χ^2 检验,差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.370$ 和 4.070 , $P=0.037$ 和 0.044); EGFR mRNA 高表达患者 3 年无进展生存率、总生存率分别为 59.09% ($26/44$)、 70.45% ($31/44$), 低于 EGFR mRNA 低表达患者的 79.17% ($38/48$)、 87.50% ($42/48$)。见图 3。

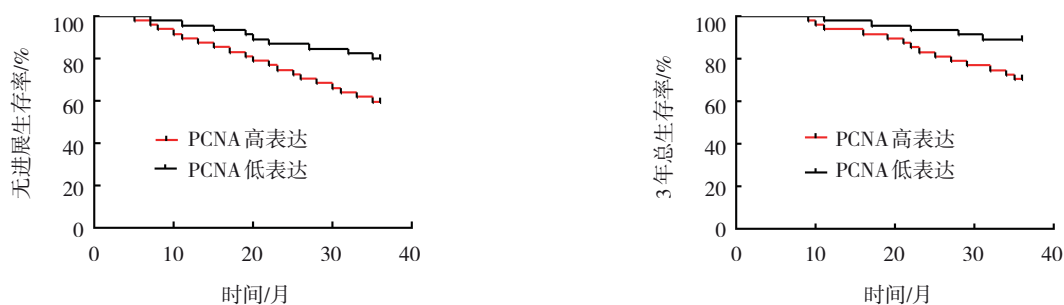


图1 PCNA mRNA 高表达与低表达患者随访生存情况比较

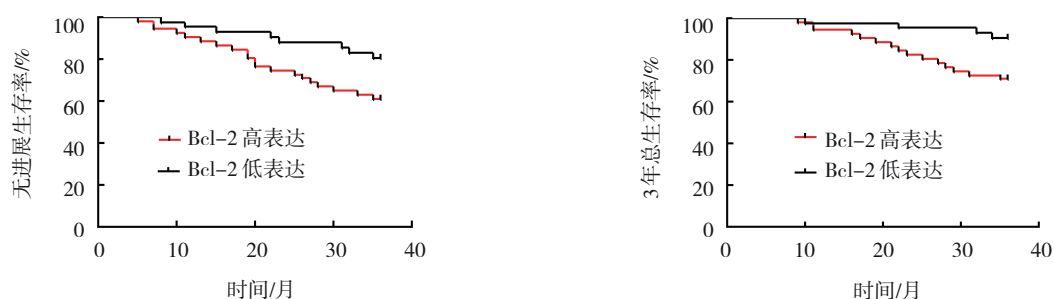


图2 Bcl-2 mRNA 高表达与低表达患者随访生存情况比较

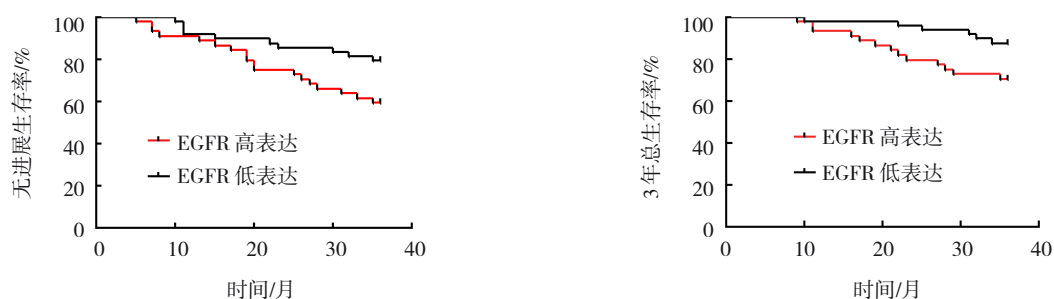


图3 EGFR mRNA 高表达与低表达患者随访生存情况比较

3 讨论

喉癌生物学特性为浸润性强、生长快,手术后,切缘病理组织阴性不代表术后无局部复发或转移可能;而复发与远处转移往往意味着治疗失败,复发者中绝大多数已无法再次手术,预后差^[8-9]。研究发现,若分子水平及其生化代谢发生异常改变,将会导致肿瘤细胞形态发生改变^[10]。通过对喉癌组织标志性因子表达的研究,可揭示肿瘤发展与预后状态,有望作为分子切缘划定标准,明确手术切除部位的范围,并对疾病进展进行预测^[11]。

细胞癌变过程是多因素、多步骤、多基因改变共同作用,且发生癌变的重要机制为细胞周期及增殖的调控失控^[12]。PCNA是一种反映细胞增殖水平的细胞周期调控蛋白,其主要在DNA复制、修复、细胞周期循环中发挥关键性作用,其表达水平与细胞

周期相关,在G0~G1期细胞中无明显表达,S期达到高峰,反映癌细胞增殖状态和生物学活性^[13]。既往研究显示,PCNA在子宫内膜癌、乳腺癌、肝癌等肿瘤中均呈高表达,PCNA表达水平与肿瘤恶性程度和癌细胞是否存在增殖有关^[14]。GU等^[15]研究也显示,PCNA表达与组织染色强度、肿瘤细胞增殖活性呈正相关,即癌细胞分化程度越低,增殖活性越强,PCNA染色强度也较高。本研究中,喉癌组织PCNA mRNA相对表达量较癌旁组织高,且PCNA高表达状态与喉癌患者临床分期、组织分化、淋巴结转移有关,提示PCNA可能参与了喉癌发生、发展过程,喉癌组织PCNA异常高表达促进癌细胞增殖,诱发血管生成及癌细胞转移等恶性生物学行为。此外,本研究中PCNA高低表达患者3年总生存率、无进展生存率低于PCNA低表达患者,提示PCNA表达可作为喉癌患者预后评估的一个指标。PCNA参与

肿瘤细胞增殖过程,PCNA高表达状态下细胞间张力增大,黏附能力降低,肿瘤细胞易脱落,形成转移灶,引起肿瘤复发、转移,无益于疾病预后。

Bcl-2是一种细胞凋亡抑制的存活基因,在细胞凋亡调控过程中发挥重要作用。一方面Bcl-2与促凋亡相关蛋白Bax、Bad等结合,改变线粒体膜通透性,影响细胞色素C及其他凋亡因子的释放,调控细胞凋亡;另一方面Bcl-2抑制钙离子跨膜转运,阻碍钙离子进入细胞,影响信号传导。Bcl-2可抑制其他凋亡基因,如P53诱发的细胞凋亡;还可干扰自由基细胞损害作用,对抗细胞过氧化^[16-17]。本研究中,喉癌组织Bcl-2 mRNA相对表达量高于癌旁组织,正常细胞Bcl-2/Bax维持平衡,Bcl-2异常高表达时,DNA受损细胞生存时间延长,机体不能清除有害变异细胞,促使肿瘤细胞形成。本研究结果显示,癌组织中Bcl-2 mRNA表达与分化程度、临床分期、淋巴结转移相关,表明Bcl-2基因对喉癌发生、发展和侵袭有一定的促进作用。LIANG等^[18]生存分析结果显示,Bcl-2阳性喉癌患者术后生存情况较阴性患者差,提示Bcl-2表达可反映患者预后状态。本研究还发现Bcl-2高表达喉癌患者预后较差,生存率较低,提示Bcl-2高表达可作为判断喉癌不良预后的标志物之一。

EGFR可通过与特定配体结合,活化胞内酪氨酸激酶结合域,激活下游信号转导通路,促进DNA合成,加强细胞分裂增殖,其信号传导异常可促进恶性肿瘤细胞血管生成、增殖、黏附、迁移与侵袭,阻止癌细胞凋亡^[19-20]。实验研究表明,EGFR是喉癌重要抗癌靶点,抑制EGFR可阻止喉鳞状细胞癌生长^[21]。本研究结果表明喉癌组织EGFR mRNA相对表达量高于癌旁组织,非活性状态下EGFR为单体,受体与配体结合后,同源或异源二聚体形成,胞内区胞内信号级联启动,蛋白质构象改变,导致酪氨酸激酶活化,受体自身磷酸化,后者经多种途径将信号传递到细胞核内,促进喉癌发生、发展^[22]。本研究结果显示,EGFR与年龄、肿瘤部位无关,但与病理分期、癌组织分化程度、淋巴结转移有关,提示肿瘤恶性潜能与EGFR高表达关系密切。EGFR高表达提高核转录因子活性,促进DNA合成,使细胞增殖能力增加,细胞凋亡速度降低,促进血管生成,肿瘤经血行扩散转移;此外,EGFR高表达影响黏连蛋

白表达,使细胞骨架和形态改变,导致细胞易脱落,有利于肿瘤细胞转移迁徙^[23]。通过Kaplan-Maier法绘制生存曲线,对比癌组织EGFR高表达与低表达喉癌患者生存率,结果显示高表达患者3年总生存率和无进展生存率显著低于低表达患者,EGFR可能是喉癌发生、发展的关键分子,EGFR高表达患者临床分期高、肿瘤分化程度低,更易出现淋巴结转移,导致患者生存期大大缩短。

本研究分析了喉癌组织PCNA mRNA、Bcl-2 mRNA、EGFR mRNA表达与临床病理、预后的关系,但未通过体外分析PCNA、Bcl-2、EGFR基因敲低情况下癌细胞增殖分化的变化,探讨PCNA、Bcl-2、EGFR表达干预对患者预后的影响,后续可作进一步研究。

综上所述,喉癌组织中PCNA、Bcl-2、EGFR呈高表达,且其高表达状态与肿瘤分期高、分化程度低、淋巴结转移相关,PCNA、Bcl-2、EGFR表达水平可在一定程度上反映患者预后。

参 考 文 献 :

- [1] 杨湘,马鹏,冯俊. TLR4 mRNA和TCF21 mRNA在喉癌组织中的表达及其与临床病理的相关性[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(9): 1211-1215.
- [2] MURAD L D, SILVA T D Q, SCHILITZ A O C, et al. Low body mass index is associated with reduced intratumoral CD4⁺ T-lymphocyte infiltration in laryngeal squamous cell carcinoma patients[J]. Nutr Res, 2022, 102: 1-12.
- [3] ZHANG P, ZHANG Y F, WANG L, et al. Tumor-regulated macrophage type 2 differentiation promotes immunosuppression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Life Sci, 2021, 267: 118798.
- [4] SONG D L, WU S, HU H H, et al. Long noncoding RNA MIAT regulates the process of laryngeal squamous cell carcinoma through regulation of miR-147a/BCOR[J]. Arch Med Res, 2021, 52(4): 371-379.
- [5] 白阳,周洪兴,姜玉,等. N-myc下游调节基因对胰腺癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12): 39-44.
- [6] MARRERO-ALEMÁN G, MONTENEGRO-DÁMASO T, PEÑATE Y. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, with spontaneous regression after biopsy[J]. Am J Dermatopathol, 2017, 39(10): 785-787.
- [7] 钟轩,王红钰,高建超,等. 木犀草素通过CTGF/EGFR通路对人结肠癌细胞LoVo增殖和凋亡的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(4): 486-490.

- [8] WANG X T, XU C, WANG S M, et al. A novel tumor suppressor CECR2 down regulation links glutamine metabolism contributes tumor growth in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(9): 1942-1954.
- [9] 赵珍珍, 常森, 皇甫辉. MicroRNA 在喉癌调控机制中的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(S2): 8-14.
- [10] 王辉, 李章富, 温行, 等. 肽基脯氨酰顺反异构酶 1 对喉癌细胞系 Hep-2 细胞生物学行为的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(8): 681-689.
- [11] MORSE E, LOHIA S, DOOLEY L M, et al. Travel distance is associated with stage at presentation and laryngectomy rates among patients with laryngeal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2021, 124(8): 1272-1283.
- [12] 孙平丽, 高洪文. 喉癌前病变和鳞状细胞癌的病理诊断及进展[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(11): 1311-1315.
- [13] SU X L, WANG J W, JIANG L X, et al. PCNA inhibition enhances the cytotoxicity of β -lapachone in NQO1-positive cancer cells by augmentation of oxidative stress-induced DNA damage[J]. *Cancer Lett*, 2021, 519: 304-314.
- [14] SIKDER R K, ELLITHI M, UZZO R N, et al. Differential effects of clinically relevant N- versus C-terminal truncating CDKN1A mutations on cisplatin sensitivity in bladder cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(3): 403-413.
- [15] GU Y J, ZHOU Z G. Berberine inhibits the proliferation, invasion and migration of endometrial stromal cells by downregulating miR-429[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 416.
- [16] KERKHOF M, LA ROVERE R, WELKENHUYSEN K, et al. BIRD-2, a BH4-domain-targeting peptide of Bcl-2, provokes Bax/Bak-independent cell death in B-cell cancers through mitochondrial Ca^{2+} -dependent mPTP opening[J]. *Cell Calcium*, 2021, 94: 102333.
- [17] ZHANG X J, NIU Y Q, HUANG Y B. Melatonin inhibits cell proliferation in a rat model of breast hyperplasia by mediating the PTEN/AKT pathway[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(5): 66.
- [18] LIANG T, LI J, ZHOU Y, et al. Potential applications of BFP1 in Bcl-2 protein quantification, carcinoma cell visualization, cell sorting and early cancer diagnosis[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 224: 113725.
- [19] RODRIGUES J G, DUARTE H O, GOMES C, et al. Terminal α 2, 6-sialylation of epidermal growth factor receptor modulates antibody therapy response of colorectal cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(4): 835-850.
- [20] MENG F, ZHANG L J, ZHANG M J, et al. Down-regulation of BCL2L13 renders poor prognosis in clear cell and papillary renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 332.
- [21] CUI D, ZHU Y, YAN D D, et al. Dual inhibition of cMET and EGFR by microRNA-338-5p suppresses metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(7): 995-1007.
- [22] YIN F Y, CHEN Q, SHI Y J, et al. Activation of EGFR-aurora A induces loss of primary cilia in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2022, 28(3): 621-630.
- [23] NISHIKAWA D, SASAKI E, SUZUKI H, et al. Treatment outcome and pattern of recurrence of sinonasal squamous cell carcinoma with EGFR-mutation and human papillomavirus[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2021, 49(6): 494-500.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 黄海平, 李佳宸. PCNA、Bcl-2 及 EGFR 在喉癌组织中的表达及与临床病理特征、生存的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(2): 76-82.

Cite this article as: HUANG H P, LI J C. Expressions of PCNA, Bcl-2 and EGFR in laryngeal carcinoma tissues and their relationship with clinicopathologic features and survival of patients[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(2): 76-82.