

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.12.030

Egr-1 和 PTEN 在皮肤鳞癌中的表达和临床意义 *

李雅琴¹ 史龙泉² 王宏东² 张 辉² 马晓娜^{2Δ}

(1 陕西省安康市中心医院 陕西 安康 725000; 2 延安大学附属医院 陕西 延安 716000)

摘要 目的:探讨 Egr-1 和 PTEN 在皮肤鳞癌中的表达和临床意义。**方法:**收集 2014 年 1 月到 2015 年 12 月 100 例在我院经病理学诊断为皮肤鳞状细胞癌患者以及 100 例健康对照的组织样本,采用免疫组化法 SP 法检测在皮肤鳞癌中 Egr-1 和 PTEN 的表达,并分析其与患者肿瘤转移的关系。**结果:**皮肤鳞状细胞癌组织中 Egr-1 和 PTEN 的表达明显高于健康对照组织($P<0.05$);发生远处转移的皮肤鳞状细胞癌组织中 Egr-1 水平明显高于未转移者 ($P<0.05$) PTEN 的表达显著低于未发生远处转移的患者($P<0.05$)。**结论:**Egr-1 和 PTEN 在皮肤鳞状细胞癌患者中表达明显增高,并与癌组织远处转移密切相关,二者可能作为皮肤鳞癌诊断和预后评估的参考指标。

关键词:Egr-1; PTEN; 皮肤鳞状细胞癌

中图分类号:R739.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)12-2343-04

Expression and Clinical Significance of Egr-1 and PTEN in the Cutaneous Carcinomas*

LI Ya-qin¹, SHI Long-quan², WANG Hong-dong², ZHANG Hu², MA Xiao-na^{2Δ}

(1 Ankang City Central Hospital, Ankang, Shaanxi, 725000, China;

2 Affiliated Hospital Of Yan 'An University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expressions and clinical significances of Egr-1 and PTEN in the cutaneous carcinomas.

Methods: From January 2014 to December 2015, 100 cases of patients in our hospital pathologically diagnosed as skin squamous cell carcinoma, and 100 cases of healthy control tissue specimens were collected. The histochemical SP method was used to detect the expression of in skin squamous cell carcinoma Egr-1 and PTEN, and their correlation with tumor metastasis were analyzed. **Results:** The expression of Egr-1 and PTEN in skin squamous cell carcinoma were significantly higher than those in the healthy control tissues ($P<0.05$). The expressions of Egr-1 in skin squamous cell carcinoma with distant metastasis was significantly higher than that without metastasis ($P<0.05$), while the expression of PTEN was significantly lower than that of patients without distant metastasis ($P<0.05$). **Conclusions:** Egr-1 and PTEN expressions were significantly increased in the patients with skin squamous cell carcinoma and were closely related to the distant metastasis of cancerous tissues, which could be used as references for the diagnosis and prognostic prediction of skin squamous cell carcinoma.

Key words: Egr-1; PTEN; Cutaneous squamous cell carcinoma

Chinese Library Classification(CLC): R739.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)12-2343-04

前言

皮肤鳞癌的全称为皮肤组织鳞状细胞癌 (Squamous cell carcinoma of the skin tissue, CSCC), 是一种非黑色素瘤性皮肤癌(non-melanoma skin cancer, NMSC)^[1-4]。CSCC 的发生率较高, 是第二常见的皮肤癌, 发病率仅次于基底细胞癌, 占有 NMSC 的 25% 左右。在全球范围内, SCC 以每年 3%~10% 的逐年增加^[5]。有研究表明, 人口老龄化和大气污染可以增加 CSCC 的发病率。CSCC 在东方国家和西方国家均呈现出发病率逐年增高的趋势^[6]。因此, 皮肤鳞癌成为学者关注和研究的热点。

Egr-1 是一种早期生长反应基因 -1 (Early growth response-1) 编码的蛋白质, 对于调节早期消化系统肿瘤、生殖器肿瘤等的细胞增殖、分化、胚胎发育及细胞凋亡, 恶性肿瘤的发生和发展具有十分重要的调节作用^[7]。PTEN 是磷酸酶张力基因(phosphatase and tension homolog)编码的蛋白^[8], 是近年来新发现的多种抑制细胞增殖相关基因之一^[9]。本研究拟通过免疫组化 SP 法检测 Egr-1、PTEN 蛋白在 CSCC 中的表达, 并分析其与肿瘤远处转移的关系, 以期对皮肤鳞癌的早期诊断、预防及基因的靶向治疗提供基础的实验依据。

1 资料与方法

* 基金项目: 陕西省科学技术研究发展计划项目(2010K01-202)

作者简介: 李雅琴(1978-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 皮肤肿瘤研究、激光美容工作

Δ 通讯作者: 马晓娜(1977-), 女, 本科, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 皮肤病的临床研究, E-mail: scholarly@163.com

(收稿日期: 2017-08-31 接受日期: 2017-09-27)

1.1 纳入标准和排除标准

选择 2014 年 1 月 -2015 年 9 月我院收集的 100 例经病理诊断确诊的皮肤鳞状细胞癌组织与 100 例经病理学诊断无皮肤癌的健康对照皮肤组织。

纳入标准:1)经过病理诊断确诊皮肤鳞状细胞癌;2)无合并其他部位产生的继发性或者是原发性的良性和恶性肿瘤;3)首次确诊;4)自愿参加研究并在事先签订知情同意书。

排除标准:1)患者和家属不配合检查;2)患者拒绝接受治疗和病理检查;3)患者在进行病理检查的 3-4 周内,曾进行放疗、化疗、免疫调节治疗、靶向治疗;4)患者意识不清或者患有精神疾病。

1.2 实验试剂

鼠抗人 Egr-1 抗体(武汉,博士德生物),0.9%无菌生理盐水(日本,大冢制药),免疫组化 SP900 染色试剂盒(北京,中杉金桥),鼠抗人 PTEN 抗体(武汉,博士德生物),Mayer 苏木素(北京,中杉金桥),DAB 浓缩型染色试剂盒(北京,中杉金桥),新鲜二甲苯(天津,天津化学试剂三厂), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (天津,天津化学试剂三厂),100%乙醇(天津,天津化学试剂三厂), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (天津,天津化学试剂三厂),柠檬酸(天津,天津化学试剂三厂),柠檬酸钠(天津,天津化学试剂三厂)等。

1.3 实验仪器

微量移液器(Eppendorff)、海尔制冰机,4℃恒温冰箱(Thermo),10 mL 注射器,5 mL 注射器(哈那好,天津),病理切片机(Leica,德国)EP 管(Eppendorff,德国),水浴锅(北京医疗器械厂),显微照相机(OLYMPUS,日本),光学显微镜(OLYMPUS,日本)等。

1.4 实验方法

1.4.1 病理取材方法 疑似病变的皮肤组织由经验丰富的具有执业医师资格的临床医师进行完全切除。切取之前应使用利多卡因局部麻醉,组织切除前准备好 4%多聚甲醛溶液,取得的皮肤组织标本立即放在该溶液中,在我院的病理科进行包埋切片,切片的厚度设置成 5 μm ,采用连续切片法贴片、展片,标注清楚切片对应的病例详细信息,60℃烤箱中烤片 1 h,取出切片冷却至室温之后,4℃冰箱备用。

1.4.2 免疫组化 SP 法 在免疫组化染色之前,需先将病理组织制成石蜡切片。石蜡切片的步骤大致包括固定、脱水、透明、组织包埋、切片、贴片、烤片等。在制作好石蜡切片后,使用免疫组化 SP 法进行组化染色。步骤如下:(1)脱蜡:20℃下静置 60 min,然后用二甲苯(I)、(II)浸泡,共 25 min;(2)水化:使用无水酒精(I)、(II)浸泡 2 min,至 95%、80%、70%酒精(I)(II)各 2

min;PBS 冲洗每次 5 min,冲洗次数为 2-3 次;(3)阻断:3% H_2O_2 去离子水 10 min 孵育,PBS 冲洗每次 5 min,冲洗次数为 2-3 次;(4)抗原修复:在 $\text{PH}=6.0$,95℃枸橼酸缓冲液中加热 15-20 min,然后放在室温冷却 20 min,用冷水冲洗冷却至室温;PBS 冲洗每次 5 min,冲洗次数为 2-3 次;(5)封闭:采用正常山羊血清进行封闭,室温下孵育 20min,去除多余的液体;滴加 I 抗 50 μL ,20℃下静置 1 h;PBS 冲洗每次 5 min,冲洗次数为 2-3 次;滴加辣根过氧化物酶标记的 II 抗 40~50 μL ,室温下静置 1 h;PBS 冲洗每次 5 min,冲洗次数为 2-3 次;滴加链霉亲和素-过氧化物酶,室温孵育 30 min;PBS 冲洗每次 5 min,冲洗次数为 2-3 次;(6)显色:采用 DAB 显色 5-10 min,用显微镜观察染色程度,如果胞浆为棕色则说明为阳性细胞;自来水冲洗 10 min 后反应终止;(7)复染:用苏木精复染 2 min,盐酸酒精分化;自来水进行冲洗 10-15 min;(8)常规脱水、透明、封片,在组织旁边滴上中性树胶,然后加盖玻片进行镜检^[10,11]。

1.4.3 观察指标 皮肤鳞状细胞癌免疫组化染色结果判读方法^[12]。(1)检测阳性:Egr-1 和 PTEN 基因表达产物蛋白阳性分布主要在皮肤鳞状细胞的细胞核中。阳性显色显微镜下可观察到细胞核呈棕色或棕褐色的颗粒。(2)细胞计数:细胞计数以每平方毫米为单位,根据观测得到的 Egr-1 和 PTEN 阳性细胞的比例(PP)和染色强度(SI)进行评分。(3)评分标准:总分值=SI×PP,总分值≤6 定义为检测阴性,总分值>6 定义为检测阳性。以细胞染色强度为依据可将评分标准分为 4 级:1)强阳性(+++)为 3 分;2)中等阳性(++)为 2 分;3)弱阳性(+)1 分;4)无细胞着色为阴性 0 分。根据阳性细胞百分比(PP)分为 4 级:1)阴性无细胞染色 0 分;2)阳性细胞数大于 80%计为 4 分,阳性细胞数 51%-80%计 3 分,阳性细胞数 11%-50%计 2 分,阳性细胞数≤10%计 1 分。采用低倍和高倍镜对细胞数进行观察,高倍镜下(400×)随机选取 10 个视野,得到阳性细胞占的百分率,其均数±标准误($\bar{x} \pm s$)即为阳性细胞率平均值,即表达强度。

1.5 统计学分析

采用统计学软件 SPSS19.0 分析处理数据,计量资料和计数资料的比较分别采用 t 检验和 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Egr-1 和 PTEN 表达的比较

与健康对照的皮肤组织样本比较,皮肤鳞状细胞癌组织中 Egr-1 的阳性表达率和表达强度均显著升高($P < 0.05$),而 PTEN 的阳性率和表达强度明显降低($P < 0.05$),见表 1、表 2、图 1。

表 1 两组 Egr-1 和 PTEN 阳性表达率的比较

Table 1 Comparison of the positive expression rate of Egr-1 and PTEN between two groups

detection of genes	Grouping	Number of cases	Positive	negative	Positive rate (%)	P value
Egr-1	CSCC group	100	79	21	79.0(79/100)	0.007
	Control group	100	36	64	36.0(36/100)	
PTEN	CSCC group	100	92	8	92.0(92/100)	<0.0001
	Control group	100	17	83	17.0(17/100)	

表 2 两组 Egr-1 和 PTEN 的表达强度比较

Table 2 Comparison of the Expression intensity of Egr-1 and PTEN between two groups

Detection of genes	Grouping	Number of cases	Expression intensity	P value
Egr-1	CSCC group	100	7.21± 2.3	0.012
	Control group	100	4.62± 1.4	
PTEN	CSCC group	100	8.52± 1.7	0.004
	Control group	100	0.27± 0.8	

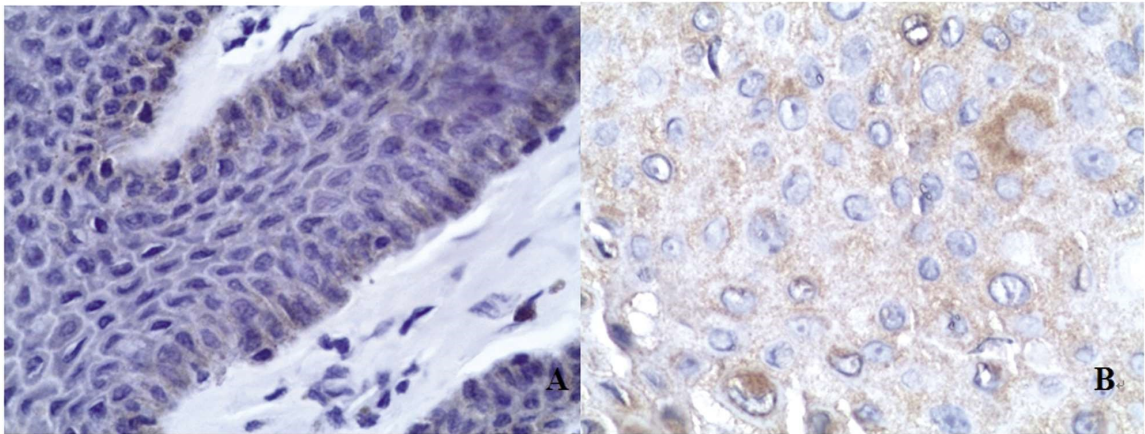


图 1 A 正常皮肤组织中 Egr-1 的表达;B 皮肤鳞状细胞癌患者 Egr-1 表达(200×)

Fig.1 A Expression of Egr-1 in normal skin tissue; B skin squamous cell carcinoma patients Egr-1 expression (200×)

2.2 皮肤鳞状细胞癌组织中 Egr-1 和 PTEN 的表达与其远处转移的关系

按照是否发生转移,将所收集的 100 例皮肤鳞状细胞癌患者分为转移组(n=16)和未转移组(n=84),结果显示转移组患者

PTEN 的表达强度明显低于未转移组(P<0.05),但 Egr-1 的表达强度无明显差异 (P>0.05)。但无论是否发生转移,Egr-1 和 PTEN 的阳性率比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 3、表 4、图 2。

表 3 转移与未转移的鳞状细胞癌组织 Egr-1 及 PTEN 的表达强度比较(̄x± s)

Table 3 Comparison of the expression intensity of Egr-1 and PTEN between metastatic and non-metastatic squamous cell carcinoma tissue(̄x± s)

Grouping	Number of cases	Egr-1 expression intensity	PTEN expression intensity
Transfer group	16	6.79± 1.27	3.11± 1.58
Not transferred group	84	7.21± 0.98	8.12± 1.64
P value	-	>0.05	<0.05

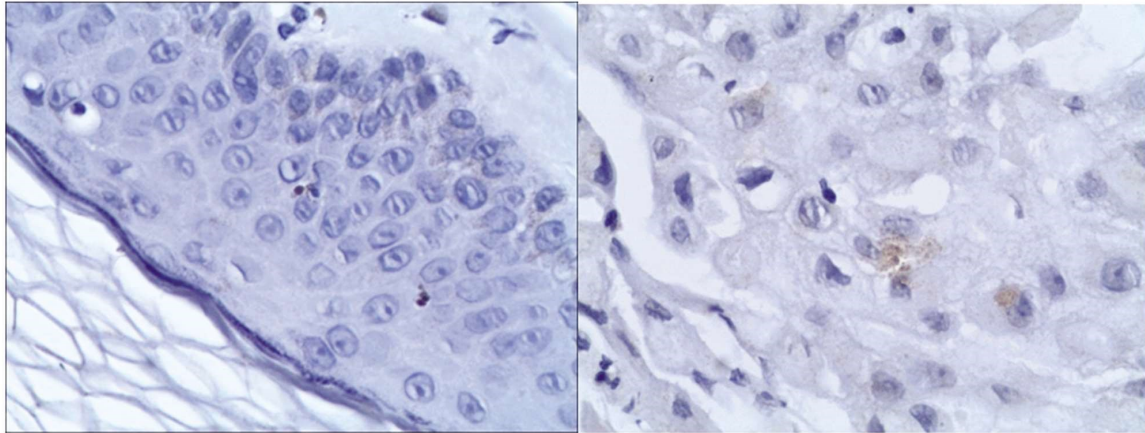


图 2 皮肤鳞状细胞癌患者癌变组织 PTEN 表达(SP 法,400×)

Fig.2 Expression of PTEN in cancerous squamous cell carcinoma patients (SP method, 400×)

3 讨论

目前,有关皮肤鳞状细胞癌的发生机制存在几个假说,一般认为是在各种物理化学和生物因素作用下,如紫外照射等可

以破坏皮肤组织细胞 DNA 链,使得双链 DNA 断裂、解螺旋等、发生错配,使得皮肤细胞组织在基因水平上发生了改变,致使皮肤鳞状细胞发生恶性增殖,造成鳞状细胞癌^[13],但其中的具体机制尚不明确。鳞状细胞癌一般好发于上睑和结膜交界

处、头皮等处,病理诊断目前是诊断鳞状细胞癌的金标准^[14],有时借助 B 超和 CT 等影像学检查有助于判断远处转移的发生。但大体影像学检查很难筛查存在潜在转移灶的患者,不利于手术的方法及术后治疗方案的选择。

表 4 转移与未转移的鳞状细胞癌组织中 Egr-1 及 PTEN 的阳性表达率比较

Table 4 Comparison of the positive expression rate of Egr-1 and PTEN between patients with metastatic and non-metastatic squamous cell carcinoma

The gene to be tested	Grouping	Number of cases	Positive	negative	Positive rate (%)
Egr-1	Transfer group	16	14	2	87.5(14/16)
	Not transferred group	84	65	19	77.4(65/84)
	P value	-	>0.05	-	
PTEN	Transfer group	16	14	2	87.5(14/16)
	Not transferred group	84	78	6	92.9(78/84)
	P value	-	>0.05	-	

既往的研究显示 Egr-1^[15]、PTEN^[16]等在皮肤鳞状细胞癌的诊断中具有重要的意义,可以作为标记物筛选,还可以用于评价恶性肿瘤的转移和预后。PTEN 在早期宫颈癌中的水平较高,且随着病变的严重和恶性程度的增高,PTEN 水平呈现出明显降低趋势。PTEN 是一种肿瘤抑制因子,通过和酪氨酸激酶竞争共同的底物而发挥肿瘤抑制作用,组织细胞进行有丝分裂和增长,最终达到调节的效果^[17]。但这种机制还不是十分明确,尚未在人体实体肿瘤的抑制中得到证实。我们发现在某些病理学确诊皮肤鳞状细胞癌的患者中,PTEN 表达并不高。因此,我们选择了 Egr-1 作为共同的检测指标。Egr-1^[18]编码的蛋白具有三个重复锌指结构域,在介入外界信号与靶基因偶联中发挥作用,研究显示其在皮肤鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤中的含量明显增高,但是其含量与肿瘤的发展、分化程度的相关性暂未明确^[19]。本研究结果显示在未发生转移的 CSCC 患者中 Egr-1 和 PTEN 的水平均明显增高,而在已经发生转移的患者中,Egr-1 水平明显增高,而 PTEN 的水平则正常甚至偏低。考虑其中的原因,我们推测在肿瘤发生的早期,Egr-1 受到某些因素的刺激之后将会被激活,促使癌症病变的发生;同时,作为平衡杠杆的抑癌基因 PTEN 也将被激活,PTEN 抑制肿瘤细胞进行有丝分裂,因此降低了肿瘤细胞的增殖速度,延长了肿瘤细胞发生远端转移的时间。但是随着病变的进一步发展,体内可以释放各种信号刺激及炎症因子,会促进原癌基因的激活,进一步对 PTEN 信号通路产生抑制作用,减弱抑癌基因 PTEN 的保护作用,提高了肿瘤在远端转移率,但这一猜测还没有经过理论实验进行验证^[20,21]。

综上所述,皮肤鳞状细胞癌组织中 Egr-1 和 PTEN 的表达明显增高,并与癌组织远处转移密切相关,二者可能作为皮肤鳞癌诊断和预后评估的参考指标。

参考文献(References)

[1] 孙怡,田清华,王辉,等.皮肤鳞状细胞癌组织 Syndecan-1 和乙酰肝素酶表达及临床意义[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(12): 786-793
Sun Yi, Tian Qing-hua, Wang Hui, et al. Expression of Syndecan-1 and heparanase in squamous cell carcinoma of the skin and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2016, 23(12): 786-793

[2] 梁俊琴,丁媛,邹云敏,等.Wnt 通路抑制因子 SFRP5 在皮肤鳞癌组织的甲基化状态及其作用 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9 (11): 2096-2101
Liang Jun-qin, Ding Yuan, Zou Yun-min, et al. Wnt pathway inhibitory factor SFRP5 in skin squamous cell carcinoma of the methylation status and its role [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine (Electronic Edition), 2015, 9(11): 2096-2101
[3] 李春,周为军,宋朝辉,等.活化转录因子 3、4 和 ki-67 在皮肤鳞癌中的表达意义[J].中国美容医学,2015,24(12): 40-44
Li Chun, Zhou Wei-jun, Song Chao-hui, et al. Expression of activating transcription factor 3, 4 and ki-67 in skin squamous cell carcinoma [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2015, 24(12): 40-44
[4] 谭秋芬,李慧华,胡惠军.皮肤鳞状细胞癌组织中 Ki-67、PTEN 和 CyclinD1 的表达及意义[J].内蒙古中医药,2017,36(01): 83
Tan Qiu-fen, LI Hui-hua, HU Hui-jun. Expression and significance of Ki-67, PTEN and CyclinD1 in skin squamous cell carcinoma[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 36(01): 83
[5] SA Parikh, VA Patel, D Ratner. Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. F1000 Prime Rep, 2014, 6: 70
[6] Mateusz Szewczyk, Jakub Pazdrowski, Paweł Goluśński, et al. Analysis of selected risk factors for nodal metastases in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(10): 3007-3012
[7] Swati Bhattacharyya, Feng Fang, Warren Tourtellotte, et al. Egr-1: new conductor for the tissue repair orchestra directs harmony (regeneration) or cacophony (fibrosis)[J]. J Pathol, 2013, 229(2): 286-297
[8] Michele Milella, Italia Falcone, Fabiana Conciatori, et al. PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors[J]. Front Oncol, 2015, 5: 24
[9] BD Hopkins, C Hodakoski, D Barrows, et al. PTEN function, the long and the short of it[J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(4): 183-190
[10] 王文芳,邱晓红.Sestrin1、Sestrin2 在子宫内膜异位症组织中的表达及意义[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2016,3(09): 3-6+8
Wang Wen-fang, Qiu Xiao-hong. Expression and significance of Sestrin1 and Sestrin2 in endometriosis[J]. Journal of Practical Gynecology and Endocrinology (Electronic Edition), 2016, 3(09): 3-6+8

- [19] 万莉萍,姜之炎.细芥敷贴粉治疗儿童支气管哮喘急性期的疗效观察[J].天津中医药大学学报, 2017, 36(4): 274-277
Wan Li-ping, Jiang Zhi-yan. Investigation of clinical therapeutic effect of application powder on treating in pediatric asthma [J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 36(4): 274-277
- [20] Zhou Y, Liao S, Zhang Z, et al. Astragalus injection attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via down-regulating Jagged1/Notch1 in lungs[J]. J Pharm Pharmacol, 2016, 68(3): 389-396
- [21] O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials[J]. Trials, 2017, 18(1): 12
- [22] Meltzer EO, Pearlman DS, Eckertwall G, et al. Efficacy and safety of budesonide administered by pressurized metered-dose inhaler in children with asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(6): 516-522
- [23] Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 850-860
- [24] Piao YL, Liang XC. Astragalus membranaceus injection combined with conventional treatment for viral myocarditis:a systematic review of randomized controlled trials [J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(10): 787-791
- [25] Wang SF, Wang Q, Jiao LJ, et al. Astragalus-containing Traditional Chinese Medicine, with and without prescription based on syndrome differentiation, combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer:a systemic review and meta-analysis [J]. Curr Oncol, 2016, 23(3): e188-e195
- [26] Yang M, Lin HB, Gong S, et al. Effect of Astragalus polysaccharides on expression of TNF- α , IL-1 β and NFATc4 in a rat model of experimental colitis[J]. Cytokine, 2014, 70(2): 81-86
- [27] Jin H, Luo Q, Zheng Y, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T cells contribute to the antiasthmatic effects of Astragalus membranaceus extract in a rat model of asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(1): 42-49
- [28] Zhao HM, Wang Y, Huang XY, et al. Astragalus polysaccharide attenuates rat experimental colitis by inducing regulatory T cells in intestinal Peyer's patches [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(11): 3175-3185
- [29] Zhang A, Zheng Y, Que Z, et al. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(11): 1883-1890
- [30] 李蓉. 黄芪注射液联合布地奈德雾化吸入治疗支气管哮喘疗效及对患者肺功能和炎性因子的影响 [J]. 世界中医药, 2015, 10(8): 1201-1203
Li Rong. Efficacy of Astragalus Injection Combined with Budesonide Inhaling and Its Influence on Pulmonary Function and Inflammation Factors in Bronchial Asthma Patients[J]. World Chinese Medicine, 2015, 10(8): 1201-1203

(上接第 2346 页)

- [11] 胡文霞,姜婉,叶立,等.TRPV4 在小鼠脑血管内皮细胞中的表达及对血管张力调节作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, (10): 1433-1437
Hu Wen-xia, Jiang Wan, Ye Li, et al. Expression of TRPV4 in Mouse Cerebral Vascular Endothelial Cells and Regulation of Vascular Tension[J]. Journal of Anhui Medical University, 2017, (10): 1433-1437
- [12] SR Lambert, N Mladkova, A Gulati, et al. Key differences identified between actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma by transcriptome profiling[J]. Br J Cancer, 2014, 110(2): 520-529
- [13] Ashok Singh, Anupama Singh, Jordan M. Sand, et al. Protein Kinase C ϵ , Which Is Linked to Ultraviolet Radiation-Induced Development of Squamous Cell Carcinomas, Stimulates Rapid Turnover of Adult Hair Follicle Stem Cells[J]. J Skin Cancer, 2013, 2013: 452425
- [14] Sanjeev Narang, Namrata Kanungo, Ravi Jain. Squamous Cell Carcinoma: Morphological & Topographical Spectrum: A Two Year Analysis[J]. Indian J Surg, 2014, 76(2): 104-110
- [15] Durmus Burgucu, Kenan Guney, Duygu Sahinturk, et al. Tbx3 represses PTEN and is over-expressed in head and neck squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 481
- [16] M Tornesello, C Annunziata, L Buonaguro, et al. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix [J]. J Transl Med, 2014, 12: 255
- [17] E Ozen, A Gozukizil, E Erdal, et al. Heparin Inhibits Hepatocyte Growth Factor Induced Motility and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells through Early Growth Response Protein 1[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42717
- [18] Jun He, Jing-Jie Yu, Qing Xu, et al. Downregulation of ATG14 by EGR1-MIR152 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by inhibiting cyto-protective autophagy [J]. Autophagy, 2015, 11(2): 373-384
- [19] Hui-hua Zhang, Xiao-jia Chen, Jia-kang Wang, et al. EGR1 decreases the malignancy of human non-small cell lung carcinoma by regulating KRT18 expression[J]. Sci Rep, 2014, 4: 5416
- [20] Bradford Hall, Hideyuki Nakashima, Zhi-Jun Sun, et al. Targeting of interleukin-13 receptor α 2 for treatment of head and neck squamous cell carcinoma induced by conditional deletion of TGF- β and PTEN signaling[J]. J Transl Med, 2013, 11: 45
- [21] Hui Wang, Peng Zhang, Chun-hua Lin, et al. Relevance and Therapeutic Possibility of PTEN-Long in Renal Cell Carcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e114250