doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.015

# Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失突变的非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 *

孙 盈 王雪娇 夏靖华 文苗苗 邢 昊 庞赛楠 李小飞△ 张志培△

(第四军医大学唐都医院胸腔外科 陕西 西安 710038)

**摘要 目的:**探讨成纤维细胞生长因子诱导 14(Fn14)在表皮生长因子受体(EGFR)外显子 19 缺失的非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及其临床意义。**方法:**选择 2010 年 9 月至 2013 年 11 月第四军医大学唐都医院收治的 125 例原发性 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 组织及与之相对应的 30 例正常肺组织为研究对象,应用免疫组化法检测和比较其 Fn14 的表达,分析 Fn14 的表达与原发性 EGFR 外显子 19 缺失的的 NSCLC 临床病理特征的关系。**结果:**Fn14 阳性表达主要定位于胞膜和胞质中。在 125 例原发性 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 组织中,Fn14 的阳性表达率为 100%,显著高于正常肺组织(P<0.001)。鳞癌和腺癌 NSCLC 组织中 Fn14 的阳性表达率比较无统计学差异(P=0.106);不同病理分化程度、不同 TNM 分期的 NSCLC 组织中 Fn14 的阳性表达率比较均具有显著性差异(P=0.000、P=0.000)。Fn14 蛋白的表达与 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 的淋巴结转移状态、肿瘤大小以及肿瘤解剖学分类均显著相关(P=0.000、P=0.029、P=0.000、P=0.026),而与患者的性别、年龄、吸烟史均无关(P=0.816、P=0.122、P=0.816)。**结论:**Fn14 在原发性 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 中呈异常高表达,EGFR 外显子 19 缺失突变很可能通过上调 Fn14 通路,促进 NSCLC 的发生和发展。

**关键词:**成纤维细胞生长因子诱导 14;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)06-1064-05

# Expression and Clinical Significances of Factor-inducible 14 in NSCLC with Deletion of EGFR exon 19*

*SUN Ying, WANG Xue-jiao, XIA Jing-hua, WEN Miao-miao, XING Hao, PANG Sai-nan, LI Xiao-fei△, ZHANG Zhi-pei△*

*(Department of Thoracic Surgery, TangduHospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)*

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression of fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) in NSCLC tissues with deletion of EGFR exon 19 and its correlation with clinicopathological features. **Methods:** 125 NSCLC tissues with primary deletion of EGFR exon 19 and 30 corresponding normal lung samples were chosen between September 2010 and November 2013 in TangduHospital, Fourth Military Medical University, and Fn14 was detected in these samples and the relationships of Fn14 expressional rate in these cancer samples with the pathological grade and clinical stage were analyzed. **Results:** The expression of Fn14 was mainly located in cell membrane and cytoplasm. In 125 NSCLC EGFR19 deletion samples, the expression rate of Fn14 protein is 100%, which showed extremely significance compared with the corresponding normal lung tissue (P < 0.001). There was no statistical difference of Fn14 positive expression between the squamous carcinoma group and the adenocarcinoma group (P = 0.106); while there were very significant difference of Fn14 positive expression in the different pathological grade and TNM stage of NSCLC tissues (P=0.000, P=0.000). There also was significant correlation of the Fn14 protein expression with TNM stages, lymph node metastasis status, tumor size, and tumor location groups of NSCLC with EGFR 19 deletion (P=0.000, P=0.029, P=0.000, P=0.026). However, there was no significant correlation of Fn14 expression with the gender, age and smoking history groups (P=0.816, P=0.122, P=0.816). **Conclusion:** The Fn14 proteins are highly expressed in NSCLC tissues with primary deletion of EGFR exon 19, and EGFR exon 19 deletion mutation might be the causing reason raising Fn14 pathway to promote occurrence and development of NSCLC.

**Key words:** Fibroblast growth factor-inducible 14; Non-small-cell lung cancer; Epidermal growth factor receptor

**Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2015)06-1064-05**

## 前言

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变是引起非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81172224)

作者简介:孙盈(1985-),女,硕士,主要研究方向:肺癌及其下游通路机制

△通讯作者:李小飞,电话:029-84777934,E-mail: lxfchest@fmmu.edu.cn;

张志培,电话:029-84777934,E-mail: zzpzyy@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2014-08-27 接受日期:2014-09-20)

NSCLC) 发生的主要原因之一 [1]，而外显子 19 缺失突变是 EGFR 突变最常见的一种形式[2]。目前,关于 NSCLC 中 EGFR 发生 19 缺失突变后的分子调控机制研究甚少；此外，尽管 EGFR 19 缺失突变对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor,TKI)敏感,但 TKI 存在费用高,服用后易产生耐药性等现象。因此,有必要研究 EGFR 突变后的分子机制,为 NSCLC 的治疗寻求新的靶点。

成纤维细胞生长因子诱导 14 (fibroblast growth factor-inducible 14,Fn14) 是肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TNF-like weak inducer of apoptosis,TWEAK) 的受体，研究结果显示 TWEAK/Fn14 信号通路参与许多疾病的发生，在肿瘤的形成、发展过程中也可能起一定的作用[3-6],但其致病机制至今仍不明确。而 Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 中的表达及其与临床病理因素之间的相关性研究更不清楚。因此,本研究通过免疫组织化学法检测 Fn14 蛋白在 EGFR 外显子 19 缺失之 NSCLC 中的表达,并分析其与临床病理因素之间的相关性,为研究 Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失之 NSCLC 中的功能及作用机制提供一定的基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2010 年 9 月至 2013 年 11 月在第四军医大学唐都医院接受手术治疗的 125 例原发性 EGFR 外显子 19 缺失的非小细胞肺癌患者为实验组，所有病例均有完整的临床及病理资料,术前均未经任何治疗,其中男性 63 例,女性 62 例,年龄 36~79 岁,中位年龄 58 岁。另外,选取与实验组相对应的 30 例正常肺组织标本作为对照组。

### 1.2 试剂

Fn14 抗体购自 abcam 公司,EnVisionTM 免疫组化试剂盒购自 DAKO 产品,DAB 显色剂购自北京中杉金桥公司。

### 1.3 方法

标本经 4 μm 连续切片,分别做 HE 和免疫组化染色。免疫组化染色采用两步法(EnVision TM)。具体步骤如下:切片脱蜡至水,尿素消化,3%过氧化氢封闭,用柠檬酸缓冲液进行微波修复、冷却,10%羊血清封闭,加一抗 4℃ 过夜;37℃ 复温,加入抗兔二抗(EnViSionTM),37℃ 恒温反应(中间各步用 PBS 洗),DAB 显色,显微镜观察终止显色。苏木素轻微复染,脱水透明封片,光镜下观察。对照组设阳性、阴性和空白对照:用已知阳性表达组织作为阳性对照;以 PBS 代替一抗作为空白对照。

按照半定量积分方法判定,每例均随机观察 5 个高倍视野 (× 400)，判断结果：阳性细胞≤ 5%为 0 分,6%-25%为 1 分,26%-50%为 2 分,51%-75%为 3 分,>75%为 4 分；阳性强度黄色为 1 分,棕黄为 2 分,棕褐色为 3 分。将细胞阳性率与染色强度积分相乘,0 分为阴性(-),1-4 分为弱阳性(+),5-8 分为中度阳性(++),9-12 分为强阳性(+++)。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 15.0 软件对实验数据作统计学分析，通过卡方检验分析 Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失的的 NSCLC 组织及正常肺组织中的差异,3 组以上采用 Kruskal-Wallis H 检验,2 组间采用 Mann-Whitney U 秩和检验。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Fn14 在肺癌细胞和正常肺细胞中的定位

Fn14 蛋白阳性着色定位于胞膜上及胞浆内，呈棕黄色或深黄色颗粒样,见图 1。

### 2.2 正常肺组织及 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 组织中 Fn14 表达的比较

共纳入 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 样本 125 例，Fn14 表达的阳性率为 100%，而正常肺组织 30 例全为阴性，EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 组织中 Fn14 表达显著高于正常肺组织($X^2$= 58.226,P= 0.000)。

### 2.3 Fn14 的表达与 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 临床病理因素的相关性

鳞癌和腺癌 NSCLC 组织中 Fn14 的阳性表达率比较无统计学差异(P=0.106);不同病理分化程度的 NSCLC 组织中 Fn14 的阳性表达率比较差异显著(P=0.000),不同病理分化程度的腺癌、鳞癌 NSCLC 组织中 Fn14 的表达均具有显著性差异(P=0.004、P=0.035)。

不同 TNM 分期的 NSCLC 组织中 Fn14 的阳性表达率比较具有显著性差异 (P=0.000)，不同 TNM 分期的腺癌中 Fn14 的表达差异显著 (P=0.002)，而不同 TNM 分期的鳞癌中 Fn14 的表达比较无显著性差异(P=0.155)。

此外,Fn14 蛋白的表达与 EGFR 外显子 19 缺失的 NSCLC 的 TNM 分期、淋巴结转移状态、肿瘤大小以及肿瘤解剖学分类均显著相关 (P=0.000、P=0.029、P=0.000、P=0.026),而与患者的性别、年龄、吸烟史均无关(P=0.816、P=0.122、P=0.816)。

## 3 讨论

肺癌是目前世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，国内肺癌的发病率和死亡率均居首位,每年有大约 220 万肺癌新发病例，年平均死亡病例约 160 万 [7]。肺癌中有 85%属于 NSCLC,大量研究证实多种信号转导通路如 EGFR[8]的紊乱促进了 NSCLC 的发生发展。最常见的 EGFR 突变为外显子 19 的缺失突变 (～45%)[9]，虽然大部分 EGFR19 缺失突变对 TKI (tyrosine kinase inhibitor)敏感,但其费用昂贵,且很多患者经过约 12 个月的治疗后，会对 TKI 产生获得性耐药；此外,EGFR 发生 19 缺失突变后可能改变原有的信号通路或者产生新的信号调控通路。因此,很有必要深入研究 EGFR 外显子 19 缺失突变后信号通路的调节和变化,为 EGFR 活化后 NSCLC 的治疗,尤其癌基因信号通路上调的 NSCLC 治疗寻找新的靶点提供依据。

Fn14 基因是一种由生长因子调控的、与体内发育阶段相关的快速、早期应答基因 [10]。人类 Fn14 基因位于染色体 16p13.3 上,编码产物为 129 个氨基酸组成的Ⅰ型跨膜蛋白[20]。Fn14 是肿瘤坏死因子受体超家族成员之一,其与配体 TWEAK 结合后可发挥一系列生物学作用[11]。Fn14 本身不具有蛋白激酶活性,通过衔接分子(adaptor molecules)与下游信号传导分子联系,从而促进炎症反应、肿瘤等疾病的发生。有实验证实,肿瘤

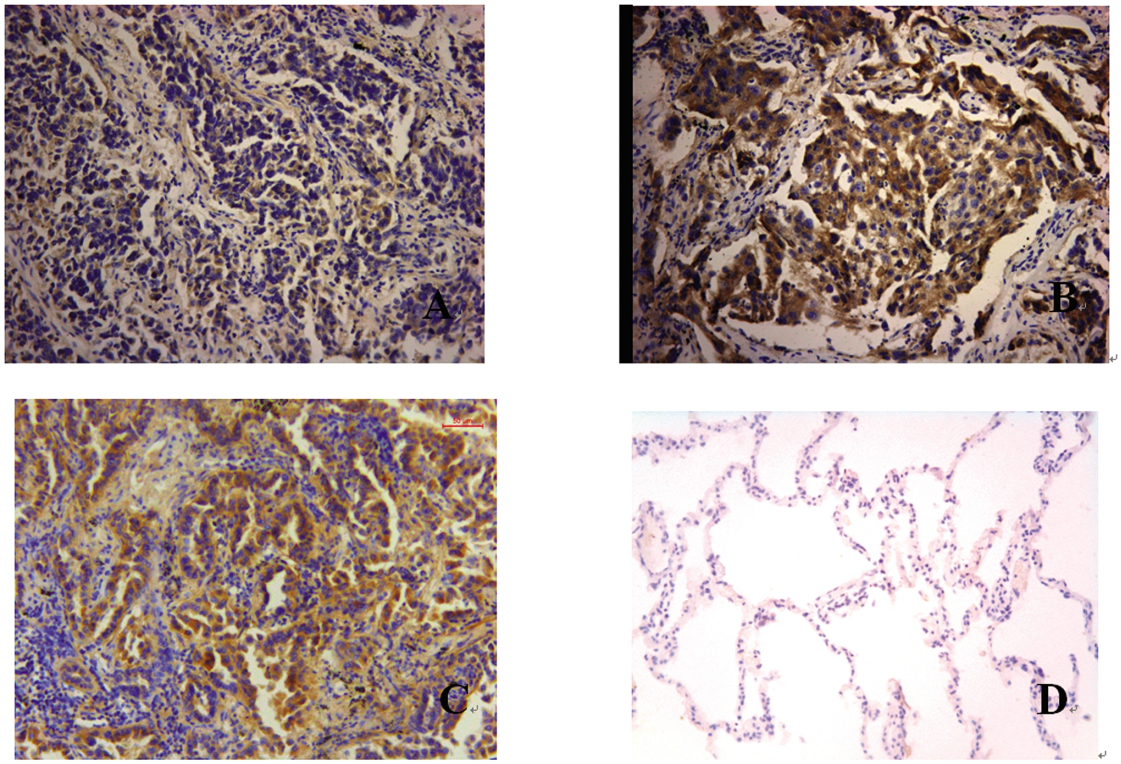


图 1 Fn14 蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达(En Vision× 200)

Fig. 1 The expression of Fn14 in NSCLC tissues (IHC× 200)

A:癌组织低表达;B:癌组织中表达;C:癌组织高表达;D:正常组织不表达

(A: Poor expression in NSCLC tissue; B: Moderate expression in NSCLC tissue; C: High expression in NSCLC tissue; D: Non- expression in normal lung tissue)

表 1 Fn14 在正常肺组织和 EGFR 外显子 19 缺失的非小细胞肺癌组织中的表达比较

Table 1 Comparison of the expression of Fn14 in normal lung tissues and NSCLC with deletion of EGFR exon 19

| Group | n | Fn14 | | Statistics |
|---|---|---|---|---|
| | | - | + | |
| Normal lung tissue | 30 | 30 | 0 | $X^2$=58.226 |
| NSCLC | 125 | 0 | 125 | P=0.000 |

表 2 不同病理分型的 EGFR 外显子 19 缺失的非小细胞肺癌组织中 Fn14 的表达比较

Table 2 Comparison of the expression of Fn14 in different pathological classification of NSCLC with deletion of EGFR exon 19

| Group | n | Fn14 | | | Statistics |
|---|---|---|---|---|---|
| | | + | ++ | +++ | |
| Adenocarcinoma | 95 | 37 | 51 | 7 | Z=－1.618 P=0.106 |
| Squamous Carcinoma | 30 | 6 | 22 | 2 | |
| Total | 125 | 43 | 73 | 9 | |

坏死因子受体(tumour necrosis factor receptor,TNFR)相关因子家族(tnf receptor associated factors,TRAF)是联系 Fnl4 和下游信号传导通路的一组重要衔接分子[12,13]。当 Fn14 激活 TRAF 结合位点后,进而激活核因子 κB(NF-κB)及丝裂原激活蛋白激酶信号转导通路等相关基因，调节细胞的增殖和凋亡 [14-19]。但 Fn14 在肿瘤中的表达特点、具体功能、作用机制并不明确,且 Fn14 蛋白在 NSCLC 和 EGFR 发生突变的 NSCLC 中的表达也尚未报道。因此,检测 Fn14 蛋白在 EGFR 外显子 19 缺失突变 NSCLC 组织中的表达，并分析其与临床病理因素之间的相关性，为进一步研究 Fn14 在 EGFR 活化后的 NSCLC 中的功能和作用提供基础。

经免疫组化检测 Fn14 在 125 例 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 及部分相应正常肺组织中的表达,结果显示 Fn14 在癌组织中的阳性表达率达到了 100%，而在正常肺组织中几

表 3 不同分化程度的 EGFR 外显子 19 缺失的非小细胞肺癌组织中 Fn14 的表达比较

Table 3 Comparison of the expression of Fn14 in different differentiated grades of NSCLC with deletion of EGFR exon 19

| Group | Differentiation | n | Fn14 Expression | | | Statistics |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | + | ++ | +++ | |
| NSCLC | High | 23 | 15 | 8 | 0 | $X^2$=16.02 P=0.000 |
| | Moderate | 83 | 26 | 51 | 6 | |
| | Poor | 19 | 2 | 14 | 3 | |
| Adenocarcinoma | High | 21 | 13 | 8 | 0 | $X^2$=11.30 P=0.004 |
| | Moderate | 60 | 23 | 32 | 5 | |
| | Poor | 14 | 1 | 11 | 2 | |
| Squamous Carcinoma | High | 2 | 2 | 0 | 0 | $X^2$=6.73 P=0.035 |
| | Moderate | 23 | 3 | 19 | 1 | |
| | Poor | 5 | 1 | 3 | 1 | |

表 4 不同 TNM 分期的 EGFR 外显子 19 缺失的非小细胞肺癌组织中 Fn14 的表达比较

Table 4 Comparison of the expression of Fn14 in different TNM stages of NSCLC with deletion of EGFR exon 19

| Group | TNM Stage | n | Fn14 Expression | | | Statistics |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | + | ++ | +++ | |
| NSCLC | IA | 14 | 8 | 6 | 0 | $X^2$=25.52 P=0.000 |
| | IB | 29 | 15 | 14 | 0 | |
| | IIA | 7 | 2 | 5 | 0 | |
| | IIB | 12 | 7 | 5 | 0 | |
| | IIIA | 53 | 11 | 36 | 6 | |
| | IIIB | 4 | 0 | 3 | 1 | |
| | IV | 6 | 0 | 4 | 2 | |
| Adenocarcinoma | IA | 13 | 7 | 6 | 0 | $X^2$=20.30 P=0.002 |
| | IB | 21 | 13 | 8 | 0 | |
| | IIA | 5 | 2 | 3 | 0 | |
| | IIB | 10 | 6 | 4 | 0 | |
| | IIIA | 38 | 9 | 24 | 5 | |
| | IIIB | 3 | 0 | 2 | 1 | |
| | IV | 5 | 0 | 4 | 1 | |
| Squamous Carcinoma | IA | 1 | 1 | 0 | 0 | $X^2$=9.34 P=0.155 |
| | IB | 8 | 2 | 6 | 0 | |
| | IIA | 2 | 0 | 2 | 0 | |
| | IIB | 2 | 1 | 1 | 0 | |
| | IIIA | 15 | 2 | 12 | 1 | |
| | IIIB | 1 | 0 | 1 | 0 | |
| | IV | 1 | 0 | 0 | 1 | |

乎不表达，提示 Fn14 蛋白的异常表达可能与 NSCLC 的发生相关，且很可能与 EGFR 外显子 19 缺失突变引起的信号通路改变有关。Feng 等[20]也有类似的报道，即 Fn14 在人正常肝组织中的表达相对较低，而在肝癌细胞系及肝细胞癌组织中表达升高。本研究中，Fn14 在腺癌、鳞癌中的表达阳性强度略有差异，但差异性无统计学意义，表明 Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失突

表 5 Fn14 的表达与 EGFR 外显子 19 缺失的非小细胞肺癌临床病理因素的关系

Table 5 Correlation of the Fn14 expression with clinicopathological features of NSCLC patients with deletion of EGFR exon 19

| Variables | Fn14 expression | | | | Statistics |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | + | ++ | +++ | |
| Sex | | | | | |
| Male | 63 | 22 | 35 | 6 | Z= -0.232 P=0.816 |
| Female | 62 | 21 | 38 | 3 | |
| Age | | | | | |
| ＜58 | 60 | 15 | 42 | 3 | Z= -1.548 P=0.122 |
| ≥ 58 | 65 | 28 | 31 | 6 | |
| Smoking history | | | | | |
| Smoker | 63 | 22 | 35 | 6 | Z= -0.232 P=0.816 |
| Non-smoker | 62 | 21 | 38 | 3 | |
| pTNM stage | | | | | |
| Ⅰ-Ⅱ | 62 | 32 | 30 | 0 | Z= -4.543 P=0.000** |
| Ⅲ-Ⅳ | 63 | 11 | 43 | 9 | |
| Primary tumor size | | | | | |
| ＜4 cm | 46 | 22 | 21 | 3 | Z= -2.1794 P=0.029* |
| ≥ 4 cm | 79 | 21 | 52 | 6 | |
| Lymph node metastasis | | | | | |
| Transfer | 74 | 14 | 51 | 9 | Z= -4.697 P=0.000** |
| Non-transfer | 51 | 29 | 22 | 0 | |
| Tumor location | | | | | |
| Central type | 43 | 9 | 30 | 4 | Z= -2.224 P=0.026* |
| Peripheral type | 82 | 34 | 43 | 5 | |

Note: **P＜0.01;*P＜0.05.

变的 NSCLC 中的表达无癌组织种类差异性。此外,不同病理分化程度的 NSCLC 组织中 Fn14 的阳性表达率比较差异显著,表明 Fn14 的表达与 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 组织的分化程度相关,即有分化越低,表达越高的趋势。Fn14 的表达与 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 的 TNM 分期有关,临床分期越高,其阳性表达率越高,即肿瘤的恶性程度越高,Fn14 蛋白的表达率越高;Fn14 的表达与淋巴结转移状态有关,提示 Fn14 表达的高低很可能与 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 癌细胞转移特性有关。本研究首次分析了 Fn14 蛋白表达与 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 肿瘤大小及肿瘤解剖学分类的相关性，结果发现 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 肿瘤的大小与 Fn14 的表达相关,即原发肿瘤越大,其阳性表达率越高;而肿瘤原发位置也能影响 Fn14 的表达,相比于中央型,Fn14 在周围型肿瘤中有高的表达率,可能是因为 NSCLC 中会出现较多的周围型腺癌。

综上所述,Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失突变的 NSCLC 组织中异常高表达,且与肿瘤的病理分化程度、TNM 分期以及淋巴结转移等有关，提示 EGFR 外显子 19 缺失突变很可能通过上调 Fn14 通路,促进 NSCLC 的发生和发展,但其具体的作用机制还有待进一步研究。

## 参 考 文 献(References)

[1] Sharma S V, Bettleman J, Haber D A, et al. Epidermal growth factor mutations in lung cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(3): 169-181

[2] Shegematatsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5): 339-346

[3] Harada N, Nakayama M, Nakano H, et al. Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 299(3): 488-493

[4] Nakayama M, Ishidoh K, Kojima Y, et al. Fibroblast growth factor-inducible 14 mediates multiple pathways of TWEAK-induced cell death[J]. J Immunol, 2003, 170(1): 341-348

[5] Ana B. Sanz, Maria Dolores Sanchez-Niño, Maria Concepcion Izquierdo, et al. Tweak induces Proliferation in renal tubular epithelium: a role in uninephrectomy induced renal hyperplasia [J]. J. Cell. Mol. Med, 2009, 13(9B): 3329-3342

[6] Polek TC, Talpaz M, Darnay BG, et al. TWEAK mediates signal transduction and differentiation of RAW 264.7 cells in the absence of Fn14 /TweakR. Evidence for a second TWEAK receptor [J]. J Biol Chem, 2003, 278(34): 32317-32323

（下转第 1167 页）

[5] Fleming JO, Cook TD. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis [J]. Neurology, 2006, 67: 2085-2086

[6] Shor DB, Shoenfeld Y. Autoimmunity: Will worms cure rheumatoid arthritis?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(3): 138-140

[7] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med, 2011, 365: 2205-2219

[8] Ben-Ami Shor D, Harel M, Eliakim R, et al. The Hygiene Theory Harnessing Helminths and Their Ova to Treat Autoimmunity[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2013 Jan 17[Epub ahead of print]

[9] Kane CM, Cervi L, Sun J, et al. Helminth antigens modulate TLR-initiated dendritic cell activation[J]. Immunol, 2004, 173: 7454-7461

[10] Ruyssers NE, De Winter BY, De Man JG, et al. Schistosoma mansoni proteins attenuate gastrointestinal motility disturbances during experimental colitis in mice[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 703-712

[11] Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2007, 61: 97-108

[12] Elliott DE, Metwali A, Leung J, et al. Colonization with Heligmosomoides polygyrus suppresses mucosal IL-17 production [J]. Immunol, 2008, 181: 2414-2419

[13] Osada Y, Shimizu S, Kumagai T, et al. Schistosoma mansoni infection reduces severity of collagen-induced arthritis via down-regulation of pro-inflammatory mediators[J]. Int J Parasitol, 2009, 39: 457-464

[14] Rocha FA, Leite AK, Pompeu MM, et al. Protective effect of an extract from Ascaris suum in experimental arthritis models [J]. Infect Immun, 2008, 76: 2736-2745

[15] Rzepecka J, Siebeke I, Coltherd JC, et al. The helminth product, ES-62, protects against airway inflammation by resetting the Th cell phenotype[J]. Int J Parasitol, 2013, 43(3-4): 211-223

[16] Al-Riyami L, Harnett W. Immunomodulatory properties of ES-62, a phosphorylcholine-containing glycoprotein secreted by Acanthocheilonema viteae [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2012, 12(1): 45-52

[17] Pineda MA, McGrath MA, Smith PC, et al. The parasitic helminth product ES-62 suppresses pathogenesis in collagen-induced arthritis by targeting the interleukin-17-producing cellular network at multiple sites[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64: 3168-3178

[18] Harnett MM, Melendez AJ, Harnett W. The therapeutic potential of the filarial nematode-derived immunodulator, ES-62 in inflammatory disease[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 159(3): 256-267

[19] Salinas-Carmona MC, de la Cruz-Galicia G, Pé rez-Rivera I, et al. Spontaneous arthritis in MRL/lpr mice is aggravated by Staphylococcus aureus and ameliorated by Nippostrongylus brasiliensis infections[J]. Autoimmunity, 2009, 42(1): 25-32

[20] Song X, Shen J, Wen H, et al. Impact of Schistosoma japonicum infection on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice: a murine model of human rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23453

（上接第 1068 页）

[7] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistic [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 54(1): 8-29

[8] Tetsuya Mitsudomi, Yasushi Yatabe. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development:EGFR gene and cancer [J]. FEBS Journal, 2010, 277(1): 301-308

[9] Novoyatleva T, Sajjad A, Pogoryelov D, et al. FGF1-mediated cardiomyocyte cell cycle reentry depends on the interaction of FGFR-1 and Fn14[J]. FASEB J, 2014, 28(6): 2492-2503

[10] Meighan-Mantha RL, Hsu DK, Guo Y, et al. The mitogen-inducible Fn14 gene encodes a type I transme-mbrane protein that modulates fibroblast adhesion and migration[J]. J Biol Chem, 1999, 274(46): 33166-33176

[11] Harada N, Nakayama M, Nakano H, et al. Pro-inflammatory effect of TWEAK/Fn14 interaction on human umbilical vein endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 299(3): 488-493

[12] Salzmann S, Lang I, Rosenthal A, et al. TWEAK inhibits TRAF2-mediated CD40 signaling by Destabilization of CD40 signaling complexes[J]. J Immunol, 2013, 191(5):2308-2318

[13] Brown SA, Richards CM, Hanscom HN, et al. The Fn14 cytoplasmic tail binds tumour-necrosis-factor-receptor-associated factors 1, 2, 3 and 5 and mediates nuclear factor-kappaB activation [J]. Biochem J, 2003, 371(Pt 2): 395-403

[14] Zhi-Chun L, Qiao-Ling Z, Zhi-Qin L, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) mediates p38 mitogen-activated protein kinase activation and signal transduction in peripheral blood mononuclear cells from patients with lupus nephritis [J]. Inflammation, 2012, 35(3): 935-943

[15] Zhou H, Marks JW, Hittelman WN, et al. Development and characterization of a potent immunoconjugate targeting the Fn14 receptor on solid tumor cells[J]. Mol Cancer Ther, 2011, (10): 1276-1288

[16] Gu L, Dai L, Cao C, et al. Functional expression of TWEAK and the receptor Fn14 in human malignant ovarian tumors: possi ble implication for ovarian tumor intervention [J]. PLoS One, 2013,(8): e57436

[17] Whitsett TG, Cheng E, Inge L, et al. Elevated expression of Fn14 in non-small cell lung cancer correlates with activated EGFR and promotes tumor cell migration and invasion [J]. Am J Pathol,2012, (181): 111-120

[18] Zimmermann M, Koreck A, Meyer N, et al. TNF like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-alpha cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011(127): 200-207

[19] Morosetti R, Gliubizzi C, Sancricca C, et al. TWEAK in inclusion-body myositis muscle: possible pathogenic role of a cytokine inhibiting myogenesis[J]. Am J Pathol, 2012, 180: 1603-1613

[20] Feng SL, Guo Y, Factor VM, et al. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas [J]. Am J Pathol, 2000, 156(4): 1253-1261