

EphA2 表达水平与食管鳞癌临床病理特征关系研究

王洪江, 王勇涛, 王兴名

【摘要】 目的 分析不同临床病理特征食管鳞癌患者 EphA2 表达水平的差异, 探讨血清中 EphA2 表达水平对食管鳞癌临床病理特征的评估价值。**方法** 收集 2010—2012 年新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科行手术治疗的食管鳞癌患者 100 例为研究对象。取得患者手术切除癌组织标本 100 例, 同时取得远隔癌旁组织标本 100 例。食管鳞癌患者血清标本由新疆肿瘤防治研究所标本库提供, 同时选择新疆医科大学附属肿瘤医院体检科的体检健康者血清 60 份。采用反转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 技术检测 EphA2 mRNA 表达水平、Western blotting 法检测 EphA2 表达水平、酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测血清中 EphA2 表达水平。采用 SPSS 16.0 统计学软件绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算曲线下面积。**结果** 癌组织中 EphA2 mRNA 表达水平高于远隔癌旁组织 ($t = 17.964, P < 0.05$)。癌组织中 EphA2 表达水平高于远隔癌旁组织 ($t = 12.100, P < 0.05$)。食管鳞癌患者血清中 EphA2 表达水平高于体检健康者 ($t' = 18.240, P < 0.05$)。I 期 + II A 期食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平及血清中 EphA2 表达水平均低于 II B 期 + III 期食管鳞癌患者 ($P < 0.05$)。有淋巴结转移食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平高于无淋巴结转移食管鳞癌患者 ($P < 0.05$)。T₁ 期 + T₂ 期食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平及血清中 EphA2 表达水平均低于 T₃ 期 + T₄ 期食管鳞癌患者 ($P < 0.05$)。血清中 EphA2 表达水平评估食管鳞癌 TNM 分期的 ROC 曲线下面积为 0.646, 95% CI (0.532, 0.761), 最佳截断值为 50.17 ng/L, 灵敏度为 69.0%, 特异度为 61.0%; 血清中 EphA2 表达水平评估食管鳞癌浸润深度的 ROC 曲线下面积为 0.650, 95% CI (0.528, 0.772), 最佳截断值为 53.93 ng/L, 灵敏度为 73.0%, 特异度为 57.0%。**结论** EphA2 表达水平与食管鳞癌的发生发展及转移浸润有关, 其在血清中的表达水平对术前疾病分期及浸润深度有一定的评估价值。

【关键词】 食管肿瘤; 肿瘤, 鳞状细胞; EphA2; 酶联免疫吸附测定

【中图分类号】 R 735.1 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.33.011

王洪江, 王勇涛, 王兴名. EphA2 表达水平与食管鳞癌临床病理特征关系研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (33): 4068-4072. [www.chinagp.net]

Wang HJ, Wang YT, Wang XM. Relationship between EphA2 expression and clinic pathological features of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Chinese General Practice, 2015, 18 (33): 4068-4072.

Relationship Between EphA2 Expression and Clinic Pathological Features of Esophageal Squamous Cell Carcinoma

WANG Hong-jiang, WANG Yong-tao, WANG Xing-ming. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

【Abstract】 Objective To investigate the difference of EphA2 expression among esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients with different clinic pathological features and to explore the value of the serum expression of EphA2 for ESCC evaluation. **Methods** Enrolled 100 ESCC patients who received thoracic surgery in the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University from 2010 to 2012. Obtained 100 cancer tissue samples excised from the patients, and 100 tissue samples remote to carcinoma were also taken as controls. The serum samples of patients with esophageal squamous cell carcinomas were provided by the specimen repository of Xinjiang Institute of Cancer Prevention and Control, and 60 serum samples of healthy people who received physical examination in the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University were taken as controls. The mRNA expression level of EphA2 was measured by RT-PCR, the expression of EphA2 was measured by Western blotting method, and the expression of EphA2 in serum was measured by ELISA. SPSS 16.0 was employed to make ROC curves, and AUC was calculated. **Results** The mRNA expression level of EphA2 in cancer tissue was higher than that in tissue remote to carcinoma ($t = 17.964, P < 0.05$). The expression level of EphA2 in cancer tissue was higher than that in tissue remote to

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81160271)

作者单位: 830011 新疆乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科

通信作者: 王洪江, 830011 新疆乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科; E-mail: whj71210@sina.com

carcinoma ($t = 12.100$, $P < 0.05$)。ESCC patients were higher than healthy people in the serum expression of EphA2 ($t' = 18.240$, $P < 0.05$)。Patients at stage I and stage II A were lower ($P < 0.05$) than patients at stage II B and stage III in the mRNA expression of EphA2, EphA2 expression and EphA2 expression in serum. Patients with lymphatic metastasis were higher ($P < 0.05$) than patients without lymphatic metastasis in the mRNA expression of EphA2 and EphA2 expression. Patients at stage T₁ and T₂ were lower ($P < 0.05$) than patients at stage T₃ and T₄ in the mRNA expression of EphA2, EphA2 expression and EphA2 expression in serum. The AUC of the ROC curve of the serum expression of EphA2 expression evaluating the TNM staging of ESCC was 0.646 [95% CI (0.532, 0.761)] and the optimal cutoff value was 50.17 ng/L with a sensitivity of 69.0% and a specificity of 61.0%。The AUC of the ROC curve of the serum expression of EphA2 expression evaluating the infiltration depth of ESCC was 0.650 [95% CI (0.528, 0.772)] and the optimal cutoff value was 53.93 ng/L with a sensitivity of 73.0% and a specificity of 57.0%。**Conclusion** The expression of EphA2 is related with the occurrence and development of ESCC, metastasis and infiltration. EphA2 expression in serum has value in the evaluation of preoperative disease staging and infiltration depth to some extent.

【Key words】 Esophageal neoplasms; Neoplasms, squamous cell; EphA2; Enzyme-linked immunosorbent assay

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一^[1]，且以鳞癌为主。食管癌的早期发现、早期诊断和早期治疗意义重大。而目前尚缺乏统一的早期评估食管癌的分子标志物。EphA2是在生促红素人肝细胞(erythropoietin-producing human hepatocellular, Eph)亚家族成员中被发现的具有酪氨酸酶活性的第一个基因编码产物，其从多方面调控细胞生长、分化，并与多种肿瘤发生有密切关系^[2]。本研究采用反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术及Western blotting法分别检测EphA2 mRNA及其编码蛋白在食管鳞癌组织与癌旁组织中的表达情况，并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测EphA2在血清中的表达水平，通过受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析血清中EphA2表达水平对食管鳞癌的评估价值。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准：(1)术后病理证实为食管鳞癌；(2)术前未行放疗及化疗。排除标准：(1)术后病理证实为非原发性食管鳞癌；(2)病理、病历资料不完整。

1.2 研究对象 收集2010—2012年新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科行手术治疗的食管鳞癌患者100例为研究对象，其中男62例，女38例；年龄39~80岁，平均年龄(59.8±8.6)岁；根据2009年美国癌症联合委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)联合制订的第七版食管癌分期标准^[3]，术后分期I期8例，II A期26例，II B期21例，III A期27例，III B期11例，III C期7例；有淋巴结转移51例，无淋巴结转移49例；浸润黏膜及黏膜下层(T₁期+T₂期)25例，浸润肌层及浆膜层(T₃期+T₄期)75例。取得患者手术切除癌组织标本100例，同时取得远隔癌旁组织标本100例。食管鳞癌患者血清标本由新疆肿瘤防治研究所标本库提供，同时选择新疆医科大学附属肿瘤医院体检科体检健康者血清60份为对照。所有研究对象知情同意，本研究经

本研究创新点：

本研究采用反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)技术及Western blotting法分别检测EphA2 mRNA及其编码蛋白在食管鳞癌组织与癌旁组织中的表达情况，并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测EphA2在血清中的表达水平，涉及多个检测方法，并从不同层次研究基因表达情况，符合中心法则。

过新疆医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准。

1.3 标本处理 所有组织标本术中离体30 min内立即取材，取远隔5 cm以上癌旁组织作为对照，用于RT-PCR及Western blotting的标本取材后立即置于液氮中速冻，移至-80℃冰箱保存备用。血清标本均为患者手术当日清晨空腹静脉血，30 min内送新疆肿瘤防治研究所标本库并立即处理，-80℃冰箱冻存备用；对照组血清采集、保存方法同上。

1.4 主要试剂 反转录试剂盒(Reverse Transcription System A3500)、PCR试剂盒购自Promega公司，EphA2兔抗人I抗购自Santa Cruz公司，II抗购自北京中杉金桥生物科技有限公司；Human EphA2 ELISA kit试剂盒(WKSU-E11880)购自上海瓦兰生物科技有限公司。

1.5 研究方法

1.5.1 RT-PCR技术检测EphA2 mRNA表达水平 引物利用Primer 5.0设计，并由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。EphA2上游引物为：5'-ATCCTCGTCAACAGCAAC-3'，下游引物为：5'-GGTCATCACCTCCCACAT-3'，扩增片段长度约204 bp；内参GADPH上游引物为：5'-GGATGATGCCATGTAG-3'，下游引物为：5'-AGAGGATAAAGCCAGTA-3'，扩增片段长度约300 bp。提取组织总RNA，按照反转录试剂盒说明书进行反转录，得到cDNA，再进行扩增。

扩增条件: EphA2: 退火温度 60 ℃ 30 s, GAPDH: 退火温度 59 ℃ 30 s。PCR 结束后取扩增产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳, 所得图像采用 Imaging Lab 图像分析软件进行分析, 将目的基因 EphA2 的积分光密度值与内参 GAPDH 的积分光密度值的比值作为 EphA2 mRNA 的相对表达水平。

1.5.2 Western blotting 法检测 EphA2 表达水平 按照试剂盒说明进行操作, 分离胶浓度 7%, 成层胶浓度 5%。转膜后 4 ℃ 孵育 EphA2 兔抗人 I 抗过夜, 孵育 II 抗后使用 ECL 发光试剂盒曝光显影。EphA2 抗体浓度 1:400, 内参 β -Actin 浓度 1:500, II 抗浓度 1:7 500。所得图像采用 Imaging Lab 图像分析软件进行分析, 将目的蛋白 EphA2 的调整体积与同一标本内参蛋白 β -Actin 调整体积的比值作为目的蛋白 EphA2 的相对表达水平。

1.5.3 ELISA 法检测血清中 EphA2 表达水平 冻存标本在室温下缓慢平衡至室温; 设置标准品孔、样本孔和空白孔, 标准品孔各加不同浓度的标准品; 样本孔中加入待测样本, 空白孔不加; 除空白孔外, 标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的检测抗体, 用封板膜封住反应孔, 37 ℃ 恒温孵育。洗板, 每孔加入底物, 37 ℃ 避光孵育。滴加终止液并立即在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度 (OD 值)。详细操作步骤严格按照 Human EphA2 ELISA kit 试剂盒说明书进行。连接计算机绘制标准曲线, 并求得待测样本中 EphA2 表达水平。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 方差不齐时两组间比较采用 t' 检验; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算曲线下面积。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食管鳞癌患者癌组织与远隔癌旁组织中 EphA2 mRNA 表达水平及 EphA2 表达水平比较

2.1.1 EphA2 mRNA 表达水平比较 癌组织中 EphA2 mRNA 表达水平为 (0.49 ± 0.14) , 远隔癌旁组织中 EphA2 mRNA 表达水平为 (0.14 ± 0.13) , 差异有统计学意义 ($t = 17.964$, $P < 0.05$, 见图 1)。

2.1.2 EphA2 表达水平比较 癌组织中 EphA2 表达水平为 (0.71 ± 0.29) , 远隔癌旁组织中 EphA2 表达水平为 (0.38 ± 0.13) , 差异有统计学意义 ($t = 12.100$, $P < 0.01$, 见图 2)。

2.2 食管鳞癌患者与体检健康者血清中 EphA2 表达水平比较 食管鳞癌患者血清中 EphA2 表达水平为 (58.58 ± 12.89) ng/L, 体检健康者血清中 EphA2 表达水平为 (29.39 ± 7.35) ng/L, 差异有统计学意义 ($t' = 18.240$, $P < 0.01$)。

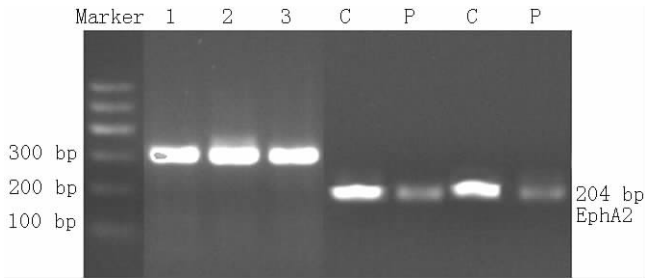
2.3 不同临床病理特征食管鳞癌患者 EphA2 表达水平比较 I 期 + II A 期食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平、血清中 EphA2 表达水平均低于 II B 期 + III 期食管鳞癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。有淋巴结转移食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平高于无淋巴结转移食管鳞癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 有淋巴结转移食管鳞癌患者血清中 EphA2 表达水平与无淋巴结转移食管鳞癌患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。T₁ 期 + T₂ 期食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平、血清中 EphA2 表达水平均低于 T₃ 期 + T₄ 期食管鳞癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.4 血清中 EphA2 表达水平评估食管鳞癌的 ROC 曲线 血清中 EphA2 表达水平评估食管鳞癌 TNM 分期的 ROC 曲线下面积为 0.646, 95% CI (0.532, 0.761) (见图 3), 最佳截断值为 50.17 ng/L, 灵敏度为 69.0%, 特异度为 61.0%; 血清中 EphA2 表达水平评估食管鳞癌浸润深度的 ROC 曲线下面积为 0.650, 95% CI (0.528, 0.772) (见图 4), 最佳截断值为 53.93 ng/L, 灵敏度为 73.0%, 特异度为 57.0%。

表 1 食管鳞癌患者 EphA2 表达水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Relationship between EphA2 expression and clinicopathological features of ESCC patients

临床病理特征		例数	癌组织 EphA2 mRNA 表达水平	<i>t</i> / <i>t</i> '值	<i>P</i> 值	癌组织 EphA2 表达水平 (ng/L)	<i>t</i> / <i>t</i> '值	<i>P</i> 值	血清中 EphA2 表达水平	<i>t</i> / <i>t</i> '值	<i>P</i> 值
TNM 分期	I 期 + II A 期	34	0.44 ± 0.11	2.754 ^a	<0.01	0.62 ± 0.24	2.095	0.039	54.73 ± 11.89	2.184	0.031
	II B 期 + III 期	66	0.51 ± 0.15			0.75 ± 0.30			60.56 ± 13.02		
淋巴结转移	有	51	0.52 ± 0.16	2.382 ^a	<0.01	0.80 ± 0.27	3.603	<0.01	60.84 ± 13.25	1.814	0.073
	无	49	0.46 ± 0.11			0.61 ± 0.27			56.22 ± 12.19		
浸润深度	T ₁ 期 + T ₂ 期	25	0.37 ± 0.07	7.491	<0.01	0.50 ± 0.17	5.906 ^a	<0.01	53.59 ± 11.38	2.440 ^a	0.019
	T ₃ 期 + T ₄ 期	75	0.53 ± 0.14			0.78 ± 0.29			60.24 ± 13.00		

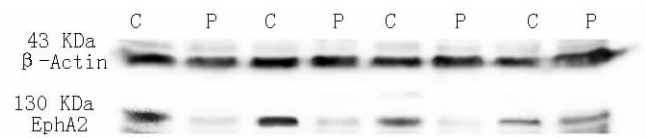
注:^a 为 t' 值



注：1、2、3为内参基因GADPH扩增条带；C为癌组织；P为远隔癌旁组织

图1 RT-PCR技术检测食管鳞癌患者癌组织及远隔癌旁组织中EphA2 mRNA表达水平

Figure 1 The mRNA expression levels of EphA2 in cancer tissue and tissue remote to carcinoma of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients were measured by RT-PCR



注：C为癌组织；P为远隔癌旁组织

图2 Western blotting法检测食管鳞癌患者癌组织及远隔癌旁组织中EphA2表达水平

Figure 2 The expression levels of EphA2 in cancer tissue and tissue remote to carcinoma of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) patients were measured by Western blotting method

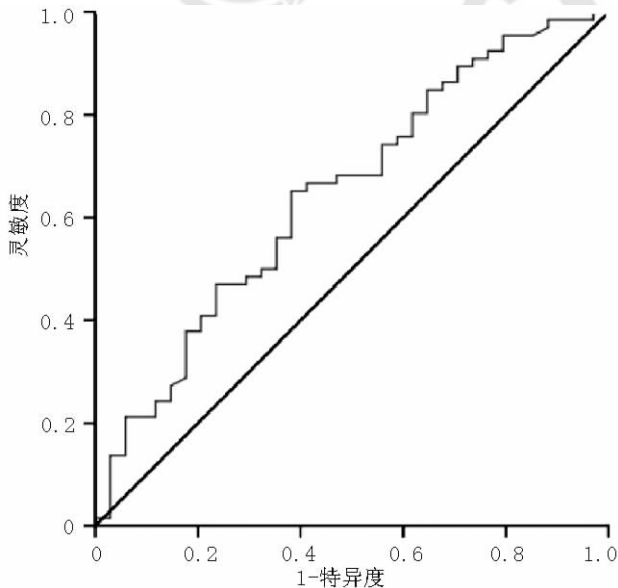


图3 血清中EphA2表达水平评估食管鳞癌TNM分期的ROC曲线

Figure 3 ROC curves of serum expression of EphA2 evaluating TNM staging of ESCC

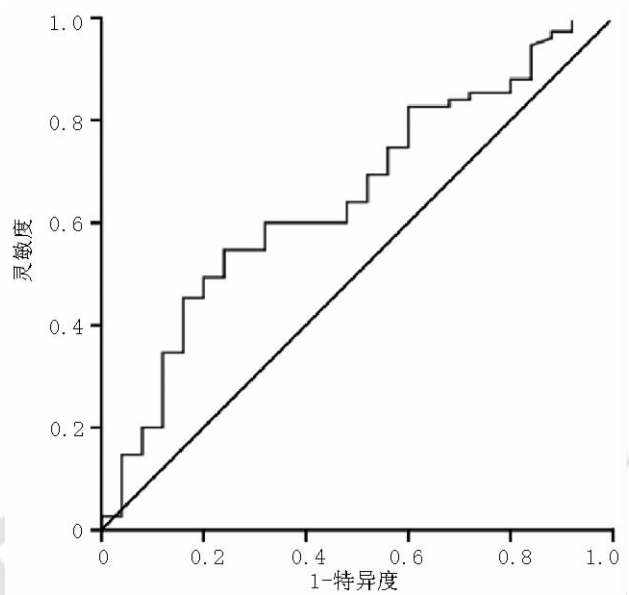


图4 血清中EphA2表达水平评估食管鳞癌浸润深度的ROC曲线

Figure 4 ROC curve of serum expression of EphA2 evaluating the infiltration of ESCC

3 讨论

EphA2与多种肿瘤发生有密切关系^[2]，例如其广泛高表达于乳腺癌^[4]、肺癌^[2]、胃癌^[2]、肝癌^[5]、前列腺癌^[6]等癌组织中，该蛋白过度表达能够削弱肿瘤细胞之间的黏附性，增强肿瘤细胞侵袭能力，使肿瘤细胞获得转移和侵袭能力。相关研究显示，在癌细胞间EphA2不能与Eph配体很好地结合，致使EphA2信号转导通路异常，癌细胞容易脱落游离，同时癌细胞侵袭能力增强，因此EphA2的高表达促进了癌组织的浸润和转移^[7]。

目前关于EphA2在食管鳞癌患者血清中表达水平的研究并不多见。本研究结果显示，癌组织中EphA2 mRNA、EphA2表达水平高于远隔癌旁组织，食管鳞癌患者血清中EphA2表达水平高于体检健康者，与Tandon等^[8]研究结果基本一致。赵杉^[9]研究结果也表明，EphA2在食管癌癌组织中的表达水平高于正常组织。叶磊飞等^[10]研究显示，EphA2 mRNA在癌组织中的表达水平高于癌旁组织，这符合基因表达的中心法则，由此进一步证明，EphA2高表达与食管鳞癌的发生有关。由此推断，EphA2过度表达与食管鳞癌的发生存在关系，并且血清EphA2表达水平升高或许可以作为食管鳞癌的评估指标之一。

本研究结果显示，I期+II A期食管鳞癌患者癌组织EphA2 mRNA表达水平、EphA2表达水平、血清中

EphA2 表达水平均低于 II B 期 + III 期食管鳞癌患者, 由此考虑 EphA2 与食管鳞癌的 TNM 分期有关。有淋巴结转移食管鳞癌患者癌组织 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平高于无淋巴结转移食管鳞癌患者, 由此认为, EphA2 表达水平与食管鳞癌的淋巴结转移有关。有淋巴结转移食管鳞癌患者血清中 EphA2 表达水平与无淋巴结转移食管鳞癌患者无差异, 这可能与检测样本量较少有关。T₁ 期 + T₂ 期食管鳞癌患者癌组织中 EphA2 mRNA 表达水平、EphA2 表达水平、血清中 EphA2 表达水平均低于 T₃ 期 + T₄ 期食管鳞癌患者, 由此认为, EphA2 表达水平与食管鳞癌的浸润深度有关。宝岚等^[11]研究显示, 食管鳞癌癌组织中 EphA2 表达水平高于正常黏膜, 并且与食管鳞癌的浸润深度及淋巴结转移相关, 本研究结果与之一致; 徐峰等^[12]发现, EphA2 mRNA 表达水平升高与淋巴结转移有关, 并且其高表达提示患者预后不佳。Shen 等^[2]研究认为, Eph 家族的高表达水平与食管鳞癌的淋巴结转移有关, 并提示疾病分期较晚。

本研究结果显示, 血清中 EphA2 表达水平评估食管鳞癌 TNM 分期的 ROC 曲线下面积为 0.646, 评估食管鳞癌浸润深度的 ROC 曲线下面积为 0.650, 均低于 0.700, 两者均具有中等偏低的诊断价值, 可在一定程度上反映食管鳞癌的 TNM 分期及浸润深度。

本研究中采用 ELISA 法检测 EphA2 在血清中的表达水平, 取材较为方便, 而 ELISA 法检测效率高, 价格相对低廉, 并且一般实验配置即可进行。但是由于本研究受条件限制, 样本量有限, 且仅在本院取材, 还需多中心、大样本的研究进行进一步验证。

综上所述, EphA2 表达水平与食管鳞癌的发生发展及转移浸润有关, 其在血清中的表达水平对术前疾病分期及浸润深度有一定的评估价值。

参考文献

[1] Zheng S, Vuitton L, Sheyhidin I, et al. Northwestern China: a place to learn more on oesophageal cancer. Part one: behavioural and environmental risk factors [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22 (8): 917-925.

[2] Shen W, Xi H, Zhang K, et al. Prognostic role of EphA2 in various human carcinomas: a meta-analysis of 23 related studies [J].

Growth Factors, 2014, 32 (6): 247-253.

- [3] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors [M]. 陈清华, 孙燕, 译. 7 版. 天津: 天津科技翻译出版社, 2012: 67-72.
- [4] Sugiyama N, Gucciardo E, Lehti K. EphA2 bears plasticity to tumor invasion [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12 (18): 2927-2928.
- [5] Fan M, Liu Y, Xia F, et al. Increased expression of EphA2 and E-N cadherin switch in primary hepatocellular carcinoma [J]. *Tumori*, 2013, 99 (6): 689-696.
- [6] Taddei ML, Parri M, Angelucci A, et al. EphA2 induces metastatic growth regulating amoeboid motility and clonogenic potential in prostate carcinoma cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9 (2): 149-160.
- [7] Larsen AB, Stockhausen MT, Poulsen HS. Cell adhesion and EGFR activation regulate EphA2 expression in cancer [J]. *Cell Signal*, 2010, 22 (4): 636-644.
- [8] Tandon M, Vemula SV, Mittal SK. Emerging strategies for EphA2 receptor targeting for cancer therapeutics [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15 (1): 31-51.
- [9] 赵杉. EphrinA2 和 EphA7 在食管癌中的表达和意义 [D]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [10] Ye BF, Li HW, Pang ZL, et al. Significance of EphA2, hMLH1 and hMSH2 mRNA expression in esophageal squamous cell carcinoma in Chinese Uygur and Han patients in Xinjiang [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2009, 17 (35): 3635-3639. (in Chinese)
- 叶磊飞, 李惠武, 庞作良, 等. EphA2、hMLH1、hMSH2 mRNA 在新疆维吾尔及汉族食管鳞癌中的表达及意义 [J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17 (35): 3635-3639.
- [11] Bao L, Li SS, Zhang HY, et al. The expression and significance of EphA2 gene in esophageal carcinoma tissues [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2006, 33 (10): 555-558. (in Chinese)
- 宝岚, 李珊珊, 张红燕, 等. EphA2 基因在食管癌组织中的表达及其意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33 (10): 555-558.
- [12] Xu F, Li Y, Yuan L, et al. Expression of EphA2 and EphrinA1 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Zhengzhou University (Medical Science)*, 2008, 43 (3): 421-425. (in Chinese)
- 徐峰, 李娅, 袁丽, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 EphA2 和 EphrinA1 的表达 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2008, 43 (3): 421-425.

(收稿日期: 2015-02-03; 修回日期: 2015-09-02)

(本文编辑: 崔丽红)