

# EphA2蛋白在新疆哈萨克族与汉族食管鳞癌组织及血清中的表达及意义

王兴名<sup>1</sup>, 张志强<sup>1</sup>, 张园<sup>2</sup>, 张银华<sup>3</sup>, 冯雪<sup>2</sup>, 岳娜<sup>3</sup>, 王洪江<sup>1</sup>

1. 新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科, 新疆 乌鲁木齐, 830011;
2. 新疆维吾尔自治区肿瘤防治研究所, 新疆 乌鲁木齐, 830011;
3. 新疆医科大学附属肿瘤医院病理科, 新疆 乌鲁木齐, 830011

**[摘要]** **背景与目的:** 哈萨克族食管癌发病率高于汉族。EphA2是在促红细胞生成素产生肝细胞(erythropoietin-producing human hepatocellular, Eph)中发现的具有酪氨酸酶活性的基因编码产物, 与多种恶性肿瘤有关。本研究拟采用免疫组化法及酶联免疫吸附实验法(ELISA)检测EphA2蛋白在哈萨克族和汉族食管鳞癌患者肿瘤组织及血清中的表达, 从而探讨EphA2蛋白在新疆哈萨克族和汉族食管鳞癌组织和血清中表达水平的差异及其与临床病理特征之间的关系。**方法:** 采用免疫组织化学法检测EphA2蛋白在100例新疆哈萨克族和汉族食管鳞癌组织(患者组)及其对应的癌旁食管组织(对照组, 距瘤>5 cm)中的表达; 并采用ELISA法测定患者组血清中EphA2蛋白含量及60名体检健康者(健康对照组)血清中EphA2蛋白表达水平。**结果:** EphA2蛋白在哈萨克族患者食管鳞癌组织及对应癌旁组织中阳性表达率分别为72.0%和28.0%, 在汉族中分别为62.0%和26.0%, 在两民族中该蛋白在食管鳞癌组织及对应癌旁组织中的表达差异均有统计学意义( $P=0.000$ )。EphA2蛋白在哈萨克族患者组及健康对照组血清中的表达水平分别为( $58.36 \pm 12.60$ )和( $29.39 \pm 7.34$ ) pg/mL, 在汉族中分别为( $58.79 \pm 13.29$ )和( $29.39 \pm 7.34$ ) pg/mL, 该蛋白在患者组及健康对照组血清含量差异均有统计学意义( $P=0.000$ )。在两民族食管癌组织中, EphA2蛋白的表达水平与淋巴结转移、TNM分期及肿瘤浸润深度有关( $P<0.05$ )。在两民族食管癌患者血清中, EphA2蛋白的表达水平与TNM分期均有关( $P<0.05$ ), 而在哈萨克族食管癌患者血清中, 该蛋白表达水平还与肿瘤的浸润深度有关( $P=0.001$ )。EphA2蛋白在哈萨克族和汉族食管鳞癌组织标本和血清中的表达水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** EphA2蛋白的高表达可能促进哈萨克族和汉族食管癌的发生、浸润及转移。EphA2蛋白在食管癌患者组织及血清中的高表达可能与原发灶浸润深度、淋巴结转移及TNM分期有关。另外EphA2蛋白在哈萨克族食管癌患者外周血中的高表达可能与其浸润深度有关。

**[关键词]** 食管; 鳞癌; EphA2; 免疫组化; Elisa

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.04.006

中图分类号: R73-37; R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)04-0275-06

**Expressions of EphA2 in esophageal squamous cell carcinoma tissues and serums of 2 different nations in Xinjiang and its clinicopathological significance** WANG Xingming<sup>1</sup>, ZHANG Zhiqiang<sup>1</sup>, ZHANG Yuan<sup>2</sup>, ZHANG Yinhu<sup>3</sup>, FENG Xue<sup>2</sup>, YUE Na<sup>3</sup>, WANG Hongjiang<sup>1</sup> (1. Departement of Thoracic Surgery, Xinjiang Medical University Affiliated Tumor Hospital, Urumqi Xinjiang 830011, China; 2. Xinjiang Research Institution of Cancer Prevention, Urumqi Xinjiang 830011, China; 3 Department of Pathology, Xinjiang Medical University Affiliated Tumor Hospital, Urumqi Xinjiang 830011, China)

Correspondence to: WANG Hongjiang E-mail: whj71210@sina.com.

**[Abstract]** **Background and purpose:** The incidence of esophageal cancer of Kazakh race is higher than that of Han people. EphA2, as a member of Eph protein family, is related to a variety of malignant tumors. This study used immunohistochemical method and enzyme-linked immunoassay to detect EphA2 in tissues and serums of Kazakh and Han patients. Therefore to analyze the expression differences of EphA2 in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissues and serum of Kazakh and Han patients in Xinjiang, and the relationship with pathological features. **Methods:** The expression of EphA2 protein was detected by immunohistochemistry method in 100 cases of ESCC tissues and

adjacent normal esophageal tissues; Then was tested by ELISA in those cases' serum and 60 healthy persons. **Results:** The positive expression rate of EphA2 protein in ESCC and corresponding adjacent tissues were 72.0%, 28.0% in Kazakh, and 62.0%, 26.0% in Han people, respectively, and the differences were statistically significant ( $P=0.000$ ) in the 2 nations. EphA2 protein levels in serum of ESCC and healthy persons, and Kazakh were (58.36±12.60) and (29.39±7.34) pg/mL, Han Chinese were (58.79±13.29) and (29.39±7.34) pg/mL respectively, there were statistical significance ( $P=0.000$ ). In ESCC of Kazakh and Han people, EphA2 protein expression had relationship with lymph node metastasis, TNM stage and tumor depth of invasion ( $P<0.05$ ). In the serum of Kazakh and Han ESCC patients, the expression of EphA2 protein was related to TNM stage ( $P<0.05$ ), while in the Kazakh esophageal cancer, the expression level was also correlated with the depth of tumor invasion ( $P=0.001$ ). The positive expression rates of EphA2 protein in Kazakh and Han ESCC specimens were 72.0% and 62.0%, respectively; the protein level in the serum of patients in the 2 nations were (58.36±12.60) and (58.79±13.29) pg/mL, respectively. The protein levels in tissues and serum of the 2 different nations has no statistical significance ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The high expression of EphA2 protein may contribute to the occurrence, invasion and metastasis of Kazakh and Han ESCC patients. EphA2 protein expression in tissues and serum of patients with ESCC may be related to the primary tumor invasion, lymph node metastasis and TNM stage. The expression of EphA2 protein in peripheral blood of patients with esophageal cancer in Kazakh may be related to depth the of invasion.

[ **Key words** ] Esophageal neoplasm; Squamous cell carcinoma; EphA2; Immunohistochemical method ; ELISA

新疆是我国食管鳞癌的高发地区之一, 新疆哈萨克族食管鳞癌患者发病率明显高于汉族<sup>[1-2]</sup>。EphA2是在促红细胞生成素产生肝细胞(erythropoietin-producing human hepatocellular, Eph)中发现的具有酪氨酸酶活性的基因编码产物, 且Eph家族蛋白与多种肿瘤发生有关<sup>[3-4]</sup>。最近有研究<sup>[5]</sup>显示, EphA2 mRNA在食管鳞癌组织中呈高表达, 且在我国新疆维吾尔族和汉族间表达存在差异。本研究应用免疫组化技术检测新疆哈萨克族和汉族食管鳞癌患者癌与癌旁组织EphA2蛋白的阳性表达程度; 同时采用酶联免疫吸附实验法(ELISA)检测食管鳞癌患者及体检健康者血清中该蛋白的表达水平, 并分析该蛋白与两民族食管鳞癌发生、发展、浸润及转移等临床病理特征的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科2010年1月—2012年12月期间手术切除标本100例, 每例患者均取得癌旁食管组织(距瘤>5 cm)作为对照, 所选患者术后均经病理诊断为食管鳞癌, 其中汉族和哈萨克族各50例, 汉族年龄42~80岁, 平均年龄(62.4±8.3)岁; 哈萨克族年龄

39~80岁, 平均年龄(57.5±8.5)岁; 根据食管鳞癌2010年(AJCC第7版)分期标准, 术后分期 I 期7例, II<sub>A</sub>期27例, II<sub>B</sub>期22例, III<sub>A</sub>期26例, III<sub>B</sub>期11例, III<sub>C</sub>期7例; 其中有、无淋巴结转移各50例。所选患者术前均未行放疗及化疗。上述食管鳞癌患者血清标本由新疆维吾尔自治区肿瘤防治研究所标本库提供, 同时选择体检正常健康人血清60份作为健康对照组, 以上患者组与健康对照组年龄、性别等相关因素差异无统计学意义( $P<0.05$ )。

### 1.2 标本处理

所有组织标本术中离体30 min以内应立即取材, 取远隔5 cm以上癌旁食管组织作为对照, 10%甲醛固定, 石蜡包埋, 用于常规病理诊断及免疫组织化学染色。血清标本均为患者术前晨空腹静脉血, 未加抗凝剂, 30 min内送新疆维吾尔自治区肿瘤防治研究所标本库并立即处理, 3 000 × g离心10 min, 分装后于-80 °C冰箱冻存备用; 对照组血清采集、保存方法同上。

### 1.3 实验主要试剂及仪器

EphA2兔抗人多克隆抗体(SC-924)为美国Santa Cruz公司生产, 通用二抗、SP试剂盒及DAB显色剂均购自北京中杉金桥生物科技有限公司; 人EphA2 ELISA试剂盒(WKSU-E11880)

购自上海瓦兰生物科技有限公司；其他仪器包括Thermo Scientific Multiskan Go酶标仪、德国Ditabis恒温振荡器和德国Sigma高速离心机。

## 1.4 实验操作

### 1.4.1 免疫组织化学检测

将标本蜡块制成4 μm厚连续石蜡切片。二甲苯脱蜡，水化，用3% $H_2O_2$ 乙醇溶液消除内源性过氧化物酶活性，高压抗原修复，用山羊血清进行血清封闭。切片采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(SP法)染色。EphA2抗体的工作浓度为1:100。选用已知阳性食管鳞癌组织切片作为阳性对照，用PBS代替一抗作为阴性对照，染色步骤严格按照产品说明书进行。

### 1.4.2 ELISA检测

冻存标本在室温下缓慢平衡至室温；设置标准品孔和样本孔，标准品孔各加不同浓度的标准品；样本孔中加入待测样本，空白孔不加标准品及样本；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℃恒温温育。洗板，每孔加入底物，37℃避光温育。滴加终止液并立即在450 nm波长处测定各孔的吸光度(D)值。详细操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

## 1.5 结果判读

免疫组化结果由2位病理专业医师在完全不了解该组织切片的临床和病理资料情况下判读，并在高倍镜下随机选取5个视野，每个视野观察细胞数不小于200个。EphA2蛋白阳性表达定位于细胞质或细胞膜，阳性信号成棕黄色颗粒样物质。根据阳性细胞比例(A)及染色强度(B)进行阳性程度的判断<sup>[6]</sup>。阳性细胞比例(A)判断标准为同一视野下阳性细胞数占同类细胞数的百分率，未见细胞染色记为0分，1%~10%染色记为1分，>10%~50%记为2分，>50%记为3分。染色强度(B)判读标准，无染色记为0分，浅黄色记为1分，中等黄色或棕黄色记为2分，棕褐色记为3分。以A×B结果作为EphA2蛋白表达程度，乘积<3为阴性(-)，≥3分为阳性(+)

ELISA结果：使用美国Bio-rad酶标仪，在450 nm波长处测定各孔的D值，并连接计算

机绘制标准曲线，求得待测样本中EphA2蛋白含量。

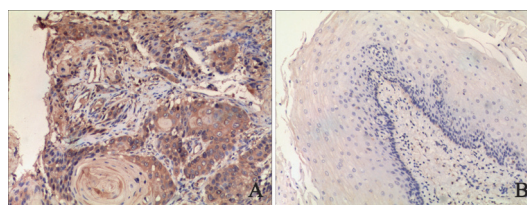
## 1.6 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计分析，EphA2蛋白阳性率之间的比较用 $\chi^2$ 检验；EphA2蛋白在血清中表达水平用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用独立样本t检验，多个样本比较采用方差分析。方差齐性检验水准 $\alpha=0.01$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 EphA2蛋白在食管鳞癌组织及癌旁组织中的表达

EphA2蛋白在食管鳞癌组织及癌旁食管鳞状上皮中的染色均定位于细胞膜或细胞质，在癌组织中的染色呈弥漫分布，并可见少量淋巴细胞及血管内皮细胞，细胞质呈棕黄色；正常癌旁食管鳞状上皮中染色主要位于基底细胞层，细胞排列整齐(图1)。



(SP, ×100)

图1 EphA2蛋白在食管鳞癌组织和癌旁组织中的表达

Fig. 1 EphA2 protein expression in ESCC tissues and adjacent tissues

A: ESCC tissues; B: Adjacent tissues.

### 2.2 EphA2蛋白在新疆哈萨克族和汉族癌组织及血清中表达的比较

在本研究50例新疆哈萨克族食管鳞癌组织中，EphA2呈阳性表达的患者有36例(阳性率为72.0%)；在50例新疆地区汉族食管鳞癌组织中，EphA2呈阳性表达的患者有31例(阳性率为62.0%)，两者差异无统计学意义( $\chi^2=1.131$ ,  $P=0.288$ )。在50例汉族和50例哈萨克族食管鳞癌患者血清中，其表达水平分别为( $58.79 \pm 13.29$ )和( $58.59 \pm 12.54$ ) pg/mL，两者差异无统计学意义( $t=0.079$ ,  $P=0.937$ , 表1)。

表 1 EphA2蛋白在新疆哈萨克族和汉族鳞癌组织及血清中表达的比较

Tab. 1 EphA2 protein in Kazakh and Han in ESCC tissues and serum

Race	EphA2 protein in tissues					EphA2 protein in serums			
	<i>n</i>	+	Positive rate/%	$\chi^2$	<i>P</i> value	<i>n</i>	Serum level/pg·mL <sup>-1</sup>	<i>t</i>	<i>P</i> value
Han	50	31	62.0	1.131	0.288	50	58.79±13.29	0.165	0.869
Kazakh	50	36	72.0			50	58.36±12.60		

### 2.3 EphA2蛋白在两民族食管鳞癌患者组织中表达与临床病理特征的关系

EphA2蛋白在两民族食管鳞癌组织中阳性表达率均明显高于对应癌旁组织, 差异有统计学意义( $\chi^2=19.360$ 、 $\chi^2=13.149$ ,  $P<0.01$ ), 提示该蛋白高表达与两民族食管鳞癌的发生均有关( $P<0.05$ ); 在两民族食管鳞癌组织中, EphA2蛋白在有淋巴结转移组中的表达率明显高于无淋巴结转移组, 在浸润深肌层及浆膜层组(T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>)的表达率明显高于浸润黏膜及黏膜下层组(T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>), 在临床分期Ⅱ<sub>B</sub>+Ⅲ组明显高于Ⅰ+Ⅱ<sub>A</sub>组, 提示该蛋白在两民族癌组织中的高表达可能与淋巴结转移、浸润深度及TNM分期有关( $P<0.05$ )。EphA2蛋白的阳性表达与食管鳞癌患者的性别、年龄、组织分化程度、浸润深度无关( $P>0.05$ , 表2)。

### 2.4 EphA2蛋白在两民族食管鳞癌患者血清中表达与临床病理特征的关系

EphA2蛋白在哈萨克族食管鳞癌患者血清中含量 [(58.36 ± 12.60) pg/mL] 明显高于体检健康者的血清含量 [(29.39 ± 7.34) pg/mL], 差异有统计学意义( $t=14.36$ ,  $P<0.05$ ); 该蛋白在汉族食管鳞癌患者血清含量 [(58.79 ± 13.29) pg/mL] 明显高于体检健康者的血清含量 [(29.39 ± 7.34) pg/mL], 差异有统计学意义( $t=13.963$ ,  $P<0.05$ )。另外研究发现, EphA2蛋白在两民族食管癌患者血清中的含量, 临床分期Ⅱ<sub>B</sub>+Ⅲ组均高于Ⅰ+Ⅱ<sub>A</sub>组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而在哈萨克族食管鳞癌患者中, 癌组织浸润深肌层及浆膜层组(T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>)该蛋白血清含量 [(59.72 ± 12.71) pg/mL] 明显高于浸润食管黏膜及浅肌层组(T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>) [(50.02 ± 8.31) pg/mL,  $P<0.05$ , 表3]。

表 2 EphA2蛋白在两民族食管鳞癌组织中的表达与临床病理特征的关系

Tab. 2 EphA2 protein expression and clinicopathological characteristics in ESCC tissues of Kazakh and Han

Clinicopathological characteristics	EphA2 expression in ESCC tissues of Kazakh					EphA2 expression in ESCC tissues of Han				
	<i>n</i>	+	Positive rate/%	$\chi^2$	<i>P</i> value	<i>n</i>	+	Positive rate/%	$\chi^2$	<i>P</i> value
ESCC tissues	50	36	72.0	19.360	0.000	50	31	62.0	13.149	0.000
Adjacent tissues	50	14	28.0			50	13	26.0		
Gender										
Male	31	24	77.4	1.188	0.276	31	22	71.0	2.785	0.095
Female	19	12	63.2			19	9	47.4		
Age/year										
<55	13	11	84.6	2.685	0.261	6	4	66.7	0.888	0.641
55-65	26	19	73.1			27	18	66.7		
>65	11	6	54.5			17	9	52.9		
Differentiation										
Low	7	6	85.7	3.013	0.222	10	4	40.0	3.107	0.211
Middle	30	23	76.7			22	16	72.7		
High	13	7	53.8			18	11	61.1		
Invasion depth										
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	15	6	40.0	4.402	0.036	17	7	41.2	7.741	0.029
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	35	25	71.4			33	24	72.7		
Lymph node metastasis										
Yes	27	14	51.9	11.819	0.001	23	6	26.1	23.316	0.000
No	23	22	95.7			27	25	92.6		
Stage										
Ⅰ+Ⅱ <sub>A</sub>	17	6	35.3	17.214	0.000	17	4	23.5	16.180	0.000
Ⅱ <sub>B</sub> +Ⅲ	33	30	72.0			33	27	81.8		

表3 EphA2蛋白在两民族患者血清中的表达与临床病理特征的关系

**Tab. 3 EphA2 protein expression and clinicopathological characteristics in Kazakh and Han serums**

Clinicopathological characteristics	EphA2 protein expression in serums of Kazakh				EphA2 protein expression in serums of Han			
	n	Serum level/pg·mL <sup>-1</sup>	t	P value	n	Serum level/pg·mL <sup>-1</sup>	t	P value
Case group	50	58.36±12.60	14.36*	0.000	50	58.79±13.29	13.963*	0.000
Control group	60	29.39±7.34			60	29.39±7.34		
Gender								
Male	31	59.58±12.80	0.871	0.388	31	60.83±13.78	1.396	0.169
Female	19	56.38±12.34			19	55.47±12.07		
Age/year								
<55	16	59.30±12.04	0.064	0.938	6	61.41±17.11	0.289	0.750
55-65	27	57.86±12.06			27	59.35±12.66		
>65	7	58.15±17.32			17	56.98±13.52		
Differentiation								
High	13	55.61±14.29	0.447	0.642	18	60.03±12.29	1.652	0.203
Middle	30	59.60±12.47			22	60.83±14.32		
Low	7	58.17±10.56			10	52.08±11.61		
Invasion depth								
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	15	52.50±7.07	3.685*	0.001	17	55.09±12.52	0.720	0.475
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	35	61.46±8.63			33	57.29±8.85		
Lymph node metastasis								
Yes	23	60.40±13.90	1.037	0.306	27	61.70±12.91	1.707	0.094
No	27	56.63±11.35			23	55.38±13.19		
Stage								
I + II <sub>A</sub>	17	50.68±6.21	5.799*	0.000	17	53.62±11.79	2.037	0.047
II <sub>B</sub> +III	33	62.40±7.76			33	61.46±13.39		

\*:  $P < 0.01$ .

### 3 讨 论

EphA2能从多方面调控细胞的生长、分化,并与多种肿瘤的发生有密切关系<sup>[3-4]</sup>,例如其广泛高表达于常见的乳腺癌、脑胶质瘤、肺癌、结肠癌及前列腺癌等<sup>[7-10]</sup>,并且该蛋白过度表达能够削弱肿瘤细胞之间的黏附性,增强肿瘤细胞的侵袭力,使肿瘤细胞获得转移和侵袭能力。相关研究<sup>[11]</sup>也显示,在癌细胞间EphA2蛋白不能与Eph配体很好结合,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的高表达促进了肿瘤细胞的浸润和转移。

本研究采用免疫组化技术及ELISA法,分别测定肿瘤组织及患者血清中EphA2蛋白的表达差异。研究结果发现,EphA2蛋白在哈萨克族和汉族食管鳞癌组织中阳性表达率均高于癌旁组织( $P < 0.05$ ,表2),同时发现,在两民族食管癌患者外周血中该蛋白的含量均高于健康体检者血清中该蛋白含量( $P < 0.05$ ,表3)。而两民族间癌组织及血清中EphA2蛋白的

表达水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。由此可以推测EphA2蛋白的高表达可能与两民族食管鳞癌的发生有关,该结论与Tandon等<sup>[3]</sup>研究结论基本一致,同时翁杰慧等<sup>[4]</sup>的研究结果也表明EphA2蛋白的高表达与多种恶性肿瘤的发生有关。赵杉等<sup>[12]</sup>的研究结果也表明该蛋白在食管癌组织中的表达高于正常组织。叶磊飞等<sup>[5]</sup>采用RT-PCR方法研究得出EphA2 mRNA在癌组织中的表达程度明显高于癌旁组织,这符合基因表达的中心法则,进一步证明EphA2蛋白的高表达与食管鳞癌的发生有关。

EphA2蛋白的高表达致使EphA2信号通路异常,削弱细胞间的黏附能力,从而促进癌细胞脱落及转移。在本研究EphA2蛋白表达与临床病理特征关系的分析中可知,EphA2蛋白在哈萨克族和汉族有淋巴结转移患者的癌组织中的阳性表达率均高于对应的癌旁组织,在两民族中,浸润深肌层及食管外膜组(T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>)肿瘤组织中的阳性表达率也明显高于侵及相应食管黏膜及浅肌层组(T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>)( $P < 0.05$ ),

且随浸润深度的增加及淋巴结的转移, 组织染色程度越深, 表示EphA2蛋白含量越高, 提示EphA2的高表达与食管鳞癌的侵袭性及转移性有关; 并且该蛋白在Ⅱ<sub>B</sub>+Ⅲ期患者癌组织中和血清中的阳性表达程度均高于对应Ⅰ+Ⅱ<sub>A</sub>期组的阳性表达程度, 且临床分期越晚, EphA2在组织中的表达程度越深, 在外周血中的含量越高。提示EphA2的高表达可能与两民族食管鳞癌的浸润性、转移性均有关, 并且该蛋白在组织及外周血中的高表达可能预示病期较晚, 预后较差。该结论与Wang等<sup>[13]</sup>、郝宝岚等<sup>[14]</sup>和徐峰等<sup>[15]</sup>研究结论一致。

另外, 血清学研究发现, 在哈萨克族患者外周血中, 该蛋白在T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>组表达水平 $[(61.46 \pm 8.63) \text{ pg/mL}]$ 较T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>组 $[(56.31 \pm 13.37) \text{ pg/mL}]$ 明显增高, 差异有统计学意义( $t=3.685$ ,  $P=0.001$ ), 而在汉族患者外周血中T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>组表达水平 $[(55.09 \pm 12.52) \text{ pg/mL}]$ 略高于T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>组 $[(57.29 \pm 8.85) \text{ pg/mL}]$ , 但差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 而组织中EphA2蛋白在哈萨克族和汉族的T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>组均高于T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。由此推测, EphA2蛋白在外周血中的高表达有可能在一定程度上反应哈萨克族食管鳞癌的浸润性。

综上所述, EphA2蛋白的高表达可能促进哈萨克族和汉族食管鳞癌的发生、发展。EphA2蛋白在食管癌患者肿瘤组织及血清中的高表达可能与原发灶浸润深度、淋巴结转移及TNM分期均有关。另外EphA2蛋白在哈萨克族食管癌患者肿瘤外周血中的高表达可能与其浸润深度有关。因此, EphA2有望成为预测食管鳞癌发生、发展的指标之一。

#### [参 考 文 献]

- [1] 马红, 阿仙姑·哈斯木, 伊力亚尔·复合丁, 等. 新疆地区不同民族2863例食管鳞癌患者临床病理资料回顾性分析[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(9): 853-855.
- [2] 阎景红, 艾尼瓦尔·艾木都拉, 郝洁, 等. 2009-2012年新疆肿瘤监测点新源县恶性肿瘤发病分析[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(6): 786-789.
- [3] TANDON M I, VEMULA S V, MITTAL S K, et al. Emerging strategies for EphA2 receptor targeting for cancer therapeutics [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(1): 31-51.
- [4] 瓮杰慧, 方艳伟, 邱文娜, 等. 促红细胞生成素肝细胞A2受体及其配子EphrinA1与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(5): 587-589.
- [5] 叶翥飞, 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.
- [6] MERRITT W M, KAMAT A A, HWANG J Y, et al. Clinical and biological impact of EphA2 overexpression and angiogenesis in endometrial cancer [J]. Cancer Biol Therapy, 2010, 10(12): 1306.
- [7] HOCHGRÄFE F, ZHANG L, O' TOOLE S A, et al. Tyrosine phosphorylation profiling reveals the signaling network characteristics of Basal breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2010, 70(22): 9391-9401.
- [8] ZHOU N, ZHAO W D, LIU D X, et al. Inactivation of EphA2 promotes tight junction formation and impairs angiogenesis in brain endothelial cells [J]. Microvascular Res, 2011, 82(2): 113-121.
- [9] STAHL S, BRANCA R, EFAZAT G, et al. Phosphoproteomic profiling of NSCLC cells reveals that ephrin B3 regulates pro-survival signaling through Akt1-mediated phosphorylation of the EphA2 receptor [J]. J Proteome Res, 2011, 10(5): 2566-2578.
- [10] TADDEI M L, PARRI M, ANGELUCCI A, et al. EphA2 induces metastatic growth regulating amoeboid motility and clonogenic potential in prostate carcinoma cells [J]. Mole Cancer Res, 2011, 9(2): 149-160.
- [11] LARSEN A B, STOCKHAUSEN M T, POULSEN H S. Cell adhesion and EGFR activation regulate EphA2 expression in cancer [J]. Cell Signal, 2010, 22(4): 636-644.
- [12] 赵杉. EphrinA2和EphA7在食管癌中的表达和意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2011: 21-25. DOI:10.7666/d.y1929363.
- [13] WANG J, MA J, DONG Y, et al. High expression of EphA1 in esophageal squamous cell carcinoma is associated with lymph node metastasis and advanced disease [J]. APMIS, 2013, 121(1): 30-37.
- [14] 郝宝岚, 李珊珊, 张红燕, 等. EphA2基因在食管鳞癌组织中的表达及其意义[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(10): 555-558.
- [15] 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: 2014-07-17 修回日期: 2015-01-22)