

·临床研究·

HER家族在胃癌中表达及过表达的临床病理意义

谭 翠, 张志刚, 陈健宁, 冯智英, 邵春奎*

(中山大学附属第三医院病理科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】通过检测表皮生长因子受体(HER)家族蛋白在胃癌组织中的表达,探讨 HER 家族蛋白表达或过表达及联合表达或过表达与胃癌临床病理特征之间的关系。【方法】采用免疫组织化学法检测 124 例手术切除的胃癌组织中 HER 家族蛋白的表达,分析 HER 家族蛋白表达、过表达、联合表达、联合过表达及其与胃癌临床病理特征及预后之间的关系。【结果】124 例胃癌中 HER 家族蛋白 HER1、HER2、HER3、HER4 的表达率分别为 41.1%(51/124)、59.7%(74/124)、82.2%(102/124)、28.2%(35/124);其过表达率分别为 6.5%(8/124)、26.6%(33/124)、22.6%(28/124)、12.1%(15/124);癌旁非肿瘤胃黏膜均未见 HER 家族蛋白的表达;HER2 过表达在肠型胃癌较弥漫型胃癌更常见($P=0.001$);HER3 过表达与胃癌更深的浸润深度、易于淋巴结转移、易于远处转移、TNM 分期更晚及预后差有关(P 均 <0.05);HER1、HER2 和 HER3 联合表达与胃癌远处转移有关($P=0.035$)。【结论】HER 家族中 HER3 过表达可以作为评估胃癌恶性生物学行为的指标。

关键词: 胃癌;表皮生长因子受体家族;HER3;病理,临床

中图分类号:R735

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2012)03-0361-07

Clinicopathological Significance of Expression and Overexpression of HER Family in Gastric Cancer

TAN Cui, ZHANG Zhi-gang, CHEN Jian-ning, FENG Zhi-ying, SHAO Chun-kui*

(Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objective】To investigate the correlation of expression or overexpression and co-expression or co-overexpression of HER family proteins with the clinicopathological parameters of gastric cancer. 【Method】Expression of HER1 - 4 proteins were determined by immunohistochemistry in 124 gastric cancer tissues, the correlation of expression, overexpression, co-expression and co-overexpression of HER family proteins with clinicopathological parameters and prognosis of the patients were also analyzed. 【Results】The expression rates of HER family proteins in 124 gastric cancer were 41.1% (51/124), 59.7% (74/124), 82.2% (102/124), and 28.2% (35/124), respectively. The overexpression rates of HER 1 ~ 4 proteins in the patients with gastric cancer were 6.5% (8/124), 26.6% (33/124), 22.6% (28/124), and 12.1% (15/124), respectively. HER2 overexpression was associated with intestinal-type gastric cancer($P=0.001$); HER3 overexpression was associated with depth of invasion, lymph node metastasis, distant metastasis, TNM stage of gastric cancer and worse survival(all $P<0.05$); the co-expression of HER1, HER2, and HER3 were associated with distant metastasis of gastric cancer ($P=0.035$).【Conclusion】Overexpression of HER3 may be used to assess the malignant biological behavior and prognosis of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; HER family; HER3; pathology, clinical

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(3):361-367]

表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER)家族,又称 erbB 家族,由四个

成员组成:HER1/EGFR/erbB1、HER2/erbB2/neu、HER3/erbB3 和 HER4/erbB4,通过彼此形成同二

收稿日期:2011-11-11

基金项目:国家自然科学基金(81071893);广东省自然科学基金(8151008901000132);广东省科技计划项目(2009B060700034)

作者简介:谭 翠,硕士研究生, E-mail tancui133@126.com; * 通信作者,邵春奎,主任医师,博士生导师, E-mail:shaock2001@yahoo.com

聚体和/或异二聚体使胞内酪氨酸激酶磷酸化,激活磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-AKT 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAKPK)等胞内信号转导通路^[1],参与肿瘤细胞的增殖、浸润及血管生成等^[2]。HER 家族蛋白与乳腺癌、肺癌及黑色素瘤等^[3-5]众多肿瘤的临床病理特征及预后密切相关。HER1、HER2 在胃癌中研究较多,但部分研究结果存在分歧,罕见胃癌组织中 HER3 及 HER4 的研究。迄今为止,国内外尚未见胃癌组织中 HER1~4 的共同研究及联合表达和过表达的相关报道。本实验采用免疫组织化学方法分别检测胃癌组织中 HER1~4 蛋白表达,分析其表达、过表达、联合表达及联合过表达与患者临床病理特征及预后之间的关系,探讨 HER1~4 蛋白在胃癌发生、发展及转移中的作用,并为临床化疗药物开发和应用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例收集

收集 2005 年 1 月至 2008 年 12 月中山市中山大学附属第三医院手术切除胃癌组织标本 124 例。所有病例术前均未行放化疗。胃癌 TNM 分期采用 AJCC 标准(2010),组织分型用 Lauren 分型标准,分为肠型、弥漫型。其中男 84 例,女 40 例;年龄 26~81 岁,中位年龄 55 岁;肠型胃癌 46 例,弥漫型胃癌 78 例。124 例胃癌中 59 例具有完整的随访资料。

1.2 免疫组化

1.2.1 试剂 鼠抗人单克隆 HER1(EGFR)抗体购自 Leica 公司,兔抗人多克隆 HER2 抗体购自基因科技(上海)有限公司,鼠抗人单克隆 HER3 及 HER4 抗体购自 Abcam 公司。Envision 系统兔/鼠双标免疫组化染色试剂盒购自 Dako 公司。

1.2.2 免疫组化方法 采用 Envision 二步法:石蜡组织经 3.5 μm 连续切片后,常规脱蜡、水化,于 30 mL/L H_2O_2 置微波炉低火 3 min 以阻断内源性过氧化物酶活性,蒸馏水冲洗。PBS 浸洗 3 min $\times$ 3 次,浸于 pH8.0 的 EDTA 液高压修复 2 min,滴加一抗(抗体稀释度分别是:HER1 为 1:50,HER2 为 1:300,HER3 为 1:100,HER4 为 1:125)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,PBS 浸洗 5 min $\times$ 3 次,滴加二抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,PBS 浸洗 5 min $\times$ 3 次,新配置的 DAB 显色,自来水充分冲洗,苏木素复染,无水酒精脱水,中

性树胶封片。用已知阳性的肺鳞状细胞癌、乳腺浸润性导管癌、黑色素瘤、食管鳞状细胞癌的组织切片分别作为 HER1、HER2、HER3、HER4 的阳性对照;用 PBS 代替一抗做阴性对照。

1.3 免疫组织化学结果判定

HER1 主要表达在细胞膜,呈棕黄色,结果判读采用 HER1(EGFR) pharmDx kit guidelines:肿瘤细胞膜着色强度高于背景为 HER1 阳性,否则为 0;根据显色在肿瘤细胞膜上的颜色强度来区分:弱阳性着色为 1+,中强度阳性着色为 2+,强阳性着色为 3+。HER2 主要表达在细胞膜,呈棕黄色,结果判读采用改良 hercep test^[6]:0 为不着色或 $<10\%$ 肿瘤细胞膜着色;1+为 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞膜微弱着色或者胞膜着色不完整;2+为 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞膜完整或基底及侧面膜弱到中度着色;3+为 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞膜完整或基底及侧面膜中到强度染色。HER3、HER4 主要在胞质着色,呈棕黄色颗粒,通过胞质着色程度来判读^[7]:0 为不着色或 $<10\%$ 的肿瘤细胞着色;1+为 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞弱着色;2+ $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞中等强度着色;3+为 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞强着色。依据 HER1~4 免疫组化结果:0 为不表达,1+~3+为表达。2+~3+为过表达^[3]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析 HER 家族的表达及过表达与胃癌临床病理特征之间的关系;HER 家族成员之间的表达及过表达相关性采用 χ^2 关联性分析。HER 家族表达及过表达与预后的关系采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析,log rank 检验比较各组生存率的差异。以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。

2 结果

2.1 HER 家族蛋白在胃癌中的表达及过表达

HER 家族蛋白在 124 例胃癌组织中见不同程度的表达及过表达(表 1,图 1),而在癌旁非肿瘤性胃黏膜均未见表达。

2.2 HER 家族蛋白之间表达及过表达的相关性

HER1 和 HER2 表达有低相关($P<0.05$, $r=0.219$),其余 HER 家族蛋白之间表达无相关(P 均 >0.05)。HER 家族蛋白过表达之间未见相关(P 均 >0.05)。

表 1 HER 家族蛋白在 124 例胃癌组织中表达及过表达
Table 1 Expression and Overexpression of HER family in gastric cancer

	<i>n</i>	Expression level				Expression	Overexpression
		0	1+	2+	3+	cases (rates/%)	cases (rates/%)
HER1	124	73	43	6	2	51 (41.1%)	8 (6.5)
HER2	124	50	41	21	12	74 (59.7%)	33 (26.6)
HER3	124	22	74	27	1	102 (82.2%)	28 (22.6)
HER4	124	89	20	10	5	35 (28.2%)	15 (12.1)

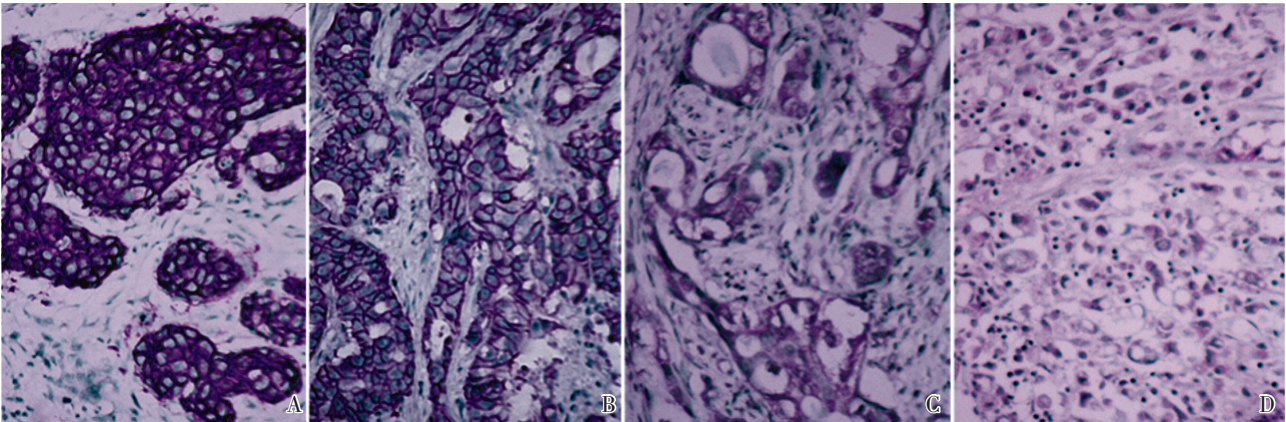


图 1 HER 家族蛋白在胃癌组织中的过表达

Fig.1 Overexpression of HER family in gastric cancer tissues

A: Overexpression of HER1 in gastric cancer tissue; B: Overexpression of HER2 in gastric cancer tissue; C: Overexpression of HER3 in gastric cancer tissue; D: Overexpression of HER4 in gastric cancer tissue. Immunohistochemistry, × 400

2.3 HER 家族蛋白表达及过表达与临床病理特征的联系

HER 1 ~ 4 在胃癌组织中的表达与性别、年龄、肿瘤部位、Lauren 分型、浸润深度、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期均无关 (P 均 > 0.05)。HER 家族四个成员中 HER3 过表达与胃癌浸润深度更深、易于淋巴结转移、易于远处转移、TNM 分期更晚有关 (P 均 < 0.05)，而与性别、年龄、肿瘤部位、Lauren 分型无关。HER2 过表达在肠型胃癌中过表达率较弥漫型胃癌高 ($P = 0.001$)，与胃癌其他临床病理特征无关 (P 均 > 0.05)。HER1 过表达在胃上部过表达较胃中、下部高，与其他其他临床病理特征无关。HER4 过表达与上述临床病理特征均无关 (表 2)。

2.4 HER 家族联合表达及过表达与临床病理特征的关系

124 例胃癌中有 83 例 (59.7%) 存在 HER 家族成员联合表达，其中 40 例 (32.3%) 为两个成员

联合表达，34 例 (27.4%) 为三个成员联合表达，9 例 (7.3%) 为 HER 家族四个成员联合表达。HER1、HER2、HER3 联合表达与易于远处转移有关 ($P = 0.035$)，其他联合表达与临床病理无统计学相关 (P 均 > 0.05 ，表 3)。124 例胃癌中有 16 例 (38.7%) HER 家族成员的联合过表达，13 例 (10.5%) 为两个成员联合过表达，3 例 (1.4%) 为三个成员联合过表达，未发现四个成员联合过表达。HER 家族蛋白的联合过表达与临床病理特征无统计学相关 (P 均 > 0.05 ，表 3)。

2.5 HER 家族表达及过表达与胃癌预后的关系

HER 1 ~ 4 有否表达与患者胃癌术后总生存期无统计学差异 ($P > 0.05$ ，图 2)，即 HER1~4 表达与胃癌预后无关。HER1、HER2 及 HER4 过表达与胃癌预后无关 ($P > 0.05$ ，图 3)，HER3 过表达与胃癌预后差有关，HER3 过表达胃癌的中位生存期为 29 个月，远少于无 HER3 过表达胃癌 ($P = 0.018$ ，图 3)。

3 讨 论

HER家族蛋白在癌旁胃黏膜未见明显表达,而 HER1 ~ 4 在胃癌组织中均存在表达,我们除分析其表达外,因过表达可能更具有临床意义,也分析了其过表达与临床病理特征的关系。HER 家族在胃癌中表达率及过表达率不同,且与胃癌的临床病理特征的关系存在差异。

HER1 在肺癌、结肠癌、食管癌及乳腺癌等较

多肿瘤发现表达及过表达,并认为 HER1 的过表达与非小细胞及结肠癌进展及预后有关^[3,4,8]。我们发现 HER1 在近一半的胃癌中有表达,但是过表达率不到 10%,且 HER1 表达与过表达与重要临床病理特征的无关。Takehana 等^[9]在 413 例胃癌只发现 2.2%的胃癌存在 HER1 过表达,也未发现其与临床病理的联系。据文献 HER1 在胃癌中的过表达率约在 0 ~ 35%,其跨度较大,且有 HER1 与胃癌更深的浸润深度、易于淋巴结转移及 TNM 分期更晚有关的报道^[10]。不同研究结果的原

表 2 HER 家族蛋白在胃癌组织中的过表达与胃癌临床病理特征的关系

Table 2 The correlation between overexpression of HER family and clinicopathological characteristics in gastric cancer

	<i>n</i>	HER1			HER2			HER3			HER4		
		0/1+	≥2+	<i>P</i>	0/1+	≥2+	<i>P</i>	0/1+	≥2+	<i>P</i>	0/1+	≥2+	<i>P</i>
Age				0.103			0.667			0.385			0.859
< 40	17	17	0		14	3		14	3		15	2	
40 ~ 60	57	55	2		41	16		47	10		51	6	
> 60	50	44	6		36	14		36	14		43	7	
Sex				0.053			0.877			0.548			0.079
Male	84	76	8		62	22		67	17		77	7	
Female	40	40	0		29	11		30	10		32	8	
Local				0.019			0.065			0.129			0.921
U	20	16	4		12	8		19	1		18	2	
M	10	9	1		10	0		8	2		9	1	
L	94	91	3		69	25		70	24		82	12	
Lauren ¹⁾				0.146			0.001			0.658			0.413
Intestinal	46	41	5		26	20		35	11		39	7	
Diffuse	78	75	3		65	13		62	16		70	8	
Depth of invasion				0.675			0.896			0.042			0.506
T ₁	5	5	0		3	2		5	0		4	1	
T ₂	22	21	1		16	6		20	2		18	4	
T ₃	87	80	7		65	22		67	20		79	8	
T ₄	10	10	0		7	3		5	5		8	2	
LN metastasis				0.713			0.275			0.014			0.487
Positive	81	75	6		62	19		58	23		70	11	
Negative	43	41	2		29	14		39	4		39	4	
Distant metastasis				0.594			0.824			<0.001			0.486
Positive	21	20	1		15	6		10	11		18	3	
Negative	103	96	7		76	27		87	16		91	12	
pTNM stage				0.671			0.458			0.009			0.803
I	19	13	6		13	6		17	2		16	3	
II	28	20	8		20	8		25	3		26	2	
III	56	44	12		44	11		44	12		49	7	
IV	21	14	7		14	8		11	10		18	3	

1) Lauren classification; u; the upper part of the stomach; M; the middle part of the stomach; L; the lower part of the stomach.

表 3 HER 家族蛋白在 124 例胃癌组织中的联合过表达
Table 3 Co-expression and co-overexpression of HER proteins in 124 gastric cancer tissues

Co-expression and co-overexpression	n(%)
Two members expression	40(32.3%)
HER1+2	3
HER1+3	7
HER2+3	20
HER2+4	3
HER3+4	7
Threes members expression	34(27.4%)
HER1+3+4	2
HER1+2+4	2
HER1+2+3	20
HER2+3+4	10
Four members expression	9(7.3%)
HER1+2+3+4	9
Two members overexpression	13(10.5%)
HER1+2	1
HER1+3	1
HER2+3	4
HER2+4	4
HER3+4	3
Three members overexpression	3(1.4%)
HER2+3+4	3

因可能与 HER1 的判读方法不同有关, 我们依据 HER1 pharmDx kit guidelines 只进行 HER1 在肿瘤细胞膜着色评分, 这个判读方法被 FDA 批准用于西妥昔单抗 (HER1) 在结肠癌用药前检测 HER1 判读标准。

HER2 过表达在胃癌研究中存在较多矛盾。尽管赫赛汀在胃癌Ⅲ期临床试验证实 HER2 阳性 (HER2 免疫组化为 3+或者 HER2 基因扩增) 的病人加用赫赛汀组较传统化疗药组患者中位生存期由 11.1 个月提高到 13.8 个月, 但仍有较多 HER2 阳性患者在第一次用赫赛汀时就耐药^[11]。本实验发现 HER2 在胃癌中的过表达率为 26.6%, 与目前大多研究较一致, 且除发现肠型胃癌较弥漫型胃癌 HER2 过表达更常见外, 与其他重要临床病理特征及预后均无关。我们的结果与去年 Heike^[12]在 924 例胃癌中研究结果一致, 其发现 HER2 过表达与浸润深度、淋巴结转移及预后均无关。仍有较多学者认为 HER2 过表达, 与胃癌易于淋巴结转移及远程转移有关, 且 HER2 过表达的胃癌病人的无病生存期及总生存时间减少。HER2 过表达在胃癌中研究一致性不高的具体原因目前不明, 我们认为可能与胃癌异质性较高有一定的关系, 部分学者用的是组织芯片或胃镜标本, 导致研究结果

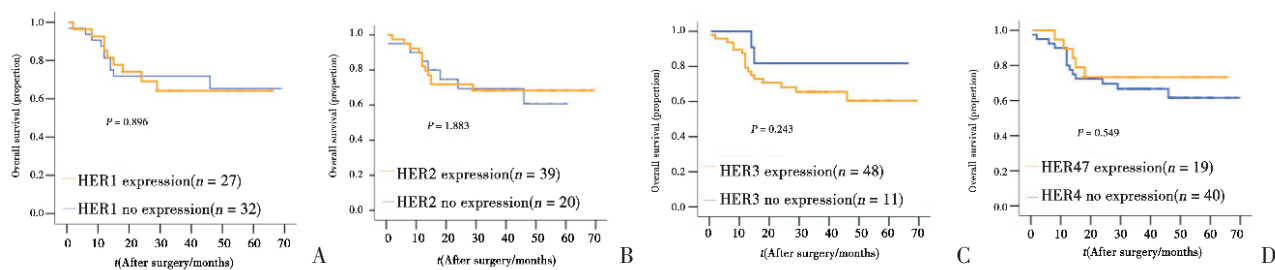


图 2 59 例胃癌患者 HER1~4 蛋白表达的生存曲线
Fig.2 Survival Curves for HER1(A), HER2(B), HER3(C), HER4(D) proteins overexpression in 59 patients with gastric carcinoma

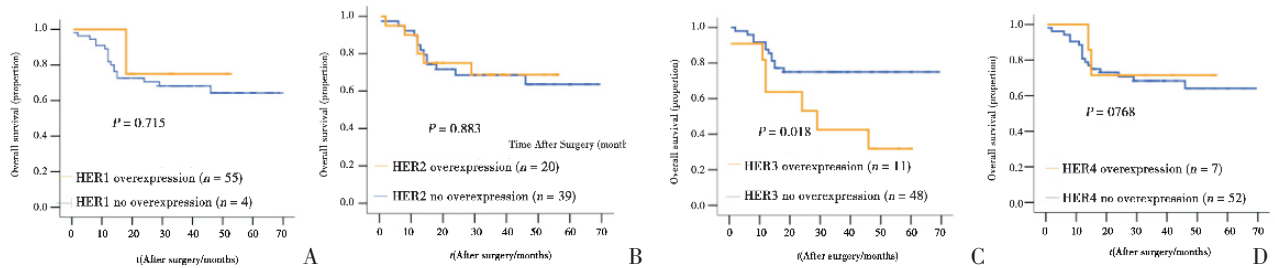


图 3 59 例胃癌患者 HER1~4 蛋白过表达的生存曲线
Fig.3 Survival Curves for HER1(A), HER2(B), HER3(C), HER4(D) proteins overexpression in 59 patients with gastric carcinoma

可能会存在误差,但仍需要更多的实验研究来明确 HER2 在胃癌中的作用。

本实验结果显示,超过 80%的胃癌存在 HER3 表达,21.8%的胃癌为 HER3 过表达,且 HER3 过表达的胃癌显示出浸润深度更深、易于淋巴结转移、易于远处转移、TNM 分期更晚及更差的预后,而 HER1、HER2 及 HER4 与上述临床病理特征无关。这主要原因可能与 HER3 羧基末端的酪氨酸磷酸化位点远多于其他三个成员,其六个具有协同作用与 PI3K 调节亚基结合的位点同时被磷酸化从而强有力的激活 AKT/PI3K 通路,促进肿瘤细胞的分裂期加快、迁移能力增加及血管生成等有关^[13],此外 Engelman 在肺癌耐药机制的研究中发现 HER3 除依赖形成异二聚体激活其下游通路外,HER3 可直接与 MET 结合,其羧基末端磷酸化激活 PI3K 途径^[14]。在乳腺癌、肺癌、胰腺癌、黑色素瘤等^[3-5]研究中也发现 HER3 与恶性生物学特征有关,如,Chiu 等分析 4046 位乳腺癌病人发现 HER3 的过表达与乳腺癌患者生存期减少有关^[13]。Sithanandam 等^[15]利用 siRNA 沉默 HER3 基因下调 HER3 蛋白表达,发现肺腺癌细胞株 A549 凋亡增多、细胞增殖及侵袭性明显减弱。HER2/HER3 异二聚体是作用最强大的 HER 家族二聚体形式,有报道 HER3 独特的羧基末端是异二聚体 HER2/HER3 强大功能的主要原因^[13]。当 HER2 在赫赛汀安全用药范围内没有被完全抑制时,HER2/HER3 功能仍存在,且上述 HER3 与 MET 结合的形式,都提示 HER3 在肿瘤化疗耐药机制中的重要作用。

HER4 目前在肿瘤中研究很少,本实验在 124 例胃癌中未发现 HER4 与任何临床病理特征的联系。Mikiko^[16]在 143 例胃癌中也未发现 HER4 与任何临床病理特征的关系。HER4 在乳腺癌也有少量报道,但研究结果一致性低。有些学者研究认为 HER4 过表达与乳腺癌病人预后良好有关^[4],另有学者研究结果正好相反,认为 HER4 过表达与乳腺癌浸润深度更深、易于淋巴结转移及预后差有关^[17]。但本研究结果未显示 HER4 与预后的关系。HER4 研究一致性不高的原因可能是 HER4 特殊的结构决定的,其胞内区存在水解位点,常被水解成小片段,该片段可通过载体到达细胞核,能与多种不同功能的转录因子结合,发挥不同的生物效应。

本实验结果提示 HER2 过表达在胃癌中作用可能不如乳腺癌明显,而 HER3 在胃癌中过表达与恶性生物学特性有关,且提示 HER3 过表达在胃癌中较 HER2 具有更重要的临床病理意义。目前在临床应用 HER1 及 HER2 单抗或者酪氨酸激酶抑制剂治疗相应恶性肿瘤时存在耐药性的研究中,矛头都指向 HER3 反馈性的表达升高^[18]。所以在临床工作中,HER3 蛋白的过表达应该引起临床医生足够的重视,同时,本实验对于 HER3 蛋白抗体或 HER3 蛋白通路抑制剂在 HER3 过表达的胃癌患者中的未来临床应用也提供了佐证。

参考文献:

- [1] Shankaran H, Wiley HS, Resat H. Modeling the effects of HER/ErbB1-3 coexpression on receptor dimerization and biological response[J]. *Biophys J*, 2006, 90(11): 3993-4009.
- [2] Yosef Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2011, 2(2): 127-137.
- [3] Rickman OB, Vohra PK, Sanyal B, et al. Analysis of ErbB receptors in pulmonary carcinoid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(10): 3315-3324.
- [4] Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer[J]. *J Pathol*, 2003, 200(3): 290-297.
- [5] Reschke M, Mihic-Probst D, van der Horst EH, et al. HER3 is a determinant for poor prognosis in melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(16): 5188-5197.
- [6] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study[J]. *Histopathology*, 2008, 52(7): 797-805.
- [7] Panteleimon K, Kitty P, Amanda P, et al. Prognostic significance of HER3 and HER4 protein expression in colorectal adenocarcinomas[J]. *BMC Cancer*, 2006, 28(6): 46-54.
- [8] Shia J, Klimstra DS, Li AR, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: An immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(10): 1350-1356.
- [9] Takehana T, Kunitomo K, Suzuki S, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003, 1(6): 438-445.
- [10] Kim MA, Lee HS, Lee HE, et al. EGFR in gastric

- carcinomas: Prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number [J]. *Histopathology*, 2008, 52(6): 738–746.
- [11] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687–697.
- [12] Heike G, Shivan S, Sally G, et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value conclusions from 924 cases of two independent series[J]. *Cell Oncol*, 2010, 32 (1–2): 57–65.
- [13] Chiu CG, Masoudi H, Leung S, et al. HER-3 overexpression is prognostic of reduced breast cancer survival: a study of 4046 patients[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(6): 1107–1116.
- [14] Engelman JA, Zejnull LK, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling [J]. *Science*, 2007, 316 (5827): 1039–1043.
- [15] Sithanandam G, Fornwald LW, Fields J, et al. Inactivation of ErbB3 by siRNA promotes apoptosis and attenuates growth and invasiveness of human lung adenocarcinoma cell line A549[J]. *Oncogene*, 2005, 24 (11): 1847–1852.
- [16] Mikiko H, Mikito I. High Expression of HER3 Is Associated with a Decreased Survival in Gastric Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(23): 7843–7849.
- [17] Sassen A, Rochon J, Wild P, et al. Cytogenetic analysis of HER1/EGFR, HER2, HER3 and HER4 in 278 breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10 (1): R2.
- [18] Garrett JT, Olivares MG, Rinehart C, et al. Transcriptional and posttranslational up-regulation of HER3 (ErbB3) compensates for inhibition of the HER2 tyrosine kinase[J]. *J PNAS*, 2011, 108(12): 5021–5026.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 360 页 from page 360)

- [J]. *Acta Cir Bras*, 2006, 21(3): 155–160.
- [4] Mao SJ, Bi YQ, Jin H, et al. Preparation, characterization and uptake by primary cultured rat hepatocytes of liposomes surface -modified with glycyrhethinic acid[J]. *Pharmazie*, 2007, 62(8): 614–619.
- [5] Ito M, Nagata H, Miyakawa S, et al. Introducing a method for superselective splenic artery in the rat[J]. *J Clin Radio*, 2009, 28(6): 874–876.
- [6] 向贤宏, 杨建勇, 余雷, 等. 大鼠脾动脉选择性插管方法的建立[J]. *临床放射学杂志*, 2009, 28(6): 874–876.
- [7] Menu Y. Changing paradigms in liver imaging [J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009, 33(8–9): 882–895.
- [8] Ito M, Nagata H, Miyakawa S, et al. Review of hepatocyte transplantation[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(2): 97–100.
- [9] Akhter J, Johnson LA, Gunasegaram A, et al. Hepatocyte transplantation: a review of laboratory techniques and clinical experiences[J]. *Surgeon*, 2007, 5(3): 155–164.
- [10] Gabelein G, Nussler AK, Morgott F, et al. Intrasplenic or subperitoneal hepatocyte transplantation to increase survival after surgically induced hepatic failure? [J]. *Eur Surg Res*, 2008, 41(3): 253–259.

(编辑 王晓鹰)