

本文引文格式:郑佳薇,黄于芳,宋丽,等.胰腺导管腺癌组织中SHP2和URG4的表达及其临床意义[J].右江民族医学院学报,2023,45(1):99-103.

【论著与临床报道】

胰腺导管腺癌组织中 SHP2 和 URG4 的表达及其临床意义

郑佳薇¹,黄于芳²,宋丽³,欧阳学农³

1. 莆田学院基础医学院,福建 莆田 351100;
2. 福建省肿瘤医院肿瘤内科,福建 福州 350014;
3. 联勤保障部队第900医院肿瘤科,福建 福州 350025)

摘要:目的 探讨 SHP2 和 URG4 在胰腺导管腺癌中的表达及其临床意义。方法 应用免疫组织化学法检测 82 例胰腺导管腺癌组织中 SHP2 和 URG4 的表达情况。结果 SHP2、URG4、SHP2 及 URG4 双阳性表达在 82 例胰腺导管腺癌组织中,分别为 46 例(56.10%)、45 例(54.88%)、43 例(52.44%)。在胰腺导管腺癌中,SHP2 与 URG4 表达之间存在显著的相关性($C=0.659, P<0.001$)。在不同分化程度中 SHP2 蛋白表达差异有统计学意义($P=0.006$)。在不同分化程度、淋巴结有无转移、TNM 分期中 URG4 蛋白表达差异均有统计学意义($P<0.05$)。在不同分化程度、淋巴结有无转移中 SHP2/URG4 双阳性表达差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 检测胰腺导管腺癌组织中 SHP2 和 URG4 表达情况对评估胰腺导管腺癌恶性程度、预测其侵袭转移趋势有重要意义,且有可能成为治疗靶点。

关键词:Src 同源区 2-含蛋白酪氨酸磷酸酶 2;上调基因-4;胰腺导管腺癌

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)01-0099-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.017

Expression and clinical significance of SHP2 and URG4 in pancreatic ductal adenocarcinoma

Zheng Jiawei¹, Huang Yufang², Song Li³, Ouyang Xuenong³

1. School of Basic Medicine, Putian University, Putian 351100, Fujian, China;
2. Department of Medical Oncology, Fujian Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian, China;
3. The 900th Hospital of the Joint Logistic Support Force, Fuzhou 350025, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of SHP2 and URG4 in pancreatic ductal adenocarcinoma. **Methods** Immunohistochemistry was applied to detect the expressions of SHP2 and URG4 in 82 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. **Results** The double positive expressions of SHP2, URG4, SHP2 and URG4 were 46(56.10%), 45(54.88%), 43(52.44%) in 82 cases of pancreatic ductal adenocarcinoma, respectively. In pancreatic ductal adenocarcinoma, there was a significant correlation between SHP2 expression and URG4 expression ($C=0.659, P<0.001$). There was a significant difference in SHP2 protein expression among patients with different degrees of differentiation ($P=0.006$). There were significant differences in the protein expression of URG4 in patients with different degrees of differentiation, with or without lymph node metastasis and in different TNM stages ($P<0.05$). There were significant differences in the positive expression of SHP2/URG4 among patients with different degrees of differentiation and with or without lymph node metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** Detection of SHP2 and URG4 expressions in pancreatic ductal adenocarcinoma is of great significance for evaluating the malignancy degree of pancreatic ductal adenocarcinoma and predicting the trend of invasion and metastasis. It may be a therapeutic target.

Key words: Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2; upregulated gene-4; pancreatic ductal adenocarcinoma

基金项目:福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JT180482)

第一作者简介:郑佳薇(1991-),女,硕士,讲师,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:1171506339@qq.com

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是恶性程度高、预后差的一种消化系统肿瘤,发病率、病死率仍居高不下并且呈现逐年上升趋势,是世界范围内排名第四的癌症相关死亡原因,由于胰腺导管腺癌早期无明显症状,患者确诊时多为晚期,且多伴发远处转移,整体 5 年生存率小于 5%^[1-4]。目前,T 分类及 TNM 分期在指导手术治疗及后续抗癌方案上有不可替代的重要意义,但是胰腺癌的 TNM 分期(T 分类、N 分类、M 分类)仅基于临床和病理状态,在预测临床预后方面准确性有限。因此,近几年寻求新颖的预测性分子标记物成为研究热点^[5]。研究表明,Src 同源区 2-含蛋白酪氨酸磷酸酶 2(Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP2)和上调基因-4(Upregulated gene-4, URG4)与肿瘤的发生发展关系密切^[6-7]。当前, SHP2 及 URG4 在胰腺导管腺癌中双阳性表达情况及其与胰腺导管腺癌患者的临床病理参数之间的相关性国内外少见报道。本课题通过检测 SHP2 和 URG4 在 82 例胰腺导管腺癌组织中的表达情况,探讨其与临床病理参数之间的关系以及两蛋白表达之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机抽取联勤保障部队第 900 医院(原福州总医院)2008 年 1 月至 2018 年 1 月期间收治的胰腺导管腺癌患者手术切除的存档蜡块标本 82 例为实验组,术前均未进行放化疗等抗癌治疗。其中,男性 56 例,女性 26 例;中位年龄为 57 岁,年龄 < 57 岁 38 例, ≥ 57 岁 44 例;组织学分型低分化 32 例,高、中分化 50 例;手术切缘 R0 79 例, R1 3 例; T1-2 35 例, T3-4 47 例;有淋巴结转移者 43 例,无淋巴结转移者 39 例; TNM 分期 I ~ II 期 32 例, III 期 50 例。82 例胰腺导管腺癌组织标本对应的癌旁组织为对照组。

1.2 方法 蜡块均采用 4 μm 连续切片、脱蜡水化,应用免疫组化 Elivision 法检测组织中 SHP2 及 URG4 的表达水平。操作严格依照 Elivision 试剂盒

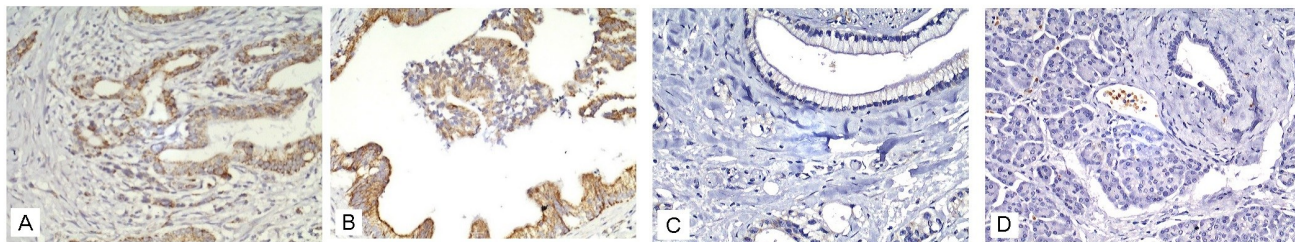
上的说明书实行。兔抗人 URG4 多克隆抗体和兔抗人 SHP2 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司,免疫组化 Elivision 试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 染色结果判定标准 设置阳性和阴性对照,阳性对照为已知阳性切片(参照说明书),阴性对照为用 PBS 缓冲液替代一抗。依照阳性和阴性对照的染色情况排除假阳性和假阴性之后,以细胞质染色呈淡黄色、棕黄色或棕褐色为阳性^[8]。每张切片随机选取 5 个高倍视野,每个高倍视野随机计数 100 个细胞,分别观察染色强度和阳性细胞所占的百分数。按照染色强度分为不着色 0 分、淡黄 1 分、棕黄 2 分、棕褐色 3 分。阳性细胞所占的百分比被分为: < 10% 记 0 分; 10% ~ 24% 记 1 分; 25% ~ 50% 记 2 分; > 50% 记 3 分。将染色强度和阳性细胞所占的百分数相乘作为最终评分即染色指数(SI): > 3 分为阳性表达, ≤ 3 分为阴性表达。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,数据采用 χ^2 检验, SHP2 和 URG4 蛋白表达的关联性用列联系数进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SHP2 和 URG4 在胰腺导管腺癌及癌旁正常胰腺组织中的表达情况 SHP2 和 URG4 染色呈棕黄色或棕褐色颗粒,定位于肿瘤细胞的细胞质,见图 1A 和图 1B。 SHP2 和 URG4 在癌旁正常胰腺组织中不表达,见图 1C 和图 1D。胰腺导管腺癌组织中的 SHP2 阳性表达率为 56.10% (46/82),高于癌旁组织的 9.76% (8/82),差异有统计学意义 ($P < 0.001$);胰腺导管腺癌组织中 URG4 蛋白的阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义 [54.88% (45/82) vs 24.39% (20/82), $P < 0.001$];胰腺导管腺癌组织中 SHP2/URG4 均阳性的阳性表达率为 52.44% (43/82) 高于癌旁组织的 9.76% (8/82),差异有统计学意义 ($P < 0.001$),见表 1。



A: URG4 在胰腺导管腺癌中高表达(采用免疫组化 Elivision 法, × 200); B: SHP2 在胰腺导管腺癌中高表达(采用免疫组化 Elivision 法, × 200); C: URG4 在癌旁正常胰腺中的表达(采用免疫组化 Elivision 法, × 200); D: SHP2 在癌旁正常胰腺中的表达(采用免疫组化 Elivision 法, × 200)。

图 1 SHP2、URG4 在胰腺导管腺癌及癌旁正常胰腺组织中的表达情况

表 1 SHP2、URG4 和 SHP2/URG4 双阳性在胰腺导管腺癌和癌旁正常胰腺组织中的表达情况

癌旁正常 胰腺组织	PDAC 组织的 SHP2			合计	PDAC 组织的 URG4			合计	PDAC 组织的 SHP2/URG4			合计
	+	-			+	-			+	-		
+	6	2	8	12	8	20	5	3	8			
-	40	34	74	33	29	62	38	36	74			
合计	46	36	82	45	37	82	43	39	82			

注:采用 McNemar 检验, $P < 0.05$ 。

2.2 胰腺导管腺癌中 SHP2 与 URG4 表达之间的关系 从表 2 所示,82 例胰腺导管腺癌组织可以分为 SHP2 表达阳性组和 SHP2 表达阴性组,其中 SHP2 表达阳性组 46 例中有 43 例 URG4 表达阳性,URG4 阳性表达率为 93.48%(43/46),36 例 SHP2 表达阴性组中有 2 例 URG4 表达阳性,URG4 阳性表达率仅为 5.56%(2/36),SHP2 和 URG4 在胰腺导管腺癌中的表达存在关联性($C = 0.659, P < 0.001$)。

2.3 SHP2 和 URG4 表达与胰腺导管腺癌临床病理参数的关系 从表 3 所示,82 例胰腺导管腺癌患者中,SHP2 的表达在不同肿瘤分化程度差异有统计学意义($P < 0.05$);URG4 的表达在不同肿瘤分化程

度、淋巴结有无转移、不同 TNM 分期等差异均有统计学意义($P < 0.05$);SHP2 及 URG4 双阳性表达在不同肿瘤分化程度、淋巴结有无转移等差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 胰腺导管腺癌中 SHP2 和 URG4 表达的相关性

SHP2	URG4		合计	阳性表达率/%
	-	+		
-	34	2	36	5.56
+	3	43	46	93.48
合计	37	45	82	54.88

表 3 SHP2、URG4 表达和 SHP2/URG4 共表达与胰腺导管腺癌的临床病理参数的相关性

参数	SHP2		χ^2	P	URG4		χ^2	P	SHP2/URG4		χ^2	P
	阳性	阴性			阳性	阴性			阳性	阴性		
总数	46(56.10)	36(43.90)			45(54.88)	37(45.12)			43(52.44)	39(47.56)		
性别			0.039	0.843			1.697	0.193			0.421	0.516
男	31(55.36)	25(44.64)			28(50.00)	28(50.00)			28(50.00)	28(50.00)		
女	15(57.69)	11(42.31)			17(65.38)	9(34.62)			15(57.69)	11(42.31)		
年龄			0.564	0.453			0.004	0.948			0.169	0.681
<57	23(60.53)	15(39.47)			21(55.26)	17(44.73)			19(50.00)	19(50.00)		
≥57	23(52.27)	21(47.73)			24(54.55)	20(45.45)			24(54.55)	20(45.45)		
分化程度			7.614	0.006			11.454	0.001			13.883	<0.001
低分化	24(75.00)	8(25.00)			25(78.13)	7(21.87)			25(78.13)	7(21.87)		
高、中分化	22(44.00)	28(56.00)			20(40.00)	30(60.00)			18(36.00)	32(64.00)		
淋巴结转移			2.986	0.084			8.094	0.004			5.826	0.016
无	18(46.15)	21(53.85)			15(38.46)	24(61.54)			15(38.46)	24(61.54)		
有	28(65.12)	15(34.88)			30(69.77)	13(30.23)			28(65.12)	15(34.88)		
手术切缘			0.047 ^a	0.828			1.836 ^a	0.175			1.598 ^a	0.206
R0	45(57.00)	34(43.00)			45(57.00)	34(43.00)			43(54.43)	36(45.57)		
R1	1(33.33)	2(66.67)			0(0.00)	3(100.00)			0(0.00)	3(100.00)		
T 分类			0.541	0.462			0.981	0.322			0.025	0.874
T1+T2	18(51.43)	17(48.57)			17(48.57)	18(51.43)			18(51.43)	17(48.57)		
T3+T4	28(59.57)	19(40.43)			28(59.57)	19(40.43)			25(53.19)	22(46.81)		
TNM 分期			0.792	0.373			4.305	0.038			2.937	0.087
I~II	16(50.00)	16(50.00)			13(40.63)	19(59.37)			13(40.63)	19(59.38)		
III	30(60.00)	20(40.00)			32(64.00)	18(36.00)			30(60.00)	20(40.00)		

注:①表内计数资料数据用[n(%)]表示;②a表示采用连续校正 χ^2 检验。

3 讨论

胰腺导管腺癌几乎对所有放化疗反应不佳,同时由于患者确诊时多为晚期,仅少数患者有机会接受根

治性手术治疗,整体 5 年生存率<5%^[3]。靶向治疗由于副作用小、治疗精确等特点成为研究热点^[9]。SATIROGLU TUFAN N L 等^[10]团队首次发现并合成

URG4, URG4 已被确定是一种由乙肝病毒编码的 X 抗原(HBxAg)诱导的新基因。URG4 位于 7 号染色体短臂 13 区(7p13), 在细胞质中合成一种含有 922 个氨基酸的蛋白质^[7]。URG4 在肝细胞癌、膀胱癌、鼻咽癌、乳腺癌、骨肉瘤、胃癌、前列腺癌、白血病等肿瘤中高表达, URG4 可以促进肿瘤的生长、细胞周期调节、血管生成、凋亡耐受等生物学行为^[7,11-16]。本课题组通过免疫组化结果显示, URG4 在胰腺导管腺癌组织中较癌旁正常胰腺组织高表达; 胰腺导管腺癌组织中 URG4 阳性表达率在低分化组中高于高、中分化组, 有淋巴结转移组的 URG4 阳性表达率高于无淋巴结转移组, 在 TNM 分期中 III 期的 URG4 阳性表达率高于 I ~ II 期。URG4 激活 Akt 信号通路, 抑制细胞周期抑制剂 p27、p21 并通过 NF- κ B 激活促进血管生成^[15,17]。URG4 通过激活 NF- κ B 通路来促进肝癌细胞的血管生成^[18]。WU M L 等^[14]发现, URG4 通过激活 NF- κ B(NF- κ B 是一种抗凋亡转录因子)来促进膀胱癌细胞的凋亡耐受以及 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白 Bcl-2、MCL-1 等的表达。LIU Y Y 等^[11]研究发现, URG4 通过 GSK3 β / β -连接素(β -catenin)/细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)信号通路介导骨肉瘤细胞增殖和调控细胞周期。综合以上既往研究, 本课题可以推测出 URG4 促进肿瘤的发生发展可能与 NF- κ B、Bcl-2 家族、GSK3 β / β -catenin / cyclin D1 等信号通路的参与有关。

SHP2, 由 Ptpn11 编码, 是一种带有两个 SH2 片段的酪氨酸磷酸酶和致癌基因, 广泛表达于细胞质^[19]。SHP2 在白血病、前列腺癌、肝细胞癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤组织中高表达, 在肿瘤微环境中参与血管生成、凋亡耐受、生长增殖、细胞周期调控和迁移^[19-26]。本课题结果显示, SHP2 蛋白在胰腺导管腺癌组织中较癌旁正常胰腺组织高表达, 且胰腺导管腺癌组织中 SHP2 阳性表达率在低分化组高于高、中分化组。KANG H J 等^[19]首次提出, 乙肝病毒感染的肝脏中存在“HBx - NF- κ B - SHP2”通路还有肝脏炎症时可同时激活 SHP2 和 STAT3, 将最终导致肝癌的自然发展。SHP2 通过激活 Erk1/2 来下调白血病细胞中 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白表达来抑制凋亡^[27]。YUAN Y^[23]团队研究揭示, SHP2 通过 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路调节 Cyclin D1 的稳定性来促进乳腺癌细胞增殖。综合既往研究, 推测 SHP2 促进肿瘤的发生发展可能也与 NF- κ B、Bcl-2 家族、PI3K/AKT/GSK3 β / Cyclin D1 等信号通路的参与相关。由此推测, SHP2 和 URG4 可能在肿瘤发生发展过程中存在某种联系。

通过研究, 本课题组揭示了 SHP2 与 URG4 在胰

腺导管腺癌组织中的表达可能存在正相关性, SHP2 阳性表达组 URG4 的阳性表达率明显高于 SHP2 阴性表达组; SHP2/URG4 双阳性率在胰腺导管腺癌组织中较癌旁正常胰腺组织高表达, 胰腺导管腺癌组织中 SHP2/URG4 双阳性表达率在低分化组高于高、中分化组, 在有淋巴结转移组的 SHP2/URG4 双阳性表达率为 65.12% 高于无淋巴结转移组的 38.46%, 差异有统计学意义。SHP2 和 URG4 可能在胰腺导管腺癌癌变过程中起协同作用, 联合检测 SHP2 与 URG4 蛋白有望对判断胰腺导管腺癌的生物特性及靶向治疗的选择提供一些参考价值。本课题组推测在胰腺导管腺癌中, SHP2 与 URG4 之间的下游信号通路可能通过 NF- κ B、Bcl-2 家族、PI3K/AKT/GSK3 β / Cyclin D1 等信号通路的参与而产生某种关联, 但是, SHP2 与 URG4 之间的信号通路还需要进一步在体内外实验中深入探讨, 同时本课题组的研究结果还需要通过更大的样本量来进一步证实, 本课题组将在后续的研究中进一步探索。

参考文献:

- [1] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242): 2008-2020.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] ZHAO Z Y, LIU W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Technol in Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820962117.
- [4] 冯程程, 许传志, 何杰宇, 等. 1990—2019 年中国 20~84 岁人群胰腺癌发病趋势分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(18): 1323-1329.
- [5] 段伯焘, 赵学凯, 高倩倩, 等. 2020 年版与 2018 年版中国胰腺癌综合诊治指南比较分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(3): 287-294.
- [6] YUAN X R, BU H, ZHOU J P, et al. Recent advances of SHP2 inhibitors in cancer therapy: current development and clinical application[J]. J Med Chem, 2020, 63(20): 11368-11396.
- [7] DODURGA Y, SEÇME M, LALE SATIROĞLU-TUFAN N. A novel oncogene URG4/URGCP and its role in cancer[J]. Gene, 2018, 668(1): 12-17.
- [8] 张金添, 余雪莹, 谢群. TIAM2 在食管鳞癌中的表达及临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(3): 380-382.
- [9] GARRIDO-LAGUNA I, HIDALGO M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(6): 319-334.
- [10] SATIROĞLU TUFAN N L, LIAN Z R, LIU J, et al. Hepatitis bx antigen stimulates expression of a novel cellular gene, URG4, that promotes hepatocellular growth and survival1[J]. Neoplasia, 2002, 4(4): 355-368.

- [11] LIU Y Y, XI Y Z, CHEN G, et al. URG4 mediates cell proliferation and cell cycle in osteosarcoma via GSK3 β / β -catenin/cyclin D1 signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 226.
- [12] ASLAN F, AVCIKURT A S. URG4 expression in invasive breast carcinoma and its relation to clinicopathological characteristics[J]. *Breast Cancer*, 2019, 26(4): 485-491.
- [13] 王燕, 李增山, 刘杰, 等. URG4 在肝癌组织中的表达及其与 HBx 的关系[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(3): 264-266.
- [14] WU M L, CHEN J X, WANG Y X, et al. URGCP/URG4 promotes apoptotic resistance in bladder cancer cells by activating NF- κ B signaling[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 30887-30901.
- [15] YU G D, MENG Q X, ZHANG T, et al. URG4 expression is a novel prognostic factor for the progression of nasopharyngeal carcinoma and overall survival of patient[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3059-3065.
- [16] OYMAK Y, DODURGA Y, TUREDI A, et al. Higher expression of the novel gene upregulated gene 4 in two acute lymphoblastic leukemia patients with poor prednisolone response[J]. *Acta Haematol*, 2012, 128(2): 73-76.
- [17] SATIROGLU-TUFAN N L, DODURGA Y, GOK D, et al. RNA interference-mediated URG4 gene silencing diminishes cyclin D1 mRNA expression in HepG2 cells[J]. *Genet Mol Res*, 2010, 9(3): 1557-1567.
- [18] XING S Z, ZHANG B, HUA R X, et al. URG4/URGCP enhances the angiogenic capacity of human hepatocellular carcinoma cells in vitro via activation of the NF- κ B signaling pathway[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 368.
- [19] KANG H J, CHUNG D H, SUNG C O, et al. SHP2 is induced by the HBx-NF- κ B pathway and contributes to fibrosis during human early hepatocellular carcinoma development[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27263-27276.
- [20] YU K L, YIN Y, MA D, et al. Shp2 activation in bone marrow microenvironment mediates the drug resistance of B-cell acute lymphoblastic leukemia through enhancing the role of VCAM-1/VLA-4[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80(1): 106008.
- [21] LEE Y J, SONG H, YOON Y J, et al. Ethacrynic acid inhibits STAT3 activity through the modulation of SHP2 and PTP1B tyrosine phosphatases in DU145 prostate carcinoma cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113920.
- [22] ZHANG J, ZHANG F, NIU R F. Functions of Shp2 in cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(9): 2075-2083.
- [23] YUAN Y, FAN Y L, GAO Z C, et al. SHP2 promotes proliferation of breast cancer cells through regulating Cyclin D1 stability via the PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(3): 707-725.
- [24] XU Z Y, GUO C Y, YE Q L, et al. Endothelial deletion of SHP2 suppresses tumor angiogenesis and promotes vascular normalization[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6310.
- [25] WANG Y Y, SALVUCCI O, OHNUKI H, et al. Targeting the SHP2 phosphatase promotes vascular damage and inhibition of tumor growth[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(7): e14089.
- [26] HE L, LI Y Y, HUANG X, et al. The prognostic significance of SHP2 and its binding protein Hook1 in non-small cell lung cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5897-5906.
- [27] SELIMOGLU-BUET D, GALLAIS I, DENIS N, et al. Oncogenic kit triggers Shp2/Erk1/2 pathway to down-regulate the pro-apoptotic protein Bim and to promote apoptosis resistance in leukemic cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49052.

收稿日期: 2022-09-21; 修回日期: 2022-11-06