

基因及其蛋白在肿瘤中的表达

DOI: 10.11699/cyxb20130814

成纤维细胞生长因子 19 和成纤维细胞生长因子受体 4 在食管鳞癌中的表达及其意义

方 科, 庄建良, 苏子剑, 潘群雄

(福建医科大学附属泉州第一医院肿瘤外科, 泉州 362000)

【摘要】目的:探讨成纤维细胞生长因子 19(fibroblast growth factor 19, FGF19)和成纤维细胞生长因子受体 4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)在食管鳞癌中的表达及其是否存在相关性。**方法:**利用免疫组织化学法检测我院 2009–2012 年间 34 例食管鳞癌术后病理标本中肿瘤组织和正常食管组织中 FGF19 和 FGFR4 蛋白的表达, 并进行统计学分析。**结果:**FGF19 和 FGFR4 在人类食管鳞癌组织中均高表达($P=0.000$, $P=0.000$), FGFR4 和 FGF19 在食管鳞癌中的表达与淋巴结转移($r_s=0.401$, $P=0.019$; $r_s=0.404$, $P=0.018$)和病理分期($r_s=0.495$, $P=0.003$; $r_s=0.439$, $P=0.009$)呈正相关, 并且在食管鳞癌中 FGFR4 与 FGF19 的表达呈正直线相关($r_s=0.483$; $P=0.004$)。**结论:**FGF19 和 FGFR4 与食管鳞癌的发生有关, 并参与其侵袭转移过程。

【关键词】成纤维细胞生长因子 19; 成纤维细胞生长因子受体 4; 食管癌; 鳞状细胞癌; 侵袭与转移

【中国图书分类法分类号】R735.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-08

Expressions of fibroblast growth factor 19 and fibroblast growth factor receptor 4 in esophageal squamous carcinoma and their significances

FANG Ke, ZHUANG Jianliang, SU Zijian, PAN Qunxiong

(Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Quanzhou Hospital, Fujian Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the expressions of fibroblast growth factor 19 (FGF19) and fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) in esophageal squamous carcinoma and normal esophageal tissues and their correlation. **Methods:** Immunohistochemical method was used to detect the FGF19 and FGFR4 protein expressions in 34 postoperative pathological specimens of esophageal squamous carcinoma in patients in our hospital from 2009–2012 and normal esophageal tissues. Statistics analysis was made after the detection. **Results:** FGF19 and FGFR4 expressions were high in esophageal squamous carcinoma ($P=0.000$, $P=0.000$). There was a positive linear correlation between expressions of FGFR4 and FGF19 and lymph node metastasis ($r_s=0.401$, $P=0.019$; $r_s=0.404$, $P=0.018$) and pathological stage ($r_s=0.495$, $P=0.003$; $r_s=0.439$, $P=0.009$) in esophageal squamous carcinoma. Expressions of FGFR4 and FGF19 were in a positive linear correlation in the disease. **Conclusions:** FGF19 and FGFR4 proteins are correlated with esophageal squamous carcinoma and they participate in the process of invasion and metastasis.

【Key words】 fibroblast growth factor 19; fibroblast growth factor receptor 4; esophageal carcinoma; squamous carcinoma; invasion and metastasis

食管癌是十大常见恶性肿瘤之一, 并且是 5 个最常见的消化道恶性肿瘤之一。食管癌的预后很差^[1], 只有 8%~20% 的食管癌患者经根治性治疗后可以有 5 年生存期。在晚期食管癌中, 肿瘤常浸润邻近重要器官结构导致患者死亡, 转移至肝脏、肺等重要脏器, 并且可以导致食管阻塞, 食物不能通过食管至胃, 使患者不能进食, 最终引起恶病质导致患者死亡。食管癌的确切病因还没有明确, 鳞状细胞癌是食管癌最常见的病理类型, 因此找出食管鳞癌

的病因和影响其侵袭转移的因素, 对食管鳞癌的治疗, 改善患者的预后具有非常重要的意义。

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族在食管癌中的发病起了重要的作用, Brown 等^[2]在南非食管癌细胞系中发现 FGF3、FGF4、FGF19 基因有扩增。另外 FGF2 mRNA 过表达与食管癌的复发和减少术后生存时间有关, 并且成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)阳性的纤维母细胞为远处转移肿瘤细胞提供了适宜的微环境, 可以刺激肿瘤细胞的增殖、血管形成、增加了其运动性和促进了上皮细胞-间叶细胞的转变^[3]。在对食管癌 bFGF 的研究中发现^[4], bFGF

作者介绍: 方 科, Email: fangkeqq88@163.com,

研究方向: 常见肿瘤的临床与基础研究。

通信作者: 潘群雄, Email: panqunxiong@126.com。

在异性增生和正常食管黏膜中不表达,但在晚期食管鳞癌中表达增加,说明其在食管鳞癌形成过程中发挥作用。FGF19 是 FGF 家族中的一员,目前国外对 FGF19 在肿瘤中的作用机制已经有较明确的阐述,在多种实体瘤中均高表达,如原发性肝癌、结肠癌和乳腺癌等,并且 FGF19 基因在食管鳞癌细胞系中的研究显示基因有扩增^[5]。但在人食管鳞癌标本中的研究还没有文献报道,对其在人食管鳞癌中的作用仍需要证实。研究表明^[6],FGFR4 在多种恶性肿瘤中的表达均高于相应正常组织,如肝癌、结肠癌、胃癌、食管癌和睾丸肿瘤,但在肾癌、肺癌、淋巴瘤和小肠肿瘤中表达减低。

人类 FGF19 基因位于 11q13.1,现在认为 FGFR4 是 FGF19 特异性的受体^[7]。FGF19 与其特异性受体 FGFR4 结合可以抑制细胞凋亡和核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)信号,并且上调细胞增殖相关基因的表达。FGFR4 的激活在肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)处理的细胞中可以导致 IKK β 活性的下降,伴随 NF- κ B 在细胞和分布的减少并且减弱细胞凋亡效应。由此,FGFR4 可以启动肿瘤生长,特别是当其高表达或通过基因改变导致稳定的和结构性的激活,最终引起肿瘤细胞的增殖和生长^[8],并且与肿瘤的侵袭转移有密切关系。目前对二者在肿瘤中作用的研究主要集中在在这 2 个蛋白在肿瘤的发病和侵袭转移中的作用以及 FGFR4 的单核苷酸多态性与肿瘤的预后和发病的关系上。本研究采用免疫组织化学方法分析食管鳞癌中 FGF19 和 FGFR4 的表达情况,探讨他们是否在食管鳞癌中也起着作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院 2009 年 6 月至 2012 年 6 月经病理确诊的食管鳞癌术后石蜡包埋的病理标本,分别选择食管阴性切端(正常食管组织,距肿瘤组织>5 cm)和食管鳞癌组织,并进行切片,然后分别进行免疫组化实验。

1.2 主要试剂

一抗为 RD 公司原装;多聚赖氨酸、SP 二抗试剂盒以及

DAB 显色试剂盒(购于镇江厚普生物科技有限公司进口分装)。具体信息见表 1。

1.3 方法

采用免疫组织化学染色 SP 法检测人食管癌术后标本中食管癌组织和阴性上切端 FGF19 和 FGFR4 的表达部位及强度。操作步骤:切片 4 μ m,60 $^{\circ}$ C 烤片过夜;常规脱蜡水化,水洗;高温高压修复 5 min。

1.4 结果判定

FGF19 染色的阳性信号为细胞质出现棕黄色颗粒,FGFR4 染色的阳性信号为胞质或胞膜出现棕黄色颗粒,每张切片随机选取 5 个高倍镜视野(计数 200 个细胞/视野),观察阳性细胞染色强度并计数阳性细胞百分率。首先按照染色强度计分:0 分为无染色,1 分为浅黄色,2 分为黄色,3 分为棕黄色;再按照阳性细胞百分比计分:阳性细胞<5%为 0 分;5%~24%为 1 分,25%~49%为 2 分,50%~74%为 3 分, $\geq$ 75%为 4 分。两者相乘为最后得分^[9]。并采用最后得分作为染色程度进行统计学分析。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 11.3 统计软件处理。免疫组化数据为等级资料,采用配对样本 Wilcoxon 秩和检验;病理学参数数据和免疫组化数据为等级资料,他们之间的相关性分析采用多元线性回归分析;两变量之间的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 FGF19 和 FGFR4 在食管鳞癌中高表达

FGF19 和 FGFR4 在正常食管和食管鳞癌组织中的免疫组化染色图片,见图 1~4。

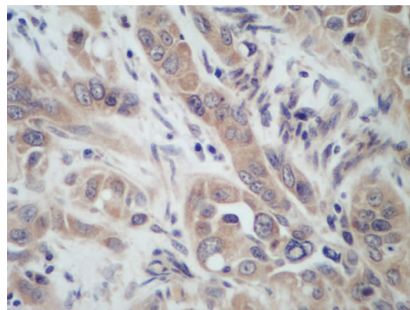


图 1 FGF19 在食管鳞癌组织中的表达 (SP,400 $\times$)

Fig.1 Expressions of FGF19 in esophageal squamous carcinoma tissues (SP,400 $\times$)

表 1 试剂信息

Tab.1 Information of reagents

名称	规格	货号	批号	备注
FGF19 抗体	500 μ g	MAB969	EPR0212021	工作浓度:25 μ g/ml
FGFR4 抗体	100 μ g	MAB6852	KHY0207011	工作浓度:25 μ g/ml
SP 二抗试剂盒	6 ml	HBT-3035	1075827A	进口分装
DAB 显色试剂盒	3 ml	HBT-3032	12171A06	进口分装

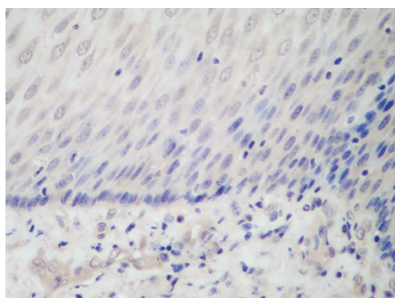


图 2 FGF19 在正常食管壁组织中的表达 (SP,400 ×)

Fig.2 Expressions of FGF19 in normal esophageal tissues (SP,400 ×)

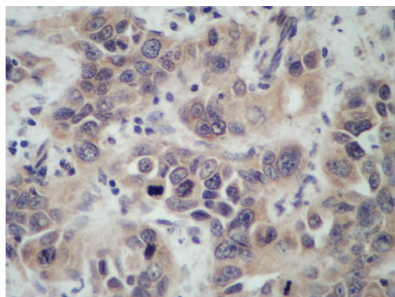


图 3 FGFR4 在食管鳞癌组织中的表达 (SP,400 ×)

Fig.3 Expressions of FGFR4 in esophageal squamous carcinoma tissues (SP,400 ×)

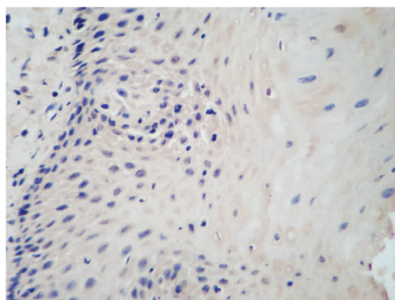


图 4 FGFR4 在正常食管壁组织中的表达 (SP,400 ×)

Fig.4 Expressions of FGFR4 in normal esophageal tissues (SP,400 ×)

从图 1 和图 2 的比较可以看出 FGF19 在食管鳞癌细胞质中深染呈棕黄色颗粒,同一个视野下染色细胞数量较正常食管组织中多,可以认为 FGF19 在食管鳞癌中高表达;同样从图 3 和图 4 的比较可以看出 FGFR4 主要在食管鳞癌细胞质中染色呈棕黄色,同一个视野下染色细胞数量较正常食管壁组织明显多。以最后评分代表 FGF19 和 FGFR4 免疫组化染色程度,其值的高低表示 FGF19 和 FGFR4 的表达程度高低。对正常食管壁和食管鳞癌中 FGF19 和 FGFR4 免疫组化染色评分进行配对样本 Wilcoxon 秩和检验,结果见表 2。

从表 2 中可以看出 FGF19 在食管鳞癌和正常食管壁组织中的表达差别有统计学意义,FGF19 在食管鳞癌中高表达 ($Z=-4.989, P=0.000$)。FGFR4 在食管鳞癌和正常食管组织中的表达差别有统计学意义,FGFR4 在食管鳞癌中高表达 ($Z=-5.117, P=0.000$)。说明 FGF19 和 FGFR4 与食管鳞癌的发生有关。

表 2 FGF19 和 FGFR4 在正常食管壁组织和食管鳞癌组织中的配对样本 Wilcoxon 秩和检验

Tab.2 Expressions and paired samples Wilcoxon rank sum test of FGF19 and FGFR4 in normal esophageal tissues and esophageal squamous carcinoma tissues

项目	例数 (n)	免疫组化染色评分				Z 值	P 值
		1分	2分	4分	6分		
FGF19在正常食管壁组织中的表达	34	10	18	5	1	-4.989	0.000
FGF19在食管鳞癌组织中的表达	34	0	2	10	22		
FGFR4在正常食管壁组织中的表达	34	4	24	6	0	-5.117	0.000
FGFR4在食管鳞癌组织中的表达	34	0	1	12	12		

2.2 FGF19 的表达程度与食管鳞癌病理学参数的关系

将 FGF19 在食管鳞癌的免疫组织化学染色评分结果与患者的性别、年龄、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和病理分期(TNM 分期)进行多元线性回归分析,采用前进法对自变量进行筛选,结果只有病理分期进入方程。结果见表 3。

表 3 FGF19 表达与食管鳞癌病理参数的多元线性回归分析结果

Tab.3 Results of linear regression between FGF19 expressions and pathological parameters in esophageal squamous carcinoma

病理学参数	B	95%CI	P 值
TNM病理分期	0.452	(0.163,0.963)	0.007
性别	-0.018		0.888
年龄	-0.061		0.963
分化程度	-0.037		1.000
浸润深度	0.041		0.426
淋巴结转移	0.116		0.427
远处转移	-0.073		0.664

从表 3 可以得出 FGF19 在食管鳞癌中的表达程度与病理分期呈线性相关($B=0.452, P=0.007$),有统计学意义。并且 FGF19 在食管鳞癌中的表达程度与病理分期呈正相关,分期越高,FGF19 表达越高。可以说 FGF19 的表达程度与肿瘤进展程度呈正相关,FGF19 高表达提示肿瘤进展,表达程度越高提示分期越高。由于本次实验主要针对术后标本,故远处转移的病例很少,没有得出 FGF19 表达与食管鳞癌远处转移有关的结果,后续将选用晚期食管癌病例再做分析,从而得出更有说服力的结果。

另外对 FGF19 在食管鳞癌中的表达程度与性别、年龄、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和病理分期分别进行 2 个变量秩相关分析,结果见表 4。

从表 4 中可以看出 FGF19 表达程度与 TNM 分期呈正相关关系,与淋巴结转移程度呈正直线相关关系,与性别、年龄、分化程度、远处转移无直线相关关系。其与食管癌浸润深度秩相关分析结果虽没有统计学意义,但 $P=0.059$,由于样本

量太小,不能完全排除它们有相关性,还需要大样本研究结果进一步论证。

表 4 FGF19 表达与食管鳞癌病理学参数的 Spearman 秩相关分析

Tab.4 Spearman rank correlation analysis between FGF19 expressions and pathological parameters in esophageal squamous carcinoma

病理学参数	r_s 值	P 值
TNM 病理分期	0.439	0.009
性别	0.106	0.551
年龄	-0.226	0.199
分化程度	-0.040	0.822
浸润深度	0.327	0.059
淋巴结转移	0.404	0.018
远处转移	0.227	0.197

2.3 FGFR4 的表达与食管鳞癌病理学参数的关系

将 FGFR4 在食管鳞癌的免疫组织化学染色评分结果与患者的性别、年龄、肿瘤分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和病理分期(TNM 分期)进行多元线性回归分析,采用前进法对自变量进行筛选,结果只有病理分期进入方程,见表 5。

表 5 FGFR4 表达与食管鳞癌病理参数多元线性回归分析结果
Tab.5 Result of linear regression between FGFR4 expressions and pathological parameters in esophageal squamous carcinoma

病理学参数	B	95%CI	P 值
TNM 病理分期	0.494	(0.206, 0.919)	0.003
性别	-0.020		0.906
年龄	0.001		0.996
分化程度	0.388		0.700
浸润深度	-0.297		0.213
淋巴结转移	0.002		0.993
远处转移	-0.080		0.680

从表 5 中可以看出 FGFR4 在食管鳞癌中的表达程度与病理分期呈正直线相关($B=0.494, P=0.003$),有统计学意义。并且 FGFR4 在食管鳞癌中的表达程度与病理分期呈正相关,分期越高,FGFR4 表达越高。如前所述,因为未选取晚期食管鳞癌的病例,所以得出 FGFR4 表达与食管鳞癌远处转移无关的结果,这也是今后需要努力的方向。

为了排除变量之间的共线性,本研究对 FGFR4 在食管鳞癌中的表达程度与性别、年龄、分化程度、浸润深度、淋巴结转移和远处转移分别进行 2 个变量秩相关分析,结果见表 6。

结果显示 FGFR4 在食管鳞癌中的表达程度与性别、年龄、分化程度、远处转移无统计学意义的相关性,与病理分期和淋巴结转移呈正相关,并有统计学意义。在与浸润深度的结果中,虽然没有统计学意义($P=0.065$),但由于样本量不够大,不能完全排除他们之间存在相关关系,待进一步的大样本分析结果确认。

表 6 FGFR4 表达与食管鳞癌病理学参数的 Spearman 秩相关分析

Tab.6 Spearman rank correlation analysis between FGFR4 expressions and pathological parameters in esophageal squamous carcinoma

病理学参数	r_s 值	P 值
TNM 病理分期	0.495	0.003
性别	0.106	0.311
年龄	-0.226	0.308
分化程度	-0.040	0.698
浸润深度	0.327	0.065
淋巴结转移	0.404	0.019
远处转移	0.227	0.167

2.4 FGF19 和 FGFR4 在食管鳞癌中表达的关系

有趣的是对结果进行统计学分析的时候发现在食管鳞癌中 FGFR4 的表达与 FGF19 的表达呈正相关。并且 FGFR4 在食管鳞癌中的表达高低与其在正常食管中的表达程度无相关性,这种结果也同样在 FGF19 中出现。见表 7。

表 7 FGF19 和 FGFR4 在食管鳞癌中表达的 Spearman 秩相关分析

Tab.7 Spearman rank correlation analysis between FGF19 and FGFR4 expressions in esophageal squamous carcinoma

统计学分析项目	r_s 值	P 值
FGFR4 在食管鳞癌和正常食管中表达的 Spearman 秩相关分析	0.237	0.178
FGF19 在食管鳞癌和正常食管中表达的 Spearman 秩相关分析	0.189	0.238
FGFR4 和 FGF19 在食管鳞癌中表达的 Spearman 秩相关分析	0.483	0.004

3 讨 论

食管癌的病因和发病机制尚未完全阐明,已知的几个病因包括理化致癌因素、慢性炎症、真菌感染、不良饮食习惯、遗传因素、Barrett 食管及人乳头状病毒感染等。鳞癌是食管癌最常见的病理类型。FGF 信号通路在很多细胞内进程中都发挥着重要作用^[10],如细胞增殖、细胞分化、创伤修复和血管生成。据文献[11]报道 FGF 的扩增或过表达与恶性肿瘤的发生相关,如白血病、肉瘤、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、乳腺癌和前列腺癌,而且 FGF 的过表达、多态性、异位表达和其受体阻断与很多人类肿瘤的关系已经被报道,如骨髓瘤、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌和宫颈癌。FGF19 是成纤维细胞生长因子家族的一员,FGF19 与其特异性受体 FGFR4 结合可以抑制细胞凋亡和 NF- κ B 信号^[12]并且上调细胞增殖相

关基因的表达。在肿瘤细胞中 FGFR4 激活后启动细胞内相关信号转导途径,抑制肿瘤细胞凋亡并刺激其增值,从而参与肿瘤的形成和浸润转移过程。

FGF19 和 FGFR4 在多种实体瘤中均高表达,本文研究结果显示,FGF19 和 FGFR4 在正常食管黏膜中低表达,但食管鳞癌中均高表达,说明 FGF19-FGFR4 这一途径在食管鳞癌的发病过程中起着重要作用。并且 FGFR4 和 FGF19 的表达程度与食管鳞癌淋巴结转移和病理分期呈正相关,其表达越高,提示肿瘤分期越晚,淋巴结转移越广泛,也可以推测 FGFR4 和 FGF19 参与了食管鳞癌浸润和淋巴结转移过程。由于本试验病例选择的限制,未对晚期食管鳞癌进行研究,未得出他们与食管鳞癌的远处转移有关的结果,这一问题还需要进一步的试验验证。另外,FGFR4 在食管鳞癌中的表达程度与其在正常食管壁的表达程度无相关性。也就是说,它的表达程度不会随着正常食管中的表达程度变化而变化。故可以推测在食管癌的发病过程中,未恶变前的食管壁 FGFR4 表达的程度不会影响其恶变后的表达程度,同样的结果也在 FGF19 中存在。在食管鳞癌中,FGF19 和 FGFR4 的表达程度呈正相关,也进一步验证了他们配体-受体的特异性关系。

在肿瘤治疗领域中,FGF19-FGFR4 这一途径也显示出了非常好的潜力。FGF19 基因扩增的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 细胞的生长和致肿瘤性可因 CCND1 或 FGF19 基因敲除所抑制,同样也可以被 FGF19 单克隆抗体抑制^[13]。表明 FGF19 基因扩增的 HCC 患者,利用 FGF19 抗体治疗可能有效。利用 FGF19 单克隆抗体^[14]在体外可以阻断 FGF19 与 FGFR4 的相互作用,并且可以抑制裸鼠上异种移植的人结肠肿瘤的生长,在 FGF19 转基因小鼠中利用 FGF19 单克隆抗体可以有效预防其肝细胞癌的形成,并且在活体内选择性地阻断 FGF19 和 FGFR4 的相互作用的中和抗体可以抑制结肠癌细胞的生长和肝肿瘤细胞的形成。同样在甲状腺髓样癌中^[15],阻断 FGFR4 可以抑制肿瘤细胞的增殖和肿瘤生长。通过这些研究可以看出在肝癌、甲状腺癌、结肠癌中,通过阻断 FGF19 与 FGFR4 相互作用可以抑制肿瘤的生长,这为肿瘤的分子靶向治疗提供了有效的治疗靶标。结合试验结果,既然 FGFR4 和 FGF19 在食管鳞癌中高表达,并且参与了食管鳞癌的浸润和淋巴结转移过程,是否可以通过阻断他们的相互作用来治疗食管鳞癌,这还需要进一步的试验验证,这也是本研究今后努力的方向。

参 考 文 献

- [1] Tonomoto Y, Tachibana M, Dhar D K, et al. Differential expression of RUNX genes in human esophageal squamous cell carcinoma; down-regulation of RUNX3 worsens patient prognosis[J]. *Oncology*, 2007, 73(5-6): 346-356.
- [2] Brown J, Bothma H, Veale R, et al. Genomic imbalances in esophageal carcinoma cell lines involve Wnt pathway genes[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(24): 2909-2923.
- [3] Oshima Y, Yajima S, Yamazaki K, et al. Angiogenesis-related factors are molecular targets for diagnosis and treatment of patients with esophageal carcinoma[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2010, 16(6): 389-393.
- [4] Kitadai Y, Onogawa S, Kuwai T, et al. Angiogenic switch occurs during the precancerous stage of human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(2): 315-319.
- [5] Ying J, Shan L, Li J, et al. Genome-wide screening for genetic alterations in esophageal cancer by aCGH identifies 11q13 amplification oncogenes associated with nodal metastasis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39797.
- [6] French D M, Lin B C, Wang M, et al. Targeting FGFR4 inhibits hepatocellular carcinoma in preclinical mouse models[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36713.
- [7] Sawey E T, Chanrion M, Cai C, et al. Identification of a therapeutic strategy targeting amplified FGF19 in liver cancer by oncogenomic screening[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(3): 347-358.
- [8] Roidl A, Foo P, Wong W, et al. The FGFR4 Y367C mutant is a dominant oncogene in MDA-MB453 breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(10): 1543-1552.
- [9] Soslow R A, Dannenberg A J, Rush D, et al. Cox-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors[J]. *Cancer*, 2000, 89(12): 2637-2645.
- [10] Matakidou A, El Galt R, Rudd M F, et al. Further observations on relationship between the FGFR4 Gly388Arg polymorphism and lung cancer prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(12): 1904-1907.
- [11] Miura S, Mitsuhashi N, Shimizu H, et al. Fibroblast growth factor 19 expression correlates with tumor progression and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 56.
- [12] Draefahl K A, McAndrew C W, Meyer A N, et al. The receptor tyrosine kinase FGFR4 negatively regulates NF-kappaB signaling[J]. *PLoS one*, 2010, 5(12): e144412.
- [13] Roidl A, Foo P, Wong W, et al. The FGFR4 Y367C mutant is a dominant oncogene in MDA-MB453 breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(10): 1543-1552.
- [14] Desnoyers L R, Pai R, Ferrando R E, et al. Targeting FGF19 inhibits tumor growth in colon cancer xenograft and FGF19 transgenic hepatocellular carcinoma models[J]. *Oncogene*, 2008, 27(1): 85-97.
- [15] Shereen E, Ping H, Alan D, et al. Dual inhibition of RET and FGFR4 restrains medullary thyroid cancer cell growth[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1336-1341.

(责任编辑:冉明会)