

EGFR、ALK、p53 蛋白的表达在肺腺癌预后评估中的价值

唐徽, 谭凌峰, 以敏

广西医科大学第四附属医院柳州市工人医院病理科, 广西 柳州 545005

【摘要】 目的 探讨表皮样生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)和 p53 蛋白的表达在肺腺癌预后评估中的临床价值。方法 收集柳州市工人医院 2015 年 5 月至 2017 年 8 月的肺腺癌标本 106 例(肺腺癌组), 肺炎标本 63 例(肺炎组), 采用 SP 法进行免疫组织化学染色, 检测两组标本中 EGFR、ALK、p53 蛋白的阳性表达情况, 分析 EGFR、ALK、p53 蛋白在肺腺癌组织中的阳性表达与肺腺癌临床病理特征的关系及三者之间的相关性。结果 EGFR、ALK 和 p53 蛋白在肺腺癌组中的阳性表达率分别为 57.5%、11.3%、18.9%, 明显高于肺炎组的 9.5%、1.6%、4.8%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); EGFR 在肺腺癌组织中的表达与年龄无显著性相关($P > 0.05$), 但与性别、分化程度、临床分期及淋巴结转移显著相关($P < 0.05$); ALK 和 p53 在肺腺癌组织中的表达与年龄、性别无显著性相关($P > 0.05$), 但与肺腺癌分化程度、临床分期及淋巴结转移显著相关($P < 0.05$); EGFR 与 ALK 在肺腺癌组织中的表达呈负相关($r = -0.356, P < 0.05$), 而 EGFR 与 ALK、p53 在肺腺癌组织中的表达呈正相关($r = 0.317, 0.360, P < 0.05$)。结论 EGFR、ALK 和 p53 蛋白在肺腺癌组织中的阳性表达提示预后不良, 在肺腺癌预后评估中具有重要参考价值, 且三者的表达具有相关性, 可能在肺癌发生发展及转移过程中相互协同、相互调节。

【关键词】 肺腺癌; 预后评估; 表皮生长因子受体; 间变性淋巴瘤激酶; p53

【中图分类号】 R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)07-0821-05

Expression of EGFR, ALK, and p53 proteins in the prognostic evaluation of lung adenocarcinoma. TANG Wei, TAN Ling-feng, YI Min. Liuzhou Workers' Hospital, the Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, Guangxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of expression of epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), and p53 protein in the prognosis assessment of lung adenocarcinoma. **Methods** A total of 106 lung adenocarcinoma samples from Liuzhou Workers' Hospital from May 2015 to August 2017 were collected as the observation group, and 63 pneumonia samples were collected as the control group. Immunohistochemical staining was performed by SP method. The positive expression of EGFR, ALK, and p53 proteins in the two groups of samples were detected, and the relationship between the positive expression of EGFR, ALK, and p53 proteins in lung adenocarcinoma tissues and the clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma and the correlation among the three were analyzed. **Results** The positive expression rates of EGFR, ALK, and p53 proteins in lung adenocarcinoma tissues were 57.5%, 11.3%, 18.9%, respectively, which were significantly higher than 9.5%, 1.6%, 4.8% in pneumonia tissues ($P < 0.05$). The expression of EGFR in lung adenocarcinoma tissues was not significantly correlated with age ($P > 0.05$), but was significantly correlated with gender, differentiation degree, clinical stage, and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The expression of ALK and p53 in lung adenocarcinoma tissues was not significantly correlated with age and gender ($P > 0.05$), but significantly correlated with the differentiation degree, clinical stage, and lymph node metastasis of lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). EGFR was negatively correlated with ALK expression in lung adenocarcinoma tissues ($r = -0.356, P < 0.05$), while EGFR was positively correlated with ALK and p53 expression in lung adenocarcinoma tissues ($r = 0.317, 0.360, P < 0.05$). **Conclusion** The positive expression of EGFR, ALK, and p53 protein in lung adenocarcinoma tissues indicates poor prognosis and has important reference value in the prognosis evaluation of lung adenocarcinoma, and the expressions of the three proteins are correlated, which may coordinate and regulate each other in the development and metastasis of lung cancer.

【Key words】 Lung adenocarcinoma; Prognostic evaluation; Epidermal growth factor receptor (EGFR); Anaplastic lymphoma kinase (ALK); p53

肺癌在当今世界最常见的恶性肿瘤中高居首位, 近几十年来, 随着全球生态环境的恶化, 肺癌的发病率逐年递增, 特别是肺腺癌, 发病率的上升趋势更明

显^[1-2], 严重威胁着全球人类的健康与生命。肺腺癌早期没有明显的临床症状, 发生发展难以预测, 早期肺腺癌多数在体检时发现, 出现症状的肺癌患者大部分

基金项目: 广西自然科学基金(编号: 2014GXNSFBA118200)

通讯作者: 以敏, E-mail: 21480891@qq.com

已经是晚期,预后较差,死亡率高^[3-4]。国内外学者研究了多种与肺癌相关的细胞因子,但有些结果却不太一致,出现这种结果的原因主要是因为样本数量、研究方法的不同以及肿瘤自身所具有的异质性造成的。表皮样生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 HER/erbB 蛋白家族成员之一,编码跨膜酪氨酸激酶,参与细胞的生长与分化等过程^[5]。有研究显示胃癌及乳腺癌中 EGFR 过度表达预示其生存期短、预后较差,且 EGFR 突变与非小细胞肺癌发生发展密切相关,是其主要的致癌基因驱动因子^[6]。因此,检测肺腺癌组织中 EGFR 的表达并分析其与肺腺癌临床病理特征之间的关系有助于了解其在肺癌发生发展中的可能作用机制。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是受体酪氨酸激酶胰岛素受体超家族的成员之一,位于染色体 2P23,其发病机制通常源于染色体的重排。研究发现,部分肺癌患者发生染色体 2P 倒位,使 ALK 基因和棘皮动物微管相关蛋白样基因 EML4 发生融合,从而导致肺癌的发生发展^[7-8]。因此研究并鉴定肺腺癌进程中的关键蛋白 ALK 的表达对肺癌的预后发展及评估十分重要。p53 蛋白原是肿瘤抑制基因 p53 的表达产物,p53 基因的突变或缺失被认为是导致多种肿瘤发生的原因^[9]。很多研究发现 p53 突变与卵巢浆液性肿瘤、乳腺肿瘤、胃肠道肿瘤及呼吸道肿瘤等多种肿瘤的发生、进展、转移以及治疗的耐药性相关,被认为是预后不良的因素^[10]。因此研究肺腺癌发展进程中 p53 蛋白的变化十分直观且重要。本实验通过研究肺腺癌和肺炎组织中 EGFR、ALK 和 p53 的表达差异,EGFR、ALK 和 p53 与肺腺癌临床病理特征的关系及其三者之间的相关性,探讨他们在肺腺癌的发生发展及预后评估中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取柳州市工人医院病理科 2015 年 5 月至 2017 年 8 月的肺腺癌标本 106 例(肺腺癌组),肺炎性病变标本 63 例(肺炎组),所有标本均经病理确诊,均为病理科包埋好的组织石蜡块。肺腺癌组标本中,男性 58 例,女性 48 例;年龄 30~76 岁,其中 ≥ 60 岁 51 例, <60 岁 55 例;高分化腺癌 33 例,中低分化腺癌 73 例;无淋巴结转移 60 例,有淋巴结转移 46 例;临床分期为 I+II 期者 43 例, III+IV 期者 63 例。

1.2 试剂及方法 采用 SP 法进行免疫组织化学

染色,操作过程包括切片、烤片脱蜡、脱水、灭活内源性过氧化物酶、抗原修复、抗体孵化、DAB 显色、复染、封片等,以 PBS 液代替一抗作阴性对照。EGFR 抗体、p53 抗体及 SP 试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。ALK 抗体检测试剂盒购自罗氏公司,采用增强 DAB 检测试剂盒和增强扩增试剂盒染色。

1.3 结果判读 在光学显微镜下对 EGFR、ALK 和 p53 蛋白的表达情况进行判读,EGFR 蛋白表达判读标准如下:根据肿瘤细胞染色的强弱程度评分,不着色计 0 分,浅黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分;根据肿瘤细胞阳性百分比计分,肿瘤细胞阳性率 <10% 计 0 分, 10%~40% 计 1 分, 41%~70% 计 2 分, >70% 计 3 分,按着色强度和肿瘤细胞阳性百分比两项得分相乘划分为两组:阴性为 0~4 分,阳性表达为 6~9 分。ALK 抗体的表达根据着色的强弱程度判读:肿瘤细胞存在很强的颗粒状胞浆染色(任何百分比的阳性肿瘤细胞)为阳性,肿瘤细胞内不存在强颗粒状胞浆染色为阴性。p53 抗体的表达根据着色的强弱程度及百分比判读:淡黄色或棕黄色强弱不等着色且阳性细胞率 <60% 为阴性,棕黄色或棕褐色一致性着色且阳性细胞率 >60% 为阳性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 相关分析;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组标本中的 EGFR、ALK 和 p53 表达水平比较 EGFR 在肺腺癌的阳性表达在癌细胞胞膜或浆,呈棕褐色;ALK 在肺腺癌中的阳性表达在癌细胞胞浆,呈颗粒状的棕褐色强着色;p53 在肺腺癌中的阳性表达在细胞核,呈一致性的棕褐色强染色。EGFR、ALK 和 p53 在肺腺癌组织中的阳性表达率均高于肺炎组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1 和图 1。

2.2 肺癌组织中 EGFR、ALK 和 p53 的表达与临床病理特征的关系 EGFR 在肺腺癌组织中的表达与年龄无显著性相关($P > 0.05$),但与性别、分化程度、临床分期及淋巴结转移显著相关,在女性、中低分化、临床分期为 III~IV 期及有淋巴结转移的肺腺癌组织中 EGFR 的阳性表达率高于男性、高分化、临床分期为 I~II 期及淋巴结无转移的肺腺癌组织,两者差异有统计学意义($P < 0.05$);ALK 和 p53 在肺腺癌组织中的表达与年龄、性别无显著性相关($P > 0.05$),但与肺腺癌分

表 1 两组标本中的 EGFR、ALK 和 p53 表达水平比较[例(%)]

组别	例数	EGFR		ALK		p53	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
肺腺癌组	106	45 (42.5)	61 (57.5)	94 (88.7)	12 (11.3)	86 (81.1)	20 (18.9)
肺炎组	63	57 (90.5)	6 (9.5)	62 (98.4)	1 (1.6)	60 (95.2)	3 (4.8)
χ^2 值		38.086		5.272		6.687	
P 值		<0.05		<0.05		<0.05	

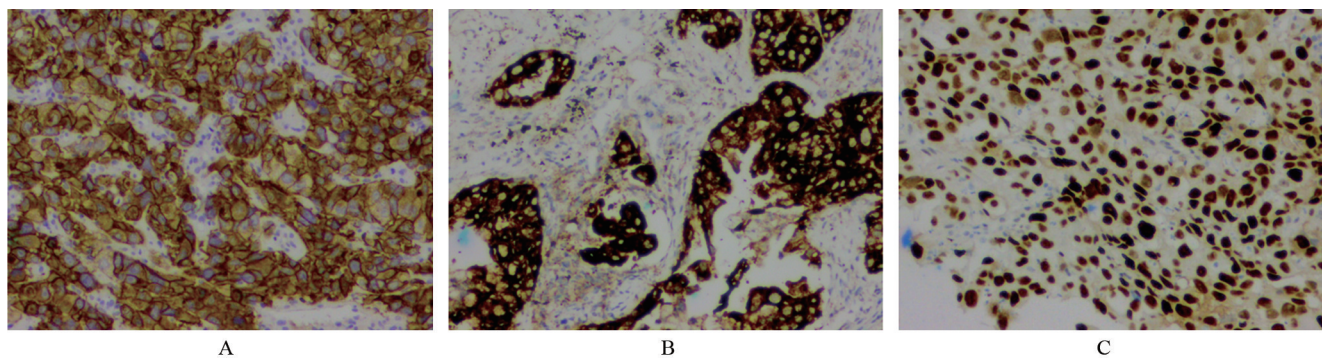


图 1 EGFR、ALK 和 p53 在肺腺癌组织中的阳性表达(×100)

注: A, EGFR 在肺腺癌组织中的阳性表达; B, ALK 在肺腺癌组织中的阳性表达; C, p53 在肺腺癌组织中的阳性表达。

化程度、临床分期及淋巴结转移显著相关,在中低分化、临床分期为 III~IV 期及有淋巴结转移的肺腺癌组织中,ALK、p53 的阳性表达率高于高分化、临床分期为 I~II 期及淋巴结无转移的肺腺癌组织,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2~表 4。

表 2 EGFR 的表达与肺腺癌不同临床病理特征的关系(例)

指标	例数	EGFR		χ^2 值	P 值
		阴性(n=45)	阳性(n=61)		
性别				20.174	<0.05
男	58	36	22		
女	48	9	39		
年龄(岁)				0.019	0.891
≥60	51	22	29		
<60	55	23	32		
分化程度				39.941	<0.05
高分化	45	35	10		
中低分化	61	10	51		
临床分期				39.941	<0.05
I~II 期	43	25	18		
III~IV 期	63	20	43		
淋巴结转移				4.272	<0.05
无	60	35	25		
有	46	10	36		

表 3 ALK 的表达与肺腺癌不同临床病理特征的关系(例)

指标	例数	ALK		χ^2 值	P 值
		阴性(n=94)	阳性(n=12)		
性别				0.071	0.789
男	58	51	7		
女	48	43	5		
年龄(岁)				0.019	0.890
≥60	51	45	6		
<60	55	49	6		
分化程度				4.969	<0.05
高分化	45	44	1		
中低分化	61	50	11		
临床分期				4.421	<0.05
I~II 期	43	42	1		
III~IV 期	63	52	11		
淋巴结转移				8.050	<0.05
无	60	59	1		
有	46	35	11		

表 4 p53 的表达与肺腺癌不同临床病理特征的关系(例)

指标	例数	p53		χ^2 值	P 值
		阴性(n=86)	阳性(n=20)		
性别				0.278	0.598
男	58	46	12		
女	48	40	8		
年龄(岁)				0.096	0.757
≥60	51	42	9		
<60	55	44	11		
分化程度				9.053	<0.05
高分化	45	43	2		
中低分化	61	43	18		
临床分期				5.440	<0.05
I~II 期	43	40	3		
III~IV 期	63	46	17		
淋巴结转移				11.672	<0.05
无	60	56	4		
有	46	30	16		

2.3 EGFR、ALK 和 p53 在肺腺癌组织中表达的相关性

经 Spearman 等级相关分析,EGFR 和 ALK 在肺腺癌组织中的表达呈负相关($P < 0.05$)。EGFR 和 p53 在肺腺癌组织中的表达呈正相关($P < 0.05$)。ALK 和 p53 在肺腺癌组织中的表达呈正相关($P < 0.05$),见表 5~表 7。

表 5 EGFR 与 ALK 在肺腺癌组织中的表达及两者的相关性(例)

EGFR	ALK		合计	r 值	P 值
	阳性	阴性			
阳性	1	60	61	-0.356	<0.05
阴性	11	34	45		
合计	12	94	106		

表 6 EGFR 与 p53 在肺腺癌组织中的表达及两者的相关性(例)

EGFR	p53		合计	r 值	P 值
	阳性	阴性			
阳性	18	43	61	0.317	<0.05
阴性	2	43	45		
合计	20	86	106		

表 7 ALK 与 p53 在肺腺癌组织中的表达及两者的相关性(例)

ALK	p53		合计	r 值	P 值
	阳性	阴性			
阳性	7	5	12	0.360	<0.05
阴性	13	81	94		
合计	20	86	106		

3 讨论

我国的肺癌发病率及死亡率近年来增长较快,且治愈率较低。国内外学者在肺癌的发生发展机制及其药物治疗等方面做了大量研究,表明肺癌的发生发展是一个涉及多因素多因子的复杂过程。找到影响肺癌预后的突变基因,评估这些突变基因对肺癌预后的意义,并针对这些突变基因找到有效的靶向治疗药物十分重要。

EGFR 是一个分子量为 170 kDa 的跨膜糖蛋白,其被配体激活后与许多恶性肿瘤的发生发展及预后密切相关。大量研究表明 EGFR 的过表达及其基因突变在肺癌、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、结直肠癌及胶质瘤等肿瘤的发生发展及转移中发挥重要作用,与肿瘤预后和化疗药物的敏感性相关^[11-12]。本实验结果显示,在肺腺癌组织中 EGFR 的阳性表达率显著高于肺炎组织,且与肺腺癌的分化程度、临床分期及淋巴结转移密切相关,在中低分化、临床分期为中晚期和有淋巴结转移的肺腺癌组织中 EGFR 的阳性表达率明显增高。提示 EGFR 的表达与肺腺癌的预后关系密切,其阳性表达随肺腺癌的恶性程度增加而增加,可作为预后不良的参考指标。在不吸烟或少吸烟的女性肺腺癌患者中 EGFR 基因突变比男性患者更常见。本实验结果同样显示,女性患者肺腺癌组织中 EGFR 的阳性表达率明显高于男性患者,进一步证实了这一结论。

ALK 是一种 I 型膜糖蛋白,正常仅在神经系统中低水平表达,当其发生基因重排或基因融合后,与肺非小细胞癌、间变性大细胞淋巴瘤、炎症性肌纤维母细胞肿瘤等多种肿瘤的发生发展密切相关,被认为是这些肿瘤的主要致瘤驱动基因之一。非小细胞肺癌患者染色体的异位可使 ALK 基因与 EML4 基因发生融合,EML4-ALK 融合基因具有催化活性,被认为是导致非小细胞肺癌发生发展的重要原因,且 ALK 基因与 EML4 基因发生融合的肺癌患者相较其他分子类型肺癌预后更差^[13-15]。p53 基因定位于 17 号染色体,当其发生激活或缺失突变后,变成促进肿瘤发生发展的癌基因,与多种肿瘤的发生发展相关,可作为肿瘤预后的指标之一^[16]。有研究显示,ALK 与 p53 同时突变的肺癌患者比 ALK 与 p53 单突变的肺癌患者预后更差^[17]。本实验结果显示,ALK 和 p53 在肺腺癌组织中的阳性表达率明显高于肺炎组织,且与患者分化程度、临床分期及淋巴结转移密切相关,在中低分化、临床分期为中晚期及有淋巴结转移的肺腺癌组织中 ALK 和 p53 的阳性表达率明显增高,且 ALK 和 p53 双阳性的均为临床分期为中晚期且有淋巴结转移的肺腺癌患者,提示 ALK 和 p53 的阳性表达率会随着肺癌的严重程度增加而增高,揭示 ALK 和 p53 的表达与肺腺癌的预后转归可能正向关联,且证实了 ALK 与 p53

同时突变的肺癌患者比 ALK 与 p53 单突变的肺癌患者预后更差。

对于 EGFR、ALK 和 p53 在肺腺癌中表达的相关性,目前研究结果不太一致,有研究认为 EGFR 突变肺腺癌和 ALK 阳性肺腺癌是两种相对独立的、发病机制不同的肺腺癌的分子亚型^[18]。本实验结果显示,EGFR 和 ALK 在肺腺癌组织中的表达呈负相关,推测 EGFR 和 ALK 可能通过激活不同的信号通路导致肺腺癌的发生发展,两条通路之间可能具有拮抗作用。EGFR 和 p53 在肺腺癌中的阳性表达呈正相关,ALK 和 p53 在肺腺癌中的阳性表达呈正相关。推测 EGFR、ALK 与 p53 在肺腺癌的发生发展及转移中可能具有协同作用,共同促进肺腺癌的发生发展及转移。

综上所述,EGFR、ALK 和 p53 在肺腺癌中的表达均高于肺炎组织,且与肺腺癌的严重程度呈正向关联,EGFR、ALK 和 p53 的阳性表达提示预后不良,在肺腺癌预后评估中具有重要参考价值,且三者的表达具有相关性,可能在肺癌发生发展及转移过程中相互协同、相互调节。针对这些蛋白的表达评估肺腺癌患者的预后,有选择性的使用靶向治疗药物,对肺腺癌患者的治疗及预后评估具有重要意义。

参考文献

- RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ Á, TORRES-DURÁN M, BARROS-DI-OS JM, et al. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review [J]. Cancer Lett, 2018, 426(10): 57-62.
- OSUOHA CA, CALLAHAN KE, PONCE CP, et al. Disparities in lung cancer survival and receipt of surgical treatment [J]. Lung Cancer, 2018, 122: 54-59.
- MAO Q, JIANG F, YIN R, et al. Interplay between the lung microbiome and lung cancer [J]. Cancer Lett, 2018, 415: 40-48.
- HO JC, LEUNG CC. Management of co-existent tuberculosis and lung cancer [J]. Lung Cancer, 2018, 122: 83-87.
- LINARDOU H, KOTOULA V, KOUVATSEAS G, et al. Genotyping KRAS and eGFR mutations in greek patients with non-small-cell lung cancer: incidence, significance and implications for treatment [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2019, 16(6): 531-541.
- ITO M, CODONY-SERVAT C, CODONY-SERVAT J, et al. Targeting PKC α -PAK1 signaling pathways in EGFR and KRAS mutant adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma [J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 137.
- DEL VALLE MFF, CHANG AY. Real world experience on treatment, outcome and toxicity of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase positive advanced non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(9): 3864-3873.
- LIU X, LIN XJ, WANG CP, et al. Association between smoking and p53 mutation in lung cancer: a meta-analysis [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014, 26(1): 18-24.
- KONG LH, MURATA MM, DIGMAN MA. Absence of REV3L promotes p53-regulated cancer cell metabolism in cisplatin-treated lung carcinoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(1): 199-204.
- ZHANG Z, WANG H, DING Q, et al. The tumor suppressor p53 regulates autophagosomal and lysosomal biogenesis in lung cancer cells

瑞格列奈联合甘精胰岛素 对 T2DM 患者 HbA1c 及 24Hu-TP 水平的影响

唐改如,李循昌

核工业四一七医院内二科,陕西 西安 710600

【摘要】 **目的** 探究瑞格列奈联合甘精胰岛素对 2 型糖尿病(T2DM)患者糖化血红蛋白(HbA1c)及 24 h 尿蛋白定量(24Hu-TP)水平的影响。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月核工业四一七医院收治的 T2DM 患者 102 例为研究对象,按照随机数表法分为观察组和对照组各 51 例。对照组在常规治疗基础上行瑞格列奈药物治疗,观察组在对照组的基础上联合甘精胰岛素治疗,两组患者均治疗 3 个月。比较两组患者的疗效,以及治疗前后的 HbA1c 水平、HbA1c 达标率和 24Hu-TP 水平。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为 92.16%,明显高于对照组的 76.47%,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 1、2、3 个月后,观察组患者的 HbA1c 水平分别为(8.21±1.56)%、(7.15±1.40)%、(6.11±1.32)%,对照组分别为(8.87±1.54)%、(8.05±1.48)%、(7.02±1.45)%,两组治疗后 HbA1c 的时点、组间、时点与组间的交互差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗 1、2、3 个月后,观察组患者的 24Hu-TP 水平分别为(326.14±13.78) mg、(212.87±11.69) mg、(119.26±10.78) mg,对照组分别为(386.25±13.64) mg、(268.15±12.58) mg、(178.24±10.59) mg,两组治疗后 24Hu-TP 的时点、组间、时点与组间的交互差异均具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗后 HbA1c<7.0%的达标率为 84.31%,略高于对照组的 72.55%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 瑞格列奈联合甘精胰岛素可有效改善 T2DM 患者的 HbA1c 水平,减少 T2DM 患者低血糖发生率,且对降低 T2DM 患者 24Hu-TP 水平具有积极意义。

【关键词】 2 型糖尿病;瑞格列奈;甘精胰岛素;糖化血红蛋白;24 小时尿蛋白定量

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)07—0825—04

Effect of repaglinide combined with insulin glargine on HbA1c and 24Hu-TP levels in patients with type 2 diabetes mellitus. TANG Gai-ru, LI Xuan-chang. Second Department of Internal Medicine, 417 Hospital of Nuclear Industry, Xi'an 710600, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of repaglinide combined with insulin glycine on HbA1c level and 24-hour urinary protein (24Hu-TP) level in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 102 T2DM patients admitted to 417 Hospital of Nuclear Industry from March 2017 to March 2019 were selected as study subjects, which were divided into the observation group and the control group according to the random number table, with 51 patients in each group. The control group was treated with repaglinide on the basis of conventional treatment, and the observation group was treated with insulin glargine on the basis of the control group. Both groups were

通讯作者:唐改如, E-mail:328128282@qq.com

- by targeting transcription factor EB [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 1055-1060.
- [11] LIU X, FENG C, LIU J, et al. The importance of EGFR as a biomarker in molecular apocrine breast cancer [J]. Hum Pathol, 2018, 77(7): 1-10.
- [12] JIAO XD, QIN BD, YOU P, et al. The prognostic value of Tp53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer, an analysis based on cBioPortal data base [J]. Lung Cancer, 2018, 123(2): 70-75.
- [13] LEVACQ D, D'HAENE N, DE WIND R, et al. Histological transformation of ALK rearranged adenocarcinoma into small cell lung cancer: a new mechanism of resistance to ALK inhibitors [J]. Lung Cancer, 2016, 102: 38-41.
- [14] VANDERLAAN PA, RANGACHARI D, MAJID A, et al. Tumor biomarker testing in non-small-cell lung cancer: A decade of change [J]. Lung Cancer, 2018, 116: 90-95.
- [15] KAGE H, KOHSAKA S, SHINOZAKI-USHIKU A, et al. Spontaneous transformation from EGFR and ALK wild-type lung adenocarcinoma to neuroendocrine carcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(7): e126-e128.
- [16] LI P, LV X, ZHANG Z, et al. S100A6/miR193a regulates the proliferation, invasion, migration and angiogenesis of lung cancer cells through the p53 acetylation [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 4634-4649.
- [17] COSTA DB. Tp53 mutations are predictive and prognostic when co-occurring with ALK rearrangements in lung cancer [J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2028-2030.
- [18] GAINOR JF, VARGHESE AM, OU SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(15): 4273-4281.

(收稿日期:2019-10-09)