

10.3779/j.issn.1009-3419.2005.01.05

· 临床研究 ·

# 非小细胞肺癌中的 STAT3 和 ras-MAPK 信号通路

张真发 马建群 张林

**【摘要】** 背景与目的 生化及遗传学研究提示 ras 蛋白在细胞增殖分化信号从激活的跨膜受体传递到下游蛋白激酶的过程中起重要作用。本研究拟探讨信号传导转录活化成员 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和有丝分裂激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, ras-MAPK) 信号传导通路中的 ras 和 p38 在非小细胞肺癌中的表达, 研究 STAT3 与 ras 和 p38 的关系。方法 选取 42 例手术切除非小细胞肺癌标本, 包括癌组织和癌旁肺组织, 应用 Western blot 检测癌组织和癌旁肺组织的 ras、p38 及 STAT3 蛋白含量; RT-PCR 方法检测 ras 不同表达的癌组织中 p38 和 STAT3 mRNA 含量; 应用免疫荧光观察 p38 和 STAT3 在癌组织和癌旁肺组织中的分布差异。结果 ras、p38 及 STAT3 在癌组织中蛋白相对含量为 0.6012、0.6724、0.5119, 癌旁肺组织中为 0.2793、0.3071、0.1917, 癌组织中的表达均明显高于癌旁肺组织 ( $P < 0.01$ ); 在 ras 蛋白含量高于平均值的肺癌组织中, p38 及 STAT3 蛋白表达量为 0.7624 和 0.6262, mRNA 含量为 1.0309 和 1.0538, 均明显高于 ras 蛋白含量低于平均值的肺癌组织 (0.4715 和 0.2569; 0.6569 和 0.3437,  $P < 0.01$ )。ras 的表达与 p38 和 STAT3 均明显相关 (相关系数分别为 0.809 和 0.842,  $P < 0.01$ )。p38 的表达与 STAT3 明显相关 (相关系数为 0.829,  $P < 0.01$ )。结论 在非小细胞肺癌发生发展中, STAT3 和 ras-MAPK 信号传导通路的一些因子异常表达。它们本身也存在相互作用。

**【关键词】** 非小细胞肺癌 ras p38 STAT3

**【中图分类号】** R734.2

**STAT3 and ras-MAPK signal transduction pathway in non-small cell lung cancer** ZHANG Zhenfa\*, MA Jianqun, ZHANG Lin. \* The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shen Yang, Liaoning 110001, P. R. China

Corresponding author: MA Jianqun

**【Abstract】 Background and objective** Biochemical and genetic researches suggest that ras protein plays an important role in transduction process of cell proliferation differentiation signals from activated transmembrane receptors to substream protein kinases. This study is to explore the expression of ras, p38, both of which are members of MAPK (mitogen activated protein kinases) signal transduction pathway, and STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) in non-small cell lung cancer, and the association among them. **Methods** Forty-two resected lung cancer and paracancerous lung tissue samples were used to determine the protein expression of ras, p38 and STAT3 with Western blot, the mRNA expression of p38 and STAT3 in lung cancer tissues of various ras protein expression with RT-PCR. The location of p38 and STAT3 in lung cancer tissues was revealed with immunofluorescent staining. **Results** The relative protein expressions of ras, p38 and STAT3 were 0.6012, 0.6724, 0.5119 in cancer tissues, and 0.2793, 0.3071, 0.1917 in paracancerous lung tissues, respectively ( $P < 0.01$ ). The protein and mRNA expressions of p38 and STAT3 (0.7624 and 0.6262; 1.0309 and 1.0538) in cancer tissues with higher ras protein expression were remarkably higher than those with lower ras protein expression (0.4715 and 0.2569; 0.6569 and 0.3437,  $P < 0.01$ ). There was a significant correlation between the expression of ras, p38 and STAT3 (correlation coefficient: 0.809 and 0.842,  $P < 0.01$ ), and so was the p38 and STAT3 (correlation coefficient: 0.829,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Abnormal expressions of STAT3 and some factors of ras-MAPK signal transduction pathway exist in the oncogenesis and development of non-small cell lung cancer, and many of them may have crosstalk.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer ras p38 STAT3

ras 基因在细胞中有重要作用,生化及遗传学研究提示 ras 蛋白在细胞增殖分化信号从激活的跨膜受体传递到下游蛋白激酶的过程中起重要作用<sup>[1]</sup>。ras 蛋白信号传导途径为:细胞外信号 - ras - Raf (MAPKKK) - MEK (MAPK/ERK kinase, MAPKK) - ERK/MAPK<sup>[2]</sup>, MAPK 由一组由相对分子量为 40 000 ~ 60 000 的丝氨酸/苏氨酸激酶构成,包含细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinases, ERK)、JNK( $\epsilon$ -jun NH<sub>2</sub>-terminal kinases)、p38 等亚族。MAPK 被激活后可转入细胞核内,进而磷酸化激活一些转录因子。在肿瘤转化、生长及恶性演变过程中起重要作用的一些生长因子及其受体,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等都是 MAPK 发挥作用的<sup>[3]</sup>。非受体性蛋白酪氨酸激酶超家族中的 jauns 激酶家族 JAK (Janus kinase) 及信号传导转录活化家族 STATs (signal transducer and activator of transcription) 等是细胞对干扰素(interferon, IFN) 等细胞因子反应的一些基本蛋白分子,称 JAK-STAT 途径。这些细胞因子激活 JAK, 后者磷酸化 STAT, 活化后的 STAT 移位到细胞核, 与特定的 DNA 元件结合, 发挥其生物活性。STAT 家族有 STAT 1 ~ 7 成员组成, 其中 STAT1 和 STAT3 的组织分布最广, 而 STAT3 和 STAT5 在肿瘤的发生发展中起重要作用<sup>[4]</sup>, STAT3 的异常活化可以促进细胞的分化增殖, 抑制细胞的凋亡, 导致肿瘤的产生<sup>[5]</sup>。目前研究发现 STAT 可能是 MAPK 的天然底物之一, 细胞中可能存在着 MAPK-STAT 这一信号传导的旁路或调节方式<sup>[5]</sup>。我们于 2003 年 3 月开始研究了非小细胞肺癌(NSCLC) 中 ras 蛋白是否能够调节 STAT3 的表达, 分析了 p38 与 STAT3 的相关性, 以探讨 ras-MAPK 和 JAK-STAT 信号传导通路的关系, 及其在非小细胞肺癌发生发展中所起的作用, 以期为非小细胞肺癌的诊治找到新的靶点。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取中国医科大学胸外科 2002 年 11 ~ 12 月共 42 例 NSCLC 手术患者, 其中男性 31 例, 女性 11 例, 年龄 34 ~ 75 岁。术后病理证实鳞癌 27 例, 腺癌 14 例, 腺鳞癌 1 例; 期 16 例, 期 11 例, 期 15 例; 高分化癌 10 例, 中分化癌 19 例, 低分化癌 13 例。肿瘤均为单发, 所有患者术前未经放、化疗等辅助治疗。手术切取肿瘤组织及癌旁肺组织, 立即放入液氮中, 然后转入 -70 °C 冰箱中保存。

## 1.2 方法

**1.2.1 Western blot** 分别裂解癌旁肺组织和癌组织, 加入 RIPA 缓冲液(buffer), 冰上孵育。考马斯亮蓝法测定蛋白质浓度。按每个电泳孔道加入 50  $\mu$ g 蛋白混合样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜。先后加入一抗(兔抗人, p38 为 Santa Cruz 公司分装产品, 1 500 稀释; STAT3 和 ras 为广州博士得公司产品, 1 200 稀释)和二抗(羊抗兔, Santa Cruz 公司产品, 1 5000 稀释)进行杂交。行显色反应, 暗室内曝光, 显影。Bandleader 软件分析各电泳条带的蛋白量与  $\beta$ -actin 蛋白含量的比值, 计算相对量。

**1.2.2 RT-PCR** 切取少量癌组织及癌旁肺组织, TRIZOL 试剂提取总 RNA, 行反转录及 PCR。反转录体系: 2  $\mu$ g 总 RNA 加入引物, 1  $\mu$ l 5  $\times$ buffer, 0.5  $\mu$ l dNTP, 0.25  $\mu$ l RNA 酶抑制剂。PCR 体系: 5  $\mu$ l 反转录产物加入 2  $\mu$ l 10  $\times$ buffer, 0.8  $\mu$ l 上游引物, 0.8  $\mu$ l 下游引物, 0.2  $\mu$ l Taq 酶, 16.2  $\mu$ l ddH<sub>2</sub>O。p38 (340 bp) 上游引物: 5'-GATGAAATGACAGGC-TACG3', 下游引物: 5'-CAAGCATCTTCTCCAG-CA-3'; STAT3 (468 bp) 上游引物: 5'-GAGGCAT-TCGGAAAGTAT-3', 下游引物: 5'-TCACCCACAT-TCACTCA TT-3';  $\beta$ -actin (540 bp) 上游引物: 5'-GTGGGCCGCTCTAGGCACCAA-3', 下游引物: 5'-CTCTTTGATGTCACGCACGATTC-3'。行 PCR 扩增, 扩增产物行琼脂糖凝胶电泳, 自动成像系统照相, Bandleader 软件分析各条带 mRNA 含量与  $\beta$ -actin mRNA 含量的比值, 计算相对量。

**1.2.3 免疫荧光** 冰冻组织切片行 4% 甲醛固定, Triton X-100 透化, 依次加入一抗(同 Western blot) 及荧光二抗(Santa Cruz 公司分装产品, 1 200 稀释), 甘油封片, 荧光显微镜观察。

**1.3 统计学方法** 相对量用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验,  $P < 0.01$  为有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 不同组织中 ras、p38 和 STAT3 的表达水平** Western 分析显示在 42 例肺癌患者中, ras、p38 和 STAT3 在癌组织中表达的量为 0.6012  $\pm$  0.2357、0.6724  $\pm$  0.2354、0.5119  $\pm$  0.2501, 癌旁肺组织的量为 0.2793  $\pm$  0.1937、0.3071  $\pm$  0.2169、0.1917  $\pm$  0.1093, 癌组织中的含量明显高于癌旁肺组织(*t* 值分别为 6.838、7.396 和 7.579,  $P$  值均  $< 0.01$ ) (图 1)。

**2.2 在 ras 不同表达的肺癌组织中 p38 和 STAT3 的表达** 在 ras 较高表达(含量高于平均值)的肺癌组织

中,Western 分析显示 p38 和 STAT3 的含量分别为  $0.7624 \pm 0.1889$  和  $0.6262 \pm 0.1994$ ,均高于 ras 表达较低的肺癌组织 ( $0.4715 \pm 0.2068$  和  $0.2569 \pm 0.1435$ ) ( $t$  值分别为 4.483 和 5.999,  $P < 0.01$ )。RT-PCR 实验显示在 ras 较高表达的肺癌组织中,p38 和 STAT3 的 mRNA 含量分别为  $1.0309 \pm 0.2159$  和  $1.0538 \pm 0.3086$ ,均高于 ras 表达较低的肺癌组织 ( $0.6569 \pm 0.1606$  和  $0.4377 \pm 0.1794$ ) ( $t$  值分别为 5.577 和 6.683,  $P < 0.01$ ) (图 2)。

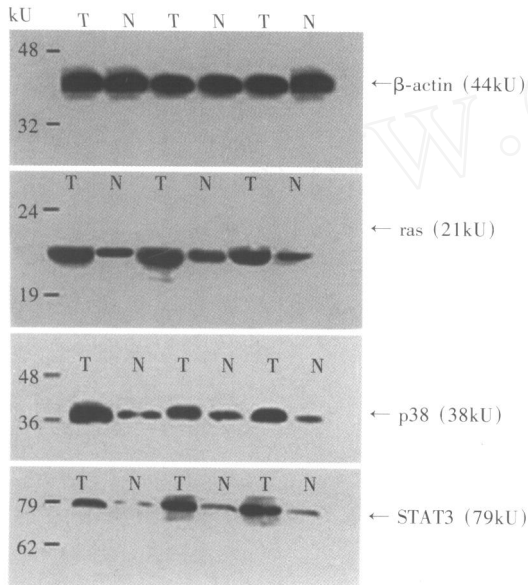


图 1 Western blot 显示  $\beta$ -actin、ras、p38 和 STAT3 在肺癌(T)和癌旁肺组织(N)中的表达

Fig 1 Expression of  $\beta$ -actin, ras, p38 and STAT3 in lung cancer (T) and paracancerous lung tissues (N) by Western blot

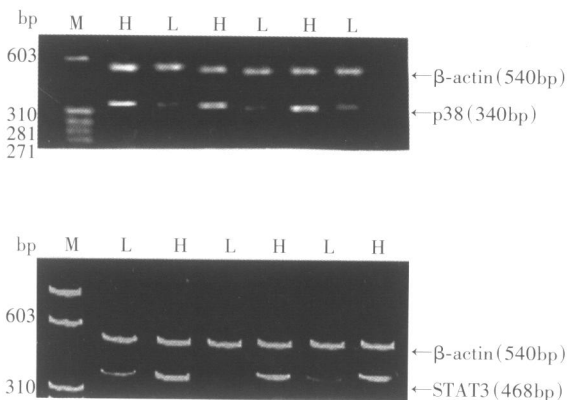


图 2 RT-PCR 显示 ras 不同表达的肺癌组织中 p38 和 STAT3 的 mRNA 表达(H:高表达;L:低表达)

Fig 2 Expression of p38 and STAT3 in lung cancer tissues with different ras expression by RT-PCR (H: high expression; L: low expression)

### 2.3 肺癌组织中 ras、p38 和 STAT3 的相关性检查

ras 与 p38 和 STAT3 具有相关性,其相关系数分别为 0.809 和 0.842 ( $P < 0.01$ )。p38 和 STAT3 亦明显相关,相关系数为 0.829 ( $P < 0.01$ )。STAT3 与 p38 的表达呈正相关,STAT3 的表达随 p38 表达的增高而增高。

### 2.4 p38 和 STAT3 在癌组织和癌旁肺组织中的分布差异

免疫荧光检查显示在肺癌组织中,p38 和 STAT3 主要表达于细胞核。而在癌旁肺组织中,二者在细胞浆中表达较多(图 3)。

## 3 讨论

肿瘤的发生发展与细胞内信号传导通路的异常有关。MAPK 是 ras-MAPK 信号传导通路的核心,激活的 MAPK 将信号传递到细胞核内,使核内许多转录因子如 jun、fos、myc 的某些氨基酸残基磷酸化而活化,促进和调节细胞生长和分化有关的基因的表达<sup>[6]</sup>。Huncharek 等<sup>[7]</sup>分析了 881 个 NSCLC 患者的 2 年生存率,发现 k-ras 基因突变与 NSCLC 生存率较低有关。Greenberg 等<sup>[8]</sup>发现 p38 在肺癌组织中活性增高,认为该通路对肺癌的形成和发展可能起作用。这与本组的结果相符合。JAK-STAT 信号传导通路异常与肿瘤的关系日益受到重视。在 STAT 家族中,STAT3 分布较广,且与肿瘤关系密切<sup>[9]</sup>。本实验通过 Western 分析发现,STAT3 在肺癌组织中含量增高,表明 STAT3 对于肺癌的发生发展可能起着很重要的作用。这与 Seki 等<sup>[10]</sup>结果一致。本实验进一步行免疫荧光检查发现在肺癌组织中,p38 和 STAT3 主要位于细胞核,而在癌旁肺组织中主要表达于细胞浆,表明二者在肺癌的发生中,可能从细胞浆移位到细胞核,发挥转录因子的作用。

ras-MAPK 通路和 JAK-STAT 通路是细胞内两条重要的信号传导通路。研究认为,MAPK 可能处于调节这两条途径的关键位置,两个信号传导通路可能存在着相互作用<sup>[10, 11]</sup>。本组实验研究了在 ras 较高表达的肺癌中,p38 和 STAT3 的蛋白表达量均高于 ras 表达较低的肺癌组织。进一步行 RT-PCR 实验,发现 ras 促进二者的基因表达,表明 ras 对 p38 和 STAT3 起着正向调节作用。目前也有一些报道认为,在某些刺激因素作用下,既有 MAPK 通路的激活,也有 STAT3 的激活。Cao 等<sup>[11]</sup>研究发现 Leptin 诱导激活 p38 和 ERK1、ERK2 的作用中有 JAK 的参与。Choi 等<sup>[12]</sup>发现在红藻氨酸诱导癫痫情况下,STATs 快速而持续地激活,而 p42/p44 MAPK 快速而短暂地



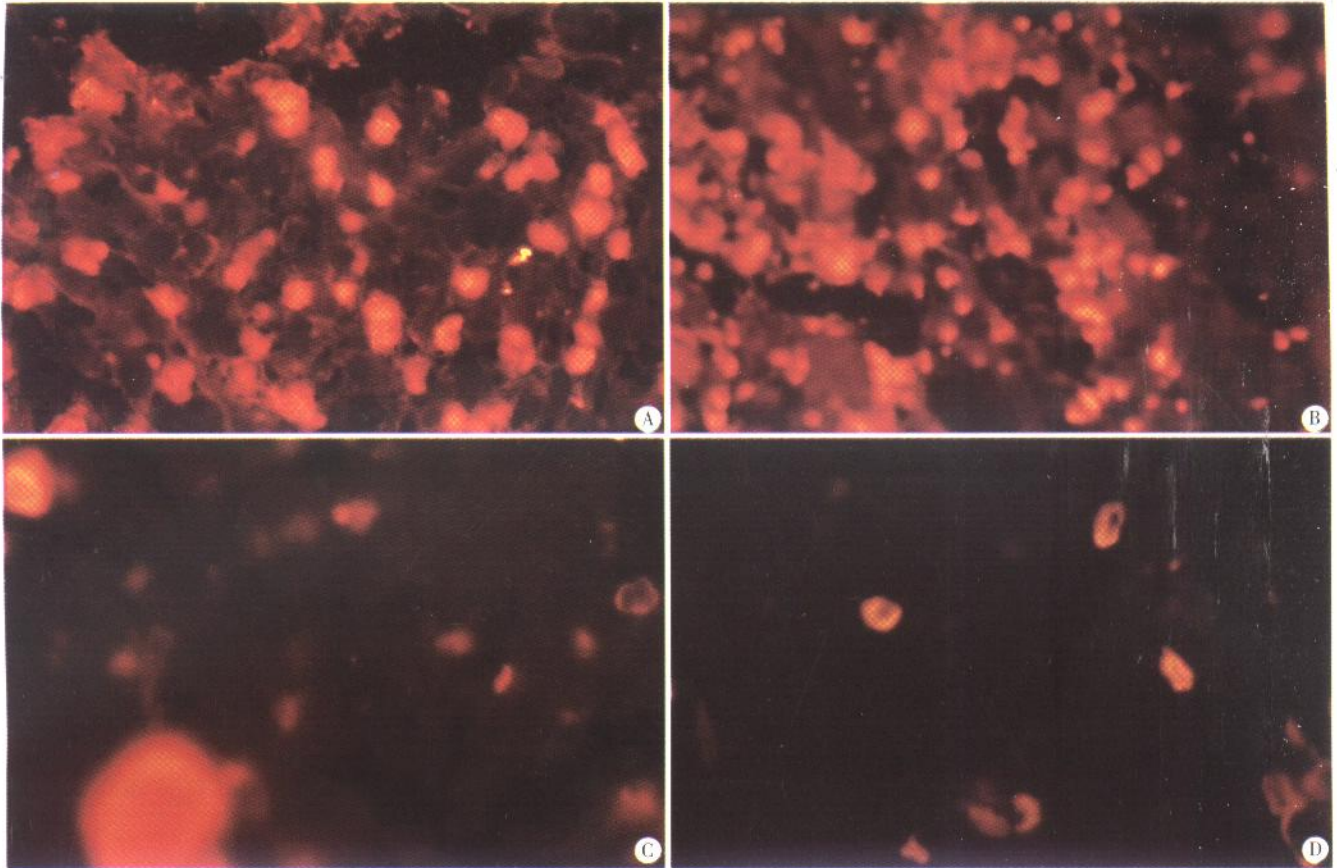


图 3 免疫荧光检查显示 p38 和 STAT3 在肺癌组织和癌旁肺组织中的表达

A : p38 在肺癌组织中的表达 ; B : STAT3 在肺癌组织中的表达 ; C : p38 在癌旁肺组织中的表达 ; D : p38 在癌旁肺组织中的表达

Fig 3 Expression of p38 and STAT3 in lung cancer and paracancerous lung tissues by immunofluorescent

A : expression of p38 in lung cancer tissues ; B : expression of STAT3 in lung cancer tissues ; C : expression of p38 in paracancerous lung tissues ; D : expression of STAT3 in paracancerous lung tissues

激活。De Vos 等<sup>[13]</sup>发现 JAK2 的抑制剂 AG490 能抑制细胞增生,同时 JAK2、ERK2、STAT3 的活性也受抑制,表明 JAK 对于 MAPK 和 STAT 都有相关性。本实验在 NSCLC 中发现 ras 对 STAT3 有正向调节作用,p38 和 STAT3 也存在正相关,表明 ras 通路的因子与 STAT3 的表达有密切联系。

总之,本研究结果表明细胞中两大信号传导通路 ras-MAPK 和 JAK-STAT 信号传导通路可能有着复杂的联系,因为各信号传导通路中的不同组分相互作用,作用机制复杂,这对于针对肿瘤细胞内信号通路的治疗带来一定的难度,需要更深一步的研究。

参 考 文 献

1 Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res*, 1992, 52 (9 Suppl) 2665s-2669s.

2 Avruch J, Khokhlatchev A, Kyriakis JM, et al. Ras activation of the Raf kinase: tyrosine kinase recruitment of the MAP kinase cascade. *Recent Prog Horm Res*, 2001, 56 127-155.

3 Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*, 2002, 298(5600) 1911-1912.

4 Chakraborty A, Tweardy DJ. Stat3 and G-CSF-induced myeloid differentiation. *Leuk Lymphoma*, 1998, 30(5-6) 433-442.

5 Hoey T, Grusby MJ. STATs as mediators of cytokine-induced response. *Adv Immunol*, 1999, 71 145-162.

6 McKenna WG, Muschel RJ, Gupta AK, et al. The RAS signal transduction pathway and its role in radiation sensitivity. *Oncogene*, 2003, 22(37) 5866-5875.

7 Huncharek M, Muscat J, Gschwind JF. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis*, 1999, 20(8) 1507-1510.

8 Greenberg AK, Basu S, Hu J, et al. Selective p38 activation in human non-small cell lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26 (5) 558-564.

9 Turkson J, Ryan D, Kim JS, et al. Phosphotyrosyl peptides block Stat3-mediated DNA binding activity, gene regulation, and cell transformation. *J Biol Chem*, 2001, 276(48) 45443-45455. *Epub* 2001 Sep 28.

- man lung cancer tissues and suppression of oncogenic growth by JAB and dominant negative STAT3. *Int J Oncol*, 2004, 24(4) 931-934.
- 11 Cao Q, Mak KM, Ren C, et al. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-dependant MAPK pathways. *J Biol Chem*, 2004, 279(6) 4292-4304. Epub 2003 Nov 18.
- 12 Choi JS, Kim SY, Park HJ, et al. Upregulation of gp130 and differential activation of STAT and p42/44 MAPK in the rat hippocampus following kainic acid-induced seizures. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 119(1) 10-18.
- 13 De Vos J, Jourdan M, Tarte K, et al. JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells. *Br J Haematol*, 2000, 109(4) 823-828.

(收稿:2003-10-10 修回:2004-01-15)

(本文编辑 张世雯)

## · 病例报告 ·

## 原发性纵隔精原细胞瘤重复肺鳞癌一例报告

杨晓滨 李桃源 聂惠玲

【中图分类号】R730.26

原发性纵隔精原细胞瘤是极为罕见的性腺外生殖细胞恶性肿瘤。我院胸外科于 1999 年 9 月成功地手术切除一例,但治愈 3 年后又发现右肺上叶及气管内鳞癌,现报告如下。

患者 男性,64 岁,因发热、咳嗽、胸闷、气短 2 个月于 1999 年 8 月 28 日入院。入院前曾行抗炎治疗症状无明显好转。查体:颜面轻度肿胀,颈静脉怒张,睾丸正常。X 线胸片示右上纵隔旁见直径约 5.0 cm 向肺野突出的半圆形阴影,边缘欠规则,密度均匀一致。CT 检查见中纵隔内有一约 7 cm × 5 cm × 5 cm 软组织肿块影,将气管向左后方推移,上腔静脉向前方移位,注药增强后见上腔静脉与肿瘤紧密相连,且被挤压扭曲导致管腔狭窄。术前诊断为纵隔肿瘤。于同年 9 月 7 日行右侧剖胸探查术,术中见右上纵隔有一大小约 7 cm × 8 cm × 6 cm 的肿瘤,质地坚硬,无完整包膜,与右肺上叶粘连,易分离,前方侵犯上腔静脉,形成严重浸润粘连。手术先切开右上纵隔胸膜,分离肿瘤后部,切断奇静脉,分离基底部,深达主动脉弓下。为了避免撕破上腔静脉,将小部分肿瘤残留于腔静脉上,使肿瘤离体。在视野显露良好后,游离上腔静脉,用无创血管钳阻断上腔静脉,将有肿瘤残留的腔静脉壁切除,从后方剖开奇静脉,剪成面积约

5 cm × 2 cm 的补片,用连续外翻缝合法将奇静脉补片缝合于腔静脉缺损处。术中阻断上腔静脉约 25 min。缝合满意,上腔静脉缺损修补处无漏血及狭窄。术后无并发症,恢复顺利。术后病理诊断:右前上纵隔精原细胞瘤,侵犯上腔静脉壁及右无名静脉壁,无纵隔淋巴结转移。术后行化疗 1 个周期,加速器照射右上纵隔 60 Gy。随访 2 年余,未见复发及转移。但在 2002 年 10 月患者再次出现胸闷、气短、刺激性咳嗽及咯血痰,X 线检查见右肺上叶有 3 cm × 4 cm 肿块影,螺旋 CT 见气管内肿瘤。纤维支气管镜检查见气管下段右侧壁有长约 1.0 cm 菜花样肿物,累及隆凸前壁及右侧气管膜部,使气管下段不能进镜,病理活检示低分化鳞癌。在随后的治疗中,虽然经过多次化疗,并且反复应用 Co<sup>60</sup> 后装照射,但只能使病变得到暂时控制,而不能阻止其进展,气管狭窄程度逐渐加重,在 2003 年 5 月患者死于呼吸功能衰竭。

讨论 自 Friedman 于 1951 年首次报告原发性纵隔精原细胞瘤以来,至今国外文献报告不过二百多例,国内文献报告更少。原发性纵隔精原细胞瘤主要包括精原细胞瘤、胚胎细胞瘤、原发绒癌及卵黄囊瘤,仅占纵隔肿瘤的 1%,其来源与原始生殖细胞胚胎发育过程有关。对该病例的性腺做连续病理切片检查,未发现隐性或微小瘤灶,反复检查睾丸也未发现病灶,而且睾丸肿瘤很少发生纵隔转移,证

明该患者并非性腺生殖细胞肿瘤的转移。

原发性纵隔生殖细胞肿瘤的术前诊断非常困难,病变早期多无症状,当肿瘤增大,器官受累,可出现压迫症状,当经血行或淋巴道发生广泛转移时,可出现相应症状。本例因压迫上腔静脉而出现上腔静脉综合症的表现,压迫气管导致咳嗽与气短。X 线检查则多显示为纵隔占位性病变,一般位于前纵隔中线偏一侧,向肺内突出,呈半圆形或分叶状,由于缺乏特异性,常被误诊为纵隔其他肿瘤,因此其诊断多由术后病理确认。

生殖细胞肿瘤的倍增时间较短,因此手术切除加放疗和化疗是其主要的治疗手段。该病例接受了根治性手术,术后又行化疗和放疗,理应获得长期生存,但术后 3 年又在纵隔肿瘤附近的肺叶及气管发生了重复癌——低分化肺鳞癌。发生肺重复癌的危险因素,除了吸烟、家庭遗传,机体免疫缺陷之外,还有放射线直接损伤作用,这类患者一般有一个相当长的潜伏期,有放疗史,第二癌发生在照射野内。本病例就是在照射野内发生的第二原发癌,因此是否进行术后巩固放疗确实是值得探讨的问题,近来有主张用卡铂化疗预防术后的转移和复发,可达到和放疗一样的效果,并且可避免放疗后长期潜在的副作用,使患者获得长期生存。

(收稿:2004-08-13 修回:2004-12-07)

(本文编辑 张世雯)

作者单位:116021 大连市第五人民医院胸外科(杨晓滨、李桃源),病理科(聂惠玲)(通讯作者:杨晓滨, E-mail:xybyang@mail.dlptt.ln.cn)