

超声造影参数联合血清 FGF23 和 FGFR1 水平检测对乳腺癌的临床诊断价值研究

荣 鹿, 周 敏, 于鲁欣, 吕 娟, 万 静 (新疆维吾尔自治区人民医院超声科, 乌鲁木齐 830002)

摘要: **目的** 探讨超声造影参数联合血清成纤维细胞生长因子-23 (fibroblast growth factor-23, FGF23) 和成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 在诊断乳腺癌的临床应用价值。**方法** 选择 2020 年 8 月~2022 年 6 月在新疆维吾尔自治区人民医院就诊的 87 例乳腺癌患者作为观察对象 (恶性组), 选取同期 90 例乳腺良性病变患者作为良性组, 分析两组观察对象超声造影参数, 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 FGF23 和 FGFR1 表达水平, Pearson 法分析乳腺癌患者血清 FGF23 和 FGFR1 水平与超声造影参数的相关性, ROC 曲线分析超声造影参数、血清 FGF23 和 FGFR1 对乳腺癌的诊断价值。**结果** 与良性组比较, 恶性组的超声造影峰值强度 (peak intensity, PI) (15.36 ± 3.47 dB vs 12.54 ± 2.83 dB)、曲线下面积 (area under curve, AUC) (382.69 ± 90.51 dB/s vs 262.95 ± 75.34 dB/s) 及血清 FGF23 (119.28 ± 26.41 pg/ml vs 86.41 ± 20.35 pg/ml), FGFR1 (11.36 ± 3.42 ng/mL vs 7.24 ± 2.26 ng/mL) 水平升高, 达峰时间 (time to peak, TTP) (18.46 ± 4.31 s vs 24.23 ± 5.25 s) 降低, 差异均有统计学意义 ($t=5.934 \sim 9.579$, 均 $P=0.000$)。相关性分析显示, 乳腺癌患者血清 FGF23 水平与 PI, AUC 呈正相关 ($r=0.493, 0.561$, 均 $P=0.000$), 与 TTP 呈负相关 ($r=-0.572, P=0.000$); 血清 FGFR1 水平与 PI, AUC 呈正相关 ($r=0.603, 0.491$, 均 $P=0.000$), 与 TTP 呈负相关 ($r=-0.545, P=0.000$)。超声造影参数联合血清 FGF23 和 FGFR1 诊断乳腺癌的曲线下面积为 0.971, 联合诊断效能明显高于单独诊断, 差异均有统计学意义 ($Z=6.478, 5.558, 4.839, 4.780, 4.943$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 超声造影参数联合血清 FGF23 和 FGFR1 对乳腺癌具有较高诊断价值, 可为乳腺癌的临床诊治提供参考。

关键词: 超声造影; 成纤维细胞生长因子-23; 成纤维细胞生长因子受体 1; 乳腺癌

中图分类号: R737.9; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-185-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.035

Clinical Diagnostic Value of Contrast-enhanced Ultrasound Parameters Combined with Serum FGF23 and FGFR1 Levels in Breast Cancer

RONG Lu, ZHOU Min, YU Luxin, LÜ Juan, WAN Jing

(Department of Ultrasound, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830002, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum fibroblast growth factor-23 (FGF23) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) in the diagnosis of breast cancer. **Methods** From August 2020 to June 2022, 87 breast cancer patients who were treated in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital were regarded as observation objects (malignant group), 90 patients with benign breast lesions during the same period were regarded as the benign group and the contrast-enhanced ultrasound parameters of observation objects in the two groups were analyzed. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of serum FGF23 and FGFR1, Pearson method was applied to analyze the correlation between serum FGF23 and FGFR1 levels and contrast-enhanced ultrasound parameters in breast cancer patients. ROC curves were applied to analyze the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound parameters, serum FGF23, and FGFR1 for breast cancer. **Results** Compared with the benign group, the values of contrast-enhanced ultrasound peak intensity (PI) (15.36 ± 3.47 dB vs 12.54 ± 2.83 dB), area under curve (AUC) (382.69 ± 90.51 dB/s vs 262.95 ± 75.34 dB/s), serum FGF23 (119.28 ± 26.41 pg/ml vs 86.41 ± 20.35 pg/ml) and FGFR1 (11.36 ± 3.42 ng/ml vs 7.24 ± 2.26 ng/ml) levels in the malignant group were increased, while time to peak (TTP) (18.46 ± 4.31 s vs 24.23 ± 5.25 s) was decreased, with statistical significance ($t=5.934 \sim 9.579$, all $P=0.000$). Correlation analysis showed that serum FGF23 level in breast cancer patients were positively correlated with PI and AUC ($r=0.493, 0.561$, all $P=0.000$), and negatively correlated with TTP ($r=-0.572, P=0.000$). Serum FGFR1 level was positively correlated with PI and AUC ($r=0.603, 0.491$, all $P=0.000$), and negatively correlated with TTP ($r=-0.545, P=0.000$). The AUC of contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum

作者简介: 荣鹿 (1979-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 浅表器官超声诊断, E-mail: ronglu1979@163.com。

通讯作者: 万静 (1979-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 浅表器官超声诊断, E-mail: xunpu731795@163.com。

FGF23 and FGFR1 in the diagnosis of breast cancer was 0.971, and the combined diagnostic efficiency was obviously higher than that of single diagnosis ($Z=6.478, 5.558, 4.839, 4.780, 4.943$, all $P<0.05$). **Conclusion** The contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum FGF23 and FGFR1 have high diagnostic value for breast cancer, and can provide reference for the clinical diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound; fibroblast growth factor-23; fibroblast growth factor receptor 1; breast cancer

近年来,我国乳腺癌发病率和死亡率分别位列肿瘤第1位和第4位,由此引起的负担日益加重。我国女性乳腺腺体偏小、致密型腺体多见,超声造影技术成为乳腺疾病首选的影像学检查方法^[1-2]。新生血管的生成可加快肿瘤的生长与转移,促进肿瘤恶性进展,超声造影技术对血流具有高敏感性,可显示微小血管灌注状态,为肿瘤的诊断提供可靠依据^[3]。近年来多有超声造影参数联合血清标志物用于评估肿瘤治疗效果及肿瘤诊断可提高诊断效能的报道^[4]。成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF23)参与肿瘤血管形成,在恶性肿瘤中分泌可引起骨软化症或致癌性低磷性骨软化症,研究显示,在乳腺癌转移灶中 FGF23 表达水平升高^[5]。成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)可参与调节肿瘤细胞增殖、血管生成等,在乳腺癌等多种肿瘤中高表达,成为肿瘤的治疗靶点^[6]。研究显示,在三阴乳腺癌中,FGFR1 高表达,且与 TNM 分期、淋巴转移、微血管密度水平相关^[7]。但目前关于超声造影参数联合 FGF23、FGFR1 诊断乳腺癌的研究较少,因此本研究探讨超声造影参数联合血清 FGF23、FGFR1 检测对乳腺癌的诊断价值,旨在为乳腺癌的诊治提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2020年8月~2022年6月在新疆维吾尔自治区人民医院就诊的87例乳腺癌患者作为观察对象(恶性组),均为女性,年龄36~72(53.20 ± 12.50)岁,病理类型:浸润性导管癌54例,乳头状癌15例,浸润性小叶癌12例,髓样癌4例,乳腺肉瘤2例。选取同期90例乳腺良性病变患者作为良性组,均为女性,年龄32~74(52.8 ± 12.72)岁,病理类型:导管内乳头状瘤17例,乳腺纤维瘤32例,乳腺腺病19例,乳腺增生8例,良性分叶状瘤9例,乳腺囊肿5例。纳入标准:①恶性组符合乳腺癌诊断标准^[8],且经病理学诊断证实;②单侧病灶,均行超声造影检查,无手术、放化疗等治疗史;③良性组经病理学诊断证实。排除标准:①伴有其他类型恶性肿瘤或转移复发者;②并发其他乳腺弥漫性病变者;③心肝肾功能不全者;④临床资料不全者。本研究经本院伦理委员会批准,伦理批号2020-0722。

1.2 仪器与试剂 LOGIQ E9 超声诊断仪(美

国GE公司),法国声科声蓝E超诊断仪(上海聚慕医疗器械有限公司),人FGF23(货号:EH3058)和人FGFR1(货号:EH0715)ELISA试剂盒武汉菲恩生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 超声造影检查:采用LOGIQ E9超声诊断仪和法国声科声蓝E超诊断仪,探头频率3~9MHz,机械指数为0.06~0.08,造影剂为注射用六氟化硫冻干粉。患者采取仰卧位,充分暴露双乳及腋下,先常规超声检查患者的肿瘤位置、大小、形态、回声、肿瘤数目及血流情况,选取病灶最佳切面切入造影状态,用5ml生理盐水稀释六氟化硫粉末,经肘静脉推注造影剂2.4ml,随后注入生理盐水5.0ml冲管,观察病灶造影声像图情况并记录,动态图像存储时间为2min。使用Philips QLab定量分析软件对图像进行分析,选取乳腺癌病灶及正常区域作为感兴趣区,获取时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),记录达峰时间(time to peak, TTP)、峰值强度(peak intensity, PI)、曲线下面积(area under curve, AUC)等。

1.3.2 酶联免疫吸附法(enzymelinked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中FGF23和FGFR1水平:采集患者入院后治疗前清晨空腹静脉血5ml,离心机以3000r/min,离心半径为10cm,离心20min后采集血清,-80℃冰箱保存待检。采用ELISA方法检测血清FGF23和FGFR1水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0进行统计学分析。经正态分布检验,计量资料均符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson法分析乳腺癌患者血清FGF23和FGFR1水平与超声造影参数的相关性;ROC曲线分析超声造影参数、血清FGF23和FGFR1对乳腺癌的诊断价值,ROC曲线下面积比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者超声造影参数比较 见表1。恶性组的超声造影PI(15.36 ± 3.41 dB vs 12.54 ± 2.83 dB)和AUC(382.69 ± 90.51 dB/s vs 262.95 ± 75.34 dB/s)高于良性组,TTP低于良性组(18.46 ± 4.31 s vs 24.23 ± 5.25 s),差异有统计学意义($t=5.934, 9.579, 7.977$,均 $P=0.000$)。

2.2 两组患者血清 FGF23 和 FGFR1 水平比较 恶性组患者血清 FGF23 ($t=119.28 \pm 26.41 \text{ pg/ml}$ vs $86.41 \pm 20.35 \text{ pg/ml}$) 和 FGFR1 ($11.36 \pm 3.42 \text{ ng/ml}$ vs $7.24 \pm 2.26 \text{ ng/ml}$) 水平高于良性组, 差异有统计学意义 ($t=9.294, 9.486$, 均 $P=0.000$)。

2.3 乳腺癌患者血清 FGF23 和 FGFR1 水平与超声造影参数的相关性 相关性分析显示, 乳腺癌患者血清 FGF23, FGFR1 水平与 PI, AUC 呈正相关 ($r=0.493, 0.561; 0.603, 0.491$, 均 $P=0.000$), 与 TTP 呈负相关 ($r=-0.572, -0.545$, 均 $P=0.000$)。

2.4 超声造影参数、血清 FGF23 和 FGFR1 对乳腺癌的诊断价值 见表 1, 图 1。超声造影参数联合血清 FGF23, FGFR1 诊断乳腺癌的 ROC 曲线下面积为 0.971, 联合诊断效能明显高于单独诊断, 差异有统计学意义 ($Z=6.478, 5.558, 4.839, 4.780, 4.943$, 均 $P < 0.05$)。

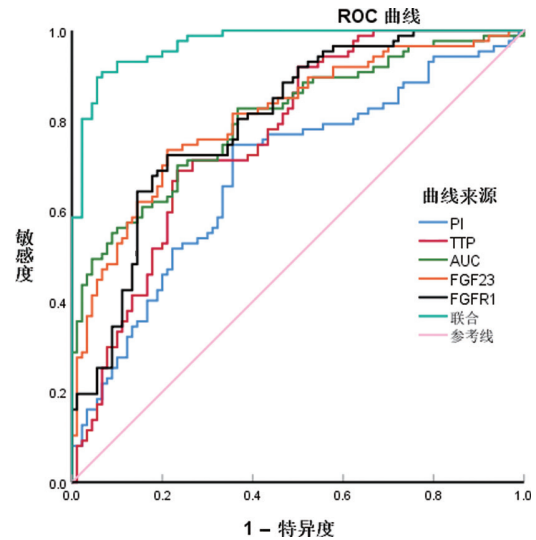


图 1 超声造影参数联合血清 FGF23, FGFR1 对乳腺癌的诊断价值

表 1 超声造影参数、血清 FGF23 和 FGFR1 对乳腺癌的诊断效能分析

项目	AUC	95%CI	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
PI	0.685	0.612~0.753	13.09 dB	74.71	64.44	0.391
TTP	0.766	0.697~0.827	21.14 s	68.97	76.67	0.456
AUC	0.806	0.740~0.861	338.99 dB/s	70.11	76.67	0.467
FGF23	0.808	0.742~0.863	102.19 pg/ml	73.56	78.89	0.524
FGFR1	0.801	0.737~0.857	10.22 ng/ml	72.41	78.89	0.513
联合诊断	0.971	0.934~0.990	-	90.80	83.33	0.841

3 讨论

乳腺癌的发病率在女性恶性肿瘤中占 23%，是女性癌症病死第二大原因，该病发生较为隐匿，多数患者确诊时已至中晚期，患者预后较差，死亡率较高，因此有效诊断乳腺癌，并给予及时治疗，对于改善患者预后具有重要意义^[9-10]。

报道显示，新血管生成发生在肿瘤内形态学改变前，尤其是恶性肿瘤，细胞生长速度较快，对氧气、糖类等营养物质需求增多，生成大量血管以满足自身的需求，新血管生成与肿瘤的侵袭与转移密切相关，因此监测血管生成情况有助于肿瘤的早期诊断^[11]。超声造影技术具有无创、操作简便等优势，可用于肿瘤的早期筛查。超声造影可动态观察病变血流灌注情况，清晰地反映乳腺肿瘤组织新生畸形血管的数量、直径及肿瘤深度等，尤其对低流速、微小血管具有较高敏感性，可为鉴别肿瘤的性质、术后复发转移提供依据^[12]。超声造影 TIC 中 PI 可反映血管阻力与微血管密度，AUC 可反映病灶组织血流灌注及通透，恶性肿瘤血管密度更高，且血管通透性高，血管壁较薄，超声造影显示 PI 越高，TTP 越短^[13]。本研究结果显示，恶性组的超声造

影 PI 和 AUC 较良性组高，TTP 较良性组低，提示乳腺癌组织中血流灌注更多，与报道结果类似^[13]，与肿瘤特性相符。本研究还显示超声造影参数 PI，TTP 和 AUC 截断值为 13.09 dB，21.14s 和 338.99 dB/s 时，诊断乳腺癌的曲线下面积分别为 0.685，0.766，0.806，敏感度与特异度均不高，表明超声造影技术在诊断上仍存在一定的局限性。

报道显示，超声造影参数联合血清标志物可提高对肿瘤的诊断效能^[14]。FGF23 是成纤维细胞生长因子家族成员，在乳腺、胃、肝或肌肉等组织中均可观察到其表达。FGF23 通过肾脏和维生素 D 的反馈回路在磷酸盐稳态中起着至关重要的作用，在多发骨髓瘤与前列腺癌中表达水平升高，在乳腺癌中，FGF23 水平升高可引起骨软化症^[15-16]。研究表明，在胃癌组织中 FGF23 高表达，且与 Ki-67 增殖指数具有正相关性，体外实验研究显示，FGF23 可促进胃癌细胞增殖与侵袭^[17]。QUINTELA-FANDINO 等^[18]通过观察乳腺癌患者血浆 FGF23 变化水平来评估肿瘤药物治疗效果安全性，本研究结果显示，乳腺癌恶性组患者血清 FGF23 高表达，且与造影参数 PI，TTP 和 AUC 显著相关，提示造影参数的

变化可能预示着血清 FGF23 水平的变化,分析其可能的原因,FGF23 表达高的肿瘤中血管增长快速,造影参数可客观地反映肿瘤恶性程度。ROC 曲线分析显示,FGF23 可作为诊断乳腺癌的血清指标之一,但单独应用的敏感度、特异度和曲线下面积均较低,临床应用需联合超声造影参数或其他血清指标,以提高诊断效能。

FGFR1 属于酪氨酸激酶受体家族成员,通过诱导促有丝分裂调节肿瘤细胞增殖、分化、迁移、上皮间质转化和血管生成,研究表明,FGFR1 在乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃癌等多种肿瘤中表达升高,抑制 FGFR1 表达可显著抑制肿瘤细胞周期及细胞增殖^[19-20]。研究发现,检测外周血中 FGFR1 水平可用于肿瘤诊断、临床疗效评定及患者预后评估^[21-22]。FGFR1 的致癌作用通常是基因组异常的结果,如基因扩增、激活突变、基因融合,或通过失调的自分泌/旁分泌信号传导,涉及 FGF 配体^[23]。在雌激素受体阳性乳腺癌中,FGFR1 过表达与抗雌激素治疗耐药有关^[24]。本研究结果显示,恶性组患者血清 FGFR1 水平较良性组高,且与造影参数有一定联系,提示超声造影检查和血清 FGFR1 水平检测共同进行,可能更有利于鉴别乳腺良恶性病变。通过绘制 ROC 曲线并分析,发现 FGFR1 单独诊断乳腺癌的效能较低,而超声造影参数联合血清 FGF23,FGFR1 水平诊断乳腺癌的 AUC 为 0.971,高于超声造影参数、FGF23 和 FGFR1 单独检测,具有较高的诊断效能,提示超声造影参数联合血清 FGF23,FGFR1 可提高乳腺癌的诊断效能,有一定临床应用价值,临床可考虑在超声造影的基础上进行血清因子 FGF23,FGFR1 检测,联合诊断乳腺癌,提高准确率。

综上所述,超声造影参数联合血清 FGF23,FGFR1 对乳腺癌具有较高诊断价值,可为乳腺癌的临床诊治提供参考。但本研究纳入的样本量有限,超声造影参数联合血清 FGF23,FGFR1 对乳腺癌诊断价值的准确性有待验证,仍需将来纳入更多的样本量,以获得更科学的结论。

参考文献:

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国乳腺癌筛查与早期诊断指南 [J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(4): 363-372.
China Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Screening and early diagnosis of breast cancer in China: a practice guideline [J]. China Oncology, 2022, 32(4): 363-372.
- [2] ROSSI L, MAZZARA C, PAGANI O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women [J]. Current Treatment Options in Oncology, 2019, 20(12): 86.
- [3] RIX A, PIEPENBROCK M, FLEGE B, et al. Effects of contrast-enhanced ultrasound treatment on neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Theranostics, 2021, 11(19): 9557-9570.
- [4] 姚礼忠, 南玉奎, 张志强, 等. 超声造影参数联合血清微小核糖核酸 -206 水平在激素敏感性转移性前列腺癌患者新辅助化疗效果评估中的应用 [J]. 中国性科学, 2022, 31(5): 1-4.
YAO Lizhong, NAN Yukui, ZHANG Zhiqiang, et al. Contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum miR-206 level in evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2022, 31(5): 1-4.
- [5] YOKOYAMA A, HASEGAWA T, HIRAGA T, et al. Altered immunolocalization of FGF23 in murine femora metastasized with human breast carcinoma MDA-MB-231 cells [J]. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2021, 39(5): 810-823.
- [6] LIN Yan, LIN Fengkang, ANUCHAPREEDA S, et al. Effect of miR-133b on progression and cisplatin resistance of triple-negative breast cancer through FGFR1-Wnt- β -catenin axis [J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(6): 5969-5984.
- [7] 徐超, 韩正祥, 周雷, 等. 三阴性乳腺癌组织中 FGFR1 蛋白水平及 Ki67 表达与微血管密度的关系分析 [J]. 实用老年医学, 2021, 35(8): 833-836.
XU Chao, HAN Zhengxiang, ZHOU Lei, et al. Relationship of FGFR1 protein level and Ki67 expression with microvessel density in triple negative breast cancer tissue [J]. Practical Geriatrics, 2021, 35(8): 833-836.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2019 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
China Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Guidelines and specifications for diagnosis and treatment of breast cancer of China Anti Cancer Association (2019 version) [J]. China Oncology, 2019, 29(8): 609-680.
- [9] 刘晓鑫, 白春峡, 伏玉. 乳腺癌组织 MAL2 和 IGF-1R 蛋白表达与病理特征及预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 43-46, 68.
LIU Xiaoxin, BAI Chunxia, FU Yu. Expression of MAL2 and IGF-1R protein in breast cancer and its correlation with pathological features and prognosis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 43-46, 68.
- [10] 欧阳航, 陈德波, 骆时木, 等. 乳腺癌晚期患者循环肿瘤细胞表型 Vimentin mRNA 与 AKT1 mRNA 水平表达对临床疗效评估的价值研究 [J]. 现代检验医

- 学杂志, 2021, 36(5): 73-76, 82.
- OUYANG Hang, CHEN Debo, LUO Shimu, et al. Value of circulating tumor cell phenotype Vimentin mRNA and AKT1 mRNA expression in the evaluation of clinical efficacy in patients with advanced breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 73-76, 82.
- [11] 鲍志国, 杜森, 周青, 等. DWI 表观扩散系数与乳腺癌病理特征、微血管生成的关系分析 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(10): 62-65.
- BAO Zhiguo, DU Sen, ZHOU Qing, et al. Analysis of relationship between apparent diffusion coefficient of DWI and pathological features and microangiogenesis of breast cancer[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2020, 18(10): 62-65.
- [12] CHEN Jing, LI Chunxiao, SHAO Sihui, et al. The association between conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound appearances and pathological features in small breast cancer[J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2022, 80(4): 413-422.
- [13] 李梅, 郑绥丽, 刘楚. 超声造影 TIC 定量参数在乳腺癌分期早期诊断中的应用 [J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 388-390, 394.
- LI Mei, ZHENG Suili, LIU Chu. Application value of TIC quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in the early diagnosis of clinical staging of breast cancer[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2022, 50(3): 388-390, 394.
- [14] 马艳红, 阮青青, 梁志, 等. 超声造影定量参数联合血清微小 RNA-139-5p, 微小 RNA-15a 检测在卵巢浆液性囊腺癌病人中应用价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26(1): 94-98.
- MA Yanhong, RUAN Qingqing, LIANG Zhi, et al. Value and significance of the quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound combined with the detection of serum microRNA-139-5p and microRNA-15a in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2022, 26(1): 94-98.
- [15] EWENDT F, FEGER M, FÖLLER M. Role of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and α Klotho in cancer [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020, 8: 601006.
- [16] ABRAMSON M, GLEZERMAN I G, SRINIVASAN M, et al. Hypophosphatemia and FGF23 tumor-induced osteomalacia in two cases of metastatic breast cancer[J]. Clinical Nephrology, 2021, 95(2): 104-111.
- [17] 黄秋晗, 姚雷, 相娜娜, 等. 成纤维细胞生长因子 23 在胃癌中的表达及作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(4): 751-754.
- HUANG Qiuhan, YAO Lei, XIANG Nana, et al. Expression and function of fibroblast growth factor 23 in gastric cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19(4): 751-754.
- [18] QUINTELA-FANDINO M, APALA J V, MALON D, et al. Nintedanib plus letrozole in early breast cancer: a phase 0/I pharmacodynamic, pharmacokinetic, and safety clinical trial of combined FGFR1 and aromatase inhibition[J]. Breast Cancer Research, 2019, 21(1): 69.
- [19] 周昕, 牛恺文, 邓泽义. FGFR1 对头颈部鳞状细胞癌细胞增殖和凋亡影响机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(9): 635-643.
- ZHOU Xin, NIU Kaiwen, DENG Zeyi. Effect of FGFR1 on cell proliferation and apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2022, 29(9): 635-643.
- [20] JIANG Jing, LIN Hui, SHI Shenghong, et al. Hsa_circRNA_0000518 facilitates breast cancer development via regulation of the miR-326/FGFR1 axis[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(11): 3181-3192.
- [21] 杨斌, 管建, 姜娟娟. 非小细胞肺癌患者血清中纤维母细胞生长因子受体表达意义及其与血清肿瘤标志物的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 229-234.
- YANG Bin, GUAN Jian, JIANG Juanjuan. The expression of fibroblast growth factor receptor in serum of patients with lung cancer and its correlation with serum tumor markers[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(2): 229-234.
- [22] 穆珺玉, 李杰慧, 秦瑶, 等. 血清骨桥蛋白、胸苷激酶 1、成纤维细胞生长因子受体 4 与局部晚期宫颈癌患者新辅助化疗疗效的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18): 3504-3508.
- MU Junyu, LI Jiehui, QIN Yao, et al. Relationship study between serum osteopontin, thymidine kinase 1, fibroblast growth factor receptor 4 and neoadjuvant chemotherapy in patients with local advanced cervical cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(18): 3504-3508.
- [23] SERVETTO A, KOLLIPARA R, FORMISANO L, et al. Nuclear FGFR1 regulates gene transcription and promotes antiestrogen resistance in ER+ breast cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2021, 27(15): 4379-4396.
- [24] DRAGO J Z, FORMISANO L, JURIC D, et al. FGFR1 amplification mediates endocrine resistance but retains TORC sensitivity in metastatic hormone receptor-positive (HR+) breast cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2019, 25(21): 6443-6451.

收稿日期: 2022-12-12

修回日期: 2023-05-10