



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.013
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.013
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1596-1601.

· 基础研究 ·

TGF- α 与 EGFR 在继发性甲状旁腺功能亢进症腺体组织中的表达及意义

朱珠¹, 陶庆松², 嵇振岭²

(1. 江苏省苏州科技城医院 普通外科, 江苏 苏州 215000; 2. 东南大学附属中大医院 普外二科, 江苏 南京 210000)

摘要

目的: 探讨转化生长因子 α (TGF- α) 与表皮生长因子受体 (EGFR) 在继发性甲状旁腺功能亢进症 (SHPT) 患者甲状旁腺腺体组织中的表达及意义。

方法: 收集 36 例 SHPT 组织标本以及 7 例正常甲状旁腺组织标本, HE 染色区分弥漫性增生和结节性增生甲状旁腺, 用免疫组化法检测所有甲状旁腺组织中 TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 的表达, 并分析 TGF- α 、EGFR 表达与 SHPT 患者临床病理因素的关系。

结果: 36 例 SHPT 中弥漫性增生 17 例, 结节性增生 19 例, 甲状旁腺的增生类型与患者的年龄、性别、透析时间、术前甲状旁腺激素水平、血钙、血磷、钙磷乘积、血清白蛋白、血红蛋白、尿素氮、肌酐和碱性磷酸酶水平均无明显关系 (均 $P>0.05$), TGF- α 、EGFR、Ki-67 的表达在正常甲状旁腺组织、弥漫性增生甲状旁腺组织、结节性增生甲状旁腺组织中均依次明显升高 (均 $P<0.05$)。

结论: TGF- α 与 EGFR 在 SHPT 患者腺体组织中表达增高, 且与甲状旁腺细胞的增生方式密切相关。

关键词

甲状旁腺功能亢进症, 继发性; 转化生长因子 α ; 受体, 表皮生长因子
中图分类号: R653.3

Expressions of EGFR and TGF- α in parathyroid gland tissue of patients with secondary hyperparathyroidism and their significance

ZHU Zhu¹, TAO Qingsong², JI Zhenling²

(1. Department of General Surgery, Suzhou Science and Technology Town Hospital, Suzhou 215000, China; 2. Department of General Surgery, Affiliated Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210000, China)

Abstract

Objective: To investigate the expressions of transforming growth factor α (TGF- α) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in the parathyroid gland tissue of patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) and their significance.

Methods: The tissue specimens of parathyroid gland tissue from 36 SHPT patients and 7 healthy subjects were collected. The parathyroid gland tissues with diffuse hyperplasia or nodular hyperplasia were distinguished by HE staining, the protein expressions of TGF- α , EGFR and Ki-67 in all the parathyroid gland tissues were determined by immunohistochemical staining, and the relations of TGF- α and EGFR expressions with the clinicopathologic

收稿日期: 2016-08-30; 修订日期: 2016-10-20。

作者简介: 朱珠, 江苏省苏州科技城医院住院医师, 主要从事继发性甲状旁腺功能亢进方面的研究。

通信作者: 陶庆松, Email: tqsl23zhuzhu@163.com

factors of SHPT patients were analyzed.

Results: Of the 36 SHPT patients, the parathyroid gland presented diffuse hyperplasia in 17 cases and nodular hyperplasia in 19 cases. The types of hyperplasia showed no significant relation with the clinicopathologic factors that included age, gender, dialysis time, preoperative parathyroid hormone level, blood levels of calcium and phosphate, calcium-phosphate product, albumin, hemoglobin, blood urea nitrogen, creatinine and alkaline phosphatase of the patients (all $P>0.05$). All expressions of TGF- α , EGFR and Ki-67 were significantly elevated in an increasing order in normal, diffuse and nodular hyperplastic parathyroid gland tissue (all $P<0.05$).

Conclusion: TGF- α and EGFR expressions are increased in the parathyroid gland tissue of SHPT patients, and are closely related with the type of the hyperplasia of the parathyroid of SHPT patients.

Key words

Hyperparathyroidism, Secondary; Transforming Growth Factor α ; Receptor, Epidermal Growth Factor

CLC number: R653.3

继发性甲状旁腺功能亢进症 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者最常见的并发症之一^[1], 临床上以甲状旁腺细胞增生和甲状旁腺激素过度合成和分泌为主要特征^[2], 可以引起心肌、皮肤、造血系统、骨骼、脂质代谢等多系统的损害, 严重降低CKD患者的生活质量和预后^[3]。近期有研究^[4]报道, 在终末期肾病患者中, 合并SHPT的患者较未合并SHPT的患者发生甲状腺癌的风险增加了10倍以上。在高磷、低钙以及维生素D抵抗等因素的刺激下, 甲状旁腺组织的增生程度逐渐增加, 由多克隆性增生逐渐转变为单克隆性, 由弥漫样增生转变为结节样增生^[5], 而在临床上发现, 当患者出现结节性增生时, 往往对药物反应不佳甚至无反应, 往往需要手术切除甲状旁腺^[6-7], 其具体的机制尚不清楚。转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF- α) 是一种有丝分裂多肽, 可以使静止性生长的细胞产生增殖活性^[8], 也能够与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 相结合^[9], 激活酪氨酸激酶活性, 通过一系列级联反应, 最终影响靶细胞的合成、增殖以及分化^[10]。Ki-67是目前应用最广泛的代表细胞增殖活性的标志物之一^[11]。大量研究显示, 甲状旁腺组织中TGF- α 和EGFR的表达、自我增殖和生长信号的增加, 在甲状旁腺增生的病理机制中起到重要的作用^[12], 但具体机制尚不清楚。拟通过研究TGF- α 和EGFR在不同增生类型的甲状旁腺组织中的表达情况, 为寻求SHPT治疗的新靶点提供初步实验基础。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集2013年4月—2016年4月于东南大学附属中大医院普通外科行手术切除的甲状旁腺标本36例, 经2名病理医师根据诊断并证实为增生甲状旁腺。病例纳入标准: (1) 术前诊断为继发性甲状旁腺功能亢进症, 并且原发疾病为慢性肾功能不全; (2) 病理诊断为甲状旁腺增生。反之, 则排除。同期收集正常甲状旁腺标本7例作为对照组 (均为甲状腺手术无意中取下的正常甲状旁腺标本), 本研究经东南大学附属中大医院医学伦理委员会批准, 并获得患者的知情同意。43例患者中, 男17例, 女26例; 年龄为26~78岁, 平均年龄 (53.1 \pm 11.58) 岁, 增生甲状旁腺直径在1.0~2.0 cm。

1.2 主要试剂

TGF- α 单克隆抗体、EGFR单克隆抗体和Ki-67单克隆抗体均购自Abcam公司, DAB显色试剂盒 (20 \times) 和KIT-9921即用型免疫组化试剂盒 (鼠/兔) 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 方法

1.3.1 HE染色区分弥漫性增生和结节性增生甲状旁腺 HE染色结果判读由2名病理科医师进行病理分型, 正常甲状旁腺以主细胞为主, 伴少许嗜酸性细胞, 细胞周围有较多脂肪组织。增生甲状旁腺以主细胞为主, 少许嗜酸性细胞参杂其中, 脂肪组织完全或大部分被腺体细胞所取代。在低倍镜下, SHPT组增生的甲状旁腺组织可分为弥漫性增生 (diffuse hyperplasia, DH) 和结节性增生

(nodular hyperplasia, NH)。NH 的标准为：至少存在 1 个边界清楚的纤维结节性间隔，细胞间几乎不存在脂肪组织。

1.3.2 免疫组化检测甲状旁腺组织中 TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 的表达 TGF- α 以细胞胞质中出现棕黄色颗粒作为阳性细胞，EGFR 以细胞胞膜和 / 或胞质中出现棕黄色颗粒为阳性细胞^[13]。Ki-67 以细胞核中出现棕黄色或棕褐色颗粒作为阳性细胞。TGF- α 和 EGFR 使用 Olympus BX-41 及其附带图文分析系统，在 200 倍视野、同一光源、亮度及对比度条件下，随机选取 10 个视野进行拍照。使用吸光度校正及滤波处理后的 Image-Pro Plus 6.0 (IPP 6.0) 图像分析软件对所得图像进行定量分析，计算每个视野所拍图片中阳性反应物的累计光密度 (integrated optical density, IOD) 和面积 (Area)，并计算 IOD/Area，由 10 个视野图片的 IOD/Area 的平均值作为该图片的 IOD/Area 值。Ki-67 阳性细胞的表现于细胞胞核中出现棕黄色或棕褐色颗粒，随机选择 10 个 400 倍的视野，

计数阳性细胞比例，以 10 个视野的平均值作为该图片的总 Ki-67 阳性细胞比例。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 及 GraphPad Prism 5 统计软件进行统计分析。采用方差分析和 *t* 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 染色

36 个增生甲状旁腺标本中，17 个腺体以弥漫性增生为主，甲状旁腺组织无明显纤维间隔 (图 1A)，增生组织以主细胞或透明细胞为主，少许嗜酸性细胞参杂其中，甲状旁腺组织腺体虽然有所破坏，但仍可辨认出腺体结构 (图 1B)；其余 19 枚腺体呈结节性增生，甲状旁腺组织有边界清楚的纤维结节性间隔存在 (图 1C)，甲状旁腺组织腺体的构造基本被破坏，以均一细胞的增生为主 (图 1D)。

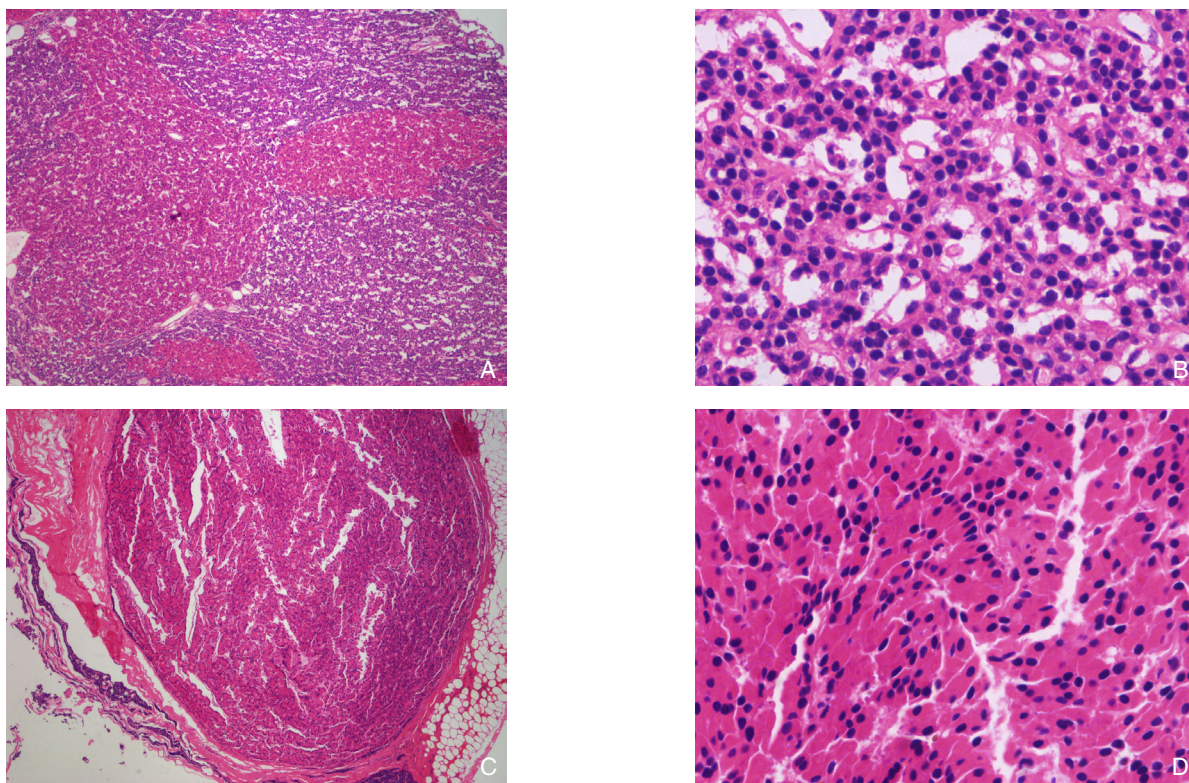


图 1 增生甲状旁腺组织 HE 染色结果 A: 弥漫性增生 ($\times 40$)；B: 弥漫性增生 ($\times 400$)；C: 结节性增生 ($\times 40$)；D: 结节性增生 ($\times 400$)

Figure 1 HE staining of hyperplastic parathyroid tissue A: Diffuse hyperplasia ($\times 40$)；B: Diffuse hyperplasia ($\times 400$)；C: Nodular hyperplasia ($\times 40$)；D: Nodular hyperplasia ($\times 400$)

2.2 弥漫性增生与结节性增生临床资料之间的关系

SHPT患者36例, 其中弥漫性增生有17例, 结节性增生有19例, 结节性增生组与弥漫性增生组相比, 年龄、性别、透析时间、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、血钙 (Ca)、血磷 (P)、钙磷乘积、血清白蛋白 (Alb)、血红蛋白 (Hb)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 和碱性磷酸酶 (ALP) 水平的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表1)。

2.3 TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 在正常甲状旁腺组织、弥漫性和结节性增生甲状旁腺组织中的表达

TGF- α 在正常甲状旁腺组织、弥漫性和结节性增生甲状旁腺组织中的表达量分别为 0.09 ± 0.04 、 0.16 ± 0.02 和 0.21 ± 0.02 。EGFR 在正常甲状旁腺组织、弥漫性和结节性增生甲状旁腺组织中的表达量分别为 0.07 ± 0.03 、 0.13 ± 0.03 、 0.21 ± 0.05 。Ki-67 在正常甲状旁腺组织、弥漫性和结节性增生甲状旁腺组织中的阳性细胞率分别为 $(1.57 \pm 0.87)\%$ 、 $(13.14 \pm 13.23)\%$ 、 $(82.67 \pm 9.76)\%$ 。结节性和弥漫性增生组

TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 的表达较正常组明显增加, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$) , 而结节性增生组 TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 的表达较弥漫性增生组也明显增加, 差异也均有统计学意义 (均 $P<0.05$) (图2) (表2)。

表 1 弥漫性增生组与结节性增生患者临床资料之间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between patients with diffuse hyperplasia and nodular hyperplasia ($\bar{x} \pm s$)

指标	弥漫性增生 (n=17)	结节性增生 (n=19)	P
年龄 (岁)	53.1 \pm 11.58	53.25 \pm 11.48	0.976
性别 (男/女)	8/9	8/11	0.515
透析时间 (年)	10.2 \pm 3.74	11.83 \pm 4.82	0.393
iPTH (pg/mL)	1 572.03 \pm 961.28	1 607.2 \pm 762.44	0.925
Ca (mmol/L)	2.56 \pm 0.21	2.61 \pm 0.26	0.631
P (mmol/L)	1.98 \pm 0.41	2.23 \pm 0.89	0.440
钙磷乘积 (mg ² /dL)	5.09 \pm 1.15	5.86 \pm 2.65	0.407
Alb (g/L)	38.81 \pm 4.6	39.55 \pm 2.96	0.653
Hb (g/L)	107.7 \pm 17.11	116.67 \pm 22.63	0.315
BUN (mmol/L)	20.24 \pm 8.06	20.53 \pm 7.15	0.931
Cr (μ mol/L)	730.20 \pm 234.94	803.33 \pm 199.62	0.439
ALP (IU/L)	323.0 \pm 369.94	284.08 \pm 218.52	0.762

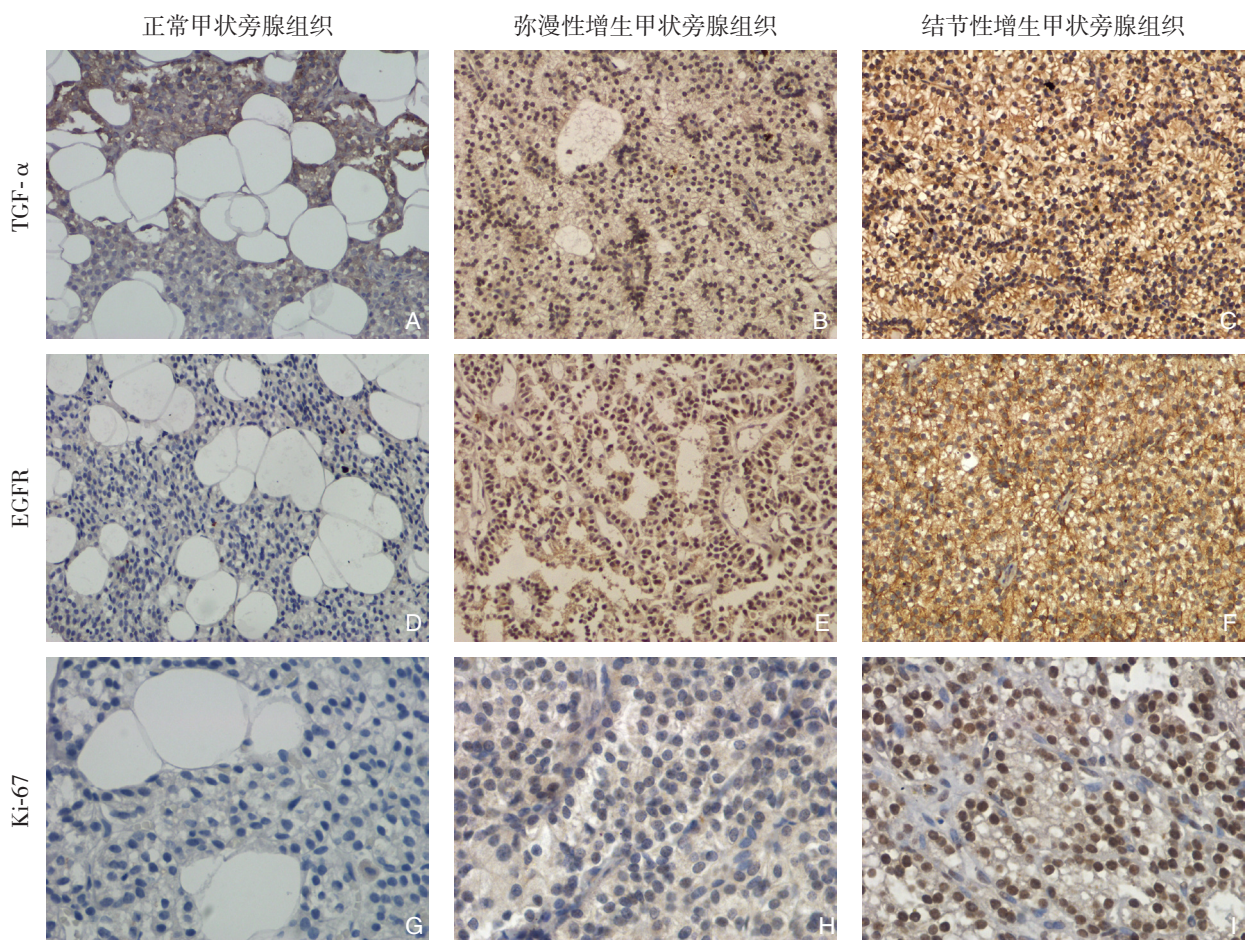


图 2 免疫组化检测 TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 的表达 (A-F: $\times 200$; G-I: $\times 400$)

Figure 2 Immunohistochemical staining for TGF- α , EGFR and Ki-67 expressions (A-F: $\times 200$, G-I: $\times 400$)

表 2 各组中 TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 表达的定量结果 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Expression levels of TGF- α 、EGFR 和 Ki-67 in each group ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TGF- α 表达量	EGFR 表达量	Ki-67 阳性细胞率 (%)
正常组	7	0.09 \pm 0.04	0.07 \pm 0.03	1.57 \pm 0.87
弥漫性增生组	17	0.16 \pm 0.02 ¹⁾	0.13 \pm 0.03 ¹⁾	13.14 \pm 13.23 ¹⁾
结节性增生组	19	0.21 \pm 0.02 ^{1),2)}	0.21 \pm 0.05 ^{1),2)}	82.67 \pm 9.76 ^{1),2)}

注: 1) 与正常组比较, $P < 0.05$; 2) 与弥漫性增生组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. diffuse hyperplasia group

3 讨论

TGF- α 被称为转化生长因子, 是因为该因子可以刺激静止性生长的细胞产生增殖特性^[8], 许多实验证明, TGF- α 和 EGFR 竞争与 EGFR 结合, 最终影响靶细胞的生长、增殖和分化以及其他各类生理作用, TGF- α 在生理状态下可以影响胃肠道细胞的产生和功能、皮肤的厚度、卵泡放射冠产生延迟、血管的形成、头面部器官的形成等, 而在病理状态下, TGF- α 的表达与正常细胞的恶变以及恶变细胞的增殖密切相关^[14-15]。在原发性甲状旁腺功能亢进的患者中, 甲状旁腺主要呈现为单个腺瘤, 而在继发性甲状旁腺功能亢进的患者中, 甲状旁腺主要表现为增生, 而增生组织中 TGF- α 的表达明显高于腺瘤组织中的表达^[16]。研究^[17]显示, 自分泌是 TGF- α 的主要作用方式, TGF- α 通过自分泌作用使细胞获得“自由生长”的功能。有研究^[18]发现, 将人的 TGF- α cDNA 表达载体转染 Rat-1 大鼠成纤维细胞株, 可使大鼠产生转化表型并诱导肿瘤产生。严重的 SHPT 的本质是甲状旁腺细胞的过度增生, 呈现类似肿瘤的特性。也研究^[19]发现, TGF- α mRNA 和蛋白的表达在增生的甲状旁腺组织和腺瘤中被观察到, 而在正常甲状旁腺组织中几乎没有被检测到。

EGFR 是 HER/ErbB 家族的成员之一, EGFR 被 EGF 或 TGF- α 激活后, 可使胞内激酶区 (TK) 的数个酪氨酸位点发生自身磷酸化, 当酪氨酸蛋白激酶过度表达时, 会阻碍细胞程序死亡, 使细胞的生长失去控制, 始终处于增生状态, 最终发展为恶性肿瘤^[20-21]。有研究^[22-23]发现, 对大鼠的 EGFR 进行系统性的抑制可以显著地减少由尿毒症引起的甲状旁腺增生。也有研究^[12]发现, TGF- α / EGFR 活性增加可以诱导人增生的甲状旁腺腺体和人上皮细胞癌细胞系 A431 (模拟增生的甲状旁腺细胞) 中肝富含抑制蛋白 (liver-enriched

inhibitory protein, LIP) 合成增加。LIP 是一种强有力的有丝分裂剂, 其表达与甲状旁腺的增生活动有很强的关联。

本研究探讨了弥漫性增生和结节性增生甲状旁腺组织中 TGF- α 和 EGFR 的表达。本研究发现, Ki-67 在结节性增生甲状旁腺组织中的阳性细胞率为 (82.67 \pm 9.76) %, 显著高于弥漫性增生组织, Ki-67 可代表甲状旁腺细胞的增生程度, 这表明, 结节性甲状旁腺组织处于更活跃的增殖状态。与弥漫性增生组相比, 在 19 例结节性增生组中 TGF- α 和 EGFR 的阳性表达率分别为 0.21 \pm 0.017、0.21 \pm 0.050 ($P < 0.05$), 也显著高于正常组 ($P < 0.05$), 这表明了随着甲状旁腺细胞增生程度的增加, TGF- α 和 EGFR 的表达水平也明显增加。同时本研究探讨了不同增生类型与临床资料之间的关系, 发现结节性增生组与弥漫性增生组相比, 年龄、性别、透析时间、血钙、血磷、钙磷乘积、血清白蛋白、血红蛋白、尿素氮、肌酐和碱性磷酸酶水平的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析原因有以下几点。首先, 本研究统计的样本量偏少, 仅 36 例, 无法代表整体。其次, 患者行手术治疗切除甲状旁腺之前, 患者已经过大量的内科治疗, 其 PTH 水平、血钙、血磷水平均受到影响, 不再是自然病程的进展。最后, 检测的是每例患者 4 个甲状旁腺中的 1 个甲状旁腺, 在 SHPT 的发生发展中, 4 个甲状旁腺的增生程度不一, 1 个甲状旁腺无法代表所有的甲状旁腺, 也就无法代表甲状旁腺整体的增生水平。

综上所述, TGF- α / EGFR 通路的激活可能在 SHPT 的发生发展中起到了重要的作用, 但其具体机制需要进一步探讨研究。随着分子生物学的快速发展, 将有望在机制研究的过程中, 找到调控甲状旁腺细胞增生的“关键步骤”, 为 SHPT 的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, et al. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(4):1196-1207.
- [2] Poskurica M, Poskurica M, Petrović D. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease - etiopathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2016, 73(4):376-381.
- [3] Malberti F, Marcelli D, Conte F, et al. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(6):1242-1248.
- [4] Lin SY, Lin WM, Lin CL, et al. The relationship between secondary hyperparathyroidism and thyroid cancer in end stage renal disease: a population based cohort study[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(3):276-280.
- [5] Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism[J]. *Semin Surg Oncol*, 1997, 13(2):78-86.
- [6] Madorin C, Owen RP, Fraser WD, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(6):1565-1576.
- [7] Schneider R, Bartsch DK. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(4):289-290.
- [8] Roberts AB, Anzano MA, Lamb LC, et al. New class of transforming growth factors potentiated by epidermal growth factor: isolation from non-neoplastic tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(9):5339-5343.
- [9] McClintock JL, Ceresa BP. Transforming growth factor- α enhances corneal epithelial cell migration by promoting EGFR recycling[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(7):3455-3461.
- [10] Lee J, Ryu SH, Kang SM, et al. Prevention of bronchial hyperplasia by EGFR pathway inhibitors in an organotypic culture model[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(8):1306-1315.
- [11] Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(3):311-322.
- [12] Arcidiacono MV, Sato T, Alvarez-Hernandez D, et al. EGFR activation increases parathyroid hyperplasia and calcitriol resistance in kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(2):310-320.
- [13] Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues[J]. *Hum Pathol*, 1990, 21(6):607-612.
- [14] Lee DC, Fenton SE, Berkowitz EA, et al. Transforming growth factor alpha: expression, regulation, and biological activities[J]. *Pharmacol Rev*, 1995, 47(1):51-85.
- [15] Tricoli JV, Nakai H, Byers MG, et al. The gene for human transforming growth factor alpha is on the short arm of chromosome 2[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1986, 42(1/2):94-98.
- [16] Paydas S, Acikalim I A, Kaya B, et al. Expression of p53, Ki67, epidermal growth factor receptor, transforming growth-factor α , and p21 in primary and secondary hyperparathyroidism[J]. *Indian J Endocr Metab*, 2014, 18(6):826-830.
- [17] Baselga J, Mendelsohn J, Kim YM, et al. Autocrine regulation of membrane transforming growth factor-alpha cleavage[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(6):3279-3284.
- [18] Watanabe S, Lazar E, Sporn MB. Transformation of normal rat kidney (NRK) cells by an infectious retrovirus carrying a synthetic rat type alpha transforming growth factor gene[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(5):1258-1262.
- [19] Gogusev J, Duchambon P, Stoermann-Chopard C, et al. De novo expression of transforming growth factor- α in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uraemic hyperparathyroidism[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 1996, 11(11):2155-2162.
- [20] Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, et al. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells[J]. *Nature*, 1984, 309(5967):418-425.
- [21] Garrett TP, McKern NM, Lou M, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha[J]. *Cell*, 2002, 110(6):763-773.
- [22] Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, et al. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(5):1737-1744.
- [23] Arcidiacono MV, Yang J, Fernandez E, et al. Parathyroid-specific epidermal growth factor-receptor inactivation prevents uremia-induced parathyroid hyperplasia in mice[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2015, 30(3):434-440.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 朱珠, 陶庆松, 嵇振岭. TGF- α 与EGFR在继发性甲状旁腺功能亢进症腺体组织中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(11):1596-1601. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.013

Cite this article as: Zhu Z, Tao QS, Ji ZL. Expressions of EGFR and TGF- α in parathyroid gland tissue of patients with secondary hyperparathyroidism and their significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(11):1596-1601. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.013