

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.17.017

Survivin 与 VEGF 在良、恶性胃溃疡组织中的表达及研究*

王 宁 宋述安 赵志威 姜 涛 朴大勋[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院结肠直肠外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究凋亡基因生存素(Survivin)及血管内皮生长因子(VEGF)在良、恶性胃溃疡中的表达及二者在溃疡型胃癌中的表达与临床病理特征之间的关系,分析二者在胃癌发生发展中的作用和在胃癌中表达的相关性。**方法:**应用免疫组化 S-P 染色检测 Survivin 及 VEGF 在良性胃溃疡,胃溃疡伴中-重度不典型增生和溃疡性胃癌中的表达,结合临床病理特征进行相关分析。**结果:**Survivin 及 VEGF 在良性胃溃疡中的表达率分别为 16.2%、24.3%,在胃溃疡伴中-重度不典型增生中的表达率分别为 52.3%、45.5%,在溃疡型胃癌中的表达率分别为 71.4%、55.4%,差异具有显著性($P<0.01$);Survivin 和 VEGF 的表达与溃疡型胃癌的浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期具有相关性。Survivin 和 VEGF 的表达亦呈正相关。**结论:**Survivin 基因在溃疡型胃癌组织中的表达显著增高,是胃癌演变进程中的重要步骤,过表达 Survivin 可能提示预后不良。Survivin 对胃癌的诊断及预后有一定的应用价值。Survivin 和 VEGF 在溃疡型胃癌的发生发展中起协同作用,动态随访二者对胃溃疡的演变可能有一定的价值,可作为判断肿瘤进程和浸润转移的生物学指标。Survivin 及 VEGF 的联合检测可能对胃癌的综合治疗提供理论依据,对其进行深入研究有望为胃癌的诊疗开辟新的天地。

关键词: Survivin; VEGF; 胃溃疡; 溃疡型胃癌; 免疫组化

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)17-3269-04

Expression and Investigation of Survivin and VEGF in Benign and Malignant Gastric Ulcer*

WANG Ning, SONG Shu-an, ZHAO Zhi-wei, JIANG Tao, PIAO Da-xun[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: This study aimed to investigate the expression of Survivin and VEGF in benign gastric ulcer, malignant gastric ulcer, as well as the correlation between the expression in ulcerative gastric cancer and clinicopathological characteristics, and to analyze their roles in the development of gastric cancer and the relationship of expression in gastric cancer. **Methods:** S-P Immunohistochemical staining examinations were performed to detect different expressions of Survivin and VEGF in benign gastric ulcer, gastric ulcer with moderate to severe dysplasia and ulcerative gastric cancer. Combining with correlative clinicopathological characteristics, subsequent experimental data analysis was carried out. **Results:** Expression rates of Survivin and VEGF, which are significantly different ($P<0.01$), are respectively 16.2% and 24.3% in benign gastric ulcers, 52.3% and 45.5% in gastric ulcer with moderate to severe dysplasia, 71.4% and 55.3% in ulcerative gastric cancer. Different expressions of Survivin and VEGF are related to the depth of infiltration, lymphatic metastasis and TNM staging. In addition, the expression of Survivin has positive correlations with that of VEGF. **Conclusions:** Survivin in ulcerative gastric cancer is highly expressed, which are the key of gastric cancer progression and indicates poor prognosis. Survivin has potential application value in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. It may be valuable to take dynamic expression monitoring of Survivin and VEGF in gastric ulcers, for Survivin and VEGF have synergistic action in the development and progression of ulcerative gastric cancer. Survivin and VEGF can be considered indices for invasion, metastasis and progression. Furthermore, combined detection of Survivin and VEGF may provide a new theoretical basis for comprehensive treatment of gastric cancer. Further research is expected to create a new era for the diagnosis and treatment of gastric cancer.

Key words: Survivin; VEGF; Gastric ulcer; Ulcerative gastric cancer; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)17-3269-04

* 基金项目: 黑龙江省科学技术项目(LC02C15)

作者简介: 王宁,男,硕士研究生,主要研究方向: 消化道肿瘤临床研究,

E-mail: Dr_wangning@126.com

[△] 通讯作者: 朴大勋,男,博士,主任医师,主要研究方向: 消化道肿瘤临床研究

E-mail: piaodaxun@sina.com

(收稿日期: 2013-12-09 接受日期: 2013-12-31)

前言

胃癌作为常见的消化道恶性肿瘤之一,对其发病机理的明确亟待解决。现代肿瘤学认为,细胞增殖与凋亡的比例增大为胃癌发生的重要因素之一^[1]。目前,细胞凋亡的诱导作为胃癌治疗的热点问题,已广泛受到关注。Survivin 为人类凋亡抑制蛋白(IAP)家族的成员,在细胞凋亡调控中发挥抗凋亡及参与血管生成的重要作用。在大多数肿瘤组织中均可检测到其表达,而在正常组织中不表达^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor VEGF)是目前发现的最重要的促血管生成因子之一,并且在研究中发现,VEGF 在宫颈癌等多种恶性肿瘤中 mRNA 转录水平增高,并参与肿瘤的发生发展^[3]。本研究利用免疫组化方法检测 Survivin 及 VEGF 在良性胃溃疡、胃溃疡伴中-重度不典型增生及溃疡型胃癌中的表达,分析 Survivin 和 VEGF 表达的相互关系及与临床病理学特征关系,为胃溃疡的演变及胃癌的发展及转移提供可能的分子生物学机制。

1 材料与方法

1.1 材料

收集哈尔滨医科大学附属第一医院 2011.3-2012.6 普外科切除的溃疡型胃癌标本 56 例,其中男性 36 例,女性 20 例,年龄 28-85 岁,平均 61.35 岁;其中肿瘤浸润深度局限于浆膜下(T1-T2)20 例,至浆膜及邻近结构或器官(T3-T4)36 例;23 例患者有淋巴结转移,33 例无淋巴结转移;临床分期根据 1997 年新版国际抗癌联盟(UICC)关于胃癌 TNM 分期方法:I 期+II 期 24 例,III 期+IV 期 32 例,所有胃癌病例术前均未经过放疗和化疗且均经病理确认。

37 例良性胃溃疡组织,44 例胃溃疡伴中-重度不典型增生来源于 2011.3-2012.6 哈尔滨医科大学附属第一医院门诊及住院病人胃镜下活检标本,并经过病理证实。标本采用 10%甲

醛固定,石蜡包埋,常规连续 4 μm 切片。

1.2 主要试剂

兔抗人 Survivin 多克隆抗体,鼠抗人单克隆抗体和 SP 免疫组化试剂盒均购自北京中杉生物技术有限公司。

1.3 免疫组化主要步骤

采用 SP 法,操作按试剂盒说明书进行,主要包括切片脱蜡至水,3% H_2O_2 消除内源性过氧化物酶活性;PBS 冲洗 3 次,微波抗原修复,山羊血清封闭,依次滴加抗体过夜,生物素化二抗,辣根酶标记链霉卵白素,DAB 染色,苏木紫复染、脱水、封片;Survivin 及 VEGF 用已知标准阳性切片对照;磷酸缓冲盐溶液(PBS)代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判定

Survivin、VEGF 阳性染色均为胞浆染色,呈棕黄色颗粒状。采用半定量的方法,每例切片随机选取 5 个高倍镜视野,综合染色强度及阳性细胞数占肿瘤细胞总数的百分比综合计分。染色强度:不着色(0 分),淡黄色(1 分),黄色(2 分),棕黄色(3 分);阳性细胞数:<5%为 0 分,5%~25%为 1 分,25%~75%为 2 分,>75%为 3 分,二者相乘,以>1 分记为阳性。

1.5 统计学处理

本实验应用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析,数据采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示有统计学意义, $P<0.01$ 表示有显著差异性。

2 结果

2.1 Survivin 在不同胃组织中的表达

Survivin 蛋白定位于阳性表达的细胞的胞浆,呈淡黄色至棕黄色,在良性胃溃疡中的表达为 16.2%(6/37),在胃溃疡伴中-重度不典型增生中的表达为 52.3%(23/44),在溃疡型胃癌中的表达为 71.4%(40/56)。Survivin 在三组病例中的表达具有显著差异性($\chi^2=27.263$, $P=0.000$),见表 1、图 1。

表 1 survivin 在不同胃组织中的表达及阳性率
Table 1 Expression of survivin in gastric tissue and the positive rate

Group	n	Positive (%)	χ^2	P
Benign gastric ulcer	37	6(16.2)	27.263	0.000
Malignant gastric ulcer	44	23(52.3)		
Ulcerative gastric cancer	56	40(71.4)		

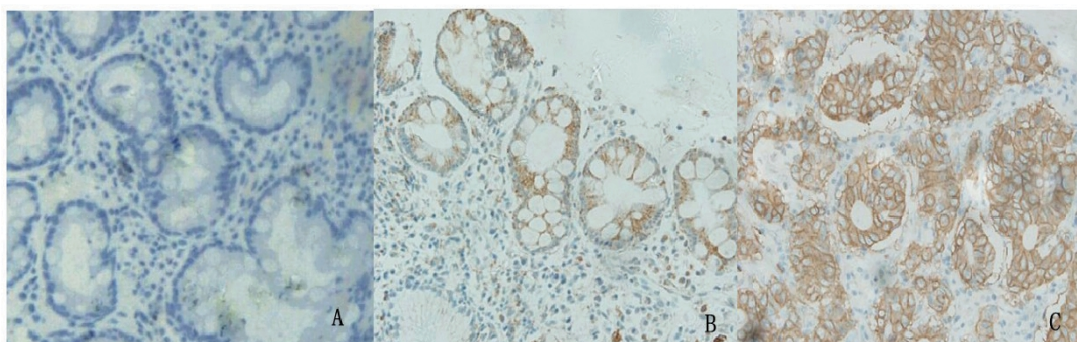


图 1 Survivin 在良性胃溃疡(A)、胃溃疡伴中-重度不典型增生(B)及溃疡型胃癌(C)的表达($\times 400$)

Fig.1 Expression of Survivin in Benign gastric ulcer (A); Malignant gastric ulcer(B); Ulcerative gastric cancer (C), (SP $\times 400$)

2.2 VEGF 在不同胃组织中的表达

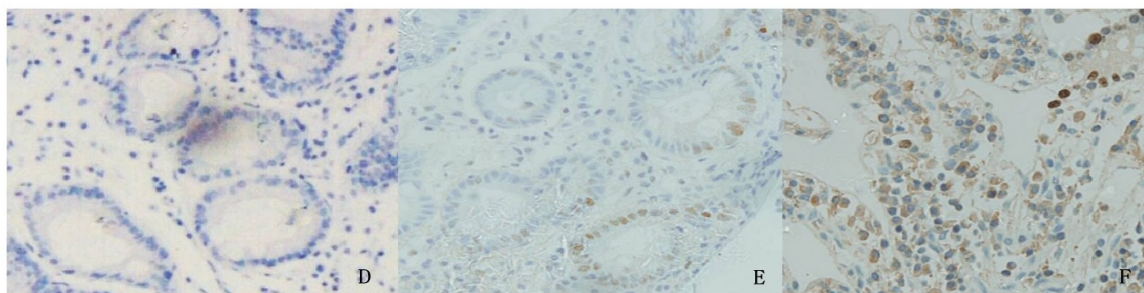
%(31/56),三者比较具有统计学意义($X^2=8.789, P<0.05$),见表

VEGF 在良性胃溃疡、胃溃疡伴中 - 重度不典型增生及溃疡型胃癌的阳性率分别为 24.3 %(9/37)、45.5 %(20/44)、55.4

表 2 VEGF 在不同胃组织中的表达及阳性率

Table 2 Expression of VEGF in gastric tissue and the positive rate

Group	n	Positive (%)	X^2	P
Benign gastric ulcer	37	9(24.3)	8.789	0.012
Malignant gastric ulcer	44	20(45.5)		
Ulcerative gastric cancer	56	40(71.4)		

图 2 VEGF 在良性胃溃疡(D)、胃溃疡伴中 - 重度不典型增生(E)及溃疡型胃癌(F)的表达($\times 400$)Fig. 2 Expression of VEGF in Benign gastric ulcer (D); Malignant gastric ulcer (E) Ulcerative gastric cancer (F), (SP $\times 400$)

2.3 Survivin 和 VEGF 在溃疡型胃癌中的表达与临床病理因素的关系

选择年龄、性别、肿瘤的浸润深度、淋巴结转移及临床分期等 5 个参数进行统计学分析。Survivin 阳性与患者性别、年龄无明显相关性($P>0.05$),而与浸润深度、淋巴结转移及临床分期

相关,浸润深度 T3-T4 者明显高于 T1-T2 者($P<0.05$);有淋巴结转移明显高于无淋巴结转移者($P<0.05$);临床分期 III—IV 期明显高于 I—II 期($P<0.05$)。VEGF 与性别、年龄无关,而与浸润深度、淋巴结转移及临床分期有关($P<0.05$),见表 3。

表 3 Survivin 和 VEGF 表达与溃疡型胃癌各因素关系

Table 3 Expression of Survivin and VEGF and the relations between the factors of ulcerative gastric cancer

Clinical pathologic factors			n					
			Positive (%)		X^2	P	Positive (%)	
Gender	Male	36	26	0.031	0.860		20	0.002
	Female	20	14				11	
Age	> 60	22	16	0.030	0.863		12	0.010
	≥ 60	34	24				19	
Infiltrating depth	T1-T2	20	10	7.000	0.008		7	5.217
	T3-T4	36	30				24	
lymphatic metastasis	Yes	23	13	4.250	0.039		9	4.159
	No	33	27				22	
TNM stage	I - II	24	13	6.132	0.013		9	5.419
	III - IV	32	27				22	

表 4 溃疡型胃癌中 Survivin、VEGF 表达的相关性

Table 4 Relationship of Survivin and VEGF expression in ulcerative gastric cancer

Survivin	VEGF		Total	X^2	P
	(-)	(+)			
(-)	11	5	16	5.268	0.022
(+)	14	26	40		
total	25	31	56		

2.4 56例溃疡型胃癌中 Survivin 与 VEGF 表达的关系

56例溃疡型胃癌组织中 Survivin 有40例表达阳性,其中26例 VEGF 表达,占65%;另25例 VEGF 表达阴性的溃疡型胃癌组织中,14例 Survivin 表达,占56%。两者之间具有关联性($X^2=5.268, P=0.022$),并可见二者呈正相关,计算其 Pearson 列联系数 $C=0.293$ 。

3 讨论

胃溃疡是胃癌发生的重要病理因素之一,其演变为多基因、多步骤、长时间序贯的复杂调控过程。研究证实,细胞凋亡的失调与恶性肿瘤的发病有着极其紧密的联系。Survivin 基因是耶鲁大学的 Altieri 等发现的凋亡抑制蛋白(Inhibitor of apoptosis protein IAP)家族成员之一,是迄今发现的最强的具有抗凋亡功能的基因^[4]。其具有抑制细胞凋亡,调节细胞增殖,诱导血管生成等生物学效应^[5]。Survivin 通过与半胱天冬酶的直接或间接作用,能够使抗凋亡途径阻断细胞死亡起效^[6]。Survivin 表达于胚胎的发育时期而不表达于分化成熟的成人组织^[7]。很多研究表明 Survivin 表达与胃癌的发生、发展、侵袭及预后相关,并且在肝癌、肺癌、膀胱癌等多种常见恶性肿瘤中均可检测其表达^[8-10]。本研究结果显示 Survivin 在溃疡型胃癌的表达率71.4%(40/56),胃溃疡伴中-重度不典型增生的表达率52.3%(23/44),良性胃溃疡的表达率16.2%(6/37)。在统计学上具有差异性($P<0.01$)。Survivin 的阳性表达率随胃粘膜组织恶性程度增高而增高,动态检测 Survivin 可能对胃溃疡演变有价值。另外,本实验还发现 Survivin 在溃疡型胃癌中表达与患者的性别、年龄无关,与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期有关。我们分析可能与 Survivin 抑制细胞凋亡,细胞得以增殖从而促进恶性肿瘤发生深部侵袭和淋巴结转移。提示 Survivin 可促进肿瘤细胞的增殖和转移,可用于作为评价预后的重要指标。

血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor VEGF)是目前发现的最重要的促血管生成因子,与肿瘤血管发生相关的内皮细胞、毛细血管外周细胞受其信号通道调控^[11]。VEGF 可以加速内皮细胞有丝分裂介导新血管的生成,增强内皮细胞的激活、增殖与浸润实现诱导淋巴管生成^[12,13]。Fayetw 研究表明:肿瘤细胞中 VEGF 的高表达可能与内皮细胞形成新血管有关^[14]。新生血管与肿瘤生长起相辅相成作用,肿瘤的生长得益于新生血管,同时又使得机体产生新的 VEGF^[15]。VEGF 增加微小血管渗透性,使血浆蛋白等大分子营养物质外渗,为肿瘤的生长提供营养基础^[16]。VEGF 过度表达于绝大多数肿瘤细胞,并对肿瘤的分化、侵袭及转移有一定的提示作用^[17,18]。本实验研究发现,与 Survivin 基因类似,VEGF 基因在胃溃疡、胃溃疡伴中-重度不典型增生及溃疡型胃癌组织中的表达率分别为24.3%(9/37)、45.5%(20/44)及55.4%(31/56)。具有统计学意义($P<0.05$)。VEGF 可能参与了胃溃疡恶变的进程。研究还发现,与王国栋^[19]等的结果一致,VEGF 在溃疡型胃癌中的表达与年龄、性别无关,而与浸润深度、淋巴结转移及 TNM 分期相关。

Survivin 与 VEGF 间联系紧密。Survivin 的抗凋亡作用与 VEGF 促血管生成作用共同参与肿瘤细胞的发生发展。Zheng 等证实,通过诱导 Survivin 的表达可以增强 VEGF 对内皮细胞

的抗凋亡作用。VEGF 是 Survivin 促血管生成作用的媒介^[20]。Mesri 等研究表明,在肿瘤血管增生过程中,内皮细胞凋亡和毛细血管的退化是通过 Survivin 的反义核糖核酸清除 VEGF 对神经酰胺诱导的细胞凋亡抵抗作用实现的^[21]。本实验结果显示,在56例溃疡型胃癌标本中,Survivin 阳性表达40例,VEGF 阳性表达32例,共同阳性表达26例,共同阴性5例。二者在溃疡型胃癌中的表达具有正相关性,并且在良性胃溃疡、胃溃疡伴中-重度不典型增生到溃疡型胃癌的过程中均呈现递增趋势。提示 Survivin 与 VEGF 可共同抑制细胞凋亡,在胃癌的发生、发展中可能起协同作用,两种基因的联合检测可能对胃溃疡的演变和胃癌的综合评估及规范化治疗提供理论依据。

参考文献(References)

- [1] Fernandez-luna JL. Apoptosis regulators as targets for cancer therapy [J]. Clin Transl Oncol, 2007, 9(9): 555-562
- [2] Bongiovanni L, Colombi I, Fortunato C, et al. Survivin expression in canine epidermis and human cutaneous squamous cell carcinomas [J]. Vet Dermatol, 2009, 20(5-6): 369-376
- [3] Soufla G, Sifakis S, Baritaki S, et al. VEGF, FGF2, TGF β 1 and TGF β -R1 mRNA expression levels correlate with the malignant transformation of the uterine cervix [J]. Cancer Lett, 2005, 221(1): 105-118
- [4] Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer [J]. Oncogene, 2003, 22(53): 8581-8589
- [5] Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, et al. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5000-5005
- [6] Seth S, Matsui Y, Fosnaugh K, et al. RNAi-based therapeutics targeting surviving and PLK1 for treatment of bladder cancer [J]. Mol Ther, 2011, 19(5): 928-935
- [7] Augello C, Caruso L, Maggioni M, et al. Inhibitors of apoptosis proteins(IAPs) expression and their prognostic significance in hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2009, 27(9): 125-130
- [8] Mamori S, Matsushima M, Matsuura T, et al. Survivin is expressed in early hepatocellular carcinoma and surrounding hepatitis tissue [J]. Mol Med Rep, 2009, 2(6): 911-915
- [9] Atikcan S, Unsal E, Demirag F, et al. Correlation between surviving expression and prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Respiratory Med, 2006, 100(12): 2220-2226
- [10] Kitsukawa S, Aoyagi T, Noda K, et al. Quantitative analysis of survivin mRNA expression in bladder transitional cell carcinomas [J]. Hinyokika Kyo, 2008, 54(2): 101-106
- [11] Affara NI, Robertson FM. Vascular endothelial growth factor as a survival factor in tumor-associated angiogenesis [J]. In Vivo, 2004, 18(5): 525-542
- [12] Fan X, Krieg S, Kuo CJ, et al. VEGF blockade inhibits angiogenesis and reepithelialization of endometrium [J]. FASEB J, 2008, 22(10): 3571-3580
- [13] Cao Y, E G, Wang E, et al. VEGF exerts an angiogenesis-independent function in cancer cells to promote their malignant progression [J]. Cancer Res, 2012, 72(16): 3912-3918
- [14] Fayetw J, Soria JC, Armand JP. Targeting angiogenesis in oncology [J]. Pathol Biol(Paris), 2006, 54(4): 199-205

- [5] 李利军, 宋洁富, 魏杰, 等. 慢性压迫性脊髓损伤后大鼠运动功能及周围神经和骨骼肌中胰岛素样生长因子-1表达的变化[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(7):1084-1086
Li Li-jun, Song Jie-fu, Wei Jie, et al. Changes in motor function and expression of insulin-like growth factor-1 of skeletal muscle and peripheral nerve of rats after chronic spinal cord compression [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2011, 28(7):1084-1086
- [6] 沈云东, 徐建光, 徐文东, 等. 神经干细胞移植延缓失神经肌肉萎缩的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(9):1051-1055
Shen Yun-dong, Xu Jian-guang, Xu Wen-dong, et al. Experimental study on neural stem cell transplantation delaying denervated muscle atrophy[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2008, 22(9): 1051-1055
- [7] Donegan M, Kernisan M, Cua C, et al. Satellite glial cell proliferation in the trigeminal ganglia after chronic constriction injury of the infraorbital nerve[J]. Glia, 2013, 61(12):2000-2008
- [8] Choi JH, Kim TS, Park JK, et al. Short-term treadmill exercise preserves sensory-motor function through inhibiting apoptosis in the hippocampus of hypoxic ischemia injury rat pups[J]. J Exerc Rehabil, 2013, 9(5): 457-462
- [9] Mahmoud MA, El-Sayed MA. Substrate effect on the plasmonic sensing ability of hollow nanoparticles of different shapes[J]. Ubiquitous and Future Networks (ICUFN), 2011, 21(5): 112
- [10] Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, et al. The cellular mechanisms of dry eye: From pathogenesis to treatment [J]. J Cell Physiol, 2013, 228(12):2253-2256
- [11] Fink C, Garcia-Filion P, Borchert M, et al. Failure of stem cell therapy to improve visual acuity in children with optic nerve hypoplasia[J]. J AAPOS, 2013, 17(5): 490-493
- [12] Dai C, Li J, Zhao L, et al. Surgical experience of nine cases with intratemporal facial hemangiomas and a brief literature review [J]. Acta Otolaryngol, 2013, 133(10):1117-1120
- [13] Hakan Tutar, Nebil Goksu, Utku Aydil, et al. An analysis of petrous bone cholesteatomas treated with translabrynthine transotic petrosectomy [J]. Acta Otolaryngol, 2013, 133 (10): 1053-1057
- [14] 杨亚东, 周娟, 薄占东, 等. 周围神经损伤对骨折愈合过程中 CGRP 表达的实验研究[J]. 广西医学, 2011, 33(4):403-406
Yang Ya-dong, Zhou Juan, Bo Zhan-dong, et al. Experimental Study of CGRP Changes in Peripheral Nerve Injury during Fracture Healing Process[J]. Guangxi Medical Journal, 2011, 33(4): 403-406
- [15] 姜加权, 高志明, 王毅, 等. 周围神经损伤的影像学研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(17):3348-3350
Jiang Jia-quan, Gao Zhi-ming, Wang Yi, et al. Imaging Research Advancement of Peripheral Nerve Injury [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(17):3348-3350
- [16] Zhang Y, Chen Y, Zou Y, et al. Facial nerve preservation with preoperative identification and intraoperative monitoring in large vestibular schwannoma surgery [J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155 (10): 1857-1862
- [17] Miller LK, Chester R, Jerosch-Herold C. Effects of sensory reeducation programs on functional hand sensibility after median and ulnar repair: a systematic review [J]. Journal of Hand Therapy, 2012, 25(3): 297-306
- [18] Wei FC, Ma HS, Chien YY, et al. Effect of Neurotization upon Degree of Sensory Recovery in Toe-to-Hand Microvascular Transplantation [J]. J Reconstr Microsurg, 2012, 28(06): 367-370
- [19] Kalron A, Greenberg-Abrahami M, Gelav S, et al. Effects of a new sensory re-education training tool on hand sensibility and manual dexterity in people with multiple sclerosis [J]. Neuro Rehabilitation, 2013, 32(4): 943-948
- [20] Gulick DT, Castel JC, Palermo FX, et al. Effect of patterned electrical neuromuscular stimulation on vertical jump in collegiate athletes[J]. Sports Health, 2011, 3(2): 152-157

(上接第 3272 页)

- [15] Al-Moundhri MS, Al-shukaili A, Al-Nabhani M, et al. Measurement of circulating levels of VEGF-A, -C, and-D and their receptors, VEGFR-1 and -2 in gastric adenocarcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(24): 3879-3883
- [16] Kosem M, Tuncer I, Kotan C, et al. Significance of VEGF and microvascular density in gastric carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(93): 1236-1236
- [17] Moehler M, Frings C, Mueller A, et al. VEGF-D expression correlates with colorectal cancer aggressiveness and is downregulated by cetuximab [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(26): 4156-4167
- [18] Su JL, Yang PC, Shih JY, et al. The VEGF-C/Flt-4 axis promotes invasion and metastasis of cancer cells [J]. Cancer Cell, 2006, 9(3): 209-223
- [19] 王国栋, 李侠, 王连聪, 等. 胃癌组织 EGFR 和 VEGF 的表达及其意义 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2009, 24(1): 34-38
Wang Guo-dong, Li Xia, Wang Lian-cong, et al. Expression of VEGF and EGFR in gastric cancer undergoing potentially curative surgery and its significance [J]. Practical Oncology Journal, 2009, 24(1): 34-38
- [20] Zheng X, Meng WD, Xu YY, et al. Synthesis and Anticancer Effect of gem-Difluoromethylenated Chrysin Derivatives [J]. Chinese Chemical letters, 2006, 17(11): 1439-1442
- [21] Mesri M, Morales-Ruiz M, Ackermann EJ, et al. Suppression of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell protection by Survivin targeting [J]. Am J Pathol, 2001, 158(5): 1757-1765