

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.021

# 血清 cfDNA、VEGFA 与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系研究 \*

李昊<sup>1</sup> 王建忠<sup>1</sup> 何春艳<sup>1</sup> 林涛<sup>2</sup> 刘望<sup>3</sup> 陆婉玲<sup>1Δ</sup>

(1 空军第九八六医院肿瘤血液科 陕西 西安 710054;

2 西安大兴医院消化内科 陕西 西安 710016; 3 空军第九八六医院消化内科 陕西 西安 710054)

**摘要 目的:** 研究血清循环游离脱氧核糖核酸(cfDNA)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系。**方法:** 选取 2018 年 6 月~2020 年 6 月在空军第九八六医院接受含奥沙利铂方案化疗的晚期胃癌患者 108 例,所有患者均接受含奥沙利铂方案化疗,化疗 2 个周期后,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版评估疗效分为敏感组和不敏感组,比较两组血清 cfDNA、VEGFA 水平;随访 24 个月,Kaplan-Meier 生存曲线分析血清 cfDNA、VEGFA 高表达和低表达组的总生存期(OS),采用 Cox 风险比例模型进行预后多因素分析。**结果:** 不敏感组血清 cfDNA、VEGFA 水平显著高于敏感组( $P<0.05$ )。cfDNA、VEGFA 高表达组患者中位 OS 均明显短于 cfDNA、VEGFA 低表达组( $P<0.05$ )。Cox 回归模型单因素分析显示,性别、年龄、部位与晚期胃癌预后无关( $P>0.05$ ),而 TNM 分期 IV 期、分化程度低分化、有淋巴结转移、化疗疗效不敏感、cfDNA 高水平、VEGFA 高水平与晚期胃癌预后差显著相关( $P<0.05$ )。Cox 回归模型多因素分析显示,淋巴结转移、化疗疗效不敏感及 cfDNA、VEGFA 水平高是晚期胃癌患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。**结论:** 血清 cfDNA、VEGFA 水平检测有助于晚期胃癌患者化疗疗效监测和预后评估。

**关键词:** cfDNA; VEGFA; 晚期胃癌; 疗效; 预后

中图分类号: R683.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2023)18-3510-04

## Study on the Relationship between Serum cfDNA, VEGFA and Chemotherapy Efficacy and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer\*

LI Hao<sup>1</sup>, WANG Jian-zhong<sup>1</sup>, HE Chun-yan<sup>1</sup>, LIN Tao<sup>2</sup>, LIU Wang<sup>3</sup>, LU Wan-ling<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Oncology and Hematology, 986th Air Force Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China;

2 Department of Gastroenterology, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710016, China;

3 Department of Gastroenterology, 986th Air Force Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the relationship between serum circulating free deoxyribonucleic acid (cfDNA), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), and the chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Method:** A total of 108 patients with advanced gastric cancer who received chemotherapy with oxaliplatin regimen at the 986th Air Force Hospital from June 2018 to June 2020 were selected. All patients received chemotherapy with oxaliplatin regimen. After two cycles of chemotherapy, they were divided into sensitive and insensitive groups according to the Solid Tumor Efficacy Evaluation Standard (RECIST) version 1.1, and their serum cfDNA and VEGFA levels were compared between the two groups; Follow up for 24 months, Kaplan Meier survival curve analysis was performed on the total survival time (OS) of serum cfDNA and VEGFA high expression and low expression groups, and a Cox risk proportional model was used for prognostic multivariate analysis. **Results:** The serum cfDNA and VEGFA levels in the insensitive group were significantly higher than those in the sensitive group ( $P<0.05$ ). The median OS of patients with high expression of cfDNA and VEGFA was significantly shorter than that of patients with low expression of cfDNA and VEGFA ( $P<0.05$ ). Cox regression model univariate analysis showed that gender, age, and location were not associated with the prognosis of advanced gastric cancer ( $P>0.05$ ), while TNM stage IV, low differentiation, lymph node metastasis, insensitive chemotherapy efficacy, high levels of cfDNA, and VEGFA were significantly correlated with poor prognosis of advanced gastric cancer ( $P<0.05$ ). Cox regression model multivariate analysis showed that lymph node metastasis, insensitivity to chemotherapy efficacy, and high levels of cfDNA and VEGFA were risk factors for the prognosis of advanced gastric cancer patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The detection of serum cfDNA and VEGFA levels is helpful for monitoring chemotherapy efficacy and evaluating prognosis in advanced gastric cancer patients.

**Key words:** cfDNA; VEGFA; Advanced gastric cancer; Efficacy; prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R683.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)18-3510-04

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(S2020-YF-YBSF-0777)

作者简介:李昊(1980-),男,硕士,主治医师,从事消化道肿瘤临床治疗研究,E-mail: lihao19800308@163.com

Δ 通讯作者:陆婉玲(1973-),女,硕士,主任医师,从事肿瘤内科临床与基础研究,E-mail: lwl323323@126.com

(收稿日期:2023-03-03 接受日期:2023-03-27)

## 前言

胃癌起源于胃黏膜细胞,为消化道常见恶性肿瘤,好发于40~70岁人群,其发病早期症状不明显,确诊时多已处于疾病中晚期<sup>[1,2]</sup>。化疗是晚期胃癌的重要治疗手段之一,有助于控制癌灶进展以及延长生存时间<sup>[3]</sup>。奥沙利铂为第三代铂类抗癌药物,可与脱氧核糖核酸(DNA)反应而形成铂链加合物,阻止DNA复制,抑制肿瘤细胞增殖,在临床晚期胃癌治疗中较为常用<sup>[4-6]</sup>。因个体遗传差异,部分患者对铂类化疗药物敏感性的异质性较大,预后状况有一定差异<sup>[7]</sup>,故探索相关生物学分子标志物对于改善胃癌预后具有重要意义。循环游离脱氧核糖核酸(cfDNA)指人体血液循环中的游离于细胞外的DNA片段,在恶性肿瘤早期诊断、疗效评估及复发预判中有重要意义<sup>[8,9]</sup>。血管内皮生长因子A(VEGFA)为促血管内皮细胞生长因子之一,可促进血管内皮细胞增殖,增加血管通透性,诱导新生血管形成,并与恶性肿瘤发生与发展相关<sup>[10,11]</sup>。目前,国内关于cfDNA、VEGFA与胃癌疗效和预后关系的报道较少,本研究拟探讨血清cfDNA、VEGFA与晚期胃癌患者化疗疗效和预后的关系,以期临床诊治提供参考,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

经空军第九八六医院伦理委员会批准,选取2018年6月~2020年6月在空军第九八六医院收治的晚期胃癌患者108例,其中男65例,女43例;年龄:<60岁45例,≥60岁63例;部位:近端67例,远端41例;TNM分期:IIIb期63例,IV期45例;分化程度:中高分化58例,低分化50例;淋巴结转移91例;远处转移43例。纳入标准:(1)病理学活检确诊;(2)首次确诊;(3)年龄20~80岁;(4)符合化疗标准;(5)入组前未行放疗、靶向治疗等医学干预措施;(6)临床资料完整;(7)签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)心肝肾脑功能障碍;(4)精神系统疾病、凝血功能障碍;(5)预计生存期<3个月;(6)中途退出研究;(7)存在化疗禁忌。

### 1.2 方法

**1.2.1 指标检测** 采集患者治疗前的肘静脉血5 mL,3000 r/min行离心操作10 min,收集上层血清并转至收集管后,于-80℃冰箱内冻存。采用酶联免疫吸附法、Imark酶标仪(上海攸碧艾贸易有限公司)测定450 nm处吸光度值,通过标准曲线计算cfDNA浓度。采用TESMI i100全自动化学发光免疫分析仪(上海透景生命科技股份有限公司)测定血清VEGFA水平。严格按

照试剂盒方法操作。

**1.2.2 化疗方案** 108例患者其中67例给予卡培他滨+奥沙利铂方案(XELOX),41例给予替吉奥+奥沙利铂方案(SOX)。XELOX方案:奥沙利铂(规格50 mg/s,浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20093487),130 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注120 min,d1;卡培他滨(规格0.5 g\*12片,齐鲁制药有限公司,国药准字H20133361),1000 mg/m<sup>2</sup>,bid,d1~d14。SOX方案:奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注120 min,d1;替吉奥胶囊(规格20 mg\*12粒,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20100135),体表面积<1.25 m<sup>2</sup>、1.25~1.5 m<sup>2</sup>、≥1.5 m<sup>2</sup>患者分别40 mg/次、50 mg/次、60 mg/次,2次/d,bid,d1~d14。21天为1个周期,共化疗2个周期。

**1.2.3 疗效判定** 化疗2个周期后,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版评价疗效<sup>[12]</sup>。完全缓解(CR):可见病灶完全消失,维持4周;部分缓解(PR):可见病灶最大直径之总和减小>30%,维持4周,未出现新病灶;病情稳定(SD):介于PR与PD之间,未出现新病灶;疾病进展(PD):所有病灶最大直径之总和增加>20%,或可见新病灶。CR+PR纳入敏感组,SD+PD纳入不敏感组。

**1.2.4 随访情况** 采用电话或门诊复查方式随访24个月,统计总生存期,截止2022年8月。总生存期(OS)即治疗开始至患者死亡的时间或随访截止的时间。第1年每3个月随访1次,从第2年开始每6个月随访1次。

**1.2.5 资料收集** 包括性别、年龄、部位、TNM分期、淋巴结转移情况、分化程度、化疗疗效。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件分析数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行t检验;计数资料用(n,%)表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Log-Rank检验和Kaplan-Meier曲线进行生存分析;采用Cox风险比例模型进行预后多因素分析。 $P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对比两组血清cfDNA、VEGFA水平

化疗2个周期后,根据RECIST1.1版评价疗效,108例患者中分为敏感组47例,不敏感组61例,不敏感组血清cfDNA、VEGFA水平显著高于敏感组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 血清cfDNA、VEGFA高表达组和低表达组OS的Kaplan-Meier生存曲线分析

108例晚期胃癌患者血清cfDNA、VEGFA均数依次为168.58  $\mu\text{m}^2$ 、22.53 ng/mL、172.37 pg/mL,高于均数定义为高表

表1 两组血清cfDNA、VEGFA水平( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 Serum cfDNA and VEGFA levels in the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	cfDNA(ng/mL)	VEGFA(pg/mL)
Sensitive group(n=47)	19.66±1.32	129.66±38.25
Insensitive group(n=61)	24.74±2.02	205.27±46.28
t	-15.755	-9.063
P	<0.001	<0.001

达,反之为低表达。cfDNA、VEGFA 高表达组患者中位 OS 均明显短于低表达组( $P<0.05$ )。见表 2、图 1- 图 2。

表 2 cfDNA、VEGFA 高表达组和低表达组的 OS 分析  
Table 2 OS analysis of cfDNA and VEGFA high expression group and low expression group

Groups	Median OS(months)	Log-Rank	P
cfDNA		9.881	0.002
Low expression(n=43)	11.2		
High expression(n=65)	7.6		
VEGFA		9.966	0.002
Low expression(n=49)	10.9		
High expression(n=59)	7.4		

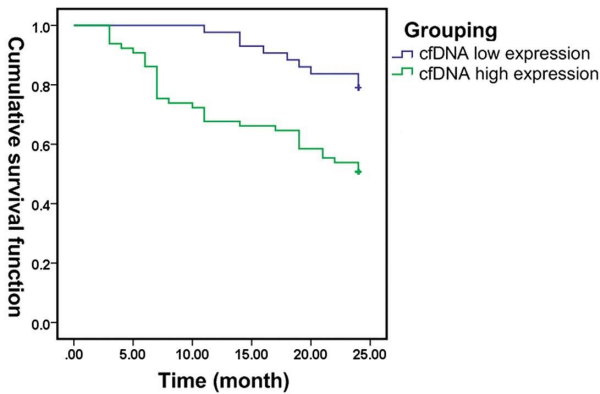


图 1 血清 cfDNA 高表达组和低表达组 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Fig.1 Kaplan-Meier survival curve analysis of OS in serum cfDNA high expression group and low expression group

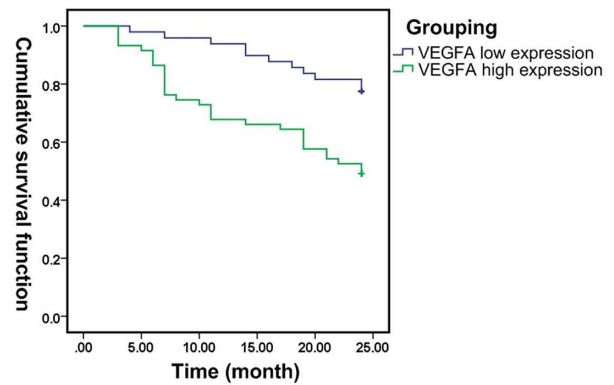


图 2 血清 VEGFA 高表达组和低表达组 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线分析

Fig.2 Kaplan-Meier survival curve analysis of OS in serum VEGFA high expression group and low expression group

### 2.3 晚期胃癌患者预后的单因素和多因素 Cox 分析

Cox 回归模型单因素分析显示,性别、年龄、部位与晚期胃癌预后无关( $P>0.05$ ),而 TNM 分期IV期、分化程度低分化、有淋巴结转移、化疗疗效不敏感、cfDNA 高水平、VEGFA 高水平与晚期胃癌预后差显著相关( $P<0.05$ )。Cox 回归模型多因素分析显示,淋巴结转移、化疗疗效不敏感及 cfDNA、VEGFA 水

平高是晚期胃癌患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

大部分胃癌患者确诊时已经处于疾病晚期,晚期胃癌常用治疗手段为化疗,含奥沙利铂化疗方案常用于一线治疗,在改善临床疗效及预后生存方面已取得积极进展,但个体化差异较

表 3 晚期胃癌患者预后的单因素和多因素 Cox 分析  
Table 3 Univariate and multivariate Cox analysis of prognosis in patients with advanced gastric cancer

Variable	Univariate Cox regression			Multivariate Cox regression		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender (male/female)	1.261	0.854~1.747	0.206			
Age (<60 years old/≥ 60 years old)	1.327	0.781~1.805	0.187			
Location (proximal/distal)	1.229	0.882~1.711	0.225			
TNM staging (Phase III/IV)	2.256	1.499~3.340	<0.001			
Degree of differentiation (medium to high differentiation/low differentiation)	2.647	1.882~3.705	<0.001			
Lymph node metastasis (no/with)	3.304	2.240~8.638	0.001	2.527	1.483~3.826	<0.001
Chemotherapy efficacy (sensitive/insensitive)	1.939	1.251~2.723	0.001	1.846	1.289~2.813	0.002
High cfDNA	2.520	1.809~3.352	<0.001	2.176	1.373~3.209	<0.001
High VEGFA	3.172	2.020~7.429	0.001	2.753	1.812~4.078	<0.001

明显<sup>[13,14]</sup>。血清标志物具有快捷、简便、创伤小等优点,在临床中广泛应用。但癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)等传统肿瘤标志物对于胃癌诊治灵敏度有限,在胃癌临床疗效和预后评估中存在不足<sup>[15]</sup>。

健康状态下,血液中 cfDNA 主要来自于白细胞坏死或凋亡,当恶性肿瘤发生时,患者血液中 cfDNA 除源于凋亡细胞外,还源于癌细胞主动释放的 DNA 以及癌细胞坏死溶解释放的 DNA<sup>[16]</sup>。多项研究发现<sup>[17,18]</sup>,结直肠癌、食管癌、乳腺癌等多种实体瘤中 cfDNA 呈高浓度状态,相较于传统肿瘤标志物,具有更高的特异性和敏感性。有学者发现<sup>[19]</sup>,胃癌患者 cfDNA 含量显著高于健康者,术后 cfDNA 含量较术前明显降低。另有研究显示<sup>[20]</sup>,cfDNA 在胃癌进展中发挥重要作用,外周血 cfDNA 浓度上升可作为判断胃癌转移的重要依据,而转移是胃癌生物学行为中的重要特性之一,也是影响胃癌恶性度的主要因素。本研究发现,不敏感组血清 cfDNA 水平显著高于敏感组。分析是血清 cfDNA 水平与肿瘤负荷呈正相关,化疗效果较差者,处于 SD 或 PD,此时患者肿瘤负荷较大,故 cfDNA 呈高水平<sup>[21]</sup>。这或许可以提示 cfDNA 水平与胃癌疗效之间存在关联性。通过监测血清 cfDNA 水平变化,有助于临床预测患者化疗效果,对下一步治疗有重要的指导意义。

VEGF 是迄今为止发现的高度特异性的血管生长因子,为一种高度糖基化的碱性蛋白,其主要家族成员为 VEGFA,主要生物学作用在于促使血管内皮细胞增殖,诱导肿瘤生长、血管生成及肿瘤转移,在恶性肿瘤发生和发展中占据重要地位<sup>[22]</sup>。临床研究显示<sup>[23]</sup>,VEGF 在胃癌中呈高表达,与静脉浸润、浸润程度及 TNM 分期等病理特征相关。基础研究表明<sup>[24]</sup>,VEGFA 表达与对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、侵袭、迁移密切相关。本研究发现,不敏感组血清 VEGFA 水平显著高于敏感组,其高水平可能对含奥沙利铂方案化疗疗效有一定提示作用。究其原因:(1)化疗不敏感者肿瘤负荷较大,其肿瘤细胞分泌的 VEGF 较多,故外周血内 VEGF 水平升高;(2)化疗药物可抑制胃癌肿瘤血管生成,而这一作用是由于抑制了 VEGF 表达水平而实现的,故化疗不敏感者血清 VEGF 水平相对较高<sup>[25]</sup>。以上提示血清 VEGFA 可作为胃癌化疗疗效预测的潜在指标之一,有较好的临床应用潜力。

为进一步明确 cfDNA、VEGFA 在胃癌化疗预后评估中的作用,本研究随访观察患者化疗后的总生存期,结果显示,血清 cfDNA、VEGFA 高表达组患者中位 OS 均明显短于低表达组,且 Cox 分析得出高高 cfDNA、高 VEGFA 水平为晚期胃癌患者预后的危险因素,cfDNA、VEGFA 水平越高者其预后生存越差。此外,淋巴结转移、化疗疗效也为晚期胃癌患者预后的影响因素,这与既往报道一致<sup>[26,27]</sup>。临床可根据 cfDNA、VEGFA 水平状况判断化疗效果及预后情况,化疗效果佳者上述标志物水平下降,反之则应及时采取治疗措施,以控制病情进展。

综上所述,血清 cfDNA、VEGFA 水平较高可提示晚期胃癌患者预后较差,其水平检测有助于晚期胃癌患者化疗疗效监测和预后评估。

#### 参考文献(References)

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36

Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132

[3] 李炜,姚忠强,柳仲秋,等. 乌苯美司胶囊联合 SOX 化疗对晚期胃癌患者的临床疗效研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4495-4497, 4470

[4] 田一童,刘成成,陈晓锋. 多西他赛联合奥沙利铂及 S-1 新辅助化疗后手术加辅助 S-1 与直接手术加辅助 S-1 治疗可切除晚期胃癌的 IIIb 期对比研究 --PRODIGY 研究解读[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 12(4): 28-30

[5] Terazawa T, Matsuyama J, Goto M, et al. A Phase II Study of Perioperative Capecitabine plus Oxaliplatin Therapy for Clinical SS/SE N1-3 M0 Gastric Cancer (OGSG 1601)[J]. Oncologist, 2020, 25(2): 119-e208

[6] Nakamura M, Ojima T, Katsuda M, et al. Phase 1 Study of Combined Chemotherapy of Nab-Paclitaxel, S-1, and Oxaliplatin for Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis (NSOX Study)[J]. Oncology, 2020, 8(12): 1-5

[7] 何昌霞,顾康生. 晚期胃癌化疗中含铂类药物敏感性与切除修复交叉互补基因 2 和 P53 蛋白表达的相关性[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(23): 3-4

[8] Zhang X, Wang Z, Tang W, et al. Ultra-Sensitive and Affordable Assay for Early Detection of Primary Liver Cancer Using Plasma cfDNA Fragmentomics[J]. Hepatology, 2021, 8(11): 101-102

[9] Chemi F, Pearce SP, Clipson A, et al. cfDNA methylome profiling for detection and subtyping of small cell lung cancers [J]. Nat Cancer, 2022, 3(10): 1260-1270

[10] Cuzziol CI, Castanhole-Nunes M, Pavarino RC, et al. MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer[J]. Gene, 2020, 759(80): 144994-144995

[11] Psoma E, Koliou GA, Dimitrakopoulos FI, et al. Genetic Variations of VEGFA Gene Are Associated With Infiltration of Adjacent Tissues and the Clinical Outcome of Patients With Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Anticancer Res, 2020, 40(2): 677-688

[12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247

[13] Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: A Phase III Study of Neoadjuvant Docetaxel, Oxaliplatin, and S-1 Plus Surgery and Adjuvant S-1 Versus Surgery and Adjuvant S-1 for Resectable Advanced Gastric Cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(26): 2903-2913

[14] Zhang X, Liang H, Li Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): 1081-1092

[15] 郭娟,王茂勤,王赛琪,等. 胃癌相关新型肿瘤标志物的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(7): 63-64

[16] Song P, Wu LR, Yan YH, et al. Limitations and opportunities of technologies for the analysis of cell-free DNA in cancer diagnostics [J]. Nat Biomed Eng, 2022, 6(3): 232-245

- in obstructive sleep apnea [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2011, 9(1): 13-18
- [10] Popadic V, Brajkovic M, Klasnja S, et al. Correlation of Dyslipidemia and Inflammation With Obstructive Sleep Apnea Severity[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(25): 897279
- [11] Zhao X, Xu H, Zou J, et al. Joint interaction effect of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea on hypertension [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(8): 1203-1212
- [12] Cao Z, Zhang P, He Z, et al. Obstructive sleep apnea combined dyslipidemia render additive effect on increasing atherosclerotic cardiovascular diseases prevalence [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(26): 98
- [13] Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(2): 172-178
- [14] 卢锋, 严亚军. 不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征男性患者血细胞参数、凝血指标变化的临床探讨 [J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(5): 851-852, 855
- [15] Saygin M, Ozturk O, Ozguner MF, et al. Hematological Parameters as Predictors of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients[J]. *Angiology*, 2016, 67(5): 461-470
- [16] Kanbay A, Tutar N, Kaya E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 532-536
- [17] Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. Sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship? [J]. *Arch Bronconeumol*, 2015, 51(3): 128-139
- [18] da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited [J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 671-682
- [19] 张杨, 蒋军广, 张婧雯, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关高血压的危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(10): 2422-2424

(上接第 3513 页)

- [17] Herzog H, Dogan S, Aktas B, et al. Targeted Sequencing of Plasma-Derived vs. Urinary cfDNA from Patients with Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(17): 4101
- [18] Choy LYL, Peng W, Jiang P, et al. Single-Molecule Sequencing Enables Long Cell-Free DNA Detection and Direct Methylation Analysis for Cancer Patients[J]. *Clin Chem*, 2022, 68(9): 1151-1163
- [19] 刘毅, 蒋晓东, 惠开元, 等. 血清 cfDNA 水平与 HER2 阴性胃癌化疗疗效的相关性研究[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2020, 39(6): 58-61
- [20] 樊庆宇, 王雅静, 仲悦娇, 等. 胃癌血浆游离 DNA 检测的临床意义 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(3): 55-58
- [21] Barbany G, Arthur C, Liedén A, et al. Cell-free tumour DNA testing for early detection of cancer - a potential future tool [J]. *J Intern Med*, 2019, 286(2): 118-136
- [22] Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(30): 4094-4109
- [23] 王锐, 尚静, 张延峰. VEGF-A, TIMP-4, LETM1 的表达与胃癌患者临床病理特征的关系[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(9): 4-8
- [24] 杨春, 邓绍平. hsa-miR-302a-3p 靶向 VEGFA 抑制胃癌细胞增殖的机制研究[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2019, 50(1): 77-78
- [25] 邓伟雄, 汤勇才, 张年伟, 等. 乳腺癌患者血清血管内皮生长因子水平与临床病理特征及新辅助化疗疗效的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(18): 34-36
- [26] 邓靖宇, 梁寒. 再谈淋巴结转移对胃癌预后评估的意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 8-9
- [27] 王晓玲. 辅助化疗治疗胃癌的疗效评价和影响胃癌预后的多因素分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 3(2): 3-6