

· 基础研究 ·

EphA2 与 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中的表达及相关性研究

栗忠武, 刘 勇, 余长云, 李 果, 任舒灵, 张 欣, 田勇泉, 邱元正

(中南大学湘雅医院 耳鼻咽喉头颈外科, 耳鼻咽喉重大疾病研究湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410008)

摘 要: **目的** 探讨沉默促红细胞生成素产生肝细胞受体 (erythropoietin-producing hepatocellular receptor, EphA2) 与促血管生成因子 (VEGF) 蛋白在喉鳞状细胞癌 (喉鳞癌) 组织中的表达及相关性。**方法** 采用免疫组织化学技术检测 EphA2、VEGF 蛋白在 69 例喉鳞癌组织及 15 例癌旁黏膜组织中的表达, 分析二者表达水平与临床病理特征的关系。**结果** EphA2 和 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中的阳性率均高于癌旁黏膜组织 (P 均 < 0.05), EphA2 蛋白表达尚与肿瘤原发部位相关 ($P < 0.05$), 且 EphA2 和 VEGF 蛋白表达均与喉鳞癌患者的临床分期 (P 均 < 0.05) 及转移 (P 均 < 0.05) 密切相关, 而二者表达与患者年龄、性别、组织学分级均无明显相关 (P 均 > 0.05)。喉鳞癌组织中 EphA2 及 VEGF 蛋白表达存在正相关性 ($P < 0.05$)。生存分析结果显示 EphA2 及 VEGF 蛋白表达水平与患者 5 年总生存率密切相关 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归模型进一步显示, 淋巴结有无转移及 EphA2 蛋白表达水平为喉鳞癌患者预后的独立影响因素。**结论** EphA2 与 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中表达均上调, 提示二者可能存在相互作用, 共同在喉鳞癌的发生、发展中起作用。

关 键 词: 促红细胞生成素产生肝细胞受体 A2; 促血管生成因子; 喉肿瘤; 癌, 鳞状细胞; 转移

中图分类号: R739.65

文献标识码: A

文章编号: 1007-1520(2012)04-0258-06

The expression and correlation of EphA2 and VEGF protein in laryngeal squamous cell carcinoma

SU Zhong-wu, LIU Yong, YU Chang-yun, et al.

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, ENT major disease research in Hunan Province Key Laboratory, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and biological significance of EphA2 and VEGF protein in tissue specimens of laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC), and further study the correlation between the protein expression of EphA2 and VEGF. **Methods** The expression of EphA2 and VEGF protein was evaluated by immunohistochemical staining in 69 cases of LSCC specimens and 15 cases of adjacent epithelial tissue samples, and their correlation with clinicopathologic parameters was analyzed. **Results** The positive rates of EphA2 and VEGF in LSCC tissues were significantly higher than those in adjacent non-cancerous mucosa ($P < 0.05$), and the expression of these two marks was closely correlated with clinical stage ($P < 0.05$) and metastasis ($P < 0.05$) in patients with LSCC. Furthermore, the expression of EphA2 was also associated with tumor site ($P < 0.05$). However, the expression of EphA2 and VEGF had no significant association with age, sex and histological differentiation ($P > 0.05$). There was a positive correlation between the expression of EphA 2 and VEGF ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that patients with high expression of EphA2 or VEGF had poorer

基金项目: 国家自然科学基金(81172558), 湖南省研究生学位论文创新基金资助(CX2011B059), 中南大学自由探索计划青年教师助推基金(2012QNZT099), 高等学校博士学科点专项科研基金课题(20090162110065)。

作者简介: 栗忠武, 男, 硕士研究生。

通讯作者: 邱元正, Email: xyqyz@medmail.com.cn.

overall survival compared with that in patients with relative low EphA2 or VEGF expression ($P < 0.05$). Multivariate COX regression analysis revealed that both lymph node metastasis and EphA2 expression were independent prognostic factors for patients with LSCC. **Conclusion** Increased protein expression of EphA2 and VEGF in LSCC suggested that EphA2 and VEGF might play a critical role in the initiation and progression of LSCC.

Key words: EphA2; VEGF; Laryngeal neoplasms; Carcinoma, squamous cell; Metastasis; Prognosis

颈部淋巴结转移是喉鳞癌患者确定治疗方案及预后的重要影响因素^[1]。因此,阐明转移发生的分子机制,并采取有效的干预措施控制转移至关重要。肿瘤血管新生在肿瘤侵袭与转移中发挥了重要作用,为目前肿瘤转移研究中的热点^[2]。笔者前期研究发现,沉默促红细胞生成素产生肝细胞受体 A2 (erythropoietin-producing hepatocellular receptor, EphA2) 能够在裸鼠体内抑制头颈鳞癌的颈部淋巴结转移^[3]。因此,本研究采用免疫组化技术检测 EphA2 及主要促血管生成因子(VEGF)蛋白在喉鳞癌组织中的表达水平,同时结合临床随访资料,进一步探讨 EphA2 和 VEGF 蛋白与喉鳞癌患者临床病理特征及预后之间的相关性,为进一步了解 EphA2 蛋白通过对肿瘤血管新生调控头颈鳞癌转移相关性提供前期实验基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2003 年 1 月~2005 年 9 月湘雅医院耳鼻咽喉科经手术切除的喉鳞癌标本 69 例,癌旁黏膜 15 例。喉癌及癌旁黏膜石蜡组织标本均由中南大学湘雅医院病理科提供。喉鳞癌患者中男 66 例,女 3 例;年龄 38~80 岁,平均年龄 58.13 岁。全组病例均为第 1 次手术,术前未接受放、化疗等其他治疗。手术切除标本经 HE 染色证实为喉鳞状细胞癌或癌旁黏膜组织。按 1997 年 WHO 病理分型标准:高分化 47 例、中分化 13 例、低分化 9 例;声门型 48 例、声门上型 20 例、声门下型 1 例。根据 2002 年国际抗癌联盟(UICC)喉癌分期方案进行临床分类:T1N0M0 12 例、T2N0M0 16 例、T1N1M0 1 例、T2N1M0 5 例、T2N2M0 5 例、T3N0M0 12 例、T3N1M0 7 例、T3N1M1 1 例、T3N2M0 4 例、T4N0M0 1 例、T4N1M0 3 例、T4N2M0 2 例;I 期 12 例、II 期 16 例、III 期 25 例、IV 期 16 例。28 例颈部淋巴结转移(均

经术后病理学检查证实);1 例影像学检查考虑肺转移。

本组资料中的所有患者通过门诊、电话及信访等方式进行术后随访。根据颈部触诊、B 超、纤维喉镜、影像学等检查结果及再次手术确定有无临床复发转移。以患者死亡、最后一次随访时间(2010 年 10 月 1 日)或失访作为随访结束点。69 例患者术后全部获得随访。

1.2 主要试剂及来源

兔抗人 EphA2 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;兔抗人 VEGF 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;PV-6001 二步法检测试剂盒购自北京中杉金桥公司。

1.3 免疫组织化学技术

所有标本均经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋后 4 μm 切片。严格按照 PV-6001 二步法说明书进行免疫组化检测。切片脱蜡水化,抗原修复,3% 去离子水阻断内源性过氧化物酶活性。滴加一抗(EphA2 一抗按 1:100 稀释;VEGF 一抗按 1:200 稀释),4℃ 冰箱孵育过夜。PBS 洗涤后,滴加羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)标记的 IgG 抗体多聚体,室温孵育 30 min。充分洗涤后二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)镜下控制显色。

1.4 结果判定

EphA2 蛋白主要在细胞浆内表达,以出现棕黄色染色为阳性着色。光镜下观察整个切片,随机观察 5 个高倍镜(10×40)视野,以阳性细胞百分率和染色强度二者乘积作为判定标准,参考 Straume 等^[4]报道的 9 分评分制。①按阳性细胞比例:<10% 计分为 1,≥10%~50% 计分为 2,>50% 计分为 3;②按染色强弱:阴性为 0;淡黄色染色为弱阳性,计分为 1;中度黄色染色为阳性,计分为 2;棕黄色染色为强阳性,计分为 3。根据最终评分分为 3 组:低表达组(0~3 分)、中表达组(4~6 分)、高表达组(7~9 分)。最终评分>3 视为阳性表达。

VEGF 蛋白主要在细胞质出现棕黄色染色为阳性细胞。光镜下观察整个切片,随机观察 5 个高倍镜(10×40)视野,以阳性细胞百分率和染色强度二者之和作为判定标准,结果参照课题组前期所采用 6 分评分制^[5]:①按阳性细胞比例,>1%~25% 计分为 1,>25%~50% 计分为 2,>50% 计分为 3;②按染色强弱:阴性为 0;淡黄色为弱阳性,计分为 1;中度黄色为阳性,计分为 2;棕黄色为强阳性,计分为 3。根据最终评分分为 3 组:低表达组(0~2 分)、中表达组(3~4 分)、高表达组(5~6 分)。将最终评分>2 视为阳性表达。

1.5 统计学方法

采用统计软件 SPSS 17.0 进行分析。计数资料均采用 χ^2 检验。等级相关性分析采用 Spearman 秩相关分析法。Kaplan-Meier 法计算喉鳞癌患者的无瘤生存率和总体生存率;Log-rank 法比较组间生存率的差异。用多因素 Cox 比例风险回归模型分析喉鳞癌患者的年龄、病理分型、肿瘤原发部位、T 分级、临床分期、淋

巴结有无转移、EphA2 蛋白表达水平及 VEGF 蛋白表达水平对其预后的影响。分别以 $P < 0.05$ 及 $P > 0.1$ 作为引入和剔除影响因素的筛选水平,确定影响喉鳞癌患者预后的独立危险因素。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EphA2、VEGF 蛋白在喉鳞癌组织及癌旁黏膜组织中的表达

EphA2 及 VEGF 蛋白阳性染色均主要位于癌细胞胞浆。69 例喉鳞癌组织中,EphA2 蛋白阳性表达为 56 例,阳性率 81.16% (图 1); VEGF 蛋白阳性表达 52 例,阳性率为 75.36% (图 2)。15 例癌旁黏膜组织中,EphA2 蛋白阳性表达为 7 例,阳性率为 46.67% (图 3); VEGF 蛋白的阳性表达为 6 例,阳性率为 40.00% (图 4),差异均具有统计学意义(P 均<0.05)。

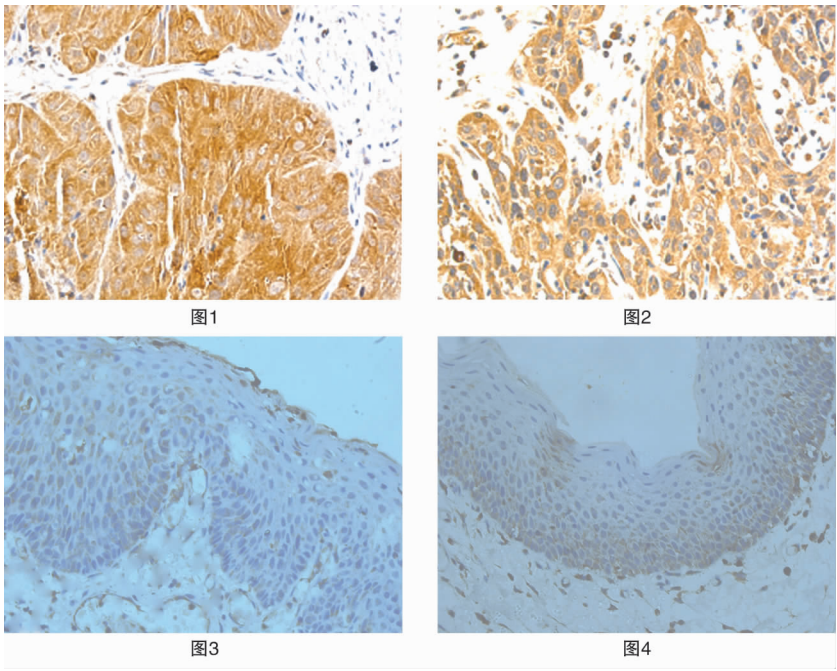


图 1 EphA2 蛋白在喉鳞癌组织中阳性表达(PV-6001 二步法×400) 图 2 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中阳性表达(PV-6001 二步法×400) 图 3 EphA2 蛋白在癌旁黏膜组织中阳性表达(PV-6001 二步法×400) 图 4 VEGF 蛋白在癌旁黏膜组织中阳性表达(PV-6001 二步法×400)

2.2 EphA2、VEGF 蛋白表达水平与喉鳞癌临床病理特征之间的关系

EphA2、VEGF 蛋白与喉鳞癌临床病理参数之间的关系详见表 1。EphA2 蛋白表达水

平与喉鳞癌的肿瘤原发部位、临床分期及有无淋巴结转移均密切相关(P 均 < 0.05)。而 EphA2 蛋白表达水平与性别、年龄及病理学分级之间均无明显相关(P 均 > 0.05)。VEGF 蛋白的表达水平则与喉鳞癌患者的临床分期及转移呈显著正相关(P 均 < 0.05)。通过 Spearman 秩相关分析发现 EphA2 与 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中的表达呈显著正相关($r = 0.765$, $P < 0.05$)。

2.3 生存分析

69 例喉鳞癌患者术后全部获得随访。生存分析结果显示 EphA2 蛋白高表达组与 EphA2 中低表达组的 5 年累积总生存率分别为 36.1% 与 72.1% ; log-rank 检验发现, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.162$, $P =$

0.004 , 图 5 a)。VEGF 蛋白高表达组与 VEGF 中低表达组的 5 年累积总生存率分别为 47.1% 与 82.4% ; log-rank 检验进一步发现, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.130$, $P = 0.024$, 图 5 b)。

2.4 多因素 Cox 回归分析

以患者的 5 年总生存率为因变量(Y) , 以患者性别、年龄、临床分期、病理学分级、肿瘤原发部位、淋巴结转移情况、EphA2 蛋白及 VEGF 蛋白表达水平 8 个因素为协变量(X) , 建立 Cox 回归模型进行多因素分析。结果发现, EphA2 蛋白表达水平及淋巴结有无转移是喉鳞癌患者预后的独立影响因素($P = 0.045$, $P = 0.023$, 表 2)。

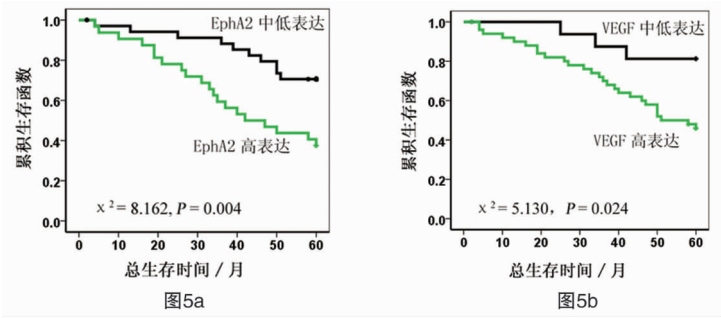


图 5 生存分析图 a: EphA2 蛋白的表达与喉鳞癌患者总生存时间的关系; b: VEGF 蛋白的表达与喉鳞癌患者总生存时间的关系

表 1 EphA2、VEGF 蛋白表达与喉鳞癌临床指标的相关性(例)

| 临床病理特征 | 例数 | EphA2 蛋白表达水平 | | | | | VEGF 蛋白表达水平 | | | | |
|--------|----|--------------|---------|---------|----------|---------|-------------|---------|---------|----------|-------|
| | | 0 ~ 3 分 | 4 ~ 6 分 | 7 ~ 9 分 | χ^2 | P | 0 ~ 2 分 | 3 ~ 4 分 | 5 ~ 6 分 | χ^2 | P |
| 年龄 | | | | | | | | | | | |
| <58 | 29 | 9 | 8 | 12 | 4.962 | 0.084 | 8 | 11 | 10 | 0.493 | 0.782 |
| ≥58 | 40 | 4 | 16 | 20 | | | 9 | 14 | 17 | | |
| 性别 | | | | | | | | | | | |
| 男 | 66 | 13 | 23 | 30 | 0.871 | 0.647 | 17 | 24 | 25 | 1.388 | 0.500 |
| 女 | 3 | 0 | 1 | 2 | | | 0 | 1 | 2 | | |
| 组织学分级 | | | | | | | | | | | |
| 高分化 | 47 | 11 | 16 | 20 | 2.117 | 0.374 | 14 | 15 | 18 | 2.371 | 0.306 |
| 中、低分化 | 22 | 2 | 8 | 12 | | | 3 | 10 | 9 | | |
| 肿瘤原发部位 | | | | | | | | | | | |
| 声门型 | 48 | 12 | 19 | 17 | 8.306 | 0.016 * | 15 | 18 | 15 | 5.372 | 0.068 |
| 非声门型 | 21 | 1 | 5 | 15 | | | 2 | 7 | 12 | | |

续上表

| 临床病理特征 | 例数 | EphA2 蛋白表达水平 | | | | | VEGF 蛋白表达水平 | | | | |
|--------|----|--------------|-------|-------|----------|----------|-------------|-------|-------|----------|----------|
| | | 0~3 分 | 4~6 分 | 7~9 分 | χ^2 | <i>P</i> | 0~2 分 | 3~4 分 | 5~6 分 | χ^2 | <i>P</i> |
| 临床分期 | | | | | | | | | | | |
| I、II | 28 | 11 | 11 | 6 | 17.054 | <0.01 * | 13 | 8 | 7 | 12.250 | 0.002 * |
| III、IV | 41 | 2 | 13 | 26 | | | 4 | 17 | 20 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | | | | |
| 有 | 28 | 0 | 6 | 22 | 21.825 | <0.01 * | 4 | 8 | 16 | 6.720 | 0.035 * |
| 无 | 41 | 13 | 18 | 10 | | | 13 | 17 | 11 | | |

注：* *P* <0.05 为差异具有统计学意义

| 表 2 Cox 模型对喉鳞癌预后影响因素进行多因素回归分析 | | | | | |
|-------------------------------|----------|---------|-------|----------|-------|
| 协变量 | 偏回归系数(β) | 标准误(SE) | Wald | <i>P</i> | 相对危险度 |
| 淋巴结有无转移 | 1.631 | 0.717 | 5.169 | 0.023 | 5.110 |
| EphA2 蛋白表达 | 0.526 | 0.406 | 1.677 | 0.045 | 1.692 |

3 讨论

Eph 受体家族是蛋白酪氨酸激酶家族中最大的一个亚族。EphA2 蛋白则是 Eph 受体家族的重要成员。研究表明, EphA2 蛋白在乳腺癌^[6]、前列腺癌^[7]等多种恶性肿瘤中存在不同程度的升高, 在高侵袭、高转移恶性肿瘤中尤为显著。通过功能获得性(外源性 EphA2 蛋白过表达)及缺失性研究(RNA 干扰、单克隆抗体及多聚寡核苷酸阻断)在体内外实验中发现, EphA2 蛋白对人类恶性肿瘤的侵袭转移具有调控作用^[8]。目前, 关于 EphA2 蛋白与恶性肿瘤关系的研究亦主要集中在侵袭转移方面。

本研究在临床组织标本中发现 EphA2 蛋白与喉鳞癌的多个临床病理参数密切相关, 且与喉鳞癌患者的预后呈显著负相关, 为预后的独立影响因素。课题组在前期研究中亦发现, 沉默 EphA2 的表达能够在细胞实验及裸鼠体内试验中抑制头颈鳞癌的侵袭转移^[3]。上述结果均提示, EphA2 蛋白在喉鳞癌的恶性进展中可能发挥了重要作用, 有望成为今后喉鳞癌的潜在治疗靶点。然而, EphA2 蛋白如何调控头颈鳞癌侵袭转移的具体分子机制并不清楚。现有研究表明, EphA2 蛋白能够影响钙黏蛋白(E-cadherin)^[9]、整合素家族(Integrin)^[10]及黏着斑激酶/FAK^[11]在恶性肿瘤细胞中的表达

量、位置的改变, 进而影响到细胞间黏附或肿瘤细胞与细胞外基质的黏附, 改变肿瘤细胞运动迁移能力, 有利于肿瘤细胞脱离原发灶发生转移。

然而, 肿瘤的转移过程错综复杂。除肿瘤细胞本身的特异性发生改变外, 还与其生存的微环境等其他因素相关。肿瘤血管新生能重塑肿瘤细胞生存的微环境, 与肿瘤的侵袭、转移关系尤为密切。VEGF 蛋白则为迄今发现的最有效的促血管生成因子^[12]。现有研究从 3 个方面表明 EphA2 蛋白与肿瘤血管新生密切相关: ①在手术切除的肿瘤组织中, EphA2 蛋白的表达水平与肿瘤组织中微血管密度(microvessel density, MVD)及与主要促血管生成因子 VEGF 蛋白的表达呈显著正相关^[13]。②Landen 等^[14]通过沉默 EphA2 表达后, 卵巢癌裸鼠移植瘤中微血管密度有 52% 的下降。Branterly-Sieders 等^[15]发现肿瘤细胞可激活血管内皮细胞表面的 EphA2 蛋白促使肿瘤细胞本身 VEGF 表达上调来诱导肿瘤血管内皮细胞迁移及血管重组。③EphA2 蛋白与恶性黑色素瘤的血管生成拟态(vasculagenic mimicry, VM)形成关系密切^[16]。上述研究结果均表明 EphA2 蛋白可通过调控肿瘤血管新生可能参与到侵袭转移过程。

VEGF 蛋白为迄今为止发现的最有效的促血管形成因子^[17-18]。本研究从组织水平发现

EphA2 蛋白与 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中表达的相关性。研究结果显示随着喉鳞癌的临床分期的发展及转移,二者的表达均相应增高,且 Spearman 秩相关分析发现 EphA2 蛋白与 VEGF 蛋白在喉鳞癌组织中的表达呈显著正相关。提示在喉鳞癌血管生成过程中,EphA2 蛋白很可能为促血管生成因子 VEGF 蛋白提供了协同作用。

鉴于本研究发现 EphA2 蛋白与 VEGF 蛋白在组织上表达的显著正相关,为今后研究 EphA2 蛋白如何通过肿瘤血管新生促进侵袭转移提供了前期实验基础。然而,本研究仅在组织水平的初步研究,为更深入地探讨 EphA2 蛋白与喉鳞癌血管生成及侵袭转移的关系,尚需进一步从细胞及动物实验水平加以佐证。

参考文献:

- [1] 季文樾,杜强,关超,等. 1115 例喉癌患者的生存分析[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,2004, 39(1): 17-19.
- [2] Saba NF, Shin DM, Khuri FR. Targeting angiogenesis in head and neck cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2007, 7(7): 643-649.
- [3] Liu Y, Yu C, Qiu Y, et al. Downregulation of EphA2 expression suppresses the growth and metastasis in squamous - cell carcinoma of the head and neck in vitro and in vivo[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(2): 195-202.
- [4] Straume O, Akslen LA. Importance of vascular phenotype by basic fibroblast growth factor, and influence of the angiogenic factors basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor-1 and ephrin-A1/EphA2 on melanoma progression[J]. Am J Pathol, 2002, 160(4): 1009-1019.
- [5] 刘勇,邱元正,张欣,等. HMGB1 与 VEGF 蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及其相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011, 25(6): 265-269.
- [6] Zelinski DP, Zantek ND, Stewart JC, et al. EphA2 overexpression causes tumorigenesis of mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 2001, 61(5): 2301-2306.
- [7] Taddei ML, Parri M, Angelucci A, et al. EphA2 induces metastatic growth regulating amoeboid motility and clonogenic potential in prostate carcinoma cells[J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(2): 149-160.
- [8] Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signalling and beyond[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(3): 165-180.
- [9] Miura K, Nam JM, Kojima C, et al. EphA2 engages Glt1 to suppress Arf6 activity modulating epithelial cell-cell contacts[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(7): 1949-1959.
- [10] Miao H, Burnett E, Kinch M, et al. Activation of EphA2 kinase suppresses integrin function and causes focal-adhesion-kinase dephosphorylation[J]. Nat Cell Biol, 2000, 2(2): 62-69.
- [11] Shahzad MM, Lu C, Lee JW, et al. Dual targeting of EphA2 and FAK in ovarian carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(11): 1027-1034.
- [12] Van der Schaft DW, Seftor RE, Seftor EA, et al. Effects of angiogenesis inhibitors on vascular network formation by human endothelial and melanoma cells[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(9): 1473-1477.
- [13] Shao Z, Zhang WF, Chen XM, et al. Expression of EphA2 and VEGF in squamous cell carcinoma of the tongue: correlation with the angiogenesis and clinical outcome[J]. Oral Oncol, 2008, 44(12): 1110-1117.
- [14] Landen CN, Jr., Chavez - Reyes A, Bucana C, et al. Therapeutic EphA2 gene targeting in vivo using neutral liposomal small interfering RNA delivery[J]. Cancer Res, 2005, 65(15): 6910-6918.
- [15] Brantley-Sieders DM, Fang WB, Hwang Y, et al. Ephrin-A1 facilitates mammary tumor metastasis through an angiogenesis-dependent mechanism mediated by EphA receptor and vascular endothelial growth factor in mice[J]. Cancer Res, 2006, 66(21): 10315-10324.
- [16] Hess AR, Seftor EA, Seftor RE, et al. Phosphoinositide 3-kinase regulates membrane Type 1-matrix metalloproteinase (MMP) and MMP-2 activity during melanoma cell vasculogenic mimicry[J]. Cancer Res, 2003, 63(16): 4757-4762.
- [17] 白云飞,覃洁,彭诗东. 喉癌组织中 Survivin 和 VEGF 的表达及其临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2012, 18(1): 5-10.
- [18] 成伟,周维国. 喉癌组织中 P53 和 COX-2 及 VEGF 与微血管密度相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2012, 18(2): 81-86.

(修回日期:2012-07-03)