

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005004

· 鼻咽癌专栏 ·

TrKB 与 VEGF 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义

陈月红¹, 刘家佳², 彭 韬¹, 李仕晟²

(1. 湖南省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南长沙 410005; 2. 中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南长沙 410011)

摘要: **目的** 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、酪氨酸激酶 B(TrKB)在鼻咽癌(NPC)组织中的表达并比较两者表达的相关性及分析与肿瘤临床特征的关系。**方法** 采用免疫组化方法检测经活检确诊为 NPC 的患者 55 例及鼻咽炎组织 30 例中 VEGF、TrKB 蛋白表达水平,比较二两者表达差异。根据患者年龄和性别、肿瘤临床分期、原发灶大小、淋巴结转移和有无远处转移将病例分组,应用双变量相关 Pearson 检验分析研究 VEGF、TrKB 表达与肿瘤临床病理特征之间的关系。**结果** ①VEGF 蛋白于肿瘤细胞浆及血管内皮细胞浆中均表达,TrKB 蛋白阳性表达绝大多数位于细胞浆内。在 55 例 NPC 患者中,45 例 TrKB 阳性表达,阳性表达率为 81.8%;47 例 VEGF 阳性表达,阳性表达率为 85.4%。30 例鼻咽炎中,只有 3 例 TrKB 阳性表达,阳性表达率为 10.0%;5 例 VEGF 阳性表达,阳性表达率为 16.7%。肿瘤组织中 TrKB、VEGF 阳性表达率明显高于鼻咽炎组织($P < 0.05$),NPC 组织中 VEGF 与 TrKB 表达有明显相关性($R = 0.716, P < 0.01$);②VEGF 蛋白表达与 NPC 的临床分期($P = 0.002$)、肿瘤的直径大小($P = 0.009$)及有无淋巴结转移($P = 0.001$)明显相关,与患者性别、年龄、有无远处转移无关($P > 0.05$)。TrKB 蛋白表达与临床分期($P = 0.00$)、肿瘤的直径大小($P = 0.00$)、有无淋巴结转移($P = 0.006$)明显相关,与患者性别、年龄、有无远处转移无关($P > 0.05$)。**结论** VEGF、TrKB 在 NPC 组织中表达增加,可能与 NPC 的发生发展有关。TrKB 可能与 NPC 血管形成有关。

关键词: 鼻咽癌;酪氨酸激酶 B;血管内皮生长因子;血管形成
中图分类号:R739.63

Expression and clinical significance of TrKB, VEGF in nasopharyngeal carcinoma

CHEN Yuehong¹, LIU Jiajia², PENG Tao¹, LI Shisheng²

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410005, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of tyrosine kinases B (TrKB) and vascular endothelial growth factor (VEGF), their correlation as well as their relationship to the clinical characteristics in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** The expression levels of TrKB and VEGF were determined immunohistochemically in 55 NPC specimens and 30 nasopharyngitis specimens, and their expression difference was compared. The NPC patients were classified according to their age, gender, T stage, lymph node metastasis and distant metastasis. The relationships between their expressions with the clinicopathological parameters were analyzed by bivariate pearson correlation test. **Results** ① Both VEGF and TrKB were expressed in cytoplasm. In 55 specimens of NPC, positive expression of VEGF and TrKB was observed in 47 and 45 with the positive rate of 81.8% and 85.4%, respectively. However, in 30 nasopharyngitis specimens, the numbers of TrKB and VEGF positive expression were 3 and 5 with the positive rate of 10.0% and 16.7%, respectively. The positive expression rates of VEGF and TrKB in NPC were significantly higher than those in the nasopharyngeal tissues (both $P < 0.05$). A correlation analysis indicated a significant correlation between expression of TrKB and VEGF in NPC ($R = 0.716, P < 0.01$). ②The VEGF expression was significantly correlated with T stage ($P =$

0.009), clinic stage ($P=0.002$), and lymph node metastasis ($P=0.001$) of NPC, but insignificantly with patients' age and gender, and distant metastasis (all $P>0.05$). Meanwhile, the TrkB expression was significantly correlated with T stage ($P=0.00$), clinic stage ($P=0.00$), and lymph node metastasis ($P=0.006$), but insignificantly with patients' age and gender, and distant metastasis (all $P>0.05$). **Conclusions** The expressions of VEGF and TrkB are increased in NPC, which indicates that both of them may be involved in the occurrence and development of this tumor. The expression of TrkB is probably related to angiogenesis of NPC.

Keywords: Nasopharyngeal neoplasm; Tyrosine kinase B; Vascular endothelial growth factor; Angiogenesis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于鼻咽上皮组织的一类高侵袭高转移的头颈肿瘤,显著特点是早期颈淋巴结转移与颅底侵犯。有明显的种族特异性和地域特异性。在头颈部肿瘤中NPC远处转移的发生率最高。NPC发生位置较隐蔽,早期症状不明显,多数患者确诊时已进入晚期。虽然,NPC的基础和临床研究取得了长足的进展,三维适形调强放疗技术让NPC原发灶的控制率有了明显的提高。据不同文献报道Ⅲ、Ⅳ期的NPC患者约占70%,但是晚期NPC的5年生存率仍仅约20%~30%^[1],远处转移和复发仍然是NPC治疗失败的原因。近年来研究表明NPC微环境中的细胞因子及其介导的信号通路在NPC细胞的生长和侵袭中起重要作用,与NPC的形成和恶化密切相关。近年来,抑制NPC肿瘤微血管化的靶向治疗已显示出治疗效果^[2]。研究发现,酪氨酸激酶B(tyrosine kinase B, TrkB)通过调控细胞增殖、生长、迁移、侵袭和化疗耐药等过程参与多种恶性肿瘤的发生发展,与肿瘤生长,浸润转移及预后密切相关,而且还与肿瘤血管生成关系密切。本文采用免疫组化的方法检测TrkB,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白在NPC组织中表达并结合临床资料进行相关分析。初步探讨VEGF, TrkB的相关性及在NPC发生发展中的作用,为寻找NPC早期诊断及治疗提供新的方法和思路。

1 材料和方法

1.1 材料

NPC标本选自中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科2004年1月—2005年1月经活体确诊为NPC的患者共55例,男33例,女22例;年龄32~74岁,中位数年龄43岁。所有NPC病例术前未经任何治疗(放疗和/或化疗)。根据AJCC第八版标准进行肿瘤TNM分期,I期(4例),II期(22例),III期(10例),IV期(19例);据原发灶大小分为T1期(9例)、T2期(19例)、T3期(10例)和T4期

(17例);据淋巴结有无转移分为无淋巴结转移组(22例)和有淋巴结转移组(33例);根据有无远处转移分为无转移组M0(47例),有转移组(8例)。所有标本均有两位有经验的病理科医生证实为鼻咽鳞状细胞癌,角化型3例,非角化型52例,其中非角化癌分化型46例。30例对照组为慢性鼻咽炎的患者,经病理证实为鼻咽炎,男18例,女12例。本研究经湘雅二医院伦理委员会批准通过,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

将组织切片置于石蜡组织切片于60℃恒温箱中烤片60 min后,依次将石蜡切片放在二甲苯溶液(10 min/次,2次)进行脱蜡,梯度酒精,无水乙醇、90%乙醇和85%乙醇分别浸泡5 min进行水化,蒸馏水冲洗,浸PBS液中5 min;再将切片置于新鲜配置的3% H₂O₂中(15 min)以阻断内源性过氧化物酶的活性。流水冲洗3~5 min,PBS缓冲液冲洗(5 min/次,3次);将切片浸入pH6.0的枸橼酸盐缓冲液中,高压锅加热抗原修复5 min,再置于室温下自然冷却从缓冲液中取出玻片,用蒸馏水、PBS缓冲液冲洗(3 min/次,3次),进行抗原封闭:滴加抗原封闭液后于37℃恒温箱内孵育30 min,取出,不洗;滴加适当比例稀释的一抗(通过预实验选定VEGF一抗的工作浓度为1:100,TrkB一抗的工作浓度为1:100),室温孵育30 min后置于4℃冰箱内过夜;过夜后的切片复温20 min至室温,用PBS液浸泡3次(每次5 min),滴加二抗(辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG 1:100),置37℃恒温箱孵育30 min,用PBS液浸泡(5 min/次,3次),蒸馏水浸泡2次,每次3 min;滴加新鲜配制的DAB显色液,于显微镜下控制背景,显色5~10 min;自来水冲洗,苏木素复染30 s,蒸馏水冲洗,自来水返蓝;上行梯度乙醇脱水(85%乙醇、90%乙醇和无水乙醇分别5 min),二甲苯透明,中性树胶封片;显微镜下观察显色情况,并记录结果、拍照。

上述抗体检测过程中用PBS缓冲液代替一抗作组织阴性对照结果判定TrkB、VEGF免疫组化染

色出现棕黄、棕褐色颗粒为阳性。按照细胞着色程度可分为弱阳性 + (1 分), 中等阳性 ++ (2 分), 强阳 +++ (3 分), 按照阳性细胞数量, 25% 的阳性细胞总数为弱阳性, 25% ~ 49% 的阳性细胞总数为中等阳性, 50% 以上阳性细胞总数为强阳性。参照 Rodrigo 方法进行染色强度和阳性细胞百分比进行评定和积分, 按细胞染色强度评分: 无色 (0 分), 淡黄色 (1 分), 中等黄色 (2 分), 棕黄色 (3 分), 棕褐色 (4 分)。于高倍镜下 ($\times 400$) 随即取 5 个视野, 计数 5 个视野内 100 个细胞的阳性细胞让色平均百分比高倍镜下记为 0% ~ 100%。染色强度与阳性细胞所占百分比评分的乘积 > 3 为免疫反应阳性。按综合积分评分等级: - (0 ~ 3 分), + (4 ~ 6 分), ++ (7 ~ 12 分)。定义“-”为阴性表达, “+”, “++”为阳性表达。“+”为低表达, “++”为高表达。

1.3 统计学方法

根据患者临床病理特征 (如年龄、性别、病理分级、原发肿瘤部位、原发灶大小、淋巴结转移、远处转移等) 将病例分组, 使用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。采用配对样本 t 检验进行统计分析 VEGF、TrkB 蛋白在 NPC 组与鼻咽炎组织之间的差异; VEGF、TrkB 蛋白与临床病理特征的关系采用双变量相关 Pearson 检验进行相关性分析, 显著性检验水平 $\alpha = 0.05$ 。生存率用 Kaplan-Meier 法计算。

2 结果

2.1 55 例 NPC 和 30 例鼻咽炎组织中 VEGF、TrkB 蛋白的表达情况

PBS 缓冲液代替一抗为阴性对照 (图 1)。在人 NPC 组织中, VEGF 蛋白于细胞浆表达 (图 2, 3), 部分血管内皮细胞表达。TrkB 蛋白阳性表达绝大多数位于细胞浆内 (图 4, 5)。TrkB 阳性表达 45 例, VEGF 阳性表达 47 例, 阳性表达水平较鼻咽炎组织水平明显高; 30 例对照组中, 只有 3 例 TrkB 阳性表达, 5 例 VEGF 阳性表达, 经统计学分析差异均具有统计学意义 ($R = 0.716, P < 0.01$), 具体见表 1。NPC 组织中 VEGF、TrkB 表达呈正相关, 具体见表 2。

表 1 55 例 NPC 和 30 例鼻咽炎组织中 VEGF 与 TrkB 阳性表达率的比较 (例)

组别	VEGF			P	TrkB			P
	+	~	++		+	~	++	
NPC	47	8	85.4	< 0.01	45	10	81.8	< 0.01
鼻咽炎	5	25	16.7		3	27	10.0	

表 2 55 例 NPC 中 TrkB 与 VEGF 表达情况 (例)

VEGF	TrkB			合计
	-	+	++	
-	8	1	1	10
+	1	15	3	19
++	1	9	16	26
合计	10	25	20	55

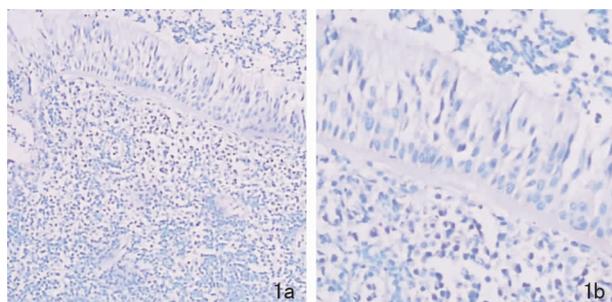


图 1 阴性对照 1a: SP $\times 100$; 1b: SP $\times 400$

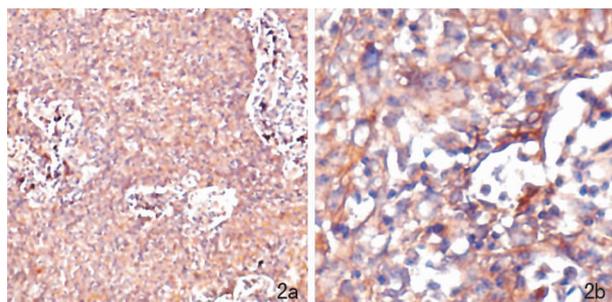


图 2 VEGF 在人 NPC 组织中的高表达 2a: 左 SP $\times 100$; 2b: SP $\times 400$

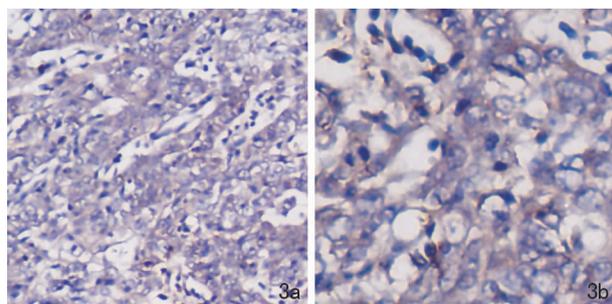


图 3 VEGF 在人 NPC 组织中的低表达 3a: SP $\times 100$; 3b: SP $\times 400$

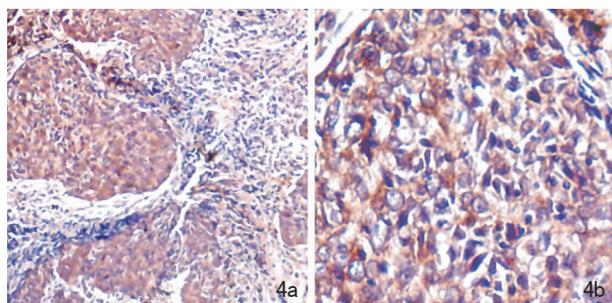


图 4 TrkB 在人 NPC 组织中的高表达 4a: SP $\times 100$; 4b: SP $\times 400$

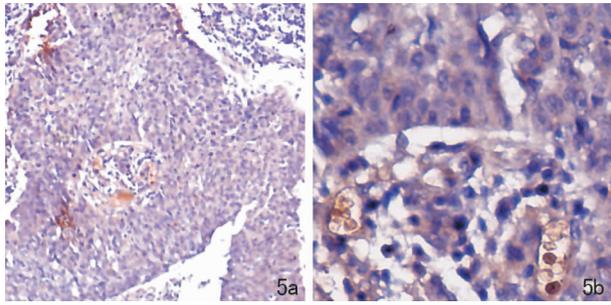


图 5 TrkB 在人 NPC 组织中的低表达 5a: SP × 100; 5b: SP × 400

2.2 采用双变量相关 Pearson 检验分析 VEGF 蛋白与 NPC 的临床因素的关系

VEGF 蛋白表达与临床分期 ($P = 0.001$)、肿瘤的直径大小 ($P = 0.009$) 及有无淋巴结转移 ($P = 0.001$) 临床病理特征有明显相关性。VEGF 蛋白在 NPC 组织中的表达水平与患者性别 ($P = 0.924$)、年龄 ($P = 0.336$) 及有无远处转移 ($P = 0.860$) 无关 ($P > 0.05$); TrkB 蛋白表达与临床分期 ($P = 0.000$)、T 分期 ($P = 0.000$) 及有无淋巴结转移 ($P = 0.006$) 等临床因素有明显相关性 (表 3)。

表 3 55 例 NPC 中 VEGF、TrkB 蛋白的表达与各临床因素相关性分析 (例)

临床因素	例数	VEGF 表达			P	TrkB 表达			P
		-	+	++		-	+	++	
性别									
男	33	6	8	19	0.924	6	17	10	0.68
女	22	2	8	12		4	8	10	
年龄(岁)									
≤50	31	7	10	14	0.336	6	14	11	0.810
>50	24	1	6	17		4	11	9	
临床分期									
I、II	26	8	9	9	0.001	10	13	3	0.000
III、IV	29	0	10	19		0	12	17	
肿瘤大小									
T1、T2	28	8	10	10	0.009	10	13	5	0.000
T3、T4	27	0	9	18		0	12	15	
淋巴结转移									
NO	22	6	12	4	0.001	7	11	4	0.006
N+	33	2	7	24		3	14	16	
远处转移									
M0	47	8	17	22	0.860	8	25	14	0.083
M+	8	0	0	8		0	0	8	

2.3 NPC 组织中 VEGF、TrkB 表达与预后相关性

NPC 患者 VEGF、TrkB 表达为高表达的患者的生存率明显低于低表达和不表达的患者 ($P < 0.05$), 见图 6、7。

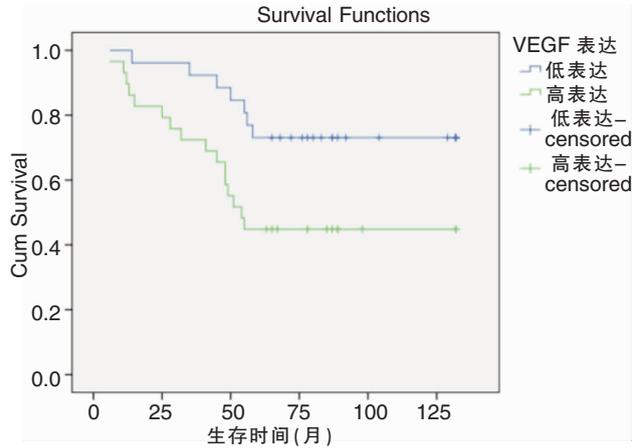


图 6 VEGF 低表达与高表达 5 年生存率比较

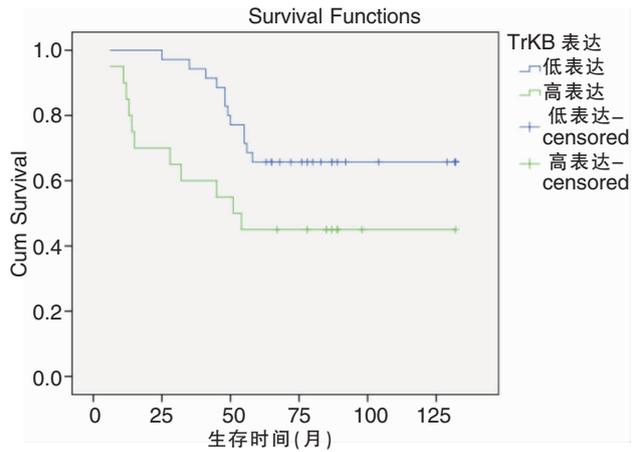


图 7 TrkB 低表达与高表达 5 年生存率比较

3 讨论

新生血管形成是恶性肿瘤发生、发展的基本条件和特点。不仅原发瘤的生长依赖于血管形成, 肿瘤发生转移以及转移灶的生长也依赖血管生成。目前研究认为肿瘤血管生成在肿瘤生长和侵袭转移过程中起重要作用。因此, 研究肿瘤血管生成成为了解恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移机理寻找新的途径, 也为抗肿瘤血管治疗积累理论和实验基础。VEGFR 家族蛋白由 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 组成, VEGF 结合并激活两种酪氨酸激酶受体 VEGF 受体 1 和 2 (VEGFR-1 和 VEGFR-2), VEGF 可以通过加强血管通透性促进肿瘤基质形成及转移^[3]。有研究表明在头颈恶性肿瘤中, VEGF 对肿瘤新生血管有诱导作用, 而且可能作为判断头颈肿瘤发展及转移潜能及预后的指标。

本实验发现 NPC 组织中 VEGF 表达比鼻咽炎

组织中表达明显增高,与以往的研究一致^[4]且 VEGF 表达与肿瘤大小、临床分期、有无淋巴结转移有关,VEGF 表达随着 NPC 大小及分期进展而增强,尤其是中晚期及淋巴结转移组,说明 VEGF 表达与 NPC 侵袭转移程度明显相关。陈彤等^[5]发现 NPC TNM I/IV 期、低/未分化、淋巴结转移的 NPC 患者血清中 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 含量显著高于 TNM I/II 期、中/高分化、淋巴结未转移的 NPC 患者。李俊等^[3]亦发现高表达 VEGF 的 NPC 患者比低表达者 3 年生存率低(60.00% vs 88.89%, $P = 0.05$),有统计学意义,本实验发现高表达 VEGF 的 NPC 患者 5 年生存率明显低于低表达及不表达 VEGF 的 NPC 患者, $P = 0.019$,有统计学意义,提示 VEGF 可作为 NPC 的预后的因素。

TrkB 是脑源性神经营养因子(brain driven nerve factor, BDNF)特异性受体,为一种癌基因,能诱导细胞存活和增殖、促进肿瘤细胞浸润和转移,最近甚至被提出作为抗癌治疗的药物靶点。TrkB 在各种人类癌症中异常过度表达^[6-9]。TrkB 通过抗失巢凋亡^[10]和增强 Zab1 的表达而有效地调节肿瘤的发生。TrkB 诱导 EMT 程序通过抑制 SOX3 介导的 JAK2 降解,JAK2 随后激活 PI3K/AKT 和 IL6/JAK2/STAT3 信号通路,而导致癌症获得转移潜能。且 TrkB 介导的 PI3K/AKT 激活可抑制恶性肿瘤中普遍下调的 Runx3 和 Keap1 肿瘤抑制因子的表达因子。因此,TrkB 基因有促进肿瘤转移浸润的能力。TrkB 不仅在神经源性肿瘤中致癌,而且在其他肿瘤中也是致癌,在肺癌^[11]、肾癌^[12]和卵巢^[13]等多种癌症中,TrkB 的过表达已被报道,并与更具侵略性的恶性肿瘤有关行为和不良预后。因此,TrkB 可能在恶性肿瘤的进展和侵袭中发挥重要作用。本部分实验结果发现 NPC 组织中 TrkB 表达明显比鼻咽炎组织高,而且,对 TrkB 蛋白表达水平与 NPC 临床病理特征相关性的分析提示,TrkB 蛋白表达与患者的年龄,性别和有无远处转移无明显相关性($P > 0.05$),TrkB 蛋白的表达强度与 NPC 的临床分期、肿瘤的直径大小及有无淋巴结转移呈明显相关程度($P < 0.05$)。这与赵卫民等^[14]研究一致,推测 TrkB 蛋白与 NPC 的发生发展过程及淋巴结转移有关。

TrkB 除了与抗失巢凋亡及 EMT 等在肿瘤发生发展发挥重要作用,亦有研究表明 TrkB 与肿瘤血管生成及肿瘤生长,浸润转移及预后密切相关。本实验免疫组化结果表明,TrkB 的阳性表达与 VEGF 的表达呈显著的正相关关系($R = 0.586, P < 0.01$)。

提示 TrkB 在 NPC 组织中的血管生成中扮演了较为重要的角色。Lam 等^[15]认为 BDNF/TrkB 信号与 VEGF 和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)之间存在关系,TrkB 介导的信号通路促进 HIF-1 α 、VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 的表达,特别是在侵袭性前沿分别促进血管生成和淋巴管生成。缺氧是一种肿瘤微环境,通过 HIF1 α 诱导 VEGF-A 和 VEGF-C/-D 的表达^[16],TrkB 基因敲除,显著抑制 HIF-1 α 、VEGF-A、VEGF-C 和 VEGF-D 的表达。本文作者通过体外细胞培养 NPC 细胞,从 mRNA 以及蛋白层面来进一步证实 TrkB 介导的信号通路参与了 VEGF 的表达,从而影响 NPC 血行和淋巴转移,提示 VEGF、TrkB 对 NPC 发生及发展及预后的影响^[17],为 NPC 的抗血管治疗提供潜在的靶向目标。

未在本实验分组中进行 MVD 计数,是本文的不足,将在后续动物实验研究中添加 MVD 的研究,进一步证实 TrkB 促进 NPC 新生血管形成生长,促使 NPC 的侵袭及转移。

参考文献:

- [1] 黄中,邵汛帆,郑乃莹. VEGF 基因调控 TGF- β 1 信号转导通路在鼻咽癌转移中的机制及临床意义[J]. 实用医学杂志,2018,34(6):991-994.
- [2] Fan M, Zhang J, Wang Z, et al. Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy[J]. Breast Cancer Res Treat,2014,143(1):141-151.
- [3] 李俊. 鼻咽癌患者肿瘤组织中 VEGF、COX-2、PIK3 CA 表达量的相关性分析[J]. 实用癌症杂志,2019,34(3):385-388.
- [4] 鲍志宇,崔英. VEGF 和 survivin 与鼻咽癌的相关性研究进展[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2315-2316.
- [5] 陈彤. 血管内皮生长因子及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白与鼻咽癌患者临床分期及预后的相关性[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(7):58-60.
- [6] Kurnianda J, Hardianti MS, Harijadi, et al. Elevation of vascular endothelial growth factor in Indonesian advanced stage nasopharyngeal carcinoma[J]. Kobe J Med Sci,2009,55(2):E36-44.
- [7] Kim MS, Lee WS, Jeong J, et al. Induction of metastatic potential by TrkB via activation of IL6/JAK2/STAT3 and PI3K/AKT signaling in breast cancer[J]. Oncotarget,2015,6(37):40158-40171.
- [8] Kim MS, Lee WS, Jin W. TrkB promotes breast cancer metastasis via suppression of Runx3 and Keap1 expression[J]. Mol Cells,2016,39(3):258-265.
- [9] Smit MA, Geiger TR, Song JY, et al. A Twist-Snail axis critical for TrkB-induced epithelial-mesenchymal transition-like transformation, anoikis resistance, and metastasis[J]. Mol Cell Biol,

2009,29(13):3722-3737.

- [10] Jin W, Kim BC, Tognon C, et al. The ETV6-NTRK3 chimeric tyrosine kinase suppresses TGF-beta signaling by inactivating the TGF-beta type II receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(45):16239-16244.
- [11] Zhou Y, Sinha S, Schwartz JL, et al. A subtype of oral, laryngeal, esophageal, and lung, squamous cell carcinoma with high levels of TrkB-T1 neurotrophin receptor mRNA[J]. BMC Cancer, 2019,19(1):607.
- [12] Zhang P, Xing Z, Li X, et al. Tyrosine receptor kinase B silencing inhibits anoikis resistance and improves anticancer efficiency of sorafenib in human renal cancer cells[J]. Int J Oncol, 2016, 48(4):1417-1425.
- [13] Xu Y, Jiang WG, Wang HC, et al. BDNF activates TrkB/PLCγ1 signaling pathway to promote proliferation and invasion of ovarian cancer cells through inhibition of apoptosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(12):5093-5100.
- [14] 赵卫民,温文胜,张哲. 酪氨酸激酶受体 B 在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(11):497-500.
- [15] Lam CT, Yang ZF, Lau CK, et al. Brain-derived neurotrophic

factor promotes tumorigenesis via induction of neovascularization: implication in hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2011,17(10):3123-3133.

- [16] Kawamoto M, Onishi H, Ozono K, et al. Tropomyosin-related kinase B mediated signaling contributes to the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(22):36211-36224.
- [17] 陈月红,李仕晟,杨新明. 阻断 BDNF-TrkB 通路对鼻咽癌细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(6):453-457.

(收稿日期:2020-03-22)

本文引用格式:陈月红,刘家佳,彭韬,等. TrkB 与 VEGF 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020,26(5):491-496. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202005004

Cite this article as: CHEN Yuehong, LIU Jiajia, PENG Tao, et al. Expression and clinical significance of TrkB, VEGF in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26(5):491-496. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202005004

· 消息 ·

远程投稿、查稿系统启事

本刊采用远程稿件采编系统进行投稿、查稿等,现就有关问题说明如下。

1. 作者投稿:登陆在线投稿系统(中文版),按操作提示投稿。第一次需先注册,原则上不再受理邮寄稿件和 Email 稿件。

2. 稿件查询:使用作者注册用户名和密码,可查询作者稿件审理进程和费用信息等。

有关投稿要求,请登陆本刊网站浏览。

网站登陆:<http://www.xyosbs.com/index.htm>