

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.018

结直肠癌肝转移患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 水平及其危险因素分析*

陈云凤 胡道军[△] 张旭 李玉珍 沈宝岩

(上海交通大学医学院附属新华医院(崇明) 检验科 上海 202150)

摘要 目的:检测结直肠癌肝转移患者血清骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)、人类软骨糖蛋白-39(Human cartilage gp-39, YKL-40)、肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)和血管内皮生长因子 A(Vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)水平,并分析直肠癌患者发生肝转移的危险因素。**方法:**收集 56 例发生肝转移的直肠癌患者和 50 例未发生肝转移的直肠癌患者,采用酶联免疫法检测两组患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 的水平。收集所有患者的临床资料,分析直肠癌患者发生肝转移的危险因素。**结果:**结直肠癌肝转移患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 水平均显著高于未发生肝转移的直肠癌患者 ($P > 0.05$);糖尿病、肿瘤最大直径、病理类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移、吸烟史均与结直肠癌发生肝转移相关($P < 0.05$);而 HGF、VEGF-A、糖尿病、肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移是直肠癌发生肝转移的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**结直肠癌肝转移患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 明显升高,HGF、VEGF-A、糖尿病、肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移是直肠癌发生肝转移的独立危险因素。

关键词: 直肠癌;肝转移;骨桥蛋白;人类软骨糖蛋白-39;肝细胞生长因子;血管内皮生长因子 A

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)15-2891-05

Detection of the Serum Levels of OPN, YKL-40, HGF, VEGF-A and the Risk Factors of Liver Metastasis in Patients with Colorectal Cancer*

CHEN Yun-feng, HU Dao-jun[△], ZHANG Xu, LI Yu-zhen, SHEN Bao-yan

(Clinical laboratory, Xinhua Hospital affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University (Chongming),
Shanghai, 202150, China)

ABSTRACT Objective: To detect the serum levels of osteopontin (OPN), human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), hepatocyte growth factor (HGF) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in colorectal cancer patients with liver metastasis, and analyze the risk factors of liver metastasis in patients with colorectal cancer. **Methods:** The serum levels of OPN, YKL-40, HGF and VEGF-A were detected by enzyme linked immunosorbent assay in 56 straight colon cancer patients with liver metastasis and 50 straight colon cancer patients without liver metastasis. The clinical data of all patients were collected to analyze the risk factors of liver metastasis in rectal cancer patients. **Results:** The serum OPN, YKL-40, HGF and VEGF-A levels in the colorectal cancer patients with liver metastasis were significantly higher than those in straight colon cancer patients without liver metastasis ($P < 0.05$). Diabetes mellitus, maximum tumor diameter, pathological type, degree of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, pelvic peritoneum implantation, extrahepatic metastasis and smoking history were all correlated with the occurrence of liver metastasis in colorectal cancer ($P < 0.05$). HGF, VEGF-A, diabetes, tumor maximum diameter ≥ 5 cm, lymph node metastasis, pelvic peritoneal implantation and extrahepatic metastasis were independent risk factors for liver metastasis of rectal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion:** The serum OPN, YKL-40, HGF and VEGF-A levels of colorectal cancer patients with liver metastasis were significantly higher than those of straight colon cancer patients without liver metastasis. HGF, VEGF-A, diabetes mellitus, tumor maximum diameter ≥ 5 cm, lymph node metastasis, pelvic peritoneal implantation and extrahepatic metastasis are independent risk factors for the liver metastasis of rectal cancer.

Key words: Colorectal cancer; Liver metastases; OPN; YKL-40; HGF; VEGF-A; Risk factor

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2891-05

前言

结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,近年来,我国

结直肠癌的发病率及死亡率呈逐年上升趋势^[1]。据统计,截止 2015 年,我国新发结直肠癌病例 37.6 万例,死亡 19.1 万例,发病率及死亡率均居我国全部恶性肿瘤第 5 位^[2]。结直肠癌血行

* 基金项目:上海市崇明区科委研究项目(ckw2018-11)

作者简介:陈云凤(1986-),男,本科,初级检验师,主要从事免疫、生化方面的研究,电话:13611986441, E-mail: cyf6752@163.com

[△] 通讯作者:胡道军(1981-),男,硕士,中级检验师,主要从事生化方面的研究

(收稿日期:2019-12-07 接受日期:2019-12-30)

转移最主要的靶器官是肝脏,据报道将近 15%-25%患者在确诊时已发生肝转移,50%以上死亡的结直肠癌患者存在肝转移^[3]。因此,肝转移的早期预测对改善结直肠癌患者的预后至关重要。

研究表明骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)、人类软骨糖蛋白-39 (Human cartilage gp-39, YKL-40)、肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)和血管内皮生长因子 A(Vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 与多种肿瘤的发生发展及侵袭转移具密切相关^[4-7]。因此,本研究检测了肝转移结直肠癌患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 水平,并分析了结直肠癌患者发生肝转移的影响因素,具体结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

收集 2016 年 12 月 -2019 年 6 月 56 例于我院就诊且出现肝转移的直肠癌患者作为直肠癌肝转移组,包括男 33 例,女 23 例;年龄 38-66 岁,平均年龄(51.39±6.57)岁;直肠癌 24 例,结肠癌 32 例。另收集 50 例同期于我院就诊的未发生肝转移的患者作为直肠癌未肝转移组,包括男 26 例,女 24 例;年龄 40-65 岁,平均年龄(51.95±5.21)岁;直肠癌 22 例,结肠癌 28 例。纳入标准:符合 2017 版中国直肠癌诊断标准^[2];肿瘤原发于结直肠;有明确的病理学诊断;年龄>18 岁;具有完整病历资料;入选直肠癌肝转移组的患者均符合直肠癌肝转移诊断^[3]。排除标准:家族性间质瘤和黑色素瘤;家族性腺瘤性息肉病恶变;肛管癌;其他脏器肿瘤转移至肝脏;患者近 3 月内无炎症及未进行手术。本研究所有患者均知情同意,且已获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 检测指标 抽取患者空腹静脉血 3 mL,离心后采用双抗夹心酶联免疫法测定 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 水平。人 OPN 试剂盒由武汉博士德生物工程公司提供,人 YKL-40 由河北博世林科技有限公司提供,人 HGF 试剂盒由广州康润公司提供,人 VEGF-A 试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供,所有操作流程严格按照试剂盒说明书操作。使用奥地利 Tecan Sunrise 型酶标仪进行检测。

1.2.2 危险因素分析 分类整理所有患者的临床病理资料,并经两位临床经验丰富的医师重新核对。分析对比患者的性别、年龄、肿瘤部位、大体类型、浸润深度、淋巴结转移、肝外转移等临床资料与结直肠癌患者发生肝转移的关系,并使用 Logistic 回归分析影响直肠癌患者发生肝转移的危险因素。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 20.0 进行统计学分析,血清 OPN、YKL-40、HGF、VEGF-A 等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立 t 检验;临床病理计数资料以(%)表示,影响直肠癌患者发生肝转移死亡单因素分析采取 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归分析,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 结直肠癌肝转移患者血清 OPN、YKL-40 水平的变化

由表 1 可知,直肠癌肝转移组患者血清 OPN 水平为(227.31±54.00)ng/mL、YKL-40 水平为(332.30±98.15)ng/mL,均明显较直肠癌未肝转移组患者显著升高($P<0.05$)。

表 1 结直肠癌肝转移患者血清 OPN、YKL-40 水平的变化($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 1 Changes of serum OPN and YKL-40 in the colorectal cancer patients with liver metastasis ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Groups	Cases	OPN	YKL-40
Rectal colon cancer with liver metastasis group	56	227.31±54.00	332.30±98.15
Rectal colon cancer without liver metastasis group	50	115.83±56.82	258.87±92.28
t		10.353	3.955
P		0.000	0.000

2.2 结直肠癌肝转移患者血清 HGF 和 VEGF-A 水平的变化

由表 2 可知,直肠癌肝转移组患者血清 HGF 水平为(522.71±123.69)pg/L、VEGF-A 水平为(383.99±34.35)pg/L,均明显较直肠癌未肝转移组患者明显升高($P<0.05$)。

2.3 结直肠癌患者发生肝转移的单因素分析

将可能与结直肠癌发生肝转移相关的因素进行单因素分析,由表 3 单因素分析结果显可知,性别、年龄、肿瘤 T 分期、大体类型与结直肠癌发生肝转移无关($P>0.05$),糖尿病、肿瘤最

表 2 结直肠癌肝转移患者血清 HGF 和 VEGF-A 的变化($\bar{x} \pm s$, pg/L)

Table 2 Changes of serum HGF and VEGF-A in the colorectal cancer patients with liver metastasis($\bar{x} \pm s$, pg/L)

Groups	Cases	HGF	VEGF-A
Rectal colon cancer with liver metastasis group	56	522.71±123.69	383.99±34.35
Rectal colon cancer without liver metastasis group	50	103.04±22.19	180.47±36.48
t		24.943	29.575
P		0.000	0.000

表 3 结直肠癌患者发生肝转移的单因素分析[例]

Table 3 Univariate analysis of liver metastasis in patients with colorectal cancer [case]

Factor	variable	Liver metastasis group of rectal colon cancer(n=56)	Non-hepatic metastasis group of rectal colon cancer(n=50)	χ^2	P Value
Gender	Male	33	26	0.514	0.473
	Female	23	24		
Age	<45 years	16	10	1.048	0.306
	≥ 45 years	40	40		
Diabetes	Yes	42	22	10.611	0.001
	No	14	28		
T staging of tumors	T1-T2	19	25	2.810	0.094
	T3-T4	37	25		
Maximum diameter of tumors	<5 cm	20	39	19.138	0.000
	≥ 5 cm	36	11		
Pathological types	Adenocarcinoma	36	41	5.199	0.023
	Mucinous adenocarcinoma	12	8		
	Signet ring cell carcinoma	5	0		
	Other	3	1		
	Highly differentiated	3	5		
Degree of differentiation	Medium differentiation	42	44	8.568	0.014
	poorly differentiated	11	1		
	Mucosal layer	1	2		
Infiltration depth	Muscular layer	2	6	4.267	0.039
	Full layer	14	16		
	Subserosal	39	26		
Lymph node metastasis	No	13	33	19.686	0.000
	Yes	43	17		
Pelvic peritoneal implantation	No	39	46	8.311	0.004
	Yes	17	4		
Extrahepatic metastasis	No	45	49	8.190	0.004
	Yes	11	1		
General type	Ulcerative type	44	39	3.405	0.182
	Tumor type	7	10		
	Infiltrating type	5	1		
smoking	No	26	36	5.004	0.025
	Yes	30	14		

大直径、病理类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移、吸烟史均与结直肠癌发生肝转移相关($P<0.05$)。

2.4 结直肠癌患者发生肝转移的多因素分析

将影响结直肠癌发生肝转移的相关因素进行多因素分析,由 Logistic 回归分析可知,HGF、VEGF-A、糖尿病、肿瘤最大直径 ≥ 5 cm、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移是结直肠癌发生

肝转移的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

结直肠癌的远端转移主要是肝脏,约 50%的结直肠癌患者会出现肝转移,其原因可能与肝脏的独特的解剖结构有关,因为肝脏的血流量大、糖含量较高、氧含量较低更易肿瘤细胞的

表 4 结直肠癌患者发生肝转移 Logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of liver metastasis in patients with colorectal cancer

Factor	B	S.E	Wald Value	OR	95%C.I	P Value
HGF	1.236	0.537	5.298	3.429	1.201-9.792	<0.05
VEGF-A	0.984	0.399	6.082	2.667	1.223-5.816	<0.05
Diabetes	0.834	0.294	8.047	2.297	1.293-4.079	<0.05
Maximum diameter of tumors ≥5 cm	1.279	0.412	9.637	3.579	1.600-8.006	<0.05
Lymph node metastasis	1.105	0.341	10.501	3.009	1.545-5.859	<0.05
Pelvic peritoneal implantation	1.311	0.504	6.766	3.695	1.380-9.893	<0.05
Extrahepatic metastasis	0.984	0.399	6.082	2.667	1.223-5.816	<0.05

生长,是转移灶较理想的生长部位^[8]。此外,肠系膜上、下静脉的结肠静脉血经门静脉回流入肝脏,而来自消化道的门脉血是肝脏血供的主要来源,约占肝脏血供的 70-80%,增加了结直肠癌肝转移的风险^[9]。研究显示结直肠癌早期肝转移的临床症状不明显,易错过最佳的治疗时间^[10],因而早期预测成为了结直肠癌肝转移的研究热点,而血清学检测是临床较有效的预测方式。目前,临床上早期的血清学检测主要是 CEA、CA199 等肿瘤标志物,对预测结直肠癌肝转移缺乏特异性。

部分蛋白对细胞的增殖及迁移等具有调节作用,OPN 是主要存在于细胞外基质的一种分泌型糖蛋白,与受体结合后可促进细胞趋化、黏附和迁移。临床报道 OPN 通过激活 p38-MAPK 信号通路,促进细胞迁移和侵袭,抑制大肠癌细胞凋亡和自噬^[11]。Shah K 等研究^[12]认为 OPN 与原发肝癌及转移性肝癌密切相关,可作为肝细胞癌的早期标志。本研究结果显示发生肝转移的结直肠癌患者血清 OPN 水平明显较未发生肝转移患者高,提示 OPN 可能参与了结直肠癌的恶化。吕远^[13]研究结果亦证实结直肠癌肝转移组织中 OPN 呈高表达,在结直肠癌肝转移的进展中具有重要作用,并建议对于 OPN 蛋白高表达的患者,尽早采取适当针对个体的治疗。

YKL-40 是由软骨细胞、巨噬细胞等分泌的几丁质酶蛋白,也被称为人软骨糖蛋白 39^[14]。据报道^[15],YKL-40 可诱导血管生成,在免疫调节和组织结构重塑中的扮演重要的角色。Fuk-siewicz^[16]的研究结果显示直肠癌患者血清 YKL-40 水平明显高于健康对照组,且 YKL-40 高表达预示着直肠癌患者总体生存较差。Wang^[17]研究指出 YKL-40 可能通过活化 Akt 途径来促进肿瘤细胞的增殖及侵袭。而本研究结果显示肝转移结直肠癌患者血清 YKL-40 水平明显较未发生肝转移患者高,同上 YKL-40 升高可能是结肠癌恶化的预测因子。

HGF 是由肝脏间质细胞分泌的生长因子家族的成员,可促进血管内皮细胞增殖、新生血管形成,抑制细胞凋亡,从而调节多种细胞的增殖及迁移、凋亡^[18]。陆勇文^[19]研究显示 HGF 可加剧肿瘤微环境的改变、影响上皮细胞的氧化应激、还可促进肿瘤的浸润。VEGF-A 是 VEGF 的一种,HGF 与 VEGF-A 都是重要的促血管生成的重要因子,相关研究结果显示 HGF 可能通过促进 VEGF-A 的表达,与 VEGF-A 共同作用,发挥促进肿瘤血管形成的作用,从而造成肿瘤的转移^[20-23]。本研究结果显示直结肠癌肝转移患者血清 HGF、VEGF-A 均明显较直结肠癌

未肝转移患者高,提示 HGF、VEGF-A 与结直肠癌肝转移的进展相关,可能是肝转移的预测因子之一,有待进一步研究。

由于肝转移是结直肠癌死亡的主要原因之一,因此研究结直肠癌肝转移与其临床病理的关系尤为重要。单因素分析结果显示性别、年龄、肿瘤 T 分期、大体类型与结直肠癌发生肝转移无关,糖尿病、肿瘤最大直径、病理类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移、吸烟史均与结直肠癌发生肝转移相关。进一步将影响结直肠癌发生肝转移的相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 HGF、VEGF-A、糖尿病、肿瘤最大直径≥5 cm、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移、是直肠癌发生肝转移的独立危险因素。

据报道,结肠癌组织中胰岛素样生长因子及其受体的表达水平明显高于癌旁组织,而高胰岛素可促进细胞有丝分裂,进而参与细胞增殖及血管生成^[20-24]。此外,由于肝脏血流大,血糖高,是肿瘤细胞最佳的转移灶,因此临床上应特别关注合并糖尿病的结直肠癌患者。谭杨波的研究显示^[25]瘤体大的肿瘤细胞活跃、增殖速度快;石蕾等的研究^[26]显示肿瘤细胞大于 5 cm 也是影响结直肠癌预后的独立危险因素。据报道,肿瘤细胞可浸润淋巴系统,且随淋巴液流经淋巴结,出现淋巴结转移意味着肿瘤细胞已经突破了人体的淋巴防御系统,同时也极大地侵袭血管系统而发生血行转移,因此出现淋巴结转移的患者发生肝转移的几率较大^[27]。此外,肝外转移、肝转移及腹膜种植均同属介结直肠癌晚期,出现其他转移或者腹膜转移时,其肝转移的可能性亦随之升高^[28]。腹膜种植亦是结直肠癌患者发生肝转移的独立危险因素^[29]。杨光等亦认为肝脏 HGF 的表达水平与肝转移性肿块的发生密切相关,并发现 HGF 高表达是影响结直肠癌患者预后的独立因素^[31]。夏龙飞亦研究了 VEGF 与结直肠癌肝转移的关系,结果显示 VEGF 与结直肠癌肝转移密切相关^[32],因为 VEGF-A 与血管及淋巴管的形成关系密切,是目前促血管生成最重要的因子之一,可刺激血管内皮增生、迁移,进而促进结直肠癌的肝转移。邹劲林^[33]等研究结果显示 VEGF 的阳性表达率是影响接直肠癌肝转移的危险因素,与本研究结果相近。

综上所述,发生肝转移的结直肠癌患者血清 OPN、YKL-40、HGF 和 VEGF-A 明显升高,可辅助用于结直肠癌患者早期肝转移的预测。HGF 和 VEGF-A、糖尿病、肿瘤最大直径≥5 cm、淋巴结转移、盆腹膜种植、肝外转移是直肠癌发生肝转移

的独立危险因素。本研究的主要不足之处是纳入病例较少,需要进一步扩大样本量并进行更深入的研究。

参考文献(References)

- [1] Katsidzira L, Gangaidzo I T, Makunike-Mutasa R, et al. A case-control study of risk factors for colorectal cancer in an African population[J]. Eur J Cancer Prev, 2019, 28(3): 145-150
- [2] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258
- [3] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (2018 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(6): 527-539
- [4] Fan C, Chen W, Chen L. Osteopontin-integrin engagement induces HIF-1 α -TCF12-mediated endothelial-mesenchymal transition to exacerbate colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(4): 4998-5015
- [5] Fuksiewicz M, Kotowicz B, Rutkowski A, et al. The Assessment of Clinical Usage and Prognostic Value of YKL-40 Serum Levels in Patients With Rectal Cancer Without Distant Metastasis [J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17(6): 1180786904
- [6] Mira A, Morello V, Céspedes M V, et al. Stroma-derived HGF drives metabolic adaptation of colorectal cancer to angiogenesis inhibitors [J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 38193-38213
- [7] Canavese M, Ngo D T M, Maddern G J, et al. Biology and therapeutic implications of VEGF-A splice isoforms and single-nucleotide polymorphisms in colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2017, 140(10): 2183-2191
- [8] Matsuoka H, Morise Z, Tanaka C, et al. Repeat hepatectomy with systemic chemotherapy might improve survival of recurrent liver metastasis from colorectal cancer: a retrospective observational study [J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 33
- [9] Engstrand J, Nilsson H, Str Mberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases a population-based study on incidence, management and survival[J]. Bmc Cancer, 2018, 18(1): 78
- [10] Ali S M, Pawlik T M, Rodriguez-Bigas M A, et al. Timing of Surgical Resection for Curative Colorectal Cancer with Liver Metastasis[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1): 32-37
- [11] Huang R, Quan Y, Chen J, et al. Osteopontin Promotes Cell Migration and Invasion, and Inhibits Apoptosis and Autophagy in Colorectal Cancer by activating the p38 MAPK Signaling Pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(5): 1851
- [12] Shah K, Patel S, Mirza S, et al. Unravelling the link between embryogenesis and cancer metastasis[J]. Gene, 2018, 642: 447-452
- [13] 吕远. OPN 与 CD44 在结直肠癌及其肝转移组织中的表达、临床意义与预后[D]. 第三军医大学, 2015
- [14] 李杏林, 李秀英, 李国涛, 等. 结直肠癌患者血清 YKL-40 水平检测的临床应用[J]. 河北医药, 2014, 36(20): 3143-3144
- [15] Li L, Jiangtao F, Dahai L, et al. Influence of YKL-40 gene RNA interference on the biological behaviors of endometrial cancer HEC-1A cells[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 1777-1784
- [16] Fuksiewicz M, Kotowicz B, Rutkowski A, et al. The Assessment of Clinical Usage and Prognostic Value of YKL-40 Serum Levels in Patients With Rectal Cancer Without Distant Metastasis [J]. Technol Cancer Res T, 2018, 17(6): 1180786904
- [17] Wang Y, Wong C, Yan M, et al. Differential regulation of the pro-inflammatory biomarker, YKL-40/CHI3L1, by PTEN/Phosphoinositide 3-kinase and JAK2/STAT3 pathways in glioblastoma [J]. Cancer Lett, 2018, 429: 54-65
- [18] Xiang C, Junxia C, Panfeng F. HGF/Met Signaling in Cancer Invasion: The Impact on Cytoskeleton Remodeling [J]. Cancers, 2017, 9(5): 44
- [19] 陆勇文, 黄仕尧, 陈婉仪. PTN 及 HGF 在结直肠癌发病中的作用机制研究[J]. 河北医药, 2018, 40(06): 928-930
- [20] 卫国, 殷英, 段佳林, 等. 丹红注射液 5 种主要活性成分促血管新生作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3230-3233
- [21] Cota B D C V, Lima K S, Murad A M, et al. Expression of the c-MET, HGF and VEGF biomarkers in intestinal and diffuse gastric cancer in the Brazilian population: a pilot study for the standardization of the quantitative PCR technique[J]. Cancer Res, 2017, 37(1): 18
- [22] 罗思佳, 梅洪亮, 叶家欣, 等. 腹腔镜肝癌切除术对肝细胞癌中的治疗效果及对血清 AFP、sEC、HGF、ICAM-1 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(02): 301-304
- [23] Rao L, De Veirman K, Giannico D, et al. Targeting angiogenesis in multiple myeloma by the VEGF and HGF blocking DARP in protein MP0250: a preclinical study[J]. Oncotarget, 2018, 9(17): 13366-13381
- [24] 李小勤, 钱增堃, 朱文娟, 等. 胰岛素和胰岛素样生长因子与肿瘤的相关性研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(01): 77-79
- [25] 谭杨波, 甘嘉亮, 陈龙. 肿瘤标志物、临床病理因素与结直肠癌淋巴结转移的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(17): 59-64
- [26] 石蕾, 陈霞, 罗旭娟, 等. 结直肠癌肝转移患者预后影响因素分析[J]. 山东医药, 2016, 56(23): 71-73
- [27] 朱信强, 管文贤. 同时性结直肠癌肝转移危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(06): 911-914
- [28] Al-Azri M, Al-Kindi, Jamila, et al. Awareness of Stomach and Colorectal Cancer Risk Factors, Symptoms and Time Taken to Seek Medical Help Among Public Attending Primary Care Setting in Muscat Governorate, Oman[J]. J Cancer Educ, 2019, 34(3): 423-434
- [29] Frampton M, Houlston R S. Modeling the prevention of colorectal cancer from the combined impact of host and behavioral risk factors [J]. Genet Med, 2017, 19(3): 314-321
- [30] Zarour L R, Anand S, Billingsley K G, et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 3(2): 163-173
- [31] 杨光, 郑绘霞, 武丽娜, 等. 结直肠癌中微卫星不稳定性与肝细胞生长因子表达的关系及预后因素 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(4): 283-288
- [32] 夏龙飞, 刘玉君, 张军民, 等. CEACAM-1 在结直肠癌中的表达及与肿瘤血管生成、转移的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(02): 100-103+188
- [33] 邹劲林, 牛斌, 莫湘琼, 等. 左、右半结肠癌 KRAS 基因和 VEGF 表达水平及其临床意义[J]. 重庆医学, 2018, 47(31): 4010-4013, 4017