

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.015

· 临床研究 ·

胃腺癌组织中 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白的表达与预后的关系

时沛(南阳医学高等专科学校第一附属医院 肿瘤科,河南 南阳 473058)

[摘要] **目的:** 研究胃腺癌中 HIF-1 α 、EGFR 蛋白的表达与胃癌病理特征及预后的关系。**方法:** 收集南阳医学高等专科学校第一附属医院普外科于 2008 年 7 月至 2010 年 7 月手术切除的胃癌标本 116 例(其中管状腺癌和乳头状腺癌 88 例,黏液腺癌和印戒细胞癌 28 例),同时另取其中 20 例癌旁组织标本作为对照。采用免疫组织化学法检测胃腺癌组织和癌旁组织中 HIF-1 α 、EGFR 蛋白的表达,并分析其与临床病理因素及生存期的关系。**结果:** HIF-1 α 蛋白(63.8%)和 EGFR 蛋白(68.1%) 在胃腺癌组织中的阳性表达率显著高于癌旁组织($P < 0.01$),两者均阳性的表达率为 50.9%;在癌旁组织中 HIF-1 α 蛋白不表达,EGFR 蛋白阳性表达率为 25.0%。HIF-1 α 蛋白的阳性表达与 T 分期相关($P = 0.014$)。联合检测 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白两者均阳性表达与浸润深度及临床分期相关($P = 0.006, P = 0.023$)。HIF-1 α 与 EGFR 蛋白表达之间有显著的正相关关系($r = 0.331, P = 0.000$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,EGFR 蛋白阳性表达的胃癌患者生存时间较阴性组明显缩短(29.6 vs 48.4 个月, $P < 0.019$);多因素 Cox 回归分析结果表明,EGFR 作为独立因子可预测胃癌患者的不良预后。**结论:** HIF-1 α 、EGFR 蛋白在胃腺癌组织中均呈高表达,两者密切相关,在胃癌发生发展中有重要作用;EGFR 可作为判断胃癌预后的重要指标。**[关键词]** 胃癌;缺氧诱导因子-1 α ;表皮生长因子受体;预后

[中图分类号] R735.2; R730.54; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)01-0089-06

Relationship between the expressions of HIF-1 α and EGFR and the prognosis in patients with gastric carcinoma

SHI Pei(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473058, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and epithelial growth factor receptor (EGFR) and their relationship to clinicopathological features and prognosis of gastric cancer. **Methods:** 116 cases of gastric carcinoma tissues and 20 cases of tumor-adjacent tissues, resected from July 2008 to July 2010 in the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, were analyzed for the expression of HIF-1 α and EGFR by immunohistochemical staining, as well as their correlation with clinicopathological factors and survival time. **Results:** The positive rates of HIF-1 α (63.8%) and EGFR (68.1%) in cancer tissues were significantly higher than those in tumor-adjacent tissues ($P < 0.01$). The rate for both HIF-1 α ⁺ and EGFR⁺ was 50.9%. The expression of HIF-1 α was correlated with T staging ($P = 0.014$), and the co-expression of HIF-1 α ⁺ and EGFR⁺ was correlated with invasion depth and TNM stage ($P = 0.006$ and $P = 0.023$). Spearman rank correlation analysis illustrated that there was a significant positive correlation between HIF-1 α and EGFR ($r = 0.331, P = 0.000$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the survival time of patients with positive EGFR expression was significantly shorter than those with negative expression (29.6 months vs 48.4 months, $P < 0.019$). The multivariate Cox regression analysis demonstrated that EGFR positivity, as an independent factor, could predict poor prognosis for patients with gastric cancer. **Conclusion:** HIF-1 α and EGFR were highly expressed in the tissues of gastric cancer; HIF-1 α and EGFR were closely related with each other, and may play important roles in development and progression of gastric carcinoma. EGFR positivity may be used as important index to evaluate the prognosis of gastric carcinoma.

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划基金资助项目(No. 201403213)。Project supported by the Foundation for Medical Science and Technology Program of Henan Province (No. 201403213)。

[作者简介] 时沛(1974 -),男,河南省南阳市人,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤治疗的基础及临床研究

[通信作者] 时沛(SHI Pei, corresponding author),E-mail:13037635737@163.com

[**Key words**] gastric carcinoma; hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α); epithelial growth factor receptor; prognosis
[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(1): 89-94. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.015]

胃癌的发生、发展是一个多因素、多阶段的复杂过程,涉及到多个基因和多种分子水平变化,在肿瘤基因水平寻找新的预后指标并开展靶向治疗已成为目前肿瘤研究的热点之一。

缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是一类重要的缺氧应答诱导因子,家族成员 HIF-1 α 与肿瘤多药耐药、放疗敏感性、血管生成及淋巴转移密切相关^[1-2]。表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的过度激活通过下游多条信号传导通路,可促进肿瘤细胞的转化、分裂、增殖并抵抗细胞凋亡^[3]。本文检测胃腺癌组织中 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白表达情况,分析其与临床病理特征及生存之间的关系,探讨两者对胃癌发生发展及预后判断的价值。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

兔抗人 HIF-1 α 多克隆抗体、鼠抗人 EGFR 单克隆抗体及即用型 S-P 试剂盒均购自福州迈新生物技术有限公司, DAB 二氨基联苯胺显色剂试剂盒购自 DAKO 生物科技公司, 抗原修复液购自基因科技上海有限公司。

1.2 研究对象

收集南阳医学高等专科学校第一附属医院普外科于 2008 年 7 月至 2010 年 7 月手术切除的胃癌标本 116 例(其中管状腺癌和乳头状腺癌 88 例,黏液腺癌和印戒细胞癌 28 例),同时另取其中距离癌灶边缘 3~5 cm 癌旁组织 20 例标本作为对照。所有患者临床资料完整,术前均未接受放化疗。其中男性 78 例,女性 38 例;年龄 25~72 岁,中位年龄 58 岁;采用 2009 年 UIC 胃癌 TNM 分期标准分期, T1、T2、T3、T4 期分别为 6、45、49、16 例; N0、N1、N2 期分别为 29、20、9 例; I、II 期共 65 例, III、IV 期共 51 例;高、中、低分化分别为 41、49 和 26 例。行术后放疗 40 例,化疗 76 例。所有标本及临床资料的收集均经南阳医学高等专科学校第一附属医院伦理委员会批准,所有标本及临床资料的收集均征得患者或家属同意并签署知情同意书。所有患者进行随访调查,随访截止至 2015 年 10 月。

1.3 免疫组织化学染色法检测胃腺癌及癌旁组织中 HIF-1 α 、EGFR 蛋白的表达

所有标本均经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,制成

3 μ m 厚的切片,每例标本均先行常规 H-E 染色,按组织学分级标准,用光学显微镜进行诊断和分级。本试验运用免疫组织化学 EnVisionTM 二步法测定 HIF-1 α 、EGFR 蛋白的表达。按照 SP 试剂盒操作说明书操作, HIF-1 α 、EGFR 抗体工作浓度分别为 1:150、1:100。用已知阳性切片做阳性对照,用癌旁组织做阴性对照。

1.4 评定标准

采用双盲法由 3 名有经验的临床病理医师对免疫组织化学检测结果进行评估。HIF-1 α 、EGFR 均以胃癌细胞胞质/胞膜内出现棕黄色细颗粒为阳性细胞。免疫组织化学染色以细胞质内出现特异性染色深浅来进行评分:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;染色范围评分标准:在显微镜($\times 400$)下计数细胞,每张切片上随机选择 5 个不重叠视野,根据每个视野中阳性细胞所占的比例进行评分:阳性细胞数 <10% 为 0 分,10%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 3 分,76%~100% 为 4 分。两项乘积即为该例免疫组织化学得分:(-)为 0 分;(+)为 1~2 分;(++)为 3~4 分;(++)为 5~6 分。其中,(+)和(++)定为弱阳性,(++)定为强阳性。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料以百分率表示,不同临床特征间同一指标比较采用卡方检验,指标相关性采用 Spearman 等级相关分析;生存资料应用 Kaplan-Meier 表示,并采用 Log-rank 方法进行分析,生存影响因素以 COX 比例风险回归模型进行分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃腺癌和癌旁组织中 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白的表达水平

免疫组织化学染色法检测结果(表 1,图 1)显示,116 例胃腺癌患者中 HIF-1 α 、EGFR 蛋白阳性表达率分别为 63.8% 和 68.1%,均明显高于癌旁组织($P < 0.05$),HIF-1 α 蛋白阳性表达呈棕黄色,阳性细胞在癌组织内呈灶性/弥漫性分布。EGFR 蛋白阳性颗粒位于细胞核和(或)细胞质,但癌巢中央以细胞核为主,周围以细胞质为主。

表 1 HIF-1 α 和 EGFR 在胃腺癌及其癌旁组织中的表达

Tab. 1 Expression of HIF-1 α and EGFR in gastric carcinoma tissues and tumor-adjacent tissues

Group	N	HIF-1 α positive		EGFR positive	
		n(%)	P	n(%)	P
Gastric carcinoma	116	74(63.8)	0.000	79(68.1)	0.04
Tumor-adjacent	20	0		5(25.0)	

2.2 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白表达与胃腺癌临床病理特征之间的关系

HIF-1 α 和 EGFR 蛋白表达与胃腺癌临床病理参数间的分析(表 2)显示,在 116 例胃腺癌患者组织中,HIF-1 α 蛋白的表达仅与胃腺癌的浸润深度(T)相关,T 分期越晚表达率越高($P < 0.05$),而与性别、年龄、分期及淋巴结转移无关($P > 0.05$)。EGFR 蛋白的表达与性别、年龄、分期、分化程度以及淋巴结转移均无关($P > 0.05$), HIF-1 α 与 EGFR 联合检测显示两者均阳性表达与浸润深度及分期有关($P < 0.01, P < 0.05$)。

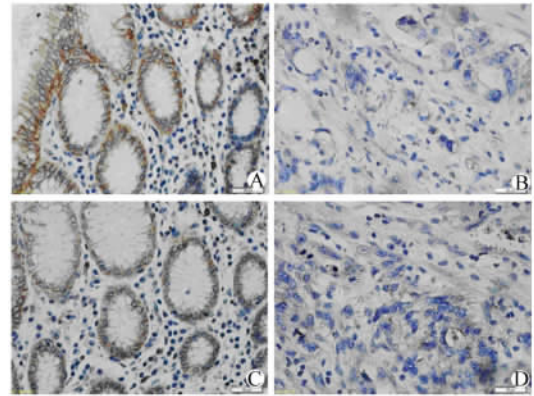


图 1 HIF-1 α 和 EGFR 在胃腺癌和癌旁组织中的表达(×400)
Fig. 1 Expression of HIF-1 α and EGFR in gastric carcinoma tissues and tumor-adjacent tissues(×400)

- A: Overexpression of HIF-1 α in gastric carcinoma;
- B: Negative expression of HIF-1 α in tumor-adjacent tissues;
- C: Expression of EGFR in gastric carcinoma;
- D: Weak expression of EGFR in tumor-adjacent tissues

表 2 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白表达与胃腺癌临床病理参数间的关系

Tab. 2 Correlation of the expression of HIF-1 α and EGFR to clinicopathological features of gastric carcinoma

Feature	N	HIF- α ⁺		EGFR ⁺		HIF-1 α ⁺ EGFR ⁺	
		n(%)	P	n(%)	P	n(%)	P
Gender			0.563		0.609		0.638
Male	78	49(62.0)		55(69.6)		39(49.4)	
Female	38	25(67.6)		24(64.9)		20(54.1)	
Age (t/a)			0.831		0.092		0.568
≤60	54	35(64.8)		41(75.9)		29(53.7)	
>60	62	39(62.9)		38(61.3)		30(48.4)	
Differentiation			0.310		0.507		0.169
Well	41	23(56.1)		26(63.4)		16(39.0)	
Moderate	49	35(71.4)		33(67.3)		28(57.1)	
Poor	26	16(61.5)		20(76.9)		15(57.7)	
Invasion depth			0.014		0.098		0.006
T1	6	1(16.7)		2(33.3)		0	
T2	45	26(57.87)		31(68.9)		21(46.7)	
T3	49	33(67.3)		32(65.3)		25(51.0)	
T4	16	14(87.5)		14(87.5)		13(81.3)	
Lymph mode metastasis			0.440		0.921		0.853
Positive	58	35(60.3)		40(69.0)		30(51.7)	
Negative	58	39(67.2)		39(67.2)		29(20.0)	
TNM stage			0.082		0.190		0.023
I + II	65	37(56.9)		41(63.1)		27(41.5)	
III + IV	51	37(72.5)		38(74.5)		32(62.7)	

2.3 胃腺癌组织中 HIF-1 α 与 EGFR 蛋白表达的相关性

免疫组织化学染色法检测结果(表3)显示,116例胃腺癌患者组织中 HIF-1 α 与 EGFR 蛋白均阳性的表达率为 50.9%(59/116),采用 Spearman 等级相关分析发现 HIF-1 α 与 EGFR 蛋白表达呈正相关($r=0.331, P=0.000$)。

表3 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白表达的相关性
Tab. 3 Correlation between the expression of HIF-1 α and EGFR

HIF-1 α expression	EGFR expression	
	Positive	Negative
Positive	59	15
Negative	20	22

2.4 HIF-1 α 和 EGFR 蛋白表达对胃腺癌患者生存

期的影响

116例胃腺癌患者1年生存率为92.1%,3年生存率为53.3%,5年生存率为34.5%,中位生存时间为34.1个月(5~81.4个月)。EGFR高表达与OS呈负相关,EGFR阳性表达的胃腺癌患者生存时间较阴性组明显缩短(29.6 vs 48.4个月, $P=0.019$),HIF-1 α 表达阳性组OS较阴性组短,但无统计学意义(32.6 vs 41.2个月, $P=0.124$)。HIF-1 α 和EGFR联合检测均高表达组胃腺癌患者OS更低,差异有统计学意义(29.9 vs 45.3个月, $P=0.029$)。

2.5 EGFR 蛋白表达是影响胃腺癌患者预后的独立风险因子

多因素生存COX比例风险模型分析(表4)显示,EGFR及TNM分期均具有独立的预后意义($P<0.05$),EGFR阳性表达将增加胃腺癌患者死亡的风险。

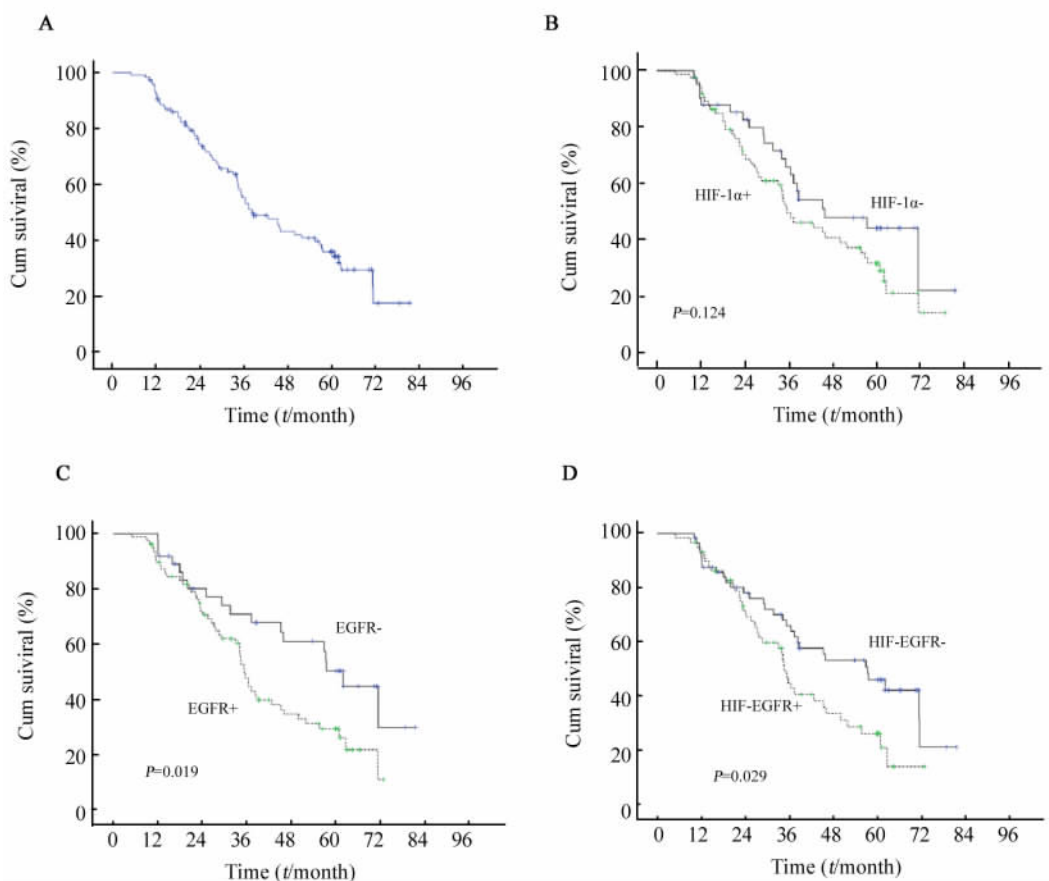


图2 HIF-1 α 、EGFR 蛋白不同表达的胃腺癌患者的生存曲线

Fig. 2 Survival curve of gastric carcinoma showing different expression of HIF-1 α and/or EGFR

- A: The overall survival curve of 116 cases of patients with gastric carcinoma;
- B: The survival curve of patients with positive HIF-1 α expression;
- C: The survival curve of patients with positive EGFR expression;
- D: The survival curve of patients with HIF-1 α and EGFR protein co-expression

表 4 COX 模型多因素分析
Tab. 4 Multivariate survival analysis by COX model

Feature	B	SE	Wald	P	Exp (B)	95.0%	CI
Gender	0.453	0.275	2.721	0.099	1.573	0.918	2.695
Age	-0.352	0.277	1.608	0.205	0.703	0.408	1.212
Tumor invasion	-0.251	0.457	0.301	0.583	0.778	0.317	1.907
TNM stage	0.665	0.327	4.121	0.042	1.944	1.023	3.694
Differentiation	0.125	0.175	0.508	0.476	1.133	0.803	1.598
Radiotherapy	0.194	0.359	0.293	0.589	1.214	0.601	2.456
Chemotherapy	-0.376	0.374	1.013	0.314	0.687	0.330	1.428
EGFR positivity	1.017	0.459	4.920	0.027	2.766	1.126	6.796
HIF-1 α positivity	0.365	0.507	0.518	0.472	1.441	0.533	3.895
Co-expression	-0.497	0.614	0.656	0.418	0.608	0.183	2.026
Lymph mode metastasis	-0.391	0.764	0.262	0.609	0.676	0.151	3.024

3 讨论

实体肿瘤体积大于 1 mm³ 时, 自身的血液供应就不能满足肿瘤细胞快速生长的需要, 因此肿瘤内部总处于相对缺氧的微环境^[4]。在众多参与细胞缺氧状态调控的转录因子中, 研究最深入的当属 HIF-1。HIF-1 是由 HIF-1 α 、HIF-1 β 组成的异二聚体。缺氧时 HIF-1 α 表达增加, 与 HIF-1 β 聚合, 调节下游基因, 产生肿瘤的血管形成、侵袭、转移及放化疗抵抗等效应^[5]。Palayoor^[6]等的研究表明, 在良性肿瘤组织中, HIF-1 α 表达处于正常水平, 而在许多恶性肿瘤中, HIF-1 α 表达水平升高, 并且 HIF-1 α 的表达与肿瘤的增殖、浸润和转移能力有关。Griffiths^[7]等研究发现, 癌组织中 HIF-1 α 的表达明显高于正常粘膜, 但与分化程度、Lauren 分型、浸润深度、有无远处转移无明显相关性, 而与有无淋巴结转移及 TNM 分期相关; 同时发现 HIF-1 α 的表达与病人的预后密切相关。另外, Urano^[8]等报道了胃腺癌患者中 HIF-1 α 阳性表达率为 61%, 但 HIF-1 α 的过表达与肿瘤的临床病理、分化程度、预后及对化疗的敏感性无明显相关。本研究结果显示, 胃腺癌中 HIF-1 α 阳性表达率为 63.8%, HIF-1 α 蛋白的表达仅与胃腺癌的浸润深度相关, T4 患者表达率高达 87.5%, 而与性别、年龄、分期及淋巴结转移无关。生存期分析显示, 尽管 HIF-1 α 阴性表达患者生存时间优于 HIF-1 α 过表达者, 但无统计学差异, HIF-1 α 能否

作为预测胃腺癌预后指标需要更多大样本的实验证实。

EGFR 由 1186 个氨基酸组成的受体酪氨酸蛋白激酶, 在正常的生理状态下 EGFR 与相应配体表皮的生长因子、转化生长因子、双调蛋白等结合, 引起受体的二聚化, 二聚化的受体发生交联磷酸化介导激活细胞增殖、分化、迁移等生命现象^[9-10]。EGFR 在众多恶性肿瘤中都存在过度表达, 在胃腺癌中表达为 40% ~ 65%^[11-12]。Kopp 等^[13]研究显示, EGFR 表达在胃癌组织中高于胃正常组织, EGFR 过表达在胃癌中预示着患者预后差; 多因素分析显示 EGFR 是胃癌的独立预后因素。本研究结果显示, EGFR 在胃腺癌的阳性表达率为 68.1%, EGFR 表达与性别、年龄、分期、分化程度以及淋巴结转移均无明显相关。生存分析显示, EGFR 蛋白阴性表达的胃癌患者生存时间明显高于 EGFR 蛋白高表达者 ($P < 0.019$), 提示 EGFR 表达与胃腺癌患者生存期的长短相关, EGFR 高表达的胃腺癌患者的生存期较短, 与 Kopp 等的报道一致。本研究又进一步将胃腺癌患者年龄、性别、淋巴结转移、TNM 分期、T 分期、HIF-1 α 和 EGFR 的表达引入 COX 比例风险模型进行分析, 结果表明 EGFR 可作为胃腺癌的独立预后因素, 提示 EGFR 可能成为胃腺癌靶向治疗的特异性治疗靶点。

本研究初步探索了 HIF-1 α 与 EGFR 在胃腺癌中的表达及其与预后的关系, 结果表明 HIF-1 α 与

EGFR 表达有呈正相关的趋势。基础研究^[14-15]认为缺氧诱导 EGFR 及其配体的表达,进而上调 HIF-1 α 的表达从而增强细胞对缺氧的反应、促进血管的生成,HIF-1 α 表达又与 EGFR 表达形成正反馈。本研究中通过联合检测 HIF-1 α 与 EGFR 的表达情况,实验显示 HIF-1 α 与 EGFR 蛋白均过表达的患者其生存期更短,联合检测 HIF-1 α 与 EGFR 蛋白的表达水平比分别单独检测可能会更好地预测胃腺癌患者的预后。

当前肿瘤的个体化治疗及分子靶向治疗是肿瘤治疗最有前景的新的治疗方向,HIF-1 α 、EGFR 在胃腺癌高表达,并在胃腺癌的发生发展中起重要作用;本实验有助于对胃腺癌细胞凋亡、侵袭转移以及放疗耐受分子水平调控机制等进行深入的研究,同时为 EGFR 作为胃腺癌分子靶向治疗的新靶点提供实验依据。

[参 考 文 献]

[1] MASOUD G N, LI W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5 (5): 378-389. DOI:10.1016/j.apsb.2015.05.007.

[2] KATSUTA M, MIYASHITA M, MAKINO H, et al. Correlation of hypoxia inducible factor-1 α with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor-C in human esophageal cancer [J]. Exp Mol Patho, 2005, 78(2): 123-130. DOI: 10.1016/j.yemp.2004.11.002.

[3] MITSUDOMI T, YATABE Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development;EGFR gene and cancer [J]. FEBS J, 2010, 277(2): 301-308. DOI:10.1111/j.1742-4658.2009.07448.x.

[4] CAM H, EASTON J B, HIGI A, et al. mTORC1 signaling under hypoxic conditions is controlled by ATM-dependent phosphorylation of HIF-1 α [J]. Mol Cell, 2010, 5(5): 509-520. DOI:10.1016/j.molcel.2010.10.030.

[5] KIM J, SO D, SHIN H W, et al. HIF-1 α Upregulation due to depletion of the Free ubiquitin pool [J]. J Korean Med Sci. 2015, 30(10): 1388-1395. DOI:10.3346/jkms.2015.30.10.1388.

[6] PALAYOOR S T, TOFILON P J, COLEMAN C N. Ibuprofen-mediated reduction of hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha in prostate cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9

(8): 3150-3157. PMID:12912967.

[7] GRIFFITHS EA, PRITCHARD S, VALENTINE HR, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α expression in the gastric carcinogenesis sequence and its prognostic role in gastric and gastro-oesophageal adenocarcinomas [J]. Br J Cancer, 2007, 96(1): 95-103. DOI:10.1038/sj.bjc.6603524.

[8] URANO N, FUJIWARA Y, DOKI Y, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in gastric adenocarcinoma [J]. Gastric Cancer, 2006, 9(1): 44-49. DOI: 10.1007/s10120-005-0356-1.

[9] LIKAKOS T, FATOUROU E, ZIOGAS D, et al. Targeting VEGF, EGFR, and other interacting pathways for gastric cancer-promises and reality [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10): 2981-2985. DOI:10.1245/s10434-008-9870-9.

[10] SARTORE-BIANCHI A, BENCARDINO K, NICOLANTONIOET F, et al. Integrated molecular dissection of the epidermal growth factor receptor (EGFR) oncogenic pathway to predict response to EGFR-targeted monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer [J]. Target Oncol, 2010, 5(1): 19-28. DOI: 10.1007/s11523-010-0138-5.

[11] MATSUBARA J, YAMADA Y, HIRASHIMA Y, et al. Impact of insulin like growth factor type I receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(10): 3022-3029. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-1898.

[12] NICHOLSON R I, GEE J M, HARPER M E. EGFR and cancer prognosis [J]. Eur J Cance, 2001, 37(4): S9-S15. PMID: 11597399.

[13] KOPP R, RUGE M, ROTHBAUER E, et al. Impact of epiderma growth factor (EGF) radio receptor analysis on long-term survival of gastric cancer patients [J]. Anticancer Res, 2002, 22(2B): 1161-1167. PMID:12168918.

[14] RIGIRACCILO DC, SCARPELLI A, LAPPANO R, et al. Copper activates HIF-1 α /GPER/VEGF signalling in cancer cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(33): 34158-34177. DOI: 10.18632/oncotarget.5779.

[15] LEE JG, WU R. Erlotinib-cisplatin combination inhibits growth and angiogenesis through c-MYC and HIF-1 α in EGFR-mutated lung cancer in vitro and in vivo [J]. Neoplasia, 2015, 17(2): 190-200. DOI:10.1016/j.neo.2014.12.008.

[收稿日期] 2015 - 09 - 06 [修回日期] 2015 - 11 - 04
[本文编辑] 阮芳铭

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
 德国美天旆生物技术有限公司 封三
 索尼(中国)有限公司生命科学业务部 封四
 上海细胞治疗工程技术研究中心集团 后插页