



中国人群 VEGFR-3 与胃癌预后关系的 Meta 分析

李 腾¹,任卫国²,罗心宇¹,俞 静¹,曹邦伟^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心,北京 100050; 2. 北京市丰台区南苑医院肿瘤科,北京 100076)

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2018)05-1017-07

摘要:目的 评价血管内皮生长因子受体(VEGFR)的高表达在中国胃癌患者预后中的预测价值。**方法** 在 PubMed、Cochrane Library、EMbase、CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data 数据库检索并收集关于中国人群中 VEGFR 表达情况与胃癌预后关系的相关临床研究原始文献并进行筛选,检索时限均为建库起至 2017 年,末次检索时间为 2017 年 11 月 12 日。应用 Stata 12.0 软件对研究结果进行统计学分析,采用 Egger's 检验评价发表偏倚。**结果** 共纳入 10 篇文献,合计患者 1 023 例,均采用免疫组织化学法判定 VEGFR 表达情况。Meta 分析结果显示,中国胃癌患者胃癌组织中 VEGFR 高表达者较 VEGFR 低表达者肿瘤更易发生 T₃、T₄ 浸润($OR = 1.95, 95\% CI 1.45 \sim 2.63, P < 0.001$)及淋巴结转移($OR = 2.70, 95\% CI 2.08 \sim 3.51, P < 0.001$)。VEGFR 高表达是影响胃癌患者总生存期的危险因素($HR = 1.86, 95\% CI 1.55 \sim 2.23, P < 0.001$)。亚组分析显示,VEGFR-3 高表达患者较 VEGFR 低表达患者组织浸润更深($OR = 1.89, 95\% CI 1.36 \sim 2.63, P < 0.001$),更容易发生淋巴结转移($OR = 2.55, 95\% CI 1.93 \sim 3.38, P < 0.001$),VEGFR-3 高表达提示更高的死亡风险($HR = 1.90, 95\% CI 1.57 \sim 2.31, P < 0.001$)。对 VEGFR 与胃癌总生存期及胃癌浸润深度关系的 Meta 分析行 Egger's 检验提示未发现存在明显发表偏倚($P > 0.05$),对 VEGFR 与胃癌淋巴结转移关系的 Meta 分析行 Egger's 检验提示可能存在一定发表偏倚($P < 0.05$)。**结论** 在中国胃癌患者胃癌组织中 VEGFR-3 高表达对胃癌的不良预后具有一定预测价值,有望在中国人群中将 VEGFR-3 与其他胃癌预后标志物指标结合协助判断胃癌预后。

关键词:胃癌;血管内皮生长因子受体 3;荟萃分析

Prognostic Value of VEGFR-3 in Gastric Cancer among Chinese People: A Meta-analysis LI Teng¹, REN Weiguo², LUO Xinyu¹, YU Jing¹, CAO Bangwei¹. (1. Cancer Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Oncology, Beijing Nanyuan Hospital, Beijing 100076, China)

Abstract: Objective To evaluate the prognostic significance of vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR) overexpression in gastric cancer among Chinese patients. **Methods** The databases PubMed, Cochrane Library, EMbase, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data were systematically searched for articles reporting the prognostic significance of VEGFR in gastric cancer among Chinese population. The statistical analyses were carried out using Stata version 12. 0. Egger's tests were performed to evaluate the publication bias of the eligible studies. **Results** A total of 10 studies, 1 023 individuals were eligible for meta-analysis. VEGFR overexpression was correlated with deeper invasion(T₃, T₄)($OR = 1.95, 95\% CI 1.45 \sim 2.63, P < 0.001$) and positive lymph node metastasis($OR = 2.70, 95\% CI 2.08 \sim 3.51, P < 0.001$). The death risk of VEGFR + group was significantly higher than that of VEGFR - group ($HR = 1.86, 95\% CI 1.55 \sim 2.23, P < 0.001$). Subgroup analysis showed that VEGFR-3 overexpression was associated with deeper invasion ($OR = 1.89, 95\% CI 1.36 \sim 2.63, P < 0.001$) and positive lymph node metastasis($OR = 2.55, 95\% CI 1.93 \sim 3.38, P < 0.001$), and it was corre-

lated with an increased risk in overall survival ($HR = 1.90, 95\% CI 1.57-2.31, P < 0.001$). By Egger's test, no obvious evidence of publication bias was revealed in the meta-analysis of overall survival and deeper invasion ($P > 0.05$), while there was publication bias in the studies of positive lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** VEGFR-3 overexpression has a certain predictive value for poor prognosis of gastric cancer, and is expected to become a prognostic predictor together with other markers for patients with gastric cancer among Chinese population.

Key words: Gastric cancer; Vascular endothelial growth factor receptor-3; Meta-analysis

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤。据统计,我国胃癌居男性最常诊断肿瘤的第 2 位,女性最常诊断肿瘤的第 2 位^[1]。在世界范围内,胃癌发病率位于恶性肿瘤发病率的第 4 位,其病死率位于肿瘤相关病死率的第 2 位^[2]。目前手术及化疗仍是胃癌最常见的治疗方法,但对于晚期胃癌患者其化疗有效率仅为 40%,中位生存时间多为 10 个月^[3]。因此,筛选并识别胃癌高危人群并予以针对性治疗具有重要意义。目前对于胃癌预后标志物的研究涉及血清、组织、细胞及基因等各个层面,但现有标志物预测能力尚有限,仍需不断探索新的预后标志物从而实现多重检测提高预测效力。血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 的表达与肿瘤的血管生成、淋巴管生成均有密切联系。近年来,靶向 VEGFR 的药物,如阿帕替尼,在胃癌的治疗,尤其是中国胃癌患者的治疗中展现出一定的疗效^[4]。随着 VEGFR 在胃癌中越来越受到重视,针对 VEGFR 的表达情况与胃癌预后关系的研究也逐渐增多,但对于中国胃癌患者胃癌组织中 VEGFR 高表达是否影响胃癌预后在不同的实验室之间意见尚不统一^[5-6]。本研究将检索并汇总报道中国人群 VEGFR 与胃癌预后关系的相关研究,并采用 Meta 分析的方法评估 VEGFR 在中国胃癌患者中的预后预测价值,为高危胃癌患者的筛选提供参考。

1 材料与方法

1.1 检索策略 在 PubMed, Cochrane Library, EMbase, CNKI, CBM, VIP 和 WanFang Data 数据库检索并收集关于中国人群中 VEGFR 表达情况与胃癌预后关系的相关临床研究原始文献,中文检索词包括血管内皮生长因子受体、胃癌、预后等;英文检索词包括 gastric cancer, stomach cancer, vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR, prognosis 等。外文数据库包括 PubMed, Cochrane Library, EMbase。中文数据库包括 CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data,

检索时限均为建库起至 2017 年,末次检索时间为 2017 年 11 月 12 日。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:①文献包含 2017 年 11 月 12 日之前公开发表的关于中国人群 VEGFR 与胃癌预后相关的回顾性研究;②结果能反映 VEGFR 的表达与胃癌预后的关系,各文献中需直接或间接获得风险比 (hazard ratio, HR) 值及 95% CI;③各文献的研究方法需要大致相同,观察对象均为经术后病理结果确定为胃癌患者,病例组为免疫组织化学法确定为 VEGFR 阳性的患者,对照组为免疫组织化学法确定为 VEGFR 阴性的患者,划分依据采用原始文献的临界值定义。

排除标准:①文献中采用的 VEGFR 检测方法特殊,有别于其他文献者;②原始文献数据不全,通过直接或间接法无法获得 HR 及其 95% CI 等数据,无法获得相关胃癌病理特征等数据;③相似或相同的重复报道文献、年代久远的文献及资料不全的文献,对重复发表的文献,取资料最完整、数据最新的文献;④文献存在明显错误;⑤研究对象为胃癌细胞系及实验动物的文献。

1.3 文献检索结果及纳入研究的方法学评价 由两名独立的评价员(李腾,罗心宇)分别对所有相关文献进行评价及筛选,综合两名评价员的评价结果,如遇不一致则通过讨论解决达成一致。提取第一作者、发表年份、VEGFR 分型、研究样本量、高表达组/低表达组例数、VEGFR 检测方法、HR 值及 95% CI 等信息并交叉核对,采用 Newcastle-Ottawa 量表 (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) 对文献质量进行评价,评分内容包括:病例与对照的选择、可比性及结局 3 方面。0~4 分为低质量研究,5~9 分为高质量研究。

1.4 资料提取及判定方法 本研究将肿瘤的浸润深度、有无淋巴结转移作为胃癌病理特征的主要评价指标,采用相对危险比 (odds ratio, OR) 值及 95% CI

作为效应量及效应量的 95% CI 并进行合并。参照国际抗癌联盟第 7 版 TNM 分期^[7]系统,对于肿瘤的浸润深度,定义 T₃、T₄(肿瘤穿透浆膜下层结缔组织及浸润至以外组织、器官)为阳性,T₁、T₂(肿瘤侵犯固有肌层及以内)为阴性;对于肿瘤的淋巴结转移情况,有淋巴结转移为阳性,无淋巴结转移为阴性。

对于生存资料,本研究采用总生存期(overall survival, OS)作为观察指标,采用 HR 及其 95% CI 作为效应量及效应量的 95% CI 并进行合并。本研究共采用 3 种方法获得 HR 及其 95% CI。^①若文中已提供 HR 及其 95% CI,则直接从提取;^②如文中提供各组人数及总死亡人数,Log-rank 检验 P 值,或各组总人数、5 年生存率及 P 值,则参考 Tierney 等^[8]报道的方法进行对 HR 及其 95% CI 进行估计;^③如果文中提供生存曲线则参考 Parmar^[9], Tierney 等^[8]报道的方法对 HR 及其 95% CI 进行估计。

1.5 统计学方法 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析,使用 χ^2 检验分析各研究结果间的异质性,检验水准为 $\alpha=0.10$ 。若各研究结果间无统计学和临床异质性($P>0.1, I^2<50\%$),采用固定效应模型进行合并分析;若异质性较大($P<0.1, I^2>50\%$),可进行亚组分析或敏感性分析,如无明显异质性来源,则采用随机效应模型进行合并分析。发表偏倚采用 Egger's 法进行评估。

2 结 果

2.1 纳入研究的基本情况 文献检索及筛选流程见图 1。经过最初的检索,初检到相关文献 316 篇,阅读文献名称和摘要筛选出 21 篇文章,阅读全文后进行质量评估后获得符合研究标准的文献 10 篇^[5-6,10-17],1 023 例患者。见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 VEGFR 高表达与胃癌病理特征关系的分析 共 10 篇文章纳入中国人群 VEGFR 表达情况与胃癌淋巴结转移状况的关系的 Meta 分析。因有 1 篇文章未报道胃癌浸润深度^[12],1 篇文章因浸润深度判定标准不同未被纳入分析^[11],共 8 篇文章纳入中国人群 VEGFR 表达情况与胃癌浸润深度关系的 Meta 分析。在总 VEGFR 与胃癌浸润深度的分析中,各组间无统计学异质性($I^2=0.0\%$),采用固定效应模型。总 VEGFR 高表达组中浸润深度阳性(T₃,T₄)的患者比例为 49.28%,而在总 VEGFR 低表达组中

该比例为 41.79% ($OR=1.95, 95\% CI 1.45 \sim 2.63, P<0.001$)(图 2A)。亚组分析提示 VEGFR-3 高表达组比低表达组出现浸润深度阳性(T₃,T₄)风险更高($I^2=0.0\%$), $OR=1.89, 95\% CI 1.36 \sim 2.63, P<0.001$ (图 2B)。在总 VEGFR 与胃癌淋巴结转移情况关系的分析中,各组间无统计学异质性($I^2=48.5\%$),采用固定效应模型。总 VEGFR 高表达组胃癌患者中有淋巴结转移的患者比例为 67.33%,而在总 VEGFR 低表达组中该比例为 43.07% ($OR=2.70, 95\% CI 2.08 \sim 3.51, P<0.001$)(图 3A)。亚组分析提示 VEGFR-3 高表达组患者比低表达组患者出现淋巴结转移风险高($I^2=45.0\%$), $OR=2.55, 95\% CI 1.93 \sim 3.38, P<0.001$ (图 3B)。

2.2.2 VEGFR 与胃癌 OS 关系的分析 共有 10 篇文章研究纳入 VEGFR 与胃癌 OS 关系的分析,各组间结果无统计学异质性($I^2=3.8\%$),采用固定效应模型,结果显示,中国胃癌患者胃癌组织中总 VEGFR 高表达者死亡风险高于 VEGFR 低表达者($HR=1.86, 95\% CI 1.55 \sim 2.23, P<0.001$)(图 4A)。亚组分析显示 VEGFR-3 高表达患者死亡风险高于 VEGFR 低表达患者($I^2=0.0\%$), $HR=1.90, 95\% CI 1.57 \sim 2.31, P<0.001$)(图 4B)。

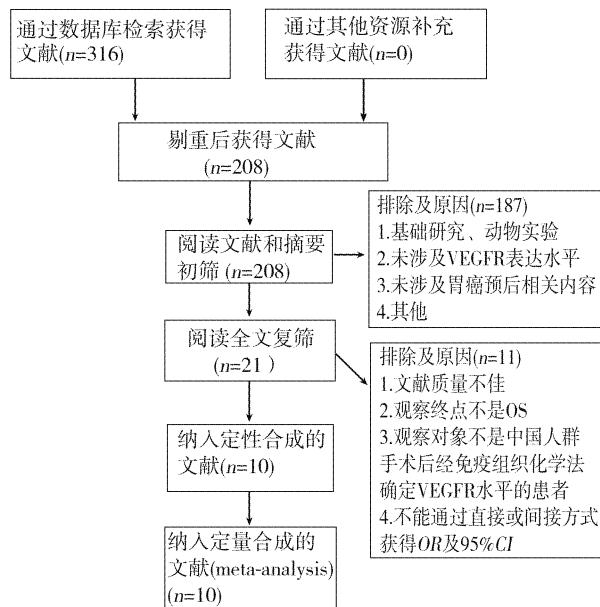


图 1 文献检索及筛选流程图

表 1 纳入系统评价的 10 篇文献的基本特征

纳入研究	发表时间(年)	VEGFR 分型	高表达组	低表达组	VEGFR 检测方法	OS	浸润深度阳性		淋巴结转移阳性	
			例数	例数		HR(95% CI)	高表达组	低表达组	高表达组	低表达组
绳继健等 ^[10]	2012	VEGFR-1	57	27	IHC	2.40 (1.20, 4.78)	42	14	29	9
李一鑫等 ^[5]	2014	VEGFR-2	44	29	IHC	0.92 (0.42, 2.01)	31	16	32	7
陈德利 ^[11]	2004	VEGFR-3	54	26	IHC	1.86 (0.97, 3.55)	-	-	25	3
杜金荣等 ^[12]	2005	VEGFR-3	77	48	IHC	2.91 (1.54, 5.51)	-	-	53	25
刘艳等 ^[13]	2008	VEGFR-3	35	16	IHC	1.93 (1.00, 3.74)	13	5	22	5
Han 等 ^[14]	2010	VEGFR-3	72	132	IHC	1.51 (1.02, 2.24)	43	62	47	58
吴生华等 ^[15]	2011	VEGFR-3	41	27	IHC	3.02 (1.56, 5.84)	16	6	34	12
Yu 等 ^[6]	2013	VEGFR-3	68	37	IHC	1.80 (1.05, 3.10)	28	9	54	16
刘新兰等 ^[16]	2013	VEGFR-3	53	27	IHC	2.18 (1.21, 3.93)	57	43	42	21
邬继云等 ^[17]	2015	VEGFR-3	53	100	IHC	1.61 (1.02, 2.55)	43	41	35	46

VEGFR: 血管内皮生长因子受体; IHC: 免疫组织化学法; OS: 总生存期; HR(95% CI): 风险比及其 95% 置信区间; 淋巴结转移阳性: 有淋巴结转移; 浸润深度阳性: 浸润深度为 T₃、T₄(肿瘤穿透浆膜下层结缔组织及浸润至以外组织、器官)“-”: 无数据

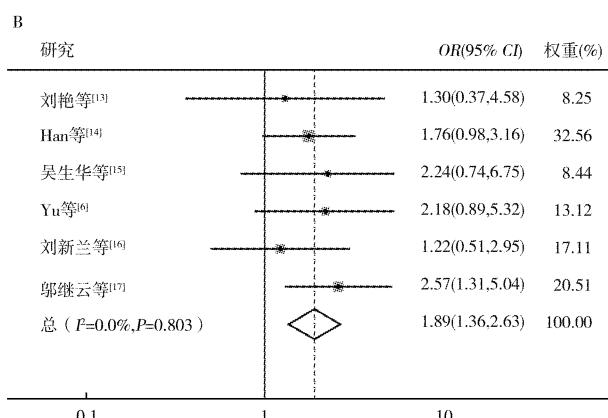
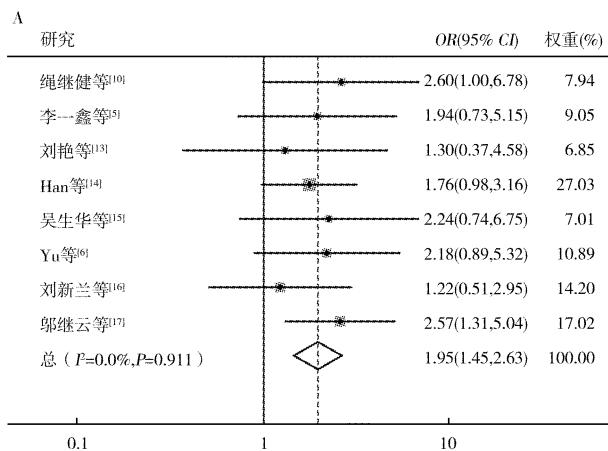


图 2 总 VEGFR(A) 及 VEGFR-3(B) 高表达与胃癌浸润深度关系的森林图

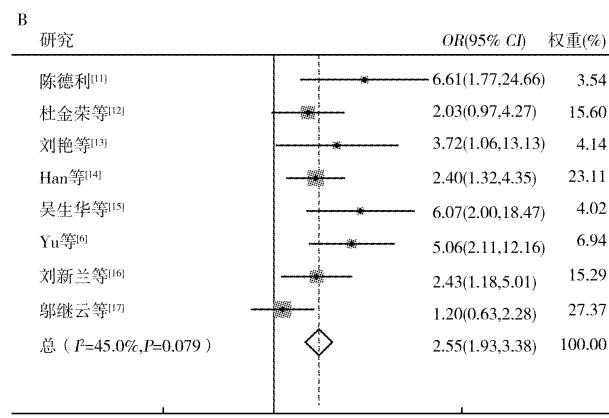
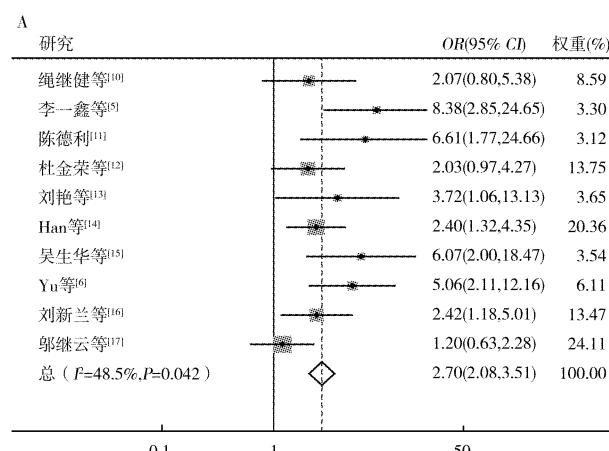


图 3 总 VEGFR(A) 及 VEGFR-3(B) 高表达与胃癌淋巴结转移情况的森林图

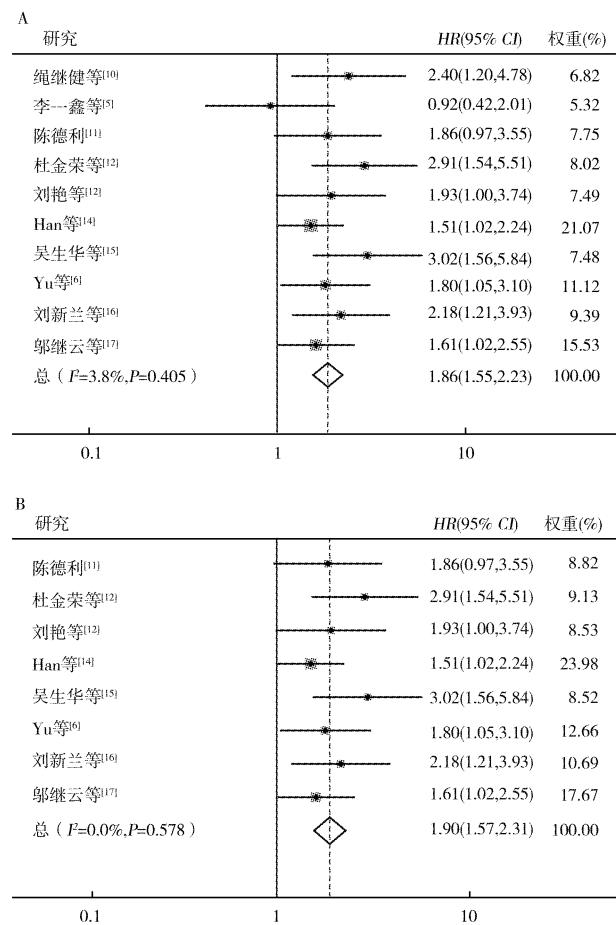


图 4 总 VEGFR(A) 及 VEGFR-3(B) 高表达与胃癌总生存期关系的森林图

2.3 表发表偏倚 表发表偏倚采用 Egger's 法进行评估。对总 VEGFR 与胃癌 OS(图 5A) 及浸润深度(图 5B) 的 Meta 分析行 Egger's 检验提示未发现存在明显发表偏倚($P = 0.364, P = 0.733$)。对总 VEGFR 与胃癌淋巴结转移(图 5C) 关系的 Meta 分析行 Egger's 检验提示可能存在一定发表偏倚($P = 0.016$)。

3 讨论

细胞通过细胞信号转导将胞外信号转为胞内信号, 最终调控细胞代谢或特定基因表达。其中酶联受体及其介导的细胞信号转导通路是肿瘤发生、发展过程中激活的重要通路, 其包括表皮生长因子

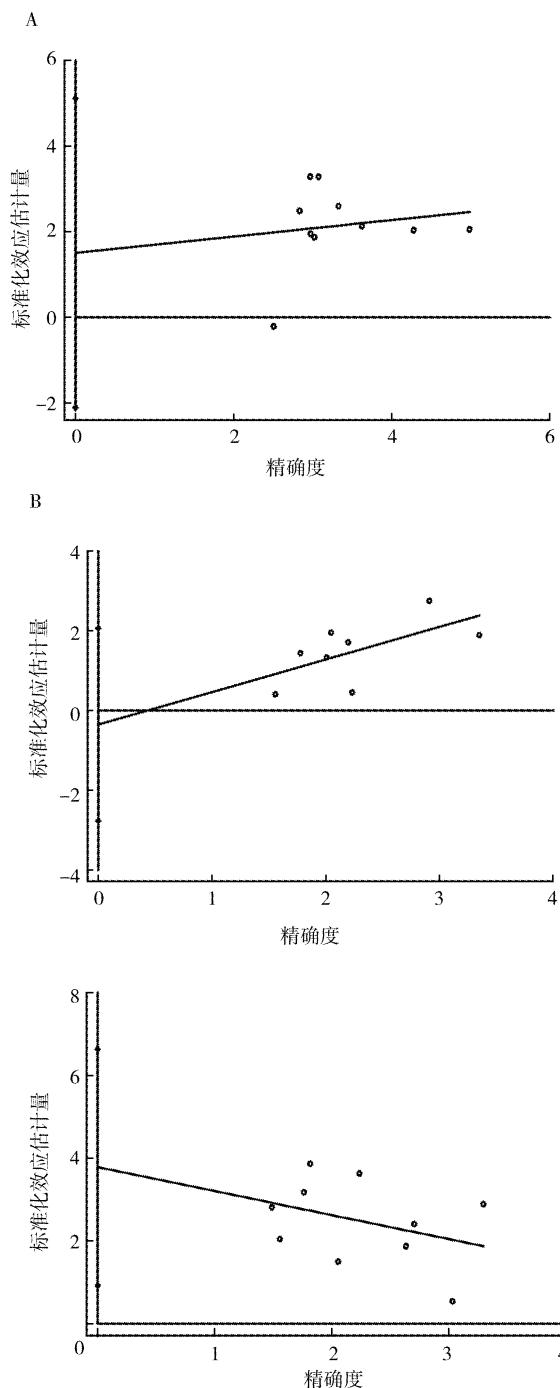


图 5 总 VEGFR 与胃癌总生存期(A)、浸润深度(B)及淋巴结转移(C)关系 Meta 分析的 Egger's 检验

受体通路、血小板衍生生长因子受体通路、纤维细胞生长因子受体通路及 VEGFR 通路等。VEGFR 为单次跨膜蛋白, 其胞内段具有酪氨酸激酶活性及酪氨酸残基自身磷酸化位点。配体与受体结合激活 VEGFR 通路, 为下游信号蛋白提供锚定位点, 从而

激活一系列细胞内信号通路,促进肿瘤血管生成及淋巴结转移^[18]。该通路配体 VEGF-A 是最常研究的分子标志物之一,最早是作为一种能够促进生理和病理性血管生成的上皮细胞特异性有丝分裂原被发现的。该通路配体包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及胎盘生长因子。该通路受体 VEGFR 有 3 种,分别为 VEGFR-1、VEGFR-2 及 VEGFR-3。VEGF-B 及胎盘生长因子通过与 VEGFR-1 结合能够促进巨噬细胞功能及肿瘤转移,VEGF-A、VEGF-B 通过与 VEGFR-2 结合促进肿瘤血管生成,VEGF-C、VEGF-D 与 VEGFR-3 结合促进肿瘤淋巴管形成^[19]。另有研究表明,VEGFR-3 联合 VEGF/VEGFR-2 与 Dll4/Notch 信号对血管生成也有一定作用^[20]。关于 VEGF 的表达水平提示胃癌不良预后的研究已有很多^[21]。本研究则对 VEGFR 的表达水平与胃癌病理特征及 OS 的关系进行荟萃分析。

有研究表明,胃癌淋巴结转移情况以及浸润深度与胃癌 OS 有密切联系^[22-23]。本研究结果提示,总 VEGFR 高表达的胃癌患者比总 VEGFR 低表达的胃癌患者可能组织浸润更深($OR = 1.95, 95\% CI 1.45 \sim 2.63$),总 VEGFR 高表达的胃癌患者较总 VEGFR 低表达的胃癌患者可能更容易发生淋巴结的转移($OR = 2.70, 95\% CI 2.08 \sim 3.51, P < 0.001$),在 VEGFR-3 亚组分析中得到相同结论。由于不同研究对胃癌病理学诊断和分级标准不同,未将临床分期等资料进行荟萃分析,但文献也有部分报道。有学者采用第 13 版《日本胃癌分类标准》,研究提示,VEGFR-3 阳性与胃癌分期有密切联系($P = 0.019$)^[14]。也有学者采用 1997 年国际抗癌联盟标准,研究提示 VEGFR-3 阳性与胃癌分期有密切联系($P = 0.014$)^[15]。为进一步探究 VEGFR 与胃癌预后的关系,本研究对中国人群 VEGFR 表达水平和胃癌 OS 的关系进行荟萃分析,结果表明总 VEGFR 的高表达与胃癌不良预后密切相关,总 VEGFR 高表达能提示更高的死亡风险($HR = 1.86, 95\% CI 1.55 \sim 2.23, P < 0.001$)。本研究因纳入文章数量有限,仅对 VEGFR-3 与胃癌 OS 的关系进行了亚组分析,结果提示 VEGFR-3 高表达能提示更高的死亡风险($HR = 1.90, 95\% CI 1.57 \sim 2.31, P < 0.001$)。在本研究中纳入的 10 篇文献中,均是手术切除后采用免疫组织化学法对胃癌组织 VEGFR 的表达情况进行

测定。有学者对 81 例胃癌患者血清分析发现血清 VEGFR-3 低水平患者的中位生存时间明显高于 VEGFR-3 高水平患者(15.4 个月比 7.7 个月, $P < 0.001$)^[24]。本研究与以上针对血清学的研究结论一致,但研究数及样本量较少,今后仍需要大规模的临床研究以进一步验证。

本研究有以下不足:①本研究应用 Egger's 检验方法评估 VEGFR 高表达与胃癌预后的关系,结果显示 VEGFR 与淋巴结转移阳性关系的 Meta 分析存在发表偏倚,VEGFR 与胃癌 OS 及及浸润深度关系的 Meta 分析未发现存在明显发表偏倚。但由于纳入文献数目较少,Egger's 检验效能较低,可能存在一定误差,检验结果需谨慎对待。②虽然纳入研究均采用免疫组织化学法对 VEGFR 表达水平进行检测,但不同研究中对 VEGFR 阳性的判定标准并不统一,可能存在不同研究中 VEGFR 阴性及阳性判定的不一致。③本研究纳入均为回顾性研究,部分研究样本量较小,各研究纳入人群基线水平不一致,研究结果受多种偏倚的影响,对于探究 VEGFR 与胃癌预后关系有一定局限性。

综上所述,VEGFR 表达情况在提示中国胃癌患者胃癌不良预后中的作用得到了进一步证实,其中 VEGFR-3 高表达表现出较高的预测价值,其原因可能是 VEGFR-3 的高表达与胃癌的淋巴结转移、肿瘤的侵袭等临床病理特征有密切联系。这提示有望将 VEGFR-3 与其他指标结合为判断胃癌患者预后提供帮助,同时提示临床医师可以根据患者 VEGFR-3 的表达情况适当调整患者治疗策略,但在这一方面仍需要更多的研究进行进一步探讨。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- Sullivan R, Alatise OI, Anderson BO, et al. Global cancer surgery: Delivering safe, affordable, and timely cancer surgery[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(11):1193-1224.
- 巴一,周礼焜.晚期胃癌的化疗选择[J].中国肿瘤临床,2016, 43(1):21-26.
- Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of Apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (13): 1448-1454.
- 李一鑫,张楠,陶林,等.胃癌患者 VEGF、VEGFR2 高表达的临床病理学意义及其在胃癌进展与生存预后中的作用[J].世界

- 华人消化杂志,2014,22(29):4406-4414.
- [6] Yu JW, Wu SH, Lu RQ, et al. Expression and significances of ctnactin-1 in human gastric cancer [J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013:210205.
- [7] Wittekind C. The development of the TNM classification of gastric cancer[J]. Pathol Int, 2015, 65(8):399-403.
- [8] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. Trials, 2007, 8(1):16.
- [9] Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. Stat Med, 1998, 17(24):2815-2834.
- [10] 绳继健,何庆泗,孙国瑞,等. PIGF 及其受体 Flt-1 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展,2012, 15(5):337-342.
- [11] 陈德利. 血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 及其受体 VEGFR-3 在胃癌中的表达及与胃癌浸润、转移和预后的研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2004.
- [12] 杜金荣,石岩,付红. 血管内皮生长因子 C 及其受体 3 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 哈尔滨医科大学学报,2005, 39(6):510-514.
- [13] 刘艳,刁路明,金延安. 淋巴管内皮生长因子受体 3 对胃癌血管生成、肿瘤转移及预后的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2008,22(5):384-386.
- [14] Han FH, Li HM, Zheng DH, et al. The effect of the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF receptor-3 on the clinical outcome in patients with gastric carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(12):1172-1179.
- [15] 吴生华,俞继卫,郑林海,等. CNTN-1、VEGF-C 和 VEGFR-3 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国普外基础与临床杂志,2011, 18(2):142-148.
- [16] 刘新兰,赵艳姣,马志兰. VEGF-C、VEGFR-3 和 LYVE-1 的表达在胃癌淋巴管生成及预后中的作用[J]. 天津医药,2013, 48(8):747-751.
- [17] 邬继云,孟健. 血管内皮生长因子-C 及其受体-3 在胃癌组织中的表达及其与患者预后的关系[J]. 中国慢性病预防与控制,2015, 23(1):57-60.
- [18] Hatch AJ, Clarke JM, Nixon AB, et al. Identifying blood-based protein biomarkers for antiangiogenic agents in the clinic: A decade of progress[J]. Cancer J, 2015, 21(4):322-326.
- [19] Simons M, Gordon E, ClaessonWelsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(10):611-625.
- [20] Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2):154-165.
- [21] Ji YN, Wang Q, Li Y, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor A expression in gastric cancer: A meta-analysis[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3):2787-2793.
- [22] Wu XJ, Miao RL, Li ZY, et al. Prognostic value of metastatic lymph node ratio as an additional tool to the TNM stage system in gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(7):927-933.
- [23] Liu S, Fan F, Xu G, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):478.
- [24] Ni XF, Wu CP, Jiang JT. Serum VEGFR-3 and survival of advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(17):2163-2169.

收稿日期:2017-10-23 修回日期:2018-01-17 编辑:伊姗