

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.003

肿瘤防治专题

放大内镜结合 VEGF、CD34 及 CD105 等血管生成分子检测在早期食管癌诊断中的价值

邱敏霞, 陈文妹, 孔灿灿, 毛苇



基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(22A200004)

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院内镜诊疗中心

通信作者: 毛苇, E-mail: weim@vip.163.com

【摘要】目的 探索放大内镜结合血管内皮生长因子(VEGF)、CD34 及 CD105 等血管生成分子检测在早期食管癌诊断中的价值。**方法** 选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月海南省人民医院内镜诊疗中心检出可疑早期食管癌或癌前病变患者 152 例, 进行放大内镜下日本食管学会(JES)分型, 并检测患者血清 VEGF、CD34 及 CD105 水平。利用 R 软件构建列线图模型, 并利用受试者工作特征曲线(ROC)评估列线图和各血清学指标的诊断效能。**结果** 152 例可疑早期食管癌或癌前病变患者中放大内镜 JES 分型为 A 型 80 例(早癌 11 例)、B1 型 51 例(早癌 36 例)、B2 型 14 例(早癌 10 例)、B3 型 7 例(早癌 6 例), 利用放大内镜 JES 分型诊断食管早癌的敏感度为 0.730, 特异度为 0.663; 血清 VEGF、CD34 及 CD105 水平在炎症反应、轻度不典型增生、重度不典型增生、食管早癌患者中依次逐渐升高($F/P=1\ 536.000/ <0.001, 1\ 133.000/ <0.001, 3\ 156.000/ <0.001$), 其诊断食管早癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.821、0.772 和 0.687; 放大内镜 JES 分型联合血清标志物列线图诊断模型的 AUC 为 0.922。**结论** 放大内镜 JES 分型联合 VEGF、CD34 及 CD105 等血清标志物可用于食管早癌诊断, 其诊断准确度显著高于单一指标。

【关键词】 食管癌, 早期; 放大内镜; 血管内皮生长因子; 糖类抗原 34; 糖类抗原 105**【中图分类号】** R735.1 **【文献标识码】** A

The value of magnifying staining endoscopy combined with detection of angiogenic molecules such as VEGF, CD34, and CD105 in the diagnosis of early esophageal cancer Qiu Minxia, Chen Wenmei, Kong Cancan, Mao Wei. *Endoscopic Diagnosis and Treatment Center of Hainan Provincial People's Hospital, Hainan Province, Haikou 570311, China*

Corresponding author: Mao Wei, E-mail: weim@vip.163.com

Funding program: Health Industry Research Project of Hainan Province (22A200004)

【Abstract】 Objective To explore the value of magnifying staining endoscopy combined with Vascular endothelial growth factor (VEGF), CD34, CD105 and other angiogenesis molecules in the diagnosis of early esophageal cancer. **Method** One hundred and fifty-two patients with suspected early esophageal cancer or precancerous lesions detected at the Endoscopic Diagnosis and Treatment Center of Hainan Provincial People's Hospital from January 2022 to December 2022 were selected for classification by the Japanese Esophageal Society (JES) under magnifying endoscopy, and their serum levels of VEGF, CD34, and CD105 were measured. Build a column chart model using R software, and evaluate the diagnostic efficacy of the column chart and various serological indicators using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Among 152 suspected early esophageal cancer or precancerous lesions patients, 80 cases were classified as type A (11 cases of early cancer), 51 cases as type B1 (36 cases of early cancer), 14 cases as type B2 (10 cases of early cancer), and 7 cases as type B3 (6 cases of early cancer). The sensitivity and specificity of JES classification using magnifying endoscopy for diagnosing early esophageal cancer were 0.730 and 0.663, respectively; Serum VEGF, CD34, and CD105 gradually increased in patients with inflammatory response, mild atypical hyperplasia, severe atypical hyperplasia, and early esophageal cancer ($F/P=1\ 536.000/ <0.001, 1\ 133.000/ <0.001, 3\ 156.000/ <0.001$), and their area under the curve (AUC) for diagnosing early esophageal cancer were 0.821, 0.772, and 0.687, respectively; The AUC of the diagnostic model for JES typing combined with serum biomarker nomograms under magnifying endoscopy is 0.922. **Conclusion** The combination of magnifying endoscopy JES typing and serum markers such as VEGF, CD34, and CD105 can be used for the diagnosis of early esophageal cancer, and its diagnostic accuracy is significantly higher than a single indicator.

【Key words】 Esophageal cancer, early stage; Magnifying endoscope; Vascular endothelial growth factor; CD34; CD105

食管癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一,严重威胁国民健康。临床上通过内镜联合病理活检进行食管癌患者诊断,但单纯内镜检查敏感度低,而病理活检时间长、具有有创性,给患者和临床诊疗造成诸多不便^[1]。多项研究表明,结合血清标志物检测对于食管癌早期诊断具有积极意义。本研究拟通过比较不同食管病变的放大内镜日本食管学会(Japanese Esophageal Society, JES)分型和血清血管生成相关分子血管内皮生长因子(VEGF)、CD34 和 CD105 表达,以内镜下活检或手术的病理诊断为金标准,探讨放大染色内镜联合血管生成相关分子检测在早期食管癌及癌前病变诊断中的应用价值。进一步将放大内镜检测联合血清标志物构建可视化列线图,方便临床实践,以期为食管癌早筛早诊提供新的方法,实现早期针对性干预治疗,进而提高相关患者的生活生命质量,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2022 年 12 月海南省人民医院内镜诊疗中心检出可疑早期食管癌或癌前病变患者 152 例,男 89 例,女 63 例,年龄 36 ~ 79 岁,中位年龄 59 岁。入组患者主要临床症状为胸骨后不适、疼痛和吞咽哽噎感;44 例患者既往诊断“慢性胃炎”“食管炎”和“反流性食管炎”等且接受过抑酸治疗;53 例患者有吸烟史或饮酒史;本研究经医院伦理委员会审批同意[伦理号(2022)375 号],患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①18 岁以上;②常规内镜下见可疑病变,主要包括食管黏膜缺失、溃疡、糜烂、表面粗糙、充血、隆起,黏膜缺失,或伴有黏膜血管纹理异常改变,可疑癌前病变或早癌的患者^[2];③无合并其他器官来源肿瘤;④临床病历资料完整。(2)排除标准:①既往诊断食管癌或同时伴有其他系统来源肿瘤;②胃肠道出血、凝血功能异常或近 1 周有阿司匹林、华法林等抗凝药物服用史的患者;③妊娠或者哺乳期女性;④未接受病理活检,或病理结果无法明确其良恶性。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 早期食管癌病变放大染色内镜及组织病理学检查:术前禁食水 8 ~ 10 h,检查开始前 20 ~ 30 min 盐酸达克罗宁胶浆^[3]口服,祛除上消化道内泡沫后表面麻醉,而后予丙泊酚(1.0 ~ 2.0 mg/kg)静脉麻醉。首先,使用放大染色内镜白光模式观察整个食管,记录异常病变位置、大小、形态等;然后切换至窄带光谱成像(NBI)模式,边退镜边观察食管黏膜、血管情况,仔细

观察并记录食管可疑病变位置的黏膜变化和血管形态;进一步通过 NBI 联合放大内镜,观察病变部位的上皮乳头内毛细血管袢(IPCL)形态,根据 JES 的 AB 分型系统,记录 IPCL 的形态^[4]并评估病变性质;最后行卢戈碘染色并记录不染区和淡染区的部位、大小、范围等^[5],并对病变部位进行组织病理学检查。

1.3.2 血清 VEGF、CD34 和 CD105 表达水平检测:收集患者术前全血 5 ml,离心留取上层血清, -80℃ 保存备用。VEGF ELISA 试剂盒购自碧云天公司,货号为 PV963;CD34 和 CD105 ELISA 试剂盒购自上海沪震生物,货号分别为 HZ-CD34-Hu、HZ-ENG/CD105-Hu。从 4℃ 冰箱中取出 ELISA 试剂盒中标准品(重组蛋白或者单价的小分子,用于定量分析)离心,利用倍比稀释法根据标准说明进行检测,采用 1:100 比例对生物素标记抗体和辣根过氧化物酶亲和素进行稀释,并置于室温备用^[6]。每孔加生物素标记抗体 100 μl,37℃ 温育 1 h,弃去孔内液体、甩干、洗板;每孔加辣根过氧化物酶标记亲和素工作液 100 μl,室温放置 1 h,弃去孔内液体,甩干,洗板;依序每孔加底物溶液 90 μl,37℃ 避光显色 15 ~ 30 min,使用酶标仪(Multiskan FC,赛默飞)在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)^[6],计算 VEGF、CD34 和 CD105 表达水平。

1.3.3 组织活检及病理标准:内镜下留取活检组织及内镜黏膜下剥离术(ESD)切除标本,首先经过 10% 甲醛固定,并于 24 h 内病理科送检。病理结果的诊断标准执行“维也纳分级标准”^[4]。根据组织病理学检查将食管病变分为炎性反应、轻度不典型增生、重度不典型增生和食管早癌;其中重度不典型增生属于高级别上皮内瘤变,轻—中度不典型增生属于低级别上皮内瘤变。

1.4 统计学方法 采用 IBM SPSS 26.0 软件统计分析,图形绘制利用 GraphPad Prism 8 软件,列线图模型利用 R(版本 4.1.2)软件“lrm”包构建。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 或 Fisher 检验;利用 Youden 指数选取血清学指标和列线图模型的最佳 Cut-off 值;进一步利用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清学指标和列线图模型的诊断准确度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

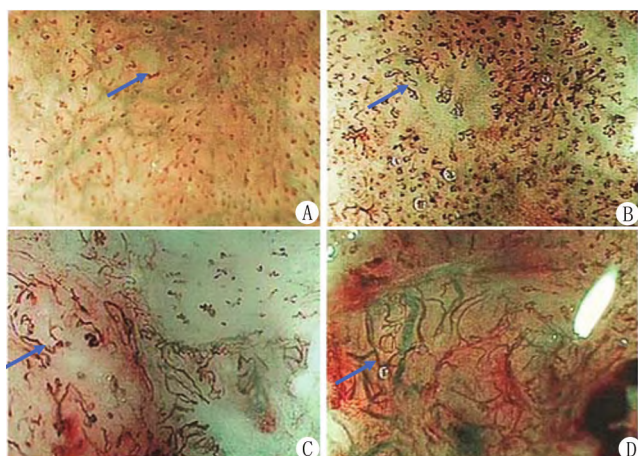
2.1 早期食管癌病变的放大染色内镜及组织病理学检查 患者均经内镜下活检或术后病理明确诊断,其中炎性反应 34 例,轻度不典型增生 27 例,重度不典型增生 28 例,早期食管癌 63 例。放大内镜观察病变部

位的 IPCL 形态 JES-AB 分型,其典型形态见图 1。放大内镜下 JES 分型:A 型 80 例(早癌 11 例);B1 型 51 例(早癌 36 例);B2 型 14 例(早癌 10 例);B3 型 7 例(早癌 6 例),见表 1。组织病理诊断是食管早癌的金标准,本研究中利用放大内镜观察 JES-AB 分型诊断食管早癌的敏感度为 0.730、特异度为 0.663。

表 1 不同 JES 分型中早癌与非癌(炎症反应和轻/重度不典型增生)所占比例 [例(%)]

Tab.1 Proportion of early cancer and non cancer (inflammatory response and mild/severe atypical hyperplasia) in different JES subtypes

JES 分型	例数	组织病理诊断结果			
		炎症反应 (n=34)	轻度不典型增生 (n=27)	重度不典型增生 (n=28)	早癌 (n=63)
A 型	80	29(36.2)	22(27.5)	18(22.5)	11(13.8)
B1 型	51	5(9.8)	4(7.8)	6(11.8)	36(70.6)
B2 型	14	-	1(7.1)	3(21.4)	10(72.4)
B3 型	7	-	-	1(14.3)	6(85.7)



注:A. A 型,IPCL 轻度扩张,多见于食管炎症反应;B. B1 型,IPCL 扩张和延长,多见于轻—中度不典型增生;C. B2 型,IPCL 扩张和蛇形,多见于重度不典型增生;D. B3 型,IPCL 扩张、扭曲和不规则变形,多见于早癌。

图 1 放大内镜检查对食管毛细血管祥进行 JES 分型(卢戈碘染色, ×80)

Fig.1 JES typing of esophageal capillary loops by magnifying endoscopy (Lugol iodine staining, × 80)

2.2 不同食管病变患者血清 VEGF、CD34 和 CD105 等标志物水平比较 血清 VEGF、CD34 和 CD105 在炎症反应、轻度不典型增生、重度不典型增生及食管早癌的患者中水平依次升高,差异均有统计学意义(P < 0.01),见表 2。

2.3 放大内镜检查联合血清标志物诊断早期食管癌

列线图模型构建 为便于临床实践,笔者构建了基于放大内镜 JES 分型联合血清标志物 VEGF、CD34 和 CD105 的食管早癌诊断模型。该模型纳入的指标包括性别、年龄、JES 分型、血清 VEGF、CD34 和 CD105 水平,通过列线图可方便查找各指标对应的单指标评分,进一步将各单指标评分相加得到总评分,进而找到其对应食管早癌可能性,见图 2,若食管病变患者的列线图总评分 > 400 分,则该患者为食管癌的可能性超过 90%;若总评分 < 150 分,则其患食管癌的可能性仅为 10%。

表 2 不同食管病变患者血清 VEGF、CD34 和 CD105 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab.2 Comparison of Serum VEGF, CD34, and CD105 Levels in Patients with Different Esophageal Lesions

组 别	例数	VEGF	CD34	CD105
炎症反应	34	98.23 ± 20.24	7.63 ± 1.06	7.27 ± 1.16
轻度不典型增生	27	118.48 ± 28.36	9.64 ± 1.24	15.22 ± 2.04
重度不典型增生	28	168.42 ± 32.25	10.64 ± 1.84	17.32 ± 2.14
早癌	63	218.48 ± 36.20	16.34 ± 3.86	27.26 ± 5.18
F 值		1 536.000	1 133.000	3 156.000
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

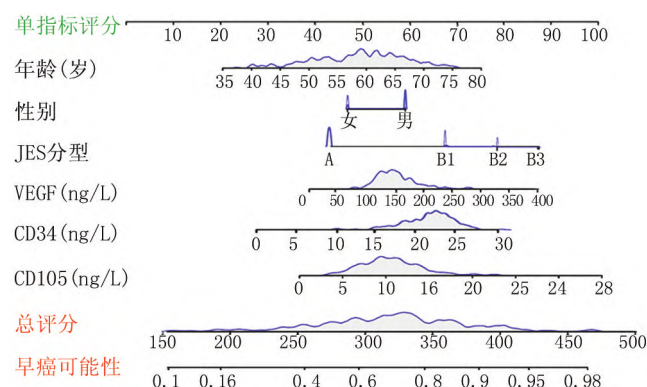


图 2 放大内镜检查联合血清标志物诊断食管早癌列线图模型构建

Fig.2 Construction of a nomogram model for the diagnosis of early esophageal cancer using magnifying endoscopy combined with serum markers

2.4 列线图模型和各血清标志物诊断食管早癌价值分析 绘制列线图模型和血清 VEGF、CD34、CD105 诊断食管早癌价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示,列线图模型和血清 VEGF、CD34、CD105 诊断食管早癌的 AUC 分别为 0.922、0.821、0.772 和 0.687,列线图模型诊断食管早癌价值较大,见表 3、图 3。

表 3 列线图模型和各血清标志物诊断食管早癌的价值比较

Tab. 3 Comparison of the diagnostic value of the column chart model and various serum markers for early esophageal cancer

变量	Cut-off 值	AUC	敏感度	特异度	Youden 指数
列线图模型	0.74 ^a	0.922	0.877	0.826	0.703
VEGF	186.42	0.821	0.642	0.906	0.548
CD34	14.38	0.772	0.812	0.654	0.466
CD105	21.46	0.687	0.523	0.864	0.387

注: a. Cut-off 值 0.74 为列线图模型预测食管早癌的可能性, 其对应的列线图模型总评分为 336。

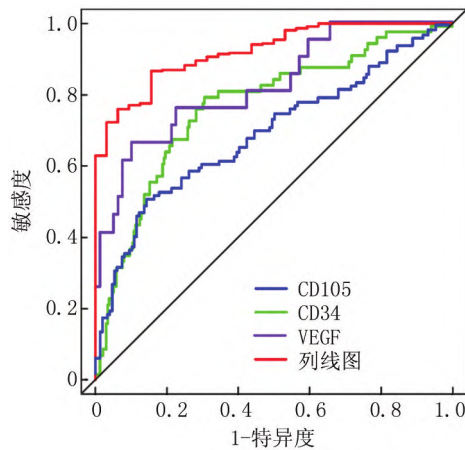


图 3 列线图模型和各血清标志物诊断食管早癌的 ROC 曲线
Fig. 3 Receiver operating characteristic of nomogram model and serum markers in diagnosis of early esophageal cancer

3 讨论

食管癌是全球肿瘤发病率第 8 位, 病死率第 6 位的恶性肿瘤^[7]。我国是食管癌高发国家, 尤其在农村高发, 食管癌仍是严重威胁居民生活质量的疾病。食管癌患者具有早期症状隐匿、易漏诊、中晚期治疗困难、预后差的特点^[8-9]。因此, 对食管癌高危人群筛查和早期诊断和治疗干预对改善患者预后具有重要意义。本研究通过比较不同食管病变的放大内镜 JES 分型和血清血管生成相关分子 (VEGF、CD34 和 CD105) 表达, 探讨放大染色内镜联合血管生成相关分子检测在早期食管癌及癌前病变诊断中的应用价值。

随着内镜检查发展, 内镜对早期食管癌的诊断具有重要价值。其中放大内镜检查增加了黏膜上皮、黏膜凹窝以及黏膜下血管的对比度和清晰度, 可以更清楚地观察食管黏膜的细微结构, 在早期食管癌诊断中的价值日益突出。研究显示, 普通内镜诊断食管早癌的准确度约为 60%, 放大内镜诊断食管早癌敏感度为 70%~90%^[10-11], 受限于医师经验水平和样本量不同而略有差异。本研究中单纯放大内镜检查评估食管早癌敏感度为 0.830, 特异度为 0.763, 与既往研究

一致。

VEGF 又称血管通透因子, 具有增加血管通透性、细胞外基质变性、促进血管内皮细胞迁移、增殖和促进新生血管形成的作用, 在炎症反应、损伤修复以及肿瘤发生发展中具有重要调节作用^[12-13]。VEGF 可促进肿瘤新生血管生成, 促进肿瘤增殖、转移, 其水平升高与患者预后差显著相关^[14-16]。通过使用贝伐珠单抗等抗血管生成药物, 可抑制机体 VEGF 水平, 抑制肿瘤新生血管生成, 在包括食管癌在内的多种肿瘤中均具有显著抑制作用^[17-18]。本研究中食管早癌患者血清 VEGF 水平显著高于食管炎性反应以及轻中度不典型增生患者, 同样提示 VEGF 可能与食管癌发生发展相关。

CD34 是一种高度糖基化的细胞表面抗原, 在成熟的血管内皮细胞上广泛表达, 可促进炎症细胞的运输, 介导白细胞聚集并穿越血管内皮细胞向炎症反应部位移行, 启动炎症反应, 并协同趋化因子增强炎症反应^[19-20]。此外, CD34 参与细胞的信号识别和增殖迁移, 是创伤愈合、凝血、炎症反应及肿瘤侵袭转移等生理病理过程的分子基础^[21]。CD105 是透明带蛋白家族的跨膜糖蛋白, 在炎症反应、伤口愈合及肿瘤等血管生成增加的组织中表达显著增加^[22-23]。本研究食管早癌患者血清 CD34、CD105 水平均显著高于非癌患者, 提示 CD34 和 CD105 与食管癌发生发展潜在相关, 且可用于食管癌辅助诊断, 但是诊断准确度与放大内镜 JES 分型相当, 略低于血清 VEGF 水平。

为进一步提高食管早癌诊断准确性, 本研究进一步将放大内镜检测联合血清标志物构建可视化列线图, 该列线图模型具有最高的诊断准确性, 高于放大内镜 JES 分型和 VEGF、CD34 和 CD105 等血清标志物。该模型纳入指标易于临床获取, 便于临床实践, 有望提高食管癌早筛早诊准确性, 实现早期针对性干预治疗, 进而提高相关患者的生活生命质量。尽管本研究综合分析放大内镜联合血管生成相关分子标志物在食管早癌中的诊断价值, 建立了更为准确的列线图模型。但本研究的血清学指标仅为内镜检查前的单次血样结果, 缺少对患者长时间的动态评估。此外, 本研究为单中心数据, 样本量尚需要进一步补充, 该模型尚需要其他中心的独立数据进行验证, 以增加其临床应用价值。
利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

邱敏霞: 设计研究方案, 实施研究过程, 分析试验数据, 论文撰写、统计学分析; 陈文妹、孔灿灿: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 毛茅: 提出研究思路, 论文审核

参考文献

- [1] 张喆,汪阔. 肿瘤标志物 TAP、CEA、CA19-9 检测在食管癌诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 313-315. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 03. 007.
- Zhang Z, Wang K. The application value of tumor markers TAP, CEA, and CA19-9 detection in the diagnosis of esophageal cancer[J]. Laboratory Medicine and Clinical Practice, 2022, 19(3): 313-315. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 03. 007.
- [2] 江南. 电子染色内镜 I-Scan 在食管早癌及癌前病变中的诊断价值[D]. 开封: 河南大学, 2020.
- [3] 李美鸞, 陈虹君. 胃镜检查前含服盐酸达克罗宁凝胶时间与麻醉效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(32): 12-13. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389/r. 2018. 32. 006.
- Li MC, Chen HJ. Analysis of time and anesthetic effect of taking dyclonine hydrochloride gel before gastroscopy[J]. Journal of Clinical Rational Drug Use, 2018, 11(32): 12-13. DOI: CNKI; SUN; PLHY. 0. 2018-32-006.
- [4] Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries; Proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(s3): G49-G57. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02266.x.
- [5] 夏佳薇, 周智航, 何松. 碘染色用于早期食管癌及癌前病变高危人群筛查的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14): 2019-2022. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 14. 019.
- Xia JW, Zhou ZH, He S. Clinical study on iodine staining for screening high-risk populations with early esophageal cancer and precancerous lesions[J]. Laboratory Medicine and Clinical Practice, 2019, 16(14): 2019-2022. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 14. 019.
- [6] 廖楚舒. TSP-1、VEGF 表达及 Th17 相关炎症因子与原发肝癌关系的研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2015.
- [7] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac. 21660.
- [8] Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, et al. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1700-1715. DOI: 10.1053/j. gastro. 2015. 08. 054.
- [9] Yang YM, Hong P, Xu WW, et al. Advances in targeted therapy for esophageal cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 229. DOI: 10.1038/s41392-020-00323-3.
- [10] 冯业, 李晓波, 周颖, 等. 放大内镜结合窄带成像技术对早期食管癌及其浸润深度的诊断价值[J]. 胃肠病学, 2016, 21(10): 602-605. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2016. 10. 005.
- Feng Y, Li XB, Zhou Y, et al. The diagnostic value of magnifying endoscopy combined with narrowband imaging technology for early esophageal cancer and its depth of invasion[J]. Gastroenterology, 2016, 21(10): 602-605. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-7125. 2016. 10. 005.
- [11] 徐前成, 张新军. 联合应用卢戈液染色、窄带成像、放大内镜及超声内镜对早期食管癌及癌前病变的诊断价值分析[J]. 现代实用医学, 2018, 30(6): 752-754. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-0800. 2018. 06. 23.
- Xu QC, Zhang XJ. Analysis of the diagnostic value of combined use of Lugo's staining, narrowband imaging, magnifying endoscopy, and endoscopic ultrasound for early esophageal cancer and precancerous lesions[J]. Modern Practical Medicine, 2018, 30(6): 752-754. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-0800. 2018. 06. 23.
- [12] Mabeta P, Steenkamp V. The VEGF/VEGFR axis revisited: Implications for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(24): 15585. DOI: 10.3390/ijms232415585.
- [13] Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis[J]. J Cell Biochem, 2022, 123(12): 1938-1965. DOI: 10.1002/jcb. 30344.
- [14] 马虹, 丁乾. VEGF 及 EGFR 抑制药联合放疗抑制肿瘤血管生成及 DSB 修复[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(2): 14-17. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-3384. 2012. 02. 004.
- Ma H, Ding Q. The combination of VEGF and EGFR inhibitors and radiotherapy inhibits tumor angiogenesis and DSB repair[J]. Journal of Clinical Pharmacotherapy, 2012, 10(2): 14-17. DOI: 10.3969/j. issn. 1672-3384. 2012. 02. 004.
- [15] Zeng YZ, Zhang YQ, Lin XQ, et al. Co-expression of VEGF-C and survivin predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(1): 210-222. DOI: 10.21037/ter-20-2498.
- [16] Ma Y, Su X, Li X, et al. Combined detection of peripheral blood VEGF and inflammation biomarkers to evaluate the clinical response and prognostic prediction of non-operative ESCC[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 15305. DOI: 10.1038/s41598-021-94329-8.
- [17] Glassman D, Kim MS, Spradlin M, et al. Exploiting metabolic vulnerabilities after anti-VEGF antibody therapy in ovarian cancer [J]. iScience, 2023, 26(2): 106020. DOI: 10.1016/j. isci. 2023. 106020.
- [18] Tran TT, Caulfield JJ, Zhang L, et al. Lenvatinib or anti-VEGF in combination with anti-PD-1 differentially augments anti-tumor activity in melanoma [J]. JCI Insight, 2023, 8(7): e157347. DOI: 10.1172/jci. insight. 157347.
- [19] Salah HT, D'Ardis JA, Baek D, et al. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor (SCPFT): A review of pathological and clinical features [J]. Ann Diagn Pathol, 2022, 58: 151937. DOI: 10.1016/j. anndiagpath. 2022. 151937.
- [20] Kapoor S, Shenoy SP, Bose B. CD34 cells in somatic, regenerative and cancer stem cells; Developmental biology, cell therapy, and omics big data perspective [J]. J Cell Biochem, 2020, 121(5-6): 3058-3069. DOI: 10.1002/jcb. 29571.
- [21] 张炜沂, 陈虎. CD34 分子介导黏附作用的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2008, 117(5): 533-535. DOI: CNKI; SUN; XXYX. 0. 2008-05-039.
- Zhang WY, Chen H. Research progress on CD34 molecule mediated adhesion [J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2008, 117(5): 533-535. DOI: CNKI; SUN; XXYX. 0. 2008-05-039.
- [22] Oladejo M, Nguyen HM, Seah H, et al. Tumoral CD105 promotes immunosuppression, metastasis, and angiogenesis in renal cell carcinoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2022, 72(6): 1633-1646. DOI: 10.1007/s00262-022-03356-5
- [23] Li L, Zhong L, Tang C, et al. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target [J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(8): 1447-1458. DOI: 10.1007/s12094-022-02792-0

(收稿日期: 2023-03-28)