

# EphA3在结肠癌组织中的表达及临床意义

于泳, 窦科峰, 王家林, 李霄, 王建锋, 韩炜, 张卓超, 阮柏, 王德盛

于泳, 窦科峰, 李霄, 王建锋, 韩炜, 张卓超, 阮柏, 王德盛, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科 陕西省西安市 710032

王家林, 武警陕西省总队医院肝胆胸外科 陕西省西安市 710054

作者贡献分布: 此课题由于泳、窦科峰、王家林及王德盛设计; 研究过程由于泳、李霄、王建锋、韩炜、张卓超及阮柏完成; 此研究所用试剂及经费由王德盛提供; 数据分析由于泳完成; 本论文写作由于泳完成。

通讯作者: 王德盛, 教授, 710032, 陕西省西安市长乐西路126号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科。

yyhys2011@163.com

收稿日期: 2013-01-28 修回日期: 2013-02-20

接受日期: 2013-03-15 在线出版日期: 2013-03-28

## Clinical significance of expression of EphA3 in colon cancer

Yong Yu, Ke-Feng Dou, Jia-Lin Wang, Xiao Li, Jian-Feng Wang, Wei Han, Zhuo-Chao Zhang, Bai Ruan, De-Sheng Wang

Yong Yu, Ke-Feng Dou, Xiao Li, Jian-Feng Wang, Wei Han, Zhuo-Chao Zhang, Bai Ruan, De-Sheng Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Jia-Lin Wang, Department of Hepatobiliary and Thoracic Surgery, Shaanxi Armed Police Corps Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Correspondence to: De-Sheng Wang, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, 126 Changle West Road, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. yyhys2011@163.com

Received: 2013-01-28 Revised: 2013-02-20

Accepted: 2013-03-15 Published online: 2013-03-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the significance of expression EphA3 protein in colon cancer and the correlation between EphA3 expression and tumor angiogenesis.

**METHODS:** Immunohistochemistry was used to examine EphA3 expression in 108 surgically resected colon cancer specimens and 15 normal colon mucosal tissue specimens. Microvessel density (MVD) in colon cancer was determined after immunostaining for CD31, and the correlation between EphA3 expression and MVD in co-

lon cancer was assessed. The clinical and pathological significance and the prognosis of patients were analyzed using statistical methods.

**RESULTS:** Expression of EphA3 protein in cancer tissue was significantly higher than that in normal colon mucosa tissue. MVD was significantly correlated with overexpression of EphA3, and high MVD was present in tumor areas that were strongly positive for EphA3. Overexpression of EphA3 protein was correlated with tumor size (71.8% vs 28.2%), TNM stages (I: 25.0% vs 75.0%; II: 67.9% vs 32.1%; III: 86.5% vs 13.5%; IV: 90.9% vs 9.1%), differentiation grade (low differentiation: 90.0% vs 10.0%; moderate differentiation: 62.5% vs 37.5%; high differentiation: 37.5% vs 62.5%), lymph node metastasis (94.1% vs 5.9%) and distant metastasis (75.0% vs 25.0%), but not with patient age or sex.

**CONCLUSION:** There is a correlation between EphA3 protein overexpression and tumor infiltration and poor prognosis of colon cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Colon cancer; EphA3; Angiogenesis; Microvessel density

Yu Y, Dou KF, Wang JL, Li X, Wang JF, Han W, Zhang ZC, Ruan B, Wang DS. Clinical significance of expression of EphA3 in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(9): 835-839 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/835.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i9.835>

## 摘要

**目的:** 探讨酪氨酸蛋白激酶受体EphA3在结肠癌组织中的表达与结肠癌微血管生成之间的关系以及临床意义。

**方法:** 应用免疫组织化学法检测108例结肠癌组织和15例正常结肠组织中EphA3蛋白的表达情况, 同时使用CD31染色检测肿瘤微血管密度(microvessels density, MVD), 并分析EphA3与MVD的关系及其与病理分期、预后的关系。

## ■背景资料

酪氨酸蛋白激酶受体EphA3参与肾癌、肝癌、黑色素瘤和肉瘤的发生、血管生成、肿瘤转移和侵袭, 然而在实体肿瘤结肠癌中的研究很少, 结肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 因此研究结肠癌发生、肿瘤血管生成、转移与侵袭相关分子机制具有重要意义。

## ■同行评议者

刘宝林, 教授, 中国医科大学附属盛京医院

## ■研究前沿

EphA异常表达与多种肿瘤密切相关,其中EphA1、2、4、7在结肠癌组织中异常表达与肿瘤发生、转移和患者生存率密切相关。EphA3在肝癌、肾癌、黑色素瘤和肉瘤组织中高表达,与肿瘤的发生、转移侵袭密切相关。

结果: EphA3蛋白在癌组织中的表达明显高于正常结肠黏膜组织( $P<0.001$ ),而且EphA3阳性表达强度高的肿瘤区域有较高的微血管密度( $P<0.001$ )。EphA3蛋白高表达与肿瘤大小[51(71.8%) vs 20(28.2%)], TNM分期[I: 8 (25.0%) vs 24(75.0%); II: 19(67.9%) vs 9 (32.1%); III: 32(86.5%) vs 5(13.5%); IV: 10(90.9%) vs 1(9.1%)], 分化[低分化: 18 (90.0%) vs 2(10.0%); 中分化: 45(62.5%) vs 27(37.5%); 高分化: 6(37.5%) vs 10(62.5%)], 淋巴结转移[64(94.1%) vs 4(5.9%)]及远处转移[42(75.0%) vs 14(25.0%)]相关,而与患者年龄和性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

结论: EphA3蛋白的高表达与结肠癌的发生、浸润以及患者预后密切相关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 结肠癌; EphA3; 血管生成; 微血管密度

于泳, 晏科峰, 王家林, 李霄, 王建锋, 韩炜, 张卓越, 阮柏, 王德盛. EphA3在结肠癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(9): 835-839 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/835.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i9.835>

## 0 引言

EphA(erythropoietin-producing hepatocellular 3)是重要的酪氨酸激酶受体家族成员之一, EphA不仅参与胚胎发育、血管形成和神经分化,而且在肿瘤发生、发展和转移中也发挥重要作用<sup>[1]</sup>。目前研究表明EphA异常表达与胃癌、肝癌和胰腺癌的转移、预后密切相关<sup>[2]</sup>,而其中EphA1、2、4、7在结肠癌组织中异常表达与肿瘤发生、转移和患者生存率密切相关<sup>[3-6]</sup>。研究表明EphA3在肾癌、肝癌、黑色素瘤和肉瘤中均高表达<sup>[7]</sup>,然而EphA3在实体肿瘤尤其是结肠癌中研究相对较少,而且各研究结果相互矛盾<sup>[8,9]</sup>。结肠癌是消化系的最常见恶性肿瘤之一,世界范围内结肠癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤的第3位,寻找肿瘤相关基因进行干预是预防、治疗结肠癌的新思路,本研究通过免疫组织化学方法检测EphA3在人结肠癌组织中的表达情况,并探讨EphA3表达水平与患者肿瘤微血管生成以及患者临床资料之间的关系,希望给结肠癌的诊治提供新的靶点。

## 1 材料和方法

1.1 材料 108例结肠癌组织标本取自2010-01-2012-

01在我院手术治疗中患者癌组织, 15例正常结肠黏膜组织取自在此期间外伤患者结肠组织,所有标本经过40 g/L的甲醛溶液固定,石蜡包埋,常规切片保存。其中男65例,女43例;年龄36-79岁,平均年龄55岁;肿瘤直径 $\leq 5.0$  cm 37例,直径 $> 5$  cm 71例;临床病理0-I期32例,II-IV期76例;低分化20例,中分化72例、高分化16例;伴淋巴结转移68例,远处转移56例。抗人EphA3单克隆抗体购自Santa Cruz公司, CD31单克隆抗体和二抗试剂盒购自Abcam公司。

## 1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测: 组织经甲醛溶液固定、石蜡包埋后进行常规切片,切片经二甲苯和乙醇脱蜡水化处理,之后进行抗原修复、封闭内源性过氧化物酶以及正常山羊血清封闭抗原;按照试剂说明滴加稀释后兔抗人EphA3和CD31抗体4℃过夜;室温复温1 h后滴加生物素标记二抗, 37℃孵育30 min, PBS冲洗后DAB显色、苏木紫衬染、封片,显微镜下观察,结果中出现淡黄色颗粒为阳性结果。

1.2.2 微血管密度判定: 根据文献进行MVD密度评分<sup>[10]</sup>: 0: 未染色, +: 弱阳性, ++: 中等染色, +++: 强染色。染色百分比分数如下: +: 阳性细胞 $<10\%$ , ++: 阳性细胞 $10\%-50\%$ , +++: 阳性细胞达 $50\%$ 以上。评分在2-6为阳性, 1分以下为阴性。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件进行统计学分析处理,采用Pearson  $\chi^2$ 检验计算EphA3的表达与不同临床病理特征的关系; Spearman's相关性检测分析EphA8与MVD的关系; Kaplan-Meier法绘制生存曲线, Log-rank检验分析曲线有无统计学差异。可信区间为95%, 取 $P<0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

2.1 EphA3在结肠癌组织和正常结肠黏膜中的表达情况 免疫组织化学结果表明: EphA3蛋白表达于细胞质,呈棕黄色。108例患者结肠癌组织中69例有不同程度的表达,阳性率为63.9%(69/108),而15例正常结肠黏膜组织中,阳性率为13.3%(2/15)其余均为阴性,两者比较有统计学意义(图1A, B,  $P<0.001$ )。

2.2 EphA3表达与患者临床病理特征之间关系 结肠癌组织中, EphA3蛋白表达与临床病理指标的关系(表1)。EphA3在肿瘤直径 $>5.0$  cm病例中阳性率为(51/71)71.8%,而直径 $\leq 5.0$  cm病例中阳性率只有(18/37)48.6%,两者比有统计学差

## ■相关报道

在胃癌中EphA3高表达与患者年龄、肿瘤大小、组织分化程度、TNM分期、肿瘤浸润程度、淋巴结转移及患者低生存率密切相关。

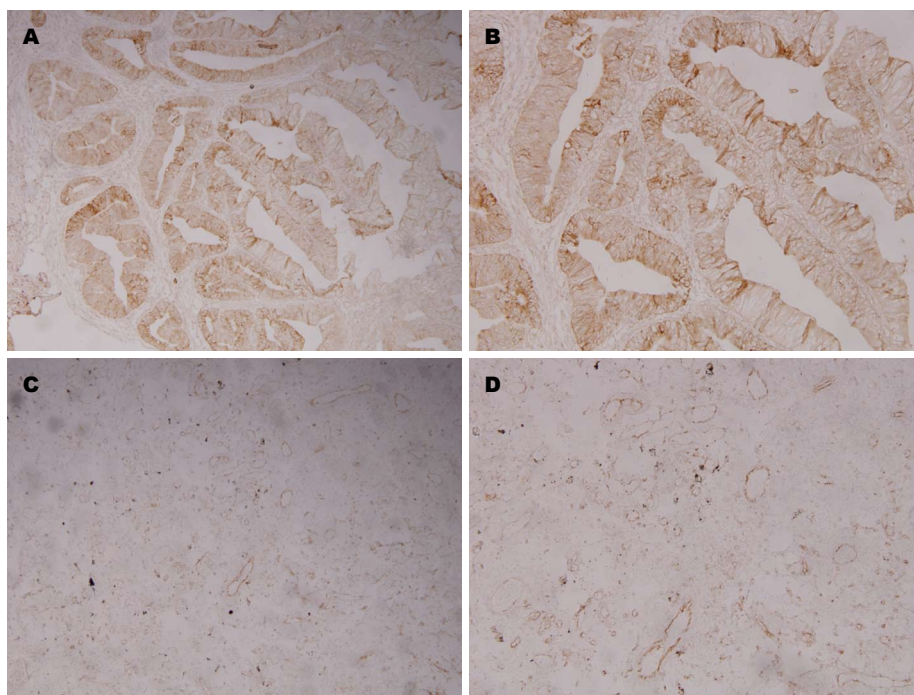


图1 免疫组织化学染色EphA3和MVD表达情况. A: EphA3( $\times 200$ ); B: EphA3( $\times 400$ ); C: MVD( $\times 200$ ); D: MVD( $\times 400$ ).

#### ■创新盘点

本文提出EphA3在结肠癌中高表达, 并且其高表达与肿瘤血管密度呈正相关, EphA3高表达与结肠癌的恶性程度相关.

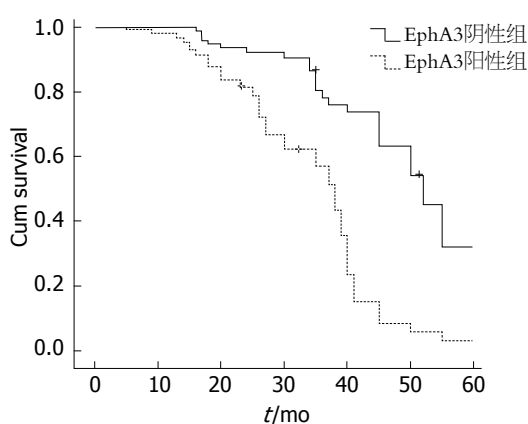


图2 结肠癌中EphA3表达和生存时间的关系(K-M线).

异( $P = 0.017$ ); EphA3表达也与肿瘤TNM分期存在相关性, 随着分期进展表达升高( $P < 0.001$ ); EphA3表达也与患者肿瘤分化程度相关, 高分化患者(6/16)阳性率为37.5%, 中等分化(45/72)阳性率为62.5%, 低分化(18/20)阳性率为90.0% ( $P = 0.007$ ); 在68例淋巴结转移患者中阳性率为(64/68)94.1%, 显著高于无淋巴结转移患者(5/40)12.5%( $P < 0.001$ ); 有远处转移患者阳性率为(42/56)75.0%与没有远处转移者(27/52)51.9%相比有统计学差异( $P = 0.013$ ), 但EphA3表达与患者的性别和年龄差异无显著相关性.

**2.3 EphA3表达与MVD的关系** 免疫组织化学检测患者MVD, 如文献报道我们将评分值30作为分界值将患者分成两组, 其中MVD值低患者19例(17.6%), 较高患者89例(82.4%)(图1C, D).分

析发现EphA3与MVD成正相关, 其相关系数为0.647( $P < 0.001$ , 表2).

**2.4 生存分析** EphA3阳性患者生存时间明显短于阴性患者, 3年生存率分别为53.6%和79.5%, 患者5年生存率分别为23.1%和56.4%, 平均生存时间分别为34.3 mo  $\pm$  1.4 mo和48.4 mo  $\pm$  2.3 mo,  $\chi^2 = 24.6$ ,  $P < 0.001$ (图2).

### 3 讨论

近年来我国结肠癌发生率越来越高, 5年生存率普遍较低, 而且发病年龄也越来越年轻, 结肠癌成为威胁人类健康的一个重要疾病<sup>[9]</sup>. 结肠癌的发病较为隐匿, 大多数患者出现大便性状和次数改变时才来就诊, 此时肿瘤已经发展到中晚期, 部分已失去手术指征. 结肠癌的转移和复发是导致患者死亡的最主要原因, 虽然随着检查治疗技术的不断提高, 结肠癌的诊治效果有一定的提高, 但是尚不能完全治愈. 因此, 有必要寻找合适的检测或治疗靶点更好地为结肠癌患者服务, 达到早诊断、早治疗以及预防复发的目的.

酪氨酸激酶途径是一种非常重要的细胞内信号转导通路, 可有效地将外界刺激信息传递至细胞核. EPH基因家族是新发现最大的酪氨酸激酶受体家族成员之一, 广泛表达于上皮来源的细胞中, 这类激酶和受体相互作用可以调节神经细胞形成、血管发育和肿瘤血管的形成, 一些研究评估了这些激酶在不同人类肿瘤中的

#### ■应用要点

EphA3可能参与结肠癌血管的生成, 通过临床大量样本进一步验证, 该因子可作为临床结肠癌的诊治和预后提供参考.

## ■名词解释

微血管密度: 生物组织如皮肤、肌肉、器官等组织中单位面积密度的微血管数量, 本文中具体指在结肠癌组织中新生血管密度情况。

表 1 EphA3 表达与结肠癌临床病理特征的关系  $n(\%)$ 

	EphA3		$P$ 值
	阳性	阴性	
性别			0.547
男	43(66.1)	22(33.9)	
女	26(60.5)	17(39.5)	
年龄(岁)			0.413
≤ 55	28(59.6)	19(40.4)	
>55	41(67.2)	20(32.8)	
肿瘤大小(cm)			0.017
>5.0	51(71.8)	20(28.2)	
≤5.0	18(48.6)	19(51.4)	
肿瘤分期			<0.001
I	8(25.0)	24(75.0)	
II	19(67.9)	9(32.1)	
III	32(86.5)	5(13.5)	
IV	10(90.9)	1(9.1)	
肿瘤分化			0.007
低分化	18(90.0)	2(10.0)	
中分化	45(62.5)	27(37.5)	
高分化	6(37.5)	10(62.5)	
淋巴结转移			<0.001
有	64(94.1)	4(5.9)	
无	5(12.5)	35(87.5)	
远处转移			0.013
有	42(75.0)	14(25.0)	
无	27(51.9)	25(48.1)	

表 2 EphA3表达与MVD关系 ( $n$ )

变量	EphA3		$P$ 值	$\chi^2$ 值
	阳性	阴性		
MVD			<0.001	0.647
高值	62	27		
低值	7	12		

在正常上皮细胞中EphA3能与其配体有效结合并经吞噬溶酶体途径被快速降解, 故其蛋白低表达或缺失。而在肿瘤细胞中, 因细胞间连接的破坏导致EphA3的配体结合及降解发生障碍, 而表现为高表达及异常的细胞定位<sup>[2,13]</sup>。EphA3的过度表达同时会引起EphA3功能发生变化, 成为功能强大的癌蛋白, 启动其他的信号转导途径, 调节细胞黏附、肿瘤侵袭与转移。大多数肿瘤的远处转移及复发者EphA3表达较高。本研究发现EphA3高表达与癌组织大小、TNM分期、分化程度、淋巴结转移以及远处转移有关, 表明EphA3蛋白的高表达与结肠癌黏膜上皮细胞的癌变和癌细胞的恶性侵袭能力有关。EphA3表达增高, 削弱肿瘤细胞之间的连接, 增加肿瘤细胞与细胞外基质成分的黏附, 增强对基质的侵袭, 而这些是肿瘤细胞获得侵袭、转移能力的重要特性, 提示EphA3的高表达促进了肿瘤的侵袭和转移。因此, 我们假设EphA3在结肠癌中高表达可能和DNA的甲基化有关, 而这一变化可能引起肿瘤细胞形态学和生物学特性的改变, 例如细胞增殖、活性、黏附能力、迁移能力和抗凋亡能力变化。

目前在评价肿瘤血管密度方面, MVD应用非常广泛, 研究表明较高密度的MVD与肿瘤的大小、组织分化程度、浸润情况、淋巴结是否转移密切相关, 可以通过简单的免疫组织化学方法评价各种肿瘤的进展和转移情况<sup>[14-16]</sup>。本实验中较高的MVD值和肿瘤的临床病理分期和预后密切相关。进一步研究EphA3和MVD成正相关, 即EphA3阳性肿瘤细胞中血管密度更大。

总之, 我们通过免疫组织化学方法证明了EphA3在结肠癌细胞中明显表达高于正常结肠黏膜细胞。这一结果提示在早期结肠癌中EphA3低表达患者生存率较高; EphA3高表达和肿瘤的血管生成有关, 可见该因子可作为肿瘤危险预测指标。本实验可能对于研究结肠癌血管生成和预测患者生存情况提供帮助, 具有良好的应用前景。

作用, 主要与细胞增殖、凋亡和肿瘤生成密切相关<sup>[10]</sup>。在人类不同肿瘤研究中发现酪氨酸激酶和其受体与肿瘤的黏附、迁移和血管生成相关; 目前实验已经证实酪氨酸激酶受体EphA1、2、4和7在结肠癌组织中高表达并参与了结肠癌发生和转移过程<sup>[3-6]</sup>。EphA3是EPH基因家族成员之一, 研究表明该基因在T和B淋巴瘤细胞中高表达, 而且与肿瘤的转移密切相关<sup>[11]</sup>。进一步研究发现EphA3在肝癌、肾癌、黑色素瘤和肉瘤组织中高表达<sup>[7,12]</sup>, 在胃癌中EphA3高表达与患者年龄、肿瘤大小、组织分化程度、TNM分期、肿瘤浸润程度、淋巴结转移以及患者低生存率密切相关。然而EphA3在结肠癌中研究有限, 而且研究结果之间互相矛盾<sup>[8,9]</sup>, 因此我们在结肠癌组织中检测了EphA3表达情况。

本研究利用免疫组织化学技术检测了EphA3蛋白在结肠癌组织及其正常黏膜中的表达情况, 结果发现: EphA3蛋白在结肠癌黏膜组织中表达明显高于其正常结肠黏膜组织, 提示EphA3可能成为结肠癌的一个新的肿瘤标志物。

## 4 参考文献

- 1 Xi HQ, Wu XS, Wei B, Chen L. Eph receptors and ephrins as targets for cancer therapy. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 2894-2909 [PMID: 22862837 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01612.x]
- 2 Hérault M, Schaffner F, Augustin HG. Eph receptor and ephrin ligand-mediated interactions during angiogenesis and tumor progression. *Exp Cell Res* 2006; 312: 642-650 [PMID: 16330025]
- 3 Tanabe H, Kuribayashi K, Tsuji N, Tanaka M, Kobayashi D, Watanabe N. Sesamin induces autophagy in colon cancer cells by reducing tyrosine phosphorylation of EphA1 and EphB2. *Int J Oncol* 2011; 39: 33-40 [PMID: 21503576 DOI: 10.3892/ijo.2011.1011]
- 4 Saito T, Masuda N, Miyazaki T, Kanoh K, Suzuki H, Shimura T, Asao T, Kuwano H. Expression of EphA2 and E-cadherin in colorectal cancer: correlation with cancer metastasis. *Oncol Rep* 2004; 11: 605-611 [PMID: 14767510]
- 5 Oshima T, Akaike M, Yoshihara K, Shiozawa M, Yamamoto N, Sato T, Akihito N, Nagano Y, Fujii S, Kunisaki C, Wada N, Rino Y, Tanaka K, Masuda M, Imada T. Overexpression of EphA4 gene and reduced expression of EphB2 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 33: 573-577 [PMID: 18695888 DOI: 10.3892/ijo.00000042]
- 6 Wang J, Kataoka H, Suzuki M, Sato N, Nakamura R, Tao H, Maruyama K, Isogaki J, Kanaoka S, Ihara M, Tanaka M, Kanamori M, Nakamura T, Shinmura K, Sugimura H. Downregulation of EphA7 by hypermethylation in colorectal cancer. *Oncogene* 2005; 24: 5637-5647 [PMID: 16007213 DOI: 10.1038/sj.onc]
- 7 Wimmer-Kleikamp SH, Lackmann M. Eph-modulated cell morphology, adhesion and motility in carcinogenesis. *IUBMB Life* 2005; 57: 421-431 [PMID: 16012051 DOI: 10.1080/152165]
- 8 Herath NI, Spanevello MD, Doecke JD, Smith FM, Pouponnot C, Boyd AW. Complex expression patterns of Eph receptor tyrosine kinases and their ephrin ligands in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2012; 48: 753-762 [PMID: 21852108 DOI: 10.1016/j.ejca.2011.07.003]
- 9 Xi HQ, Zhao P. Clinicopathological significance and prognostic value of EphA3 and CD133 expression in colorectal carcinoma. *J Clin Pathol* 2011; 64: 498-503 [PMID: 21415057 DOI: 10.1136/jcp.2010.087213]
- 10 Matsubara J, Yamada Y, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Shirao K, Shimada Y, Shimoda T. Clinical significance of insulin-like growth factor type 1 receptor and epidermal growth factor receptor in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2008; 74: 76-83 [PMID: 18544998 DOI: 10.1159/000139127]
- 11 Hafner C, Schmitz G, Meyer S, Bataille F, Hau P, Langmann T, Dietmaier W, Landthaler M, Vogt T. Differential gene expression of Eph receptors and ephrins in benign human tissues and cancers. *Clin Chem* 2004; 50: 490-499 [PMID: 14726470 DOI: 10.1373/clinchem.2003.026849]
- 12 Bae HJ, Song JH, Noh JH, Kim JK, Jung KH, Eun JW, Xie HJ, Ryu JC, Ahn YM, Kim SY, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY, Park WS, Nam SW. Low frequency mutation of the Ephrin receptor A3 gene in hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2009; 56: 331-334 [PMID: 19469653 DOI: 10.4149/neo]
- 13 Surawska H, Ma PC, Salgia R. The role of ephrins and Eph receptors in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 419-433 [PMID: 15561600]
- 14 Iordache S, Saftoiu A, Georgescu CV, Ramboiu S, Gheonea DI, Filip M, Schenker M, Ciurea T. Vascular endothelial growth factor expression and microvessel density—two useful tools for the assessment of prognosis and survival in gastric cancer patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 135-139 [PMID: 20593045]
- 15 Zhang Z, Wang Q, Ma J, Yi X, Zhu Y, Xi X, Feng Y, Jin Z. Reactive oxygen species regulate FSH-induced expression of vascular endothelial growth factor via Nrf2 and HIF1 $\alpha$  signaling in human epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 1429-1434 [PMID: 23404377 DOI: 10.3892/or.2013.2278]
- 16 Zhang N, Wu P, Wu L, Shayiremu D, Shan H, Ye L, Jiang WG, Gong K, Yang Y. The Differential Expression of Vascular Endothelial Growth Inhibitor Isoforms, VEGI251, VEGI174 and VEGI192 in Human Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Genomics Proteomics* 2013; 10: 47-53 [PMID: 23382586]

## ■同行评价

本文设计合理, 方法科学, 手段较先进, 数据可靠, 分析可信, 有一定临床指导意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

