

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2010.05.013

# 非小细胞肺癌患者围手术期血清 VEGF 水平变化与临床特征的关系

胡 瑛, 李宝兰, 韩 毅, 于大平, 郭艳玲, 石广利, 高广阔, 宋长兴

## Clinical Research of Perioperative Serum VEGF Level in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

HU Ying, LI Bao-lan, HAN Yi, YU Da-ping, GUO Yan-ling, SHI Guang-li, GAO Guang-kuo, SONG Chang-xing

Department of General Beijing Chest Hospital, Beijing 101149, China

Corresponding Author: LI Bao-lan, E-mail: libaolan1109@yahoo.com.cn

**Abstract: Objective** To study the perioperative dynamic changes of serum VEGF level in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who undergo surgery. **Methods** Serum VEGF level was detected in 21 patients with NSCLC who were undergoing surgery by ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) method before operation and on postoperative day 1, 7, 14, 21, 28. At the same time 12 patients with pulmonary benign diseases treated by surgery were studied as the control. Thirty healthy volunteers served to define normal VEGF. **Results** (1) Preoperative serum VEGF level (649.20 ng/L) in the group of patients with NSCLC was significantly higher compared with the benign or healthy group (respectively: 140.70 ng/L and 94.40 ng/L,  $P=0.000$ ). (2) Serum VEGF level was elevated after surgery and the peak was observed on postoperative day +14 (1963.6 ng/L) in NSCLC, the peak was significantly higher than the preoperative level (649.20 ng/L) ( $P=0.000$ ). Then the levels dropped, but it was still significantly higher than the preoperative level ( $P=0.000$ ) and the level of the benign disease at the same time ( $P=0.000$ ). (3) Tumor size and the differentiation were related to preoperative serum VEGF level ( $P<0.05$ ). Tumor size, TNM stages and lymph node metastasis correlated with the change of serum VEGF ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Perioperative serum VEGF level was significantly elevated in patients with NSCLC. Tumor size and the differentiation correlated with preoperative serum VEGF level. Tumor size, TNM stages and lymph node metastasis related to the change of serum VEGF.

**Key words:** Vascular endothelial growth factor; Non-small cell lung cancer; Enzyme linked immunosorbent assay; Perioperative

**摘要:目的** 研究非小细胞肺癌患者围手术期血清血管内皮生长因子的水平,探讨其变化与临床特征之间的关系。**方法** 应用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测法,分别监测 21 例非小细胞肺癌及 12 例肺良性病患者手术前、后 1、7、14、21 及 28 天血清 VEGF 的浓度,30 例健康志愿者确定血清 VEGF 正常水平。**结果** (1) NSCLC 患者术前血清 VEGF 浓度(649.20 ng/L)显著高于肺良性疾病患者术前(140.70 ng/L)及健康人血清水平(94.40 ng/L) ( $P=0.000$ ); (2) 手术切除肿瘤后, NSCLC 患者的血清 VEGF 水平比术前水平升高,术后第 14 天出现峰值(1963.6 ng/L),比术前血清水平(649.20 ng/L)明显升高( $P=0.000$ ),此后开始下降,术后 28 天时 NSCLC 患者血清 VEGF 水平(958.4 ng/L)仍显著高于术前血清水平( $P=0.000$ ),显著高于肺良性病患者此时的血清水平( $P=0.000$ ); (3) NSCLC 患者术前血清 VEGF 水平与肿瘤大小和分化程度相关( $P<0.05$ ), NSCLC 患者围手术期血清 VEGF 动态变化与肿瘤大小、淋巴结转移及病理分期相关( $P<0.05$ )。**结论** 非小细胞肺癌患者血清 VEGF 的术前水平显著高于肺良性病患者及健康人。围手术期血清 VEGF 水平显著升高; NSCLC 患者术前血清 VEGF 水平与肿瘤大小和分化程度相关, NSCLC 患者围手术期血清 VEGF 动态

变化与肿瘤大小、淋巴结转移及病理分期相关。

**关键词:** 血管内皮生长因子; 非小细胞肺癌; 酶联免疫吸附试验; 围手术期

中图分类号: R734.2 文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2010)05-0535-05

收稿日期: 2009-01-07; 修回日期: 2009-07-22

作者单位: 101149 北京胸科医院综合科

通信作者: 李宝兰, E-mail: libaolan1109@yahoo.

com.cn

作者简介: 胡瑛(1974-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事肺癌和结核病的临床研究

## 0 引言

肿瘤的生长、侵袭和转移必须依赖于血管生成(angiogenesis)<sup>[1-2]</sup>。许多血管生成因子参与了肿瘤的血管生成过程<sup>[3-4]</sup>。其中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤的血管生成中起重要作用<sup>[5-7]</sup>。

研究发现<sup>[8-10]</sup>血清 VEGF 水平与其在肿瘤组织内的表达是显著相关的,所以可以通过监测患者血清 VEGF 水平预测肿瘤内肿瘤血管的生成情况。目前已经证实肺癌患者血清 VEGF 水平显著升高<sup>[9-14]</sup>。关于 NSCLC 患者行手术治疗切除原发肿瘤后其血清中 VEGF 的变化情况目前研究尚不多,因此,本研究的目的是通过监测行手术治疗的肺癌患者围手术期血清 VEGF 的水平,探讨其变化及可能的影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本的来源

2007 年 4 月~2007 年 10 月于本院胸外科行肺切除术的患者,其中非小细胞肺癌患者作为观察组,肺良性病患者作为对照组,分别监测行肺切除手术前后患者血清 VEGF 的动态变化,同期纳入 30 例健康志愿者以确定正常人血清 VEGF 的基础水平。观察组入选标准:(1)于术前经细胞学或病理学确诊,或经手术病理证实的 I A~III B 期非小细胞肺癌患者;(2)术前常规检查及功能评价均符合手术的适应证;(3)均未经化疗、放疗或其他与抗肿瘤相关的治疗;(4)近两周内无外伤或其他手术治疗史;(5)无视网膜病变;(6)无缺血性心脏疾病;(7)年龄大于 18 岁;(8)女性患者非月经期。对照组入选标准:(1)同时期因肺良性病行手术治疗或经手术确诊为良性病的患者;(2)其他条件同观察组。健康人为均无心、肝、肺和肾等重要器官疾病的健康志愿者。

### 1.2 患者的临床资料

按照 UICC (1997) 分期标准进行术后病理分期。观察组中位年龄为 56 岁(33~78 岁);男 17 例,女 4 例;腺癌 11 例,鳞癌 9 例,腺鳞癌 1 例;低分化 4 例,中分化 17 例;I 期 8 例(I A 期 3 例, I B 期 5 例)、II 期 3 例(II A 期 1 例, II B 期 2 例)、III 期 10 例(III A 期 9 例, III B 期 1 例);行楔形肺切除 1 例(4.76%),行全肺切除 2 例(9.52%),行肺叶切除 18 例(85.72%)。

观察组的 21 例患者中,11 例(52.38%)患者有淋巴结转移,2 例(9.52%)术后继发感染,9 例患者(42.86%)术中输血,肿瘤中位大小为 4.0 cm (2.0

~9.0 cm)。

对照组的 12 例患者中,男 9 例,女 3 例,中位年龄 49.5 岁(34~73 岁);肺结核 10 例、支气管扩张 1 例、支气管囊肿 1 例。

健康志愿者 30 例,男 22 例,女 8 例,中位年龄 54.3 岁(33~71 岁)。

### 1.3 主要仪器及试剂

人类 VEGF 检测试剂盒及人类 MMP-9 检测试剂盒购自晶美生物工程有限公司; Thermo lab-systems 酶标仪(芬兰), BioRAD MODEL1575 洗板机(芬兰), Eppendrop 低温高速离心机(德国), 37℃ DHP120 型温孵箱(上海市实验仪器总厂)。

### 1.4 标本的采集及检测

分别在手术前 1~2 天、术后 1、7、14、21、28 天清晨空腹抽取观察组及对照组患者外周静脉血 5 ml, 取血后当日离心(1 000 r/min) 10 min, 分离血清, 置于 -40℃ 保存待测定。健康人于同期清晨空腹抽取静脉血, 处理方法相同。采用酶联免疫吸附试验法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 VEGF 浓度。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件包处理,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。观察组、对照组及健康人之间比较应用 Kruskal-Wallis H 检验, 观察组、对照组及健康人的两组之间比较用 Mann-Whitney U 检验; 观察组及对照组同一组间手术前后不同时间的比较应用 Wilcoxon Test; 采用 Spearman 相关分析研究临床特征与患者血清 VEGF 水平之间的关系。

## 2 结果

### 2.1 术前观察组、对照组及健康人血清 VEGF 水平的比较

观察组、对照组术前及健康者血清 VEGF 中位水平分别为 702.25、140.70 及 94.40 ng/L, 观察组术前血清 VEGF 水平显著高于对照组术前及健康人水平, 组间比较差异具有统计学意义( $P = 0.000$ ), 见图 1。

### 2.2 观察组围手术期血清 VEGF 的变化

观察每例患者, 术后第 14 天血清 VEGF 水平达峰值时, 21 例患者中仅 1 例(4.76%) 患者的血清 VEGF 水平低于术前, 20 例(95.24%) 患者的血清 VEGF 水平显著高于术前( $P = 0.000$ ), 见图 2; 术后第 28 天, 21 例患者中 5 例(23.81%) 血清 VEGF 水平降低至术前水平以下, 16 例(76.19%) 仍高于术前水平( $P = 0.000$ ), 见图 3。

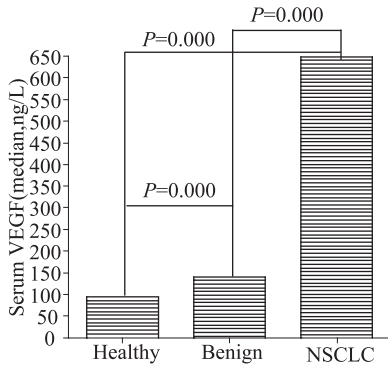


图 1 非小细胞肺癌、肺良性术前及健康人血清 VEGF 水平

Figure 1 Serum VEGF level of patients with NSCLC, pulmonary benign diseases and the healthy

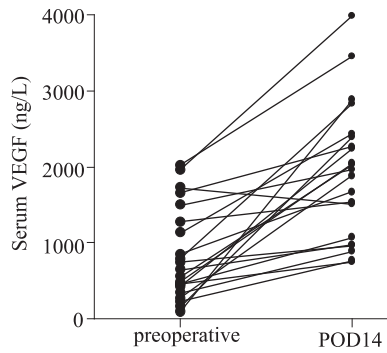


图 2 非小细胞肺癌术后第 14 天患者血清 VEGF 水平的变化

Figure 2 Changes of serum VEGF of each NSCLC patient on postoperative 14 day

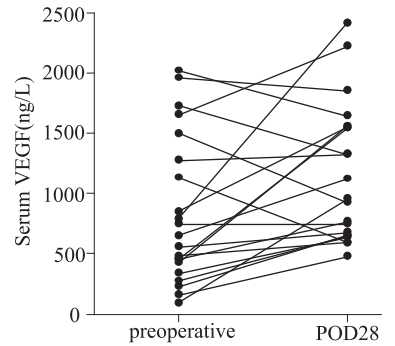


图 3 非小细胞肺癌术后第 28 天患者血清 VEGF 水平的变化

Figure 3 Changes of serum VEGF of each NSCLC patient on postoperative 28 day

### 2.3 观察组及对照组围手术期血清 VEGF 动态变化的比较

观察组患者其水平与术前比较差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ )。

对照组血清 VEGF 水平与术前水平比较差异无统计学意义 ( $P = 0.050$ ), 见表 1。

表 1 非小细胞肺癌及肺良性病患者围手术期血清 VEGF 水平的组内比较

Table 1 Comparison of the perioperative serum VEGF level among the patients with NSCLC and benign diseases

	Serum VEGF (median, ng/L)						P
	Preoperative	POD1	POD7	POD14	POD21	POD28	
NSCLC	649.20	1076.30	1726.00	1963.60	1423.50	958.40	0.000
Benign	140.70	159.85	217.60	161.40	144.10	107.50	0.216

Note: POD: postoperative day

比较术后 1、7、14、21、28 天对照组及观察组的血清 VEGF 水平, 在每一观察点两组之间差异均有统计学意义 ( $P = 0.000$ ); 对照组术后第 7 天血清 VEGF 水平与观察组术前血清 VEGF 水平进行比较, 两者差异仍有统计学意义 ( $P = 0.000$ ), 见表 2。

观察组术后 28 天血清 VEGF 水平高于健康人, 组间比较差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ ); 对照组术后 28 天血清 VEGF 水平与健康人比较差异无统计学意义 ( $P = 0.170$ ), 见表 3。

### 2.4 血清 VEGF 水平与患者临床特征之间的关系

分析肿瘤大小、病理分期、淋巴结转移、分化程度及病理类型等临床特征与非小细胞肺癌患者术前血清 VEGF 水平的关系, 见表 4。

### 2.5 围手术期血清 VEGF 水平变化与患者临床特征之间的关系

分析肿瘤大小、病理分期、纵隔淋巴结转移、分

化程度、病理类型、术中输血情况、术后继发感染及手术经历时间等临床特征与非小细胞肺癌患者术后血清 VEGF 水平变化的关系。血清 VEGF 变化与病理分期、淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 2 非小细胞肺癌及肺良性病患者围手术期血清 VEGF 水平的组间比较

Table 2 Comparison of the perioperative serum VEGF level between the patients with NSCLC and benign diseases

	Serum VEGF (median, ng/L)			P
	NSCLC	Benign		
Preoperative	649.20	140.70	0.000	* 0.000
POD1	1076.30	159.85	0.000	
POD7	1726.00	217.60	0.000	
POD14	1963.60	161.40	0.000	
POD21	1423.50	144.10	0.000	
POD28	958.40	107.50	0.000	

Note: \* : Compare the level on POD7 in patients with benign diseases and on preoperative day in patients with NSCLC

表 3 非小细胞肺癌、肺良性病患者术后 28 天血清 VEGF 水平与健康人水平的比较

Table 3 Comparison of the serum VEGF level of the patients with NSCLC, benign diseases on POD28 and healthy volunteers

	VEGF (median, ng/L)	P
NSCLC (POD28)	958.40	0.000 <sup>△</sup>
Benign (POD28)	107.50	0.170 <sup>▲</sup>
Healthy	94.40	

Note: <sup>△</sup> : Comparison between NSCLC and the healthy; <sup>▲</sup> : Comparison between benign and the healthy

## 3 讨论

VEGF 是血小板源生长因子 (platelet derived

表 4 非小细胞肺癌患者临床特征与术前血清 VEGF 水平 (Median, ng/L)

Table 4 Relations between preoperative serum VEGF level and clinical characters of NSCLC patients (Median, ng/L)

	Case	Serum VEGF	P
Total patients	21	649.20	
Gender			
Male	17	619.10	0.965
Female	4	703.30	
Age			
≤65	6	557.30	0.842
>65	15	961.40	
Tumor size			
≤3 cm	8	398.50	0.043
>3 cm	13	1133.80	
≤7 cm	19	557.30	0.114
>7 cm	2	1612.40	
Stage			
I	8	457.10	*0.100
II	3	481.80	*0.222
III	10	849.30	
Lymphonode metastasis			
Yes	11	849.30	0.223
No	10	469.45	
Differentiation degree			
Low	4	1393.70	0.042
Middle	17	481.80	
Histological type			
Adenocarcinoma	11	557.30	0.261
Squamocarcinoma	9	1133.80	

Note: ★: Comparison between phase I and III; \*: Comparison between phase I and II

growth factor, PDGF) 家庭的一个成员, 可由正常细胞和肿瘤细胞产生和分泌。VEGF 对血管内皮细胞的增殖、水解基底膜、细胞迁移和血管构建的调控作用最强, 特异性最高<sup>[15-16]</sup>。临床已有许多研究报道肺癌患者血清中 VEGF 有较高水平表达<sup>[17-18]</sup>, VEGF 的表达可作为早期肺癌的最有意义的预后因子<sup>[14, 11]</sup>。本研究发现 NSCLC 患者手术治疗前血清 VEGF 水平显著高于健康志愿者及肺良性病对照组, 进一步说明 NSCLC 患者合成及分泌 VEGF 明显增多。

目前有关手术切除原发肿瘤后肺癌患者血清 VEGF 水平变化的报道尚不多, 监测时间最长为术后 7 天。本研究监测了患者术前及术后 1、7、14、21、28 天的动态变化, 发现 NSCLC 患者的血清 VEGF 水平于原发肿瘤切除后第 1 天即升高, 术后第 7 天继续升高, 至术后第 14 天出现峰值, 此后逐渐降低, 但术后 28 天时血清 VEGF 水平仍显著高

表 5 非小细胞肺癌患者临床特征与围手术期血清 VEGF 变化的关系 (Median, ng/L)

Table 5 Relations between perioperative dynamic changes of serum VEGF level and clinical characters of NSCLC patients (Median, ng/L)

	Case	POD14	P	POD28	P
Total patients	21	1963.60		958.40	
Tumor size					
≤3 cm	8	1369.85	0.064	721.65	0.185
>3 cm	13	2245.00		1324.10	
Stage					
I	8	976.20	*0.209	748.40	*6.000
II	3	2267.40	★0.049	594.30	★0.049
III	10	2028.60		1324.60	
Lymphonode metastasis					
Yes	11	2245.00	0.016	1324.60	0.042
No	10	1023.75		701.60	
Differentiation degree					
Low	4	1967.90	0.763	1436.25	0.574
Middle	17	1963.60		925.30	
Histological type					
Adenocarcinoma	11	2028.60	0.100	1121.70	0.456
Squamocarcinoma	9	1963.60		765.30	
Blood transfusion					
Yes	9	2245.00	0.193	925.30	0.651
No	12	1526.50		1040.05	
Secondary infection					
Yes	2	2145.65	0.286	786.30	0.771
No	19	1023.75		756.85	

Note: ★: Comparison between phase I and III; \*: Comparison between phase I and II

于术前血清水平。还发现肺癌患者经开胸切除原发肿瘤后, 血清 VEGF 水平的变化规律与食道癌开胸手术后水平变化的报道一致<sup>[19]</sup>, 但与经腹部手术的实体瘤患者术后血清 VEGF 水平变化的规律不同<sup>[20]</sup>。尚须更多的研究监测实体瘤患者行开胸或开腹手术后血清 VEGF 水平的变化, 了解胸部或腹部实体瘤患者手术治疗后血清 VEGF 水平的变化规律是否有不同。

本研究通过设立良性疾病作为对照组, 发现对照组术前血清 VEGF 水平显著高于健康人, 开胸手术后第 1 天对照组血清 VEGF 水平升高, 第 7 天达峰值, 术后 14 天及 21 天逐渐降低, 至术后 28 天对照组血清 VEGF 水平与术前水平无差异。对照组与观察组之间有以下不同: (1) 与观察组血清 VEGF 水平术后 14 天达峰值不同, 对照组血清 VEGF 峰值出现于术后第 7 天; (2) 对照组血清 VEGF 术后 7 天时的峰值水平仍显著低于观察组术前水平; (3) 对照组术后 28 天时血清 VEGF 水平与术前比较无差异, 与健康人比较无差异, 而观察组术后 28 天时血清 VEGF 水平仍显著高于术前血清 VEGF 水平及

健康人血清水平。

虽然对照组血清 VEGF 同样有升高,但对照组血清 VEGF 的峰值水平仍明显低于观察组手术前的血清 VEGF 水平。说明开胸手术确实可致体内 VEGF 合成及释放增加,而肺癌患者围手术期血清 VEGF 水平的显著升高除受开胸手术的影响外尚有多种因素的影响<sup>[21-24]</sup>。无论怎样,术后血管生成因子释放的增加可能导致了血管生成开关的打开,从而加速肿瘤残存的微转移灶的生长、促进复发,进而对生存期产生负面影响。

本研究分析了血清 VEGF 水平与患者临床特征之间的关系。NSCLC 患者术前血清 VEGF 水平与肿瘤大小及分化程度显著相关,和患者性别、年龄、TNM 分期、组织学类型、病理分期均无明显关系。原发肿瘤切除后,病理分期及淋巴结转移影响 NSCLC 患者术后血清 VEGF 的变化水平。提示血清 VEGF 可能在肺癌生长、淋巴结转移及疾病进展过程中起重要作用。

综上所述,非小细胞肺癌患者血清 VEGF 含量高于肺良性病及健康人的血清水平,围手术期又有更显著的升高。尽管目前尚不清楚肺癌患者术后复发的机制,但非小细胞肺癌患者围手术期体内 VEGF 合成及释放增加可能有助于患者的术后复发及转移。详尽了解手术前后患者血清 VEGF 水平的变化可能有助于预测不同个体患者的预后并有利于制定合理的治疗方案。

#### 参考文献:

- [1] Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen[J]. *Science*, 1989, 246 (4935): 1306-1309.
- [2] Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82(1): 4-6.
- [3] Weidner N, Folkman J, Pozza F. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84(24): 1875-1887.
- [4] Bicknell R, Harris A. Novel growth regulatory factor and tumor angiogenesis[J]. *Eur J Cancer*, 1991, 27(6): 781-785.
- [5] Cox G, Jones JL, Andi A, et al. A biological staging model for operable non-small lung cancer[J]. *Thorax*, 2001, 56(7): 561-566.
- [6] Aikawa H, Takahashi H, Fujimura S, et al. Immunohistochemical study of tumor angiogenic factors in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(5B): 4305-4309.
- [7] Shou Y, Hirano T, Gong Y, et al. Influence of angiogenesis factors and matrix metalloproteinase upon tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2001, 85 (11): 1706-1712.
- [8] Adams J, Carder PJ, Downey S, et al. Vascular endothelial

growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(11): 2898-2905.

- [9] Laack E, Kohler A, Kugler C, et al. Pretreatment serum levels of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor in non-small cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(10): 1550-1557.
- [10] Imoto H, Osaki T, Taga S, et al. Vascular endothelial growth factor expression in non-small-cell lung cancer: prognostic significance in squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115(5): 1007-1014.
- [11] Harpole DJ, Richard W, Herndon Jr. Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with stage I non-small lung cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(5): 1470-1476.
- [12] Riedel F, Gotte K, Schwab J, et al. Expression of 92-kDa type IV collagenase correlates with angiogenesis markers and poor survival in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(6): 1099-1105.
- [13] Shimanuki Y, Takahashi K, Cui R, et al. Role of serum vascular endothelial growth factor in the prediction of angiogenesis and prognosis for non-small cell lung cancer[J]. *Lung*, 2005, 183(1): 29-42.
- [14] Tamura M, Ohta Y, Kajita T, et al. Plasma VEGF concentration can predict the tumorangiogenic capacity in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(5): 1097-1102.
- [15] Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor[J]. *Endocr Rev*, 1997, 18(1): 4-25.
- [16] Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt5): 853-865.
- [17] Maniwa Y, Okada M, Ishii N, et al. Vascular endothelial growth factor increased by pulmonary surgery accelerates the growth of micrometastases in metastatic lung cancer [J]. *Chest*, 1998, 114 (6): 1668-1675.
- [18] 褚晓源, 陈龙邦, 王德华, 等. 非小细胞肺癌血管内皮生长因子的表达及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2000, 27(5): 361-363.
- [19] De Vita F, Orditura M, Lieto E, et al. Elevated perioperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colon carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100(2): 270-278.
- [20] Futami R, Miyashita M, Nomura T, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor following major surgical injury[J]. *J Nippon Med Sch*, 2007, 74(3): 223-229.
- [21] Yang EV, Sood AK, Chen M, et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (21): 10357-10364.
- [22] Kim SJ, Rabbani ZN, Dewhirst MW, et al. Expression of HIF-1alpha, CA IX, VEGF, and MMP-9 in surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2005, 49(3): 325-335.
- [23] Swinson DE, Jones JL, Richardson D, et al. Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables[J]. *Lung Cancer*, 2002, 37(3): 235-240.
- [24] van der Bilt JD, Borel Rinkes IH. Surgery and angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1654(1): 95-104.

[编辑:刘红武;校对:周永红]