

神经纤毛蛋白-1在EGFR阳性肺腺癌中的表达及临床意义

杨中环,王红梅,杜秀平,韩正祥*

(徐州医科大学附属医院肿瘤科,江苏 徐州 221002)

摘要:目的 初步探索神经纤毛蛋白-1(NRP-1)在表皮生长因子受体(EGFR)阳性肺腺癌中的表达及临床意义。方法 筛选我院经手术切除并行病理学及基因检测确诊为肺腺癌EGFR阳性的54例及阴性的28例石蜡包埋标本,应用免疫组织化学法检测NRP-1、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)的表达,比较分析各临床指标与NRP-1、VEGFR2的相关性。结果 NRP-1、VEGFR2在EGFR阳性肺腺癌组织的阳性表达率均明显高于EGFR阴性肺腺癌组织($P < 0.05$)。NRP-1、VEGFR2在EGFR阳性肺腺癌组织中的表达与肿瘤直径、TNM分期、肿瘤组织分化程度和淋巴结转移有关($P < 0.05$),与患者年龄和性别无关($P > 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示EGFR阳性肺腺癌患者中NRP-1和VEGFR2低表达组组的无进展生存时间(PFS)明显长于高表达组($P < 0.05$)。NRP-1和VEGFR2的表达呈正相关。COX多因素分析显示NRP-1与VEGFR2均是EGFR阳性肺腺癌患者不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 NRP-1在EGFR阳性肺腺癌组织中高表达,NRP-1有可能成为EGFR阳性肺腺癌靶向治疗的新靶点。

关键词:表皮生长因子受体突变;肺腺癌;神经纤毛蛋白;血管内皮生长因子;免疫组织化学

中图分类号:R734.2 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2019)09-0685-06

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2019.09.15

Expression and clinical significance of neuropilin-1 in EGFR positive lung adenocarcinoma

YANG Zhonghuan, WANG Hongmei, DU Xiuping, HAN Zhengxiang*

(Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To explore the expression and clinical significance of neuropilin-1 (NRP-1) in epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive lung adenocarcinoma. **Methods** Fifty cases with positive EGFR mutation and 28 cases with negative EGFR mutation were screened. The expression of NRP-1 and VEGFR2 was detected by immunohistochemistry. The correlation between clinical parameters and NRP-1 and VEGFR2 was analyzed. **Results** The positive expression rates of NRP-1 and VEGFR2 in EGFR mutant positive lung adenocarcinoma were significantly higher than those in EGFR mutant negative lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). The expression of NRP-1 and VEGFR2 in EGFR-positive lung adenocarcinoma was correlated with the size of tumors, TNM stage, differentiation degree of tumors and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but not with age and sex ($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that progression-free survival (PFS) in low-expression group of NRP-1 and VEGFR2 was significantly longer than that in high-expression group ($P < 0.05$). The expression of NRP-1 and VEGFR2 was positively correlated. COX multivariate analysis showed that both NRP-1 and VEGFR2 were independent risk factors for poor prognosis of EGFR-positive lung adenocarcinoma patients ($P < 0.05$). **Conclusions** NRP-1 is highly expressed in EGFR-positive lung adenocarcinoma tissues. NRP-1 plays an important role in the occurrence, development and metastasis of lung adenocarcinoma. NRP-1 may be a new target for targeted therapy of EGFR-positive lung adenocarcinoma.

Key words: EGFR mutation; lung adenocarcinoma; neurociliary protein (NRP-1); vascular endothelial growth factor; immunohistochemistry

肺癌是发病率和病死率均较高的恶性肿瘤,位居我国恶性肿瘤死亡的首位。肺癌最常见的临床病

基金项目:江苏省“六大人才高峰”B类项目(2014-WSW-040);江苏省科教强卫创新团队(CXTDA2017034)

* 通信作者, E-mail: cnhzyq@163.com

理类型是非小细胞肺癌(non-smallcell lung cancer, NSCLC),占肺癌患者的80%~85%^[1],其中肺腺癌占NSCLC的50%以上,表皮生长因子受体(EGFR)基因突变率在肺腺癌中的发生率约为50%^[2]。神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)是一种非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白受体,与血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)一起作为血管内皮生长因子(VEGF)的共受体,在促进肿瘤血管生成中发挥重要作用^[3]。靶向抑制VEGF-VEGFR2通路在一定程度上可以抑制肿瘤细胞的生长,但患者远期生存率并未得到提高^[4]。前期研究显示NRP-1在肺癌组织中高表达,与临床病理参数有关,是判断预后的独立危险因素^[5-7]。目前NRP-1的表达与EGFR阳性肺腺癌关系的研究鲜见报道。本研究应用免疫组织化学法检测EGFR阳性肺腺癌中NRP-1、VEGFR2的表达情况,并结合临床病理特征,探讨NRP-1、VEGFR2在EGFR阳性肺腺癌组织中的表达及临床意义,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 收集2014年5月至2018年5月徐州医科大学附属医院胸外科手术切除并经基因检测确诊为肺腺癌EGFR阳性石蜡组织标本54例,临床资料均完整,均符合世界卫生组织(WHO)的诊断标准,病理结果均再次经病理科医师证实。54例患者年龄23~82岁,平均58岁;其中男性26例,女性28例;TNM病理分期:I期22例,II期14例,III期16例,IV期2例。病理分期均采用2017年国际抗癌联盟TNM肺癌分期标准。对所有患者进行随访,开始时间为患者开始治疗时间,终止时间为疾病进展或死亡,记录患者的生存期,末次随访时间为2018年12月31日。选择同一医院EGFR阴性肺腺癌石蜡组织标本28例作为对照。

1.2 免疫组织化学法测定 应用免疫组织化学法测定NRP-1、VEGFR2蛋白表达,兔抗人NRP-1单克隆抗体、兔抗人VEGFR2单克隆抗体均购自美国Proteintech公司,通用型SP免疫组织化学检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司,DAB显色试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。采用已知阳性的癌组织切片作为阳性对照,以PBS替代一抗作为阴性对照,具体方法参照试剂盒说明书进行。染色步骤如下:①脱蜡复水,标本蜡块重新制备成4 μm 厚连续切片,60℃烤片2 h,分别置于二甲苯I、II、III中脱蜡,每次15 min,并按顺序放入无水乙醇

I、II及85%、75%梯度乙醇溶液中各5 min逐级水化,并用蒸馏水冲洗3次;②抗原修复,滴加3%双氧水,PBS洗涤3次,每次5 min;③免疫反应,切片放入3%双氧水溶液,室温避光孵育25 min,PBS洗涤3次,每次5 min。血清封闭,滴加一抗,滴加二抗,玻片置于PBS中洗涤3次,每次5 min。切片稍甩干后在圈内滴加与一抗相应种属的二抗(HRP标记)覆盖组织,室温孵育50 min;④染色观察,PBS洗涤3次,每次5 min。滴加DAB显色液,苏木素复染,脱水胶封。

1.3 结果判定标准 由2位有经验的病理科医师分别对免疫组化染色结果进行评估。采用显微摄像计算机图像分析系统计算阳性细胞和肿瘤细胞的数量。NRP-1和VEGFR2表达主要位于肿瘤细胞以及肿瘤间质血管内皮细胞的细胞膜和细胞质,出现棕黄色颗粒为阳性。每张切片镜下随机选择5个高倍视野($\times 400$),每个视野计数100个细胞,计算各个视野中阳性细胞的平均百分率作为该切片的阳性细胞百分率。无阳性细胞为0分,<30%为1分,30%~70%为2分,>70%为3分。染色强度以多数呈现的染色特征为标准,无染色为0分,染色淡黄为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。然后再以阳性细胞百分率计分和强度计分相加所得的总分进行结果判定,0分为阴性,1~2分为弱阳性(+),3~4分为中度阳性(++),5~6分为强阳性(+++)。评分 ≤ 2 分为低表达, ≥ 3 分为高表达。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0对数据进行分析,计数资料的比较采用Person χ^2 检验,相关性采用相关分析,单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,2组之间生存函数的比较采用Log-rank法,采用Cox比例风险模型进行多因素生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NRP-1、VEGFR2在EGFR阳性或阴性肺腺癌组织中的表达情况 NRP-1主要表达于肿瘤细胞和血管内皮细胞的细胞质内,近细胞膜部分也有少量表达。54例EGFR阳性肺腺癌组织中NRP-1高表达率为55.6%,28例EGFR阴性肺腺癌组织中NRP-1高表达率为28.6%,差异有统计学意义($P = 0.020$)。VEGFR2表达主要位于肿瘤细胞以及肿瘤间质血管内皮细胞的细胞膜和细胞质,54例EGFR阳性肺腺癌组织中VEGFR2高表达率为59.3%,28例EGFR阴性肺腺癌组织中VEGFR2高表达率

为 35.7%, 差异有统计学意义 ($P = 0.043$)。见表 1。

2.2 不同临床病理学特征 EGFR 阳性肺腺癌患者 NRP-1、VEGFR2 表达的比较 见表 2。不同肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤组织分化程度和淋巴结转移的 EGFR 阳性肺腺癌患者 NRP-1、VEGFR2 高表达率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 不同年龄和性

别的患者之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 EGFR 阳性肺腺癌中 NRP-1、VEGFR2 表达的相关性 见表 3。54 例 EGFR 阳性肺腺癌患者 NRP-1 与 VEGFR2 同时阳性表达者 24 例, 同时阴性表达者 16 例, Spearman 等级相关分析显示, NRP-1 和 VEGFR2 表达呈正相关 ($r = 0.472, P = 0.001$)。

表 1 EGFR 阳性、EGFR 阴性肺腺癌组织中 NRP-1、VEGFR2 表达的比较[例(%)]

标本类型	NRP-1				VEGFR2			
	低表达	高表达	χ^2	P	低表达	高表达	χ^2	P
EGFR 阳性肺腺癌	24(44.4)	30(55.6)	5.399	0.020	22(40.7)	32(59.3)	4.091	0.043
EGFR 阴性肺腺癌	20(71.4)	8(28.6)			18(64.3)	10(35.7)		

表 2 不同临床病理学特征 EGFR 阳性肺腺癌患者 NRP-1、VEGFR2 表达的比较[例(%)]

临床病理特征	<i>n</i>	NRP-1 表达		χ^2	<i>P</i>	VEGFR2 表达		χ^2	<i>P</i>
		低表达	高表达			低表达	高表达		
年龄(岁)									
≤60	30	12(40.0)	18(60.0)	0.540	0.462	12(40.0)	18(60.0)	0.015	0.901
>60	24	12(50.0)	12(50.0)			10(41.7)	14(58.3)		
性别									
男	26	10(38.5)	16(61.5)	0.727	0.394	8(30.8)	18(69.2)	2.065	0.151
女	28	14(50.0)	14(50.0)			14(50.0)	14(50.0)		
肿瘤直径(cm)									
≤3	32	20(62.5)	12(37.5)	10.370	0.001	18(56.2)	14(43.8)	7.826	0.005
>3	22	4(18.2)	18(81.8)			4(18.2)	18(81.8)		
淋巴结转移									
N ₀	28	18(50.0)	10(50.0)	9.272	0.002	16(57.1)	12(42.9)	6.480	0.001
N ₁ - N ₂	26	6(57.1)	20(42.9)			6(23.1)	20(76.9)		
TNM 分期									
I - II	36	20(55.6)	16(44.4)	5.400	0.020	19(52.8)	17(47.2)	6.482	0.011
III - IV	18	4(22.2)	14(77.8)			3(16.7)	15(83.3)		
组织分化程度									
高 - 中	24	16(66.7)	8(33.3)	8.640	0.003	15(62.5)	9(37.5)	8.472	0.004
低	30	8(26.7)	22(73.3)			7(23.3)	23(76.7)		

2.4 NRP-1、VEGFR2 的表达及 EGFR 阳性肺腺癌患者各临床病理参数与患者无进展生存期(PFS)的关系 见图 1、表 4。Kaplan-Meier 法生存分析结果显示,EGFR 阳性肺腺癌患者的 PFS 与 NRP-

1、VEGFR2 的表达及 TNM 分期和淋巴结转移有关 ($P < 0.05$) (图 1)。COX 多因素分析结果显示, NRP-1 表达及 VEGFR2 表达是影响 EGFR 阳性肺腺癌患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

表 3 EGFR 阳性肺腺癌患者 NRP-1 和 VEGFR2 表达的相关性(例)

VEGFR2	NRP-1		合计	<i>r</i>	<i>P</i>
	低表达	高表达			
低表达	16	6	22	0.472	0.001
高表达	8	24	32		
合计	24	30	54		

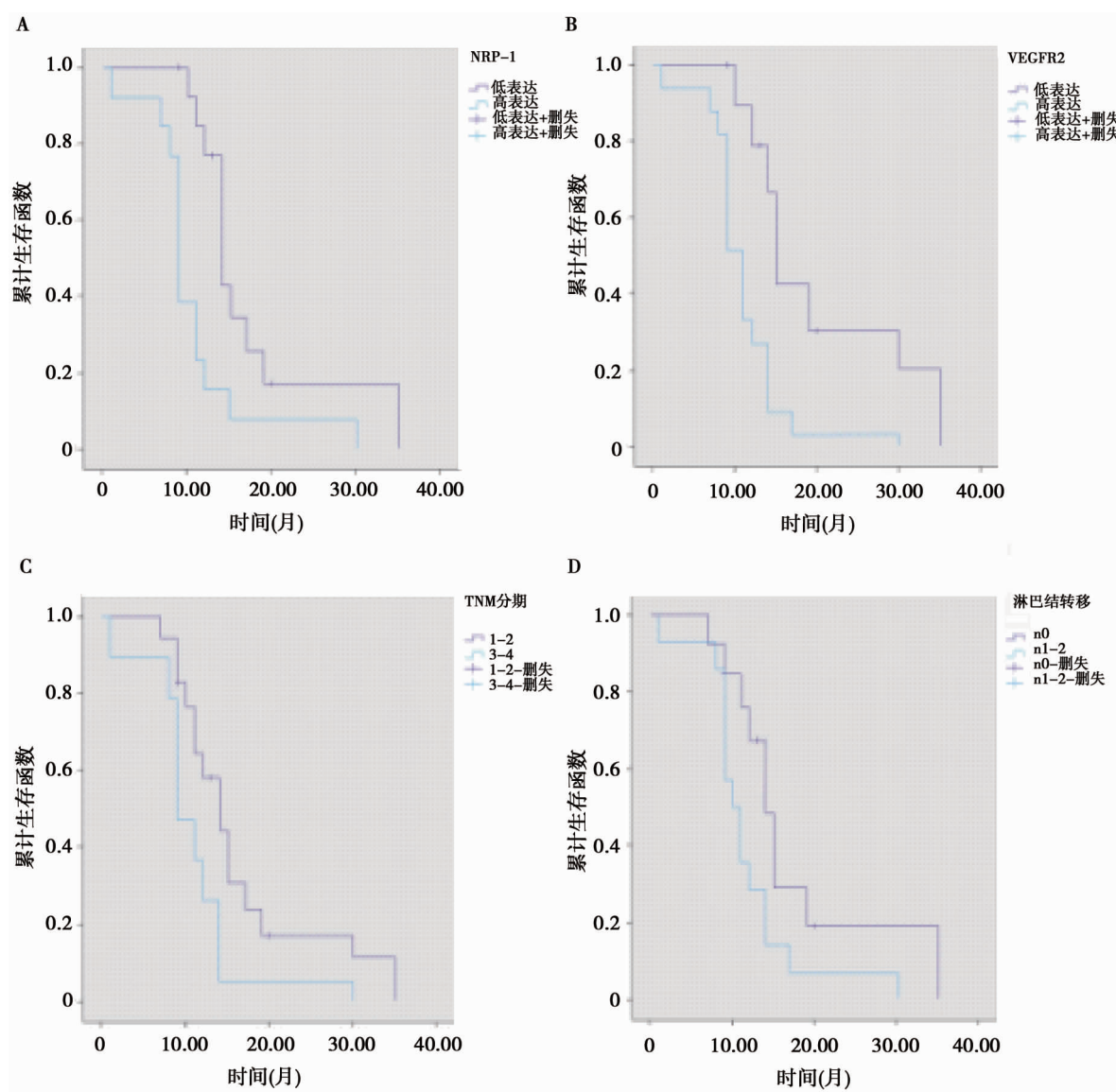


图 1 Kaplan-Meier 法分析 NRP-1 表达(A)、VEGFR2 表达(B)、TNM 分期(C)、淋巴结转移(D)与 EGFR 阳性肺腺癌患者 PFS 的关系

表4 EGFR 阳性肺腺癌患者中位无进展生存期的单因素和多因素分析

变 量	单因素分析	多因素分析		
	<i>P</i> [*]	HR	95% CI	<i>P</i> [#]
NRP-1 的表达	0.000	0.304	0.151-0.609	0.001
VEGFR2 的表达	0.000	0.169	0.067-0.425	0.000
TNM 分期	0.000	0.703	0.285-1.733	0.443
淋巴结转移	0.003	1.585	0.678-3.706	0.288

* Log-rank 检验, #多变量 Cox 回归分析

3 讨 论

近年来 NSCLC 的治疗已由传统的手术、化疗和放疗,发展到靶向治疗和免疫治疗。对于 EGFR 突变阳性的 NSCLC 患者,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)是靶向治疗的首选药物,研究显示,肿瘤生长过程中,HER1/EGFR 信号通路会处于激活状态,而 VEGF 也会持续表达,然而 EGFR 信号通路的抑制会使 VEGF 表达增高,此时联合抑制 VEGF 就可以有效抑制 EGFR 信号通路,可能会使 EGFR 敏感突变肺癌患者获益更多^[8]。目前有多项研究指出 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂与抗血管生成药物联合治疗晚期 NSCLC 较单用 EGFR 抑制剂获得更好的治疗效果^[9-10]。

NRP-1 作为 VEGF165 的共受体,可以增强 VEGF165 与 VEGFR2 结合,也可以单独参与 VEGF 的信号转导通路,从而促进肿瘤血管的新生和肿瘤细胞的增殖^[11]。研究表明抑制 VEGFR2 可使 NRP-1 的表达量上调^[12],越来越多的证据提示 NRP-1 除了参与 VEGF-VEGFR2 的通路外,还可以通过 NRP-1-ABL^[13] 或血小板衍生生长因子(PDGF)^[14] 通路活化 Rad51 蛋白,从而使肿瘤细胞对放疗产生耐受^[15]。研究证实单纯抑制 VEGF-VEGFR2 通路在肿瘤治疗中存在不足,因此靶向 NRP-1 可能为肿瘤治疗提供了新思路^[16]。EGFR 的激活引起了细胞过度增殖,使细胞对氧的需求增加,从而促使 VEGF 表达上调^[17]。VEGF 既可以通过旁分泌的方式作用于血管内皮细胞,与其受体结合,引发一系列信号转导,刺激内皮细胞分化和血管生成,又可以通过 VEGF/NRP-1 自分泌信号途径增强肿瘤自身的存活能力和侵袭活性^[18]。在 EGFR 阳性胃癌患者的 NCI-N87 和 ST-2 细胞中,EGF 诱导 NRP-1 和 VEGF mRNA 的表达。抗 EGFR 的

单克隆抗体 C225 以剂量依赖性方式阻断 EGF 诱导的 NCI-N87 细胞 NRP-1 和 VEGF 的表达。用 EGF 处理 NCI-N87 细胞导致 Erk1/2、Akt 和 P38 磷酸化增加。阻断 Erk、磷脂酰肌醇-3 激酶/Akt 或 P38 通路可阻止 EGF 诱导 NRP-1 和 VEGF。这些结果提示,NRP-1 在人胃癌中的表达调控与 EGF/EGFR 系统密切相关。EGFR 的激活可能通过多种信号通路上调 VEGF 和 NRP-1 的表达而促进胃癌血管生成^[19]。以上研究对 NRP-1、VEGFR2 在 NSCLC 组织及胃癌中的作用及其信号通路进行了一定程度的探讨,但关于 NRP-1 的表达与 EGFR 阳性肺腺癌关系的研究尚鲜见报道。本研究主要侧重于探讨 NRP-1 表达与 EGFR 阳性肺腺癌患者各临床病理参数之间的关系,以期指导靶向治疗及抗血管治疗后的进一步治疗。

本研究采用免疫组织化学染色法检测了 54 例 EGFR 阳性肺腺癌及 28 例 EGFR 阴性肺腺癌组织中 NRP-1 及 VEGFR2 的表达情况,并将 NRP-1 及 VEGFR2 表达与 54 例 EGFR 阳性肺腺癌患者的各项临床病理参数及无进展生存期的关系进行统计分析。结果显示,EGFR 阳性肺腺癌组织中 NRP-1、VEGFR2 高表达率明显高于 EGFR 阴性肺腺癌组织($P < 0.05$)。不同肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤组织分化程度和淋巴结转移的 EGFR 阳性肺腺癌患者 NRP-1、VEGFR2 高表达率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄和性别的患者之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。NRP-1 和 VEGFR2 的表达呈正相关,两者表达增加加速疾病进展。本研究进一步生存分析发现 NRP-1 和 VEGFR2 低表达组患者的 PFS 明显长于高表达组($P < 0.05$)。COX 多因素分析显示 NRP-1 与 VEGFR2 均是 EGFR 阳性肺腺癌患者不良预后的独立危险因素($P < 0.05$)。

以上结果均提示 NRP-1 的高表达与 EGFR 阳

性肺腺癌的进展有关,可以作为评价 EGFR 阳性肺腺癌预后不良的一个重要指标,对 EGFR 阳性肺腺癌患者病情评估及恶性程度评价有临床指导意义,同时预示着 NRP-1 可以作为治疗 EGFR 阳性肺腺癌的新靶点,或可为 EGFR 阳性肺腺癌耐药后的治疗提供新思路。由于选取的研究对象为我院近年来患病的肺腺癌患者,样本量较少,随访时间较短,无法得出 NPR-1 与总生存期的关系,但可以大概得出其与无进展生存期的关系,但仍需要继续增加随访病例,并进一步扩大样本量进行验证。

参考文献:

- [1] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893: 1-19. DOI:10.1007/978-3-319-24223-1_1.
- [2] 张萍, 武晓楠, 聂鑫, 等. 晚期肺腺癌 EGFR 基因突变及临床特征分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(2): 150-153.
- [3] Soker S, Miao HQ, Nomi M, et al. VEGF165 mediates formation of complexes containing VEGFR-2 and neuropilin-1 that enhance VEGF165-receptor binding[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 85(2): 357-368. DOI:10.1002/jcb.10140.
- [4] Pilkington G, Boland A, Brown T, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Thorax*, 2015, 70(4): 359-367. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205914.
- [5] 王金爽, 黄建国, 张建华, 等. 人非小细胞肺癌中神经纤毛蛋白1表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *肿瘤*, 2018, 38(5): 452-459. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2018.33.048.
- [6] Kawakami T, Tokunaga T, Hatanaka H, et al. Neuropilin 1 and neuropilin 2 co-expression is significantly correlated with increased vascularity and poor prognosis in non-small cell lung carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 95(10): 2196-2201. DOI:10.1002/cncr.10936.
- [7] Hong TM, Chen YL, Wu YY, et al. Targeting neuropilin 1 as an antitumor strategy in lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(16): 4759-4768. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0001.
- [8] Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(8): 777-786. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70254-7.
- [9] 刘洋, 熊志成, 孙鑫, 等. 奥希替尼联合抗血管生成靶向药对人肺腺癌细胞抑制作用的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(19): 3003-3008. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.19.002.
- [10] Yoshida K, Yamada Y. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomized, multicenter, phase II study[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(3): 217-219. DOI:10.3978/j.issn.2218-6751.2015.03.04.
- [11] Guttman-Raviv N, Kessler O, Shraga-Heled N, et al. The neuropilins and their role in tumorigenesis and tumor progression[J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(1): 1-11. DOI:10.1016/j.canlet.2004.12.047.
- [12] Xu L, Duda DG, di Tomaso E, et al. Direct evidence that bevacizumab, an anti-VEGF antibody, up-regulates SDF1 α , CXCR4, CXCL6, and neuropilin 1 in tumors from patients with rectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(20): 7905-7910. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2099.
- [13] Raimondi C, Fantin A, Lampropoulou A, et al. Imatinib inhibits VEGF-independent angiogenesis by targeting neuropilin 1-dependent ABL1 activation in endothelial cells[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(6): 1167-1183. DOI:10.1084/jem.20132330.
- [14] Cao S, Yaqoob U, Das A, et al. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF- β signaling in hepatic stellate cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2379-2394. DOI:10.1172/JCI41203.
- [15] Mo N, Lu YK, Xie WM, et al. Inhibition of autophagy enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma by reducing Rad51 expression[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 1905-1912. DOI:10.3892/or.2014.3427.
- [16] 陈晖, 蒋晓东. NRP-1介导的非依赖 VEGF-VEGFR2 通路在肿瘤发生发展中的作用[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(10): 948-952.
- [17] Jin Y, Li JP, Tang LY, et al. Protein expression and significance of VEGF, EGFR and MMP-9 in non-small cell lung carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(6): 1473-1476.
- [18] 孟谊, 杨杨, 樊祥山, 等. VEGF、EGFR 的表达与非小细胞肺癌生物学行为的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(5): 633-636. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2015.05.16.
- [19] Akagi M, Kawaguchi M, Liu W, et al. Induction of neuropilin-1 and vascular endothelial growth factor by epidermal growth factor in human gastric cancer cells[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(5): 796-802. DOI:10.1038/sj.bjc.6600811.

收稿日期:2019-03-08 修回日期:2019-07-10

本文编辑:李昕