

晚期胃肠道肿瘤血瘀程度与外周血肿瘤缺氧相关蛋白关系

陆文秀, 许建华*, 张强, 李鳌, 余倩云, 陈奇, 张勇, 孙珏, 范忠泽

(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

[摘要] 目的:探讨晚期胃肠道肿瘤血瘀程度与外周血肿瘤缺氧相关蛋白之间的关系。方法:选取本院肿瘤科 2012 年 4 月 1 日到 2013 年 4 月 10 日 IV 期胃癌、十二指肠癌、结直肠癌患者 46 例,另选取同期住院的同类疾病术后无瘤患者 29 例,本院体检中心健康体检者 19 例作为对照,入院次日抽取空腹静脉血,采用 ELISA 法检测血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)、碳酸酐酶 IX(CAIX)水平。结果:晚期肿瘤以及术后无瘤组患者外周血 VEGF, OPN, CAIX 水平均明显高于健康对照组,晚期肿瘤组与术后无瘤组之间,前者 VEGF, OPN, CAIX 分别是后者的 1.27 倍($P > 0.05$)、1.33 倍($P < 0.05$)、1.48 倍($P > 0.05$);晚期肿瘤血瘀程度重组 VEGF, CAIX 水平明显高于血瘀程度轻组,前者是后者的 1.92 倍($P < 0.01$)、2.70 倍($P < 0.01$);血瘀证候脉络瘀血、癥积程度与 VEGF, OPN, CAIX 水平相关,程度越重,缺氧相关蛋白水平越高。结论:晚期胃肠道肿瘤血瘀证与外周血缺氧相关蛋白 VEGF, OPN, CAIX 相关。

[关键词] 胃肠道肿瘤; 血瘀; 缺氧; 血管内皮生长因子; 骨桥蛋白; 碳酸酐酶 IX

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0301-06

[doi] 10.11653/syfy2013230301

[收稿日期] 20130615(012)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81073105);上海市普陀区卫生系统自主创新项目

[通讯作者] * 许建华, 博士, 教授、主任医师、博士生导师, 从事中医药治疗恶性肿瘤的临床及实验研究, Tel: 021-22233222, E-mail: xujianhua50@126.com

[参考文献]

[1] 王虹, 李兰英, 关向群. 痰热清治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期合并肺部感染的效价分析[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(14): 2347.

[2] 茹丽, 郭起岳, 许常辉. 保济丸粉辐照前后的解热作用及止吐作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 191.

[3] 茹晃耀. 痰热清注射液联合抗生素治疗呼吸机相关性肺炎疗效观察[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(3): 509.

[4] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 93.

[5] 虞燕波, 段美丽, 李昂, 等. 呼吸机相关性肺炎诊疗进展[J]. 中国全科医学, 2007, 10(8): 72.

[6] 赵云红. 痰热清治疗小儿急性支气管肺炎 84 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 287.

[7] 曾俊飞, 潘俊辉, 王鹏, 等. 中西医结合治疗肺炎喘嗽(痰热壅肺证)的多中心临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 259.

[8] 管英伟, 孙丽娜, 宋俊兰. 痰热清注射液超声雾化吸入治疗慢性脓胸患儿 24 例[J]. 中国实验方剂学杂

志, 2009, 15(7): 100.

[9] 许启霞, 童朝辉, 王辰. 呼吸机相关性肺炎的诊断进展[J]. 国际呼吸杂志, 2005, 12(9): 1021.

[10] 屈飞, 徐镜, 崔艳茹, 等. 麻杏石甘汤对 LPS 诱导的大鼠发热模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 178.

[11] 王瑞华, 李颖, 舒刚, 等. 痰热清注射液配合西药治疗胸外科术后肺部感染 40 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 191.

[12] De Smet A M, Kluytmans J A, Cooper B S, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients[J]. N Engl J Med, 2009, 13(6): 20.

[13] 文友民, 杨小英, 马晓艳. 痰热清注射液的稳定性研究及其与氨基糖苷类药物的配伍观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1): 32.

[14] 刘景仑, 周发春, 刘琼, 等. 痰热清治疗 ICU 内呼吸机相关性肺炎患者疗效观察[J]. 中国中医急症, 2008, 9(1): 219.

[15] 余应喜, 刘景仑. 痰热清注射液对 ICU 呼吸机相关性肺炎患者 CRP, IL-6 和 TNF- α 的调节作用[J]. 中国中医急症, 2009, 18(2): 184.

[责任编辑 邹晓翠]

On Relation of Blood Stasis and Serum Hypoxia-associated Proteins in Patients with Advanced Gastroenteric Cancer

LU Wen-xiu, XU Jian-hua*, ZHANG Qiang, LI Ao, YU Qian-yun,
CHEN Qi, ZHANG Yong, SUN Jue, FAN Zhong-ze
(Department of Oncology, Putuo Hospital Affiliated Shanghai University of
Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

[Abstract] Objective: The purpose of this study was to investigate the relationship between the extent of blood stasis and hypoxia-related proteins in the advanced gastrointestinal cancer patients. **Method:** We recruited 46 patients with stage IV advanced gastrointestinal cancer, 29 patients after radical resection of digestive tract tumor and 19 health adults as control between April 1, 2012 and April 10, 2013. Fasting venous blood were extracted in hospital the next day, and ELISA test were performed to examine the expression level of vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN) and carbonic anhydrase IX (CAIX). **Result:** The patients with advanced cancer, and postoperative cancer group peripheral blood level of VEGF and OPN, CAIX were significantly higher than that of healthy controls. Between advanced cancer group and postoperative cancer group, the former of VEGF and OPN, CAIX respectively was 1.27 times ($P > 0.05$), 1.33 times ($P < 0.05$), 1.48 times ($P > 0.05$) of the latter. In the advanced cancer group, the level of VEGF, CAIX in the severe blood stasis group were significantly higher than the mild group. The former respectively was 1.92 times ($P < 0.01$), 2.70 times ($P < 0.01$) of the latter. The extent of blood stasis and blood stasis symptoms degree were related to the level of VEGF and OPN, CAIX. The heavier degree of blood stasis, the higher level of anoxia related protein. **Conclusion:** The expression of hypoxia-related proteins increased gradually with the blood stasis degree in the advanced gastrointestinal cancer patients.

[Key words] gastroenteric cancer; blood stasis; anoxaemia; vascular endothelial growth factor; osteopontin; carbonic anhydrase IX

恶性肿瘤属中医“癥瘕”、“积聚”之范畴,正气亏虚,脏腑功能失调,痰湿瘀血毒邪互结是该病的主要病机。瘀血在癌症形成和发展中具有重要作用,因此活血化瘀是该病治疗的常用方法^[1]。传统中医认为,瘀血具有肿块、疼痛、出血、青紫等特征,近代研究证实肿瘤血瘀患者的血液存在高凝血功能状态,包括血小板增高、纤维蛋白降解产物增加和凝血因子水平如纤维蛋白原、凝血因子 V, VIII, IX 等升高^[2]。

恶性肿瘤由于异常的高增殖、高代谢状态,往往处于相对低供血供氧状态,Matthias 等^[3]报道软组织肉瘤患者升高的外周血缺氧相关蛋白水平与患者预后相关。众多的研究表明,组织缺血缺氧与中医血瘀证有关联:唐永祥等^[4]通过对 368 例慢性阻塞性肺病患者的观察,证实瘀血舌象组患者存在不同程度的低氧血症;任为民等^[5]认为血瘀证本质就包含着组织缺氧的病理改变;黄璜等^[6]通过研究证实

丹参酮可增强冠心丹参处方的心肌保护作用。既然中医血瘀与组织缺血缺氧有关,而且肿瘤组织的缺血缺氧可以通过外周血缺氧相关蛋白来反映。肿瘤血瘀证是否与缺氧相关蛋白相关,目前少有报道。

胃肠道恶性肿瘤是临床常见肿瘤,胃癌和结直肠癌占其中的大多数。本研究以晚期胃肠道肿瘤患者为研究对象,探讨血瘀证与缺血缺氧相关蛋白之间的关系。

1 临床资料

1.1 研究对象 选取上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 2012 年 4 月 1 日到 2013 年 4 月 10 日 IV 期胃癌、十二指肠癌、结直肠癌患者 46 例,另选取同期住院的同类疾病术后无瘤患者 29 例,本院体检中心 19 例健康体检者作为对照。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 诊断标准参照中华人民共和国卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范》,

分期标准参照美国癌症联合会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)(2011,2010)。

1.2.2 中医证候诊断标准 参照2002年版《中药新药临床研究指导原则》^[5],血瘀证证候①主症:刺痛、痛有定处、拒按,脉络瘀血(诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗,肤表赤缕,或腹部青筋外露),皮下瘀斑,癥积,离经之血,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,舌脉粗张,脉涩、无脉或沉弦、弦迟。②次症:肌肤甲错,肢体麻木或偏瘫,痴癫,狂躁,善忘,局部感觉异常、外伤史、手术史及人工流产史。

1.2.3 纳入标准 符合1.2.1项西医诊断标准。

1.2.4 排除标准 ①无明确病理或细胞学诊断的胃肠道恶性肿瘤患者;②肝、肾、心等主要脏器有除肿瘤外其他重大疾病、功能方面障碍患者;③妊娠、哺乳期或精神病患者。

2 方法

2.1 实验方法 每位患者均由研究人员填写《胃肠道肿瘤血瘀证与肿瘤缺氧相关蛋白临床观察报告表》,内容包括包括患者基本资料(年龄、性别、家庭住址等)、诊断学资料(肿瘤确诊时间、原发部位、肿瘤侵犯程度、肿瘤的大小、肿瘤数目、目前侵犯或转移部位、病理分型等等)。血瘀证主证按无症状、症状轻度、中度、重度分别赋值为0,2,4,6分。次证按无症状、症状轻度、中度、重度赋值为0,1,2,3分。其中按有无手术外伤史分别赋值为0,1分。本课题按血瘀证积分≤11分为血瘀程度轻度组,血瘀证积分>11分为血瘀程度重度组。

入院后次日空腹抽取患者外周静脉血5 mL,标本静置半小时后以3 000 r·min⁻¹离心15 min,取上层血清标本于-80 ℃分装保存,待成批测定,避免反复冻溶。ELISA法检测血清血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)、碳酸酐酶IX(CAIX)。

2.2 统计方法 所有资料均采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,计量资料各组数据指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示。方差齐资料,采用单因素多样本均数比较,均数间两两比较采用SNK-q检验;方差不齐资料采用近似F检验 Welch 或 Brown-Forsythe 法,并且各组间比较采用Dunnett's T3方法进行统计学检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。等级资料采用秩和检验,用中位数和四分位数间距表示。检验水平 $\alpha = 0.05$,双侧检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

3 结果

3.1 晚期肿瘤组、术后无瘤组临床基线资料比

较 入选IV期胃肠道肿瘤患者46例,为了研究选择术后无瘤患者29例作为对照,两组患者临床基线资料相比较,包括性别、年龄、原发部位、病理类型、分化程度、Karnofsky Performance Status (KPS)评分等方面,差异均无统计学意义(表1)。

表1 两组患者临床基线资料比较

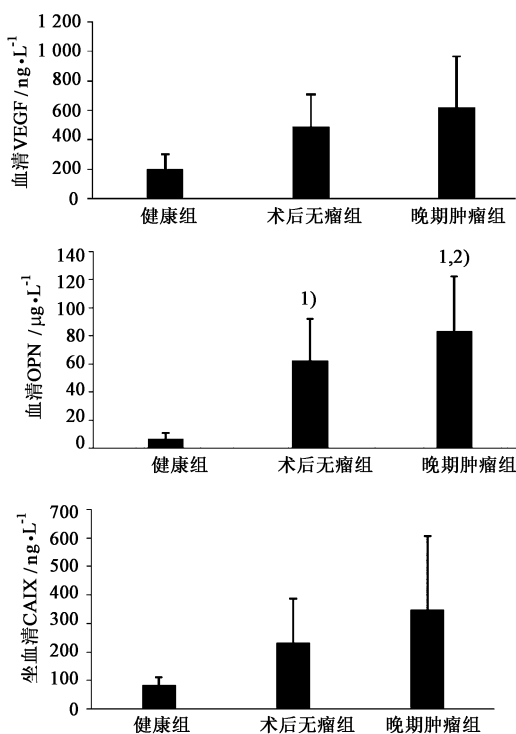
临床病理因素	分组/例(%)		χ^2	P	
	术后无瘤组	晚期肿瘤组			
性别	男性	15(35.7)	27(64.3)	0.351	0.554
	女性	14(42.4)	19(57.6)		
年龄/岁	≤65岁	12(34.3)	23(65.7)	0.531	0.466
	>65岁	17(42.5)	23(57.5)		
KPS评分/分	≤60	1(10)	9(90)	2.725	0.099
	>60	28(43.1)	37(56.9)		
原发部位	升结肠	1(20)	4(80)	8.985	0.254
	横结肠	0(0)	4(100)		
	降结肠	3(60)	2(40)		
	乙状结肠	5(45.5)	6(54.5)		
	直肠	6(42.9)	8(57.1)		
	盲肠	0(0)	2(100)		
	胃	12(37.5)	20(62.5)		
	十二指肠	2(100)	0(0)		
病理类型	腺癌	20(35.1)	37(64.9)	6.132	0.190
	黏液腺癌	1(50)	1(50)		
	印戒细胞癌	3(75)	1(25)		
	鳞癌	2(100)	0(0)		
	不详	3(30)	7(70)		
分化程度	高	1(100)	0(0)	2.054	0.561
	中分化	11(37.9)	18(62.1)		
	低分化	5(31.2)	11(68.8)		
	不详	12(41.4)	17(58.6)		

3.2 晚期肿瘤组、术后无瘤组缺氧相关蛋白水平比较 晚期肿瘤组、术后无瘤组血清VEGF, OPN, CAIX水平明显高于健康组($P < 0.01$),晚期肿瘤组与术后无瘤组之间,前者各指标均高于后者,前者VEGF, OPN, CAIX分别是后者的1.27($P > 0.05$), 1.33($P < 0.05$), 1.48($P > 0.05$)倍。见图1。

3.3 晚期肿瘤血瘀轻重程度与缺氧相关蛋白水平的关系 根据血瘀证积分的高低将晚期肿瘤组进一步分为:血瘀程度轻组(血瘀证积分≤11)、血瘀程度重组(血瘀证积分>11分)。血瘀程度重组VEGF, CAIX水平明显高于血瘀程度轻组,前者是后者的1.92($P < 0.01$), 2.70($P < 0.01$)倍, OPN两组之间没有明显差异($P > 0.05$)。见图2。

3.4 晚期肿瘤血瘀各证候与缺氧相关蛋白水平的关系

3.4.1 脉络瘀血程度 无脉络瘀血组血清VEGF中位数545.90 ng·L⁻¹,轻度脉络瘀血组259.26 ng·L⁻¹;中度脉络瘀血组609.66 ng·L⁻¹,重度脉络瘀血



与健康组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与晚期肿瘤组比较²⁾ $P < 0.05$

图 1 晚期肿瘤组、术后无瘤组缺氧相关蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 781.49 ng·L⁻¹。各组 VEGF 水平比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。脉络瘀血程度越重, 血清 VEGF 水平越高。

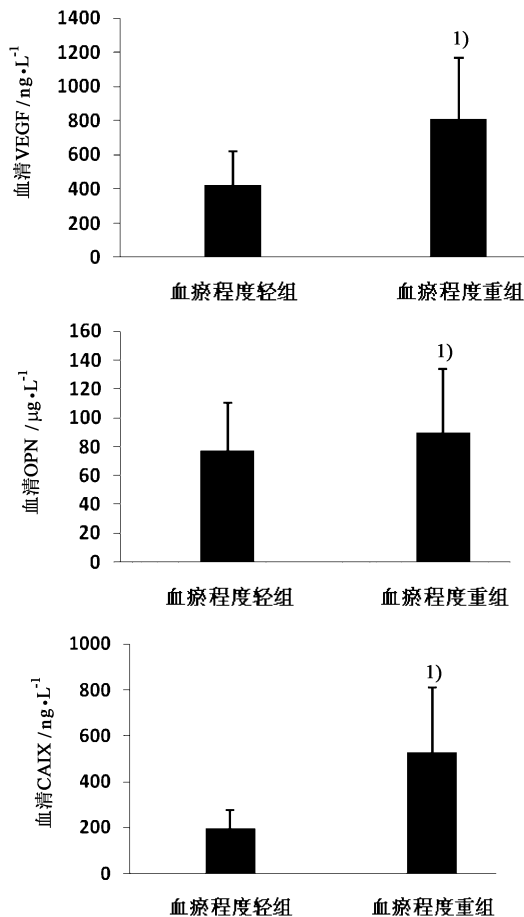
无脉络瘀血组血清 OPN, CAIX 中位数分别为 70.52 ng·L⁻¹, 215.39 ng·L⁻¹, 轻度脉络瘀血组分别为 79.13 ng·L⁻¹, 172.14 ng·L⁻¹, 中度脉络瘀血组分别为 78.23 ng·L⁻¹, 299.64 ng·L⁻¹, 重度脉络瘀血组分别为 65.00 ng·L⁻¹, 282.55 ng·L⁻¹, 各组之间无显著性差异。见图 3。

3.4.2 癥积程度 无癥积组血清 VEGF 中位数 463.67 ng·L⁻¹, 癥积轻度组 560.63 ng·L⁻¹, 癥积中度组 571.80 ng·L⁻¹, 癥积重度组 613.95 ng·L⁻¹, 癥积程度越高, 血清 VEGF 水平越高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

血清 OPN 各组之间无统计学差异。

无癥积组、癥积轻、中、重度组血清 CAIX 中位数分别为 167.16, 261.95, 232.52, 454.27 ng·L⁻¹, 不同组别血清 CAIX 比较有统计学意义, 癥积程度重度组, 血清 CAIX 水平高于无癥积组 ($P < 0.05$)。见图 4。

3.4.3 疼痛程度 无疼痛组血清 VEGF, OPN, CAIX 中位数分别为 401.59 ng·L⁻¹, 70.52 μg·L⁻¹, 158.19 ng·L⁻¹, 轻度疼痛组分别为 521.54 ng·L⁻¹, 53.39 μg·L⁻¹, 238.26 ng·L⁻¹ 中度疼痛组分别为



与血瘀程度轻组比较¹⁾ $P < 0.05$

图 2 晚期肿瘤血瘀轻程度与缺氧相关蛋白水平的关系 ($\bar{x} \pm s$)

576.25 ng·L⁻¹, 35.68 μg·L⁻¹, 128 ng·L⁻¹ (均数), 重度疼痛组分别为 592.27 ng·L⁻¹, 92.3 μg·L⁻¹, 434.40 ng·L⁻¹, 疼痛程度越重, VEGF, OPN, CAIX 水平越高, 但无统计学意义。见图 5。

4 讨论

缺氧是肿瘤的常见表型, 可促进肿瘤的进展以及对放疗和化疗的抵抗^[7]。体外研究提示, 机体 1% ~ 1.5% 的基因受缺氧调节, 其中大部分参与促进肿瘤细胞增殖、血管形成、疾病进展的信号通路的转导^[8]。笔者选择其中的 3 个缺氧相关蛋白 VEGF, OPN, CAIX 作为观察指标。VEGF 目前认为是与肿瘤血管生成相关最重要的因子, 它具有促进血管内皮细胞增殖、增加血管通透性、抑制肿瘤细胞凋亡等作用^[9], 它是 HIF-1α 的靶基因之一^[10]。OPN 被认为是内源性肿瘤缺氧标志物, 血清中 OPN 水平与微电极测定的肿瘤内氧分压及预后密切相关^[11]。CAIX 是一种糖蛋白, 可由激活的 HIF-1α 引起下游基因表达产生, 且其表达程度与缺氧呈正相关^[12]。由于肿瘤细胞过度生长导致缺氧或轻度缺

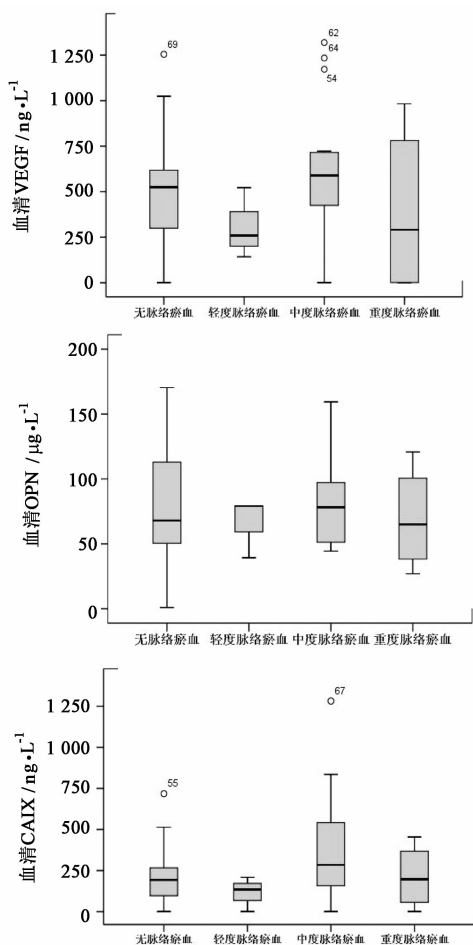


图3 脉络瘀血程度与缺氧相关蛋白水平的关系($\bar{x} \pm s$)

氧,进而触发 COX-2/CAIX 途经,导致缺氧应答基因 CAIX 表达上调,CAIX 表达上调则促进结肠癌细胞的侵袭和转移,增强肿瘤细胞异质性^[13]。

研究发现,肿瘤组患者包括晚期肿瘤以及术后无瘤患者,外周血缺氧相关蛋白 VEGF, OPN, CAIX 水平均明显高于健康对照组;晚期肿瘤组与术后无瘤组之间,前者 VEGF, OPN, CAIX 分别是后者的 1.27 ($P > 0.05$), 1.33 ($P < 0.05$), 1.48 倍 ($P > 0.05$)。为了排除晚期肿瘤组 VEGF, OPN, CAIX 高于术后无瘤组是由于临床基线不均衡引起,分析了二组患者性别、年龄、肿瘤原发部位、病理类型、分化程度、KPS 评分等方面,结果差异均无统计学意义。

虽然血瘀是肿瘤形成的重要病因,但各个患者血瘀的轻重程度不一,所以参考其他文献,对每位患者的血瘀症状进行评分,最后计算总分,凡血瘀证积分 ≤ 11 分为血瘀程度轻组,血瘀证积分 > 11 分为血瘀程度重组。研究发现,缺氧相关蛋白水平的表达高低与血瘀证的轻重程度呈正相关性,血瘀程度重组 VEGF, CAIX 水平明显高于血瘀程度轻组,前者是后者的 1.92 ($P < 0.01$), 2.70 ($P < 0.01$)。对血

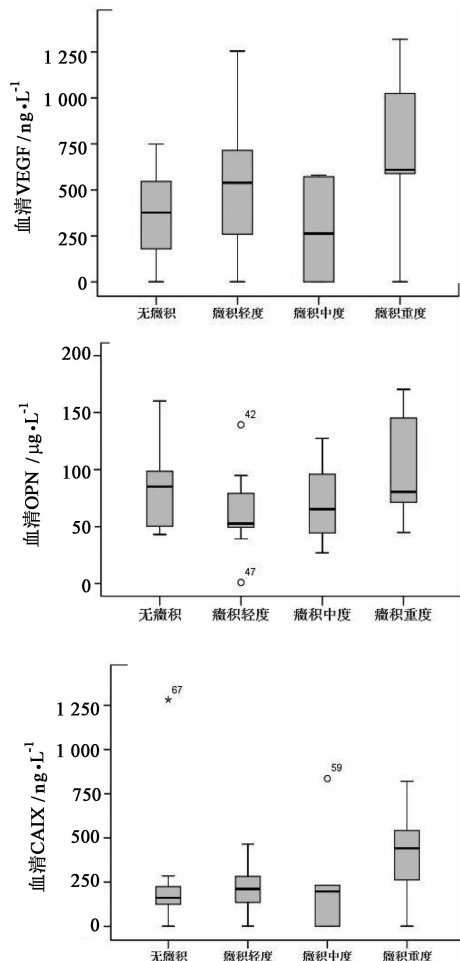


图4 癌积程度与缺氧相关蛋白水平的关系($\bar{x} \pm s$)

瘀证各症候与缺氧相关蛋白水平之间的关系作进一步的分析,发现脉络瘀血、癌积程度与 VEGF, OPN, CAIX 水平相关,程度越重,缺氧相关蛋白水平越高,进一步证实中医血瘀与肿瘤缺氧的相关性。

既往研究表明,肿瘤血瘀证与心脑血管疾病等疾病血瘀证一样,实验室指标也表现为血小板、纤维蛋白降解产物和各种凝血因子等水平的异常^[2]。近年崔同建等^[14]在复发转移大肠癌患者中发现,血瘀组的外周血 PTEN 基因表达水平显著低于非血瘀组,外周血 CD44 基因表达水平显著高于非血瘀组。罗晓琴等^[15]认为非小细胞肺癌气虚血瘀证与肿瘤转移相关因子存在客观的内在联系,外周血 CD44,血清 VEGF, Endostatin, sICAM-1 可作为气虚血瘀证的微观辨证依据。孙校男等^[16]采用蛋白组学技术比较了姑息期血瘀证、气血亏虚证大肠癌患者血清蛋白质表达,发现在血瘀证及气血亏虚证中均升高的为触珠蛋白、IL-8、转移相关蛋白、血管生长因子受体-1,均降低的为血清淀粉样蛋白 A,在血瘀证中高表达而在气血亏虚证中低表达的是载脂蛋白

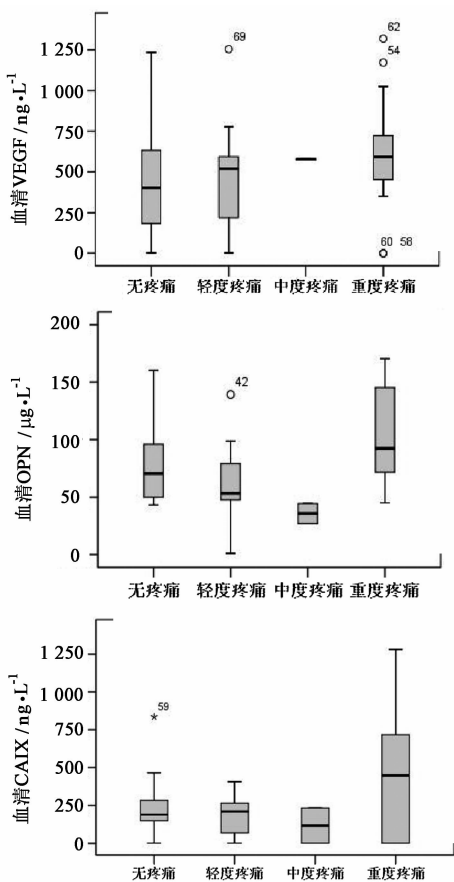


图 5 疼痛程度与缺氧相关蛋白水平的关系 ($\bar{x} \pm s$)

A-I 前体,在血瘀证中低表达且在气血亏虚证中高表达的是纤维结合蛋白。笔者在本项研究中发现晚期胃肠道肿瘤患者血清 VEGF 明显升高,结果与罗晓琴等报道相符。笔者还同时检测了缺氧相关其他二个蛋白 OPN, CAIX,发现也与 VEGF 一样发现 OPN, CAIX 明显升高,3 个蛋白的水平随血瘀程度增加而增加,推测晚期胃肠道肿瘤血瘀证与肿瘤缺氧有关,血瘀证的严重程度与肿瘤缺氧的严重程度呈正相关,外周血缺氧相关蛋白水平有可能成为肿瘤血瘀证实验诊断的候选指标。

[参考文献]

[1] 周宜强. 实用中医肿瘤学 [M]. 北京:中国古籍出版社,2006:14.
[2] 陆文秀,许建华. 肿瘤血瘀证与外周血相关指标的研究进展 [J]. 医学综述,2013, 19(2):256.
[3] Matthias Bache, Matthias Kappler, Henri Wichmann, et al. Elevated tumor and serum levels of the hypoxia-associated protein osteopontin are associated with prognosis for soft tissue sarcoma patients [J]. BMC Cancer,2010,10:132.

[4] 唐永祥,陈群,王晓玲. 慢性阻塞性肺病急性发作期瘀血舌象的相关性研究 [J]. 广西中医药,2004,27(2):8.
[5] 任为民. 川芎嗪对肺癌细胞在乏氧微环境下黏附、侵袭和转移能力改变影响的研究 [D]. 北京:中国中医研究院,2011.
[6] 黄璜,何欢,王丹辉,等. 拆方研究降香总萜、降香黄酮、丹参酮在冠心丹参方中抗大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤作用 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):191.
[7] Cleven A H, van Engeland M, Wouters Bg de, et al. Stromal expression of hypoxia regulated proteins is an adverse prognostic factor in colorectal carcinomas [J]. Cell Oncol, 2007,29(3):229.
[8] Lauren Averett Byers, F Christopher Holsinger, Merrill S. Kies, et al. Serum signature of hypoxia-regulated factors is associated with progression after induction therapy in head and neck squamous cell cancer [J]. Mol Cancer Ther,2010,9(6):1755.
[9] 吴胤瑛,李恩孝. VEGF 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学,2005,13(5):725.
[10] 吴岳光,王元宇. 缺氧诱导因子-1 α 、VEGF 表达与胃癌肝转移及肿瘤血管生成的关系 [J]. 肿瘤学杂志,2010,16(3):214.
[11] Quynh-Thu Le, Soumya R, David J, et al. Identification of ostecopontin as a prognostic plasma marker for head and neck squamous cell carcinomas [J]. Clin Cancer Res,2003,9(1):59.
[12] Loncaster J A, Harris A L, Davidson S E, et al. Carbonic anhydrase (CAIX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix [J]. Cancer Res, 2001, 61(17):6394.
[13] 姜亮,韩金祥,常晓天. 碳酸酐酶与肿瘤相关性研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(18):1433.
[14] 崔同建,陈香莲,蒋云林,等. 复发转移大肠癌血瘀证与外周血 PTEN、CD44 基因表达相关性分析 [J]. 福建中医药大学学报,2011,21(4):1.
[15] 罗晓琴,徐咏梅,唐勇,等. 从肿瘤转移相关因子探讨非小细胞肺癌气虚血瘀证的病理基础 [J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(10):886.
[16] 孙校男,郭勇. 蛋白质组学在姑息期血瘀证大肠癌中的表达研究 [J]. 浙江医学,2013,35(4):264.

[责任编辑 邹晓翠]