新进展综述

血清可溶性血管内皮生长因子及其受体与肿瘤的关系

罗焰芳(综述), 黄华艺(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院检验科

作者简介: 罗焰芳(1971-),女,大学本科,医学学士,主管技师,研究方向:医学检验。E-mail:yanfangnn@126.com

通讯作者: 黄华艺(1964-),男,医学博士,主任医师,研究方向:肿瘤分子生物学。E-mail:Huayi.Huang@Roswellpark.org

[摘要] 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)具有维持现有的血管和促进新生血管的形成作用。VEGF与血管内皮细胞表面的血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)结合而起生物学作用。各种肿瘤的发生与VEGF和VEGFR的表达异常有关,导致肿瘤向周围组织侵犯和向远处转移。VEGF和VEGFR在肿瘤组织中的表达和在血液中的含量与肿瘤的发生和转移的关系已有大量报道,因而检测两者的表达或含量对肿瘤的预后判断有重要临床意义。其中的血液中可溶性VEGF和VEGFR含量的检测是一种简便、经济和无创性的检查方法,与其他肿瘤标志物联合检测可提高其诊断价值。

[关键词] 血清; 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 肿瘤; 转移

[中图分类号] R 730 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)08-0779-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.08.34

The relationship between serum soluble vascular endothelial growth factor and their receptors and cancer

LUO Yan-fang, HUANG Hua-yi. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[**Abstract**] Vascular endothelial growth factor(VEGF) plays an important role in maintaining the existing blood vessels and promoting new vessels formation in tissue and organs. VEGF binds to its receptor on the endothelial cell surface leading to cellular biological function through activation cellular transduction pathways. Abnormal VEGF and VEGFRs expression have been observed in different types of cancers which results in the invasion of cancer cells to surrounding tissues and distant metastasis. Numerous reports showed that the expression of VEGF and VEGFRs in tissue and their levels in serum are associated with cancer development and metastasis, thus being a good marker in cancer treatment and clinical outcome. Serum VEGF and VEGFRs analysis is a simple, low cost, and noninvasive method in clinical practice, and the combination of the analysis of serum VEGF and VEGFRs with other cancer biomarkers may increase their diagnosis value.

[**Key words**] Serum; Vascular endothelial growth factor(VEGF); Vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR); Cancer; Metastasis

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是一种细胞因子,具有维持现有的血管和促进新生血管的形成作用。正常组织内促血管内皮细胞生长因子和抗血管内皮细胞生长因子同时存在,且保持相对平衡,这种平衡使得人体脉管可以正常地生成和分化。人体血管内皮细胞表面分布着一定数量的血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)。血液中的VEGF与VEGFR结合后激活细胞内酪氨酸激酶,启动下游细胞信号级联,进而促使新脉管生长。肿瘤细胞的分裂生长需要大量养分,因而肿瘤部位会有大量不规则新血管生成,导致肿瘤向周围组织侵犯和向远处转移。VEGF和VEGFR在肿瘤组织中的表达和在血液中的含量与肿瘤的发生、发展和转移的关系已有大量报道,因而检测两者的表达或含量对肿瘤的预后判断有重要临床意义。其中的血液中可溶性VEGF和VEGFR含量的检测是一种简便、经济和无创性的检查方法。本文就血清可溶性VEGF

和 VEGFR 含量与肿瘤的关系进行综述。

1 VEGF 及其受体

VEGF 可分为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 和 VEGF-D 四种类型，最重要的类型是 VEGF-A。根据 mRNA 不同剪接体而得到的不同大小片段的蛋白质，可将 VEGF 分为 VEGF121、VEGF121b、VEGF145、VEGF165、VEGF165b、VEGF189 和 VEGF206 等。各种类型的 VEGF 与其受体的结合特性和亲和力不同，所产生的生物学效应也不一样。VEGF 受体（VEGFR）存在于细胞膜上，它们属于酪氨酸蛋白激酶受体。当 VEGFR 与 VEGF 结合后即发生二聚化并发生磷酸化而激活，激活后的 VEGFR 则把信号向胞内传递从而发生一系列的生物反应，包括基因的转录。VEGF-A 与 VEGFR-1（Flt-1）和 VEGFR-2（KDR/Flt-1）结合，后者是几乎所有 VEGF 引起的细胞反应的参与者。VEGF-C 和 VEGF-D 与 VEGFR-3 结合而发挥不同的作用。肿瘤血管发生和淋巴血管生成是血管和淋巴管生成的基本过程，这种作用使肿瘤得以生长和扩散。VEGF 和 VEGF-C 与内皮细胞中它们的受体（VEGFR-2、VEGFR-3）结合触发调节这个过程的信号。

2 血清 VEGF 及其受体与消化系统肿瘤的关系

胃癌是癌症中第二种最常见的导致死亡的癌症。Villarejo-Campos 等[1]比较了 59 例胃癌患者术前和术后血清 VEGF 和 VEGF-C 水平以探讨它们与患者预后和生存率间的关系，用酶联免疫吸附试验（ELISA）法对患者术前 1 d 和术后 6 个月血清 VEGF 和 VEGF-C 进行了测定。结果发现，血清 VEGF 水平在肿瘤切除后下降。术前 VEGF 水平 >761 pg/ml 者术后生存率比小于此值者低。多因素统计分析结果发现，血清 VEGF 水平是胃癌的一个独立预后判断因素。因此，检测血清 VEGF 含量变化对胃癌预后和治疗效果有意义。Mysliwiec 等[2]观察了血清可溶性 VEGF 标志物如内皮糖蛋白和 VEGFR-2 在胃癌诊断和预后判断中的价值，并与 VEGF 水平进行比较。26 例胃癌患者（17 例肠型，9 例弥漫型），其中 2 例合并 B 细胞淋巴瘤，2 例合并胃-肠基质肿瘤。结果发现，两种胃癌患者血清 VEGF-A 水平升高，VEGFR-2 水平无明显变化。此外，术后无转移的患者血清 VEGFR-2 水平比术前升高。合并淋巴瘤的胃癌患者血清 VEGF 和 VEGFR-2 水平比别的胃癌患者高。Hălmaciu 等[3]的一组资料显示，正常人血清 VEGF-A 水平是 157.3 pg/ml，术前胃癌患者的血清 VEGF-A 水平是 376 pg/ml。血清 VEGF-A 水平与肿瘤的组织类型有关，血清 VEGF-A 水平高于 173 pg/ml 的患者生存率更好。这是一个相反的结论，因此作者认为 VEGF-A 不能作为胃癌预测因素，但可作为一个疾病进展标志物。Kozłowski 等[4]观察了 89 例食管癌患者血清 VEGF-A 与患者临床病理特征和生存率间的关系。结果发现，患者组血清 VEGF-A 水平明显高于对照组。血清 VEGF-A 水平与肿瘤大小、肿瘤深度、阶段、淋巴结转移、远处转移和是否可手术相关。血清 VEGF-A 水平高的患者总体存活率差。因此，高血清 VEGF-A 水平与肿瘤的发展有关，提示预后不良。Li 等[5]对 60 例胃癌、55 例肝癌和 58 例结直肠癌患者术前和术后血清 VEGF 水平与病理特征的关系进行了观察。结果发现，癌症组术前血清 VEGF 水平明显高于对照组。VEGF 水平与细胞分化程度、肿瘤原发灶大小、肿瘤侵袭的深度、转移和病理阶段高度相关。手术后 VEGF 水平下降。因此，术前血清 VEGF 水平可能作为评估胃癌、肝癌和结直肠癌生物学行为、侵袭和转移的指征。Mukozu 等[6]发现，肝癌患者血清 VEGF 水平明显高于对照组，而肝硬化组无明显改变。有血管侵袭的患者其血清 VEGF 高于无血管侵袭的患者。分期系统对肝癌（HCC）治疗方法的确定和治疗效果有重要影响。Yegin 等[7]对常用的 4 种分期系统进行评估，探讨 VEGF 是否能改善系统的预后分类。他们对 78 例 HCC 患者血清 VEGF 水平进行了测定。在晚期 HCC，VEGF 水平被鉴定为独立的预后判断因素。晚期 HCC 患者中，血清 VEGF 水平的高低对生存率有显著影响，但在早期无意义。食管癌、胃癌和结直肠癌患者血清 VEGF 浓度明显升高。进一步观察发现，血清 VEGF 水平与白细胞介素-12（IL-12）呈负相关关系。VEGF 水平也与中性粒细胞、中性粒细胞/淋巴细胞计数比值相关，而与淋巴细胞计数负相关。这些结果表明，VEGF 含量的升高与机体的炎症和细胞介导的免疫性相关[8]。有学者对存在转移的结直肠癌患者血清 VEGF、VEGFR-2 和癌胚抗原（CEA）浓度进行了测定。结果发现，高 VEGF 和 CEA 浓度的患者预后差，而 VEGFR-2 水平与预后无关[9]。Min 等[10]观察了 70 例直肠癌患者临床指征、血清 CEA、基质金属蛋白酶-7（MMP-7）、VEGF 和 E-选择素的关系。结果发现，有肝转移的患者血清 VEGF 比无转移者明显高。在高血清 VEGF 水平的 33 例患者中有 20 例（60.6%）出现手术后肝内转移，因此，高 VEGF 水平与术后肝内转移高度相关。

3 血清 VEGF 及其受体与呼吸系统肿瘤的关系

Charpidou 等[11]检测了非小细胞性肺癌(NSCLC)患者治疗前血清和气管灌洗液 VEGF、VEGFR-1 和 VEGFR-2 水平以便观察这些指标与患者生存率之间的关系。结果显示,循环中的 VEGF 水平与肿瘤大小、淋巴结转移临床分级(TNM)有关,也与血清或气管灌洗液中 VEGF/VEGFR-2 比值有关。血清和灌洗液中 VEGF 浓度低的患者对化疗反应效果最好。高灌洗液 VEGF 水平总体存活率和无疾病进展生存率差。灌洗液中高 VEGF/VEGFR-2 比值也显示相似效果。多因素分析发现,血清和气管灌洗液中 VEGFR-2 水平是总体生存率的一个独立影响因素。这些对帮助认识 NSCLC 患者是否必须深度化疗提供借鉴。Zhang 等[12]检测了 66 例 NSCLC 患者血清中 VEGF-C 水平以观察其与肿瘤淋巴结转移(LNM)间的关系。同时评估血清 VEGF-C 在鉴别 LNM 中能否作为一个辅助诊断指标。结果发现,血清、组织和转移淋巴结中的 VEGF-C 水平明显高于对照组。LNM 患者的 VEGF-C 水平明显高于那些非 LNM 患者且有明显的相关性。当以血清 VEGF-C 水平诊断 LNM 时,如以浓度为 655.65 pg/ml 为界定值,则诊断敏感性为 65.0%,特异性为 72.2%。因此,血清 VEGF-C 水平可作为鉴定 NSCLC 患者 LNM 是否存在的辅助指标。Liang 等[13]也发现,NSCLC 患者血清中的 VEGF 和其他肿瘤标志物如 HIF-1α 水平升高,治疗后下降。有学者观察路易斯(Lewis)肺癌小鼠血清 VEGF-A 水平变化时发现,肺癌组小鼠体重增加慢、出现肝肺转移,血清 VEGF-A 水平也明显高于对照组小鼠[14]。

4 血清 VEGF 及其受体与女性生殖系统肿瘤的关系

血清 VEGF 在妇产科恶性肿瘤生物学中扮演重要角色,通常与侵袭性肿瘤特性和术后结果有关。Koukourakis 等[15]的观察发现,乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌患者中的血清 VEGF 水平比良性肿瘤和对照者明显升高。高血清 VEGF 的患者出现磷酸化的 VEGFR-2/KDR 的表达,提示血清 VEGF 对 VEGF 通路的激活作用,这种通路导致肿瘤的发展。环磷酰胺和赛来考昔节拍化疗(MCT)在晚期乳腺癌患者中有低毒性的治疗效果。但没有可靠的生物标志物可以用来对治疗反应进行监测以选择治疗适应证患者。为了探讨潜在的生物标志物,Perroud 等[16]对乳腺癌患者血清 VEGF-C 和可溶性 VEGFR-2 和-3(sVEGFR-2,3)水平进行了测定。结果发现,血清 sVEGFR-2 和-3 在治疗过程中明显升高,而 VEGF-C 无明显变化。而 VEGF/sVEGFR-2 和 VEGF-C/sVEGFR-3 比值显著降低,VEGF-C/sVEGFR-2 比值无明显改变,进一步提示了血清 VEGF 和其受体具有相反的诊断意义。VEGF 的生物学活性有赖于其在内皮细胞表面的受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的存在以及可溶性 sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 水平。sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 被认为是 VEGF 的天然抑制物。Thielemann 等[17]探讨了乳腺癌患者中 VEGF、sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 在临床上的实用性问题,他们对 103 例乳腺癌妇女血清 VEGF、sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 水平进行了测定。结果发现,乳腺癌患者血清 VEGF、sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 水平比对照组明显升高,临床阶段和肿瘤组织级别越高则 VEGF、sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 水平也越高。有腋下淋巴结转移的患者血清 VEGF、sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 水平更高。肿瘤大小与 sVEGFR-2 浓度间有正相关关系。因此推测血清高水平 VEGF、sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 与肿瘤血管生成活跃有关。Robati 等[18]探讨了术前血清 VEGF 和糖链抗原 125(CA125)水平对早期上皮细胞性卵巢癌与卵巢囊肿的鉴别作用。结果发现,卵巢癌患者血清 VEGF 和 CA125 水平明显高于对照组,手术切除后明显下降。当以 17.6 pg/ml 为域值的 VEGF 浓度和 35 U/ml 为域值的 CA125 浓度时,它们的灵敏度分别为 57% 和 73%。两者结合检测时特异性从 60% 提高到 73.3%。此结果提示 VEGF 和 CA125 联合检测可提高早期上皮性卵巢癌与卵巢囊肿的鉴别的特异性和灵敏度。血清 VEGF 水平高则预后差[18,19]。VEGF-C 被认为是淋巴管形成的一个重要因素。为了探讨血清和腹腔积液中 VEGF-C 浓度是否可作为卵巢癌的预后标志物,Liang 等[20]对 118 例卵巢癌患者和 24 例良性妇产科疾病患者血清和腹腔积液进行了 VEGF-C 浓度测定。结果发现,血清和腹腔液中 VEGF-C 卵巢癌组浓度高于对照组。血清和腹腔液 VEGF-C 浓度均与 FIGO 结段、肿瘤级别和淋巴结转移有关,与总体存活率呈高度相关关系。血清和腹腔液 VEGF-C 浓度高则患者总体生存率缩短,且是一个独立影响因素[20,21]。

5 血清 VEGF 及其受体与血液系统恶性疾病的关系

B 细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)中 VEGF 转导通路可能很活跃。VEGFR-1 和 VEGFR-2 与 VEGF 有高亲和力,在新生血管形成和干细胞发育中起重要作用。有学者[22]观察了 83 例治疗前 B-CLL 患者血清 VEGF、VEGF-1 和 VEGFR-2 的浓度。结

果发现，只有血清 VEGF 浓度在 B-CLL 患者含量升高。但在赖瓦（Rai）Ⅲ和Ⅳ级的患者中，VEGF 和 VEGFR-2 均明显升高，且两者间有明显的正相关关系。末梢血的淋巴细胞数与血清 VEGF 浓度也成正相关关系。因此，血清 VEGF 和 VEGFR-2 但不是 VEGFR-1 可能对 B-CLL 的疾病进程有影响。另一个观察结果[23]显示，弥漫性大 B 淋巴细胞淋巴瘤患者 s-VEGF 水平高时，其 3 年无疾病进展生存率差，相对进展风险或复发性也比对照组高 3.1 倍。s-VEGF 对非生发中心亚型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCLs）有更高的预测价值。因此，治疗前 s-VEGF 水平是 DLBCL 化学免疫治疗无疾病进展生存率预后的重要指标。已知 VEGF-A 的过表达与白血病的转移有关。sVEGFR 能抑制 VEGF-A 的生物活性而与实体瘤的预后有关。但是它在中枢神经系统白血病（CNSL）中的作用还不清楚。为了探讨了 sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 作为 CNSL 生物标志物的可能性，Tang 等[24]观察了 35 例有中枢神经系统转移的白血病患者脑脊液（CSF）和血清中 sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 的浓度。结果发现，白血病患者血清 sVEGFR-1 水平比 CSF 高 2.54 倍，而血清 sVEGFR-2 水平比 CSF 高 25.6 倍。CNSL 患者组脑脊液中 sVEGFR-1 水平比无转移患者高 33%。而且脑脊液和血清中的 sVEGFR-2 浓度有相同的趋势。脑脊液中 sVEGFR-1 和 sVEGFR-2 浓度的升高与脑脊液白细胞值明显相关。脑脊液中的 sVEGFR-2 比 sVEGFR-i 在白血病患者预后判断中更有效。

6　血清 VEGF 及其受体与其他恶性肿瘤的关系

Rastogi 等[25]观察了血清 VEGF 水平对原发性局限性骨肉瘤的诊断和预后判断的价值，他们对 40 例化疗前、化疗后和术后骨肉瘤患者血清 VEGF 水平进行了测定。结果发现，患者组血清 VEGF 明显升高，化疗后则显著下降。有转移的患者血清 VEGF 水平比无转移的高。血清 VEGF 水平与组织 VEGF 表达水平有良好的相关性。因此，血清 VEGF 水平可能是骨肉瘤诊断、预后评估的一项有用指标。Zhou 等[26]对 79 例不同类型的甲状腺癌患者血清 VEGF 水平进行了测定。结果发现，有肺转移的患者其血清 VEGF 水平明显高于无转移的患者。早期阶段的血清 VEGF 每增加 100 g/L 则甲状腺癌复发率增加 20.3%。在对 114 例黑素瘤患者血清 VEGF 和 VEGFR-1 和 VEGFR-2 水平进行分析时发现，患者组的血清 VEGF 和 VEGFR-1 水平明显高于对照组，而 VEGFR-2 无明显变化。而且血清 VEGF 和 VEGFR-1 浓度与疾病的进展恶化程度呈正相关关系，血清 VEGF 和 VEGFR-2 也有明显的相关关系，血清 VEGF 水平越高则患者预后越差[27]。

7　结语

综上所述，血清 VEGF 及其受体与各种恶性肿瘤之间存在密切联系，是一组潜在的疾病预后判断指标。多数的观察结果显示，各种恶性肿瘤患者血清 VEGF 水平升高，并与不良预后有关。但血清 VEGFR-1 和 VEGFR-2 水平与肿瘤的关系的报道仍有不同结果，有的结果提示受体的含量升高，并与疾病的良好预后有关，但有些报道则相反，因此仍然需要更多的观察。此外，血清 VEGF 及其受体含量的测定应与其他肿瘤标志物联合检测以提高诊断价值。

参考文献

1　Villarejo-Campos P, Padilla-Valverde D, Martin RM, et al. Serum VEGF and VEGF-C values before surgery and after postoperative treatment in gastric cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15(4): 265 - 270.

2　Mysliwiec P, Pawlak K, Bandurski R, et al. Soluble angiogenesis markers in gastric tumor patients[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2009, 47(1): 81 - 86.

3　Hălmaciu I, Gurzu S, Dobreanu M, et al. The most studied VEGF molecule is VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor). Its involvement in various neoplastic processes represents an intensely controversial hypothesis [J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012, 116(2): 446 - 451.

4　Kozli M, Laudański W, Mroczko B, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) are associated with prognosis in esophageal cancer patients [J]. Adv Med Sci, 2013, 58(2): 227 - 234.

5　Li M, Liu F, Sun P, et al. Correlations between serum levels of vascular endothelial growth factor and endostatin with clinical pathological characteristics of patients with gastrointestinal cancers [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(118): 1865 - 1868.

6　Mukozu T, Nagai H, Matsui D, et al. Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2013, 33(3): 1013 - 1021.

7　Yegin EG, Siykhymbayev A, Eren F, et al. Prognostic implication of serum vascular endothelial growth factor in advanced hepatocellular carcinoma staging[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(6): 915 - 925.

8　Nakamura I, Shibata M, Gonda K, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are increased and correlate with malnutrition, immunosuppression involving MDSCs and systemic inflammation in patients with cancer of the digestive system[J]. Oncol Lett, 2013, 5(5): 1682 - 1686.

9　Jürgensmeier JM, Schmoll HJ, Robertson JD, et al. Prognostic and predictive value of VEGF, sVEGFR-2 and CEA in mCRC studies comparing cediranib, bevacizumab and chemotherapy[J]. Br J Cancer, 2013, 108(6): 1316 - 23.

10 Min BS, Kim NK, Jeong HC, et al. High levels of serum VEGF and TIMP-1 are correlated with colon cancer liver metastasis and intrahepatic recurrence after liver resection[J]. Oncol Lett, 2012, 4(1): 123-130.

11 Charpidou A, Gkiozos I, Konstantinou M, et al. Bronchial washing levels of vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) correlate with overall survival in NSCLC patients[J]. Cancer Lett, 2011, 304(2): 144-153.

12 Zhang Y, Meng X, Zeng H, et al. Serum vascular endothelial growth factor-C levels: A possible diagnostic marker for lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2013, 6(2): 545-549.

13 Liang J, Qian Y, Xu D, et al. Serum tumor markers, hypoxia-inducible factor-1α HIF-1α and vascular endothelial growth factor, in patients with non-small cell lung cancer before and after intervention [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3851-3854.

14 Tsai MS, Chang CC, Kuo ML, et al. Vascular endothelial growth factor-A and changes in a tumor-bearing mouse model with Lewis lung cancer[J]. Oncol Lett, 2011, 2(6): 1143-1147.

15 Koukourakis MI, Limberis V, Tentes I, et al. Serum VEGF levels and tissue activation of VEGFR2/KDR receptors in patients with breast and gynecologic cancer[J]. Cytokine, 2011, 53(3): 370-375.

16 Perroud HA, Rico MJ, Alasino CM, et al. Scharovsky OG. Association between baseline VEGF/sVEGFR-2 and VEGF/TSP-1 ratios and response to metronomic chemotherapy using cyclophosphamide and celecoxib in patients with advanced breast cancer[J]. Indian J Cancer, 2013, 50(2): 115-121.

17 Thielemann A, Baszczuk A, Kopczyński Z, et al. Clinical usefulness of assessing VEGF and soluble receptors sVEGFR-1 and sVEGFR-2 in women with breast cancer[J]. Ann Agric Environ Med, 2013, 20(2): 293-297.

18 Robati M, Ghaderi A, Mehraban M, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) improves the sensitivity of CA125 for differentiation of epithelial ovarian cancers from ovarian cysts[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(4): 859-865.

19 Madsen CV, Steffensen KD, Olsen DA, et al. Serial measurements of serum PDGF-AA, PDGF-BB, FGF2, and VEGF in multiresistant ovarian cancer patients treated with bevacizumab[J]. J Ovarian Res, 2012, 5(1): 23.

20 Liang B, Guo Z, Li Y, et al. Elevated VEGF concentrations in ascites and serum predict adverse prognosis in ovarian cancer[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2013. [Epub ahead of print]

21 Cheng D, Liang B, Li Y. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF-C) as a diagnostic and prognostic marker in patients with ovarian cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55309.

22 Gora-Tybor J, Blonski JZ, Robak T. Circulating vascular endothelial growth factor(VEGF) and its soluble receptors in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Eur Cytokine Netw, 2005, 16(1): 41-46.

23 Riihijärvi S, Nurmi H, Holte H, et al. High serum vascular endothelial growth factor level is an adverse prognostic factor for high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients treated with dose-dense chemoimmunotherapy[J]. Eur J Haematol, 2012, 89(5): 395-402.

24 Tang YT, Jiang F, Guo L, et al. The soluble VEGF receptor 1 and 2 expression in cerebral spinal fluid as an indicator for leukemia central nervous system metastasis[J]. J Neurooncol, 2013, 112(3): 329-338.

25 Rastogi S, Kumar R, Sankineani SR, et al. Role of vascular endothelial growth factor as a tumour marker in osteosarcoma: a prospective study[J]. Int Orthop, 2012, 36(11): 2315-2321.

26 Zhou ZH, Cui XN, Xing HG, et al. Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer[J]. Med Princ Pract, 2013, 22(1): 24-28.

27 Tas F, Duranyildiz D, Oguz H, et al. Circulating serum levels of angiogenic factors and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in melanoma patients[J]. Melanoma Res, 2006, 16(5): 405-411.

[收稿日期 2014-01-10][本文编辑 谭 毅 韦 颖]

《中国食品卫生杂志》2015年征稿征订启事

《中国食品卫生杂志》创刊于1989年,由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会主管,中华预防医学会、中国疾病预防控制中心营养与食品安全所主办,国内公开发行。为中文核心期刊、中国科技核心期刊。被中国知网(CNKI)中国期刊全文数据库收录。2011年版影响因子1.031,在预防医学领域影响因子连续8年排前7名。是中国食品卫生专业唯一的核心期刊。该杂志于2003~2004、2005~2006和2007~2008年度连续获得中华预防医学会优秀期刊一等奖;获得卫生部首届医药卫生优秀期刊三等奖。

所设栏目有:专家述评、论著、研究报告、实验技术与方法、监督管理、调查研究、食品安全标准、风险评估、风险交流、食物中毒、综述等,及时报道食品卫生领域的最新科研动向、食品安全监管、事件处理以及国内、国际有关食品卫生的政策、法律法规和标准等最新信息。

刊发周期:审稿通过后3个月左右能刊出。对具有创新性的优秀论文开绿色通道,加急审稿、优先发表。

欢迎投稿、欢迎订阅。

在线投稿:http://www.zgspws.com

订阅:由北京报刊发行局发行,邮发代号为82-450。双月刊,每期定价28元,全年168元。可汇款到编辑部订阅过刊(免费邮寄、挂号加收3元)。

地址:北京市朝阳区潘家园南里7号 行政楼208室《中国食品卫生杂志》编辑部

电话/传真:010-67791542 **邮政编码:**100021 **E-mail:**spws462@163.com