

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.26.026

乳腺癌组织中转化生长因子- β 1和血管内皮生长因子的表达 及其与血管生成的关系*

刘春富¹ 李卫² 许军¹ 翟博¹ 宫金伟^{1△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科; 2 哈尔滨市第一人民医院骨科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的: 研究转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)在乳腺癌组织中的表达及其与血管生成的关系。方法: 选取65例手术切除乳腺癌蜡块标本及其周围正常乳腺组织, 分为两组: A组为对照组, 检测标本为乳腺癌旁正常乳腺组织; B组为实验组, 检测标本为乳腺癌组织, 采用免疫组织化学染色和形态计量检测 TGF- β 1 和 VEGF 在乳腺癌组织中的表达。利用 CD34 相关抗原标记血管内皮细胞, 计数微血管密度(intratatumal mier oveseulardensity, MVD), 并分析其与 TGF- β 1 和 VEGF 表达的关系。结果: 65例乳腺癌组织中, TGF- β 1 的阳性表达率为 69.23%(45/65), TGF- β 1 阳性表达者 MVD 值(25.31 ± 4.05)显著高于 TGF- β 1 阴性表达者(21.23 ± 4.29); VEGF 的阳性表达率为 78.46%(51/65), VEGF 阳性表达者 MVD 值(26.62 ± 3.41)亦明显显著高于 VEGF 阴性表达者(18.95 ± 6.52)(均 $P < 0.05$)。不同病理类型的乳腺癌组织中 TGF- β 1、VEGF 的阳性表达率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 TGF- β 1、VEGF 的阳性表达与乳腺癌的组织分级、淋巴结转移呈显著正相关(均 $P < 0.05$), 且组织学分级越高、淋巴结转移越多, MVD 值越大。结论: TGF- β 1 与 VEGF 在乳腺癌组织的表达高于正常乳腺组织, 并与乳腺癌肿瘤血管的生成有关, 二者有望作为乳腺癌恶性程度、浸润转移等生物学行为的评估指标。

关键词: 乳腺癌; 血管内皮生长因子; 转化生长因子- β 1; 微血管密度

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)26-5104-05

Expression of Transforming Growth factor- β 1 and Vascular Endothelial Cell Growth Factor and Their Correlation with Angiogenesis in the Breast Cancer*

LIU Chun-fu¹, LI Wei², XU Jun¹, ZHAI Bo¹, GONG Jin-wei^{1△}

(1 Department of general surgery, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University; 2 Department of orthopedics, the first people's Hospital of Harbin City, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and vascular endothelial cell growth factor(VEGF) and their correlation with angiogenesis in the breast cancer. **Methods:** 65 cases of operation excision of breast cancer paraffin blocks and the surrounding normal breast tissue were selected and divided into two groups: group A was the control group, the specimens of which were breast cancer adjacent normal breast tissue; group B was the experimental group, the specimens of which were breast cancer tissue. The expression of TGF- β 1 and VEGF were detected by immunohistochemical staining and morphometric study. Micro-vessel density (MVD) were tested by CD34 related antigen as marker of vascular endothelial cell and the correlation of MVD with expression of TGF- β 1 and VEGF were analyzed. **Results:** In 65 cases of breast cancer, the positive expression rate of TGF- β 1 was 69.23%(45/65), the MVD value of those TGF- β 1 positive expression(26.18 ± 4.05) was significantly higher than that in TGF- β 1 negative expression(20.13 ± 4.29). The positive expression rate of VEGF was 78.46% (51/65), the MVD value of those VEGF positive expression (25.82 ± 3.61) was also significantly higher than that in the negative group (19.65 ± 6.32) ($P < 0.05$). The positive expression rate of VEGF and TGF- β 1 showed no statistical difference in different pathological types of breast cancer tissues ($P > 0.05$). However, according to the histological grade, lymph node metastasis showed significant correlation, and the higher histological lymph node metastasis was, the higher MVD value was. **Conclusion:** The expression of TGF- β 1 and VEGF in breast cancer tissue were higher than those in the adjacent normal breast tissue, and were correlated with the angiogenesis in the breast cancer. TGF- β 1 and VEGF could be used as the evaluation index of biological behavior such as malignant degree, invasion, metastasis of breast cancer.

Key words: Breast cancer; Vascular endothelial cell growth factor (VEGF); Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1); Microvessel density(MVD)

Chinese Library Classification: R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)26-5104-05

* 基金项目: 黑龙江省科技创新资助项目(GC09C407-4)

作者简介: 刘春富, 男, 研究生, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 乳腺及胃肠道肿瘤

△通讯作者: 宫金伟, 电话: 18724594670, E-mail: gongjinwei321@163.com

(收稿日期: 2013-12-14 接受日期: 2014-01-13)

前言

肿瘤血管生成是肿瘤细胞生长、浸润和转移的形态学基础,肿瘤血管生成不仅为肿瘤生长提供了营养,而且为肿瘤的远处转移提供了良好的通路,因此血管生成在肿瘤的生长和转移过程中起重要作用^[1]。最近的研究表明乳腺癌和其它许多类型的肿瘤内微血管密度(MVD)是影响其预后的重要因素。TGF- β 1和VEGF是两种重要的促血管生成因子,本实验以人类乳腺癌标本为研究材料,采用免疫组织化学方法及形态计量检测方法,旨在分析TGF- β 1和VEGF在乳腺癌中的表达及其与血管生成的关系,并探讨二者在乳腺癌血管生成过程中的作用及其与肿瘤分型与临床分期的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

收集2004年6月至2008年8月本院临床医院手术切除的乳腺癌蜡块标本65例。患者均为女性,年龄25~77岁,平均年龄53岁,术前均未经任何抗癌治疗。乳腺癌按WHO 1998年分类标准进行病理分型:导管内癌23例,浸润性导管癌20例,髓样癌10例,腺癌8例,湿疹样癌2例,鳞状细胞癌2例;组织学分级:I级18例,II级22例,III级25例。有淋巴结转移46例,无淋巴结转移19例。肿瘤 ≤ 3 cm 47例,肿瘤 >3 cm 18例。每例标本均收集其相应的癌旁组织作对照组织。

1.2 方法

采用免疫组化分别行TGF- β 1、VEGF、CD34染色,即用型鼠抗人TGF- β 1、VEGF、CD34单克隆抗体均购自上海长嘉生物技术有限公司。用已知阳性切片作阳性对照,以PBS代替一抗作阴性对照,具体操作步骤按试剂盒进行。

1.3 结果判定

按文献报道^[2]以肿瘤细胞细胞质内呈现棕黄色判断为TGF- β 1/VEGF阳性细胞,在高倍镜下($\times 200$)随机选取5个视野,计算阳性细胞占全部计数癌细胞的比率,阳性细胞数 $>5\%$ 为表达阳性。

乳腺癌内微血管密度计数^[3]:凡由内皮细胞或幼稚内皮细胞(核不规则或无)形成的管状、窄隙状、囊状和空泡状染为黄褐色的结构即判定为可计数的血管。在低倍视野下检查微血管染色情况,取癌巢间质血管最多的视野,在400倍视野(面积

0.384mm²)下,由3人分别计数3个视野,计数者不知晓患者预后情况。取3人计数的平均数作为该例的微血管密度MVD,以本组的MVD均值为判断MVD高低的界值。

1.4 统计学分析

结果采用SPSS18.0统计学软件进行 χ^2 检验分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中TGF- β 1的表达

TGF- β 1的阳性染色主要定位于癌细胞浆,部分癌细胞的细胞膜也可见阳性染色(见图1)。65例乳腺癌组织中,TGF- β 1的阳性表达率为69.23%(45/65),显著高于其癌旁正常乳腺组织16.92%(11/65),差异有统计学意义($P<0.05$)。TGF- β 1阳性表达者MVC的平均值为(25.31 $\pm$ 4.05),而TGF- β 1阴性表达者MVD的平均值为(21.23 $\pm$ 4.29),较TGF- β 1阳性表达者显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。TGF- β 1表达水平与患者年龄、组织学类型均无相关性;而与组织学分级、淋巴结转移情况呈显著相关性;在伴有淋巴结转移的46例乳腺癌切片中,TGF- β 1阳性率明显高于无淋巴结转移组的阳性率(见表1)。TGF- β 1在导管内癌、浸润性导管癌、髓样癌、腺癌、湿疹样癌及鳞状细胞癌中的阳性表达率分别为78.26%(18/23)、60.00%(12/20)、70.00%(7/10)、75.00%(6/8)、100.00%(2/2)、0.00%(0/2),差异均无统计学意义($P>0.05$)。I、II、III级乳腺癌中TGF- β 1的阳性表达率分别为38.89%(7/18)、63.64%(14/22)、76.00%(19/25),相互比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 乳腺癌组织中VEGF的表达

VEGF的阳性染色主要定位于癌细胞细胞浆(见图2)。65例乳腺癌组织中,VEGF阳性表达者51例,阳性表达率为78.46%,显著高于其癌旁正常乳腺组织18.46%(12/65),差异有统计学意义($P<0.05$)。VEGF阳性表达者MVD的平均值为(26.62 $\pm$ 3.41),VEGF阴性表达者MVD的平均值为(18.95 $\pm$ 6.52),较VEGF阳性表达者显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。VEGF的表达与患者的年龄、肿瘤大小、组织学分型等无关($P>0.05$),而与乳腺癌的组织学分级、淋巴结转移密切相关(见表1)。导管内癌、浸润性导管癌、髓样癌、腺癌、湿疹样癌及鳞状细胞癌中VEGF的阳性表达率分别为82.61%(19/23)、80.00%(16/20)、70.00%(7/10)、87.50%(7/8)、50.00%(1/2)、50.00%

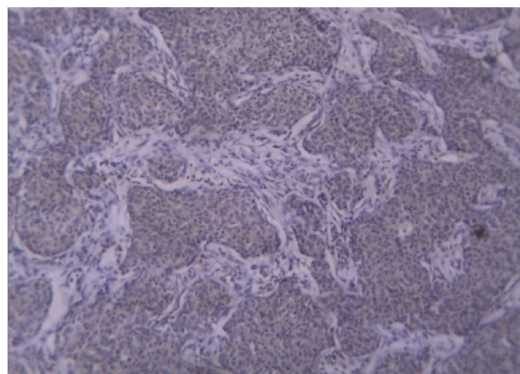


图1 TGF- β 1阳性表达定位于乳腺癌细胞浆,呈棕黄色颗粒($\times 200$)
Fig. 1 Positive expression of TGF- β 1 located in breast cancer cell plasma, showed brownish yellow granules($\times 200$)

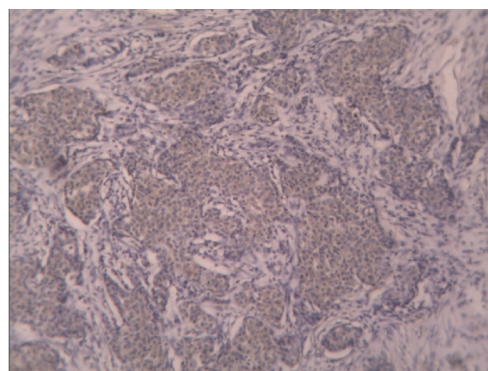


图2 VEGF阳性表达位于乳腺癌细胞浆,呈棕黄色颗粒阳性($\times 200$)
Fig. 2 Positive expression of VEGF in breast cancer cell plasma, showed brownish yellow granules($\times 200$)

(1/2),两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。I、II、III 级乳腺癌中 VEGF 的阳性表达率分别为 44.44%(8/18)、72.73(16/22)、88.00(22/25),两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 乳腺癌中 TGF- β 1 的表达与 VEGF 表达的关系

65 例乳腺癌标本中,TGF- β 1 与 VEGF 共同表达者 41 例,TGF- β 1 阳性表达而 VEGF 阴性表达者 6 例,VEGF 阳性表达而 TGF- β 1 阴性表达 2 例,两者均呈阴性表达者 16 例,TGF- β 1

的表达与 VEGF 的表达呈显著相关性($P<0.05$)(见表 2)。

3 讨论

乳腺癌的生长和转移是一个复杂过程,血管生成是癌肿物生长中的一个重要事件。肿瘤在表现其生长、转移等生物学行为时与其中的微血管增生有密切的关系,无论原发性或转移性肿瘤,其持续生长都必须依赖于新生血管的形成^[4]。VEGF 是一

表 1 TGF- β 1 和 VEGF 的表达与乳腺癌临床病理特征的关系

Table 1 Correlation of TGF-beta 1 and VEGF expression with the clinicopathological features of breast cancer

临床因素 Clinical factors	n	TGF- β 1 阳性率 TGF- β 1 positive rate	χ^2	P 值 P value	VEGF 阳性率 VEGF positive rate	χ^2	P 值 P value
年龄(岁) Age(years)							
≥ 50	43	65.12(28/43)	1.010	0.315	79.07(34/43)	0.028	0.868
< 50	22	77.27(17/22)	1.010	0.315	77.27(17/22)	0.028	0.868
肿瘤大小(cm) Tumor size(cm)							
≤ 3	16	62.50(10/16)	0.451	0.502	87.50(14/16)	1.026	0.311
> 3	49	71.43(35/49)	0.451	0.502	75.51(37/49)	1.026	0.311
组织学分型 Histological classification							
导管内癌 Intraductal carcinoma	23	78.26(18/23)	6.634	0.249	82.61(19/23)	2.990	0.702
浸润性导管癌 Infiltrating ductal carcinoma	20	60.00(12/20)	6.634	0.249	80.00(16/20)	2.990	0.702
髓样癌 Cephaloma	10	70.00(7/10)	6.634	0.249	70.00(7/10)	2.990	0.702
腺癌 Glandular cancer	8	75.00(6/8)	6.634	0.249	87.50(7/8)	2.990	0.702
湿疹样癌 Eczematoid carcinoma	2	100.00(2/2)	6.634	0.249	50.00(1/2)	2.990	0.702
鳞状细胞癌 Squamous carcinoma	2	0.00(0/2)	6.634	0.249	50.00(1/2)	2.990	0.702
组织学分级 Histological grade							
I 级 I grade	18	38.89(7/18)	6.15	0.046	44.44(8/18)	9.659	0.008
II 级 II grade	22	63.64(14/22)	6.15	0.046	72.73(16/22)	9.659	0.008
III 级 III grade	25	76.00(19/25)	6.15	0.046	88.00(22/25)	9.659	0.008
腋淋巴结转移 Axillary lymph node metastasis							
无 Not have	19	26.32 (5/19)	23.21	< 0.05	52.63(10/19)	13.211	< 0.05
有 Have	46	86.96(40/46)	23.21	< 0.05	89.13(41/46)	13.211	< 0.05

表 2 乳腺癌中 TGF- β 1 和 VEGF 表达的关系Table 2 Correlation of TGF- β 1 expression with VEGF expression in the breast cancer

	TGF- β 1 阳性 TGF- β 1 Positive	TGF- β 1 阴性 TGF- β 1 Negative	合计 Total
VEGF 阳性 VEGF Positive	41	2	43
VEGF 阴性 VEGF Negative	6	16	22
合计 Total	47	18	65

种以亚基内及亚基间二硫键交联形成的同源双聚体糖蛋白,是血管生成所必需的重要参与因子,通过其受体直接刺激血管内皮细胞增殖,有利于肿瘤细胞的进入和侵入,在合适微环境形成新的转移灶,从而为肿瘤浸润及转移提供基础^[5]。近年来,VEGF 在肿瘤新生血管生成过程及其转移的研究已成为热点^[6,9]。VEGF 促血管生成的作用机制如下:(1)作为一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂原,通过与血管内皮细胞上的受体结合,促进内皮细胞分裂、趋化,从而刺激血管生成;(2)增加血管通透性;(3)诱导血管内皮细胞产生的间质胶原酶、纤溶酶原激活物,不仅满足血管新生对基质降解的要求,而且也有助于瘤细胞从肿瘤组织的脱落;(4)改变内皮细胞基因的活化形式;(5)抑制内皮细胞凋亡。大多数学者认为 VEGF 由肿瘤细胞和血管内皮细胞分泌,但日本有些学者的研究结果表明血管周细胞也可分泌 VEGF。

本研究结果显示:乳腺癌组织中 VEGF 表达阳性率(78.46%)明显高于其癌旁正常组织(18.46%),VEGF 表达阳性的乳腺癌组织 MVD 值明显高于 VEGF 表达阴性者;III 级乳腺癌组织中 VEGF 表达阳性率明显高于 I ~ II 级乳腺癌组织,说明 VEGF 的表达与乳腺癌的分级密切相关。此外,VEGF 的表达与乳腺癌的淋巴结转移情况相关,伴有淋巴结转移的乳腺癌组织中 VEGF 阳性表达率高,这与李梅等研究结果相一致^[10],且 MVD 值明显高于无淋巴结转移组,其原因可能是 VEGF 通过一系列复杂的机制诱导血管的形成,为肿瘤的生长提供充足的营养,从而促进肿瘤体积增大。Ohta^[11]认为 VEGF 除了促进血管内皮细胞增殖外,对淋巴管内皮细胞同样具有促分裂和增殖作用,可诱导淋巴管生成,有利于肿瘤细胞浸润淋巴管,促进肿瘤向淋巴结转移。而本组结果表明乳腺癌组织中的 VEGF 表达与肿瘤生长和浸润以及淋巴结转移之间存在着显著相关性,提示血管形成是乳腺癌发生转移的重要条件。

在肿瘤免疫抑制的产生及肿瘤的形成发展中 TGF- β 1 与其信号转导元件一起发挥着重要作用^[12]。熊斌^[13]等研究大肠癌组织中 TGF- β 1 表达与肿瘤血管生成的关系,发现 TGF- β 1 可通过直接或间接的作用促进大肠癌肿瘤血管生成,进而促进大肠癌的浸润和转移;Teraoka H 等报道,在肿瘤周围 TGF- β 1 可触发 VEGF 的表达,诱导血管新生^[14-15]。本实验研究结果表明,乳腺癌组织中 TGF- β 1 表达阳性率(69.23%)明显高于其癌旁正常组织(16.92%),TGF- β 1 表达阳性的乳腺癌组织 MVD 值同样高于 TGF- β 1 表达阴性者;在 III 级乳腺癌组织中 TGF- β 1 表达阳性率明显高于 I ~ II 级乳腺癌组织,说明

TGF- β 1 的表达与乳腺癌的分级密切相关;实验中伴有淋巴结转移组 TGF- β 1 的表达明显高于无淋巴结转移组,提示 TGF- β 1 可能在乳腺癌的转移中发挥作用,这与 Juarez 等研究结果向符合^[16]。TGF- β 1 阳性组 VEGF 表达和 MVD 明显高于 TGF- β 1 阴性组,而 VEGF 阳性组 TGF- β 1 的表达则较低,说明 VEGF 的表达受 TGF- β 1 的调节,直接或(和)间接调节血管的生成;TGF- β 1 阳性表达与 VEGF 阳性表达也呈明显正相关,表明在乳腺癌中,TGF- β 1 促进血管生成的作用明显高于 TGF- β 1 和 VEGF 同时阴性表达者或其一阴性表达者。因此,TGF- β 1 可能通过调节 VEGF 的表达,间接调节血管生成,也可能直接或通过其它血管生成因子促进血管生成,二者之间有协同作用,这与 Teraoka H^[14,15]等的研究结果相吻合。

总之,TGF- β 1 与 VEGF 在乳腺癌组织的表达高于正常乳腺组织,并与乳腺癌肿瘤血管的生成有关,二者有望作为乳腺癌恶性程度、浸润转移等生物学行为的评估指标。

参考文献(References)

- [1] 丁佩剑,杨阳. VEGF 在乳腺癌中的表达及临床意义.承德医学院学报,2011,28(4): 335-357
Ding Pei-jian, Yang Yang. Significance of vascular endothelial growth factor expression in breast carcinoma [J]. Journal of Chengde Medical College, 2011, 28(4): 335-357
- [2] 王晓冰,易智君,朱淑玲,等.转化生长因子 β 1 和 VEGF 在甲状腺癌组织中的表达及其与血管生成的关系[J].中国基层医药,2006,13(4): 627
Wang Xiao-bing, Yi Zhi-jun, Zhu Xiao-ling, et al. The relationship between the expression of transforming growth factor beta 1 and VEGF in thyroid cancer tissues and angiogenesis[J]. Chinese Medical, 2006, 13(4): 627
- [3] 李宏江,敬静,汪静,等.乳腺癌血管内皮生长因子与微血管密度的分布及与预后的关系[J].肿瘤学杂志,2002,8(4): 215
Li Hong-jiang, Jing Jing, Wang Jing, et al. Relationship between breast cancer vascular endothelial growth distribution factor and microvessel density and prognosis[J]. Journal of Oncology, 2002, 8(4): 215
- [4] 张文江,刘爱东,庞久玲,等.血管内皮生长因子在乳腺癌中的表达及其意义[J].临床医学,2007,4: 44
Zhang Wen-jiang, Liu Ai-dong, Pang Jiu-ling, et al. Significance of vascular endothelial growth factor expression in breast carcinoma[J]. Clinical medicine, 2007, 4: 44
- [5] 郭荣平,钟崇,石明,等.血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-2 肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J].中华肿瘤杂志,2006,28(4):285-288
Guo Rong-ping, Zhong Chong, Shi Ming, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Oncology, 2006, 28(4): 285-288
- [6] 贾伟丽,李雅倩,张忠新,等.小细胞肺癌化疗前后血清 VEGF 的变化及临床意义[J].现代肿瘤医学,2010,18(8): 1563-1565
Jia Wei-li, Li Ya-qian, Zhang Zhong-xin, et al. Clinical significance of serum vascular endothelial growth factor in patients with small cell lung cancer[J]. Modern medical journal, 2010, 18(8): 1563-1565
- [7] 刘玉春,李益红,林士军,等.非小细胞肺癌组织 ET-1、VEGF 及 MVD 的表达及相互关系[J].现代肿瘤医学,2009,17(10):1881-1884

- Liu Yu-chun, Li Yi-hong, Lin Shi-jun, et al. Expression of ET in non-small cell lung cancer-1, VEGF and MVD and their relationship [J]. Modern medical journal, 2009, 17(10): 1881-1884
- [8] 王文生, 胡秀峰. 血管内皮生长因子与乳腺癌患者术后复发转移的关系[J]. 医药论坛杂志, 2011, 6(32): 92-93
- Wang Wen-sheng, Hu Xiu-feng. The relationship between the recurrence and metastasis of vascular endothelial growth factor in patients with breast cancer after operation [J]. Journal of Medical Forum, 2011, 6(32): 92-93
- [9] 胡卫东, 林从尧, 胡名柏, 等. 血管内皮生长因子浓度对乳腺癌微转移的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2009, 30(2): 224-227
- Hu Wei-dong, Lin Cong-rao, Hu Ming-bai, et al. Effect of vascular endothelial growth factor concentration in breast cancer metastasis[J]. Journal of Wuhan University(Medical Science Edition), 2009, 30(2): 224-227
- [10] 李梅, 陈伟光, 李艳薇, 等. 血管内皮生长因子在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(2): 273-275
- Li Mei, Chen Wei-guang, Li Yan-wei, et al. Vascular endothelial growth factor expression in breast infiltrating ductal carcinoma and its clinical significance [J]. Progress in modern biomedicine, 2012, 12(2): 273-275
- [11] Ohta Y, Watanabe Y, Murakami S, et al. Vascular endothelial growth factor and lymph node metastasis in primary lung cancer [J]. Br J Cancer, 1997, 75: 1041-1045
- [12] Hannigan A, Smith P, Kalna G, et al. Epigenetic downregulation of human disabled homolog 2 switches TGF-beta from a tumor suppressor to tumor promoter[J]. J Clin Invest, 2010, 120(8): 2842-2857
- [13] 熊斌, 龚玲玲, 张峰, 等. 大肠癌组织转化生长因子 β 1 表达与血管生成的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2002, 29(6): 394
- Xiong Bin, Gong Ling-ling, Zhang-Feng, et al. The relationship between colorectal cancer and transforming growth factor β 1 expression and angiogenesis[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2002, 29(6): 394
- [14] Teraoka H, Sawada T, Nishihara T, et al. Enhanced VEGF production and decreased immunogenicity induced by TGF- β 1 promote liver metastasis of pancreatic cancer[J]. Br J Cancer, 2001, 85(4): 612
- [15] Breier G, Blum S, Peli J, et al. Transforming growth factor beta and Ras regulate the VEGF/VEGF-receptor system during tumor angiogenesis[J]. Int J Cancer, 2002, 97(2): 142
- [16] Juarez P, Guise TA. TGF- β in cancer and bone : implications for treatment of bone metastases[J]. Bone, 2011, 48(1): 23-29

(上接第 5138 页)

- [15] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355(14): 1432-1444
- [16] Damico LA, Gaudreault J, Bender BC, et al. Pharmacokinetic study of ranibizumab (Lucentis TM) following subconjunctival, intracameral and intravitreal administration in rabbits[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45: E-abstract 3952
- [17] 孟丽珠, 陈松. 玻璃体内注射血管内皮生长因子抑制剂并发病的研究进展[J]. 眼科研究, 2009, 27(11): 1039-1043
- Meng Li-zhu, Chen Song. Research progress of intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitor complications [J]. Department of Ophthalmology research, 2009, 27(11): 1039-1043
- [18] Simo R, Hernandez C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy [J]. Diabetologia, 2008, 51(9): 1574-1580