doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.23.014

VEGF、P-ACC、LKB1 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义 *

曾 赟[1] 王昕炜[1] 尹必俭[1△] 沈政洁[2] 毛静瑜[3]

（1 江苏省肿瘤医院肿瘤内科 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院 江苏 南京 210009；
2 张家港市第一人民医院 肿瘤内科 江苏 张家港 215600；3 南京中医药大学第一临床医学院 江苏 南京 210023）

摘要 目的：探究非小细胞肺癌组织中血管内皮生长因子(VEGF)、磷酸化乙酰辅酶 A 羟化酶(P-ACC)、肝激酶 B1(LKB1)表达及其与肿瘤血管生成的关系。**方法：**将我院收治的 83 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者作为研究对象，取其 NSCLC 病理组织样本进行研究，同时取其远离肿瘤的外周正常肺组织作为对照。采用免疫组化法测定其 NSCLC 病理组织样本和正常组织样本 VEGF、P-ACC、LKB1 的表达情况，分析比较 NSCLC 病理组织的 VEGF、P-ACC、LKB1 表达情况与其病理特征及肿瘤血管生成的关系。**结果：**NSCLC 组织样本的 VEGF 阳性表达率为 72.29%，明显高于癌旁正常组织样本(22.89%)(P<0.05)；同时，其 P-ACC、LKB1 阳性表达率分别为 31.33%、61.45%，明显低于癌旁正常组织样本(分别为 75.90%、90.36%)(P<0.05)。NSCLC 组织 VEGF 阳性表达与 N 分期、临床分期以及肿瘤微血管密度(MVD)有关，P-ACC 阳性表达与 T 分期、临床分期以及 MVD 有关，LKB1 阳性表达与 N 分期、临床分期、分化程度以及 MVD 有关(P<0.05)。在样本中，VEGF 阳性 NSCLC 组织的 MVD 水平明显高于 VEGF 阴性样本，而 P-ACC、LKB1 阳性 NSCLC 组织的 MVD 水平明显低于阴性样本 (P<0.05)。**结论：**非小细胞肺癌组织中 VEGF 在呈高表达，P-ACC、LKB1 呈现低表达。VEGF、P-ACC、LKB1 的表达与 NSCLC 临床病理特征及肿瘤血管生成均存在密切联系，对于预测 NSCLC 癌细胞的生长、浸润和转移具有重要意义。

关键词：非小细胞肺癌；血管内皮生长因子；磷酸化乙酰辅酶 A 羟化酶；肝激酶 B1；肿瘤微血管密度

中图分类号：R734.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)23-4460-06

Expression and Significance of VEGF, P-ACC and LKB1 in Non-small cell Lung Cancer*

ZENG Yun[1], WANG Xin-wei[1], YIN Bi-jian[1△], SHEN Zheng-jie[2], MAO Jing-yu[3]

(1 Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China; 2 Medical Oncology of Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang, Jiangsu, 215600, China; 3 First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023, China)

ABSTRACT Objective: To research the relationship between expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), phosphorylated acetyl coenzyme A carboxylase (P-ACC), liver kinase B1 (LKB1) and angiogenesis in non-small cell lung cancer. **Methods:** 83 patients with nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) who treated in our hospital were enrolled in this research. Took the pathological samples of NSCLC for the research, and took the peripheral normal lung tissues away from the tumor as the control. The expressions of VEGF, P-ACC and LKB1 in NSCLC pathological samples and normal tissue samples were measured by immunohistochemistry. Analyzed and compared the expressions of VEGF, P-ACC and LKB1 in NSCLC pathological tissue with their pathological features and tumor angiogenesis. **Results:** The positive rate of VEGF expression in NSCLC tissue samples was 72.29%, which was significantly higher than that in normal samples of adjacent tissues (22.89%). At the same time, the positive rates of P-ACC and LKB1 were 31.33% and 61.45% respectively, which were significantly lower than those of normal tissues beside the cancer (75.90% and 90.36%, respectively), and the differences were statistically significant (P<0.05). The positive expression of VEGF in NSCLC pathological tissue samples was related to N stage, clinical stage and tumor microvessel density (MVD), the positive expression of P-ACC was related to T stage, clinical stage and MVD, the positive expression of LKB1 was related to N stage, clinical stage, differentiation degree and MVD, and the differences were statistically significant (P<0.05). In NSCLC pathological samples, the MVD levels of VEGF positive samples were significantly higher than those of negative samples, and the MVD levels of P-ACC and LKB1 positive samples were significantly lower than those of negative samples, and the differences were statistically significant (P<0.05). **Conclusion:** In non small cell lung cancer tissues, VEGF showed

* 基金项目：江苏省自然科学基金项目(BK2009167)

作者简介：曾赟(1972-)，男，博士研究生，副主任医师，研究方向：恶性肿瘤的中西医综合治疗与基础研究，
E-mail：mzf5678123@163.com

△ 通讯作者：尹必俭(1965-)，女，本科，主任医师，研究方向：恶性肿瘤的综合治疗

(收稿日期：2018-03-28 接受日期：2018-04-24)

high expression and P-ACC and LKB1 showed low expression. The expression of VEGF, P-ACC and LKB1 is closely related to the clinicopathological features and angiogenesis of NSCLC, and have great significance for predicting the growth, invasion and metastasis of NSCLC cancer cells.

Key words: Nonsmall-cell lung cancer; Vascular endothelial growth factor; Phosphorylated acetyl coenzyme A carboxylase; Liver kinase B1; Tumor microvessel density

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)23-4460-06

前言

肺癌是临床上最常见和病死率最高的恶性肿瘤。据报道，约有 85%以上的肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)[1,2]，其发生、发展是多基因、多步骤、多阶段的复杂过程。肝激酶 B1(LKB1)是目前发现的唯一具有抑癌作用的蛋白激酶，LKB1 失活往往会导致细胞无节制生长以及促进肿瘤新生血管的形成[3-5]。血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成的主要刺激因子，能够促进肿瘤血管的生成、浸润和转移，与肿瘤的生长和转移也存在密切联系[6]。腺苷活化蛋白激酶(AMPK)作为细胞能量代谢的调节器，其失活往往会促进炎症及 NSCLC 病情的进一步发展，而磷酸化乙酰辅酶 A 羟化酶(P-ACC)作为 AMPK 的下游直接靶蛋白[7]，是反映 AMPK 是否被激活的最佳指标。VEGF、P-ACC 以及 LKB1 的异常表达能够从不同角度体现出 NSCLC 肿瘤细胞的病理性改变[8]。本研究采用免疫组化法对 NSCLC 患者病理组织样本中 VEGF、P-ACC 以及 LKB1 的表达情况以及肿瘤微血管密度(MVD)进行检测，以探讨 VEGF、P-ACC、LKB1 与 NSCLC 临床病理特征及其肿瘤血管生成的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2011 年 2 月 ~2016 年 9 月在我院胸外科进行手术治疗的 83 例 NSCLC 患者作为研究对象，所有患者均经病理学明确诊断为非小细胞肺癌，符合 WHO 制定的关于 NSCLC 的相关分型标准[4]。在 83 例 NSCLC 患者中，男性患者 55 例，女性患者 28 例，患者年龄在 35~72 岁之间，平均年龄为 54.79±8.13 岁。病理分型：鳞癌 46 例，腺癌 37 例。按照美国癌症联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)第七版肺癌分期手册[5]进行临床分期，其中Ⅰ期 22 例，Ⅱ期 21 例，Ⅲ期 40 例。同时排除：(1)术前有放疗、化疗或生物治疗等抗肿瘤治疗史；(2)合并有肺癌以外的其他类型肿瘤。本研究经我院伦理委员会审核批准后，所有患者或家属均在知情同意书上签字，取其 NSCLC 病理组织样本进行研究，同时取其外周正常肺组织作为对照，所有样本均经 10%的福尔马林溶液进行固定，并采用石蜡包埋。

1.2 方法

1.2.1 检测试剂 免疫组化试剂盒、DAB 显色剂、鼠抗人 VEGF 单克隆抗体、鼠抗人 CD34 单克隆抗体均由北京中杉金桥生物技术有限公司提供，P-ACC 试剂由美国 Cell Signaling Technology 公司提供，鼠抗人 LKB1 单克隆抗体由美国 Abcam 公司提供。

1.2.2 检测方法 选择 83 例 NSCLC 患者的病理组织样本蜡块及其癌旁正常组织样本蜡块，行 4 μm 厚连续切片，每个组织样本切片 5 张。采用免疫组织化学法(SP 法)对其 NSCLC 病理组织样本以及癌旁正常组织样本的 VEGF、P-ACC 和 LKB1 表达情况进行检测，同时对 NSCLC 病理组织样本的 CD34 表达情况进行检测，根据 CD34 计数计算其肿瘤微血管密度(MVD)，所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照，以已知阳性切片作为阳性对照。

1.3 观察指标

由我院经验丰富的两名病理学进行检测结果进行双盲评判。VEGF 以胞膜、胞浆以及少数细胞间质染色成黄色、棕黄色或黄褐色为阳性表达，阳性细胞主要在肿瘤边缘与正常组织交界处；P-ACC 以细胞质、细胞核部位被染色为黄色、棕黄色或黄褐色为阳性表达；LKB1 以细胞质及少数细胞核被染色为黄色、棕黄色或黄褐色为阳性表达。

阳性表达以细胞染色强度和细胞阳性百分率得分之和进行判定[9-11]，随机选择 5 个高倍镜视野(400×)进行判断：无染色计 0 分，浅黄色计 1 分，棕黄色计 2 分，黄褐色计 3 分；细胞阳性率＜5%计 0 分，细胞阳性率在 5~25%计 1 分，26%~50%计 2 分，51~75%计 3 分，＞75%为 4 分。将上述两项进行相加，以 0 分为阴性，1~2 分为弱阳性，3~4 分为阳性，5~6 分为强阳性。

MVD 计数采用 WEIDENER 法进行：每个样本在低倍镜下(40×)寻找微血管分布均匀的区域，排除肿瘤出血区域以及边缘反应区，之后再在 200 倍视野下对被 CD34 染成棕色的微血管数目进行计数，取 5 个视野下的血管数平均值作为 MVD 值。

1.4 统计学分析

本研究选择 SPSS19.0 进行统计学分析，数据类型包括计量资料和计数资料，分别采用均值± 标准差和百分数的形式表示，数据比较则分别采用双侧 t 检验和卡方检验进行，以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 和癌旁正常肺组织 VEGF、P-ACC 和 LKB1 的表达比较

NSCLC 组织中 VEGF 阳性表达率为 72.29%，明显高于癌旁正常肺组织(22.89%，P<0.05)；而 P-ACC、LKB1 阳性表达率分别为 31.33%、61.45%，与癌旁正常组织样本(分别为 75.90%、90.36%)比较均明显降低(P<0.05)，见表 1。

2.2 VEGF、P-ACC 和 LKB1 的表达与 NSCLC 患者病理学特征的关系

NSCLC 病理组织样本中的 VEGF 阳性表达与 N 分期、临床分期以及 MVD 显著相关(P<0.05)，见表 2。NSCLC 病理组织样本中 P-ACC 阳性表达与 T 分期、临床分期以及 MVD 显著

相关(P<0.05)，见表 3。NSCLC 病理组织样本中 LKB1 阳性表达与 N 分期、临床分期、分化程度以及 MVD 显著相关(P<0.05)，见表 4。

表 1 NSCLC 和癌旁正常肺组织 VEGF、P-ACC 和 LKB1 的表达比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the positive expression rates of VEGF, P-ACC and LKB1 between NSCLC and paracancerous normal lung tissue[n(%)]

Type of organization	Cases	VEGF	P-ACC	LKB1
NSCLC pathological tissue	83	60(72.29)	26(31.33)	51(61.45)
Paracancerous normal tissue	83	19(22.89)	63(75.90)	75(90.36)
P value		0.0000	0.0000	0.0000

表 2 VEGF 表达与 NSCLC 患者病理学特征的关系[例(%)]

Table 2 Correlation of the VEGF expression with the pathological features of NSCLC patients [n(%)]

Pathological features		Cases	Positive	Negative	P value
Age	≤ 60	45	33(73.33)	12(26.67)	0.8171
	＞60	38	27(71.05)	11(28.95)	
T staging	T_1~T_2	44	31(70.45)	13(29.55)	0.1678
	T_3~T_4	39	29(74.36)	10(25.64)	
N staging	N_0	38	23(60.53)	15(39.47)	0.0278
	N_1~N_3	45	37(82.22)	8(17.78)	
Pathological type	Squamous cell carcinoma	46	34(73.91)	12(26.09)	0.7125
	Adenocarcinoma	37	26(70.27)	11(29.73)	
Clinical stages	Ⅰ，Ⅱ	43	25(58.14)	18(41.86)	0.0028
	Ⅲ	40	35(87.50)	5(12.50)	
Degree of differentiation	Poorly differentiation	19	13(68.42)	6(31.58)	0.8683
	Middle differentiation	55	40(72.73)	15(27.27)	
	High differentiation	9	7(77.78)	2(22.22)	
MVD	≤ 30	44	27(61.36)	17(38.64)	0.0182
	＞30	39	33(84.62)	6(15.38)	

表 3 P-ACC 表达与 NSCLC 患者病理学特征的关系[例(%)]

Table 3 Correlation of the P-ACC expression with the pathological features of NSCLC patients [n(%)]

Pathological features		Cases	Positive	Negative	P value
Age	≤ 60	45	15(33.33)	30(66.67)	0.6678
	＞60	38	11(28.95)	27(71.05)	
T staging	T_1~T_2	44	19(43.18)	25(56.82)	0.0134
	T_3~T_4	39	7(17.95)	32(82.05)	
N staging	N_0	38	13(34.21)	25(65.79)	0.6025
	N_1~N_3	45	13(28.89)	32(71.11)	
Pathological type	Squamous cell carcinoma	46	16(34.78)	30(65.22)	0.4489
	Adenocarcinoma	37	10(27.03)	27(72.97)	
Clinical stages	Ⅰ，Ⅱ	43	19(44.19)	24(55.81)	0.0088
	Ⅲ	40	7(17.50)	33(82.50)	
Degree of differentiation	Poorly differentiation	19	7(36.84)	12(63.16)	0.7335
	Middle differentiation	55	17(30.91)	38(69.09)	
	High differentiation	9	2(22.22)	7(77.78)	
MVD	≤ 30	44	20(45.45)	24(54.55)	0.0032
	＞30	39	6(15.38)	33(84.62)	

表 4 LKB1 表达与 NSCLC 患者病理学特征的关系[例(%)]

Table 4 Correlation of the LKB1 expression with the pathological features of NSCLC patients[n(%)]

Pathological features		Cases	Positive	Negative	P value
Age	≤ 60	45	28(62.22)	17(37.78)	0.8743
	＞60	38	23(60.53)	15(39.47)	
T staging	T_1~T_2	44	28(63.64)	16(36.36)	0.6632
	T_3~T_4	39	23(58.97)	16(41.03)	
N staging	N_0	38	29(76.32)	9(23.68)	0.0105
	N_1~N_3	45	22(48.89)	23(51.11)	
Pathological type	Squamous cell carcinoma	46	29(63.04)	17(36.96)	0.7388
	Adenocarcinoma	37	22(59.46)	15(40.54)	
Clinical stages	Ⅰ, Ⅱ	43	33(76.74)	10(23.26)	0.0030
	Ⅲ	40	18(45.00)	22(55.00)	
Degree of differentiation	poorly differentiation	19	16(84.21)	3(15.79)	0.0246
	Middle differentiation	55	32(58.18)	23(41.82)	
	High differentiation	9	3(33.33)	6(66.67)	
MVD	≤ 30	44	34(77.27)	10(22.73)	0.0017
	＞30	39	17(43.59)	22(56.41)	

2.3 VEGF、P-ACC 和 LKB1 阳性、阴性样本的 MVD 水平比较

NSCLC 组织中，VEGF 阳性样本的 MVD 水平明显高于阴性样本，P-ACC、LKB1 阳性样本的 MVD 水平明显低于阴性样本，差异比较有统计学意义(P<0.05)，见表 5。

表 5 VEGF、P-ACC 和 LKB1 阳性、阴性样本的 MVD 水平比较($\bar{x}\pm$ s)

Table 5 Comparison of the MVD levels between VEGF, P-ACC and LKB1 positive and negative samples($\bar{x}\pm$ s)

Expression	Cases	MVD	P value
VEGF positive	60	32.46± 4.28	0.0001
VEGF negative	23	28.13± 3.74	
P-ACC positive	26	27.66± 3.49	0.0000
P-ACC negative	57	33.25± 4.13	
LKB1 positive	51	28.02± 4.23	0.0000
LKB1 negative	32	32.86± 4.56	

3 讨论

非小细胞肺癌(NSCLC)的早期诊断较为困难，临床上约有40%的患者在确诊时已出现远处转移，同时远期生存率较低，其 5 年生存率仅有 15%[12-15]。借助肿瘤组织学类型检查以及传统的临床表现分期难以对其预后做出准确判断，同时对其临床治疗的指导意义也有限。伴随着基因、表现遗传学的发展，从分子生物学角度研究 NSCLC 逐渐深入，有利于从本质上了解肿瘤的发病机制[16]，从而实现早期诊断和个性化治疗。

非小细胞肺癌在整个发展过程中需要依赖充足的血供，肿瘤血管的形成是恶性肿瘤生长的关键一环，也是导致恶性肿瘤细胞浸润、转移的关键步骤[17,18]。血管内皮生长因子(VEGF)作为促进肿瘤血管形成的重要刺激因子，其表达多位于肿瘤周边以及肿瘤将要浸润的周围区域。VEGF 在与其受体 -2(VEGFR-2)结合后，能够对血管内皮细胞的增殖、浸润、迁移以及通透性变化进行调节[19]，有助于肿瘤细胞的增殖和凋亡。本研究结果显示 NSCLC 组织中的 VEGF 阳性表达率为 72.29%，明显高于癌旁正常组织样本(22.89%)。同时，其阳性表达与与淋巴转移、临床分期有关，且 VEGF 的阳性表达与肿瘤微血管密度呈现正相关，提示 VEGF 表达与肿瘤血管的生成密切相关，VEGF 可能通过促进肿瘤血管生成从而对肿瘤细胞的浸润和转移造成影响[20,21]。

肿瘤细胞的存活离不开能量的供应，腺苷活化蛋白激酶(AMPK)作为细胞能量代谢的调节器，其活性表达与炎症因子的表达水平存在密切关系 [22-25]，AMPK 激活后能够显著减轻机体炎症介质的表达，从而减少组织的炎症损伤，AMPK 的失活往往会促进炎症的进一步发展[26]。而 P-ACC 作为乙酰辅酶 A 羟化酶(ACC)的磷酸化形式，是 AMPK 的下游直接靶蛋白，也是反映 AMPK 是否被激活的最佳指标[27]。本研究结果显示 NSCLC 组织样本的 P-ACC1 阳性表达率为 31.33%，明显低于癌旁正常组织样本(75.90%)，且 P-ACC 表达与其肿瘤大小、临床分期呈现负相关。同时，P-ACC 阳性样本的 MVD 水平也明显低于阴性样本。可见，在 NSCLC 组织中 AMPK 的活性较低，

在促进炎症发展的同时，也在一定程度上促进了 NSCLC 肿瘤细胞的生长、浸润和转移。

肿瘤的发生、发展是一个多因素、多阶段和多步骤的生物学变化过程，抑癌基因的失活是其中的重要阶段[28,29]。抑癌基因的失活往往会导致细胞生长、分化调节的失控，造成细胞持续分裂进而发生癌变。LKB1 作为一种保守的抑癌基因，通过与靶蛋白的结合从而对细胞生长、凋亡等主要生命活动进行调控[30]。LKB1 失活往往会导致细胞无节制生长以及促进肿瘤新生血管的形成。本研究结果显示 NSCLC 组织样本的 LKB1 阳性表达率为 61.45%，明显低于癌旁正常组织样本(90.36%)，且 LKB1 低表达与淋巴转移、临床肿瘤分期、肿瘤分化程度密切相关，同时 LKB1 阳性样本的 MVD 水平也显著低于其阴性样本，LKB1 的低表达在一定程度上提示 NSCLC 患者的预后较差。

综上，VEGF 在非小细胞肺癌组织中呈现高表达，P-ACC、LKB1 呈现低表达。VEGF、P-ACC、LKB1 的表达与 NSCLC 临床病理特征及肿瘤血管生成均存在密切联系，对于预测NSCLC 癌细胞的生长、浸润和转移具有重要意义。鉴于 NSCLC 发病的复杂性，其具体的作用机制需要进一步研究证实。

参 考 文 献(References)

[1] 权琳,王毅,徐玲,等. 非小细胞肺癌患者外周血循环内皮细胞表达的临床价值探讨[J].南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 34(09): 1228-1231
Quan Lin, Wang Yi, Xu Ling, et al. The clinical value of circulating endothelial cells expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. Journal of Nanjing Medical University (NATURAL SCIENCE EDITION), 2014, 34(09): 1228-1231

[2] 张秀亮,李金华,咸利军,等.HIF-1α、VEGF 与晚期非小细胞肺癌化疗疗效及病理参数的相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (22): 3183-3185
Zhang Xiu-liang, Li Jin-hua, Xian Li-jun, et al. Correlation analysis between.HIF-1 alpha and VEGF and chemotherapy efficacy and pathological parameters in advanced non-small cell lung cancer[J]. International Journal of laboratory medicine, 2017, 38 (22): 3183-3185

[3] 李洋,张利斌,王平.过表达肝激酶 B1(LKB1)抑制肺癌细胞的增殖[J].细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(01): 39-43
Li Yang, Zhang Li-bin, Wang Ping. Overexpression of liver kinase B1 (LKB1) inhibition of proliferation of lung cancer cells and the proliferation[J]. Cells and molecular immunology, 2017, 33(01): 39-43

[4] 池菲,才虹美,张新,等.LKB1、VEGFR2 在非小细胞肺癌组织中表达及临床意义的研究[J].临床肺科杂志, 2016, 21(08): 1486-1488
Chi Fei, Cai Hong-mei, Zhang Xin, et al. LKB1 and VEGFR2 in non-small cell lung cancer tissues and clinical significance[J]. Clinical pulmonary medicine journal, 2016, 21(08): 1486-1488

[5] Nilsson MB, Giri U, Gudikote J, et al. KDR Amplification Is Associated with VEGF-Induced Activation of the mTOR and Invasion Pathways but does not Predict Clinical Benefit to the VEGFR TKI Vandetanib [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(08): 1940-1950

[6] 田胜国,董景珍,于锦萍,等.LKB1 和 VEGFR_2 在不同分期非小细胞肺癌中的表达[J].临床肺科杂志, 2014, 19(10): 1883-1884
Tian Sheng-guo, Dong Jing-zhen, Yu Jin-ping, et al. LKB1 and VEGFR_2 in different stages of non small cell lung cancer [J]. Clinical pulmonary journal, 2014, 19(10): 1883-1884

[7] 钱洪,沈双双,吕杨,等.非小细胞肺癌组织中 P-ACC 与 COX-2 的表达及相关性研究[J].实用临床医药杂志, 2014, 18(24): 30-32+56
Qian Hong, Shen Shuang-shuang, Lv Yang, et al. Expression and correlation of P-ACC and COX-2 in non-small cell lung cancer tissue and its correlation study[J]. Practical clinical medicine journal, 2014, 18(24): 30-32+56

[8] 李柳宁, 李倩, 何春霞, 等. 消积饮对晚期非小细胞肺癌患者血清 VEGF 和肿瘤生长转移的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (12): 212-216
Li Liu-ning, Li Qian, He Chun-xia, et al. Effects of Xiao Ji Yin on serum VEGF and tumor growth and metastasis in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of experimental medicine, 2014, 20(12): 212-216

[9] 王敏,董学广,王小丽.血清 VEGF、TGF-β_1 及内皮抑素在非小细胞肺癌中的表达及相关性研究[J].中国现代医学杂志, 2014, 24(19): 41-45
Wang Min, Dong Xue-guang, Wang Xiao-li. Expression and correlation of serum VEGF, TGF- _1 and endostatin in non-small cell lung cancer[J]. Modern Chinese medical journal, 2014, 24(19): 41-45

[10] Kim JH, Kim MS, Lee BH, et al. Marmesin-mediated suppression of VEGF/VEGFR and integrin β1 expression: Its implication in non-small cell lung cancer cell responses and tumor angiogenesis[J]. Oncol Rep, 2017, 37(01): 91-97

[11] 沈钰新,赵伟新,王升平,等.重组人血管内皮抑制素单药对非小细胞肺癌肿瘤血管微环境影响的初步研究[J].中国癌症杂志, 2015, 25(10): 817-822
Shen Yu-xin, Zhao Wei-xin, Wang Sheng-ping, et al. A preliminary study of recombinant human endostatin single drug for non-small cell lung cancer tumor microenvironment affects [J]. Chinese cancer, 2015, 25(10): 817-822

[12] 臧晔. 沙利度胺联合 GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及对血清 VEGF、bFGF、TNF-α 和生活质量的影响[J].中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5624-5626
Zang Ye. Efficacy of thalidomide combined with GP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and its influence on serum VEGF, bFGF, TNF- alpha and quality of life[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(22): 5624-5626

[13] 侯金兰,张文艳,刘英宇.吉非替尼片联合艾迪注射液治疗老年非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(20): 2013-2015+2019
Hou Jin-lan, Zhang Wen-yan, Liu Ying-yu, Gefitinib Tablets combined with Addie injection in the treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of clinical pharmacology, 2017, 33(20): 2013-2015+2019

[14] 魏熙胤,王晶,臧凤琳,等.活化血管内皮细胞检测与非小细胞肺癌抗血管生成治疗疗效的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41 (14): 908-912
Wei Xi-yin, Wang Jing, Zang Feng-lin, et al. Correlation between activated vascular endothelial cell detection and the efficacy of anti angiogenesis therapy in non-small cell lung cancer [J]. China cancer clinic, 2014, 41(14): 908-912

[15] Dou YN, Dunne M, Huang H, et al. Thermosensitive liposomal cis-

platin in combination with local hyperthermia results in tumor growth delay and changes in tumor microenvironment in xenograft models of lung carcinoma[J]. Drug Target, 2016, 24(9): 865-877

[16] 王丽娟,沈存芳,李进章,等.老年非小细胞肺癌外周血细胞因子水平变化及其辅助诊断价值 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2720-2721
Wang Li-juan, Shen Cun-fang, Li Jin-zhang, et al. Elderly non-small cell lung cancer in peripheral blood cytokine levels and the diagnosis value[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(11): 2720-2721

[17] 尚立群,赵皆,王伟,等. 重组人血管内皮抑素对非小细胞肺癌淋巴管生成的抑制及对循环肿瘤细胞的影响[J].中国肺癌杂志, 2014, 17(10): 722-729
Shang Li-qun, Zhao Jie, Wang Wei, et al. Effects of recombinant human endostatin on lymphangiogenesis and circulating tumor cells in non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of lung cancer, 2014, 17(10): 722-729

[18] 邓日强,肖芸,刘清毅,等.非小细胞肺癌辅助化疗疗效与 c-erbB-2、MRP、VEGF 的关系[J].广东医学, 2017, 38(16): 2502-2505
Deng Ri-qiang, Xiao Yun, Liu Qing-yi, et al. The relationship between adjuvant chemotherapy and c-erbB-2, MRP, VEGF in non-small cell lung cancer[J]. Guangdong medicine, 2017, 38(16): 2502-2505

[19] 段腾,田菲,彭馨乐,等. 扶正散结方对非小细胞肺癌的抑瘤作用及对血清 VEGF,TSGF 的调控机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(09): 164-168
Duan Teng, Tian Fei, Peng Xin-le, et al. The anti tumor effect of Fuzheng Sanjie Recipe on non-small cell lung cancer and its regulation mechanism on serum VEGF and TSGF[J]. Chinese Journal of experimental pharmacology, 2017, 23(09): 164-168

[20] 李晓英,谢启超.不同分期非小细胞肺癌与 Treg 细胞、细胞因子相关研究[J].安徽医科大学学报, 2017, 52(01): 113-116
Li Xiao-ying, Xie Qi-chao. The study of Treg cells and cytokines in different stages of non-small cell lung cancer [J]. Journal of Medical University of Anhui, 2017, 52(01): 113-116

[21] 梁月明,张培芳,刘剑,等.血清 VEGF、Ang-2 对非小细胞肺癌诊断特异性及预后判断准确性作用分析 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(07): 1193-1196
Liang Yue-ming, Zhang Pei-fang, Liu Jian, et al. The effect of serum VEGF and Ang-2 on the specificity and prognosis of non-small cell lung cancer diagnosis [J]. Clinical Journal of pulmonary medicine, 2017, 22(07): 1193-1196

[22] 宋勇,杨雯. 2014 年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J].解放军医学杂志, 2015, 40(01): 10-15
Song Yong, Yang Wen. Advanced non small cell lung cancer medical treatment progress in late 2014 [J]. Liberation Army Medical Journal, 2015, 40(01): 10-15

[23] 玄玲玲,侯琦.AMPK 与肺部炎症研究进展[J].药学学报, 2014, 49(08): 1089-1096
Xuan Ling-ling, Hou Qi. AMPK and advances in the research of pulmonary inflammation [J]. Journal of pharmacy, 2014, 49 (08): 1089-1096

[24] Kim HS, Yoon YC, Kwon S, et al. Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Parameters in Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison between Lesions with and Lesions without Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Primary Lung Cancer[J]. Radiology, 2017, 284(03): 815-823

[25] 李韶今,张相民,李荣,等.非小细胞肺癌组织 P-ACC 和 NF-κB 表达意义及其相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(02): 118-121
Li Shao-jin, Zhang Xiang-min, Li Rong, et al. Significance and correlation of P-ACC and NF- kappa B expression in non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of oncology prevention, 2014, 21 (02): 118-121

[26] 马变颖,王梓,张彬,等.肺癌相关抑癌基因的研究进展[J].生命科学研究, 2014, 18(01): 83-89
Ma Bian-ying, Wang Zi, Zhang Bin, et al. Progress in the research of lung cancer related tumor suppressor genes [J]. Life science research, 2014, 18(01): 83-89

[27] 刘源源,王生伟.非小细胞肺癌患者血清中 VEGF 和 Ang-2 的表达和临床意义[J].现代肿瘤医学, 2015, 23(19): 2774-2777
Liu Yuan-yuan, Wang Sheng-wei. The expression and clinical significance of VEGF and Ang-2 in the serum of non small cell lung cancer patients[J]. Modern cancer medicine, 2015, 23(19): 2774-2777

[28] Ito K, Semba T, Uenaka T, et al. Enhanced anti-angiogenic effect of E7820 in combination with erlotinib in epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer xenograft models[J]. Cancer Sci, 2014, 105(8): 1023-1031

[29] 许柯青. 血管内皮生长因子联合肿瘤标记物检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J].实用癌症杂志, 2017, 32(03): 389-391
Xu Ke-qing. Application value of vascular endothelial growth factor combined with tumor markers in the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Practical cancer journal, 2017, 32(03): 389-391

[30] 李洋,李英,杨慧,等. PTEN 和 LKB1 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J].四川大学学报(医学版), 2016, 47(04): 507-511
Li Yang, Li Ying, Yang Hui, et al. Expression and significance of PTEN and LKB1 in non-small cell lung cancer [J]. Journal of Sichuan University (Medical Edition), 2016, 47(04): 507-511