

# 人脑星形细胞瘤中EphA2-ephrinA1、CD105的表达及与预后的关系



刘力强, 方艳伟\*, 瓮杰慧, 邱文娜, 耿少梅, 焦保华

## Expressions of EphA2-ephrinA1 and CD105 in Human Astrocytoma and Their Relationship with Prognosis

LIU Liqiang, FANG Yanwei\*, WENG Jiehui, QIU Wenna, GENG Shaomei, JIAO Baohua  
(\*:Contributed Equally as First Author)

Department of Neurosurgery, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding Author: GENG Shaomei, E-mail: xjl5981@tom.com

**Abstract: Objective** To investigate the expressions of tyrosine kinase receptor EphA2 and ligand ephrinA1 in human astrocytoma and their correlations with prognosis. **Methods** Expression levels of EphA2 and ephrinA1 were detected by immunohistochemical assay in 55 cases of surgically resected human astrocytoma tissues and 15 cases of normal brain tissues. CD105-stained microvessel density (MVD) in microvascular endothelial cells were also measured. **Results** Expressions of EphA2(51/55) and CD105-MVD (34.26±12.61) in human astrocytomas were significantly higher than those in normal brain tissues( $P<0.01$ ). With the increased pathology grade of human astrocytomas, ephrinA1 expression was decreased; CD105-MVD was significantly positively correlated with EphA2 expression ( $r=0.713$ ,  $P<0.01$ ), and significantly negatively correlated with ephrinA1 expression ( $r=-0.772$ ,  $P<0.01$ ). EphA2 was significantly negatively correlated with ephrinA1 expression ( $r=-0.912$ ,  $P<0.01$ ). EphA2, CD105-MVD and ephrinA1 were all important risk factors for astrocytomas prognosis. Overall and progression-free survival of patients with positive EphA2 and CD105-MVD and negative ephrinA1 was significantly shorter than those with all positive EphA2, CD105-MVD and ephrinA1, all negative EphA2, CD105-MVD and ephrinA1, or negative EphA2 and CD105-MVD and positive ephrinA1. **Conclusion** EphA2 and CD105-MVD are specifically up-regulated and ligand ephrinA1 is specifically down-regulated in astrocytomas and may be closely involved in the poor prognosis. EphA2 and ephrinA1 could be the new targets for diagnosis, therapeutic and prognosis evaluation of human brain astrocytomas.

**Key words:** Astrocytomas; EphA2; EphrinA1; CD105; MVD; Survival analysis; Prognosis

**摘要: 目的** 检测酪氨酸激酶受体EphA2及配体ephrinA1在人脑星形细胞瘤中的表达, 并探讨其与脑星形细胞瘤预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学法检测55例手术切除人脑星形细胞瘤组织及15例正常脑组织中EphA2、ephrinA1的表达情况, 并采用CD105抗体标记微血管内皮细胞, 计算微血管密度(MVD)。**结果** EphA2 (51/55)、CD105-MVD(34.26±12.61)在星形细胞瘤中阳性表达明显高于正常脑组织, 两者差异有统计学意义( $P<0.01$ ); 而且随着星形细胞瘤病理级别越高, EphA2及CD105-MVD蛋白染色强度和阳性细胞数均明显升高, ephrinA1则具有相反的趋势, 随星形细胞瘤级别越低ephrinA1表达越高。EphA2表达与CD105-MVD呈显著正相关( $r=0.713$ ,  $P<0.05$ ), ephrinA1表达与CD105-MVD呈显著负相关( $r=-0.772$ ,  $P<0.05$ ), EphA2的表达与ephrinA1的表达呈显著负相关( $r=-0.912$ ,  $P<0.05$ )。EphA2、CD105-MVD和ephrinA1均是重要的星形细胞瘤预后相关风险因子。EphA2、CD105-MVD阳性ephrinA1阴性的星形细胞瘤患者较三者均阳性或三者均阴性或EphA2、CD105-MVD阴性ephrinA1阳性的患者生存期明显缩短。**结论** EphA2及CD105-MVD在星形细胞瘤中特异性高表达、ephrinA1特异性低表达与星形细胞瘤不良预后密切相关, EphA2和ephrinA1有望成为脑星形细胞瘤诊断和特异性靶向治疗及预后评估的新靶点。

收稿日期: 2013-05-21; 修回日期: 2013-12-25

作者单位: 050000 石家庄, 河北医科大学第二医院神经外科三病区

通信作者: 耿少梅, E-mail: xjl5981@tom.com

作者简介: 刘力强 (1974-), 男, 博士, 副主任医师, 主要从事恶性脑胶质瘤的临床与基础研究; 方艳伟 (1981-), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事脑神经胶质瘤的临床与基础研究 (\*: 并列第一作者)

**关键词:** 星形细胞瘤; 酪氨酸蛋白激酶受体A2 (EphA2); 酪氨酸蛋白激酶受体相关配体A1 (ephrinA1); CD105; 微血管密度; 生存分析; 预后  
中图分类号: R739.41  
文献标识码: A

## 0 引言

研究发现受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine-kinases, RTKs)家族成员受体EphA2及其配体ephrinA1在乳腺癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生发展中共同起着复杂而重要的作用,与肿瘤的增殖、血管生成、转移及不良预后密切相关,其复杂的机制至今还没有完全阐明。肿瘤的血管新生通常以肿瘤内微血管密度(microvessel density, MVD)来表示。有研究认为, MVD既可作为反映血管生成程度的指标也可作为反映胶质瘤预后的一项独立指标<sup>[1]</sup>。

截至目前,有关EphA2、ephrinA1和CD105-MVD在人脑星形细胞瘤中的联合研究、对预后评估是否具有协同作用,国内外尚未见报道。本研究通过免疫组织化学的方法,检测不同级别人脑星形细胞瘤组织与正常人脑组织中EphA2、ephrinA1、CD105的表达情况,并探讨三者与星形细胞瘤发生、发展以及患者预后的相关性,从而为脑星形细胞瘤的临床靶向治疗及预后评估提供新的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本

收集河北医科大学第二医院神经外科2008年12月—2011年12月经手术切除脑星形细胞瘤标本55例,资料完整,所有病例均在手术显微镜下获得全切除,并在术后接受超选择化疗和放疗。平均年龄(45.02±16.13)岁;作为对照的15例正常脑组织通过脑外伤后内减压术获得,平均年龄为(47.60±14.32)岁。所有组织均行病理组织学检查确诊,并按照WHO(2007年)中枢神经系统肿瘤分类、分级标准进行临床病理分期。其中I级2例,II级10例,III级23例,IV级20例。为了方便统计,将I~II级归为低级别组,III~IV级归为高级别组。患者的生存资料主要通过门诊随访、电话随访以及发随访信的方法获取,预后资料不全者按照截尾数据处理。

### 1.2 主要试剂

EphA2、ephrinA1兔抗人多克隆抗体(浓缩型,用时按1:100稀释),CD105兔抗人单克隆抗体(即用型工作液)及免疫组织化学二抗试剂盒均购于北京中杉生物技术有限公司。

### 1.3 免疫组织化学法

采用链霉素-生物素过氧化物酶(SP)染色法,具体操作步骤按SP试剂盒说明进行。设立阳性对

照,以PBS代替一抗作阴性对照。

### 1.4 EphA2、ephrinA1表达结果判定

参考相关文献<sup>[2]</sup>进行肿瘤细胞阳性判定。染色程度评价根据阳性细胞的百分比和染色强度相加之和分为0~3级,0级:0~1分为阴性(-);1级:2~3分为弱阳性(+);2级:4~5分为中度阳性(++);3级:6~7分为强阳性(+++);染色程度1~3级为阳性。

### 1.5 CD105表达结果判定及MVD计算

参照Weidner<sup>[3]</sup>报道的方法进行测定,避开肿瘤坏死或出血区域,在低倍镜(×100)下选择新生血管最丰富的“热点”(“hot spot”)区,每例标本观察1张切片,计数5个高倍镜视野(×400)下微血管数值,计算平均值作为该例切片的MVD值。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析,不同组间EphA2、ephrinA1表达水平的比较采用 $\chi^2$ 检验,CD105标记的微血管密度(MVD)组间比较采用近似 $t$ 检验,EphA2、MVD和ephrinA1之间相关性分析采用Pearson相关,不同组间生存期比较采用单因素生存分析Kaplan-Meier方法,并经Log rank检验;多因素预后分析采用Cox模型。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 EphA2、ephrinA1和CD105-MVD的表达及其与脑星形细胞瘤临床病理特征的关系

EphA2、ephrinA1、CD105蛋白阳性染色主要定位于细胞质和细胞膜,呈棕黄色或棕褐色颗粒,核不着色,见图1~3。星形细胞瘤组织内微血管内皮细胞尚存在少量EphA2的表达。它们的表达与患者性别、年龄及胶质瘤位置无明显相关性( $P > 0.05$ ),与星形细胞瘤病理分级明显相关( $P < 0.05$ ),见表1。其中EphA2在星形细胞瘤的阳性表达率(51/55)明显高于正常脑组织,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );且随着星形细胞瘤恶性程度增加,表达逐渐增强,高级别星形细胞瘤组(III~IV)中EphA2、CD105-MVD两者表达显著高于低级别组(I~II级),差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表2、图1。ephrinA1则具有相反的趋势,在正常组织中呈阳性表达,在大多数星形细胞瘤中呈阴性或弱阳性(+)表达且恶性程度越高,表达水平越低,见表2、图2。CD105-MVD在脑星形细胞瘤组表达均值(34.26±12.61)明显高于正常脑组织组(2.75±1.28),差异有统计学意义( $P < 0.01$ );且高级别星形细胞瘤组CD105-MVD的表达值(38.46

表1 星形胶质细胞瘤标本EphA2和ephrinA1免疫组织化学染色评分与临床病理学特征的关系

Table1 Relationship of EphA2 and ephrinA1 IHC scores and clinicopathologic parameters

Parameters	n	EphA2				P	ephrinA1				P
		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
Gender						0.716					0.617
Male	41	10	8	10	13		23	8	6	4	
Female	29	6	7	8	8		18	5	4	2	
Age(years)						0.863					0.451
<30	30	6	7	8	9		17	8	3	2	
30~50	31	8	4	7	12		17	6	5	3	
≥50	9	2	3	3	1		7	1	1	0	
Position						0.961					0.844
Supratentorium	61	14	13	15	19		36	12	9	4	
Subtentorium	9	2	2	2	3		5	2	1	1	
Pathological grades and tissue typing						0.002					0.001
0 (normal)	15	15	0	0	0		0	0	4	11	
I	2	2	0	0	0		0	0	1	1	
Limitation astrocytomas	2	2	0	0	0		0	0	1	1	
II	10	1	3	5	1		2	3	2	3	
Diffuse astrocytomas	10	1	3	5	1		2	3	2	3	
III	23	1	7	5	10		12	6	4	1	
Anaplastic astrocytomas	21	1	6	4	10		11	6	3	1	
Anaplastic oligoastrocytomas	2	0	1	1	0		1	0	1	0	
IV	20	0	2	6	12		17	2	1	0	
Glioblastoma multiforme(GBM)	20	0	2	6	12		17	2	1	0	

±10.14) 明显高于低级别星形细胞瘤组 (16.75±2.99), 差异有统计学意义 (P<0.01), 见表2、图3。当EphA2阳性表达及ephrinA1阴性表达增强时, 星形细胞瘤组织的CD105-MVD值也逐渐增加, CD105-MVD在EphA2表达阳性的星形细胞瘤组织中表达均值 (35.72±11.97) 明显高于EphA2表达阴性的星形细胞瘤组 (17.60±6.58), 差异显著 (P<0.01); 但CD105-MVD在ephrinA1表达阳性的星形细胞瘤组表达均值 (25.80±8.93) 却明显低于ephrinA1表达阴性的星形细胞瘤组 (39.19±10.20), 差异有统计学意义 (P<0.05)。

2.2 EphA2、ephrinA1和CD105-MVD表达的相关性

EphA2表达与CD105-MVD呈显著正相关 (r=0.713, P<0.05), ephrinA1表达与CD105-MVD呈显著负相关 (r=-0.772, P<0.05), EphA2的表达与ephrinA1的表达呈显著负相关 (r=-0.912, P<0.05)。

2.3 EphA2、ephrinA1和CD105-MVD与脑星形细

胞瘤预后的关系

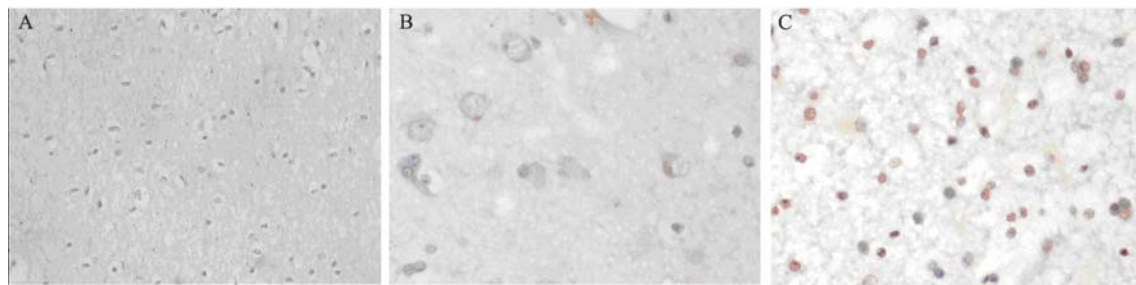
在55例星形细胞瘤标本中, EphA2、ephrinA1均阳性25例, EphA2阳性、ephrinA1阴性26例, EphA2阴性、ephrinA1阳性2例, EphA2、ephrinA1均阴性2例。按照星形细胞瘤标本中EphA2、ephrinA1的阴性阳性表达和CD105-MVD的高低表达 (以均值34.26为界, 分为低表达组L-CD105-MVD (≤34.26)和高表达组H-CD105-MVD (>34.26) 分别进行Kaplan-Meier生存分析, 见图4, 并对星形细胞瘤患者随访资料进行单因素Log rank检验, 发现EphA2阳性ephrinA1阴性CD105-MVD高表达的星形细胞瘤患者较三者均阳性或三者均阴性或EphA2阴性ephrinA1阳性、CD105-MVD低表达的患者生存期明显缩短。表明EphA2、ephrinA1和CD105-MVD均是影响星形细胞瘤预后的因素, 且具有重要的预后意义。多因素Cox风险模型分析也显示EphA2、

表2 EphA2、ephrinA1和CD105-MVD在正常脑组织及星形细胞瘤组织中的表达

Table2 Expressions of EphA2, ephrinA1 and CD105-MVD in astrocytomas and normal brain tissues by immunohistochemistry

Groups	n	EphA2				χ <sup>2</sup>	P	ephrinA1				χ <sup>2</sup>	P	CD105-MVD	t(t)	P
		-	+	++	+++			-	+	++	+++					
Normal brain tissues	15	15	0	0	0		0	0	4	11			2.75±1.28			
Astrocytomas	55	4	12	16	23	37.508*	<0.01*	31	11	8	5	20.317*	<0.01*	34.26±12.61	-18.93*	<0.01*
Low grades (I, II)	12	3	3	5	1			2	3	3	4			16.75±2.99		
High grades (III, IV)	43	1	9	11	22	7.652#	<0.05#	29	8	5	1	10.521#	<0.05#	38.46±10.14	-12.97#	<0.01#

Notes: \* :compared with normal brain tissues and astrocytomas; #:compared with low grades and high grades astrocytomas

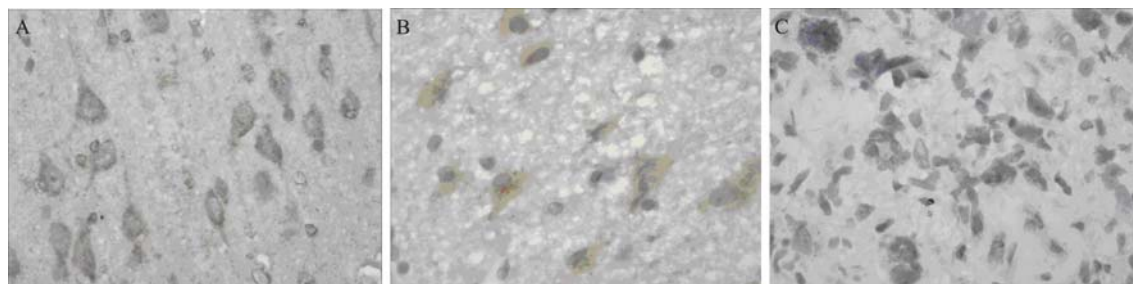


A:normal brain tissue;B:low-grade astrocytomas(grade II); C:high-grade glioblastoma multiforme(GBM)(grade IV)

With the increased astrocytomas grades, EphA2 expression was increased, and EphA2 expression was higher in high-grade astrocytomas than that in low-grade astrocytomas

图1 EphA2在正常脑组织及星形细胞瘤中的表达(SP ×400)

Figure1 EphA2 expression in normal brain tissues and astrocytomas by immunohistochemistry(SP ×400)

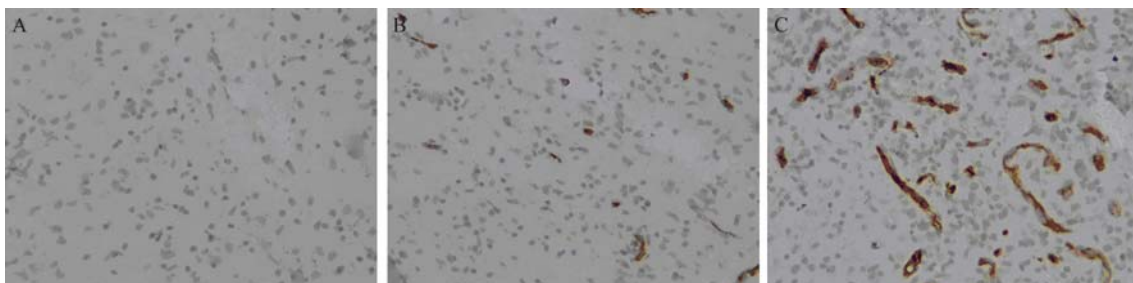


A:normal brain tissue; B:low-grade astrocytomas(grade II); C:high-grade GBM(grade IV)

With the increased astrocytomas grades, ephrinA1 expression was decreased, ephrinA1 expression was higher in low-grade astrocytomas than that in high-grade astrocytomas

图2 ephrinA1在正常脑组织及星形细胞瘤组织中的表达(SP ×400)

Figure2 ephrinA1 expression in normal brain tissues and astrocytomas by immunohistochemistry(SP ×400)

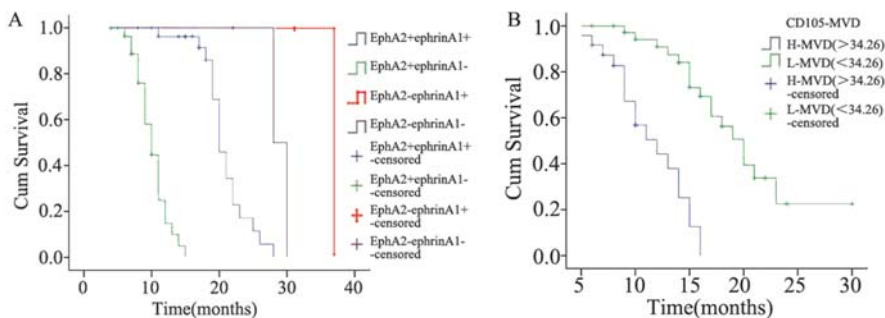


A:normal brain tissue; B:low-grade astrocytomas(grade II); C:high-grade GBM(grade IV)

With the increased astrocytomas grades, CD105 expression was increased, CD105 expression was higher in high-grade astrocytomas than that in low-grade astrocytomas.

图3 CD105在正常脑组织及星形细胞瘤组织中的表达(SP ×400)

Figure3 CD105 expression in normal brain tissues and astrocytomas by immunohistochemistry(SP ×400)



A:Kaplan-Meier survival curves of patients with positive and negative EphA2-ephrinA1 expressions;B:Kaplan-Meier survival curves of patients with low and high CD105-MVD expressions

图4 55例星形细胞瘤患者Kaplan-Meier生存曲线

Figure4 Kaplan-Meier survival curves of 55 Human Astrocytoma patients

CD105-MVD和ephrinA1都是风险因子, EphA2 (1.981) 和CD105-MVD(0.965)的回归参数均为正值, 说明其表达越高, 生存期越短; ephrinA1的回归参数为负值(-1.114), 说明其表达越高, 生存期越长。EphA2阳性表达、CD105-MVD值增高、ephrinA1阴性表达均提示星形细胞瘤患者死亡的风险增加, 其中EphA2的相对危险度最高为5.861 ( $P=0.012$ ), 说明EphA2阳性表达的患者死亡的风险为阴性表达患者的5.861倍, CD105-MVD的相对危险度次之为2.625 ( $P=0.021$ ), ephrinA1的相对危险度最小为0.328 ( $P=0.028$ )。

### 3 讨论

脑胶质瘤(gliomas)是颅内最常见的原发性神经上皮恶性肿瘤, 占脑肿瘤的30%~60%, 其中星形细胞起源的胶质瘤最多见, 由于胶质瘤细胞的侵袭性生长, 即便是采用手术、化疗、放疗等综合治疗措施, 患者的平均生存期也仅为12~15月。

#### 3.1 EphA2- ephrinA1在星形细胞瘤中可能的作用

研究显示EphA2在脑胶质瘤、肾细胞癌等<sup>[4-6]</sup>多种恶性肿瘤中均高表达。而ephrinA1可高表达于结肠癌、胃癌、肝癌、肾癌及前列腺癌等<sup>[6]</sup>多种恶性肿瘤, 但也有报道ephrinA1在大多数乳腺癌细胞中呈低水平表达<sup>[7]</sup>。本实验证实星形细胞瘤中EphA2的表达与ephrinA1的表达呈显著负相关, ephrinA1低表达时, EphA2则过表达; 相反, ephrinA1高表达时, EphA2则呈低表达。实验中发现星形细胞瘤组织内微血管内皮细胞也存在少量EphA2的表达, 说明EphA2可能参与脑星形细胞瘤血管的生成。本研究证实CD105-MVD在脑星形细胞瘤中表达明显高于正常脑组织, EphA2表达与CD105-MVD呈显著正相关, ephrinA1表达与CD105-MVD呈显著负相关, 即随着EphA2阳性表达强度增加及ephrinA1阴性表达强度增加, 星形细胞瘤组织的CD105-MVD也逐渐增加, 这可能是由于星形细胞瘤大量新生血管形成并促进了星形细胞瘤细胞的侵袭性改变和失控性增殖。笔者认为EphA2- ephrinA1不仅可能与星形细胞瘤细胞恶性程度及侵袭性有关, 而且还与血管生成有关, EphA2的过表达与ephrinA1的缺陷表达可能协同参与星形细胞瘤血管生成。

#### 3.2 EphA2- ephrinA1、CD105-MVD与星形细胞瘤患者预后可能的关系

通过随访发现EphA2、CD105-MVD阳性、ephrinA1阴性的星形细胞瘤患者较三者均阳性或三

者均阴性或EphA2、CD105-MVD阴性ephrinA1阳性的患者生存期明显缩短, 说明EphA2、CD105-MVD高表达、ephrinA1低表达与高级别星形细胞瘤和不良预后密切相关。这与COX模型多因素预后分析结论“EphA2、CD105-MVD和 ephrinA1均是重要的恶性脑星形细胞瘤预后相关风险因子, 均具有重要的预后意义”相一致。李侠等<sup>[8]</sup>针对90例星形胶质瘤的回顾性研究证实EphA2表达水平与肿瘤病理分级和细胞增殖呈正相关, 与细胞凋亡呈负相关, 强烈提示EphA2是重要的脑胶质瘤预后相关因子。EphA2也可作为预测肾细胞癌、乳腺癌等<sup>[9-10]</sup>患者生存率、复发及预后的一个重要因素。Wang等<sup>[4]</sup>对32例GBM进行长期随访, 发现EphA2的高表达对预测GBM患者总体生存有价值, 而对预测胶质瘤复发没有意义。而Li等<sup>[5]</sup>研究发现: 恶性脑胶质瘤患者中EphA2呈阴性或弱阳性表达者生存期显著长于EphA2呈强阳性或阳性表达的患者, 认为EphA2对于预测恶性胶质瘤患者总体生存期和肿瘤复发均有意义。本研究也发现EphA2阳性表达和高表达组患者的生存率明显低于阴性表达和低表达组, 与Li等<sup>[5]</sup>的结果相一致。

尽管EphA2对于恶性脑星形细胞瘤患者的预后评估有显著价值, 但在本组病例中也发现少部分EphA2呈阳性表达的病例预后却较好, 提示依靠EphA2单因素预测患者预后并不完善。ephrinA1作为EphA2的主要配体, 可通过调控EphA2的表达诱导肿瘤恶性表型<sup>[11]</sup>。Li等<sup>[5]</sup>研究结果显示ephrinA1呈不同水平表达的患者总生存期和无进展生存期差异无统计学意义, 认为ephrinA1并非恶性脑胶质瘤预后的相关因子, 而本研究Kaplan-Meier生存分析及Log rank检验显示ephrinA1阳性表达患者的生存率明显高于阴性表达组, Cox风险模型生存分析显示ephrinA1是胶质瘤风险因子, 其表达越低, 生存期越短, 具有预后意义, 这与Li等<sup>[5]</sup>的结果显著不同。本组星形细胞瘤标本呈EphA2阳性、ephrinA1阴性表达模式的患者预后显著差于标本呈EphA2、ephrinA1其他表达模式的患者, 笔者认为将EphA2和ephrinA1作为共同指标用于评估恶性脑星形细胞瘤患者的预后更有意义。相关研究<sup>[12]</sup>也充分显示EphA2和ephrinA1相互作用、共同影响肿瘤生物学特性, 并证实ephrinA1和EphA2可作为宫颈癌、卵巢癌等恶性肿瘤的共同预后判断指标。

MVD是目前公认的最能反映血管形成能力、作用最直接的因子。大多数研究认为高表达的MVD值提示肿瘤更易于发生转移, 是预后不佳的

指标。研究表明CD105仅在处于增殖状态的肿瘤组织血管内皮细胞上强表达,在新生血管生成中是必需的,是血管内皮细胞增殖的理想标志之一<sup>[13]</sup>。因此本实验采用CD105标记MVD值。生存分析显示,MVD是星形细胞瘤风险因子,其表达越高,生存期越短,MVD阳性表达和高表达组患者的生存率明显低于阴性表达和低表达组,其相对危险度仅次于EphA2,具有重要预后意义。张晓飞等<sup>[14]</sup>研究认为MVD具有很好的指示预后能力,可以作为非小细胞肺癌及食管癌的独立预后因子。朱燕等<sup>[15]</sup>也报道MVD值与肿瘤的分期、增殖转移、生存期显著相关,可以作为独立的预后指标,而且本研究中EphA2阳性表达组的MVD值明显高于阴性表达组;ephrinA1阴性表达组的MVD值明显高于阳性表达组,说明EphA2高表达及ephrinA1低表达的胶质瘤中,血管生成更为活跃。

因此,EphA2、MVD和 ephrinA1均是重要的恶性脑胶质瘤预后相关风险因子,EphA2阳性表达、MVD值增高、ephrinA1阴性表达均将提示胶质瘤死亡的风险增加,均具有重要的预后意义。同时检测EphA2、MVD和ephrinA1的表达对于评估患者预后和指导术后放、化疗方案的选择具有重要意义,可能为胶质瘤的个体化治疗指明新的出路。

#### 参考文献:

[1] Korkolopoulou P,Patsouris E,Kavantzias N, *et al.* Prognostic implications of microvessel morphometry in diffuse astrocytic neoplasms[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*,2002,28(1):57-66.

[2] Merritt WM, Kamat AA, Hwang JY, *et al.* Clinical and biological impact of EphA2 overexpression and angiogenesis in endometrial cancer[J]. *Cancer Biol Ther*,2011,10(12):1306-14.

[3] Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density with in breast carcinoma and other solid tumors[J]. *Breast Cancer Res Treat*,1995,36(2):169-80.

[4] Wang LF, Fokas E, Bieker M, *et al.* Increased expression of EphA2 correlates with adverse outcome in primary and recurrent glioblastoma multiforme patients[J]. *Oncol Rep*, 2008,19(1):151-6.

[5] Li X, Wang L, Gu JW, *et al.* Up-regulation of EphA2 and down regulation of EphrinA1 are associated with the aggressive phenotype and poor prognosis of malignant glioma[J]. *Tumour Biol*,2010,31(5):477-88.

[6] Xu JS, Zhang JX, Geng TH, *et al.* Expression of EphA2 and ephrinA1 in human renal cell carcinoma and its relationship with angiogenesis[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2009,

31(6):438-41.[徐金升,张俊霞,耿同会,等.肾癌中EphA2和EphrinA1的表达及其与微血管密度的关系[J]. *中华肿瘤杂志*,2009,31(6):438-41.]

[7] Wykosky J, Palma E, Gibo DM, *et al.* Soluble monomeric EphrinA1 is released from tumor cells and is a functional ligand for the EphA2 receptor[J]. *Oncogene*,2008, 27(58):7260-73.

[8] Li X,Li AM,Wang L, *et al.* Relationship of EphA2 gene expression with pathologic grade proliferation and apoptosis of brain astrocytic tumors[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2008,24(11):818-21.[李侠,李安民,王莉,等.EphA2基因在脑星形胶质细胞瘤的表达[J]. *中华神经外科杂志*,2008,24(11): 818- 21.]

[9] Herrem CJ, Tatsumi T, Olson KS, *et al.* Expression of EphA2 is prognostic of disease-free interval and overall survival in surgically treated patients with renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*,2005,11 (1):226-31.

[10] Wang D,Qi FJ. Expression of EphA2 and E-cadherin in breast cancer and their relationship with prognosis[J]. *Zhongguo Zu Zhi Hua Xue Yu Xi Bao Hua Xue Za Zhi*,2010,19(1):66-71.[王丹,齐凤杰. EphA2和E-cadherin在乳腺癌中的表达及其与患者预后的关系[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,2010,19(1):66-71.]

[11] Fang YW, Qiu WN, Geng SM, *et al.* Correlation of both EphA2-ephrinA1 and tumorigenesis and targeted therapy potency[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*,2012,39(6):750-3. [方艳伟,邱文娜,耿少梅,等.EphA2-ephrinA1与恶性肿瘤发生的关系及靶向治疗潜能探讨[J]. *肿瘤防治研究*,2012,39(6):750-3.]

[12] Wu D,Li SS,Qiao YH, *et al.* Expressions of EphA2 gene in squamous cell cervical carcinoma and effect on prognoses[J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban)*, 2004,39(3):381-5. [吴丹,李珊珊,乔玉环,等.宫颈鳞癌组织中EphA2基因的表达[J]. *郑州大学学报(医学版)*,2004,39(3):381-5.]

[13] Wang YF,Ding YL,Shi GS, *et al.* Expression and correlation of TGF- $\beta$ 1 and CD105 in glioma tissues[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2007,34(12):932-4,987.[王艳芬,丁永玲,施公胜,等. 脑胶质瘤组织中TGF- $\beta$ 1和CD105蛋白表达及其相关性[J]. *肿瘤防治研究*,2007,34(12):932-4,987.]

[14] Zhang XF,Liu YM,Liu LQ, *et al.* The Detective Significance of Microvascular Density in Non-Small-Cell Lung Cancer and Esophageal Carcinoma[J]. *Zhong Liu Ji Chu Yu Lin Chuang*, 2011,24(2):109-11.[张晓飞,刘艳梅,刘立群,等. 非小细胞肺癌和食管癌微血管密度的检测意义[J]. *肿瘤基础与临床*,2011,24(2):109-11.]

[15] Zhu Y,Yang QC,Liu HB, *et al.* Expression and significance of HIF-1 $\alpha$  and CD105 in cervix carcinoma tissues[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*,2008,37(4):264-5.[朱燕,杨其昌,刘宏斌,等.人缺氧诱导因子1 $\alpha$ 与CD105在宫颈癌中的表达及意义[J]. *中华病理学杂志*,2008,37(4):264-5.]

[编辑:刘红武;校对:安凤]