

- tion of atrial fibrillation during mitral-valve surgery [J]. *N Engl J Med.* 2015, 372(15): 1399-1409. [9] Zhang Y, Zhu L. Surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol Heart Vessel*, 2014, 9(4): 7-11.
- [9] ZHANG Y, ZHU L. Surgical ablation of atrial fibrillation [J]. *IJC Heart & Vessels*, 2014, 9(4): 7-11.
- [10] ABU-EL-HAIJA B, GIUDICI MC. Predictors of long-term maintenance of normal sinus rhythm after successful electrical cardioversion [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(6): 381-385.
- [11] CAMELI M, INCAMPO E, MONDILLO S. Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2017, 17: 17-22.
- [12] SABRY AM, HAE M, ABO ETH, et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation after mitral valve replacement [J]. *Egypt Heart J*, 2017, 69(4): 281-288.
- [13] WANG Y, XU P, ZHANG C, et al. LncRNA NRON alleviates atrial fibrosis via promoting NFATc3 phosphorylation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 457(1/2): 169-177.
- [14] 曹勇, 邓元子, 何勇, 等. 瓣膜置换同期行双极射频消融治疗合并房颤133例疗效分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(24): 4502-4504. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.24.042.
- [15] TAKAHASHI S, SUEDA T. Development of the Maze procedure and the contribution of Japanese surgeons [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(3): 144-152.
- [16] CHEN L, XIAO Y, MA R, et al. Bipolar radiofrequency ablation is useful for treating atrial fibrillation combined with heart valve diseases [J]. *BMC Surg*, 2014, 14: 32.
- [17] KIM WK, KIM HJ, KIM JB, et al. Concomitant ablation of atrial fibrillation in rheumatic mitral valve surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(4): 1519-1528. e5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.023.
- [18] ZHU XL, LI Q, LI Y, et al. Analysis of bipolar radiofrequency ablation in treatment of atrial fibrillation associated with rheumatic heart disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151248. DOI: 10.1371/journal.pone.0151248.

(收稿日期: 2019-06-25, 修回日期: 2019-07-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.028

◇ 临床医学 ◇

血管内皮生长因子和性别决定区 Y 框蛋白 2 在胃癌中的表达及与预后的关系

赵璐, 杜小明

作者单位: 皖北煤电集团总医院(蚌埠医学院第三附属医院)肿瘤一科, 安徽宿州 234000

基金项目: 蚌埠医学院自然科学基金(BYKY17190)

摘要: **目的** 探讨血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)在胃癌组织中的表达及其与临床病理和预后的意义。**方法** 收集 2012 年 3 月至 2017 年 12 月皖北煤电集团总医院病理科存档的胃癌手术标本 40 例, 应用免疫组化检测 40 例胃癌和 32 例癌旁组织中 VEGF 和 SOX2 的表达情况, 观察胃癌病人 VEGF 和 SOX2 的表达情况并分析与不同病理特征和生存的相关性。**结果** ①胃癌组织中 VEGF 与 SOX2 的表达率分别为 70.0% 及 65.0%, 癌旁组织中分别是 46.4% 及 37.5%, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。②VEGF 的高表达与胃癌病人低分化、局部更深浸润、出现淋巴结转移及高临床分期有关($P < 0.05$), SOX2 的高表达与胃癌病人出现淋巴结转移及高临床分期有关($P < 0.05$)。③Spearman 相关性分析发现, 在胃癌中 VEGF 的表达与 SOX2 的表达呈正相关关系($r = 0.375, P = 0.017$)。生存分析显示胃癌病人中 VEGF 及 SOX2 同时高表达与 VEGF 或 SOX2 单独高表达或不表达相比具有较差的预后($P < 0.05$)。**结论** VEGF 和 SOX2 的高表达水平可能促进胃癌的发生、发展和侵袭, 并且预示着病人有着更差的预后, 有望成为胃癌诊断、治疗和预后判断的一个靶标。

关键词: 胃肿瘤; 血管内皮生长因子类; 性别决定区 Y 框蛋白 2; 预后

Expression and prognostic significance of VEGF and SOX2 in gastric cancer

ZHAO Lu, DU Xiaoming

Author Affiliation: Department of Medical Oncology, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group (The Third Affiliated Hospital of Bengbu Medical College), Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To explore the expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and sex-determining region Y (SRY)-related HMG box 2 (SOX2) in gastric cancer as well as its clinicopathologic and prognostic significance. **Methods** Forty specimens of gastric cancer filed in the Department of Pathology, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group from

March 2012 to December 2017 were collected and the expressions of VEGF and SOX2 were detected in 40 cases of gastric cancer and 32 cases of para-carcinoma tissues. The expressions of VEGF and SOX2 in gastric cancer patients with various pathological characteristics and survival were observed and the correlation between them was analyzed. **Results** The expression rates of VEGF and SOX2 in gastric cancer tissues were 70.0% and 65.0%, respectively, and 46.4% and 37.5% in para-carcinoma tissue, respectively; differences were found statistically significant ($P < 0.05$). The high expression of VEGF was associated with low differentiation, deeper local invasion, lymph node metastasis and high TNM stage in patients with gastric cancer ($P < 0.05$), and the high expression of SOX2 was associated with lymph node metastasis and high TNM stage in patients with gastric cancer ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis found that the expression of VEGF in gastric cancer was positively correlated with SOX2 expression ($r = 0.375, P = 0.017$). Survival analysis showed that both high expressions of VEGF and SOX2 in patients with gastric cancer had a poorer prognosis compared with high expressions or non-expression of VEGF or SOX2 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** High VEGF and SOX2 expression levels may promote the formation, development and invasion of gastric cancer and indicate a poorer prognosis, which may become biomarkers for the diagnosis, treatment and prognostic evaluation of gastric cancer.

Key words: Stomach neoplasms; Vascular endothelial growth factors; Sex-determining region Y-box 2; Prognosis

胃癌是全球发病率及死亡率较高的消化系统恶性肿瘤^[1],其中有约30%的病例发生在中国,而且中国每年有约10万人死于胃癌^[2]。虽然D2根治性手术及术后辅助化疗显著提高了胃癌病人的5年生存率,但是对于局部晚期胃癌以及出现复发转移后的胃癌,当前的内科治疗疗效尚不理想。胃癌是一种异质性恶性肿瘤,这是其在相同临床分期病人中预后不同以及对标准治疗反应不同的主要原因,而基因组的复杂性和异质性是决定临床预后的肿瘤表型特征的根本原因^[3]。因此,了解胃癌的分子和遗传特征对胃癌的有效和个性化管理至关重要。文献显示肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的自我更新及异常分化在恶性肿瘤的演变过程中扮演决定性角色,并且肿瘤干细胞在肿瘤的发生发展、转移及耐药等方面起重要作用^[4-5]。肿瘤干细胞的自我更新及分化可以通过内在通路及来自肿瘤微环境的细胞因子调节,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及性别决定区Y框蛋白2(SOX2, sex-determining region Y-box 2, SOX2)等。与大家熟知的胃癌治疗靶点人表皮生长因子受体-2(HER-2)相比,VEGF与胃癌的研究近期才逐渐被报道,贝伐珠单抗和阿帕替尼联合化疗可能提升治疗疗效,但优势甚微^[6-8],而近期有研究显示SOX2是胃癌预后独立因子^[9]。因此,对于肿瘤靶向治疗,研究这些调节CSCs的细胞因子则具有重要的意义。目前在肿瘤组织中同时检测VEGF及SOX2的表达及其与临床病理特征及病人预后的关系研究较少,而在胃癌中两者的研究更是没有。本研究同时检测VEGF及SOX2的蛋白表达水平及与临床病理特征和胃癌病人预后的关联,为后期研究VEGF及SOX2对胃癌病人预后起到的作用提供初步实验基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年3月至2017年12月皖北煤电集团总医院理科存档的胃癌手术标本40例。术前未接受放、化疗,临床病历资料完整。年龄范围为42~70岁,中位年龄58岁。男28例,女12例。根据第七版UICC/AJCC胃癌分期标准,临床分期为I~II期16例,III~IV期24例。依据2016年WHO诊断标准,病例分级为高分化9例,中分化12例,低分化19例。肿瘤侵犯固有肌层及以上18例,肿瘤侵犯浆膜层及以下共22例。有淋巴结转移者23例,无淋巴结转移者17例。40例病例均获得随访资料,随访时间12~60个月,癌旁组织32例,取自胃癌切除或胃镜活检病人。

1.2 试剂 兔抗人单克隆VEGF抗体(NeoMarkers公司,工作液稀释度1:75),SOX2兔抗人多克隆抗体(NeoMarkers公司,工作液稀释度1:75),中性甲醛固定液、乙醇、二甲苯、枸橼酸盐、Z中性树胶及过氧化氢均为国产产品,EnVision试剂盒购自于丹麦Dako公司,DAB显色液均由实验人员自行配制,购自上海睿铂赛生物科技有限公司的Envision试剂盒(DAB + CHROMOGEN C试剂液和SUBSTRATE BUFFER B试剂液),按1:100的稀释度配置DAB显色溶液。

1.3 实验方法 免疫组织化学采用EnVision法。(1)首先标记切片;(2)然后放入65℃烤箱,将烤好的切片依次轻放入二甲苯I、II、III溶液中;(3)然后将脱蜡后的切片按顺序浸入装有梯度乙醇溶液的液缸中;(4)采用微波修复方法,将切片放入微波炉中高火加热15 min;(5)将修复完的切片浸入新配制的3%甲醇双氧水溶液中;(6)切片用PBS缓冲液震洗三次,将切片放入双氧水中,室温下孵育10 min;(7)每张切片滴加已稀释至最佳工作浓度的一

抗各 160 μ L, 然后 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜; (8) 次日每张切片均滴加二抗各 160 μ L, 放入 37 $^{\circ}$ C 恒温箱, 孵育 30 min; (9) 每张切片的组织部位滴加 DAB 显色液 100 μ L, 显微镜下观察组织显色情况, 显色完成后迅速用自来水冲洗; (10) 切片放入苏木素染液缸中复染, 盐酸乙醇浸洗, 再放入乙醇中脱水, 最后放入二甲苯中, 取出后中性树胶封片。

1.4 结果判定 VEGF 主要定位于细胞质, 少数伴细胞核着色; SOX2 主要定位于细胞核, 部分伴有胞质及胞膜着色, 染色阳性结果判断标准如下^[10-11]: (1) 阳性细胞率: < 5% 计 0 分, 6% ~ 25% 计 1 分, 26 ~ 50% 计 2 分, 51% ~ 75% 计 3 分, > 75% 计 4 分; (2) 染色强度: 无色计 0 分, 浅黄色计 1 分, 棕黄色计 2 分, 棕褐色计 3 分。由两项积分相加进行评分, 两者乘积 < 2 分为阴性表达(-), > 2 分为阳性表达(+)

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验(当所有例数 ≥ 5 时, 用 Pearson χ^2 检验, 若所得 $P \approx 0.05$ 时, 用 Fisher 精确检验, 当 1 \leq 例数 < 5 时, 用连续校正 χ^2 检验), 两种蛋白之间的相关性检验采用 Spearman 秩相关分析, 生存分析应用 Kaplan-Meier 法, 用 Long-rank 检验进行多组比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VEGF 和 SOX2 在胃癌组织和胃癌旁正常组织中的表达 如图 1 所示, VEGF 蛋白多定位于胃癌细胞的细胞质, 少数定位于细胞膜, SOX2 蛋白多数定位于胃癌细胞的细胞核, VEGF 和 SOX2 在胃癌组织中的表达率分别为 70.0%(28/40) 和 65.0%(26/40), 与癌旁正常组织相比, 二者表达差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 胃癌手术标本 40 例中胃癌组织与癌旁正常组织血管内皮生长因子(VEGF)及性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)表达比较

组织类型	例数	VEGF/例		P值	SOX2/例		P值
		(+)	(-)		(+)	(-)	
肿瘤组织	40	28	12	0.01	26	14	0.02
正常组织	32	13	19		12	20	

2.2 VEGF 和 SOX2 的表达与胃癌临床病理参数的关系 在胃癌淋巴结转移(+)病人中, VEGF 和 SOX2 蛋白阳性表达显著高于无淋巴结转移(-)病人, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在胃癌分期 III ~ IV 期的病人中, VEGF 和 SOX2 蛋白阳性表达显著高于 I ~ II 期病人, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 在 T3 ~ 4 及低分化病人中, VEGF 蛋白阳性表达较 T1-2 及高分化病人显著上调, 差异有统计学意义($P < 0.05$),

而 SOX2 蛋白阳性表达则差异无统计学意义; 胃癌组织中, VEGF 和 SOX2 的阳性表达与病人的年龄性别未见明显关联(表 2)。

表 2 胃癌病人血管内皮生长因子(VEGF)及性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)表达与临床病理系数关系

临床病理参数	例数	VEGF		P值	SOX2		P值
		+	-		+	-	
年龄							
≤60岁	24	16	8	0.83	18	6	0.10
>60岁	16	12	4		8	8	
性别							
男	28	18	10	0.40	18	10	0.89
女	12	10	2		8	4	
分化程度							
高分化	9	3	6	0.01	5	4	0.79
中分化	12	8	4		8	4	
低分化	19	17	2		13	6	
浸润深度							
T1~2	18	9	9	0.03	10	8	0.26
T3~4	22	19	3		16	6	
淋巴结转移							
有	23	20	3	0.02	19	4	0.02
无	17	8	9		7	10	
临床分期							
I~II期	16	6	10	0.00	7	9	0.02
III~IV期	24	22	2		19	5	

2.3 胃癌组织中 VEGF 和 SOX2 的表达的相关性 在胃癌组织中, VEGF 与 SOX2 的表达呈正相关关系($r_s = 0.375, P = 0.017$), 见表 3。

2.4 VEGF 和 SOX2 的表达与胃癌病人预后的关系 生存分析结果显示, VEGF 阳性表达组中中位 OS(50% 的个体存活时间)为 28 个月(95%CI: 21 ~ 35 个月), 而 VEGF 阴性表达组中中位 OS 显著高于 VEGF 阳性表达组, 差异有统计学意义($P = 0.001$) (图 2A)。SOX2 阳性表达组中中位 OS 为 28 个月(95%CI: 22 个月 ~ 34 个月), 与阴性组者 40 个月(95%CI: 23 个月 ~ 57 个月)相比明显减少, 差异有统计学意义($P = 0.040$) (图 2B)。VEGF、SOX2 同时阳性表达组中中位 OS 为 28 个月(95%CI: 22 个月 ~ 34 个月), 与同时阴性表达者中位 OS 及 VEGF 或 SOX2 仅 1 种表达者中位 OS: 37 个月(95%CI: 21 个月 ~ 53 个月)相比减少明显, 差异有统计学意义($P = 0.010$) (图 2C)。

表 3 胃癌组织中血管内皮生长因子(VEGF)与性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)表达的相关性

SOX2	VEGF		r值	P值
	-	+		
-	9	8	0.375	0.017
+	4	19		

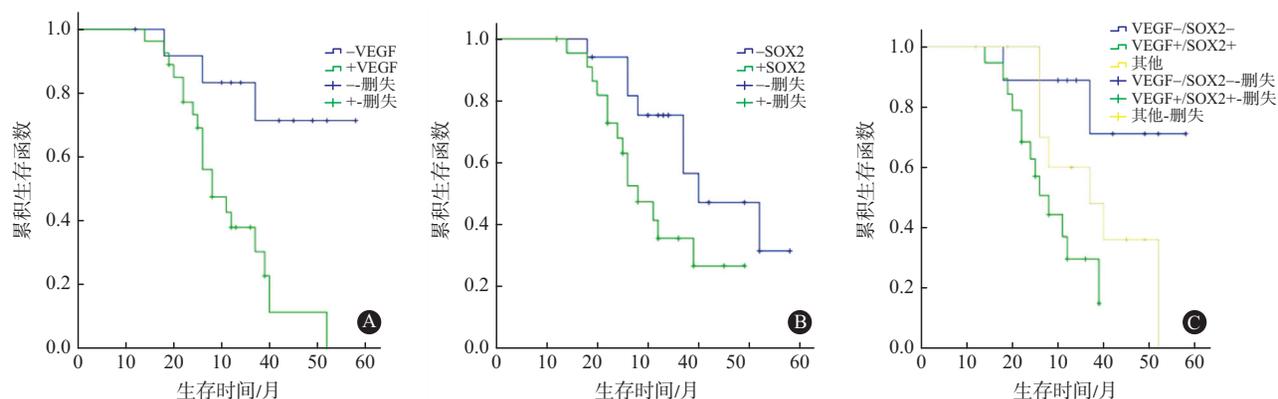


图2 血管内皮生长因子(VEGF)及性别决定区Y框蛋白2(SOX2)表达与胃癌病人生存预后关系:A为VEGF表达阳性和阴性与胃癌病人预后关系,B为SOX2表达阳性和阴性与胃癌病人预后关系,C为VEGF及SOX2两者不同表达状态下与胃癌病人预后关系

3 讨论

我国胃癌的总体5年生存率为30%~50%,其中一线治疗失败者对二线治疗如果始终有反应,则生存时间长于对二线化疗无反应者,但有接近40%的一线治疗后病情进展的病人对二线化疗无反应^[10]。所以近年来对胃癌新靶点药物的研究日渐增多,目前NCCN已推荐对于不可手术的局部晚期、复发或转移性胃/胃食管结合部腺癌病人,如HER-2过表达,曲妥珠单抗联合化疗可作为一线治疗^[11]。其他如EGF/EGFR、VEGF/VEGFR、ALK、MET和m-TOR等分子和信号通路被研究的最多。而其中VEGF不仅在肿瘤血管生成过程中起最关键的作用,而且还可以刺激包括造血干细胞、神经干细胞、内皮细胞等多种干细胞自我更新^[12]。新的研究显示在胶质瘤及皮肤癌中,VEGF可以维持CSCs的干细胞状态^[13]。SOX2基因位于3q26.33,编码317氨基酸转录因子,包含HMG域,可以调节胚胎干细胞的自我更新及分化,及维持体细胞向多潜能干细胞方向分化^[14],研究显示SOX2在乳腺癌、胃癌、肺癌及卵巢癌中的CSCs中高表达,并且可以维持CSCs的干细胞状态,提示SOX2在这些癌症的发生、发展过程中起重要作用^[15-17]。Zhao等^[18]和Kim等^[19]研究显示在肺癌细胞及乳腺癌细胞中,VEGF可以通过VEGFR-2/Stat3信号通路诱导SOX2从而抑制miR-452和驱动Slug,进而维持肿瘤干细胞的自我更新和转移,提示VEGF和SOX2可能在肺上皮及乳腺上皮的癌变过程中起关键角色。且本课题组研究结果显示VEGF及SOX2的高表达可能提示肺鳞癌病人有着较差的预后^[20]。而此次为了研究VEGF和SOX2对胃癌发生转移及预后的作用,本课题组观察了VEGF及SOX2在胃癌和癌旁正常组织的表达情况,并用统计学方法分析VEGF和SOX2蛋白的表达与临床参数的关系以及与胃癌病人预后的关联。

本研究结果表明VEGF在胃癌组织明显高表达,VEGF的高表达可能促进胃癌的淋巴结转移、出现更差的分化、更易出现血行转移及预示更晚的临床分期,生存分析回示VEGF预示着胃癌病人有着更差的预后。本研究结果与前期发表的VEGF和胃癌的研究结果相似,Chen等^[21]及Pang等^[22]的研究显示VEGF的表达与肿瘤大小、TNM分期、淋巴结转移呈显著正相关。生存分析显示,高VEGF表达与胃癌病人预后不良有显著相关性,且VEGF表达是胃癌病人总生存率的独立预后参数,甚至可能为胃癌的诊断提供了新的线索。近年来对CSCs的基础研究和转化研究进展迅速,研究表明SOX2表达测定可作为胃CSCs分离鉴定的标志物,但是SOX2表达与病理参数和病人生存的关系仍存在争议,早年间SOX2被报道为一种肿瘤抑制因子通过调节细胞周期蛋白D1、磷酸化Rb或p27水平从而抑制细胞生长,此外,SOX2已经被证明可以抑制迁移p21表达上调对胃癌的侵袭作用。但近年来越来越多的研究表明SOX2在胃癌的发生发展中起致癌基因的作用,抑制SOX2的表达可减少胃癌细胞的增殖、迁移和致瘤潜能,并破坏肿瘤干细胞样表型^[23-25]。这和我们的研究结果相似,SOX2在胃癌中的高表达,可能促进胃癌病人淋巴结转移及提示这些病人的临床分期较晚,且SOX2的高表达预示着这些病人有着更差的预后。

迄今,关于VEGF和SOX2在肿瘤中的研究较少,文献报道二者在肿瘤中联系可能由下列两种机制所致:(1)VEGF通过VEGF受体-2(VEGFR-2)/stat3介导的Myc和SOX2的上调促进乳腺癌和肺癌干细胞(CSC)的自我更新,VEGF高表达的肿瘤最有可能通过上调VEGF逃避抗血管生成药物,促使CSC自我更新,在治疗后重新增殖。(2)VEGFA诱导SOX2表达可促进EMT和肿瘤转移。在乳腺癌细胞

系和原发性肿瘤培养中, VEGFA 快速上调 SOX2 表达, 导致 SNAI2 诱导、EMT、侵袭转移增加。除了血管生成作用外, VEGFA 还上调 SOX2 来驱动干细胞扩增, 同时 miR-452 缺失和 Slug 上调, 为肿瘤干细胞获得转移潜能提供了一种新的机制^[18-19]。而我们的研究结果显示, 胃癌组织中 VEGF 与 SOX2 的表达呈正相关关系, 这一结果与上述报道细胞水平研究结果相一致, 并且生存分析显示 VEGF 和 SOX2 同时高表达的病人与仅一种表达或都不表达的病人相比生存时间明显降低, 而且单因素分析结果显示 VEGF 与 SOX2 的单独高表达提示这些胃癌预后较差。但是这一结果仍需要后期加大样本量和减少生存分析删失数目的研究来进一步验证。

综上所述, VEGF 和 SOX2 在胃癌的癌变进展演变中扮演重要角色, 同时可能存在着 VEGF-VEGFR-2/JAK2/STAT3-SOX2 这一信号轴, 做为胃癌后期靶向治疗研究方向。而且迄今为止, 抗 VEGF 在肿瘤靶向治疗中取得的成功有限, 考虑与抗血管生成药物导致肿瘤缺氧, 进而导致 VEGF 和 CSC 均上调相关。我们希望将 VEGF 与肿瘤的发生和转移潜能的获得联系起来的机制见解, 最终为 VEGF 通路靶向研究产生新的策略。

(本文图 1 见插图 4-4)

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] 程时磊, 张发斌, 李斌. 中国人群胃癌发病影响因素 meta 分析[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(12): 1775-1780.
- [3] CARRASCO-GARCIA E, ÁLVAREZ-SATTA M, GARCÍA-PUGA M, et al. Therapeutic relevance of SOX9 stem cell factor in gastric cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(2): 143-152.
- [4] YONG X, TANG B, XIAO YF, et al. Helicobacter pylori upregulates nanog and Oct4 via Wnt/ β -catenin signaling pathway to promote cancer stem cell-like properties in human gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 374(2): 292-303.
- [5] DESAI TJ, BROWNFIELD DG, KRASNOW MA. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer[J]. *Nature*, 2014, 507(7491): 190-194.
- [6] WÖLL E, THALER J, KEIL F, et al. Oxaliplatin/irinotecan/bevacizumab followed by docetaxel/bevacizumab in inoperable locally advanced or metastatic gastric cancer patients - AGMT-gastRIC-3[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10): 5553-5558.
- [7] ZHANG Y, HAN C, LI J, et al. Efficacy and safety for Apatinib treatment in advanced gastric cancer: a real world study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13208.
- [8] SZÁSZ AM, LÁNCZKY A, NAGY Á, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49322-49333.
- [9] YANG L, XU JF, KANG Q, et al. Predictive value of stemness factor sox2 in gastric cancer is associated with tumor location and stage[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169124. DOI: 10.1371/journal.pone.0169124.
- [10] YU G, HU N, WANG L, et al. Gastric microbiota features associated with cancer risk factors and clinical outcomes: a pilot study in gastric cardia cancer patients from Shanxi, China[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(1): 45-51.
- [11] AJANI JA, BENTREM DJ, BESH S, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(5): 531-546.
- [12] 刘红云, 贾冬梅, 王丰慧, 等. 脑膜瘤中 MMP-9、VEGF 表达及其与肿瘤血管新生及复发的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(10): 2158-2160.
- [13] BECK B, DRIESSENS G, GOOSSENS S, et al. A vascular niche and a VEGF-Nrp1 loop regulate the initiation and stemness of skin tumours[J]. *Nature*, 2011, 478(7369): 399-403.
- [14] WEINA K, UTIKAL J. SOX2 and cancer: current research and its implications in the clinic[J]. *Clin Transl Med*, 2014, 3(1): 19.
- [15] ZHANG JM, WEI K, JIANG M. OCT4 but not SOX2 expression correlates with worse prognosis in surgical patients with triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(4): 447-455.
- [16] 徐毅, 丁伟基, 李文鹏, 等. 干细胞转录因子 SOX2、OCT4 在不同分化程度胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(6): 415-422.
- [17] LUNDBERG IV, EDIN S, EKLÖF V, et al. SOX2 expression is associated with a cancer stem cell state and down-regulation of CDX2 in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 471. DOI: 10.1186/s12885-016-2509-5.
- [18] ZHAO D, PAN C, SUN J, et al. VEGF drives cancer-initiating stem cells through VEGFR-2/Stat3 signaling to upregulate Myc and Sox2[J]. *Oncogene*, 2015, 34(24): 3107-3119.
- [19] KIM M, JANG K, MILLER P, et al. VEGFA links self-renewal and metastasis by inducing Sox2 to repress miR-452, driving Slug[J]. *Oncogene*, 2017, 36(36): 5199-5211.
- [20] 赵璐, 宋永波, 张艳蓉, 等. 血管内皮生长因子和 SOX2 在肺鳞状细胞癌中的表达及其与预后的关系[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(23): 3880-3885.
- [21] CHEN J, TANG D, WANG S, et al. High expressions of galectin-1 and VEGF are associated with poor prognosis in gastric cancer patients[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2513-2519.
- [22] PANG L, WANG J, FAN Y, et al. Correlations of TNM staging and lymph node metastasis of gastric cancer with MRI features and VEGF expression[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(1): 53-59.
- [23] BASATI G, MOHAMMADPOUR H, EMAMI RAZAVI A. Association of high expression levels of SOX2, NANOG, and OCT4 in gastric cancer tumor tissues with progression and poor prognosis[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 51(9): 41-47.
- [24] YANG L, XU JF, KANG Q, et al. Predictive value of stemness factor sox2 in gastric cancer is associated with tumor location and stage[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169124. DOI: 10.1371/journal.pone.0169124.
- [25] 孙丹, 武洋, 辛彦. Sox2 和 Cdx2 基因编码蛋白在胃癌及其癌前病变中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(10): 1585-1591.

(收稿日期: 2019-02-10, 修回日期: 2019-11-13)