

· 论 著 ·

PSCA、VEGF 在皮肤基底细胞瘤中的表达及其相关性分析

吴一文, 王兰, 叶文正, 王珊珊, 方木平
武汉科技大学附属孝感医院皮肤科, 湖北 孝感 432000

摘要: **目的** 探讨前列腺干细胞抗原(PSCA)和血管内皮生长因子(VEGF)在皮肤基底细胞瘤组织中的表达及与临床病理参数的关系,以及 PSCA 和 VEGF 二者的相关性。**方法** 收集 2015 年 8 月至 2017 年 6 月进行手术治疗的 52 例石蜡包埋的皮肤基底细胞瘤(基底细胞瘤组织组)及其癌旁组织标本(癌旁组织组),另选取 47 例手术切除的无任何皮肤疾病或外伤瘢痕的正常皮肤组织作为对照组。利用实时定量聚合酶链式反应(real-time PCR)检测三组中 PSCA 和 VEGF mRNA 表达水平,免疫组织化学法检测 PSCA 和 VEGF 蛋白表达,分析 PSCA 和 VEGF 表达与临床病理特征的关系,Pearson 相关分析法分析 PSCA 和 VEGF 表达的相关性。**结果** Real-time PCR 检测结果显示,基底细胞瘤组织 PSCA 和 VEGF mRNA 相对表达水平较癌旁组织组和对照组均明显增加(P 均 <0.01),而癌旁组织组与对照组比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。免疫组织化学结果示,PSCA、VEGF 阳性反应产物主要表达于细胞质,细胞核也有部分表达,皮肤基底细胞瘤组织中 PSCA、VEGF 蛋白表达率均明显高于癌旁组织(P 均 <0.01),在对照组二者均不表达;PSCA、VEGF 蛋白表达率随着分化程度的降低而增加,随着病理分期的增加而增加($P < 0.05$, $P < 0.01$);淋巴结转移、浸润深度 T3 ~ T4 时 PSCA、VEGF 蛋白表达率高于无淋巴结转移、浸润深度 T1 ~ T2 时($P < 0.05$, $P < 0.01$)。Pearson 相关性分析结果显示,皮肤基底细胞瘤组织中 PSCA 与 VEGF mRNA 表达水平呈显著正相关($r = 0.829$, $P < 0.05$)。**结论** PSCA 和 VEGF 在皮肤基底细胞瘤组织中均高表达,二者呈正相关,可能参与癌细胞的增殖、转移过程。

关键词: 皮肤基底细胞瘤; 前列腺干细胞抗原; 血管内皮生长因子; 免疫组织化学

中图分类号: R 739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)07-0879-05

Expressions and correlation analysis of PSCA and VEGF in cutaneous basal cell tumor

WU Yi-wen, WANG Lan, YE Wen-zheng, WANG Shan-shan, FANG Mu-ping

Department of Dermatology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China

Corresponding author: FANG Mu-ping, E-mail: fmpfk@sina.com

Abstract: Objective To investigate the expressions of prostate stem cell antigen (PSCA) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in cutaneous basal cell tumor tissues and their associations with the clinicopathological parameters of cutaneous basal cell tumor, as well as the correlation between PSCA and VEGF. **Methods** From August 2015 to June 2017, fifty-two cases of paraffin-embedded tissue specimen of cutaneous basal cell tumors (basal cell tumors group) and their adjacent tissues (adjacent tissue group) were collected, and other 47 cases of normal skin tissues removed by surgery without any skin diseases or traumatic scars were served as control group. Real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was used to detect the expressions of PSCA and VEGF mRNA in skin basal cell carcinoma and adjacent tissues, immunohistochemistry was used to detect the expressions of PSCA and VEGF proteins, and the associations of PSCA and VEGF with clinicopathological features were analyzed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between PSCA and VEGF expressions. **Results** Real-time PCR showed that the relative expression levels of PSCA and VEGF mRNA in basal cell tumor tissues were significantly higher than those in adjacent tissue group and control group (all $P < 0.01$), however, there were no significant differences in those between adjacent tissue group and control group (all $P > 0.05$). Immunohistochemical results showed that the positive reaction products of PSCA and VEGF were mainly expressed

in cytoplasm and partly in nucleus. The expression rates of PSCA and VEGF proteins in skin basal cell tumor tissues were significantly higher than those in adjacent tissues (all $P < 0.01$), and there were no expressions of them in control group. The expression rates of PSCA and VEGF proteins increased with the decrease of tumor differentiation and increase of pathological stage ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and were significantly higher in lymph node metastasis and depth of invasion T3 – T4 than those in non-lymph node metastasis and depth of invasion T1 – T2 ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Pearson correlation analysis showed that PSCA was positively correlated with VEGF mRNA expression level ($r = 0.829$, $P < 0.05$).

Conclusion Both PSCA and VEGF are highly expressed in cutaneous basal cell tumor which are positively correlated and may be involved in the proliferation and metastasis of cancer cells.

Key words: Cutaneous basal cell tumor; Prostate stem cell antigen; Vascular endothelial growth factor; Immunohistochemistry

Fund program: Key Support Project of Health and Family Planning Commission of Hubei Province (WJ2017M238)

皮肤基底细胞瘤又称蚕蚀性溃疡,是皮肤科常见恶性肿瘤,占皮肤恶性肿瘤的 65% ~ 75%^[1]。大多数仅在局部呈浸润性生长,较少发生扩散,也有少部分侵袭眼部组织引起视力不可逆受损、侵袭鼻旁窦及颅内致死亡^[2]。其临床病理表现呈多样性,易误诊、漏诊。近年来有研究表明前列腺干细胞抗原(PSCA)和血管内皮生长因子(VEGF)在食管癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤组织中表达增强^[3],而二者在皮肤基底细胞瘤中的研究尚未见报道。本研究采用免疫组织化学(免疫组化)染色技术检测 PSCA、VEGF 在皮肤基底细胞瘤组织及其癌旁组织中的表达,并以人类正常皮肤组织作为对照,同时对二者的相关性进行分析,以期了解皮肤基底细胞瘤浸润和转移机制,探讨抑制肿瘤转移的方法与生物抑制剂治疗的可能,为皮肤基底细胞瘤诊断和治疗方法的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 8 月至 2017 年 6 月于武汉科技大学附属孝感医院皮肤科进行手术治疗,并经术后病理证实为皮肤基底细胞瘤的 52 例患者的癌组织石蜡标本为基底细胞瘤组织组,以距癌组织边缘 > 5 cm 的对应癌旁组织石蜡标本为癌旁组织组。52 例患者中男 31 例,女 21 例;年龄 49 ~ 70 (59.51 ± 8.17) 岁;按照国际抗癌联盟制定的分期标准^[45],皮肤基底细胞瘤分期为: I 期 10 例、II 期 8 例、III 期 19 例、IV 期 15 例;分化程度为:高分化 12 例、中分化 10 例、低分化 30 例。另选取 47 例手术切除的、无任何皮肤疾病、无外伤瘢痕的正常皮肤组织 47 例,制成石蜡标本作为对照组。收集皮肤基底细胞瘤患者的临

床病理资料,包括肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期、组织分化程度、浸润深度等。

1.2 纳入标准、排除标准 基底细胞瘤组和癌旁组织组纳入标准:(1)均经手术病理证实的皮肤基底细胞瘤患者的标本;(2)未进行化疗、放疗及激素治疗患者的标本;(3)病灶无明显坏死区的标本。排除标准:(1)自身免疫性疾病患者的标本;(2)具有明显炎症细胞浸润的癌旁组织标本;(3)合并其他恶性肿瘤患者的标本;(4)临床资料不完整患者的标本。本研究获得医院伦理委员会批准,所有研究对象同意采用其组织标本用于本研究,且签署知情同意书。

1.3 实时定量聚合酶链式反应(real-time PCR)检测 PSCA 和 VEGF mRNA 表达水平 采用 TRIzol 试剂分别提取皮肤基底细胞瘤组织、癌旁组织及正常对照组织的总 RNA,经逆转录获得 cDNA,以 β -actin 为内参,进行 real-time PCR 检测。反应条件为:95 °C 预变性 2 min,95 °C 变性 30 s,60 °C 退火 1 min,72 °C 延伸 30 s,总共进行 40 个循环。引物序列如表 1 所示。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 算法计算皮肤基底细胞瘤组织及癌旁组织 PSCA、VEGF mRNA 相对表达量。

1.4 免疫组化染色与结果判断 取石蜡包埋的皮肤基底细胞瘤组织、癌旁组织和对照组织进行切片,厚度 4 μ m,将其分别于二甲苯、无水乙醇、乙醇及 PBS 溶液中进行脱蜡处理,然后使用 3% 过氧化氢灭活内源性氧化酶后,取出切片并使用 PBS 溶液洗涤 3 次,每次 5 min。使用微波修复法对抗原进行修复,将切片置于 pH 6.0 的枸橼酸钠缓冲液中,微波加热至沸腾后进行冷却,重复操作一次后用 PBS 清洗。清洗后取出切片,封闭 10 min,加入一抗,4 °C 孵育 12 h。

表 1 引物序列

基因	上游引物	下游引物
β -actin	5'-GGA GCG AGA TCC CTC CAA AA-3'	5'-AGG CTG TTG TCA TAC TTC TC-3'
PSCA	5'-CTC AGT TCC TAC GCT TCG CA-3'	5'-GTC GAG GTC AGT GAA CAG CA-3'
VEGF	5'-ACG CGT CGA CAT GTC TCA GT-3'	5'-CGG GAT CCT CAT TCA GCA GA-3'

孵育后洗涤,加入二抗,4 ℃ 各孵育 20 min。孵育后再次洗涤,加入 DAB 显色液染色 5 min,之后经冲洗、复染、脱水、封片后置于光学显微镜下进行观察。从每个切片中选取 5 个高倍视野中随机挑选并对阳性染色细胞数量进行统计。(1)按细胞核的染色强度计分:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;(2)按阳性细胞所占的百分比计分:< 5% 为 0 分,5% ~ 25% 为 1 分,26% ~ 50% 为 2 分,51% ~ 75% 为 3 分,>75% 为 4 分。取上述两项结果的乘积:≤3 分为阴性表达,>3 分为阳性表达。

1.5 统计学分析 采用统计学软件 SPSS 17.0 对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较行方差分析及多重比较的 LSD-*t* 检验;计数资料用例(%)表示,采用四格表 χ^2 检验和行 × 列表 χ^2 检验;采用 Pearson 法进行相关性分析。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 PSCA、VEGF mRNA 相对表达量比较

Real-time PCR 检测结果示,基底细胞瘤组织 PSCA 和 VEGF mRNA 表达水平较癌旁组织组和对照组均明显增加,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.01),而癌旁组织组与对照组比较差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05)。见表 2。

2.2 皮肤基底细胞瘤组织及癌旁组织中 PSCA、VEGF 蛋白表达 免疫组化结果示,在皮肤基底细胞瘤组织及癌旁组织中 PSCA、VEGF 阳性反应产物主要表达于细胞质,细胞核也有部分表达(图 1);与癌旁组织相比,皮肤基底细胞瘤组织中 PSCA、VEGF 阳

性检出率均升高(*P* 均 < 0.01)。见表 3。在 47 例对照组皮肤组织中,均未见 PSCA、VEGF 阳性表达。

2.3 PSCA、VEGF 表达与皮肤基底细胞瘤患者临床参数的关系 PSCA、VEGF 在不同年龄、不同直径肿瘤中阳性表达率相当(*P* 均 > 0.05);PSCA、VEGF 阳性表达率随着分化程度的降低而增加、随着病理分期的增加而增加(*P* < 0.05, *P* < 0.01);有淋巴结转移、浸润深度为 T3 ~ T4 时 PSCA、VEGF 阳性表达率高于无淋巴结转移、浸润深度 T1 ~ T2 时(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 4。

2.4 皮肤基底细胞瘤组织中 PSCA、VEGF mRNA 表达的相关性 Pearson 线性相关性分析结果显示,在皮肤基底细胞瘤组织中 PSCA 与 VEGF mRNA 表达水平呈显著正相关(*r* = 0.829, *P* < 0.05)。见图 2。

表 2 三组 PSCA 和 VEGF mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PSCA	VEGF
对照组	52	1.05 ± 0.12	0.95 ± 0.32
癌旁组织组	52	1.10 ± 0.18	1.05 ± 0.35
基底细胞瘤组织组	47	2.87 ± 0.52 ^{ab}	2.35 ± 0.84 ^{ab}
<i>F</i> 值		142.040	99.822
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

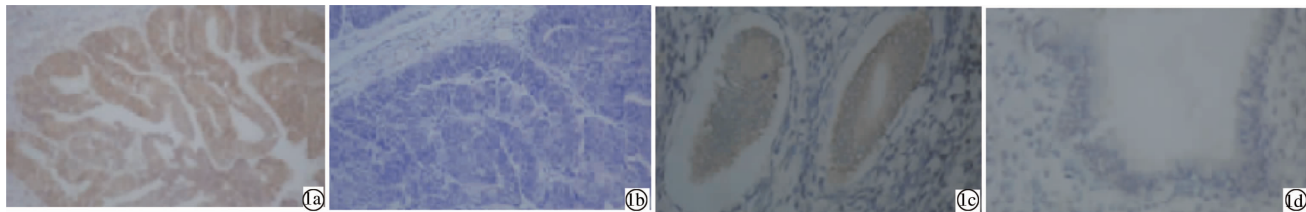
注:与对照组相比,^a*P* < 0.01;与癌旁组织组相比,^b*P* < 0.01。

表 3 皮肤基底细胞瘤组织及癌旁组织中 PSCA、VEGF 蛋白表达比较 [*n* = 52,例(%)]

组别	PSCA		VEGF	
	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组织组	10(19.23)	42(80.77)	8(15.38)	44(84.62)
基底细胞瘤组织组	38(73.08)	14(26.92)	35(67.31)	17(32.69)
χ^2 值	30.333		28.900	
<i>P</i> 值	0.000		0.000	

表 4 PSCA、VEGF 表达与皮肤基底细胞瘤患者临床参数的关系 (例)

临床病理特征	例数	PSCA		χ^2 值	<i>P</i> 值	VEGF		χ^2 值	<i>P</i> 值
		阴性(<i>n</i> = 14)	阳性(<i>n</i> = 38)			阴性(<i>n</i> = 17)	阳性(<i>n</i> = 35)		
年龄									
< 55 岁	23	5	18	0.563	0.453	7	16	0.100	0.757
≥ 55 岁	29	9	20			10	19		
肿瘤直径									
≤ 2 cm	22	7	15	0.464	0.496	8	14	0.234	0.629
> 2 cm	30	7	23			9	21		
淋巴结转移									
无	17	8	9	5.205	0.023	13	4	21.998	0.000
有	35	6	29			4	31		
临床分期									
I ~ II 期	18	8	10	4.296	0.038	12	6	14.441	0.000
III ~ IV 期	34	6	28			5	29		
分化程度									
高中分化	22	10	14	5.574	0.018	12	10	8.276	0.004
低分化	30	4	26			5	25		
浸润深度									
T1 ~ T2	21	10	11	7.670	0.006	12	9	9.570	0.002
T3 ~ T4	31	4	27			5	26		



注:1a:PSCA 阳性表达;1b:PSCA 阴性表达;1c:VEGF 阳性表达;1d:VEGF 阴性表达。

图 1 PSCA、VEGF 在皮肤基底细胞瘤组织中的表达(免疫组化染色, ×200)

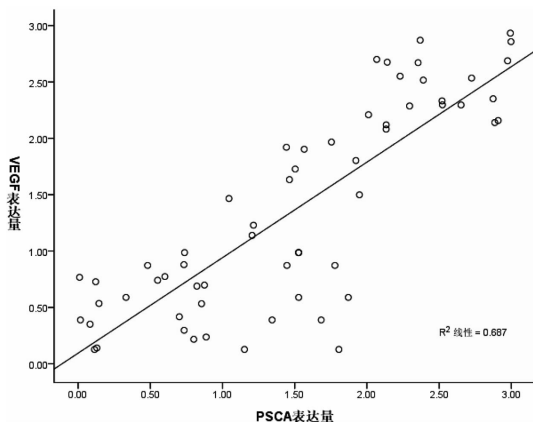


图 2 PSCA mRNA 与 VEGF mRNA 表达水平的相关性

3 讨论

皮肤基底细胞瘤是皮肤癌中最常见的类型,发病率近几年持续升高,长期日晒、大剂量 X 线照射、烧伤、瘢痕、砷剂等促进了此疾病的发生、发展。然而,到目前为止,基底细胞瘤的分子学发病机制仍然不明。转移是癌症患者死亡的重要原因,近年来研究人员在细胞浸润转移机制领域中开展了深入研究,浸润是转移的条件,是一个多步骤复杂过程,肿瘤细胞黏附,脱离原发灶,与细胞外基质发生黏附并分泌蛋白降解酶,降解细胞外基质成分,其本身穿透血管壁基底膜,进入血循环逃避免疫系统攻击,诱发新生血管生成并增殖,从而形成转移灶^[5]。有研究表明 PSCA、VEGF 异常表达与多种肿瘤的增殖、转移密切相关^[6],但关于 PSCA、VEGF 在皮肤基底细胞瘤中表达尚未见报道,本研究利用免疫组化方法观察皮肤基底细胞瘤、癌旁组织、正常皮肤组织石蜡标本中 PSCA 和 VEGF 的表达,了解其相关性及其与临床病理特征的关系。

PSCA 是一种含有 123 个氨基酸的蛋白质,基因定位于染色体 8q 24.2,与肝细胞抗原-2 (SCA-2) 具有同源性,属于细胞表面抗原 (Thy-1)/淋巴抗原-6 (Ly6) 膜抗原家族成员之一^[7]。PSCA 可能参与细胞的黏附和肿瘤的发生,而细胞黏附性的改变与肿瘤的浸润转移有关^[8]。1998 年 Reiter 等^[9]首次从 LAPC-4 异种移植前列腺细胞株非性激素依赖性亚株中发

现了与前列腺相关的肿瘤抗原,并命名为 PSCA。发现 PSCA 在前列腺上皮腺组织中表达,PSCA 在前列腺癌中有过表达,其表达水平随临床分期增高而升高,因此被认为是前列腺癌诊断和判断预后的重要生物学指标。张文仙^[10]研究表明 PSCA 在胰腺癌组织中表达高于其癌旁上皮组织,高、中分化和未发生淋巴结及脏器血管等浸润转移的患者 PSCA 表达阳性率低于低分化和发生浸润和转移的患者。何娅娣等^[11]采用免疫组化技术检测膀胱癌活检穿刺组织与良性膀胱增生组织中 PSCA 表达情况,表明膀胱癌穿刺组织中 PSCA 呈弱阳性到强阳性表达,而在良性膀胱增生组织中呈弱阳性或阴性表达,且随着膀胱癌分级与临床分期增高而增强。Saffran 等^[12]体外实验研究表明,抑制小鼠前列腺癌 PSCA 表达,细胞迁移受到抑制,而 PSCA 表达增加促进癌细胞转移,证实 PSCA 是前列腺的致癌因子,提示 PSCA 可作为前列腺癌的潜在基因治疗靶点。本研究发现,PSCA 在皮肤基底细胞瘤组织中 mRNA 和蛋白表达水平均显著高于其癌旁组织,且与患者淋巴结转移、FIGO 分期、组织分化程度有关,提示其可能发挥与在前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌中相同的作用,PSCA 在皮肤基底细胞瘤组织中过表达可能参与癌细胞的转移和侵袭,促进皮肤基底细胞瘤进展。

肿瘤新生血管的形成是肿瘤生长和转移的基础,VEGF 具有促进血管形成和增加血管通透性的双重功能,是目前已知的作用最强、特异性最高的促血管生长因子之一,与肿瘤的生物行为密切相关^[13]。VEGF 是诱导肿瘤血管形成的因子之一,其相对分子质量约为 48 000,是一种糖基化分泌性多肽因子。具有促进血管内皮细胞增殖、分裂,诱导血管形成作用,广泛分布于人大脑、皮肤、骨骼等多脏器中。在肿瘤组织中,肿瘤细胞及肿瘤侵入后巨噬细胞和肥大细胞分泌高水平 VEGF,为肿瘤的生长和转移提供营养,促进内皮细胞增殖、迁移、肿瘤持续增长^[14]。Miao 等^[15]研究显示,VEGF-C 在直肠癌组织中呈高表达,VEGF-C 阳性表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及 Dukes 分期呈正相关,检测 VEGF-C 表达可作为判断预后的指标。Akagi 等^[16]研究表明 VEGF-C 在结肠

癌组织中高表达,具有诱导淋巴管生成的特异性功能,VEGF-C 可能在结肠癌的淋巴扩散中起重要作用,VEGF-C 阳性的结肠癌患者预后不良。此外,大量研究表明 VEGF 在结直肠癌、宫颈癌等恶性肿瘤中表达上调^[17-18],提示 VEGF 高表达可能参与了这些肿瘤的发生发展过程,可作为其生物学标记物。本研究结果显示,VEGF 在多数皮肤基底细胞癌组织中表达水平高于其癌旁组织;低分化患者皮肤基底细胞癌组织中 VEGF 阳性表达明显高于高、中分化者;Ⅲ、Ⅳ期皮肤基底细胞癌组织中 VEGF 阳性表达率明显高于 I ~ II 期,其结果与多数报道相吻合。Pearson 相关性分析显示 PSCA 和 VEGF 二者表达水平呈正相关,提示二者可能在皮肤基底细胞癌的发生、发展和转移中发挥协同作用,其具体作用机制还有待进一步研究。

综上所述,PSCA 和 VEGF 在皮肤基底细胞癌组织中均高表达,可能参与癌细胞增殖、转移过程,两者之间可能存在相互作用关系,但其机制尚需进一步探讨。

参考文献

[1] 王文鑫,朱海军. P53、PCNA 在皮肤肿瘤中的表达及其相关性研究[J]. 中国实用医药,2016,11(29):44-45.

[2] 陕光,唐甜. PSCA 和 Mesothelin 在膀胱尿路上皮癌中的异常表达及临床意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2010,19(6):546-552.

[3] 唐甜,陕光,陈小希,等. CD82/KAI1 在膀胱尿路上皮癌中的表达[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2013,22(3):185-188.

[4] 陕飞,李子禹,张连海,等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统(第 8 版)简介及解读[J]. 中国实用外科杂志,2017,37(1):15-17.

[5] 毋磊. β -catenin, PTEN 和 TGF- β 1 在皮肤鳞癌和基底细胞癌中的表达及相关性分析[D]. 郑州:郑州大学,2007.

[6] 潘军,于观贞,陈颖,等. mTOR 和 VEGF 在胃癌中的表达及与预后关系的研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2008,13(8):695-699.

[7] 杨吉利,王长宏,张越,等. EGFR、HER2、VEGF 在胃癌组织中的表达及相关因素分析[J]. 中国实验诊断学,2011,15(2):247-250.

[8] 杜以龙. 胰腺癌组织中 PSCA、Mesothelin 的表达及其临床意义[D]. 苏州:苏州大学,2009.

[9] Reiter RE, Gu Z, Watabe T, et al. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(4):1735-1740.

[10] 张文仙. 胰腺癌预后与 PSCA、VEGF 表达关系的临床研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2012.

[11] 何娅娣,李辽源,潘志恒,等. 前列腺干细胞抗原在膀胱尿路上皮癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2011,5(4):53-55.

[12] Saffran DC, Raitano AB, Hubert RS, et al. Anti-PSCA mAbs inhibit tumor growth and metastasis formation and prolong the survival of mice bearing human prostate cancer xenografts[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(5):2658-2663.

[13] Gao SG, Liu RM, Zhao YG, et al. Integrative topological analysis of mass spectrometry data reveals molecular features with clinical relevance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21586.

[14] 李国元,赵久达,王成,等. HIF-1 α 和 VEGF 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 中国癌症杂志,2010,20(8):602-606.

[15] Miao H, Ruan S, Shen M. VEGF-C in rectal cancer tissues promotes tumor invasion and metastasis[J]. J BUON, 2018, 23(1):42-47.

[16] Akagi K, Ikeda Y, Miyazaki M, et al. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in human colorectal cancer tissues[J]. Br J Cancer, 2000, 83(7):887-891.

[17] 莫世友,李玉容,刘新福,等. 结直肠癌患者血清血管内皮生长因子及白介素-35 的水平及临床意义[J]. 中国临床研究,2017,30(2):178-181.

[18] 杜俊俊,张红芳,周荣璟. VEGF 和 Rsf-1 在宫颈癌病理诊断中的应用分析[J]. 中华全科医学,2017,15(11):1849-1851.

收稿日期:2019-10-19 修回日期:2019-12-19 编辑:石嘉莹