

腰椎单纯斜外侧入路椎间融合术后椎间融合器沉降的影响因素分析

常胜 相宏飞 魏嘉豪 刘勇

(青岛大学附属医院脊柱外科, 山东 青岛 266100)

[摘要] 目的 探讨腰椎单纯斜外侧入路椎间融合术(OLIF)后椎间融合器沉降的相关影响因素。方法 选择 2019 年 1 月—2023 年 1 月于我院择期行腰椎单纯 OLIF 患者 65 例(72 个腰椎节段),根据椎间隙高度下降程度将患者手术腰椎节段分为沉降组(19 段)和非沉降组(53 段)。收集并比较两组患者的性别、年龄、体质量指数、手术腰椎节段数、责任椎体终板是否硬化、融合器高度与长度、术前责任椎体及其上下终板 CT 值、术前责任椎体界面多裂肌面积及多裂肌萎缩程度、术前关节突退变程度等临床资料。通过 logistic 回归分析融合器沉降的影响因素。结果 两组的术前责任椎体 CT 值及上终板 CT 值、术前责任椎体终板硬化患者构成比、术前责任椎体界面多裂肌面积、术前多裂肌重度萎缩患者构成比、融合器高度 14 mm 患者构成比、融合器长度 55 mm 患者构成比、术前关节突 3 度退变患者构成比间比较差异显著($t=2.332\sim 3.097, \chi^2=4.545\sim 6.246, P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,术前责任椎体 CT 值 ≤ 100.39 Hu、术前责任椎体上终板 CT 值 ≤ 103.80 Hu、术前多裂肌面积 ≤ 791.86 mm²和融合器高度为 14 mm 是融合器沉降的危险因素($P<0.05$),融合器长度为 55 mm、术前关节突 3 度退变是融合器沉降的保护因素($P<0.05$)。结论 拟行腰椎单纯 OLIF 的患者临床应重点关注术前责任椎体及其上终板 CT 值、责任椎体界面多裂肌面积、关节突退变等情况,同时选择合适型号的椎间融合器,从而降低术后椎间融合器沉降的发生风险。

[关键词] 腰椎; 脊柱融合术; 内固定器; 影响因素分析

[中图分类号] R681.5 **[文献标志码]** A

Analysis of factors impacting interbody cage subsidence following stand-alone oblique lumbar interbody fusion CHANG Sheng, XIANG Hongfei, WEI Jiahao, LIU Yong (Department of Spine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the factors influencing interbody cage subsidence after stand-alone oblique lumbar interbody fusion (OLIF). **Methods** A total of 65 patients (72 lumbar vertebrae) who underwent OLIF in our hospital from January 2019 to January 2023 were selected and divided into subsidence group ($n=19$) and non-subsidence group ($n=53$) according to the loss of disc height. The clinical data of the two groups were collected and compared, including gender, age, body mass index, number of lumbar vertebrae requiring surgery, responsible vertebral endplate sclerosis, cage height and length, preoperative CT values of the responsible vertebral body and its upper and lower endplates, preoperative multifidus muscle cross-sectional area at responsible vertebral body, degree of multifidus muscle atrophy, and degree of preoperative articular process degeneration. Logistic regression analysis was used to explore the factors influencing cage subsidence. **Results** There were significant differences between the two groups in the preoperative CT values of responsible vertebral body and its upper endplate, the proportion of patients with preoperative responsible vertebral body endplate sclerosis, the preoperative multifidus muscle cross-sectional area at responsible vertebral body, the proportion of patients with preoperative severe atrophy of the multifidus muscle, the proportion of patients with cage height 14 mm, the proportion of patients with cage length 55 mm, and the proportion of patients with articular process degeneration of degree 3 ($t=2.332-3.097, \chi^2=4.545-6.246, P<0.05$). Logistic regression analysis results showed that preoperative CT value of responsible vertebral body ≤ 100.39 Hu, preoperative CT value of the upper endplate of the responsible vertebral body ≤ 103.80 Hu, preoperative multifidus muscle cross-sectional area ≤ 791.86 mm², and cage height of 14 mm were risk factors for cage subsidence ($P<0.05$). Cage length of 55 mm and articular process degeneration of degree 3 were protective factors for cage subsidence ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with OLIF, attention should be paid to the CT values of the responsible vertebral body and its upper endplate, the cross-sectional area of multifidus muscle at responsible vertebral body, and the degeneration of articular process. Moreover, the appropriate type of fusion cage should be selected to reduce the risk of cage subsidence.

[KEY WORDS] Lumbar vertebrae; Spinal fusion; Internal fixators; Root cause analysis

[收稿日期] 2024-02-23; **[修订日期]** 2024-04-17

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(8217090715)

[通讯作者] 刘勇, Email: liuyongdr20@163.com

椎间融合术是目前腰椎退行性疾病经典而有效的手术方法^[1],按其手术入路不同可分为前路融合术、后路融合术、经椎间孔入路融合术、直接外侧入

路椎间融合术/极外侧入路椎间融合术和斜外侧入路椎间融合术(OLIF)等,每种入路都有其优缺点。相较于传统后路融合术,OLIF 具备微创、出血少、康复快,不损伤后方肌肉、韧带和骨性结构的特点。同时 OLIF 因能够减少腰大肌、腰丛神经及血管的损伤而被广泛应用于腰椎疾病的治疗。单纯 OLIF 治疗腰椎退变性疾病也被证明可获得良好临床效果^[2-3]。术后融合器沉降被认为是不加内固定的单纯 OLIF 最常见的并发症之一,融合器发生沉降会导致腰椎融合失败、神经根管狭窄、神经根损伤、长期慢性腰痛等并发症,严重者甚至需要进行二次翻修手术。目前文献对于单纯 OLIF 融合器沉降的原因及对策进行了多方面探讨,但仍有较大争议,关于椎体-终板界面相关因素、椎旁因素及椎体退变因素与融合器沉降之间的关系目前尚无系统研究报道。本研究回顾性分析了 2019 年 1 月—2023 年 1 月我院 65 例单纯 OLIF 患者的病历资料,探讨了单纯 OLIF 术后影响椎间融合器沉降的相关因素,以求为脊柱外科医生的围术期临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月—2023 年 1 月于我院择期行单纯 OLIF 的患者 65 例。患者纳入标准:①手术水平在 L2~L5 腰椎,且操作为单节段或双节段水平者;②术中置入融合器材料(聚醚醚酮融合器,北京 Naton 公司)相同者;③围术期及术后 6 个月回访病历资料完整者。排除标准:①接受联合/附加腰椎间融合术或附加后路直接减压术者;②既往有腰椎内固定或注射骨水泥者;③手术病变椎体(后文简称责任椎体)终板损伤者。

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、术前腰椎疾病诊断、手术节段数、术后 1 周及术后 6 个月时的椎间隙高度(DH)、术前责任椎体及其上下终板 CT 值^[4]、术前责任椎体界面多裂肌萎缩程度及多裂肌面积^[5]、术前责任椎体终板是否硬化、术前关节突退变程度、融合器高度及长度。上述指标中需要测量的数据(如 CT 值、多裂肌面积等)均由两名经验丰富的外科医生独立进行,以两次测量的平均值为取值标准。依据 KIM 等^[6]制定的椎间融合器沉降评估标准,通过对术后 1 周或术后 6 个月时患者 DH 下降程度的评估,将患者的手术腰椎节段分为沉降组(DH 下降>2 mm,19 段)和非沉降组(DH 下降≤2 mm,53 段)。

1.2 统计学方法

采用 SPSS(26.0)软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。对于两组之间具有统计学差异的指标进行 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较

所有患者均顺利完成手术,共有 19 例患者出现椎间融合器沉降,沉降率为 25.39%。两组的术前责任椎体 CT 值、术前责任椎体上终板 CT 值、术前责任椎体界面终板硬化患者构成比、术前责任椎体界面多裂肌面积、术前多裂肌重度萎缩患者构成比、术前关节突 3 度退变患者构成比、融合器高度 14 mm 患者构成比、融合器长度 55 mm 患者构成比差异显著($t = 2.332 \sim 3.097, \chi^2 = 4.545 \sim 6.246, P < 0.05$)。见表 1。

2.2 影响融合器沉降的多因素 logistic 回归分析

以单因素分析中差异显著的指标为自变量,以患者融合器沉降为因变量,自变量赋值如下:术前责任椎体 CT 值(≤ 100.39 Hu=1 而 > 100.39 Hu=0)、术前责任椎体上终板 CT 值(≤ 103.80 Hu=1 而 > 103.80 Hu=0)、术前责任椎体界面多裂肌面积(≤ 791.86 mm²=1 而 > 791.86 mm²=0)、多裂肌重度萎缩(是=1 而否=0)、术前责任椎体终板硬化(是=1 而否=0)、关节突关节 3 度退变(是=1 而否=0)、融合器高度 14 mm(是=1 而否=0)、融合器长度 55 mm(是=1 而否=0)。Logistic 回归分析结果显示,术前责任椎体 CT 值 ≤ 100.39 Hu、术前责任椎体上终板 CT 值 ≤ 103.80 Hu、术前责任椎体界面多裂肌面积 ≤ 791.86 mm² 以及融合器高度 14 mm 均为融合器沉降的危险因素,而关节突 3 度退变和融合器长度 55 mm 为融合器沉降的保护因素。见表 2。

3 讨论

椎间融合器沉降是 OLIF 后最常见的并发症之一,其可能导致进行性脊柱畸形、神经系统恶化和腰椎不融合等一系列疾病的发生^[7-8]。KIM 等^[6]研究认为 DH 降低超过 2 mm 即为融合器沉降的判断标准,此标准目前在临床得到较为广泛的应用。本研究中符合此标准的 OLIF 后椎间融合器沉降率约为

表 1 融合器沉降影响因素的单因素分析

指标	沉降组(n=19)	非沉降组(n=53)	t/χ ²	P
性别[男,例(X/%)]	6(31.58)	19(35.85)	0.113	0.737
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.21 ± 11.38	63.00 ± 10.25	-0.429	0.669
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.54 ± 2.74	25.02 ± 3.08	-0.651	0.517
术前腰椎诊断[例(X/%)]				
退行性腰椎滑脱	12(63.16)	31(58.49)	0.002	0.968
腰椎管狭窄	7(36.84)	22(41.51)	0.127	0.722
手术节段数[例(X/%)]				
1 节	16(84.21)	42(79.25)		
2 节	3(15.79)	11(20.75)	0.017	0.895
术前责任椎体 CT 值(Hu, $\bar{x} \pm s$)	100.39 ± 15.34	115.31 ± 18.86	3.097	0.003
术前责任椎体上终板 CT 值(Hu, $\bar{x} \pm s$)	103.80 ± 18.96	177.84 ± 20.44	2.618	0.011
术前责任椎体下终板 CT 值(Hu, $\bar{x} \pm s$)	132.31 ± 30.84	134.78 ± 20.81	0.388	0.699
术前责任椎体终板硬化[例(X/%)]	1(5.26)	21(39.62)	6.246	0.012
术前多裂肌面积(A/mm ² , $\bar{x} \pm s$)	791.86 ± 66.70	854.59 ± 109.94	2.332	0.020
术前多裂肌萎缩程度[例(X/%)]				
无萎缩	4(21.05)	15(28.30)	0.097	0.755
轻度萎缩	3(15.79)	13(24.53)	0.216	0.642
中度萎缩	4(21.05)	17(32.08)	0.376	0.540
重度萎缩	8(42.11)	8(15.09)	5.904	0.024
术前关节突退变程度[例(X/%)]				
0 度	7(36.84)	11(20.75)	1.930	0.165
1 度	6(31.58)	14(26.42)	0.186	0.666
2 度	5(26.32)	10(18.87)	0.470	0.521
3 度	1(5.26)	8(15.09)	4.545	0.033
融合器高度[例(X/%)]				
10 mm	4(21.05)	14(26.42)	0.097	0.755
12 mm	4(21.05)	17(32.08)	0.376	0.540
13 mm	4(21.05)	16(30.19)	0.216	0.642
14 mm	7(36.84)	6(11.32)	6.157	0.013
融合器长度[例(X/%)]				
45 mm	9(47.37)	15(28.30)	1.226	0.268
50 mm	8(42.11)	16(30.19)	2.288	0.130
55 mm	2(10.53)	22(41.51)	4.728	0.030

表 2 融合器沉降影响因素的 logistic 回归分析

变量	β	Wald χ ²	SE	OR	95%CI	P
术前责任椎体上终板 CT 值 ≤ 103.80 Hu	-0.237	5.967	0.097	1.267	1.048 ~ 1.533	0.015
术前责任椎体 CT 值 ≤ 100.39 Hu	-0.234	6.473	0.092	1.263	1.055 ~ 1.513	0.011
术前责任椎体界面多裂肌面积 ≤ 791.86 mm ²	-0.047	4.833	0.021	1.048	1.005 ~ 1.093	0.028
融合器高度 14 mm	-4.983	4.261	2.414	145.960	1.286 ~ 16 546.516	0.039
融合器长度 55 mm	4.441	4.039	2.210	0.012	0.000 ~ 0.896	0.044
关节突 3 度退变	9.236	3.906	4.674	0.000	0.000 ~ 0.927	0.048

25.39%，与既往研究报道的结果较为一致^[7,9-10]。

决定椎间融合器沉降发生与否的先决条件是椎间融合器-椎体终板界面的应力和支撑强度是否均衡^[11]。与融合器直接接触的界面为责任椎体及其上下终板,本研究结果显示沉降组术前责任椎体 CT 值及责任椎体上终板 CT 值均显著低于非沉降组,logistic 回归分析结果进一步说明术前责任椎体 CT 值 ≤ 100.39 Hu 或者责任椎体上终板 CT 值 ≤

103.80 Hu 是融合器沉降的危险因素。XI 等^[12]研究也证实了责任椎体 CT 值降低会增加侧方入路椎间融合术后融合器沉降风险。骨质减少或骨质疏松是目前公认的导致腰椎融合术后融合器沉降的重要因素,其诊断金标准是双能 X 射线骨密度测量法,但肠道内容物、椎体骨赘硬化及其他病变等均可造成椎体骨量测定结果与实际骨量产生偏差^[13-14]。CT 扫描测量的 CT 值已被证实与骨密度显著相关,

通过针对性选择测量部位获得的 CT 值为确定局部骨密度提供了有效方法,有利于预测 OLIF 后椎间融合器沉降的发生,对手术计划的制定能够起指导作用^[13,15]。

本研究显示高度 14 mm 的椎间融合器使用是其沉降的危险因素。融合器高度的选择直接影响 DH 的恢复,DH 的适当恢复不仅有利于黄韧带及后纵韧带的回纳,且有助于腰椎滑脱的复位及其后期稳定,而 DH 的过度撑开则有可能加大融合器两端终板应力,导致沉降发生。KALIYA-PERUMAL 等^[16]研究显示,侧方入路椎间融合术中 DH 矫正过度与术后早期随访时 DH 下降有关。STRUBE 等^[17]则认为术中椎间融合器高度选择应与术前测量的 DH 匹配,不必追求 DH 恢复到所谓标准高度。同时,本研究显示使用长度 55 mm 的椎间融合器是 OLIF 后融合器沉降的保护因素。大部分学者认为椎间融合器横跨责任椎体终板双侧骨骺长度越长,融合器沉降所需的破坏载荷就越大,这在 ZHANG 等^[18]的生物力学试验中也得到了证明;而融合器越短,表面接触面积越小,责任椎体终板上应力就越大。55 mm 长度融合器相较于 45、50 mm 长度融合器拥有更大的椎体接触面积,其责任椎体终板局部应力小,融合器更不易沉降。

退变因素也影响融合器的沉降。多裂肌是椎旁肌中最内侧和最大的肌肉,其作为后张力带结构为腰椎和椎间盘提供支撑,约占脊柱主动稳定作用的三分之二^[19]。当多裂肌退变(面积缩小或脂肪变程度增加)时,椎间融合器相应承担较高压力,更容易发生责任椎体终板破坏和随后的融合器沉降。本研究亦表明责任椎体轴面多裂肌面积 $\leq 791.86 \text{ mm}^2$ 是单纯 OLIF 后融合器沉降的危险因素之一。此外,本研究中关节突 3 度退变为融合器沉降的保护因素。既往研究显示,关节突关节退变并不会影响 OLIF 后椎间融合器的间接减压效果^[20]。从生物力学角度来讲,关节突关节的主要功能除了引导椎体节段运动外,还承受牵拉、压缩、剪切及扭转等不同类型的荷载。据 KALICHMAN 等^[21]报道,正常情况下 3%~25% 的椎体节段负荷通过关节突关节传递,但是在退变的关节突关节这一比例则增加到 47%^[22-23]。椎体后方退变关节突承担更多椎体节段负荷时,前方椎间融合器-椎体终板界面的应力减小,融合器沉降的风险降低。责任椎体界面终板硬化亦为椎间融合器沉降的保护因素之一。OKANO 等^[24]的一项针对单纯侧方入路椎间融合术后融合

器沉降的研究发现,终板炎各时期终板都可出现硬化表现。SUN 等^[25]通过 CT 扫描椎体终板也证实终板硬化可出现在终板炎各个时期。终板硬化可增强融合器-椎体终板界面强度,使局部 CT 值(即代表骨密度)上升,当融合器和椎体间界面有足够强度抵抗机体重力和椎体节段间运动负荷时,即可防止融合器沉降发生^[8]。

综上,单纯 OLIF 患者术前责任椎体 CT 值 $\leq 100.39 \text{ Hu}$ 、责任椎体上终板 CT 值 $\leq 103.80 \text{ Hu}$ 、责任椎体界面多裂肌面积 $\leq 791.86 \text{ mm}^2$,以及使用高度 14 mm 的椎间融合器均为术后椎间融合器沉降发生的危险因素;而术前关节突 3 度退变及术中使用长度 55 mm 的椎间融合器则为椎间融合器沉降发生的保护因素。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL28482)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:刘勇、相宏飞、常胜参与了研究设计;常胜、魏嘉豪参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] KAISER M G, ECK J C, GROFF M W, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 1: Introduction and methodology[J]. J Neurosurg Spine, 2014,21(1):2-6.
- [2] YAO Y C, CHOU P H, LIN H H, et al. Risk factors of cage subsidence in patients received minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. Spine, 2020,45(19):E1279-E1285.
- [3] MARIE-HARDY L, PASCAL-MOUSSELLARD H, BARNABA A, et al. Screw loosening in posterior spine fusion: Prevalence and risk factors[J]. Global Spine J, 2020,10(5):598-602.
- [4] SCHREIBER J J, ANDERSON P A, ROSAS H G, et al. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: A tool for osteoporosis management[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011,93(11):1057-1063.
- [5] KADER D F, WARDLAW D, SMITH F W. Correlation between the MRI changes in the lumbar multifidus muscles and leg pain[J]. Clin Radiol, 2000,55(2):145-149.
- [6] KIM M C, CHUNG H T, CHO J L, et al. Subsidence of polyetheretherketone cage after minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. J Spinal Disord Tech, 2013,26(2):87-92.
- [7] KOTHEERANURAK V, JITPAKDEE K, LIN G X, et al. Subsidence of interbody cage following oblique lateral inter-

body fusion; An analysis and potential risk factors[J]. *Global Spine J*, 2023,13(7):1981-1991.

- [8] ABBUSHI A, CABRAJA M, THOMALE U W, et al. The influence of cage positioning and cage type on cage migration and fusion rates in patients with monosegmental posterior lumbar interbody fusion and posterior fixation[J]. *Eur Spine J*, 2009,18(11):1621-1628.
- [9] JIN C Z, JAISWAL M S, JEUN S S, et al. Outcomes of oblique lateral interbody fusion for degenerative lumbar disease in patients under or over 65years of age[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018,13(1):38.
- [10] MARCHI L, ABDALA N, OLIVEIRA L, et al. Radiographic and clinical evaluation of cage subsidence after stand-alone lateral interbody fusion[J]. *J Neurosurg Spine*, 2013,19(1):110-118.
- [11] HOU Y, LUO Z J. A study on the structural properties of the lumbar endplate: Histological structure, the effect of bone density, and spinal level[J]. *Spine*, 2009,34(12):E427-E433.
- [12] XI Z, MUMMANENI P V, WANG M H, et al. The association between lower Hounsfield units on computed tomography and cage subsidence after lateral lumbar interbody fusion[J]. *Neurosurg Focus*, 2020,49(2):E8.
- [13] RAN L Y, XIE T H, ZHAO L, et al. Low Hounsfield units on computed tomography are associated with cage subsidence following oblique lumbar interbody fusion (OLIF)[J]. *Spine J*, 2022,22(6):957-964.
- [14] 周晶,周蕾,刘超,等. 椎体 CT 值预测单纯斜外侧腰椎间融合术后融合器下沉[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2021,35(11):1449-1456.
- [15] CHEUNG K M, ZHANG Y G, LU D S, et al. Reduction of disc space distraction after anterior lumbar interbody fusion with autologous iliac crest graft[J]. *Spine*, 2003,28(13):1385-1389.
- [16] KALIYA-PERUMAL A K, SOH T L T, TAN M, et al. Fac-

tors influencing early disc height loss following lateral lumbar interbody fusion[J]. *Asian Spine J*, 2020,14(5):601-607.

- [17] STRUBE P, HOFF E K, SCHÜRINGS M, et al. Parameters influencing the outcome after total disc replacement at the lumbosacral junction. Part 2:Distraction and posterior translation lead to clinical failure after a mean follow-up of 5 years [J]. *Eur Spine J*, 2013,22(10):2279-2287.
- [18] ZHANG X Y, WU H, CHEN Y L, et al. Importance of the epiphyseal ring in OLIF stand-alone surgery: A biomechanical study on cadaveric spines[J]. *Eur Spine J*, 2021,30(1):79-87.
- [19] CHEN J D, LI J H, SHENG B, et al. Does preoperative morphology of multifidus influence the surgical outcomes of stand-alone lateral lumbar interbody fusion for lumbar spondylolisthesis? [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022,215:107177.
- [20] WOO J B, SON D W, LEE S H, et al. Which factor can predict the effect of indirect decompression using oblique lumbar interbody fusion? [J]. *Medicine*, 2022,101(32):e29948.
- [21] KALICHMAN L, HUNTER D J. Lumbar facet joint osteoarthritis: A review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007,37(2):69-80.
- [22] NACHEMSON A. Lumbar intradiscal pressure. Experimental studies on post-mortem material[J]. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1960,43:1-104.
- [23] YANG K H, KING A I. Mechanism of facet load transmission as a hypothesis for low-back pain[J]. *Spine*, 1984,9(6):557-565.
- [24] OKANO I, JONES C, RENTENBERGER C, et al. The association between endplate changes and risk for early severe cage subsidence among stand-alone lateral lumbar interbody fusion patients[J]. *Spine*, 2020,45(23):E1580-E1587.
- [25] SUN C, WANG H L, JIANG J Y, et al. The pathology of type II modic changes: Fat deposition or osteosclerosis? A study using CT scan[J]. *Biomed Res Int*, 2018,2018:6853720.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 251 页)

- [17] DU J, SUN B C, ZHAO X L, et al. Hypoxia promotes vasculogenic mimicry formation by inducing epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2014,133(3):575-583.
- [18] CHEN Y, ZHANG L, LIU W X, et al. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018,23:2.
- [19] UCARYILMAZ METIN C, OZCAN G. The HIF-1 α as a potent inducer of the hallmarks in gastric cancer[J]. *Cancers*, 2022,14(11):2711.
- [20] RASHID M, ZADEH L R, BARADARAN B, et al. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression[J]. *Gene*, 2021,798:145796.

- [21] ZHANG P C, LIU X, LI M M, et al. AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020,172:113771.
- [22] BURGER R A. Experience with bevacizumab in the management of epithelial ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(20):2902-2908.
- [23] WIMBERGER P, GERBER M J, PFISTERER J, et al. Bevacizumab may differentially improve prognosis of advanced ovarian cancer patients with low expression of VEGF-A165b, an antiangiogenic VEGF-A splice variant[J]. *Clin Cancer Res*, 2022,28(21):4660-4668.

(本文编辑 耿波)