

· 论 著 ·

EphA2、CD34、D2-40 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其与临床病理的关系

徐 敏¹, 李洁华¹, 许 丹¹, 邵伟伟², 张玉泉^{2△}

(1. 江苏省南通大学第四附属医院妇产科 224001; 2. 江苏省南通大学附属医学妇产科 226001)

摘要:目的 检测 EphA2、CD34、D2-40 在卵巢上皮性肿瘤中的表达, 探讨其与临床病理因素的关系。方法 采用免疫组化方法检测 10 例正常卵巢上皮、48 例良性卵巢上皮性肿瘤、47 例交界性卵巢上皮性肿瘤以及 205 例恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2、CD34 及 D2-40 的表达, 并计数微血管密度(MVD)及微淋巴管密度(LMVD)。结果 (1) 正常卵巢组织中 EphA2、CD34-MVD、D2-40-LMVD 的表达较卵巢上皮性肿瘤组织显著降低, 差异有统计学意义($\chi^2=14.6624, P=0.002$)。 (2) 恶性卵巢上皮性卵巢肿瘤组织中 EphA2 的表达、CD34-MVD、D2-40-LMVD 与肿瘤的临床分期、分化程度、有无淋巴结转移有关, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但与患者年龄无关($P>0.05$)。 (3) 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 不同表达程度组间 CD34-MVD、D2-40-LMVD 差异有统计学意义($F=4.33, P=0.0055; F=7.91, P=0.0001$)。 EphA2 的表达与 CD34-MVD、D2-40-LMVD 呈正相关($r=0.2204, P=0.0015; r=0.2978, P=0.0000$)。且在恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 CD34-MVD 与 D2-40-LMVD 呈正相关($r=0.5340, P=0.000$)。结论 EphA2 的过表达一方面可以促进肿瘤细胞的增殖能力, 另一方面可以促进肿瘤组织中新血管及新淋巴管的产生, 新生的血管及淋巴管在肿瘤细胞的侵袭及转移过程中起着相辅相成的作用。

关键词: 卵巢肿瘤; 病理学, 临床; EphA2; CD34; D2-40

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)11-1055-03

The expressions of EphA2, CD34 and D2-40 in ovarian epithelial neoplasms and their relationships with clinicopathologyXu Min¹, Li Jiehua¹, Xu Dan¹, Shao Weiwei², Zhang Yuquan^{2△}

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; Forth Affiliated Hospital, Nantong University, Nantong, Jiangsu 224001, China; 2. Affiliated Obstetrics and Gynecology Department, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objective To examine the expressions of EphA2, CD34 and D2-40 in ovarian epithelial neoplasms, and investigate their relationships with clinicopathology. Methods SP immunohistochemical staining was used to examine the expressions of EphA2, CD34 and D2-40 in 10 normal ovarian specimens, 48 benign ovarian specimens, 47 boundary ovarian specimens and 205 malignant ovarian specimens. Results (1) The expressions of EphA2, CD34 and D2-40 in normal ovarian tissues were higher than in ovarian epithelial neoplasms ($P<0.01$). (2) The expressions of CD34-MVD, D2-40-LMVD in the malignant ovarian epithelial neoplasms were positively related to clinical stage, differential and lymph node metastasis ($P<0.05$). But no statistically difference was found between them with the patients' age ($P>0.05$). (3) A statistically difference of MVD and LMVD were found between the different grade expressions of EphA2 in malignant Ovarian ($P<0.01$). And the expressions of EphA2 were positively correlated with CD34-MVD and D2-40-LMVD ($P<0.01$). The expressions of CD34-MVD and D2-40-LMVD were positively correlated with each other in malignant neoplasms ($P<0.01$). Conclusion EphA2 over-expression on the one hand could promote the proliferation of tumor cells.

Key words: ovarian neoplasms; pathology, clinical; EphA2; CD34; D2-40

卵巢癌是女性生殖系统恶性肿瘤最常见的死因, 死亡率超过宫颈癌与子宫体癌的总和, 是女性癌症死亡的第 5 大主要原因。它的侵袭和转移是导致手术、放疗、化疗等治疗效果不佳和患者死亡的最主要原因, 至今 5 年存活率为 25%~30%^[1]。肿瘤的淋巴道转移与血行转移之间存在着相互、广泛的联系, 研究肿瘤血管及淋巴管生成情况, 不仅有助于深入了解肿瘤发生、发展和转移的机制, 而且为以肿瘤血管或淋巴管为靶点的抗肿瘤血管及淋巴管生成治疗提供了理论基础。

1 材料与方

1.1 材料 选取 2005 年 9 月至 2008 年 7 月盐城市第一人民医院及盐城市妇幼保健院妇科手术治疗并经病理检查证实的原发性卵巢上皮性肿瘤组织标本 300 例, 其中恶性 205 例, 交界性 47 例, 良性 48 例。另取同期 10 例正常卵巢组织作对照(子宫肌瘤同时行附件切除者的卵巢组织, 经 HE 染色确定)。所有病例术前均未接受放、化疗。205 例恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 I 期 38 例, II 期 52 例, III~IV 期 115 例; 低分化 122

例, 中分化 56 例, 高分化 27 例; 有淋巴结转移 49 例。

1.2 主要试剂 鼠抗人单克隆抗体 EphA2、CD34、D2-40、SP 免疫组化检测试剂盒购自福州迈新生物技术公司。

1.3 免疫组化方法 常规脱蜡水化, 组织抗原微波修复, 10% 山羊血清封闭。EphA2、CD34、D2-40 抗体的工作浓度为 1:100, 免疫组化染色 SP 法按说明书操作步骤进行, DAB-H₂O₂ 显微镜控制下显色, 苏木精复染, 常规脱水, 中性树脂封片。使用 PBS 代替一抗处理的切片作为阴性对照, 已知阳性组织切片作为阳性对照。

1.4 结果判断 EphA2 阳性表达定位于肿瘤细胞的胞浆或胞膜, 阳性表达的评价标准为: 以胞浆或胞膜未染色为阴性(-), 染为淡黄色为弱阳性(+), 棕黄色为阳性(++), 棕褐色为强阳性(+++)。CD34 染色阳性为血管内皮细胞的胞膜或胞浆呈棕黄色或棕褐色着色, 新生血管通常以肿瘤内微血管密度(microvascular density, MVD)表示。参照 Weidner^[2]报道的方法, 在 100 倍光镜下挑选微血管分布最密区域, 200 倍视野

△ 通讯作者, Tel: 13706299363; E-mail: jsnt-zhangyuquan@tom.com。

下计数 5 个不重复视野中被 CD34 染成棕色的血管数目,取其均值作为 MVD,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。厚壁血管及直径较大者 (>8 个红细胞直径)不计数。D2-40 阳性染色定位于淋巴管内皮细胞的胞膜,微淋巴管密度 (lymphatic vessel density, LMVD) 的计数方法同 MVD 计数方法。

1.5 统计学处理 用 Stata7.0 软件对相关数据进行统计处理。两样本均数的比较采用成组设计 t 检验;多样本均数的比较采用单因素方差分析;率的比较采用 χ^2 检验和 Fisher-exact 检验;采用 Cox 比例风险回归模型分析各指标与临床病理因素的关系;各指标间的关系用非参数统计中 Spearman 等级相关进行分析。检验水准均采用 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 正常卵巢组织及不同性质的卵巢上皮性肿瘤中 EphA2 的表达 EphA2 阳性表达为肿瘤细胞浆或膜呈黄色或棕黄色颗粒,呈不均匀散在分布或弥漫分布(封 3 图 1、2)。10 例正常卵巢组织中 EphA2 阳性率为 10.00%(1/10),300 例卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 阳性率为 67.00%(201/300),差异有统计学意义($\chi^2=14.6624, P=0.002$)。随着卵巢上皮性肿瘤恶性程度的增加,EphA2 的表达阳性率随之增高,差异有统计学意义($\chi^2=124.4994, P=0.000$)。进一步做相关分析发现在卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 的表达强度与肿瘤的恶性程度呈正相关($r=0.5415, P=0.0000$),见表 1。

2.2 正常卵巢组织及不同性质的卵巢上皮性肿瘤中 CD34-MVD、D2-40-LMVD 正常卵巢组织中血管壁、淋巴管壁的 CD34、D2-40 免疫组化染色呈棕黄色,可显示清晰的血管腔(封 3 图 3、4)。卵巢上皮性肿瘤组织中新生的微血管及微淋巴管形态表现为小管状、逗点状、芽状或条索状。正常卵巢组织与上皮性卵巢肿瘤组织中 MVD 及 LMVD 的差异有统计学意义

($t=-10.4032, P=0.0000; t=-6.7383, P=0.0000$),随着卵巢上皮性肿瘤组织恶性程度的增加,MVD 及 LMVD 随之增高,差异有统计学意义($F=267.44, P=0.0000; F=220.04, P=0.0000$),见表 2。

表 1 不同卵巢组织中 EphA2 的表达

组织来源	n	EphA2(n)				表达阳性率 (%)
		-	+	++	+++	
正常卵巢上皮	10	9	1	0	0	10.00
卵巢上皮性肿瘤	300	99	32	36	133	67.00
良性	48	36	11	1	0	25.00
交界性	47	20	6	17	4	57.45
恶性	205	43	15	18	129	79.02

2.3 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2、MVD 及 LMVD 与临床病理因素的关系 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 的表达、MVD 及 LMVD 与肿瘤的临床分期、分化程度、有无淋巴结转移有关,差异有统计学意义($P<0.05$);但与患者的年龄无关($P>0.05$),见表 3。

2.4 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2、MVD 及 LMVD 的相关性

2.4.1 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 的表达与 MVD、LMVD 的关系 205 例恶性卵巢上皮性肿瘤组织中有 162 例 EphA2 表达阳性,随着 EphA2 表达阳性程度的增加,MVD 及 LMVD 随之增高,差异有统计学意义($F=4.33, P=0.0055; F=7.91, P=0.0001$),且 EphA2 的表达程度与 MVD 及 LMVD 呈正相关($r=0.2204, P=0.0015; r=0.2978, P=0.0000$),见表 4。

表 2 不同卵巢组织中 CD34-MVD、D2-40-LMVD

组织来源	n	CD34-MVD			D2-40-LMVD		
		$\bar{x} \pm s$	t/F	P	$\bar{x} \pm s$	t/F	P
正常卵巢上皮	10	9.30±2.67	-10.4032	0.0000	6.80±1.81	-6.7383	0.0000
卵巢上皮性肿瘤	300	26.60±5.23			20.39±6.36		
良性	48	18.90±3.05	267.44	0.0000	8.96±2.19	220.04	0.0000
交界性	47	22.51±3.65			20.49±2.72		
恶性	205	29.34±3.10			23.04±4.32		

表 3 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 的表达、MVD 及 LMVD 与临床病理因素的关系

临床病理因素	n	EphA2			MVD		LMVD	
		-	+	P	$\bar{x} \pm s$	P	$\bar{x} \pm s$	P
年龄(岁)								
≤50	130	45	85	0.113	26.34±3.56	0.0749	23.34±2.67	0.0938
>50	75	18	57		27.15±2.15		24.01±2.78	
临床分期(期)								
I	38	17	21	0.000	22.13±3.45	0.0316	19.21±3.89	0.0002
II	52	14	38		25.78±2.34		21.24±1.54	
III~IV	115	12	103		35.78±4.56		24.32±2.56	
分化程度								
低	122	19	103	0.019	33.45±2.13	0.0011	25.76±3.67	0.0000
中	56	19	37		29.13±3.21		22.45±2.48	
高	27	5	22		27.21±1.08		18.78±2.45	
转移淋巴结								
有	150	26	124	0.034	27.81±5.21	0.0001	25.67±3.21	0.0001
无	55	17	38		21.32±3.45		21.22±4.34	

表 4 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 的表达与 MVD、LMVD 的关系

EphA2 表达	n	MVD			LMVD		
		$\bar{x} \pm s$	F	P	$\bar{x} \pm s$	F	P
-	43	28.58 ± 3.35			21.40 ± 3.09		
+	15	27.27 ± 2.19	4.33	0.005	19.67 ± 2.87	7.91	0.000
++	18	29.39 ± 2.70			23.00 ± 4.46		
+++	129	29.80 ± 3.04			23.98 ± 4.47		

2.4.2 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 MVD 与 LMVD 的关系

同时观察 205 例恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 MVD 及 LMVD, 分别以 MVD 及 LMVD 的平均值 29 及 23 为界将 205 例患者分为多血管、淋巴管组及少血管、淋巴管组, 少血管、淋巴管组患者 81 例, 多血管、淋巴管组患者 75 例, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 55.9552, P = 0.000$), 进一步做相关分析发现, MVD 及 LMVD 在恶性卵巢上皮性肿瘤组织中呈正相关 ($r = 0.5340, P = 0.000$), 见表 5。

表 5 恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 MVD 与 LMVD 的关系

MVD	n	LMVD(n)	
		少淋巴管组	多淋巴管组
少血管组	103	81	22
多血管组	102	27	75
合计	205	108	97

3 讨 论

EphA2 是酪氨酸蛋白激酶受体家族中的一个成员, 是将外界刺激信号传递给细胞核, 转化成细胞效应的信号通路的关键组成因素。其过表达可导致肿瘤的形成, 甚至加速肿瘤的侵袭、浸润及转移。在许多人类肿瘤 (如乳腺癌、前列腺癌、食管癌、非小细胞肺癌、结肠癌及卵巢癌等多种实体瘤) 组织中存在 EphA2 的高表达^[3-6]。本研究通过对不同性质的卵巢肿瘤组织中的 EphA2 进行检测, 结果发现随着肿瘤恶性程度的增加, EphA2 的表达阳性率随之升高, 且在恶性卵巢上皮性肿瘤组织中 EphA2 表达程度的高低与肿瘤的临床分期、分化程度有关, 与文献报道一致^[7-8]。其原因是由于 EphA2 正常表达时通过与其配体的结合, 削弱了一些生长因子 (如 PDGF、VEGF、EGF) 诱导的细胞生长^[9-10], 并通过控制磷脂酰肌醇 3 激酶和灶状黏附激酶, 调节细胞的黏附、运动, 维持细胞的正常骨架。而在恶性肿瘤组织中过表达的原因可能是 EphA2 自身磷酸化降低甚至缺失, 导致 EphA2 不能与其配体正常结合, 从而引起肿瘤细胞的高度增殖, 导致了恶性肿瘤分化程度低、预后不良。

EphA2 对于血管生成的作用在体内、外实验中都得到了证实^[11-13], Dobrzanski 等研究表明, 在体内、外实验中, 重组鼠 EphA2 与人 IgG1 嵌合体能够抑制 EphA2 的活性, 阻断 EphA2 介导的信号传导, 抑制肿瘤血管生成及肿瘤生长。本研究中 EphA2 的表达强度与组织中血管、淋巴管的密集程度呈正相关, 且与是否发生淋巴结转移有关, 发生淋巴结转移者 EphA2 表达强度高于未发生转移者, 提示 EphA2 可以促进肿瘤组织中血管内皮细胞及淋巴管内皮细胞的增殖, 导致新生血管、淋巴管增多, 加大了肿瘤细胞与其接触的概率, 有利于肿瘤细胞的淋巴结转移。

肿瘤的淋巴道转移与血行转移实际上存在着相互、广泛的联系。肖颖丽等^[14]研究发现卵巢上皮性癌组织中的 MVD 明显高于良性肿瘤组, 其在不同临床分期、病理分级的患者中表达均有显著差异, 临床分期晚、病理分级高的患者 MVD 随之增高, 认为在卵巢肿瘤组织中确实存在血管生成。王海东等^[15]研究发现高 MVD 患者几乎均有淋巴结转移。本研究发现在卵巢癌组织中中高 MVD 组其 LMVD 亦随之增高, 且二者呈正相关, 故作者认为当肿瘤组织有丰富的血液供应时, 其体积逐渐增大, 在此过程中肿瘤细胞又可以诱导血管生成因子的产生, 进一步加速了肿瘤的生长, 生长加快的肿瘤细胞与淋巴管接触的机会增加, 发生转移的概率随之增加。同时血管生成因子可能对淋巴管内皮细胞同样具有促分裂和增殖的作用, 可以诱发淋巴管的生成, 形成恶性循环。

综上所述, 在卵巢肿瘤的发生、发展过程中 EphA2、MVD、LMVD 起相辅相成的重要作用, 其表达异常有可能导致细胞的恶性转化, 促进细胞发生远处转移。它们的相关性提示对其进行联合检测可以作为评价卵巢肿瘤侵袭性及预后的指标。

参考文献:

- [1] 刘亚敏, 孙江川, 常淑芳. 卵巢癌的化疗进展[J]. 重庆医学, 2006, 35(20): 1903-1905.
- [2] Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors [J]. Breast Cancer Res Treat, 1995, 36(2): 169-180.
- [3] Miyazaki T, Kato H, Fukuchi M, et al. EphA2 overexpression correlates with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2003, 103(5): 657-663.
- [4] Alves PM, Faure O, Graff-Dubois S, et al. EphA2 as target of anticancer immunotherapy: identification of HLA-A 0201-restricted epitopes [J]. Cancer Res, 2003, 63(7): 876-880.
- [5] 赵瑞皎, 吴向华, 石必枝, 等. 酪氨酸蛋白激酶受体 EphA2 及其配体 EFNA1 在 23 种肿瘤细胞系中的表达及其意义 [J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(4): 320-323.
- [6] Hafner C, Schmitz G, Meyer S, et al. Differential gene expression of Eph receptors and ephrins in benign human tissue and cancers [J]. Clin Chem, 2004, 50(3): 490-492.
- [7] 姚赛君, 姜艳艳. EphA2 和 E-钙粘素在卵巢上皮性肿瘤组织中表达及意义 [J]. 医学信息, 2008, 21(6): 876-878.
- [8] Thaker PH, Deavers M, Celestino J, et al. EphA2 expression is associated with aggressive features in ovarian carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(15): 5145-5150.
- [9] Miao H, Wei BR, Peehl DM, et al. Activation of EphA receptor tyrosine kinase inhibits the Ras/MAPK pathway [J]. Nat Cell Biol, 2001, 3(5): 527-530.
- [10] Noblitt LW, Bangari DS, Shukla S. Decreased tumorigenic potential of EphA2-overexpression breast cancer cells following treatment with adenoviral vectors the express ephrinA1 [J]. Cancer Gene Ther, 2004, 11(6): 757-766.
- [11] Hess AR, Seftor EA, Gardner LM, et al. Molecular regulation of tumor cell vasculogenic mimicry by tyrosine phosphorylation: role of epithelial cell (下转第 1060 页)

腹股沟神经能都在腹股沟区轻易阻滞,Amid^[16]建议将包括生殖神经的生殖支在内的三支神经全切。Davis 等^[17]采用睾丸切除术治疗因髂腹股沟神经损伤所致的顽固性睾丸痛患者,45 例患者中 75% 有效。Levine 和 Matkov^[18]采用精索去神经支配的术式在 33 例中 25 例达到完全的疼痛解除(76%),5 例无效。本文采用神经切除术治疗取髂骨植骨操作中神经损伤导致的术后神经支配区的顽固性麻木及疼痛,获得 100% 治愈率,其临床应用值得推广。近年来,有研究关注于是否采用预防性的神经切除术以减少术后腹股沟区的慢性神经痛,其结果尚不确定^[19-20],有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Delawi MD, Wouter MD, Castelein MD, et al. The incidence of donor site pain after bone graft harvesting from the posterior iliac crest may be overestimated: a study on spine fracture patients [J]. *Spine*, 2007, 32 (17): 1865-1867.
- [2] Murata Y, Takahashi K, Yamagata M, et al. Injury to the lateral femoral cutaneous nerve during harvest of iliac bone graft, with reference to the size of the graft [J]. *Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(6): 798-800.
- [3] Chou D, Storm PB, Campbell JN. Vulnerability of the subcostal nerve to injury during bone graft harvesting from the iliac crest [J]. *Neurosurg Spine*, 2004, 1(1): 87-89.
- [4] Kurz LT, Garfin SR, Booth RE. Harvesting autogenous iliac bone grafts, A review of complications and techniques [J]. *Spine*, 1989, 14(12): 1324-1326.
- [5] Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation [J]. *Spine*, 1995, 20(9): 1055-1057.
- [6] Silber JS, Anderson DG, Daffner SD, et al. Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion [J]. *Spine*, 2003, 28(2): 134-136.
- [7] Grothaus MC, Holt M, Mekhail AO, et al. Lateral femoral cutaneous nerve: an anatomic study [J]. *Clinical Orthopaedics And Related Research*, 2005, 437: 164-166.
- [8] Ashwin MD, Daniel MD, Natasha MD, et al. Surgical management of the pelvic plexus and lower abdominal nerves [J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(1): 44-46.
- [9] Kun MD, Nam YS, Kim DJ, et al. Could skin retraction in-

cision minimize nerve injury over the iliac crest? [J]. *Craniofacial Surgery*, 2007, 18(6): 1447-1449.

- [10] Aasvang EK, Brandsborg B, Christensen B, et al. Neurophysiological characterization of postherniotomy pain [J]. *Pain*, 2008, 137(2): 173-175.
- [11] Mather LE, Copeland SE, Stud MC, et al. Acute toxicity of local anesthetics; Underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts [J]. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2005, 30(6): 553-555.
- [12] 陈德松. 局部封闭 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 1-7.
- [13] Tsakayannis DE, Kiriakopoulos AC, Linos DA. Elective neurectomy during open, "tension free" inguinal hernia repair [J]. *Hernia*, 2004, 8(1): 67-69.
- [14] Amid PK, Hiatt JR. New understanding of the cause and surgical treatment of postherniorrhaphy inguinodynia and orchialgia [J]. *Am Coll Surg*, 2007, 205(3): 381-383.
- [15] Aasvang EK, Henrik MD. The effect of mesh removal and selective neurectomy on persistent postherniotomy pain [J]. *Annals of Surgery*, 2009, 249(2): 327-329.
- [16] Amid PK. A 1-stage surgical treatment for postherniorrhaphy neuropathic pain: Triple neurectomy and proximal end implantation without mobilization of the cord [J]. *Arch Surg*, 2002, 137(1): 100-103.
- [17] Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, et al. Analysis and management of chronic testicular pain [J]. *Urol*, 1990, 143(5): 936-938.
- [18] Levine LA, Matkov TG. Microsurgical denervation of the spermatic cord as primary surgical treatment of chronic orchialgia [J]. *Urol*, 2001, 165(16): 1927-1929.
- [19] Mui WL, Ng CS, Fung TM, et al. Prophylactic ilioinguinal neurectomy in open inguinal hernia repair: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Annals of Surgery*, 2006, 244(1): 27-29.
- [20] Pappalardo G, Frattaroli FM, Mongardini M, et al. Neurectomy to prevent persistent pain after inguinal herniorrhaphy: a prospective study using objective criteria to assess pain [J]. *World Journal of Surgery*, 2007, 31(4): 1081-1083.

(收稿日期: 2010-12-09 修回日期: 2011-01-22)

(上接第 1057 页)

- kianse(Eck/EphA2) [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(22): 3250-3255.
- [12] Lin YG, Han LY, Kamat AA, et al. EphA2 overexpression is associated with angiogenesis in ovarian cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(2): 332-340.
- [13] Brantley-Sieders DM, Fang WB, Hicks DJ, et al. Impaired tumor microenvironment in EphA2-deficient mice inhibits tumor angiogenesis and metastatic progression [J]. *FASEB*

J, 2005, 19(13): 1884-1886.

- [14] 肖颖丽, 梁志清, 邱敏. 卵巢上皮性癌中 HIF-1 α 、COX-2 表达和血管生成的研究 [J]. *重庆医学*, 2005, 34(10): 1503-1505.
- [15] 王海东, 杨康, 廖克龙. 肺癌血管生成与淋巴结转移的关系 [J]. *重庆医学*, 2004, 33(11): 1794-1795.

(收稿日期: 2010-10-28 修回日期: 2010-11-29)