

· 临床研究 ·

鼻咽癌组织中微淋巴管和微血管密度的观察及其临床意义*

陈 闯, 谭晓虹[△], 岑 洪, 李必迅, 陈 军
(广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530027)

摘要:目的 观察鼻咽癌组织中以 D2-40 标记的微淋巴管和以 CD34 标记的微血管的密度及其临床意义。方法 对 106 例初治鼻咽癌的组织标本, 用免疫组化的方法及计算机辅助的图像分析系统定量分析肿瘤组织中淋巴管密度(LVD)及微血管密度(MVD)与临床资料的关系, 同时分析 LVD 与 MVD 之间的关系。结果 106 例标本淋巴管和微血管染色均呈阳性。LVD 与 N 分期、复发及转移相关($P < 0.05$), 而与年龄、性别、T 分期、临床分期无关($P > 0.05$)。MVD 与 T 分期、临床分期、复发及转移相关($P < 0.05$), 与年龄、性别、N 分期无关($P > 0.05$)。CD34 的表达与 D2-40 的表达呈正相关。结论 LVD 是鼻咽癌颈淋巴结转移的重要因素, LVD、MVD 均与鼻咽癌复发及远处转移密切相关。

关键词:鼻咽癌; 淋巴管; 微血管; 免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1582-03

Observation and significance of lymph vessel density and micro-vessel density in nasopharyngeal carcinoma*

Chen Chuang, Tan Xiaohong[△], Cen Hong, Li Bixun, Chen Jun

(Affiliated Cancer Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530027, China)

Abstract: Objective To assess the expression and significance of lymph vessel(LVD) density marker with D2-40 and micro-vessel density(MVD) marked with D34 in nasopharyngeal carcinoma(NPC). **Methods** 106 NPC patients pathologically proved and treated in our hospital were included. Immunostaining for the lymphatic marker D2-40 and for the vascularendothelial marker CD34 were used in same NPC specimen. Computer-assisted morphometric analysis was used. The lymph vessels and blood vessels were quantified within the tumor area in all patients in the same specimen. **Results** Both lymph vessels and blood vessels within the tumor were found. A significant correlation was found between the expression of lymph vessels and N stage, recurrence and metastasis($P < 0.05$). No significant correlation was found between the lymph vessel parameters and age, gender, T stage and clinical stage($P > 0.05$). There was a significant correlation between the blood vessel parameters and T stage, clinical stage, recurrence and metastasis($P < 0.05$). No significant correlation was found between the blood vessel parameters and age, gender, N stage($P > 0.05$). The expression of D2-40 had positive correlation with the expression of D34. **Conclusion** LVD is the factors of neck lymph node metastasis. Both LVD and MVD are related with recurrence and metastasis of NPC.

Key words: nasopharyngeal neoplasms; lymphatic vessels; microvascular; immunohistochemistry

中国是鼻咽癌高发区, 据世界卫生组织(WHO)国际癌症研究机构的资料, 在全球统计的年鼻咽癌新发病例 64 796 例中, 中国达 28 022 例, 占 43.2%。目前早期(I+II期)鼻咽癌 5 年生存率为 60%~100%, 晚期(III+IV期)鼻咽癌 5 年生存率为 10%~40%, 主要死因为局部未控制和远处转移, 大量研究证实, 实体肿瘤的侵袭与转移依赖于新生血管生成, 肿瘤的血管生成与其生长、分期及预后有密切关系, 抗血管的靶向治疗已成为一种有效的治疗手段。由于缺乏淋巴内皮标记物, 所以对肿瘤转移的另一通道——淋巴系统的研究却相对较少。近年来一系列淋巴管特异标记物(如 podoplanin、prox-1、LYVE-1 及 D2-40)的相继出现, 使淋巴管生成与肿瘤转移及预后关系的研究成为继肿瘤血管生成之后的新的研究热点。本组通过研究分别以 D2-40 和 CD34 标记的 106 例鼻咽癌组织微淋巴管、微血管的表达情况, 探讨两者与鼻咽癌临床资料的关系, 寻求有效指标来预测鼻咽癌患者复发、转移风险及预后, 为临床放、化疗和靶向治疗提供参考。同时分析淋巴管密度(lymph vessel density, LVD)与微血管密度(micro-vessel den-

sity, MVD)的关系, 初步探讨抗鼻咽癌淋巴管生成治疗和抗血管生成治疗是否具有同样的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2002~2003 年间在广西医科大学附属肿瘤医院初治的鼻咽癌患者(男 78 例, 女 28 例; 年龄 17~72 岁, 中位年龄 47 岁)的临床资料及瘤体活检组织标本。全部有病理诊断, 原发灶 T₁ 10 例, T₂ 67 例, T₃ 13 例, T₄ 16 例, 颈部淋巴结转移包括: N₀ 20 例, N₁ 41 例, N₂ 25 例, N₃ 20 例。

1.2 实验仪器及试剂 显微镜(B×40 型)为 Olympus 公司产品。Motic Med 6.0 数码医学图像分析系统购自北京麦克奥迪图像技术有限公司。第一抗体: 鼠抗人 CD34 单克隆抗体, 购自 Neomakers 公司。鼠抗人 D2-40 单克隆抗体, 购自 Zymed 公司。第二抗体: 兔抗 PV-6001、鼠抗 PV-6002, 均购自北京中杉公司。3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)溶液。二步法免疫组化 MaxVision™ 试剂盒: 酶标聚合物, 购于福州迈新公司。

1.3 方法 本实验所有患者组织切片均应用免疫组化两步法

* 基金项目: 广西科学基金资助项目(桂科自 0991230)。 △ 通讯作者, E-mail: tanxhong@163.com。

进行 CD34、D2-40 蛋白检测。阳性对照:用已知的 CD34、D2-40 阳性切片作对照。阴性对照:用磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判断和分组标准 LVD 和 MVD 计算结果的判定均参照 El-Gohary 等^[1]及 Weidner^[2]的方法。D2-40 阳性染色定位于淋巴管内皮细胞胞膜和细胞质,呈棕黄色颗粒状。D2-40 染色以阳性着色的单个内皮细胞或内皮细胞簇分别计为一个阳性微淋巴管,先在 40 倍光镜下确定 3 个着色密集的区域,200 倍光镜下分别计数 3 个视野,取其平均值。血管内皮细胞胞浆呈棕黄色或棕褐色者为 FⅧRAg 阳性细胞。凡在肿瘤组织中,分界清楚的阳性染色的血管内皮细胞或血管内皮细胞簇只要结构不相连,其分枝结构也作为一个血管计数。管腔大于 8 个红细胞或已形成明显肌层的血管不参与计数。具体方法是低倍镜(40×)下选取高血管密度区,在 200×视野下计数 3 个视野的 MVD,取其平均值作为该例肿瘤的 MVD 值。

1.5 统计学处理 用 SPSS13.0 软件处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行两独立样本 *t* 检验。LVD、MVD 相互关系用直线相关方法作相关分析。Kaplan-Meier 法及 Log-rank 法行生存率分析和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 鼻咽癌组织中 LVD 与临床资料的关系 分析 LVD 与肿瘤临床资料的关系显示,无淋巴结转移(N_0)组、无复发、转移组 LVD 值均较有颈淋巴结转移($N_1 + N_2 + N_3$)组、复发+转移组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。以临床 I/II 期(早期)和 III/IV 期(晚期)以及以 $T_1 + T_2$ (局部早期)和 $T_3 + T_4$ (局部晚期)各分两组,LVD 值 III/IV 期、 $T_3 + T_4$ 期均高于 I/II 期、 $T_1 + T_2$ 期, P 值分别为 0.320、0.637,差异均无统计学意义。按年龄中位数(47 岁)分两组, ≥ 47 岁组和 < 47 岁组,按性别分男女两组,其 LVD 值均较接近,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 LVD 与临床资料的关系($\bar{x} \pm s$)

临床参数	<i>n</i>	LVD(D2-40)	<i>P</i>
性别			
男	78	16.29±5.39	0.091
女	28	14.89±5.16	
年龄(岁)			
≥ 47	54	16.85±5.85	0.189
$0 \sim < 47$	52	15.51±4.47	
T 分期			
$T_1 \sim T_2$	77	15.29±5.08	0.637
$T_3 \sim T_4$	29	15.84±5.96	
临床分期			
I~II	41	14.96±5.11	0.320
III~IV	65	16.02±5.62	
N 分期			
N_0	20	13.01±3.95	0.034
$N_1 \sim N_3$	86	15.89±5.67	
复发、转移			
有	27	16.49±5.26	0.038
无	79	14.16±4.86	

2.2 鼻咽癌组织中 MVD 与临床资料的关系 分析微血管密度与肿瘤临床资料的关系显示,临床早期组(I+II)、局部早期组($T_1 + T_2$)、无复发转移组 MVD 值均分别较临床晚期组

(III+IV)、局部晚期组($T_3 + T_4$)、复发+转移组低, P 值分别为 0.005、0.042、0.035,差异均有统计学意义。无淋巴结转移(N_0)组 MVD 值比有颈淋巴结转移组($N_1 + N_2 + N_3$)低,差异无统计学意义($P = 0.605$)。按年龄(以年龄中位数为界)、性别各分两组,其 MVD 值差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 MVD 与临床资料的关系($\bar{x} \pm s$)

临床参数	<i>n</i>	MVD(D34)	<i>P</i>
性别			
男	78	59.17±34.89	0.357
女	28	52.39±28.25	
年龄(岁)			
≥ 47	54	55.61±30.56	0.645
$0 \sim < 47$	52	58.63±36.58	
T 分期			
$T_1 \sim T_2$	77	47.51±35.17	0.042
$T_3 \sim T_4$	29	63.51±36.77	
临床分期			
I~II	41	45.63±21.08	0.005
III~IV	65	64.10±37.48	
N 分期			
N_0	20	52.05±33.10	0.605
$N_1 \sim N_3$	86	56.09±30.96	
复发、转移			
有	27	67.71±40.13	0.035
无	79	50.91±33.48	

2.3 LVD 与 MVD 的关系 对微淋巴管和微血管密度行相关分析, P 值为 0.015($r = 0.613$)。相关分析结果表明肿瘤组织中 LVD 与 MVD 呈正相关。

3 讨 论

肿瘤的侵袭和转移是癌症患者死亡的重要原因之一,也是影响患者生存期和治疗效果的主要原因。血道和淋巴道是癌细胞远处转移的主要途径。血道的转移依赖肿瘤微血管的生成,MVD 直接反映肿瘤微血管数量,与诸多病理参数、临床参数有密切关系。近来,淋巴管内皮特异性因子的不断发现,如 D2-40、LVYF-1、PROX-1 等,使肿瘤淋巴管生成与肿瘤转移及预后关系的研究成为继肿瘤血管生成之后新的研究热点。

CD34 和 D2-40 是目前标记肿瘤微血管和微淋巴管最常用的标记物。CD34 抗体是目前检验微血管构筑的较好方法,有较强的可重复性。经过组织超微结构和其他淋巴管标记物证实,单克隆抗体 D2-40 只存在于淋巴管内皮细胞上。此抗体对淋巴管内皮具有很强的特异性和敏感性^[3]。

本研究发现 CD34、D2-40 在 106 例鼻咽癌组织均有表达。MVD 值比 LVD 大。LVD 在有颈部淋巴结转移($N_1 + N_2 + N_3$)、有复发或转移的患者明显高于无颈部淋巴结肿大(N_0)、无复发或转移的患者。而 LVD 值在年龄、性别、T 分期、临床分期各组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。MVD 在鼻咽部原发灶偏晚期($T_3 + T_4$)、临床中晚期(III+IV)、有复发+转移患者的表达明显高于鼻咽部原发灶偏早期($T_1 + T_2$)、临床早期(I+II)、无复发或转移的患者。而 MVD 在年龄、性别、N 分期各组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,本组认为 LVD 与 N 分期(颈淋巴结转移)及复发转移相关($P < 0.05$),与年龄、性别、T 分期及临床分期无关($P > 0.05$)。MVD 与 T 分

期、复发转移、临床分期有关($P < 0.05$),与年龄、性别、N 分期(颈淋巴结转移)无关($P > 0.05$)。MVD、LVD 均与复发转移相关,无颈淋巴结转移组和无复发转移组 LVD 明显低于有淋巴结转移+复发转移组,无复发转移组 MVD 明显低于复发+转移组,均提示肿瘤淋巴管数量和微血管数量的多少与淋巴结转移和肿瘤侵袭行为密切相关。T 分期越晚,表明鼻咽癌的原发灶就越大或向周围浸润范围越大。实体肿瘤的生长不仅取决于肿瘤细胞的种植效率和增生速度,还取决于肿瘤新生血管的形成^[4]。本研究发现鼻咽癌 MVD 与 T 分期相关,LVD 与 T 分期无关。推测肿瘤原发灶的生长主要依赖微血管生成成为主,有待进一步研究。

关于 MVD、LVD 与恶性肿瘤分期的关系研究中,各学者研究结果并非完全一致。刘宜敏等^[5]研究表明 MVD 的水平均和鼻咽癌的分期密切相关,T、N、TNM 分期越晚 MVD 越高。李菊兰等^[6]研究表明 MVD 与肿瘤分期有正相关关系。王胜资等^[7]研究认为鼻咽癌 D2-40 的表达与 N 分期密切相关,而与年龄、T 分期及临床分期无关,CD34 的表达与年龄、T 分期及临床分期相关。Beasley 等^[8]对 70 例头颈部肿瘤进行研究后发现,在口咽癌中肿瘤内新生淋巴管数与颈部淋巴结转移相关,而在其他的肿瘤中两者无相关性,提示肿瘤淋巴管新生与淋巴结转移的关系是复杂的。究其原因,除了各学者观察例数差异或各期例数分布不均导致结果有一定的偏差外,由于肿瘤淋巴管和血管分布不均,呈明显异质性,这就增加了寻找 LVD、MVD“热点”区域的困难。为此,亟待探索一种更客观、更准确、更实用和标准化的肿瘤 LVD、MVD 计数评估方法。

近年来,对乳腺癌、胃癌、食管癌、大肠癌、胰腺癌^[9]、胆囊癌^[10]及胃肠间质瘤^[11]的研究证实,MVD 是一个独立而重要的预后因素,高 MVD 提示肿瘤易发生转移、预后不良。而肿瘤新生淋巴管的形成有利于肿瘤生长,还可促进肿瘤细胞沿淋巴管扩散转移^[12]。Schneider 等^[13]的研究亦表明,恶性肿瘤主要通过肿瘤边缘毛细淋巴管进入淋巴系统,从而造成淋巴转移。Isaka 等^[14]认为肿瘤周围间质中淋巴管密度的增加和淋巴结转移及恶性侵袭行为相关。有国外学者报道 LVD 和 MVD 与肿瘤患者的不良预后密切相关^[15-16]。另有报道 LVD 越高,预后越差^[17]。Matsumoto 等^[18]采用同样方法标记食管癌和结直肠癌的新生微淋巴管,发现 LVD 高的患者远期生存率更短,提示 LVD 为恶性肿瘤远期预后的独立预测指标。鼻咽癌组织中淋巴管与预后关系的研究目前尚不多。国内有人研究了 55 例鼻咽癌患者 VEGF-C、VEGFR-3 表达和 LVD 与复发及预后的关系,发现 VEGF-C、VEGFR-3 高表达及高 LVD 的患者预后较差^[19]。目前鼻咽癌的治疗以放射治疗为主,早期(I+II)鼻咽癌 5 年生存率为 60%~100%,晚期(III+IV)鼻咽癌 5 年生存率为 10%~40%,主要死亡原因为局部未控制和远处转移。对 III+IV 患者,单独放疗远期效果不十分理想。对这部分患者同期的放、化疗可提高 5 年生存率。鼻咽癌虽然是对放、化疗敏感的肿瘤,但仍有部分在首程治疗后出现复发、远处转移,因而寻找可以监测鼻咽癌治疗后复发、远处转移的指标对临床治疗有重要意义。通过上述研究,作者认为 LVD、MVD 可作为预测鼻咽癌转移和复发指标之一,它们有助于预测鼻咽癌的复发转移,在临床中对高 LVD、MVD 的患者,应加强治疗或密切随访。对这部分患者除了应用同期放、化疗外,可能还要加用辅助化疗或者给予抗血管或淋巴管

生成抑制剂以防止远处转移或复发,提高远期疗效。

本研究发现 LVD、MVD 均与鼻咽癌转移、复发相关,提示这两个指标可能有一定的相关性且具有临床意义。国内有研究表明肿瘤组织中淋巴管新生和血管新生相伴随且对肿瘤生长、转移及预后有所影响^[20]。本研究通过相关分析发现 106 例鼻咽癌肿瘤组织中的淋巴管和微血管相关系数 $r = 0.613$, $P < 0.05$,表达倾向呈一致性。虽然目前以肿瘤血管为靶点的抗血管生成治疗在临床中应用,取得了较好的疗效,但并未完全阻断肿瘤的生长,提示仍应探索更多新的抗肿瘤生长的靶点。Roberts 等^[21]比较了控制肿瘤转移方面抗血管生成和抗淋巴管生成的作用,证实将淋巴管作为靶点不仅可以预防肿瘤转移,而且在肿瘤转移后的治疗中也具有重要的意义。因此,作者认为阻断鼻咽癌淋巴管生成的靶向治疗可能和抑制肿瘤内血管增生具有相同的临床意义,或者同时阻断肿瘤血管生成和淋巴管生成可能会进一步提高疗效,值得深入研究。

参考文献:

- [1] El-Gohary YM, Silverman JS, Olson PR, et al. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(4): 572-579.
- [2] Weidner N. Tumor vascularity and proliferation; clear evidence of a close relationship[J]. *J Pathol*, 1999, 189(3): 297-299.
- [3] Pusztaszeri MP, Seelentag W, Bosman FT. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues[J]. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54(4): 385-395.
- [4] 郑璐, 梁平, 李靖, 等. HDGF、VEGF 在人肝细胞癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(7): 682.
- [5] 刘宜敏, 林显敢, 罗铭. 血管内皮生长因子表达及微血管密度与鼻咽癌 TNM 分期的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(11): 973-975.
- [6] 李菊兰, 蔡华成, 黎志强, 等. 血管内皮生长因子和微血管密度在鼻咽癌组织中的表达[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2009, 16(12): 702.
- [7] 王胜资, 阎小军, 王纾宜, 等. 鼻咽癌组织中淋巴管与微血管表达的相关性[J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(2): 113-116.
- [8] Beasley NJ, Prevo R, Banerji S, et al. Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(5): 1315-1320.
- [9] Takagi K, Takada T, Amano H. A high peripheral microvessel density count correlates with a poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(4): 402-408.
- [10] Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, et al. Prognostic role of angiogenesis in operable carcinoma of the gall bladder[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(1): 38-41.
- [11] Imamura M, Yamamoto H, Nakamura (下转第 1588 页)

triglyceride lipase in human fat cell lipolysis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(6): E1847-E1855.

- [21] Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(6): 1266-1274.
- [22] Ciampelli M, Muzj G, Leoni F, et al. Metabolic and endocrine consequences of acute suppression of FFAs by acipimox in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(11): 5324-5329.
- [23] Victor VM, Rocha M, Banuls C, et al. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3115-3122.
- [24] Mai K, Bobbert T, Kullmann V, et al. Free fatty acids increase androgen precursors in vivo[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4): 1501-1507.
- [25] Mai K, Bobbert T, Reinecke F, et al. Intravenous lipid and heparin infusion-induced elevation in free fatty acids and triglycerides modifies circulating androgen levels in women: a randomized, controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(10): 3900-3906.
- [26] Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary

syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1626-1632.

- [27] Reed MJ, Dunkley SA, Singh A, et al. The role of free fatty acids in regulating the tissue availability and synthesis of sex steroids[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993, 48(1): 111-116.
- [28] Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(2): 492-497.
- [29] Charles MA, Eschwège E, Thibault N, et al. The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in the Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study[J]. *Diabetologia*, 1997, 40(9): 1101-1106.
- [30] Stefan N, Stumvoll M, Bogardus C, et al. Elevated plasma nonesterified fatty acids are associated with deterioration of acute insulin response in IGT but not NGT[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(6): E1156-E1161.
- [31] Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, et al. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(3): 679-688.

(收稿日期: 2011-10-19 修回日期: 2011-11-22)

(上接第 1584 页)

N, et al. Prognostic significance of angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(5): 529-537.

- [12] Farnsworth RH, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic endothelium: an important interactive surface for malignant cells[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2006, 19(1): 51-60.
- [13] Schneider M, Buchler P, Giese N, et al. Role of lymphangiogenesis and lymphangiogenic factors during pancreatic cancer progression and lymphatic spread[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(4): 883-890.
- [14] Isaka N, Padera TP, Hagendoorn J, et al. Peritumor lymphatics induced by vascular endothelial growth factor-C exhibit abnormal function[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(13): 4400-4404.
- [15] Saad RS, Kordunsky L, Liu YL, et al. Lymphatic microvessel density as prognostic marker in colorectal cancer[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(10): 1317-1323.
- [16] El-Gohary YM, Metwally G, Saad RS, et al. Prognostic significance of intratumoral and peritumoral lymphatic density and blood vessel density in invasive breast carcinoma

mas[J]. *Am J Clin Pathol*, 2008, 129(4): 578-586.

- [17] 王宗贵, 金春顺, 李野, 等. 喉癌中血管内皮生长因子 C 与淋巴转移的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2007, 23(1): 82-84.
- [18] Matsumoto K, Nakayama Y, Inoue Y, et al. Lymphatic microvessel density is an independent prognostic factor in colorectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(3): 308-314.
- [19] 肖芸, 李金高, 黄传生, 等. 鼻咽癌组织 VEGF-C 和 VEGFR-3 表达与临床病理因素相关性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(22): 1724-1727.
- [20] 李珀, 何常, 徐恒天, 等. p21、ETS-1、血管内皮生长因子-C 蛋白在鼻咽癌组织中的表达及鼻咽癌内微淋巴管、微血管密度的临床意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2008, 23(5): 441.
- [21] Roberts N, Kloos B, Cassella M, et al. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2650-2657.

(收稿日期: 2011-10-28 修回日期: 2011-12-20)