

· 临床研究 ·

多囊卵巢综合征患者血清游离脂肪酸水平测定及其相关因素分析

宋颖¹, 李启富¹, 田波¹, 钟立¹, 杨淑敏¹, 夏伟¹, 毕小云^{2△}

(重庆医科大学附属第一医院 1. 内分泌科; 2. 检验科 400016)

摘要:目的 分析多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清游离脂肪酸(FFAs)水平的变化,并探讨其相关因素。方法 纳入 133 例 PCOS 患者及 116 例年龄匹配的健康女性,测量身高、体质量、腰围;行 75 g 无水葡萄糖耐量试验,并测空腹血清血脂、空腹胰岛素(FINS)、血清 FFAs、总睾酮,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);对 101 例 PCOS 患者及 20 例正常人行高胰岛素-正葡萄糖钳夹术。结果 PCOS 患者血清 FFAs 水平明显高于对照组($P < 0.01$);亚组分析显示,与两个体质量匹配的对照组相比,PCOS 患者的 FFAs 水平也明显增高($P < 0.01$)。相关分析显示,FFAs 水平与体质量指数(BMI)、腰围、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、总睾酮(r 分别为 0.20、0.18、0.19、0.18、0.18, $P < 0.05$)呈正相关;与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、稳态期 120~180 min 葡萄糖代谢率(M120-180)(r 分别为 -0.17、-0.22, $P < 0.05$)呈负相关。结论 与年龄匹配的健康妇女相比,PCOS 患者血清 FFAs 水平显著升高,且与 BMI、腰围、TC、LDL-c、总睾酮水平呈正相关,与 HDL-c、M120-180 呈负相关。

关键词:多囊卵巢综合征;游离脂肪酸;胰岛素抵抗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)16-1585-04

Concentration of serum free fatty acids and its correlation analyses in patients with polycystic ovarian syndrome

Song Ying¹, Li Qifu¹, Tian Bo¹, Zhong Li¹, Yang Shumin¹, Xia Wei¹, Bi Xiaoyun^{2△}

(1. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To measure the concentration of free fatty acids(FFAs)and to analyze its associations with correlative factors in the patients with polycystic ovarian syndrome(PCOS). **Methods** 133 PCOS women and 116 healthy, age-matched controls were recruited. Physical examination and laboratory analysis were performed. All subjects underwent a standard 75-g oral glucose tolerance test. 101 PCOS women and 20 controls underwent hyperinsulinemic euglycemic clamp to assess their insulin sensitivity. IR was also estimated by homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR). **Results** The levels of serum FFAs in PCOS women were significantly higher as compared with controls($P < 0.01$). Subgroup analysis showed that the levels of serum FFAs in two PCOS subgroups were significantly higher as compared with the two weight-matched control subgroups($P < 0.01$). Correlation analyses showed that in all subjects, FFAs positively correlated with BMI, waist circumference, total cholesterol(TC), LDL-c and total testosterone($r = 0.20, r = 0.18, r = 0.19, r = 0.18, r = 0.18, P < 0.05$) and negatively correlated with HDL-c and M120-180 value($r = -0.17, r = -0.22, P < 0.05$). **Conclusion** Comparing with age-matched healthy women, the levels of serum FFAs in PCOS women are elevated evidently and positively correlated with BMI, waist circumference, TC, LDL-c and total testosterone, negatively correlated with HDL-c and M120-180 value.

Key words: polycystic ovary syndrome; free fatty acids; insulin resistance

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种育龄期妇女常见的生殖内分泌紊乱疾病,PCOS 患者肥胖、糖脂代谢异常的发生率均较正常人显著增高。目前,已证实 2 型糖尿病和肥胖患者体内常有血清游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)水平的增高,并且 FFAs 与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)呈正相关^[1]。虽然已有研究表明,PCOS 患者也存在血清 FFAs 水平的增高及 IR^[2-3],但目前对此类人群的研究不多,且缺乏大样本量及年龄匹配的对照组的研究。本研究旨在进一步分析 PCOS 患者空腹血清 FFAs 水平的变化,并探讨其相关因素,从而为进一步探讨 PCOS 发生、发展的机制提供重要的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入重庆地区 2007 年 11 月至 2010 年 1 月就诊于本院妇科及内分泌科的 133 例 PCOS 患者及 116 例年龄匹配的健康妇女作为对照。受试者均无糖尿病史,未怀孕,

绝经前或最近至少 3 个月未服用过降糖药和激素类药物。PCOS 的诊断标准参照欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学学会在鹿特丹会议上推荐的标准^[4],并排除其他引起高雄激素、排卵障碍的内分泌疾病,如先天性肾上腺增生、库欣综合征、分泌雄激素的肿瘤、高催乳素血症、甲状腺疾病等。本研究得到重庆医科大学伦理委员会的认可,所有调查均取得受试对象的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集及人体学测量 采用统一制定的健康信息调查表,由专人对受试者进行病史询问及体格检查,身体测量包括:身高、体质量、腰围;按照体质量/身高(kg/m^2)计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 实验室检查 (1) 所有受试者于月经第 5~8 天(闭经者不限时间)禁食 8~12 h,次日清晨空腹抽肘静脉血后行口服 75 g 无水葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OG-

△ 通讯作者, E-mail: bxy20061963@163.com。

TT),并测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、血清 FFAs、总睾酮、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c);另择日对其中 101 例 PCOS 患者及 20 例正常人行高胰岛素-正葡萄糖钳夹术^[5],以稳态期 120~180 min 葡萄糖代谢率(M120-180)评估胰岛素敏感性。(2) 血浆葡萄糖测定采用己糖激酶法(迈瑞 BS-200 全自动生化分析仪),试剂盒由中生北控生物科技股份有限公司提供;空腹胰岛素和总睾酮测定采用电化学发光法,试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供;血脂测定采用 OLYMPUS AU5400 型全自动生化检测仪,试剂由日本和光纯药工业株式会社提供;血清 FFAs 测定采用酶法测定,试剂由日本积水药疗株式会社提供。

1.2.3 评价标准 (1)超重、肥胖的诊断参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[6], $24.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖;中心性肥胖:女性腰围不高于 80 cm。(2)IR 的诊断参照 1999 年 WHO 的标准^[7]以正常对照组钳夹术中 M120-180 下四分位数为切点将 PCOS 组分为 IR 组(M120-180 < 10.76 mg · min⁻¹ · kg⁻¹, n=80)和非 IR 组(M120-180 ≥ 10.76 mg · min⁻¹ · kg⁻¹, n=21)。(3)采用稳态模型计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-IR, HOMA-IR)评价胰岛素抵抗:HOMA-IR = FINS × 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)/22.5^[8-9]。

1.3 统计学处理 使用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的变量[TG、FPG、餐后 2 小时血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)、FINS、HOMA-IR]经对数转换后呈正态分布再进行分析。两组间均数比较采用 *t* 检验;多组均数之间的两两比较采用方差分析。以 PCOS 组的 FFAs 为应变量,以其他因素为自变量行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组研究对象年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),与对照组相比,PCOS 组有更高的 BMI、腰围、FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR、总睾酮、FFAs、TG 和更低的 HDL-c、M120-180($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 TC、LDL-c 在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 PCOS 组与对照组一般情况及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PCOS 组	对照组
年龄(岁)	25.61 ± 4.36	25.92 ± 2.67
BMI(kg/m ²)	23.65 ± 4.44**	20.96 ± 2.16
腰围(cm)	78.66 ± 11.11**	70.32 ± 6.10
FPG(mmol/L) [#]	5.19 ± 0.60**	4.95 ± 0.37
2hPG(mmol/L) [#]	7.12 ± 1.88**	5.53 ± 1.08
TC(mmol/L)	4.24 ± 0.87	4.38 ± 0.63
TG(mmol/L) [#]	1.36 ± 1.39**	0.76 ± 0.37
HDL-c(mmol/L)	1.09 ± 0.24**	1.37 ± 0.28
LDL-c(mmol/L)	2.08 ± 0.68	2.09 ± 0.44
FINS(mIU/L) [#]	10.97 ± 11.01*	7.29 ± 6.68
HOMA-IR [#]	2.61 ± 2.86*	1.60 ± 1.35
M120-180(mg/min × kg ⁻¹)	8.32 ± 2.90**	12.08 ± 1.78
总睾酮(ng/dL)	58.35 ± 29.40**	41.77 ± 19.85
FFAs(μmol/L)	893.57 ± 319.60**	657.55 ± 290.31

[#]:经对数转换后进行统计分析;*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 亚组间血清 FFAs 水平比较 按 BMI 是否超过了 24.0 kg/m^2 重新分组。PCOS 组分为正常体质量的 PCOS 组($n=76$)和超重/肥胖的 PCOS 组($n=57$);对照组分为正常体质量的对照组($n=108$)和超重/肥胖的对照组($n=8$)。四个亚组中血清 FFAs 水平的比较见表 2。

表 2 四个亚组间血清 FFAs 水平的比较

组别	n	FFAs(μmol/L)
对照组(正常体质量)	108	659.18 ± 294.29
对照组(超重/肥胖)	8	635.49 ± 245.32
PCOS 组(正常体质量)	76	844.69 ± 286.24*
PCOS 组(超重/肥胖)	57	958.75 ± 351.39 [#]

[#]: $P < 0.05$,与超重/肥胖的对照组比较;*: $P < 0.05$,与正常体质量的对照组比较。

2.3 PCOS 的两个亚组血清 FFAs 水平的比较 两组均高于体质量匹配的对照组($P < 0.01$),但 FFAs 在 PCOS 的两个亚组间比较, $P > 0.05$ 。以正常对照组钳夹术中 M120-180 下四分位数为切点将 PCOS 组分为 IR 组(M120-180 < 10.76 mg · min⁻¹ · kg⁻¹, $n=80$, 79.2%)和非 IR 组(M120-180 ≥ 10.76 mg · min⁻¹ · kg⁻¹, $n=21$, 20.8%)。PCOS 两个亚组间血清 FFAs 水平的比较见表 3。PCOS 患者的 IR 组较非 IR 组有更高的 BMI 和 FFAs 浓度。

表 3 PCOS 患者的两个亚组间血清 FFAs 水平的比较

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	FFAs(μmol/L)
非 IR 组($n=21$)	25.51 ± 4.53	19.66 ± 1.85	819.43 ± 338.03
IR 组($n=80$)	25.95 ± 4.03	24.17 ± 4.26*	961.58 ± 308.54

*: $P < 0.01$,与非 IR 组比较。

2.4 血清 FFAs 水平相关因素分析 以 PCOS 患者的 FFAs 水平为应变量, Pearson 相关分析显示, FFAs 水平与 BMI、腰围、TC、LDL-c、总睾酮(r 分别为 0.20、0.18、0.19、0.18、0.18、0.05)呈正相关;与 HDL-c、M120-180(r 分别为 -0.17、-0.22, $P < 0.05$)呈负相关;与年龄、FPG、2hPG、FINS、TG、HOMA-IR(r 分别为 0.01、0.09、0.16、0.14、0.13、0.12, $P > 0.05$)无相关性。

3 讨论

本研究显示, PCOS 患者血清 FFAs 水平明显高于对照组($P < 0.01$),与体质量匹配的对照组相比,超重/肥胖的 PCOS 患者 FFAs 水平明显增高($P < 0.01$),PCOS 患者的 IR 组较非 IR 组也有更高的 FFAs 浓度;相关分析提示 PCOS 患者的 FFAs 水平分别与 BMI、腰围、TC、LDL-c、总睾酮呈正相关,与 HDL-c、M120-180 呈负相关。

Holte 等^[10]研究发现, PCOS 患者较之体质量匹配的正常妇女有更高的血清 FFAs 水平,本研究结果与之一致。而肥胖的 PCOS 患者减轻体质量后血清 FFAs 水平和胰岛素敏感性都有一定程度的改善,部分可恢复排卵^[11],具体机制尚不清楚。另外,肥胖与 PCOS 患者的 IR 及糖尿病的发生相关,且独立于糖尿病家族史^[12]。本研究中,超重/肥胖的 PCOS 组患者血清 FFAs 水平高于体质量正常的 PCOS 组,且 PCOS 患者血清 FFAs 水平与 BMI、腰围呈正相关,提示肥胖,特别是中心性肥胖的 PCOS 患者,其腹部脂肪堆积程度与血清 FFAs 浓度之间存在一定的相关性。

报道显示,中国南部的 PCOS 患者中大约 46.9% 发生

IR^[13]。高水平的血清 FFAs 分别与 PCOS 患者的 IR^[2] 及 2 型糖尿病的发生有关^[14],且胰岛素增敏剂对 PCOS 患者 IR 的治疗有效^[15-16]。本研究 PCOS 患者中 IR 的发生概率为 79.2%,明显高于之前报道;且 IR 组与非 IR 组相比,前者血清 FFAs 水平明显高于后者,虽然差异无统计学意义,但相关分析得出血清 FFAs 水平与 M120-180 呈负相关。目前对于 PCOS 患者血清 FFAs 水平的升高与 IR 的发生机制尚不明确。有研究认为^[17-20]激素敏感性脂肪酶和脂蛋白脂酶之间的失调及抗脂解作用减弱,是 IR 时 FFAs 升高的重要原因,但对于 PCOS 患者来说,仅 FFAs 单一因素并不能解释 IR 的发生^[21-22]。

另外,研究发现^[23],存在 IR 的 PCOS 患者,因白细胞与内皮细胞的相互作用,损害内皮及线粒体氧化功能。而 FFAs 同时也是导致氧化应激的物质之一,受高水平的 FFAs 刺激,活性氧簇生成增多,氧耗降低。因此,存在高 FFAs 水平的 PCOS 患者,炎症反应更明显,心血管疾病的发生风险将会更高。

进一步研究发现,短期高水平的 FFAs 可通过增强肝脏硫酸转移酶的活性致正常体内高雄激素血症^[24-25]。而且,胰岛素增敏剂可改善 PCOS 患者高雄激素的临床特征^[26]。Reed 等^[27]研究发现,居住在伦敦西北部的亚洲妇女其血清 FFAs 水平与睾酮水平呈正相关。另外,年轻的 PCOS 患者中,随着雄激素水平的增高,其患代谢综合征的风险增加,且这种作用独立于肥胖及 IR^[28]。本研究也得到了类似的结果,提示血清 FFAs 水平增高可能是 PCOS 发病的重要机制之一^[22]。此外,对高加索人^[29]、印度人^[30]的研究表明,血清高 FFAs 水平均为糖调节受损,向糖尿病进展的一个独立危险因素。本研究尚未得到 FFAs 与血糖的相关性,可能与研究对象的年龄及 PCOS 的病程有关。另外,本研究仅为横断面研究,关于 FFAs 与糖尿病发生的关系,还需要进行长期随访观察。

综上所述,与年龄匹配的健康妇女相比,PCOS 患者血清 FFAs 水平显著升高,并且与肥胖、血脂异常、高雄激素、IR 等因素相关。因此,降低 PCOS 患者空腹血清 FFAs 的水平,可能会有助于 PCOS 相关疾病的改善及远期并发症的预防,成为治疗 PCOS 的一个新思路^[31]。

参考文献:

- [1] 罗四川,李启富,刘红梅.清醒状态大鼠高胰岛素-正常血糖钳夹术的建立及其意义[J].重庆医科大学学报,2004,29(3):334-336.
- [2] Macut D, Panidis D, Glisic B, et al. Lipid and lipoprotein profile in women with polycystic ovary syndrome[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2008, 86(4): 199-204.
- [3] Wu Y, Zhang J, Wen Y, et al. Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein, and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2009, 91(1): 213-319.
- [4] Kousta E, Tolis G, Franks S. Polycystic ovary syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences[J]. Hormones(Athens), 2005, 4(3): 133-147.
- [5] 汪志红,李启富,张素华,等.高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的建立[J].重庆医科大学学报,2004,29(5):615-617.
- [6] 中国肥胖问题工作组.中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J].营养学报,2004,26(1):1-4.
- [7] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [8] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7): 412-419.
- [9] Yajnik CS, Joglekar CV, Lubree HG, et al. Adiposity, inflammation and hyperglycaemia in rural and urban Indian men; Coronary Risk of Insulin Sensitivity in Indian Subjects(CRISIS) Study[J]. Diabetologia, 2008, 51(1): 39-46.
- [10] Holte J, Bergh T, Berne C. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(9): 2586-2593.
- [11] Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, et al. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation[J]. Hum Reprod, 2011, 26(9): 2505-2512.
- [12] Kuba VM, Cavalieri PM, Christóforo AC, et al. Insulin resistance and metabolic profile in lean and overweight/obese polycystic ovary syndrome patients[J]. Arg Bras Endocrinol Metabol, 2006, 50(5): 1026-1033.
- [13] Huang J, Ni R, Chen X, et al. Metabolic abnormalities in adolescents with polycystic ovary syndrome in South China[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2010, 8(1): 142.
- [14] Pankow JS, Duncan BB, Schmidt MI, et al. Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetes Care, 2004, 27(1): 77-82.
- [15] Galindo García CG, Vega Arias Mde J, Hernández Marín I, et al. Mechanism of action of insulin sensitizer agents in the treatment of polycystic ovarian syndrome[J]. Ginecol Obstet Mex, 2007, 75(3): 148-154.
- [16] Teede HJ, Meyer C, Norman RJ. Insulin-sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(14): 2419-2427.
- [17] Haemmerle G, Zimmermann R, Hayn H, et al. Hormone-sensitive lipase deficiency in mice causes diglyceride accumulation in adipose tissue, muscle, and testis[J]. J Biol Chem, 2002, 277(7): 4806-4815.
- [18] Mlinar B, Pfeifer M, Vrtacnik-Bokal E, et al. Decreased lipin 1 beta expression in visceral adipose tissue is associated with insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(6): 833-839.
- [19] Seow KM, Tsai YL, Hwang JL, et al. Omental adipose tissue overexpression of fatty acid transporter CD36 and decreased expression of hormone-sensitive lipase in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2009, 24(8): 1982-1988.
- [20] Rydén M, Jocken J, van Harmelen V, et al. Comparative studies of the role of hormone-sensitive lipase and adipose

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)