

· 临床研究 ·

血管内皮生长因子 C 和 D 在宫颈癌中的表达及其与淋巴转移关系*

蒙玉刚, 梁春燕, 曾雅畅, 安 明

(广西医科大学第一附属医院妇产科, 南宁 530021)

摘要:目的 探讨血管内皮生长因子 C、D(VEGF-C、VEGF-D)在宫颈癌血清与组织中的表达水平及其与宫颈癌侵袭、转移的关系。方法 采用酶联免疫分析法(ELISA)法和免疫组织化学 SP 方法分别检测 10 例正常宫颈组, 36 例宫颈上皮内瘤变 CIN III 组, 43 例宫颈癌组血清和组织中 VEGF-C、VEGF-D 表达水平, 并分析表达结果与病理特征的关系。结果 (1) VEGF-C、VEGF-D 在正常宫颈组、CIN III 组及宫颈癌组血清和组织中的表达量依次增高($P < 0.05$); (2) 伴淋巴结转移组 VEGF-C、VEGF-D 在血清及组织中的表达较无淋巴结转移组均明显升高($P < 0.05$); (3) 宫颈癌组织中 VEGF-C、VEGF-D 蛋白高表达率分别为 65.1%、60.5%, 并均与淋巴结转移呈显著正相关($r = 0.615, P = 0.021; r = 0.709, P = 0.014$)。结论 VEGF-C、VEGF-D 通过促进宫颈癌内淋巴管形成, 与宫颈癌淋巴结转移有关。

关键词: 宫颈肿瘤; 血管内皮生长因子 C; 血管内皮生长因子 D; 淋巴转移

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.18.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)18-2076-04

Expression of vascular endothelial growth factor C and D and their relationship with lymph node metastasis in patients with cervical carcinoma*

Meng Yugang, Liang Chunyan, Zeng Yachang, An Ming

(Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To explore expression of endothelial growth factors C and D(VEGF-C and VEGF-D) in serum, tissue of patient with cervical carcinoma and their relationship between invasion, node lymph node metastasis. Methods Combined of ELISA and SP immunohistochemical method were used to detect the expression levels of VEGF-C, VEGF-D in serum and tissue of 10 cases normal cervical group, 36 cases cervical intraepithelial neoplasia CIN III group, 43 cases cervical cancer group. The relationship between expression levels of VEGF-C, VEGF-D and pathological characteristics were analyzed. Results (1) The expression level of VEGF-C, VEGF-D in serum and tissue in normal cervical group, CIN III group, cervical cancer group were increased respectively ($P < 0.05$); (2) The expression level of VEGF-C, VEGF-D in serum and tissue in cervical cancer group with lymph node metastasis were significantly higher than that without lymph node metastasis ($P < 0.05$); (3) VEGF-C, VEGF-D protein were expressed in (65.1%, 60.5%), both were positively correlation with lymph node metastasis significantly ($r = 0.615, P = 0.021; r = 0.709, P = 0.014$). Conclusion VEGF-C, VEGF-D have closely relationship with lymph node metastasis of cervical carcinoma.

Key words: cervical neoplasms; endothelial growth factor C; endothelial growth factor D; lymph node metastasis

淋巴转移是影响宫颈癌预后的一个重要因素, 淋巴结受累与否是肿瘤的分期、治疗、判断复发及预后的主要依据。血管内皮生长因子 C(vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)和血管内皮生长因子 D(vascular endothelial growth factor D, VEGF-D)是目前已确认的淋巴管生长因子, 与恶性肿瘤的淋巴转移密切相关。关于 VEGF-C、VEGF-D 在宫颈癌血清表达水平及其临床意义的研究报道较少。本研究通过联合酶联免疫分析法(ELISA)法和免疫组化 SP 法检测子宫颈癌及癌前病变患者血清及组织中 VEGF-C、VEGF-D 的表达水平, 进一步全面分析 VEGF-C、VEGF-D 的表达水平及临床意义, 为临床宫颈癌的早期诊断, 淋巴转移的发现与治疗提供新的临床思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 9 月至 2012 年 8 月本院妇科收治的

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) III 36 例, 宫颈癌患者 43 例。43 例宫颈癌按 FIGO 临床分期标准分为 I 期 30 例, II 期 13 例; 鳞癌 32 例, 腺癌 11 例; 高分化 12 例, 中分化 18 例, 低分化 13 例; 无淋巴结转移患者 33 例, 有淋巴结转移 10 例。正常宫颈 10 例。患者年龄 29~61 岁, 平均(44.34±7.75)岁, 所有研究患者入院治疗前均无输血、化疗等相关治疗史。

1.2 方法

1.2.1 VEGF-C、VEGF-D 表达水平检测 所有研究对象均以门诊病理检查确诊后入院, 取肘静脉血, 干燥试管收集 4 mL 血液, 以 2 000 r/min 离心 10~15 min, 取上清液置于 -20 ℃ 保存待测, 测定时注意避免反复冻融。选用双抗体夹心 ELISA 法测定 VEGF-C、VEGF-D 浓度。试剂盒购于武汉华美有限公司, 实验步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

* 基金项目: 广西科学研究与技术开发计划课题基金资助项目(桂科攻 1140003A-10)。作者简介: 蒙玉刚(1971~), 副主任医师, 主要从事临床宫颈病变的研究。

1.2.2 HE 染色和免疫组织化学染色 所有组织标本均经 4% 甲醛固定, 常规石蜡包埋, 厚 4 μm 连续切片, 分别作 HE 染色和免疫组织化学染色。兔抗人 VEGF-C、VEGF-D 多克隆抗体购自 Biaworld 生物技术有限公司, SP 试剂盒购自北京中杉生物技术有限公司。免疫组织化学染色方法按链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP) 法试剂盒说明书步骤进行。所有抗体工作浓度均为 1 : 350。用已知阳性切片作阳性对照, PBS 液代替一抗作阴性对照。

1.3 结果判定 通过设置标准品的浓度与所对应的 OD 值得出 VEGF-C、VEGF-D 方程式分别为: $Y = (166.09X - 6.03) / (1 - 0.08X - 0.96X)$; $Y = (2465.29X - 281.89) / (1 - 0.11X + 0.68X)$ 。依据对应的方程式求出研究患者血清中 VEGF-C、VEGF-D 的浓度。VEGF-C、VEGF-D 主要定位于肿瘤细胞浆和(或)胞膜, 阳性表达为棕黄色颗粒。按每张切片阳性细胞比例及着色深浅计分, 行半定量分析。阳性细胞所占比例判断: 无着色为 0 分, 1/3 以下着色为 1 分, 1/3 ~ 2/3 着色为 2 分, 2/3 以上着色为 3 分。阳性强度: 无着色 0 分, 浅黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。两项相乘, 0 分为 -, 1 ~ 3 分为 +, 4 ~ 6 分为 ++, 7 ~ 9 分为 +++。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行统计学处理, 所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分析方法采用 *t* 检验, 单因素方差分析(one-way ANOVO), SNK-*q* 检验, Games-Howell 检验, χ^2 检验, Spearman 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 VEGF-C、VEGF-D 表达水平 2 个因子中正常宫颈组和 CIN III 组比较, 差异均无统计学意义 ($t = 1.887, P = 0.104; t = 0.883, P = 0.201$)。宫颈癌组分别与正常宫颈组、CIN III 组比较, 差异均有统计学意义 ($t = 12.924, P = 0.001; t = 7.453, P = 0.005; t = 11.674, P = 0.002; t = 8.098, P = 0.021$)。宫颈癌有转移淋巴转移组中 VEGF-C 的表达浓度高于宫颈癌无淋巴转移组, 差异有统计学意义 ($t = 7.456, P = 0.003$), 见表 1。

表 1 各组血清中 VEGF-C、VEGF-D 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	<i>n</i>	VEGF-C 浓度水平	VEGF-D 浓度水平
正常宫颈组	10	26.471 2 ± 13.293 9	44.069 0 ± 28.954 5
CIN III 组	36	29.511 0 ± 21.496 0* & Δ	70.650 0 ± 56.115 2* & Δ
宫颈癌无淋巴转移组	33	40.566 9 ± 45.943 4** # Δ	390.013 3 ± 296.006 3** # Δ
宫颈癌淋巴转移组	10	67.916 3 ± 54.650 2** # &	525.537 4 ± 618.520 9** # &

*: $P > 0.05$, 与正常宫颈组比较; **: $P < 0.05$, 与正常宫颈组比较; #: $P < 0.05$, 与 CIN III 组比较; &: $P < 0.05$, 与宫颈癌无淋巴转移组比较; Δ: $P < 0.05$, 与宫颈癌有淋巴转移组比较。

2.2 血清 VEGF-C、VEGF-D 表达水平与宫颈癌临床病理参数的关系 血清 VEGF-C、VEGF-D 表达水平与宫颈癌临床分期、病理组织类型、病理组织分化程度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2~3。

2.3 VEGF-C、VEGF-D 在各组宫颈组织中的表达 VEGF-

C、VEGF-D 在宫颈癌中均主要表达于癌细胞浆和(或)细胞膜, 在宫颈癌中表达增强并且在癌细胞间质浸润最明显处表达最强, 阳性产物为棕黄色颗粒, 分别见图 1~2。宫颈癌组织免疫组化染色结果显示, VEGF-C、VEGF-D 高表达率分别为 65.1% (28/43)、60.5% (26/43), CIN III 组表达率分别为 13.9% (5/36)、16.7% (6/36)。从表 4 中可见, 随着从正常宫颈组织向宫颈癌的转化, VEGF-C、VEGF-D 的阳性表达率均呈递增趋势, 表达差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 8.341, P = 0.003, \chi^2 = 6.132, P = 0.012; \chi^2 = 7.628, P = 0.006, \chi^2 = 5.643, P = 0.024$)。

表 2 血清 VEGF-C 表达水平与宫颈癌临床病理参数的关系比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

项目	<i>n</i>	VEGF-C	<i>t/F</i>	<i>P</i>
FIGO 分期				
I 期	30	40.482 5 ± 17.747 11	—	
II 期	13	59.617 5 ± 24.727 6	1.325	0.103
组织类型				
鳞癌	32	41.682 9 ± 18.683 8	—	
腺癌	11	41.221 7 ± 16.810 7	0.763	0.702
组织分级				
高分化	12	34.466 0 ± 13.400 0	—	
中分化	18	40.405 0 ± 13.864 2	—	
低分化	13	32.124 0 ± 8.297 1	<i>F</i> = 0.554	0.561

—: 表示无数据。

表 3 血清 VEGF-D 表达水平与宫颈癌临床病理参数的关系比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

项目	<i>n</i>	VEGF-D 浓度水平 (pg/mL)	<i>t/F</i>	<i>P</i>
FIGO 分期				
I 期	30	321.531 4 ± 309.652 9	—	
II 期	13	501.404 0 ± 209.469 3	1.679	0.060
组织类型				
鳞癌	32	321.531 4 ± 309.652 9	—	
腺癌	11	395.264 3 ± 203.725 6	1.432	0.199
组织分级				
高分化	12	340.102 8 ± 302.119 8	—	
中分化	18	328.534 3 ± 203.725 6	—	
低分化	13	395.264 3 ± 216.567 3	<i>F</i> = 0.324	0.863

—: 表示无数据。

表 4 VEGF-C、VEGF-D 在各类宫颈组织中的表达情况

组别	<i>n</i>	VEGF-C		VEGF-D	
		+	-	+	-
正常宫颈组	10	1	9	1	9
CIN III 组	36	5	31	6	30
宫颈癌组	43	28	15	26	17

2.4 VEGF-C、VEGF-D 在宫颈癌组织中的表达与临床病理

参数的关系 淋巴结转移组 VEGF-C、VEGF-D 的表达较无淋巴结转移组均明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 它们的表达与肿瘤的临床分期、肿瘤大小、病理类型、病理分化程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。VEGF-C、VEGF-D 表达与淋巴结转移之间均存在正相关关系 ($r = 0.615, P = 0.021, r = 0.709, P = 0.014$), 在淋巴结转移组 VEGF-C、VEGF-D 的阳性表达率均明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 VEGF-C、VEGF-D 表达与宫颈癌临床病理参数的关系比较 [$n(\%)$]

项目	n	VEGF-C			VEGF-D		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
FIGO 分期							
I 期	30	18(60.0)			20(66.7)		
II 期	13	10(76.9)	1.320	0.250	8(61.5)	2.051	0.325
淋巴结转移							
无	33	22(66.7)			20(60.6)		
有	10	8(80.0)	7.532	0.004	9(90.0)	9.422	0.003
组织类型							
鳞癌	32	24(75)			22(68.8)		
腺癌	11	7(63.6)	1.426	0.340	5(45.5)	2.765	0.377
组织分级							
高分化	12	8(66.7)			7(58.3)		
中分化	18	9(50.0)			8(44.4)		
低分化	13	6(46.2)	1.237	0.546	7(53.8)	1.423	0.612

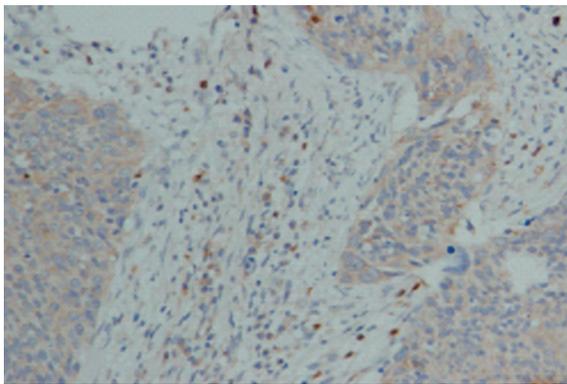


图 1 VEGF-C 免疫组化染色 ($\times 200, \times 400$)

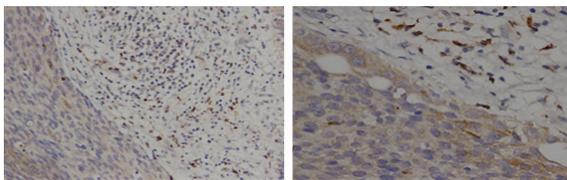


图 2 VEGF-D 免疫组化染色 ($\times 200, \times 400$)

3 讨论

血管生成 VEGF 家族是一组分泌性糖蛋白, 可以刺激内皮细胞增殖并促进脉管生成, 提高脉管特别是微小脉管的通透性, 促进新生脉管网的建立^[1]。肿瘤血管生成主要受 VEGF-A/VEGFR-2 的调控, 而肿瘤淋巴管生成主要受 VEGF-C、D/VEGFR-3 调控^[2]。近年的多数研究报道恶性肿瘤中 VEGF-C

表达增加并促进淋巴转移是因为恶性肿瘤细胞产生 VEGF-C, 并通过下述途径参与调节导致淋巴转移: (1) 通过激活淋巴管内皮细胞上 VEGFR-3 受体。刺激淋巴管内皮增生, 诱导癌周淋巴管增生, 并降低淋巴管内皮细胞间的黏附, 增加了肿瘤淋巴管转移机会^[3]; (2) 提高肿瘤细胞黏附作用。内皮细胞上的黏附分子家族主要有 3 类免疫球蛋白基因超家族 (其中包括生长因子受体) 能分泌 VEGF-C 的肿瘤细胞通过淋巴管内皮细胞上受体的亲和作用, 使肿瘤细胞得以黏附到淋巴管内皮细胞上; (3) 作为一种趋化因子, 使肿瘤细胞向淋巴管方向迁移^[4]。

研究显示 VEGF-C 的表达在人类乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、睾丸癌、食管癌、胃癌、甲状腺癌、宫颈癌和子宫内膜癌中与淋巴结转移显著相关^[5-10]。本研究中, ELISA 法检测各组血清 VEGF-C 表达, 正常宫颈组和 CIN III 组比较, 差异均无统计学意义 ($t = 1.887, P = 0.104, t = 0.883, P = 0.201$)。从正常宫颈组、CIN III 组到宫颈癌组血清 VEGF-C 表达依次升高, 两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。机制可能是宫颈癌肿瘤细胞分泌 VEGF-C, 从而促进肿瘤细胞迁移和浸润, 进一步导致肿瘤淋巴管浸润和淋巴结转移。Mitsuhashi 等^[11]发现 30 例宫颈癌患者血清中 VEGF-C 的表达水平与肿瘤分期、肿瘤大小呈显著正相关, 认为血清中 VEGF-C 可以成为宫颈癌肿瘤标志物。

Fujimoto 等^[12]研究发现宫颈癌淋巴结转移中的 VEGF-C 表达明显增加, 在原发肿瘤和转移淋巴结中 VEGF-C 的高表达是影响患者预后的因素。本研究中免疫组化结果显示: 其免疫组化法表达与血清表达结果一致, 可见 VEGF-C 可作为判定宫颈癌淋巴结转的有用指标。

相关研究认为 VEGF-D 的高表达与恶性肿瘤的淋巴结转移或不良预后密切相关, 也有研究认为两者间没有显著相关性。Koyama 等^[13]和 Hanrahan 等^[14]研究认为 VEGF-D 的表达水平在肿瘤中并不明显升高, 而在正常组织中明显升高, 并与患者的淋巴结转移及预后无明显相关性。Stacker 等^[15]在小鼠肿瘤异种移植模型中证实 VEGF-D 能够诱导肿瘤内淋巴管形成, 肿瘤细胞上表达的 VEGF-D 能够促进肿瘤细胞向淋巴结转移。本研究中 VEGF-D 在宫颈癌血清及组织中的表达均明显升高, 提示 VEGF-D 在宫颈癌中是高表达的 60.5% (26/43), 同样血清及组织中 VEGF-D 的表达与肿瘤临床分期、病理类型、病理分化程度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 VEGF-D 的表达水平与患者的淋巴结转移密切相关 ($r = 0.709, P = 0.014$), 宫颈癌伴淋巴结转移组患者 VEGF-D 血清的高表达、组织的高表达率均明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$)。宫颈癌组织中 VEGF-C 和 VEGF-D 阳性率明显高于正常宫颈组织及宫颈上皮内瘤样病变组织。且表达程度随肿瘤的恶性程度上升而增高, 说明 VEGF-C 和 VEGF-D 在宫颈癌发展过程中起重要作用。VEGF-D 在宫颈疾病组织中的表达与 VEGF-C 呈正相关, 二者在宫颈癌癌变过程中表达逐步增强。

参考文献:

- [1] Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis [J]. Semin Cancer Biol, 1999, 9(3): 211-220.
- [2] Rouzaut A, Irigoyen M, Montuenga LM. Lymphangiogen-

- esis and lung cancer[J]. *J Thorac Onco*, 2007, 2(5): 384-386.
- [3] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Fit4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases[J]. *EMBOJ*, 1996, 15(2): 290-298.
- [4] Oh SJ, Jehsch MM, Birkenhager R, et al. VEGF and VEGF-C; specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane [J]. *Dev Biol*, 1997, 188(1): 96-109.
- [5] Crowe MJ, VonDer Weid PY, Brock JA, et al. Coordination of contractile activity in guinea-pig mesenteric lymphatics[J]. *J Physiol*, 1997, 500(2): 235-244.
- [6] Yan C, Zhu ZG, Yu YY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor C and chemokine receptor CCR7 in gastric carcinoma and their values in predicting lymph node metastasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(6): 783-790.
- [7] Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessel from embryonic veins [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(1): 74-76.
- [8] Yonemura Y, Endo Y, Tabata K, et al. Role of VEGF-C and VEGF-D in lymphangiogenesis in gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2005, 10(5): 318-321.
- [9] Li L, Liu Q, Dong P. The expression and role of VEGF-C and its receptor FLT-4 in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma metastasis[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 2005, 19(8): 845-847.
- [10] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlate with lymph node metastasis and prognosis of patient with colorectal carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(1): 32-36.
- [11] Mitsuhashi A, Suzuka K. Serum vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and VEGF-C level as tumor markers in patient with cervical carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(4): 724-730.
- [12] Fujimoto J, Toyoki H, Sato E, et al. Clinical implication of expression of vascular endothelial factor C in lymph node metastasis of uterine cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(3): 466-469.
- [13] Koyama Y, Kaneko K, Akazawa K, et al. Vascular endothelial factor C and vascular endothelial factor D messenger RNA expression in breast cancer: association with lymph node metastasis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2003, 4(5): 354-356.
- [14] Hanrahan MJ, Currie SP, Gunningham, et al. The angiogenic switch for vascular endothelial factor VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D in adenocarcinoma sequence during colorectal cancer progression[J]. *J Pathol*, 2003, 200(2): 183-185.
- [15] Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME, et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics[J]. *Nat Med*, 2009, 7(2): 186-189.

(收稿日期: 2012-12-30 修回日期: 2013-02-18)

(上接第 2075 页)

参考文献:

- [1] Herbst RS, Hess KR, Tran HT, et al. Phase I study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Onco*, 2002, 20(18): 3792-3803.
- [2] Thomas JP, Arzooanian RZ, Alberti D, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Onco*, 2003, 21(2): 223-231.
- [3] 杨林, 王金万, 汤仲明, 等. 重组人血管内皮抑制素 I 期临床研究[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(6): 548-553.
- [4] 杨林, 王金万, 崔成旭, 等. 重组人血管内皮抑素 YH-16 联合用药治疗非小细胞肺癌的多中心 II 期临床试验[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(2): 204-207.
- [5] 王金万, 孙燕, 刘永煜, 等. 重组人血管内皮抑素联合 NP 方案治疗晚期 NSCLC 随机、双盲、对照、多中心 III 期临床研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2005, 8(4): 283-290.
- [6] Wang J, Sun Y, Qin SK, et al. Results of phase IV clinical trial of combining endostar with chemotherapy for treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 759-762.
- [7] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [8] Conte PF, Guameri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma; results from the Gruppo Oncologico Nord Ovest Randomized Trial[J]. *Cancer*, 2004, 101(4): 704-712.
- [9] 张志强, 江泽飞, 宋三泰. 吉西他滨在乳腺癌化疗中的临床应用[J]. *国外医学: 肿瘤学分册*, 2005, 30(2): 232-235.
- [10] 王健. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌临床观察[J]. *河北医药*, 2011, 33(23): 3552-3553.
- [11] 柴文英, 马芸, 李萍, 等. 多西紫杉醇联合卡培他滨治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2011, 24(4): 164-166.
- [12] 苏春荣. 多西紫杉醇联合顺铂治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌的临床疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2010, 36(1): 44-45.
- [13] 唐朝锋, 马月琴. 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期乳腺癌 23 例[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(1): 120-121.

(收稿日期: 2012-12-08 修回日期: 2013-02-22)