

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.006

## 吉林省 2~14 岁汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间的建立\*

王迪<sup>1</sup>, 杨春<sup>1</sup>, 张晓威<sup>2</sup>, 金春梅<sup>3</sup>, 朱文杰<sup>4</sup>, 赵立军<sup>5</sup>, 赵利民<sup>6</sup>, 梁吉萍<sup>7</sup>, 陈峰光<sup>8</sup>, 许建成<sup>1△</sup>  
 (1. 吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021; 2. 吉林省长春市儿童医院检验科 130051;  
 3. 延边大学附属医院检验科, 吉林延吉 133000; 4. 吉林省敦化市中医医院检验科 133700;  
 5. 梅河口友谊医院检验科, 吉林梅河口 135000; 6. 梅河口爱民医院检验科, 吉林梅河口 135000;  
 7. 吉林省白山市妇幼保健院检验科 134300; 8. 吉林市儿童医院检验科, 吉林吉林 132011)

**[摘要]** **目的** 建立吉林省 2~14 岁汉族儿童血清碱性磷酸酶(ALP)的参考区间。**方法** 使用日立 7600-210 全自动生化分析仪检测 1 690 名健康儿童(男 835 名,女 855 名)血清 ALP。Dixon 法弃离群值后,绘制分布图以判断资料是否服从正态分布。One-way ANOVA 比较各地区不同组间差异及确定是否需性别、年龄分组。非参数方法计算参考值的 2.5 百分位数、50 百分位数和 97.5 百分位数,计算其 90% 置信区间。**结果** 吉林省 2~11 岁儿童 ALP 值无性别差异,12 岁后逐渐出现性别差异。ALP 水平在 2~4 岁儿童略低,5~10 岁儿童升高并相对稳定。12~14 岁女孩 ALP 水平逐渐下降,而同年龄段男孩依然上升并保持在较高水平。年龄、性别合并后的参考区间包括 2~4 岁、5~10 岁、11 岁、12 岁(男)、13~14 岁(男)、12 岁(女)、13 岁(女)及 14 岁(女)。**结论** 建立各地区儿童年龄、性别相关的血清 ALP 参考区间对正确评估儿童发育及分析疾病状况具有重要意义。

**[关键词]** 碱性磷酸酶;儿童;参考区间

**[中图分类号]** R446.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)26-3618-04

## Establishment of reference intervals of serum alkaline phosphatase for Han children aged 2—14 years in Jilin province\*

Wang Di<sup>1</sup>, Yang Chun<sup>1</sup>, Zhang Xiaowei<sup>2</sup>, Jin Chunmei<sup>3</sup>, Zhu Wenjie<sup>4</sup>, Zhao Lijun<sup>5</sup>,  
 Zhao Limin<sup>6</sup>, Liang Jiping<sup>7</sup>, Chen Fengguang<sup>8</sup>, Xu Jiancheng<sup>1△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China;  
 2. Department of Clinical Laboratory, Changchun Municipal Children's Hospital, Changchun, Jilin 130051, China;  
 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133000, China; 4. Department  
 of Clinical Laboratory, Dunhua Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dunhua, Jilin 133700, China;  
 5. Department of Clinical Laboratory, Meihekou Municipal Friendship Hospital, Meihekou, Jilin 135000, China;  
 6. Department of Clinical Laboratory, Meihekou Aimin Hospital, Meihekou, Jilin 135000, China;  
 7. Department of Clinical Laboratory, Baishan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Baishan,  
 Jilin 134300, China; 8. Department of Clinical Laboratory, Jilin Municipal Children's Hospital, Jilin, Jilin 132011, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish the reference intervals of serum alkaline phosphatase (ALP) for Han children aged 2—14 years old in Jilin province. **Methods** A total of 1 690 healthy children (835 males and 855 females) were detected serum ALP level by the Hitachi 7600-210 automatic biochemical analyzer. After excluding the outlier data by using Dixon method, the distribution chart was drawn for judging the data whether conforming to the normal distribution. The one-way ANOVA was used to compare the differences among different groups in various areas and whether needing to grouping by gender and age. The 2.5, 50, 97.5 percentiles of ALP were calculated by non-parametric method and 90% confidence intervals were calculated by R language 3.1. **Results**

The serum ALP values had no statistically significant difference between genders among children aged 2—11 years old in Jilin province. The gender difference was gradually appeared over 12 years old. The ALP level was slightly lower in the children aged 2—4 years old, which in the children aged 5—10 years old was increased and relatively stable. The ALP level in the girls aged 12—14 years old was gradually decreased, while which in the boys with the same age was still increased and maintained the higher level. The combined reference intervals of serum ALP included 2—4 years old, 5—10 years old, 11 years old, 12 years old (boys), 13—14 years old (boys), 12 years old (girls), 13 years old (girls) and 14 years old (girls). **Conclusion** The establishment of serum ALP reference interval has an important significance for correctly evaluating the child development and analyzing the disease status.

**[Key words]** alkaline phosphatase; pediatric; reference intervals

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是一组在 pH9~10.5 的碱性环境中催化有机磷酸酯水解的酶。血清中 ALP 来源于不同组织(肝脏、骨骼、肾脏、小肠及妊娠期胎盘等)<sup>[1]</sup>, 主要以游离形式存在,极少量与脂蛋白和免疫球蛋白结合形成

复合物。病理情况下,血清 ALP 测定常用于肝胆疾病及骨骼疾病的诊断及鉴别诊断。生理情况下,ALP 活性增高主要与骨生长相关<sup>[2]</sup>。血清 ALP 活力在新生儿、儿童、青少年生理性骨骼生长期要比成人高。

\* 基金项目:吉林省卫生计生重点实验室科研课题(2012Z059)。 作者简介:王迪(1988—),在读硕士,主要从事临床化学及免疫学研究。

△ 通讯作者, E-mail: jianchengxu@yeah.net.

检验项目的参考区间是疾病诊断、疗效评价、预后判断及健康监测的重要手段,参考区间的研究已成为各国医学研究的重点内容<sup>[3-5]</sup>。我国目前所使用的参考区间多来自教科书和试剂说明书,这些建立在白种人体系上的参考区间在我国应用时存在一定偏差。时至今日我国尚未发布全国性的儿童检验项目参考区间。血清 ALP 是儿科较重视的反映儿童生长发育状况的指标,多年来沿用成人参考区间,这容易导致临床判断失误。本研究拟建立吉林省不同性别及年龄的汉族儿童血清 ALP 参考区间,为正确评估儿童发育及分析疾病状况提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 9~11 月吉林省长春、吉林、延边、白山、通化等 5 个地区 2~14 岁健康儿童作为研究对象。各地区在社区和预防接种点采集 3 周岁以下婴幼儿组儿童血液,在幼儿园、小学、初中等学校采集 3 周岁以上儿童血液。研究对象的排除标准为:急性及慢性感染、消化系统疾病、血液系统疾病、肾病、代谢和营养疾病、风湿性疾病、内分泌疾病、循环系统疾病、烧伤、肌肉创伤、高血压、肥胖(体质量超过同性别、同身高参照人群均值 10%)、营养不良、近 6 个月内住院或做过手术、近 2 周内进行过药物治疗、近 4 个月内输血、吸烟、饮酒、节食、素食或特殊饮食习惯。纳入的体检儿童进一步根据下列标准排除:乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性、丙型肝炎病毒(HCV)抗体阳性、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性、血清肌酐超过 120 μmol/L、血清肌酸激酶超过 500 U/L、血清尿酸超过 475 μmol/L、血清清蛋白低于 25 g/L、外周血白细胞低于 3.0×10<sup>9</sup>/L 或超过 12.5×10<sup>9</sup>/L、血红蛋白低于 120 g/L(男)或低于 110 g/L(女)、血糖大于或等于 7.0 mmol/L、尿液分析异常。

1.2 方法

1.2.1 样本留取 统一设计《参考个体调查问卷》,对筛选人群进行问卷调查以获得儿童基本临床资料,包括:姓名、性别、年龄、民族、体质量、身高、服药情况、饮食状况、运动情况、是否处于月经期及疾病史等。儿童及其家长均知情同意参加本研究。儿童采血前 3 d 正常饮食及活动,空腹 8 h 后清晨分别采集静脉血 4.2 mL 于真空血清管、真空 EDTA 抗凝管中,同时留取尿液 10 mL。血液样本采集后由采血人员填写采血情况信息。真空血清管于采血后静置 1~2 h 1 200 g 离心 10 min,血清分装保存至 1.5 mL eppendorf 管中-20 °C 冻存,3 d 内送吉林大学第一医院检验科检测。

1.2.2 实验室筛查项目 HBsAg、抗-HCV、抗-HIV 测定方法为 ELISA,试剂分别为上海科华生物工程股份有限公司、珠海丽珠试剂股份有限公司、英科新创(厦门)科技有限公司产品。清蛋白、肌酐、肌酸激酶、尿酸使用日本日立 7600-210 全自动生化分析仪检测,测定方法分别为溴甲酚绿法、肌氨酸氧化酶法、免疫抑制法、氧化酶法。清蛋白检测试剂为德赛诊断系统(上海)有限公司产品,其他为上海科华生物工程股份有限公司产品。血液分析、尿液分析及血糖检测由当地医院测定。

1.2.3 ALP 检测 使用日本日立 7600-210 全自动生化分析仪检测,试剂和配套校准品为上海科华生物工程股份有限公司产品。ALP 的检测方法为连续检测法。

1.2.4 质量控制 吉林大学第一医院检验科于 2012 年通过中国国家合格评定委员会(CNAS)ISO15189 医学实验室质量与能力认可,技术人员均经过严格的培训和考核。日立 7600-210 全自动生化分析仪由厂家定期(12 个月)校准,精密度、正确度、分析测量范围、临床可报告范围和携带污染率等检测系

统性能评价符合 ISO15189 要求。生化项目标准品均为与试剂配套的标准品,室内质控品为美国伯乐公司低、中、高 3 个水平的质控品。HBsAg、抗-HCV、抗-HIV 使用吉林省临床检验中心提供的标准品做室内质控品。各检验项目的室内质控变异系数在允许范围内进行实验。实验室参加的美国病理家学会、卫生部临床检验中心、吉林省临床检验中心的室内质量评价及能力验证均合格。

1.2.5 参考区间建立和验证 参考区间的建立和验证参考美国临床和实验室标准协会(CLSI)与国际临床化学联合会(IF-CC)联合发布的文件 C28-A3 及中华人民共和国卫生部发布卫生行业标准的《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T 402-2012)<sup>[6]</sup>。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 进行数据分析。使用 Dixon 法判断离群值,将疑似极大(或极小)值与相邻值的差 D 和包括极值在内的数据全距 R 相除,如 D/R≥1/3 则该极值为离群值,应弃之,反之则保留。如分布的一侧出现 2 个以上疑似离群值时,选择极值中的最小值计算,如 D/R≥1/3 则弃所有点,反之则保留。绘制分布图以判断资料是否服从正态分布。先用单因素方差分析(One-way ANOVA)处理数据,再用 Tukey 法比较各地区不同组间的差异及确定是否需要性别、年龄分组。如组间无显著性差异则合并参考区间。用非参数方法计算各实际参考样本组参考值的 2.5 百分位数、50 百分位数和 97.5 百分位数,使用 R 语言 3.1(www.r-project.org) quantreg 程序包计算其 90% 置信区间。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象资料 本研究共入组符合试验标准的汉族儿童 1 690 名,年龄 2~14 岁(男 835 名,女 855 名)。长春、吉林、延边、白山、通化地区分别入组 722 名(男 357 名,女 365 名)、248 名(男 116 名,女 132 名)、161 名(男 107 名,女 54 名)、395 名(男 171 名,女 224 名)、164 名(男 84 名,女 80 名)。研究按年龄、性别共分 26 组,每个研究组样本总数均超过 50 名。

表 1 吉林省各年龄段汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间(U/L)

年龄(岁)	合计	百分位数(男/女)		
	n(男/女)	2.5	50	97.5
2	118(61/57)	121/122	197/211	332/292
3	109(52/57)	99/105	218/208	407/337
4	124(64/60)	130/106	199/211	275/326
5	197(98/99)	139/145	226/245	330/364
6	113(58/55)	152/139	226/239	352/318
7	130(63/67)	133/102	223/222	347/337
8	110(53/57)	149/156	215/236	360/366
9	106(55/51)	128/101	201/209	368/363
10	130(63/67)	137/119	228/230	388/378
11	118(54/64)	172/110	279/251	441/402
12	122(61/61)	177/105	346/221	520/447
13	164(72/92)	170/85	297/198	525/354
14	149(81/68)	137/59	294/138	480/343

2.2 血清 ALP 参考区间 对吉林省 5 个地区入组儿童按年龄、性别分别绘制血清 ALP 含量分布图,各组资料均服从正态分布。Tukey 法分别比较 5 个地区同一年龄段男孩、女孩血清

ALP 含量差异,结果显示各地区差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),故将各地区同一年龄段男孩、女孩 ALP 数据分别合并。吉林省各年龄段汉族男孩、女孩参考区间详见表 1。2~11 岁儿童 ALP 值无性别差异。2~4 岁儿童 ALP 水平略低,5~10 岁儿童 ALP 水平升高并相对稳定。12 岁以后男孩、女孩 ALP 水平逐渐出现差异,12~14 岁女孩 ALP 水平逐渐下降,而同年龄段男孩 ALP 水平依然上升并保持在较高水平,详见图 1。对各个分组进行差异比较后再进行参考区间合并,合并后的参考区间包括 2~4、5~10、11、12(男)、13~14(男)、12(女)、13(女)及 14 岁(女)。吉林省汉族儿童 ALP 参考区间详见表 2。

**2.3 血清 ALP 参考区间验证** 建立的参考区间在吉林省 9 家医院进行了验证。8 家实验室通过了各亚组验证。在 1 921 个验证数据中,9 家医院 92.7%~97.2%的各亚组数据落在参

考区间内。吉林省汉族儿童参考区间验证结果见表 3。

表 2 吉林省汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间(U/L)

年龄(岁)	例数(n)	参考区间	90%置信区间(2.5%)	90%置信区间(97.5%)
2~4	351	121~311	112~130	286~332
5~10	786	142~349	135~149	336~361
11	118	122~434	85~160	413~454
12(男)	61	177~520	157~207	482~549
13~14(男)	153	150~514	127~176	474~553
12(女)	61	105~447	95~133	376~484
13(女)	92	85~355	69~106	295~364
14(女)	68	59~344	49~70	268~398

表 3 吉林省 9 家医院汉族儿童参考区间验证结果

年龄(岁)	长春		长春		长春		长春		长春		长春		合计(n)	符合率(%)
	例数(n)	符合率(%)	例数(n)	符合率(%)	例数(n)	符合率(%)	例数(n)	符合率(%)	例数(n)	符合率(%)	例数(n)	符合率(%)		
2~4	79	94.9	40	87.5	40	92.5	50	92.0	20	100.0	20	95.0	249	94.4
5~10	80	93.3	20	90.0	40	100.0	50	92.0	20	95.0	20	100.0	230	95.7
11	68	95.6	20	90.0	40	97.5	50	100.0	20	100.0	20	100.0	218	97.2
12(男)	82	91.5	20	100.0	40	95.0	50	90.0	20	95.0	20	95.0	232	93.1
13~14(男)	108	93.9	40	87.5	50	94.0	50	92.0	20	90.0	20	100.0	288	92.7
12(女)	62	96.8	20	100.0	50	94.0	50	100.0	20	90.0	20	95.0	222	96.4
13(女)	64	92.2	40	90.0	50	94.0	50	100.0	20	95.0	20	95.0	244	94.3
14(女)	84	94.0	20	95.0	40	97.5	50	100.0	20	100.0	24	95.8	238	96.6

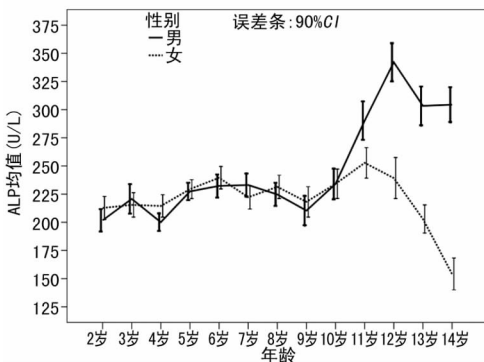


图 1 吉林省汉族儿童血清碱性磷酸酶随年龄分布图

### 3 讨论

建立适宜、可靠的参考区间,是临床实验室做好服务和质量保证的重要任务之一。2012 年 12 月 25 日卫生部正式发布了我国成人部分检验项目的参考区间<sup>[7]</sup>,但迄今为止尚未见全国性的儿童检验项目参考区间。血清 ALP 的参考区间可能受性别、年龄、生长发育、经济水平、生活习惯、饮食结构、生活区域等诸多因素影响<sup>[8]</sup>,多年来沿用成人标准,这影响了血清 ALP 在儿童中的临床应用。同时我国医学实验室数量众多,采用的检测系统、试剂不尽相同,造成不同实验室检测 ALP 的结果差异较大,给临床诊疗工作带来不便。本研究是在同一个中心实验室,使用同一台检测仪器和同一厂家试剂测定血清 ALP,并且该仪器和试剂已在国内多家医院使用,因此本研究结果对不同医院检验结果互认有重要意义。

本研究中吉林省 5 个地区入组儿童共 1 690 名,研究按年龄、性别共分 26 组,每个研究组样本总数均超过 50 名。本研究证实吉林省 2~11 岁儿童 ALP 值无性别差异,12 岁后逐渐出现性别差异。12~14 岁女孩 ALP 水平逐渐下降,而同年龄段男孩依然上升并保持在较高水平。与同类研究相比,我国广州地区<sup>[9]</sup>、长春地区<sup>[10]</sup>及美国儿童<sup>[11]</sup>均从 12 岁开始出现 ALP 值的性别差异,但加拿大儿童则从 11 岁起出现性别差异<sup>[12]</sup>,这可能与各国儿童发育状况不同有关。与其他研究相似的是 ALP 水平出现性别差异后,女孩下降显著,男孩依然上升并保持在较高水平,这可能是男孩、女孩发育高峰期不一致造成的。本研究证实 ALP 水平随儿童的不同生长时期而变化。本研究建立的参考区间在吉林省各地区 9 家医院进行了验证,其中 8 家实验室通过了各亚组验证,且 9 家医院 92.7%~97.2%的各亚组数据落在参考区间内。四平地区 2~4 岁、13~14 岁男孩的符合率为 87.5%,这可能与实验室所使用的检测系统、试剂不同有关。

本研究结果证实儿童既不可使用成人 ALP 参考区间,也不能多个年龄段共用一个区间。每个临床实验室应尽可能建立符合本地人群特征的参考区间,或者至少能够验证由其他途径获得的参考区间。本研究建立了吉林省儿童年龄、性别、地域相关的血清 ALP 参考区间,这对不同医院检验结果互认有重要意义,也为其他临床检验项目参考区间的建立提供了借鉴依据。

## 参考文献

- [1] Fatma LB, Barbouch S, Fethi BH, et al. Brown tumors in patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism; report of 12 cases[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21(4): 772-777.
- [2] Biswas A, Mohan J, Sastry KV. Age-dependent variation in hormonal concentration and biochemical constituents in blood plasma of Indian native fowl[J]. *Vet Med Int*, 2010; 737292.
- [3] Ridefelt P, Gustafsson J, Aldrimer M, et al. Alkaline phosphatase in healthy children; reference intervals and prevalence of elevated levels[J]. *Horm Res Paediatr*, 2014(18): 399-404.
- [4] Cho SM, Lee SG, Kim HS, et al. Establishing pediatric reference intervals for 13 biochemical analytes derived from normal subjects in a pediatric endocrinology clinic in Korea[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(18): 268-271.
- [5] Hilsted LI, Rustad P, Aksgilde L, et al. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(1): 1-9.
- [6] 中华人民共和国卫生部. WS/T 402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定[M]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [7] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. *中国卫生标准*, 2013, 4(1): 17-21.
- [8] Mu R, Chen W, Pan B, et al. First definition of reference intervals of liver function tests in China: a large-population-based multi-center study about healthy adults[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72916.
- [9] 廖春森, 黄钰君, 伍绍国. 广州市儿童血清碱性磷酸酶参考范围调查[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(31): 7695-7696.
- [10] 王迪, 杨春, 周琪, 等. 长春市汉族儿童碱性磷酸酶参考区间的建立[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2015, 9(1): 75-79.
- [11] Ghoshal AK, Soldin SJ. Evaluation of the Dade Behring Dimension RxL: integrated chemistry system-pediatric reference ranges[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 331(1/2): 135-146.
- [12] Chan MK, Seiden-Long I, Aytekin M, et al. Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(9): 885-891.
- (收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2015-06-05)
- 
- (上接第 3617 页)
- 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(3): 179-182.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] Frago R, Biondo S, Millan M, et al. Differences between proximal and distal obstructing colonic cancer after curative surgery [J]. *Colorectal Dis*, 2011, 13(6): e116-122.
- [4] Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ, et al. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma; a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(4): 563-569.
- [5] Ucar E, Semerci E, Ustun H, et al. Prognostic value of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer [J]. *Adv Ther*, 2008, 25(10): 1075-1084.
- [6] Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients; a prospective clinical study [J]. *Gastric Cancer*, 2003, 6(3): 142-145.
- [7] Gür T, Demir H, Kotan M. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(11): 3147-3150.
- [8] Mao Q, Zhang Y, et al. A tumor hypoxic niche protects human colon cancer stem cells from chemotherapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(2): 211-222.
- [9] Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 3664-3671.
- [10] Tang CM, Yu J. Hypoxia-inducible factor-1 as a therapeutic target in cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(3): 401-405.
- [11] Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Clinical significance and prognostic value of CA72-4 compared with CEA and CA19-9 in patients with colon cancer [J]. *Dis Markers*, 2000; 105-110.
- [12] Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 62(3): 179-213.
- [13] Carrillo de Santa Pau E, Arias FC, Caso Peláez E, et al. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factors A, B, C, and D and their receptors R1, R2, and R3 in patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1701-1712.
- [14] Gupta B, Chiang L, Chae K, et al. Phenethyl isothiocyanate inhibits hypoxia-induced accumulation of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression in human glioma cells[J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 1841-1846.
- [15] Prager GW, Poettler M. Angiogenesis in cancer. Basic mechanisms and therapeutic advances[J]. *Hamostaseologie*, 2012, 32(2): 105-114.
- (收稿日期: 2015-04-08 修回日期: 2015-06-03)