基础研究 文章编号:0253-3626(2010)11-1671-05

微淋巴管形成对胃癌淋巴结转移的影响

王肖泽,王继见,黄金向
(重庆医科大学附属第二医院普外科,重庆 400010)

【摘 要】目的:探讨微淋巴管形成在胃癌淋巴结转移中的作用及其二者间的病理相关性。方法:取 40 例胃癌组织(筛选出有无淋巴结转移病例各 20 例,分为有转移组和无转移组),另取 15 例胃溃疡良性病变组织作对照组,采用免疫组化 SP 法检测血管内皮生长因子 C(Vascular endothelial growth factor-C,VEGF-C)、血管内皮生长因子受体 3(Vascular endothelial growth factor receptor-3,VEGFR-3)表达水平,再以肾水平蛋白(Podoplanin)标记微淋巴管内皮细胞,计数微淋巴管密度(Lymphatic microvessel density,LMVD)及分布特点。结果:胃癌组与对照组之间 LMVD 存在显著差异($P<0.05$),LMVD 在有转移组与无转移组有显著差异($P<0.05$),胃癌组中 LMVD 与性别年龄无显著相关性,VEGF-C 表达胃癌组与对照组有显著差异($P<0.05$),在有转移组与无转移组间表达强度有显著差异($P<0.05$)。VEGF-C 表达与 VEGFR-3 表达有高度相关性,VEGFR-3 的表达在有转移组与无转移组间有显著差异($P<0.05$)。结论:VEGF-C 与 VEGFR-3 高表达能够促进微淋巴管的生成,微淋巴管的增多亦可增强 VEGF-C 与 VEGFR-3 的表达。微淋巴管的增多在促进胃癌淋巴结转移中有重要意义。

【关键词】胃癌;免疫组化;淋巴转移;微淋巴管密度;血管内皮生长因子 C;微淋巴管生成
【中国图书分类法分类号】R656.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-04-19

作者介绍:王肖泽(1979-),男,硕士,住院医师,
研究方向:胃肠外科疾病。
通讯作者:王继见,男,教授,E-mail:wjj1963@163.com。

性心肌梗死大鼠的心功能。IL-1β 表达明显减少,左室重量指数降低,表明红花黄色素对心功能的改善可能与以下几个方面有关:①通过抑制炎性因子 IL-1β 的表达、降低脂质过氧化物、清除氧自由基、改善心肌能量代谢、降低心肌细胞损伤,从而保护心肌细胞[10];②红花黄色素能够抑制 H_2O_2 导致的乳酸脱氢酶 LDH 的释放、丙二醛 MDA 与超氧阴离子生成、Bax 基因的表达,抗氧化和抗细胞凋亡机制保护嗜铬细胞瘤细胞由 H_2O_2 导致的损伤和细胞凋亡[11],红花注射液也可通过上调 bcl-2 基因的蛋白表达与下调 Bax 基因的表达以保护缺血再灌注心肌损伤[12],因此红花黄色素通过抑制心肌细胞的凋亡改善左室功能。

综上所述,红花黄色素可能通过改善急性心肌梗死大鼠的心室重构,调节炎性细胞因子 IL-1β 的表达,从而改善急性心肌梗死大鼠的心功能。本实验进一步认识到 PAF 拮抗剂红花黄色素在心肌缺血中的心脏保护作用及其作用机制,对研究 PAF 受体拮抗剂在心肌缺血中的作用机制和临床应用具有一定的理论和实际指导意义。

参 考 文 献

[1] 杨 红,魏宗德.红花黄色素与心血管疾病的研究进展[J].西南军医,2009,11(1):83-85.

[2] Jin M,Li J R,Wu W. Study on the antioxidative effect of Safflor yellow[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi,2004 ,29(5):447-449.

[3] 刘建宏,侯晓军.红花黄色素注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(6):734-735.

[4] 徐持华,张善锋,马二民.大鼠心肌缺血再灌注损伤与红花黄素的保护作用[J].中国临床康复,2005,9(43):93-95.

[5] Bujak M,Frangogiannis N G. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease[J].Arch Immunol Ther Exp (Warsz),2009,57(3):165-176.

[6] Zhang J,Cheng X,Liao Y H,et al. Simvastatin regulates myocardial cytokine expression and improves ventricular remodeling in rats after acute myocardial infarction[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2005,19(1):13-21.

[7] Mitchell M D,Laird R E,Brown R D,et al. IL-1beta stimulates rat cardiac fibroblast migration via MAP kinase pathways[J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2007,292(2):1139-1147.

[8] Xiao H, Ji A M,Li Z L,et al. Interleukin-1beta inhibits collagen synthesis and promotes its decomposition in cultured cardiac fibroblasts[J]. Sheng Li Xue Bao,2008,60(3):355-361.

[9] Mountain D J,Singh M,Menon B,et al. Interleukin-1beta increases expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in cardiac microvascular endothelial cells:role of PKCalpha/beta1 and MAPKs[J].Am J Physiol Cell Physiol,2007,292(2):867-875.

[10] Wang C,Zhang D,Li G,et al. Neuroprotective effects of safflor yellow B on brain ischemic injury[J].Exp Brain Res,2007,177(4):533-539.

[11] Wang C,Ma H,Zhang S,et al.Safflor yellow B suppresses pheochromocytoma cell (PC12) injury induced by oxidative stress via antioxidant system and Bcl-2 /Bax pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2009,380(2):135-142.

[12] 明章银,蒋建刚,刘复兴,等.红花注射液对大鼠缺血再灌注心肌组织 Bcl-2 和 Bax 基因表达的影响[J].咸宁医学院学报,2002,16(2):81-83.

(责任编辑:冉明会)

The relationship between micro lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in gastric carcinoma

WANG Xiao-ze, et al

(*Department of Gerneral Surgery, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the formation and the distribution characteristics of the micro lymphatic vessels in the stomach cancer and discuss the pathological relationship between lymphatic node metastasis and micro lymphangiogenesis. *Methods*: 40 cases of gastric cancer tissues were selected, including 20 cases of lymph node metastasis as metastasis group and 20 cases without lymph node metastasis as non-metastasis group as well as. 15 cases of benign gastric ulcer lesions as control group. Immunohistochemical SP method was used to detect the expression level of VEGF-C and VEGFR-3. Then Podoplanin was marked in micro lymphatic endothelial cells in order to count lymphatic micro-vessel density and watch the distribution characteristics of the lymphatic microvessel density in metastasis and non-metastasis groups as compared with the control group. *Results*: The LMVD in gastric cancer groups was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). The LMVD in metastasis group was significantly higher than that in non-metastasis group ($P<0.05$). The LMVD in gastric cancer groups had no relationship with gender and ages. The expression of VEGF-C was significantly higher in gastric cancer groups than that in zhe control group ($P<0.05$). There was significantly difference in the expression of VEGF-C between metastasis group and non-metastasis group ($P<0.05$). There was significantly high relationship between the expressions of VEGF-C and VEGFR-3. There was significantly difference in the expression of VEGFR-3 between metastasis group and non-metastasis group ($P<0.05$). *Conclusion*: The high expression of VEGF-C in the gastric cancer can promote micro lymphangiogenesis. The increase in micro-lymphatic vessels can also enhance the expression of VEGF-C. The above two have positive correlation to each other. The increase of micro-lymphangiogenesis promotes lymph node metastasis of gastric cancer.

【Key words】Gastric carcinoma; Immunohistochemistry; Lymphatic metastasis; Lymphatic microvessel density (LMVD); Vascular endothelial growth factor-C; Micro lymphangiogenesis

胃癌是危害人类健康的常见恶性肿瘤。目前胃癌治疗方法有多种，但根据国内外文献报道目前胃癌根本治疗仍以手术为主，随着各种手术器械的改进及操作技能的提高，癌肿的切除已不再是难题，而真正困扰临床医生的是淋巴结转移的术中廓清范围，远处转移灶的处理及术后复发的问题[1]。淋巴道转移是胃癌转移中最重要的途径，血管内皮生长因子 C (Vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)及血管内皮生长因子受体 3(Vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3)是目前被广泛认为在淋巴管生成中起重要作用。VEGF-C 为特异的新生淋巴管刺激因子，它经旁分泌形式与其受体 VEGFR-3 结合调节肿瘤淋巴管生成。肾水平蛋白(Podoplanin)又称肾平足蛋白。最早发现于肾小球上皮足细胞，是新近发现的高度敏感的微淋巴管内皮细胞特异性标志物，它只表达于单层淋巴管上皮细胞，不表达于血管内皮细胞。这为很好的区别微淋巴管与微毛细血管提供了依据。本研究旨在研究伴有和不伴有淋巴结转移的胃癌组织内以及良性病变胃组织内上述 3 种因子的表达情况，从而分析微淋巴管的生成与胃癌淋巴结转移的关系。为临床工作中初步判断局部淋巴结转移情况及原因做实验性参考，为进一步探寻阻断淋巴结转移的靶点奠定新的理论基础。

1 资料与方法

1.1 病例分组及一般资料

1.1.1 胃癌组 标本取自重庆医科大学附属第二医院病理科 2007 年 7 月至 2009 年 1 月保存良好的胃癌石蜡切块标本并查阅病历筛选出术前未经过化疗与放疗 20 例有局部淋巴结转移的与 20 例局部无淋巴结转移的标本共 40 例。其中男性 26 例女性 14 例；年龄最小的 38 岁最大的 78 岁，平均年龄 58.8 岁。高分化腺癌 3 例，中分化腺癌 32 例，低分化腺癌 15 例。TNM 分期：Ⅰ期 5 例，Ⅱ期 15 例，Ⅲ期 17 例，Ⅳ期 3 例。

1.1.2 良性病变胃组织 15 例良性病变胃组织取自 2007 年 7 月至 2008 年 12 月重庆医科大学病理科保存良好的胃溃疡标本蜡块，经病理科医师诊断无溃疡部位组织的正常胃组织切片所对应的蜡块标本。其中男性 9 例女性 6 例；年龄 48~73 岁(平均年龄 53 岁)。

1.2 标本制作方法

所有石蜡包埋组织均行 4 μm 连续切片 5 张，贴敷于经明胶溶液处理过得切片上，1 张行 HE 复染复查诊断，1 张作阴性对照，另 3 张分别行 Podoplanin、VEGF-C、VEGFR-3 免疫组化染色。Podoplanin 试剂购自北京奥博森生物技术有限公司，VEGF-C、VEGFR-3 试剂购自北京中衫金桥生物技术有限公司，其余试剂均为福州迈新生物技术有限公司产品，由重医附二院病理科提供。染色结果由两位病理医师独立单盲阅片。

1.3 阳性结果判断

1.3.1 以 Podoplanin 免疫组化染色计数微淋巴管密度(Lymphatic microvessel density, LMVD) Podoplanin 特异表达于微淋巴管内皮细胞，而在含有平滑肌细胞的较大淋巴管内皮细胞不表达。参照 Weider 的方法对胃癌组织及正常胃组织行

LMVD 计数。以 Podoplnin 染色为黄色棕色为阳性，阳性着色的环形单个内皮细胞或内皮细胞簇分别记为 1 个阳性微淋巴管，先低倍镜（×40）下选取淋巴管最丰富的区域（即 Hot spot），再在高倍镜（×400）视野下计数微淋巴管数目，每例计数 5 个视野，取均值[2,3]。

1.3.2 VEGF-C 阳性染色判断 参考许良中等[4]方法，VEGF-C 免疫组化阳性表达定位于细胞浆，以胞质和（或）胞膜呈清晰棕黄色颗粒。根据阳性染色程度及着色细胞占计数细胞百分比二者乘积来计分判断染色标准代表表达强度。不着色为 0 分，色淡为 1 分，色中为 2 分，色深为 3 分。占细胞计数＜5%为 0 分，5%～25%为 1 分，26%～50%为 2 分，＞50%为 3 分。二者乘积为最后得分，以最后的分来代表表达强度。再根据得分情况判断阳性表达率，0～1 分为阴性（-），2～3 分为弱阳性（+），4～6 分为中等阳性（++），＞6 分为强阳性（+++），弱阳性，中阳性，强阳性均视为阳性表达。每张切片均由病理医师单盲法阅片，在典型区域平均计数 5 个/高倍视野，取均值。

1.3.3 VEGFR-3 的表达 VEGFR-3 主要表达于单细胞管腔样结构少量表达于带有肌层的管腔腔内偶可见有红细胞或絮状沉淀物，同时亦可表达于肿瘤及其边界区间质内，肿瘤细胞胞浆也有表达。免疫组化阳性表结果判断本实验为凡染成黄色的即为 VEGFR-3 阳性染色。根据着色深浅记分，色淡为 1 分，色中为 2 分，色深为 3 分。着色细胞计数，＜25%为 0 分，25%～49%为 1 分，50%～75%为 2 分，＞75%为 3 分，根据二者分值乘积来最后计分判断染色标准，代表表达强度。再根据得分情况判断阳性表达率 0 分为阴性（-），1～2 分为弱阳性（+），3～4 分为中等阳性（++），6 分为强阳性（+++）弱阳性，中阳性，强阳性均视为阳性表达。每张切片均由病理医师单盲法阅片，在典型区域平均计数 5 个/高倍视野，取均值。

1.4 统计学处理

计数资料用率来表示，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。根据数据性质进行卡方检验，方差分析、t 检验及相关性分析，以 $P<0.05$ 为有统计学意义。所有统计分析均采用 SPSS13.0 统计软件完成。

2 结 果

2.1 Podoplanin 的表达及微淋巴管的计数

年龄及性别分组比较未见微淋巴管密度差异有统计学意义（$P>0.05$）。在有转移组、无转移组及对照组之间多重比较可见有显著差异性。见表 1 如下。

2.2 VEGF-C 的表达

VEGF-C 的表达弱阳性、中阳性及强阳性均代表阳性表达，不表达或表达细胞数不够视为阴性表达，据此来计算 VEGF-C 的阳性表达率。可见阳性表达率在胃癌 组与对照组间差异有统计学意义（$P<0.05$），在有转移组与无转移组间差异无统计学意义。根据评分代表的 VEGF-C 表达强度在有转移组、无转移组及对照组间多重比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

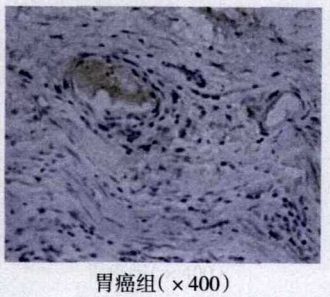
2.3 VEGFR-3 的表达

VEGFR-3 的表达弱阳性、中阳性及强阳性均代表阳性表达，不表达或表达细胞数不够视为阴性表达，据此来计算 VEGFR-3 的阳性表达率。可见阳性表达率在胃癌 组与对照组间差异有统计学意义（$P<0.05$），在有转移组与无转移组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。根据评分代表的 VEGFR-3 表达强度在有转移组、无转移组及对照组间多重比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

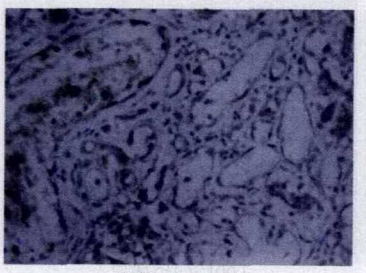
表 1 各组中 LMVD 的比较分析

	例数	LMVD（$\bar{x} \pm s$）	P 值
≥60 岁	17	5.53 ± 2.87	0.685
<60 岁	23	5.91 ± 2.98	
女性	14	5.38 ± 2.89	0.289
男性	26	6.43 ± 2.93	
有转移组	20	7.35 ± 2.16	
无转移组	20	4.20 ± 1.74	<0.000 1*
对照组	15	3.80 ± 1.47	

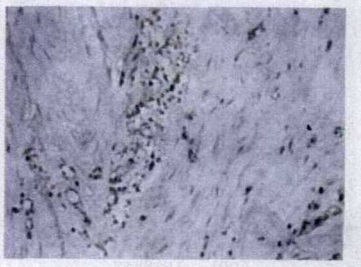
注：* 表示多组间单因素方差分析



胃癌组（×400）



胃癌组（×400）



对照组（×400）

图 1 Podoplnin 在各组内的阳性表达

表 2 胃癌组与对照组 VEGF-C 表达率的比较

	例数	VEGF-C				阳性率(%)	χ^2	P 值
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
胃癌组	40	4	10	12	14	90	4.737	0.030
对照组	15	6	5	4	0	60		

表 3 有转移组与无转移组间 VEGF-C 表达率的比较

	例数	VEGF-C				阳性率(%)	χ^2	P 值
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
有转移组	20	1	2	7	10	95	0.278	0.605
无转移组	20	3	8	5	4	85		

表 4 在有转移组无移组间 VEGF-C 表达强度的比较

	例数	VEGF-C($x \pm s$)	F 值	P 值
有转移组	20	7.15 ± 2.60		
无转移组	20	4.40 ± 2.46	14.694	0.000
对照组	15	2.87 ± 1.96		

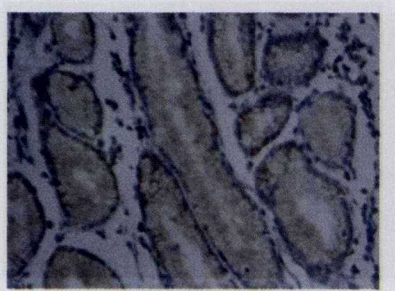
注:组内多重比较(采用 q 检验),无转移组与对照组间无显著差异,有转移组与其它两组有显著差异($P<0.05$)

表 5 胃癌组与对照组 VEGFR-3 表达率比较

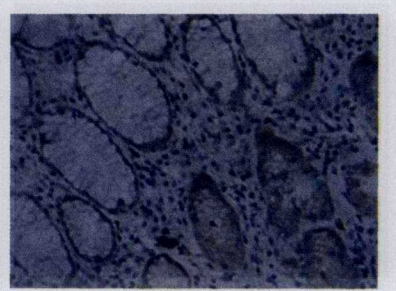
	例数	VEGFR-3				阳性率(%)	χ^2	P 值
		(-)	(+)	(++)	(+++)			
胃癌组	40	3	11	13	13	92.5	8.771	0.003
对照组	15	7	5	3	0	53.33		



胃癌组(SP×400)



胃癌组(SP×400)



对照组(SP×400)

图 2 VEGF-C 的阳性表达

表 6 有转移组与无转移组 VEGFR-3 表达率比较

	例数	VEGFR-3				阳性率(%)	P 值
		(-)	(+)	(++)	(+++)		
有转移组	20	1	4	5	10	95	1.000
无转移组	20	2	7	8	3	90	

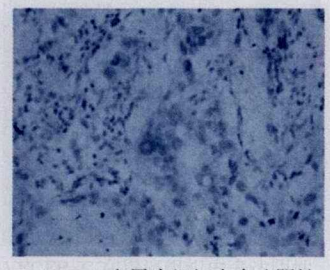
注:fisher 精确概率法

表 7 有转移组和无转移组间 VEGFR-3 表达强度比较

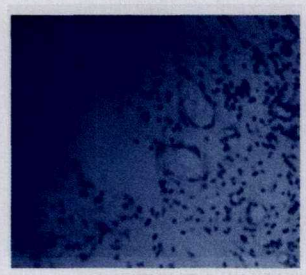
	例数	VEGFR-3($\bar{x} \pm s$)	F 值	P 值
有转移组	20	5.80 ± 2.65		
无转移组	20	3.80 ± 1.54	11.60	0.000 1
对照组	15	2.60 ± 1.45		

3 讨 论

远处转移是恶性肿瘤区别于良性肿瘤的唯一特性,也是恶性肿瘤最终造成机体死亡的主要原因。消化系统具有丰富的淋巴系统,所以淋巴道转移在消化道恶性肿瘤各种转移途径中占首要地位。肿瘤组织有使其周围淋巴管数目增加的特性,新生淋巴管管壁薄无连续的基膜,这些都为癌细胞进入淋巴管从而进入淋巴系统造成淋巴结转移成为可能[5]。新生的毛细淋巴管与毛细血管在许多方面极其相似,仅依靠普通的 HE 染色技术很难将它们在形态学上与毛细血管截然区



VEGFR-C 在胃癌组织内表达阴性（SP×400 倍）



VEGFR-C 在胃癌组织内表达阳性，主要表达与管状系统（SP×400 倍）



VEGFR-C 在良性病变组织内强阳性表达（SP×400 倍）

图 3 VEGFR-C 的表达

分，以往由于缺乏特异性淋巴管标志物使得淋巴管的研究落后于肿瘤血管的研究，近年来，随着淋巴管内皮细胞特异性标记物的逐步认识，为肿瘤淋巴管生成研究提供了可靠的手段。Podoplanin 是目前最为理想的淋巴管内皮细胞标志物，它只表达于单层内皮细胞构成的微淋巴管，不表达于微血管内皮细胞及具有管壁平滑肌的成熟淋巴管内皮细胞，这就帮我们排除了毛细血管的干扰。因此采用免疫组化法能很好的了解胃癌组织中微淋巴管的情况，并对照良性病变以明确其是否有临床病理意义。

淋巴管生成是许多内皮细胞生长因子作用的一个复杂过程。其中 VEGF 家族是一类特异性作用于内皮细胞的生长因子。包括 VEGF-A、B、C、D，其中与淋巴管形成密切相关的是 VEGF-C、VEGF-D。其受体位于细胞膜表面，为络氨酸激酶受体，包括 VEGFR-1、2、3。大量文献[6,7]报道 VEGF-C 为特异性的新生淋巴管刺激因子，经肿瘤细胞分泌后以旁分泌的形式与 VEGFR-3 结合，调节肿瘤淋巴管生成。Karkkainen MJ 等[5]通过抑制 VEGF-D、VEGF-C 的表达，结果抑制了肿瘤的淋巴管新生，并抑制了肿瘤的生长速度和大小。这表明 VEGF-D、VEGF-C 在肿瘤淋巴管生成中至关重要。本实验结果提示胃癌组织中 VEGF-C 与 VEGFR-3 表达显著高于良性病变组，这与文献报道结论一致。而且本实验中 LMVD 计数在胃癌组中明显高于良性病变组。进一步说明了 VEGF-C 与 VEGFR-3 高表达促进微淋巴管的生成。本实验中发现无局部淋巴结转移胃癌组中与良性病变组中 LMVD 差异无显著统计学意义，而在有局部淋巴结转移组与无局部淋巴结转移组中比较 LMVD 有显著差异性，同时有局部淋巴结转移组中 VEGF-C 与 VEGFR-3 表达均明显高于无局部淋巴结组。这表明微淋巴管增多促进 VEGF-C 与 VEGFR-3 表达，VEGF-C 与 VEGFR-3 的高表达会进一步促进微淋巴管的生成，其作用机制可能是 VEGF-C 高表达诱导 VEGFR-3 高表达，促进微淋巴管生成，微淋巴管生成增多后表达于微淋巴管内皮细胞的 VEGFR-3 进一步增多，从而诱导 VEGF-C 的进一步高表达。二者间有相互正性促进作用。而无淋巴结转移的胃癌组织中 LMVD 与良性病变组中无显著差别，这表明胃癌无转移期微淋巴管的生成并没有明显增多，LMVD 的增多发生在局部淋巴结转移后。这可能与局部淋巴结内癌组织有诱导微淋巴管生成的的特性有关，可能与癌细胞进入局部淋巴结后通过某种特异机制诱导其回流区域内微淋巴管生成增多，但目前国内外文献尚无此方面报道，还需要进一步有关实验研究证实。目前大部分文献认为微淋巴管增多导致淋巴管转移。这亦与本实验结果一致。

有文献[8]报道 VEGF-C/VEGFR-3 信号通路异常可能造成肿瘤淋巴管生成或扩张，VEGF-C 作为目前研究最热门的淋巴管生成促进因子，可作用于多种受体，既可以促进微血管的生成又可以促进微淋巴管的生成，特异性作用于 VEGFR-3 受体，促进淋巴管的生成。通过应用 VEGFR-3 的中和抗体、可溶性细胞外片段或低分子量抑制物抑制该信号通路可能抑制微淋巴管的生成，从而抑制或延缓胃癌局部淋巴结的转移。理论上可采用肿瘤新生淋巴管抑制剂治疗胃癌等主要经淋巴道转移的肿瘤，如目前实验阶段的 VEGFR-3 抗体通过阻断 VEGF-C 与 VEGFR-3 的结合从而抑制肿瘤的淋巴管生成与转移。抗肿瘤新生淋巴治疗有希望成为继抗肿瘤新生血管治疗之后的又一肿瘤生物治疗新模式，具有美好的应用前景[9]。

参 考 文 献

[1] 邱江锋，赵 刚，吴志勇.胃癌浸润深度及组织学类型与淋巴结转移的关系[J].中华消化外科杂志，2007，6(1)：68-70.

[2] Weidner N. Current pathologic Methods for measuring intratumoral microvesseld ensity within breast carcinoma and other solid tumors [J]. Breast Cancer Res Treat.，1995，36(2)：169-173.

[3] 傅仲学，肖世尧，王春毅，等. 转录因子 Prox-1 对大肠癌中淋巴管生成的作用[J]. 中华消化外科杂志，2007，6(6)：455-458.

[4] 许良中，杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准[J].中国癌症杂志，1996，5(4)：229-231.

[5] He Y，Rajantie，Hmonen M，et al.Preexisting lymphatic endothelium but not endothlial progenifor cells are essential for tumor lymphagiogenesis and lymphatic metastasis [J].Cancer Res，2004，64(11)：3737-3740.

[6] Mandriota S J，Jussila L，Jeltssch M，et al.Vascular endothelial growth factor-c-mediated lymphangio-genesis promotes tumor metastasis[J].EMBO J，2001，20(4)：672-682.

[7] JussilaL，AlitaloK. Vasculargrowthfactorsandlym phangiogenesis [J]. Physiol Rev，2002，82(3)：673-700.

[8] Karkkainen M J，Makinen T，Alitalo K. Lymphatic endothelium：a new frontier of metastasis research[J]. Nat Cell Biol，2002，4(1)：2-5.

[9] Makinen T，Jussila L，Veikkola T，et al. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3[J]. Nat Med，2001，7(2)：3-5.

（责任编辑：关蕴良）