维普资讯 http://www.cqvip.c



文章编号:0253－3626(2004)06－0725－05

# 不同部位脑卒中患者心脏自主神经活性与心脏损害

李长清[1], 王 蕾[2], 董为伟[3]

(1.重庆医科大学第二临床学院神经内科,重庆 400010;2.成都市第三人民医院神经内科,成都 610040;
3.重庆医科大学神经病学研究所,重庆 400016)

【摘 要】目的:了解不同部位脑卒中对心脏自主神经活性和心脏的影响。方法:检测 389 例不同部位大脑半球梗死和出血急性期患者及 206 例对照的心率变异性(HRV)、标准十二导联心电图(ECG)和血浆肌酸激酶同工酶 CK－MB 活性,分析其 HRV、ECG 复极改变、心律失常和 CK－MB 活性变化的关系。结果:右侧岛叶和其邻近部位脑卒中患者急性期室上性快速心律失常和 QTc 明显延长发生率显著增高;左侧岛叶和其邻近部位脑卒中患者急性期心电图 ST 段压低发生率显著增高;CK－MB 活性升高主要见于岛叶和其邻近部位脑卒中患者,双侧无显著性差异。右侧岛叶和其邻近部位脑卒中患者心率变异性指标 HF、RMSSD、PNN50 显著下降和 LF/HF 显著增高。伴室上性快速心律失常者 LF 和 LF/HF 高于无室上性快速心律失常者,HF 显著低于无室上性快速心律失常者。结论:大脑半球卒中患者对心脏的影响主要与岛叶或其邻近部位病变有关,对这些患者应加强心电监护、心肌酶谱检查和心脏保护。

【关键词】脑卒中;自主神经;心电图;血浆心肌激酶;岛叶
【中国图书分类法分类号】R743 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－04－14

# Abnormal eletrocardiogram, plasma CK－MB level and heart rate variability in patients with acute hemispheric cerebral stroke

*LI Changqing, et al*

(*Department of Neurology, the Second College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To assess the effect of localization of cerebral stroke on cardiac damages and cardiac autonomic nervous activity. *Methods*: ECG, plasma CK－MB level and heart rate variability(HRV) recordings were measured and analysed among 389 patients with hemispheric cerebral stroke in the acute phase and among 206 control subjects. *Results*: Supraventricular arrhythmias and prolonged QTc were significantly increased in groups of right insular infarction, fight putamental and frontoparietotemporal hemorrhage as compared with groups of stroke in other regions. A significantly increased rates of ST segment abnormalities were found in groups of left insular infarction, left putamental and frontoparietotemporal hemorrhage as compared with groups of stroke in other regions. Plasma CK－MB level increase was only found in insular infarction, and similarity was seen between the right and left. The measured components of HRV, ie, HF, RMSSD, and PNN50 were significantly lower, and LF/HF were significantly higher in groups of right insular infarction, right putamental and frontoparietotemporal hemorrhage in acute phase compared with groups of stroke in other regions and control group. *Conclusion*: The effects of hemispheric stroke on heart function and cardiac autonomic nervous activity are mainly correlated with destruction of insular or regions adjacent to the insular.

【Key words】Cerebral stroke; Autonomic nervous system; Electrocardiogram; CK－MB; Insular

急性脑卒中患者常并发心脏损害,这种心脏损害可加重脑部原发病变和引起患者猝死,岛叶及其皮质下联系纤维的损害引起心脏自主神经活动的不平衡可能是其主要原因[1,2]。本研究拟通过检测大脑半球卒中患者急性期的心率变异性(Heartrate-variability, HRV)反映心脏自主神经活性变化,并同时检测血浆心肌激酶同工酶 CK－MB 活性和标准十二导联心电图(ECG)反映心脏损害,了解不同部位大脑半球卒中对心脏的影响,探讨岛叶病变和心脏自主神经活性变化在脑卒中患者心脏损害中的作用。

作者介绍:李长清(1965－ ),男,教授,博士,
主要研究方向:脑血管疾病。

基金项目:重庆市卫生局资助项目(编号:99－3007)。

维普资讯 http://www.cqvip.com



## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

389 例观察者为 1996 年 2 月到 2001 年 12 月期间住院治疗的首发大脑半球脑卒中患者，其中脑梗死患者 185 例，脑出血患者 204 例；男性 196 例，女性 193 例，年龄范围 42～85(63.73±9.86)岁，均在发病 3 天内入院。脑 CT 扫描证实病灶位于大脑半球，并与临床定位一致；既往无脑卒中及其它中枢神经系统病变、多发性神经病、心律失常及其它 ECG 异常病史；无已知能影响自主神经活性的其它共存疾病：如糖尿病、冠心病、心力衰竭等；HRV 检测前未接受已知能影响自主神经活性的药物如激素、β-受体阻滞剂等；HRV 检测时无呼吸困难、电解质紊乱。合并高血压病 223 例，吸烟 79 例，病灶体积 0.5～82(25.63±13.57)ml；神经功能缺损评分[3]5～42(14.79±12.32)分；观察期间(发病后 1 月)死亡 41 例，出院时基本痊愈 203 例，显著进步 72 例，进步 31 例，无变化 23 例，恶化 19 例。206 例对照来自本市一高校 40 岁以上全体工作人员和退休人员的健康体检，除无卒中病变外，余均符合前述入选条件。其中男性 122 例，女性 84 例，年龄范围 40～87(55.81±9.41)岁

所有患者于入院时均行头颅 CT 检查，入院后神经功能恶化或首次检查不能明确诊断者于必要时复查头颅 CT。脑卒中部位确定按照 Damasio 等[4]所制定的 CT 断层分区图谱确定。185 例脑梗死患者深部腔隙脑梗死(腔梗组)62 例，包含岛叶在内的脑梗死(岛叶梗死组)81 例，不包含岛叶在内的脑梗死(非岛叶梗死组)42 例。204 例脑出血患者额顶颞叶(额叶、颞叶、顶叶和额顶颞叶交界区任一部位)出血 64 例、壳核出血 193 例、丘脑出血 31 例、枕叶出血 16 例

### 1.2 ECG 和 HRV 检测与分析方法

ECG 和 HRV 检测在床旁进行，检测时间为病程第 1、2、3 天上午 9～11 时。检测时患者仰卧、自然呼吸、安静休息。ECG 分析参照 Mayer[5]的方法进行，按以下标准分析每 1 份 ECG：(1)快速心律失常：窦性心动过速(心率＞100 次/min)、出现各种早搏或出现心房颤动；(2)缓慢心律失常：窦性心动过缓(心率＜60 次/min 或出现房室结节律；(3)P 波异常：P 波电压＞0.25mV；(4)病理性 Q 波：Q 波或 QS 波时限＞0.04s 或电压＞同导联 R 波的 25%；(5)ST 段异常：ST 段升高≥0.25mV 或 ST 段压低≥0.1mV；(6)T 波倒置：T 波对称性或非对称性倒置≥0.3mV；(7)U 波：波幅＞0.1mV；(8)QTc 轻度延长：≥0.44s 但＜0.50s；(9)QTc 明显延长：≥0.50s；(10)正常 ECG：无以上各项指标。

HRV 分析参照陈运贞等报道方法[6]进行，首先以获得的连续 512 个窦性心搏间期(RR 间期)为基础计算时域指标，包括全部 RR 间期标准差(SD，单位 ms)、相临心搏间期差的均方根(RMSSD)，相邻心搏间期差大于 50ms 的 RR 间期数占 RR 间期总数的百分比(PNN50)。然后将获得的 512 个连续窦性 RR 间期经快速傅里叶转换，获得 RR 间期功率谱的频域图，测定所定频域范围频谱曲线下的面积作为定量观察指标，以 0.00～0.40Hz 之间者为总功率谱(TP，单位 ms，下同)，代表心脏自主神经总活性；0.03～0.15Hz 之间者为低频功率谱(LF)，与压力感受器系统变化有关，受交感和副交感神经活动的双重影响；0.15～0.40Hz 之间者为高频功率谱(HF)，反映与呼吸活动有关的心率变化，单独受副交感神经控制，是心脏副交感神经支配的定量标志；以 LF/HF 比值作为反映心脏交感神经和副交感神经活动平衡的指标。对 206 例对照组患者的 HRV 功率谱分析采用前述同样方法分析

血浆 CK-MB 活性检测标本采集于脑卒中患者病程第 2～4 天清晨空腹时，根据 CK-MB 活性测定盒(上海长征医学科学有限公司提供)所附说明书进行检测，严格按说明书操作，以＞25U/L 为异常

### 1.3 统计方法

定性指标以阳性率表示，相互比较用 $\chi^2$ 检验。其余实验指标以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较用方差分析，多组间两两比较用 $q$ 检验，两组间比较用 $t$ 检验，双侧 $\alpha=0.05$ 有显著性差异

## 2 结 果

### 2.1 各部位大脑半球病变对 HRV 的影响

右侧壳核、额顶颞叶出血和右侧岛叶梗死组间 HRV 各指标无明显差异，将其合并成 A 组；左侧壳核、额顶颞叶出血和左侧岛叶梗死组间 HRV 各指标无明显差异，将其合并成 B 组；双侧丘脑、双侧枕叶出血和非岛叶梗死组间 HRV 各指标无明显差异，将其合并成 C 组；左右侧腔隙性梗死组间 HRV 各指标无明显差异，将其合并为 D 组)。A、B、C 和 D 组与 206 例对照组比较年龄、性别构成、合并高血压病、吸烟的比例无明显差别。A、B 和 C 三组间既往史评分、伴发疾病评分、病灶大小和神经功能缺损评分无明显差异。与对照组比较(15 例心房纤颤患者不能进行 HRV 分析未包括在内)，A 组 RMSSD、PNN50 和 HF 明显降低，SD、LF 改变不明显，LF/HF 明显升高；B 组、C 组和 D 组 HRV 各指标变化与对照组比较无统计学差异，提示右侧岛叶和其邻近部位脑卒中对心脏自主神经活性有明显影响，该部位卒中后，患者心脏副交感神经活性明显降低，心脏交感神经活性相对增高(表 1)

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 1 不同部位大脑半球卒中患者与对照组的 HRV 比较($\bar{x} \pm s$)

| | SD | RMSSD | PNN50 | TP | HF | LF | LF/HF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组($n=206$) | 29.61±9.82 | 21.93±6.75 | 29.45±6.24 | 4398±3660 | 793.5±614.0 | 944.3±780.9 | 1.47±1.32 |
| A组($n=112$) | 30.63±12.04 | 13.96±5.84** | 17.23±7.48** | 3234±2079* | 302.6±233.2** | 765.6±832.8 | 5.47±5.13** |
| B组($n=112$) | 31.25±13.84 | 19.35±8.13 | 27.55±10.63 | 4957±3572 | 762.7±563.4 | 1014.0±927.5 | 3.15±4.34 |
| C组($n=87$) | 28.77±11.92 | 20.34±7.62 | 28.42±9.39 | 4054±2876 | 674.3±489.1 | 878.9±689.6 | 2.77±3.54 |
| D组($n=62$) | 29.96±12.72 | 19.52±7.74 | 26.54±9.82 | 3659±2317 | 596.3±384.4 | 962.2±934.5 | 1.79±2.35 |

注:与对照组比较 $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$(方差分析,$q$ 检验)

表 2 不同部位大脑半球卒中患者的心电图改变

| | 快速心律失常 | 缓慢心律失常 | P 波异常 | 病理性 Q 波 | ST 段异常 | T 波倒置 | U 波 | QTc:0.44~0.49s | QTc≥0.50s |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A组 | 45* | 9 | 13 | 3 | 14 | 17 | 7 | 51 | 41* |
| ($n=123$) | (36.58%) | (7.37%) | (10.57%) | (2.43%) | (11.38%) | (13.82%) | (5.69%) | (41.46%) | (33.33%) |
| B组 | 17 | 10 | 13 | 0 | 51** | 24 | 13 | 30 | 11 |
| ($n=115$) | (14.78%) | (8.69%) | (11.30%) | (0.00%) | (44.34%) | (20.87%) | (11.30%) | (26.09%) | (9.57%) |
| C组 | 10 | 9 | 8 | 0 | 19 | 9 | 2 | 23 | 17 |
| ($n=89$) | (11.24%) | (10.11%) | (8.99%) | (0.00%) | (21.34%) | (10.11%) | (2.25%) | (25.84%) | (19.10%) |
| D组 | 7 | 6 | 9 | 1 | 12 | 8 | 1 | 18 | 8 |
| ($n=62$) | (11.29%) | (9.67%) | (14.51%) | (1.61%) | (19.35%) | (12.90%) | (1.61%) | (29.03%) | (12.90%) |

注:$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$($\chi^2$ 检验)

表 3 脑卒中患者快速心律失常组与非快速心律失常组 HRV 比较($\bar{x} \pm s$)

| | SD | RMSSD | PNN50 | TP | HF | LF | LF/HF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 快速心律失常组($n=64$) | 27.32±10.17 | 16.99±5.34** | 14.42±5.19** | 1251±1012** | 328.9±206.4** | 565.6±247.9** | 4.41±4.09** |
| 非快速心律失常组($n=310$) | 27.91±9.58 | 21.86±6.52 | 26.45±7.27 | 3401±2636 | 623.2±476.4 | 728.1±469.0 | 1.63±3.26 |

注:$^{**}P<0.01$(成组 $t$ 检验)

表 4 脑卒中患者 CK-MB 活性正常组和升高组 HRV 比较($\bar{x} \pm s$)

| | SD | RMSSD | PNN50 | TP | HF | LF | LF/HF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CK-MB 升高组($n=59$) | 27.93±16.43 | 14.89±4.96** | 19.21±8.07** | 3326±20701 | 206.6±103.9** | 596.8±439.0 | 4.13±3.54** |
| CK-MB 正常组($n=177$) | 27.56±17.39 | 18.24±6.35 | 25.16±7.59 | 3109±2521 | 489.5±409.7 | 708.6±676.2 | 2.11±3.28 |

注:$^{**}P<0.01$(成组 $t$ 检验)

2.2 不同部位大脑半球卒中患者的 ECG 异常及其与 HRV 变化的关系

大脑半球卒中后,各种心律失常和心电图改变均可出现,A 组患者快速心律失常发生率明显增加,B 组患者 ST 段上升或下降明显增加,QTc 轻度延长在各组间无明显差异,但 QTc 明显延长多见于 A 组患者,其它心电图指标各组间比较无明显差异(表 2)。

64 例合并快速心律失常的脑卒中患者(不包括 15 例心房纤颤患者)与 310 例不伴快速心律失常的脑卒中患者比较,快速心律失常组 RMSSD、PNN50 和 HF 明显低于非快速心律失常组,LF/HF 在快速心律失常组明显增高,其它 HRV 指标两组间差异不明显(表 3)。伴 QTc 明显延长的脑卒中患者与不伴 QTc 明显延长的脑卒中患者间 HRV 比较,QTc 明显延长组 RMSSD、PNN50 和 HF 明显低于非 QTc 延长组,LF/HF 在 QTc 明显延长组显著增高,其它 HRV 指标两组间差异不明显。伴和不伴 ST 段改变组间 HRV 各指标无明显区别。

2.3 大脑半球卒中患者 CK-MB 活性升高及其与 HRV 变化的关系

本研究共检测大脑半球卒中患者的血浆 CK-MB 活性 251 例,发现 CK-MB 活性升高(≥25U/L)者 69 例,占 27.49%。A 组 91 例,升高 36 例,B 组 89 例升高 30 例,C 组 50 例升高 3 例,D 组 21 例无 1 例升高。左右侧脑卒中血浆 CK-MB 活性升

维普资讯 http://www.cqvip.co



高发生率无明显差别。69 例 CK－MB 活性升高的脑卒中患者出现心电图 ST 段异常 54 例(78.26%)、QTc 明显延长 39 例(56.52%),182 例 CK－MB 活性正常的脑卒中患者出现心电图 ST 段异常 19 例(10.43%)、QTc 明显延长 31 例(17.03%),CK－MB 活性升高的脑卒中患者心电图 ST 段异常和 QTc 明显延长发生率显著高于 CK－MB 活性正常的脑卒中患者($P<0.001$)。CK－MB 活性升高的 69 例中,死亡 24 例(34.78%),而 CK－MB 活性正常的 182 例脑卒中患者死亡 9 例(4.95%),两者差异明显,提示 CK－MB 活性升高的脑卒中患者预后不良。

CK－MB 活性升高组的 CK－MB 活性范围为 25.0～63.4U/L,平均 32.4±9.79U/L。59 例(不包括 10 例心房纤颤患者)CK－MB 活性升高的脑卒中患者与 177 例 CK－MB 活性正常的脑卒中患者比较(不包括 5 例心房纤颤患者),HF、RMSSD 和 PNN50 明显降低,LF/HF 明显升高(表 4),提示 CK－MB 活性升高与心脏副交感神经活性降低,交感神经活性增加相关。

## 3 讨 论

在研究中已除外已知可能影响自主神经活性的其它因素如糖尿病、冠心病、周围神经系统疾病、自主神经系统疾病、服用激素、β－受体阻滞剂等药物等,各组间年龄、性别、病灶大小及其它各项临床因素均具有可比性,而 HRV 反映的心脏自主神经活性变化仅出现在岛叶梗死或其邻近的壳核和额顶颞叶出血患者,这些结果与 Cheung 等[1]用 HRV 观察脑梗死的心脏自主神经活性变化一致,也与 Sander 等[2]用去甲肾上腺素反映交感神经活性对脑梗死患者的研究一致,因此可以认为大脑半球卒中后的心脏自主神经功能变化主要是由大脑半球卒中本身引起的。

右侧岛叶和其邻近部位脑卒中后心脏副交感神经活性降低,交感神经活性相对增加,这与在本观察中同时发现的该部位卒中后快速心律失常发生率明显增加一致,伴有快速心律失常的脑卒中患者与不伴快速心律失常的脑卒中患者比较,快速心律失常组反映心脏副交感神经活性的 RMSSD、PNN50 和 HF 明显降低,反映心脏自主神经平衡的 LF/HF 明显增高,提示脑卒中后心脏副交感神经活性显著降低,交感神经活性相对增加,心脏自主神经支配不平衡可能是引起脑卒中患者快速心律失常显著增加的原因。

QTc 明显延长在右侧岛叶和其邻近部位脑卒中患者显著增加,是否与文献报道[1,7]的右侧岛叶病变猝死发生率明显增加有关尚不清楚。在易损期出现的早搏可能导致室性快速心律失常或室颤,QTc 延长使易损期延长,因此 QTc 延长常被当作发生严重室性心律失常的预兆。本研究未发现 QTc 延长患者室性心律失常明显增加,但近 70%的死亡患者有 QTc 的明显延长,并且在死亡之前持续存在,提示 QTc 延长与预后不良有关。

CK－MB 活性升高主要见于岛叶和其邻近部位脑卒中患者,并与 ECG ST 段异常和 QTc 明显延长显著增多、死亡率明显增加相联系,提示岛叶病变在血浆 CK－MB 升高中起主要作用,脑卒中患者心电图复极改变有相当部分是由心肌结构性损害引起的,CK－MB 活性升高的脑卒中患者预后不良。脑卒中患者 CK－MB 活性升高的程度并没有心肌梗死高,对 CK－MB 活性升高的患者随访 ECG 也无心肌梗死患者的 ECG 动态演变过程,提示脑卒中患者 CK－MB 活性升高并非完全由心肌缺血梗死所致。CK－MB 活性升高的脑卒中患者与 CK－MB 活性正常的脑卒中患者比较,HF、RMSSD 和 PNN50 明显降低,LF/HF 明显升高,提示岛叶病变引起心脏副交感神经活性降低,交感神经活性增强有可能是引起脑卒中患者 CK－MB 活性升高的原因。Norris 等[8]检测 230 例脑卒中患者的 CK－MB 活性,发现 25 例(11%)升高,对其中的部分死亡患者进行尸解,未发现心脏栓塞和梗塞的证据,而是散在多灶性心肌细胞溶解,也提示 CK－MB 活性增高可能为神经源性。

文献报道[9～11]大脑半球岛叶病变对心脏自主神经活性的影响是导致心脏病变的主要病理生理机制;右侧岛叶病变后心脏副交感神经活动减弱,心脏交感神经活动相对增强,快速心律失常增加;左侧岛叶病变对 HRV 反映的心脏自主神经活性变化无明显影响,但导致心电图 ST－T 改变明显增加。本观察发现右侧岛叶梗死、右侧壳核和额顶颞叶出血引起 HRV 和快速心律失常的显著改变,左侧岛叶梗死、左侧壳核和额顶颞叶出血对 HRV 无明显影响,但引起 ST－T 异常显著增加与前述研究发现是一致的。壳核和额顶颞叶出血的影响可能是因为其紧

维普资讯 http://www.cqvip.c



邻岛叶,这些部位的出血几乎均会影响到岛叶或其传出纤维所致。

本研究提示,大脑半球岛叶和其邻近部位卒中患者可并发心电图异常和心肌结构性损害(CK-MB活性升高),心脏副交感神经活性降低、交感神经活性增加可能为其主要病理生理机制,对这些患者应加强心电监护、CK-MB检查和心脏保护。

## 参 考 文 献


[1] Cheung RTF, Hachinski V. The insular and cerebrogenic sudden death[J]. Arch. Neurol, 2000; 57: 1685-1688.

[2] Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke[J]. Neurology, 2001; 57: 833-838.

[3] 全国第四届脑血管病学术会议通过. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996; 29: 381-383.

[4] Damasio H. A computed tomographic guide to the identification of cerebral ascular territories[J]. Arch Neurol, 1983; 40: 138-142.

[5] Mayer SA, LiMandri G, Sherman D, et al. Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 1995; 83: 889-896.

[6] 陈运贞,雷 寒,谢 杨,等. 检测心脏植物神经活性的定量方法[J]. 中华心血管病杂志, 1992; 20: 101-103.

[7] 李长清,董为伟. 心率变异性的混沌特征与脑卒中患者猝死[J]. 中华内科杂志, 2001; 40: 216.

[8] Norris JW, Hachinski VC, Myers MG, et al. Serum cardiac enzymes in stroke[J]. Stroke, 1979; 10: 548-553.

[9] Daniele O, Caravaglios G, Fierro B, et al. Stroke and cardiac arrhythmias[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2002; 11: 28-33.

[10] 李长清,董为伟. 大脑半球梗塞患者的心脏植物神经活性昼夜节律变化[J]. 中华心律失常学杂志, 2000; 4: 272-275.

[11] Strittmatter M, Meyer S, Fischer C, et al. Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in ischaemic stroke[J]. Eur Neurol, 2003; 50: 30-38.


(上接第 724 页)组织高表达 VEGF-C,促进淋巴管生成和癌细胞转移,影响患者预后。由此提示,如果抑制 VEGF-C 或 VEGFR-3 的表达,可抑制淋巴管生成、阻断癌细胞经淋巴管转移,为临床肿瘤治疗提供新途径。

## 参 考 文 献


[1] Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease[J]. Cancer Cell, 2002; 1(3): 219-227.

[2] Liu XE, Sun XD, Wu JM. Expression and significance of VEGF-C and FLT-4 in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2004; 10(3): 352-355.

[3] 许良中. 乳腺病理学[M]. 第 1 版, 上海: 上海医科大学出版社, 1999; 359.

[4] Shimizu K, Kubo H, Yamaguchi K, et al. Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer[J]. Cancer Sci, 2004; 95(4): 328-333.

[5] Nojiri H, Ohhashi T. Immunolocalization of nitric oxide synthase and VEGF receptor in cultured lymphatic endothelial cells[J]. Microcirculation, 1999; 6(1): 75-78.

[6] Kazama S. Expression pattern of vascular endothelial growth factor-C in human colorectal normal mucosa and neoplastic mucosa[J]. Hepatogastroenterology, 2004; 51(56): 391-395.

[7] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2004; 95(1): 32-39.

[8] Cataldo S, Francesca C, Pedro M, et al. Vascular endothelial growth factor-C expression correlates with lymph node localization of human melanoma metastases[J]. Cancer, 2003; 98(4): 789-797.

[9] 刘 芳,张雅洁. VEGF-C 及其受体 Flt-4 在乳腺癌细胞增殖及转移肿的作用[J]. 癌症, 2003; 22(10): 1053-1056.

[10] Noguchi T, Takeno S, Shibata T, et al. VEGF-C expression correlates with histological differentiation and metastasis in squamaous cell carcinoma of the esophagus[J]. Oncol Rep, 2002; 9(5): 995-999.