

• 论 著 •

## 中国乳腺癌患者 VEGF-C 表达与临床意义关系的 Meta 分析\*

和珂莉, 曾 慧, 方 程, 谢 文, 张 莉, 潘中亚, 龙行华<sup>△</sup>

(武汉大学中南医院检验科, 湖北武汉 430071)

**摘要:**目的 系统评价国内有关乳腺癌组织中血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 表达与临床意义的关系。方法 计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库并辅以文献追溯的方法, 收集公开发表的有关 VEGF-C 表达与乳腺癌临床表现的病例对照研究。检索年限均从建库至 2014 年 6 月。按纳入排除标准筛选文献并评价纳入研究质量后, 应用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 15 个病例对照研究, 共计 975 个病例。Meta 分析结果显示 VEGF-C 在乳腺癌组与对照组[OR=8.16, 95%CI(5.77, 11.54)]、乳腺癌淋巴结转移阳性组与阴性组[OR=5.19, 95%CI(3.63, 7.44)]及临床 I~II 期与临床 III~IV 期组[OR=0.35, 95%CI(0.21, 0.59)]的表达差异均有统计学意义; 在 0~<50 岁组和大于或等于 50 岁组的 VEGF-C 表达差异无统计学意义[OR=1.02, 95%CI(0.68, 1.53)], 提示 VEGF-C 的表达与患者年龄无明显关联。结论 目前证据证明 VEGF-C 可能参与乳腺癌淋巴结转移等发生发展的过程, 并可能成为影响乳腺癌预后的重要因素。

关键词: 乳腺癌; 血管内皮生长因子 C; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.06.002

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)06-0723-04

## Association between VEGF-C expression and clinical significance in Chinese breast cancer patients: a Meta-analysis\*

He Keli, Zeng Hui, Fang Cheng, Xie Wen, Zhang Li, Pan Zhongya, Long Xinghua<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430071, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the association between vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) expression in breast cancer tissue and clinical significance in the domestic patients with breast cancer by a Meta-analysis. **Methods** The published case controlled trials on the VEGF-C expression and the clinical manifestations of breast cancer were retrieved from the CNKI, CBM, VIP and Wanfang databases, and other relevant journals were also manually retrieved to identify all the relevant case controlled trials. The retrieval year limit was from the database establishment to June 2014. The included literatures were screened according to the inclusion and exclusion standards and the quality of included case controlled trials was assessed. The RevMan 5.2 software was used to conduct the Meta analysis. **Results** A total of 15 case controlled trials involving 975 patients with breast cancer were included. The Meta analysis results revealed that there were statistical differences in the VEGF-C expression between the breast cancer group and the control group[OR=8.16, 95%CI(5.77, 11.54)], between the lymph node metastasis positive group and the non-lymph node metastasis negative group[OR=5.19, 95%CI(3.63, 7.44)] and between the clinical stage I~II group and the stage III~IV group[OR=0.35, 95%CI(0.21, 0.59)]; the difference in the VEGF-C expression between the 0~<50 years group and the ≥50 years group had no statistical significance, indicating that the VEGF-C expression had no obvious association with the patient's age. **Conclusion** The present evidences reveal that VEGF-C maybe participate in the development and progression process of lymph node metastasis of breast cancer and may be become an important factor influencing the prognosis of breast cancer.

Key words: breast cancer; vascular endothelial growth factor C; Meta-analysis

乳腺癌是严重危害女性健康的恶性肿瘤之一, 其发病率呈持续上升趋势。2008 年全世界约有 138 万女性罹患乳腺癌, 45 万死于乳腺癌。乳腺癌 5 年生存率为 50%~60%, 将近 50% 的患者发生复发转移, 晚期乳腺癌患者生存率仅有 18~30 个月<sup>[1]</sup>。尽管乳腺癌的许多危险因素已经被确定, 然而其分子生物学机制仍处于研究当中<sup>[2-3]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)与肿瘤淋巴管生成及淋巴道转移等有着密切的关系, 同时又是肿瘤血管生成最重要的调节因子<sup>[4]</sup>, 多项研究表明 VEGF-C 表达与乳腺癌淋巴结转移等之间存在密切的关系<sup>[5-7]</sup>, 提示 VEGF-C 可能成为评判乳腺癌恶性程度及预后的重要指标。但是关于 VEGF-C 在乳腺癌的不同临床表现中的

表达的多个研究尚存在争议, 并且目前尚缺乏有关循证医学研究。因此, 本文采用 Meta 分析的方法, 定量总结不同研究的结果, 使样本量增加到一定水平来进一步研究 VEGF-C 的表达与乳腺癌临床表现的关系。

## 1 资料与方法

## 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 国内公开发表的涉及 VEGF-C 表达与乳腺癌临床表现的病例对照研究; 文献提供足够的原始数据, 或根据其原始数据能计算出所需数据; 各文献研究问题及研究方法相似; VEGF-C 检测方法为链菌素亲生物素-过氧化物酶免疫组织化学方法(SP 法), 评定标准采用半定量记分法, 以两者

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30873044, 81272372); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(教外司留[2011]1139 号)。

作者简介: 和珂莉, 女, 在读硕士研究生, 主要从事乳腺癌分子生物学机制研究。△ 通讯作者, E-mail: xlong888@yahoo.com。

之积计总分,总分大于后等于 2 者为阳性。

**1.1.2 排除标准** (1)未设立对照组的研究;(2) VEGF-C 检测方法为非免疫组化法或免疫组化法非 SP 法及阳性判断标准不一致者;(3) 数据重复、质量较差等无法利用的文献;(4) 综述和摘要等。

**1.2 检索策略** 计算机检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,并辅以文献追溯的方法,收集国内公开发表的所有关于 VEGFR-C 与乳腺癌及其临床病理特征关系的病例对照研究。检索词包括 VEGF-C、血管内皮生长因子 C 和乳腺癌。检索年限均从建库至 2014 年 6 月。

**1.3 质量评价** 采用 Jadad 评分量表,对各研究进行质量评估,包括研究是否随机、双盲及对退出和失访有无处理。前面两项每满足一项得 2 分,满足最后一项得 1 分,总分大于 3 分质量可靠。

**1.4 文献筛选及资料提取** 根据纳入与排除标准由两名研究者独立筛选文献,如有分歧协商决定文献是否被纳入。从纳入文献中提取的信息包括基本资料、研究方法、测量指标、临床病理特征。

**1.5 统计学处理** 采用 RevMan5.2 软件,计算 OR 值及 95% CI。异质性检验采用 Q 检验,检验水准  $\alpha=0.1$ ,即当  $P \leq 0.1$  时,各研究结果间存在异质性。采用  $I^2$  对异质性进行定量分析:低度异质性标准为  $50\% > I^2 \geq 25\%$ ;中度异质性标准为  $75\% > I^2 \geq 50\%$ ;高度异质性标准为  $I^2 \geq 75\%$ 。如 Q 检验结果为各研究间无异质性或低度异质性,采用固定效应模型分析;如 Q 检验结果为各研究间有中度或高度异质性,采用随机效应模型分析。

**2 结 果**

**2.1 文献检索结果** 检索流程及检索文献概况分别如图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)、表 1 所示。

表 1 文献概况

参考文献	作者	发表年限(年)	患者例数(n)	Cutoff
8	宋大公	2007	42	5
9	宋尉官	2005	61	3
10	宋文刚	2012	80	5
11	曹友德	2003	66	3
12	李庆	2005	57	3
13	李昌秀	2007	46	3
14	李艳国	2011	46	5
15	杜宏道	2012	72	2
16	汤红平	2006	112	3
17	赵红军	2010	60	3
18	赵迎春	2012	78	4
19	韩晖	2010	60	3
20	韩艳春	2010	80	2
21	马小军	2007	70	3
22	高砚春	2006	45	3

**2.2 纳入研究的基本特征和质量评价** 纳入 15 个病例对照研究共包括 975 个病例。其中 11 个研究均完整报道 VEGF-C 在乳腺癌有无淋巴结转移的表达情况;7 个研究均完整报道 VEGF-C 在乳腺癌的不同临床分期中的表达情况;7 个研究均完整报道了 VEGF-C 在乳腺癌的不同年龄组的表达情况。由

于缺乏相关数据,乳腺癌的其他临床病理特征与 VEGF-C 表达关系并未纳入此次 Meta 分析。

**2.3 VEGF-C 表达分析结果**

**2.3.1 VEGF-C 乳腺癌与对照组的表达表达结果** 如图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)所示,10 篇文献均报道了乳腺癌组与对照组的 VEGF-C 表达情况,其中乳腺癌组 600 例,对照组 349 例。各研究间无统计学异质性( $P=0.14, I^2=34\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组 VEGF-C 表达差异有统计学意义[ $OR=8.16, 95\%CI(5.77, 11.54)$ ]。

**2.3.2 VEGF-C 在乳腺癌有无淋巴结转移中的表达结果** 如图 3(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)所示,12 篇文献均报道了乳腺癌有无淋巴结转移中 VEGF-C 表达情况,其中淋巴结转移阳性组 399 例,淋巴结转移阴性组 372 例。各研究间无统计学异质性( $P=0.89, I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组 VEGF-C 表达差异有统计学意义[ $OR=5.19, 95\%CI(3.63, 7.44)$ ]。

**2.3.3 VEGF-C 在乳腺癌不同临床分期中的表达结果** 如图 4(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)所示,7 篇文献报道了乳腺癌不同临床分期中 VEGF-C 的表达情况,其中临床 I ~ II 期组 306 例,临床 III ~ IV 期组 156 例。各研究间无统计学异质性( $P=0.96, I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组 VEGF-C 表达差异有统计学意义[ $OR=0.35, 95\%CI(0.21, 0.59)$ ]。

**2.3.4 VEGF-C 在乳腺癌不同年龄组的表达结果** 如图 5(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)所示,7 篇文献报道了乳腺癌不同年龄组中 VEGF-C 的表达情况,其中 0 ~ < 50 岁组 258 例,大于或等于 50 岁组 236 例。各研究间无统计学异质性( $P=0.44, I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,两组 VEGF-C 表达差异有统计学意义[ $OR=1.02, 95\%CI(0.68, 1.53)$ ]。

**2.4 发表偏倚** 如图 6~9 各漏斗图的点基本呈密集对称分布,表明发表偏倚较小。

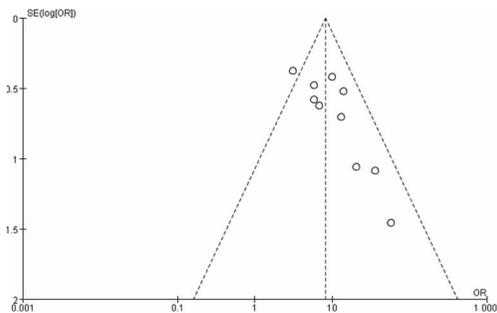


图 6 VEGF-C 与乳腺癌关系的漏斗图

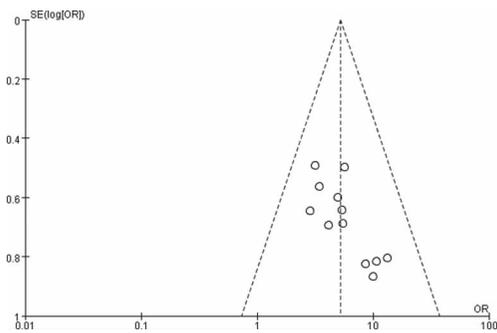


图 7 VEGF-C 与乳腺癌淋巴结转移关系的漏斗图

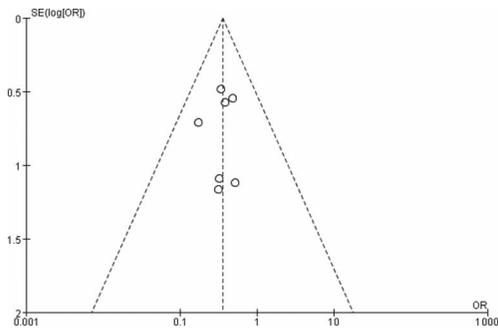


图 8 VEGF-C 与乳腺癌分期关系的漏斗图

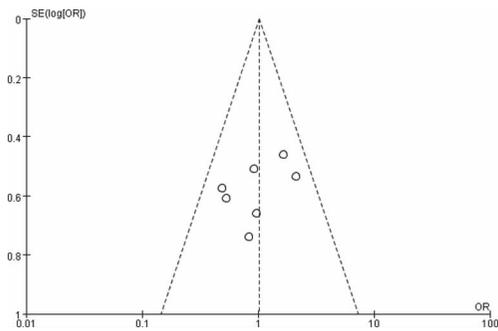


图 9 VEGF-C 与乳腺癌患者年龄关系的漏斗图

### 3 讨 论

VEGF 是研究者由牛垂体滤泡星状细胞培养液中分离纯化而来的由两个相同多肽链通过二硫键交联构成同源二聚体糖蛋白,为目前发现的最强的内皮细胞有丝分裂原<sup>[23-24]</sup>。VEGF 与肿瘤关系密切,在多种肿瘤中均可见其表达<sup>[25-28]</sup>,具有刺激肿瘤血管发生、血管重塑、血管芽生的作用<sup>[29]</sup>。

VEGF-C 是新近发现的 VEGF 家族的成员,是第一个被发现的与淋巴管生成有关的分子,基因定位于 4q34,可诱导淋巴管生成来促进肿瘤细胞的淋巴转移,在淋巴管生成过程中起重要作用<sup>[30]</sup>。其机制可能为 VEGF-C 通过自分泌或旁分泌的方式与 VEGFR-3 结合从而激活多条细胞内信号传导通路,使得结合信号与淋巴管内皮细胞增殖、分化、迁移和抗凋亡等重要生物学行为偶联,从而促进新生淋巴管的形成<sup>[31]</sup>。近年来大量研究显示 VEGF-C 在乳腺癌中有不同程度的表达,在乳腺癌的发生、发展和预后扮演重要角色,其表达在乳腺癌中的意义日益受到研究者的关注。但是不同研究关于 VEGF-C 与乳腺癌的临床意义的结果不尽相同。

本 Meta 分析亦提示,乳腺癌组 VEGF-C 表达是健康乳腺组的 8.16 倍<sup>[95% CI (5.77, 11.54)]</sup>,VEGF-C 的高表达可能与乳腺癌相关,VEGF-C 有望成为乳腺癌的生物标志之一。此外,本研究还分析了 VEGF-C 与乳腺癌淋巴结转移,临床分析,患者年龄等临床表现的关系。研究结果显示淋巴结阳性组的 VEGF-C 的表达是阴性组的 5.19 倍<sup>[95% CI (3.63, 7.44)]</sup>,表明 VEGF-C 的表达可能是乳腺癌淋巴转移的危险因素之一,同时研究结果显示乳腺癌 I ~ II 期组 VEGF-C 的表达是 III ~ IV 期组 0.35 倍<sup>[95% CI (0.21, 0.59)]</sup>,表明 VEGF-C 的表达可能对乳腺癌的发生发展有促进作用,因此在今后在临床运用当中,有望通过检测 VEGF-C 的表达量来预测乳腺癌患者淋巴转移风险及预后。VEGF-C 的表达与患者年龄无明显关联<sup>[OR = 1.02, 95% CI (0.68, 1.53)]</sup>,表明 VEGF-C 表达并不受年龄的影响。

然而本研究尚存在一定的局限性,首先纳入研究的开展地

域为中国,纳入人群较为单一,从而使结果的外部推广性受到限制。其次,纳入单个研究的样本量相对较小,可能会使统计学效能减弱而增加机会偏倚。再次,纳入研究均是已发表的研究,可能会漏掉阴性结果而增加发表偏倚。因此,需要更多大样本高质量的病例对照研究,来进一步证实 VEGF-C 的表达与乳腺癌临床病理特征之间的关联。

综上所述,VEGF-C 的表达在乳腺癌组与良性病变及对照组存在明显差异,其表达与淋巴结转移及乳腺癌临床分期之间存在明显差异,而与患者年龄无明显关联;说明 VEGF-C 表达可能在乳腺癌发生、发展及其淋巴结转移过程中起重要作用,可能是预后不良的指征。

### 参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] 黄芳. 血管内皮生长因子与肿瘤相关性的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(21): 2867-2869.
- [3] Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast Cancer [J]. New Engl J Med, 2006, 354(3): 270-282.
- [4] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer[J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1727-1741.
- [5] Cai X, Ma S, Gu M, et al. Survivin regulates the expression of VEGF-C in lymphatic metastasis of breast cancer [J]. Diagn Pathol, 2012, 7(1): 52.
- [6] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Clinic pathological significance of vascular endothelial growth factor-C in breast carcinoma with long-term follow-up[J]. Mod Pathol, 2003, 16(4): 309-314.
- [7] 傅建民, 石剑, 周颖. 乳腺癌血管内皮生长因子 C 表达及其与临床病理相关性研究[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(11): 2266-2268.
- [8] 宋大公, 毛大华, 黄建军, 等. VEGF-C 和 HER-2 在乳腺癌中表达的相关性[J]. 中原医刊, 2007, 34(6): 6-8.
- [9] 宋尉官, 胡祥. VEGF-C 及其受体 Flt-4 与乳腺癌淋巴途径转移的相关性[J]. 大连医科大学学报, 2005, 27(6): 413-417.
- [10] 宋文刚, 刘春灵, 程琦, 等. 乳腺癌中 COX-2 及 VEGF-C 的表达及其临床价值[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(6): 9-10.
- [11] 曹友德, 李圆圆, 齐荣华. VEGF-C, FHIT 在乳腺癌中的表达及其与淋巴结转移的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2003, 18(3): 206-208.
- [12] 李庆, 李代强. HIF-1 $\alpha$ , VEGF-C 及 VEGFR-3 在乳腺癌中的表达 [J]. 实用预防医学, 2005, 12(6): 1328-1331.
- [13] 李昌秀, 曹友德. 乳腺癌组织 COX-2, VEGF-C 的表达与淋巴结转移的关系[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(20): 1964-1967.
- [14] 李艳国, 左朝晖. VEGF-C 在乳腺癌中的表达及与淋巴管生成的关系[J]. 中国现代手术学杂志, 2011, 15(3): 175-177.
- [15] 杜宏道, 盛薇, 高希涛, 等. VEGF-C, CXCR4 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及意义[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2012, 33(1): 75-78.
- [16] 汤红平, 张雅洁, 顾莹莹, 等. VEGF-C 和 VEGF-D 在乳腺癌中的表达及其作用[J]. 肿瘤, 2006, 26(6): 551-554.
- [17] 赵红军, 张延新, 杜华贞, 等. 乳腺浸润性导管癌中 COX-2, VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达及其意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(5): 613-616.
- [18] 赵迎春, 李勇, 朱永云, 等. VEGF-C, VEGF-D 在乳腺癌中的表达及其与淋巴结转移及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(3): 236-240.
- [19] 韩晖, 赵文新, 林舜国, 等. 乳腺癌中环氧化酶-2. (下转第 728 页)

低水平和正常水平 PLT 瓶内均匀性试验结果分别是  $(57.60 \pm 2.55) \times 10^9/L$ ,  $(225.80 \pm 3.12) \times 10^9/L$ ; 低水平和正常水平 PCT 瓶内均匀性试验结果分别是  $0.056 \pm 0.005$ ,  $0.221 \pm 0.006$ , 可以看出, 不管是 PLT 还是 PCT, 低水平与正常水平的标准差相差不大, 但平均数相差约 3 倍, 因而低水平质控物中这两个参数的 CV 值没有符合 Sysmex XE-2100 分析仪的重复性要求, 这也可能是试验过程中的偶然误差引起的, CLSI H26-A2 文件要求: 不推荐使用低值质量控制品, 可能是低值质控品的 CV 值不容易控制。这两个参数在以后的实验中还有待继续观察。质控物瓶间均匀性试验结果均符合国家标准, 即  $WBC \leq 2.5\%$ 、 $RBC \leq 1.0\%$ 、 $HGB \leq 1.0\%$ 、 $HCT \leq 1.0\%$ 、 $MCV \leq 1.0\%$ 、 $PLT \leq 4.0\%$ 。质控物定值实验结果均在 Sysmex 公司提供的参考范围内。质控物生物安全性检测 HBsAg、HIV-1/HIV-2 抗体、HCV 抗体, 结果均为阴性。质控物长期稳定性 (90 d) 和质控物开瓶有效期 (7 d) 稳定性实验结果显示, 所有参数均远远小于 Sysmex 公司提供的限值 (Target), 几个主要参数包括 RBC、HCT、HGB、WBC、PLT 的偏差, 也远远小于 CLIA'88 推荐的允许偏移范围。

本文实验结果绝大部分满足《中华人民共和国医药行业标准 YY/T0702-2008》对血细胞分析仪用质控物(品)的技术要求, 基本适用于临床实验室对血细胞分析仪进行室内质量控制和室间质量评价。

总之, 临床实验室应根据仪器制造商说明书、权威机构的要求来选择和使用校准品和质控品<sup>[16]</sup>, 我国《医学实验室质量和能力认可准则在血液学检验领域的应用说明》要求, 血液分析仪的室内质量控制应至少使用 2 个浓度水平(正常和异常水平)的质量控制品, 推荐使用配套质量控制品<sup>[17]</sup>, 这样才能保证准确和可靠的检验结果。

参考文献

[1] 寇高潮. 血液质控物在临床实验室中的应用探讨[J]. 吉林医学, 2012, 33(36): 7843.

(上接第 725 页)

血管内皮生长因子-C 的表达及其与淋巴管生成、淋巴结转移的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(11): 1747.

[20] 韩艳春, 刘鲁英, 王霞, 等. 乳腺癌组织中 VEGF-C 和 uPA 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 20(3): 296-299.

[21] 马小军, 蒲永东, 何建苗, 等. VEGF-C 及其受体 VEGFR3 在乳腺癌的表达, 定位及其在淋巴结转移中的作用[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(10): 765-770.

[22] 高砚春, 吴诚义. VEGF-C 在人乳腺癌中的表达及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(6): 848-850.

[23] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 161(2): 851-858.

[24] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anti-cancer therapy[J]. Oncologist, 2004, 9(1): 2-10.

[25] Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature[J]. Br J Cancer, 2006, 94(12): 1823-1832.

[26] 严瑞兰, 惠宏襄. 血管内皮生长因子在上皮性卵巢癌中的表达[J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(4): 291-293.

[2] 祝峰, 周宁. 应重视全血细胞质控物瓶间差导致的假失控[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(8): 1177.

[3] 兰梅. 血液质控物在实验室实践中的具体运用[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(18): 1135.

[4] 迟戈, 李非, 王亚南, 等. 血液分析仪用校准物和质控物标准解读[J]. 中国医疗器械信息, 2008, 14(9): 79.

[5] 易准. 临床检验全血细胞质控物性能评价分析[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(17): 77.

[6] 吴静一. 做好血液流变学检验质量控制的探讨[J]. 中国社区医师, 2012, 14(17): 1007.

[7] 陈玉碧. 血战血液检验室间质量评价分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 28(19): 1672.

[8] 李云飞, 马建锋. Bio-Rad 血细胞质控物基质效应分析[J]. 临床检验杂志, 2005, 25(3): 214.

[9] 彭明婷, 申子瑜. 血细胞溯源体系的建立及有关问题的探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(3): 132-133.

[10] 马斌国. 临床检验全血细胞质控物性能评价的探讨[J]. 中国医药, 2010, 5(5): 36-37.

[11] 丛玉隆, 乐家新, 袁家颖. 实用血细胞分析技术与临床[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 1048.

[12] 丛玉隆, 杨红玮, 张宏. 中华人民共和国医药行业标准 YY/T0702-2008: 血细胞分析仪用质控物(品)[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010.

[13] 张琳. 一种全血质控物的质量评价[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(18): 8.

[14] 赵蕾, 唐晓英, 颜萧. 血细胞分析仪质控物的初步研究[J]. 生命科学仪器, 2007, 5(3): 35.

[15] 彭明婷. 血液分析仪质量控制的问题与对策[J]. 检验医学, 2008, 23(6): 551.

[16] 王毓三, 申子瑜, 叶应妩. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 16.

[17] 胡晓波. 临床检验基础[M]. 北京: 高等教育出版社, 2012: 48.

(收稿日期: 2014-11-08)

[27] Adams J, Carder PJ, Downey S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen[J]. Cancer Res, 2000, 60(11): 2898-2905.

[28] Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) expression in human prostate cancer: in situ and in vitro expression of VEGF by human prostate cancer cells[J]. J Urol, 1997, 157(6): 2329-2333.

[29] Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation[J]. Nat Med, 2003, 9(6): 685-693.

[30] Karpanen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymph angiogenesis and intralymphatic tumor growth[J]. Cancer Res, 2001, 61(5): 1786-1790.

[31] Kawakami M, Furuhashi T, Kimura Y, et al. Quantification of vascular endothelial growth factor-C and its receptor-3 messenger RNA with real-time quantitative polymerase chain reaction as a predictor of lymph node metastasis in human colorectal cancer[J]. Surgery, 2003, 133(3): 300-308.

(收稿日期: 2014-10-28)