

血清 sP-selectin、sE-selectin 水平与糖尿病肾病的相关性研究

刘艳秋¹, 林 宁^{2△}, 李红林², 解长银¹, 孙 健¹, 王志伟¹

(1. 淮安市第一人民医院分院检验科, 江苏淮安 223002; 2. 南京医科大学附属淮安第一医院检验科, 江苏淮安 223300)

摘要:目的 探讨血清可溶性 P 选择素(sP-selectin)、可溶性 E 选择素(sE-selectin)在糖尿病肾病(DN)时期的水平变化及意义。方法 61 例体检健康者(健康对照组)、62 例 2 型糖尿病(T2DM 组)患者及 59 例糖尿病肾病(DN 组)患者,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组血清 sP-selectin、sE-selectin 水平,同时测定各组空腹血压(BP)、血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胆固醇(CHO)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、胱抑素(CysC)水平。结果 T2DM 组及 DN 组患者血清 sP-selectin、sE-selectin 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);DN 组 sP-selectin 高于 T2DM 组($P < 0.01$);血清 sP-selectin、sE-selectin 与 HOMA-IR、FPG、FINS、UA、BUN、Cr、CysC 成明显正相关($P < 0.05$)。结论 sP-selectin、sE-selectin 与 HOMA-IR 高度相关,提示 sP-selectin、sE-selectin 可能通过胰岛素抵抗促进 T2DM 的发生。sP-selectin、sE-selectin 是 DN 发生的危险因素。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 可溶性 P 选择素; 可溶性 E 选择素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.026

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2019)08-0994-05

文献标识码:A

Correlation of the levels of serum sP-selectin and sE-selectin with diabetic nephropathy

LIU Yanqiu¹, LIN Ning^{2△}, LI Honglin², XIE Changyin¹, SUN Jian¹, WANG Zhiwei¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Branch Hospital of Huai'an First People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Huai'an No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and significance of serum sP-selectin and sE-selectin in diabetic nephropathy. **Methods** The study included 61 healthy volunteers (controls) and 62 type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients, 59 diabetic nephropathy patients (DN). ELISA was used to determine the levels of serum sP-selectin and sE-selectin in the sera of different groups. Meanwhile, blood pressure (BP), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), cholesterol (CHO), triglyceride (TG), uric acid (UA), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), and cystatin C (CysC) were tested. **Results** Serum sP-selectin and sE-selectin were higher in diabetic and diabetic nephropathy than in healthy controls ($P < 0.01$). SP-selectin in diabetic nephropathy group were higher than those in simple diabetic group ($P < 0.01$). Serum sP-selectin and sE-selectin were positively correlated with HOMA-IR, FPG, FINS, UA, BUN, Cr and CysC ($P < 0.05$). **Conclusion** SP-selectin and sE-selectin are highly correlated with HOMA-IR, suggesting that sP-selectin and sE-selectin may promote the development of type 2 diabetes through insulin resistance. SP-selectin and sE-selectin are risk factors for the development of diabetic nephropathy.

Key words: type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; soluble P-selectin; soluble E-selectin

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)最常见的并发症之一,其发病机制很复杂,联合有效的治疗措施可以延缓 DN 进展为终末期肾衰竭的进程,但肾脏的病理变化一旦形成,其发展很难停止和逆转^[1]。长期高血糖可引起机体的慢性炎性反应,造成血管内

皮细胞功能与结构受损,导致血液呈高凝状态,促进动脉粥样硬化斑块的形成,促进心脑血管疾病的发生、发展^[2]。目前炎症学说在糖尿病及其并发症发生、发展的讨论越来越广泛。选择素在糖尿病及其并发症如动脉粥样硬化、微血管损伤、血栓形成的病理

作者简介:刘艳秋,女,副主任技师,主要从事糖尿病的发病机制研究。△ 通信作者, E-mail: hayyln@126.com。

本文引用格式:刘艳秋,林宁,李红林,等. 血清 sP-selectin、sE-selectin 水平与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8):

生理过程中起着重要作用。P-选择素是启动早期炎症反应的重要因子,也是维持慢性炎症状态的重要因素,可表达于血小板和内皮细胞上,与中性粒细胞和单核细胞结合介导白细胞的黏附、滚动、聚集及活化并释放炎症递质。已有多证据表明在原发与继发性肾小球疾病中,P-选择素在肾小球系膜区、内皮细胞及肾小管上皮细胞高表达,参与了肾小球及肾小管间质的炎症反应^[3]。循环中的血清可溶性 E-选择素(sE-selectin)是其脱落而形成的异构体。近年来,sE-selectin 在动脉粥样硬化、血栓、微血管并发症及胰岛素抵抗中的地位日益受到关注^[4]。

有学者研究发现糖尿病微血管病变患者血清 sE-selectin 的水平比正常对照组显著增高,sE-selectin 与糖尿病微血管并发症相关^[5]。近年文献报道血清可溶性 P-选择素(sP-selectin)、sE-selectin 与糖尿病患者胰岛素抵抗关系紧密,通过检测二者对早期糖尿病进行诊断,及早进行治疗,防止病情出现恶化,值得在临床上应用推广^[6]。本文对 T2DM 及 DN 患者血清 sP-selectin、sE-selectin 水平进行检测并分析其相关因素,现将研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2018 年 5 月至在淮安市第一人民医院分院就诊的患者,其中 2 型糖尿病组(T2DM 组)诊断采用 2010 年中国糖尿病协会公布的糖尿病防治指南的诊断标准,共 62 例,其中男 32 例,女 30 例,年龄 38~80 岁,平均(55.25±9.16)岁。空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖(2hPG)≥11.1 mmol/L。糖尿病肾病组(DN 组)诊断参照 2007 年《糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准》^[7],共 59 例,其中男 29 例,女 30 例,年龄 37~70 岁,平均(58.11±10.93)岁。DN 组疾病史上均先有糖尿病,后出现间歇性或持续性蛋白尿(24 h 尿蛋白定量>3 g,任意尿微量清蛋白>37 μg/min)或有肾功能异常,同时排除由其他疾病引起的肾损伤。选取同期在本院体检的健康者 61 例为健康对照组,其中男 30 例,女 31 例,年龄 35~76 岁,平均(56.44±12.02)岁。排除各种肝肾功能疾病、肿瘤、心功能不全、风湿病、甲状腺功能异常、自身免疫性疾病等。

1.2 方法 使用 OLYMPUS(AU680)型自动生化分析仪测定 FPG、尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、胱抑素(CysC)、三酰甘油(TG)、胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。稳态模型评价胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5。血清空腹胰岛素(FINS)水平采用深圳新产业 MAGLU-MI2000plus 全自动化学发光仪检测。血清 sP-selectin、sE-selectin 水平使用酶联免疫吸附(ELISA)法测定,其检测试剂盒购自美国 Rapidbio(RB)公司提供,

sP-selectin 使用批号为 20180519001c,sE-selectin 使用批号为 20180503004c,采用 Rayto-6000 型酶标仪,严格按说明书操作步骤,做好空白对照,每个标准品均加样双孔,取平均值计算,做好质量控制工作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析 and 处理。经过正态性检验,各组检测结果均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验法,各指标间相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

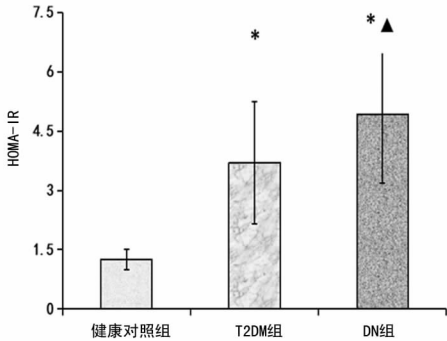
2.1 各组临床指标的比较 3 组间性别、年龄、DBP、CHO、LDL-C 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);T2DM 组 FPG、TG、FINS、sP-selectin、sE-selectin 水平显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);DN 组 SBP、FPG、UA、BUN、Cr、CysC、TG、HDL-C、FINS、HOMA-IR、sP-selectin、sE-selectin 均高于健康对照组($P < 0.05$);DN 组 SBP、FPG、UA、BUN、Cr、CysC、HDL-C、FINS、HOMA-IR、sP-selectin 高于 T2DM 组($P < 0.05$)。见表 1、2 和图 1~3。

表 1 各组临床指标的比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	健康对照组 (<i>n</i> =61)	T2DM 组 (<i>n</i> =62)	DN 组 (<i>n</i> =59)
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	30/31	32/30	29/30
年龄(岁)	56.44±12.02	55.25±9.16	58.11±10.93
DBP(mm Hg)	74.32±7.29	75.12±8.03	77.27±10.95
SBP(mm Hg)	118.02±12.27	122.31±14.01	134.89±15.03 ^{ab}
FPG(mmol/L)	5.27±0.59	8.97±2.34 ^a	10.48±3.79 ^{ab}
UA(μmol/L)	301.18±85.43	336.93±101.54	437.94±96.21 ^{ab}
BUN(mmol/L)	3.95±0.89	4.39±0.98	7.22±1.13 ^{ab}
Cr(μmol/L)	74.87±22.75	91.12±34.09	144.83±58.23 ^{ab}
CysC(mg/L)	0.99±0.87	1.21±0.73	1.88±0.71 ^{ab}
CHO(mmol/L)	4.62±0.52	4.59±1.03	4.60±1.07
TG(mmol/L)	0.97±0.94	2.04±1.76 ^a	2.83±1.89 ^a
HDL-C(mmol/L)	1.41±0.26	1.23±0.37 ^a	1.07±0.22 ^{ab}
LDL-C(mmol/L)	2.96±0.75	3.12±0.97	3.03±1.05
FINS(μIu/mL)	5.99±0.83	8.92±1.46 ^a	11.28±1.65 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$

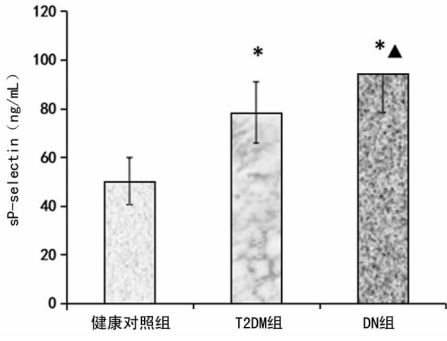
表 2 各组 HOMA-IR、sP-selectin、sE-selectin 水平的比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	HOMA-IR	sP-selectin (ng/mL)	sE-selectin (pg/mL)
健康对照组	61	1.25±0.25	50.16±9.68	491.72±71.56
T2DM 组	62	3.70±1.54 ^a	78.38±12.57 ^a	734.67±122.97 ^a
DN 组	58	4.92±1.73 ^{ab}	94.45±16.12 ^{ab}	749.31±103.91 ^a

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$



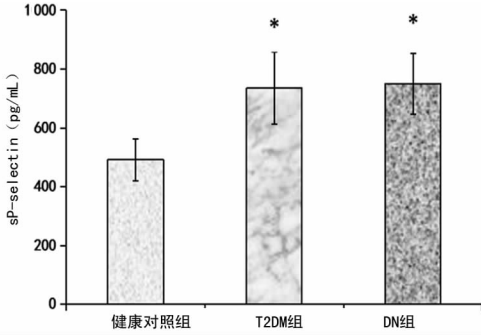
注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,与 T2DM 组比较,▲ $P<0.05$

图 1 三组 HOMA-IR 比较



注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,与 T2DM 组比较,▲ $P<0.05$

图 2 三组 sP-selectin 水平比较



注:与健康对照组比较,* $P<0.05$

图 3 三组 sE-selectin 水平比较

2.2 sP-selectin、sE-selectin 与临床资料的相关性
血清 sP-selectin、sE-selectin 与 SBP、DBP、年龄、TG、CHO、LDL-C 均无相关性($P>0.05$),血清 sE-selectin 与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$),而血清 sP-selectin、sE-selectin 与 FPG、FINS、UA、BUN、Cr、CysC 呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 sP-selectin、sE-selectin 与临床资料的相关性

指标	sP-selectin		sE-selectin	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
DBP	0.245 3	0.052 1	0.271 8	0.031 1
SBP	0.194 1	0.275 3	0.168 3	0.205 6
年龄	0.216 4	0.179 9	0.041 6	0.690 6
FPG	0.385 2	<0.05	0.415 6	<0.01
FINS	0.225 6	<0.05	0.330 5	<0.05
UA	0.273 2	<0.05	0.254 3	<0.05

续表 3 sP-selectin、sE-selectin 与临床资料的相关性

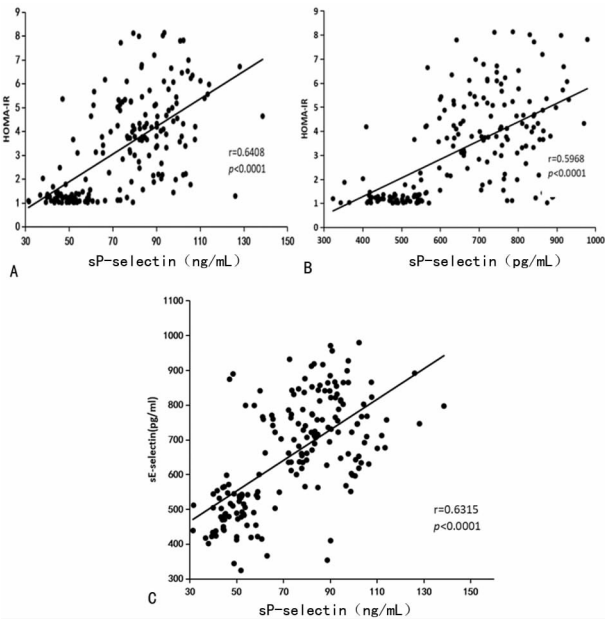
指标	sP-selectin		sE-selectin	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BUN	0.259 6	<0.01	0.316 7	<0.01
Cr	0.299 7	<0.05	0.295 9	<0.01
TG	0.190 1	0.3015	0.371 6	0.0744
CysC	0.413 5	<0.01	0.458 9	<0.01
CHO	0.063 8	0.4412	-0.025 2	0.760 3
LDL-C	0.059 1	0.4936	-0.071 8	0.470 1
HDL-C	-0.190 3	0.0907	-0.213 7	0.042 6

2.3 HOMA-IR、sP-selectin、sE-selectin 的相关性分析
HOMA-IR 与 sP-selectin、sE-selectin 呈高度正相关($P<0.000 1$),sP-selectin、sE-selectin 呈高度正相关($P<0.000 1$)。见表 4,图 4。

表 4 HOMA-IR、sP-selectin、sE-selectin

的相关性分析表

比较项目	Pearson 相关系数	<i>P</i>
HOMA-IR 与 sP-selectin	0.640 8	<0.000 1
HOMA-IR 与 sE-selectin	0.596 8	<0.000 1
sP-selectin and sE-selectin	0.631 5	<0.000 1



注:A 为 HOMA-IR 与 sP-selectin 的相关性;B 为 HOMA-IR 与 sE-selectin 的相关性;C 为 sP-selectin 与 sE-selectin 的相关性

图 4 HOMA-IR、sP-selectin、sE-selectin 的相关性分析

3 讨 论

DN 在糖尿病人群中,其发生率为 20%~40%^[8],是糖尿病最常见的微血管并发症之一。高糖能刺激血小板膜上高表达 sP-selectin,促使血小板聚集活化,介导血小板与内皮细胞白细胞的黏附及微血管内血栓形成^[9]。大量的研究表明^[10-13],sP-selectin 和 P-选择素糖蛋白-1(PSGL-1)配体在动脉粥样硬化和血栓的

形成等血管因素中起着重要作用。当血管内皮细胞受损伤时,细胞表达 sP-selectin 明显增多,sP-selectin 与配体结合时能增强单核细胞和内皮细胞与血小板的黏附能力^[14]。有关文献显示^[15],sP-selectin 的表达受许多细胞调节因子的作用,静止的时候,内皮细胞上 sP-selectin 的含量微乎其微,可当受到炎症反应因子作用后,sP-selectin 的表达明显增加。高水平的 sP-selectin 刺激血管平滑肌细胞表达黏附分子从而引起平滑肌细胞增殖;同时 sP-selectin 可损伤血管内皮细胞,促进炎症细胞对内皮细胞的黏附,sP-selectin 参与了胰岛素抵抗,在内皮功能紊乱等起一定作用,参与了 T2DM 及其血管并发症的发生、发展^[16]。本研究显示 DN 组患者血清 sP-selectin 表达水平平均高于单纯 T2DM 组和健康对照组,单纯性 T2DM 血清 sP-selectin 表达水平高于健康对照组。

GOKULARISHNAM 等^[17]研究发现,随着胰岛素抵抗的患者胰岛素水平增高,血浆 sP-selectin 水平也将随之增高;WANG 等^[3]研究表明 T2DM 患者中 sP-selectin 的表达升高,且与 DN 的严重程度呈正相关。本文研究表明血清 sP-selectin 水平在健康对照组、T2DM 组、DN 组是逐渐升高的,因此推测 sP-selectin 也可以作为预测糖尿病及其并发症的危险因子。

sE-selectin 是黏附分子选择素家族中重要成员之一,为 I 型单链糖蛋白,主要介导中性粒细胞、单核细胞和某些淋巴细胞在内皮细胞表面进行最初的滞留和滚动,随后迁移到炎症组织。sE-selectin 具有组织特异性和细胞因子可诱导性,参与炎症反应、介导起始黏附^[18]。ÇAKAR 等^[19]研究显示糖尿病前期患者通过 sE-selectin 水平增加可诊断。sE-selectin 与血糖水平相关。sE-selectin 可能是内皮细胞炎症和功能障碍与血糖水平平行升高的良好标志物,可预测未来心血管事件。ALJWAID 等^[20]研究表明选择素在糖尿病组显著高于对照组。MATSUMOTO 等^[21]的研究发现,糖尿病合并大血管、微血管病变组血清 sE-selectin 水平明显高于无血管病变组。TAILOR 等^[22]也发现 DN 或者糖尿病伴有视网膜病变的患者血清中 sE-selectin 水平明显高于无糖尿病微血管并发症的患者。国内也有报道^[23]sE-selectin 是糖尿病视网膜病变患者形成的重要环节,可反映糖尿病视网膜病变病情进展,还与糖化血红蛋白(HbA1C)、FPG 显著相关。另外,SHESTAKOVA 等^[24]发现在不同阶段 1 型 DM 患者中,有微量或大量蛋白尿患者的血清中 sE-selectin 水平明显要比没有这些病变患者的高,而且增加的水平与患者的性别、血清 CHO 及 TG 的水平呈明显正相关。由此可见 sE-selectin 是 DN 发展的重要环节。本研究表明血清 sE-selectin 水平与 HOMA-IR 呈正相关,相关系数为 0.643 8, $P < 0.001$;提示血清 sE-selectin 参与胰岛素抵抗,血清

sE-selectin 水平的增高是 T2DM 及血管病变发生发展的高危因素之一。

4 结 论

本研究 T2DM 组及 DN 组血清 sP-selectin、sE-selectin 水平均大于健康对照组,提示这 2 个指标增高是 T2DM 及微血管病变发生发展的高危因素。血清 sP-selectin、sE-selectin 水平与 HOMA-IR 呈正相关,sP-selectin、sE-selectin 可能通过胰岛素抵抗促进 DN 的发生和发展。通过检测 sP-selectin、sE-selectin 水平可能对 DN 患者进行病情评估和预后判断具有重要临床意义。sP-selectin、sE-selectin 也有可能成为 DN 治疗研究的新的靶点,其在 DN 中的检测具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] HICKEY F B, MARTIN F. Diabetic kidney disease and immune modulation[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13 (4): 602-612.
- [2] VAZZANA N, RANALLI P, CUCCURULLO C, et al. Diabetes mellitus and thrombosis[J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 371-377.
- [3] WANG F, XING T, WANG N, et al. Clinical significance of plasma CD146 and P-selectin in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. Cytokine, 2012, 57(1): 127-129.
- [4] 魏凤江, 蔡春友, 时文涛, 等. 2 型糖尿病合并高尿酸血症与胰岛素抵抗、血脂及血压相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 97-99.
- [5] KURYLSZYN-MOSKAL A, DUBICKI A, ZARZYCKI W A, et al. Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2011, 49(1): 104-110.
- [6] 陈伟, 张静, 陈丹, 等. 血清可溶性 P-选择素、E-选择素水平与糖尿病患者胰岛素抵抗的关系[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(4): 374-377.
- [7] 杨霓芝, 刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [8] DRONAVALLI S, DUKA I, Bakris GL. the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(8): 444-452.
- [9] TAKEUCHI Y, OKAYAMA N, IMAEDA K, et al. Effects of histamine 2 receptor antagonists on endothelial-neutrophil adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules induced by high glucose levels[J]. J Diabetes Complications, 2007, 21(1): 50-55.
- [10] BIELINSKI S J, BERARDI C, DECKER P A, et al. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa)[J]. Atherosclerosis, 2015, 240(1): 3-9.
- [11] LUO W, WANG H, OHMAN M K, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 deficiency leads to cytokine resistance

- and protection against atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220 (1): 110-117.
- [12] WASSEL C L, BERARDI C, PANKOW J S, et al. Soluble P-selectin predicts lower extremity peripheral artery disease incidence and change in the ankle brachial index; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Mesa) [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239 (2): 405-411.
- [13] ANTONOPOULOS C N, SFYROERAS G S, KAKISIS J D, et al. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (1): 17-24.
- [14] NEUBAUER H, SETIADI P, GUENESDOGAN B, et al. Influence of glycaemic control on platelet bound CD40-CD40L system, P-selectin and soluble CD40 ligand in Type 2 diabetes [J]. *Diabetic Medicine*, 2010, 27 (4): 384-390.
- [15] CARVALHO A C, SOUSA R B, FRANCO A X, et al. Protective effects of fucoidan, a P- and L-Selectin inhibitor, in murine acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2014, 43 (1): 82-87.
- [16] 苏菲亚, 王静. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清 P-选择素水平及血栓弹力图指标的变化 [J]. *山东医药*, 2018, 58 (1): 75-77.
- [17] GOKULAKRISHNAN K, DEEPA R, MOHAN V, et al. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with pre-diabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome -the Chennai Urban Rural Epidemiology Study [J]. *Metabolism*, 2006, 55 (2): 237-242.
- [18] JANI P K, SCHWANER E, KAJDFICSI E, et al. Complement MASP-1 enhances adhesion between endothelial cells and neutrophils by up-regulating E-selectin expression [J]. *Mol Immunol*, 2016 (75): 38-47.
- [19] ÇAKAR M, BALTA S, SARLAK H, et al. Arterial stiffness and endothelial inflammation in prediabetes and newly diagnosed diabetes patients [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59 (5): 407-413.
- [20] ALJWAID H, WHITE D L, COLLARD K J, et al. Non-transferrin-bound Iron is associated with biomarkers of oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29 (7): 943-949.
- [21] MATSUMOTO K, SERA Y, UEKI Y, et al. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy [J]. *Diabet Med*, 2002, 19 (10): 822-826.
- [22] TAILOR A, GMNGER D N. Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2000, 2 (1): 78-83.
- [23] 薛晓辉, 马庆祥. 血清 VEGF 与 SE-选择素在糖尿病视网膜病变患者中的表达及意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45 (10): 1316-1320.
- [24] SHESTAKOVA M V, KOCHMASOVA T V, GORELYSHEVA V A, et al. The role of adhesion molecules (ICAM-1 and E-selectin) in development of diabetic microangiopathies [J]. *Ter Arkh*, 2002, 74 (6): 24-27.

(收稿日期: 2018-10-02 修回日期: 2018-12-28)

(上接第 993 页)

- are associated to human colorectal cancer progression and peritoneal carcinomatosis [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 21 (2): 1-10.
- [9] 卢壁辉, 黄壮生. MMP-7、VEGF-C 和 VEGFR-3 在结肠癌组织中的表达及相关性 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (6): 878-880.
- [10] 刘颖蕾, 乔海风, 周峰, 等. VEGF-C、VEGF-D mRNA 及 D2-40 在宫颈癌中表达的临床意义 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16 (1): 22-25.
- [11] 张伟, 任风云, 金丹, 等. 血管内皮生长因子-D 表达与非小细胞肺癌淋巴管生成和淋巴结转移的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (11): 2917-2920.
- [12] GARCÍA-CABALLERO M, BLACHER S, PAUPERT J, et al. Novel application assigned to toluquinol; inhibition of lymphangiogenesis by interfering with VEGF-C/VEGFR-3 signalling pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173 (12): 1966-1987.
- [13] 樊善继, 徐海帆, 胡泽成, 等. 大肠癌患者组织多项基质金属蛋白、VEGF-C、VEGF-D、Ets-1、CD44v6 及 VEGFR-3 的变化 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20 (2): 177-179.
- [14] AL-SHAREEF H, HIRAOKA SI, TANAKA N, et al. Use of NRP1, a novel biomarker, along with VEGF-C, VEGFR-3, CCR7 and SEMA3E, to predict lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36 (5): 2444-2454.
- [15] 赵云霞, 马琳, 蔡兆根. 乳腺癌中 VEGF-D/VEGFR-3 与淋巴管生成的关系及临床意义探讨 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2015, 24 (1): 85-89.
- [16] 刘昕, 马洁, 刘骞, 等. 腹腔镜直肠癌根治术的淋巴结检出数目影响因素分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38 (12): 915-919.
- [17] 苏燕燕, 杨翀董, 兵孔颖, 等. 右半结肠癌小淋巴结的检出及对病理分期的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41 (10): 879-880.

(收稿日期: 2018-10-11 修回日期: 2019-01-18)