

宫颈鳞癌中血管内皮生长因子-C、血管内皮生长因子受体-3 的表达与人乳头瘤病毒 16/18 感染的相关性分析

徐志红^{1*}, 王秀¹, 刘小燕¹, 刘洋², 周萍²

基金项目: 四川省卫健委科研课题(项目编号: 130439)

作者单位: 618000 四川 德阳, 德阳市人民医院 1. 生殖遗传科; 2. 妇科

作者简介: 徐志红, 毕业于四川大学, 博士研究生, 主任医师, 主要研究方向为围产医学及妇科肿瘤

* 通信作者, E-mail: 1518133937@qq.com

【摘要】目的 分析宫颈鳞癌中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C、VEGF 受体(VEGF receptor, VEGFR)-3 的表达与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 16/18 感染的相关性。**方法** 收集 2017 年 3 月至 2019 年 3 月德阳市人民医院收治的 147 例宫颈病变患者为研究对象, 其中包括宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN) I 样本 25 例、CIN II 样本 15 例、CIN III 样本 32 例、宫颈鳞癌样本 75 例。另外收集同期体检的健康女性正常样本 18 例。采用原位杂交法分析其 HPV16 及 HPV18 感染情况, 采用免疫组化分析 VEGF-C、VEGFR-3 表达水平及其相关性。**结果** 正常宫颈样本的 HPV16、HPV18 及 HPV16、18 双重感染率与 CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CIN I、CIN II、CIN III 的 HPV16、HPV18 及 HPV16、18 双重感染率与宫颈鳞癌相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。免疫组化结果显示, 正常宫颈样本、CIN I、CIN II 和 CIN III 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于宫颈鳞癌组, 其中正常宫颈样本中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于 CIN I、CIN II 和 CIN III; CIN I 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于 CIN III, 差异有统计学意义($P < 0.05$); CIN I 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数与 CIN II 比较, CIN II 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数与 CIN III 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。75 例宫颈鳞癌组织中, HPV16/18 阳性组 VEGF-C 表达明显高于 HPV16/18 阴性组($P < 0.05$)。经 Spearman 相关性分析, VEGF-C 表达水平与 VEGFR-3 脉管阳性均数呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 宫颈鳞癌发生与 HPV16/18 感染相关, VEGF-C、VEGFR-3 的高表达可一定程度反映宫颈病变严重程度。

【关键词】 VEGF-C; VEGFR-3; HPV16; HPV18; 宫颈鳞癌

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)03-056-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.03.14

Correlation analysis between the expression of VEGF-C, VEGFR-3 and HPV16/18 infection in cervical squamous cell carcinoma

XU Zhihong^{1*}, WANG Xiu¹, LIU Xiaoyan¹, LIU Yang², ZHOU Ping²

1. Department of Reproductive Genetics; 2. Department of Gynecology, Deyang People's Hospital, Deyang Sichuan 618000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 1518133937@qq.com

【Abstract】Objective To analyze the correlation between the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF receptor (VEGFR)-3 and human papillomavirus (HPV) 16/18 infection in cervical squamous cell carcinoma. **Methods** 147

patients with cervical lesions admitted to *Deyang People's Hospital* from March 2017 to March 2019 were collected as the research objects, including 25 cervical intraepithelial neoplasias (CIN) I samples, 15 CIN II samples, 32 CIN III samples and 75 samples of cervical squamous cell carcinoma. In addition, 18 normal samples of healthy women who received physical examination during the same period were collected. In situ hybridization was used to analyze the infection of HPV16 and HPV18, and immunohistochemistry was used to analyze the expression levels of VEGF-C and VEGFR-3 and their correlation. **Results** Compared with CIN I, CIN II, CIN III and cervical squamous cell carcinoma, the infection rates of HPV16, HPV18 and dual infection rate in normal cervical samples were significantly different ($P < 0.05$); compared with cervical squamous cell carcinoma, the infection rates of HPV16, HPV18 and dual infection rate of CIN I, CIN II, and CIN III were not statistically different ($P > 0.05$). The results of immunohistochemistry showed that the expression of VEGF-C in normal cervical samples, CIN I, CIN II, and CIN III pathological tissues and the positive mean of VEGFR-3 vessels were lower than those in the cervical squamous cell carcinoma group. Among them, the expression of VEGF-C and the mean number of positive VEGFR-3 vessels in normal cervical samples were lower than CIN I, CIN II and CIN III; the expression of VEGF-C and VEGFR-3 in the pathological tissues of CIN I were lower than those of CIN III, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Compared with CIN II, the expression of VEGF-C and the mean number of positive VEGFR-3 vessels in the pathological tissue of CIN I were not significantly different, so was CIN II compared with CIN III ($P > 0.05$). In 75 cases of cervical squamous cell carcinoma, the expression of VEGF-C in HPV16/18 positive group was significantly higher than that in HPV16/18 negative group ($P < 0.05$). The Spearman correlation analysis showed that the expression level of VEGF-C was positively correlated with the mean number of positive VEGFR-3 vessels ($P < 0.05$). **Conclusion** The occurrence of cervical squamous cell carcinoma is related to HPV16/18 infection. The high expression of VEGF-C and VEGFR-3 can reflect the severity of cervical lesions to a certain extent.

[Key words] VEGF-C; VEGFR-3; HPV16; HPV18; cervical squamous cell carcinoma

在全世界范围内,宫颈癌是发病率最高的妇科恶性肿瘤之一,其中最为常见的是宫颈鳞癌,其最重要的特征是侵袭和转移^[1]。宫颈持续感染高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)是侵袭性宫颈癌发生的必要条件^[2]。大多数感染是短暂的并会被机体自发清除,只有一少部分女性会持续感染人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV),导致患宫颈癌及癌前病变的风险。然而,HPV 检测阳性与宫颈鳞癌患者预后的关系尚存在争议。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGF 受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)系统在肿瘤发生、发展、迁移和侵袭中扮演了重要角色^[3]。VEGF-C 是旁分泌因子,对正常淋巴管生成至关重要,是宫颈鳞癌潜在的生物标志物^[4-5]。VEGF-C 与 VEGFR-3 有望成为宫颈鳞癌潜在的诊断指标。目前 HPV16/18 与 VEGF-C 和 VEGFR-3 在宫颈鳞癌中的相关性研究较少。基于此,本研究将探讨正常宫颈样本、子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN) I、CIN II、CIN III、宫颈鳞癌中 HPV16 和 HPV18 感染的情况以及 VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达情况,分析宫颈鳞癌中 HPV 阳性率与 VEGF-C 和 VEGFR-3 表达的相关性,以期为临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 3 月至 2019 年 3 月德阳市人民医院收治入院且经病理诊断的 147 例宫颈病变患者为研究对

象,其中包括 CIN I 样本 25 例、CIN II 样本 15 例、CIN III 样本 32 例、宫颈鳞癌样本 75 例。另外收集同期体检的健康女性的正常样本 18 例。宫颈病变患者年龄 30.76 ~ 55.76 岁,平均(41.08 ± 4.89)岁;健康女性年龄 30.38 ~ 55.27 岁,平均(38.76 ± 5.01)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:临床资料完整者;患者知情同意者。排除标准:既往有子宫切除术。为确保本研究的准确性,石蜡病理切片均经过两位以上病理专家审阅。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

采用原位杂交法对宫颈样本进行 HPV 检测。首先,病理切片经烤片脱蜡后,采用微波将放置于杂交增强液中的切片进行加热修复 30 min,将 25 μ L 地高辛标记 HPV 16/18 探针滴加入每张切片后将玻片盖好;将温度设置为 95 $^{\circ}$ C,进行变性 5 min 后,将含有原位杂交增强液的湿盒温度设置为 37 $^{\circ}$ C 将其置于内,孵化超过 16 h;清洗干净,在湿盒内加入 50 μ L 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)多聚体,孵育 30 min,二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色,采用苏木素复染,中性树胶封片。分析 HPV 16 和 HPV 18 的感染情况,如果检测到其中任何一种类型,其结果为阳性。

样本中 VEGF-C 和 VEGFR-3 的表达均采用免疫组化 Envision 两步法分析。首先,在 3% 的 H_2O_2 中放置脱蜡水化后的病理蜡块进行灭活过氧化物酶,按顺序滴入一抗 VEGF-C、VEGFR-3 多克隆抗体及二抗-HRP 多聚体,DAB,待染色、冲洗后,晾干后封片。对 VEGF-C、VEGFR-3 的表达进行记录。VEGFR-3 脉管阳性:

VEGFR-3 区域通过低倍镜观察 >5 个记为阳性,最终结果取其平均数。VEGF-C 计数标准:(-):无染色或染色细胞 <10% ;(+):染色细胞在 11% ~ 30% 之间;(+ +):染色细胞在 31% ~ 50% 之间;(+ + +):染色细胞 >50%。VEGF-C 阳性为细胞胞质内 VEGF-C 呈棕黄色沉着。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 21.0 统计学软件分析。采用单因素方差对多组间对比进行分析,采用最小显著差法对两两比较进行分析,采用 Spearman 对宫颈鳞癌组织中 VEGF-C 表达、VEGFR-3 脉管阳性与子宫颈 CIN 的相关性进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV16、HPV18 在正常标本及宫颈鳞癌不同病理标本中的感染率

正常宫颈样本的 HPV16、HPV18 及 HPV16、18 双重感染率与 CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌相比,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);CIN I、CIN II、CIN III 的 HPV16、HPV18 及 HPV16、18 双重感染率与宫颈鳞癌相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

2.2 VEGF-C、VEGFR-3 在宫颈鳞癌不同病理标本中的表达

免疫组化结果显示,正常宫颈样本、CIN I、CIN II 和 CIN III 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于宫颈鳞癌组,其中正常宫颈样本病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于 CIN I、CIN II 和 CIN III;CIN I 病理组织中的 VEGF-C 表

达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于 CIN III,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);CIN I 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数与 CIN II 比较,CIN II 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数与 CIN III 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见图 1 (彩插 2)、表 2。

2.3 宫颈鳞癌组织中 VEGF-C 与 HPV16/18 感染在宫颈鳞癌组织中的表达关系

75 例宫颈鳞癌组织中,HPV16/18 阳性组 VEGF-C 阳性表达明显高于 HPV16/18 阴性组 ($\chi^2 = 5.703, P = 0.017$),详见表 3。

2.4 宫颈组织中 VEGF-C 表达与 VEGFR-3 脉管阳性的相关性分析

VEGF-C 水平越高则 VEGFR-3 脉管阳性均数增高,经 Spearman 相关性分析,VEGF-C 表达水平与 VEGFR-3 脉管阳性均数呈正相关 ($P < 0.05$),详见表 4。

表 1 HPV16、HPV18 在宫颈正常及病变标本中的感染率[例(%)]

	例数	HPV16	HPV18	双重感染
正常宫颈样本	18	3(16.67)	0(0)	0(0)
CIN I	25	9(36.00)*	3(12.00)*	1(4.00)*
CIN II	15	6(40.00)*	2(13.33)*	1(6.67)*
CIN III	32	15(46.88)*	5(15.63)*	2(6.25)*
宫颈鳞癌	75	38(50.67)*#	14(18.67)*#	7(9.33)*#

注:*与正常宫颈组比较, $P < 0.05$;#与 CIN I、CIN II、CIN III 组相比较, $P > 0.05$ 。

表 2 VEGF-C 和 VEGFR-3 在不同宫颈组织标本中的表达

	例数	VEGF-C 表达				VEGFR-3 脉管阳性均数($\bar{x} \pm s$)
		-	+	++	+++ 阳性率(%)	
正常宫颈样本	18	15	3	0	0	16.67
CIN I	25	12	8	5	0	52.00*
CIN II	15	6	6	3	0	60.00*
CIN III	32	10	15	5	2	68.75*#
宫颈鳞癌	75	16	32	23	4	78.67*#&

注:*与正常宫颈组比较 $P < 0.05$;#与 CIN I 比较 $P < 0.05$;&与 CIN II 比较 $P < 0.05$;&与 CIN III 比较 $P < 0.05$ 。

表 3 宫颈鳞癌组织中 VEGF-C 与 HPV16/18 感染在宫颈鳞癌组织中的表达关系(例)

		HPV16/18		合计
		阳性	阴性	
VEGF-C	阳性	37	22	59
	阴性	15	1	16
合计		52	23	75

表 4 宫颈组织中 VEGF-C 表达与 VEGFR-3 脉管阳性相关性分析($\bar{x} \pm s$)

VEGF-C 表达水平	例数	VEGFR-3 脉管阳性均数
-	59	3.11 ± 0.97
+	64	4.71 ± 1.09
++	36	5.63 ± 1.03
+++	6	6.27 ± 1.74

3 讨论

宫颈癌是威胁女性生命健康最主要的恶性肿瘤之一。宫颈癌及癌前病变的主要致病因素是 HR-HPV 感染,已有相关研究证实,导致人类上皮恶性肿瘤发生的主要病毒是高危型 HPV16/18^[6]。HPV16/18 致癌主要环节是 HPV16 E6、E7 整合至 DNA 促使机体内大量细胞发生异常增生、恶化且可改变某些信号通路蛋白表达,导致细胞失衡、宫颈鳞癌发生。本研究结果显示,正常宫颈样本的 HPV16、HPV18 及双重感染率与 CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌相比,差异有统计学意义;而 CIN I、CIN II、CIN III 的 HPV16、HPV18 及双重感染率与宫颈鳞癌相比,差异无统计学意义,说明 HR-HPV 感染中的 HPV16、HPV18 及双重感染是导致宫颈病变,乃至恶变的重要因素,故在宫颈癌防治时应将预防和筛查 HR-HPV 感染做为重点工作。

本研究还分析了宫颈鳞癌样本中 VEGF-C 的表达和 VEGFR-3 的脉管阳性情况,旨在探讨新的宫颈鳞癌早期诊断和预后评估的策略。VEGF 是一类结构上具有同源性并富含半胱氨酸的二聚体糖蛋白,包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-D、VEGF-E 等。VEGF-A 和 VEGF-B 主要参与血管生成,而 VEGF-C 和 VEGF-D 则参与淋巴生成。有研究通过转基因的手段在小鼠中过表达 VEGF-C,发现 VEGF-C 在肿瘤淋巴管生成过程中发挥了重要作用^[7]。临床和基础研究表明,VEGF-C 在多种肿瘤性疾病中均有表达,在肿瘤转移淋巴管生成中发挥了潜在的作用^[8-11]。通常,在胚胎和不同病理条件下,VEGF-C 和 VEGFR-3 共同表达于有淋巴管萌发的部位。本研究结果显示,正常宫颈样本、CIN I、CIN II 和 CIN III 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于宫颈鳞癌组,其中正常宫颈样本中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于 CIN I、CIN II 和 CIN III, CIN I 病理组织中的 VEGF-C 表达和 VEGFR-3 脉管阳性均数均低于 CIN III,提示在宫颈鳞癌中 VEGF-C 表达水平与淋巴结转移呈正相关。

VEGFR-3 作为淋巴特异性的生长因子,是 VEGF-C 的主要配体^[12-13]。Pytowski 等^[14]发现,阻断 VEGFR-3 可特异性地抑制 VEGF-C 增强的小鼠淋巴管生成,表明 VEGFR-3 与 VEGF-C 作用参与了淋巴的激活。通过与 VEGFR-3 结合,VEGF-C 能够诱导 VEGFR-3 过表达,促使宫颈鳞癌细胞在体外和体内的增殖。VEGFR-3 主要在淋巴管中表达,与淋巴管内皮细胞的迁移、存活和增殖有关,参与淋巴血管生理和病理的过程^[15]。其在血管内皮细胞中也有表达,参与机体发育、以及生理的和病理的血管生成^[16]。有研究分析了 VEGF-C 和 VEGFR-3 在 CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈鳞癌中的表达情况,超过 50% 的 CIN III 病变表现为 VEGF-C 阳性。VEGFR-3 在超过 50% 的 CIN III 和宫颈癌样本中发生表达,而在 CIN I 和 CIN II 中的表达率仅占 15%,这也说明淋巴转移可

能发生在 CIN 晚期。本研究结果显示,75 例宫颈鳞癌组织中,HPV16/18 阳性组 VEGF-C 阳性表达明显高于 HPV16/18 阴性组;VEGF-C 表达水平与 VEGFR-3 脉管阳性均数呈正相关,提示 HPV16/18 与 VEGF-C 和 VEGFR-3 联合,有望成为宫颈鳞癌早期诊断和预后评估的指标。然而,HPV16/18 与 VEGF-C 和 VEGFR-3 表达异常的关系以及之间的相互作用机制,还需要进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Xu C, Wang Y, Feng J, et al. Extracts from Huangqi (Radix AstragaliMongolicus) and Ezhu (Rhizoma Curcumae Phaeocaulis) inhibit lewis lung carcinoma cell growth in a xenograft mouse model by impairing mitogen-activated protein kinase signaling, vascular endothelial growth factor production, and angiogenesis [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(4):559-565.
- [2] Sasagawa T, Maehama T, Ideta K, et al. Population-based study for human papillomavirus (HPV) infection in young women in Japan: A multicenter study by the Japanese human papillomavirus disease education research survey group (J-HERS) [J]. J Med Virol, 2016, 88(2):324-335.
- [3] Khushbu R, Jha Sawan Kumar, Jeltsch Michael. Biology of vascular endothelial growth factor c in the morphogenesis of lymphatic vessels [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6:7.
- [4] Luo X, Dai Y, Cao Y. Expression of Stathmin and vascular endothelial growth factor C in esophageal cancer and their combined diagnostic value [J]. J BUON, 2019, 24(6):2523-2530.
- [5] Peprah S, Correio FC, Hayes JH, et al. A spatiotemporal analysis of invasive cervical cancer incidence in the state of Maryland between 2003 and 2012 [J]. Cancer Causes Control, 2018, 29(4-5):445-453.
- [6] Scavelli C, Weber E, Margherita Aglianò, et al. Lymphatics at the crossroads of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. J Anat, 2004, 204(6):433-449.
- [7] Zhao L, Yao C, Zhu Z, et al. Intra-seminiferous tubular injection of vascular endothelial growth factor c sustained-release ultrafine particles: A novel method for improving the regeneration of spermatogenesis after chemotherapy [J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(12):2376-2392.
- [8] Cho KO, Kim JY, Jeong KH, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor-C and vascular endothelial growth factor receptor-3 after pilocarpine-induced status epilepticus in mice [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2019, 23(4):281-289.
- [9] Mowad HH, Abougabal KM, Fahim AS, et al. Vascular endothelial growth factor C/A 2578 gene polymorphism and umbilical artery Doppler in preeclamptic women [J]. Pregnancy Hypertens, 2019, 18(10):173-178.
- [10] Cheng Y, Jiang S, Yuan J, et al. Vascular endothelial growth factor C promotes cervical cancer cell invasiveness via regulation of microRNA-326/cortactin expression [J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(10):853-858.

降低或减轻再生育后 PFD 的风险。部分再生育后发生的 PFD, 建议再通过及时科学的盆底康复训练得以纠正。

综上所述, 顺产和剖宫产均会出现盆底功能障碍, 初产后及时实施盆底康复治疗, 可以改善产妇盆底功能, 减轻二次分娩加重的尿失禁及 POP。

本研究不足之处是观察时间较短, 未进一步明确产后盆底远期自我修复的状态, 尤其 SUI, 对研究结果的准确性可能有一定影响。同时, 需重视二次分娩产妇产后的盆底康复, 其康复治疗效果也需要研究分析, 以进一步明确产后盆底自我修复与协助康复后的差别。

随着我国全面实行“二孩”政策, 生育二胎的女性显著增多。促进产妇盆底功能康复、降低 PFD 发病风险, 改善女性生活质量, 将成为以后卫生产业发展的重点之一。产后 6~8 周应常规产后复诊, 对于盆底功能障碍的妇女, 及时行盆底康复治疗, 并贯穿女性一生, 以从根本上防止 PFD 的发生与发展。

【参考文献】

- [1] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 女性压力性尿失禁诊断和治疗指南 (2017) [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 5 (52): 289-293.
- [2] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 278-284.

- [3] 陈林芳, 冯凤英. 不同方式分娩对 421 例初产妇盆底功能影响的分析 [J]. 锦州医科大学学报, 2019, 40 (1): 57-59.
- [4] 徐英姿, 李俐, 冯泽阳, 等. 经会阴四维超声观察分娩方式对盆底结构的影响 [J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19 (4): 226-229.
- [5] 郑小叶, 张丹, 谢晴, 等. 经会阴四维盆底超声动态成像对初产妇膀胱膨出疾病分级与分型的临床价值 [J]. 西部医学, 2019, 31 (12): 1935-1938.
- [6] 张志红, 胡孟彩, 鲍颖洁, 等. 盆腔器官脱垂及压力性尿失禁的相关因素分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33 (7): 530-533.
- [7] O'Boyle A L, O'Boyle J D, Calhoun B, et al. Pelvic organ support in pregnancy and postpartum [J]. International Urogynecology Journal, 2005, 16 (1): 69-72.
- [8] 李雪皎, 高慧娟, 刘琳琳. 产后盆底功能障碍的影响因素分析 [J]. 新医学, 2017, 48 (4): 250-257.
- [9] 朱兰, 郎景和. 女性盆底功能障碍性疾病 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008.
- [10] 冼海燕, 袁媛芹, 陈丽琼, 等. 产后妇女 500 例盆底肌力情况统计及康复治疗效果分析 [J]. 广东医学, 2011, 32 (21): 2810-2812.
- [11] 王新, 邓美莲, 李桂友. 持续性指导围生期盆底肌锻炼对产后盆底肌张力及压力性尿失禁的影响 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28 (19): 3308-3310.

(收稿日期: 2020-07-06 编辑: 向晓莉)

(上接第 59 页)

- [11] Wang F, Peng L, Wang Y, et al. Silencing vascular endothelial growth factor C increases the radio sensitivity in nasopharyngeal carcinoma CNE-2 cells [J]. J Cell Biochem, 2020, 121 (2): 1182-1191.
- [12] 陶绍霖, 谭群友. VEGF-C/VEGF-D-VEGFR-3 信号通路在淋巴管生成及肺癌淋巴转移中作用机制的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5 (3): 233-236.
- [13] 刘冬菊, 娄阁. 宫颈癌巨噬细胞浸润和 VEGFR-3 表达与淋巴转移的关系 [J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32 (4): 189-191.
- [14] Pytowski B, Goldman J, Persaud K, et al. Complete and specific

- inhibition of adult lymphatic regeneration by a novel VEGFR-3 neutralizing antibody [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97 (1): 14-21.
- [15] Yao J, Guihard PJ, Wu X, et al. Vascular endothelium plays a key role in directing pulmonary epithelial cell differentiation [J]. J Cell Biol, 2017, 216 (10): 3369-3385.
- [16] Zhang Y, Ulvmar MH, Stanczuk L, et al. Heterogeneity in VEGFR3 levels drives lymphatic vessel hyperplasia through cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 1296.

(收稿日期: 2020-03-24 编辑: 杨叶)