

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.03.016

· 临床研究 ·

Ets-1、VEGF 在乳腺浸润性导管癌组织的表达及其临床意义

刘涛¹, 张敬川^{2*}, 何景生¹(1. 徐州矿物集团第一医院 肿瘤科, 江苏 徐州 221000, 2. 徐州医学院附属医院 肿瘤科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] 目的: 探讨 Ets-1 和 VEGF 在乳腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)组织中的表达规律, 分析其与临床病理特征的关系。方法: 选择临床确诊的 40 例乳腺浸润性导管癌患者手术切除癌组织和癌旁组织标本, 通过免疫组织化学和 RT-PCR 方法检测 Ets-1 和 VEGF 蛋白和 mRNA 的表达。结果:(1) Ets-1 和 VEGF 蛋白在乳腺 IDC 组织中高表达, 明显高于癌旁乳腺组织($P < 0.01$); 癌组织中 Ets-1 蛋白表达高于 VEGF, 且两者呈正相关(r 为 0.8827, $P < 0.05$); Ets-1 和 VEGF 蛋白表达与年龄、肿瘤大小无关, 与临床分期、淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。(2) Ets-1 mRNA、VEGF mRNA 在乳腺 IDC 组织的表达明显高于癌旁乳腺组织($P < 0.01$); Ets-1 mRNA 水平明显高于 VEGF mRNA ($P < 0.01$), 且两者正相关($r = 0.984$, $P < 0.01$); Ets-1 mRNA、VEGF mRNA 表达与年龄、肿瘤大小无关, 与临床分期、淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。结论: 乳腺浸润性导管癌组织中 Ets-1 和 VEGF 在 mRNA 和蛋白水平均高表达, 两者表达间均呈正相关; 两者表达均与肿瘤临床分期和淋巴结转移相关。

[关键词] 乳腺浸润性导管癌; Ets-1; 血管内皮生长因子; 免疫组织化学; 逆转录聚合酶链反应

[中图分类号] R737.9; R730.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2009)03-0287-05

Expression of Ets-1 and VEGF in breast invasive ductal carcinoma and its clinical significance

LIU Tao¹, ZHANG Jing-chuan^{2*}, HE Jing-sheng¹(1. Department of Oncology, First Hospital of Xuzhou Mining Group, Xuzhou 221000, Jiangsu, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221000, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expression of Ets-1 and VEGF in breast invasive ductal carcinoma (IDC) tissues, and to analyze its correlation with clinicopathologic characteristics of IDC. **Methods:** Forty breast IDC tissues and their adjacent normal tissue samples were obtained from clinical diagnosed breast IDC patients after surgery. Expression of Ets-1 and VEGF protein and mRNA was examined by immunohistochemistry and RT-PCR. **Results:** (1) Expression of Ets-1 and VEGF protein in breast IDC tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ($P < 0.01$). Expression of Ets-1 protein in breast IDC tissues was significantly higher than that of VEGF and their expressions were positively correlated ($r = 0.8827$, $P < 0.05$). Expression of Ets-1 and VEGF protein was correlated with the clinical stages of breast IDC and lymph node metastasis ($P < 0.05$). (2) Expression of Ets-1 and VEGF mRNA in breast IDC tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues ($P < 0.01$). Expression of Ets-1 mRNA in breast IDC tissues was significantly higher than the expression of VEGF and they were positively correlated ($r = 0.984$, $P < 0.01$). Expression of Ets-1 and VEGF mRNA was correlated with the clinical stage and lymph node metastasis of breast IDC ($P < 0.05$), but not with patient's ages and tumor volumes. **Conclusion:** Ets-1 and VEGF are highly expressed in breast IDC tissues at both mRNA and protein, and they are positively correlated with each other. Their expression is associated with the clinical stages and lymph node metastasis of breast IDC.

[Key words] breast invasive ductal carcinoma; Ets-1; VEGF; immunohistochemistry; RT-PCR

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(3): 287-291]

乳腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)是我国乳腺癌最常见的病理类型之一, 发病率逐年上升且呈年轻化趋势。研究证明部分癌基因是具有启动子特异性的转录调控因子, Ets 家族是最大

[作者简介] 刘涛(1975-), 女, 江苏徐州人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事肿瘤生物治疗的研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: ltsys@126.com

的信号依赖转录调控因子家族之一, Ets-1 是其发现最早研究较多的成员之一^[1]。有研究证明, Ets-1 与 VEGF 及其受体 Flt-1、Flk-1 和 neuropilin-1 关系密切, Flt-1、Flk-1 的启动子中包含 Ets-1 反应元件^[2]; 血管生成素受体基因 Tie-1、Tie-2 和 VEGFR-3 也存在 Ets 结合位点^[3]。Iwasaka 等^[4]研究表明 VEGF 可刺激人脐静脉内皮细胞(HUVECS)高表达转录调节因子 Ets-1, Ets-1 又与 KDR、MMP-1 启动子上 Ets-1 特异性结合基序(motif)C/AGGAA/T 相结合, 开放上述因子的转录。目前, Ets-1 在乳腺 IDC 中作用的研究较少, 缺乏 Ets-1 和 VEGF 在乳腺 IDC 中相关关系的系统研究。本实验采用免疫组织化学和 RT-PCR 实验方法分别检测乳腺 IDC 中 Ets-1、VEGF 蛋白和核酸的表达规律及其与临床病理因素的相关性, 可望为评估乳腺 IDC 恶性生物学行为提供客观的参考指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象和标本采集

选取 2007 年 1 月至 2008 年 12 月徐州矿物集团第一医院和徐州医学院附属医院普外科手术切取的原发性乳腺浸润性导管癌肿瘤组织(IDC)40 例(位于癌组织中央且避免中心坏死的组织), 并取其癌旁乳腺组织(距癌组织切缘 5 cm, 经病理证实)做对照。患者年龄 25~70 岁, 中位年龄 53 岁。临床分期按照国际抗癌联盟(UICC)1997 年 TNM 分期标准: I 期 7 例, II 期 23 例, III 期 10 例。有淋巴结转移 22 例, 无淋巴结转移 18 例; 肿瘤大小为 1~10 cm。全部病例常规进行胸片、腹部盆腔 B 超、血常规、生化肾功能等检查, 并排除第二肿瘤的可能性。手术标本离体后立即保存于液氮中, 6 h 后转移至 -80 度冰箱保存, 以备 RT-PCR 使用。另取适量标本经 4% 甲醛固定、石蜡包埋、连续切片, H-E 染色证实并进行免疫组织化学实验。

1.2 主要实验材料

Ets-1 鼠抗人多克隆抗体(MS-1762-SO)购于 LAB VISION 公司, VEGF 兔抗人单克隆抗体(ZA-0509)和 SP-9000 试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。RT-PCR 试剂盒购于天根生化科技有限公司。

1.3 免疫组化法检测 Ets-1 和 VEGF 蛋白在乳腺 IDC 组织及其癌旁乳腺组织的表达

用已知阳性的乳腺癌作阳性对照, PBS 液替代一抗作阴性对照。免疫组化步骤按 SP-9000 试剂盒提供的说明书进行: 石蜡切片, 脱蜡; 蒸馏水冲洗,

PBS 浸泡; 3% H₂O₂ 去离子水孵育; 滴加试剂 A 室温孵育; 滴加一抗, PBS 冲洗; 滴加试剂 B 室温孵育, PBS 冲洗; 滴加试剂 C 室温孵育, PBS 冲洗; DAB 显色剂显色, 充分冲洗; 封片, 显微镜下观察结果。Ets-1 染色以胞核内出现棕黄色细颗粒为阳性, VEGF 染色以胞质内出现棕黄色细颗粒为阳性。在高倍镜下对每张切片随机选择 5 个视野, 计数 200 个细胞/视野, 共计 1 000 个, 以蛋白标记指数(labelling indices, LI)表示, LI(%) = 阳性细胞数目/计数的细胞总数 × 100%^[5]。其中未见阳性细胞为阴性(-), 阳性细胞数 < 10% 为(+); 阳性细胞数 10%~50% 为(++); 阳性细胞数 > 50% 为(+++)。

1.4 RT-PCR 检测 Ets-1 和 VEGF mRNA 在乳腺 IDC 组织及其癌旁乳腺组织的表达

按 TRIzol 试剂盒说明提取 RNA, 凝胶电泳结果表明提取的总 RNA 具有良好的完整性。

cDNA 第一链的合成: 每标本取 3 μg 总 RNA 为模板, 以 Oligo(dT) 为引物, 总反应体积为 20 μl。引物由上海生物工程有限公司合成, 序列如下: Ets-1 cDNA: 上游: 5'-GTTAATGGAGTCAACCCAGC-3', 下游: 5'-GGGTGACGACTTCTTGTGTTG-3', 产物长度为 274 bp。VEGF cDNA: 上游: 5'-TTGCCTTGCTGCTCTACCTC-3', 下游: 5'-TGCATGGTGATGTTGACTC-3', 产物长度为 256 bp。β-actin cDNA: 上游: 5'-ACACTGTGCCCATCTACGAGGGG-3', 下游: 5'-ATGATGGAGTTGAAGGTAGTTTCCTGGAT-3', 产物长度为 450 bp。

以提取的总 RNA 和水代替 cDNA 作为阴性对照。PCR 反应条件为: 94 °C 预变性 2 min, 设置 94 °C 变性 30 s, 54 °C 退火 60 s, 72 °C 引物延伸 1 min, 循环 30 次, 最后 72 °C 延伸 10 s。反应体系为 50 μl, 包括 2 × PCR master mix 25 μl, 目的基因上下游引物各 3 μl, 内参基因上下游引物各 3 μl, RT 反应产物 2 μl, 无核酶水 11 μl。所有的标本均先进行看家基因 β-actin 的反转录与 PCR, 确认总 RNA 存在后, 再合成 Ets-1 cDNA、VEGF cDNA。扩增产物行电泳分析。

1.5 统计学处理

采用卡方检验或确切概率法, 对定量资料做正态性分析和方差齐性检验, 两组间比较用 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析, 多组间两两比较用 LSD-*t* 检验。采用 SPSS 13.0 软件。

2 结果

2.1 Ets-1 和 VEGF 蛋白在乳腺 IDC 组织的表达及

其与临床病理特征的关系

免疫组化检测结果显示: Ets-1 蛋白主要表达 IDC 细胞的胞核中, 少量存在于胞质中。40 例 IDC 中 Ets-1 阳性表达率为 72.50% (29/40), 其中(+) 8 例、(++) 15 例、(+++) 6 例; 40 例癌旁乳腺组织中 Ets-1 阳性表达率为 12.50% (5/40), 其中(+) 2 例、(++) 2 例、(+++) 1 例。IDC 中 Ets-1 蛋白表达阳性率显著高于癌旁乳腺组织 ($P < 0.01$, 图 1)。

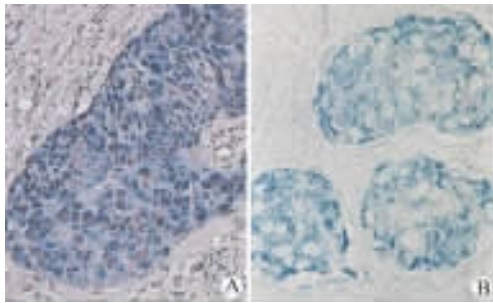


图 1 Ets-1 蛋白在乳腺 IDC 组织 (A) 及其癌旁乳腺组织 (B) 的表达 (SP, ×200)

Fig. 1 Expression of Ets-1 protein in breast IDC tissues (A) and adjacent normal tissues (B) (SP, ×200)

检测结果发现, VEGF 蛋白阳性表达的癌细胞多见于浸润到间质的癌细胞巢中, 呈灶性或弥漫分布。IDC 附近的血管内皮细胞中 VEGF 蛋白阳性反应, 部分癌细胞胞核亦表现出 VEGF 蛋白阳性反应,

重复实验后仍为同样结果。40 例 IDC 中 VEGF 阳性表达率为 67.50% (27/40), 其中(+) 7 例、(++) 14 例、(+++) 6 例。40 例癌旁乳腺组织中 VEGF 阳性表达率为 7.50% (5/40), 其中(+) 2 例、(++) 1 例、(+++) 0 例。IDC 中 VEGF 蛋白表达阳性率高于癌旁乳腺组织 ($P < 0.05$, 图 2)。

Ets-1 和 VEGF 蛋白在 IDC 中高表达, 两者表达存在正相关 (计算 spearman 秩相关, r 为 0.8827, $P < 0.05$)。不同年龄和肿瘤最大直径不同的情况下, Ets-1、VEGF 蛋白表达无差别; 不同临床分期、淋巴结转移的情况下, Ets-1、VEGF 蛋白表达有差异 (表 1)。

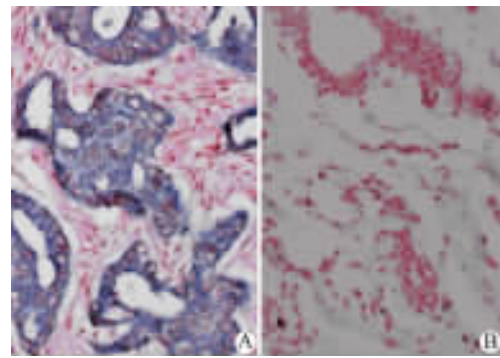


图 2 VEGF 蛋白在乳腺 IDC 组织 (A) 及其癌旁乳腺组织 (B) 的表达 (SP, ×200)

Fig. 2 Expression of VEGF protein in breast IDC tissues (A) and adjacent normal tissues (B) (SP, ×200)

表 1 Ets-1、VEGF 蛋白与临床病理特征的关系

Tab. 1 Correlation of Ets-1 and VEGF expression with clinicopathologic characteristics of breast IDC

| Characteristic | N | Ets-1 protein | | | | P | VEGF protein | | | | P |
|-----------------------|----|---------------|---|----|-----|--------|--------------|---|----|-----|--------|
| | | - | + | ++ | +++ | | - | + | ++ | +++ | |
| Age | | | | | | | | | | | |
| ≤50 | 24 | 5 | 5 | 10 | 4 | 0.7354 | 8 | 2 | 10 | 4 | 0.3161 |
| >50 | 16 | 6 | 3 | 5 | 2 | | 5 | 5 | 4 | 2 | |
| Maximum diameter | | | | | | | | | | | |
| ≤2 cm | 21 | 7 | 3 | 8 | 3 | 0.9430 | 6 | 2 | 10 | 4 | 0.6598 |
| 2~5 cm | 12 | 2 | 3 | 5 | 2 | | 4 | 3 | 3 | 2 | |
| >5 cm | 7 | 2 | 2 | 2 | 1 | | 3 | 1 | 1 | 2 | |
| Clinical stage | | | | | | | | | | | |
| I | 7 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0.0172 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0.0271 |
| II | 23 | 6 | 6 | 9 | 2 | | 8 | 5 | 6 | 4 | |
| III | 10 | 0 | 1 | 5 | 4 | | 0 | 1 | 7 | 2 | |
| Lymph node metastasis | | | | | | | | | | | |
| yes | 22 | 1 | 5 | 12 | 4 | 0.0023 | 3 | 4 | 11 | 4 | 0.0305 |
| no | 18 | 10 | 3 | 3 | 2 | | 10 | 3 | 3 | 2 | |

2.2 Ets-1 和 VEGF mRNA 在乳腺 IDC 组织的表达及其与临床病理特征的关系

凝胶电泳中显示的特异性条带 274 bp(泳道 1、2)和 256 bp(泳道 3、4)分别代表 Ets-1 mRNA 和 VEGF mRNA 在乳腺 IDC 和癌旁乳腺组织中的表达(图 3)。Ets-1 mRNA、VEGF mRNA 在乳腺 IDC 组织的表达水平平均值分别为 0.821 ± 0.158 、 0.540 ± 0.165 ,明显高于癌旁乳腺组织表达水平的 0.194 ± 0.085 、 0.143 ± 0.071 (均 $P < 0.01$),且 Ets-1 mRNA 的表达水平高于 VEGF mRNA 表达水平($P < 0.05$),且两者正相关。

分析 Ets-1 和 VEGF mRNA 与临床病理特征的关系,发现年龄不同,肿瘤最大直径不同或者 Ets-1、VEGF mRNA 表达无差别。IDC 中有淋巴结转移的 Ets-1 mRNA 和 VEGF mRNA 表达均高于无转移的组织($P < 0.05$)。进一步用 LSD 分别比较临床分期三期的表达数据,两两比较均有统计学意义,IDC 临床分期越晚,Ets-1 mRNA 和 EGF mRNA 的表达水

平越高($P < 0.01$,表 2)。

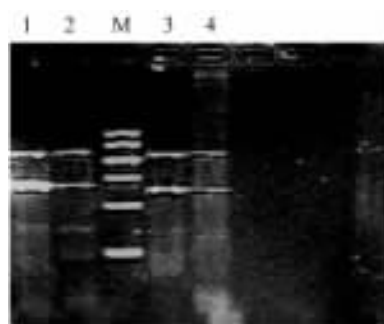


图 3 Ets-1 mRNA 和 VEGF mRNA 在乳腺 IDC 组织及其癌旁乳腺组织的表达

Fig. 3 Expression of Ets-1 and VEGF mRNA in breast IDC tissues and adjacent normal tissues

M: Marker; 1: Expression of Ets-1 mRNA in breast IDC; 2: Expression of Ets-1 mRNA in adjacent normal tissues; 3: Expression of VEGF mRNA in breast IDC; 4: Expression of VEGF mRNA in adjacent normal tissues

表 2 Ets-1 mRNA 和 VEGF mRNA 与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Relationship between Ets-1 and VEGF mRNA expressions and clinicopathologic characteristics of breast IDC

| Characteristic | n | Ets-1 mRNA | P | VEGF mRNA | P |
|-----------------------|----|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
| Age | | | | | |
| ≤50 | 24 | 0.810 ± 0.165 | $t = 0.489$ | 0.529 ± 0.177 | $t = 0.480$ |
| >50 | 16 | 0.834 ± 0.152 | $P = 0.628$ | 0.555 ± 0.149 | $P = 0.634$ |
| Tumor diameter | | | | | |
| ≤2 cm | 21 | 0.782 ± 0.163 | $F = 2.095$ | 0.492 ± 0.164 | $F = 2.589$ |
| 2~5 cm | 16 | 0.881 ± 0.150 | $P = 0.137$ | 0.609 ± 0.160 | $P = 0.089$ |
| >5 cm | 3 | 0.763 ± 0.050 | | 0.500 ± 0.700 | |
| Clinical stage | | | | | |
| I | 7 | 0.626 ± 0.085 | $F = 30.488$ | 0.336 ± 0.092 | $F = 27.916$ |
| II | 23 | 0.800 ± 0.103 | $P < 0.01$ | 0.521 ± 0.103 | $P < 0.01$ |
| III | 10 | 1.003 ± 0.102 | | 0.724 ± 0.124 | |
| Lymph node metastasis | | | | | |
| No | 22 | 0.934 ± 0.108 | $t = 8.324$ | 0.657 ± 0.110 | $t = 8.106$ |
| Yes | 18 | 0.682 ± 0.076 | $P < 0.01$ | 0.396 ± 0.089 | $P < 0.01$ |

3 讨论

在许多类型的人类肿瘤中都发现 Ets-1 过度表

达^[6]。Ets-1 可以识别、结合嘌呤丰富的 DNA 核心序列 GGAA/T^[7],这一序列存在于与细胞外基质降解以及血管生成有关的许多基因的 5' 两侧翼调节

区,有反式活化功能^[8],参与了 ECM 降解酶的转录活性调节,破坏肿瘤周围结缔组织导致肿瘤的浸润^[9]。李巧燕等^[10]发现 Ets-1 在 mRNA 水平与大肠癌浸润深度、淋巴结转移和 Dukes 分期有关,而且随着肿瘤浸润深度的增加、伴有淋巴结转移的发生及 Dukes 分期的升高,Ets-1 在 mRNA 水平表达有逐渐增高的趋势。本研究证实乳腺 IDC 中 Ets-1 的表达水平明显高于癌旁乳腺组织,Ets-1 蛋白和核酸表达水平与淋巴结转移、临床分期呈正相关,说明 Ets-1 在乳腺 IDC 浸润转移中有重要作用。检测 Ets-1 的表达可作为判断乳腺 IDC 浸润、转移的良好参考指标。

本研究证实乳腺 IDC 中 VEGF 蛋白表达明显高于癌旁乳腺组织,与大多数研究结果一致^[11-12]; VEGF mRNA 的平均表达水平与 IDC 的临床分期、淋巴结转移显著相关;临床分期越晚,VEGF mRNA 的表达水平越高,且淋巴结转移组高于无转移组。王玉楼^[13]应用免疫组化 S-P 法检测也发现 VEGF 在乳腺浸润性导管癌的阳性表达与其临床分期、淋巴结转移密切相关,与肿瘤大小无关。以上实验结果均表明,VEGF 在 IDC 进展过程中起重要作用,与肿瘤的恶性生物学行为密切相关。其机制可能是由于 VEGF 高表达使肿瘤血管生成增多,使肿瘤细胞得到更多的氧和养分,增殖加快,从而促进癌细胞生长和浸润。同时水解血管基底膜,引起血管通透性增高,在毛细血管静脉端游离出的癌细胞进入淋巴管引起淋巴转移。

许风莲等^[14]认为,VEGF、KDR、MMP-1 以及 Ets-1 四者间存在相辅相成的关系,VEGF 血管新生的信号主要通过 KDR 来转导,KDR 和 MMP-1 的产生又受 Ets-1 的转录调节,而 Ets-1 的产生又受 VEGF 的调控,表明 Ets-1 及 VEGF 与肿瘤血管生成关系密切。王恩富^[15]应用免疫组化法检测出大肠癌中 VEGF-c、Ets-1 蛋白表达与 Dukes 分期、远处转移、淋巴结转移均呈正相关,且两者呈正相关。本研究结果显示:乳腺 IDC 中 Ets-1 与 VEGF 表达明显高于癌旁组织并与 IDC 的临床分期和淋巴结转移相关。Ets-1 蛋白与 VEGF 蛋白阳性表达呈正相关;Ets-1 mRNA 平均表达水平高于 VEGF mRNA,差异有显著性,且两者正相关,这和上述观点一致。

综上所述,本研究应用免疫组织化学方法和 RT-PCR 方法检测了 Ets-1 和 VEGF 在 IDC 的表达,结果显示 Ets-1 和 VEGF 参与了 IDC 的发生、发展、

浸润和转移,相关性分析显示两者在该过程中可能具有协同作用。Ets-1、VEGF 可以做为了解乳腺浸润性导管癌恶性生物学行为的参考指标。

[参 考 文 献]

- [1] 洪 玮. 肿瘤治疗的新靶点 Ets 基因家族[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2005, 25(5): 415-418.
- [2] Watanabe D, Takagi H, Suzuma K, *et al.* Transcription factor Ets-1 mediates ischemia and vascular endothelial growth factor dependent retinal neovascularization[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(5):1827-1835.
- [3] Hewett PW, Daft EL, Laughton CA, *et al.* Selective inhibition of the human tie-1 promoter with triplex-forming oligonucleotides targeted to Ets binding sites[J]. *Mol Med*, 2006, 12(123): 8-16.
- [4] Iwasaka C, Tanaka K, Abe M, *et al.* Ets-1 regulates angiogenesis by inducing the expression of urokinase-type plasminogen activator and matrix metalloproteinase-1 and the migration of vascular endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 1996, 169(3): 522-531.
- [5] Ito Y, TaKeda T, Okada M, *et al.* Expression of Ets-1 and Ets-2 in colonic neoplasms[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(3): 1581-1584.
- [6] Oikawa T. ETS transcription factors: possible targets for cancer therapy[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(8): 626-633.
- [7] Lim JH, Cho JY, Park YB, *et al.* ESE-3 transcription factor is involved in the expression of death receptor (DR)25 through putative Ets sites[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350(3): 736-741.
- [8] Fujimoto J, Aoki I, Toyoki H, *et al.* Clinical implications of expression of ETS-1 related to angiogenesis in metastatic lesions of ovarian cancers[J]. *Oncology*, 2004, 66(5): 420-428.
- [9] 于 涌. Ets 家族转录因子及其与肿瘤浸润转移的关系[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2003, 30(3): 177-179.
- [10] 李巧燕, 刘 垚, 朱理玮. 大肠癌 Ets-1 基因 mRNA 定量表达研究[J]. 天津医科大学学报, 2006, 12(3): 436-438.
- [11] 黄选东, 周雪瑞, 沈 阳, 等. 乳腺癌 VEGF 的表达与肿瘤生物学特性的关系[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(6): 625-630.
- [12] 敬 静, 吕 青, 李宏江, 等. 乳腺癌患者血清和肿瘤组织 VEGF 表达与临床预后的关系[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2006, 13(6): 705-708.
- [13] 王玉楼. VEGF、COX-2 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(5): 536-537.
- [14] 许风莲, 范 俊, 孟 岚, 等. VEGF、KDR、MMP-1 及转录调节因子 Ets-1 在卵巢癌组织中表达[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(4): 249-251.
- [15] 王恩富, 何 常. 大肠癌内 Ets-1、VEGF-c 蛋白表达及 MVD、MLD 与生物学行为和预后的关系[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(6): 633-635.

[收稿日期] 2009-03-05

[修回日期] 2009-04-28

[本文编辑] 韩 丹