

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 08. 024

子宫肌瘤旁组织表皮生长因子受体、血清 MMP-9 表达与子宫肌瘤术后复发的相关研究

钮怡超, 吴悦茜, 朱一萍, 史小菲

(同济大学附属第一妇婴保健院妇产科, 上海 200040)

摘要:目的 探讨子宫肌瘤旁肌层组织表皮生长因子受体(EGFR)、血清基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达与子宫肌瘤剔除术后复发的关系。**方法** 回顾性分析 175 例经子宫肌瘤剔除术后患者的临床资料,利用免疫组织化学 SP 法及双抗夹心法检测 EGFR 及 MMP-9 表达情况;根据术后肌瘤复发与否分为复发组(56 例)和非无复发组(119 例),并记录复发时间;对比分析 2 组患者 EGFR、MMP-9 表达的差异。**结果** 复发组 EGFR 阳性表达 33 例(58.9%),明显高于非复发组(21.0%),组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);复发组 MMP-9 为 $(1.56 \pm 0.49) \mu\text{g/mL}$,明显高于非复发组的 $(1.23 \pm 0.26) \mu\text{g/mL}$,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);复发组中,EGFR 表达强度与术后复发时间呈负相关($r = -0.719, P < 0.05$);血清 MMP-9 水平与术后复发时间呈负相关($r = -0.638, P < 0.05$)。非复发组中 EGFR 及 MMP-9 表达无相关性($r = 0.243, P > 0.05$);复发组中 EGFR 及 MMP-9 表达呈正相关($r = 0.738, P < 0.05$)。**结论** EGFR 及 MMP-9 的高表达与子宫肌瘤剔除术后复发存在一定关系,EGFR 及 MMP-9 可能在子宫肌瘤复发中存在相互协同作用。

关键词:子宫肌瘤; 表皮生长因子受体; 血清基质金属蛋白酶家族; 子宫肌瘤剔除术; 复发
中图法分类号:R711.74 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)08-1132-05

A research on the relationship between the expression of epidermal growth factor receptor in peripheral myometrium tissue of uterine leiomyoma, serum MMP-9 and the recurrence after myomectomy

NIU Yichao, WU Yueqi, ZHU Yiping, SHI Xiaofei

(Department of Gynaecology and Obstetrics, the First Affiliated Health Care of Penetration Hospital of Tongji University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression of epidermal growth factor receptor(EGFR) in peripheral myometrium tissue of uterine leiomyoma, serum MMP-9 and the recurrence after myomectomy. **Methods** One hundred and seventy-five cases of uterine leiomyoma patients after myomectomy were analyzed retrospectively in present study. The EGFR expression in peripheral myometrium tissue of uterine leiomyoma and MMP-9 was detected. Based on the recurrence after myomectomy, the 175 cases of patients were divided into the recurrence group(56 cases) and the non recurrence group(119 cases), and the recurrence time was recorded. The differences were compared between two group in EGFR and MMP-9 expression. **Results** The positive expression rate of EGFR in peripheral myometrium tissue of the recurrence group was significantly higher than the non recurrence group[58.9%(33/56) vs. 21.0%(25/119), $P < 0.05$] the level MMP-9 in recurrence group was $(1.56 \pm 0.49) \mu\text{g/mL}$, compare to $(1.23 \pm 0.26) \mu\text{g/mL}$; there were significant difference($P < 0.05$). In recurrence group, there were significantly negative correlations between the expression intensity of EGFR and the recurrence time($r = -0.719, P < 0.05$); there were significantly negative correlations between the expression MMP-9 and the recurrence time($r = -0.638, P < 0.05$); there were significantly correlations between the expression MMP-9 and intensity of EGFR($r = 0.738, P < 0.01$). **Conclusion** EGFR and MMP-9 may have effects on promoting division and proliferation of peripheral myometrium tissue around the uterine leiomyoma, and the recurrence rate and time of uterine leiomyoma after myomectomy may be related to the expression intensity of EGFR in peripheral myometrium tissue of uterine leiomyoma.

Key words: uterine leiomyoma; epidermal growth factor receptor; matrix metalloproteinases; myomectomy; recurrence

腹腔镜下肌瘤剔除术(LM)作为一种微创手术,具有创伤小、安全性高、术后恢复快及伤口美观等诸多优点,使其成为手术治疗子宫肌瘤的最主要方式^[1-3]。然而,LM存在较高的术后复发率,使患者面临再次手术的风险。多数研究认为,子宫肌瘤的发病及复发机制是多因素、多环节共同作用的结果,其具体的发病机制仍然需要进一步研究。近年来研究表明,雌激素对子宫肌瘤的作用是间接的,是以多种生长因子为中介因子而发挥作用。而生长因子又与基质金属蛋白酶家族密切相关^[4]。目前,关于表皮生长因子受体(EGFR)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)两者关系研究非常少^[5]。本文通过对子宫肌瘤复发患者EGFR、MMP-9水平进行测定,分析其相互关系,以期提高临床对子宫肌瘤复发患者内在分子作用机制的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析于 2013 年 3 月至 2015

年 4 月在本院妇科行 LM,有完整临床资料且成功回访的 175 例患者为研究对象,均经病理组织学检查确诊为子宫肌瘤。所有患者术后均进行定期随访,根据术后有无肌瘤复发分为复发组和非复发组。诊断标准:所有患者术后均随访,每次随诊主要包括妇科检查及盆腔超声检查。LM术后复发标准为术后 3 个月内检查未发现肌瘤,而术后大于或等于 6 个月检查新发现子宫肌瘤,肌瘤直径大于 1 cm,经盆腔超声、妇科检查或其他相关手段证实,同时记录复发时间^[6]。其中,复发组 56 例,年龄 25~47 岁,平均(32.8±4.4)岁;非复发组 119 例,年龄 28~43 岁,平均(29.3±8.6)岁。对 175 例子宫肌瘤患者术后均进行完整的随访,56 例(32%)患者出现术后复发,复发时间 6~23 个月,平均(15.6±7.5)个月。两组在年龄、体质量指数(BMI)、肌瘤个数及肌瘤平均直径等方面差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 术后两组一般资料比较(̄x±s)

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	肌瘤平均直径(cm)	肌瘤个数(n)
复发组	56	46.37±5.84	24.4±2.4	4.6±0.6	2.91±1.63
非复发组	119	47.51±6.04	23.9±3.1	4.4±0.8	2.71±1.37
t/χ ²		0.671	0.429	0.344	0.651
P		0.522	0.371	0.142	0.509

1.2 方法

1.2.1 手术方法 麻醉方式采用全身静脉麻醉,取膀胱截石位,术前进行常规消毒准备。以气腹针穿刺并注入 CO₂ 气体,使腹内压 12 mm Hg,分别选择脐轮上缘和左、右下腹及脐左旁作穿刺处理,放置腹腔镜和手术器械。在肌瘤、肌壁交界部注入经生理盐水稀释后的垂体后叶素,待相关组织变白后,在子宫肌瘤突出最明显的位置作纵向切开,依次切开子宫浆膜、子宫肌层及肌瘤假包膜,直至显露肌瘤表面,牵引肌瘤,顺沿假包膜将子宫肌瘤予以剥离、剔除,而后置入旋切器,粉碎肌瘤后从套管中取出。同时,取部分肌瘤旁肌层组织,之后以可吸收线间断或连续缝合全层。

1.2.2 EGFR 检测方法 将取子宫肌瘤周边的肌层组织放入 10%甲醛中固定,经石蜡包埋,每个切片厚度制作成 4 μm。子宫肌瘤旁组织的 EGFR 表达情况检测采用免疫组织化学 SP 法,DAB 染色试剂盒和免疫组织化学检测试剂盒均购于福州迈新生物技术开发公司。

1.2.3 EGFR 表达结果判断标准 随机选择 5 个高

倍镜视野(×400)。当子宫肌瘤旁组织的细胞质和细胞膜中出现棕黄色颗粒时则为 EGFR 阳性表达。阳性细胞≤5%即为阴性(-);阳性细胞>5%~30%即为表达强度弱阳性(+),阳性细胞占>30%~60%为中等阳性(++),阳性细胞>60%即为强阳性(+++)。

1.2.4 血清 MMP-9 测定 采用双抗夹心法测定血清 MMP-9 水平,实验试剂购于上海义森科技有限公司,注意避免测定过程中标本的反复解冻。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以 ̄x±s 表示,组间比较采用完全随机设计两样本比较的 t 检验,若方差不齐,采用校正 t 检验;计数资料用 n(%)表示,采用 χ² 检验进行比较;EGFR 与 MMP-9、复发时间的相关性检验采用 Spearman 等级相关分析;MMP-9 与复发时间的相关分析采用线性回归;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后 EGFR 及 MMP-9 在肌瘤旁组织中的表达情况 复发组 EGFR 阳性表达 33 例(58.9%),明显高于非复发组(21.0%),组间比较差异有统计学

意义($P<0.05$);复发组 MMP-9 为 $(1.56\pm0.49)\mu\text{g}/\text{mL}$,明显高于非复发组的 $(1.23\pm0.26)\mu\text{g}/\text{mL}$,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 EGFR 及 MMP-9 在术后复发组与非复发组肌瘤旁组织中的表达情况						
组别	<i>n</i>	EGFR 表达(<i>n</i>)				MMP-9 ($\bar{x}\pm s,\mu\text{g}/\text{mL}$)
		—	+	++	+++	
复发组	56	23	10	15	8	1.56 ± 0.49
非复发组	119	94	17	6	2	1.23 ± 0.26
χ^2/t			-4.550			4.018
<i>P</i>			0.021			0.000

表 3 复发组肌瘤旁组织中 EGFR 阳性表达强度与术后复发时间的相关性		
EGFR 表达强度	<i>n</i>	术后复发时间(月, $\bar{x}\pm s$)
—	23	20.3 ± 4.1
+	10	16.4 ± 2.7
++	15	14.6 ± 3.4
+++	8	8.6 ± 2.4
<i>r</i>		-0.741
<i>P</i>		0.014

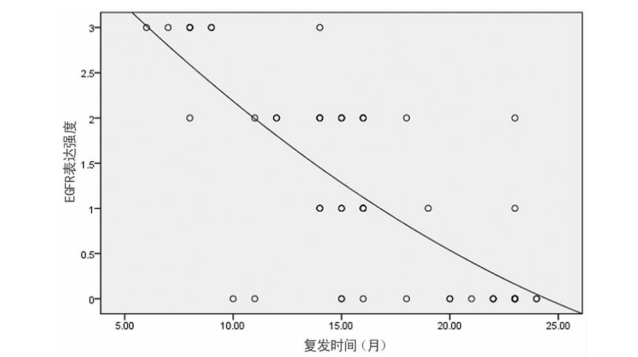


图 1 EGFR 阳性表达强度与术后复发时间的相关性

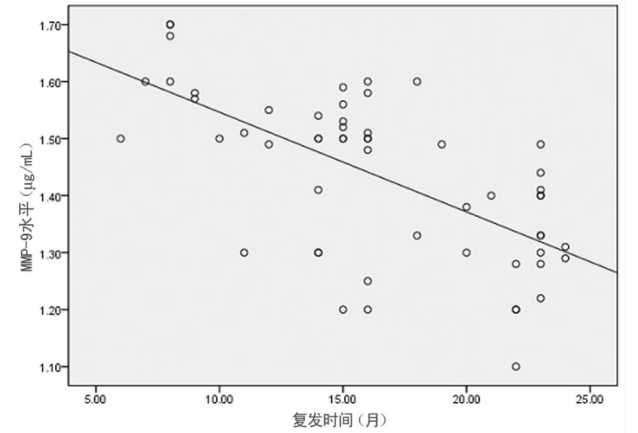


图 2 复发组血清 MMP-9 水平与复发时间的相关性

2.2 相关性研究结果 复发组中,EGFR 表达强度

与术后复发时间呈负相关($r=-0.719,P<0.05$),见表 3、图 1。血清 MMP-9 水平与术后复发时间呈负相关($r=-0.638,P<0.05$),见图 2。非复发组中 EGFR 及 MMP-9 表达无相关性($r=0.243,P>0.05$);复发组中 EGFR 表达及 MMP-9 呈正相关($r=0.738,P<0.01$),见表 4、图 3。

表 4 子宫肌瘤旁组织中 EGFR 阳性表达强度与 MMP-9 的相关性						
组别	<i>n</i>	EGFR 表达强度	<i>n</i>	血清 MMP-9 ($\bar{x}\pm s,\mu\text{g}/\text{mL}$)	<i>r</i>	<i>P</i>
复发组	56	—	23	1.31 ± 0.34	0.841	0.000
		+	10	1.48 ± 0.61		
		++	15	1.52 ± 0.79		
		+++	8	1.58 ± 0.39		
非复发组	119	—	94	1.21 ± 0.18	0.243	0.422
		+	17	1.30 ± 0.57		
		++	6	1.23 ± 0.22		
		+++	2	1.32 ± 0.19		

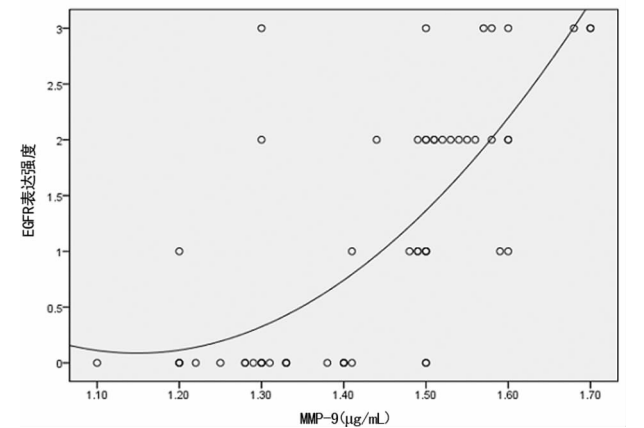


图 3 子宫肌瘤旁组织中 EGFR 阳性表达强度与 MMP-9 水平的相关性

3 讨 论

EGFR 是由 1 186 个氨基酸残基组成的单链跨膜蛋白,细胞膜上存在 EGFR 特异性的表达,EGFR 与细胞外特异配基(EGF)结合后,通过其所介导的信号转导通路,发挥调节细胞增殖和分裂的作用^[7]。子宫肌瘤作为一种单克隆性的良性肿瘤,由肌瘤母细胞分裂、增殖而成,子宫肌瘤的发生与 EGF、EGFR 相关作用有关^[8]。李卫平等^[9]研究证明,EGFR 在促进子宫肌瘤生长中发挥作用,高表达的 EGFR 能诱发肌瘤细胞过度增殖。因此,上述研究支持肌层组织中 EGFR 的高表达在肌瘤细胞的增殖中起重要作用,可能是子宫肌瘤细胞不断生长的重要原因之一。而 EGFR 高表达是否与肌瘤术后复发有关值得临床深入研究。

本组资料对 175 例 LM 术后患者随访发现,56 例

(32%)患者出现肌瘤术后复发。本研究结果与李斯静等^[2]报道结果相吻合,其研究表明,子宫肌瘤经 LM 术后的复发率约 33.3%。因此,子宫肌瘤经手术切除后仍具有较高的复发率。另外,本组资料结果也发现,复发组肌瘤旁肌层组织中 EGFR 检测阳性表达率增高,高达 58.9%,明显高于非复发组($P<0.05$)。笔者推测,肌瘤旁肌层组织中高 EGFR 表达可诱导肌瘤术后复发。相关文献资料也证实,子宫肌瘤的生长与子宫肌瘤组织细胞 EGFR 的阳性表达增强有关^[10]。然而,关于肌瘤旁组织的 EGFR 阳性表达率,本研究结果高于王立群等^[10]的研究结果,其发现子宫肌瘤周围肌层细胞的 EGFR 阳性表达率为 41.7%,可能与研究对象不一致有关,该作者选择的研究对象是单纯肌瘤周边的组织,而本研究选取的对象是复发肌瘤旁的肌组织,因而本组资料中的肌瘤旁组织有更高的 EGFR 阳性表达率。对于 EGFR 阳性表达对肌瘤旁组织的作用。YEH 等^[11]发现体外培养子宫肌组织及肌瘤组织中有 EGF mRNA 及 EGFR mRNA 的表达,认为 EGFR 除了促进肌瘤本身的生长外,还可影响肌瘤周边正常肌组织。STEWART 等^[12]发现,高表达的 EGFR 对子宫肌瘤及相邻肌组织均有明显的促生长作用。本组资料中,复发组肌瘤旁组织 EGFR 阳性表达率明显高于非复发组。因此,笔者推测 EGFR 的高表达对子宫肌瘤剔除术后复发可能存在潜在的推动作用。术区肌瘤旁组织中 EGFR 表达增高,高水平的 EGFR 能增强与 EGF 的结合敏感性,从而刺激术区旁局部肌层细胞,不断促进细胞有丝分裂和增殖,最终导致肌瘤切除术后复查,从而使肌瘤切除术后复发风险增高,间接提示了肌瘤组织中 EGFR 的高表达与肌瘤术后复发密切相关。这与国内倪小平等^[13]相近,但该作者主要研究肌瘤内 EGFR 表达与肌瘤复发的相关性,未能关注肌瘤旁组织的 EGFR 表达与术后肌瘤复发的相关性。然而,术区旁肌瘤组织残留或局部组织细胞增殖可能对肿瘤术后复发更为重要。本组资料中,复发肿瘤旁组织 EGFR 阳性表达率更高,提示 EGFR 阳性表达可以作为潜在评价子宫肌瘤术后复发的生物学指标,从分子水平上预测其是否存在复发的可能性。

此外,本研究另一发现是肌瘤旁肌层组织的 EGFR 表达与术后复发时间呈明显负相关,EGFR 表达水平越高,术后复发时间越短。文献报道,高水平的 EGFR 与 EGF 结合所产生的肌瘤细胞增殖的效应,会强力促使子宫肌层的肌母细胞增殖成为肌瘤细胞的时间变短,从而加快肌瘤生长。说明肌瘤旁组织内高强度的 EGFR 表达,在增加术后复发率风险的同时也会加快肌瘤旁组织细胞的分裂和增殖,从而使肌瘤

术后复发加快。然而,杨幼林等^[14]研究证实,EGFR 生物学效应的产生必须依赖于孕激素的调控,在子宫肌瘤组织中,应用孕激素拮抗剂(米非司酮)后,肌瘤组织中 EGF mRNA 和 EGFR mRNA 的表达水平低于对照组,提示孕激素拮抗剂对 EGFR 表达可能有抑制作用。因此,笔者推测术后辅助应用孕激素拮抗剂干预可能对预防肌瘤术后复发有一定的临床意义。

MMP-9 是基质金属蛋白酶家族(MMPs)中分子量最大的酶,在细胞外基质降解及重构中起着非常重要的作用。MMP-9 通过对细胞外基质(IV 型胶原)的降解、破坏基底膜,促进肿瘤血管的形成及生长。刘文博等^[15]认为,子宫肌瘤患者组织中,MMP-9 表达水平较健康人明显升高,提示 MMP-9 在子宫肌瘤的形成、生长过程中起到一定作用,但是其具体机制仍需进一步研究。本研究提示 MMP-9 不仅在子宫肌瘤患者中表达较高,也与肿瘤复发有一定关系,这可能与子宫肌瘤复发患者细胞外基质降解增加有关。

本研究发现,子宫肌瘤复发患者 MMP-9 与 EGFR 存在相关性,这也是本文的创新点。一般认为子宫肌瘤复发患者,其 EGFR 高表达能促进肿瘤复发及生长,通过本研究还发现,这种异常的肌母细胞增殖,肿瘤血管生长机制非常复杂,它可能是多种细胞因子共同作用的结构。本研究中,MMP-9 高表达能促进细胞外基质的降解,有利于新生血管生长;EGFR 高表达能诱发肌瘤细胞过度增殖,也能促进肿瘤新生血管生长。但这两者高表达的机制及相互关系,仍然需要进一步研究。

综上所述,子宫肌瘤旁肌层组织的 EGFR 及血清 MMP-9 阳性表达可能与子宫肌瘤术后复发相关。对于子宫肌瘤治疗,应重视肌瘤旁组织,在手术切除肌瘤时,应尽可能扩大肌瘤周边组织切除范围。对于子宫肌瘤术后血清 MMP-9 及术区旁组织 EGFR 阳性高表达的患者,术后辅助应用一定孕激素拮抗剂干预可能对预防肌瘤复发有一定的临床意义。

参考文献

- [1] 皮冰. 子宫肌瘤剔除术后肌瘤复发相关危险因素的分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(6): 457-459.
- [2] 李斯静, 李晓菲, 张娟, 等. 腹腔镜超声辅助子宫肌瘤剔除术的临床应用[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(33): 2652-2654.
- [3] 李孟慧, 冷金花, 史精华, 等. 腹腔镜与开腹子宫肌瘤剔除术后肌瘤残留、复发及妊娠结局的比较[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 669-673.
- [4] 武卉, 姜丽, 鲁桦. 子宫肌瘤切除术后 239 例复发情况分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(9): 2063-2064.
- [5] 李美蓉, 李伯阳, 牛战琴, 等. 血清表皮(下转第 1139 页)

tics,2015[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(1):5-29.

[2] AGHAJANIAN C,GOFF B,NYCUM L R,et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS,a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,2015,139(1):10-16.

[3] PUJADE-LAURAIN E,HILPERT F,WEBER B,et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer:the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol,2014,32(13):1302-1308.

[4] STOCKLER M R,HILPERT F,FRIEDLANDER M,et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer[J]. J Clin Oncol,2014,32(13):1309-1316.

[5] MONK B J,POVEDA A,VERGOTE I,et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer(TRINOVA-1):a randomised,multicentre,double-blind,placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2014,15(8):799-808.

[6] 卢丹,王志学,陶小压. 卵巢癌组织中多药耐药基因蛋白表达及其临床价值[J]. 肿瘤防治杂志,2004,11(5):512-514.

[7] DU BOIS A,FLOQUET A,KIM J W,et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer[J]. J Clin Oncol,2014,32(30):3374-3382.

[8] LEDERMANN J A,CANEVARI S,THIGPEN T. Targeting the folate receptor:diagnostic and therapeutic approaches to personalized cancer treatments[J]. Ann Oncol,2015,26(10):2034-2043.

[9] GONEN N Y,ASSARAF G. Antifolates in cancer therapy:structure,activity and mechanisms of drug resistance[J]. Drug Resistance Updates,2012,15(4):183-210.

[10] 刘国艳,王城,于小华,等. 耐药相关蛋白与卵巢恶性肿瘤[J]. 国外医学妇产科学分册,2000,279(8):230-234.

[11] NAUMANN R W,COLEMAN R L,BURGER R A,et al. Precedent;a randomized phase II trial comparing vinorelbine (EC145) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. J Clin Oncol,2013,31(35):4400-4406.

[12] NETWORK T C. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. Nature,2011,474(7353):609-615.

[13] 刘丙立,李子荣,孙伟,等. 酒精性股骨头坏死与亚甲基四氢叶酸还原酶 677C/T 单核苷酸多态性的关系[J]. 中国修复重建外科杂志,2009,23(9):1079-1108.

[14] VISVADER J E, LINDEMAN G J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions[J]. Nat Rev Cancer,2008,8(10):755-768.

[15] IWATSUKI M,MIMORI K,YOKOBORI T,et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance[J]. Cancer Sci,2010,101(2):293-299.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-11-28)

(上接第 1135 页)

生长因子与子宫肌瘤生长的关系[J]. 中华妇产科杂志,2000,35(3):175-177.

[6] 田玉翠,代荫梅. 子宫肌瘤剔除术后残留和复发的临床危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(8):594-598.

[7] SHUSHAN A,ROJANSKY N,LAUFER N,et al. The AG1478 tyrosine kinase inhibitor is an effective suppressor of leiomyoma cell growth[J]. Hum Reprod,2004,19(9):1957-1967.

[8] 张丽凤,苏应宽,盖凌. 表皮生长因子受体在子宫内膜、早孕蜕膜及滋养细胞中的表达[J]. 中华妇产科杂志,1999,34(6):357-359.

[9] 李卫平,严隽鸿,林其德,等. 表皮生长因子受体与子宫平滑肌瘤的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版),2003,23(2):131-133.

[10] 王立群,赵静,张丽芬. 子宫肌瘤中表皮细胞生长因子受体变化及其与雌激素和孕激素受体的关系[J]. 中国全科医学,2010,13(21):2391-2393.

[11] YE H J,REIN M,NOWAK R. Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of myometria and leiomyomata[J]. Fertil Steril,1991,56(5):997-1000.

[12] STEWART E A,LAUGHLIN-TOMMASO S K,CATHERINO W H,et al. Uterine fibroids[J]. Nature Rev Dis Prim,2016(2):16043.

[13] 倪小平,雷丽红,李丽燕. 雌、孕激素受体及表皮生长因子受体表达与子宫肌瘤术后复发的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志,2012,35(6):25-27.

[14] 杨幼林,郑淑蓉,张志文,等. 米非司酮对子宫肌瘤组织中表皮生长因子基因表达的影响[J]. 中华妇产科杂志,1998,33(1):38-39.

[15] 刘文博,陈玲玲,曹丽娟,等. 外周血基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)和血管内皮生长因子检测在子宫肌瘤早期诊断中的应用研究[J]. 中国实验诊断学,2015,19(6):983-984.

(收稿日期:2017-09-27 修回日期:2017-12-18)