

胃癌组织生长抑素及其受体的表达对EGF、VEGF的影响

李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华

李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华, 山西医科大学汾阳学院
山西省汾阳市 032200
山西省青年科技基金资助课题, No. 20011033
项目负责人: 李秋萍, 032200, 山西省汾阳市英雄北路 16 号, 山西医科大学
汾阳学院. liqp@163.com
电话: 0358-7237201 传真: 0358-7237170
收稿日期: 2003-03-14 接受日期: 2003-04-01

摘要

在消化系统疾病中, 胃癌是常见病、多发病, 严重影响人类的健康, 但胃癌的发生发展机制至今尚不清楚. 胃癌的生长分化受许多因素调控, 其中胃肠激素是一个不可忽视的因素. 生长抑素(somatostatin, SS)是一种广泛存在于中枢神经系统、胃肠道和胰腺组织内的, 具有广泛生物活性的胃肠激素, 在调控生理功能及某些疾病的发病机制中都有重要作用. 近年来, 实验动物及人体外细胞系的研究表明, SS对胃肠肿瘤细胞的生长具有抑制作用, 胃癌组织中存在SS受体. 但SS及其受体在胃癌组织中表达的意义、以及与其他具有调节胃癌细胞生长作用的激素或细胞因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等的相互关系尚不十分清楚. 因而对该方面深入的研究, 有望为临床防治胃癌提供新的理论依据.

李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华. 胃癌组织生长抑素及其受体的表达对 EGF、VEGF 的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1755-1759
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1755.asp>

0 引言

生长抑素(somatostatin, SS)是一种环状多肽类激素, 在人体内分布极为广泛, 并具有调节神经传递, 腺体分泌, 平滑肌收缩和细胞增生的广泛的生物效应. SS不仅通过与特异的SSTR结合发挥直接的作用, 而且通过抑制一些与肿瘤生长有关的细胞因子或激素, 如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等而发挥间接作用. 随着对SS研究的深入, 人们注意到SS及其类似物和EGF, VEGF及其他具有生长因子样效应或生长抑制效应的胃肠激素与人类肿瘤的发生发展有密切关系, 特别是他们在消化道肿瘤中的作用日益受到关注. 现就胃癌组织中SS表达的意义及其与EGF, VEGF, TGF- β 等几种具有调控胃癌细胞生长作用的激素或因子的关系作如下综述.

1 生长抑素

SS有两种天然存在形式, 即SS-14和SS-28, 由于天然SS在体内半衰期极短, 遂陆续开发出许多SS类似物, 如奥曲肽(octreotide, sandostatin, SMS201-995), lanreotide (BIM23014), vapreotide (RC-160)及TT-232等^[1]. SS在体内的分布范围极为广泛, 脊椎动物、无脊椎动物、植物甚至原核生物中均可检测到SS样免疫活性物质, 这提示SS样分子在多细胞生物进化过程中可能占有重要地位. SS主要表现为广泛的抑制作用^[2,3], 如抑制几乎所有的内外分泌及平滑肌的收缩(胃肠道运动), 减少肠系膜血流, 抑制肠道对葡萄糖、其他碳水化合物、氨基酸和甘油三酯的吸收, 抑制神经系统的活动、细胞增生及肿瘤生长, 抑制血小板的聚集, 抑制免疫细胞的功能等. 大量研究表明, 奥曲肽不仅能抑制绝大多数具有神经内分泌功能的肿瘤增生, 对普遍的实体肿瘤亦有抑制作用, 如胃癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等^[4-11].

1.1 SS及SSTR SS的生物学作用 主要是通过细胞表面的SS受体(SSTR)结合, 继而活化受体后信号转导通路而产生的. 目前已发现并克隆、鉴定出5种亚型^[12-15], 按发现的顺序分别命名为SSTR1-5, 其中SSTR2又分为SSTR2A和SSTR2B. 进一步的研究表明, SSTR-2与胃酸分泌、组织胺及胃泌素的释放等关系密切^[15]. 基于SSTR各亚型氨基酸序列及配体结合的相似性, 可将SSTR各亚型分为两个亚家族: SSTR2, SSTR3, SSTR5为一个亚家族, SSTR1, SSTR4为另一个亚家族. 胃不仅是消化器官, 也是最大最复杂的内分泌器官. 胃癌组织不仅分泌SS, 而且表达SSTR, 这在许多的基础和临床实验中得到证实. Hp长期感染者可增加患胃癌的可能性, 其机制与Hp感染抑制SS释放, 抑制SS与胃黏膜上皮的SSTR结合, 导致胃泌素-SS平衡失调等有关^[16]. Reubi et al^[17]发现, 67%的胃癌主要表达为SSTR2型, 其余33%为其他型, 与多种激素受体相反, SSTR是在高分化的胃癌细胞中有高表达, 而在低分化的细胞中常低表达. 王承党 et al^[18]发现胃癌(不论有无腹腔淋巴结转移)癌灶中SS含量明显降低. 研究表明, SS与胃癌的诊断及治疗关系密切^[19-23]. 林静 et al^[23]的研究结果显示, 高、中分化腺癌中SS积分高, 凋亡指数高, 而在低分化腺癌、黏液腺癌中SS呈低表达, 提示SS具有抗增生促凋亡作用.

1.2 SS及其类似物的抗癌机制 SS及其类似物的抗癌机制尚未完全阐明, 目前研究结果, 概括为如下两种主

要途径^[24]:直接作用^[25-27]:通过与特异的SSTR结合,直接发挥抑癌作用.SSTR与配基结合后,主要通过五个重要的信息传导途径,发挥其抗肿瘤作用:cAMP途径,所有的SSTR能与腺苷酸环化酶负性结合,降低胞内cAMP浓度,发挥抗肿瘤作用;磷酸蛋白激酶途径,SSTR2与SSTR5被激活后,可上调该酶的活性,使酪氨酸激酶立即发生去磷酸化而失活,从而抑制肿瘤增生;PTPase的激活,酪氨酸激酶与磷酸酶通过使酪氨酸磷酸化而传导信息,酪氨酸激酶的活化刺激细胞生长及过度表达,而PTPase则能抑制这种作用;细胞内钙离子的变化,SSTR2与SSTR5通过抑制细胞外钙离子的内流,降低细胞内钙离子的浓度,从而对肿瘤细胞的增生发生抑制作用;SS抑制基因转录,Todisco et al发现,SS通过对早期反应基因如c-fos, c-jun的调节而抑制基因表达.间接作用^[28-32]:早期的研究发现,Octreotide对SSTR阴性的肿瘤细胞亦存在抑制作用.后来发现,生长抑素及其类似物可以不依赖与特异性的SSTR结合,通过抑制肿瘤生长的细胞因子或激素如EGF,胃泌素,胰岛素,IGF-1, CCK等的合成与分泌而间接地发挥其抗肿瘤作用.SS还能抑制肿瘤血管的形成进而抑制肿瘤的生长.Octreotide能诱导肿瘤细胞发生凋亡,从而抑制肿瘤的生长.

2 SS与EGF

2.1 EGF及EGFR在胃癌中的表达 EGF是一种由53个氨基酸组成的低分子多肽. EGF与细胞增生、分化、癌变有密切关系. EGF受体(EGFR)是一种分子量为170 KD的细胞膜受体,定位于人第7号染色体的短臂. EGFR广泛分布于哺乳动物的细胞膜上. EGF在生理状态下是细胞生长的调节因子,他的过度表达与细胞的增生和癌变有关^[33, 34]. EGF及EGFR在许多肿瘤组织包括胃癌中有过度表达. 文献报道EGF和EGFR在胃癌组织中的阳性率分别为15-55%和19-60%,表明EGF与EGFR系统与胃癌关系密切. 有研究发现^[35-37], EGF及EGFR在正常胃黏膜中均为阴性,在异型增生病变中随异型增生程度的增加,阳性率逐渐升高. 进展期胃癌EGF及EGFR的阳性率明显高于早期胃癌($P < 0.05$),随着浸润程度的加深,EGF和EGFR表达的阳性率也随之增高,且低分化腺癌及印戒细胞癌的阳性率高于分化较好的管状腺癌,提示EGF及EGFR的过度表达代表着肿瘤更高的恶性度. 癌旁异常组织的EGF及EGFR的阳性率均高于癌旁正常组织($P < 0.05$). 另外把胃癌组织按有无淋巴结转移及有无其他脏器转移进行分组,通过比较EGF及EGFR的表达差异,提示EGF及EGFR的表达与肿瘤转移有关. Takahashi et al^[38]的研究表明,EGFR的表达在胃癌有无转移组无显著差异,但肠型胃癌中其表达则较高. EGF阳性胃癌患者术后早期复发的危险性高. 研究^[39-42]报道EGF和EGFR同时表达的胃癌患者局部浸润和淋巴结转移的程度更重,预后较无EGF和

EGFR表达者更差. 提示EGF和EGFR的表达与胃癌预后相关. 对EGF影响胃癌发生机制的研究表明,EGFR可能通过上调VEGF的表达而起到促进肿瘤生长的作用^[43]. 但也有报道认为EGF无论在体内或体外培养,均无刺激胃癌细胞生长的作用^[44].

2.2 胃癌SS与EGF的关系 SS与EGF在胃癌时的关系尚无定论. 肖作亮 et al^[45]将培养的人胃癌细胞MGC80及SGC7901和/或hEGF共同温育后,发现SS能显著抑制两株人胃癌细胞的生长,且能抑制hEGF的促人胃癌细胞生长的作用,并首次发现SS对EGF受体有下调作用,SS还能抑制EGF的促细胞多胺合成作用. 提示SS对人胃癌细胞生长的抑制作用,至少部分是由于他对EGF的负性影响或对EGFR受体的下调作用. 研究表明^[46],EGF可抑制由SS所导致的凋亡过程. 对SS与EGF在胃癌时的关系研究提示^[47],SS阳性胃癌组,EGFR的表达明显减少,SS阴性胃癌组EGFR的表达增多. EGFR阳性胃癌较EGFR阴性胃癌生存期短,尤其是伴有SS阴性表达的胃癌预后更差. 胃癌组织中SS含量显著低于对照组,但EGF含量显著高于对照组,SS与EGF呈负相关. SS与EGFR在人体胃癌表达中有一定的拮抗性. SS及其类似物能抑制EGF、TGF- α 和IGF-1的分泌,干扰肿瘤自分泌生长因子的合成,干扰内源性生长因子的作用和信号传递,并可通过逆转EGF对其受体的酪氨酸激酶部分磷酸化而抑制癌生长和拮抗EGF的促有丝分裂作用.

3 SS与VEGF

3.1 VEGF与VEGFR 新生血管瘤生成是实体瘤生长的必要条件^[48-52]. 肿瘤不仅通过肿瘤血管从宿主获得丰富的营养,而且通过肿瘤血管向宿主输入大量恶性细胞,导致肿瘤不断生长和转移. 肿瘤血管的形成过程极为复杂,其中血管生成因子发挥重要作用^[53, 54]. 目前已经分离和纯化20多种血管内皮和相关因子,其中研究最多的是VEGF. VEGF是一种 M_r 为34 000-45 000遇热遇酸稳定的肝素结合型糖蛋白,由二个糖蛋白单链通过二硫键结成二聚体. 由于VEGF mRNA的剪切拼接方式不同产生了5种多肽,分别由121, 145, 165, 189, 206个氨基酸组成,他们的重要的生物学特性区别是与肝素和硫酸盐肝素的亲和力的不同. VEGFR有两种亚型,分别为:胎-肝激酶-1/含激酶插入区受体(FLK-1/KDR)及FMS酪氨酸激酶(FLT-1)共属于酪氨酸激酶受体. KDR与血管岛、血管形成和造血有关,FLT-1与内皮细胞排列形成血管腔有关. 肿瘤组织中不仅血管内皮细胞表达KDR受体,且肿瘤细胞、血管平滑肌细胞及某些间质细胞也有KDR表达,而相应正常组织中KDR表达相对较弱^[55]. VEGF表达较复杂,广泛见于肿瘤及非肿瘤的病理过程中,缺氧是上调VEGF表达的主要原因. 近年发现其表达和作用与一些细胞生长因子如转化生长因子(TGF- β),血小板源性生长因子(PDGF),NO及一些

重金属离子有关, 而 IL-10, IL-13 抑制 VEGF 的释放^[56-59]. 在胃癌等瘤体组织 VEGF 表达水平与其微血管密度及恶性程度成正相关, 并明显高于非肿瘤组织, 这表明 VEGF 可能通过促进血管生成等方式促进肿瘤生成, 尤其是在高度血管化肿瘤中^[52, 56, 60-63]. 研究表明^[64-69], 胃肠道恶性肿瘤细胞 VEGF mRNA 强表达, 而正常细胞、过度增生型息肉及腺瘤表达极少或不表达. 胃癌组织及周围血浆和血清中 VEGF 含量增高, 但组织及血浆含量间无相关性. Ishikawa et al^[70-72]观察到在胃癌中 VEGF 阳性表达与浸润深度、淋巴结转移和肝转移、组织学分化、胃癌的血管密度、PTNM 分期等有关, 而且 VEGF 阳性胃癌患者的预后比 VEGF 阴性患者差. 对胃癌患者血清 VEGF 水平的研究表明, 胃癌时血清 VEGF 水平明显增高, 手术切除放疗后其水平可下降, 认为其水平与胃癌的分期、浸润深度、是否转移、及预后等关系密切^[71].

3.2 SS 与 VEGF 的关系 通过对人类肿瘤周围血管中 SSTR 的表达的研究中发现 SSTR 在肿瘤周围静脉中的表达是普遍的、肿瘤相关的、但也是高度变异的. 在胃癌的肿瘤周围黏膜下静脉中表达高密度 SSTR, 而在正常胃组织的黏膜下静脉中仅表达少量的 SSTR. 在肿瘤及他的转移瘤附近的 SSTR 数量的明显增多是有一定的功能的, 血管 SSTR 也许通过收缩血管行为控制静脉的血液动力, 尤其是肿瘤血管床的静脉的血液动力. 这样一方面减低转移性扩散的危险性另一方面调节由肿瘤产生的生物活性物质如 VEGF 的释放, 改变的血液动力学影响了细胞增生和凋亡率. 而且有证据表明, 起源于或依赖于肿瘤周围大量的静脉而产生的肿瘤血管可被 SS 及类似物负性调节. Wang et al^[73]通过体内外试验对 SS 类似物(octreotide)抑制胃癌细胞浸润和转移的研究表明, SS 对小白鼠胃癌移植瘤具有抑制作用, 对肿瘤 VEGF 的抑制作用可能为其机制之一, 对肿瘤组织血管形成的抑制作用亦可能为其原因.

总之, 随着对 SS 研究的深入, SS 与胃癌的关系也逐渐引起越来越多的关注. 然而, 由于 SS 在胃癌时的表达及其作用与体内其他因素如 Hp^[16]、或具有细胞生长调控作用的因子或激素相互影响, 如 EGF, VEGF, TGF- β ^[74], 因而其抑瘤的确切机制以及在胃癌时的意义目前尚不清楚. 目前国内外尚未见对胃癌组织内 SS 与多种具有调控胃癌细胞生长分化作用的胃肠激素或因子(GAS, EGF, VIP, VEGF 等)受体的表达, 及其与 Hp 关系的研究报道. 对该方面的研究将有利于探讨 SS 抑瘤的可能机制及其与其他相关调控因子的关系, 为临床防治胃癌提供理论依据.

4 参考文献

- 1 王消冰, 王绪, 张南征. 生长抑素与胃癌. 世界华人消化杂志 2001; 9:1185-1189
- 2 黄象谦. 生长抑素 - 可能是人体内影响最广泛的一个胃肠激素. 世界华人消化杂志 1998;6:93-96
- 3 Lamberts SW, van der Lely AJ, Hofland LJ. New somatostatin analogs: will they fulfil old promises? *Eur J Endocrinol* 2002;146:701-705
- 4 Arnold R, Wied M, Behr TH. Somatostatin analogues in the treatment of endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:643-656
- 5 Mentlein R, Eichler O, Forstreuter F, Held-Feindt J. Somatostatin inhibits the production of vascular endothelial growth factor in human glioma cells. *Int J Cancer* 2001;92:545-550
- 6 Lamberts SW, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:451-457
- 7 Froidevaux S, Eberle AN. Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. *Biopolymers* 2002;66:161-183
- 8 Garcia de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:425-441
- 9 Podoloff DA. Diagnostic and therapeutic applications of radiolabeled somatostatin analogs: current status in an oncology center. *Curr Pharm Des* 2002;8:1809-1814
- 10 Boushey RP, Dackiw AP. Carcinoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:319-326
- 11 McCormick D. Carcinoid tumors and syndrome. *Gastroenterol Nurs* 2002;25:105-111
- 12 de Herder WW, Lamberts SW. Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol* 2002;14:53-57
- 13 Culler MD, Taylor JE, Moreau JP. Somatostatin receptor subtypes: targeting functional and therapeutic specificity. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63(2 Pt 3):S5-12
- 14 Janecka A, Zubrzycka M, Janecki T. Somatostatin analogs. *J Pept Res* 2001;58:91-107
- 15 Hofslie E. The somatostatin receptor family-a window against new diagnosis and therapy of cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:487-491
- 16 Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol* 2002;37:77-86
- 17 Reubi JC, Waser B, Schmassmann A, Laissue JA. Receptor autoradiographic evaluation of cholecystikinin, neurotensin, somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in gastro-intestinal adenocarcinoma samples: where are they really located? *Int J Cancer* 1999;81:376-386
- 18 王承党, 陈玉丽, 吴婷, 刘豫瑞. 胃癌组织中生长抑素 II 型受体基因低表达与淋巴结转移. 世界华人消化杂志 1999;7:864-866
- 19 Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002;32:84-91
- 20 Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. *Ann Oncol* 2001;12(Suppl 2): S31-36
- 21 Breeman WA, de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooij PP, Visser TJ, Krenning EP. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1421-1429
- 22 Gibril F, Reynolds JC, Lubensky IA, Roy PK, Peghini PL, Doppman JL, Jensen RT. Ability of somatostatin receptor scintigraphy to identify patients with gastric carcinoids: a prospective study. *J Nucl Med* 2000;41:1646-1656
- 23 林静, 王超, 景燕, 庞有成, 杨红, 乔进朋, 陈勃, 姚希贤. 胃癌组织中内分泌细胞的表达及与细胞凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2000;8:1054-1055
- 24 Hocker M, Wiedenmann B. Therapeutic and diagnostic implications of the somatostatin system in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Suppl 2):S139-142
- 25 Teplan I. Peptides and antitumor activity. Development and investigation of some peptides with antitumor activity. *Acta Biol Hung* 2000;51:1-29

- 26 Stetak A, Lankenau A, Vantus T, Csermely P, Ullrich A, Keri G. The antitumor somatostatin analogue TT-232 induces cell cycle arrest through PKCdelta and c-Src. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:483-488
- 27 Charland S, Boucher MJ, Houde M, Rivard N. Somatostatin inhibits Akt phosphorylation and cell cycle entry, but not p42/p44 mitogen-activated protein (MAP) kinase activation in normal and tumoral pancreatic acinar cells. *Endocrinology* 2001;142:121-128
- 28 Denzler B, Reubi JC. Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors. *Cancer* 1999;85:188-198
- 29 Cascinu S, Del Ferro E, Ligi M, Staccioli MP, Giordani P, Catalano V, Agostinelli R, Muretto P, Catalano G. Inhibition of vascular endothelial growth factor by octreotide in colorectal cancer patients. *Cancer Invest* 2001;19:8-12
- 30 Albini A, Florio T, Giunciuglio D, Masiello L, Carlone S, Corsaro A, Thellung S, Cai T, Noonan DM, Schettini G. Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *FASEB J* 1999;13:647-655
- 31 Ryu SY, Jeong KS, Yoon WK, Park SJ, Kang BN, Kim SH, Park BK, Cho SW. Somatostatin and substance P induced in vivo by lipopolysaccharide and in peritoneal macrophages stimulated with lipopolysaccharide or interferon-gamma have differential effects on murine cytokine production. *Neuroimmunomodulation* 2000;8:25-30
- 32 Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Tarabuzzi R, Torta M, Mari M, Gorzegno G, Fontana D, Angeli A. Effects of the somatostatin analog lanreotide on the circulating levels of chromogranin-A, prostate-specific antigen, and insulin-like growth factor-1 in advanced prostate cancer patients. *Prostate* 2001;47:205-211
- 33 Saikawa Y, Kubota T, Otani Y, Kitajima M, Modlin IM. Alteration of DNA methylation status induced by epidermal growth factor in gastric cancer cell line, MKN-74. *Anticancer Res* 2003;23:143-148
- 34 Ghaderi A, Vasei M, Maleck-Hosseini SA, Gharesi-Fard B, Khodami M, Doroudchi M, Modjtahedi H. The expression of c-erbB-1 and c-erbB-2 in iranian patients with gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2002;8:252-256
- 35 Kopp R, Ruge M, Rothbauer E, Cramer C, Kraemling HJ, Wiebeck B, Schildberg FW, Pfeiffer A. Impact of epidermal growth factor (EGF) radioreceptor analysis on long-term survival of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2002;22:1161-1167
- 36 Aoyagi K, Kohfuji K, Yano S, Murakami N, Miyagi M, Takeda J, Shirouzu K. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and c-erbB-2 in superspreading-type and penetrating-type gastric carcinoma. *Kurume Med J* 2001;48:197-200
- 37 Garcia I, Vizoso F, Andicoechea A, Raigoso P, Verez P, Alexandre E, Garcia-Muniz JL, Allende MT. Clinical significance of epidermal growth factor receptor content in gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2001;16:183-188
- 38 Takahashi Y, Kitadai Y, Ellis LM, Bucana CD, Fidler IJ, Mai M. Multiparametric in situ mRNA hybridization analysis of gastric biopsies predicts lymph node metastasis in patients with gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:1258-1265
- 39 Garcia I, Vizoso F, Martin A, Sanz L, Abdel-Lah O, Raigoso P, Garcia-Muniz JL. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:234-241
- 40 Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, Pimenta A. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002;10:247-256
- 41 Jung YD, Mansfield PF, Akagi M, Takeda A, Liu W, Bucana CD, Hicklin DJ, Ellis LM. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002;38:1133-1140
- 42 Wang ZH, Wang CY, Liu XJ, Wang LG, Li M, Chen CZ. Relationship between recurrence and metastasis of gastric cancer and expression of EGFR, IL-6R, PCNA, and DI. *Ai Zheng* 2002;21:785-789
- 43 Akagi M, Kawaguchi M, Liu W, McCarty MF, Takeda A, Fan F, Stoeltzing O, Parikh AA, Jung YD, Bucana CD, Mansfield PF, Hicklin DJ, Ellis LM. Induction of neuropilin-1 and vascular endothelial growth factor by epidermal growth factor in human gastric cancer cells. *Br J Cancer* 2003;88:796-802
- 44 Xia L, Yuan YZ, Xu CD, Zhang YP, Qiao MM, Xu JX. Effects of epidermal growth factor on the growth of human gastric cancer cell and the implanted tumor of nude mice. *World J Gastroenterol* 2002;8:455-458
- 45 肖作亮, 陈元方, 陆国钧. 生长抑素对人胃癌细胞增长的作用及机制初探、与 EGFR 和多胺的关系. *中华消化杂志* 1994;14:18-20
- 46 Thompson JS. Epidermal growth factor inhibits somatostatin-induced apoptosis. *J Surg Res* 1999;81:95-100
- 47 王鲁平, 虞积耀, 邓永江, 田玉旺, 吴霞, 刘光, 丁华野. 胃癌组织中生长抑素与表皮生长因子受体表达的相关性及意义. *华人消化杂志* 1998;6:606-609
- 48 Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Kawasaki T, Satomi T. Surgery for gastric cancer increases plasma levels of vascular endothelial growth factor and von Willebrand factor. *Gastric Cancer* 2002;5:137-141
- 49 Joo YE, Sohn YH, Joo SY, Lee WS, Min SW, Park CH, Rew JS, Choi SK, Park CS, Kim YJ, Kim SJ. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and p53 status for angiogenesis in gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2002;17:211-219
- 50 Kim HK, Song KS, Park YS, Kang YH, Lee YJ, Lee KR, Kim HK, Ryu KW, Bae JM, Kim S. Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 2003;39:184-191
- 51 Kakeji Y, Maehara Y, Sumiyoshi Y, Oda S, Emi Y. Angiogenesis as a target for gastric cancer. *Surgery* 2002;131(1 Suppl):S48-54
- 52 Keyes KA, Mann L, Cox K, Treadway P, Iversen P, Chen YF, Teicher BA. Circulating angiogenic growth factor levels in mice bearing human tumors using Luminex Multiplex technology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:321-327
- 53 Takahashi R, Tanaka S, Kitadai Y, Sumii M, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncology* 2003;64:266-274
- 54 Tian X, Song S, Wu J, Meng L, Dong Z, Shou C. Vascular endothelial growth factor: acting as an autocrine growth factor for human gastric adenocarcinoma cell MGC803. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;286:505-512
- 55 Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22
- 56 Kaneko T, Konno H, Baba M, Tanaka T, Nakamura S. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* 2003;94:43-49
- 57 Song ZJ, Gong P, Wu YE. Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2002;8:591-595
- 58 Ikeguchi M, Cai J, Fukuda K, Oka S, Katano K, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Correlation between spontaneous apoptosis and the expression of angiogenic factors in advanced gastric adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:257-263
- 59 Park JH, Kim TY, Jong HS, Kim TY, Chun YS, Park JW, Lee CT, Jung HC, Kim NK, Bang YJ. Gastric epithelial reactive oxygen species prevent normoxic degradation of hypoxia-inducible factor-1alpha in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003;9:433-440

- 60 Yu HG, Li JY, Yang YN, Luo HS, Yu JP, Meier JJ, Schrader H, Bastian A, Schmidt WE, Schmitz F. Increased abundance of cyclooxygenase-2 correlates with vascular endothelial growth factor-A abundance and tumor angiogenesis in gastric cancer. *Cancer Lett* 2003;195:43-51
- 61 Huang SP, Wu MS, Wang HP, Yang CS, Kuo ML, Lin JT. Correlation between serum levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1165-1169
- 62 Zhang H, Wu J, Meng L, Shou CC. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors KDR and Flt-1 in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:994-998
- 63 Minato E, Miki C, Tanaka K, Kobayashi M, Mohri Y, Tonouchi H, Kuribayashi K, Kusunoki M. Vascular endothelial growth factor as an age-dependent prognostic factor in gastric cancer patients. *Am J Surg* 2002;184:460-464
- 64 Ohta M, Konno H, Tanaka T, Baba M, Kamiya K, Syouji T, Kondoh K, Watanabe M, Terada H, Nakamura S. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. *Cancer Lett* 2003;192:215-225
- 65 Kakeji Y, Koga T, Sumiyoshi Y, Shibahara K, Oda S, Maehara Y, Sugimachi K. Clinical significance of vascular endothelial growth factor expression in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2002;21:125-129
- 66 Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMC Cancer* 2002;2:8
- 67 Takahashi A, Kono K, Itakura J, Amemiya H, Feng Tang R, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. Correlation of vascular endothelial growth factor-C expression with tumor-infiltrating dendritic cells in gastric cancer. *Oncology* 2002;62:121-127
- 68 Liu DH, Zhang XY, Fan DM, Huang YX, Zhang JS, Huang WQ, Zhang YQ, Huang QS, Ma WY, Chai YB, Jin M. Expression of vascular endothelial growth factor and its role in oncogenesis of human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001;7:500-505
- 69 Ichikura T, Tomimatsu S, Ohkura E, Mochizuki H. Prognostic significance of the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C in gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 2001;78:132-137
- 70 Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Nagawa H. Expression of vascular endothelial growth factor C and D (VEGF-C and -D) is an important risk factor for lymphatic metastasis in undifferentiated early gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:21-27
- 71 Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Polychronidis A, Zbar A, Kouraklis G, Simopoulos C, Karatzas G. Circulating VEGF levels in the serum of gastric cancer patients: correlation with pathological variables, patient survival, and tumor surgery. *Ann Surg* 2002;236:37-42
- 72 Amioka T, Kitadai Y, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Yasui W, Chayama K. Vascular endothelial growth factor-C expression predicts lymph node metastasis of human gastric carcinomas invading the submucosa. *Eur J Cancer* 2002;38:1413-1419
- 73 Wang C, Tang C. Inhibition of human gastric cancer metastasis by ocreotide in vitro and in vivo. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2002;82:19-22
- 74 Takenoshita S, Fukushima T, Kumamoto K, Iwadata M. The role of TGF- β in digestive organ disease. *J Gastroenterol* 2002;37:991-999

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊

本刊讯 期刊的学术质量是一个综合指标, 1999 年中国科技信息所研制了中国科技期刊综合指标评价体系, 该指标体系已应用于中国科协一年一度的期刊择优资助工作中。综合指标评价体系是根据期刊的多项重要指标, 如被引总频次、影响因子、即年指标、基金论文比、他引总引比、扩散因子等对期刊分学科进行综合打分。通过对中国科技论文与引文数据库收录的科技期刊进行综合评定, 今年中国科学技术信息研究所首次评出了中国百种杰出学术期刊。世界华人消化杂志荣获 2001 年度百种中国杰出学术期刊称号。

(世界胃肠病学杂志 2002-12-18)