

中药消痰散结方抑制裸鼠原位移植人胃癌 SGC-7901 的生长转移

许玲, 魏品康, 陈亚琳, 苏晓妹, 秦志丰, 施俊, 李峻, 何金

许玲, 魏品康, 陈亚琳, 苏晓妹, 秦志丰, 施俊, 李峻, 何金, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院中医科 上海市 200003
军队新药基金资助项目, No. 2000b06
项目负责人: 许玲, 200003, 上海市凤阳路 415 号, 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科. czzk@smmu.edu.cn
电话: 021-63610109-73403
收稿日期: 2003-11-13 接受日期: 2003-12-29

Xiaotansanjie recipe inhibits growth and metastasis of human gastric adenocarcinoma cell SGC-7901 transplanted in nude mouse

Ling Xu, Pin-Kang Wei, Ya-Lin Chen, Xiao-Mei Su, Zhi-Feng Qin, Jun Shi, Jun Li, Jin He

Ling Xu, Pin-Kang Wei, Ya-Lin Chen, Xiao-Mei Su, Zhi-Feng Qin, Jun Shi, Jun Li, Jin He, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China Supported by New Drug R and D Fund of the PLA, No. 2000b06
Correspondence to: Dr. Ling Xu, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Shanghai 200003, China. czzk@smmu.edu.cn
Received: 2003-11-13 Accepted: 2003-12-29

Abstract

AIM: To investigate the effects of the Xiaotansanjie recipe on the nude mouse model of human gastric carcinoma cells using orthotopic transplantation.

METHODS: Firstly we established the metastatic gastric carcinoma model of nude mice by orthotopic implantation. On the second day they were divided into four groups at random. The inhibitory rates of tumour growth were detected, and local invasiveness, the rates of metastasis in the local lymph node, lung, liver and peritoneum were compared between different groups. By Envision immunohistochemical method and semiquantitative reverse transcription polymerase chain reaction, the expression of P21ras, P185, Ras, CerbB₂, VEGF and KDR in gastric carcinoma were determined.

RESULTS: The inhibitory rates of Xiaotansanjie recipe group, 5-Fu group and combined group were 72.0%, 51.3% and 70.1% respectively. Compared with the control group, the rates of local invasiveness, metastasis in the lymph node and distal organs in other three groups were significantly lower ($P < 0.05$). The positive rate of P21ras, P185, Ras, CerbB₂, VEGF and KDR in Xiaotansanjie recipe group obviously lower than those in control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Xiao Recipe has a strong inhibitory effect on both growth and metastasis of gastric cancer, and the

mechanism of that may related with the reduced expression of oncogene cerbB₂, ras, VEGF and KDR.

Xu L, Wei PK, Chen YL, Su XM, Qin ZF, Shi J, Li J, He J. Xiaotansanjie recipe inhibits growth and metastasis of human gastric adenocarcinoma cell SGC-7901 transplanted in nude mouse. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(5):1015-1020

摘要

目的: 研究中药消痰散结方对裸鼠原位移植人胃癌生长转移的抑制作用。

方法: 建立裸鼠原位移植人胃癌模型; 实验分组: 对照组、中药组、化疗组、联合组各 10 只; 观察和比较各组肿瘤抑制率和肿瘤转移情况。用免疫组化法定性分析和比较肿瘤转移相关指标 P21 ras, P185, VEGF 蛋白, KDR 蛋白的表达, 用 RT-PCR 法定量分析和比较各组 ras, cerbB₂, VEGF, KDR 的表达。

结果: 中药组、化疗组和联合组的抑瘤率分别为 72.0%、51.3%、70.1%; 在远处淋巴结转移率和脏器转移率方面, 与对照组相比, 中药组、化疗组和联合组均减少了转移的发生, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。中药组、化疗组、联合组在不同程度上下调了 ras, cerbB₂, VEGF 和 KDR 在蛋白水平和 mRNA 水平的表达。

结论: 消痰散结方具有抑制裸鼠原位移植人胃癌生长和转移的作用, 其作用机制可能与下调了肿瘤转移相关基因 ras, cerbB₂, VEGF, KDR 的表达有关。

许玲, 魏品康, 陈亚琳, 苏晓妹, 秦志丰, 施俊, 李峻, 何金. 中药消痰散结方抑制裸鼠原位移植人胃癌 SGC-7901 的生长转移. *世界华人消化杂志* 2004; 12(5):1015-1020

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1015.asp>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一^[1-6], 早诊率低、手术切除率低、5 a 生存率低。探寻有效的综合治疗措施是提高肿瘤患者生活质量、延长生存期的重要途径^[7-9]。中医认为, 肿瘤的产生主要由于脏腑、阴阳、气血失调, 在正虚的基础上, 外邪入侵, 或痰、湿、气、瘀等搏结日久, 积滞而成。我们在临床实践中发现胃癌的形态多为肿块, 与痰结局部而形成的痰核相似, 而且胃癌浸润转移与“痰”的特性颇相似。“痰”是胃癌形成和发展

的重要病理物质, 消痰散结方联合化疗治疗晚期胃癌104例改善症状有效率为82.9%, 卡氏评分提高率为84.4%, 中位生存期为12.25 mo, 3 a生存率为22.1%。因此, 我们建立裸鼠人胃癌原位移植模型, 研究消痰散结方的作用如下。

1 材料和方法

1.1 材料 BALB/c无胸腺裸鼠40只, 6周龄, 雌雄各半, 质量18-20 g, 传代于裸鼠皮下的人胃癌组织SGC-7901由中国医学科学院上海实验动物中心提供, 在该中心SPF级动物实验室内饲养。第2批实验采用上述动物48只。消痰散结方: 天南星15 g, 半夏15 g, 茯苓15 g, 枳实10 g, 陈皮9 g, 鸡内金15 g, 炙甘草6 g, 全蝎6 g, 蜈蚣3条, 川贝9 g, 白芥子9 g组成, 以常规方法水煮醇澄制备成针剂, 含生药2.5 kg/L备用(由第二军医大学附属长征医院制剂中心提供)。均购自上海市药材公司, 地道药材, 产地明确, 经第二军医大学药学院生药教研室鉴定。5-FU 250 mg/支, 氯胺酮100 mg/支, 上海旭东海普药业有限公司出品。兔抗人cerbB2(P185)一抗, 稀释度: 1:200。

鼠抗人p21ras一抗: 稀释度: 1:60, Envision试剂(二抗), 丹麦Dako公司。

鼠抗人VEGF蛋白一抗: 浓缩型抗体, 1:50稀释, 购自美国Oncogene公司。鼠抗人KDR蛋白一抗: 浓缩型抗体, 1:50稀释, 购自福州迈新生物技术开发公司。100 g/L多聚赖氨酸: Sigma公司提供。Trizol, 由美国Invitrogen公司提供。Amv Rtase, RNase Inhibitor和PCR试剂盒, 由TaKaRa公司提供。

1.2 方法 取传代后14 d处于对数生长期的荷瘤鼠, 从腋部皮下剥取肿瘤组织, 剪成1 mm × 1 mm × 1 mm小块备用。实验动物禁食12 h, 用氯胺酮50 mg/kg ip麻醉后, 常规手术, 在胃大弯处近胃窦旁用1 mL无菌空针头划破胃壁浆肌层, 用无齿镊将破损处向内推压, 使局部胃壁形成凹窝, 植入1块瘤组织于凹内, 并在瘤块表面滴OB生物胶1滴, 40 s凝固后将胃壁回纳入腹腔, 0号丝线缝合腹膜及皮肤, 关腹。定时观察所有模型鼠全身状况、运动情况、腹部体征。当荷瘤鼠出现明显消瘦、弓背、精神萎靡等衰竭体征时(约12 wk), 处死动物, 观察原位肿瘤生长情况, 全面探查腹腔, 取肿大淋巴结、胸腔、腹腔内脏器以40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋、切片, HE染色, 作组织病理学检查。收取腹水。取部分移植瘤组织, 放培养液中, 剪成小于1 mm × 1 mm的小块, 培养液洗涤2次; 将组织小块植入培养瓶内, 置37 °C恒温箱中, 贴壁; 加培养液平置于37 °C的CO₂孵箱中; 培养4 d后, 在倒置显微镜下, 组织小块周围可见到新的细胞样生长物出现, 待肿瘤细胞生长旺盛, 并长满成单层时即可进行第1次传代后收获制作染色体标本。加入秋水仙素37 °C温育处理3 h, 加固定液后, 离心, 加低渗液处理(反复3次), 加数滴新固定液,

轻弹离心管底使细胞成混悬液后, 冰湿片滴片, 空气干燥后Giemsa染色12 min, 封片, 显微摄影。

1.2.1 动物实验 第1次实验动物随机分为对照组、中药组、化疗组和联合组, 每组10只, 于模型建立24 h后开始给药。对照组给予生理盐水, 每次0.2 mL, ip, 1次/d, 连续给药3 wk; 中药组给予消痰散结方, 每次0.2 mL, ip, 1次/d, 连续给药3 wk; 化疗组给予5-FU, 以生理盐水稀释成6 g/L, 每次0.2 mL, 60 mg/kg, ip, 1 wk/次, 共给药3 wk; 联合组同时给予中药组及化疗组的治疗方案。第2次实验动物共48只, 分组同上, 每组12只, 用药方法同上。

1.2.2 P21ras, P185, VEGF和KDR蛋白染色 操作按照Envision试剂盒说明书进行, 以PBS为一抗设阴性对照, 以丹麦Dako公司提供的阳性切片为阳性对照。阳性部位呈棕褐色, 染色分布不均匀, 强度有差别。以任意5个阳性区域高倍镜视野中阳性细胞所占百分比作为评定依据。0-5%为阴性(-), 5-25%为弱阳性(+), 25-50%为中度阳性(++), 50%以上为强阳性(+++)。

1.2.3 RT-PCR检测 根据文献合成ras, cerbB₂癌基因RT-PCR引物(由上海博亚生物制品公司合成)。ras基因引物序列: 正义链: 5' -ATG ACT GAA TAT AAA CTT GTG GTA-3'; 反义链: 5' -TGT CTT GTC TTT GCT GAT GTT TCA-3' (扩增片段长449 bp)。cerbB₂基因引物序列: 正义链: 5' -GAA GGT GAA GGT GCT TGG ATC TGG-3'; 反义链: 5' -TAG CTC ATC CCC TTG GCA ATC TGC-3' (扩增片段长341 bp)。VEGF引物序列为: 正义链: 5' -TGC CTT GCT GCT CTA CCT CC-3', 反义链: 5' -TCA CCG CCT CGG CTT GTC AC-3' (扩增片段VEGF121、165分别为540、410 bp)。KDR引物序列为: 正义链: 5' -TAC CGG GAA ACT GAC TTG GCC T-3' 反义链: 5' -TCA GTT CTT GCT GTA CAA TTT A-3' (扩增片段为440 bp)。人β-肌动蛋白(β-actin)作为内参照, 特异性扩增片段分别为660, 443和310 bp。用一步快速热酚法^[3]提取裸鼠原位移植瘤组织的总RNA, 紫外分光光度计定量并计算A₂₆₀/A₂₈₀比值, 计算RNA的纯度及完整性。参照逆转录聚合酶链反应试剂盒说明书逆转录合成ras, cerbB₂, VEGF, KDR及β-actin的cDNA。在每一反应管中加样本cDNA 1 μL, 10 × Buffer(缓冲液)(Mg²⁺ free) 2.5 μL, dNTP 2.5 μL, MgCl₂ 1.7 μL, 各引物正义链、反义链各0.5 μL, Tag酶1 μL (5 mu/L), dd H₂O 14.3 μL, 反应体系共25 μL, 经95 °C变性, 5 min; 95 °C变性40 s, 55 °C退火40 s, 72 °C延伸1 min, 扩增30个循环; 再72 °C延伸, 10 min, 6 °C保存, 2 min。PCR扩增产物行2 g/L琼脂糖凝胶电泳, 电压80 v, 30 min, EB染色显示特异性扩增产物, 以LD 2 000 DNA电泳Marker(外参照)作为分子量参照, 在紫外灯下观察、摄片。用Gis凝胶影像处理系统(上海天能科技有限公司)进行电泳道的纵向扫描, 根据每一泳道内各区带对光的吸收, 求ras, cerbB₂,

VEGF, KDR 与 β -actin 带的比值, 加以统计分析.

2 结果

2.1 淋巴结及脏器转移 第 1 次动物实验 4 组共 40 只裸鼠, 术后第 3 d 死亡 5 只(表 1). 第 2 次动物实验裸鼠共 48 只, 每组 12 只, 各组抑瘤率为: 化疗组 49.3%, 中

药组 72.0%, 联合组 75.0%. 淋巴结转移和肝转移的发生率与第 1 次实验结果相近.

2.2 P21ras 及 P185 两种癌基因蛋白表达 消痰散结方对人胃癌 SGC-7901 组织中 P21ras 及 P185 两种癌基因蛋白的表达有明显的下调作用(表 2, 图 1-4).

扩增的 ras、cerbB₂ 基因片段在各组的阳性表达(见

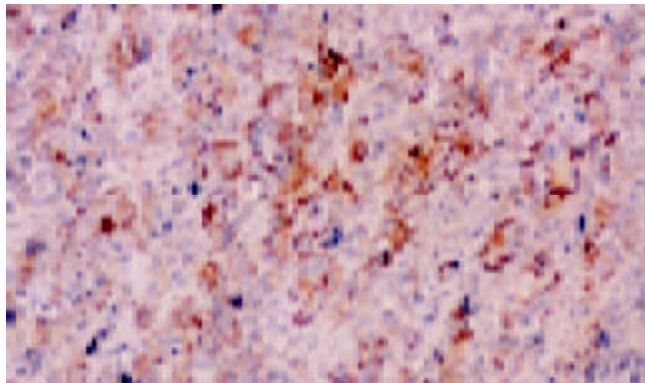


图 1 对照组 P185 蛋白表达情况

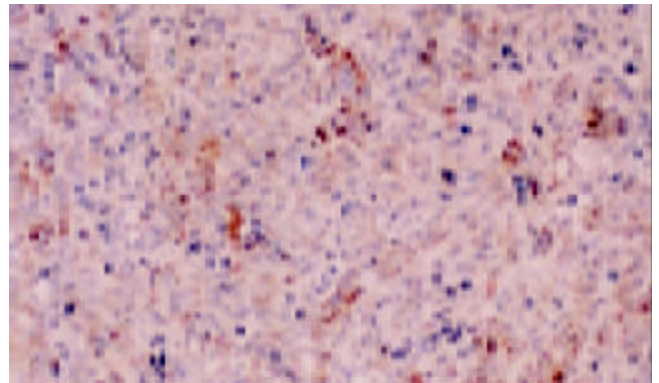


图 2 中药组 P185 蛋白表达情况

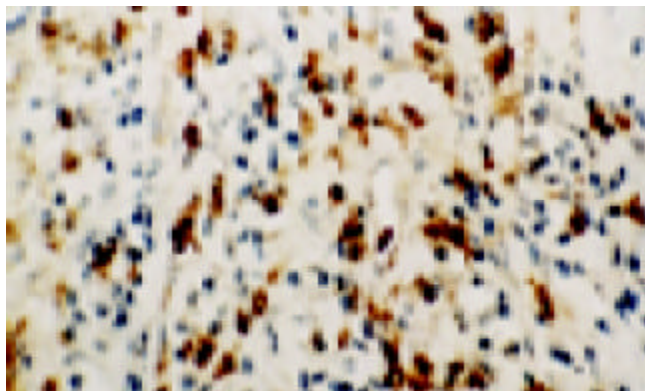


图 3 对照组 P21ras 蛋白表达情况

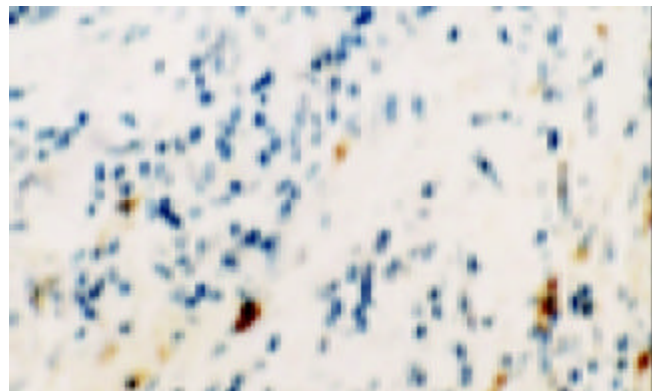


图 4 中药组 P21ras 蛋白表达情况

表 1 胃原位移植瘤质量、抑瘤率及局部浸润转移(n)

分组	n	瘤重(g)	抑瘤率(%)	局部浸润	近淋巴结	远淋巴结	肺脏	肝脏	脾脏
对照组	10	2.3 ± 0.8		10	10	9	7	7	6
化疗组	8	1.1 ± 1.0 ^a	51.3	7	7	4	3	3	5
中药组	9	0.6 ± 0.4 ^a	72.0	8	7	5	3	4	5
联合组	8	0.7 ± 0.5 ^a	70.1	8	6	5	4	4	5

^aP <0.05, vs 对照组.

表 2 鼠原位移植瘤组织中两种癌基因蛋白表达的阳性强度

分组	n	P21ras				P185					
		-	+	++	+++	-	+	++	+++		
对照组	50	24	8	12	6	26 (52.0)	22	8	14	6	28 (56.0)
化疗组	40	29	4	5	2	11 (27.5) ^a	28	3	6	3	12 (30.0) ^a
中药组	45	33	4	6	2	12 (26.7) ^a	31	4	7	3	14 (31.1) ^a
联合组	40	28	3	7	2	12 (30.0) ^a	29	3	5	3	11 (27.5) ^a

^aP <0.05, vs 对照组.

表3, 图5-6).

表3 ras cerbB₂ 基因片段在各组的阳性表达情况(mean±SD)

分组	n	ras/β-actin	cerbB ₂ /β-actin
对照组	10	1.11 ± 0.21	0.59 ± 0.11
中药组	9	0.26 ± 0.16 ^b	0.05 ± 0.01 ^a
化疗组	8	0.74 ± 0.19 ^a	0.08 ± 0.02 ^{bd}
联合组	8	0.31 ± 0.26 ^a	0.39 ± 0.11 ^d

^aP <0.05, ^bP <0.01, vs 对照组; ^dP <0.01, vs 中药组.

ras 扩增产物电泳条带(见图5).

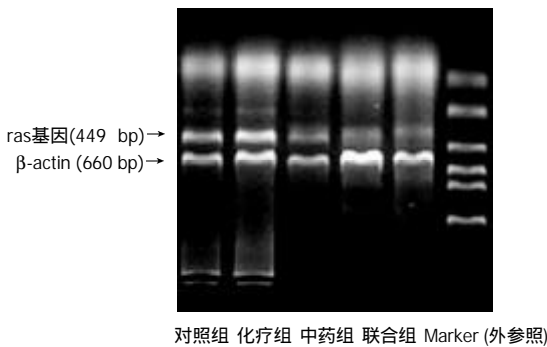


图5 鼠胃癌组织中 ras mRNA 的表达.

cerbB₂ 扩增产物电泳条带(见图6).

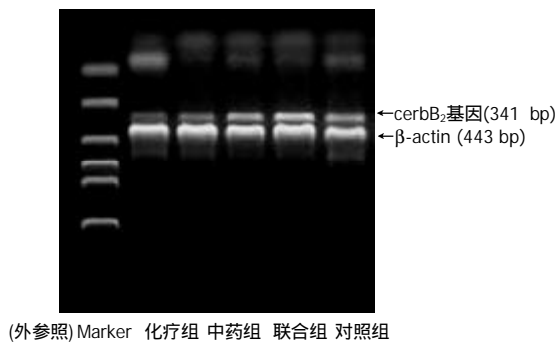


图6 鼠胃癌组织中 cerbB₂ mRNA 的表达.

2.3 VEGF 及其受体 KDR 及其 mRNA 表达 消痰散结方人胃癌 SGC - 7901 组织中血管内皮细胞生长因子 VEGF 及其受体 KDR 的表达有下调作用(表4, 图7-10).

表4 胃癌组织中 VEGF 及其 KDR 的表达(60, mean±SD)

分组	VEGF		KDR	
	阴性	阳性率(%)	阴性	阳性率(%)
对照组	9	51 (85.0)	17	43 (71.7)
化疗组	26	34 (56.7) ^b	29	31 (51.7) ^b
中药组	43	17 (28.3) ^{bd}	46	14 (23.3) ^{bd}
联合组	46	14 (23.3) ^{bd}	48	12 (20.0) ^{bd}

^bP <0.01, vs 对照组; ^dP <0.01, vs 化疗组.

血管内皮细胞生长因子 VEGF 及其受体 KDR 在各组 mRNA 的表达(见表5, 图11-12).

表5 各组胃癌组织中 VEGF、KDR mRNA 表达的比较(与 β-actin 的比值)

分组	VEGF121	VEGF165	KDR
对照组	0.615 ± 0.002	0.673 ± 0.003	0.455 ± 0.005
化疗组	0.579 ± 0.004 ^b	0.630 ± 0.003 ^b	0.429 ± 0.004 ^b
中药组	0.450 ± 0.002 ^b	0.522 ± 0.002 ^{bd}	0.406 ± 0.003 ^{bd}
联合组	0.448 ± 0.004 ^{bd}	0.520 ± 0.003 ^{bd}	0.402 ± 0.003 ^{bd}

^bP <0.01, vs 对照组; ^dP <0.01, vs 化疗组.

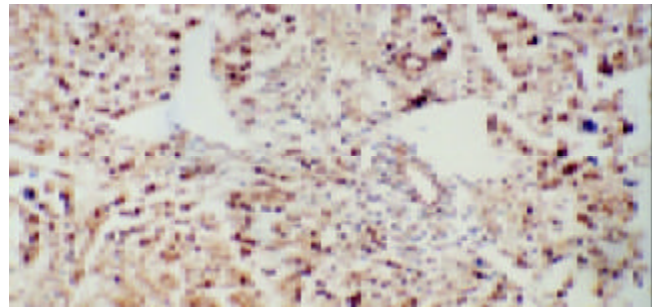


图7 对照组 VEGF 蛋白表达.

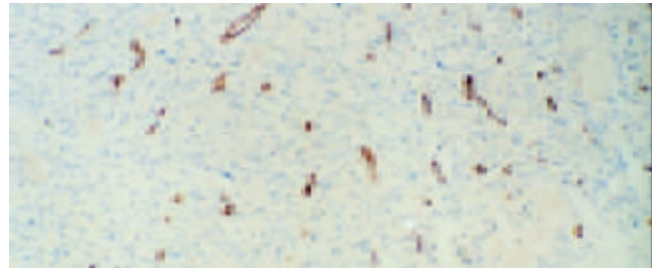


图8 中药组 VEGF 蛋白表达.

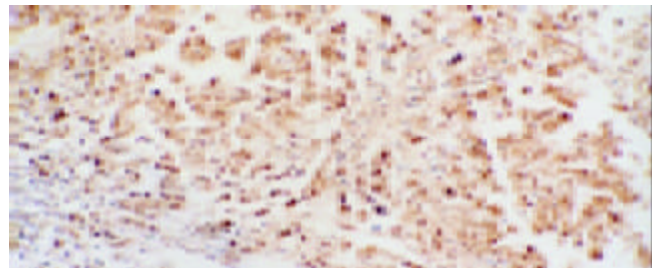


图9 对照组 KDR 蛋白的表达.



图10 中药组 KDR 蛋白的表达.

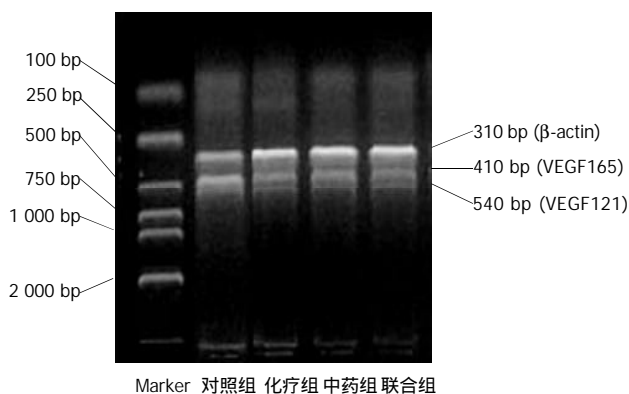


图 11 鼠胃癌组织中 VEGFmRNA 的表达。

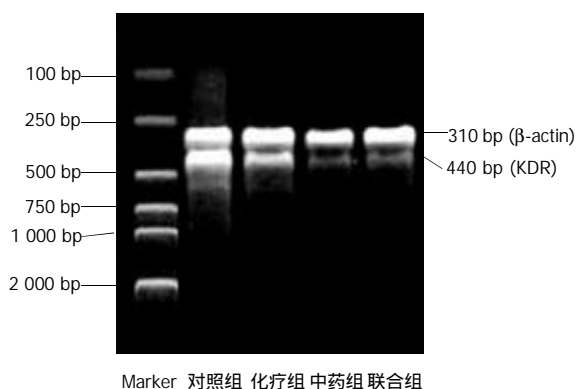


图 12 鼠胃癌组织中 KDRmRNA 的表达。

3 讨论

祖国医学胃癌主要归属于“噎膈”、“反胃”、“胃脘痛”等范畴。现代药理实验研究发现消痰中药半夏、天南星具有抗癌作用^[10-11], 消痰散结方是在消痰名方“导痰汤”的基础上化裁的, 生南星、生半夏为君药燥痰化湿, 消肿散结; 茯苓臣药, 健脾渗湿以制脾之生痰之源; 枳实、陈皮为佐药行气化湿。方中生南星、生半夏具有消肿散结作用, 但南星、半夏力量尚嫌不足, 因为痰浊所致的肿瘤可上达巅顶, 下至涌泉, 流窜脏腑经络, 尚缺乏穿透络脉、化痰开结之力, 故消痰散结方还应用了全蝎、蜈蚣、川贝、白芥子、鸡内金等, 《玉楸药解》说全蝎能“穿筋透骨、逐湿除风”, 具有以毒攻毒, 解毒散结, 消肿止痛的功效。《医学衷中参西录》则认为蜈蚣走窜之力最速, 内而脏腑, 外而经络, 凡气血凝聚之处皆能开之, 性微毒, 而专善解毒, 凡一切疮疡诸能消之。全蝎、蜈蚣常相须配伍治疗癭瘤肿块。消痰散结方以生南星、生半夏燥湿化痰为君药, 伍以全蝎、蜈蚣通络消痰, 解毒散结以加强抑瘤作用也为君药。再以利气豁痰的白芥子协助祛除阻于经络之痰湿, 川贝清热化痰, 托毒散结, 茯苓健脾渗湿, 三药共为臣药起协同增效作用。《本草再新》言鸡内金能“化痰、理气、利湿”, 在方中既能化痰, 又能健脾助运, 助药、食吸收, 与枳实、陈皮行气利湿共为佐药, 甘草为使药调和诸药, 起到消痰散结, 抗肿瘤转移的作用。

在胃大弯血管分布稠密处用空针头划破浆肌层, 用无齿镊将破损处向内推压, 使局部胃壁形成凹窝, 植入 1 块直径约 1mm 的瘤组织块于凹内, 用 OB 生物胶 1-2 滴粘贴, 迅速凝固后即可关腹^[12-14]。本实验发现给裸鼠作了上述处理后, 约 3-4 wk 左右, 模型鼠上腹可触及 0.1-0.4 cm 结节肿块, 8-10 wk 时肿块明显增大, 局部包块透壁可见, 直径约 1.0-1.9 cm 大小, 表面呈结节状, 质地较硬。发现裸鼠胃原位成瘤率 100%, 组织病理学检查发现, 多数荷瘤鼠出现肝、胰腺等远处脏器转移, 部分出现血性腹水。证明胃癌转移模型建立成功。关于 VEGF 与胃癌浸润、转移及预后的关系, 文献^[15-27]报道较多。c-erbB2 基因增生和/或蛋白过度表达与胃癌恶性转化、胃癌发展有关^[28-34]。我们观察到, 消痰散结方具有抑制裸鼠原位移植人胃癌生长的作用, 中药组和联合组的抑瘤率分别为 72.0% 和 70.1%, 达到了较好的抑瘤效果。同时, 消痰散结方还能减少肿瘤局部浸润、淋巴结转移、重要脏器如肺、肝、脾等的转移。其作用机制的研究发现消痰散结方组胃癌组织中的 VEGF, KDR, 癌基因 cerBb2, ras 无论在蛋白水平还是 mRNA 水平都有不同程度的下调。因此, 消痰散结方抑制肿瘤生长和转移的作用机制可能是多方面的, 消痰散结方可能是通过影响肿瘤新生血管的生成, 下调 VEGF 和 KDR 的表达, 通过降低肿瘤转移相关基因 cerBb2、ras 的表达而抑制了肿瘤转移的作用。

中医理论认为消痰可以影响痰的“易行”和“易聚”, 散结则可能有利于消除结块。而本研究已发现消痰散结可以下调肿瘤转移相关因素如 VEGF, KDR, cerBb2 和 ras。然而, “痰”、“结”是如何形成肿瘤, 他们与癌基因和肿瘤血管形成之间到底存在怎样的关系, 尚有待于进一步探讨。

4 参考文献

- 王春晖, 唐承薇. 奥曲肽抑制胃癌侵袭和转移的实验研究. 中华医学杂志 2002;82:19-22
- 王东旭, 房殿春, 刘为纹. 胃黏膜肠化及异型增生和胃癌组织中多基因异常. 世界华人消化杂志 2000;8:855-859
- 房静远. 胃癌发生中后生修饰的异常. 世界华人消化杂志 2002;10:749-752
- 吴云林, 陈颖. 早期胃癌的临床筛选研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1372-1375
- 刘占奎, 张超. TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11:1064-1067
- 沈波, 朱金水. 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11:1425-1428
- 李海霞, 沈志祥, 谭诗云. 胃癌侵袭转移及预后的标志物. 世界华人消化杂志 2002;10:80-82
- 黄海力, 吴本伊, 尤经纬, 申明识. 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系. 世界华人消化杂志 2003;11:1297-1301
- 熊训斌. 运用肿瘤发病及转归多元律对 2 例胃癌患者选择治疗方法与疗效观察. 世界华人消化杂志 2002;10:1113-1114
- 王锐, 倪京满, 马蓉. 中药半夏挥发油成分的研究. 中国药学杂志 1995;30:457
- 赵付之, 匡建民, 钟华. 生半夏生胆南星为主治疗食管癌. 山东中医杂志 1999;18:546-547
- Illert B, Otto C, Thiede A, Timmermann W. Detection of disseminated tumor cells in nude mice with human gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:549-554

- 13 Illert B, Otto C, Braendlein S, Thiede A, Timmermann W. Optimization of a metastasizing human gastric cancer model in nude mice. *Microsurgery* 2003;23:508-512
- 14 Cui JH, Krueger U, Henne-Bruns D, Kremer B, Kalthoff H. Orthotopic transplantation model of human gastrointestinal cancer and detection of micrometastases. *World J Gastroenterol* 2001;7:381-386
- 15 Takahashi A, Kono K, Ichihara F, Sugai H, Fujii H, Matsumoto Y. Vascular endothelial growth factor inhibits maturation of dendritic cells induced by lipopolysaccharide, but not by proinflammatory cytokines. *Cancer Immunol Immunother* 2003 10 [Epub ahead of print]
- 16 Kitadai Y, Sasaki A, Ito M, Tanaka S, Oue N, Yasui W, Aihara M, Imagawa K, Haruma K, Chayama K. *Helicobacter pylori* infection influences expression of genes related to angiogenesis and invasion in human gastric carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:809-814
- 17 Du JR, Jiang Y, Zhang YM, Fu H. Vascular endothelial growth factor and microvascular density in esophageal and gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2003;9:1604-1606
- 18 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
- 19 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
- 20 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
- 21 Kabashima A, Maehara Y, Kakeji Y, Sugimachi K. Overexpression of vascular endothelial growth factor C is related to lymphogenous metastasis in early gastric carcinoma. *Oncology* 2001;60:146-150
- 22 Kim YB, Han JY, Kim TS, Kim PS, Chu YC. Overexpression of c-H-ras p21 is correlated with vascular endothelial growth factor expression and neovascularization in advanced gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1393-1399
- 23 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
- 24 Ren J, Dong L, Xu CB, Pan BR. The role of KDR in the interactions between human gastric carcinoma cell and vascular endothelial cell. *World J Gastroenterol* 2002;8:596-601
- 25 张瑞芳, 蔡永葆, 黄伟良, 朱玉芳, 曾艳, 萧东, 袁胜涛, 丁健. 胃腺癌的血管内皮细胞生长因子和 KDR 受体的表达及其临床意义. *癌症* 2001;20:61-64
- 26 Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Zbar A, Baibas N, Polychronidis A, Simopoulos C, Karatzas G. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor levels in patients with colorectal cancer and the effect of tumor surgery. *Surgery* 2002;131:548-555
- 27 刘东屏, 王炳元, 姜若兰. 胃癌组织内血管内皮生长因子及其受体 Flt、KDR mRNA 的表达. *中华消化杂志* 2000;20:252-254
- 28 Abraham SC, Park SJ, Lee JH, Mugartegui L, Wu TT. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Mod Pathol* 2003;16:786-795
- 29 Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002;47:107-113
- 30 Sowa M, Nakata B. Genome analyses for precancerous lesions in the gastrointestinal tract. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27:335-340
- 31 Kuraoka K, Matsumura S, Hamai Y, Nakachi K, Imai K, Matsusaki K, Oue N, Ito R, Nakayama H, Yasui W. A single nucleotide polymorphism in the transmembrane domain coding region of HER-2 is associated with development and malignant phenotype of gastric cancer. *Int J Cancer* 2003;107:593-596
- 32 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
- 33 Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest* 2001;19:554-568
- 34 Kono K, Naganuma H, Sekikawa T, Amemiya H, Takahashi A, Iizuka H, Matsumoto Y. Serum level of HER-2/neu in patients with gastric cancer: correlation with HER-2/neu overexpression in gastric carcinoma tissue. *Tumour Biol* 2000;21:139-144

World Journal of Gastroenterology 荣誉

《World Journal of Gastroenterology, WJG》是我国自然科学核心期刊及全国优秀科技期刊, 荣获第二届国家期刊奖百种重点期刊, 2001 年入选中国期刊方阵“双百”期刊. 2002-10-11 获得国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助(项目批准号: 30224801), 资助期限 2 年, 资助强度为每年 8 万元.