

血管内皮生长因子及其受体KDR在疣状胃炎及胃癌组织中的表达及意义

陈洁, 朱海杭, 徐永居, 顾湘, 朱萍

陈洁, 朱海杭, 徐永居, 顾湘, 朱萍, 江苏省扬州市苏北人民医院消化内科 江苏省扬州市 225001

陈洁, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题由陈洁与朱海杭设计; 样本采集由徐永居完成; 研究过程由陈洁、顾湘及朱萍共同操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由朱萍提供; 数据分析由陈洁完成; 本论文写作由陈洁与朱海杭完成。

通讯作者: 朱海杭, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 225001, 江苏省扬州市南通西路98号, 江苏省苏北人民医院消化内科。
zhuhaishang@medmail.com.cn

收稿日期: 2013-04-25 修回日期: 2013-06-27

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-07-28

Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor KDR in verrucose gastritis and gastric cancer

Jie Chen, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Xiang Gu, Ping Zhu

Jie Chen, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Xiang Gu, Ping Zhu, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hai-Hang Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Subei People's Hospital, 98 Nantong West Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. zhuhaishang@medmail.com.cn

Received: 2013-04-25 Revised: 2013-06-27

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-07-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between verrucose gastritis and gastric cancer.

METHODS: The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and kinase insert domain-containing receptor (KDR) in chronic superficial gastritis, verrucose gastritis and gastric cancer was detected by immunohistochemistry. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection was detected by the ¹³C breath test.

RESULTS: The rates of *H. pylori* infection in patients with verrucose gastritis and gastric cancer were both higher than that in patients with chronic superficial gastritis ($\chi^2 = 26.4, 29.697$, both $P < 0.01$), but there was no significant difference

in the rate of *H. pylori* infection between patients with verrucose gastritis and those with gastric cancer ($\chi^2 = 2.229, P > 0.05$). The positive rates of VEGF and KDR expression in verrucose gastritis and gastric cancer were significantly higher than those in chronic superficial gastritis ($\chi^2 = 20.008, 29.697; 15.428, 24.300$, all $P < 0.01$), but there were no significant differences in the positive rates of VEGF and KDR expression between verrucose gastritis and gastric cancer ($\chi^2 = 3.461, 3.793$, both $P > 0.05$). The positive rates of VEGF and KDR expression in mature verrucose gastritis were significantly higher than those in non-mature verrucose gastritis ($\chi^2 = 6.084, 10.026$, both $P < 0.05$), but there were no significant differences between matured verrucose gastritis and gastric cancer ($\chi^2 = 0.728, 0.080$, both $P > 0.05$). The positive rates of VEGF and KDR expression were significantly higher in verrucose gastritis patients with *H. pylori* infection than in those without *H. pylori* infection ($\chi^2 = 5.637, 5.398$, both $P < 0.05$), but there were no significant differences between verrucose gastritis patients with *H. pylori* infection and patients with gastric cancer ($\chi^2 = 0.839, 1.006$, both $P > 0.05$).

CONCLUSION: *H. pylori* infection is involved in the formation of verrucose gastritis. Expression of VEGF and KDR in verrucose gastritis is similar to that in gastric cancer, suggesting that both VEGF and KDR may be involved in the evolution of verrucose gastritis to gastric cancer. The observation that expression of VEGF and KDR in mature verrucose gastritis and patients with *H. pylori* infection was higher may imply that mature verrucose gastritis and *H. pylori* infection increase the risk of malignant transformation of verrucose gastritis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Vascular endothelial growth factor; Kinase insert domain-containing receptor; Verrucose gastritis; Gastric cancer

Chen J, Zhu HH, Xu YJ, Gu X, Zhu P. Expression of

■背景资料

疣状胃炎(verrucose gastritis, VG)是临床上较为常见的一种特殊类型的慢性胃炎,尽管在第十届世界胃肠病大会上, VG已被列为具有高度癌变倾向的疾病之一,但临床上确切观察到疣状胃炎转化为胃癌的病例相对较少,仅见个案报道,缺乏大规模的动态随访观察,缺乏相关基因改变的基础研究证据,其癌变诱因及分子机制尚不明确。

■同行评议者

傅春彬, 主任医师, 吉化集团公司总医院一院消化内科

■ 研发前沿

目前针对VG的研究和报道主要局限在临床治疗方面, 尽管已经有临床报道观察到其癌变的过程, 但由于缺乏大规模的随访观察及分子生物学的基础研究支持, 对于其癌变的可能并没有引起广大临床医师的重视。

vascular endothelial growth factor and its receptor KDR in verrucose gastritis and gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(21): 2031-2037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2031.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i21.2031>

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体2(kinase insert domain-containing receptor, KDR)在疣状胃炎(verrucose gastritis, VG)与胃癌中的表达的关系。

方法: 用免疫组织化学方法检测30例慢性浅表性胃炎、80例VG和30例胃癌组织中VEGF和KDR的表达; 通过 ^{13}C 呼气试验判断所有入组患者有无幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染。

结果: VG、胃癌患者的*H. pylori*感染率显著高于慢性浅表性胃炎患者($\chi^2 = 26.4$, 29.697; $P < 0.01$), 而两者之间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.229$, $P > 0.05$)。VG和胃癌组织中VEGF和KDR的表达与慢性浅表性胃炎组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 20.008$, 29.697; 15.428, 24.300, $P < 0.01$); VEGF和KDR在疣状胃炎及胃癌组织中的表达差异无统计学意义($\chi^2 = 3.461$, 3.793; $P > 0.05$); 成熟型的疣状胃炎组织中VEGF和KDR的表达与非成熟型的疣状胃炎比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.084$, 10.026; $P < 0.05$), 而与胃癌组织比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.728$, 0.080; $P > 0.05$); *H. pylori* + 的疣状胃炎组织中VEGF和KDR的表达与*H. pylori* - 的疣状胃炎组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.637$, 5.398; $P < 0.05$), 而与胃癌组织比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.839$, 1.006; $P > 0.05$)。

结论: *H. pylori*参与了VG的形成过程。VEGF和KDR在疣状胃炎中的表达与在胃癌中的表达相似, 提示VG与胃癌之间可能存在相关性, VEGF和KDR可能参与了疣状胃炎癌变的过程。VEGF和KDR在成熟型和*H. pylori* + 的疣状胃炎中的高表达提示成熟型的VG和*H. pylori*感染可能存在增加VG癌变的风险。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 血管内皮生长因子; 血管内皮生长因子受体; 疣状胃炎; 胃癌

核心提示: 疣状胃炎(verrucose gastritis, VG)是胃癌的癌前病变之一, 具有癌变的潜能。成熟型的

VG更易癌变。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染是形成疣状胃炎的重要因素之一, 并且可能是诱发其癌变的诱因之一。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)和血管内皮生长因子受体2(kinase insert domain-containing receptor)的异常表达, 新生血管的异常增生可能是其癌变的分子机制之一。

陈洁, 朱海杭, 徐永居, 顾湘, 朱萍. 血管内皮生长因子及其受体KDR在疣状胃炎及胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(21): 2031-2037 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2031.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i21.2031>

0 引言

疣状胃炎(verrucose gastritis, VG)又称痘疹状胃炎(varioliform gastritis)、慢性糜烂性胃炎(chronic erosive gastritis), 是胃炎的一种特殊类型, 内镜下分为成熟型和未成熟型两型。尽管在第十届世界胃肠病大会上, VG已被列为具有高度癌变倾向的疾病之一^[1], 但临床上确切观察到疣状胃炎转化为胃癌的病例相对较少, 缺乏相关基因改变的基础研究证据, 其癌变的诱因及分子机制尚不明确, 未能引起广大临床医师的重视。本实验通过研究血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体2(kinase insert domain-containing receptor, KDR)在疣状胃炎和胃癌组织中的表达, 探讨疣状胃炎和胃癌的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-01/2012-03我院内镜中心收集的慢性浅表性胃炎标本30例, 成熟型和未成熟型疣状胃炎标本各40例, 胃癌组织标本30例。所有病例均为首次发现, 未经过质子泵抑制剂及抗幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗。主要试剂为即用型血管内皮生长因子兔抗人多克隆抗体, 购自福建迈新生物技术开发有限公司; KDR兔抗人多克隆抗体, 购自武汉博士德生物工程有限公司; 即用型快速免疫组织化学MaxVision™试剂盒(兔)和DAB显色试剂盒均购自福建迈新生物技术开发有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验: 所有入组患者行 ^{13}C 呼气试验, 所有标本均经过4%甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 免疫组织化学法采用EliVision法。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。DAB显色, 苏木

表 1 比较3组不同组织中*H. pylori*的表达

分组	n	<i>H. pylori</i>		χ^2	P值
		+	-		
慢性浅表性胃炎组	30	3	27	26.4	0.000
疣状胃炎组	80	52 ^b	28 ^b	2.229	0.129
胃癌组	30	24 ^b	6 ^b	29.697	0.000

^b*P*<0.01 vs 慢性浅表性胃炎组. *H. pylori*: 幽门螺杆菌.

表 2 比较3组不同组织中VEGF和KDR的表达

分组	n	VEGF		P值	KDR		P值
		+	-		+	-	
慢性浅表性胃炎	30	2	28	0.000	1	29	0.000
疣状胃炎	80	43 ^b	37 ^b	0.063	34 ^d	46 ^d	0.051
胃癌	30	22 ^b	8 ^b	0.000	19 ^d	11 ^d	0.000

^b*P*<0.01, ^d*P*<0.01 vs 慢性浅表性胃炎组. VEGF: 血管内皮生长因子; KDR: 血管内皮生长因子受体2.

精复染, PBS代替一抗做阴性对照.

1.2.2 结果判定: (1)*H. pylori*的诊断, 通常以30 min时样品中所测¹³C-CO₂的 $\delta\%$ 减去零时的呼气样品的 $\delta\%$ 值的差表示, 即检测值 = $\delta\%(30 \text{ min}) - \delta\%(0 \text{ min})$. 阳性判断值 $\geq 4.0 \pm 0.4$ 时, 可判定受试者为*H. pylori*+; (2)VEGF和KDR均表达于均表达于血管内皮细胞和腺上皮细胞的胞浆中和细胞膜上. 免疫组织化学染色结果判定采用Remmele和Stegner提出的免疫反应积分(immune response scores, IRS)打分法, 是染色强度(staining intensity, SI)和阳性细胞百分比(percentage of positive cells, PP)的乘积, 即 $IRS = SI \times PP$. SI可分为4级, 即0级为未见阳性细胞, 1级为弱阳性, 2级为中等阳性, 3级为强阳性. PP可分为5级, 即0级为阴性, 1级 $\leq 10\%$, 2级11%-50%; 3级51%-80%, 4级 $>80\%$. 当SI与PP的乘积 >3 分才算免疫反应(+)^[2].

统计学处理 采用一般描述性统计分析、 χ^2 检验、Spearman等级相关性分析. 数据库构建及数据分析均在SPSS17.0统计软件包上实现, 检验标准为*P*<0.05有统计学意义.

2 结果

慢性浅表性胃炎、疣状胃炎、胃癌患者*H. pylori*感染率分别为10%、65%、80%, 比例依次增

表 3 比较不同类型疣状胃炎之间VEGF和KDR的表达及与胃癌的关系

	n	VEGF		P值	KDR		P值
		+	-		+	-	
疣状胃炎组							
未成熟型	40	16 ^b	24 ^b	0.014	10 ^d	30 ^d	0.002
成熟型	40	27	13		24	16	
<i>H. pylori</i> -	28	10 ^b	18 ^b	0.018	7 ^d	21 ^d	0.020
<i>H. pylori</i> +	52	33	19		27	25	
胃癌组	30	22	8	^b <i>P</i> <0.01	19	11	^d <i>P</i> <0.01

^b*P*<0.01, ^d*P*<0.01 vs 胃癌组. VEGF: 血管内皮生长因子; KDR: 血管内皮生长因子受体2.

高. 疣状胃炎患者的*H. pylori*感染率与慢性浅表性胃炎患者比较有显著差异(*P*<0.01), 与胃癌患者相比无明显差异(*P*>0.05)(表1).

疣状胃炎组及胃癌组VEGF和KDR的表达阳性率与慢性浅表性胃炎组比较差异有统计学意义(*P*<0.01); 疣状胃炎组和胃癌组VEGF和KDR的表达阳性率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2).

未成熟型疣状胃炎中VEGF和KDR的表达阳性率与成熟型疣状胃炎及胃癌组比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 而成熟型疣状胃炎中VEGF和KDR的表达阳性率与胃癌组比较差异无统计学意义(*P*>0.05), 未成熟型疣状胃炎中VEGF和KDR的表达阳性率与胃癌组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)(表3).

H. pylori-疣状胃炎中VEGF和KDR的表达阳性率与*H. pylori*+疣状胃炎及胃癌组比较差异有统计学意义(*P*<0.05), 而*H. pylori*+疣状胃炎中VEGF和KDR的表达阳性率与胃癌组比较差异无统计学意义(*P*>0.05), *H. pylori*-疣状胃炎中VEGF和KDR的表达阳性率与胃癌组比较差异有统计学意义(*P*<0.05). 疣状胃炎中*H. pylori*的感染与VEGF的表达呈正相关($r = 0.265, P < 0.05$), 与KDR的表达呈正相关($r = 0.26, P < 0.05$)(表3).

VEGF和KDR主要表达于腺上皮细胞及血管内皮细胞的胞浆及细胞膜中. VEGF分别在慢性浅表性胃炎、未成熟型疣状胃炎、成熟型疣状胃炎、胃癌中的表达阳性率依次为: 6.7%、40%、67.5%、73.3%, 比例依次增高(图1); KDR分别在慢性浅表性胃炎、未成熟型疣状胃炎、成熟型疣状胃炎、胃癌中的表达阳性率依次为: 3.33%、42.5%、60%、63.3%, 比例依次增高(图2).

■创新盘点

本实验通过研究幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染以及VEGF和KDR在VG和胃癌组织中的表达, 对照慢性浅表性胃炎比较, 探讨VG、胃癌之间的关系及其可能存在的癌变的分子机制, 为将来VG的研究提供方向, 为VG及胃癌的预防与治疗提供更多的依据.

■应用要点

本文旨在加强临床医生对疣状胃炎治疗时抗*H. pylori*治疗的意识, 加强动态内镜随访观察.

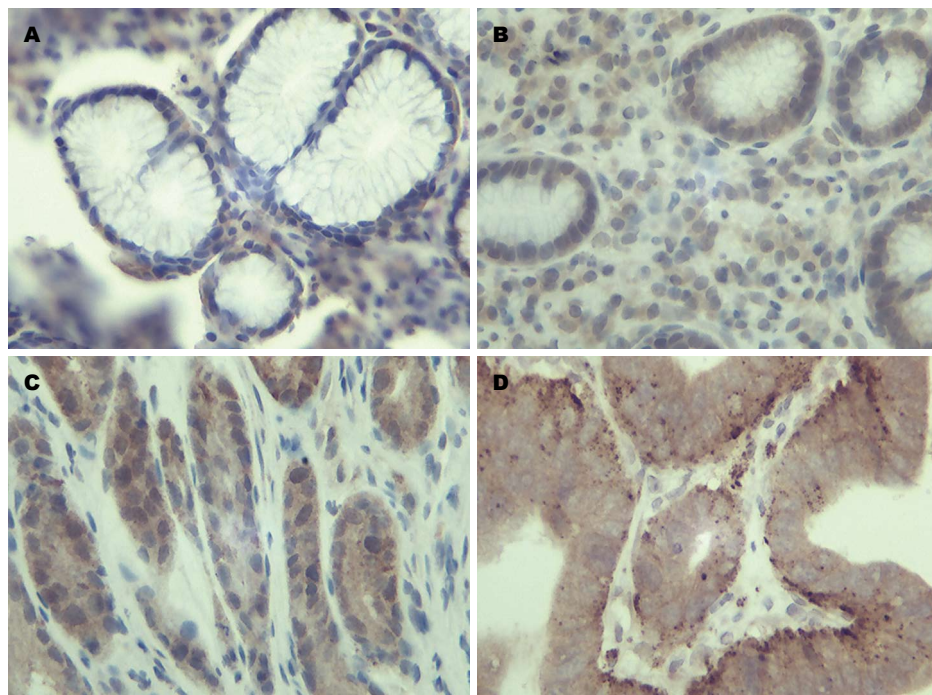


图1 VEGF的表达($\times 400$). A: 慢性浅表性胃炎; B: 未成熟型疣状胃炎; C: 成熟型疣状胃炎; D: 胃癌. VEGF: 血管内皮生长因子.

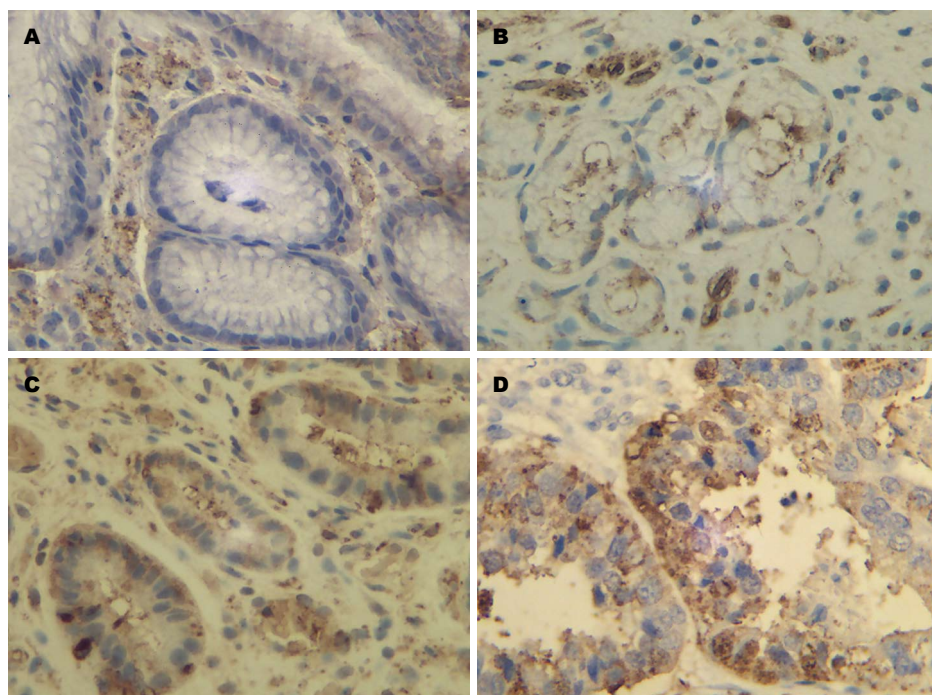


图2 KDR的表达($\times 400$). A: 慢性浅表性胃炎; B: 未成熟型疣状胃炎; C: 成熟型疣状胃炎; D: 胃癌. KDR: 血管内皮生长因子受体2.

3 讨论

胃癌的形成和发展是多病因、多基因作用的结果, 过程复杂, 至今未能完全明了. 早在1994年世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)已经将*H. pylori*感染作为胃癌的I类致病因

子, 很多研究已经证明其*H. pylori*感染与胃癌的发生密切相关^[3-7]. 随着对疣状胃炎关注的增加, 陆续出现针对VG和*H. pylori*关系的报道. 如周殿元等^[8]报道VG患者的*H. pylori*感染率为51.7%-92.5%, 说明疣状胃炎多数伴有*H. pylori*感染. 白歌等^[9]观察到大部分病例经抗*H. pylori*

治疗, 临床症状消失, 说明疣状胃炎治疗效果与清除*H. pylori*呈正相关, 同时也进一步支持*H. pylori*与疣状胃炎关系密切的观点。并且李庭赞等^[10]提出疣状胃炎尤其是成熟型疣状胃炎的胃黏膜肠上皮化生的发生率及上皮内瘤变的发生率高于对照组, 说明疣状胃炎有癌变倾向。

基于以上基础, 本研究观察到疣状胃炎的*H. pylori*感染率为65%, 较慢性浅表性胃炎*H. pylori*感染显著升高, 提示与慢性浅表性胃炎相比, *H. pylori*感染在疣状胃炎的形成过程中起重要作用, 是其发病的一个重要致病因素。其机制可能是*H. pylori*在胃内定植后, 由于其具有螺旋状的体形以及多根鞭毛产生动力, 穿过胃表面黏液屏障, 定居在胃黏膜上皮细胞的表面, 通过释放一些致病因子, 使胃黏膜发生损伤、充血、水肿、局部隆起增生、点状坏死、片状糜烂等病理改变, 亦可能使胃黏膜对*H. pylori*产生免疫反应进一步引起糜烂处的黏膜腺管及腺体数增加和腺颈部延长, 从而形成周边隆起中央脐样糜烂坏死凹陷的疣状物。但其确切的机制有待进一步研究。与胃癌的*H. pylori*感染率比较无显著差异性, 得出两点推论: (1)是否能够因此推断疣状胃炎具有癌变的潜能, 是癌前的一种病理形态; (2)除了*H. pylori*感染, 尚有其他未知因素促使疣状胃炎进展为胃癌。

但作为实体瘤, 与肿瘤的血管生成关系密切是毋庸置疑的^[11]。VEGF是目前公认的最强力、最能够直接刺激血管内皮细胞产生增殖效应及促进新生血管生成的因子^[12]。其生物学效应的实现主要通过与其受体KDR结合后产生^[13]。二者结合后通过一系列的调节机制, 启动新生血管的生成, 促使血管内皮细胞大量增殖, 诱导新生血管的形成, 并且增加血管通透性, 导致肿瘤细胞逐渐生长、渗出及扩散转移^[14,15]。

VEGF又称血管通透因子, 他是内皮细胞具有显著特异性的有丝分裂源, 也是一种有效的促进新生血管形成和通透性增加的诱导因子。与受体结合后, 可增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 通过磷酸肌醇特异性的磷脂酶C途径, 使细胞内的IP3水平增高从而传导细胞内信号, 进而改变细胞形态、促进细胞进行有丝分裂、进一步构建迁移新生血管^[16]。还能增强血浆酶原活化因子的生物学活性, 从而使血浆酶原活化因子以及血浆酶原活化因子抑制因子的水平发生增长, 通过这两个因子的活化, 诱导基质胶原酶、蛋白

水解酶和组织因子在血管内皮细胞中充分表达, 从而逐步出现细胞外基质降解, 内皮细胞发生迁移和浸润, 新生血管逐渐形成^[17]。KDR是VEGF发挥其促血管生成作用的高亲和力的特异性膜受体, 具有明显的趋化性和促分裂活性。KDR主要分布在血管内皮细胞上, 起着趋化细胞分裂、诱导内皮细胞增殖和迁移的作用。并能通过阻止内皮细胞的凋亡, 维持内皮细胞的存活。VEGF/KDR对肿瘤新生血管的生成影响极为重要, 大量研究均证实这一观点^[18-23]。其在胃癌组织中的表达也得到了较多关注^[24-27], 认为VEGF及其受体KDR的异常表达在促使胃癌的形成、浸润和扩散转移的过程中起重要作用。国外研究^[28,29]甚至提出VEGF不仅能促进肿瘤的新生血管形成, 还能通过旁分泌和胃癌细胞自分泌两种途径来实现促进胃癌的形成和转移的作用。另外Boocock等^[16]还发现VEGF可以通过激活肿瘤细胞上的KDR受体, 直接促进肿瘤的生长。高岩等^[30]研究发现KDR在维持癌细胞生长过程中发挥重要作用。

本研究显示: VEGF和KDR在慢性浅表性胃炎、未成熟型疣状胃炎、成熟型疣状胃炎、胃癌中的表达阳性率比例依次增高。VEGF和KDR在慢性浅表性胃炎中已有表达, 在疣状胃炎和胃癌中表达呈现递增趋势, 说明在胃癌形成之前, 已有新生血管的形成, 随着新生血管的增加, 细胞癌变的几率越高, 癌变与血管形成有显著关系。因此血管生成可以作为判断疣状胃炎发生发展及癌变的重要因素之一。VEGF和KDR在疣状胃炎及胃癌组织中的阳性表达率差异无统计学意义($P>0.05$), 但与慢性浅表性胃炎比较差异有统计学意义($P<0.01$)。表明疣状胃炎中已经有VEGF和KDR的高表达, 具有发展为胃癌的可能。本实验还发现: VEGF及KDR在成熟型疣状胃炎中阳性表达率显著高于未成熟型疣状胃炎($P<0.05$), 而与胃癌比较差异无统计学意义($P>0.05$)。同时, 其在伴随*H. pylori*感染的疣状胃炎中阳性表达率显著高于无*H. pylori*感染的疣状胃炎($P<0.05$), 而与胃癌比较差异无统计学意义($P>0.05$)。提示成熟型疣状胃炎及伴随*H. pylori*感染的疣状胃炎可能更易转化为胃癌。*H. pylori*感染可能为疣状胃炎转变为胃癌的诱发因素。研究结果还表明, *H. pylori*的感染与VEGF及KDR表达呈明显正相关($r = 0.265, 0.26, P<0.05$), 说明在疣状胃炎的癌变过程中, 血管生成与

同行评价

本文对内镜工作者及临床医生针对VG的治疗有较好的借鉴意义。

*pylori*感染起协同作用, 共同促进疣状胃炎的发生发展及癌变, 其具体机制有待进一步研究。

总之, 通过本实验, 可以认为疣状胃炎是胃癌的癌前病变, 具有癌变的潜能。而成熟型及*H. pylori*的疣状胃炎可能更易转化为胃癌。*H. pylori*感染可能是疣状胃炎癌变的诱因之一。VEGF和KDR的高表达可能是其分子机制之一。故而在针对疣状胃炎的治疗时需要加强抗*H. pylori*治疗意识, 加强动态内镜随访观察。

4 参考文献

- 樊代明, 陈强. 第十届世界胃肠病学大会报道. 中华消化杂志 1995; 15: 171
- Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, Jonat W. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 3641-3647 [PMID: 8252480 DOI: 10.1002/1097-0142(19931215)72: 12<3641]
- Conteduca V, Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review). *Int J Oncol* 2013; 42: 5-18 [PMID: 23165522 DOI: 10.3892/ijo.2012.1701]
- Pimentel-Nunes P, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Afonso L, Lopes P, Roncon-Albuquerque R, Henrique R, Moreira-Dias L, Leite-Moreira AF, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* induces increased expression of Toll-like receptors and decreased Toll-interacting protein in gastric mucosa that persists throughout gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2013; 18: 22-32 [PMID: 23061653 DOI: 10.1111/hel.12008]
- Uehara T, Ma D, Yao Y, Lynch JP, Morales K, Ziober A, Feldman M, Ota H, Sepulveda AR. *H. pylori* infection is associated with DNA damage of Lgr5-positive epithelial stem cells in the stomach of patients with gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 140-149 [PMID: 22945475 DOI: 10.1007/s10620-012-2360-8]
- Huang LM, Cheng Y, Yu DK, Zhai K, Tan W, Lin DX. [Association between HLA-DQA1 gene copy number polymorphisms and susceptibility to gastric cancer]. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2012; 34: 269-271 [PMID: 22781038 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766]
- Ly SY, Yoo SD, Chun SK. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in preliminary stage gastric cancer cells. *Pathology* 2012; 44: 251-254 [PMID: 22186672 DOI: 10.1097/PAT.0b013e32834e3395]
- 周殿元, 张万岱, 王继德, 徐克强. 中华医学会第二届全国幽门螺杆菌专题学术研讨会纪要. 中华消化杂志 1997; 17: 286-287
- 白歌, 胡伏莲. 疣状胃炎与幽门螺杆菌的关系及其治疗的研究. 中国内镜杂志 1997; 3: 14-15, 18
- 李庭赞, 陈志坦, 朱晓蕾, 颜兆寰, 孙希芹, 周艳, 刘冬冬. 对疣状胃炎与幽门螺旋杆菌的关系及临床对策的探讨. 临床和实验医学杂志 2009; 8: 9-11, 13
- Gunningham SP, Currie MJ, Han C, Robinson BA, Scott PA, Harris AL, Fox SB. The short form of the alternatively spliced flt-4 but not its ligand vascular endothelial growth factor C is related to lymph node metastasis in human breast cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4278-4286 [PMID: 11106244]
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257 [PMID: 11001068 DOI: 10.1038/35025220]
- Zolota V, Tsamandas AC, Aroukatos P, Panagiotopoulos V, Maraziotis T, Poulos C, Scopa CD. Expression of cell cycle inhibitors p21, p27, p14 and p16 in gliomas. Correlation with classic prognostic factors and patients' outcome. *Neuropathology* 2008; 28: 35-42 [PMID: 18181833 DOI: 10.1111/j.1440-1789.2007.00844.x]
- 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 [PMID: 12854174]
- 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 [PMID: 12174363]
- Boocock CA, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, McLaren J, Barker PJ, Wright KA, Twentymen PR, Smith SK. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors flt and KDR in ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 506-516 [PMID: 7707437]
- Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78: 672-677 [PMID: 9198237]
- Hayashibara T, Yamada Y, Miyanishi T, Mori H, Joh T, Maeda T, Mori N, Maita T, Kamihira S, Tomonaga M. Vascular endothelial growth factor and cellular chemotaxis: a possible autocrine pathway in adult T-cell leukemia cell invasion. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2719-2726 [PMID: 11555584]
- von Marschall Z, Cramer T, Höcker M, Burde R, Plath T, Schirner M, Heidenreich R, Breier G, Riecken EO, Wiedenmann B, Rosewicz S. De novo expression of vascular endothelial growth factor in human pancreatic cancer: evidence for an autocrine mitogenic loop. *Gastroenterology* 2000; 119: 1358-1372 [PMID: 11054395 DOI: 10.1053/gast.2000.19578]
- de Jong JS, van Diest PJ, van der Valk P, Baak JP. Expression of growth factors, growth inhibiting factors, and their receptors in invasive breast cancer. I: An inventory in search of autocrine and paracrine loops. *J Pathol* 1998; 184: 44-52 [PMID: 9582526]
- Meister B, Grünebach F, Bautz F, Brugger W, Fink FM, Kanz L, Möhle R. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1999; 35: 445-449 [PMID: 10448297 DOI: 10.1016/S0959-8049(98)00387-6]
- Masood R, Cai J, Zheng T, Smith DL, Hinton DR, Gill PS. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an autocrine growth factor for VEGF receptor-positive human tumors. *Blood* 2001; 98: 1904-1913 [PMID: 11535528 DOI: 10.1182/blood.V98.6.1904]
- Takahama M, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, Kido A, Sakitani H, Iki K, Taniguchi S, Kitamura S, Konishi Y. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors during lung carcinogenesis by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats. *Mol Carcinog* 1999; 24: 287-293 [PMID: 10326865 DOI: 10.1002/(SICI)1098-2744(199904)24: 4<287::AID-MC6>3.0.CO;2-T]
- 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、KDRmRNA的表达. 中华消化杂志 2000; 20: 252-254
- 张频, 狄建忠, 郭明高, 汪昱. 内分泌源性血管内皮生

- 长因子表达对胃癌侵袭性的影响. 中国现代医学杂志 2006; 16: 3381-3383, 3387
- 26 Ding S, Lin S, Dong X, Yang X, Qu H, Huang S, Liu W, Zhou L, Liu D. Potential prognostic value of circulating levels of vascular endothelial growth factor-A in patients with gastric cancer. *In Vivo* 2005; 19: 793-795 [PMID: 15999551]
- 27 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 [PMID: 12439912]
- 28 Liu DP, Wang BY, Jiang RL. Expression of VEGF and its receptors Flt and KDR in gastric cancer. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2001, 2: 171-173 [DOI: 10.1046/j.1443-9573.2001.00032.x]
- 29 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 [PMID: 11511087 DOI: 10.1006/bbrc.2001.5409]
- 30 高岩, 钟志红, 刘志辉, 王欣彦, 王郡, 王敏, 张淑兰. KDR蛋白在卵巢浆液性肿瘤组织中的表达及临床意义. *肿瘤预防与治疗* 2008; 21: 365-367, 380, 493

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)