

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 6 月 18 日 第 26 卷 第 17 期 (Volume 26 Number 17)



17/2018

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议,开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.



述评

- 1015 肠道准备患者舒适度的研究进展

王霞, 朱秀琴

- 1022 七味白术散对菌群失调腹泻肠道微生态的调节作用

刘娅薇, 惠华英, 谭周进

基础研究

- 1029 溪黄草黄酮对肝癌细胞增殖, 迁移和侵袭的影响及相关机制

李晨瑜, 张喜红

临床研究

- 1036 基质金属蛋白酶-9、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白检测在原发性肝癌严重程度和预后评估中的价值分析

杨建村

- 1044 有消化道症状糖尿病患者近端胃功能与血糖的关系

张月霞, 蓝宇

- 1049 高脂血症性急性胰腺炎患者进行早期降脂治疗的临床效果

覃艳琼, 沈莹, 万鸿

- 1056 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

文献综述

- 1064 应激在肠易激综合征致病机制中的作用

王玉婷, 许文燮

研究快报

- 1071 幽门螺杆菌对于溃疡性结肠炎发生发展的临床意义

葛永芳, 管鑫, 姜相君

临床实践

- 1077 家庭亲密度和适应性对肠造口患儿心理弹性的影响

金琳华, 蒋晓燕

消 息

- 1028 《世界华人消化杂志》栏目设置
1048 《世界华人消化杂志》外文字符标准
1063 《世界华人消化杂志》正文要求
1076 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1082 《世界华人消化杂志》修回稿须知

封面故事

孙文兵, 外科学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 100043, 北京市石景山区京原路5号, 首都医科大学附属北京朝阳医院西院肝胆胰脾外科. 从事肝胆胰脾外科的临床和实验研究33年, 是北京市肝胆胰脾外科知名专家团队带头人, 北京市肝肿瘤射频消融培训基地负责人, 北京市石景山区医学重点学科负责人, 国内外首个肝血管瘤射频消融治疗专家共识负责人, 制定我国原发性肝癌消融治疗规范指南的专家组成员, 四项国家自然科学基金等多项课题的负责人. 发表SCI论文36篇, 国内期刊论文256余篇, 获全军科技进步二等奖和全军医疗成果二等奖各一项, 获全军科技进步三等奖一项. 2002年被解放军总后勤部评为科技新星, 2009年被评为首批北京市卫生系统高层次技术人才, 2016年获北京市二级教授和“名医”称号.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-06-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 26 Number 17 June 18, 2018

EDITORIAL

- 1015 Research progress on patient comfort during bowel preparation

Wang X, Zhu XQ

- 1022 Regulatory effect of Qiwei Baizhu powder on intestinal microecology in patients with dysbacteria associated diarrhea

Liu YW, Hui HY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 1029 Effects of flavonoids from
- Rabdosia serra*
- (Maxim.) Hara on proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells

Li CY, Zhang XH

CLINICAL RESEARCH

- 1036 Value of matrix metalloproteinase-9 and secreted protein acidic and rich in cysteine in evaluation of severity and prognosis of primary liver cancer

Yang JC

- 1044 Relationship between proximal gastric function and blood glucose in diabetic patients with and without gastrointestinal symptoms

Zhang YX, Lan Y

- 1049 Clinical effects of early lipid-lowering therapy in patients with hyperlipidemic acute pancreatitis

Qin YQ, Shen Y, Wan H

- 1056 Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF-
- κ
- B p65 expression in colorectal adenocarcinoma

Wu AD, Wan LP, Qin YQ

REVIEW

- 1064 Role of stress in pathophysiology of irritable bowel syndrome

Wang YT, Xu WX

RAPID COMMUNICATION

- 1071 Clinical significance of
- Helicobacter pylori*
- in the growth of ulcerative colitis

Ge YF, Guan X, Jiang XJ

CLINICAL PRACTICE

- 1077 Influence of family intimacy and adaptability on mental elasticity of children with intestinal stoma

Jin LH, Jiang XY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 17 June 18, 2018

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wen-Bing Sun, Professor, Chief Physician, Director, Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Splenic Surgery, Affiliated Chaoyang Hospital of Capital Medical University, 5 Jingyuan Avenue, Shijingshan District, Beijing 100043, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 18, 2018

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼

吴安定, 万里鹏, 湖北黄冈市中心医院 湖北省黄冈市 4380002

覃艳琼, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院 湖北省武汉市 430077

吴安定, 副主任医师, 研究专业为普外科.

作者贡献分布: 此课题研究过程由吴安定、万里鹏及覃艳琼操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由覃艳琼提供; 数据分析由吴安定、万里鹏及覃艳琼完成; 本论文写作由吴安定与覃艳琼完成.

通讯作者: 覃艳琼, 主治医师, 湖北省武汉市洪山区沿湖大道39号, 华中科技大学同济医学院附属梨园医院. pd81538@163.com

收稿日期: 2018-04-12

修回日期: 2018-05-02

接受日期: 2018-05-09

在线出版日期: 2018-06-18

Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma

An-Ding Wu, Li-Peng Wan, Yan-Qiong Qin

An-Ding Wu, Li-Peng Wan, Hubei Huanggang Central Hospital, Huanggang 4380002, Hubei Province, China

Yan-Qiong Qin, Liyuan Hospital of Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College, Wuhan 430077, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Qiong Qin, Attending Physician, Liyuan Hospital of Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College, 39 Yanhu Avenue, Hongshan District, Wuhan 430077, Hubei Province, China. pd81538@163.com

Received: 2018-04-12

Revised: 2018-05-02

Accepted: 2018-05-09

Published online: 2018-06-18

Abstract

AIM

To investigate the expression of cysteine rich 61 (Cyr61) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 in colorectal adenocarcinoma, and to explore their relationship with clinicopathologic parameters and prognosis.

METHODS

Ninety-two cases of colorectal adenocarcinoma treated at Hubei Huanggang Central Hospital from May 2010 to December 2012 were collected. Immunohistochemistry and Western blot were used to detect the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 in colorectal cancer and tumor adjacent tissues. The correlation between the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 and clinicopathological features and prognosis of colorectal adenocarcinoma was analyzed.

RESULTS

Both immunohistochemical staining and Western blot showed that the expression of Cyr61 and NF- κ B p65 proteins in colorectal cancer tissues was significantly higher than that in tumor adjacent tissues ($t = 24.866$, $P < 0.001$; $t = 45.508$, $P < 0.001$). The expression of Cyr61 and NF- κ B p65 in colorectal cancer tissue was significantly correlated ($\chi^2 = 14.087$, $P < 0.001$). The expression of Cyr61 in colorectal cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, depth of invasion, vascular invasion, and TNM stage ($P < 0.05$). The expression of NF- κ B p65 in colorectal cancer tissues was significantly correlated with tumor diameter, lymph node metastasis, and TNM stage ($P < 0.05$). The 5-year overall survival rates of patients with high expression of Cyr61 or NF- κ B p65 were 41.30% and 45.65%, respectively, which were significantly lower

than those of patients with low expression of Cyr61 or NF- κ B p65 (76.09% and 71.74%, respectively; HR = 0.341, 95%CI: 0.179-0.649, P = 0.001; HR = 0.465, 95%CI: 0.245-0.881, P = 0.019).

CONCLUSION

Cyr61 and NF- κ B p65 proteins are highly expressed in colorectal cancer tissues, and high expression of Cyr61 and NF- κ B p65 proteins is significantly associated with clinicopathologic parameters and prognosis in patients with colorectal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cysteine rich 61; Colorectal adenocarcinoma; Nuclear factor- κ B; Survival rate; Immunohistochemistry

Wu AD, Wan LP, Qin YQ. Clinicopathologic significance of Cyr61 and NF- κ B p65 expression in colorectal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(17): 1056-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1056>

摘要

目的

探讨结直肠腺癌组织中富含半胱氨酸61(Cysteine rich 61, Cyr61)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65的表达情况, 及其与临床病理参数和患者预后的相关性。

方法

收集2011-05/2016-09期间在湖北黄冈市中心医院治疗的结直肠腺癌患者92例, 免疫组织化学法和western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达情况, 并分析肿瘤组织中Cyr61和NF- κ B p65表达与临床病理特征和预后的相关性。

结果

免疫组织化学染色和western blot结果均显示结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达显著高于癌旁组织(t = 24.866, P < 0.001; t = 45.508, P < 0.001)。结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达显著相关(χ^2 = 14.087, P < 0.001)。而且结直肠腺癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关(P < 0.05)。结直肠腺癌组织NF- κ B p65表达与肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关(P < 0.05)。而且Cyr61和NF- κ B p65高表达患者的5年总体生存率41.30%、45.65%显著低于Cyr61和NF- κ B p65低表达患者的5年总体生存率76.09%、71.74%(HR = 0.341, 95%CI: 0.179-0.649, P = 0.001; HR = 0.465, 95%CI: 0.245-0.881, P = 0.019)。

结论

Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠腺癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠腺癌患者的临床病理参数和预后显著相关, 可能为结直肠腺癌患者的诊断和治疗提供新的指标。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 富含半胱氨酸61; 结直肠腺癌; 核因子 κ B; 生存率; 免疫组织化学

核心提要: Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠腺癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠腺癌患者的临床病理参数和预后显著相关, 可能为结直肠腺癌患者的诊断和治疗提供新的标志物。

吴安定, 万里鹏, 覃艳琼. 结直肠腺癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的表达及其临床病理意义. *世界华人消化杂志* 2018; 26(17): 1056-1063 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i17/1056.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i17.1056>

0 引言

近年来, 消化道肿瘤结直肠腺癌的发病率逐渐升高, 故临床工作者对参与结直肠腺癌进展的因素也越来越关注^[1,2]。主要表达于细胞膜和细胞质中的富含半胱氨酸61(Cysteine rich 61, Cyr61)是CCN家族的成员之一, 在伤口愈合、血管生成、炎症疾病、纤维化及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移过程中发挥重要作用^[3,4]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是参与肿瘤细胞增殖、凋亡、分化的重要核转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关^[5,6]。文献报道, NF- κ B在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤组织中高表达^[7,8]。近期研究发现NF- κ B是Cyr61的下游调控基因之一, 但Cyr61能否通过调节NF- κ B介导的炎症反应参与结肠癌的进展尚缺乏研究。本研究拟采用免疫组织化学法和western blot检测结肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况, 并探讨其与结肠癌临床病理参数和预后的相关性, 以期对结直肠腺癌的诊断和治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 一般资料: 选取2011-05/2016-09间湖北黄冈市中心医院收治的结直肠腺癌患者92例。患者在行结肠癌切除手术的过程中留取肿瘤组织和癌旁组织, 所有患者术前均未接受过放化疗。本研究经医院伦理学委员会审议通过, 与患者或其家属签订知情同意书。患者的一般临床资料如下: (1)性别: 男42例, 女50例; (2)年龄:

表 1 结直肠癌组织Cyr61与NF-κB p65表达的相关性

p65	Cyr61		χ^2	P
	高表达	低表达		
高表达	32	14	14.087	<0.001
低表达	14	32		

表 2 都结直肠癌组织Cyr61表达与临床病理参数的相关性(n = 46)

病理参数	Cyr61低表达	Cyr61高表达	χ^2	P
性别				
男	20	22	0.175	0.675
女	26	24		
年龄 (岁)				
≤50	17	19	0.183	0.669
> 50	29	27		
TNM分期				
I, II	22	12	4.665	0.031
III, IV	24	34		
浸润深度				
T1, T2	26	13	7.522	0.006
T3, T4	20	33		
肿瘤直径				
≤5 cm	29	16	7.351	0.007
> 5 cm	17	30		
分化程度				
高+中分化	15	18	0.425	0.514
低+未分化	31	28		
血管侵犯				
有	17	22	1.113	0.291
无	29	24		
淋巴结转移				
有	19	26	3.729	0.053
无	27	16		

25-85岁, 平均56.73岁±6.47岁; (3)肿瘤发生部位: 左半结肠43例, 右半结肠49例; (4)肿瘤大小: 直径≤5 cm 55例, 直径>5 cm 37例; (5)病理组织学类型: 黏液癌27例, 腺癌65例; (6)分化程度: 低分化或未分化26例, 中分化32例, 高分化34例; (7)浸润深度: 未穿透浆膜层21例, 浸润至浆膜层71例; (8)淋巴结转移: 未转移65例, 转移27例. 92例结直肠癌患者采用门诊复查、电话和病历系统信息采集等多种方式对患者进行每月随访, 随访截止日期为2017-12-31.

1.1.2 试剂: NF-κB p65小鼠单克隆抗体(Santa Cruz公司); Cyr61小鼠单克隆抗体(Santa Cruz公司); 免疫组化试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司); β-actin小鼠单克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司); ECL化学发光底物(美国Thermo公司).

1.2 方法 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF-κB p65的蛋白表达: Cyr61抗体的稀释浓度为1:100, p65抗体的稀释浓度为1:200. Cyr61染色后肿瘤细胞胞质呈棕黄色判定为阳性. p65染色后肿瘤细胞核呈棕黄色判定为阳性. 400倍光学显微镜下, 对每个病理切片随机选取5个视野观察阳性细胞数目和阳性细胞显色强度. 阳性细胞数分级: 0%-1% = 0、1%-10% = 1、10%-50% = 2、50%-80% = 3、80%-100% = 4, 阳性细胞显色强度分级0(阴性)、1(弱阳性)、2(阳性)、3(强阳性), 免疫组化评分=阳性细胞数分级×阳性细胞显色强度分级. western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF-κB p65的表达: 将收集到的患者组织加入适量的蛋白裂解液, 离心后取上清液进行BCA蛋白定量. SDS,聚丙烯酰胺凝胶电泳,

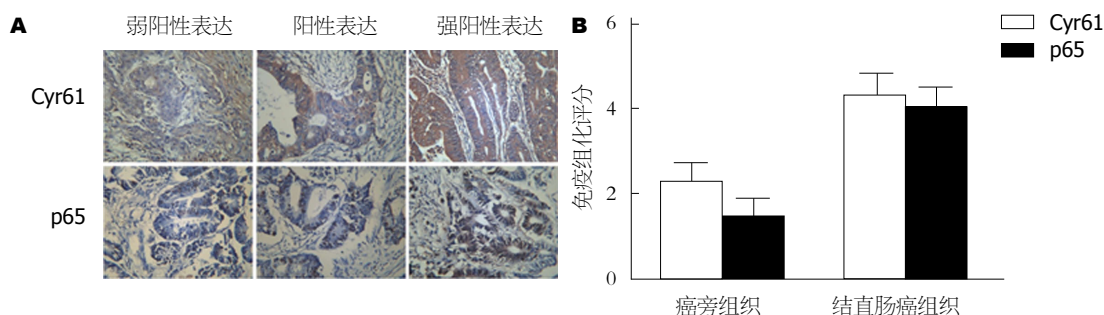


图1 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65蛋白的表达. A: 免疫组织化学法检测Cyr61和NF- κ B p65表达的典型图($\times 400$); B: 结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65的免疫组化评分.

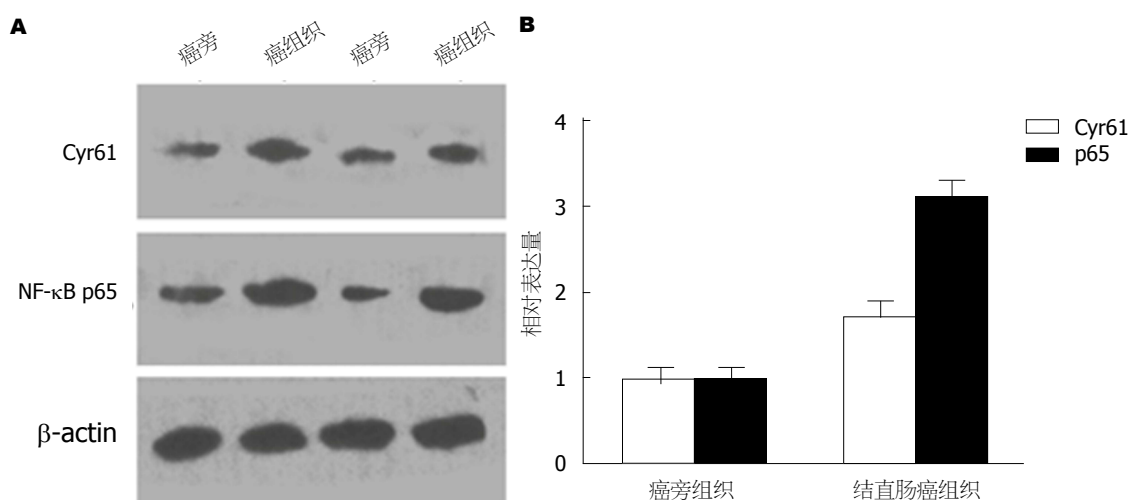


图2 Western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况. A: western blot检测Cyr61和NF- κ B p65蛋白表达的典型图; B: 结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65的半定量分析.

湿转, 封闭后, Cyr61(1:1000)、NF- κ B p65(1:1500)或内参 β -actin(1:1000)4度孵育过夜, 二抗(1:2000)室温孵育2 h, ECL化学发光液处理后, 凝胶成像系统检测目的蛋白表达水平.

统计学处理 采用SPSS 19.0进行数据分析, 结直肠癌组织和癌旁组织的Cyr61和NF- κ B p65表达的免疫组织化学评分以均数 \pm 标准差的形式表示, 组间比较采用 t 检验. 应用Kaplan-Meier法绘制总体生存曲线, 并采用Log rank检验计算风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间和 P 值. 所有检验均采用双侧假设检验, $\alpha = 0.05$, 当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学法检测结直肠癌组织和癌旁组织Cyr61和NF- κ B p65蛋白的表达情况 免疫组织化学结果显示, 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的免疫组化评分显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(图1).

2.2 western blot检测结直肠癌组织和癌旁组织中Cyr61

和NF- κ B p65的蛋白表达情况 结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达量显著高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(图2).

2.3 结直肠癌组织Cyr61与NF- κ B p65表达的相关性 结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65均高表达的有32例, 均为低表达的16例. 相关性分析结果显示结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65表达显著相关($\chi^2 = 14.087$, $P < 0.001$), 见表1.

2.4 结直肠癌组织Cyr61表达与临床病理参数的相关性 结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关($P < 0.05$)(表2).

2.5 结直肠癌组织p65表达与临床病理参数的相关性 结直肠癌组织NF- κ B p65表达与TNM分期、肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关($P < 0.05$)(表3).

2.6 结直肠癌组织Cyr61和p65表达与患者预后的关系 Cyr61和p65高表达的结肠癌患者的5年总体生存率显著低于Cyr61和p65低表达的结肠癌患者, 差异有统计

表 3 结直肠癌组织p65表达与临床病理参数的相关性(n = 46)

病理参数	p65低表达	p65高表达	χ^2	P
性别				
男	18	24	1.577	0.209
女	28	22		
年龄 (岁)				
≤50	20	24	0.697	0.404
> 50	26	22		
TNM分期				
I, II	11	21	4.792	0.028
III, IV	35	25		
浸润深度				
T1, T2	23	16	2.181	0.140
T3, T4	23	30		
肿瘤直径				
≤5 cm	30	18	6.273	0.012
> 5 cm	16	28		
分化程度				
高+中分化	17	21	0.717	0.397
低+未分化	29	25		
血管侵犯				
有	21	22	0.044	0.834
无	25	24		
淋巴结转移				
有	16	27	5.283	0.022
无	30	19		

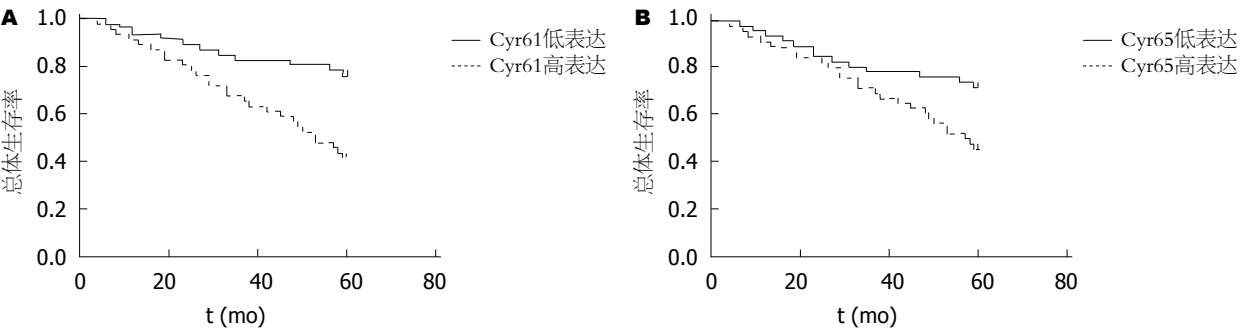


图 3 结直肠癌组织Cyr61和p65表达与患者预后的关系. A: Cyr61表达与结直肠癌患者总体生存率的关系; B: p65表达与结直肠癌患者总体生存率的关系.

学意义($P<0.05$)(图3).

3 讨论

结直肠癌是一种与炎症密切相关的恶性肿瘤, 大多数结直肠癌的发生是按照腺瘤到腺癌的过程, 发展的过程较长, 通常有多种因素的参与^[9,10]. CCN家族成员Cyr61是调节结缔组织生成、增殖、转移的重要因子^[11,12]. Cyr61在不同肿瘤组织中的表达不同, Cyr61高表达于乳腺癌、胃腺癌、卵巢癌等, 而低表达于非小细胞肺癌和平滑肌瘤^[13]. NF-κB是干扰素信号中的重要核转录因子,

通常在细胞被外界刺激后激活, 直接入核后诱导相应靶基因转录从而发挥作用^[14,15]. 研究表明, NF-κB参与肿瘤的发生、分化、凋亡等多个重要的进展过程^[16]. 而且NF-κB蛋白在肺癌、乳腺癌和肝癌等多种恶性肿瘤组织中均存在过度表达^[17]. 但Cyr61和NF-κB p65在结直肠癌组织中的表达及其与临床病理参数和预后的相关性尚未完全阐明.

文献报道, Cyr61在胃癌等多种消化系统恶性肿瘤中过表达, 可能在肿瘤的进展中起关键作用^[18,19]. 已有研究表明, Cyr61可通过调节相关信号通路介导肿瘤

增殖、迁移、侵袭和血管生成等过程. 本研究发现结直肠癌组织中Cyr61的蛋白表达水平显著高于癌旁组织, 提示Cyr61可能在结直肠癌进展中发挥重要作用. 为深入研究Cyr61蛋白表达与结直肠癌生物学特征的关系, 本研究分析了Cyr61表达与结直肠癌患者临床病理参数和预后的相关性. 结果结直肠癌组织Cyr61表达与肿瘤直径、炎性细胞浸润、浸润深度、血管侵犯和TNM分期等临床病理参数显著相关. 且Cyr61高表达的患者5年总体生存率显著低于Cyr61低表达的患者, 以上结果均表明结直肠癌组织中Cyr61的表达与肿瘤的生长和转移特性密切相关. Sanghoon Han等发现沉默结直肠癌细胞中的Cyr61基因能降低肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[20]. 而且Cyr61可与整合素受体结合促进内皮细胞的增殖黏附和血管新生, 也可通过促进VEGF等血管生成因子的表达等多种机制促进肿瘤血管生成^[13]. 故检测结直肠癌组织中Cyr61的表达有利于了解患者的肿瘤进展情况, 为结直肠癌的诊断和治疗提供有效依据.

NF- κ B是公认的炎症发展过程中的重要核转录因子之一^[21]. 肿瘤组织中NF- κ B的过度激活能调控其下游的增殖、凋亡相关基因和细胞因子表达, 促进肿瘤的进展^[22]. p65是NF- κ B在细胞中存在的主要形式之一, 参与NF- κ B调节的基因转录的起始步骤^[16,23]. 本研究结果结直肠癌组织中NF- κ B p65蛋白表达水平显著高于癌旁组织, 提示p65蛋白可能参与结直肠癌的进展. 而且分析p65表达与结直肠癌患者临床病理参数的相关性发现, 结直肠癌组织p65表达与TNM分期、炎性细胞浸润、肿瘤直径、淋巴结转移和TNM分期等临床病理参数显著相关. 此外, p65高表达的患者5年总体生存率也显著低于Cyr61和p65低表达的患者. 以上结果均表明p65蛋白在结直肠癌组织的表达与肿瘤的生长、转移等生物学特性密切相关, 可能可作为预测结直肠癌患者进展的新指标. 文献报道, 正常组织中可出现NF- κ B p65蛋白微弱的核表达, 表明NF- κ B信号是调节细胞正常生理功能和维持动态平衡的重要通路^[24]. 而当细胞受到刺激, 例如炎症和肿瘤等, 细胞内的NF- κ B通路将被过度激活, 导致细胞的异常增殖或凋亡减少^[25,26]. Miss Leyla Fouani^[27]发现NF- κ B的表达与结直肠癌的癌变过程密切相关. 本研究结果和文献报道均提示NF- κ B p65的过度激活会促进结直肠癌的进展, 可能作为判定结直肠癌患者预后的指标.

另外本研究结果显示结直肠癌组织中Cyr61与NF- κ B p65表达显著相关, 提示Cyr61可能通过调节NF- κ B介导的炎症或凋亡等信号参与结直肠癌的进展. 肿瘤细

胞中过表达Cyr61可与其配体作用后, 激活NF- κ B转录活性, 促进肿瘤细胞的增殖^[28]. 文献报道结直肠癌细胞过表达Cyr61能激活P13K/Akt信号通路, 从而增加NF- κ B的转录活性, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[29,30]. 以上均表明Cyr61与NF- κ B 信号通路调节的炎症反应、增殖及凋亡等肿瘤进展重要过程密切相关, 因此靶向Cyr61可能通过调节NF- κ B相关信号通路改善结直肠癌患者的治疗效果和预后.

总之, Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的等临床病理特征和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标.

文章亮点

实验背景

Cyr61在血管生成、炎症疾病及肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等多种病理过程中发挥重要作用. 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)是重要的核转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关. 研究发现, NF- κ B在乳腺癌、肺癌和胃癌等多种肿瘤组织中高表达, 而Cyr61在肿瘤组织中的表达情况鲜有报道. Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中的表达情况及其与临床病理特征和预后的关系受到越来越多研究者的关注.

实验动机

本研究探讨了结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达与结直肠癌临床病理参数和预后的相关性, 以期能为结直肠癌的诊断和治疗提供理论依据.

实验目标

本研究分析了结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达与结直肠癌临床病理参数和预后的相关性, 为寻找新的结直肠癌的诊断和治疗指标提供了依据.

实验方法

本研究采用免疫组织化学法和western blot检测结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65的蛋白表达情况, 并分析其与结直肠癌临床病理参数和患者5年生存率的相关性, 探讨了结直肠癌组织Cyr61和p65表达的临床意义.

实验结果

本研究结果表明Cyr61和NF- κ B p65蛋白在结直肠癌组织中高表达, 且Cyr61和NF- κ B p65蛋白高表达与结直肠癌患者的等临床病理特征和预后显著相关, 可能为结直肠癌患者的诊断和治疗提供新的指标.

实验结论

结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65蛋白的高表达与结直肠癌患者的恶性进展和预后密切相关, Cyr61和p65可能在结直肠癌的进展中发挥重要作用, 值得进一步深入研究。

展望前景

本研究的样本量偏小, 且结直肠癌组织中Cyr61和NF- κ B p65分子表达情况仍需更多实验数据支持, 建议后期对其发挥作用的机制进行更深入的研究。

4 参考文献

- 1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683-691 [PMID: 26818619 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310912]
- 2 Aleksandrova K, Jenab M, Leitzmann M, Bueno-de-Mesquita B, Kaaks R, Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Rinaldi S, Freisling H, Carayol M, Pischon T, Drogan D, Weiderpass E, Jakšzyn P, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Bouton-Ruault MC, Kühn T, Peppas E, Valanou E, La Vecchia C, Palli D, Panico S, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, May A, van Vulpén J, Benjamínsen Borch K, Oluwafemi Oyeyemi S, Quirós JR, Bonet C, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, van Guelpen B, Wennberg P, Key TJ, Khaw KT, Wareham N, Assi N, Ward HA, Aune D, Riboli E, Boeing H. Physical activity, mediating factors and risk of colon cancer: insights into adiposity and circulating biomarkers from the EPIC cohort. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1823-1835 [PMID: 29025032 DOI: 10.1093/ije/dyx174]
- 3 Wang G, Gu J, Gao Y. MicroRNA target for MACC1 and CYR61 to inhibit tumor growth in mice with colorectal cancer. *Tumour Biol* 2016; 37: 13983-13993 [PMID: 27492459 DOI: 10.1007/s13277-016-5252-2]
- 4 Wang Y, Wang M. Prognostic significance of expression of cysteine-rich 61 and cyclooxygenase-2 in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 74 [PMID: 27457107 DOI: 10.1186/s12876-016-0478-4]
- 5 Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF- κ B Pathway and Cancer Stem Cells. *Cells* 2016; 5 [PMID: 27058560 DOI: 10.3390/cells5020016]
- 6 Giampazolias E, Zunino B, Dhayade S, Bock F, Cloix C, Cao K, Roca A, Lopez J, Ichim G, Proics E, Rubio-Patiño C, Fort L, Yatim N, Woodham E, Orozco S, Taraborrelli L, Peltzer N, Lecis D, Machesky L, Walczak H, Albert ML, Milling S, Oberst A, Ricci JE, Ryan KM, Blyth K, Tait SWG. Mitochondrial permeabilization engages NF- κ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1116-1129 [PMID: 28846096 DOI: 10.1038/ncb3596]
- 7 Park MH, Hong JT. Roles of NF- κ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells* 2016; 5 [PMID: 27043634 DOI: 10.3390/cells5020015]
- 8 Kaltschmidt B, Greiner JFW, Kadhim HM, Kaltschmidt C. Subunit-Specific Role of NF- κ B in Cancer. *Biomedicines* 2018; 6: [PMID: 29673141 DOI: 10.3390/biomedicines6020044]
- 9 Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445: 111-115 [PMID: 17122771 DOI: 10.1038/nature05384]
- 10 Lombardi VRM, Carrera I, Corzo L, Cacabelos R. Role of bioactive lipofishins in prevention of inflammation and colon cancer. *Semin Cancer Biol* 2017; [PMID: 29180118 DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.012]
- 11 Song YF, Xu ZB, Zhu XJ, Tao X, Liu JL, Gao FL, Wu CL, Song B, Lin Q. Serum Cyr61 as a potential biomarker for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 519-524 [PMID: 27743169 DOI: 10.1007/s12094-016-1560-7]
- 12 Maity G, Haque I, Ghosh A, Dhar G, Gupta V, Sarkar S, Azeem I, McGregor D, Choudhary A, Campbell DR, Kambhampati S, Banerjee SK, Banerjee S. The MAZ transcription factor is a downstream target of the oncoprotein Cyr61/CCN1 and promotes pancreatic cancer cell invasion via CRAF-ERK signaling. *J Biol Chem* 2018; 293: 4334-4349 [PMID: 29414775 DOI: 10.1074/jbc.RA117.000333]
- 13 张曼曼, 王恒, 赵逵. Cyr61与结肠癌发生发展的关系. *山东医药* 2013; 53: 95-96
- 14 Pires BRB, Silva RCMC, Ferreira GM, Abdelhay E. NF- κ B: Two Sides of the Same Coin. *Genes (Basel)* 2018; 9: [PMID: 29315242 DOI: 10.3390/genes9010024]
- 15 Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2017; 18: 861-869 [PMID: 28722711 DOI: 10.1038/ni.3772]
- 16 Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 545-558 [PMID: 28580957 DOI: 10.1038/nri.2017.52]
- 17 胡向阳, 杜远立, 陈涛. 核因子- κ B受体及其配体信号通路在肿瘤中的表达及其研究进展. *癌变·畸变·突变* 2017; 29: 78-81
- 18 Wei J, Yu G, Shao G, Sun A, Chen M, Yang W, Lin Q. CYR61 (CCN1) is a metastatic biomarker of gastric cardia adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 31067-31078 [PMID: 5058739 DOI: 10.18632/oncotarget.8845]
- 19 Sun L, Huang T, Xu W, Sun J, Lv Y, Wang Y. Advanced glycation end products promote VEGF expression and thus choroidal neovascularization via Cyr61-PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep* 2017; 7: 14925-14925 [PMID: 5668426 DOI: 10.1038/s41598-017-14015-6]
- 20 Han S, Bui NT, Ho MT, Kim YM, Cho M, Shin DB. Dexamethasone Inhibits TGF- β 1-Induced Cell Migration by Regulating the ERK and AKT Pathways in Human Colon Cancer Cells Via CYR61. *Cancer Res Treat* 2016; 48: 1141-1153 [PMID: 26693911 DOI: 10.4143/crt.2015.209]
- 21 Darvishi B, Farahmand L, Eslami-S Z, Majidzadeh-A K. NF- κ B as the main node of resistance to receptor tyrosine kinase inhibitors in triple-negative breast cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317706919 [PMID: 28653902 DOI: 10.1177/1010428317706919]
- 22 Sokolova O, Naumann M. NF- κ B Signaling in Gastric Cancer. *Toxins (Basel)* 2017; 9 [PMID: 28350359 DOI: 10.3390/toxins9040119]
- 23 夏庚, 祁飞, 杨晋辉, 唐映梅, 石梦琳, 张峻崎. 核因子- κ B p65在肝细胞癌中的表达及意义. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 2342-2345
- 24 Panday A, Inda ME, Bagam P, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. Transcription Factor NF- κ B: An Update on Intervention Strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64: 463-483 [PMID: 27236331 DOI: 10.1007/s00005-016-0405-y]
- 25 Timucin AC, Basaga H. Pro-apoptotic effects of lipid oxidation products: HNE at the crossroads of NF- κ B pathway and anti-apoptotic Bcl-2. *Free Radic Biol Med* 2017; 111: 209-218 [PMID: 27840321 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.010]
- 26 Yu L, Li L, Medeiros LJ, Young KH. NF- κ B signaling pathway and its potential as a target for therapy in lymphoid neoplasms. *Blood Rev* 2017; 31: 77-92 [PMID: 27773462 DOI: 10.1016/j.blre.2016.10.001]
- 27 Fouani L, Kovacevic Z, Richardson DR. Targeting Oncogenic

- Nuclear Factor Kappa B Signaling with Redox-Active Agents for Cancer Treatment. *Antioxid Redox Signal* 2018; [PMID: 29161883 DOI: 10.1089/ars.2017.7387]
- 28 Zhang L, Ding Y, Yuan Z, Liu J, Sun J, Lei F, Wu S, Li S, Zhang D. MicroRNA-500 sustains nuclear factor- κ B activation and induces gastric cancer cell proliferation and resistance to apoptosis. *Oncotarget* 2015; 6: 2483-2495 [PMID: 25595906 DOI: 10.18632/oncotarget.2800]
- 29 Zhu X, Song Y, Wu C, Pan C, Lu P, Wang M, Zheng P, Huo R, Zhang C, Li W, Lin Y, Cao Y, Li N. Cyr61 participates in the pathogenesis of acute lymphoblastic leukemia by enhancing cellular survival via the AKT/NF- κ B signaling pathway. *Sci Rep* 2016; 6: 34018 [PMID: 27725691 DOI: 10.1038/srep34018]
- 30 Shih YL, Chou HM, Chou HC, Lu HF, Chu YL, Shang HS, Chung JG. Casticin impairs cell migration and invasion of mouse melanoma B16F10 cells via PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways. *Environ Toxicol* 2017; 32: 2097-2112 [PMID: 28444820 DOI: 10.1002/tox.22417]

编辑: 马亚娟 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ...。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

