

胃癌中iNOS与HIF-1 α 表达的相互关系及临床意义

魏房, 孙威, 柴伟, 郭琳

魏房, 孙威, 柴伟, 郭琳, 中国医科大学附属盛京医院胃肠外科 辽宁省沈阳市 110003

辽宁省自然科学基金资助项目, No. 20072109

沈阳市自然科学基金资助项目, No. 1071200-1-00

作者贡献分布: 魏房与孙威对此文所作贡献均等; 此课题由魏房、孙威、柴伟及郭琳设计; 研究过程由魏房与郭琳操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由孙威部分提供; 数据分析由柴伟与郭琳完成; 本论文写作由魏房与孙威完成。

通讯作者: 孙威, 110003, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院胃肠外科. sunw@cmu2h.com

电话: 024-83955063

收稿日期: 2008-07-03 修回日期: 2008-07-31

接受日期: 2008-08-04 在线出版日期: 2008-09-08

Relationship between hypoxia-inducible factor-1 α and inducible nitric oxide synthase expression in gastric cancer and its clinical significance

Fang Wei, Wei Sun, Wei Chai, Lin Guo

Fang Wei, Wei Sun, Wei Chai, Lin Guo, Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110003, Liaoning Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Liaoning Province, No. 20072109; and the Natural Science Foundation of Shenyang City, No. 1071200-1-00

Correspondence to: Dr. Wei Sun, Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110003, Liaoning Province, China. sunw@cmu2h.com

Received: 2008-07-03 Revised: 2008-07-31

Accepted: 2008-08-04 Published online: 2008-09-08

Abstract

AIM: To investigate the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) as well as their correlation in gastric cancer, and to explore their roles in the genesis, invasion and metastasis of gastric cancer.

METHODS: Immunohistochemical technique was used to detect the expression of iNOS and HIF-1 α in 54 cases of gastric cancer and 15 cases of normal gastric tissues. The relationships between the expression of iNOS, HIF-1 α and tumor angiogenesis, clinical pathologic features of patients were analyzed.

RESULTS: The expression levels of iNOS and

HIF-1 α in gastric cancer were significantly higher than those in the normal gastric tissues (66.67% vs 6.67%, $P < 0.05$; 74.07% vs 0%, $P < 0.01$); iNOS and HIF-1 α expression in gastric cancer were significantly associated with TNM staging, invasive depth and lymph node metastasis ($P < 0.05$ or 0.01). There was a positive correlation between iNOS and HIF-1 α expression ($r = 0.596$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Inducible NOS and HIF-1 α play very important roles in the genesis and development of gastric cancer, and they may serve as markers in the diagnosis of gastric cancer and estimation of prognosis.

Key Words: Inducible nitric oxide synthase; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Gastric cancer; Immunohistochemistry

Wei F, Sun W, Chai W, Guo L. Relationship between hypoxia-inducible factor-1 α and inducible nitric oxide synthase expression in gastric cancer and its clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(25): 2895-2899

摘要

目的: 研究诱导型一氧化氮合酶(iNOS)与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在胃癌中表达的相互关系, 探讨他们在胃癌的发生发展、浸润和转移中的作用。

方法: 2001-01/2002-03手术切除, 病理证实为腺癌的胃癌标本54例, 患者术前均未行化疗或放疗, 另取正常胃组织15例作对照。应用免疫组化SP法检测胃癌及正常胃组织中iNOS和HIF-1 α 的表达, 光镜下观察iNOS及HIF-1 α 蛋白表达, 分析iNOS与HIF-1 α 的表达关系及临床意义。

结果: 胃癌中iNOS和HIF-1 α 的表达明显高于正常胃组织(66.67% vs 6.67% $P < 0.05$; 74.07% vs 0% $P < 0.01$), 其表达与胃癌TNM分期、肿瘤浸润深度和淋巴结转移显著相关($P < 0.05$ 或 0.01)。胃癌组织中iNOS与HIF-1 α 的表达呈正相关($r = 0.596$, $P < 0.05$)。

■背景资料

iNOS可在大多数肿瘤组织中高表达, 通过产生NO而增加血管的通透性, 加速肿瘤血管的形成, 促进肿瘤的生长和转移, 此外, 过多的iNOS也能抑制肿瘤细胞凋亡。转录因子HIF-1通过与靶基因上的缺氧反应元件(HRE)结合, 可诱导下游靶基因(VEGF)的转录, 从而产生一系列代偿反应, 此外, 他还可以上调多种基因的表达, 如iNOS, 最终影响肿瘤细胞的生长, VEGF和iNOS都是促进血管生成的重要因子, 而HIF-1 α 是缺氧状态下血管生成的核心调控因子。

■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院普通外科; 关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

■研究前沿

寻找一条正确的途径预测胃癌的发生发展并控制浸润与转移,已经成为迫切需要解决的问题。

结论: iNOS和HIF-1 α 在胃癌的发生发展中起重要作用,联合检测可作为判断胃癌恶性程度和预后的指标。

关键词: 缺氧诱导因子-1 α ; 诱导型一氧化氮合酶; 胃癌; 免疫组织化学

魏房, 孙威, 柴伟, 郭琳. 胃癌中iNOS与HIF-1 α 表达的相互关系及临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(25): 2895-2899
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2895.asp>

0 引言

胃癌是消化系发病率很高的恶性肿瘤之一,且发病率和死亡率呈上升趋势,肿瘤细胞生长的无限性和浸润转移是肿瘤的最重要的特征,是胃癌治疗失败导致死亡的主要原因,而肿瘤细胞生长及浸润转移受多种因子的调控^[1]. 因此寻找一条正确的途径预测胃癌的发生发展并控制浸润与转移,已经成为迫切需要解决的问题. 缺氧是实体肿瘤生长微环境的一个共同特征^[2],缺氧可触发机体产生一系列应急性保护反应,使得肿瘤细胞适应缺氧微环境. 研究表明诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)为一种诱生型酶其活性与许多肿瘤的血管生成密切相关. 有研究表明低氧上调iNOS表达, NO在内皮细胞中诱导有丝分裂,在癌细胞中诱导血管内皮生长因子的表达和肿瘤中新生血管的形成,以及肿瘤生长、转移^[3]. 研究表明缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是介导细胞对缺氧微环境进行适应性反应的关键性转录调控因子,可促进肿瘤血管的生成,在肿瘤生长、浸润和转移中起重要作用. 基础和临床研究均表明肿瘤生长依赖于血管形成,肿瘤血管形成是肿瘤生长和转移的基础. 本研究采用免疫组织化学法,检测iNOS、HIF-1 α 在胃癌中的表达,探讨他们与胃癌肿瘤生物学行为的关系及二者之间的相关性,为临床上进一步了解胃癌的生物学行为、判断预后提供帮助.

1 材料和方法

1.1 材料 2001-01/2002-03手术切除,病理证实为腺癌,临床病理及随访资料齐全的胃癌蜡块标本54例,术前均未行化疗或放疗. 其中男37例,女17例;年龄38-78岁;肿瘤的原发灶大小、深度(T)、淋巴结转移(N)由病理确定,远处转移(M)由病理学和临床确定. 其中肿瘤直径<5 cm 37例,≥5 cm 17例;肿瘤浸润深度在浆膜下者15例,浸透

浆膜者39例;组织学分型:高分化19例,中分化17例,低分化18例;局部淋巴结无转移29例,有转移25例;远隔无转移42例,有转移12例. 根据1997年国际抗癌联盟(IUCC)制定的TNM分期标准进行临床分期, I期12例, II期14例, III期16例, IV 12例. 另取正常胃组织15例作对照,男10例,女5例,年龄44-77岁,标本取自胃溃疡或十二指肠溃疡手术标本中正常的胃组织,并经病理观察证实且排除重度不典型增生. 浓缩型兔抗人iNOS抗体、兔抗人HIF-1 α mAb购于北京中山生物制品有限公司; S-P试剂盒及DAB显色试剂盒购自福州市迈新生物技术开发公司. 免疫组织化学染色所需的常规试剂:枸橼酸盐缓冲液(0.01 mol/L pH6.0)、磷酸氢二钠、氯化钠、二甲苯、乙醇、过氧化氢、苏木素等,普通实验室冰箱、切片刀、烤片机、高压锅、温育箱、湿盒恒温振荡器、Olympus BX41显微镜、显微数码相机 Olympus BX40 F4等,均由中国医科大学附属盛京医院病理科提供.

1.2 方法 常规HE染色,确定标本的组织分化程度. 采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶连接(SP)免疫组织化学方法检测iNOS和HIF-1 α 在胃癌及正常胃组织中的表达. 具体操作步骤按常规进行,其一抗工作稀释度分别为1:75和1:50. 用已知阳性的乳腺癌切片作为阳性对照, PBS缓冲液代替一抗作阴性对照.

光镜下以肿瘤细胞胞质内有棕黄色细颗粒为iNOS及HIF-1 α 蛋白表达阳性. 先于低倍镜下观察,排除肿瘤坏死出血区及边缘反应区,高倍镜下(400倍)对每张切片随机选择5个视野,每个视野计数200个细胞,共计1000个. iNOS阳性细胞数<10%为阴性(-),阳性细胞数≥10%为阳性(+). HIF-1 α 阳性细胞数<5%为阴性(-),阳性细胞数≥5%为阳性(+).

统计学处理 采用SPSS13.0软件包进行统计分析. HIF-1 α 、iNOS各指标间的相关性研究采用相关分析. 各检验方法皆以 $P<0.05$ 为差异显著标准.

2 结果

2.1 iNOS免疫组化染色结果 iNOS主要表达于胃癌细胞胞质中,呈颗粒状分布. 巨噬细胞、中性粒细胞等炎性细胞中亦有部分表达,肿瘤坏死区域和肿瘤浸润边缘表达尤为强烈. iNOS在正常胃组织中的阳性表达率为6.67%,显著低于在胃癌中的表达阳性率为66.67%, $P<0.01$. 54

例胃癌中, iNOS在不同组织学分型组中阳性表达率无显著性差异($P>0.05$), 而在无浆膜浸润组与有浆膜浸润组中阳性表达率有显著性差异($P<0.05$), 在无淋巴结转移组与有淋巴结转移组中阳性表达率亦有显著性差异($P<0.05$). iNOS与胃癌的淋巴转移、浸润深度、临床分期显著相关($P<0.05$), 随淋巴转移的产生、浸润深度、临床分期的提高而明显升高. 与患者的性别、年龄、肿瘤大小、组织学分型($P>0.05$, 表1).

2.2 HIF-1 α HIF-1 α 阳性表达的黄色颗粒或棕黄色颗粒见于细胞核及胞质中, 正常胃组织中未见HIF-1 α 的阳性达. 本组54例胃癌患者中(-)14例, (+)40例; 总阳性表达率为74.07%(40/54). HIF-1 α 在胃癌中的表达明显高于胃正常组织, 差别有显著统计学意义($P<0.01$). HIF-1 α 在胃癌TNM I、II和III、IV期的阳性表达率分别为61.5%和85.7%, 两组间比较有统计学差异($P<0.05$); 胃癌浸润深度的不同(浆膜下和浆膜外), HIF-1 α 阳性表达率也明显增加(46.7%、87.6%), 两组间比较显著性差异($P<0.01$); 淋巴结转移组的HIF-1 α 阳性表达率92%, 显著高于淋巴结未转移组58.6%($P<0.05$).

2.3 iNOS与HIF-1 α 在胃癌组织中的表达相互关系 胃癌组织中iNOS与HIF-1 α 的表达呈正相关($r=0.596$, $P<0.05$).

3 讨论

20世纪80年代, 一氧化氮(nitric oxide, NO)才被认识到是人体内的一种具有生物活性的分子. 人体内的NO有两种来源, 一种为非酶生(non-enzymstigenese)即来自于体表或摄入的无机氮的化学降解和转化. 一种为酶生型(enzymstigenese)即由NO合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化合成. 内源性NO是由NOS催化左旋-精氨酸(L-Arg)与氧分子经多步氧化还原反应产生的^[4]. NOS是催化左旋精氨酸转变为NO的关键酶. 与eNOS(内皮型)和nNOS(神经型)不同, iNOS呈诱导性表达, 当细胞接触TNF- α 、LPS等炎症因子后iNOS以Ca²⁺非依赖方式被诱导, 从而促进NO释放. NO对肿瘤的生长具有双重作用, 其促肿瘤作用主要与引起DNA损伤并抑制DNA修复酶、促进野生型P53突变、促进VEGF表达及抑制Caspase酶活性等途径有关^[5]. NO为一种双功能酶, 不仅参与机体多个系统、多种细胞的多种生理作用, 并且也参与多种疾病发生发展的病理过程. NO既有细胞保护功能又具

表1 iNOS和HIF-1 α 在胃癌中的表达与临床病理因素的关系 $n(\%)$

临床病理因素	<i>n</i>	iNOS	HIF-1 α
年龄(岁)			
≤60	41	28(68.29)	31(75.6)
>60	13	8(61.53)	9(69.2)
性别			
男	37	26(64.86)	28(75.7)
女	17	10(58.82)	12(70.6)
肿瘤大小(cm)			
≤5	37	24(64.86)	27(73.0)
>5	17	12(70.59)	13(76.5)
组织学分型			
高分化	19	14(73.68)	12(63.2)
中分化	17	10(58.82)	13(76.5)
低分化	18	12(66.67)	13(72.2)
浸润深度			
浆膜下	15	5(33.33)	7(46.7)
浆膜外	39	31(79.49) ^a	33(84.6)
淋巴结转移			
无	29	15(51.72)	17(58.6)
有	25	21(84.00) ^a	23(92.0) ^a
远隔转移			
无	42	32(76.19)	30(71.4)
有	12	4(33.33) ^a	10(83.3)
TNM分期			
I、II期	26	12(46.15)	16(61.5)
III、IV期	28	24(85.71) ^b	24(85.7)

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

有细胞毒性的双重作用, 其作用方向取决于生成的NO的量.

大量研究表明, iNOS可在大多数肿瘤组织中高表达, 通过产生NO而增加血管的通透性, 加速肿瘤血管的形成, 促进肿瘤的生长和转移, 此外, 过多的iNOS也能抑制肿瘤细胞凋亡. 目前已在多种肿瘤组织中检测到iNOS的表达明显高于正常组织, 例如在胃癌、前列腺癌、肺腺癌、结肠癌、喉癌、咽癌及口腔癌表达均是增加的. 由iNOS催化产生的高浓度的NO则可通过以下作用参与炎症的发展及肿瘤的形成: (1)产生有致癌作用的亚硝胺, 诱发DNA碱基脱氨基和基因突变. (2)过量的NO可引起膜脂质过氧化的细胞毒性作用. (3)NO在VEGF促血管内皮细胞增殖和迁移中起重要作用^[6]. 由iNOS催化合成的大量NO及其衍生物可能在致癌多阶段中起重要作用. 如NO与其代谢产物活性氧类可氧化DNA, 造成链断裂、交叉联结等多种DNA损伤; 或通

■相关报道

近期的研究指出转录因子HIF-1通过与靶基因上的缺氧反应元件(HRE)结合, 可诱导下游靶基因(VEGF)的转录, 从而产生一系列代偿反应, 此外, 他还可以上调多种基因的表达, 如iNOS, 最终影响肿瘤细胞的生长, VEGF和iNOS都是促进血管生成的重要因子, 而HIF-1 α 是缺氧状态下血管生成的核心调控因子.

应用要点

iNOS和HIF-1 α 在胃癌的发生发展中起重要作用,联合检测可作为判断胃癌恶性程度和预后的指标。

过氧化应激形成过氧化亚硝酸盐造成DNA损伤,从而引起基因突变。此外,过多的iNOS也能抑制肿瘤细胞凋亡^[7]。由于NO在体内的半衰期极短,可通过检测iNOS来间接反映NO的生成。

iNOS参与肿瘤发生发展的机制仍不十分清楚,目前认为可能与下列因素有关:细胞增殖/凋亡失衡,肿瘤新生血管形成,抑制机体对肿瘤细胞的免疫作用等。本实验结果显示:iNOS在胃癌中亦呈高表达状态,与正常胃黏膜组织相比,差异有显著性($P<0.05$),且其表达与胃癌组织学分型无关($P>0.05$),而与胃癌浸润深度、淋巴结转移及临床分期有关($P<0.05$)。结果提示,iNOS可能参与了胃黏膜癌变形成的整个过程,是胃癌发生发展转移中的危险因素之一。

缺氧诱导因子HIF-1是细胞缺氧状态下稳定表达的中心调节因子,可在转录水平调控诸多靶基因的表达,导致细胞对缺氧应激的耐受^[8]。缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是由HIF-1 α 及HIF-1 β 亚单位构成的异二聚体^[9]。每个亚单位均有氨基酸末端的bHLH-PAS结构,他是两个亚单位聚合所必需的结构^[10]。研究表明,HIF-1 α 是唯一的氧调节亚单位,他决定HIF-1的活性^[11]。在非缺氧细胞核和胞质中,可检测到HIF-1 β ,不能检测到HIF-1 α 。细胞缺氧时,HIF-1 β 从胞质转移到核,而HIF-1 α 在核中显著增加。暴露于正常氧浓度,HIF-1 β 重新出现在胞质中,而核中高水平的HIF-1 α 很快降解^[12]。因此,HIF-1 α 对缺氧更具有敏感性。研究表明HIF-1 α 在多数恶性肿瘤组织中都有表达,已有学者证实HIF-1 α 在肝癌、乳腺癌、脑肿瘤等多种肿瘤组织中表达并调节其生物学行为^[13]。在常氧条件下,88%的正常人体组织不表达HIF-1 α ,53%的恶性肿瘤组织表达HIF-1 α ,在相应的良性肿瘤中没有检测到HIF-1 α ^[14],而且HIF-1 α 表达水平与肿瘤患者的预后呈负相关^[15]。当周围环境的氧浓度下降时,HIF-1 α 表达增加,并且其表达增加表现在多个水平上,包括转录和蛋白等水平,但主要是蛋白水平的表达改变^[16]。肿瘤组织生长迅速,必然会处于缺氧状态而诱导HIF-1 α 表达,因此,癌基因的激活及抑癌基因的失活可导致瘤细胞中HIF-1 α 的表达升高及活性的增强。

本组实验中,采用免疫组化的方法对HIF-1 α 进行标志,结果证实HIF-1 α 主要表达于胞核,胞质也有表达,肿瘤坏死明显的区域和肿瘤浸润的边缘HIF-1 α 表达明显增多,周围正常组织及肿瘤间质无HIF-1 α 的表达。这表明HIF-1 α 在

肿瘤的发生、发展中具有重要作用,他不仅调节血管形成,调节众多的下游基因以维持或促进肿瘤的发展,而且他可反馈接受肿瘤生长过程中所产生的因子或缺氧环境上调表达,如此形成恶性循环促进肿瘤生长,调节肿瘤的生物特性。肿瘤细胞快速生长所造成的缺氧环境都可诱导HIF-1 α 的表达,而HIF-1 α 又可调节其下游基因表达而促进血管形成和肿瘤生长^[17]。因此,肿瘤坏死明显的区域和肿瘤浸润的边缘HIF-1 α 表达明显增多。

由近期的研究指出转录因子HIF-1通过与靶基因上的缺氧反应元件(hypoxia resp-onde element, HRE)结合,可诱导下游靶基因(VEGF)的转录,从而产生一系列代偿反应,此外,他还可以上调多种基因的表达,如iNOS,最终影响肿瘤细胞的生长,VEGF和iNOS都是促进血管生成的重要因子,而HIF-1 α 是缺氧状态下血管生成的核心调控因子^[18]。缺氧条件下,瘤细胞内许多基因的转录和表达发生变化,对缺氧作出应激反应,HIF-1 α 水平主要依赖于细胞间的氧供,决定了HIF-1的活性,他通过与靶基因特定序列DNA结合而调控他们的转录。这些基因包括血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR-1)、促红细胞生成素(EPO)、诱导型一氧化氮合酶等。研究认为在肿瘤缺氧条件下HIF-1 α 表达水平增高,诱导iNOS表达,而iNOS催化精氨酸产生的NO则诱导HIF-1 α 表达,形成正反馈环^[19]。我们的研究显示,胃癌组织中iNOS与HIF-1 α 蛋白表达之间存在显著性正相关,这提示:HIF-1 α 可能通过上调iNOS的蛋白表达促进肿瘤血管生成而促进胃癌的转移。同时iNOS催化精氨酸产生的NO也能控制HIF-1 α 的表达,同缺氧一样能增加HIF-1 α 的结合活性和HIF-1 α 蛋白的量。此外,iNOS和HIF-1 α 均可通过刺激VEGF来促进肿瘤新生血管的生成,故我们认为iNOS可能和HIF-1 α 之间存在正反馈的关系。

通过iNOS、HIF-1 α 在胃癌中相互关系的研究,我们发现在胃癌中iNOS、HIF-1 α 表达呈正相关,并且均与肿瘤的TNM分期和淋巴结转移程度有关。HIF-1 α 可能通过上调iNOS的蛋白表达水平促进肿瘤血管生成而促进胃癌的转移。胃癌组织中iNOS、HIF-1 α 表达增高可以作为胃癌浸润、转移的重要判定指标,这些可能为胃癌的早期诊断及临床判断预后提供理论依据。由此我们认为iNOS、HIF-1 α 均在胃癌的发生发展和浸润转移过程中起重要作用,但其作用途

径和形式复杂且相互关联,需要进一步研究其作用机制。

4 参考文献

- 1 吕晓君,毛晓韵,李锦毅,韩琤波,吴东瑛,张淑敏,辛彦.利用组织芯片技术研究COX-2在胃癌中的表达及其与血管生成的关系.世界华人消化杂志 2006; 14: 550-556
- 2 韩冰,徐瑞华,史艳侠,李宇红,骆卉妍,王峰,侯景辉,蔡木炎,姜文奇. HIF-1 α 在胃癌组织中的表达及其临床意义.癌症 2006; 25: 1439-1442
- 3 高举,罗春华.自身免疫性血小板减少性紫癜的发病机制及诊治进展.中国实用儿科杂志 2003; 18: 77-79
- 4 Kinoshita T, Takahashi Y, Sakashita T, Inoue H, Tanabe T, Yoshimoto T. Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by overexpression of cyclooxygenases 1 and 2 in human colon carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 120-130
- 5 刘莹,朱祖安,费素娟. COX-2 iNOS及VEGF在胃不典型增生胃癌中的表达及其意义.中国肿瘤临床 2005; 32: 428-430
- 6 吴蓉,吴小翎,江丰,吴显才. PTEN、iNOS、COX-2在胃癌中的表达及意义.现代肿瘤医学 2005; 13: 453-456
- 7 陈江,谢勇,周小江. COX-2和iNOS在大肠腺癌中的表达及意义.中国现代医学杂志 2004; 14: 1-4
- 8 Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 721-732
- 9 宗建春. HIF-1的生物学机制及在肿瘤研究中的进展.重庆医学 2004; 33: 780-783
- 10 Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1474-1480
- 11 茅文斌,邵增务. iNOS与HIF-1 α 在骨肉瘤中的表达及其与血管生成的关系.中国骨肿瘤骨病 2006; 5: 210-213
- 12 程春生,贺克俭,吴盛州,吴雪飞,张岷,林木贤,董卫国. HIF-1 α 在胃癌组织中的表达及临床意义.胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 448-450
- 13 Giatromanolaki A, Harris AL. Tumour hypoxia, hypoxia signaling pathways and hypoxia inducible factor expression in human cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 4317-4324
- 14 Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, Simons JW. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59: 5830-5835
- 15 郭克勤,于如同,高文昌. HIF-1 α 、VEGF表达与脑胶质瘤预后的相关性.徐州医学院学报 2003; 23: 228-232
- 16 孙威,赵滢,郭琳,王强. 胃癌中HIF-1 α 与Cox-2表达的相互关系及临床病理意义.现代肿瘤医学 2008; 16: 600-603
- 17 Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C947-C970
- 18 Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-684
- 19 樊利芳,夏东,江从庆,刁路明,钱群,刘志苏. HIF-1 α 和iNOS在大肠癌组织血管形成中的作用.实用癌症杂志 2004; 19: 265-267

■同行评价

本文具有科研和临床实用价值,研究设计合理,结论可信,为临床进一步了解胃癌生物学行为和判断预后提供了帮助。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang *et al*”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码.如马连生^[1]报告……,潘伯荣 *et al*^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.(常务副总编辑:张海宁 2008-09-08)