

# 免疫分子与胃癌侵袭转移的关系

刘霞, 王承党

刘霞, 王承党, 福建医科大学附属第一医院消化科, 福建医科大学消化系病研究室 福建省福州市 350005  
福建省自然科学基金资助课题, No. C9910008  
中国教育部高等学校骨干教师基金课题, No. 00A003  
通讯作者: 王承党, 350005, 福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院消化科, 福建医科大学消化系病研究室: wangcdh@sina.com  
电话: 0591-3357199-2515  
收稿日期: 2004-11-18 接受日期: 2005-05-14

## 摘要

胃癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤, 癌细胞向局部淋巴结、腹腔和远处转移是导致死亡的主要原因. 胃癌侵袭转移的机制非常复杂, 涉及到多种免疫分子的作用. 某些免疫分子在正常组织、良性病变中的表达与其在恶性肿瘤组织中的表达有很大差异. 表明这些分子在胃癌的发生、发展过程中发挥了作用. 本文就一些与胃癌侵袭、转移关系密切的免疫分子作一综述.

刘霞, 王承党. 免疫分子与胃癌侵袭转移的关系. 世界华人消化杂志 2005; 13(15):1856-1859  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1856.asp>

## 0 引言

胃癌侵袭转移的机制非常复杂, 涉及到多种黏附分子、组织金属蛋白酶及其抑制物、细胞因子和相关基因的突变<sup>[1]</sup>. 本文就一些与胃癌侵袭、转移关系密切的免疫分子作一综述.

## 1 细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM)

CAM是一类介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)间黏附作用的膜表面糖蛋白, 在肿瘤的侵袭和转移等病理过程中具有重要的作用. 据结构和功能将其分为钙黏附素、整合素、免疫球蛋白超家族、选择素和CD44家族等.

1.1 钙黏附素(cadherin, CD) CD家族包括E-CD(见于成人上皮细胞)、N-CD(见于成人神经、肌肉组织)和P-CD(主要见于胎盘和上皮组织), 其中关于E-CD与胃癌关系的研究最多. 正常胃黏膜组织中E-CD的表达阳性率为100.0%, 胃癌组织E-CD阳性率为43.5%<sup>[2]</sup>, E-CD的表达情况与胃癌组织学类型有关<sup>[3]</sup>, 其低表达与胃癌的浸润深度、远处转移、预后显著相关, 而且在转移灶(如淋巴结)的表达明显低于原发灶的表达<sup>[4]</sup>. 研究表明CD家族主要参与介导同型细胞间的黏附作用, 使肿瘤细胞间保持紧密的接触而难以脱离原发肿瘤进入周围组织和血管淋巴管. E-CD的功能维持与其相关蛋白的连接蛋白- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 密

切相关, E-CD与连接蛋白- $\alpha$ ( $\alpha$ -CA)在细胞内形成复合物, 在上皮细胞间聚集和黏附中起关键作用, 即使E-CD表达正常, 如无 $\alpha$ -CA表达, 胃癌细胞间的黏附作用也将丧失, 有利于肿瘤的扩散和转移.

1.2 CD44家族 CD44家族是一类由单一基因编码的、具有高度异质性的单链膜表面糖蛋白. 据其跨膜区是否含有可变区, 将CD44分为标准型CD44(CD44s)和变异型CD44(CD44v). CD44s分布于所有正常组织细胞, 而CD44v有组织特异性, 在肿瘤组织中的表达率比较高, 与胃癌关系比较密切的有CD44v5、CD44v6、CD44v8-10. CD44v6在正常组织中没有表达, 在胃癌组织中的阳性表达率为52.1%, 肠型胃癌的表达率高于弥漫型胃癌, 分化差的胃腺癌CD44v6阳性表达率显著增高<sup>[5]</sup>, 而且随着胃癌浸润深度的增加, CD44v6阳性率逐渐升高, 已经浸润到肌层和浆膜层的胃癌CD44v6阳性率高于局限于黏膜及黏膜下层的胃癌组织. CD44v6的高表达与淋巴结转移有显著正相关、而与患者的预后呈显著负相关<sup>[3]</sup>. 日本学者<sup>[6]</sup>研究发现血清CD44v6水平与胃癌组织中CD44v6表达水平相平行, CD44v6高的患者发生淋巴结转移和远处转移的机率较高, 预后差.

研究表明CD44v6与整合素, ECM中的配体结合使酪氨酸酸化而激活信号传导系统, 导致细胞形态、游走性改变、从而影响胃癌细胞的骨架构象和分布, 促进癌细胞与血管内皮、ECM的黏附, 促进肿瘤细胞的迁移和运动, 加速肿瘤细胞向基质侵袭; 表达CD44v6的肿瘤细胞与透明质酸盐的亲合力增加, 从而竞争性减弱与其他基质成分的亲合力, 这使肿瘤细胞沿透明质酸盐表面运动的能力大大增加; 此外, 这种CD44v6阳性的肿瘤细胞容易与转移位点的相关配体结合, 使转移到那里的肿瘤细胞能够继续生长、增殖, 最终成为大的转移灶.

1.3 整合素、免疫球蛋白超家族和选择素 整合素家族是一组细胞表面糖蛋白受体, 目前已知的整合素有22种, 整合素可与ECM中的纤维粘连蛋白、胶原蛋白等配体结合形成细胞骨架跨膜系统. 整合素与肿瘤的关系比较复杂, 特定的整合素可用于某些特定肿瘤侵袭转移的研究. 免疫球蛋白超家族是细胞表面与免疫球蛋白结构相似的跨膜糖蛋白, 包括细胞间黏附分子(ICAM-1, 2, 3)、血管细胞黏附分子(VCAM-1)、神经细胞黏附分子(NCAM)、CEA、DCC分子. 与肿瘤转移关系极为密切的是CEA、DCC. 选择素是一类以糖基为其识别配体的黏附分子, 主要为P-选择素、L-选择素、E-选择素, 在防止肿瘤的转移中起重要作用.

## 2 组织金属蛋白酶(MMPs)及其抑制物(TIMPs)

癌细胞侵袭和转移的能力与其诱导产生降解ECM和基底膜的能力密切相关,这一过程涉及大量蛋白酶及其抑制物之间的平衡关系,包括MMPs及TIMPs。MMPs几乎能降解所有ECM成分和基底膜胶原,MMPs与TIMPs之间平衡关系的丧失为肿瘤侵袭、转移提供了有利因素。MMPs有可能成为判断胃癌生物学行为的重要指标,而TIMPs有望为肿瘤治疗另辟蹊径。

**2.1 MMPs** MMPs是一类结构高度同源的内肽酶的总称,因含有金属(锌、钙)离子而得名。迄今为止发现的MMPs至少有18种,几乎能降解除多糖以外的全部细胞外基质成分,根据降解的底物不同可将MMPs分为4大类:(1)胶原酶:MMP1、MMP8、MMP13主要消化I、II、III、VII、X型胶原和蛋白多糖;(2)明胶酶(IV型胶原酶):MMP2、MMP9,又称明胶酶A、B,主要消化IV、V、VII、X型胶原和弹性纤维;(3)基质溶解素:MMP3、MMP7、MMP16、MMP11,主要作用于纤维粘连蛋白、层粘连蛋白、弹力纤维、III、IV、V、VII、IX胶原及MMP1、MMP8、MMP9;(4)膜型金属蛋白酶:MT<sub>1</sub>-MMP、MT<sub>2</sub>-MMP、MT<sub>3</sub>-MMP,主要作用于明胶、IV型胶原、MMP2。体内绝大多数细胞并不储备MMPs,当需要MMPs的信号传到细胞后才临时合成,合成的MMPs以无活性的酶原形式分泌到细胞外,随后被多种蛋白酶和非蛋白酶水解以及热处理激活,一种激活的MMPs可激活另一种MMPs,形成瀑布效应。近年研究发现MMP2、MMP7、MMP9与胃癌的侵袭、转移关系密切。

MMP2在正常胃黏膜组织中没有表达,Monig *et al*<sup>[7]</sup>研究得出浸润至肌层的胃癌MMP<sub>2</sub>阳性率为75.0%,浸润至浆膜层时阳性率为76.2%,有淋巴结转移时阳性率为88.1%,未发生转移者阳性率为41.4%;但与胃癌的病理类型似乎没有关系,肠型胃癌MMP2阳性率为63.3%,弥漫型胃癌阳性率为73.2%。MMP2在胃癌组织中的表达活性明显增高,并且与胃癌的分期、局部浸润、淋巴管穿透、淋巴结和肝转移呈正相关。通过MMP2基因多态性研究发现:不同基因型与胃癌的侵袭转移没有明显相关性<sup>[8]</sup>。MMP7的阳性率在II-IV期胃癌患者高于癌肿局限于固有层者,而且MMP7在癌巢的浸润前缘表达率尤其高<sup>[9]</sup>,MMP7阳性率高的低分化胃癌发生微转移的机率明显增高<sup>[10]</sup>,胃癌周围淋巴结MMP7阳性者发生2组或多组淋巴结转移的机率明显高于MMP7阴性者<sup>[11]</sup>。表明MMP7不但与胃癌细胞从原发灶向淋巴结转移有关,而且与淋巴结向淋巴结转移有关。MMP7可以作为胃癌侵袭转移(尤其是局部侵袭)的重要指标。弥漫型胃癌MMP9的阳性表达率明显高于肠型胃癌,提示分化差的胃癌细胞具有更强的诱导MMP9表达的能力。MMP9还参与肿瘤向外浸润、扩展的过程,其表达较强的部位往往是在癌巢的浸润边缘,有淋巴结转移者MMP9阳性率也明显增高,而且有淋巴结或远处转移组的病灶微血管密度明显高于无转移组,微血管密度增高的

部位恰好是MMP9高表达的部位,提示MMP9的表达与肿瘤血管的形成有关<sup>[12]</sup>。因此,MMP9高表达的胃癌具有更强的浸润和转移能力。

**2.2 TIMPs** TIMPs是MMPs的天然抑制物,在ECM中与MMPs之间存在着微妙的平衡关系,在细胞的增殖、凋亡、Pre-MMP2的激活、血管生成及ECM的重建过程中具有重要的作用<sup>[13]</sup>。目前已经发现的TIMPs有4种,结构大致相同:N-端功能区的半胱氨酸残基与MMPs的锌离子活性中心结合,C-端功能区与MMPs的其他部位结合,以1:1的比例形成MMP-TIMP复合体,从而阻断MMPs与底物结合,抑制MMPs的活性。多数研究显示TIMPs与胃癌的发生、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移呈负相关,TIMPs高表达而MMPs低表达胃癌患者的生存率较高,反之亦然。

研究表明应用转染人TIMP2基因的胃癌细胞株建成的小鼠模型的胃癌的成瘤率明显降低,肝、腹膜、胰的转移率明显下降<sup>[14]</sup>,也进一步提示TIMP对胃癌生长和转移具有明显的抑制作用。因此,许多学者<sup>[15-16]</sup>尝试运用TIMPs干预胃癌的生长和转移:如加贝酯可以降低MMP9的表达,从而降低胃癌的淋巴结转移率;奥曲肽可以降低胃癌细胞合成MMP2、抑制VEGF表达,达到抑制肿瘤突破基底膜的过程和肿瘤血管的形成,从而抑制胃癌的转移;Marimastat是MMPs的广谱抑制物,通过抑制血管形成、下调明胶酶表达,从而抑制肿瘤的转移。但是,研究表明TIMP-1可以促进包括肿瘤细胞在内的多种细胞的生长,可能促进微血管形成。因此,TIMPs的蛋白酶抑制功能与其生长刺激活性的关系还有待进一步研究,TIMPs与MMPs之间的平衡关系在肿瘤浸润和转移中的地位尚需深入探讨。

## 3 细胞因子(cytokine, CK)

**3.1 多向生长因子(pleiotrophin, PTN)** PTN是一个有136氨基酸残基的肝素结合神经营养因子(heparin-binding neurotrophic factor, HBNF),成骨细胞、神经元、Schwann细胞、垂体后叶细胞、睾丸间质细胞、胚胎的中胚层和神经上皮细胞以及一些肿瘤细胞都可以表达PTN,其在胚胎发育(特别是神经系统的发育)中起重要作用。

近年来研究发现PTN与细胞转化、抗凋亡、血管生成和纤维蛋白溶解等肿瘤侵袭性生长有关<sup>[17]</sup>。100%的胃癌组织、86%的癌旁组织有PTN mRNA表达。PTN蛋白在癌组织中的表达明显高于癌旁组织、有远处转移的明显高于没有转移的病例<sup>[18]</sup>。因此,PTN蛋白表达与胃癌侵袭性生长有一定关系,但是其作用机制尚待进一步研究证实。

**3.2 低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)** HIF-1首先在1992年作为被低氧诱导的、连接在红细胞生成素基因低氧反应元件上的一个核因子被发现,是细胞在低氧条件下产生的蛋白性调节因子,是由HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ 亚单位构成的异二聚体。其与靶基因结合,促进靶基因转录,使机体产生一系列低氧适应反应。近年来

HIF-1与恶性肿瘤的关系引起许多学者的注意。

恶性肿瘤的生长增殖可造成局部低氧,肿瘤细胞能够在低氧环境下迅速增长是其特性之一。组织细胞的氧供可调节HIF-1的表达,HIF-1在含氧量正常的细胞中很快被降解,而组织缺氧可使HIF-1 $\alpha$ 蛋白稳定,并激活低氧反应基因。在肿瘤细胞中,内源性活性氧(reactive oxygen species, ROS)可以诱导HIF-1 $\alpha$ 的表达,激活HIF-1介导的DNA复制,增强目的基因(如血管内皮生长因子, VEGF)表达<sup>[19]</sup>。胃癌细胞ROS也与幽门螺杆菌感染有关,内在激活或幽门螺杆菌感染引起的ROS可能是HIF-1 $\alpha$ 在胃癌细胞中稳定表达的机制。

HIF-1是在基因水平直接调控VEGF表达的一个最为关键的转录因子。具有高转移倾向的胃癌细胞株在低氧状况下合成HIF-1 mRNA的能力明显增加,后者通过上调VEGF表达以适应低氧环境<sup>[20]</sup>。通过对直肠癌的研究也发现HIF-1表达与肝转移灶、癌组织中VEGF和微血管指数水平显著正相关<sup>[21]</sup>。因此,HIF-1是恶性肿瘤诱导新生血管形成的一个主要调控因子。

HIF-1是肿瘤增殖和侵袭转移的重要指标之一,HIF-1通过影响组织细胞的新陈代谢、增殖和凋亡,进而影响恶性肿瘤的发生和发展<sup>[20-22]</sup>,其高表达与肿瘤的TNM分期、浸润深度、淋巴结和远处转移有明显相关性<sup>[21]</sup>。动物试验<sup>[23]</sup>表明:作用于HIF-1基因的抗癌药可以使胃癌和其他类型恶性肿瘤的成瘤体积、HIF-1基因表达、癌组织中HIF-1蛋白含量都大幅度降低。

#### 4 相关基因

胃癌相关基因主要以扩增、重排、缺失等方式导致其mRNA及蛋白高表达、低表达或不表达,来作用于不同阶段的不同环节,引起转导信号紊乱,最终导致胃癌发生、发展,目前研究较多的有以下几种。

4.1 nm23 nm23基因位于17号染色体着丝点附近17q22,其编码的蛋白与核苷酸二磷酸激酶(NDPK)有高度同源性,而细胞微管的聚合和解聚需要NDPK参与,因此推测nm23的改变一方面可使聚合异常而引起减数分裂和纺锤体异常,从而导致肿瘤发展;另一方面又可通过影响细胞骨架而促进细胞运动,从而参与浸润转移过程。有发现在有肝脏转移组、淋巴结转移组、无转移组的胃癌,nm23阳性率分别为27.50%、39.68%和54.93%,有显著性差异( $P<0.01$ )。由此可见nm23基因的低表达可能在胃癌浸润和转移中起作用<sup>[24]</sup>。

4.2 p53 抑癌基因p53是胃癌组织中最常发生突变的肿瘤基因,也是研究得最为深入的基因之一,其基因位于人类17p13.1,编码53 kD的蛋白质。p53基因的主要生物学功能是参与细胞周期G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>期的转变,从G<sub>1</sub>期生长限制性位点调控细胞进入细胞增殖周期,引起细胞周期阻滞,诱导凋亡和促进分化。p53基因缺失和突变时使其失

去抑制增殖的能力,导致凋亡受阻和肿瘤的发生。免疫组化法检测发现,突变型P53蛋白表达与胃癌的生物学行为关系密切,尤其与浸润和转移有关<sup>[25]</sup>。

4.3 DCC 基因 DCC基因定位于18q21.3,约370 kb,至少含8个外显子,转录成10-12 kb mRNA,编码750个氨基酸组成的,分子量为190 kD的磷酸化蛋白,其序列与神经细胞黏附分子及其他Ig超家族的细胞表面糖蛋白有明显同源性,具有4个Ig样区域及3个中间长丝结构域。DCC基因产物具有黏附因子样功能,其表达异常可能会引起细胞异常,导致细胞的恶性转化、肿瘤的浸润与转移。研究发现<sup>[26]</sup>:该基因表达缺失或减低与胃癌的胃肠浸润深度、肝转移、临床分期相关。DCC基因mRNA表达缺失多出现在临床III-IV期及伴有淋巴结转移组,提示其表达改变在胃癌转移中可能起重要作用。

总之,随着对胃癌侵袭转移机制的深入研究,对免疫黏附分子、细胞外基质及其蛋白水解酶、细胞因子与胃癌增殖、转移的关系有了更多的认识,相信不久的将来,这些分子有可能成为治疗胃癌的新靶点,为抗胃癌侵袭转移治疗提供新的线索。

#### 5 参考文献

- 1 Hippo Y, Yashiro M, Ishii M, Taniguchi H, Tsutsumi S, Hirakawa K, Kodama T, Aburatani H. Differential gene expression profiles of scirrhous gastric cancer cells with high metastatic potential to peritoneum or lymph nodes. *Cancer Res* 2001;61:889-895
- 2 Joo YE, Rew JS, Choi SK, Bom HS, Park CS, Kim SJ. Expression of e-cadherin and catenins in early gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:35-42
- 3 Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of E-cadherin, beta-catenin, CD44s and CD44v6 in gastric adenocarcinoma: relationship with lymph node metastasis. *Anticancer Res* 2003;23:1581-1588
- 4 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
- 5 Yamaguchi A, Goi T, Yu J, Hirono Y, Ishida M, Iida A, Kimura T, Takeuchi K, Katayama K, Hirose K. Expression of CD44v6 in advanced gastric cancer and its relationship to hematogenous metastasis and long-term prognosis. *J Surg Oncol* 2002;79:230-235
- 6 Saito H, Tsujitani S, Katano K, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Serum concentration of CD44 variant 6 and its relation to prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:1094-1101
- 7 Monig SP, Baldus SE, Hennecken JK, Spiecker DB, Grass G, Schneider PM, Thiele J, Dienes HP, Holscher AH. Expression of MMP-2 is associated with progression and lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Histopathology* 2001;39:597-602
- 8 Miao X, Yu C, Tan W, Xiong P, Lu W, Lin D. A functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 gene promoter (-1306C/T) is associated with risk of development but not metastasis of gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3987-3990
- 9 Liu XP, Kawauchi S, Oga A, Tsushimi K, Tsushimi M, Furuya T, Sasaki K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) expression at the invasive front in gastric carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:291-295
- 10 Ikeda S, Kimura H, Shibata T. Correlation between expression

- of MMP-7 in gastric submucosal invasive carcinoma and lymph node micrometastasis. *Rinsho Byori* 2002;50:196-201
- 11 Ajsaka H, Fushida S, Yonemura Y, Miwa K. Expression of insulin-like growth factor-2, c-MET, matrix metalloproteinase-7 and MUC-1 in primary lesions and lymph node metastatic lesions of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1788-1792
  - 12 王爱东, 吕光成. 胃癌组织中 MMP-9 表达、微血管生成与胃癌侵袭与转移. *肿瘤* 2002;22:57-58
  - 13 Baker EA, Leaper DJ. The plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in colorectal cancer: relationship to tumour pathology. *Eur J Cancer* 2003;39:981-988
  - 14 刘炳亚, 朱丽华, 郭继和. 转导人 TIMP-2 基因抑制胃癌浸润转移的实验研究. *中华消化杂志* 2000;32:61-63
  - 15 Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Kim JJ, Noh SH, Min JS, Kim BS, Chung HC. Biological phenotype determination with ex vivo model in gastric cancer for matrix-metalloproteinase inhibitor treatment. *Int J Mol Med* 2002;10:251-256
  - 16 Wada N, Otani Y, Kubota T, Kimata M, Minagawa A, Yoshimizu N, Kameyama K, Saikawa Y, Yoshida M, Furukawa T, Fujii M, Kumai K, Okada Y, Kitajima M. Reduced angiogenesis in peritoneal dissemination of gastric cancer through gelatinase inhibition. *Clin Exp Metastasis* 2003;20:431-435
  - 17 Kadomatsu K. Recent progress of midkine research on cancer. *Nippon Rinsho* 2000;58:1337-1347
  - 18 高原, 丁吉人, 郑树森. 多向生长因子在胃癌生长转移中的作用. *中华医学杂志* 2001;81:496-497
  - 19 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
  - 20 Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, Onogawa S, Matsutani N, Kaio E, Ito M, Chayama K. Constitutive upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha mRNA occurring in highly metastatic lung carcinoma cells leads to vascular endothelial growth factor overexpression upon hypoxic exposure. *Oncogene* 2003;22:6717-6724
  - 21 Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, Onogawa S, Matsutani N, Kaio E, Ito M, Chayama K. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2003;105:176-181
  - 22 Fan LF, Diao LM, Chen DJ, Liu MQ, Zhu LQ, Li HG, Tang ZJ, Xia D, Liu X, Chen HL. Expression of HIF-1 alpha and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer. *Ai Zheng* 2002;21:254-258
  - 23 Yeo EJ, Chun YS, Cho YS, Kim J, Lee JC, Kim MS, Park JW. YC-1: a potential anticancer drug targeting hypoxia-inducible factor 1. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:516-525
  - 24 陈雪华, 刘炳亚, 朱正纲. nm23-H1 表达与胃癌浸润、转移的关系. *上海医学* 2000;23:213-215
  - 25 Lee KE, Lee HJ, Kim YH, Yu HJ, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:173-179
  - 26 Iino H, Fukayama M, Maeda Y, Koike M, Mori T, Takahashi T, Kikuchi-Yanoshita R, Miyaki M, Mizuno S, Watanabe S. Molecular genetics for clinical management of colorectal carcinoma. 17p, 18q, and 22q loss of heterozygosity and decreased DCC expression are correlated with the metastatic potential. *Cancer* 1994;73:1324-1331

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2005年第四次全国幽门螺杆菌学术会议征文通知

本刊讯 由中华医学会消化病学分会主办, 湖南省医学会、湖南省医学会消化病学专业委员会承办的第四次全国幽门螺杆菌学术会议定于2005-10中旬在湖南省长沙市召开, 现将征文通知公布如下:

### 1 内容

文章内容包括: 幽门螺杆菌流行病学及其他传播途径、幽门螺杆菌的致病机理及其分子机制、幽门螺杆菌相关性疾病的研究、幽门螺杆菌与胃肠道外疾病、幽门螺杆菌与胃癌的研究进展、幽门螺杆菌诊治进展、幽门螺杆菌耐药研究进展。

### 2 论文寄送地址

湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院消化科 袁伟健教授 收; 邮编: 410008. 电话: 0731-4327106, 4327282. 请在信封上注明“全国幽门螺杆菌会议征文”。