

## 结肠癌淋巴结微转移分子机制及临床检测指标评估

董胜翔, 黄 钢

董胜翔, 黄钢, 上海第二医科大学核医学研究所, 上海第二医科大学附属仁济医院核医学科 上海市 200127  
上海市卫生系统百人计划, No. 97B2012  
上海市科技发展基金项目, No. 02DJ14037  
通讯作者: 黄钢, 200127, 上海市, 上海第二医科大学核医学研究所, 上海第二医科大学附属仁济医院核医学科. huang2802@163.com  
电话: 021-58752345  
收稿日期: 2005-02-14 接受日期: 2005-03-10

### 摘要

本文简要介绍近年来检测结肠癌淋巴结转移的分子标志物, 并对其临床检测方法的敏感性和特异度作出评估, 简要介绍结肠癌淋巴结转移原位动物模型制作, 指出联合运用分子指标检测有助于临床及早发现术后淋巴结及其微转移的存在, 为结肠癌术后辅助治疗方案提供临床依据。

董胜翔, 黄钢. 结肠癌淋巴结微转移分子机制及临床检测指标评估. 世界华人消化杂志 2005;13(7):887-890  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/887.asp>

### 0 引言

实体肿瘤, 尤其是上皮源性实体肿瘤易早期发生淋巴结转移, 结肠癌转移涉及细胞之间黏附能力改变后的复杂的相互影响, 肿瘤细胞存活, 溶蛋白作用, 肿瘤细胞移行, 淋巴管形成, 免疫逃逸等复杂步骤, 其中局部淋巴结转移是较早事件, 因此, 判断淋巴结微转移是疾病分期、判定愈后、制定术后合适的辅助治疗方案的关键因素。

### 1 结肠癌淋巴结转移的分子机制研究进展

肿瘤转移是一个复杂的过程, 肿瘤细胞转移至区域淋巴结是癌症进展的关键步骤, 但是, 控制肿瘤细胞扩散至淋巴结的确切分子机制至今未明, 淋巴管(淋巴血管)形成部分受血管内皮生长因子家族 VEGF C, D 及其同源受体 VEGFR3 控制<sup>[1]</sup>。

1.1 淋巴血管形成 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor C and D, VEGF-C, VEGF-D) C, D 及其受体 VEGFR-3 在实体肿瘤淋巴管形成中有重要作用. 二者均能诱导肿瘤周围和肿瘤内淋巴管形成, 但是, 调节肿瘤内 VEGF-C mRNA 机制未明, Heregulin- $\beta_1$  和 IL-1 $\alpha$  或 TNF 在肿瘤内有上调作用, 但肿瘤内淋巴管呈非均匀分布, 其在肿瘤内的生长受静水压和细胞增生因素影响, 由于肿瘤坏死, 血管渗漏造成肿瘤内高间质内液体压力, 淋巴管扩大的管腔和内皮间隙造成肿瘤细胞种植进入循环. 已在结肠癌中证明: VEGF-C mRNA 表达与淋巴

结转移、淋巴管累及、浸润深度、血管侵犯、肝转移及组织学评级有关. 目前已发现淋巴内皮透明质酸受体 (LYVE-1), prospero 相关同源蛋白-1 (Prox-1) 是肿瘤组织淋巴血管形成的特异标志<sup>[2]</sup>。

1.2 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和 nm23 Su *et al*<sup>[3]</sup> 对 32 例结肠直肠癌进行免疫组织化学研究发现, ICAM-1 表达与结肠癌侵犯淋巴管程度呈正相关. 结肠癌发生转移时, 其在淋巴管内皮细胞上强烈表达, 有研究表明肿瘤细胞可过度表达其配体淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1), 易于进入淋巴管, 而循环中可溶性 ICAM 抑制了自然杀伤细胞 (NK) 活性, nm23 的 D17S396 微卫星不稳定性是结肠癌转移的早期标志。

1.3 结肠癌细胞和细胞外基质 (ECM) 的互相作用 最近有学者<sup>[4]</sup> 发现结肠癌细胞外微环境中液体剪切应力对其转移性质和能力有巨大影响, 低转移性结肠癌细胞株 HT-29P 与高转移性细胞株 HT-29LMM 表达决定靶器官转移的整合素 (integrin) 形式相同, 在不同的微环境液体剪切应力影响下, HT-29P 表现较高的黏附 ECM 能力, 二者细胞内信号传导途经也不同, 作用于循环中肿瘤细胞的流体应力可引起细胞内磷酸化事件和细胞骨架改变. 流体剪切应力介导结肠癌细胞和 ECM 之间整合素作用包括激活离子通道和各种例如 c-Src, 病灶黏附激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 等酪氨酸激酶, 丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK). Di Bella *et al*<sup>[5]</sup> 认为 E 选择素启动最初的结肠癌细胞和内皮细胞接触。

1.4 目前临床测定结肠癌淋巴结转移指标评估 约有 45% 结肠癌的患者在根治性手术治疗后局部复发和转移. 结肠癌最常见的转移路径是经淋巴管扩散至局部淋巴结, 然后由门静脉经血路扩散至肝脏. 在临床出现明确转移和复发前, 循环中的肿瘤细胞有很长休眠期并释放 DNA, 因此, 选择检测淋巴结微转移指标, 对于术后正确进行 TNM 分期, 精确评估个体存在的转移风险, 及选择合适的辅助治疗方案具有重大意义<sup>[6-8]</sup>. 目前认为淋巴结大小并不真正反应是否存在微转移状态<sup>[9]</sup>, 临床检测结肠癌淋巴结微转移每个患者宜取 15-21 个淋巴结<sup>[10]</sup>。

van Diest *et al*<sup>[11]</sup> 指出, 目前检测前哨淋巴结的形态学方法包括苏木精-伊红 (HE) 染色、免疫组织化学染色、印迹细胞学. 非形态学方式有流式细胞仪和分子检测. 在 1 个淋巴结中发现转移肿瘤取决于淋巴结大小和肿瘤细胞在淋巴结中的分布. 常规术后前哨淋巴结组织病理采用的 HE 染色切片厚度约为 4  $\mu\text{m}$ , 并不适合以单个细胞扩散为特征的如乳腺癌和黑色素瘤的检测, 而且仅

随机检查淋巴结的1个切片也易漏诊成簇肿瘤细胞,漏诊率约为10%,连续切片提高发现率约3-33%(平均9%)。免疫组织化学在探测肿瘤细胞淋巴结微转移中有较好的性价比,约可探测8-41%,平均20%的实体肿瘤淋巴结中有微转移。术中冰冻切片由于仅有1张HE染色切片且无免疫组织化学检查,其敏感性不会超过85%,但特异性可达100%。印迹细胞学法发现前哨淋巴结中存在微转移的敏感性为62%,特异性为100%,仅作为冰冻切片的替代检查方法。非形态学方法中,细针抽吸淋巴结DNA流式细胞术检查准确性为92%,敏感性为91%,特异性为95%。更为精细的方法是mRNA逆转录酶多聚酶链反应(RT-PCR),约在 $10^6$ - $10^7$ 个正常细胞中发现1个肿瘤细胞,但标本污染是1个潜在问题。

APC和K-ras突变是结直肠癌早期事件,p53突变则是较晚事件。Wang *et al*<sup>[6]</sup>采用多聚酶链反应单链构象多态性(polymerase chain react-single strand conformation polymorphism analysis, PCR-SSCP)分析法检测104例结直肠癌患者淋巴结和血清标本APC, K-ras和p53,结果发现约75%(78/104)病例淋巴结组织标本中至少有1处基因突变,相应血清标本中,APC, K-ras和p53各为30.4%,34.0%,34.2%,这些患者中,46.2%(36/78)确认有阳性血清结果,而健康对照组为阴性,血清总体阳性肿瘤探测率在Duke's A、B、C、D中为0%(0/7)、22.4%(11/49)、48.7%(19/39)、66.7%(6/9),阳性率随肿瘤分期进展而递增( $P = 0.012$ ),淋巴结转移和阳性血清DNA探测差异显著( $P < 0.001$ ),血清肿瘤DNA定位基因突变病例术后转移复发率较血清阴性者差异显著( $P < 0.001$ ),在术后转移复发率和血清CEA水平之间无显著联系,提示这3个指标是早期探测结直肠癌淋巴结复发转移的有用工具。

Conzelmann *et al*<sup>[7]</sup>采用RT-PCR法联合测定246例术后结直肠癌患者淋巴结标本和血液中cytokeratin 20(CK20)、鸟苷酰环化酶C(guanylylcyclasevC, GCC)及K-ras突变评估肝脏和淋巴结中存在的肿瘤微转移。结果发现CK20, GCC, K-ras在肝微转移中阳性率分别为88%, 88%, 67%。三者结合在肝转移活检中阳性率为50-80%,显著高于 $M_0$ 患者( $P < 0.03$ )。联合运用CK20和GCC或增加突变K-ras检测最终检出39%  $M_0$ 患者中存在微转移。作者认为虽然多数肿瘤细胞表达CK20和GCC,但是转移的肿瘤细胞可能丧失这些标志物的表达,联合检测有助于这些指标的相互证明,有助于界定可能存在微转移病例的风险。

Chen *et al*<sup>[8]</sup>认为常规HE染色、免疫组织化学及血清CEA检测并不能提高结直肠癌淋巴结微转移的发现

率,漏诊率高达43.9%,RT-PCR法的特异性和敏感性取决于所选探的基因检测指标的高度特异性,p53和Ki-ras检测受限于已知肿瘤发生上2处基因位点突变。他选择CK-20、CEA、鸟苷酰环化酶(GCC)用RT-PCR法对42个结直肠癌术后患者268个淋巴结进行检测,结果(表1)。

Merrie *et al*<sup>[12]</sup>认为CK20 RT-PCR法是结直肠癌术后淋巴结微转移总体存活率的1个独立因素。他设计的1项长达5 a随访期总数为200例,2317个淋巴结的前瞻性队列研究,通过对免疫组织化学法和RT-PCR法作比较发现106例患者中经RT-PCR法检测有321个淋巴结存在微转移,59例患者经免疫组织化学检测约162个淋巴结存在转移,141个患者的48个淋巴结(34%)免疫组织化学检测阴性但RT-PCR检测为阳性,2155个HE阴性淋巴结经RT-PCR检测有192个淋巴结存在微转移,CK20 RT-PCR法共检出321个淋巴结中存在微转移(14%)。33个免疫组织化学阳性淋巴结RT-PCR法为阴性,只有1个病例CK20 RT-PCR法低估分期。作者认为此与样本不足,组织学和CK20 RT-PCR法之间关联错误有关。

Mammaglobin B基因属于子宫珠蛋白基因家族,常在原发乳腺癌中过度表达,Aihara *et al*<sup>[13]</sup>作为一种腹部肿瘤淋巴结微转移新的标志物,其RT-PCR法检测敏感度约为1  $\mu$ g,正常对照淋巴结RNA中可检出 $10^{-4}$   $\mu$ g胃癌RNA。利用此法检出22%(7/32)胃癌,33%(3/9)结肠癌,43%(3/7)胆管癌组织学阴性的淋巴结中存在肿瘤微转移,这种基因几乎在所有腺癌中均有表达,但尚缺乏大系列的临床数据。

Mukai *et al*<sup>[14]</sup>用2种细胞角质蛋白抗体(AE1/AE3和CAM5.2)研究434例原发结肠肿瘤切除患者中115例(26.5%)Duke's C期患者的淋巴结中微转移状况,其中35例术后转移,32例术后复发,32例生存超过5 a无复发。研究发现复发组AE1/AE3阳性率为93.8%,非复发组为68.8%( $P = 0.0250$ ),复发组和非复发组CAM5.2阳性率各为84.4%和53.1%( $P = 0.0152$ )。AE1/AE3阳性外周淋巴结隐性肿瘤细胞计数复发组和非复发组各为 $6.28 \pm 5.17$ 和 $2.38 \pm 3.03$ ( $P = 0.0002$ ),CAM5.2阳性外周淋巴结隐性肿瘤细胞计数复发组和非复发组各为 $5.13 \pm 4.84$ 和 $1.53 \pm 2.37$ ( $P = 0.0003$ ),差异均非常显著。研究发现淋巴结转移数和转移范围与10 a生存率无关,但是复发组淋巴结中隐性肿瘤细胞较非复发组显著为高,类似的情况也在Duke's B复发组中发现,提示淋巴结中隐性肿瘤细胞数与此2组术后复发有关,但也指出复发与宿主免疫状态和肿瘤细胞生长和繁殖速率有关。

术中如何发现结肠癌存在微转移呢? 1960年,

表1 268个结直肠癌淋巴结原位RT-PCR检测结果

淋巴结(个)	CEA 阳性 %	GCC 阳性 %	CK20 阳性 %	联合检测阳性 %	备注
组织学阳性(47)	46(97.9%)	45(95.7%)	43(91.5%)	41(87.2%)	1个组织学阳性淋巴结3个指标为阴性
组织学阴性(221)	55(24.9%)	55(24.9%)	37(16.7%)	97(43.5%)	105个组织学阴性淋巴结(36.2%)存在微转移,其中15例22个顶点淋巴结21个阳性(95%)

William<sup>[15]</sup>发明了手提gamma探针(GDP)由此引发放射引导外科学(radioguided surgery, RGS)的建立, 从人结肠癌异体移植物中提取的分子质量为200-400 ku抗原CC49制备的单克隆抗体标记同位素, 术前3-4 wk进行静脉注射使之与结肠癌细胞发生特异结合. 美国Ohio大学等发现其可使92-97%复发肿瘤定位, Tel-Aviv Sourasky医学中心显示有30%隐性肿瘤显示率, 并改变了30%外科医师的决策. 对于非淋巴样组织中阳性和阴性预测值为100%和94%, 淋巴样组织中为46.5%和100%. 该技术使外科医师在术中能定位常规HE病理切片不能发现的微转移, 也促使临床采用免疫组织化学或PCR提高发现微转移的概率.

## 2 有关淋巴结转移人结直肠癌动物模型制备

人结肠癌原位裸鼠模型是研究人类结肠癌淋巴结侵袭、转移的重要模式工具. 其方法有2种, 一种是在所需要研究的结直肠解剖部位注射肿瘤细胞混悬液, 另一种是原位移植肿瘤组织片段. 由于前一种方法不能很好模拟手术中肿瘤细胞从实体肿瘤中释放, 并且易造成注射点和腹腔内转移的高发生率, 注射的肿瘤细胞数也影响生长差异, 目前已不主张采用<sup>[16]</sup>. 在临床上也有类似现象, Itano *et al*<sup>[17]</sup>报道1个75岁日本老年妇女在接受腹腔镜切除乙状结肠癌(T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)半年后出现套管针位置点2个皮下转移, 其机制可能为气腹、腹壁局部和腹腔内器官血供、外科医师手术技巧等. Lee *et al*<sup>[18]</sup>利用小鼠比较开腹切除术和脾包膜下人结肠癌移植肿瘤腹腔镜腹切除术, 发现后者术后复发率较前组显著为高, 提示可能与手术技巧和手术中肿瘤细胞在腹腔中泄漏有关.

Flatmark *et al*<sup>[19]</sup>利用12株结肠癌细胞株组织片段植入6-8周龄BALB/c裸鼠盲肠形成原位肿瘤模型, 结果发现KM20L2, HCT116, HCT15, SW480, SW620和CoLo320DM有100%种植发生率, Co115为90%, HCC2998为88%, HT29为69%. 除SW620细胞株中个别小鼠发生肝转移外, 其余细胞株均形成引流盲肠的肠系膜淋巴结转移, 但生长指数最高的3株细胞株CoLo320DM, SW620, SW480仅有1个小鼠发生淋巴结转移, 而其他细胞株发生率为20-90%. 其原因可能为: 细胞株之间内在转移性质差异, 肿瘤快速生长在淋巴结转移发生前已引起致死性疾病症状, 另外Duranton *et al*<sup>[20]</sup>研究来自同一患者的结肠III级腺瘤原发部位SW480细胞株和来自转移淋巴结SW620细胞株发现: SW620从头合成(de novo)多胺的能力是SW480的3.5倍, 积聚多胺的能力为SW480的2.2-3倍, 而衡量细胞分化程度的碱性磷酸酶活力在SW620中明显低于SW480, 提示来自同一个体的肿瘤细胞在发生转移后其恶性程度和转移能力均可增强. Vogel *et al*<sup>[21]</sup>研究来自同一结肠癌的2株细胞株HT-29和WiDr发现, 在相同实验条件下, 裸鼠皮下注射此2种细胞株生长速率相同, 但当模拟结肠癌肝转移注射此2种细胞株进入门静脉24 h后, 肝脏中已不能探及WiDr, 而HT-29则形成转移灶,

从转移灶中分离得到的HT-29, 其转移和侵袭能力明显增强, 提示肿瘤细胞之间黏附内皮和实质细胞能力有差异, 侵袭器官基膜和组织能力差异, 对器官特异生长因子和抑制因子的反应存在差异. 从同一个体结肠癌肝转移结节和腹膜转移结节来源的2株结肠癌细胞株AKT-CC-KLM和AKT-CC-KPC在倍增时间、染色体数目、染色体缺陷相似, 但由于细胞表面表达黏附分子的差异造成体外培养的细胞形态差异以及侵袭和转移能力的不同<sup>[22]</sup>.

2.1 人原位直结肠癌动物模型目前存在的缺陷 此种模型与临床所见人类直结肠癌并不完全一致, 人类结直肠癌起源于黏膜上皮细胞, 而不是类似动物模型中的黏膜下组织; 结肠黏膜的微环境例如生长因子、细胞因子与黏膜下组织完全不同. 因此, 动物模型并不真正代表结直肠肿瘤确切的临床特点和临床行为, 例如黏膜肿瘤和黏膜下肿瘤转移潜力是有差异的<sup>[16]</sup>.

2.2 原位动物模型肿瘤生长监测 Chen *et al*<sup>[23]</sup>用超声对原位移植人直结肠癌的裸鼠的肿瘤生长情况进行观察, 超声能提供清晰的肿瘤图片并显示肿瘤与附近结构的关系. 另一种更为有前景的方法<sup>[24-25]</sup>是在移植肿瘤细胞株中感染来自酵母的绿荧光蛋白基因, 使其在移植动物体内表达绿荧光蛋白, 体外或体内用荧光显微镜可直接观察活体内肿瘤生长、淋巴结转移、血循环转移.

## 3 小结

结肠癌淋巴结转移分子机制仍未完全了解, 但裸鼠人异体结肠癌组织模型为研究其分子核医学机制及转移的生物学行为提供了良好工具, 结肠癌术中前哨淋巴结放射性同位素检测是目前发现结肠癌淋巴结转移的主要方法, 目前尚缺乏大系列人群中淋巴结微转移分子指标联合检测的资料, 如何改进淋巴结微转移原位检测分子生物学方法的敏感性和特异性仍是今后临床研究的主要方向.

## 4 参考文献

- 1 Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene* 2003;22:6524-6536
- 2 He Y, Karpanen T, Alitalo K. Role of lymphangiogenic factors in tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1654:3-12
- 3 Su ZH, Li JC. Lymphatic metastasis and nm23H1 genetic instability in Chinese colon cancer patients. *World J Gastroenterol* 2004;10:2800-2804
- 4 Haier J, Nicolson GL. Tumor cell adhesion of human colon carcinoma cells with different metastatic properties to extracellular matrix under dynamic conditions of laminar flow. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:699-706
- 5 Di Bella MA, Flugy AM, Russo D, D'Amato M, De Leo G, Alessandro R. Different phenotypes of colon carcinoma cells interacting with endothelial cells: role of E-selectin and ultrastructural data. *Cell Tissue Res* 2003;312:55-64
- 6 Wang JY, Hsieh JS, Chang MY, Huang TJ, Chen FM, Cheng TL, Alexandersen K, Huang YS, Tzou WS, Lin SR. Molecular detection of APC, K-ras, and p53 mutations in the serum of colorectal cancer patients as circulating biomarkers. *World J Surg* 2004;28:721-726
- 7 Conzelmann M, Linnemann U, Berger MR. Molecular detection of clinical colorectal cancer metastasis: how should multiple

- markers be put to use? *Int J Colorectal Dis* 2005;20:137-146
- 8 Chen G, McIver CM, Texler M, Lloyd JM, Rieger N, Hewett PJ, Sen Wan D, Hardingham JE. Detection of occult metastasis in lymph nodes from colorectal cancer patients: a multiple-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction study. *Dis Colon Rectum* 2004;47:679-686
- 9 Monig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schroder W, Lindemann DG, Dienes HP, Holscher AH. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:579-581
- 10 Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW 3rd, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M; Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1269-1284
- 11 van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999;26(4 Suppl):S43-S49
- 12 Merrie AE, van Rij AM, Dennett ER, Phillips LV, Yun K, McCall JL. Prognostic significance of occult metastases in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:221-231
- 13 Aihara T, Fujiwara Y, Miyake Y, Okami J, Okada Y, Iwao K, Sugita Y, Tomita N, Sakon M, Shiozaki H, Monden M. Mammaglobin B gene as a novel marker for lymph node micrometastasis in patients with abdominal cancers. *Cancer Lett* 2000;150:79-84
- 14 Mukai M, Sato S, Komatsu N, Nishida T, Shiba K, Ito I, Nakasaki H, Makuuchi H. Correlation between occult neoplastic cells in the lymph node sinuses and recurrence in patients with Dukes' C colorectal cancer. *Oncol Rep* 2003;10:1165-1169
- 15 Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, Shacham-Lehrman H, Gat A, Brazovsky E, Livshitz G, Stadler J, Skornick Y. Clinical applications of gamma-detection probes - radioguided surgery. *Eur J Nucl Med* 1999;26(4 Suppl):S26-S35
- 16 Balague C, Braumann C, Fuhrer K, Guski H, Jacobi CA. Validation of a new experimental model of colon cancer. *Surg Endosc* 2001;15:833-836
- 17 Itano O, Watanabe T, Jinno H, Suzuki F, Baba H, Otaka H. Port site metastasis of sigmoid colon cancer after a laparoscopic sigmoidectomy: report of a case. *Surg Today* 2003;33:379-382
- 18 Lee SW, Gleason NR, Bessler M, Whelan RL. Port site tumor recurrence rates in a murine model of laparoscopic splenectomy decreased with increased experience. *Surg Endosc* 2000;14:805-811
- 19 Flatmark K, Maelandsmo GM, Martinsen M, Rasmussen H, Fodstad O. Twelve colorectal cancer cell lines exhibit highly variable growth and metastatic capacities in an orthotopic model in nude mice. *Eur J Cancer* 2004;40:1593-1598
- 20 Duranton B, Holl V, Schneider Y, Carnesecchi S, Gosse F, Raul F, Seiler N. Polyamine metabolism in primary human colon adenocarcinoma cells (SW480) and their lymph node metastatic derivatives (SW620). *Amino Acids* 2003;24:63-72
- 21 Vogel I, Shen Y, Soeth E, Juhl H, Kremer B, Kalthoff H, Henne-Bruns D. A human carcinoma model in athymic rats reflecting solid and disseminated colorectal metastases. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:466-473
- 22 Kotanagi H, Saito Y, Yoshioka T, Koyama K. Characteristics of two cancer cell lines derived from metastatic foci in liver and peritoneum of a patient with colon cancer. *J Gastroenterol* 1998;33:842-849
- 23 Chen Y, Chang KJ, Hwang LH, Chen CN, Tseng SH. Establishment and characterization of a rectal cancer model in mice: application to cytokine gene therapy. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:388-395
- 24 Hoffman R. Green fluorescent protein imaging of tumour growth, metastasis, and angiogenesis in mouse models. *Lancet Oncol* 2002;3:546-556
- 25 Naumov GN, Wilson SM, MacDonald IC, Schmidt EE, Morris VL, Groom AC, Hoffman RM, Chambers AF. Cellular expression of green fluorescent protein, coupled with high-resolution in vivo videomicroscopy, to monitor steps in tumor metastasis. *J Cell Sci* 1999;112(Pt 12):1835-1842

编辑 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 •

## 第一届全球华人消化内镜学术大会征文通知

本刊讯 2005-10-14/2005-10-16将在上海隆重召开由中华消化内镜学会主办、第二军医大学承办的第一届全球华人消化内镜学术大会。大会的官方语言为中文和英文，现将会以征文有关事项通知如下：

### 1 会议内容

有关消化内镜基础和临床应用研究相关内容：包括上消化道内镜、大肠镜、超声内镜、小肠镜、胶囊内镜、ERCP 的诊断与治疗各个领域。

### 2 征文要求

(1)所投论文须为尚未在国内外相关领域杂志刊出或尚未被其他国际或国内学术会议收录的摘要。(2)凡报送的论文要求中英文摘要(中文摘要1000字以内)各一份，英文摘要的格式及具体要求请参考大会论文摘要投稿须知。此外从大会的官方网站 <http://www.csde.org.cn/wcge/> 直接下载论文摘要表。(3)摘要的内容可以电子邮件的形式发至WCGE2005秘书处收；也可以直接邮寄打印稿寄3.5寸软盘。(4)所有被大会接受的论文摘要都将被收入大会论文集。(5)截稿日期：2005-05-31。(6)大会秘书处的联系方式：北京市东四西大街42号中华医学会学术会务部 刘亚君；邮编：100710，电话：010-65251575。