

肝癌组织IGF- II 表达与HBV DNA复制及病理学特征的关系

邱历伟, 姚登福, 吴信华, 吴玮, 苏小琴, 邹黎

邱历伟, 姚登福, 吴信华, 吴玮, 苏小琴, 邹黎, 南通大学附属医院临床分子生物学中心 江苏省南通市 226001
邱历伟, 南通大学肿瘤学硕士生, 主要从事肿瘤早期诊断及分子机制研究。

江苏省卫生厅项目, No. H200523

南通市社会发展科技计划, No. S5053

通讯作者: 姚登福, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床分子生物学中心. yaodf@ahnmcc.com

收稿日期: 2006-03-03 接受日期: 2006-03-11

Correlations of insulin-like growth factor-II expression with hepatitis B virus DNA replication and clinical pathological characteristics in human hepatocellular carcinoma

Li-Wei Qiu, Deng-Fu Yao, Xin-Hua Wu, Wei Wu, Xiao-Qin Su, Li Zou

Li-Wei Qiu, Deng-Fu Yao, Xin-Hua Wu, Wei Wu, Xiao-Qin Su, Li Zou, Research Center of Clinical Molecular Biology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by the Grants from the Medical Science Project of Health Department of Jiangsu Province, No. H200523, and the Science and Technology Project for Social Development of Nantong, China, No. S5053

Correspondence to: Professor Deng-Fu Yao, Research Center of Clinical Molecular Biology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. yaodf@ahnmcc.com

Received: 2006-03-03 Accepted: 2006-03-11

Abstract

AIM: To investigate the expression of insulin-like growth factor-II (IGF-II) in hepatocellular carcinoma (HCC) as well as its correlations with the pathogenesis, development and prognosis of HCC.

METHODS: IGF-II expression was detected by immunohistochemistry in 30 HCC and their corresponding non-cancerous tissues. Liver HBV DNA was detected by *in situ* molecular hybridization technique and the relationship was analyzed between IGF-II expression and HBV replication or the clinical pathological characteristics.

RESULTS: The stronger expression of IGF-II

was found in liver cancer tissues. The positive rate of IGF-II expression was 83.3% in HCC, and 46.7% in non-cancerous liver tissues ($P < 0.01$), respectively. The expression of IGF-II was significantly higher in HCC with moderate or low differentiation than that with well differentiation (90.0%, 100% vs 42.9%, $P < 0.05$ or $P < 0.01$). IGF-II expression was markedly lower in HCC without serosa invasion than that with serosa invasion (95.0% vs 60.0%, $P < 0.05$). IGF-II expression was also correlated with tumor size (< 5 cm vs ≥ 5 cm: 58.3% vs 100%, $P < 0.01$), but with tumor number ($P > 0.05$). The level of IGF-II expression in HBV DNA-positive HCC was significantly higher than that in HBV DNA-negative ones (94.7% vs 63.6%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: IGF-II is highly expressed in HCC, and the aberrant expression of IGF-II is correlated with the degree of differentiation, invasion and tumor size, and it may be used as a marker for development and prognosis of HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Insulin-like growth factor-II; Immunohistochemistry; HBV DNA

Qiu LW, Yao DF, Wu XH, Wu W, Su XQ, Zou L. Correlations of insulin-like growth factor-II expression with hepatitis B virus DNA replication and clinical pathological characteristics in human hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(13):1267-1271

摘要

目的: 分析胰岛素样生长因子- II (IGF- II) 在人肝细胞性肝癌(HCC)及非癌组织中的表达, 并探讨其与肿瘤发生、发展及预后的关系。

方法: 采用免疫组织化学方法, 分别检测30例HCC癌灶组及其自身对照的非癌组IGF- II 的表达, 并以生物素标记的HBV DNA探针检测肝癌组织中HBV DNA, 并分析IGF- II 表达与HBV复制及其临床病理学特征的关系。

结果: 肝癌IGF- II 均呈较高表达, 在肝癌癌灶为83.3%及非癌组表达46.7%, 存在显著差别($P < 0.01$)。HCC的癌灶组中IGF- II 阳性表达与

■背景资料

我国为肝癌高发区, 对肝癌的早期诊断是治疗的重点和难点。近年来, 通过监测癌基因或癌相关基因以提高肝癌早期诊断率的研究成为国际上的热点。IGF- II 作为胰岛素样生长因子类癌基因家族成员之一, 其在肝癌发生、发展过程中的作用机制及通过监测IGF- II 以诊断肝癌的方法探索也日益受到关注。

■ 研究前沿

目前,通过监测肝癌患者血清中IGF-Ⅱ水平以阐明其在肝癌发生、发展过程中的意义及其作为早期诊断肝癌标志物的可行性的研究较为深入,但直接检测肝癌组织中IGF-Ⅱ蛋白表达,分析其在乙肝-肝硬化-肝癌过程中的作用机制及其与肝癌多种病理指标及HBV DNA关系的研究尚较少见。

肿瘤分化程度(高 vs 中、低: 42.9% vs 90.0%, 100%, $P<0.05$ 或 $P<0.01$)、是否侵及浆膜(是 vs 否: 60.0% vs 95.0%, $P<0.05$)以及肿瘤大小($<5\text{ cm}$ vs $\geq 5\text{ cm}$: 58.3% vs 100%, $P<0.01$)显著相关,而与肿瘤数目无关($P>0.05$); HBV DNA阳性肝癌组织中IGF-Ⅱ表达显著高于HBV DNA阴性组(94.7% vs 63.6%, $P<0.05$)。

结论: IGF-Ⅱ在肝细胞性肝癌中过度表达,且与HCC的分化程度和大小有关,可作为肝癌早期诊断及预后判断的标志。

关键词: 肝细胞癌; 胰岛素样生长因子; 免疫组织化学; HBV DNA

邱历伟, 姚登福, 吴信华, 吴玮, 苏小琴, 邹黎. 肝癌组织IGF-Ⅱ表达与HBV DNA复制及病理学特征的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(13):1267-1271

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1267.asp>

0 引言

肝癌(HCC)是由病毒、化学致癌物等多病因作用^[1-3], 因癌基因或癌相关基因激活、抗癌基因失活或胚胎期某些酶基因重新复活等诸多因素引起肝细胞生长失控而致癌变, 经启动、促进、演变多阶段的发病过程, 其中基因的调控和表达、多种生长因子的活性等均与肝癌的发生、发展密切相关^[4-6]. 胰岛素样生长因子(IGF)是一个生长因子家族, 包括IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ, 属于类癌基因^[7]. IGF-Ⅱ是与胰岛素同源的多肽, 并具有胰岛素样活性, 引起不同类型细胞的有丝分裂. HCC发生、发展具有多病因、多中心和多阶段的特征, 其病原学因素主要为乙肝病毒(HBV)或丙肝病毒(HCV)感染. HCC患者中90%伴HBV感染, 乙肝或丙肝的持续感染导致肝硬化, 最终发展为肝癌, 其间也可不经过肝硬化阶段. 但在肝癌发生过程中, IGF-Ⅱ异常表达机制及与HBV复制间的关系尚不清楚^[8-9]. 我们以免疫组织化学方法分析了IGF-Ⅱ在肝癌癌灶、非癌组织的表达, 并探讨了IGF-Ⅱ表达与HBV复制、肝癌分化程度、浸润与否等病理学特征的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 2003/2005, 按自身配对法收取南通大学附属医院肝癌患者(男24例, 女6例)术后新鲜组织, 分别留取癌灶、非癌组织(距癌灶边缘5 cm)各30份(约200 mg), 除部分作病理学检查

外, 其余置-85℃保存. 其中原发性肝癌30例(含 $<5.0\text{ cm}$ 肝癌12例), 年龄28-73(平均 45.6 ± 12.1)岁. 30例标本组织学类型均为肝细胞肝癌, 其中高、中、低分化分别为7、10及13例; 肿瘤单发者20例, ≥ 2 个者10例. 所有病例均有完整随访资料, 按全国肝癌防治协作组制定的标准核实诊断. 兔抗人IGF-Ⅱ多克隆抗体及SP免疫组化试剂盒均购自福州迈新生物技术开发公司. 肝组织标本经40 g/L中性甲醛固定, 石蜡包埋, 制成4 μm 厚切片, 经HE染色组织学观察。

1.2 方法

免疫组织化学以SP法进行, DAB显色, 以PBS代替第一抗体作阴性对照, 以组织中显示棕黄色颗粒为IGF-Ⅱ表达阳性. IGF-Ⅱ在非癌组织及HCC组织中的表达均采用免疫组织化学SP法, 石蜡标本4 μm 厚连续切片, 经DAB显色, 苏木素复染, 无水乙醇脱水、中性树胶封片. 以0.01 mol/L PBS液(pH 7.5)分别替代一抗、二抗和SP试剂作为每次染色的阴性对照, 已知表达IGF-Ⅱ的乳腺癌组织作阳性对照. 肝组织中IGF-Ⅱ表达强度, 以阳性细胞数 $\geq 10\%$ 作为阳性判断标准, 进而根据阳性细胞百分率分为弱阳性(+): 阳性细胞数为10%-25%; 阳性(++): 阳性细胞数为26%-75%; 强阳性(+++): 阳性细胞数 $>75\%$. 另取组织切片, 脱蜡水化, 蒸馏水冲洗, 37℃温箱烘干, 蛋白酶K(20 mg/L)室温下消化30 min, 脱水, 37℃温箱烘干, 加生物素标记的HBV DNA探针, 加盖玻片, 加热(95℃)10 min(变性), 放入孵育盆进37℃温箱过夜, 加蛋白阻断液, 37℃温箱5 min, 滴加羊抗鼠生物素IgG, 37℃孵育20 min, 37℃的增强洗液冲洗, 甩干; 加羊抗鼠IgG, 37℃孵育20 min, 37℃的增强洗液冲洗, 甩干; 加入碱性磷酸酶标记的结合物(SAP), 37℃孵育20 min, 37℃的增强洗液冲洗, 甩干; 加入BCIP/NBT染色, 蒸馏水冲洗, 复染封片。

统计学处理 采用百分率和Fisher精确概率法处理和分析数据, 以 $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 肝癌组织IGF-Ⅱ的表达 IGF-Ⅱ阳性表达物呈棕黄色颗粒, 定位于胞质, 少数细胞出现胞核着色, 胞膜未见着色, 在癌组织中阳性细胞的分布呈较明显的异质性(图1A). 30例肝癌组织中IGF-Ⅱ表达阳性率为83.3%(25/30), 非癌组织中的表达阳性率为46.7%(14/30), 肝癌组织中IGF-

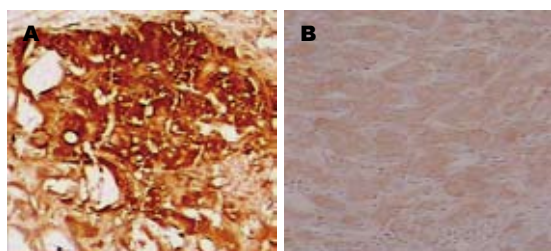


图1 肝组织中IGF-Ⅱ表达(SP×400). A: 癌灶; B: 非癌.

Ⅱ表达阳性率明显高于非癌组织($P<0.01$).

2.2 IGF-Ⅱ表达的临床病理学特征 IGF-Ⅱ在中、低分化肝癌中的阳性表达率均高于高分化肝癌($P<0.05$, $P<0.01$); IGF-Ⅱ在侵及浆膜的肿瘤中阳性表达率高于未侵及浆膜者($P<0.02$); 瘤直径 ≥ 5 cm者IGF-Ⅱ阳性表达率高于直径 <5 cm者($P<0.01$)(表1); 但IGF-Ⅱ阳性表达率与肿瘤数目无关($P>0.05$).

2.3 IGF-Ⅱ表达与HBV复制的关系 肝癌中IGF-Ⅱ阳性表达率在HBV阳性肝癌中为94.7%, 而在HBV阴性肝癌中为63.6%($P<0.05$). 在HBV阳性肝癌组中IGF-Ⅱ的表达强度: 18例阳性中, 2+以上为17例; HBV阴性肝癌组中IGF-Ⅱ的表达强度: 7例阳性中, 2+以上仅为4例(表2). 可见IGF-Ⅱ的表达强度在HBV阳/阴性肝癌组中差异显著.

3 讨论

体内IGF-Ⅱ是肝细胞癌变过程中发挥重要作用的生长因子, 他通过IGF-Ⅰ受体上的酪氨酸激酶途径合成与活化^[10-12]. IGF-Ⅱ的活化与表达过程, 已在化学诱癌鼠、转基因鼠和肝炎病毒慢性感染的实验动物及肝组织中得到证实^[13-14]. 转基因鼠中若持续表达IGF-Ⅱ, 则肝细胞癌和淋巴瘤的发病频率增加. 在肝细胞癌变过程中, 胚胎型IGF-Ⅱ基因活化, 使IGF-Ⅱ呈高水平状态^[15]. 肝细胞癌变过程中IGF-Ⅱ呈高度表达的机制尚不十分清楚, 可能与IGF-Ⅱ通过自分泌或旁分泌作用促进细胞转化有关^[16]. 本研究以免疫组织化学法分析了肝癌组织的不同部分IGF-Ⅱ的表达与变化、HBV DNA复制关系及临床病理学特征. 对慢性肝炎、肝硬化、肝癌和癌旁组织表达IGF-Ⅱ及其作用受体的研究, 发现肝细胞癌变时IGF-Ⅱ基因呈胚胎型过量表达, 该特征揭示肝细胞发生异常增殖和分化的阶段, IGF-Ⅱ基因产生胚胎表型的逆转^[17], 这可能与自分泌生长刺激机制对肝细胞的分化调节方式有关^[18]. 本研究中肝癌组织中IGF-Ⅱ表达阳性率明显高于非癌组织,

表1 肝癌组织中IGF-Ⅱ表达的临床病理学特征

临床病理	n	IGF-Ⅱ表达				
		阳性 (%)	-	+	++	+++
肝癌	30	25 (83.3)	5	4	8	13
高分化	7	3 (42.9)	4	2	1	0
中分化	10	9 (90.0) ^a	1	1	3	5
低分化	13	13 (100) ^b	0	1	4	8
侵及浆膜	20	19 (95.0)	1	2	7	10
未侵及浆膜	10	6 (60.0) ^a	4	2	1	3
肿瘤直径						
<5 cm	12	7 (58.3)	5	2	1	4
≥ 5 cm	18	18 (100) ^b	0	2	7	9
单发	20	18 (90.0)	2	3	5	10
多发	10	7 (70.0)	3	1	3	3

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

表2 肝癌组织HBV复制与IGF-Ⅱ表达的关系

HBV DNA	n	IGF-Ⅱ表达				
		阳性 (%)	-	+	++	+++
阳性	19	18 (94.7) ^a	1	1	5	12
阴性	11	7 (63.6)	4	3	3	1

^a $P<0.05$ vs 阴性.

且其表达水平与肿瘤分化程度、浆膜浸润与否及肿瘤直径大小等指标密切相关, 证实IGF-Ⅱ在肝细胞癌变的发生、发展过程中均具有重要作用. 其主要机制可能为HBV等肝炎病毒反式激活IGF-Ⅱ, 而IGF-Ⅱ基因的异常激活和过量表达, 促使具有高增殖活性状态的癌前肝细胞转化, 最终导致肝癌发生, 同时IGF-Ⅱ的表达水平亦同步反映了肝脏病变的程度^[19].

我国为HBV重感染区及肝癌高发区, HBV感染与肝癌发生关系密切, 特别是HBV基因编码的X蛋白(17 kDa)与肝癌形成的关系更为密切^[20-21]. HBV DNA是病毒复制和传染性的直接标志, 其测定对于判断HBV复制、传染性大小, 抗病毒药物疗效, 病情变化和预后, 为调整抗病毒药物剂量、确定疗程提供可靠依据. 在慢性肝炎、肝硬化和肝癌患者中HBV和IGF-Ⅱ异常表达关系已得到研究证实^[22]. Lee *et al*^[14]分析了IGF-Ⅱ中P₄活化与HBV基因产物间的关系, 证实HBV-X蛋白增加, 导致内皮性IGF-Ⅱ表达增加^[23]. 对IGF-Ⅱ中多种启动子的分析显示, HBV基因产物对IGF-Ⅱ基因转录具有正向调节作用. HBV-X抗原对IGF-Ⅱ基因的4种启动子有直接

■创新盘点

关于IGF-Ⅱ水平与肝癌关系的研究目前大都集中在血清学检测方面. 本文则从蛋白质水平, 以免疫组化方法对IGF-Ⅱ表达与肝癌病理学指标的关系及其在乙肝发展至肝癌这一过程中可能的作用机制做了一定研究.

■应用要点

本文为进一步探讨IGF-II在乙肝发展至肝癌过程中的作用机制及其与肝癌病理指标的关系提供了新的研究思路和方法,今后可从基因水平对IGF-II的表达做进一步的研究。

作用,并与Sp1结合位点有关。对HBV DNA复制与IGF-II表达关系的研究,有助于探讨肝细胞发生癌变的分子机制。

HBV对IGF-II转录具有正向调节功能,这一功能是通过Sp1这一直接靶目标而发挥作用^[24-25]。HBV-X抗原使Sp1磷酸化增加与DNA的结合力,可能是调节IGF-II基因转录和表达的重要机制,从而在细胞癌变过程中促进细胞的分裂^[26-28]。在本研究中,HBV DNA阳性肝癌组织中IGF-II的表达率明显高于HBV DNA阴性肝癌组织,提示HBV感染患者体内的HBV-X抗原可能诱导IGF-II的自分泌或旁分泌机制,在HBV所致肝癌的发生、发展过程中起重要作用。本文利用组织化学技术对肝癌组织IGF-II表达进行了定位,并分析其表达率与各种病理指标的相关性,提示肝癌组织中IGF-II的表达分析有助于预测肝癌的发展和预后^[29-30]。

4 参考文献

- 1 Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-395
- 2 Lee YI, Lee S, Das GC, Park US, Park SM, Lee YI. Activation of the insulin-like growth factor II transcription by aflatoxin B1 induced p53 mutant 249 is caused by activation of transcription complexes; implications for a gain-of-function during the formation of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000; 19: 3717-3726
- 3 Ji GZ, Wang XH, Miao L, Liu Z, Zhang P, Zhang FM, Yang JB. Role of transforming growth factor-beta1-smad signal transduction pathway in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 644-648
- 4 Yao D, Jiang D, Huang Z, Lu J, Tao Q, Yu Z, Meng X. Abnormal expression of hepatoma specific gamma-glutamyl transferase and alteration of gamma-glutamyl transferase gene methylation status in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 761-769
- 5 Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002; 31: 339-346
- 6 Yao DF, Wu XH, Zhu Y, Shi GS, Dong ZZ, Yao DB, Wu W, Qiu LW, Meng XY. Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 220-226
- 7 Scharf JG, Dombrowski F, Ramadori G. The IGF axis and hepatocarcinogenesis. *Mol Pathol* 2001; 54: 138-144
- 8 Dong ZZ, Yao DF, Yao DB, Wu XH, Wu W, Qiu LW, Jiang DR, Zhu JH, Meng XY. Expression and alteration of insulin-like growth factor II-messenger RNA in hepatoma tissues and peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4655-4660
- 9 Kim KW, Bae SK, Lee OH, Bae MH, Lee MJ, Park BC. Insulin-like growth factor II induced by hypoxia may contribute to angiogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 348-351
- 10 Aihara T, Noguchi S, Miyoshi Y, Nakano H, Sasaki Y, Nakamura Y, Monden M, Imaoka S. Allelic imbalance of insulin-like growth factor II gene expression in cancerous and precancerous lesions of the liver. *Hepatology* 1998; 28: 86-89
- 11 Huynh H, Chow PK, Ooi LL, Soo KC. A possible role for insulin-like growth factor-binding protein-3 autocrine/paracrine loops in controlling hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Cell Growth Differ* 2002; 13: 115-122
- 12 Kang-Park S, Lee JH, Shin JH, Lee YI. Activation of the IGF-II gene by HBV-X protein requires PKC and p44/p42 map kinase signalings. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283: 303-307
- 13 Zhang N, Siegel K, Odenthal M, Becker R, Oesch F, Dienes HP, Schirmacher P, Steinberg P. The role of insulin-like growth factor II in the malignant transformation of rat liver oval cells. *Hepatology* 1997; 25: 900-905
- 14 Lee S, Park U, Lee YI. Hepatitis C virus core protein transactivates insulin-like growth factor II gene transcription through acting concurrently on Egr1 and Sp1 sites. *Virology* 2001; 283: 167-177
- 15 Fiorentino M, Grigioni WF, Baccarini P, D'Errico A, De Mitri MS, Pisi E, Mancini AM. Different *in situ* expression of insulin-like growth factor type II in hepatocellular carcinoma. An *in situ* hybridization and immunohistochemical study. *Diagn Mol Pathol* 1994; 3: 59-65
- 16 Bae MH, Lee MJ, Bae SK, Lee OH, Lee YM, Park BC, Kim KW. Insulin-like growth factor II (IGF-II) secreted from HepG2 human hepatocellular carcinoma cells shows angiogenic activity. *Cancer Lett* 1998; 128: 41-46
- 17 Wang Z, Ruan YB, Guan Y, Liu SH. Expression of IGF-II in early experimental hepatocellular carcinomas and its significance in early diagnosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 267-270
- 18 Zhang J, Chan EK. Autoantibodies to IGF-II mRNA binding protein p62 and overexpression of p62 in human hepatocellular carcinoma. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 146-153
- 19 Seo JH, Kim KW, Murakami S, Park BC. Lack of colocalization of HBxAg and insulin like growth factor II in the livers of patients with chronic hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 1997; 12: 523-531
- 20 Orito E, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology* 2003; 46: 408-412
- 21 Kim DG. Differentially expressed genes associated with hepatitis B virus HBx and MHBs protein function in hepatocellular carcinoma. *Methods Mol Biol* 2006; 317: 141-155
- 22 Su JJ, Qin GZ, Yan RQ, Huang DR, Yang C, Lotlikar PD. The expression of insulin-like growth factor II, hepatitis B virus X antigen and p21 in experimental hepatocarcinogenesis in tree shrews. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 62-66
- 23 Chen GG, Li MY, Ho RL, Chak EC, Lau WY, Lai PB. Identification of hepatitis B virus X gene mutation in Hong Kong patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Virol* 2005; 34: 7-12

- 24 Zhang X, Zhang H, Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer. *J Lab Clin Med* 2006; 147: 58-66
- 25 Chan DW, Ng IO. Knock-down of hepatitis B virus X protein reduces the tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells. *J Pathol* 2006; 208: 372-380
- 26 Kang-Park S, Lee YI, Lee YI. PTEN modulates insulin-like growth factor II (IGF-II)-mediated signaling; the protein phosphatase activity of PTEN downregulates IGF-II expression in hepatoma cells. *FEBS Lett* 2003; 545: 203-208
- 27 Sedlacek N, Hasilik A, Neuhaus P, Schuppan D, Herbst H. Focal overexpression of insulin-like growth factor 2 by hepatocytes and cholangiocytes in viral liver cirrhosis. *Br J Cancer* 2003; 88: 733-739
- 28 Scharf JG, Ramadori G, Dombrowski F. Analysis of the IGF axis in preneoplastic hepatic foci and hepatocellular neoplasms developing after low-number pancreatic islet transplantation into the livers of streptozotocin diabetic rats. *Lab Invest* 2000; 80: 1399-1411
- 29 Sohda T, Iwata K, Soejima H, Kamimura S, Shijo H, Yun K. *In situ* detection of insulin-like growth factor II (IGF2) and H19 gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Hum Genet* 1998; 43: 49-53
- 30 Uchida K, Kondo M, Takeda S, Osada H, Takahashi T, Nakao A, Takahashi T. Altered transcriptional regulation of the insulin-like growth factor 2 gene in human hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 1997; 18: 193-198

■同行评价

论文采用的样本是非常宝贵的, 相关研究很有价值. 文章研究内容虽然简单, 但是能说明一些问题, 有一定的可读性.

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

更正与说明专栏

本刊讯 《世界华人消化杂志》为了对同行评议、编辑、校对、审读、文章价值等质量进行跟踪报道, 特设“更正与说明”固定专栏, 包括“事实纠错”、“文字更正”、“解释说明”三个子栏目, 不仅对前一期或近期出现的文字差错和事实错误进行更正、就引发歧义或晦涩难懂之处做解释说明, 而且针对文章的学术水平等进行讨论. 在此, 我们热烈欢迎读者、作者、编委等积极审读《世界华人消化杂志》, 给更正与说明栏目投稿.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

专家门诊

本刊讯 《世界华人消化杂志》特设“专家门诊”固定专栏为广大消化病患者搭建一个信息平台, 欢迎副主任医师以上的消化内科、普通外科专家为专栏撰稿(附单位介绍信), 免收出版费, 写作格式如下:

胃溃疡诊断和治疗

个人简介(附3.5 cm × 5 cm照片一张)

通信作者(包括邮政编码、工作单位、部门、科室、机构全称、地址、所在省市、E-mail)

0 引言

1 诊断

2 治疗

3 特色

4 门诊时间