

结直肠癌淋巴管生成与淋巴结转移相关检测的临床研究进展

黄漾, 张国锋

黄漾, 张国锋, 同济大学附属同济医院普通外科 上海 200065
同济大学医科基金, No. 1508219021
通讯作者: 黄漾, 200092, 同济大学200282信箱, 上海市杨浦区四平路1239号, rose-hy17@126.com
电话: 021-65981254
收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

摘要

结直肠癌是人类常见的可经淋巴道转移的恶性肿瘤, 其淋巴管生成与转移过程中牵涉了多种生物标志物表达水平的改变, 检测这些相关生物标志物可为结直肠癌的诊断、治疗和预后情况提供重大参考价值。本文主要综述近年来与结直肠癌淋巴管生成与淋巴结转移相关检测的临床研究进展。

关键词: 结直肠癌, 淋巴管生成, 淋巴结转移, 标记物

黄漾, 张国锋. 结直肠癌淋巴管生成与淋巴结转移相关检测的临床研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(2):207-211
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/207.asp>

0 引言

结直肠癌是人类常见的可经淋巴道转移的恶性肿瘤, 其转移过程包括肿瘤离开原发灶, 侵袭进入淋巴系统并转移至区域淋巴结。哨兵淋巴结的活检术为肿瘤细胞经毛细淋巴管和淋巴管从肿瘤原发灶向区域淋巴结的有序演进过程提供了解剖学证据; 依靠分子技术确定的多种淋巴管内皮细胞的特异性标志物, 使得科学家们可以对肿瘤旁和肿瘤内的淋巴管进行测定和计数; 针对多种与结直肠癌淋巴管生成和转移相关的生物标志物的多项研究成果, 更是为结直肠癌的诊断、治疗和预后提供了重大的参考价值。本文就结直肠癌淋巴管生成与转移的检测综述相关临床研究进展, 揭示这些生物标志物在结直肠癌的淋巴管生成与转移过程中的意义和价值。

1 淋巴管生成与转移的关系

传统观点认为肿瘤的淋巴道转移是一个被动过程。在此过程中, 肿瘤细胞通过业已存在的局部

淋巴管转移至区域淋巴结, 所以淋巴管内皮细胞在肿瘤的转移过程中扮演着被动角色^[1]。然而近年来的研究发现: 淋巴管生成在肿瘤转移中的作用机制日渐明朗, 揭示出其主动性介导肿瘤转移的作用而非被动^[2]。淋巴管生成是新生淋巴管的形成和生长, 他可以发生于正常发育的组织, 也可以出现在病理过程中如炎症、战伤、淋巴水肿和肿瘤。由于肿瘤早期常发生淋巴结的转移, 这提示了淋巴管在肿瘤的转移过程中起着重要作用。

目前研究确定了多种可以识别新生淋巴管的标志物, 如: 转录因子Prox-01, Podoplanin, LYVE-1和VEGFR-3(即Flt-4)等; 并探索出多种淋巴管生成的信号转导途径, 如: VEGF-C、VEGF-D/VEGFR-3途径, VEGF-A/VEGFR-2途径, PDGF-BB途径和FGF-2途径等。这些深入到分子学领域的研究成果为科学家们揭开肿瘤淋巴管生成的奥秘开辟了可行之路。

对VEGF-A介导的肿瘤转移的研究表明, 原发肿瘤可能通过分泌淋巴管生成因子来介导其向哨兵淋巴结的有效转移, 从而为肿瘤的转移作准备^[3]。在皮肤黑素瘤患者中也发现, 肿瘤的淋巴管生成可以预测原发肿瘤向哨兵淋巴结的转移^[4]。所以人们推断淋巴管生成与局部淋巴结转移机会的增加相关, 他可能是肿瘤转移过程中的关键步骤。

2 与大肠癌淋巴管生成与转移相关的检测指标

2.1 VEGFs(vascular endothelial growth factors)

VEGFs包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、和PIGF(placenta growth factor)。VEGF-A的受体为VEGFR-1(Flt-1)和VEGFR-2(KDR), VEGF-B和PIGF的受体为VEGFR-1(Flt-1), VEGF-C和VEGF-D的受体为VEGFR-2(KDR)和VEGFR-3(Flt-4)。传统观点认为VEGF-A、VEGF-B、VEGF-E和PIGF影响和控制着脉管的渗透性和血管生成; 而

■背景资料

结直肠癌是人类常见的可经血行和淋巴道转移的恶性肿瘤。目前, 其血行转移的机制已被研究得比较透彻; 而其淋巴管生成与转移也逐渐成为该领域新的研究热点。在结直肠癌的淋巴管生成与转移的过程中牵涉了多种生物标志物表达水平的改变, 检测这些相关生物标志物可为结直肠癌的诊断、治疗和预后情况提供重大参考价值。本文主要综述近年来与结直肠癌淋巴管生成与淋巴结转移相关检测的最新的临床研究进展。

■ 相关报道

- 1 Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, Kajiya K, Brown LF, Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 2005; 201: 1089-1099
- 2 Xiong B, Sun TJ, Hu WD, Cheng FL, Mao M, Zhou YF. Expression of oxygenase-2 in colorectal cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1105-1108
- 3 Kong SL, Salto-Tellez M, Leong AP, Chan YH, Koay ES. Discordant quantitative detection of putative biomarkers in nodal micro-metastases of colorectal cancer: biological and clinical implications. *J Clin Pathol* 2005; 58: 839-844

VEGF-C和VEGF-D 既可与VEGFR-2 结合介导血管生长, 又可与VEGFR-3 结合介导淋巴管生长. 但近年来有研究表明VEGF-A 可以直接通过作用于淋巴内皮细胞上的VEGFR-2 和间接通过VEGF-C或VEGF-D来介导淋巴管生成, 且后者更合理^[5]. VEGF-A 还可以介导肿瘤和哨兵淋巴结的淋巴管生成来促进肿瘤的淋巴道转移^[3].

Boxer *et al*^[6]用免疫组化法检测无淋巴结转移的结直肠癌标本中VEGF的表达水平, 研究发现VEGF阳性与患者死亡率显著相关. 已发生转移的结直肠癌中, George *et al*^[7]用半定量RT-PCR检测VEGF-A、VEGF-C和VEGF-D, 结果显示: VEGF-A和VEGF-C在结直肠癌中表达显著增高, 而VEGF-D的表达下降. Kawakami *et al*^[8]对VEGFs之间关系的研究中发现, VEGF-B和VEGF-E的高表达以及VEGF-D的低表达与淋巴道转移相关. 这些均提示VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C与VEGF-D之间的平衡可能在结直肠癌的淋巴管生成及转移过程中起着一定作用. VEGF-A的表达水平在有淋巴结转移的结直肠癌组织中显著高于没有转移的癌组织^[7], 提示VEGF-A和VEGF-C的表达增加与区域淋巴结转移显著相关. Onogawa *et al*^[9]的实验表明, VEGF-C与VEGF-D表达均与结直肠癌淋巴结转移相关, 但两者在肿瘤中表达未见相关性, 提示VEGF-C和VEGF-D可能是结直肠癌重要的独立预后因子.

2.2 抑癌基因p53和p16

2.2.1 p53基因 结直肠癌侵袭过程中涉及多种抑癌基因的异常改变, p53就是其中之一. p53有野生型和突变型两种. 野生型P53基因表达蛋白具有监视细胞基因组完整性的功能. 当DNA出现缺陷时, 他可通过特定机制对其进行修复, 如修复失败, 则通过诱导细胞凋亡的途径将该细胞清除, 从而阻止具有癌变倾向的细胞在体内存留. 突变型P53蛋白在细胞内积聚则促进细胞转化和增殖, 导致肿瘤的发生. Gouw *et al*^[10]研究发现, 已转移的结直肠癌中突变型p53的表达率为36%, 且在结直肠癌肝转移时表达率更高, 这进一步证实了p53基因突变在结直肠癌的发生发展中具有重要意义, 也提示可以通过检测P53蛋白作为结直肠癌早期诊断的一项重要参考指标. Hsieh *et al*的研究表明, 检测血浆中P53蛋白可发现该基因的突变并提示肿瘤转移的高度可能性, 血浆中P53蛋白与结直肠癌的淋巴结转移和TNM分期密切相关. 另外, 结直肠癌的术后转移

和复发率在P53蛋白阳性组显著高于P53蛋白阴性组. 已发生腹膜转移的结直肠癌中也常可检测到突变型的p53基因^[11], 这些均提示p53基因突变可用于判断患者预后情况, 有p53突变的肿瘤预后较差.

2.2.2 p16基因 p16基因是近年发现的一种抑癌基因, 又称为多种肿瘤抑制因子 (MTS₁) 或CDKN₂基因, 许多恶性肿瘤都存在p16基因结构和功能的异常变化. p16主要功能是通过抑制CDK₄(细胞周期素蛋白依赖性激酶4) 而阻止细胞由G1期进入S期, 使细胞增殖受限, 因此对正常细胞的生长周期起负调控作用. 当p16基因异常时, 失去对细胞生长的负调控作用, 使G1期细胞迅速进入S期, 细胞过度增殖从而导致肿瘤发生发展. Kim *et al*^[12]对结直肠癌的RT-MSP显示, 结直肠癌组织中p16异常甲基化程度各异. 高甲基化的癌组织中p16的表达水平显著低于无甲基化或低甲基化的癌组织. p16的低水平表达与淋巴结转移和肿瘤的大小相关. 这表明在结直肠癌组织中存在明显的p16表达的缺失, 因此p16失活可能与结直肠癌发生有关, p16低表达可促使有转化潜能的细胞分裂增殖, 并进入癌前状态, 并随p16缺失程度的增加, 结直肠癌的恶性程度也增加. Cui *et al*^[13]关于结直肠癌的研究表明p16基因异常表达组的术后生存率低于p16表达正常组. 所以可以通过检测P16蛋白产物表达作为结直肠癌早期诊断及判断其恶性程度的依据之一.

总之, 检测结直肠癌中p53和p16的表达水平对结直肠癌早期诊断, 判断恶性程度及预后情况有一定意义.

2.3 COX-2 COX是前列腺素生物合成过程中的一种限速酶. 他有COX-1和COX-2两种形式, COX-1在正常细胞中呈组成性表达, 参与细胞的生理功能; 而COX-2是一种可诱导的酶, 在各种刺激 (如生长因子和有丝分裂原) 的作用下被诱导表达. COX-2在许多肿瘤中的表达也增加: 如肺癌、乳腺癌、食管癌和结直肠癌等. COX-2的过度表达导致表型的改变, 如增加与细胞外基质的黏附和阻断大鼠肠上皮细胞的凋亡, 从而提高细胞癌变的潜能. COX-2的组成性表达也可导致结直肠癌细胞浸润能力的改变. 虽然他在结直肠癌中的具体作用还不清楚, 但COX-2可能参与了肿瘤的血管生成.

Xiong *et al*^[14]对结直肠癌COX-2表达的研究表明, 结直肠癌患者的COX-2阳性表达为67.9%. T3-T4, III-IV期以及发生转移的结直肠癌患者的

COX-2表达水平明显高于T1-T2, I-II期以及没有转移的患者. VEGF和MMP-2在COX-2阳性组的表达水平明显高于COX-2阴性组, 这说明在结直肠癌中, COX-2的表达与VEGF和MMP-2表达相关, COX-2可能既通过上调VEGF, 间接的促进肿瘤血管生成, 他又可以通过上调MMP-2而导致结直肠癌细胞侵袭能力的改变. von Rahden *et al*^[15]对食管腺癌的研究发现, COX-1和COX-2与VEGF-A和VEGF-C的表达相关, 从而与肿瘤的血管生成 (VEGF-A) 和淋巴生成相关 (VEGF-C). 所以说, COX-2与结直肠癌的浸润和转移密切相关, 可以作为结直肠癌的一种生物标志物.

2.4 TGF- β (transforming growth factor beta) TGF- β 作为一种细胞因子, 有多种功能: 抑制生长, 促进凋亡和肠上皮细胞的分化等. 通常TGF- β 阻碍正常的肠上皮细胞的生长; 但也可以转化为肿瘤生长演进的促进因子, 从而提高肿瘤的恶性转化. Guzinska-Ustymowicz *et al*^[16]研究发现许多肿瘤细胞 (包括结直肠癌) 能分泌TGF- β , 结直肠癌中TGF- β 的高表达增加了肿瘤转移的可能性, TGF- β 在PT1结直肠癌有淋巴结和远处转移的组织中表达量更高. 由于TGF- β 在PT1结直肠癌的表达水平与TB(Tumor-Budding), 血管生成以及淋巴结和远处转移密切相关, 所以TGF- β 可以与肿瘤组织学的其他参数联合, 作为评估PT1结直肠癌侵袭性的参数.

2.5 PINCH(particularly interesting new cysteine-histidine-rich protein) PINCH是带有LIM结构域的接合器蛋白, 他在整合素和生长因子的信号传导通路中起着一定作用. Wang-Rodriguez *et al*^[17]研究发现PINCH在与许多常见肿瘤 (如结直肠癌、肝癌等) 相关的间质中的表达上调, Gao *et al*^[18]研究也发现结直肠癌患者的癌组织间质中PINCH表达量按正常黏膜-原发肿瘤-肿瘤转移灶的顺序增加, 并且PINCH在浸润性肿瘤周边的染色强度比肿瘤内部的间质中更高. 在成纤维细胞、肌成纤维细胞以及肿瘤的部分血管内皮细胞中也发现有PINCH的表达. 这提示PINCH参与了肿瘤与间质的相互作用以及肿瘤的演进过程. PINCH间质染色强阳性与预后不良和分化较好相关^[18], 然而由于分化较好的肿瘤通常预后较好, 故PINCH染色强阳性也可增加确诊那些肿瘤分化良好但预后不佳的结直肠癌患者的可能性.

2.6 与结直肠癌淋巴结微转移相关的生物标志

物 深入分子学水平的检测指标提高了结直肠癌淋巴结微转移的检出率, 将改善那些尚未出现淋巴结转移的结直肠癌患者的预后情况.

2.6.1 CK(cytokeratin)和CEA(carcinoembryonic antigen) 研究发现RT-PCR法测定外周血中的CK20-mRNA^[19], RT-PCR法测定CEA^[20]及联合检测淋巴结中CK和CEA^[21]可以提高DukesB期结直肠癌患者淋巴结微转移的检出率, 有助于发现微小转移的癌细胞, 对治疗方案的选择及判断预后具有指导意义.

2.6.2 HLTF、SOCS-1和CDH13 Hibi *et al*^[22]微转移研究表明结直肠癌淋巴结转移阴性的患者, 其HLTF、SOCS-1和CDH13基因常出现异常的甲基化, 检测这些基因将提高结直肠癌淋巴结转移的检出率.

2.7 其他

2.7.1 MCs(mast cell)和TAMs(tumor associated macrophage) 肿瘤中发现有一些浸润的免疫监视细胞, 包括MCs和TAMs. 他们可以反映机体针对肿瘤的免疫反应.

TAMs有介导肿瘤的细胞毒作用和刺激抗肿瘤的淋巴细胞增殖的潜能. Tan *et al*^[23]的研究表明TAMs可以抑制结直肠癌的演进以及区域淋巴结转移和肿瘤的远处转移, 而且TAMs的高度浸润可以影响结直肠癌患者的预后情况. 因此, TAMs浸润可能预示着机体的抗肿瘤能力.

Grizzi *et al*^[24]的研究表明, MCs与肿瘤的血管生成相关, MCs可分泌VEGF, 介导肿瘤的血管生成, 所以MCs可能有促进肿瘤生长的作用. Poonkhum *et al*^[25]最新的研究发现, 肝的淋巴淤滞所导致的肝小叶下间隙中MCs和浆细胞的聚集可能参与了淋巴管生成.

Tan *et al*^[23]的研究还发现, TAMs和MCs的联合作用对于抗肿瘤的免疫反应是很重要的. 所以在检测中若能联合MCs和TAMs计数这两项指标, 对于评估结直肠癌的生物学特性更有帮助.

2.7.2 TB(tumor budding) 与结直肠癌侵袭性相关的异常的组织病理学参数称为TB. 早期的研究发现TB是结直肠癌的一种潜在预后因子^[26]. 近年来Guzinska-Ustymowicz *et al*^[27]研究发现TB的强度与结直肠癌淋巴结转移相关. Guzinska-Ustymowicz *et al*^[16]统计分析表明TB和结直肠癌的组织学分型、淋巴结转移、远处转移以及术后肿瘤的复发相关. 所以TB可以结合其他的影响因子, 用于结直肠癌预后情况的辅助评估.

2.7.3 TEMs(tumor endothelial markers) TEMs是新发现的与肿瘤特异性血管生成相关的内皮细胞标志物家族. Rmali *et al*^[28]最新研究表明TEM-1、TEM-7、TEM-7R和TEM-8的表达水平与淋巴结转移和疾病的演进情况相关, 所以他们在结直肠癌中可能有预后价值.

2.7.4 CXCR4 CXCR4是趋化因子受体, 他与肿瘤的转移相关, 预后不良. Schimanski *et al*^[29]研究表明结直肠癌组织CXCR4的高表达与淋巴结和远处转移相关.

2.7.5 Actinin-4 Actinin-4是肌动蛋白的结合蛋白, 他是反映肿瘤侵袭性的新型生物标志物. Honda *et al*^[30]最新研究表明Actinin-4可以增加细胞的移动性, 促进结直肠癌的淋巴结转移.

总之, 随着结直肠癌淋巴管生成与转移机制的研究深入以及检测手段的高新尖化, 结直肠癌淋巴管生成与转移相关的检测也由细胞水平进入分子水平. 近年来的大量研究发现了与结直肠癌淋巴管生成与转移相关的大量生物标志物, 为结直肠癌患者的早期诊断、治疗方法的选择和预后情况的评估提供了重要依据和重大意义. 同时, 由于其中大部分的生物标志物的特异性及敏感性不高, 从而降低了他们在临床应用中的价值. 故大力发展相关的基础和临床研究, 发现特异性及敏感性较高的生物标志物或取长补短联合多种标志物以提高其临床应用价值是当前科学家们努力的方向, 具有广阔的临床应用前景.

3 参考文献

- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257
- Dadras SS, Detmar M. Angiogenesis and lymphangiogenesis of skin cancers. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 1059-1070
- Hirakawa S, Kodama S, Kunstfeld R, Kajiya K, Brown LF, Detmar M. VEGF-A induces tumor and sentinel lymph node lymphangiogenesis and promotes lymphatic metastasis. *J Exp Med* 2005; 201: 1089-1099
- Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Nguyen L, Vora A, Muzikansky A, Jahnke K, Hauschild A, Hirakawa S, Mihm MC, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol* 2005; 18: 1232-1242
- Nagy JA, Vasile E, Feng D, Sundberg C, Brown LF, Detmar MJ, Lawitts JA, Benjamin L, Tan X, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor induces lymphangiogenesis as well as angiogenesis. *J Exp Med* 2002; 196: 1497-1506
- Boxer GM, Tsiompanou E, Levine T, Watson R, Begent RH. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and microvessel counting as prognostic indicators in node-negative colorectal cancer. *Tumour Biol* 2005; 26: 1-8
- George ML, Tutton MG, Janssen F, Arnaout A, Abulafi AM, Eccles SA, Swift RL. VEGF-A, VEGF-C and VEGF-D in colorectal cancer progression. *Neoplasia* 2001; 3: 420-427
- Kawakami M, Furuhashi T, Kimura Y, Yamaguchi K, Hata F, Sasaki K, Hirata K. Expression analysis of vascular endothelial growth factors and their relationships to lymph node metastasis in human colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 229-237
- Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, Kuwai T, Kimura S, Chayama K. Expression of VEGF-C and VEGF-D at the invasive edge correlates with lymph node metastasis and prognosis of patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 32-39
- de Jong KP, Gouw AS, Peeters PM, Bulthuis M, Menkema L, Porte RJ, Slooff MJ, van Goor H, van den Berg A. P53 mutation analysis of colorectal liver metastases: relation to actual survival, angiogenic status, and p53 overexpression. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4067-4073
- Hsieh JS, Lin SR, Chang MY, Chen FM, Lu CY, Huang TJ, Huang YS, Huang CJ, Wang JY. APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance. *Am Surg* 2005; 71: 336-343
- Kim BN, Yamamoto H, Ikeda K, Damdinsuren B, Sugita Y, Ngan CY, Fujie Y, Ogawa M, Hata T, Ikeda M, Ohue M, Sekimoto M, Monden T, Matsura N, Monden M. Methylation and expression of p16INK4 tumor suppressor gene in primary colorectal cancer tissues. *Int J Oncol* 2005; 26: 1217-1226
- Cui X, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Hirano S, Hatakeyama K. Aberrant expression of pRb and p16(INK4), alone or in combination, indicates poor outcome after resection in patients with colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35: 1189-1195
- Xiong B, Sun TJ, Hu WD, Cheng FL, Mao M, Zhou YF. Expression of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1105-1108
- Von Rahden BH, Stein HJ, Puhlinger F, Koch I, Langer R, Piontek G, Siewert JR, Hofler H, Sarbia M. Coexpression of cyclooxygenases (COX-1, COX-2) and vascular endothelial growth factors (VEGF-A, VEGF-C) in esophageal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 5038-5044
- Guzinska-Ustymowicz K, Kemon A. Transforming growth factor beta can be a parameter of aggressiveness of pT1 colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1193-1195
- Wang-Rodriguez J, Dreilinger AD, Alsharabi GM, Rearden A. The signaling adapter protein PINCH is upregulated in the stroma of common cancers, notably at invasive edges. *Cancer* 2002; 95: 1387-1395
- Gao J, Arbman G, Rearden A, Sun XF. Stromal staining for PINCH is an independent prognostic indicator in colorectal cancer. *Neoplasia* 2004; 6: 796-801
- Guo J, Xiao B, Jin Z, Qin L, Chen J, Chen H, Zhang X, Liu Z. Detection of cytokeratin 20 mRNA in the peripheral blood of patients with colorectal cancer by immunomagnetic bead enrichment and real-time

- reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1279-1284
- 20 Takayama O, Yamamoto H, Ikeda K, Ishida H, Kato T, Okuyama M, Kanou T, Fukunaga M, Tominaga S, Morita S, Fujie Y, Fukunaga H, Ikenaga M, Ikeda M, Ohue M, Sekimoto M, Kikkawa N, Monden M. Application of RT-PCR to clinical diagnosis of micrometastasis of colorectal cancer: A translational research study. *Int J Oncol* 2004; 25: 597-604
- 21 Kong SL, Salto-Tellez M, Leong AP, Chan YH, Koay ES. Discordant quantitative detection of putative biomarkers in nodal micrometastases of colorectal cancer: biological and clinical implications. *J Clin Pathol* 2005; 58: 839-844
- 22 Hibi K, Kodera Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Aberrant methylation of HLTF, SOCS-1, and CDH13 genes is shown in colorectal cancers without lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1282-1286
- 23 Tan SY, Fan Y, Luo HS, Shen ZX, Guo Y, Zhao LJ. Prognostic significance of cell infiltrations of immunosurveillance in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1210-1214
- 24 Grizzi F, Franceschini B, Chiriva-Internati M, Liu Y, Hermonat PL, Dioguardi N. Mast cells and human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1469-1473
- 25 Poonkhum R, Pisetpaisan K, Wang BJ, Anupunpisit V, Ohtani Y, Ohtani O. Origins and pathways of fluid entering sublobular lymphatic vessels in cat livers. *Arch Histol Cytol* 2003; 66: 317-326
- 26 Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor budding in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 627-635
- 27 Guzinska-Ustymowicz K, Sulkowska M, Famulski W, Sulkowski S. Tumor budding and its relationship to p53 and Bcl-2 expression in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2003; 23: 649-654
- 28 Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. Prognostic values of tumor endothelial markers in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1283-1286
- 29 Schimanski CC, Schwald S, Simiantonaki N, Jayasinghe C, Gonner U, Wilsberg V, Junginger T, Berger MR, Galle PR, Moehler M. Effect of chemokine receptors CXCR4 and CCR7 on the metastatic behavior of human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1743-1750
- 30 Honda K, Yamada T, Hayashida Y, Idogawa M, Sato S, Hasegawa F, Ino Y, Ono M, Hirohashi S. Actinin-4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 128: 51-62

电编 张勇 编辑 张海宁

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

•消息•

《现代消化及介入诊疗》杂志征稿、征订启事

本刊讯 《现代消化及介入诊疗》(Modern Digestion & Intervention)是国家科技部批准、广东省卫生厅主管、广东省医学会主办、南方医科大学南方医院消化病研究所承办向国内外公开发行的学术性医学期刊。

本刊宗旨是贯彻邓小平理论和“三个代表”思想,报道现代消化病与介入诊疗学的理论研究和临床经验,展示科技成果,加强学术交流,促进科技繁荣。遵循“三主三结合”原则:①以临床应用为主,基础理论与临床实践相结合;②以普及新技术新业务为主,普及与提高相结合;③以现代医学为主,中医与西医相结合,及时传递最新学术信息,刊载优秀论文、专题笔谈和专家读片,突出科学性、先进性和实用性,推动消化病与介入诊疗工作的开展与提高,为人类健康服务。本刊开设栏目有述评、专家论坛、论著(基础与临床)、短篇论著、综述、临床交流、诊疗技术、讲座、会议纪要、学术争鸣、病例分析与个案报道,欢迎投稿,欢迎订阅,请直接与编辑部联系。

本刊为大16开季刊,国内统一刊号: CN44-1580/R, 国际标准刊号: ISSN1672-2159, 广告经营许可证号: 4400004001080, 每期定价12元, 全年48元。地址: 广州市广州大道北1838号南方医科大学南方医院消化编辑部(邮编: 510515)。联系电话: 020-61641547, 传真: 020-87280770, E-mail: jmdi@vip.163.com。