

# 胃癌组织VEGF-C和CXCR4的表达与淋巴结转移的关系

安丽文, 刘永军, 赵丹懿, 徐惠绵, 关一夫

## ■背景资料

胃癌死亡率居我国恶性肿瘤第1位, 其居高不下原因是复发和转移。淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式, 因此寻找胃癌淋巴结转移的分子指标, 探讨其分子机制对胃癌分期、手术和放化疗均有重要意义, 并将提高胃癌生存率。

安丽文, 关一夫, 中国医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室 辽宁省沈阳市 110001

刘永军, 中国医科大学第四附属医院神经外科 中国医科大学第一附属医院肿瘤外科研究生 辽宁省沈阳市 110032

赵丹懿, 徐惠绵, 中国医科大学第一附属医院肿瘤外科 辽宁省沈阳市 110001

安丽文, 中国医科大学基础医学院生物化学与分子生物学专业硕士研究生, 助教, 主要从事胃癌转移相关基因与基因芯片方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30470451

通讯作者: 关一夫, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室. yfguan@mail.cmu.edu.cn

电话: 024-23255240 传真: 024-23255240

收稿日期: 2007-03-30 接受日期: 2007-04-28

## Correlation of VEGF-C and CXCR4 expression correlates with lymph node metastasis in gastric cancer

Li-Wen An, Yong-Jun Liu, Dan-Yi Zhao, Hui-Mian Xu, Yi-Fu Guan

Li-Wen An, Yi-Fu Guan, Department of Biochemistry and Molecular Biology, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Yong-Jun Liu, Department of Neurological Surgery, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Dan-Yi Zhao, Hui-Mian Xu, Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30470451

Correspondence to: Yi-Fu Guan, Department of Biochemistry and Molecular Biology, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. yfguan@mail.cmu.edu.cn

Received: 2007-03-30 Accepted: 2007-04-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression and correlation of VEGF-C and CXCR4 in gastric cancer tissue.

**METHODS:** Semi-quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction was performed to detect the expression of VEGF-C and CXCR4 according to cancer stage in cancer and adjacent tissues in 50 cases of gastric cancer.

**RESULTS:** The expression index of VEGF-C in gastric cancer stage pN<sub>1</sub> ( $0.34 \pm 0.08$ ) was significantly

higher than that in gastric cancer stage pN<sub>0</sub> without regional lymph node metastasis ( $0.28 \pm 0.09$ ,  $P < 0.05$ ). Significance differences in the expression indexes of VEGF-C and CXCR4 were found between stage pN<sub>1</sub> ( $0.34 \pm 0.08$ ,  $0.31 \pm 0.08$ ) and stage pN<sub>2</sub>+pN<sub>3</sub> ( $0.40 \pm 0.10$ ,  $0.43 \pm 0.14$ ;  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , respectively). Significance differences were also found in the expression indexes of VEGF-C and CXCR4 between those with or without lymph node metastasis ( $0.36 \pm 0.10$  vs  $0.28 \pm 0.09$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.35 \pm 0.12$  vs  $0.26 \pm 0.09$ ,  $P < 0.05$ ). The expression indexes of VEGF-C and CXCR4 between stage pN<sub>0</sub> ( $0.28 \pm 0.09$ ,  $0.26 \pm 0.09$ ) and adjacent tissue ( $0.21 \pm 0.12$ ,  $0.20 \pm 0.11$ ) showed no significant difference. There was a significant correlation between expression of VEGF-C and CXCR4 ( $r_s = 0.341$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Our results suggest that the expression indexes of VEGF-C and CXCR4 are associated with progression of lymph node metastasis, and the indexes appear useful for clinical evaluation of lymphatic invasion in patients with gastric cancer.

**Key Words:** Gastric carcinoma; Lymph node metastasis; Vascular endothelial growth factor C; CXCR4 chemokine receptor 4

An LW, Liu YJ, Zhao DY, Xu HM, Guan YF. Correlation of VEGF-C and CXCR4 expression with lymph node metastasis in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(18):2026-2030

## 摘要

**目的:** 探讨胃癌组织VEGF-C和CXCR4的表达与淋巴道转移的关系以及两者的相关性。

**方法:** 用半定量RT-PCR方法检测50例胃癌组织和相应癌旁组织中VEGF-C和CXCR4的表达水平。

**结果:** 在淋巴结转移阴性组(pN<sub>0</sub>)胃癌组织( $n = 12$ )中VEGF-C的表达指数为 $0.28 \pm 0.09$ , 与pN<sub>1</sub>组( $0.34 \pm 0.08$ ,  $n = 35$ )比较差别有显著意义( $P < 0.05$ ); VEGF-C和CXCR4在pN<sub>1</sub>组中的表

达指数( $0.34 \pm 0.08$ ,  $0.31 \pm 0.08$ )与 $pN_2+pN_3$ 组( $0.40 \pm 0.10$ ,  $0.43 \pm 0.14$ )比较差别均有显著意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );在淋巴结转移阳性的胃癌组织( $n = 38$ )中VEGF-C和CXCR4的表达指数( $0.36 \pm 0.10$ ,  $0.35 \pm 0.12$ )高于无淋巴结转移 $pN_0$ 组( $0.28 \pm 0.09$ ,  $0.26 \pm 0.09$ ,  $n = 12$ ),差别有显著意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). VEGF-C和CXCR4在 $pN_0$ 组中的表达指数( $0.28 \pm 0.09$ ,  $0.26 \pm 0.09$ )与相应癌旁组织比较( $0.21 \pm 0.12$ ,  $0.20 \pm 0.11$ )差别均无显著意义. 经Spearman等级相关分析VEGF-C和CXCR4在胃癌组织中表达之间存在显著相关性( $r_s = 0.341$ ,  $P < 0.05$ ).

**结论:** VEGF-C和CXCR4的表达指数随胃癌淋巴结转移的增加而增加,两者之间存在一定相关性,对预测淋巴结转移有重要的临床价值.

**关键词:** 胃癌; 淋巴结转移; 血管内皮细胞生长因子C; CXCR4趋化因子受体4

安丽文, 刘永军, 赵丹璐, 徐惠绵, 关一夫. 胃癌组织VEGF-C和CXCR4的表达与淋巴结转移的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(18):2026-2030  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2026.asp>

## 0 引言

胃癌发病率居世界上恶性肿瘤中的第2位<sup>[1]</sup>,在我国,胃癌死亡数占全部恶性肿瘤死亡总数的23.93%,居恶性肿瘤死亡第1位<sup>[2]</sup>.胃癌死亡率居高不下的主要原因是复发和转移,而淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式之一,但其分子生物学机制仍不十分清楚,因此寻找胃癌淋巴结转移的分子指标,探讨胃癌淋巴结转移的分子机制对肿瘤分期、手术和放化疗均有重要意义<sup>[3]</sup>,并将最终提高胃癌的生存率.血管内皮生长因子C(vascular endothelium growth factor C, VEGF-C)是诱导淋巴管生成的生长因子,与其受体VEGFR3相互作用构成的调控系统在肿瘤间质淋巴管生成及淋巴道转移中起关键作用<sup>[4]</sup>.CXCR4趋化因子受体4(CXCR4 chemokine receptor 4, CXCR4)是趋化因子受体家族成员,通过与其配体CXCL12可诱导靶细胞趋化性迁移,与肿瘤转移靶器官性有关,是近年研究热点<sup>[5]</sup>.胃癌癌旁及癌灶中VEGF-C、CXCR4 mRNA表达水平及其与胃癌淋巴结转移的关系目前尚鲜见报道.我们采用RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)方法对50例经手术治疗的胃癌组织和配对癌旁组织进行VEGF-C mRNA和CXCR4 mRNA表达水平半定量检

测并比较,对两者相关性进行分析,旨在探讨VEGF-C和CXCR4与胃癌淋巴结转移的关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2006-06/2007-01中国医科大学附属第一医院肿瘤外科胃癌患者50例,男35例,女15例,年龄35-72(平均57.4)岁.病理分期按1997年国际抗癌联盟(UICC)标准,所有病例术前均未行化疗、放疗和其他抗癌治疗,均进行胃癌标准根治术,并经术后系统病理学检查确诊.在手术间切取胃标本新鲜癌组织(去除坏死组织)和正常黏膜组织(相距癌组织5 cm以外, Borrmann IV在癌旁10 cm以外),切下标本后马上投入液氮中冷冻0.5 h后转入-80℃冰箱中保存. TRIzol试剂购自Invitrogen公司, RT-PCR试剂盒(RNA PCR Kit AMV Ver.3.0)、引物均由TaKaRa公司提供.采用TRIzol一步法提取组织总RNA,用紫外分光光度仪检测其纯度,电泳检测其完整性,并将RNA稀释至500 mg/L.

**1.2 方法** 半定量RT-PCR反应体系依照试剂盒说明,反转录得cDNA后行PCR扩增,检测标本VEGF-C和CXCR4 mRNA表达水平. PCR反应选择处于指数生长期的循环数为反应条件,以确保PCR产物量能够反映最初的模板量;引物以Primer 3([http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3\\_www.cgi](http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi))进行设计,并行生物信息学对比分析;以无菌双蒸水为阴性对照,以GAPDH为内对照,以试剂盒提供的对照RNA样品及其特异性引物的扩增产物为阳性对照.引物序列、扩增产物大小及PCR反应条件(表1).PCR产物经80 g/L聚丙烯酰胺凝胶电泳,10 mg/L EB染色,凝胶成像系统(美国Alpha FluorChem)成像, Image J软件分析灰度值,计算条带的积分吸光度(积分吸光度 = 平均吸光度 × 面积)结果判定:以同一模板CXCR4或VEGF-C与GAPDH基因产物积分吸光度的比值作为CXCR4或VEGF-C的表达指数.

**统计学处理** 在SPSS10.0统计软件包中完成,所得数据计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,比较用 $t$ 检验;相关性用Spearman等级相关分析.  $P < 0.05$ 为有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 VEGF-C和CXCR4的表达** 在癌旁组织中VEGF-C的表达指数为 $0.21 \pm 0.12$ ,与无淋巴结转移的胃癌组织 $pN_0$ 组( $0.28 \pm 0.09$ )比较差别无显著意义( $P > 0.05$ );依照UICC分期标准其 $pN_1$

### ■ 相关报道

国外研究已证实, VEGF-C在食管鳞状细胞癌和口腔鳞状细胞癌的表达与淋巴管生成、肿瘤淋巴结转移、预后密切相关; CXCR4的表达与宫颈癌患者的年龄、肿瘤大小、浸润程度正相关,并与淋巴结转移程度显著相关.

### ■创新盘点

本文采用RT-PCR方法对胃癌组织和配对癌旁组织中VEGF-C和CXCR4 mRNA表达水平进行半定量检测。实验结果表明两者表达随胃癌淋巴结转移增加而增加,两者之间存在一定相关性,提示两者在胃癌发生、发展过程中具有协同作用。关于这方面的研究尚未见报道。

表 1 引物序列、扩增产物大小及PCR反应条件

| 基因     | 引物序列                          | 退火温度(°C) | 产物大小(bp) | 循环数 |
|--------|-------------------------------|----------|----------|-----|
| GAPDH  | F 5'-AGGGGTCTACATGGCAACTG-3'  | 63       | 234      | 28  |
|        | R 5'-CGACCACTTTGTCAAGCTCA-3'  |          |          |     |
| VEGF-C | F 5'-GGAAAGAAGTTCACCACCA-3'   | 61       | 248      | 32  |
|        | R 5'-TTTGTAGCATGGACCCACA-3'   |          |          |     |
| CXCR4  | F 5'-GGAAAAGATGGGGAGGAGA-3'   | 57       | 159      | 34  |
|        | R 5'-GCACTTCCAATTCAGCAAGCA-3' |          |          |     |

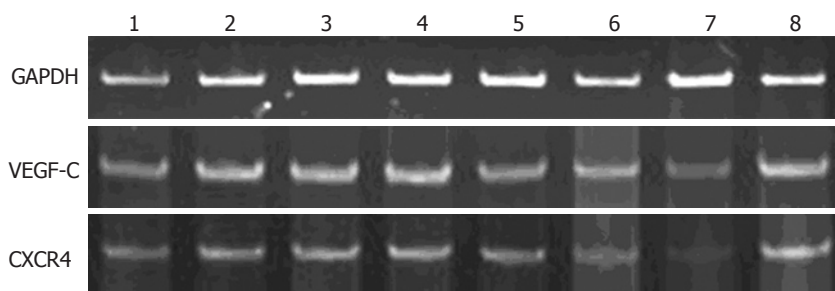


图 1 胃癌组织中GAPDH, VEGF-C和CXCR4的表达。1, 3, 5, 7: 癌旁组织; 2, 4, 6, 8: 胃癌组织。

组( $0.34 \pm 0.08$ )与pN<sub>0</sub>组比较差别有显著意义( $P < 0.05$ ), 与pN<sub>2</sub>+pN<sub>3</sub>组( $0.40 \pm 0.10$ )比较差别有显著意义( $P < 0.05$ ); VEGF-C在有淋巴结转移的胃癌组织中的表达指数( $0.36 \pm 0.10$ )高于无淋巴结转移pN<sub>0</sub>组(图1, 表2), 差别有显著意义( $P < 0.01$ )。在癌旁组织中CXCR4的表达指数为 $0.20 \pm 0.11$ , 与无淋巴结转移的胃癌组织pN<sub>0</sub>组( $0.26 \pm 0.09$ )比较差别无显著意义( $P > 0.05$ ); 依照UICC分期标准其pN<sub>1</sub>组( $0.31 \pm 0.08$ )与pN<sub>0</sub>组比较差别无显著意义( $P > 0.05$ ), 与pN<sub>2</sub>+pN<sub>3</sub>组( $0.43 \pm 0.14$ )比较差别有显著意义( $P < 0.01$ ); CXCR4在有淋巴结转移的胃癌组织中的表达指数( $0.35 \pm 0.12$ )高于无淋巴结转移pN<sub>0</sub>组, 差别有显著意义( $P < 0.05$ )。

2.2 VEGF-C和CXCR4表达的相关性 经Spearman等级相关分析表明在胃癌组织中两者之间存在显著相关性( $r_s = 0.341$ ,  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

VEGF-C是血管内皮细胞生长因子家族成员之一, 与相应受体VEGFR3结合促进淋巴内皮细胞增殖和淋巴管生成<sup>[6]</sup>。Mobius *et al*<sup>[7]</sup>和Siriwardena *et al*<sup>[8]</sup>的研究分别显示, VEGF-C在食管鳞状细胞癌和口腔鳞状细胞癌的表达与淋巴管生成、淋巴结转移、预后密切相关。我们应用RT-PCR方法对胃癌组织和配对癌旁组织中VEGF-C mRNA表达水平进行检测并行半定量比较, 结果显示, pN<sub>1</sub>组胃癌中VEGF-C

表 2 胃癌组织VEGF-C和CXCR4的表达(mean  $\pm$  SD)

| 组织来源                             | n  | VEGF-C            | CXCR4             |
|----------------------------------|----|-------------------|-------------------|
| 癌旁                               | 50 | $0.21 \pm 0.12$   | $0.20 \pm 0.11$   |
| 癌                                |    |                   |                   |
| pN <sub>0</sub>                  | 12 | $0.28 \pm 0.09^a$ | $0.26 \pm 0.09$   |
| pN <sub>1</sub>                  | 25 | $0.34 \pm 0.08$   | $0.31 \pm 0.08$   |
| pN <sub>2</sub> +pN <sub>3</sub> | 13 | $0.40 \pm 0.10^a$ | $0.43 \pm 0.14^b$ |
| 淋巴结转移                            |    |                   |                   |
| -                                | 12 | $0.28 \pm 0.09$   | $0.26 \pm 0.09$   |
| +                                | 38 | $0.36 \pm 0.10^d$ | $0.35 \pm 0.12^c$ |

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs pN<sub>1</sub>; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.05$  vs 无淋巴结转移。

mRNA表达指数高于pN<sub>0</sub>组, 提示VEGF-C在转录水平发生了表达上调, 而pN<sub>0</sub>组胃癌与癌旁组织VEGF-C mRNA表达指数无显著差异, 提示VEGF-C可能是特异的参与胃癌淋巴道转移, 而与癌变及瘤细胞生长无关。本研究结果还显示在人胃癌组织中VEGF-C的表达指数与有无淋巴结转移以及TNM分期中淋巴结分级正相关, 有统计学意义。Hirakawa *et al*<sup>[9]</sup>通过转基因小鼠动物模型研究发现, VEGF-C不能增加原发癌灶的生长, 而是在肿瘤淋巴结转移前在前哨淋巴结通过和VEGFR3构成的调控网络为肿瘤转移营造微环境, 肿瘤一旦转移到前哨淋巴结, 该部位淋巴管数目就迅速增加, 从而增加远处淋巴结和器官转移机会。可见, VEGF-C的改变是转移的早期事件。Su *et al*<sup>[10]</sup>在非小细胞肺癌研究发现, VEGF-C/VEGFR3生物轴有促进肿瘤细胞运



动、增加其侵袭性、促进肿瘤细胞转移的效应, 肿瘤组织中VEGF-C的表达与临床转移发生正相关和生存率负相关. 这些研究与我们的研究结果共同提示, VEGF-C是预测淋巴道转移的早期敏感指标.

趋化因子是一类最早发现控制免疫细胞向炎症定向迁移的细胞因子<sup>[11]</sup>. 趋化因子的功能由相应受体介导, 作用后可产生诱导靶细胞趋化性迁移等多种生理功能<sup>[12]</sup>. 近来研究显示, 趋化因子及其受体在某些肿瘤细胞呈高表达, 且不同肿瘤中差异很大, 与肿瘤转移潜能<sup>[13]</sup>和转移靶器官性如淋巴结转移<sup>[14]</sup>密切相关. 其中CXCR4与其配体CXCL12构成CXCR4/CXCL12生物轴传导特定信号, 在肿瘤发生发展过程中, 促进肿瘤细胞生长、恶性转化、促进血管生成, 抑制免疫系统, 参与肿瘤转移<sup>[15]</sup>. Muller *et al*<sup>[16]</sup>报告, CXCL12/CXCR4共同决定了乳腺癌转移模式: 人乳腺癌原发灶高表达CXCR4, 而在乳腺癌最常见的转移部位如淋巴结、肺、肝脏和骨髓则高水平地表达其配体CXCL12; 并观察到CXCR4与CXCL12的结合可引起癌细胞内骨架蛋白的聚合与再分布, 调节细胞运动和迁移, 且直接呈剂量依赖性诱导癌细胞定向迁移和侵袭. 使用CXCR4拮抗剂T140或通过RNA干扰技术抑制CXCR4基因均可抑制乳腺癌细胞在体外的迁移反应<sup>[17-18]</sup>. Kodama *et al*<sup>[19]</sup>研究表明, CXCR4的表达与宫颈癌患者的年龄、肿瘤大小、浸润程度正相关, 并与淋巴结转移程度显著相关( $P<0.0001$ ). Hao *et al*<sup>[20]</sup>研究显示, 联合检测乳腺癌组织中CXCR4, VEGF和MMP9(matrix metalloproteinase 9, 基质金属蛋白酶9)可预测乳腺癌淋巴结转移. 关于CXCR4在胃癌组织的表达情况鲜有报道. 本研究结果显示, CXCR4的表达指数与有无淋巴结转移以及不同转移程度的各组中存在统计学差异, 提示CXCR4可能与胃癌淋巴结转移机制有关, 推测可能通过CXCL12/CXCR4途径促进肿瘤细胞迁移至淋巴结有关. 这与同行在乳腺癌<sup>[21]</sup>、结肠直肠癌<sup>[22]</sup>、食管癌<sup>[23]</sup>中的有关报道一致.

我们研究了胃癌组织中VEGF-C和CXCR4表达的相关性, 实验结果经Spearman等级相关分析表明两者表达指数正相关( $r_s = 0.341$ ,  $P<0.05$ ), 提示两者在胃癌发生、发展过程中具有协同作用, 关于这方面的研究尚未见报道. 进一步研究探索VEGF-C和CXCR4在胃癌淋巴道转移机制的作用及其相互关系, 将有助于阐明

胃癌淋巴道转移机制, 提供候选胃癌转移特异标志物、基因治疗靶点, 为制备预测胃癌转移潜能的基因芯片提供实验基础.

淋巴结转移是胃癌最常见的转移方式之一, 由于肿瘤(特别是胃癌)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TNM分级中淋巴结分级依靠术后手工剪取, 耗时且结果与剪取者经验有关, 而且准确的分级只能在术后获得, 联合检测VEGF-C、CXCR4将为评价胃癌淋巴道转移提供新思路. 综上所述, VEGF-C、CXCR4表达水平与胃癌淋巴结转移正相关, 在胃癌活检组织中定量检测VEGF-C、CXCR4的mRNA水平对预测胃癌淋巴结转移具有重要的临床价值.

#### 4 参考文献

- 1 Chen J, Rocken C, Malfetheriner P, Ebert MP. Recent advances in molecular diagnosis and therapy of gastric cancer. *Dig Dis* 2004; 22: 380-385
- 2 董志伟, 谷铎之. 临床肿瘤学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 876-877
- 3 Tille JC, Nisato R, Pepper MS. Lymphangiogenesis and tumour metastasis. *Novartis Found Symp* 2004; 256: 112-131; discussion 132-136, 259-269
- 4 Su JL, Yen CJ, Chen PS, Chuang SE, Hong CC, Kuo IH, Chen HY, Hung MC, Kuo ML. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression. *Br J Cancer* 2007; 96: 541-545
- 5 Kucia M, Jankowski K, Reca R, Wysoczynski M, Bandura L, Allendorf DJ, Zhang J, Ratajczak J, Ratajczak MZ. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol* 2004; 35: 233-245
- 6 Roskoski R Jr. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 179-213
- 7 Mobius C, Freire J, Becker I, Feith M, Brucher BL, Hennig M, Siewert JR, Stein HJ. VEGF-C Expression in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Esophagus. *World J Surg* 2007; [Epub ahead of print]
- 8 Siriwardena B, Kudo Y, Ogawa I, Udagama K, Tilakaratne WM, Takata T. VEGF-C is associated with lymphatic status and invasion in oral cancer. *J Clin Pathol* 2007; [Epub ahead of print]
- 9 Hirakawa S, Brown LF, Kodama S, Paavonen K, Alitalo K, Detmar M. VEGF-C-induced lymphangiogenesis in sentinel lymph nodes promotes tumor metastasis to distant sites. *Blood* 2007; 109: 1010-1017
- 10 Su JL, Yang PC, Shih JY, Yang CY, Wei LH, Hsieh CY, Chou CH, Jeng YM, Wang MY, Chang KJ, Hung MC, Kuo ML. The VEGF-C/Flt-4 axis promotes invasion and metastasis of cancer cells. *Cancer Cell* 2006; 9: 209-223
- 11 Bendall L. Chemokines and their receptors in disease. *Histol Histopathol* 2005; 20: 907-926
- 12 Miller RJ, Tran PB. Chemokines. *Neuron* 2005; 47: 621-623
- 13 Ben-Baruch A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy. *Cancer Metastasis Rev*

#### ■应用要点

在胃癌活检组织中定量联合检测VEGF-C、CXCR4的mRNA水平对预测胃癌淋巴结转移具有重要的临床价值.

## ■同行评价

本文研究VEGF-C和CXCR-4的表达指数随胃癌淋巴结转移的增加而增加,两者之间存在一定相关性,行文流畅,立意新颖,方法成熟,对胃癌的基础研究和临床研究有一定的指导意义和参考价值。

- 2006; 25: 357-371
- 14 Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis. *Contrib Microbiol* 2006; 13: 191-199
- 15 Kryczek I, Wei S, Keller E, Liu R, Zou W. Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C987-995
- 16 Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verastegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-56
- 17 Liang Z, Yoon Y, Votaw J, Goodman MM, Williams L, Shim H. Silencing of CXCR4 blocks breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2005; 65: 967-971
- 18 Lee BC, Lee TH, Zagazdzon R, Avraham S, Usheva A, Avraham HK. Carboxyl-terminal Src kinase homologous kinase negatively regulates the chemokine receptor CXCR4 through YY1 and impairs CXCR4/CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ )-mediated breast cancer cell migration. *Cancer Res* 2005; 65: 2840-2845
- 19 Kodama J, Hasengaowa, Kusumoto T, Seki N, Matsuo T, Ojima Y, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Association of CXCR4 and CCR7 chemokine receptor expression and lymph node metastasis in human cervical cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 70-76
- 20 Hao L, Zhang C, Qiu Y, Wang L, Luo Y, Jin M, Zhang Y, Guo TB, Matsushima K, Zhang Y. Recombination of CXCR4, VEGF, and MMP-9 predicting lymph node metastasis in human breast cancer. *Cancer Lett* 2007; 253: 34-42
- 21 Andre F, Cabioglu N, Assi H, Sabourin JC, Delaloge S, Sahin A, Broglio K, Spano JP, Combadiere C, Bucana C, Soria JC, Cristofanilli M. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 945-951
- 22 Ottaiano A, Franco R, Aiello Talamanca A, Liguori G, Tatangelo F, Delrio P, Nasti G, Barletta E, Facchini G, Daniele B, Di Blasi A, Napolitano M, Ierano C, Calemme R, Leonardi E, Albino V, De Angelis V, Falanga M, Boccia V, Capuzzo M, Parisi V, Botti G, Castello G, Vincenzo Iaffaioli R, Scala S. Overexpression of both CXCR4 chemokine receptor 4 and vascular endothelial growth factor proteins predicts early distant relapse in stage II-III colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2795-2803
- 23 Kaifi JT, Yekebas EF, Schurr P, Obonyo D, Wachowiak R, Busch P, Heinecke A, Pantel K, Izbicki JR. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1840-1847

电编 何基才 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 肝胆胰外科领域新技术研讨会通知

**本刊讯** 为了推动肝胆胰外科临床及科研工作的深入开展,由哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆胰外科与世界华人消化杂志共同举办的国家继续教育项目“肝胆胰外科领域新技术研讨会”拟于2007-08-03/05在哈尔滨召开。届时将邀请日本及国内肝胆胰领域知名专家进行讲座和学术交流,会议将对活体肝移植供受体手术、肝脏手术、血管技术在肝胆胰手术中的应用、如何提高胰十二指肠手术切除率以及生物人工肝脏等技术的新进展进行深入讨论,学习该领域国内外先进技术和理念,促进学术交流和学科发展。与会者将被授予国家I类继续教育学分12分。欢迎各位肝胆胰及相关领域同仁参加。

通讯地址: 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆胰腺外科。联系人: 吴祥松 电话: 0451-53643849-5721, 13633621389. E-mail: wxs417@yahoo.com.cn

收费标准: 500元(含资料费及午间工作餐,统一安排食宿,费用自理)。报到日期: 2007-08-02。