

肝瘤口服液含药血清对人肝癌BEL-7402细胞系侵袭和转移的影响

郭昱, 郭霞, 韩俊岭, 姚树坤

郭昱, 河北医科大学第二医院 河北省石家庄市 050000
郭霞, 姚树坤, 河北医科大学第四医院 河北省石家庄市 050011
韩俊岭, 秦皇岛市人民医院 河北省秦皇岛市 066000
河北省自然科学基金资助, No. 303516
通讯作者: 姚树坤, 050011, 河北省石家庄市, 河北医科大学第四医院. yao.sk@hbmdu.edu
电话: 0311-87222951
收稿日期: 2007-03-13 修回日期: 2007-08-27

Effects of ganzheng solution on invasion and metastasis of human hepatocellular line BEL-7402 *in vitro*

Yu Guo, Xia Guo, Jun-Ling Han, Shu-Kun Yao

Yu Guo, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Xia Guo, Shu-Kun Yao, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China
Jun-Ling Han, People's Hospital of Qinhuangdao City, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

Supported by: Natural Science Foundation of Hebei Province, No. 303516

Correspondence to: Shu-Kun Yao, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. yao.sk@hbmdu.edu

Received: 2007-03-13 Revised: 2007-08-27

Abstract

AIM: To explore the effect and mechanism of serum containing ganzheng solution on invasion and metastasis of human hepatocellular line BEL-7402.

METHODS: Using a serum pharmacologic method, the human hepatocellular line BEL-7402 was cultured with serum from hepatocellular cancer (HCC) patients before and after taking ganzheng solution. Invasion and adhesion assays were conducted in a Boyden chamber, and cell migration and morphology observed. The protein expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP2), tissue inhibitor of MMP2 (TIMP2), integrin β_1 , and E-cadherin (E-cd) of the human hepatocellular line BEL-7402 were determined by flow cytometry.

RESULTS: Serum containing ganzheng solution inhibited invasion (25.79 ± 2.31 vs 49.54 ± 4.32 , $P < 0.05$), adhesion (42.38 ± 3.19 vs 68.67 ± 5.36 , $P < 0.05$) and migration (34.72 ± 3.43 vs 54.16 ± 5.35 , $P < 0.05$) of hepatocellular BEL-7402 cells. As well, the expression of MMP2 and integrin β_1 was decreased (MMP2, 289.61 ± 25.32 vs 439.28 ± 22.45 ; and integrin β_1 , 286.05 ± 28.47 vs 389.57 ± 21.23 , both $P < 0.05$), and the expression of TIMP2 and E-cd was significantly increased (TIMP2, 348.75 ± 34.58 vs 250.53 ± 16.48 ; and E-cd, 385.57 ± 26.36 vs 230.72 ± 13.41 , both $P < 0.05$). The MMP2/TIMP2 ratio was significantly decreased (0.83 vs 1.76 , $P < 0.05$). Morphologically, cells treated with serum not containing ganzheng solution showed variously shaped pseudopods, while those treated with serum containing ganzheng solution stayed round with relatively fewer pseudopods.

CONCLUSION: Serum containing ganzheng solution inhibits the invasion and adhesion of the human hepatocellular line BEL-7402. This may be associated with decreases in the MMP2/TIMP2 ratio and the expression of integrin β_1 , and with increased expression of E-cd.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Invasion; Adhesion; Metastasis; Ganzheng solution; Medicinal serum; Flow cytometry

Guo Y, Guo X, Han JL, Yao SK. Effects of ganzheng solution on invasion and metastasis of human hepatocellular line BEL-7402 *in vitro*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007; 15(25): 2709-2713

摘要

目的: 探讨肝瘤口服液含药血清对人肝癌BEL-7402细胞系侵袭和转移的影响及其机制。

方法: 应用细胞培养技术培养人肝癌细胞株BEL-7402, 采用血清药理学的方法, 以原发性肝癌患者服用肝瘤口服液前后血清处理肝癌细胞, 通过Boyden小室模型测定其侵袭力和黏附力, 细胞迁移实验测定细胞运动能力, 同

背景资料

原发性肝癌是一种高侵袭性、高转移性肿瘤, 疗效欠佳。阻断肿瘤细胞的侵袭、转移是肿瘤治疗的重要途径。自研中药肝瘤口服液经临床和基础实验证实对肝癌癌前病变及癌变有明显的阻断作用, 表现为促进肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌细胞增殖等, 是否能阻断肝癌细胞侵袭、转移尚缺乏研究。

相关报道
此前对肝癥口服液进行了系列研究, 包括其对肝癌细胞增殖、凋亡、细胞周期、信号转导等广泛领域, 崔刘福 *et al* 发现其药物血清可抑制肝癌细胞血管内皮生长因子的表达, 提示肝癥口服液可能抑制肝癌细胞侵袭、转移, 但未对侵袭转移的影响做直接的观察。

时观察细胞形态, 流式细胞术测定肝癌细胞基质金属蛋白酶2(MMP2), 基质金属蛋白酶抑制剂2(TIMP2), 整合素 β_1 (integrin β_1)和上皮钙黏附素(E-cd)表达的改变。

结果: 肝癥口服液含药血清能明显抑制肝癌细胞侵袭力(25.79 ± 2.31 *vs* 49.54 ± 4.32 , $P < 0.05$)、黏附力(42.38 ± 3.19 *vs* 68.67 ± 5.36 , $P < 0.05$)及运动能力(34.72 ± 3.43 *vs* 54.16 ± 5.35 , $P < 0.05$)。形态学观察发现, 服药后血清组细胞形态较圆, 伪足数目较少, MMP2阳性表达细胞减少(289.61 ± 25.32 *vs* 439.28 ± 22.45 , $P < 0.05$), TIMP2阳性表达细胞增多(348.75 ± 34.58 *vs* 250.53 ± 16.48 , $P < 0.05$), MMP2/TIMP2比值下降(0.83 *vs* 1.76 , $P < 0.05$); integrin β_1 表达减少(286.05 ± 28.47 *vs* 389.57 ± 21.23 , $P < 0.05$), E-cd的表达则增加(385.57 ± 26.36 *vs* 230.72 ± 13.41 , $P < 0.05$)。

结论: 肝癥口服液含药血清能抑制肝癌BEL-7402细胞侵袭与转移, 其机制可能与直接抑制细胞迁移运动, 抑制细胞基质溶解相关基因蛋白MMP2表达, 促进TIMP2表达; 抑制黏附分子integrin β_1 的表达, 促进E-cd表达有关。

关键词: 肝细胞癌; 侵袭; 黏附; 肿瘤转移; 肝癥口服液; 含药血清; 流式细胞术

郭昱, 郭霞, 韩俊岭, 姚树坤. 肝癥口服液含药血清对人肝癌BEL-7402细胞系侵袭和转移的影响. 世界华人消化杂志 2007;15(25):2709-2713
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2709.asp>

0 引言

侵袭和转移是恶性肿瘤的显著特点, 转移是肿瘤治疗失败的主要原因。原发性肝癌(primary hepatocellular carcinoma, PHC)是一种高侵袭性、高转移性肿瘤, 疗效欠佳。阻断肿瘤细胞的侵袭、转移是肿瘤治疗的重要途径。自研中药肝癥口服液经临床和基础实验证实对肝癌癌前病变及癌变有明显的阻断作用^[1-3]。本实验观察了肝癥口服液含药血清对人肝癌细胞株BEL-7402侵袭和转移的影响, 并探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌BEL-7402细胞株由河北医科大学细胞室冻存; Matrigel基质为美国Becton Dickinson公司产品; Boyden小室为Coster公司产品; 抗金属蛋白酶2(MMP2)mAb及其兔抗组织抑制因子(TIMP2)多抗为北京中山生物技术有

限公司产品; 上皮钙黏附素(E-cd)、抗 β_1 -整合素(integrin β_1)mAb为Santa公司产品; 羊抗鼠FITC-IgG为北京中山生物技术有限公司产品。肝癥口服液由半支莲、白花蛇舌草、三棱、莪术、黄芪等组成, 由河北医科大学第四医院制剂室经水煎、浓缩及醇沉制成。

1.2 方法

1.2.1 含药血清的制备 原发性肝癌(HCC)患者, 根据1999年第四届全国肝癌学术会议修订的HCC的诊断标准和临床分期标准, 选择II b期或III期, 但没有远处转移、肝功能Child-Pugh B级, 不能手术的并且无任何治疗干预的HCC患者。给予肝癥口服液40 mL/d, 持续8 wk, 分别于服药前及服药8 wk末采集清晨空腹血10 mL, 分离血清, 0.22 μ m滤器过滤, -70℃低温冰箱冻存, 临用前用含50 g/L的FCS的RPMI 1640培养液稀释成10 g/L浓度。

1.2.2 细胞培养 人肝癌BEL-7402细胞株常规培养于含100 mL/L小牛血清, 100 U/L青霉素, 100 μ g/L链霉素的RPMI 1640培养液中, 在37℃, 50 mL/L CO₂培养箱内培养。实验分为2组: (1)服药前血清组: 加入HCC患者服药前血清100 μ L; (2)服药后血清组: 加入HCC患者服药后血清100 μ L。药物作用48 h, 收集细胞, 作以下检查, 每组设5个副孔。

1.2.3 Boyden小室法检测细胞体外侵袭力和运动能力 实验在Boyden小室中进行, 上下室之间置8 μ m微孔聚碳酸酯滤膜, 膜上铺Matrigel 25 μ L, 胶干后, 上室加预处理的细胞悬液0.5 mL(5×10^5 /室), 下室加入培养液200 μ L; 50 mL/L培养箱中培养24 h, 取出滤膜, 以湿棉签小心擦除滤膜上室面的细胞; 苏木素染色, 随机取5个视野, 显微镜200倍下计数侵袭至滤膜背面的细胞数, 取均值。细胞运动能力的检测方法与体外侵袭力的检测相同, 只是不在聚碳酸酯滤膜上铺Matrigel 25 μ L, 置于培养箱中12 h后取出。

1.2.4 黏附测定 96孔培养板覆以Matrigel 100 μ g/孔, 胶干后, 加入预处理的细胞悬液50 μ L(5×10^5 孔), 37℃摇床100 r/min, 作用30 min; 每孔加无血清RPMI 1640培养液150 μ L及MTT(1 g/L)50 μ L, 37℃继续作用4 h; 弃上清, 每孔加入DMSO原液100 μ L; 10 min后上酶标仪, 在490 nm单波长下测定A值。细胞黏附率 = (试验组A值/对照组A值) \times 100%。

1.2.5 形态学观察及MMP2, TIMP2, integrin β_1 和E-cd的测定 将对照组与处理组细胞置于倒置显

创新盘点
本文从抑制肝癌细胞侵袭、转移方面研究肝癥口服液的作用机制, 视角新颖, 研究方法符合中药研究现代化的要求。

显微镜下观察. 取单细胞悬液 $1 \times 10^9/L$, 加入鼠抗人mAb工作液0.1 mL, 室温孵育30 min, 加入PBS 10 mL洗涤1次, 弃上清, 加入羊抗鼠FITC-IgG二抗工作液100 μL , 避光室温孵育30 min, 加入PBS 10 mL, 500 r/min离心2 min, 弃上清以除去未结合的荧光二抗, 上机检测前加入PBS 0.1 mL经500目铜网过滤后上机检测. 采用美国Beckman Coulter公司生产的Epics-XL II流式细胞仪, 激发光源为15 mW氩离子激光器, 激发波长为488 nm, 应用Expo 32 ADC进行免疫荧光数据分析. 以均值表示蛋白含量.

统计学处理 全部数据用SPSS10.0软件包进行统计处理, 计量资料用mean \pm SD表示, 各组比较用 t 检验.

2 结果

2.1 肝瘤口服液含药血清对人肝癌细胞体外侵袭力及黏附力的影响 本研究引入Matrigel基质胶, 模拟体外侵袭与黏附模型中细胞外基质(ECM)的作用, 观察肝瘤口服液含药血清对肝癌细胞侵袭力、黏附力的影响, 可以看出服药后血清组肝癌细胞侵袭力、黏附力和迁移能力明显下降(表1).

2.2 肝瘤口服液含药血清对人肝癌细胞形态及MMP2, TIMP2, integrin β_1 和E-cd表达的影响 服药后组表现出纤维母细胞样形态, 伸出形态各异的伪足, 而服药前组细胞形态较圆, 伪足数目相对较少. 对照组MMP2、TIMP2表达分别为 439.28 ± 22.45 、 250.53 ± 16.48 , MMP2/TIMP2比值为1.76; 肝瘤口服液作用后MMP2表达降低, TIMP2表达增高, MMP2/TIMP2比值明显下降. 肝瘤口服液组细胞integrin β_1 表达较对照组降低, E-cd的表达则增加(表1).

3 讨论

肿瘤细胞的侵袭与转移是恶性肿瘤的基本特征之一, 尤其是在肿瘤发展的最后阶段, 控制转移是决定患者预后的关键因素. 目前认为恶性肿瘤的侵袭能力在其恶性转化的早期即可获得, 部分肿瘤随着病情进展, 其侵袭能力还有逐渐增强的趋势, 黏附和侵袭的过程增加了恶性肿瘤的增殖和转移能力. 如何阻断癌细胞的侵袭与转移, 实现带瘤生存是目前肿瘤治疗研究的热点之一, 已有研究表明某些中草药具有抑制肿瘤侵袭与转移的作用. 我们体外观察了肝瘤口服液含药血清对肝癌细胞侵袭、黏附及转移

表1 肝瘤口服液含药血清对人肝癌细胞体外侵袭力, 黏附力, 迁移能力, MMP2, TIMP2, integrin β_1 和E-cd表达的影响(mean \pm SD)

	服药前血清	服药后血清
侵袭力	49.54 ± 4.32	25.79 ± 2.31^a
黏附力	68.67 ± 5.36	42.38 ± 3.19^a
迁移能力	54.16 ± 5.35	34.72 ± 3.43^a
MMP2	439.28 ± 22.45	289.61 ± 25.32^a
TIMP2	250.53 ± 16.48	348.75 ± 34.58^a
MMP2/TIMP2	1.76	0.83 ^a
integrin β_1	389.57 ± 21.23	286.05 ± 28.47^a
E-cd	230.72 ± 13.41	385.57 ± 26.36^a

^a $P < 0.05$ vs 服药前血清.

的影响, 发现他在抑制肝癌细胞黏附、侵袭、转移方面具有显著作用, 其机制可能与影响某些基质金属蛋白酶及黏附分子的表达有关.

癌的侵袭与转移是一个多因素、多步骤、多阶段的复杂过程^[4], 按Liotta *et al*^[5]提出的癌细胞侵袭、转移的3步假说, 从分子水平将这个过程分为黏附、降解和运动. 其中细胞外基质(ECM)的降解和基底膜的破坏是一个关键步骤, ECM是肿瘤侵袭和转移的天然屏障. 肿瘤细胞通过自身或诱导宿主细胞产生多种基质蛋白溶解酶, 如基质金属蛋白酶(MMP)、纤溶酶原激活物、胱氨酸蛋白酶等. 其中MMP家族是其中关键因素之一. 在肿瘤组织中, 肿瘤细胞和基质细胞均可表达并分泌MMP, 导致ECM的降解, 然而MMP的活性受其组织抑制因子(TIMF)调节, TIMP、MMP之间存在着动态平衡, 二者按1:1化学比形成非共价牢固结合, 从而抑制MMP活性, 使机体内的ECM的代谢更新处于动态平衡中^[6]. 一旦调节失控, MMP和TIMP的蛋白水解平衡向MMP转变, 就成为肿瘤细胞侵袭和转移的重要条件. MMP2、TIMP2是这两个家族中具有代表性的两个因子^[7]. 我们的研究表明肝瘤口服液能明显抑制人肝癌细胞的体外侵袭能力, 使MMP2表达下降, TIMP2表达上升, MMP2/TIMP2比值下降. 提示肝瘤口服液通过影响肝癌细胞基质降解相关蛋白MMP2和TIMP2表达及其MMP2/TIMP2比值, 而达到抑制癌细胞侵袭的作用.

恶性肿瘤细胞在侵袭和转移过程中, 与宿主组织成分发生多次黏附. 新近资料表明, 这一现象与细胞黏附分子的作用有密切关系^[8]. 其中引人注目的是钙黏附素、整合素家族成员. 钙

应用要点
肝瘤口服液经近20 a的临床验证和一系列基础研究表明对肝癌具有显著作用, 本研究结果加深了其作用及作用机制的认识, 为其进一步开发应用奠定了基础.

同行评价

本文研究了肝癌口服液含药血清对人肝癌BEL-7402细胞系侵袭和转移的影响,有一定的创新性,设计合理,采用的方法较简单,有一定的基础研究价值。

黏附素主要介导正常和肿瘤组织中细胞与细胞间的黏附^[9]。E-cd属钙黏附素超家族经典II族成员,依赖细胞外Ca²⁺介导同种亲和性的细胞与细胞间的黏附,在相邻细胞间形成钙黏附拉链,参与建立和维持细胞间连接,在同种细胞间起着相互联系、相互制约的作用。他的表达程度及功能活性直接影响着细胞的脱离和再附着^[10-11]。多数学者认为,如果E-cd介导的黏附功能受损或表达减少,肿瘤细胞连接松散,易脱落^[12-13]。许多癌组织中均出现E-cd的表达缺失或基因突变^[14]。某些恶性肿瘤导入E-cd基因后,能明显降低肿瘤细胞侵袭和转移的能力。integrin β_1 是由 α 、 β 亚单位通过二硫键形成的二聚体跨膜蛋白,可以同时与细胞基质成分及细胞骨架结合而形成配体-integrin β_1 -细胞骨架跨膜信息系统,介导肿瘤细胞的黏附和转移。Strobel *et al*^[15]的实验研究表明阻断卵巢癌integrin β_1 可以有效抑制肿瘤的腹膜播散。Fujita *et al*^[16]研究了包括肝癌在内的27种癌细胞系,结果表明全部细胞均不同程度的表达integrin β_1 。Reinmuth *et al*^[17]将integrin β_1 的抗体用于结肠癌肝转移鼠原位模型,发现能显著抑制结肠癌肝转移灶的形成,及转移灶的血管生成。褚忠华 *et al*^[18]研究表明肝癌多种黏附分子基因mRNA表达量与肿瘤大小、有无转移,结节数目有关, E-cd与肿瘤大小、有无转移,结节数目呈负相关, integrin β_1 与之呈正相关。我们的研究结果表明肝癌口服液具有抗肝癌细胞黏附的作用,同时发现含药血清组E-cd表达增多、integrin β_1 表达下降,认为肝癌口服液通过促进E-cd表达,抑制integrin β_1 表达而使癌细胞间连接紧密,避免了癌细胞从原发灶处的脱落、游离,达到抑制肿瘤侵袭转移的作用。这可能是其抑制肿瘤侵袭转移的机制之一。另外,有研究表明整合素可以调控基质金属蛋白酶的生成和活性。Brooks *et al*^[19]发现integrin β_1 与MMP2共同定位于血管生成细胞表面和黑色素瘤细胞的表面, MMP2直接连接于integrin β_1 上。在乳腺癌细胞中共同表达MMP1和integrin β_1 可明显加强MMP2的自动催化成熟。本研究显示服药前组具有高表达的integrin β_1 与MMP2,服药后组二者的表达均降低,表明二者具有协同作用,验证了上述结果。

肿瘤细胞的运动性在侵袭转移过程中的作用已被众多实验所证实,运动能力与侵袭之间的关系呈正相关^[20]。在肿瘤转移过程中的某些阶段,他表现出较强的运动能力。如肿瘤细胞从

原发瘤灶分离并侵入邻近组织以及再穿过血管壁进入血循环和穿出血管壁进入继发部位等。1979年Roos *et al*将瘤细胞接种到门静脉内,观察了瘤细胞在肝内侵袭过程的超微结构变化。他们观察到瘤细胞在肝内的侵袭过程有3个起始步骤: (1)瘤细胞伸出伪足,进入内皮细胞,内皮细胞形成一个小的隔离; (2)瘤细胞的伪足深入内皮细胞,使内皮细胞形成一个开口; (3)瘤细胞穿过内皮细胞又形成一个大的突起伪足,呈锯齿状与肝细胞接触,进而增殖形成小的瘤细胞灶。肿瘤细胞的运动能力与细胞形态尤其是伪足密切相关。本试验中服药前组肝癌细胞表现出纤维母细胞样形态,伪足数目不等;服药后组细胞形态较圆,伪足数目也较少,过河实验显示服药后组较服药前组运动能力明显下降,这可能是肝癌口服液抑制肝癌细胞转移的机制之一。

4 参考文献

- 1 姚树坤, 韩俊岭, 殷飞. 肝癌口服液对大鼠肝癌前病变的预防作用. 中国中西医结合脾胃杂志 2000; 8: 268-269
- 2 宋海澄, 王燕云, 姚树坤, 陆艳萍, 韩依轩, 舒荣, 崔刘福. 肝癌口服液含药血清对肝癌细胞SMMC-7721细胞增殖的影响. 中国中医基础医学杂志 2006; 12: 190-191
- 3 崔刘福, 王志文, 姚树坤, 刘志忠, 宋海澄. 肝癌口服液人含药血清对人肝癌细胞SMMC-7721细胞凋亡及细胞周期的影响. 四川中医 2004; 22: 9-11
- 4 Yokota J. Tumor progression and metastasis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 497-503
- 5 Liotta LA. Tumor invasion and metastases--role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture. *Cancer Res* 1986; 46: 1-7
- 6 Zucker S, Cao J, Chen WT. Critical appraisal of the use of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer treatment. *Oncogene* 2000; 19: 6642-6650
- 7 Fan YZ, Zhang JT, Yang HC, Yang YQ. Expression of MMP-2, TIMP-2 protein and the ratio of MMP-2/TIMP-2 in gallbladder carcinoma and their significance. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1138-1143
- 8 Hazan RB, Qiao R, Keren R, Badano I, Suyama K. Cadherin switch in tumor progression. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 155-163
- 9 Sun JJ, Zhou XD, Liu YK, Tang ZY, Feng JX, Zhou G, Xue Q, Chen J. Invasion and metastasis of liver cancer: expression of intercellular adhesion molecule 1. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 28-34
- 10 Garcia S, Martini F, De Micco C, Andrac L, Sappa P, Hardwigsen J, Lavaut MN, Le Treut YP, Charpin C. Prognostic value of E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma. *Ann Pathol* 1998; 18: 98-102
- 11 Wu LQ, Lu Y, Lu HJ, Zhang B, Yang JY, Ma X. Prognostic value of E-cadherin, CD34 in the patients with hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2006; 44: 774-777
- 12 Qin LX, Tang ZY. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: a review of the literature.

- J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 497-513
- 13 Kuefer R, Hofer MD, Zorn CS, Engel O, Volkmer BG, Juarez-Brito MA, Eggel M, Gschwend JE, Rubin MA, Day ML. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2018-2023
- 14 Kuefer R, Hofer MD, Gschwend JE, Pienta KJ, Sanda MG, Chinnaiyan AM, Rubin MA, Day ML. The role of an 80 kDa fragment of E-cadherin in the metastatic progression of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6447-6452
- 15 Strobel T, Cannistra SA. Beta1-integrins partly mediate binding of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium in vitro. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 362-367
- 16 Fujita K, Tsujimura A, Miyagawa Y, Kiuchi H, Matsuoka Y, Takao T, Takada S, Nonomura N, Okuyama A. Isolation of germ cells from leukemia and lymphoma cells in a human in vitro model: potential clinical application for restoring human fertility after anticancer therapy. *Cancer Res* 2006; 66: 11166-11171
- 17 Reinmuth N, Fan F, Liu W, Parikh AA, Stoeltzing O, Jung YD, Bucana CD, Radinsky R, Gallick GE, Ellis LM. Impact of insulin-like growth factor receptor-I function on angiogenesis, growth, and metastasis of colon cancer. *Lab Invest* 2002; 82: 1377-1389
- 18 褚忠华, 闵军, 凌云彪, 赵海燕, 刘建平, 区庆嘉. 多种粘附分子基因在原发性肝癌的表达及其临床意义. *中国病理生理杂志* 2004; 20: 1672-1676
- 19 Brooks PC, Stromblad S, Sanders LC, von Schalscha TL, Aimes RT, Stetler-Stevenson WG, Quigley JP, Cheresch DA. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996; 85: 683-693
- 20 Bischof P, Meisser A, Campana A. Biochemistry and molecular biology of trophoblast invasion. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943: 157-162

编辑 何燕 电编 何基才

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

• 消息 •

欢迎订阅 2008 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

《世界华人消化杂志》综合介绍以下内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用。

《世界华人消化杂志》2008年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号 CN 14-1260/R,邮发代号82-262,出版日期每月8, 18, 28日,月价72.00,年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址: 100023,北京市2345信箱。联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wjcd@wjgnet.com; <http://www.wjgnet.com>。