

中药胃宁颗粒联合化疗防治胃癌复发转移的临床分析

邓鑫, 梁健, 覃黎葵, 朱朝阳, 李龙华

邓鑫, 梁健, 覃黎葵, 李龙华, 广西中医学院附属瑞康医院肝内科 广西南宁市 530011
朱朝阳, 广西崇左市人民医院消化科 广西崇左市 532200
邓鑫, 硕士, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病研究。
广西科技厅科技攻关资助项目, No. 桂科攻0537018-14
作者贡献分布: 邓鑫与梁健对此论文文献均等; 此课题由邓鑫, 梁健共同设计, 临床观察由覃黎葵, 朱朝阳, 李龙华完成, 由邓鑫负责临床质量控制, 数据分析由邓鑫, 梁健共同完成; 本文写作由邓鑫, 梁健完成。
通讯作者: 邓鑫, 530011, 广西南宁市华东路10号, 广西中医学院附属瑞康医院肝内科. dx8848@126.com
收稿日期: 2007-09-30 修回日期: 2008-01-03

Weining granules combined with chemotherapy for recurrent and metastatic gastric cancer

Xin Deng, Jian Liang, Li-Kui Qing, Chao-Yang Zhu, Long-Hua Li

Xin Deng, Jian Liang, Li-Kui Qing, Long-Hua Li, Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi Traditional Chinese Medicine College, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Chao-Yang Zhu, Chong zuo People's Hospital, Chongzuo 532200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: the Science and Technology Program of Guangxi Science and Technology Department, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China, No. 0537018-14
Correspondence to: Xin Deng, Affiliated Ruikang Hospital, Guangxi Traditional Chinese Medicine College, 10 Huadong Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. dx8848@126.com
Received: 2007-09-30 Revised: 2008-01-03

Abstract

AIM: To study the inhibitory effect of Weining granules combined with chemotherapy on recurrent and metastatic gastric cancer and its possible mechanism.

METHODS: One hundred and sixty cases of postoperative gastric cancer were randomly divided into treatment group ($n = 80$) receiving Weining granules combined with chemotherapy and control group ($n = 80$) receiving chemotherapy. The following parameters were observed, including recurrence and metastasis rate of gastric cancer within 1 year, and changes in plasma viscosity, blood viscosity, value K of blood sedimentation equation, erythrocyte aggregation index, fibrinogen, level of metalloproteinase -9

(MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF), size of recurrent tumors, life quality of recurrent and metastatic cases.

RESULTS: The recurrent and metastatic rate was 22.22% in the treatment group and 32.22% in the control group with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Plasma viscosity, blood viscosity, fibrinogen, MMP-9, VEGF were significantly higher in the treatment group than in the control group (1.26 ± 0.13 mPa·s vs 1.75 ± 0.11 mPa·s, 8.73 ± 1.98 mPa·s vs 20.56 ± 2.31 mPa·s, 2.15 ± 0.16 vs 3.85 ± 0.41 , 135.46 ± 22.16 μ g/L vs 186.23 ± 31.56 μ g/L, 102.46 ± 18.43 vs 176.43 ± 21.56 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$). The inhibitory rate for the recurrent and metastatic foci was 33.33% in the treatment group and 17.85% in the control group with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Improvement in the quality of life was much better in the treatment group than in the control group ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Weining granules combined with chemotherapy inhibit recurrence and metastasis of gastric cancer and improve curative effect by decreasing MMP-9 and VEGF level and promoting microcirculation.

Key Words: Weining granule; Gastric cancer; Recurrence; Metastasis

Deng X, Liang J, Qing LK, Zhu CY, Li LH. Weining granules combined with chemotherapy for recurrent and metastatic gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(2): 175-179

摘要

目的: 研究胃宁颗粒联合化疗对胃癌复发转移的防治作用。

方法: 160例术后胃癌患者随机分为治疗组80例予胃宁颗粒配合化疗, 对照组80例予单纯化疗。观察治疗前后局部复发及远处转移情况, 血液流变学指标血浆黏度、全血黏度、血沉方程(K值)、红细胞聚集指数、纤维蛋白原、金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子

■背景资料

胃癌在全世界范围内是发病率最高的癌症之一, 也是亚洲常见恶性肿瘤, 病情发展较快, 死亡率和发病率都较高。

■同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学附属第一医院肿瘤中心; 关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

■ 研发前沿

肿瘤的侵袭和转移是恶性肿瘤的最本质表现。迄今为止,世界上尚无理想的、抗肿瘤转移的药物进入临床使用。本文从中医联合化疗药物途径,探讨中西医结合防治肿瘤转移的思路及方法。

(VEGF)含量、复发转移病灶大小、复发转移者生活质量的变化。

结果: 治疗组1年后复发转移率22.22%,对照组为32.22%,两组比较差异有显著性意义($P<0.05$);治疗组治疗后血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、MMP-9、VEGF含量与对照组相比显著降低(1.26 ± 0.13 mPa·s vs 1.75 ± 0.11 mPa·s, 8.73 ± 1.98 mPa·s vs 20.56 ± 2.31 mPa·s, 2.15 ± 0.16 vs 3.85 ± 0.41 , 135.46 ± 22.16 μ g/L vs 186.23 ± 31.56 μ g/L, 102.46 ± 18.43 vs 176.43 ± 21.56 , $P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组对复发转移灶大小抑制率为30.00%,对照组为17.85%,两组比较差异有显著性意义($P<0.05$);治疗组对复发转移患者生活质量改善显著优于对照组($P<0.01$)。

结论: 胃宁颗粒和化疗药物联用,具有一定的协同作用,可以提高疗效,改善患者生存质量,其机制可能与改善微循环、降低MMP-9、VEGF含量有关。

关键词: 胃宁颗粒;胃癌;复发;转移

邓鑫, 梁健, 覃黎葵, 朱朝阳, 李龙华. 中药胃宁颗粒联合化疗防治胃癌复发转移的临床分析. 世界华人消化杂志 2008; 16(2): 175-179
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/175.asp>

0 引言

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,据2000年资料统计,全球每年新发胃癌876 000例,占有新发癌症病例的9%,每年约有647 000人死于胃癌,位居癌症死因的第2位^[1-2],而死亡的主要原因是肿瘤的侵袭转移^[3-6]。转移是肿瘤重要的生物学特征,也是肿瘤治疗中面临的最大难题和防治重点。我们前期研究胃宁方剂具有抑制胃癌细胞增殖、黏附、迁移,具有抑制胃癌转移作用^[7-8]。本课题从临床角度,采用胃宁颗粒联合化疗方案,观察其对胃癌复发转移的防治作用。

1 材料和方法

1.1 材料 160例临床病例均来源于2003-04/2007-05广西中医学院附属瑞康医院、广西崇左市人民医院病理学诊断明确的胃癌患者, TNM分期为II-III期。分期标准参照国际抗癌联盟胃癌TNM分期标准^[9],均已行手术治疗(包括胃癌根治术、扩大根治术,少数患者行姑息性手术),且用药之前未发现有复发和远处转移, Karnofsky

评分60以上,无严重的心、肝、脑、肾等脏器的器质性或功能性疾患。采用信封法随机分成治疗组(胃宁颗粒加化疗)和对照组(单纯化疗)。治疗组90例,男51例,女39例;年龄42-67岁平均(55.26 ± 10.15)岁;病期:II期43例,III期47例;病理组织学分类:乳头状腺癌18例、管状腺癌32例、低分化腺癌12例、未分化腺癌21例、印戒细胞癌5例、黏液腺癌2例。对照组90例,男48例,女42例;年龄44-63岁平均(53 ± 9.23)岁;病期:II期46例,III期44例;病理组织学分类:乳头状腺癌19例、管状腺癌20例、低分化腺癌21例、未分化腺癌19例、印戒细胞癌7例、黏液腺癌4例。两组患者的年龄、性别、病期、病理组织学分类比较组间分布差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 对照组:应用FAM化疗方案,具体为5-氟脲嘧啶500 mg,静脉滴注,第1-5天;表阿霉素50 mg,静脉滴注,第1天;丝裂霉素4 mg,静脉推注,第1天;3-4 wk化疗1次,为1个疗程,共6个疗程。治疗组:po胃宁颗粒,4 g/次,2次/d,同时配合对照组化疗方案,疗程为6 mo。

1.2.2 观察指标及方法: 根据临床症状、体征、影像学检查及细胞学检查结果,观察两组患者用药后1年内发生局部复发及远处转移(肺、肝、脑、骨、腹腔淋巴结等)情况。采用全自动生化分析仪检测治疗前后检测血液流变学指标:血浆黏度、全血黏度、血沉方程(K值)、红细胞聚集指数、纤维蛋白原。酶联免疫吸附(ELISA)法测定治疗前后血清中金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子VEGF的含量。

1.2.3 复发转移病灶大小的比较: 1年内出现复发转移者,证实不能再次手术或拒绝手术者继续按原方案治疗2 mo,观察病灶大小的变化。按WHO疗效标准进行评定,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD),其中CR+PR视为有效。

1.2.4 复发转移者生活质量的比较: 继续按原方案治疗2 mo,参照卫生部医政司中国常见肿瘤诊治规范体力状况评分标准,进行治疗前后Karnofsky评分。(1)生活质量提高:Karnofsky评分提高 ≥ 10 分;(2)生活质量下降:Karnofsky评分下降 ≥ 10 分;(3)生活质量稳定:Karnofsky评分提高或降低 < 10 分。其中生活质量提高、生活质量稳定视为有效。

统计学处理 数据采用SPSS11.5统计软件包进行数据处理,计量资料采用 t 检验;计数资料采

表 1 两组治疗前后血液流变学指标的比较($n = 90$, mean \pm SD)

分组		血浆黏度(mPa · s)	全血黏度(mPa · s)	血沉方程(K值)	红细胞聚集指数	纤维蛋白原
治疗组	治疗前	1.43 \pm 0.21	18.35 \pm 1.73	68.31 \pm 6.5	2.55 \pm 0.12	3.42 \pm 0.36
	治疗后	1.26 \pm 0.13 ^{bd}	8.73 \pm 1.98 ^{ad}	50.23 \pm 4.4 ^a	1.31 \pm 0.23 ^b	2.15 \pm 0.16 ^{bd}
对照组	治疗前	1.47 \pm 0.25	17.18 \pm 2.02	67.42 \pm 6.5	2.23 \pm 0.78	3.14 \pm 0.24
	治疗后	1.75 \pm 0.11	20.56 \pm 2.31	65.12 \pm 7.5	2.18 \pm 0.45	3.85 \pm 0.41

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 治疗组治疗前; ^c $P < 0.01$ vs 对照组治疗后.

表 2 两组治疗前后MMP-9、VEGF含量的比较($n = 90$, mean \pm SD)

分组		MMP-9(μ g/L)	VEGF(ng/L)
治疗组	治疗前	215.62 \pm 32.75	196.35 \pm 21.56
	治疗后	135.46 \pm 22.16 ^{ad}	102.46 \pm 18.43 ^{ad}
对照组	治疗前	224.18 \pm 27.56	206.45 \pm 19.28
	治疗后	186.23 \pm 31.56	176.43 \pm 21.56

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后; ^c $P < 0.01$ vs 治疗组治疗前.

用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 局部复发及远处转移情况 治疗组1年内复发6例, 转移14例, 复发转移率22.22%; 对照组1年内复发10例, 转移19例, 复发转移率32.22%; 两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$).

2.2 血液流变学指标的比较 治疗组治疗后较治疗前比较, 全血黏度、血沉方程(K值)显著降低($P < 0.05$), 血浆黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原显著降低($P < 0.01$); 治疗组治疗后血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原较对照组比较显著降低($P < 0.01$, 表1).

2.3 MMP-9、VEGF含量比较 治疗组治疗后与治疗前相比, MMP-9、VEGF含量显著降低($P < 0.01$); 对照组治疗后较治疗前相比MMP-9、VEGF含量无显著变化($P > 0.05$); 治疗组治疗后较对照组治疗后相比MMP-9、VEGF含量显著降低($P < 0.05$, 表2).

2.4 复发转移病灶大小和复发转移者的生活质量 复发转移者经继续治疗2 mo后, 治疗组对复发转移灶大小抑制率为30.00%, 对照组为17.85%; 两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$, 表3). 治疗组20例, 生活质量提高者4例, 稳定者14例, 下降者2例; 对照组39例, 生活质量提高者0例, 稳定者2例, 下降者37例; 两组比较差异具有显著性意义($P < 0.01$); 胃宁颗粒在提高复发转移

■应用要点

本文采用中西医结合方法, 提高了临床疗效, 改善了患者生存质量.

表 3 复发转移者经继续治疗2 mo后病灶大小比较

分组	n	CR	PR	NC	PD	有效率(%)
治疗组	20	2	4	8	6	30.00
对照组	39	0	7	18	14	17.85

患者生活质量优于对照组.

3 讨论

目前, 肿瘤疗效评价方法是以瘤体的改变作为疗效的标准, 治疗的主要目的是肿瘤的完全消失, 即彻底清除体内所有的肿瘤细胞达到“无瘤生存”. 肿瘤主要治疗手段包括手术、放疗、化疗、生物学治疗及几种疗法联合的综合治疗, 只能达到肉眼无瘤的状况, 并不能达到无复发及转移, 最终患者仍死于复发或远处转移.

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 手术切除仍是目前的主要治疗方法, 而手术后的复发和转移是影响疗效的关键. 目前, 无一种疗效确切的抗胃癌复发转移的药物被临床广泛应用^[10-12]. 近年来, 中医药在防治胃癌复发转移方面发挥了一定的作用^[13-15]. 中医认为, 胃癌是由正气不足、瘀毒内结所致, 行手术切除之后, 虽邪气大衰, 然正气亦损, 而化疗则更是伤阴耗气, 渐致正不抑邪, 邪毒夹瘀血乘虚留串经络, 客于脏腑, 久而成积, 形成胃癌的复发转移. 胃宁颗粒由黄芪、茯苓、莪术、枸杞组成, 具有健脾益气, 活血滋肾的作用, 用于胃癌的治疗和胃癌转移的防治. 现代药理表明, 黄芪可增强树突状细胞的抗肿瘤作用, 有效地促进荷瘤宿主的免疫应答, 具有显著的抗肿瘤转移效果^[15]. 我们采用胃宁颗粒联合化疗, 通过160例临床病例的观察, 经过6 mo的治疗, 治疗组(胃宁颗粒+化疗)1年内复发转移率22.22%, 对照组32.22%, 治疗组抑制胃癌术后复发转移率显著优于对照组($P < 0.05$); 复发转移者经继续治疗2 mo后, 治疗组对复发转移灶大小抑制率为30.00%, 对照组

■同行评价

本文是一篇中西医结合治疗胃癌的临床研究,论据充分,推理合乎逻辑,有较高的学术价值和临床应用价值。

为17.85%;治疗组对复发转移灶大小抑制率显著优于对照组($P<0.05$)。表明胃宁颗粒和化疗方案联用,两者具有协同作用,可以降低肿瘤复发转移发生率,提高临床疗效。中医和西医是两个不同的医学体系,对肿瘤的治疗各具优势,中医强调整体调节,辨证与辨病相结合,重视和保护机体的抗病能力,接受放疗、化疗治疗的患者,辅以中药,可增强机体的免疫功能,调动机体的抗癌潜力,既可增强化疗、放疗的抗癌作用,也可增强机体对放疗、化疗的耐受能力。因此,在临床上将两者有机结合,优势互补,可起到丰富治疗方法,提高疗效。

肿瘤的复发转移是一个多因素、多步骤、多阶段的复杂过程,微循环功能紊乱是导致癌细胞转移的重要条件,癌细胞进入微循环,可使小动脉、后小动脉、前毛细血管栓塞,从而引起血液流变学的改变,血液流变学改变随着病情的加重而增加,改善血液微循环防止肿瘤细胞进一步的沉积,同时也可以提高肿瘤组织对治疗药物的敏感性,提高疗效^[16-17]。金属蛋白酶(MMP)是肿瘤转移过程中降解细胞外基质的重要酶类,MMP-9是MMP中重要的一员,胃癌细胞自身具有产生分泌MMP-9的能力,MMP-9结构中含有 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 等金属离子的蛋白水解酶类,能水解胶原蛋白、弹性蛋白、氨基葡聚糖等多种细胞外基质,参与肿瘤的侵袭与转移^[18-21]。VEGF作为重要的肿瘤血管形成因子,参与胃癌新生血管、淋巴管形成,并增加血管通透性,促进血管内营养物质泄漏,为肿瘤的转移提高物质基础,VEGF的表达与胃癌的恶性程度、转移潜能及预后密切相关,抑制VEGF的表达,可抑制肿瘤的复发转移^[22-27]。MMP-9、VEGF在胃癌组织中高表达,同样在患者血清中高表达,联合检测胃癌血清MMP-9、VEGF的含量有利于胃癌的预后^[28]。我们通过检测患者治疗前后血清血液流变学、MMP-9及VEGF的含量变化,治疗组治疗后与治疗前相比,血浆黏度、全血黏度、血沉方程(K 值)、红细胞聚集指数、纤维蛋白原、MMP-9、VEGF含量显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组治疗后血浆黏度、全血黏度、纤维蛋白原、MMP-9、VEGF含量与对照组相比显著降低($P<0.05$);胃宁颗粒联合化疗抗胃癌复发转移可能与改善患者微循环,降低MMP-9及VEGF的含量有关。

近年来,评价和提高恶性肿瘤患者的生存质量问题得到了医学界的广泛关注^[28-31]。生存

质量评估通过对患者躯体感觉及功能、心理状态、社会职能及疾病本身和治疗所致的症状和体征诸方面所作的综合评价(包括患者对以上诸方面的自我评价),从一个新的角度评定治疗效果。同以往传统疗效评定标准不同,他更重视患者的主观感受,而不仅仅将临床的客观指标作为评价标准。患恶性肿瘤不仅是对患者躯体健康的打击,同时也严重损害了患者的生存质量。复发转移患者,治疗组20例,生活质量提高者4例,稳定者14例,下降者2例;对照组39例,生活质量提高者0例,稳定者2例,下降者37例;两组比较差异具有显著性意义($P<0.01$),表明胃宁颗粒在提高复发转移患者生活质量优于对照组。提示中药联合化疗药物不仅能防治胃癌转移,并且可以改善患者症状、增强体质,提高患者对化疗的耐受性。

肿瘤转移的观察是一个长期过程,由于时间关系未进行2年、3年、5年复发转移率的观察,也未能对复发转移者带瘤生存时间进行进一步观察。肿瘤的复发转移是一个多基因调控、多步骤的复杂生物学过程,涉及到肿瘤细胞、机体、靶组织间的相互作用及影响,如何利用中药复方成分多样性的特点,开发出可以多靶点、多层次作用于胃癌细胞的有效方剂,中西医结合,有效的阻断胃癌的复发转移,将是中医药防治胃癌复发转移的研究方向。

4 参考文献

- 1 Sun X, Mu R, Zhou Y, Dai X, Qiao Y, Zhang S, Huangfu X, Sun J, Li L, Lu F. 1990-1992 mortality of stomach cancer in China. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; 24: 4-8
- 2 徐飏, 王建明. 胃癌流行病学研究. *中华肿瘤防治杂志* 2006; 13: 1-8
- 3 Motoori M, Takemasa I, Yano M, Saito S, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Yasuda T, Doki Y, Kurokawa Y, Ueno N, Oba S, Ishii S, Monden M, Kato K. Prediction of recurrence in advanced gastric cancer patients after curative resection by gene expression profiling. *Int J Cancer* 2005; 114: 963-968
- 4 Shimoyama S, Seto Y, Aoki F, Ogawa T, Toma T, Endo H, Itoji T, Kaminishi M. Gastric cancer with metastasis to the gingiva. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 831-835
- 5 Nakanishi H, Yasui K, Ikehara Y, Yokoyama H, Munesue S, Kodera Y, Tatematsu M. Establishment and characterization of three novel human gastric cancer cell lines with differentiated intestinal phenotype derived from liver metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 137-147
- 6 Park SS, Ryu JS, Min BW, Kim WB, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Impact of skip metastasis in gastric cancer. *ANZ J Surg* 2005; 75: 645-649
- 7 梁健, 邓鑫, 黄仁彬. 胃宁方对人胃癌SGC-7910细胞增

- 殖凋亡的影响. 上海中医药杂志 2006; 40: 66-68
- 8 梁健, 邓鑫, 黄仁彬. 胃宁方对人胃癌细胞侵袭能力的影响. 辽宁中医杂志 2006; 33: 899-900
- 9 汤钊猷. 现代肿瘤学. 第1版. 上海: 上海医科大学出版社, 2002: 711
- 10 Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Mori Y, Tonouchi H, Kusunoki M, Kida H, Takeda K. Prospective study of arterial infusion chemotherapy followed by radiofrequency ablation for the treatment of liver metastasis of gastric cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1747-1751
- 11 Peng Z, Wei D, Wang L, Tang H, Zhang J, Le X, Jia Z, Li Q, Xie K. RUNX3 inhibits the expression of vascular endothelial growth factor and reduces the angiogenesis, growth, and metastasis of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6386-6394
- 12 Yamao T, Ohta K, Ohyama S, Ishihara S, Chin K, Maruyama M, Takahashi T, Nakajima T. A preliminary study of preoperative chemotherapy combining irinotecan and cisplatin in patients with gastric cancer with unresectable para-aortic lymph node metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 255-261
- 13 许玲, 魏品康, 陈亚琳, 苏晓妹, 秦志丰, 施俊, 李峻, 何金. 中药消痰散结方抑制裸鼠原位移植人胃癌 SGC-7901 的生长转移. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1015-1020
- 14 Yang JK, Zhen J, Shen KP. Clinical study on post-operative metastasis prevention of progressive stage of gastric cancer by weichang'an. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2003; 23: 580-582
- 15 Xu YQ, Xue HN, Zhu XQ, Chen XD. Clinical observation on treatment for postoperative metastasis of gastric cancer by Jianpi Huoxue Jiedu prescription. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2003; 1: 192-194
- 16 毛志东. 100例晚期癌症患者24小时血液流变学变化的观察. 中国血液流变学杂志 2003; 13: 66-67
- 17 von Tempelhoff GF, Nieman F, Heilmann L, Hommel G. Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22: 107-130
- 18 Denys H, De Wever O, Nussgens B, Kong Y, Sciot R, Le AT, Van Dam K, Jadidizadeh A, Tejpar S, Mareel M, Alman B, Cassiman JJ. Invasion and MMP expression profile in desmoid tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 1443-1449
- 19 Wang L, Zhang LH, Li YL, Li YL, Liu Z. Expression of MMP-9 and MMP-9 mRNA in gastric carcinoma and its correlation with angiogenesis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 782-786
- 20 Jung SA, Yang SK, Kim JS, Shim KN, Im SA, Myung SJ, Jung HY, Yu CS, Kim JC, Hong WS, Kim JH, Min YI. The expression of matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) and angiogenesis in relation to the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in submucosally invasive colorectal carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2005; 45: 401-408
- 21 Okada M, Miyake K, Matsumoto Y, Kawai N, Kunishio K, Nagao S. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with the recurrence of intracranial meningiomas. *J Neurooncol* 2004; 66: 29-37
- 22 Herrlinger U, Wiendl H, Renninger M, Forscherler H, Dichgans J, Weller M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in leptomeningeal metastasis: diagnostic and prognostic value. *Br J Cancer* 2004; 91: 219-224
- 23 Ohta M, Konno H, Tanaka T, Baba M, Kamiya K, Syouji T, Kondoh K, Watanabe M, Terada H, Nakamura S. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. *Cancer Lett* 2003; 192: 215-225
- 24 Takahashi Y, Mai M. Antibody against vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibits angiogenic switch and liver metastasis in orthotopic xenograft model with site-dependent expression of VEGF. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 237-243
- 25 Liu XE, Sun XD, Wu JM. Expression and significance of VEGF-C and FLT-4 in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 352-355
- 26 Fondevila C, Metges JP, Fuster J, Grau JJ, Palacin A, Castells A, Volant A, Pera M. p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 206-215
- 27 Aoyagi K, Kouhiji K, Yano S, Miyagi M, Imaizumi T, Takeda J, Shirouzu K. VEGF significance in peritoneal recurrence from gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8: 155-163
- 28 沈志祥, 董卫国, 沈磊, 金海燕, 谭诗云, 李海霞. 胃癌患者血清中MMP-9的水平及其癌组织中MMP-9及VEGF的表达. 中国肿瘤临床 2003; 30: 689-693
- 29 Brunelli A, Succi L, Refai M, Salati M, Xiumé F, Sabbatini A. Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: a prospective follow-up analysis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 410-416
- 30 Tian J, Chen JS. Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1582-1586
- 31 Ikenaga N, Nishihara K, Iwashita T, Suehara N, Mitsuyama S. Long-term quality of life after laparoscopically assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006; 16: 119-123

编辑 程剑侠 电编 何基才