

血管内皮生长因子165基因对人胃癌细胞体外侵袭转移的影响

乐红琴, 欧希龙, 杭程, 陈慧娟, 关云艳, 孙为豪

■背景资料

血管内皮生长因子(VEGF)作为一种作用最强的促血管生成因子, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, VEGF如何对肿瘤细胞发挥作用, 一直是国内外研究的热点。

乐红琴, 欧希龙, 杭程, 陈慧娟, 关云艳, 东南大学附属中大医院消化内科 江苏省南京市 210009

孙为豪, 南京医科大学第一附属医院老年消化科 江苏省南京市 210029

乐红琴, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤的研究工作。

作者贡献分布: 此课题由欧希龙, 乐红琴, 孙为豪及关云艳设计; 研究过程由乐红琴, 杭程及陈慧娟操作完成; 研究所用新试剂及分析工具部分由陈慧娟提供; 数据分析与论文写作由乐红琴完成。

通讯作者: 欧希龙, 210009, 江苏省南京市丁家桥87号, 东南大学附属中大医院消化内科. ouxilong@126.com

电话: 025-58811648

收稿日期: 2008-10-22 修回日期: 2008-11-20

接受日期: 2008-11-24 在线出版日期: 2008-12-28

Effect of vascular endothelial growth factor 165 on the invasion and metastasis of human gastric cancer cells *in vitro*

Hong-Qin Yue, Xi-Long Ou, Cheng Hang, Hui-Juan Chen, Yun-Yan Guan, Wei-Hao Sun

Hong-Qin Yue, Xi-Long Ou, Cheng Hang, Hui-Juan Chen, Yun-Yan Guan, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to Clinical Medical College of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Wei-Hao Sun, the First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Xi-Long Ou, Department of Gastroenterology, Zhongda Hospital Affiliated to Clinical Medical College of Southeast University, 87 Dingjia Bridge, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. ouxilong@126.com

Received: 2008-10-22 Revised: 2008-11-20

Accepted: 2008-11-24 Published online: 2008-12-28

Abstract

AIM: To study the effects of vascular endothelial growth factor 165 (VEGF₁₆₅) on invasion and metastasis of human gastric cancer cells and to explore its potential mechanism.

METHODS: Human gastric cancer cell line, BGC-823 was cultured *in vitro*. BGC-823 was transfected with Ad-GFP and with Ad-VEGF₁₆₅ separately. A millicell cell culture chamber assay *in vitro* was used to detect changes in migration capacity of BGC-823 cells. The influence of

VEGF₁₆₅ on the mRNA expression of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and urokinase-type plasminogen activator(u-PA) was investigated using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: Migration assay showed that the migration rate of BGC-823 cells in Ad-VEGF₁₆₅ group was significantly higher either than Ad-GFP or than control group (217.53 ± 15.77 vs 174.07 ± 13.83 , 167.5 ± 11.5 , $P < 0.05$). PCR displayed that the VEGF₁₆₅-transfected BGC-823 increased the expression of MMP-2 and u-PA mRNA, which was significantly higher in Ad-VEGF₁₆₅ group than in Ad-GFP group or control group (MMP-2 mRNA: 0.6646 ± 0.0486 vs 0.4096 ± 0.0668 , 0.3803 ± 0.0254 ; u-PA mRNA: 0.8216 ± 0.0798 vs 0.406 ± 0.1158 , 0.4043 ± 0.0620 , all $P < 0.05$).

CONCLUSION: VEGF₁₆₅-transfected BGC-823 increases the tumor cells' migration capacity, and enhances the mRNA expression of MMP-2 and u-PA. VEGF promotes invasion and metastasis of gastric cancer possibly through up-regulated expression of MMP-2 and u-PA.

Key Words: Vascular endothelial growth factor 165; Gastric cancer; Migration; Metastasis

Yue HQ, Ou XL, Hang C, Chen HJ, Guan YY, Sun WH. Effect of vascular endothelial growth factor 165 on the invasion and metastasis of human gastric cancer cells *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(36): 4036-4040

摘要

目的: 探讨血管内皮生长因子165基因(vascular endothelial growth factor 165, VEGF₁₆₅)对胃癌侵袭转移的影响及可能的机制。

方法: 通过体外培养人胃癌细胞BGC-823, 分别转染Ad-GFP及Ad-VEGF₁₆₅。应用Millicell小室分析VEGF₁₆₅转染前后胃癌细胞迁移能力的变化; 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)研究VEGF₁₆₅转染前后BGC-823细胞MMP-2、u-PA mRNA表达变化。

■同行评议者

刘冰熔, 教授, 黑龙江省哈尔滨医科大学附属第二临床医院消化内科; 于颖彦, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院器官移植中心病理室

结果: 迁移实验结果显示Ad-VEGF₁₆₅组胃癌细胞迁移能力高于Ad-GFP组及对照组(217.53 ± 15.77 vs 174.07 ± 13.83 , 167.5 ± 11.5 , $P < 0.05$); RT-PCR结果显示VEGF₁₆₅转染后促进了BGC-823细胞MMP-2、u-PA的mRNA表达, Ad-VEGF₁₆₅组MMP-2、u-PA的mRNA水平明显高于对照组及Ad-GFP组((MMP-2 mRNA: 0.6646 ± 0.0486 vs 0.3803 ± 0.0254 , 0.4096 ± 0.0668 ; u-PA mRNA: 0.8216 ± 0.0798 vs 0.4043 ± 0.0620 , 0.406 ± 0.1158 , 均 $P < 0.05$).

结论: 经VEGF₁₆₅转染后, 胃癌细胞迁移能力增强, MMP-2、u-PA的mRNA表达增加, MMP-2、u-PA表达的增加可能为VEGF促进胃癌侵袭转移机制。

关键词: 血管内皮生长因子165; 胃癌; 迁移; 转移

乐红琴, 欧希龙, 杭程, 陈慧娟, 关云艳, 孙为豪. 血管内皮生长因子165基因对人胃癌细胞体外侵袭转移的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16(36): 4036-4040
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/4036.asp>

0 引言

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种多功能的细胞因子, 在血管形成及肿瘤的发生、发展中发挥重要作用. VEGF在促进肿瘤血管生成的同时, 可以通过VEGF/VEGFR途径自分泌或/及旁分泌促进胃癌细胞增殖^[1], 抑制胃癌细胞凋亡^[2]. 鉴于不同种类的肿瘤细胞表达受体的情况以及对VEGF的反应性不同, 为进一步了解VEGF能否通过自分泌途径增强胃癌细胞BGC-823的侵袭力及其机制, 故设计本实验. 本实验通过体外培养人胃癌细胞BGC-823, 观察BGC-823细胞转染VEGF₁₆₅对其侵袭能力以及侵袭转移相关因子基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMP-2)、尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)表达的影响. 旨在进一步探讨VEGF在胃癌转移中的作用及可能机制, 对胃癌转移和复发的早期诊断及靶向治疗有重要意义.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃腺癌细胞株BGC-823购自中科院, 复制缺陷型腺病毒(Ad)重组体Ad-VEGF₁₆₅与对照病毒Ad-绿色荧光蛋白(GFP)由南京医科大学第一附属医院构建并赠送, RPMI 1640低糖培养基购自美国Gibco公司, TRIzol试剂及RT-PCR

试剂盒购自日本TaKaRa公司, PCR引物由上海英俊生物技术有限公司设计并合成.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: BGC-823细胞用含有100 mL/L胎牛血清的1640培养液于37℃、50 mL/L CO₂饱和湿度的培养箱中培养, 以2.5 g/L胰蛋白酶消化后进行传代, 一般1-2 d传1代, 一瓶接种2-3瓶, 隔日更换培养液继续培养.

1.2.2 病毒转染: 实验分三组, 分别为对照组、Ad-GFP组、Ad-VEGF₁₆₅组, 以细胞浓度为 2.0×10^8 /L, 分别取3 mL接种于三个培养瓶(50 mL)中, 于60%-70%细胞贴壁时吸出原培养液, 对照组加入无血清无抗生素RPMI 1640培养液3 mL, 后两组加入相应的无血清无抗生素RPMI 1640培养液稀释的病毒液3 mL转染[在前期试验中已经测得复制缺陷型腺病毒的感染复数(MOI)值在20的时候达到最佳的感染效果, 本实验MOI值与前期实验相同]. 8 h后换含100 mL/L胎牛血清的RPMI 1640培养液继续培养36 h, 对转染前后的细胞行部分生物学特性研究.

1.2.3 Millicell小室细胞体外迁移实验: 分别收集对照组、Ad-GFP组、Ad-VEGF₁₆₅组细胞, 用2.5 g/L胰酶消化后, 用无胎牛血清的RPMI 1640洗涤细胞3次, 制成单细胞悬液, 细胞浓度为 1×10^8 /L. 将Millicell小室放入六孔板中, 下室中加入1600 μL含100 mL/L胎牛血清的培养液, 上室加入无胎牛血清RPMI 1640培养液稀释的单细胞悬液100 μL, 每组细胞设3个复孔, 置于37℃、50 mL/L CO₂的细胞培养箱中培养8 h, 取出滤膜, 用950 mL/L酒精固定细胞, 然后行HE染色, 轻轻用棉签擦净小室上室面无侵袭性的细胞, 显微镜下每张滤膜随机取5个视野, 计数穿膜细胞数, 取平均数表示每组肿瘤细胞的迁移能力.

1.2.4 RT-PCR检测VEGF₁₆₅转染前后BGC-823细胞MMP-2、u-PA的mRNA表达变化: 分组仍为对照组、Ad-GFP组、Ad-VEGF₁₆₅组, 按前述方法培养及感染细胞后进行逆转录. 按TRIzol一步法提取细胞总RNA. 无RNase水配制的电泳缓冲液及琼脂糖凝胶电泳测定RNA的完整性. RNA电泳可见三条带, 分别为28S, 18S, 5S亚基, 28S与18S荧光强度之比为2:1, 说明RNA完整. 按RT-PCR试剂盒说明行逆转录反应获得细胞总cDNA. 取3 μL cDNA行目的片段DNA扩增. PCR引物: MMP-2的引物序列: 上游5'-CTA GAC AAG GGC CAC AGA CC-3', 下游5'-GAG GAA GCA AAC CTG GAA CA-3', 扩增产物片段长度

■ 研发前沿

在肿瘤的侵袭、转移过程中, 许多因子参与作用, 肿瘤细胞表面有多种受体, 已有实验证实了他们的自分泌作用, 但各种细胞因子之间如何相互作用以及信号传导通路尚未明确.

■创新盘点

本实验以复制缺陷性腺病毒作为载体,通过对腺病毒重组体的扩增和纯化,将VEGF导入胃腺癌细胞株BGC-823,研究其对BGC-823细胞迁移、侵袭、转移的影响以及可能的机制,这对于未来肿瘤的治疗可能是一个新的研究方向。

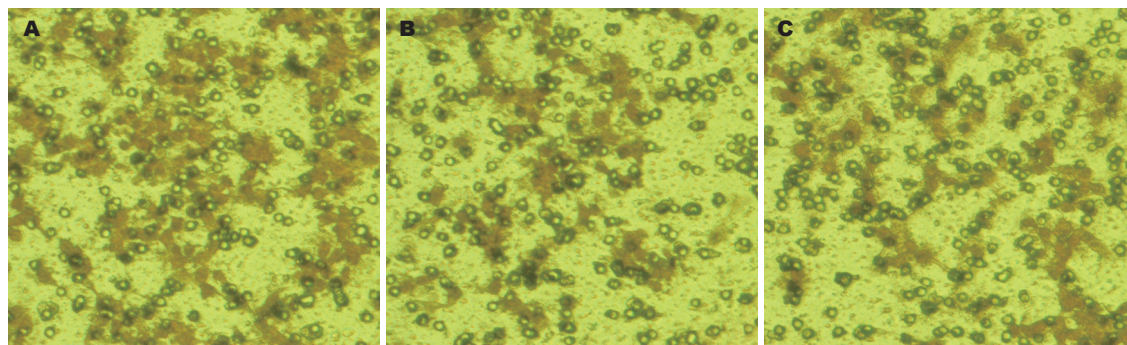


图1 迁移实验结果. A: 对照组; B: Ad-GFP组; C: Ad-VEGF₁₆₅组.

表1 各组穿过滤膜细胞数 (mean ± SD, n = 5)

分组	细胞数(个)
对照组	167.5 ± 11.5 ^a
Ad-GFP组	174.07 ± 13.83 ^a
VEGF ₁₆₅ 转染组	217.53 ± 15.77

^aP<0.05 vs VEGF₁₆₅转染组.

为230 bp, 反应条件: 94℃预变性2 min, 94℃变性30 s, 50.4℃退火30 s, 72℃延伸1 min, 32个循环后再于72℃延伸10 min. u-PA的引物序列: 上游5'-TCT GTG TGT GGG ACT GAT GC-3', 下游5'-GCC CTG ACC TGA ATC ACA AT-3', 扩增产物片段长度为324 bp, 反应条件: 94℃预变性2 min, 94℃变性30 s, 50℃退火30 s, 72℃延伸1 min, 32个循环后再于72℃延伸10 min. 因所选PCR扩增基因时选用的片段长度为230 bp及324 bp, 故选用扩增产物片段长度为641 bp的内参β-肌动蛋白(β-actin)作为内参照, β-actin的序列: 上游5'-TGA CGG GGT CAC CCA CAC TGT GCC CAT CTA-3', 下游5'-CTA GAA GCA TTT GCG GTG GAC GAT GGA GGG-3', β-actin反应条件: 94℃预变性2 min, 94℃变性30 s, 60℃退火30 s, 72℃延伸1 min, 32个循环后再于72℃延伸10 min. PCR产物立即进行20 g/L琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭显色, 剩余产物-4℃冰箱保存. 电泳时用的是600 bp的Marker. PCR产物进行电泳后, 紫外检测仪下观察DNA扩增情况, 用ImageMaster VDS扫描分析仪扫描凝胶图谱, 采用LabImage图像分析系统(LabImage Version 2.7.1)进行半定量分析, 测量区带密度, 计算样品的目的区带与内参区带的密度比. 实验重复3次.

统计学处理 实验结果中计量资料以mean ± SD表示, 均数间比较采用t检验. 所有数据均采

用Stata10.0统计软件进行分析, P<0.05表示有统计学意义.

2 结果

2.1 迁移实验结果 每个小室随机抽取5个视野, 计算每个视野的细胞总数. 结果发现, 经VEGF₁₆₅转染36 h后胃癌细胞穿过微孔膜的细胞数明显高于Ad-GFP组及对照组(P<0.05), 提示在VEGF₁₆₅转染后胃癌细胞的体外迁移能力增强(表1, 图1).

2.2 RT-PCR检测BGC-823细胞MMP-2、u-PA的mRNA表达 MMP-2、u-PA在三组细胞中均有表达. Ad-VEGF₁₆₅组的MMP-2 mRNA的表达水平明显高于对照组和Ad-GFP组(0.6646 ± 0.0486 vs 0.3803 ± 0.0254, 0.4096 ± 0.0668, 均P<0.05), 而后两组间比较差异无显著性, 提示Ad-VEGF₁₆₅转染体外培养的BGC-823细胞后促进了该细胞MMP-2 mRNA的表达, 而GFP对BGC-823细胞MMP-2 mRNA的表达没有影响(图2A). Ad-VEGF₁₆₅组的u-PA mRNA的表达水平明显高于对照组和Ad-GFP组(0.8216 ± 0.0798 vs 0.4043 ± 0.0620, 0.406 ± 0.1158, 均P<0.05), 而后两组间比较差异无显著性, 提示Ad-VEGF₁₆₅转染体外培养的BGC-823细胞上调了该细胞u-PA mRNA的表达, 而GFP对BGC-823细胞u-PA mRNA的表达没有影响(图2B).

3 讨论

经过多年的研究, 人们了解到VEGF是关键性的、作用最强的一种促血管生成因子^[3], 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 并与肿瘤的恶性程度相关, 可作为预测胃癌预后不良的独立危险因素^[4]. 其家族各成员的功能侧重不同^[5-6]. 通常所说的VEGF即是指VEGF-A.

VEGF-A是一种高度特异性的内皮细胞有

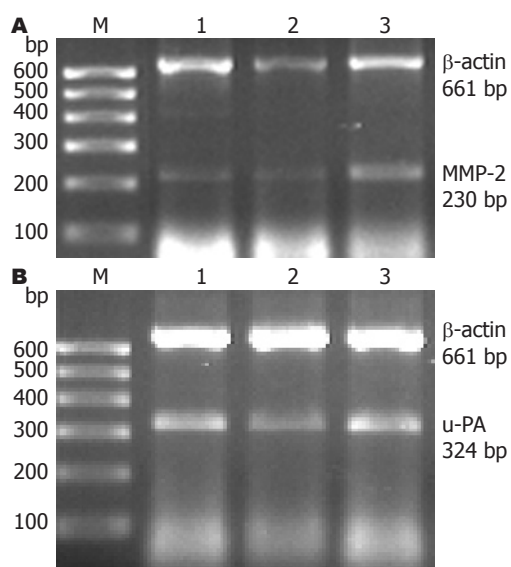


图2 MMP-2及u-PA mRNA在三组细胞中的表达. A: MMP-2 mRNA; B: u-PA mRNA; 1: 对照组; 2: Ad-GFP组; 3: Ad-VEGF₁₆₅组; M: DNA Marker.

丝分裂素, 肿瘤细胞可以合成、分泌VEGF-A, 他可通过促进胃癌组织中新生血管形成而促进胃癌生长、浸润和转移, 在肿瘤形成的初期, 他通过刺激内皮细胞分裂、增殖, 促进肿瘤血管生成, 增加血管尤其是微小血管的通透性, 使血浆大分子物质外渗沉积在血管外基质中, 为肿瘤细胞生长和新生毛细血管的建立提供营养. 其生物学效应是由内皮细胞膜上受体(VEGFR)所介导. 现已发现的VEGF受体有VEGFR-1(Flt-1), VEGFR-2(Flk-1/KDR), VEGFR-3(Flt-4), neuropilin-1(NRP-1)和neuropilin-2(NRP-2). Tian *et al*^[11]利用RT-PCR检测到胃腺癌MGC-803细胞株同时有VEGF和VEGFR-2 mRNA的表达, 且外源性VEGF₁₆₅能直接刺激该种细胞的增殖. 为进一步了解VEGF₁₆₅是否通过自身受体途径影响胃癌细胞转移侵袭能力及其机制, 故设计本实验. 本实验以BGC-823细胞为研究对象, 体外观察VEGF₁₆₅基因转染对其侵袭和转移的影响, 并主要从基质降解能力角度探讨VEGF₁₆₅对胃癌细胞浸润转移的机制. 前期实验中我们已将腺病毒重组体Ad-VEGF₁₆₅进行扩增、纯化后转染胃癌细胞株, 证实Ad-VEGF₁₆₅成功导入BGC-823细胞, 并促进了该细胞的VEGF及VEGFR-2的表达, 证实其对胃癌细胞的促增殖作用^[7]. 本次实验仍利用复制缺陷型腺病毒作为载体, 利用前期制备的高滴度的Ad-GFP和Ad-VEGF₁₆₅ cDNA, 并按MOI = 20最佳转导率对进行细胞转染. 迁移实验结果显示转染VEGF₁₆₅后, BGC-823细胞

侵袭能力增强, 证实了VEGF基因对肿瘤生长和转移的促进作用除了通过血管机制以外, 对肿瘤细胞也有直接的作用.

本实验还进一步检测了VEGF₁₆₅对BGC-823细胞基质降解相关酶MMP-2及u-PA表达的影响. 肿瘤细胞浸润扩散过程中细胞基膜是一道天然屏障, 肿瘤细胞必须要穿过细胞外基质(ECM)和基膜屏障才能进一步侵入脉管、侵犯神经或肌肉. 在肿瘤细胞侵袭、转移的过程中, 降解和破坏细胞外基质是关键步骤, 基质金属蛋白酶在这一过程中起重要作用. MMP-2又称IV型胶原酶, 是基质金属蛋白酶家族中重要成员, 是参与细胞外基质的主要成分IV型胶原降解的关键酶, 对细胞外多种基质均有降解作用, 在肿瘤细胞的浸润和转移的分子机制中扮演着极其重要的角色. 尿激酶型纤溶原激活剂是一种高度特异的丝氨酸蛋白酶, 由多种肿瘤细胞或其他细胞分泌, 与其受体结合后可激活纤溶酶原转变为纤溶酶, 降解细胞外基质及基底膜, 有助于肿瘤的生长、浸润、转移和血管新生. uPA系统不仅能直接降解细胞外基质中大多数糖蛋白及蛋白多糖的蛋白核心部分, 还能激活另一重要的基质降解系统-基质金属蛋白酶系统, 加强胶原、弹性蛋白等的降解, 并与纤溶酶一起促使细胞外基质和血管基质降解, 促进肿瘤侵袭和转移^[8]. 研究发现u-PA与胃癌的浸润深度、分化程度、淋巴管和血管侵犯有关, u-PA高表达的胃癌患者预后不良^[9]. 我们应用RT-PCR方法检测BGC-823细胞MMP-2、u-PA的mRNA表达水平, 结果显示, 在BGC-823细胞株上检测到了MMP-2、u-PA的阳性表达, 且VEGF₁₆₅转染组阳性表达率高于对照组和GFP组, 说明VEGF₁₆₅水平的增加可上调MMP-2、u-PA的mRNA表达. 转染VEGF₁₆₅后, BGC-823细胞侵袭能力增强, 可能与上调MMP-2、u-PA的表达有关.

我们的实验还表明, VEGF作为一种在肿瘤血管生成中作用最强的细胞因子, 除了特异的促血管生成作用以外, 还可以直接作用于肿瘤细胞, 促进肿瘤侵袭转移等, 在多方面多层次上影响肿瘤的恶性生物学行为, 这些都可以直接或者间接促进肿瘤的转移. Sounni *et al*^[10]研究认为MMP-2与VEGF在肿瘤发生、发展中可能存在协同作用. Shin *et al*^[11]在研究尼古丁对胃癌血管生成及肿瘤侵袭的实验中发现: 侵袭和转移过程中重要的细胞因子MMP-2, MMP-9活性及纤溶酶原激活物PA(u-PA及其受体)的蛋白表

应用要点

本研究证实了VEGF对体外胃腺癌BGC-823细胞株的促迁移作用, 并证实VEGF可上调细胞MMP-2、u-PA的mRNA的表达, 从而阐释了VEGF促进肿瘤侵袭、转移的多种途径, 为进一步临床应用抗VEGF制剂治疗恶性肿瘤提供了理论依据.

■同行评价

本课题设计合理, 研究方法得当, 其结果对读者有一定的参考价值。

达可被VEGFR受体抑制剂降低。Belotti *et al*^[12]认为在卵巢癌中MMP-9和MMP-2诱导VEGF释放。我们的初步实验研究显示VEGF165转染可上调BGC-823细胞MMP-2、u-PA的mRNA表达, 但其具体反应过程及相互之间作用途径尚不清楚, 是否还有其他因子介导了此过程, VEGF与MMP-2、u-PA三者之间的相互作用途径有待进一步探讨。

4 参考文献

- 1 Tian X, Song S, Wu J, Meng L, Dong Z, Shou C. Vascular endothelial growth factor: acting as an autocrine growth factor for human gastric adenocarcinoma cell MGC803. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 286: 505-512
- 2 Dias S, Shmelkov SV, Lam G, Rafii S. VEGF(165) promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. *Blood* 2002; 99: 2532-2540
- 3 Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368-4380
- 4 Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 69-79
- 5 Gretscher S, Astrosini Ch, Vieth M, Jöns T, Tomov T, Höcker M, Schlag PM, Kimmner W. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone

marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 642-647

- 6 Bolat F, Gumurdulu D, Erkanli S, Kayaselcuk F, Zeren H, Ali Vardar M, Kescu E. Maspin overexpression correlates with increased expression of vascular endothelial growth factors A, C, and D in human ovarian carcinoma. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 379-387
- 7 关云艳, 欧希龙, 孙为豪, 颜芳, 产松苗, 杨柳. 血管内皮生长因子165基因对人胃癌细胞在体外生长及其受体表达的影响. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 700-705
- 8 Shariat SF, Roehrborn CG, McConnell JD, Park S, Alam N, Wheeler TM, Slawin KM. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J Clin Oncol* 2007; 25: 349-355
- 9 Kaneko T, Konno H, Baba M, Tanaka T, Nakamura S. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* 2003; 94: 43-49
- 10 Sounni NE, Roghi C, Chabottaux V, Janssen M, Munaut C, Maquoui E, Galvez BG, Gilles C, Franken F, Murphy G, Foidart JM, Noel A. Up-regulation of vascular endothelial growth factor-A by active membrane-type 1 matrix metalloproteinase through activation of Src-tyrosine kinases. *J Biol Chem* 2004; 279: 13564-13574
- 11 Shin VY, Wu WK, Chu KM, Wong HP, Lam EK, Tai EK, Koo MW, Cho CH. Nicotine induces cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor receptor-2 in association with tumor-associated invasion and angiogenesis in gastric cancer. *Mol Cancer Res* 2005; 3: 607-615
- 12 Belotti D, Paganoni P, Manenti L, Garofalo A, Marchini S, Taraboletti G, Giavazzi R. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res* 2003; 63: 5224-5229

编辑 史景红 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技期刊引证报告(核心版)发布 WJG 2007 年影响因子 0.745

本刊讯 2007年World Journal of Gastroenterology(WJG)的总被引频次为4431, 位居全部1723种中国科技论文统计源期刊的第14位, 内科医学类28种期刊的第1位. 2007年WJG的影响因子为0.745, 内科医学类28种期刊的第10位. 即年指标0.163, 他引率0.85, 引用刊数482种, 扩散因子10.88, 学科影响指标0.73. (编辑: 程剑侠 2008-12-28)