

血管内皮生长因子C与其受体在食管鳞癌中的表达及临床意义

刘鹏飞, 刘兵团, 沈卫东, 施瑞华, 朱宏

刘鹏飞, 刘兵团, 沈卫东, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科 江苏省江阴市 214400
施瑞华, 朱宏, 南京医科大学第一附属医院消化内科 江苏省南京市 210029

作者贡献分布: 刘鹏飞与施瑞华对此文所作贡献均等; 此课题由刘鹏飞, 施瑞华, 沈卫东, 刘兵团及朱宏设计; 研究过程由刘兵团, 沈卫东, 朱宏操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由刘兵团提供; 数据分析由刘鹏飞, 刘兵团, 沈卫东完成; 本论文写作由刘鹏飞, 刘兵团, 沈卫东及朱宏完成。

通讯作者: 刘鹏飞, 214400, 江苏省江阴市寿山路163号, 东南大学医学院附属江阴医院消化内科. jylpf@163.com

电话: 0510-86879102 传真: 0510-86871307

收稿日期: 2007-11-12 修回日期: 2008-01-14

Expression of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in esophageal squamous carcinoma tissues and its clinical significance

Peng-Fei Liu, Bing-Tuan Liu, Wei-Dong Shen, Rui-Hua Shi, Hong Zhu

Peng-Fei Liu, Bing-Tuan Liu, Wei-Dong Shen, Department of Gastroenterology, Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China

Rui-Hua Shi, Hong Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Peng-Fei Liu, Department of Gastroenterology, Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University, 163 Shoushan Road, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China. jylpf@163.com

Received: 2007-11-12 Revised: 2008-01-14

Abstract

AIM: To investigate the expression of vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) and its receptor VEGFR-3 in esophageal squamous carcinoma and para-tumorous tissue samples and the relationship between VEGF-C and VEGFR-3.

METHODS: Expression of VEGF-C and VEGFR-3 was tested by immunohistochemistry in 37 esophageal squamous carcinoma and 12 para-tumorous tissue samples. The number of stained lymphatic vessels in VEGFR-3 positive tissue samples was recorded.

RESULTS: The positive expression rate of VEGF-C was 43.24% in esophageal carcinoma tissue samples (16/37), which was much higher than that in para-tumorous tissue samples (7.69%, $P < 0.05$) and correlated to lymph node metastasis and depth of tumor invasion ($P = 0.000$, $P = 0.026$), but not to the patient age, tumor size or differentiation. Immunohistochemistry showed that the mean number of VEGFR-3 in stained lymphatic vessels of the VEGF-C positive group was higher than that in the VEGF-C negative group ($5.50 \pm 1.37/\text{HPF}$ vs $2.81 \pm 1.12/\text{HPF}$, $P < 0.05$). The mean number of VEGFR-3 in stained lymphatic vessels in patients with lymph node metastasis was higher than that in those without metastasis ($5.60 \pm 1.45/\text{HPF}$ vs $2.86 \pm 1.04/\text{HPF}$, $P < 0.001$).

CONCLUSION: The positive expression rate of VEGF-C is higher in carcinoma tissue samples than in para-tumorous tissue samples. Expression of VEGF-C is closely related with lymph node metastasis and depth of tumor invasion. VEGF-C and VEGFR-3 may promote the growth of canalis haemalis and metastasis of esophageal squamous carcinoma.

Key Words: Vascular endothelial growth factor-C; Vascular endothelial growth factor-receptor; Esophageal squamous carcinoma; Immunohistochemistry

Liu PF, Liu BT, Shen WD, Shi RH, Zhu H. Expression of vascular endothelial growth factor-C and its receptor in esophageal squamous carcinoma tissues and its clinical significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(4): 431-435

摘要

目的: 研究血管内皮生长因子C(VEGF-C)及其受体VEGFR-3在食管鳞癌组织和癌旁组织中的表达, 并分析他们与肿瘤病理分级、淋巴结转移等临床病理特征之间的关系。

方法: 运用免疫组织化学法检测37例食管鳞癌组织和12例癌旁组织中VEGF-C和VEGFR-3的表达情况, 并对阳性表达

背景资料

VEGF-C在多种肿瘤组织和细胞株中都有表达, VEGF-C及其受体VEGFR-3的结合可以参与胃癌等多种肿瘤的淋巴管的形成, 但是二者在食管癌浸润、转移过程中所起的作用有待进一步研究。

同行评议者
王健生, 副教授,
西安交通大学医学院第一附属医院
肿瘤外科

研发前沿
近年来人们对VEGF-C和VEGFR-3与肿瘤的研究文献较多,并且发现他们是胃癌等多种肿瘤淋巴结转移的重要指标,但在食管鳞癌中的报道较少,且其具体机制尚不完全清楚,今后研究的重点是进一步探究二者介导肿瘤转移的确切机制。

VEGFR-3的组织进行染色管腔计数。

结果: 37例食管鳞癌组织和12例癌旁组织中VEGF-C的阳性表达率分别为43.24%(16/37)和7.69%(1/12),二者有显著性差异($P<0.05$)。在肿瘤组织中VEGF-C的表达与淋巴结转移和肿瘤浸润深度显著相关($P=0.000$, $P=0.026$),而与患者年龄、肿瘤大小和肿瘤分级无明显相关性; VEGF-C阳性组的VEGFR-3染色脉管计数较VEGF-C阴性组高,二者有明显相关性($5.50\pm 1.37/\text{HPF}$ vs $2.81\pm 1.12/\text{HPF}$, $P<0.05$); 淋巴结转移组VEGFR-3阳性染色脉管计数较无转移组的计数高($5.60\pm 1.45/\text{HPF}$ vs $2.86\pm 1.04/\text{HPF}$, $P<0.001$)。

结论: VEGF-C在食管鳞癌组织中的表达明显高于癌旁组织,且与淋巴结转移和肿瘤浸润深度有相关性。VEGF-C和VEGFR-3可能介导食管鳞癌中脉管的生成,并参与肿瘤的淋巴结转移。

关键词: 血管内皮生长因子C; 血管内皮生长因子受体3; 食管鳞癌; 免疫组织化学

刘鹏飞, 刘兵团, 沈卫东, 施瑞华, 朱宏. 血管内皮生长因子C及其受体在食管鳞癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(4): 431-435
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/431.asp>

0 引言

食管癌是我国常见恶性肿瘤之一,发病率高,预后较差,鳞癌为其主要病理类型,发生淋巴结转移是造成预后不佳的主要原因之一。研究认为,血管内皮生长因子C(VEGF-C)及其受体VEGFR-3的结合可以参与胃癌等多种肿瘤的淋巴管的形成^[1-4],参与淋巴结转移^[5-7],但对于二者在食管癌组织中表达的研究较少。本研究即应用免疫组化法检测了37例食管鳞癌组织中VEGF-C和VEGFR-3的表达,旨在探讨二者在食管癌发生、发展和淋巴管生成中的作用及其与食管癌临床病理特征之间的关系,从而为食管癌的临床诊断以及判断预后提供参考。

1 材料和方法

1.1 材料 37例食管鳞癌、12例癌旁组织标本取自2005-09/2007-06经江苏省人民医院和江阴市人民医院病理科组织病理学证实,患者年龄36-80(平均年龄58)岁,男27例,女10例,其中发生淋巴结转移的有15例。山羊抗人VEGF-C抗体购自R&D公司,兔抗人VEGFR-3抗体购自

CHEMICON公司, S-P免疫组化试剂盒及DAB染色试剂盒购自福州迈新生物技术公司。

1.2 方法 免疫组织化学法按朱宏 *et al*^[8]报道方法操作,本实验以PBS液代替一抗作为阴性对照。VEGF-C免疫组化染色结果的判断:在放大200倍视野下,每张切片观察5个视野,根据染色程度和染色细胞百分比进行评分。染色程度:基本不着色为0级;着色呈淡黄色为1级;着色呈黄色为2级;着色呈棕褐色为3级。染色阳性细胞百分比:着色阳性细胞占计数细胞 $<5\%$ 为0级;6%-25%为1级;26%-50%为2级;超过51%为3级。将染色程度分级与着色细胞百分比分级相乘,乘积大于4者为阳性表达,0-3者为阴性表达^[9]。VEGFR-3免疫组化染色结果判断:首先低倍镜下确定脉管着色最密集区(热区),然后在高倍视野(high power field, HPF)下计数5个高倍视野中阳性脉管密度,取均数作为淋巴管数。

统计学处理 应用SPSS10.0统计软件包进行统计分析,运用 χ^2 检验、 t 检验及Fisher确切概率法统计。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

VEGF-C主要定位于肿瘤细胞质内(图1A-B),37例食管癌组织中VEGF-C的阳性表达率为43.24%(16/37),12例癌旁组织的阳性表达率为7.69%(1/12),二者有显著性差异($P<0.05$)。肿瘤组织中VEGF-C的表达与淋巴结转移和肿瘤浸润深度显著相关($P<0.05$),与年龄、肿瘤大小、肿瘤分级和肿瘤位置等无明显相关性(表1);根据S-P法免疫组化的结果我们还发现,在VEGF-C表达阳性的16例肿瘤组织中VEGFR-3阳性脉管的平均计数为(5.50 ± 1.37)/HP,显著高于VEGF-C阴性组织(2.81 ± 1.12)/HPF,二者有明显相关性($P<0.05$,图1C)。淋巴结转移组VEGFR-3阳性染色脉管计数($5.60\pm 1.45/\text{HPF}$)与无转移组的计数($2.86\pm 1.04/\text{HPF}$)有显著性差异($P<0.001$)。

3 讨论

食管癌是严重危害人民生命安全的疾病,在我国发生率高,手术为主要治疗手段,但手术切除率较低,术后复发率高,预后较差。目前认为,食管癌发生淋巴结转移是造成预后不佳的主要原因之一,因此研究肿瘤细胞淋巴管转移有重要的临床意义。

人类VEGF基因位于染色体6p21.3上,全长24 kb,编码VEGF的基因长约14 kb,有

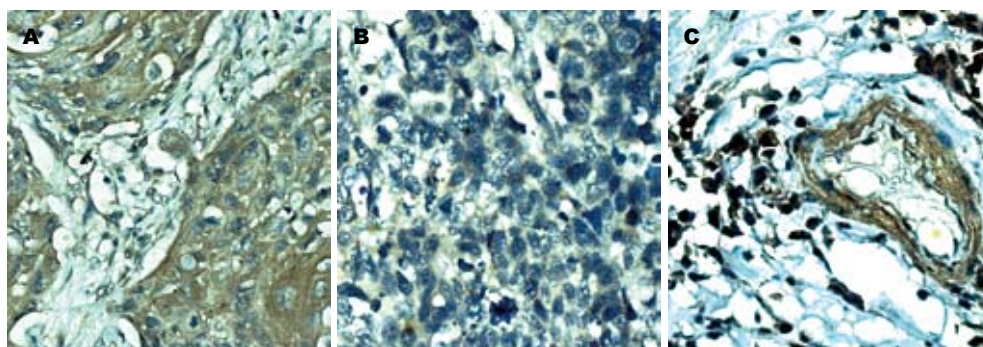


图 1 食管鳞癌组织及癌旁组织VEGF-C的表达(DAB染色×400). A: 食管鳞癌组织VEGF-C的表达; B: 癌旁组织VEGF-C的表达; C: 食管鳞癌组织脉管内皮细胞中VEGFR-3的表达.

相关报道

Skobe *et al*发现VEGF-C能够介导乳腺癌的转移, Sergio Dias *et al*研究发现VEGF-C通过与其受体FLT-4 (即VEGFR-3)的结合能够促进和增强白血病细胞的增殖、存活和对化疗的抵抗力.

表 1 VEGF-C的表达与临床病理特征之间的关系

临床特征	n	VEGF-C		χ^2	P值
		+	-		
年龄					
50	29	12	17		
<50	8	4	4	-	0.705
性别					
男	27	10	17		
女	10	6	4	-	0.274
肿瘤大小					
5 cm	10	5	5		
<5 cm	27	11	16	-	0.716
浸润深度					
有浆膜浸润	20	12	8		
无浆膜浸润	17	4	13	4.98	0.026
淋巴结转移情况					
有转移	15	12	3		
无转移	22	4	18	13.89	0.000
分化程度					
-	24	10	14		
	13	6	7	0.069	0.793
肿瘤位置					
上段	6	2	4		
中段	19	8	11	0.473	0.793
下段	12	6	6		

VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和PIGF等五种亚型, 目前认为VEGF与肿瘤的血管和淋巴管等生成有密切的关系^[10]. VEGF-C是Joukov *et al*^[11]最先在前列腺PC-3细胞系中提纯出来, 目前被认为是淋巴管生长因子之一, 在促进淋巴管内皮细胞的增殖过程中发挥重要作用^[12], 其受体主要是位于内皮细胞膜上的VEGFR-2(KDR)和VEGFR-3(Flt4), 其中VEGF-C对VEGFR-3的亲能力较VEGFR-2高得多, 主要参与淋巴管生成. 近年研究发现VEGF-C在多种恶性肿瘤如乳腺癌、甲状腺癌等都高表达,

且与淋巴结转移有一定相关性^[3,13-17], 并影响患者的预后^[18]. Wang *et al*^[19]发现胃癌患者的血浆VEGF-C水平和淋巴管密度与肿瘤的淋巴管转移及其患者的预后有关. 有人发现在肿瘤边缘生长旺盛的部分VEGF的表达强度高于中心位置^[20], 原因尚不清楚. Kitadai *et al*^[21]用RT-PCR法检测食管鳞癌中VEGF-C mRNA的表达, 发现66.7%的食管癌表达而正常食管黏膜无表达, 并发现在5种食管癌细胞株中有4种表达. 有人研究了食管鳞癌中VEGF-C和P53的表达, 发现二者与肿瘤的淋巴结转移有相关性^[22].

VEGFR-3即血管内皮生长因子受体3, 在胚胎时期, 他主要表达于淋巴管从胚胎静脉发芽处, 在胚胎后期以及出生以后则主要表达在淋巴管内皮细胞. 他是目前发现的淋巴管生成的主要受体, 也是淋巴管较为特异的标志物^[23], Valtola *et al*^[24]发现在正常乳腺组织和乳腺癌组织内的淋巴管内皮细胞皆有VEGFR-3的高表达. Roberts *et al*^[25]的动物实验研究显示VEGFR-3可以介导乳腺癌的淋巴转移和肺转移, 而通过对其抑制可以降低转移风险. 有研究发现, VEGF-C可以和VEGFR-3结合并使受体自身磷酸化, 引起淋巴内皮细胞的增殖, 促进淋巴管生成^[26]. VEGF-C和VEGFR-3对肿瘤转移的诱导作用已经在多种肿瘤中发现^[27-29].

实验结果显示, 37例食管鳞癌组织中16例VEGF-C表达阳性, 阳性率为43.24%, 明显高于癌旁组织表达(7.69%, $P<0.05$). 提示VEGF-C可能与肿瘤的发生有一定相关性. 同时我们也研究了VEGF-C与食管鳞癌临床病理特征之间的关系, 发现VEGF-C的表达与淋巴结转移和浸润深度相关, 已发生淋巴结转移或浸润已达到浆膜层的组织VEGF-C表达高($P<0.05$), 表明其表达可能与食管癌的浸润、转移有一定相关性, 这与Kitadai的研究结果基本一致^[21]. 本研究未发

应用要点

本文对食管鳞癌组织中VEGF-C和VEGFR-3联合检测,发现二者具有相关性,并且是食管鳞癌浸润、转移的一项重要指标,可为以后的临床应用提供参考。

现VEGF-C与患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化程度和肿瘤位置等临床病理特征之间有明显相关性。我们对肿瘤组织中VEGFR-3染色阳性的淋巴管进行计数,并将其进行统计分析,发现VEGF-C阳性组染色淋巴管计数较VEGF-C阴性组高,二者有统计学差异($P<0.05$),提示VEGF-C与VEGFR-3之间有相关性,且发生淋巴结转移组的VEGFR-3计数较未发生转移组的计数要高,提示VEGF-C可能通过激活食管癌淋巴管内皮细胞膜上的受体VEGFR-3引起淋巴管增生,从而促进肿瘤的转移。

我们通过对食管鳞癌组织中VEGF-C和VEGFR-3的联合检测,发现他们是浸润、转移情况的一项重要指标,具有一定的临床应用前景。但目前对VEGF-C和VEGFR-3作用于肿瘤的确切机制尚不完全清楚,需要进一步深入研究。

4 参考文献

- Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, Riccardi L, Alitalo K, Claffey K, Detmar M. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001; 7: 192-198
- Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 211-220
- Dias S, Choy M, Alitalo K, Rafii S. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C signaling through FLT-4 (VEGFR-3) mediates leukemic cell proliferation, survival, and resistance to chemotherapy. *Blood* 2002; 99: 2179-2184
- 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
- Li L, Liu Q, Dong P. The expression and role of VEGF-C and its receptor FLT-4 in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma metastasis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005; 19: 845-849
- Tanigaki Y, Nagashima Y, Kitamura Y, Matsuda H, Mikami Y, Tsukuda M. The expression of vascular endothelial growth factor-A and -C, and receptors 1 and 3: correlation with lymph node metastasis and prognosis in tongue squamous cell carcinoma. *Int J Mol Med* 2004; 14: 389-395
- Kishimoto K, Sasaki A, Yoshihama Y, Mese H, Tsukamoto G, Matsumura T. Expression of vascular endothelial growth factor-C predicts regional lymph node metastasis in early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003; 39: 391-396
- 朱宏, 施瑞华, 张国新, 凌亭生, 郝波, 张智弘, 张伟明. 食管鳞癌发生过程中缺氧诱导因子1 α 和血管内皮生长因子的表达变化. *中华消化杂志* 2004; 24: 755-756
- 杨杨, 张国新, 施瑞华, 林艳, 郝波, 王晓勇, 王宏娣, 黄祖瑚. 人宫颈癌基因蛋白在人肝细胞癌中的表达及其临床意义. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 223-224
- 段伦喜, 钟德午, 胡辅珍, 赵华, 易文君, 华颂文. 胃癌中VEGF, F1t1和P53的表达意义. *中国现代医学杂志* 2004; 14: 38-41
- Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, Alitalo K. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996; 15: 290-298
- Oh SJ, Jeltsch MM, Birkenhager R, McCarthy JE, Weich HA, Christ B, Alitalo K, Wilting J. VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. *Dev Biol* 1997; 188: 96-109
- Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Blachut K, Kustrzeba-Wojcicka I, Banas T. Serum midkine depends on lymph node involvement and correlates with circulating VEGF-C in oesophageal squamous cell carcinoma. *Biomarkers* 2007; 12: 403-413
- Siironen P, Ristimäki A, Narko K, Nordling S, Louhimo J, Andersson S, Haapiainen R, Haglund C. VEGF-C and COX-2 expression in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 465-473
- 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
- Yu XM, Lo CY, Chan WF, Lam KY, Leung P, Luk JM. Increased expression of vascular endothelial growth factor C in papillary thyroid carcinoma correlates with cervical lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8063-8069
- Kondo K, Kaneko T, Baba M, Konno H. VEGF-C and VEGF-A synergistically enhance lymph node metastasis of gastric cancer. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 633-637
- Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Yang Q, Tsukiyama A, Imabun S, Nakahara M, Nakao K, Nakamura M, Mori I, Kakudo K. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor-C in breast carcinoma with long-term follow-up. *Mod Pathol* 2003; 16: 309-314
- Wang TB, Deng MH, Qiu WS, Dong WG. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1794-1797; discussion 1797-1798
- 傅玉峰, 丁炯. VEGF的表达与胃癌生物学特性的实验研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2006; 26: 749-752
- Kitadai Y, Amioka T, Haruma K, Tanaka S, Yoshihara M, Sumii K, Matsutani N, Yasui W, Chayama K. Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2001; 93: 662-666
- Han U, Can OI, Han S, Kayhan B, Onal BU. Expressions of p53, VEGF C, p21: could they be used in preoperative evaluation of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma? *Dis Esophagus* 2007; 20: 379-385
- Damasio H. A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 1983; 40: 138-142
- Valtola R, Salven P, Heikkilä P, Taipale J, Joensuu H, Rehn M, Pihlajaniemi T, Weich H, deWaal R, Alitalo K. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am J*

- Pathol* 1999; 154: 1381-1390
- 25 Roberts N, Kloos B, Cassella M, Podgrabinska S, Persaud K, Wu Y, Pytowski B, Skobe M. Inhibition of VEGFR-3 activation with the antagonistic antibody more potently suppresses lymph node and distant metastases than inactivation of VEGFR-2. *Cancer Res* 2006; 66: 2650-2657
- 26 Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 5598-5605
- 27 Da MX, Wu XT, Wang J, Guo TK, Zhao ZG, Luo T, Zhang MM, Qian K. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor-C correlates with lymphangiogenesis and lymphatic invasion in human gastric cancer. *Arch Med Res* 2008; 39: 92-99
- 28 Takizawa H, Kondo K, Fujino H, Kenzaki K, Miyoshi T, Sakiyama S, Tangoku A. The balance of VEGF-C and VEGFR-3 mRNA is a predictor of lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 75-79
- 29 Clarijs R, Schalkwijk L, Ruiter DJ, de Waal RM. Lack of lymphangiogenesis despite coexpression of VEGF-C and its receptor Flt-4 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1422-1428
- 30 胡绍毅, 马惠文, 边志衡, 何建明, 梁后杰. 食管鳞癌 VEGF-C 的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 94-96

同行评价
本文的科学性、
创新性和可读性
能较好地反映我
国食管鳞癌转移
研究的水平。

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

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

• 消息 •

世界华人消化杂志个性化服务订购活动

本刊讯 为了满足读者的多样化需求, 解决一些作者因为资金不足而导致订阅印刷版的困难, 自2007年开始, 世界华人消化杂志(*WCJD*), 推出以下个性化服务策略来为广大读者服务。

1 精彩专家述评专辑印刷版杂志

*WCJD*旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail发送精彩专家述评PDF; (2)2007年底将精彩专家述评专辑一本挂号邮寄用户收。定价: 50元/年。

2 *WCJD*电子杂志

*WCJD*旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒PDF电子杂志(1-36期)。定价: 180元/年。

3 *WCJD*网络版杂志

*WCJD*旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒网络版杂志(1-36期)。定价: 160元/年。

4 *WCJD*印刷版杂志

*WCJD*印刷版1-36期。定价: 864元/年。

5 订购信息

邮政编码, 姓名, 地址, 部门, 机构名称, E-mail, 手机号。

6 汇款的方式

邮局汇款: 世界胃肠病学杂志社收, 100023, 北京市2345信箱。附言注明订购的内容。

银行汇款: 户名: 北京百世登生物医学科技有限公司; 开户银行: 中国工商银行北京商务中心区支行国贸大厦分理处; 账号: 0200041609020180741。附言注明: 订购的内容和发票的抬头。

总之, *WCJD*将尽自己的最大努力, 满足广大读者的需求, 同时欢迎更多个性化服务的意见和建议E-mail发至: h.n.zhang@wjgnet.com。谢谢! (世界胃肠病学杂志社 2008-02-08)。