

骨桥蛋白与缺氧诱导因子-1在大肠腺瘤及癌组织中的表达及意义

袁禧先, 马晓颖, 王凤荣, 王 喆, 王 晓, 王树鸿

■背景资料

大肠癌是位居我国第5位的常见恶性肿瘤。近年来随着国人饮食结构及生活习惯等诸多因素的改变, 大肠癌的发病率呈逐年上升的趋势。早期诊断对大肠癌的预后具有重要的意义, 而预测大肠癌的发展趋势和转移潜能对大肠癌治疗具有指导意义。

袁禧先, 佳木斯大学附属第一医院消化二科 黑龙江省佳木斯市 154003

马晓颖, 王凤荣, 王树鸿, 佳木斯大学临床医学院 黑龙江省佳木斯市 154003

王喆, 日本金泽大学大学院医学系研究科 日本金泽 920-8640
王晓, 佳木斯大学附属第一医院病理科 黑龙江省佳木斯市 154003

作者贡献分布: 此课题由袁禧先设计并指导实验的完成; 研究过程由马晓颖、王凤荣、王喆及王树鸿操作完成; 研究所用病理切片制作与观察由王晓指导完成; 数据分析由王凤荣与王喆完成; 本论文写作由袁禧先与马晓颖完成。

通讯作者: 袁禧先, 主任医师, 教授, 154003, 黑龙江省佳木斯市, 佳木斯大学附属第一医院消化二科. yuanxx8862@163.com
电话: 0454-8606525

收稿日期: 2009-08-05 修回日期: 2009-09-25

接受日期: 2009-10-12 在线出版日期: 2009-10-28

Significance of osteopontin and hypoxia-inducible factor- α expression in colorectal carcinoma and adenoma

Xi-Xian Yuan, Xiao-Ying Ma, Feng-Rong Wang, Zhe Wang, Xiao Wang, Shu-Hong Wang

Xi-Xian Yuan, the Second Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Xiao-Ying Ma, Feng-Rong Wang, Shu-Hong Wang, Clinical Medical College of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China
Zhe Wang, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640, Japan
Xiao Wang, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Professor Xi-Xian Yuan, the Second Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang Province, China. yuanxx8862@163.com

Received: 2009-08-05 Revised: 2009-09-25

Accepted: 2009-10-12 Published online: 2009-10-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of osteopontin (OPN) and hypoxia-inducible factor- α (HIF-1 α) and analyze their correlation with clinical and pathophysiological parameters in colorectal carcinoma and adenoma.

METHODS: The expression of OPN and HIF-1 α in 50 colorectal carcinoma specimens, 24 colorec-

tal adenoma specimens and 12 normal colorectal tissues were examined by immunohistochemistry using the streptavidin-peroxidase method.

RESULTS: OPN and HIF-1 α expression was not detected in normal colorectal tissues. In contrast, OPN and HIF-1 α were highly expressed in colorectal carcinoma and adenoma. Although no significant difference was noted in OPN expression level between colorectal adenoma and carcinoma, significant difference was found in HIF-1 α expression level between colorectal adenoma and carcinoma (33.33% vs 62.00%, $P < 0.05$). Both OPN and HIF-1 α expression were positively correlated with lymph node metastasis, depth of tumor invasion and Dukes' stage, but not with patients' gender and age. A significant correlation was noted between the expression of OPN and HIF-1 α in colorectal carcinoma ($r = 0.700$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: OPN and HIF-1 α may play an important role in the invasion and metastasis of colorectal carcinoma. Tumors expressing high level of HIF-1 α have greater invasive and metastatic capacity.

Key Words: Osteopontin; Hypoxia-inducible factor- α ; Colorectal carcinoma; Adenoma; Immunohistochemistry

Yuan XX, Ma XY, Wang FR, Wang Z, Wang X, Wang SH. Significance of osteopontin and hypoxia-inducible factor- α expression in colorectal carcinoma and adenoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(30): 3174-3179

摘要

目的: 探讨骨桥蛋白(OPN)及缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在大肠癌、大肠腺瘤及大肠正常组织中的表达程度及其与临床病理学之间的关系。

方法: 采用免疫组织化学SABC法检测50例大肠癌及24例大肠腺瘤、12例正常大肠组织病理标本中OPN及HIF-1 α 的表达。

■同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

结果: OPN及HIF-1 α 在正常组织中无表达, 在大肠癌组织、腺瘤组织中为高表达. OPN的表达率在腺瘤组与肠癌组间比较差别无显著性. HIF-1 α 的表达率在腺瘤组与肠癌组间比较, 差别有显著性(33.33% vs 62.00%, $P<0.05$). 二者在肠癌组中的表达与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、Dukes分期呈正相关; 与患者的性别、年龄、肿瘤的大小则无相关性. OPN与HIF-1 α 在大肠癌组织中的表达具有明显的相关性($r=0.700$, $P<0.01$).

结论: OPN及HIF-1 α 在大肠癌的浸润和转移中起重要作用; HIF-1 α 高表达的肿瘤组织具有较强的浸润与转移能力.

关键词: 骨桥蛋白; 缺氧诱导因子-1 α ; 大肠腺瘤; 大肠癌; 免疫组织化学

袁禧先, 马晓颖, 王凤荣, 王喆, 王晓, 王树鸿. 骨桥蛋白与缺氧诱导因子-1在大肠腺瘤及癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(30): 3174-3179
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3174.asp>

0 引言

大肠癌是位居我国第5位的常见恶性肿瘤, 且以每年4.2%的增长率递增^[1]. 大肠癌患者虽可经过手术、化疗、放疗及其他综合治疗有一定疗效, 但数据显示, 约有30%的患者仍在5年之内死于复发和远处转移. 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是最先从骨基质中分离而得到的一种含有特异的Arg-Gly-Asp(RGD)序列的有多种功能的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白. 有许多研究已证实OPN作为一种整合素连接蛋白, 在各种恶性肿瘤模型中均呈过度表达, 参与肿瘤增殖和转移. 但另有一些研究表明OPN表达阴性的患者其生存期明显短于OPN表达阳性的患者. 故有人称OPN为“肿瘤转移相关基因”. OPN是一个有争议且与肿瘤有密切关系的因子, 故将其作为本试验研究对象之一, 探讨其与大肠癌发生发展之间的关系. 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor- α , HIF-1 α)是在缺氧诱导的细胞核提取物中发现的一种转录因子, 由 α 和 β 2个亚基组成. 其中HIF-1 α 既是氧调节亚基又是活性亚基, 在缺氧条件下, HIF-1 α 蛋白水平和HIF-1的DNA结合活性增加^[2]. 癌肿微环境缺氧是HIF-1活性的一个重要机制, 缺氧环境下, 活化的HIF-1与靶基因上的结合位点相结合, 形成转录起始复合物从而启动靶基因的转录. HIF-1作为迄今为止发现的唯一的一个特异性缺氧状态下发挥活性的

转录因子, 其在肿瘤恶性转化过程中的作用机制正得到系统深入研究. 缺氧是肿瘤发生发展过程中必然要面临的一种环境压力, 有研究报道, 缺氧可诱导OPN的表达^[3-4]. 而HIF-1 α 是肿瘤细胞在缺氧环境下的中心反应组件, 二者之间可能存在某种调节关系. OPN和HIF-1 α 在大肠癌组织中的表达单独研究较多, 但二者在大肠癌组织中的联合研究尚未见报道. 本研究旨在探讨两者的关系, 为进一步阐明大肠癌的发病机制, 制定合理的治疗策略奠定理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 2006-01/2007-09佳木斯大学附属第一医院手术切除并经病理确诊的大肠癌54例, 符合研究标准的50例, 确诊前均无放疗、化疗史. 其中男28例, 女22例, 年龄40-76(中位年龄58.5)岁; 高中分化腺癌33例, 低分化腺癌17例; 有淋巴结转移21例, 无淋巴结转移29例; 按Dukes分期标准, A期10例, B期13例, C期15例, D期12例. 另取大肠腺瘤标本27例, 正常大肠黏膜组织标本12例.

1.2 方法

1.2.1 标本处理及实验步骤: 石蜡切片, 常规处理, DAB显色, 苏木素轻度复染. 采用免疫组织化学SABC法检测OPN及HIF-1 α 的表达(所需试剂盒均购于武汉博士德生物工程有限公司).

1.2.2 阳性结果判定标准: OPN表达结果以细胞质内有棕黄色颗粒为阳性, HIF-1 α 蛋白表达结果以细胞核或胞质内有棕黄色颗粒为阳性. 高倍镜下对每张切片随机选择5个视野, 每个视野计数200个细胞, 共计1000个. OPN阳性细胞数 $<5\%$ 为阴性“-”, $5\%-25\%$ 为弱阳性“+”, $26\%-50\%$ 为中度阳性“++”, $>50\%$ 为强阳性“+++”. HIF-1 α 阳性细胞数 $<1\%$ 为阴性“-”, $1\%-10\%$ 为弱阳性“+”, $11\%-50\%$ 为中度阳性“++”, $>50\%$ 为强阳性“+++”.

统计学处理 所有统计资料应用SPSS15.0软件包进行数据分析, 采用四格表 χ^2 检验和Spearman等级相关分析. 检验水准 $\alpha=0.05$.

2 结果

2.1 OPN、HIF-1 α 在正常大肠组织、大肠腺瘤组织、大肠癌组织中的表达 OPN与HIF-1 α 在正常组织中没有表达, 在大肠癌组中表达率分别为64.00%(32/50)、62.00%(31/50), 在大肠腺瘤组中表达率分别为66.67%(16/24)、33.33%(8/24). OPN在大肠癌组的表达与大肠腺

■相关报道

Yeatman *et al*综合研究出新的肿瘤标志物, 通过筛选大约12 000个基因, 确定OPN为临床上结肠癌首选的标志物.

■应用要点

本研究结果提示, OPN及HIF-1 α 在大肠癌的浸润和转移中起重要作用, 二者可以作为在大肠癌发生和发展过程中发挥重要功能的分子标志物, 以及可靠、有效的治疗靶标。

表 1 OPN与HIF-1 α 在正常组、大肠腺瘤组、大肠癌组中的表达

分组	<i>n</i>	OPN			HIF-1 α		
		-	+	阳性百分比(%)	-	+	阳性百分比(%)
正常组织	12	12	0	0.00	12	0	0.00
大肠腺瘤组	24	8	16	66.70	16	8	33.33
大肠癌组	50	18	32	64.00	19	31	62.00 ^a

^a $P < 0.05$ vs 大肠腺瘤组。

表 2 OPN、HIF-1 α 表达与大肠癌临床病理特征之间的关系

参数	<i>n</i>	OPN			HIF-1 α		
		-	+	<i>P</i> 值	-	+	<i>P</i> 值
性别							
男	28	15	13	0.945	10	18	0.962
女	22	12	10		8	14	
年龄(岁)							
>58	24	13	11	0.982	9	15	0.944
<58	26	14	12		10	16	
淋巴结转移							
有	21	6	15	0.010	4	17	0.005
无	29	19	10		17	12	
分化程度							
高/中	33	22	11	0.012	17	16	0.136
低	17	5	12		5	12	
Dukes分期							
A+B	23	14	9	0.002	13	10	0.005
C+D	27	5	22		5	22	

瘤组相比较差异无显著性($P > 0.05$), HIF-1 α 在大肠癌组的表达与大肠腺瘤组相比较差异有显著性($P < 0.05$, 表1)。

2.2 肠癌组中OPN与HIF-1 α 的表达与临床病理特征之间的关系 OPN、HIF-1 α 表达率在淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移($P < 0.05$); 在组织学分级中, OPN的表达率在低分化组显著高于高中分化组($P < 0.05$), HIF-1 α 的表达率在低分化组高于高中分化组, 但没有统计学意义($P > 0.05$); 在Dukes分期中, OPN、HIF-1 α 的表达率在C、D期显著高于A、B期($P < 0.05$)。二者的表达与患者的性别、年龄均无相关性($P > 0.05$, 表2)。

2.3 OPN与HIF-1 α 在大肠癌组织中的相关性 OPN与HIF-1 α 在大肠癌组织中的表达具有相关性($r = 0.700$, $P < 0.01$, 表3)。

3 讨论

OPN最初是从大鼠骨骼组织中分离得到的一种分泌型、黏附型的钙结合磷酸化糖蛋白, 具有

许多功能位点, 是一个多功能蛋白, 具有广泛的生物学功能。包括细胞黏附、迁移、钙代谢、血管重塑、免疫调节等。最先描述OPN和肿瘤的关系追溯到1979年Senger首次把OPN描述具有分泌性转化相关的磷酸化蛋白, 1987年他在蛋白激酶C的控制下作为肿瘤启动子诱导基因被克隆。近年来, OPN成了研究者倍加关注的与肿瘤发生发展关系很密切的分子之一。研究发现, 在多种类型肿瘤的发生发展的过程中都伴随OPN的表达, 而且OPN高表达的肿瘤更容易表现出侵袭转移的倾向。Coppola *et al*^[5]检测了350块肿瘤组织、113块正常组织(涉及到人体大多部位)OPN蛋白的表达, 发现OPN的表达尽管在不同的肿瘤中表达的阳性率存在差异, 但在同一类肿瘤组织中, OPN的表达与其恶性程度密切相关。目前, 已在乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、肝癌、前列腺癌、肺癌及胃癌等肿瘤组织中, 均发现OPN蛋白和(或)mRNA的表达较正常或癌旁组织明显增加。近期, 研究者还在乳腺癌、

表 3 OPN与HIF-1 α 肠癌组中的相关性 t

OPN	HIF-1 α			χ^2 值	t 值
	+	-	合计		
+	28	3	31	24.533	0.700
-	4	15	19		
合计	32	18	50		

前列腺癌、头颈部鳞癌等肿瘤中研究发现患者血浆中OPN的表达较正常组织普遍升高. 同时也发现, 不仅在一些肿瘤患者血浆中OPN水平较高, 在脓血症、肾病和心血管患者的血浆中OPN水平较健康对照组也普遍升高, 提示血浆中OPN水平升高并不是对肿瘤特异的. Yeatman *et al*^[6]综合研究出新的肿瘤标志物, 主张应用基因表达图谱技术去确定新的肿瘤标志物和肿瘤进展标志物, 通过筛选大约12 000个基因, 确定OPN为临床上结肠癌首选的标志物.

本研究采用免疫组织化学染色的方法检测了OPN在正常大肠黏膜组织, 大肠腺瘤组织和大肠癌组织中的表达, 发现OPN在正常大肠黏膜组织中不表达, 阳性表达率在大肠腺瘤组织中为66.67%, 大肠癌组织中为64.00%, 说明OPN在大肠腺瘤和大肠癌组织中的表达与正常大肠黏膜相比较差异具有显著性意义($P<0.05$); OPN的阳性表达在大肠癌淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组, 结果呈显著性差异($P<0.05$), 我们推测OPN的表达可能与大肠癌的浸润、转移相关. 我们的结果与Yeatman *et al*^[6]在大肠癌组织检测的OPN mRNA表达情况基本一致. Ding *et al*^[7]也得出类似的结论. OPN阳性表达率在C、D期显著高于A、B期($P<0.05$), 提示OPN在大肠癌的浸润、转移中扮演重要的角色. 如果按组织类型统计, OPN在高中分化组与低分化组中的表达结果也呈显著性差异($P<0.05$), 肿瘤分化程度越低, OPN表达越高, 表明OPN参与大肠癌分化的调控. Rangaswami *et al*^[8]发现OPN能够刺激肿瘤细胞的生长, 他们首次报告OPN诱导NIK/MEKK1介导的JNK1依赖的和非依赖的, AP-1介导的pro-MMP-9的活性, 并且调控NIK/ERK1/2和MEKK1/JNK1之间的交叉连接起负调控作用. 这个通路最终控制细胞的移动、浸润和肿瘤的生长. 因而也进一步说明OPN在肿瘤的浸润、转移中扮演重要的角色. 现在对OPN促使肿瘤转移的可能机制有几种假设: (1)OPN通过与其配体的相互作用, 参与他们介导的细胞与细胞外

基质的黏附活动, 促使肿瘤转移; (2)OPN能抑制iNOS, 从而抑制炎症细胞的氧爆发, 使得癌细胞在周围循环的生存率提高, 从而容易发生肿瘤转移; (3)OPN能够刺激血管内皮细胞的迁移, 促使新生血管的形成, 而肿瘤转移灶的形成与新生血管密切相关. 我们推测OPN可能通过刺激血管内皮细胞的迁移, 促进血管的生成, 从而促进肿瘤的发生和转移, 此途径也可能是大肠癌发生和转移众多环节中的一部分, 同时也表明OPN在参与肿瘤发生发展过程中作用机制的复杂性.

HIF-1是1992年由Semenza *et al*^[10]发现的由HIF-1 α 和HIF-1 β 组成的异源二聚体转录因子, 其中HIF-1 α 水平主要依赖于细胞间的氧供, 决定了HIF-1的活性. HIF-1作为迄今为止发现的唯一的一个特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子, 参与多种基因的转录, 这些靶基因的启动子或增强子内均含有缺氧反应组件(hypoxia response element, HRE), 他是HIF-1的DNA结合位点. 活化的HIF-1与靶基因上的HIF-1结合位点相结合, 形成转录起始复合物从而启动靶基因的转录. 目前研究已发现包括VEGF在内的六十余种HIF-1的靶基因, 功能涉及肿瘤细胞能量代谢、血管生成、肿瘤转移等方面, HIF-1调控的这些基因均以不同的方式参与了肿瘤细胞对缺氧的适应过程, 从而增强了肿瘤细胞在缺氧环境下的生存能力, 促进肿瘤细胞的恶性转化. 近年来对HIF-1 α 特异性的单克隆抗体进行了大量的免疫组织化学研究, 结果显示, 在绝大多数正常人体组织中未检测到HIF-1 α 蛋白的表达, 而在大多数人类实体肿瘤中存在HIF-1 α 的过表达, 且与预后密切相关.

Zhong *et al*研究认为HIF-1 α 表达是前列腺癌的早期事件, 可作为预测前列腺癌的指标^[11]. 也有研究表明在乳腺癌的形成中, HIF-1 α 表达与肿瘤细胞高增殖状态、VEGF表达升高呈正相关, 与肿瘤病理分期和分化程度有关, 分化差的HIF-1 α 表达率比分化好的高, 认为HIF-1 α 可作为乳腺癌患者新的预后判断指标之一^[12]. Birner *et al*^[13]在宫颈癌的研究中不仅得到类似的结果, 而且还进一步证实HIF-1 α 表达水平越高, 预后越差, HIF-1 α 可作为评估肿瘤预后的参考因子. Schindl *et al*^[14]对206例淋巴结转移阳性的乳腺癌标本的HIF-1 α 表达进行分析, 免疫组织化学显示HIF-1 α 阳性表达率为66.2%, 表明HIF-1 α 也是高度侵袭性疾病的一个生物标志.

■名词解释

骨桥蛋白(OPN): 是最先从骨基质中分离而得到的一种含有特异的Arg-Gly-Asp(RGD)序列的有多种功能的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白, 具有广泛的生物学功能, 包括: 细胞黏附、迁移、钙代谢、血管重塑、免疫调节等.

■同行评价

本文研究了OPN和HIF-1 α 在大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达及意义,设计合理,有一定学术价值。

本研究观察了正常大肠黏膜组织,大肠腺瘤组织及不同分期大肠癌组织中HIF-1 α 表达,结果显示, HIF-1 α 在正常大肠黏膜组织中无表达,在大肠腺瘤组织中阳性表达率为33.33%,在大肠癌组织中阳性表达率为62.00%,三者之间表达率差异有显著性($P<0.05$),这与刘岷 *et al*^[15]在大肠癌中的研究结果相类似. 这一结果显示在人类大肠癌组织中存在缺氧状态, HIF-1 α 参与了大肠癌的发生发展. 同时我们还观察到HIF-1 α 表达水平在正常大肠黏膜-大肠腺瘤-大肠癌组织中不断增高,这表明细胞缺氧出现在大肠癌变之前并持续到肿瘤发生发展的全过程. 部分腺瘤高表达HIF-1 α ,提示HIF-1 α 可能通过激活多种下游基因的表达,促进大肠癌的发生. 同时也进一步说明了在腺瘤癌变早期阶段使用HIF-1 α 特异性拮抗阻止大肠腺瘤恶变进程的重要价值及意义.

本研究实验表明: HIF-1 α 阳性表达率在有淋巴结转移者显著高于无淋巴结转移者,表达差异具有显著性($P<0.05$). Chen *et al*^[16]和 Takahashi *et al*^[17]发现HIF-1 α 在胃癌组织中的表达与淋巴结转移有关,有淋巴结转移者HIF-1 α 和VEGF的表达率明显高于无淋巴结转移者,且二者具有相关性. Jiang *et al*^[18]在大肠癌组织中也得到了类似的结论. HIF-1 α 阳性表达率在C、D期显著高于A、B期($P<0.05$),说明随着Dukes分期进展, HIF-1 α 表达率逐渐增高,表明HIF-1 α 在大肠癌的浸润、转移中起重要作用, HIF-1 α 高表达的肿瘤组织具有较强的浸润与转移能力. Fan *et al*^[19]用免疫组织化学方法研究HIF-1 α 在肺癌组织中的表达,也得出类似的结论. 另外,在本研究中患者的性别、年龄与HIF-1 α 的表达无相关性($P>0.05$).

OPN和HIF-1 α 在大肠癌组织中的表达单独研究较多,但二者在大肠癌组织中的联合研究尚未见报道. 分析前人的研究结果, OPN和HIF-1 α 在大肠癌组织中的表达不是独立的事件,而是有内在联系的. 缺氧是实体肿瘤发生发展的过程中不可避免的一种肿瘤微环境. 前人的研究充分证实OPN在缺氧的微环境中扮演了很重要的角色^[3-4]. 而HIF-1 α 是肿瘤细胞在缺氧环境下的中心反应组件,能激活众多缺氧反应基因的表达. OPN可通过与 $\alpha v \beta 3$ 整合素受体结合介导激活PI3-K/AKT信号通路. 而PI3-K/AKT、MAPK等信号通路在调节HIF-1 α 活性中起重要作用^[20-21]. 因此,采用统计学方法分析我们的实

验结果,发现OPN和HIF-1 α 的表达水平呈明显相关($r = 0.700$, $P<0.01$). 我们推测OPN可能通过启动PI3-K/AKT信号通路上调HIF-1 α 蛋白的水平,促进大肠癌细胞存活. 但是否是唯一的信号途径以及是否依赖缺氧环境,还需要进一步深入研究.

本研究结果提示, OPN及HIF-1 α 在大肠癌的浸润和转移中起重要作用,二者可以作为在大肠癌发生和发展过程中发挥重要功能的分子标志物,以及可靠有效的治疗靶标. 两者的联合检测可以为预测大肠癌的发展趋势和转移潜能提供依据,并为大肠癌的基因治疗提供新的靶点.

4 参考文献

- 1 袁禧先, 张丹, 王凤荣, 张琦玮. 基质金属蛋白酶-9与抑癌基因PTEN在大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1132-1136
- 2 Terashi T, Aishima S, Taguchi K, Asayama Y, Sugimachi K, Matsuura S, Shimada M, Maehara S, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Decreased expression of osteopontin is related to tumor aggressiveness and clinical outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2004; 24: 38-45
- 3 Sodhi CP, Phadke SA, Batlle D, Sahai A. Hypoxia stimulates osteopontin expression and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells: potentiation by high glucose. *Diabetes* 2001; 50: 1482-1490
- 4 Li P, Oparil S, Feng W, Chen YF. Hypoxia-responsive growth factors upregulate periostin and osteopontin expression via distinct signaling pathways in rat pulmonary arterial smooth muscle cells. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1550-1558; discussion 1549
- 5 Coppola D, Szabo M, Boulware D, Muraca P, Alsarraj M, Chambers AF, Yeatman TJ. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 184-190
- 6 Yeatman TJ, Chambers AF. Osteopontin and colon cancer progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 85-90
- 7 Ding L, Zheng S. [Expression and clinical significance of osteopontin in colorectal cancer and liver metastatic tissues] *Zhonghua Waike Zazhi* 2002; 40: 773-775
- 8 Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. JNK1 differentially regulates osteopontin-induced nuclear factor-inducing kinase/MEKK1-dependent activating protein-1-mediated promatrix metalloproteinase-9 activation. *J Biol Chem* 2005; 280: 19381-19392
- 9 Sutherland RM. Tumor hypoxia and gene expression-implications for malignant progression and therapy. *Acta Oncol* 1998; 37: 567-574
- 10 Semenza GL, Neifelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;

- 88: 5680-5684
- 11 Zhong H, Semenza GL, Simons JW, De Marzo AM. Up-regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is an early event in prostate carcinogenesis. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 88-93
- 12 Bos R, van der Groep P, Greijer AE, Shvarts A, Meijer S, Pinedo HM, Semenza GL, van Diest PJ, van der Wall E. Levels of hypoxia-inducible factor-1alpha independently predict prognosis in patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1573-1581
- 13 Birner P, Schindl M, Obermair A, Plank C, Breitenecker G, Oberhuber G. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha is a marker for an unfavorable prognosis in early-stage invasive cervical cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 4693-4696
- 14 Schindl M, Schoppmann SF, Samonigg H, Hausmaninger H, Kwasny W, Gnant M, Jakesz R, Kubista E, Birner P, Oberhuber G. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha is associated with an unfavorable prognosis in lymph node-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1831-1837
- 15 刘岷, 卞胜利, 史成章. HIF-1 α 和VEGF在大肠癌组织中的表达及其与血管生成的关系. *实用癌症杂志* 2004; 19: 142-144
- 16 Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY. Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 207-213
- 17 Takahashi R, Tanaka S, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Sumii M, Haruma K, Chayama K. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncol Rep* 2003; 10: 797-802
- 18 Jiang CQ, Fan LF, Liu ZS, Qian Q, Xia D, Diao LM, He YM, Ai ZL. Expression levels and significance of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor in human colorectal adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1541-1546
- 19 Fan LF, Diao LM, Chen DJ, Liu MQ, Zhu LQ, Li HG, Tang ZJ, Xia D, Liu X, Chen HL. [Expression of HIF-1 alpha and its relationship to apoptosis and proliferation in lung cancer] *Ai Zheng* 2002; 21: 254-258
- 20 Zhong H, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Hanrahan C, Georgescu MM, Simons JW, Semenza GL. Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000; 60: 1541-1545
- 21 Richard DE, Berra E, Gothi   E, Roux D, Pouyssegur J. p42/p44 mitogen-activated protein kinases phosphorylate hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) and enhance the transcriptional activity of HIF-1. *J Biol Chem* 1999; 274: 32631-32637
- 22 Song G, Ming Y, Mao Y, Bao S, Ouyang G. Osteopontin prevents curcumin-induced apoptosis and promotes survival through Akt activation via alpha v beta 3 integrins in human gastric cancer cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008; 233: 1537-1545

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2008 年 WJG 影响因子 2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology(WJG)*的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, *WJG*的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2009-10-28)