

VEGF-C、VEGFR-3、CD105及CD68蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及意义

陈明勇, 庞霞, 郑湘予, 李晟磊, 赵志华, 张红新, 陈奎生

■背景资料

肿瘤相关的巨噬细胞是一类与肿瘤相关的有复杂功能的单核-巨噬细胞的总称。肿瘤局部浸润的巨噬细胞可产生血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子(TNF)、基础成纤维生长因子(bFGF)、上皮生长因子(EGF)干扰素和胸苷磷酸化酶(dThdPase)等促进肿瘤的血管生成。

陈明勇, 庞霞, 郑湘予, 李晟磊, 赵志华, 张红新, 陈奎生, 郑州大学第一附属医院病理科 河南省肿瘤病理重点实验室 河南省郑州市 450052

陈明勇, 硕士在读, 主要从事肿瘤分子生物学研究。

作者贡献分布: 陈明勇与庞霞对此文所作贡献均等; 此课题由陈奎生设计; 研究过程由陈明勇, 庞霞, 郑湘予, 李晟磊, 赵志华及张红新操作完成; 研究所用试剂及分析工具由陈奎生提供; 数据分析由陈明勇, 庞霞及郑湘予完成; 本论文写作由陈明勇, 庞霞及郑湘予完成。

通讯作者: 陈奎生, 450052, 河南省郑州市大学路40号, 郑州大学第一附属医院病理科, 河南省肿瘤病理重点实验室。

chenksh2002@yahoo.com.cn

电话: 0371-66658175 传真: 0371-66658175

收稿日期: 2008-12-29 修回日期: 2009-01-09

接受日期: 2009-01-12 在线出版日期: 2009-02-28

Expression of VEGF-C, VEGFR-3, CD105 and CD68 protein in esophageal squamous cell carcinoma and their significance

Ming-Yong Chen, Xia Pang, Xiang-Yu Zheng, Sheng-Lei Li, Zhi-Hua Zhao, Hong-Xin Zhang, Kui-Sheng Chen

Ming-Yong Chen, Xia Pang, Xiang-Yu Zheng, Sheng-Lei Li, Zhi-Hua Zhao, Hong-Xin Zhang, Kui-Sheng Chen, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Henan Key Laboratory of Tumor Pathology, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Correspondence to: Kui-Sheng Chen, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; Henan Key Laboratory of Tumor Pathology, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. chenks2002@yahoo.com.cn

Received: 2008-12-19 Revised: 2009-01-09

Accepted: 2009-01-12 Published online: 2009-02-28

Abstract

AIM: To explore the expression of VEGF-C, VEGFR-3, CD105, CD68 protein and their correlation with lymphatic and vascular metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC).

METHODS: Immunohistochemical SP method was used to detect the expression of VEGF-C, VEGFR-3, CD105 and CD68 protein in 50 cases of esophageal squamous cell carcinoma, 19 cases of adjacent atypical hyperplasia epithelium and 50 cases of normal esophageal epithelium. Re-

lationship between expression of proteins and clinical biology of ESCC was investigated.

RESULTS: The expression rates of VEGF-C, VEGFR-3, CD105 and CD68 protein decreased by turns in carcinoma, adjacent atypical hyperplasia epithelium and normal esophageal epithelium specimens (VEGF-C: 82.0%, 47.4%, 26.0%; VEGFR-3: 72.0%, 36.8%, 18.0%; CD105: 30.53 ± 7.42 , 0, 0; CD68: 50.89 ± 10.36 , 14.10 ± 3.59 , 11.30 ± 3.72). There was a significant statistic difference among the groups ($P < 0.05$). The expression of VEGF-C, CD105 and CD68 protein was closely correlated with the TNM grade, infiltrative depth and lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (all $P < 0.05$). The expression of VEGFR-3 protein was closely correlated with the lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma (all $P < 0.05$). The expression of VEGF-C protein had positive correlation with the expression of VEGFR-3 ($P < 0.01$). There were statistically significant differences among positive and negative expression of VEGF-C and VEGFR-3 groups, and TAMs count and positive expression of CD105 blood vessel groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: VEGF-C, VEGFR-3, CD105 and CD68 protein play important roles in the infiltration, vascular metastasis and carcinogenesis in esophageal carcinoma. Joint detection of VEGF-C, VEGFR-3, CD105 and CD68 protein is expected to be one of molecular index in the early diagnosis, prognostic judgment and vascular metastasis of esophageal squamous cell carcinoma, offering an objective and reliable parameter for the clinic immune therapy and anti-lymphatic metastasis treatment.

Key Words: Esophageal neoplasm; Squamous cell carcinoma; Vascular endothelial growth factor C; Vascular endothelial growth factor receptor-3; CD105; CD68; Infiltration; Metastasis; Immunohistochemistry

Chen MY, Pang X, Zheng XY, Li SL, Zhao ZH, Zhang HX, Chen KS. Expression of VEGF-C, VEGFR-3, CD105 and

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科; 刘占举, 教授, 郑州大学第二附属医院消化内科

CD68 protein in esophageal squamous cell carcinoma and their significance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(6): 578-583

摘要

目的: 探讨VEGF-C、VEGFR-3、CD105及CD68蛋白在食管鳞状细胞癌(ESCC)组织中的表达及其与血管和淋巴管转移的关系。

方法: 应用免疫组化SP法检测50例ESCC、19例癌旁不典型增生组织及50例正常食管黏膜组织中VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白的表达。分析这些蛋白表达与ESCC临床生物学行为的关系。

结果: ESCC、癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白的阳性表达率依次降低(VEGF-C: 82.0%, 47.4%, 26.0%; VEGFR-3: 72.0%, 36.8%, 18.0%; CD105: 30.53±7.42, 0, 0; CD68: 50.89±10.36, 14.10±3.59, 11.30±3.72), 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$); VEGF-C、CD105和CD68蛋白均与肿瘤的TNM分期、浸润深度、淋巴结转移密切相关(均 $P<0.05$), VEGFR-3蛋白表达与肿瘤的淋巴结转移密切相关(均 $P<0.05$)。ESCC组织中VEGF-C蛋白表达与VEGFR-3呈正相关关系($P<0.01$), VEGF-C和VEGFR-3阳性表达及阴性表达的病例分别与肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)计数和CD105阳性表达血管数组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 联合检测VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白可望成为食管鳞癌早期诊断、判断预后及预测淋巴管及血管转移的分子指标之一, 为临床的免疫治疗和抗淋巴管及血管转移治疗提供客观、科学、可靠的依据。

关键词: 食管肿瘤; 鳞状细胞癌; 血管内皮细胞生长因子-C; 血管内皮细胞生长因子受体-3; CD105; CD68; 浸润; 转移; 免疫组化

陈明勇, 庞霞, 郑湘予, 李晟磊, 赵志华, 张红新, 陈奎生. VEGF-C、VEGFR-3、CD105及CD68蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(6): 578-583
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/578.asp>

0 引言

食管癌是人类常见的恶性肿瘤之一, 其生物学行为具有高淋巴管侵袭性, 淋巴结转移能力极强, 因此寻求有助于提示食管癌转移程度及预

后的生物学指标尤为重要。大多数研究表明血管内皮细胞生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)、VEGFR-3、CD105和TAMs均参与淋巴管及血管的形成和新生。由此可见, 探讨以上四者与淋巴管及血管转移的作用机制及关联性是非常必要的。本研究应用免疫组化技术, 联合检测VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白在ESCC中的表达水平及其与临床生物学行为的关系, 将为ESCC的早期诊断和阻断肿瘤细胞浸润、转移提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 材料 50例食管癌全部来自郑州大学第一附属医院2004-05/2007-10手术切除标本, 其中男27例, 女23例, 年龄36-71岁, 所有病例术前均无化疗、放疗及免疫治疗史。全部标本分别在无坏死癌灶、癌旁3 cm以内及远端正常黏膜组织处取材, 经40 g/L甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 连续切片, 切片厚度4-6 μm , 分别用于HE和免疫组织化学染色。经HE染色病理组织学证实, 癌灶组织均证实为ESCC。按WHO分类标准(1996)进行组织学分级: 高分化11例, 中分化19例, 低分化20例。所有病例根据国际抗癌联盟(UICC)1997年修订的TNM分期标准进行分期。伴淋巴结转移者33例, 无淋巴结转移者17例。癌旁组织中19例是不典型增生。远端正常黏膜组织均为正常食管黏膜。兔抗人VEGF-C多克隆抗体, 由博士德公司提供, 稀释倍数1:100。兔抗人VEGFR-3多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司, 稀释倍数分别为1:150。鼠抗人CD105 mAb及鼠抗人CD68 mAb均由北京中杉金桥生物技术开发公司提供工作液, SP免疫组化试剂盒和DAB显色剂购自福州迈新生物技术开发公司。

1.2 方法 采用SP法, VEGF-C、VEGFR-3稀释倍数分别为1:100和1:150, DAB显色, 苏木素复染。详细步骤严格按S-P试剂盒说明操作, 每批染色均用试剂公司提供的VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68阳性切片作为阳性对照; 用PBS代替一抗作为阴性对照。高倍镜下随机选取5个视野(每个视野观察细胞数不少于200个)。(1)按切片中VEGF-C和VEGFR-3着色深浅评分: 0分, 细胞无显色; 1分, 浅黄色; 2分, 棕黄色; 3分, 棕褐色。(2)按VEGF-C和VEGFR-3阳性细胞数占同类细胞数的百分比, $<30\%$ 为1分, $30\%-70\%$ 为2分, $>70\%$ 为3分。取(1)、(2)两项评分的乘积作为总积分, 0-1分为阴性(-), ≥ 2 分为阳性(+)^[1]。肿瘤内微血管密度(micro vessel density, MVD)测

■研发前沿

有关VEGF-C和VEGFR-3与食管癌浸润、转移的关系虽有部分文献报道, 但VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68表达相关性的研究, 迄今国内外均未见报道。关于淋巴管及血管转移机制的研究已成为热点。

■相关报道

国内外研究表明, VEGF-C和VEGFR-3基因表达量与肿瘤的发生、发展呈正相关, 且VEGF-C和VEGFR-3基因表达较高的患者预后往往也明显不如表达量低的患者。CD105和CD68基因与肿瘤的浸润转移的关系非常密切, 促使肿瘤淋巴管及血管的转移。

■创新盘点

本文首次采用免疫组化SP法联合检测VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68在50例食管鳞癌组织、19例癌旁不典型增生组织及50例正常食管黏膜组织的表达情况,探讨探讨以上四者与淋巴管及血管转移的作用机制及关联性。

表1 VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68在ESCC组织、非典型增生及正常黏膜组织中的表达

分组	n	VEGF-C		VEGFR-3		CD105		CD68	
		阳性率(%)	P	阳性率(%)	P	MVD(mean ± SD)	P	阳性细胞数	P
正常黏膜上皮	10	26.0	<0.05	18.0	<0.05	0	<0.05	11.30 ± 3.72	<0.05
非典型增生	19	47.4		36.8		0		14.10 ± 3.59	
鳞癌	50	82.0		72.0		30.53 ± 7.42		50.89 ± 10.36	

表2 VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白表达与食管癌临床病理因素的关系

分组	n	VEGF-C		VEGFR-3		CD105		CD68	
		阳性率(%)	P	阳性率(%)	P	MVD(mean ± SD)	P	TAMs(mean ± SD)	P
性别									
男	27	81.5	>0.05	70.4	>0.05	29.66 ± 6.48	>0.05	51.16 ± 8.73	>0.05
女	23	82.6		73.9		30.31 ± 4.52		50.36 ± 7.92	
年龄(岁)									
≥60	29	82.8	>0.05	69.0	>0.05	30.16 ± 9.39	>0.05	50.29 ± 6.29	>0.05
<60	21	81.0		66.7		29.85 ± 10.74		49.83 ± 8.09	
分化程度									
高	11	72.7		54.5		29.92 ± 5.51		51.35 ± 5.97	
中	19	84.2	>0.05	73.7	>0.05	30.27 ± 3.46	>0.05	53.01 ± 6.15	>0.05
低	20	85.0		80.0		31.06 ± 4.59		51.23 ± 7.53	
TNM分期									
I-IIA	19	68.4	<0.05	63.2	>0.05	28.24 ± 3.46	<0.05	49.27 ± 9.64	<0.05
II B-IV	31	90.3		77.4		32.84 ± 5.24		52.92 ± 7.59	
浸润深度									
T ₁ -T ₂	15	46.7	<0.05	55.6	>0.05	29.08 ± 5.22	<0.05	50.12 ± 7.23	<0.05
T ₃ -T ₄	35	97.1		59.3		33.79 ± 4.25		53.68 ± 5.48	
淋巴结转移									
无	33	52.9	<0.05	41.2	<0.05	30.39 ± 4.83	<0.05	49.86 ± 7.64	<0.05
有	17	97.0		87.9		33.02 ± 3.26		53.09 ± 5.24	

定^[2]按Weidner *et al*报道的方法,以任何一个棕黄色的内皮细胞或细胞丛作为一个血管.先在低倍镜下观察切片全部视野,找到肿瘤血管密度最高区域,这些区域通常位于肿瘤边缘区域的纤维组织中.然后在高倍镜下计数被CD105染色的微血管数目,计数5个高倍视野,取其平均值作为该例肿瘤的MVD. CD68巨噬细胞计数结果判断方法:在低倍镜选取视野中选取巨噬细胞最密集区域,在高倍镜下随机计数5个视野的巨噬细胞,求平均值进行统计分析.

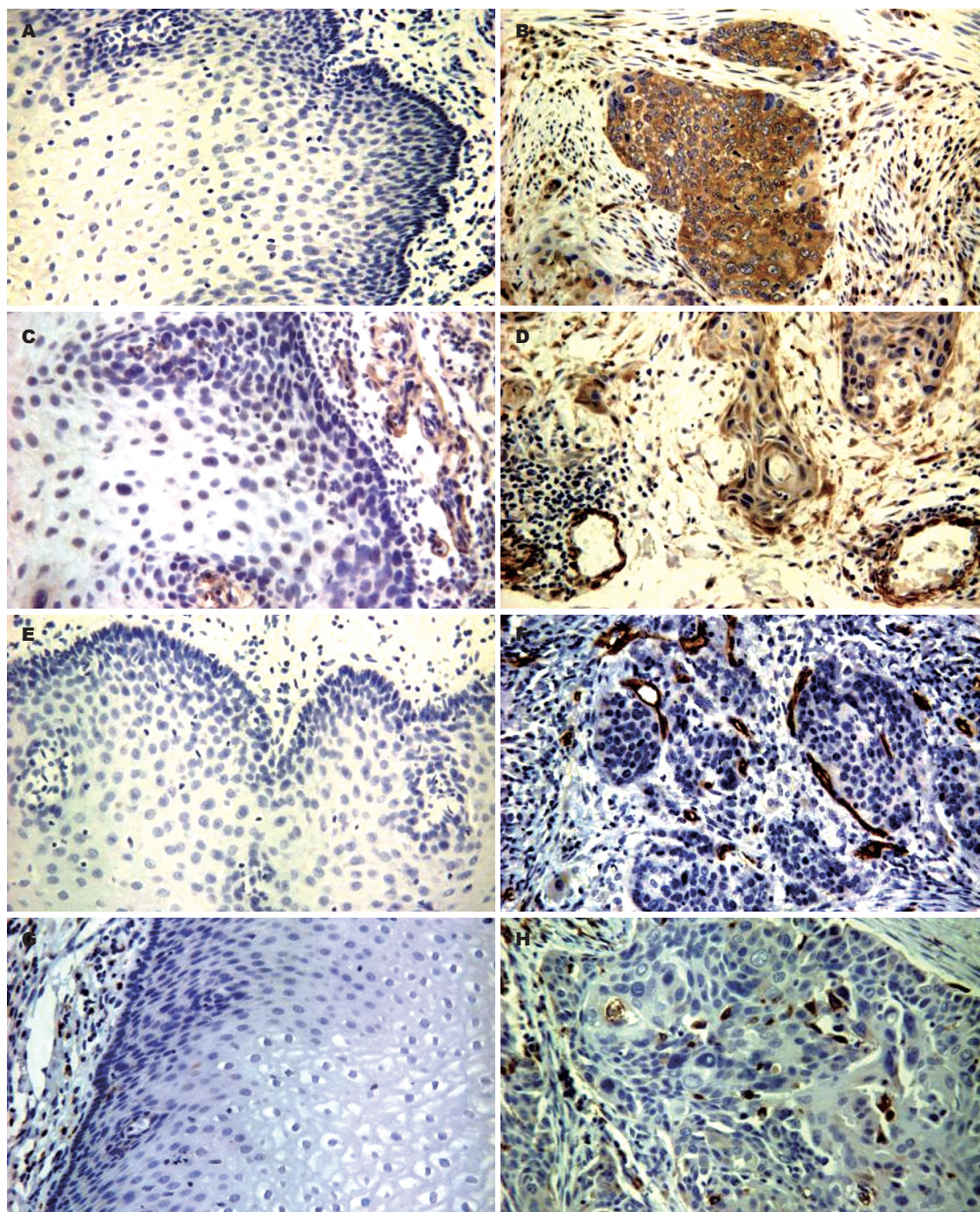
统计学处理 应用SPSS11.0统计学软件,对VEGF-C和VEGFR-3的数据进行 χ^2 检验,对CD105和CD68数据进行组间对照 t 检验及单因素方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 VEGF-C、VEGFR-3、CD105及CD68蛋白

在ESCC组织中的表达 VEGF-C蛋白阳性表达主要位于肿瘤细胞的胞质及胞膜上,呈浅黄色至深黄色(图1A-B). VEGFR-3蛋白阳性表达主要位于毛细淋巴管-血管内皮细胞呈棕褐色线状为阳性,呈浅黄色至深黄色(图1C-D). CD105蛋白阳性表达主要位于ESCC微血管染成棕黄色,大血管着色不明显,与其他组织分辨清晰(图1E-F). CD68蛋白呈棕黄色颗粒状主要位于巨噬细胞胞质中,巨噬细胞形态多样,多弥散分布在癌巢周围间质,在癌巢中也有少量分布(图1G-H).

2.2 VEGF-C、VEGFR-3、CD105及CD68蛋白表达与ESCC临床生物学行为的关系 VEGF-C蛋白在癌组织、癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中的阳性表达率依次降低,组间比较有明显差异($P < 0.05$,表1). VEGF-C蛋白表达均与ESCC患者的TNM分级、浸润深度、淋巴结转移有关($P < 0.05$,表2). VEGFR-3蛋白在癌组织、



■应用要点
联合检测 VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白可望成为食管鳞癌早期诊断、判断预后及预测淋巴管及血管转移的分子指标之一, 为临床的免疫治疗和抗淋巴管及血管转移治疗提供客观、科学、可靠的依据。

图 1 正常食管黏膜及癌组织中VEGF-C、VEGFR、CD105、CD68蛋白的表达(SP×200). A-B: VEGF-C; C-D: VEGFR-3; E-F: CD105; G-H: CD68.

癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中的阳性表达率依次降低, 组间比较有明显差异($P<0.05$, 表1). VEGFR-3蛋白表达与ESCC患者的淋巴结转移有关($P<0.05$, 表2). CD105蛋白在癌组织、癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中的阳性表达率依次降低, 组间比较有明显差异($P<0.05$, 表1). CD105蛋白表达均与ESCC患者的TNM分级、浸润深度、淋巴结转移有关($P<0.05$, 表2). CD68蛋白在癌组织、癌旁不典型增生组织及正

常黏膜组织中的阳性表达率依次降低, 组间比较有明显差异($P<0.05$, 表1). CD105蛋白表达均与ESCC患者的TNM分级、浸润深度、淋巴结转移有关($P<0.05$, 表2).

2.3 VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白在ESCC组织中的蛋白表达的相关性分析 VEGF-C蛋白表达与VEGFR-3呈正相关关系($P<0.01$), VEGF-C及VEGFR-3阳性表达及阴性表达的病例分别与TAMs计数及与CD105阳性表达血管数

■名词解释

TAM: 原发和激发肿瘤中巨噬细胞, 是机体抗肿瘤的第一道防线, 他与血管新生、癌浸润深度、病理分期和患者的预后明显相关。

组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

VEGF-C是VEGF家族的新成员, 被称为淋巴管生成因子。FLT-4血小板生成因子-4是VEGF-C的主要受体, 即VEGFR-3^[3]。VEGF-C是血管内皮生长因子VEGF家族的新成员, 在多数肿瘤细胞中表达^[4], 具有促进血管内皮细胞增殖、迁移、促进血管生成等作用, 对促进淋巴管新生有独特作用。VEGFR-3是酪氨酸超家族的一个新成员, 由Aprelikova *et al*^[5]在1992年从人的胚胎和白病细胞cDNA文库中克隆得到, 其分子质量为180 kDa, 能与其配体VEGF-C特异性结合, 是淋巴管特有的标志物。本实验结果显示在ESCC癌变过程中VEGF-C蛋白表达在癌组织、癌旁不典型增生组织及正常黏膜组织中的表达率依次降低, 组间比较有明显差异, 并且与ESCC患者的TNM分级、浸润深度、淋巴结转移有关, 而与性别、年龄和分化程度无关。此结果与Mylona *et al*^[6]的研究结果基本一致。提示VEGF-C蛋白可能在ESCC的发生发展中起重要作用, 可为ESCC的预后提供一定的辅助信息。本实验结果还显示VEGFR-3蛋白表达的阳性信号主要位于ESCC组织中的淋巴管内皮细胞, 并且在有淋巴结转移的ESCC组织中, 淋巴管密度增加。此结果类似于Kitadai *et al*^[7]的研究结果。提示VEGFR-3蛋白是淋巴管特异性标志物。而与性别、年龄、分化程度、TNM分级和浸润深度无关。

CD105(endoglin)的编码基因位于人类9q34, 是一种同型二聚体膜糖蛋白, 分子质量为180 kDa, 他参与转化生长因子 β (TGF- β)受体的信号转导以及血管生成^[8]。研究表明CD105在与肿瘤有关的新生血管内皮中高表达, 是目前衡量内皮增殖状态较准确的指标, 并且其表达与肿瘤的生长、转移关系密切。本研究结果显示, CD105蛋白在癌组织中的MVD高表达, 而在正常食管组织中无表达, 这在一定程度上反映了CD105蛋白作为一种血管内皮细胞标志物。此外, CD105蛋白的表达还与ESCC患者的性别、年龄、分化程度无关, 而与TNM分期、浸润深度、淋巴结转移有关, 此结果与柳德斌 *et al*^[9]的研究结果基本一致。

CD68是一种分子质量为110 kDa的糖蛋白, 可以作为标记用来检测人体组织中的巨噬细胞。研究发现肿瘤相关的巨噬细胞是肿瘤基质的主

要成分, 与肿瘤的发生发展有关。很多研究已经证实肿瘤组织中肿瘤相关的巨噬细胞浸润与血管新生、癌浸润深度、病理分期和患者的预后明显相关^[10]。本实验发现ESCC癌灶中心CD68蛋白表达的巨噬细胞数显著低于癌灶边缘组织及正常食管组织。并且淋巴结有癌转移组的癌周及癌巢间的间质内TAMs数均高于淋巴结无癌转移组, 两者相比差异有显著性, 并且与TNM分期、浸润深度有关, 而与ESCC患者的性别、年龄、分化程度无关, 这与Soeda *et al*^[10]的结果类似。推测TAMs在缺血、缺氧等局部微环境变化的刺激下, 聚集、黏附缺血的肿瘤组织, 激活、释放VEGF, 促进新的内皮细胞分化、增生, 形成新的肿瘤血管和淋巴管, 加速淋巴管及血管转移。

本研究结果还显示VEGF-C蛋白表达与VEGFR-3呈正相关; TAMs及CD105的表达分别在VEGF-C及VEGFR-3的阳性组和阴性组之间比较, 差异均具有统计学意义。以上的结果提示: (1)VEGF-C蛋白过表达与肿瘤内的淋巴管和微血管的生成有密切相关, 可作为判断预后的参考指标。(2)VEGF-C蛋白过表达ESCC内的淋巴管和微血管密度增加, 可作为肿瘤治疗的靶目标。(3)肿瘤相关巨噬细胞参与了ESCC淋巴管及血管的形成, 为临床的免疫治疗和抗淋巴管及血管转移治疗提供客观、科学、可靠的依据。总之, 肿瘤的侵袭和转移是一个多因素参与的复杂和多因素协同作用的过程。本实验研究了VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白在ESCC中的表达与淋巴管及血管转移的关系, 并探讨了四项指标之间的相关性。结果提示, VEGF-C/VEGFR-3、肿瘤相关巨噬细胞、血管、淋巴管生成与肿瘤侵袭、转移、密切相关。虽然其结果不能全面反映导致肿瘤区淋巴管、血管形成的原因, 但是淋巴管、血管密度的对比研究对解释肿瘤发展与转移机制有重要的参考价值。如果抑制肿瘤淋巴管及血管系统的形成、分化、生长, 阻碍VEGF-C与VEGFR-3受体的结合, 同时破坏肿瘤生长内环境的平衡, 将为临床的免疫治疗和抗淋巴管及血管转移治疗开辟新途径, 有着美好的应用前景。

4 参考文献

- 1 庞霞, 郑湘予, 李晟磊, 陈奎生. 食管鳞状细胞癌组织中血管内皮生长因子-C与血小板生成因子-4蛋白的表达. 郑州大学学报(医学版) 2008; 43: 865-867
- 2 Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G. Tumor

- angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-1887
- 3 Whitehurst B, Flister MJ, Bagaitkar J, Volk L, Bivens CM, Pickett B, Castro-Rivera E, Brekken RA, Gerard RD, Ran S. Anti-VEGF-A therapy reduces lymphatic vessel density and expression of VEGFR-3 in an orthotopic breast tumor model. *Int J Cancer* 2007; 121: 2181-2191
- 4 Pan XF, Bao GL, Fang WT, Chen WH. [VEGF-C mRNA expression and its relationship with clinicopathological parameters in esophageal squamous cell carcinoma] *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2008; 30: 437-440
- 5 Aprelikova O, Pajusola K, Partanen J, Armstrong E, Alitalo R, Bailey SK, McMahon J, Wasmuth J, Huebner K, Alitalo K. FLT4, a novel class III receptor tyrosine kinase in chromosome 5q33-qter. *Cancer Res* 1992; 52: 746-748
- 6 Mylona E, Alexandrou P, Mpakali A, Giannopoulou I, Liapis G, Markaki S, Keramopoulos A, Nakopoulou L. Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 294-300
- 7 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
- 8 Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I. Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1287-1294
- 9 柳德斌, 陈克能, 曹晓哲, 王彤. p53和VEGF在食管鳞癌中的表达及其临床意义. *癌症* 2002; 21: 989-993
- 10 Soeda S, Nakamura N, Ozeki T, Nishiyama H, Hojo H, Yamada H, Abe M, Sato A. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 122-128

■同行评价

本文采用免疫组织化学方法, 联合检测 VEGF-C、VEGFR-3、CD105和CD68蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达, 并探讨他们与临床生物学行为的关系, 为早期诊断和阻断食管癌细胞浸润、转移提供新的理论依据。

编辑 史景红 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

第二十一次全国中西医结合消化学术会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2009-07-23/26在南宁市召开第二十一次全国中西医结合消化系统疾病学术会议, 并同时举办全国中西医结合消化疾病(重点为功能性胃肠病、炎症性肠病和消化内镜新技术临床应用演示)新技术新理论继续教育学习班。学习班招收对象: 中西医结合、中医或西医的消化专业医师、科研人员、研究生等。参加学习班者授予国家级1类继续教育学分; 大会论文报告者另授继续教育学分6分。

1 征稿内容

功能性胃肠病、炎症性肠病中西医结合基础与临床治疗研究; 幽门螺杆菌相关疾病的中西医结合基础与治疗研究; 脂肪肝、慢性肝炎与肝硬化等常见肝病的中西医结合基础与临床研究; 消化系统肿瘤中西医结合诊疗; 脾胃学说及其临床应用; 其他消化系统疾病(包括食管、胃、肝、胆、胰腺等疾病)的基础研究、临床研究与实践等。

2 征稿要求

请注明作者姓名、单位、详细通讯地址、邮编。稿件请附800字论文摘要, 尽可能以电子信件的形式将稿件传送, 截稿日期: 2009-06-30。

3 联系方式

袁海锋, 朱永苹, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号广西中医学院瑞康医院, 电话: 0771-2188107; 13597004049; 13077766271, 传真: 0771-2411156, rkxhnc@sina.com或czs.xiaohua@163.com