

CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达及与胃癌生物学行为的关系

张大伟, 张锦红

■背景资料

胃癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 发病率和死亡率均较高, 我国胃癌在各种恶性肿瘤中居首位, 而胃癌转移是影响患者预后的主要因素, 因此, 探讨胃癌发生发展、转移的分子机制, 寻找与胃癌相关的肿瘤标记性指标, 一直是胃癌基础与临床研究的主题之一。

张大伟, 张锦红, 辽宁医学院附属第二医院普通外科 辽宁省锦州市 121001

作者贡献分布: 此课题由张大伟设计; 研究过程主要由张大伟完成, 张锦红参与部分操作工作; 研究所用试剂及分析工具由张大伟提供; 数据分析由张大伟完成; 本论文写作由张大伟完成。

通讯作者: 张大伟, 副主任医师, 121001, 辽宁省锦州市上海路2段49号, 辽宁医学院附属第二医院普通外科。

jz.13841677280@163.com

电话: 0416-2655213

收稿日期: 2009-10-30 修回日期: 2009-12-20

接受日期: 2009-12-29 在线出版日期: 2010-02-28

Relationship between CD44v6 expression and tumor biological behavior in gastric carcinoma

Da-Wei Zhang, Jin-Hong Zhang

Da-Wei Zhang, Jin-Hong Zhang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Da-Wei Zhang, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, 2-49 Shanghai Road, Jinzhou 121001, Liaoning Province, China. jz.13841677280@163.com

Received: 2009-10-30 Revised: 2009-12-20

Accepted: 2009-12-29 Published online: 2010-02-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of CD44v6 in gastric cancer and analyze its relationship with tumor biological behavior.

METHODS: Fifty patients with gastric carcinoma, who were treated at the Second Affiliated Hospital of Liaoning Medical University between 2004 and 2009 and had detailed pathological data, were included in the study. The expression of CD44v6 in operative and gastroscopic samples collected from these patients was detected by immunohistochemistry using the streptavidin-peroxidase method.

RESULTS: The positive rates of CD44v6 expression in gastroscopic and operative samples and metastatic lymph node samples were 60.00%, 64.00% and 80.77%, respectively, significantly

higher than that in benign gastric mucosa lesions (all $P < 0.01$). The positive rate of CD44v6 expression in intestinal-type gastric carcinoma tissue was significantly higher than that in diffuse-type gastric tissue (75.86% vs 47.62%, $P < 0.05$). The expression of CD44v6 was significantly correlated with the depth of invasion, TNM stage and lymph node metastasis in gastroscopic and operative samples (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of CD44v6 expression between gastroscopic and operative samples ($P > 0.05$).

CONCLUSION: CD44v6 may be used as a new parameter for preoperative prediction of the development, progression and metastatic potential of gastric carcinoma.

Key Words: CD44v6; Gastric carcinoma; Biological behavior; Immunohistochemistry

Zhang DW, Zhang JH. Relationship between CD44v6 expression and tumor biological behavior in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(6): 610-615

摘要

目的: 研究CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达, 并分析其与胃癌生物学行为的关系。

方法: 随机选取辽宁医学院附属第二医院普通外科2004-2009年收治的有详细病例资料的胃癌患者50例, 应用免疫组织化学方法检测胃镜标本和术后标本胃组织中CD44v6的表达。

结果: CD44v6在胃癌胃镜标本、术后标本和转移淋巴结中的表达率分别为60.00%、64.00%、80.77%, 显著高于胃良性病变 ($P < 0.01$); CD44v6在肠型胃癌中的表达率显著高于弥漫型胃癌 (75.86% vs 47.62%, $P < 0.05$)。胃癌胃镜和术后标本中CD44v6的表达与胃癌浸润深度, TNM分期和淋巴结转移均有关 ($P < 0.05$)。CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本

■同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科

中的总体表达率无显著性差异($P>0.05$); 相同临床病理参数, CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达率无显著性差异($P>0.05$).

结论: CD44v6可作为术前预测胃癌的发生、病期进展和转移潜能的辅助生物学指标之一.

关键词: CD44v6; 胃癌; 生物学行为; 免疫组织化学

张大伟, 张锦红. CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达及与胃癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(6): 610-615

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/610.asp>

0 引言

胃癌是一种常见的消化系恶性肿瘤, 发病率和死亡率均较高, 我国胃癌在各种恶性肿瘤中居首位, 年平均死亡率为25.53/10万, 而胃癌转移是影响患者预后的主要因素, 因此, 探讨胃癌发生发展、转移的分子机制, 寻找与胃癌相关的肿瘤标记性指标, 一直是胃癌基础与临床研究的主题之一. 其中, CD44v6作为变异型细胞表面黏附因子, 是近年来尤为关注的在肿瘤细胞的浸润和转移的过程中可能发挥重大作用的因子^[1-4], 但也有争议的结论. Higashikawa等^[5]和Müller等^[6]认为CD44v6的表达率与转移无显著相关性, 本次研究目的在于分析胃镜标本CD44v6的表达与胃癌临床病理特征的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 随机选择我院普外科2004-2009年收治的有详细病理资料的胃癌患者50例, 年龄29-83(平均56.08)岁. 全部病例均按全国胃癌协作组制定的有关胃癌组织学分型、浸润深度分型和临床分期等规范对胃癌的术后标本进行系统的病理诊断. 按组织学分型: 肠型胃癌29例, 弥漫型胃癌21例. 按浸润深度分型: 早期胃癌10例, 进展期胃癌40例. 按TNM分期: I - II期胃癌20例, III期胃癌30例. 其中有淋巴结转移者26例, 无淋巴结转移者24例. 所有病例术前均未行任何化疗或放疗. 通过胃镜检查, 病理确诊的良性患者20例, 年龄28-67(平均50.55)岁. 鼠抗人单克隆抗体CD44v6, SP超敏试剂盒, DAB显色剂, 均购自福州市迈新生物技术开发公司.

1.2 方法

1.2.1 SP法免疫组织化学染色: 石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度酒精水化后, 放入枸橼酸盐抗原修复液中(0.01 mol/L, pH6.0), 高温高压抗原修

复80 s; 每张切片依次加入1滴过氧化物酶阻断液(A液)、非免疫动物血清(B液)、一抗、生物素标记的二抗(C液)、链霉素抗生物素-过氧化物酶溶液(D液), 期间均室温孵育, PBS冲洗. 最后加入2滴新鲜配制的DAB显色液, 复染、梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片. 用已知的CD44v6阳性标本作为阳性对照. PBS代替一抗作阴性对照. 切片结果用CIAS-1000细胞图像分析系统计数阳性细胞百分数.

1.2.2 结果判定标准: CD44v6表达强度根据阳性物质着色深浅和阳性细胞所占百分率来判断. 参照罗庆丰等^[7]的标准, 对染色结果进行评分. 以细胞膜出现黄染为阳性标记. 将阳性细胞的百分数和细胞的染色强度分别分为4级. 阳性细胞百分数 $\leq 5\%$ 、6%-25%、26%-50%、 $>50\%$ 分别评为0、1、2、3分; 根据细胞内出现黄色的深浅将无显色、淡黄色、橘黄色、棕黄色分别评为0、1、2、3分, 将二者评分相加除以2, 作为该切片的最终评分, 将0-0.5、1、1.5-2、2.5-3分分别评为(-)、(+)、(++、+++), (-)定为阴性, (+)定为弱阳性, (++)、(+++)均定为强阳性.

统计学处理 采用SPSS10.0统计软件进行统计分析, 两样本率间的比较采用 χ^2 检验, 配对计数资料的差异性比较用四格表.

2 结果

2.1 CD44v6在胃良性病变、胃癌组织和转移淋巴结中的表达 胃癌胃镜标本中CD44v6阳性表达率为60.00%显著高于良性组($P<0.01$); 胃癌术后标本中CD44v6阳性表达率为64.00%, 显著高于良性组($P<0.01$); 转移淋巴结中CD44v6阳性表达率为80.77%, 显著高于良性组($P<0.05$, 表1).

2.2 CD44v6的表达与胃癌组织学分型(Lauren分型)的关系 在胃癌胃镜标本中, 肠型胃癌CD44v6阳性率为75.86%(22/29), 显著高于弥漫型胃癌CD44v6阳性率47.62%(10/21)($P<0.05$, 表2).

2.3 CD44v6的表达与胃癌临床病理特征的关系

2.3.1 胃癌胃镜标本中CD44v6的表达与胃癌临床病理参数的关系: 胃镜标本中, 进展期胃癌CD44v6阳性率为70.00%(28/40), 显著高于早期胃癌CD44v6阳性率20.00%(2/10)($P<0.05$); III期胃癌CD44v6阳性率为76.67%(23/30), 显著高于I - II期胃癌CD44v6阳性率35.00%(7/20)($P<0.05$); 有淋巴结转移者胃癌中CD44v6阳性率为80.77%(21/26), 显著高于无淋巴结转移者CD44v6阳性率37.50%(9/24)($P<0.05$, 表3).

■ 研发前沿

胃癌发生发展、转移的分子机制是目前研究的主要问题, 探讨与胃癌相关的肿瘤标记性指标与胃癌的生物学行为的关系, 一直是胃癌基础与临床研究的热点之一.

■相关报道

有学者研究CD44v6与癌前病变的关系,探讨其在胃癌中的表达与胃癌发生的关系,有学者同时研究几个肿瘤标志物与胃癌生物学行为的关系,其目的都是为了胃癌的早期诊断与治疗,提高患者的生存质量。

表 1 CD44v6在胃良性病变、胃癌组织和转移淋巴结中的表达

分组	n	CD44v6的表达			χ^2 值	P值
		阴性	阳性	阳性率(%)		
良性病变	20	17	3	15.00		
胃癌胃镜标本	50	20	30	60.00	11.61	<0.01
胃癌术后标本	50	18	32	64.00	13.72	<0.01
转移淋巴结	26	5	21	80.77	19.60	<0.01

表 2 CD44v6的表达与胃癌Lauren分型的关系

Lauren分型	n	CD44v6的表达			χ^2 值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)		
肠型胃癌	29	22	7	75.86	4.22	<0.05
弥漫型胃癌	21	10	11	47.62		

2.3.2 胃癌术后标本中CD44v6的表达与胃癌临床病理参数的关系: 术后标本中, 进展期胃癌CD44v6阳性率为72.50%(29/40), 显著高于早期胃癌CD44v6阳性率30.00%(3/10)($P<0.05$), III期胃癌CD44v6阳性率为76.67%(23/30), 显著高于I-II期胃癌CD44v6阳性率45.00%(9/20)($P<0.05$), 有淋巴结转移者胃癌中CD44v6阳性率为80.77%(21/26), 显著高于无淋巴结转移者CD44v6阳性率45.83%(11/24)($P<0.05$, 表4)。

2.4 CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中表达的关系

2.4.1 CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中总体表达率的关系: CD44v6在胃癌胃镜标本中的总体表达率为60.00%(30/50), 在术后标本中的总体表达率64.00%(32/50), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率为58.00%(29/50), CD44v6在两个标本中的总体表达率无显著性差异($\chi^2 = 0.25$, $P>0.05$)。

2.4.2 相同临床病理参数, CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中表达的关系: (1)在早期胃癌中, CD44v6在胃镜标本中的表达率为20.00%(2/10), 在术后标本中的表达率30.00%(3/10), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率为20.00%(2/10), CD44v6在两个标本中的表达率无显著性差异($\chi^2 = 0$, $P>0.05$)。 (2)在进展期胃癌中, CD44v6在胃镜标本中的表达率为70.00%(28/40), 在术后标本中的表达率72.50%(29/40), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率为70.00%(28/40), CD44v6在两个标本中的表达率无显著性差异

表 3 胃癌胃镜标本中CD44v6的表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理参数	n	CD44v6的表达			χ^2 值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)		
浸润深度分型						
早期胃癌	10	2	8	20.00		
进展期胃癌	40	28	12	70.00	6.38	<0.05
TNM分期						
I-II期	20	7	13	35.00		
III期	30	23	7	76.67	8.68	<0.05
淋巴结转移						
阴性	24	9	15	37.50		
阳性	26	21	5	80.77	9.74	<0.05

表 4 胃癌术后标本中CD44v6的表达与胃癌临床病理特征的关系

临床病理参数	n	CD44v6的表达			χ^2 值	P值
		阳性	阴性	阳性率(%)		
浸润深度分型						
早期胃癌	10	3	7	30.00		
进展期胃癌	40	29	11	72.50	4.56	<0.05
TNM分期						
I-II期	20	9	11	45.00		
III期	30	23	7	76.67	5.22	<0.05
淋巴结转移						
阴性	24	11	13	45.83		
阳性	26	21	5	80.77	6.61	<0.05

($\chi^2 = 0$, $P>0.05$)。 (3)在I-II期胃癌中, CD44v6在胃镜标本中的表达率为35.00%(7/20), 在术后标本中的表达率45.00%(9/20), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率为35.00%(7/20), CD44v6在两个标本中的表达率无显著性差异($\chi^2 = 0.5$, $P>0.05$)。 (4)在III期胃癌中, CD44v6在胃镜标本和术后标本中的表达率均为76.67%(23/30), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率也为76.67%(23/30), CD44v6在胃镜标本和术后标本中的表达呈现一致性。 (5)在淋巴结转移阴性胃癌中, CD44v6在胃镜标本中的表达率为37.50%(9/24), 在术后标本中的表达率45.83%(11/24), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率为37.50%(9/24), CD44v6在两个标本中的表达率无显著性差异($\chi^2 = 0.5$, $P>0.05$)。 (6)在淋巴结转移阳性胃癌中, CD44v6在胃镜标本和术后标本中的表达率均为80.77%(21/26), 并且同一患者, 在两个标本及转移淋巴结中同时出现阳性的表达

率也为80.77%(21/26). CD44v6在胃镜标本、术后标本和转移淋巴结中的表达呈现一致性.

3 讨论

CD44作为细胞表面糖蛋白黏附分子, 广泛存在于机体之中, 国内外许多研究也均证实了这一点, 在正常胃黏膜组织中只表达CD44s蛋白, 而无拼接CD44v的表达^[8]. 在重度萎缩性胃炎、肠上皮化生、非典型增生的组织中不仅有CD44s的表达, 而且还测到微量的CD44v的表达^[9]. 本研究结果显示, 在胃良性病变中, 胃溃疡伴肠化和腺上皮不典型增生2例表达弱阳性, 主要分布于腺体的腔缘侧胞膜上, 表达率为15%. 而在胃癌中, 肿瘤细胞的各个侧面胞膜上均见强阳性表达, 胃镜标本中表达率为60%, 术后标本中表达率为64%, 两者与良性病变中的表达率有显著差异($P<0.01$), 与国内外的研究结果一致^[10-12]. 另外, 本研究还发现, CD44v6基因在胃溃疡伴肠化和腺上皮不典型增生2例中表达弱阳性, 主要分布于腺体的腔缘侧胞膜上, 而在胃癌中呈高表达, 且肿瘤细胞的各个侧面胞膜上均见强阳性表达, 这种分布极性的动态变化说明癌前病变时已有部分CD44v6表达, 呈现由量变积累到质变的发展过程, 但进展非常缓慢. 表明CD44v6基因可能参与胃黏膜的癌变过程, CD44v6基因的活化或过度表达可能改变胃黏膜上皮细胞上CD44v6分子的分布, 导致细胞黏附性的变化, 从而对胃黏膜癌变起着重要作用. 因此, 本研究认为CD44v6可能作为肿瘤发生的因子在胃癌的早期演变过程中起着重要作用, 与胃癌的发生密切相关, 但具体机制有待于进一步研究证实.

本研究还发现, 肠型胃癌CD44v6的表达率为75.86%, 明显高于弥漫型胃癌的表达率47.62%, 与国外研究结果相一致^[13,14]. 此结果提示: CD44v6可能与胃黏膜上皮细胞的恶性转化相关, 胃癌细胞可能从胃黏膜和肠化生黏膜两种上皮细胞转化而来. 而CD44v6的表达与肠型胃癌发生发展的关系可能较弥漫型更加密切, 两型胃癌中CD44v6的不同表达有可能使CD44v6的特异性抗体成为胃癌分型诊断的重要工具. 关于肠化生和肠型胃癌之间的分子病理学关系尚需做进一步研究探讨.

本研究结果显示, 均匀一致的CD44v6强阳性表达存在于进展期胃癌、III期胃癌和伴有淋巴结转移胃癌病例. 因此, 本研究认为, 随着胃癌的病期进展和浸润转移的出现, CD44v6在胃

癌中的表达呈现递增的趋势. 并且, 在淋巴结转移灶中均可检出CD44v6呈高表达的这一事实, 提示CD44v6在胃癌转移过程中起着极其重要的作用, 与胃癌进展及转移密切相关, 与徐胜军等^[15]和Okayama等^[16]的研究一致. Kerbel等^[17]报道, 具有转移潜能的亚克隆在原发癌发生的早期就具有生长优势, 这种生长优势是由于转移性亚克隆癌细胞群对局部细胞因子具有特殊反应而呈现的选择性生长所决定的. 本研究结果结合上述文献提示在早期胃癌中, CD44v6仅在转移性亚克隆癌细胞膜上表达, 随着肿瘤的进展, 表达CD44v6的亚克隆因其具有与周围细胞的间质有特殊的相互作用, 即转移潜能而在生长中逐渐占据优势. Ou等^[18]报道, 血管生成素-1转染到胃癌细胞株后, 能显著增加CD44v6的表达, 增加细胞的黏附性. 在细胞与细胞之间、细胞与细胞外间质之间出现黏附特性的异常, 这种黏附特性的异常导致肿瘤细胞具有从原发部位脱落并向周围正常组织侵袭的能力^[19,20]; 另一方面, CD44v6作为淋巴细胞的归巢受体, 可通过与远端血管及淋巴管内的配体集合, 使转移的癌细胞更获得稳定性结合, 集落式生长, 逃避人体免疫系统的识别和杀伤, 产生免疫逃逸, 形成转移瘤. 而正是这种侵袭能力的大小决定了肿瘤恶性程度的高低, 在肿瘤转移过程中起重要作用^[21-23]. 因而, 检测原发癌标本中分子标志物的平均水平有可能反映整个肿瘤的一般转移特性.

通过本研究发现, CD44v6在胃癌胃镜标本中的总体表达率为60.00%(30/50), 在胃癌术后标本中的总体表达率64.00%(32/50), 并且同一患者, 在两个标本中同时出现阳性的表达率为58.00%(29/50), CD44v6在两个标本中的总体表达率无显著性差异($P>0.05$). 本研究认为, CD44v6在胃癌胃镜标本中的总体表达率可以代表术后标本中的总体表达率. 那么, 通过术前检测CD44v6在胃镜标本中的表达水平, 将在胃癌的诊断上有一定的意义, 特别是在胃镜病理未明确诊断胃癌, 而CD44v6呈强阳性表达时, 可提示有胃癌发生的可能性. 对于此类患者可以定期复查胃镜, 进行CD44v6的检测, 动态观察其在胃癌组织中的极性变化和表达强度, 将在提高胃癌的早期诊断率上有一定的意义. 目前, 胃癌的治疗方法仍以手术治疗为主, 手术范围的大小主要依靠淋巴结转移的范围, 而确定肿瘤转移主要是依据术后常规病理切片的结果, 这

■应用要点

本研究表明CD44v6可作为术前预测胃癌的发生、病期进展和转移潜能的辅助生物学指标之一, 并在指导医生对手术范围的选择和对预后的估计上有一定的参考价值. 相信随着分子生物学技术的不断发展, 对于CD44v6在基因的功能、调控机制以及在肿瘤发生发展、侵袭转移方面作用机制的研究不断深入, 检测其在组织中或血液中的异常表达, 可望为胃癌的早期诊断、临床动态监测及预后判断提供可靠的理论依据.

■同行评价

本研究实验设计合理, 数据统计及分析方法正确, 有一定的新意和临床应用价值。

就给术中判断肿瘤转移和选择手术范围的大小带来了一定困难。可能由于手术切除不彻底, 造成患者的复发转移。另外, 有些患者虽然进行了根治手术, 并且术后常规病理切片淋巴结无转移, 但随后患者仍然出现肿瘤转移, 这一现象表明单纯根据常规病理切片来判断胃癌的预后具有一定的局限性, 那么, 通过检测原发癌标本中能够反映整个肿瘤的一般转移特性的分子标志物的平均水平, 将会弥补常规病理切片的不足。通过本研究发现, 相同临床病理参数, CD44v6在胃癌胃镜标本和术后标本中的表达均无显著差异($P>0.05$)。并且, 70.00%的进展期胃癌, 76.67% III期胃癌, 80.77%伴有淋巴结转移的胃癌于胃镜标本和术后标本及淋巴结转移癌中同时检出CD44v6的阳性表达, 其表达呈现一致性。本研究认为, 胃镜标本中CD44v6的表达与临床病理参数之间的关系能够代表术后标本中二者的关系。那么通过术前检测胃镜标本中CD44v6的表达率就可以预测疾病进展和转移潜能, 并在指导医生对手术范围的选择和对预后的估计上有一定的参考价值。总体表明CD44v6可作为术前预测胃癌的发生、病期进展和转移潜能的辅助生物学指标之一。

致谢: 衷心的感谢秦书俭教授对课题设计给予的指导, 以及辽宁医学院免疫组织化学室包翠芬老师、辽宁医学院附属第二医院病理科钟平老师以及田志逢在整个实验过程中给予的指导和帮助。

4 参考文献

- Heider KH, Dämmrich J, Skroch-Angel P, Müller-Hermelink HK, Vollmers HP, Herrlich P, Ponta H. Differential expression of CD44 splice variants in intestinal- and diffuse-type human gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 1993; 53: 4197-4203
- Miwa T, Watanabe A, Yamada Y, Shino Y, Yamada T, Yamashita J, Matsuda M, Nakano H. Progression in gastric carcinoma relative to the ratio of CD44 epithelial variant transcript to CD44 hematopoietic variant transcript. *Cancer* 1996; 77: 25-29
- Xin Y, Grace A, Gallagher MM, Curran BT, Leader MB, Kay EW. CD44V6 in gastric carcinoma: a marker of tumor progression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001; 9: 138-142
- Yamaguchi A, Goi T, Yu J, Hirono Y, Ishida M, Iida A, Kimura T, Takeuchi K, Katayama K, Hirose K. Expression of CD44v6 in advanced gastric cancer and its relationship to hematogenous metastasis and long-term prognosis. *J Surg Oncol* 2002; 79: 230-235
- Higashikawa K, Yokozaki H, Ue T, Taniyama K, Ishikawa T, Tarin D, Tahara E. Evaluation of CD44 transcription variants in human digestive tract carcinomas and normal tissues. *Int J Cancer* 1996; 66: 11-17
- Müller W, Schneiders A, Heider KH, Meier S, Hommel G, Gabbert HE. Expression and prognostic value of the CD44 splicing variants v5 and v6 in gastric cancer. *J Pathol* 1997; 183: 222-227
- 罗庆丰, 黄传生, 高玟. CD44v6和MMP-9蛋白表达与胃癌浸润和转移的关系. *实用癌症杂志* 2006; 21: 464-466
- 梁雨荣, 何尔斯泰. 转移相关基因CD44v6在胃癌中的表达意义. *中华肿瘤临床* 1999; 26: 33-36
- Mayer B, Jauch KW, Günthert U, Figdor CG, Schildberg FW, Funke I, Johnson JP. De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. *Lancet* 1993; 342: 1019-1022
- 米建强, 张朝晖, 沈铭昌. 胃癌及癌前病变组织中CD44v6表达的意义. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 156-158
- Mirecka J, Marx D, Schauer A. Immunohistochemical localization of CD44 variants 5 and 6 in human gastric mucosa and gastric cancer. *Anticancer Res* 1995; 15: 1459-1465
- Carvalho R, Milne AN, Polak M, Offerhaus GJ, Weterman MA. A novel region of amplification at 11p12-13 in gastric cancer, revealed by representational difference analysis, is associated with overexpression of CD44v6, especially in early-onset gastric carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 967-975
- Hong RL, Lee WJ, Shun CT, Chu JS, Chen YC. Expression of CD44 and its clinical implication in diffuse-type and intestinal-type gastric adenocarcinomas. *Oncology* 1995; 52: 334-339
- Dämmrich J, Vollmers HP, Heider KH, Müller-Hermelink HK. Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J Mol Med* 1995; 73: 395-401
- 徐胜军, 胡炳奎, 凌志强, 赵挺. CD44v6在胃癌中的表达及其临床意义. *中国普外基础与临床* 2006; 13: 42-44
- Okayama H, Kumamoto K, Saitou K, Hayase S, Kofunato Y, Sato Y, Miyamoto K, Nakamura I, Ohki S, Sekikawa K, Takenoshita S. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. *Oncol Rep* 2009; 22: 745-755
- Kerbel RS. Growth dominance of the metastatic cancer cell: cellular and molecular aspects. *Adv Cancer Res* 1990; 55: 87-132
- Ou XL, Chen HJ, Sun WH, Hang C, Yang L, Guan YY, Yan F, Chen BA. Effects of angiopoietin-1 on attachment and metastasis of human gastric cancer cell line BGC-823. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5432-5441
- Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, Feig B, Myerson R, Nivers R, Cohen DS, Gunderson LL. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780
- Yuspa SH, Epstein EH Jr. Cancer. An anchor for tumor cell invasion. *Science* 2005; 307: 1727-1728
- Gulmann C, Grace A, Leader M, Butler D, Patchett S, Kay E. CD44v6: a potential marker of malignant transformation in intestinal metaplasia of the

- stomach? An immunohistochemical study using tissue microarrays. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 981-986
- 22 Joo M, Lee HK, Kang YK. Expression of E-cadherin, beta-catenin, CD44s and CD44v6 in gastric adenocarcinoma: relationship with lymph node metastasis. *Anticancer Res* 2003; 23: 1581-1588
- 23 Koyama S, Maruyama T, Adachi S. Expression of epidermal growth factor receptor and CD44 splicing variants sharing exons 6 and 9 on gastric and esophageal carcinomas: a two-color flow-cytometric analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 47-54

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将单位介绍信、作者符合要点承诺书、版权转让信等书面材料寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录.