

Brg1及VEGF信号通路相关蛋白在Peutz-Jeghers综合征中的表达及意义

刘金霞, 周平, 胡志民, 毛高平

刘金霞, 周平, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科 北京市 100142

胡志民, 郑州大学第二附属医院神经外科 河南省郑州市 450014

毛高平, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

刘金霞, 硕士研究生, 主要从事消化系统肿瘤的病理学研究.

作者贡献分布: 本课题由周平, 毛高平设计; 由周平指导完成, 实验过程及论文撰写由刘金霞完成, 数据分析由胡志民和刘金霞共同完成.

通讯作者: 周平, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 100142, 北京市阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院肿瘤放疗科. zhouping4946@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-05-04 修回日期: 2011-08-05

接受日期: 2011-08-12 在线出版日期: 2011-08-18

Expression of Brg1, VEGF and COX-2 in Peutz-Jeghers syndrome

Jin-Xia Liu, Ping Zhou, Zhi-Min Hu, Gao-Ping Mao

Jin-Xia Liu, Ping Zhou, Department of Radiation Oncology, The General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Zhi-Min Hu, The Second Affiliated Hospital Of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, Henan Province, China

Gao-Ping Mao, Department of Digestive Disease, The General Hospital of Air Force of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Associate Professor Ping Zhou, Department of Radiation Oncology, General Hospital of Chinese PLA Air Force, Beijing 100142, China. zhouping4946@yahoo.com.cn

Received: 2011-05-04 Revised: 2011-08-05

Accepted: 2011-08-12 Published online: 2011-08-18

Abstract:

AIM: To detect the expression of brahma-related gene 1 (Brg1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and cyclooxygenase 2 (COX-2) proteins in Peutz-Jeghers syndrome (PJS) and to analyze their clinical significance.

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of Brg1, VEGF and COX-2 proteins in 72 PJS samples, 12 normal small intestinal mucosal tissue samples and 30 cancer tissue samples.

RESULTS: The positive rates of Brg1, VEGF

and COX-2 expression were significantly higher in PJS than in normal mucosal tissue (54.17% vs 16.67%, 58.33% vs 8.33%, 62.50% vs 25.00%, all $P < 0.01$) and in cancer tissue than in PJS (76.67% vs 54.17%, 80.00% vs 58.33%, 83.33% vs 62.50% all $P < 0.01$). In PJS, positive correlations were found between Brg1 and VEGF expression and between Brg1 and COX-2 expression.

CONCLUSION: Brg1, VEGF and COX-2 may play a role in the occurrence of PJS.

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; Brahma-related gene 1; Vascular endothelial growth factor; Immunohistochemistry

Liu JX, Zhou P, Hu ZM, Mao GP. Expression of Brg1, VEGF and COX-2 in Peutz-Jeghers syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(23): 2461-2466

摘要

目的: 检测染色质重构复合物核心催化亚基(Brg1)及VEGF信号通路相关蛋白在Peutz-Jeghers综合征(PJS)中的表达, 探讨其与PJS息肉发生发展的关系.

方法: 应用免疫组织化学染色技术分析72枚PJS息肉、12例正常小肠黏膜及30例小肠癌中Brg1、VEGF、COX-2蛋白的表达和分布, 比较其在三种组织表达程度的差异.

结果: Brg1、VEGF、COX-2在小肠腺癌组织中的阳性表达率明显高于PJS息肉组织和正常小肠黏膜组织(Brg1: 76.67% vs 54.17%, 16.67%; VEGF: 80.00% vs 58.33%, 8.33%; COX-2: 83.33% vs 62.50%, 25.00%, 均 $P < 0.01$). PJS息肉组织中Brg1与VEGF蛋白表达率呈显著正相关($\chi^2 = 15.734$, $r = 0.467$), 与COX-2蛋白表达率呈正相关($\chi^2 = 7.552$, $r = 0.324$).

结论: 在PJS息肉中Brg1及VEGF信号通路可能参与了PJS的发生, 并且是其癌变的重要因素之一.

■背景资料

Peutz-Jeghers综合征患者息肉多发生于小肠, 以往因为诊断困难, 报道较少. 近几年随着双气囊小肠镜的临床应用, 解决了小肠疾病诊断和治疗的盲区, 该病报道亦不断增加, 虽然在诊断和治疗上取得了积极的进展, 但PJS的具体发病机制仍未完全明确, 有待进一步研究探索.

■同行评议者

颜宏利, 教授, 中国人民解放军第二军医大学遗传学教研室

■研究前沿

目前PJS的治疗以发现息肉并摘除为主,但息肉易复发,所以研究探索抑制息肉再生长的治疗方法是本文研究的新动向。

关键词: Peutz-Jeghers综合征; 染色质重构复合物核心催化亚基; 血管内皮生长因子; 免疫组织化学

刘金霞, 周平, 胡志民, 毛高平. Brg1及VEGF信号通路相关蛋白在Peutz-Jeghers综合征中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2011; 19(23): 2461-2466
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2461.asp>

0 引言

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种常染色体显性遗传疾病,以多发性胃肠道错构瘤性息肉和皮肤黏膜黑色素沉着为特征,因此又称黑斑息肉综合征和色素沉着综合征^[1]. PJS患者息肉多发生于小肠,病理特征常以错构瘤为主合并其他病理类型,是发生肠道和肠道外肿瘤的危险因素,可合并多种恶性肿瘤^[2]. PJS患者息肉多发、频发是困扰临床医生的主要问题,同时为患者和家属带来了沉重的精神和经济负担,所以PJS的致病因素成为我们研究的热点. 多数研究认为PJS的发生是由STK11基因突变所致,其在PJS家系患者中的突变率为70%,散发病例中为30%-67%^[3]. 近年来,关于PJS发病机制的研究中,染色质重构复合物核心催化亚基(brahma-related gene 1, Brg1)有可能参与了PJS的发生发展^[4], Brg1作为染色质重构复合物的重要成员之一,他在基因调控、细胞因子应答、肿瘤发生、发育和分化过程中起重要作用^[5],但与PJS的关系尚不明确;而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路可能是PJS发展过程中的关键通路之一;因此,我们用免疫组织化学方法研究Brg1, VEGF和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在正常小肠黏膜组织、PJS息肉组织和小肠癌组织中的表达情况,阐明其与PJS发生发展及其癌变的关系,为PJS的治疗和预防提供一定的参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 收集中国人民解放军空军总医院60例PJS患者2005-02/2010-09归档的病理蜡块标本72枚,所有切片标本均经组织病理学证实. 男35例,女25例,年龄10-49(平均 24.1 ± 7.9)岁. 同时选取小肠腺癌组织30例和正常小肠黏膜组织12例作为实验对照组. 试剂采用兔抗人Brg1多克隆抗体(工作浓度1:100)购自北京博奥森生物公司,兔抗人VEGF、COX-2多克隆抗体购自福州迈新生物公司为工作液. 免疫组织化学试剂盒为北

京中杉生物试剂有限公司.

1.2 方法 所有标本均经40 g/L甲醛固定,常规脱水、透明、渗蜡、包埋,4 μ m厚连续切片. 常规脱蜡、水化,采用免疫组织化学染色法(SP法),DAB显色,苏木素复染,吹干,具体实验步骤按试剂盒说明书进行. 阴性对照采用生理盐水磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗,以博奥森公司提供的大鼠心肌细胞阳性片作阳性对照. 操作严格按照产品说明书进行. 评判标准: (1)Brg1: 染色阳性细胞为细胞核呈棕黄色至深褐色,部分细胞质同时为淡黄色和/或黄色,若只有细胞质着色,可视为阴性; (2)VEGF: 染色阳性细胞为细胞质或细胞核着色呈黄色或棕黄色; (3)COX-2染色阳性细胞为细胞质着色呈棕黄色或褐色. 其中Brg1阳性细胞<25%为阴性; 25%-50%为弱阳性(+), 51%-75%为中等阳性(++), >75%为强阳性(+++); COX-2、VEGF以阳性细胞数超过10%作为阳性表达诊断标准,再根据阳性反应强度分为弱阳性(+), 中度阳性(++)和强阳性(+++); 每个指标均有两位以上病理医师进行双盲阅片.

统计学处理 应用SPSS17.0软件进行统计分析,组间差别采用四格表 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 Brg1、VEGF、COX-2在不同组织中的表达 (图1-3) Brg1在正常小肠黏膜组织、PJS息肉组织和小肠腺癌组织中阳性表达率分别为16.67%, 54.17%和76.67%, 3组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); VEGF在正常小肠黏膜组织、PJS息肉组织和小肠癌组织中阳性表达率分别为80.00%, 58.33%和8.33%, 3组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$); COX-2在正常小肠黏膜组织、PJS息肉组织和小肠癌组织中阳性表达率分别为83.33%, 62.50%和25.00%, 3组间两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$).

2.2 Brg1和VEGF、COX-2在PJS组织中表达的相关性 在PJS息肉组织中Brg1、VEGF、COX-2蛋白的阳性表达率分别为54.17%, 58.33%, 62.50%, 经相关性分析, Brg1的表达与VEGF表达呈显著正相关($\chi^2 = 15.734$, $p = 0.467$); 与COX-2的表达亦呈正相关($\chi^2 = 7.552$, $p = 0.324$).

3 讨论

PJS患者在临床上常以腹痛、腹胀和消化道出血为主要表现,主要因肠道息肉多发导致肠套叠所

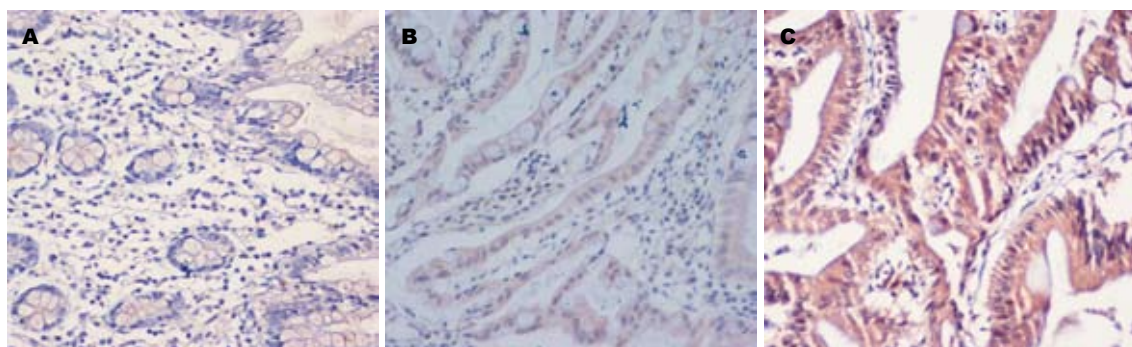


图 1 Brg1在不同组织中的表达(SP × 200). A: 正常小肠黏膜组织; B: PJS息肉组织; C: 小肠癌组织

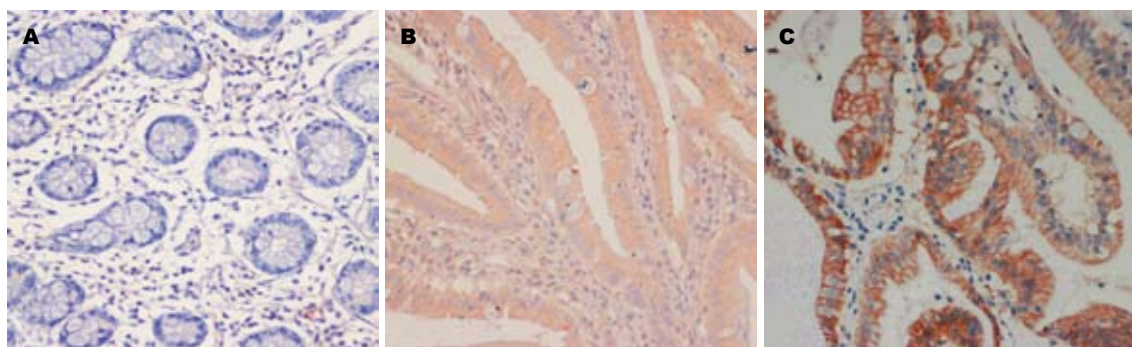


图 2 VEGF在不同组织中的表达(SP × 200). A: 正常小肠黏膜组织; B: PJS息肉组织; C: 小肠癌组织

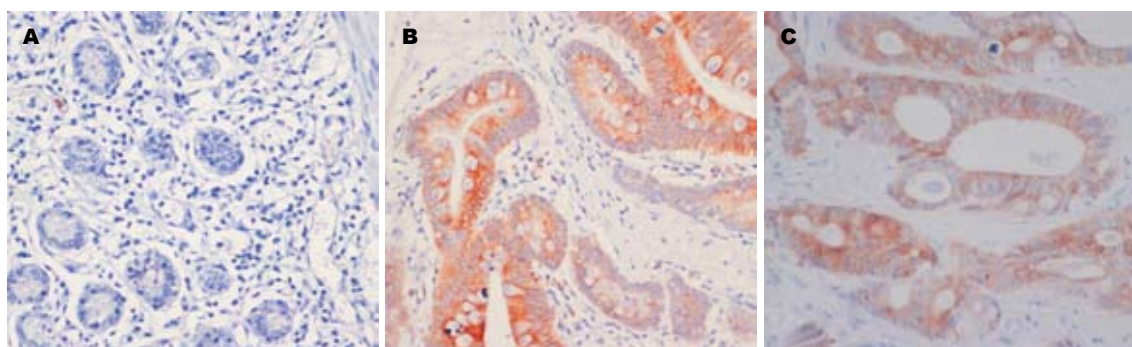


图 3 COX-2在不同组织中的表达(SP × 200). A: 正常小肠黏膜组织; B: PJS息肉组织; C: 小肠癌组织

致, 本综合征是胃肠道、前列腺、乳腺、子宫和其他器官恶性肿瘤发生的高危因素^[6]. 因此, PJS的发病机制和发病原因成为我们研究的热点之一.

目前研究认为PJS主要致病基因为STK11/LKB1基因, 位于19p13.3, 由Jenne等^[7]和Hemminki等^[8]于1998年分别报道. 随后国内外学者对其致病基因进行不断的探索, 赵喜荣等^[9]研究发现FHIT基因突变和丢失可能在PJS的发生和癌变中起到一定的作用. Hearle等^[10]对一PJS女婴小肠息肉提取DNA并分析, 发现了 $t(11; 19)(q13; q13.4)$ 染色体易位. Mehenni等^[11]通过对6个家系进行多基因位点连锁分析发现,

其中1个家系的19q13.4区带可能存在PJS致病基因; Marneros等^[12]的研究亦在1个PJS家系中检测到定位于19q13.4区带的PJS致病基因, 但具体基因还有待进一步研究明确. 夏欧东等^[13]发现随着肿瘤恶性程度的增高Axin蛋白表达逐渐降低, 与组织病理改变呈负相关. 说明Axin表达降低可能是PJS息肉发生的原因, 并可能参与了PJS息肉演变为腺瘤以及进一步癌变的过程. 马娅梅等^[14]发现IFITM1有可能成为判断PJS恶变风险的良好标记物. 戴益琛等^[15]采用基因芯片技术筛选PJS特异的差异表达基因谱, 发现EPHB4、EPHB3、EPHB1、EFNB2、EFNA1、COL4A1、COL4A2、COL6A3和COL6A2基

■ 相关报道

赵喜荣等研究发现FHIT基因突变和丢失可能在PJS的发生和癌变中起到一定的作用. Hearle等对一PJS女婴小肠息肉提取DNA并分析, 发现了 $t(11; 19)(q13; q13.4)$ 染色体易位.

■同行评价

作者利用免疫组织化学检测Peutz-Jeghers综合征Brg1和VEGF等蛋白的表达,探讨该病的发病机制,有一定的研究意义。

因可能是PJS特异性相关基因. 蒋建国等^[16]对STK13基因进行突变分析发现STK13基因并不是我国PJS患者新的致病基因. 基于上述研究有关PJS的具体发病基因尚不是很明确.

随着研究更进一步的深入,我们得知在正常机体内Brg1和VEGF信号通路可控制染色体的复制速度和血管的迅速生成,抑制上皮细胞过度生长,其信号通路又参与促进血管生成,促进生成核转移的恶性机制^[17]. 而在PJS的息肉发生发展中LKB1和Brg1有关^[18], Brg1是20世纪90年代初在酿酒酵母中被发现的一种抑癌基因,是SWI/SNF家族的重要组成成分,定位于人类染色体19p13上^[19],其mRNA长约5 247 bp,基因编码的蛋白质相对分子质量为 2.05×10^5 Da. Brg1具有ATP依赖的解螺旋酶活性,在SWI-SNF2的核染色质改造功能中发挥着重要作用,同时也是许多基因复制所必需的蛋白之一^[20],在肺癌的发生中位于19p上的抑癌基因Brg1和LKB1基因起着同样的作用^[21]. 国内外研究还发现Brg1基因在前列腺癌、宫颈癌及胃癌组织中存在高表达,而在肺癌组织、喉鳞状细胞癌及多种肿瘤细胞系中表达下调或缺失^[22-28]. 证明Brg1在肿瘤的发生发展过程中起着非常重要的作用,本实验通过对不同组织中蛋白表达的检测发现Brg1随着肿瘤恶性程度的高低呈逐渐下降趋势,即表明Brg1在PJS息肉组织中存在高表达,且可能是PJS息肉发生发展及恶变的关键蛋白.

VEGF是1989年从牛垂体滤泡星状细胞培养液首先纯化出来^[29],并发现具有促进血管内皮细胞有丝分裂的活性,被认为是最强的血管形成诱导因子. 对于实体肿瘤的研究证实,瘤体需要有新生血管供氧及营养支持才能继续生长^[30],而肿瘤细胞却能够产生高水平的VEGF,与内皮细胞膜受体结合,激活内皮细胞受体酪氨酸激酶,促进内皮细胞的增生和转移,形成新生血管,肿瘤细胞的无限制生长、繁殖和转移依赖于新生血管的不断支持. PJS息肉的无限制生长与肿瘤细胞的血液供应有关,其血管新生是肿瘤生长的关键环节.

COX-2是前列腺素合成过程中的一个关键限速酶,其过度表达可导致前列腺素产物增加,而前列腺素是许多肿瘤形成的早期共同特点. 此外,前列腺素合成过程中产生的毒性物质如自由基、活性氧等,也可使肿瘤细胞的遗传产生不稳定性,进一步促使其恶变的转化. COX-2

在肠道肿瘤、胃癌、乳腺癌、头颈部癌等多种肿瘤组织中高表达,其通过合成致癌物质、促进肿瘤血管新生、抑制肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤黏附和转移等促进肿瘤的发生、发展^[31]. McGarrity等^[32]的研究证实COX-2在PJS患者错构瘤性息肉中过表达. Rossi等^[33]亦发现COX-2在PJS裸鼠模型和PJS患者错构瘤性息肉中的表达增高,而我们的研究与其报道相符. 亦有报道显示长期大量服用非甾体类消炎药,其结肠发病率到50%-60%^[34],但尚未在PJS患者中进行评估. 由此可见,COX-2可能成为PJS息肉的治疗靶点,COX-2抑制剂可能成为减小肿瘤体积以及降低PJS患者手术率的有效方法,但有待于临床进一步证实. 我们的研究结果显示,COX-2主要表达在新生的血管内皮细胞和形成血管的细胞中,并且COX-2和VEGF表达基本一致,其增高幅度与肿瘤恶性程度相关. 同时表明COX-2通过影响VEGF参与了肿瘤新生血管的形成.

在我们的研究组PJS息肉组织中Brg1与VEGF、COX-2蛋白阳性表达率分别成正相关($\chi^2 = 15.734$, $p = 0.467$ 和 $\chi^2 = 7.552$, $p = 0.324$),研究证实了Brg1蛋白表达率升高,VEGF信号通路的相关蛋白表达率也相应升高,信号传递破坏上皮细胞的正常生长,出现黏膜过度生长,息肉形成,提示在PJS息肉形成中,间质-上皮相互作用能够维持上皮细胞生长.

Brg1作为一种抑癌基因,其蛋白或mRNA却在小肠癌组织和PJS息肉组织中高表达,且表达强度以肿瘤恶性程度增加而增强,分析其原因,可能与其启动子异常甲基化、基因突变及其转录激活功能异常等因素有关. 此时,异常表达的基因产物可能已经失去了原有抑癌基因的生物学特性,即抑癌基因功能丢失或者产生了转录激活的作用.

在本实验中VEGF、COX-2的高表达很可能会促进Brg1蛋白表达的上调,促进抑癌基因的非正常表达,使其在PJS息肉组织和小肠癌组织中发生了功能丢失或转录激活作用,从而失去了原本的抑癌作用,进而在PJS息肉的发生发展及息肉癌变的过程中起着一定的作用,为我们判断PJS息肉癌变提供了一个参考;并且3种因子很可能是PJS息肉发生发展及息肉恶变的关键蛋白,需进一步实验证实(有关Brg1基因在PJS患者中的突变情况我们将另有文献报道),同时王石林等对COX-2抑制剂和雷帕霉素预防PJS作为以后研究的新动向对我们亦有一定的启发^[35].

4 参考文献

- 1 Kopacova M, Tachei I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5397-5408
- 2 Clements A, Robison K, Granai C, Steinhoff MM, Scalia-Wilbur J, Moore RG. A case of Peutz-Jeghers syndrome with breast cancer, bilateral sex cord tumor with annular tubules, and adenoma malignum caused by STK11 gene mutation. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1591-1594
- 3 Kopáková M, Bures J, Ferko A, Tachei I, Rejchrt S. Comparison of intraoperative enteroscopy and double-balloon enteroscopy for the diagnosis and treatment of Peutz-Jeghers syndrome. *Surg Endosc* 2010; 24: 1904-1910
- 4 Alhopuro P, Katajisto P, Lehtonen R, Ylisaukko-Oja SK, Näätsaari L, Karhu A, Westerman AM, Wilson JH, de Rooij FW, Vogel T, Moeslein G, Tomlinson IP, Aaltonen LA, Mäkelä TP, Launonen V. Mutation analysis of three genes encoding novel LKB1-interacting proteins, BRG1, STRADalpha, and MO25alpha, in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2005; 92: 1126-1129
- 5 Bourgo RJ, Siddiqui H, Fox S, Solomon D, Sansam CG, Yaniv M, Muchardt C, Metzger D, Chambon P, Roberts CW, Knudsen ES. SWI/SNF deficiency results in aberrant chromatin organization, mitotic failure, and diminished proliferative capacity. *Mol Biol Cell* 2009; 20: 3192-3199
- 6 Leggett BA, Young JP, Barker M. Peutz-Jeghers syndrome: genetic screening. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 518-524
- 7 Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, Müller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998; 18: 38-43
- 8 Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391: 184-187
- 9 赵喜荣, 康连春, 周永双, 贾义星, 陈竹, 康素海, 李文梅, 赵敏, 崔建涛, 孙安乐, 吕有勇. Peutz-Jeghers综合征脆性组氨酸三连体基因突变与癌变的关系. *癌症* 2003; 22: 50-54
- 10 Hearle N, Lucassen A, Wang R, Lim W, Ross F, Wheeler N, Moore I, Shipley J, Houlston R. Mapping of a translocation breakpoint in a Peutz-Jeghers hamartoma to the putative PJS locus at 19q13.4 and mutation analysis of candidate genes in polyp and STK11-negative PJS cases. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 41: 163-169
- 11 Mehenni H, Blouin JL, Radhakrishna U, Bhardwaj SS, Bhardwaj K, Dixit VB, Richards KF, Bermejo-Fenoll A, Leal AS, Raval RC, Antonarakis SE. Peutz-Jeghers syndrome: confirmation of linkage to chromosome 19p13.3 and identification of a potential second locus, on 19q13.4. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1327-1334
- 12 Marneros AG, Mehenni H, Reichenberger E, Antonarakis SE, Krieg T, Olsen BR. Gene for the human transmembrane-type protein tyrosine phosphatase H (PTPRH): genomic structure, fine-mapping and its exclusion as a candidate for Peutz-Jeghers syndrome. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 92: 213-216
- 13 夏欧东, 马娅梅, 吴保平. 黑斑息肉综合征中Axin表达研究. *解放军医学杂志* 2008; 33: 692-694
- 14 马娅梅, 吴保平, 夏欧东. 干扰素诱导的跨膜蛋白1在Peutz-Jeghers综合征的表达及意义. *南方医科大学学报* 2009; 29: 541-543, 547
- 15 戴益琛, 宋于刚, 谢军培, 曾伟. 采用基因芯片技术筛选黑斑息肉综合征相关基因. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2191-2194
- 16 蒋建国, 李宜雄, 夏昆, 吕新生, 夏家辉. Peutz-Jeghers综合征STK13基因突变分析. *中华消化杂志* 2004; 24: 583-585
- 17 Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-129
- 18 Marignani PA, Kanai F, Carpenter CL. LKB1 associates with Brg1 and is necessary for Brg1-induced growth arrest. *J Biol Chem* 2001; 276: 32415-32418
- 19 Wong AK, Shanahan F, Chen Y, Lian L, Ha P, Hendricks K, Ghaffari S, Iliev D, Penn B, Woodland AM, Smith R, Salada G, Carillo A, Laity K, Gupte J, Swedlund B, Tavtigian SV, Teng DH, Lees E. BRG1, a component of the SWI-SNF complex, is mutated in multiple human tumor cell lines. *Cancer Res* 2000; 60: 6171-6177
- 20 Baas AF, Smit L, Clevers H. LKB1 tumor suppressor protein: PAraker in cell polarity. *Trends Cell Biol* 2004; 14: 312-319
- 21 Rodriguez-Nieto S, Sanchez-Cespedes M. BRG1 and LKB1: tales of two tumor suppressor genes on chromosome 19p and lung cancer. *Carcinogenesis* 2009; 30: 547-554
- 22 王秀明, 何莲芝. Brg1基因在宫颈癌中的表达. *安徽医学杂志* 2010; 31: 446-448
- 23 李青, 周晓军, 谢海龙, 苏宁, 邓红, 易龙. 胃癌组织中Brg1基因突变及蛋白表达的研究. *医学研究生学报* 2005; 18: 875-878
- 24 关勇军, 蔡秀梅, 李友军, 何春梅, 陈主初. 肺癌组织和肿瘤细胞系中Brg1的表达分析. *生命科学研究* 2007; 11: 84-89
- 25 李燕, 石群立, 金行藻, 孟奎, 周晓军, 孙丽萍. 组织芯片检测前列腺癌中Brg1表达的研究. *中华男科学杂志* 2006; 12: 629-632
- 26 崔香艳, 汪欣, 陈玮伦, 于红, 黄可新, 祝威. Brg1在喉鳞状细胞癌组织中的表达及意义. *吉林大学学报(医学版)* 2010; 36: 546-549
- 27 Sentani K, Oue N, Kondo H, Kuraoka K, Motoshita J, Ito R, Yokozaki H, Yasui W. Increased expression but not genetic alteration of BRG1, a component of the SWI/SNF complex, is associated with the advanced stage of human gastric carcinomas. *Pathobiology* 2001; 69: 315-320
- 28 Reisman DN, Sciarrotta J, Wang W, Funkhouser WK, Weissman BE. Loss of BRG1/BRM in human lung cancer cell lines and primary lung cancers: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 2003; 63: 560-566
- 29 顾健健, 纪钧. VEGF及其在肺癌抗血管生成中的研究进展. *实用肿瘤杂志* 2009; 24: 614-616
- 30 顾阳春, 马力文. VEGF/VEGFR与胃癌. *癌症进展* 2010; 8: 70-74
- 31 Cao Y, Prescott SM. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. *J Cell Physiol* 2002; 190: 279-286
- 32 McGarrity TJ, Peiffer LP, Amos CI, Frazier ML, Ward MG, Howett MK. Overexpression of cyclooxygenase 2 in hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 213-216

- 671-678
- 33 Rossi DJ, Ylikorkala A, Korsisaari N, Salovaara R, Luukko K, Launonen V, Henkemeyer M, Ristimäki A, Aaltonen LA, Makela TP. Induction of cyclooxygenase-2 in a mouse model of Peutz-Jeghers polypsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12327-12332
- 34 熊枝繁, 李盛安. 胃癌组织中COX-2、VEGF和MMP-9的表达及临床意义. *中国现代医学杂志* 2008; 18: 3202-3206
- 35 王石林, 顾国利. Peutz-Jeghers综合征临床诊断治疗的现状和问题. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2385-2389

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)