

Ki-67、VEGF、Cyclin D1的表达与肝细胞癌生物学行为的关系

崔刚, 姜浩, 金星林

■背景资料

肝癌的发生发展中细胞周期调控失常和肿瘤血管生成是其发生发展过程中的两个重要方面。Ki67是出现在细胞周期的S、G₂、M以及G₁晚期的细胞核中,是肿瘤细胞增殖过程中最具代表性的指标之一, Cyclin D1在G₁/S期转换中发挥重要作用,促进肿瘤发生。肝癌的发生与G₁/S期检测点缺陷有关。VEGF主要作用在于参与血管内皮细胞的增殖、血管的形成及肿瘤的浸润和转移。

崔刚, 姜浩, 金星林, 延边大学附属医院肝胆胰外科 吉林省延吉市 133000

崔刚, 硕士, 医师, 主要从事普通外科疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由金星林设计完成; 实验操作由崔刚与姜浩完成; 数据分析及论文写作由金星林完成。

通讯作者: 金星林, 133000, 吉林省延吉市局子街1327号, 延边大学附属医院肝胆胰外科. xlj@ybu.edu.cn

收稿日期: 2012-07-05 修回日期: 2012-08-19

接受日期: 2012-09-03 在线出版日期: 2012-09-28

Relationship between expression of Ki-67, VEGF and Cyclin D1 and biological behavior of hepatocellular carcinoma

Gang Cui, Hao Jiang, Xing-Lin Jin

Gang Cui, Hao Jiang, Xing-Lin Jin, Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, Jilin Province, China

Correspondence to: Xing-Lin Jin, Department of Hepato-pancreato-biliary Surgery, Affiliated Hospital of Yanbian University, 1327 Juzi Street, Yanji 133000, Jilin Province, China. xlj@ybu.edu.cn

Received: 2012-07-05 Revised: 2012-08-19

Accepted: 2012-09-03 Published online: 2012-09-28

Abstract

AIM: To evaluate the correlation between the expression of Ki-67, VEGF and Cyclin D1 and biological behavior of hepatocellular carcinoma (HCC).

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the expression of Ki-67, VEGF and Cyclin D1 in 52 HCC tissue samples and matched tumor-adjacent liver tissue samples.

RESULTS: The positive rates of Ki-67, VEGF and Cyclin D1 in HCC were 48.1%, 55.8% and 55.8%, respectively, significantly higher than those in tumor-adjacent liver tissue (all $P < 0.001$). The positive rate of Ki-67 in HCC tissue was significantly correlated with tumor size ($P < 0.001$), presence of extrahepatic metastasis, and tumor differentiation (both $P < 0.05$). The positive rates

of VEGF and Cyclin D1 in HCC tissue was significantly correlated with intact tumor capsules, presence of extrahepatic metastasis, and tumor differentiation (all $P < 0.05$). There was a positive correlation between expression of VEGF and that of Cyclin D1 in HCC ($r = 0.374$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Overexpression of Ki-67, VEGF and Cyclin D1 proteins was correlated with biological behavior of HCC and might be associated with the development and progression of HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Ki-67; Vascular endothelial growth factor; Cyclin D1; Immunohistochemistry

Cui G, Jiang H, Jin XL. Relationship between expression of Ki-67, VEGF and Cyclin D1 and biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(27): 2622-2627

摘要

目的: 探讨肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆管癌、肝硬化及正常肝组织中增殖细胞核抗原(Ki-67)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及周期素D1(Cyclin D1)蛋白表达的意义及其与肝癌生物学行为关系。

方法: 对HCC组织52例、胆管癌组织10例、肝硬化组织10例及正常肝组织10例,采用免疫组织化学S-P法检测Ki-67、VEGF及Cyclin D1蛋白。

结果: Ki-67、VEGF及Cyclin D1在HCC的阳性表达率分别为48.1%、55.8%及55.8%,均显著高于胆管癌、肝硬化及正常肝组织($\chi^2 = 15.672$ 、 15.524 、 14.812 , $P < 0.001$)。Ki-67与肿瘤大小、血管侵犯、分化程度有关; VEGF、Cyclin D1表达与肿瘤包膜完整、血管侵犯及肿瘤分化程度明显有关; Ki-67与VEGF及Cyclin D1间无相关。VEGF与Cyclin D1间的蛋白表达呈正相关($r = 0.374$, $P < 0.01$)。

■同行评议者

田宇彬, 教授, 青岛大学医学院附属医院

结论: Ki-67、VEGF及Cyclin D1表达与肝细胞癌生物学行为密切相关, 与肝癌的发生和发展密切相关。

关键词: 肝细胞癌; 增殖细胞核抗原; 血管内皮生长因子; 周期素D1; 免疫组织化学

崔刚, 姜浩, 金星林. Ki-67、VEGF、Cyclin D1的表达与肝细胞癌生物学行为的关系. 世界华人消化杂志 2012; 20(27): 2622-2627

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2622.asp>

0 引言

肝癌的发生发展是多基因、多途径、多阶段共同作用的结果。细胞周期调控失常和肿瘤血管生成是其发生发展过程中的两个重要方面。Ki67是出现在细胞周期的S、G₂、M以及G₁晚期的细胞核中, 是肿瘤细胞增殖过程中最具代表性的指标之一, 他被认为是细胞增殖活性的标志物^[1]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成调节因子, 其主要作用在于参与血管内皮细胞的增殖、血管的形成及肿瘤的浸润和转移。周期素D1(Cyclin D1)是参与细胞周期调控的周期素家族成员, 在G₁/S期转换中发挥重要作用, 促进肿瘤发生。肝癌的发生与G₁/S期检测点缺陷有关^[2]。在肝癌组织中, 同时测定3个因子的实验尚未见报道。本研究采用免疫组织化学法检测Ki-67、VEGF、Cyclin D1在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达, 旨在探讨其与肝癌生物学行为的关系以及3者之间的相互关系, 为肝癌的治疗和预后提供有价值的判断指标。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2005-01/2010-12延边大学附属医院手术切除的肝细胞肝癌标本52例, 其中男39例, 女13例, 年龄39-77岁, 平均51.5岁。另选取肝硬化、肝外胆管癌组织(为避免与肝内胆管细胞型肝癌混淆选用了肝外胆管癌组织)及正常肝组织各10例进行对照研究。所有组织标本均行石蜡切片, 肿瘤组织的分级, 分期经病理证实确定。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学SP法: 一抗为鼠抗人Ki-67抗原免疫组化单克隆抗体(北京中山生物技术有限公司)、鼠抗人VEGF免疫组化单克隆抗体、兔抗人Cyclin D1免疫组织化学单克隆抗体(福州迈新生物技术有限公司), 抗原修复, 过夜, DAB染

色, 苏木素复染, 具体操作按试剂盒说明书进行。

1.2.2 结果判断: 细胞核和/或细胞质出现黄色、棕黄色或棕褐色颗粒者为阳性细胞。阳性反应强度的分级兼顾染色深浅和阳性细胞所占百分比, 制定判断标准是每张切片随机选取5个高倍视野($\times 400$), 每个视野数100个细胞, 先按阳性细胞所占百分比评分^[3]: $\leq 5\%$ 为0; 6%-25%为1; 26%-50%为2; 51%-75%为3; $\geq 76\%$ 为4。再按染色强度评分: 不着色为0; 淡黄色为1; 棕黄色为2; 棕褐色为3。最后按2者乘积数将每个标本的表达强度分为4个等级: 阴性(-)1级(0, 1, 2); 弱阳性(+)2级(3, 4); 中度阳性(++)3级(6, 8); 强阳性(+++)4级(9, 12)。

统计学处理 全部数据采用SPSS17统计软件进行 χ^2 检验, 相关性分析采用Spearman法 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 Ki-67、血管内皮生长因子和周期素D1在检测组织中的强阳性表达率 Ki67、VEGF和Cyclin D1在肝细胞肝癌的强阳性表达率分别为48.1%、55.8%及55.8%, 均显著高于正常肝、肝外胆管癌及肝硬化组织($P < 0.001$, 表1)。

Ki-67的免疫组织化学染色Ki-67阳性染色定位于细胞核, 呈棕黄色颗粒, 而胆管癌着色显著轻于肝癌, 而在肝硬化组织中偶见少量阳性细胞(图1)。VEGF蛋白阳性主要表达为细胞浆和细胞核着色为棕黄色, 在胆管癌及肝硬化组织中表达为弱阳性(图2)。Cyclin D1肝癌细胞阳性染色主要表现为细胞核而细胞质以及细胞浆主要染色于肝纤维化部分, 而胆管癌及肝硬化着色轻(图3)。

2.2 Ki-67、血管内皮生长因子和周期素D1在肝癌组织中阳性率与临床参数的关系 临床上 < 5 cm的小肝癌病理研究提示其分化较好、二倍体细胞较多、大多为单个有包膜的肿瘤, 且预后较好。随着发展成大肝癌逐步变为分化较差、异倍体细胞较多, 预后较差。故本课题把肿瘤大小以5 cm为界分为两组。肿瘤 < 5 cm时, Ki-67表达阳性率为21.4%, 显著低于肿瘤 > 5 cm的表达阳性率79.2%($P < 0.001$); 有血管侵犯的Ki-67阳性表达率为81.8%, 明显高于无血管侵犯的表达阳性率39.0%($P < 0.05$); 分化程度为I-II的阳性表达率为34.3%, 而III-IV的阳性表达率为76.5%($P < 0.01$)。肿瘤包膜完整时的VEGF阳性表达率为31.8%, 而包膜不完整时的阳性

■ 研发前沿

在肝癌组织中Ki67、VEGF及Cyclin D1的作用还有待更待进一步深入研究。

■应用要点

检测Ki-67简单、方便、易于推广,是判断原发性肝癌危险度的一个有效指标,当部分肝硬化形态学判断危险度有困难时,结合Ki-67的检测结果不失为一个简单有效的手段。

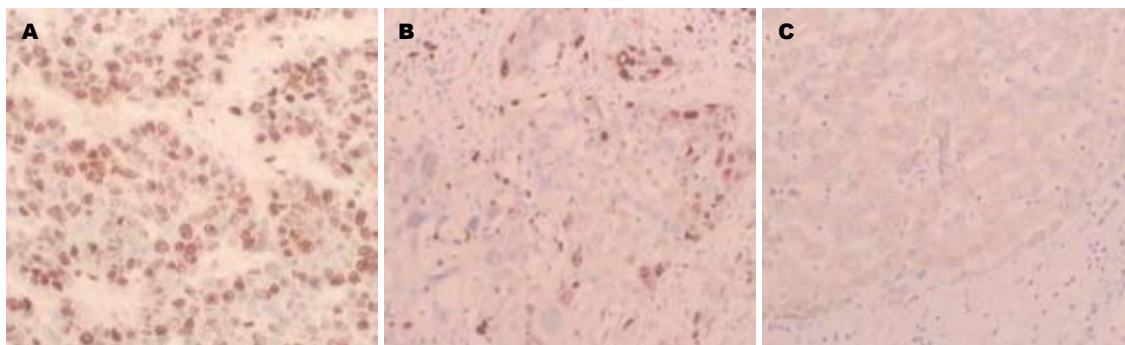


图 1 Ki67在肝细胞癌、胆管癌及肝硬化组织免疫组织化学染色结果($\times 100$). A: 肝细胞癌; B: 胆管癌; C: 肝硬化.

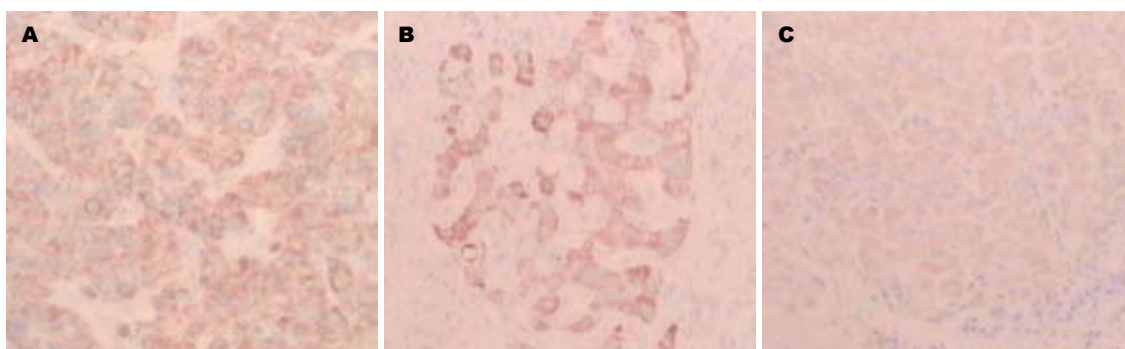


图 2 VEGF在肝细胞癌、胆管癌及肝硬化组织免疫组织化学染色结果($\times 100$). A: 肝细胞癌; B: 胆管癌; C: 肝硬化.

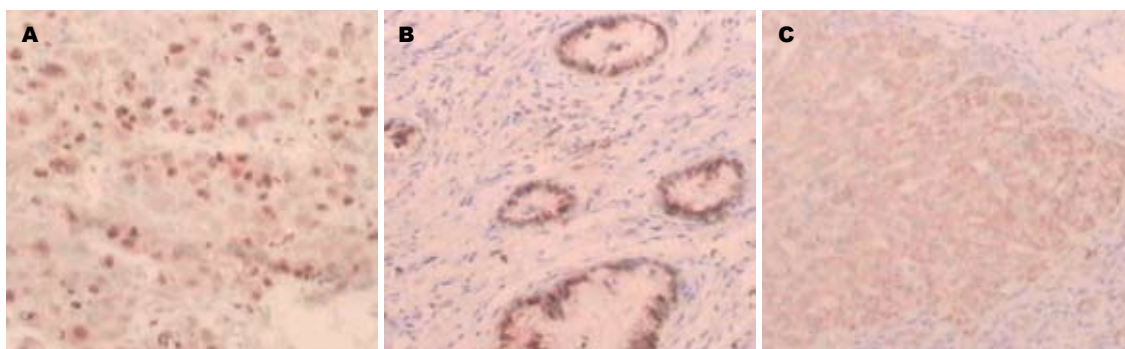


图 3 Cyclin D1在肝细胞癌、胆管癌及肝硬化组织免疫组织化学染色结果($\times 100$). A: 肝细胞癌; B: 胆管癌; C: 肝硬化.

表 1 Ki67、VEGF及Cyclin D1在肝癌组织及胆管和癌旁肝硬化组织中的表达

分组	n	Ki67				VEGF				Cyclin D1			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
肝癌组	52	0	12	15	25	0	11	12	29	0	9	14	29
胆管癌组	10	1	3	4	2	0	4	5	1	1	3	5	1
肝硬化组	10	2	5	3	0	0	5	4	1	0	2	7	1
正常组	10	3	6	1	0	4	5	1	0	5	4	1	0
P		$\chi^2 = 15.672, P < 0.001$				$\chi^2 = 15.524, P < 0.001$				$\chi^2 = 14.812, P < 0.001$			

VEGF: 血管内皮生长因子; CyclinD1: 周期素D1.

表达率为73.3%($P < 0.01$); 有血管侵犯的VEGF阳性表达率为100%, 明显高于无血管侵犯的表达阳性率43.9%($P < 0.01$); 分化程度为 I - II 的

阳性表达率为42.9%, 而III-IV的阳性表达率为82.4%($P < 0.01$). Cyclin D1在肿瘤包膜完整时的阳性表达率为31.8%, 而包膜不完整时的阳性表

表 2 Ki-67、VEGF和Cyclin D1在肝癌组织中的阳性率与临床病理参数的关系

	<i>n</i>	Ki67 +++ (%)	VEGF +++ (%)	周期素 D1+++ (%)
性别				
男	39	18(46.2)	23(59.0)	21(53.8)
女	13	7(53.8)	6(46.2)	8(61.5)
年龄(岁)				
< 60	28	14(50.0)	16(57.1)	17(60.7)
≥60	24	11(45.8)	13(54.2)	12(50.0)
肿瘤数目				
1	47	23(48.9)	26(55.3)	26(55.3)
≥2	5	2(40.0)	3(60.0)	3(60.0)
肿瘤大小(cm)				
<5	28	6(21.4)	20(71.4)	16(57.1)
≥5	24	19(79.2)	9(37.5)	13(54.2)
		$\chi^2 = 17.258$ $P < 0.001$		
肿瘤包膜				
完整	22	11(50.0)	7(31.8)	7(31.8)
不完整	30	14(46.7)	22(73.3)	22(73.3)
			$\chi^2 = 9.095$ $P = 0.003$	$\chi^2 = 9.095$ $P = 0.003$
血管侵犯				
有	11	9(81.8)	11(100)	10(90.9)
无	41	16(39.0)	18(43.9)	19(46.3)
		$\chi^2 = 6.363$ $P < 0.05$	$\chi^2 = 8.907$ $P = 0.003$	$\chi^2 = 5.294$ $P < 0.05$
分化程度				
I - II	35	12(34.3)	15(42.9)	16(45.7)
III - IV	17	13(76.5)	14(82.4)	13(76.5)
<i>P</i>		$\chi^2 = 8.157$ $P = 0.004$	$\chi^2 = 7.236$ $P = 0.007$	$\chi^2 = 4.388$ $P < 0.05$
AFP				
≥400	29	16(55.2)	19(65.5)	18(62.1)
< 400	23	9(39.1)	16(69.6)	17(73.9)
HBsAg				
+	29	17(58.6)	15(51.7)	18(62.1)
-	23	8(34.8)	14(60.9)	11(47.8)
HCV				
+	19	8(42.1)	12(63.2)	11(57.9)
-	33	17(51.5)	17(51.5)	18(54.5)

VEGF: 血管内皮生长因子; AFP: 甲胎蛋白。

达率为73.3%($P < 0.01$); 有血管侵犯的Cyclin D1阳性表达率为90.9%, 明显高于无血管侵犯的表达阳性率46.3%($P < 0.05$); 分化程度为 I - II 的阳性表达率为45.7%, 而III-IV的阳性表达率为76.5%($P < 0.05$, 表2)。

2.3 肝癌组织中Ki-67、血管内皮生长因子和周期素D1表达的相关性 相关性统计分析结果表

表 3 Ki-67与VEGF相关性分析 (*n*)

Ki-67	VEGF				合计
	-	+	++	+++	
-	0	1	0	0	1
+	1	1	0	8	10
++	1	1	5	9	16
+++	3	5	5	12	25
合计	5	8	10	29	52

 $r = -0.107$, $P > 0.01$. VEGF: 血管内皮生长因子。表 4 Cyclin D1与Ki-67相关性分析 (*n*)

CyclinD1	Ki-67				合计
	-	+	++	+++	
-	0	0	1	2	3
+	0	4	3	5	12
++	1	0	0	7	8
+++	0	6	12	11	29
合计	1	10	16	25	52

 $r = 0.065$, $P > 0.05$. Cyclin D1: 周期素D1。表 5 Cyclin D1与VEGF相关性分析 (*n*)

Cyclin D1	VEGF				合计
	-	+	++	+++	
-	1	0	1	1	3
+	3	1	5	3	12
++	0	4	0	4	8
+++	1	3	4	21	29
合计	5	8	10	29	52

 $r = 0.374$, $P < 0.01$. VEGF: 血管内皮生长因子; Cyclin D1: 周期素D1。

明, Ki-67与VEGF、Cyclin D1的两两指标之间没有关联(表3, 4); VEGF与Cyclin D1之间有关联(表5)。

3 讨论

抗Ki-67单克隆抗体作为一种分析细胞增殖的可靠的免疫组织化学标志物, 用于检测与增殖相关的核抗原的出现, 进而辨认处于细胞循环G₁、S、G₂、M期细胞, 处于静止期G₀的细胞抗Ki-67染色阴性。在正常肝脏, 多数肝细胞处于G₀期, 但在慢性肝炎、肝硬化和肝癌肝细胞增殖活动增强^[4]。Ki67表达量的高低对评价细胞的增

■同行评价

联合检测Ki-67、VEGF及Cyclin D1对肝癌的预后判断和临床治疗中有一定价值。

殖状态,研究肿瘤的生物行为、判断其危害性具有重要意义^[5]. Ki-67与肝癌的生长速度密切相关,是间接反映肝癌病人生存期及无病生存期的肿瘤标志物^[6]. 本研究显示正常肝组织表达Ki-67抗原为弱阳性,在肝癌中表达的强阳性率为48.1%,有血管侵犯的阳性细胞表达率也明显高于无血管侵犯的阳性细胞,说明Ki-67能很好的反映肝癌细胞的侵袭转移能力和增殖能力,对预测术后复发和转移有一定的意义; Ki-67在肿瘤<5 cm时的表达明显低于肿瘤>5 cm时的表达, I - II 分化程度明显低于III-IV阳性细胞表达率,表明肝癌分化程度越低, Ki-67的表达程度越高,癌细胞的增殖活性越强,其在肝癌的浸润及转移等行为中起到关键性作用. 与肝外胆管癌及肝硬化相比较表达强于两者,说明Ki-67在肝癌中增生活跃明显. 检测Ki-67简单、方便、易于推广,是判断原发性肝癌危险度的一个有效指标,当部分肝硬化形态学判断危险度有困难时,结合Ki-67的检测结果不失为一个简单有效的手段.

HCC是富含血管的恶性实体瘤,生长快,易发生肝内播散和血行转移,此特点与肿瘤细胞有较强的诱导血管生成能力有关^[7]. VEGF作为肿瘤组织中最重要血管生成因子,不仅参与肿瘤血管生成、增殖,还直接与肿瘤浸润、转移有关. 在许多肿瘤组织中, VEGF呈高表达,且其表达水平与肿瘤的生物特性有关^[8]. VEGF高表达的肝癌患者生存期短^[6]. 另外,由于在肝硬化、肝癌组织中促血管生成因子表达量增加,导致肝癌旁组织中内皮组织细胞聚集, VEGF在肝癌的癌旁组织中显著高于肝癌组织及正常肝组织^[9]. Cyclin D1是一种细胞周期蛋白,在细胞增殖调节中起重要作用. 在包括肝癌在内的人类肿瘤中, Cyclin D1过表达均有报道,并且该表达与肿瘤细胞分化、浸润生长方式及转移有关^[10]. Cyclin D1过表达是肝癌的早期事件,在肿瘤分化过程中起重要作用,其过表达与肿瘤预后差有关^[11]. Cyclin D1作为G₁/S期细胞周期相关蛋白,其基因和编码蛋白的异常,以及与多种肿瘤相关基因的协同作用可促使细胞恶性转化; Cyclin D1表达失控时,将引起细胞增殖周期失调,细胞失控性生长形成肿瘤. 在G₁期Cyclin D1与相应的细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)结合,使pRB磷酸化,驱使细胞通过检测点,加速细胞周期进程^[11]. 本研究中Cyclin D1、VEGF在肝细胞肝癌中的强阳

性表达率均为55.8%,明显高于正常肝、肝外胆管癌及肝硬化组. Cyclin D1及VEGF表达均与肿瘤包膜的完整、有血管侵犯及肿瘤分化程度明显有关,提示Cyclin D1、VEGF能反应肝癌细胞的增殖能力和侵袭转移能力; Cyclin D1、VEGF阳性表达率越高,组织分化越差,与HCC进展有关,可作为判断预后的指标.

本研究发现Ki-67与VEGF及Cyclin D1没有相关性,而VEGF与Cyclin D1之间呈正相关. 其原因可能与多种因素有关,提示在肿瘤发生发展的不同时期,可能涉及不同的基因和不同的变化形式,与肿瘤发生的不同时期受不同因子调控和影响有关. Cyclin D1不仅是肿瘤发生的早期事件,而且参与了肿瘤的新生血管形成及肿瘤的浸润转移. 肿瘤的侵袭和转移可被与肿瘤发生有关的基因调节. 有的癌基因可通过编码血管生长因子或通过刺激肿瘤细胞间接产生血管生长因子及蛋白酶产生促进肿瘤血管形成,从而影响肿瘤的转移及预后. Cyclin D1可诱导血管内皮细胞增殖和生长,能促进血管形成^[12]. Cyclin D1过度表达可通过上调VEGF表达,下调Fas表达来提高食管肿瘤细胞的恶性度,即Cyclin D1可能通过VEGF的机制影响肿瘤的浸润转移来影响预后^[13]. 因此,在肝癌组织中Ki67、VEGF及Cyclin D1的作用还有待更待进一步深入研究.

总之,通过本实验证实肝细胞肝癌中Ki-67、VEGF与Cyclin D1的表达与HCC发展进程密切相关;联合检测Ki-67、VEGF及Cyclin D1在肝癌的预后判断和临床治疗中有重要价值.

4 参考文献

- 1 Tan PH, Bay BH, Yip G, Selvarajan S, Tan P, Wu J, Lee CH, Li KB. Immunohistochemical detection of Ki67 in breast cancer correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Mod Pathol* 2005; 18: 374-381
- 2 Moghaddam SJ, Haghighi EN, Samiee S, Shahid N, Keramati AR, Dadgar S, Zali MR. Immunohistochemical analysis of p53, cyclinD1, RB1, c-fos and N-ras gene expression in hepatocellular carcinoma in Iran. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 588-593
- 3 Hao XP, Willis JE, Pretlow TG, Rao JS, MacLennan GT, Talbot IC, Pretlow TP. Loss of fragile histidine triad expression in colorectal carcinomas and premalignant lesions. *Cancer Res* 2000; 60: 18-21
- 4 Persico M, Perrotta S, Persico E, Terracciano L, Folgori A, Ruggeri L, Nicosia A, Vecchione R, Mura VL, Masarone M, Torella R. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-296

- 5 Buchynska LG, Nesina IP, Yurchenko NP, Bilyk OO, Grinkevych VN, Svintitsky VS. Expression of p53, p21WAF1/CIP1, p16INK4A and Ki-67 proteins in serous ovarian tumors. *Exp Oncol* 2007; 29: 49-53
- 6 Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, Pechianu C, Herlea V, Sgarbura O, Popescu A, Popescu I. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 411-417
- 7 Amaoka N, Saio M, Nonaka K, Imai H, Tomita H, Sakashita F, Takahashi T, Sugiyama Y, Takami T, Adachi Y. Expression of vascular endothelial growth factor receptors is closely related to the histological grade of hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2006; 16: 3-10
- 8 Soufla G, Sifakis S, Baritaki S, Zafiropoulos A, Koumantakis E, Spandidos DA. VEGF, FGF2, TGFB1 and TGFBR1 mRNA expression levels correlate with the malignant transformation of the uterine cervix. *Cancer Lett* 2005; 221: 105-118
- 9 Yu DC, Chen J, Sun XT, Zhuang LY, Jiang CP, Ding YT. Mechanism of endothelial progenitor cell recruitment into neo-vessels in adjacent non-tumor tissues in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 435
- 10 Kim JK, Diehl JA. Nuclear cyclin D1: an oncogenic driver in human cancer. *J Cell Physiol* 2009; 220: 292-296
- 11 Simile MM, De Miglio MR, Muroli MR, Frau M, Asara G, Serra S, Muntoni MD, Seddaiu MA, Daino L, Feo F, Pascale RM. Down-regulation of c-myc and Cyclin D1 genes by antisense oligodeoxy nucleotides inhibits the expression of E2F1 and in vitro growth of HepG2 and Morris 5123 liver cancer cells. *Carcinogenesis* 2004; 25: 333-341
- 12 Holnthoner W, Pillinger M, Groger M, Wolff K, Ashton AW, Albanese C, Neumeister P, Pestell RG, Petzelbauer P. Fibroblast growth factor-2 induces Lef/Tcf-dependent transcription in human endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 45847-45853
- 13 Shintani M, Okazaki A, Masuda T, Kawada M, Ishizuka M, Doki Y, Weinstein IB, Imoto M. Overexpression of cyclin D1 contributes to malignant properties of esophageal tumor cells by increasing VEGF production and decreasing Fas expression. *Anticancer Res* 2002; 22: 639-647

编辑 李军亮 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)