

# 热灌注化疗对胃癌患者血管内皮生长因子受体及基质金属蛋白酶的影响

闫琳, 巴楠, 吴敏, 郑晓珂, 张剑, 邢鑫, 张自森

## ■背景资料

胃癌是临床最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率已跃居肿瘤发病第2位。近年来, 腹腔热灌注化疗在预防和治疗胃癌腹膜转移和复发中取得了一定的成效, 并被广泛应用于临床。血管内皮生长因子受体1与肿瘤组织的血管生成有关, 其高水平表达可能与肿瘤组织血供增加及瘤体增大有关。基质金属蛋白酶可分解细胞外基质, 降低细胞间的黏滞性使得肿瘤细胞更易向远处转移。通过检测这两个指标, 可有效把握肿瘤的治疗效果并推测预后。

## ■同行评议者

蒋敬庭, 教授, 常州市第一人民医院(苏州大学附属第三医院)肿瘤生物诊疗中心

闫琳, 巴楠, 吴敏, 郑晓珂, 张剑, 邢鑫, 张自森, 郑州大学第五附属医院肿瘤内科 河南省郑州市 475000

闫琳, 主治医师, 主要从事肿瘤化疗、生物治疗和综合治疗的研究。

郑州市2010年度科研发展规划基金资助项目, No.

2010SFXM345

作者贡献分布: 本研究由闫琳设计; 巴楠、吴敏、郑晓珂、张剑、邢鑫及张自森参与研究过程; 文章由闫琳撰写。

通讯作者: 闫琳, 主治医师, 475000, 河南省郑州市康复前街3号, 郑州大学第五附属医院肿瘤内科. 328821265@qq.com

收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-06-25

接受日期: 2014-07-01 在线出版日期: 2014-08-28

## Effect of hyperthermic perfusion chemotherapy on vascular endothelial growth factor receptor 1 and matrix metalloproteinase-9 in patients with gastric cancer

Lin Yan, Nan Ba, Min Wu, Xiao-Ke Zheng, Jian Zhang, Xin Xing, Zi-Sen Zhang

Lin Yan, Nan Ba, Min Wu, Xiao-Ke Zheng, Jian Zhang, Xin Xing, Zi-Sen Zhang, Department of Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 475000, Henan Province, China

Supported by: 2010 Zhengzhou Annual Research and Development Program, No. 2010SFXM345

Correspondence to: Lin Yan, Attending Physician, Department of Oncology, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 3 Kangfuqian Street, Zhengzhou 475000, Henan Province, China. 328821265@qq.com

Received: 2014-06-08 Revised: 2014-06-25

Accepted: 2014-07-01 Published online: 2014-08-28

## Abstract

**AIM:** To explore the effect of hyperthermic perfusion chemotherapy on vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with gastric cancer.

**METHODS:** Eighty-six gastric cancer patients treated at our hospital from March 2010 to April 2013 were randomly divided into either a treatment group or a control group, with 43 cases in each group. The control group was given

conventional chemotherapy, and the treatment group was given hyperthermic perfusion chemotherapy. Carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), VEGFR-1 and MMP-9, changes in clinical symptoms and adverse reactions were compared between before and after treatment.

**RESULTS:** There were no significant differences in CA72-4 value, the percentages of VEGFR-1 or MMP-9 positive cases, or the number of cases with ascites between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). CA72-4 value, the percentages of VEGFR-1 and MMP-9 positive cases, and the number of cases with ascites were significantly lower in the treatment group than in the control group ( $5.43 \text{ kU/L} \pm 2.07 \text{ kU/L}$  vs  $7.08 \text{ kU/L} \pm 3.19 \text{ kU/L}$ ,  $18.60\%$  vs  $41.86\%$ ,  $23.26\%$  vs  $41.86\%$ ,  $7$  vs  $15$ ,  $P < 0.05$ ). The recurrence rates at 6 mo and 1 yr were significantly lower in the treatment group than in the control group ( $2.33\%$  vs  $18.6\%$ ,  $13.95\%$  vs  $32.56\%$ ,  $P < 0.05$ ), while the survival rates at 6 mo and 1 yr were significantly higher in the treatment group ( $88.37\%$  vs  $69.77\%$ ,  $44.19\%$  vs  $67.44\%$ ,  $P < 0.05$ ). The numbers of cases with gastrointestinal bleeding, abdominal pain, leukopenia and diarrhea were significantly less in the treatment group than in the control group ( $2$  vs  $9$ ,  $5$  vs  $13$ ,  $1$  vs  $9$ ,  $2$  vs  $9$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Hyperthermic perfusion chemotherapy can achieve better effects than conventional chemotherapy in patients with gastric cancer, and it can reduce the levels of VEGFR-1 and MMP-9, relieve clinical symptoms and decrease the relapse rate.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Perfusion chemotherapy; Gastric cancer; Vascular endothelial growth factor receptor; Relapse

Yan L, Ba N, Wu M, Zheng XK, Zhang J, Xing X, Zhang ZS. Effect of hyperthermic perfusion chemotherapy on

vascular endothelial growth factor receptor 1 and matrix metalloproteinase-9 in patients with gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(24): 3654-3659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3654.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3654>

## 摘要

**目的:** 探究热灌注化疗对胃癌患者血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1)及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases 9, MMP-9)等的影响。

**方法:** 选取2010-03/2013-04于郑州大学第五附属医院就诊的胃癌患者86例, 依据分层随机分组法将患者分为治疗组及对照组, 每组43例。给予对照组常规化疗方案进行治疗; 给予治疗组热灌注化疗方案进行治疗。观察比较两组患者治疗前后的糖链抗原72-4(CA72-4)值、VEGFR-1及MMP-9阳性例数变化以及患者临床症状及不良反应情况。

**结果:** 治疗前两组患者的CA72-4值、VEGFR-1及MMP-9阳性例数以及腹水例数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后治疗组患者的CA72-4值、VEGFR-1及MMP-9阳性例数、腹水例数分别是 $5.43 \text{ kU/L} \pm 2.07 \text{ kU/L}$ 、18.60%、23.26%、7例, 对照组依次是 $7.08 \text{ kU/L} \pm 3.19 \text{ kU/L}$ 、41.86%、44.19%、15例, 治疗组均低于对照组( $P<0.05$ ); 治疗后治疗组6 mo复发率及1年复发率为2.33%、13.95%, 对照组分别是18.6%、32.56%, 治疗组低于对照组; 治疗组患者6 mo生存率及1年生存率分别是88.37%、67.44%, 对照组分别是69.77%、44.19%, 治疗组均高于对照组( $P<0.05$ ); 治疗组治疗过程中出现消化道出血2例及腹痛例数5例均小于对照组9例、13例, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 治疗组出现白细胞减少1例及腹泻2例, 不良反应例数均低于对照组9例、9例, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 应用热灌注化疗法相对于常规化疗法可达到更好的治疗效果, 降低患者VEGFR-1及MMP-9水平, 明显减轻患者临床症状, 降低复发率。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 热灌注化疗; 胃癌; 血管内皮生长因子受体; 复发

**核心提示:** 本次研究表明, 应用热灌注化疗可明显提高患者生活治疗, 延长患者生存期( $P<0.05$ )。

热灌注疗法可通过提高病灶区域温度, 利用肿瘤组织与正常机体组织对温度的耐受不同而达到增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用。

闫琳, 巴楠, 吴敏, 郑晓珂, 张剑, 邢鑫, 张自森. 热灌注化疗对胃癌患者血管内皮生长因子受体及基质金属蛋白酶的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(24): 3654-3659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3654.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i24.3654>

## 0 引言

胃癌是临床最为常见的恶性肿瘤之一, 其发病率已跃居肿瘤发病率第2位<sup>[1]</sup>。胃癌早期一般无任何不适症状及体征而被人们所忽略, 严重危害人们的身体健康。临床发现的胃癌患者往往处于晚期而丧失手术机会, 此时患者不得不面对不良反应严重的化疗方案进行治疗。但消化系统腺癌腹膜转移率高, 近年来, 腹腔热灌注化疗在预防和治疗胃癌腹膜转移和复发中取得了一定的成效, 并被广泛应用于临床。血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1)与肿瘤组织的血管生成有关, 其高水平表达可能与肿瘤组织血供增加及瘤体增大有关<sup>[2]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)可分解细胞外基质, 降低细胞间的黏滞性使得肿瘤细胞更易向远处转移<sup>[3]</sup>。通过检测这两个指标, 可有效把握肿瘤的治疗效果并推测预后。为了探究更好的提高化疗治疗效果, 降低化疗不良反应的方法, 郑州大学第五附属医院在不耽误患者病情并且患者知情同意的前提下进行了探究热灌注化疗对胃癌患者VEGFR-1及MMP-9等影响的研究, 现将成果报告如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 对来郑州大学第五附属医院治疗的86例晚期胃癌患者进行前瞻性研究。纳入标准: 患者均符合中晚期胃癌诊断标准及鲍曼(Borrmann)分型<sup>[4]</sup>。I: 息肉样; II: 溃疡样; III: 溃疡浸润型; IV: 浸润型。患者预期寿命4 mo以上; 患者年龄20-60岁; 患者一般情况较好, 无其他威胁生命的疾病; 患者主要器官如心、肺、脑、肾及肝等功能良好, 无功能不良; 患者未合并高血压或糖尿病等慢性疾病; 患者无肝硬化及其他影响凝血功能的疾病; 患者及其家属对本次研究知情并自愿参与。排除标准: 患者合并乙型肝炎、结核或艾滋等传染性疾病; 患者处于妊娠

## ■ 研发前沿

由于胃癌的发病隐匿前期无明显症状或症状轻微与胃炎相似而不被人们重视, 等病情加重时往往已经失去了早期切除的机会。而常规化疗治疗方案存在全身不良反应明显, 药物杀伤作用无侧重点, 在杀灭肿瘤细胞的同时也使机体受到严重损伤而影响患者的生活质量。部分患者还因为不良反应的过于严重无法坚持治疗甚至危及生命。

## ■相关报道

有研究表明,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染也与胃癌的发病有关,*H. pylori*对胃黏膜的反复破坏及胃内胃酸及食物等刺激造成出现不典型增生。据报道,抽烟也有一定的导致胃癌发病的可能。鉴于胃癌发病病因多种多样,很难做好一级预防,因此应当做好其早发现及早治疗。

或哺乳期;患者出现脑转移或有脑转移征象<sup>[5]</sup>;患者有胃溃疡、消化道出血或胃穿孔等胃肠道疾病史;患者合并精神疾病或有精神疾病史;患者对自身病情难以接受或不配合治疗;患者对本次治疗用药存在过敏反应。该方案经院里伦理委员会审核批准,所有受试者均为自愿签署知情同意书者。

奥沙利铂(50 mg, 江苏奥赛康药业股份有限公司, 批号: D1310012, 国药准字H20064296); 亚叶酸钙注射液(5 mL: 50 mg, 上海恒瑞医药有限公司, 批号: 13052721, 批准文号H32022391); 5-氟尿嘧啶(10 mL: 0.25 g, 上海旭东海普药业有限公司, 批号: FA130504, 国药准字H31020593); 顺铂注射液(20 mL: 20 mg, 齐鲁制药有限公司, 批号: 312039CF, 国药准字H37021358); 盐酸利多卡因注射液(5 mL: 0.1 g, 上海朝晖制药有限公司, 批号: 1403T02, 国药准字H31021072); 地塞米松注射液(1 mL: 5 mg, 国药集团容生制药有限公司, 批号: 1401408021, 国药准字H41020036); 卡培他滨(0.5 g, 上海罗氏制药有限公司, 批号: SH1118, 国药准字H20073024)。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗: 在充分水化并利尿的前提下, 给予两组患者化疗方案进行治疗。对照组: 治疗第1天给予患者注射用90 mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射; 治疗第1-5天给予患者200 mg/m<sup>2</sup>, 静脉注射; 治疗第1-5天给予患者500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉续滴进行治疗, 3 wk为一子疗程, 共进行3个子疗程治疗; 经B超定位后腹腔置管, 放空腹腔积液后将顺铂注射液30 mg/m<sup>2</sup>, 盐酸利多卡因注射液2 mL, 地塞米松注射液5 mg及生理盐水2000 mL灌注患者腹腔, 并封管, 共进行60 min的治疗, 1次/wk, 连续2 wk治疗后停止1 wk; 口服卡培他滨1500 mg/(m<sup>2</sup>·d), 分两次口服, 连用14 d后停用7 d, 共进行为期9 wk的治疗。治疗组: 在对照组治疗方案的基础上, 对腹腔灌注液采用体腔热灌注治疗系统保持温度43℃保持循环注入腹腔, 每15 min变换体位; 共进行60 min的治疗, 1次/wk, 连续2 wk治疗后停止1 wk, 共进行为期9 wk的治疗。

1.2.2 检测项目: 指标: 分别于治疗前后检测患者的VEGFR-1阳性例数: 胃镜下采集患者胃癌组织, 经石蜡包埋HE染色、抗体处理及免疫组织化学染色等处理, 多处高倍镜下(×400)平均半数以上细胞为无色或淡黄色者为阴性, 半数以上细胞黄色或棕褐色为阳性。MMP-9阳性例数: 胃镜下采集患者胃癌组织, 采用免疫组织化学技术SP

表 1 两组患者一般资料对比 ( $n = 43$ )

分组	男( $n$ )	女( $n$ )	年龄(岁)	体质量(kg)
治疗组	28	15	47.63 ± 9.15	64.29 ± 11.05
对照组	26	27	49.81 ± 8.42	66.57 ± 8.24
统计值	0.199		-1.150	-1.085
$P$ 值	0.655		0.254	0.281

法进行检测, 多处高倍镜下(×400)平均1/4以上细胞出现棕黄色颗粒则为阳性, 否则为阴性。糖链抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)值: 抽取患者静脉血液3 mL, 检测患者CA72-4值。统计患者治疗前后腹水例数、6 mo复发率、6 mo生存率、1年复发率及1年生存率。不良事件: 统计治疗过程中两组患者出现消化道出血、吞咽困难及腹痛等不良事件的例数。药物不良反应: 记录两组患者治疗过程中出现白细胞减少、脱发、肝功能异常及腹泻等不良反应例数。

**统计学处理** 将患者的研究数据录入到SPSS12.0统计学软件中进行分析, 组间计量资料的比较采用 $t$ 检验, 计数资料构成比的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法检验;  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后一般资料比较 参与本次研究的86例患者中, 失访率为0。其中符合标准的86例患者根据分层随机分组法随机分为两组, 比较两组患者的一般资料如性别、年龄及体质量无统计学差异( $P > 0.05$ )(表1)。

2.2 比较两组患者治疗前后胃癌相关指标情况 治疗前两组患者的CA72-4值、VEGFR-1及MMP-9阳性例数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后治疗组患者CA72-4值、VEGFR-1及MMP-9阳性例数均低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表2)。

2.3 比较两组患者治疗过程中不良事件发生情况 治疗过程中治疗组出现消化道出血及腹痛例数均小于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表3)。

2.4 比较两组患者治疗效果及复发情况 治疗前两组患者腹水例数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后治疗组患者腹水例数、6 mo复发率及1年复发率均低于对照组, 治疗组患者6 mo生存率及1年生存率均高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表4)。

2.5 比较两组患者治疗过程中不良反应情况 治



表 2 两组患者治疗前后胃癌相关指标情况比较 ( $n = 43$ )

分组	VEGFR-1阳性 $n(\%)$		MMP-9阳性 $n(\%)$		CA72-4(kU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	34(79.07)	8(18.60)	29(67.44)	10(23.26)	9.15 ± 3.76	5.43 ± 2.07
对照组	31(72.09)	18(41.86)	28(65.12)	19(44.19)	9.37 ± 4.08	7.08 ± 3.19
统计值	0.567	5.513	0.052	4.214	-0.260	-2.845
$P$ 值	0.451	0.019	0.820	0.040	0.795	0.006

## ■同行评价

本文设计合理, 方法科学, 结论可靠, 有一定的临床指导意义。

表 3 两组患者治疗过程中不良事件发生情况比较 ( $n = 43, n(\%)$ )

分组	消化道出血	吞咽困难	腹痛
治疗组	2(4.65)	0(0.00)	5(11.63)
对照组	9(20.93)	1(2.33)	13(30.23)
统计值	0.184	1.012	4.497
$P$ 值	0.049	0.314	0.034

表 4 两组患者治疗效果及复发情况比较 ( $n = 43, n(\%)$ )

分组	腹水例数		6 mo复发率	6 mo生存率	1年复发率	1年生存率
	治疗前	治疗后				
治疗组	37(86.05)	7(16.28)	1(2.33)	38(88.37)	6(13.95)	29(67.44)
对照组	35(81.40)	15(34.88)	8(18.6)	30(69.77)	14(32.56)	19(44.19)
统计值	0.341	3.909	0.104	4.497	4.170	4.715
$P$ 值	0.559	0.048	0.30	0.034	0.041	0.030

表 5 两组患者治疗过程中不良反应情况比较 ( $n = 43, n(\%)$ )

分组	白细胞减少	脱发	肝功能异常	腹泻
治疗组	1(2.33)	3(6.96)	2(4.65)	2(4.65)
对照组	9(20.93)	1(2.33)	4(9.30)	9(20.93)
统计值	0.090	3.150	0.476	0.184
$P$ 值	0.015	0.076	0.636	0.666

疗过程中治疗组出现白细胞减少及腹泻等不良反应例数均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )(表5)。

### 3 讨论

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮细胞癌变的恶性肿瘤, 死亡率达25/10万以上, 且起病隐匿, 早期发现困难, 严重威胁人们的身体健康<sup>[6]</sup>。胃癌的致病因素与多种因素有关<sup>[7-9]</sup>: 胃癌发病与环境有一定相关性, 我国青海等西北地区的发病率明显高于其他地区, 可能与人们生活环境中及饮食中微量元素构成比例不同有关。长期食用腌制、烧烤、煎炸及烫食也可对胃癌的发病具

有一定的促进作用。慢性胃炎患者也可在病情进展未行有效控制的情况下出现萎缩性胃炎, 胃黏膜肠上皮化生并可能出现癌变。有研究表明<sup>[10]</sup>, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染也与胃癌的发病有关, *H. pylori*对胃黏膜的反复破坏及胃内胃酸及食物等刺激造成出现不典型增生。据报道<sup>[11]</sup>, 抽烟也有一定的导致胃癌发病的可能。鉴于胃癌发病病因多种多样, 很难做好一级预防, 因此应当做好其早发现及早治疗。

由于胃癌的发病隐匿前期无明显症状或症状轻微与胃炎相似而不被人们重视, 等病情加重时往往已经失去了早期切除的机会<sup>[12,13]</sup>。而常

规范化治疗方案存在全身不良反应明显, 药物杀伤作用无侧重点, 在杀灭肿瘤细胞的同时也使机体受到严重损伤而影响患者的生活质量<sup>[14]</sup>. 部分患者还因为不良反应的过于严重无法坚持治疗甚至危及生命<sup>[15]</sup>. 腹腔灌注化疗是具有高选择性区域化疗, 改作用特点让腹腔微小病灶暴露与高浓度的抗癌药物下, 可增加作用效果, 对容易腹腔内转移及复发的肿瘤具有一定的针对性. 腹腔热灌注化疗原自腹腔内灌注化疗, 他是根据肿瘤组织的耐热性低于正常机体组织这一原理, 将热效应好的化疗药采用物理能量加热的方式灌注到肿瘤所在部位, 因此腹腔热灌注化疗这种治疗方案对肿瘤细胞起到直接的细胞不良反应, 对正常组织又不损伤, 还可以增强化疗、放疗的疗效, 提高机体的免疫力, 最终实现抑制肿瘤转移的效果. 在一项进展期胃癌术后腹腔热灌注化疗有效性和安全性的系统评价报告中, 腹腔热灌注化疗大大提高了患者远期生存率, 降低术后复发率和远处转移率, 且不会增加不良反应的发生<sup>[16]</sup>. 由此可见腹腔热灌注化疗的应用在一定程度上给晚期胃癌患者的治疗带来福音. 为何肿瘤组织对热灌注化疗敏感目前尚无定论, 我们针对这个问题展开了研究, 通过热灌注化疗对胃癌患者血管内皮生长因子受体及基质金属蛋白酶影响探讨其作用机制.

本次研究表明, 应用热灌注化疗可明显提高患者生活治疗, 延长患者生存期( $P<0.05$ ). 热灌注疗法可通过提高病灶区域温度, 利用肿瘤组织与正常机体组织对温度的耐受不同而达到增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用. 有研究表明<sup>[17]</sup>, 通过热灌注治疗, 可提高病灶区域温度, 扩张血管, 使更多的化疗药物与病灶接触, 达到更好的治疗效果. 热灌注疗法可提高病灶部位血供及化疗药物浓度, 从而降低机体其他部位的化疗药物浓度, 减轻对正常组织的不良作用. 据报道<sup>[18]</sup>, 化疗药物在热灌注条件下通过对肿瘤组织VEGFR-1合成环节的抑制达到降低肿瘤组织新生血管形成及瘤体复发成长的可能. 利用肿瘤组织与正常组织对温度耐受不同而增强杀伤力同样可以促进对MMP-9生成的抑制作用, 抑制肿瘤细胞的转移, 对局限肿瘤细胞并重点治疗意义重大. 从分子层面破坏肿瘤细胞复发、生长及转移所需条件, 促进患者的康复. 本次研究结果与国内外相关研究一致<sup>[8,19]</sup>. 鉴于本次研究样本量有限, 研究过程也可能存在诸多不足之处, 结果尚需进一步研究论证.

总之, 应用热灌注化疗法对胃癌患者进行治疗可明显降低化疗药物对患者正常组织细胞的损伤, 提高治疗效果, 延长患者的生存期.

#### 4 参考文献

- 1 徐桂芳, 周志华, 吴寒, 徐新运, 汪灏, 管文贤, 邹晓平. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在胃癌组织中的表达与胃癌术后复发的关系. 中华消化杂志 2013; 33: 456-459
- 2 Zangarini M, Ceriani L, Bello E, Damia G, Cereda R, Camboni MG, Zucchetti M. HPLC-MS/MS method for quantitative determination of the novel dual inhibitor of FGF and VEGF receptors E-3810 in tumor tissues from xenograft mice and human biopsies. *J Mass Spectrom* 2014; 49: 19-26 [PMID: 24446259 DOI: 10.1002/jms.3305]
- 3 Mei XT, Xu DH, Xu SK, Zheng YP, Xu SB. Zinc(II)-curcumin accelerates the healing of acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats by decreasing oxidative stress and downregulation of matrix metalloproteinase-9. *Food Chem Toxicol* 2013; 60: 448-454 [PMID: 23933360 DOI: 10.1016/j.fct.2013.07.075]
- 4 Li A, Gao P, Wang Z, Song Y, Xu Y, Miao Y, Zhu J, Xu H. Positive association of the vascular endothelial growth factor-A +405 GG genotype and poor survival in stage I-II gastric cancer in the Northern Chinese population. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 2741-2748 [PMID: 23264084 DOI: 10.1007/s11033-012-2365-6]
- 5 刘少平, 胡亚华, 方春华, 余立群, 张险峰, 董卫国. 胃癌及术后随访患者血清血管生成素-2含量的临床意义. 中华消化杂志 2011; 31: 513-516
- 6 Zhang C, Gao GR, Lv CG, Zhang BL, Zhang ZL, Zhang XF. Protease-activated receptor-2 induces expression of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase-2 via the mitogen-activated protein kinase pathway in gastric cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 28: 1917-1923 [PMID: 22941376 DOI: 10.3892/or.2012.1998]
- 7 覃振赫. 弥漫型胃癌术后腹腔热灌注联合替吉奥辅助化疗的疗效观察. 广西医学 2013; 35: 810-811, 813
- 8 Osinsky S, Bubnovskaya L, Ganusevich I, Kovelskaya A, Gumenyuk L, Olijnichenko G, Merentsev S. Hypoxia, tumour-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: interaction and impact on survival. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 133-138 [PMID: 21324802 DOI: 10.1007/s12094-011-0630-0]
- 9 廖国清, 曲怡梅, 王红梅, 刘鹏辉, 李亮亮. 循环热灌注化疗治疗晚期胃癌合并腹腔积液的临床研究. 中国肿瘤临床 2012; 39: 452-454
- 10 林朗, 郑元回, 林克荣. 胃癌组织中Survivin、CerbB-2和P53的表达及其临床意义. 中华消化杂志 2011; 31: 562-564
- 11 武帅, 房静远. 锌指蛋白在胃癌中的作用. 中华消化杂志 2013; 33: 139-141
- 12 Peng L, Zhan P, Zhou Y, Fang W, Zhao P, Zheng Y, Xu N. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 9473-9484 [PMID: 22729879 DOI: 10.1007/s11033-012-1812-8]
- 13 Chu D, Zhang Z, Li Y, Zheng J, Dong G, Wang W, Ji G. Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in

- patients with gastric cancer. *Int J Cancer* 2011; 129: 887-895 [PMID: 20957628 DOI: 10.1002/ijc.25734]
- 14 贺德志, 李建生, 彭俏. 胰岛素样生长因子结合蛋白7在胃癌中的表达及其临床意义. *中华消化杂志* 2012; 32: 559-560
- 15 Lukaszewicz-Zajac M, Mroczko B, Szmitkowski M. Gastric cancer - The role of matrix metalloproteinases in tumor progression. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1725-1730 [PMID: 21693112 DOI: 10.1016/j.cca.2011.06.003]
- 16 李征, 杨克虎, 米登海, 天金徽, 刘晓光. 进展期胃癌术后腹腔热灌注化疗有效性和安全性的系统评价. *中国循证医学杂志* 2011; 11: 1402-1408
- 17 张自森, 薛长年, 张剑, 张红巧, 巴楠, 夏兴洲, 吴敏, 樊青霞. 腹腔热灌注顺铂联合卡培他滨治疗晚期胃癌腹腔积液. *实用医学杂志* 2012; 28: 3447-3449
- 18 Zhu P, Zhang J, Chen Q, Wang J, Wang Y. Expression of vascular endothelial growth factor-C in gastric carcinoma and the effect of its antisense gene transfection on the proliferation of human gastric cancer cell line SGC-7901. *Am J Surg* 2012; 204: 78-83 [PMID: 22227171 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.06.056]
- 19 龙辉, 吴清明, 李欢. VEGF的表达及其微血管密度在胃癌组织中的意义. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 557-562

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

