

人胃癌组织中巨噬细胞金属弹力酶、单核细胞趋化蛋白-1的表达及临床意义

石海, 程芑, 卢杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中

■背景资料

部分肿瘤细胞可分泌人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME), 与其他基质金属蛋白酶家族的作用不同, HME具有独特的抗肿瘤生长的作用. 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是趋化因子C-C家族的主要成员, 可以特异性地趋化单核细胞离开血管而分化成为分布于组织中的巨噬细胞, 是募集单核细胞和巨噬细胞的主要因子, 是一种与肿瘤相关巨噬细胞浸润有关的趋化性细胞因子.

石海, 卢杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中, 安徽医科大学第一附属医院消化科 安徽省合肥市 230032

程芑, 上海交通大学医学院附属第三人民医院消化科 上海市 201900

石海, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究.

上海市卫生局科研课题基金资助项目, No. 20124271

作者贡献分布: 此课题由程芑设计; 研究过程由石海、卢杰及张楠楠完成; 数据分析由卢杰与张楠楠完成; 论文写作由卢杰、石海及程芑完成; 审校由许建明与胡乃中完成.

通讯作者: 程芑, 副主任医师, 201900, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院消化科.

shmdah@163.com

电话: 021-56691101-6242

收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-04-21

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-18

Clinical significance of expression of human macrophage metalloelastase and monocyte chemoattractant protein-1 in gastric cancer

Hai Shi, Peng Cheng, Jie Lu, Nan-Nan Zhang, Jian-Ming Xu, Nai-Zhong Hu

Hai Shi, Jie Lu, Nan-Nan Zhang, Jian-Ming Xu, Nai-Zhong Hu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Peng Cheng, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China

Supported by: the Science Research Foundation of Health Department of Shanghai, No. 20124271

Correspondence to: Peng Cheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201900, China. shmdah@163.com

Received: 2015-03-25 Revised: 2015-04-21

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-18

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)总医院消化内科

Abstract

AIM: To investigate the expression of human macrophage metalloelastase (HME) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in gastric cancer and to analyze their clinical significance.

METHODS: The expression of HME and MCP-1 proteins in 30 specimens of gastric carcinoma and matched normal tissues was detected by immunohistochemical SP method. The correlation of HME and MCP-1 expression and their relationship with clinicopathologic features were analyzed.

RESULTS: In gastric carcinoma, the positive rates of HME and MCP-1 expression were 70.0% (21/30) and 80.0% (24/30), respectively, which were significantly higher than those in normal gastric tissues [26.7% (8/30) and 16.7% (5/30)] ($P < 0.05$). The expression of HME was significantly associated with degree of differentiation and blood vessel invasion. The expression of MCP-1 was significantly associated with depth of invasion, tumor size, tumor stage and lymph node and distant metastasis. The expression of HME was not correlated with that of MCP-1 in gastric carcinoma ($r = 0.115$, $P > 0.01$).

CONCLUSION: HME and MCP-1 are positively expressed in gastric carcinoma, and there is no correlation between HME and MCP-1 expression. Their expression may be closely related with the tumor angiogenesis, infiltration and metastasis in gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric carcinoma; Human macrophage metalloelastase; Monocyte chemoattractant protein-1; Immunohistochemistry

Shi H, Cheng P, Lu J, Zhang NN, Xu JM, Hu NZ. Clinical significance of expression of human macrophage metalloelastase and monocyte chemoattractant protein-1 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(17): 2722-2728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2722.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2722>

摘要

目的: 研究人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)在胃癌组织中的表达及临床意义。

方法: 应用免疫组织化学SP法检测胃癌和癌旁组织石蜡包埋组织标本30例中的HME和MCP-1蛋白的表达情况, 并分析HME与MCP-1的相关性及两者与临床病理的关系。

结果: (1)HME和MCP-1在胃癌组织中表达的阳性率为70.0%(21/30)和80.0%(24/30), 而在癌旁组织中表达的阳性率为26.7%(8/30)和16.7%(5/30), 二者在胃癌组织中的表达显著高于胃正常组织, 差异有统计学意义($P<0.05$); (2)HME在胃癌组织中的阳性表达与胃癌的分化程度、血管浸润有关($P<0.05$), 与其他临床病理参数无明显相关; MCP-1的表达与患者的肿瘤的浸润深度、肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴转移、远处转移有关($P<0.05$), 与其他临床病理参数无明显相关; (3)HME与MCP-1在胃癌组织中的阳性表达无相关性(列联分析 $r=0.115$, $P>0.05$)。

结论: 胃癌组织中HME、MCP-1的高表达与胃癌的血管生成、浸润、转移有关, 参与人胃癌的发生和发展, 有助于探讨胃癌的发生机制。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 人巨噬细胞金属弹力酶; 单核细胞趋化蛋白-1; 免疫组织化学

核心提示: 本文采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中巨噬细胞金属弹力酶(human

macrophage metalloelastase, HME)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达情况, 并分析HME与MCP-1的相关性及两者与临床病理的关系, 表明胃癌组织中HME、MCP-1的高表达与胃癌的血管生成、浸润、转移有关, 参与人胃癌的发生和发展, 有助于探讨胃癌的发生机制。

石海, 程凡, 卢杰, 张楠楠, 许建明, 胡乃中. 人胃癌组织中巨噬细胞金属弹力酶、单核细胞趋化蛋白-1的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2015; 23(17): 2722-2728 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2722.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2722>

0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其预后尚不理想, 5年的总体生存率约25%^[1]。人巨噬细胞金属弹力酶(human macrophage metalloelastase, HME)是基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)中的一员, 又称为MMP-12。是由活化的巨噬细胞分泌的一种MMPs, 是巨噬细胞穿透基底膜和浸润肿瘤组织必不可少的一种活性物质, 部分肿瘤细胞可分泌HME, 与其他MMPs的作用不同, HME具有独特的抗肿瘤生长的作用^[2-6]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是趋化因子C-C家族的主要成员, 又称CCL2, 可特异性地趋化单核细胞离开血管而分化成为分布于组织中的巨噬细胞, 是募集单核细胞和巨噬细胞的主要因子, 是一种与肿瘤相关巨噬细胞浸润有关(tumor associated macrophages, TAMs)的趋化性细胞因子, 肿瘤组织过度表达MCP-1, 引起单核巨噬细胞浸润可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达并促进肿瘤组织血管生长^[7-9]。本实验通过检测胃癌及癌旁组织中HME和MCP-1的表达, 分析两者在肿瘤发生发展中的作用及相关性, 并进一步探讨两者与临床病理参数之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 免疫组织化学试剂盒、MMP-12兔抗人多克隆抗体、MCP-1兔抗人多克隆抗体、柠檬酸盐、PBS及DAB显色液均购自北京中杉金桥生物有限公司。

■ 研究前沿

胃癌为最常见的消化系统肿瘤之一。机体自身免疫监控失调是肿瘤形成的基本因素之一。巨噬细胞是机体重要的免疫细胞, 对肿瘤有很强的杀伤和抑制作用。而起源于外周血单核细胞, 在趋化因子的作用下浸润肿瘤组织, 分泌细胞因子和生长因子等生物分子, 参与肿瘤的血管生成、浸润、转移和预后等过程, 因此胃癌与巨噬细胞的关系值得进一步研究。

■ 创新点

本文首次检测胃癌及癌旁组织中HME和MCP-1的表达, 分析两者在肿瘤发生发展中的作用及相关性, 并进一步探讨两者与临床病理参数之间的相关性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集: 收集安徽医科大学第一附属医院2007-06/2008-01手术切除胃癌及癌旁组织标本30例, 胃癌组织取自病变原发灶中央的非坏死部分, 癌旁组织取自距离肿瘤原发灶 ≥ 5 cm处, 所有患者术前均未接受放化疗, 所有标本均经病理科医生再次HE染色检查证实。

1.2.2 免疫组织化学染色: 常规二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水, 3% H_2O_2 灭活内源性过氧化物酶, 置0.01 mol/L枸橼酸缓冲液中抗原修复, 滴加羊血清封闭抗原, 滴加HME及MCP-1一抗, 生物素标记二抗及滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素工作液, PBS冲洗, DAB/ H_2O_2 反应染色、苏木素复染、常规脱水、透明、干燥、封片、拍照, 所用HME抗体的浓度为1:50; 所用MCP-1抗体的浓度为1:100。

1.2.3 结果判定: HME染色阳性位于细胞浆和/或细胞膜中呈棕黄色, 强染时呈棕褐色, MCP-1在人胃癌组织中的表达主要位于细胞浆, 阳性染色为黄褐色; 根据染色阳性细胞数量确定分布评分: 无阳性染色细胞, 0分; 阳性细胞 $<1/3$, 1分; 阳性细胞 $1/3-2/3$, 2分; 阳性细胞 $>2/3$, 3分; 根据阳性细胞染色强度确定程度评分: 无染色, 0分; 中等染色, 1分; 强染色, 2分。染色分布和强度相加得到最终染色评分^[10]。

统计学处理 采用卡方检验分析HME、MCP-1在胃癌组织中的表达; 采用 2×2 列联分析进行比较参数间的相关性。所有统计分析采用SPSS11.0统计软件完成。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织及癌旁组织中HME及MCP-1表达的检测结果 HME在胃癌组织中表达主要在细胞浆和/或细胞膜中, 染色后呈棕黄色, 在癌旁组织中少数为阳性, 大部分为阴性, 在各30例胃癌和癌旁组织中HME在胃癌中的阳性率为70.0%(21/30), 在癌旁组织中的阳性率26.7%(8/30); MCP-1在胃癌组织中表达主要表达在癌细胞的细胞质中, 呈弥漫棕黄色颗粒, 在癌旁组织中少数为阳性, 大部分为阴性, 在各30例胃癌和癌旁组织中MCP-1在胃癌中的阳性率为80.0%(24/30), 在癌旁组织中的阳

性率16.7%(5/30), 二者在胃癌组织中的表达显著高于胃正常组织, 其差异有统计学意义(P <0.05)(表1)。

2.2 胃癌组织中MCP-1与HME表达相关性分析 在联合检测30例胃癌组织HME和MCP-1的表达中, HME和MCP-1同时为阳性的为53.3%(16/30), 同时为阴性的为6.70%(2/30), HME表达阳性而MCP-1表达阴性的为16.7%(5/30), MCP-1表达阳性而HME表达阴性的为23.3%(7/30), HME和MCP-1在胃癌组织中表达不存在关联(列联分析 $r = 0.115$, P >0.05)(表2)。

2.3 HME和MCP-1在胃癌中的表达与临床病理参数的相关性 HME的表达与胃癌的分化程度、血管浸润有关(P <0.05), 与肿瘤分期、肿瘤的大小、浸润深度、与年龄、性别、淋巴及远处转移等临床病理参数无明显相关; MCP-1的表达与肿瘤分期、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和肿瘤的大小显著相关(P <0.05), 而与年龄、性别和肿瘤分化程度无关等临床病理参数无明显相关(表1)。

3 讨论

胃癌为最常见的消化系肿瘤, 死亡率居所有肿瘤第2位^[11], 其浸润和转移是影响预后的主要因素。多项研究^[11-13]表明胃癌的浸润转移是多基因、多蛋白表达共同作用的结果; 而机体自身免疫监控失调是肿瘤形成的基本因素之一。巨噬细胞是机体重要的免疫细胞, 而HME是由活化的巨噬细胞分泌的, 是MMPs中重要的一员, 又称为MMP-12。他能降解多种细胞外和非细胞外成分, 弹性蛋白是其主要底物, 是肿瘤浸润、转移不可缺少的重要的活性物质^[14-17]。HME与其他家族成员不同, 他可分解纤维溶酶原生成血管抑素, 通过抑制VEGF的作用, 抑制肿瘤血管的生长, 从而抑制肿瘤的浸润、转移; HME在血管抑素生成的过程中直接作为关键分子发挥作用^[18-22], 本实验通过对30例癌组织和癌旁组织免疫组织化学检测, HME在癌组织中的阳性率表达明显高于癌旁组织, 差异有统计学意义(P <0.05), 说明HME的表达与胃癌的发生、发展、浸润、转移有密切的联系, 通过对患者临床资料的分析可以看出HME的表达与胃癌的分化程度, 血管浸润有关, 与肿瘤分期、肿瘤的大小、浸润

表 1 胃癌组织中HME和MCP-1的表达与临床病理参数的关系

项目	n	HME表达		P值	MCP-1表达		P值
		阳性	阴性		阳性	阴性	
组织来源				0.002			0.000
胃癌组织	30	21	9		24	6	
癌旁组织	30	8	22		5	25	
性别				0.123			0.259
男	17	14	3		9	8	
女	13	7	6		10	3	
年龄(岁)				0.139			0.715
≤60	15	9	6		8	7	
>60	15	4	11		6	9	
肿瘤大小(cm)				0.225			0.023
≤5	19	15	4		5	14	
>5	11	6	5		8	3	
肿瘤位置				0.417			0.269
贲门胃底	16	13	3		11	5	
胃体胃窦	14	9	5		6	8	
浸润程度				0.442			0.010
黏膜及肌层	16	12	4		2	14	
浆膜及浆膜外	14	8	6		11	3	
血管浸润				0.035			0.025
阳性	18	5	13		12	6	
阴性	12	8	4		3	9	
分化程度				0.019			0.700
中、高分化	20	14	6		11	9	
低分化	10	2	8		4	6	
淋巴转移				0.466			0.001
阳性	14	10	4		12	2	
阴性	16	9	7		3	13	
远处转移				0.283			0.033
有	13	4	9		10	3	
无	17	9	8		6	11	

应用要点
本文发现胃癌组织中HME、MCP-1的高表达与胃癌的血管生成、浸润、转移有关,参与人胃癌的发生和发展,有助于探讨胃癌的发生机制。

HME: 人巨噬细胞金属弹力酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1.

表 2 HME和MCP-1在30例胃癌组织中的表达情况

HME	MCP-1		合计
	+	-	
+	16	5	21
-	7	2	9
合计	23	7	30

列联系数(contingency coefficient) = 0.115, P = 0.800. HME: 人巨噬细胞金属弹力酶; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1.

程度,与年龄、性别、淋巴及远处转移等临床病理参数无明显相关;通过对HME和MCP-1在胃癌中的表达进行列联分析,表明MCP-1和

HME在胃癌组织表达不存在相关性($r = 0.115$, $P > 0.05$).

恶性肿瘤的发生、发展、浸润、转移不仅与癌基因和抑癌基因的失衡有关,还与慢性炎症有关,炎症细胞是肿瘤微环境的重要组成部分.既往研究^[23]也表明,慢性炎症与癌症之间存在着明显相关性,由大量炎症细胞结合起来的肿瘤微环境是肿瘤形成、发育增殖、生存、迁移中一个必不可少的参与者,而在组成炎症的细胞群中巨噬细胞最为重要,数量也最多.巨噬细胞是免疫细胞中的一种,分布广泛,参与体内固有免疫和适应性免疫,对肿瘤有很强的杀伤和抑制作用.而起源于外周血单

同行评价

本文采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中HME、MCP-1的表达情况,对探讨胃癌的发病机制有一定的参考价值。

核细胞,在趋化因子的作用下浸润肿瘤组织,分泌细胞因子和生长因子等生物分子,参与肿瘤的血管生成,浸润,转移和预后等过程的称为TAMs,在多数肿瘤组织中TAMs促进肿瘤的生长和发展^[24-26]。外周血单核细胞被招募至肿瘤组织形成TAMs,需要趋化因子的参与,其中包括CC趋化因子(CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8)、VEGF、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)、血管生成素-2,其中MCP-1是最重要的趋化因子之一,多数的肿瘤细胞可以分泌MCP-1^[27,28]。

趋化因子是一种能够结合至靶细胞上特异性G蛋白耦联受体的化学诱导因子,他们与其相应受体或配体结合后具有促进血管生成、炎性细胞浸润及基质蛋白酶生成等,参与机体生理性和病理性的调节。MCP-1主要通过作用于其受体[CC趋化因子受体2(chemokine receptor 2, CCR2)],进而对肿瘤的发生和发展发挥重要作用。CCR2是MCP-1(CCL2)的受体, Fang等^[27]发现,在小鼠和人乳腺癌细胞系CCR2表达上调, MCP-1能显著增强肿瘤细胞的迁移、存活和Smad3信号通路、p42/44MAPK蛋白的磷酸化;在体外研究^[29]中, MCP-1可引起胞质内游离钙水平升高、表达黏附分子、释放溶酶体酶及超氧阴离子等,还能促使其生成组织因子和促炎因子,促进肿瘤的发生、发展、浸润、转移,当MCP-1作用于细胞毒性T淋巴细胞上的CCR2受体时能趋化该细胞浸润肿瘤组织。MCP-1参与肿瘤的生长有多种途径,其促进肿瘤血管的生成是最重要的途径之一,目前认为MCP-1参与肿瘤新生血管的形成有两种途径:直接途径和间接途径,(1)间接途径:MCP-1所特异趋化的TAMs有关,巨噬细胞在肿瘤缺氧缺血区能够分泌多种促血管生长因子如碱性成纤维生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、VEGF、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等,这些血管因子与血管生成抑制因子之间失去平衡从而促进新生血管的形成;(2)直接途径:MCP-1直接作用于内皮细胞上的特异性受体CCR2,通过诱导VEGF的上调,促进新生血管的生成。新生血管的生成是恶性肿瘤浸

润,转移中极为重要的步骤,而VEGF是内皮特异性的血管生成因子,具有经典的信号序列^[30],是公认的促进血管生成的最强的细胞因子之一,他是一个有效的,多功能的细胞因子,特异作用于血管内皮细胞,促进内皮细胞的有丝分裂和趋化作用,还增加血管通透性,使血管内的纤维蛋白原等外渗,活化很多蛋白酶降解周围的基质,促进肿瘤的侵袭转移。本实验通过对30例癌组织和癌旁组织免疫组织化学检测, MCP-1在胃癌组织中的阳性率表达明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$),说明MCP-1的表达与胃癌的发生、发展、浸润、转移有密切的联系,通过对患者临床资料的分析可以看出MCP-1的表达与胃癌的肿瘤分期、肿瘤的大小、浸润程度、淋巴及远处转移有关,而与患者的年龄、性别和肿瘤分化程度等临床病理参数无明显相关;通过对MCP-1和HME在胃癌中的表达进行列联分析,表明MCP-1和HME在胃癌组织表达不存在相关性($r = 0.115, P>0.05$)。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79: 315-328 [PMID: 7525077 DOI: 10.1016/0092-8674(94)90200-3]
- 3 Cornelius LA, Nehring LC, Harding E, Bolanowski M, Welgus HG, Kobayashi DK, Pierce RA, Shapiro SD. Matrix metalloproteinases generate angiostatin: effects on neovascularization. *J Immunol* 1998; 161: 6845-6852 [PMID: 9862716]
- 4 Gorris-Rivas MJ, Arie S, Mori A, Takeda Y, Mizumoto M, Furutani M, Imamura M. Implications of human macrophage metalloelastase and vascular endothelial growth factor gene expression in angiogenesis of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231: 67-73 [PMID: 10636104 DOI: 10.1097/0000658-20001000-00010]
- 5 Yang W, Arie S, Gorris-Rivas MJ, Mori A, Onodera H, Imamura M. Human macrophage metalloelastase gene expression in colorectal carcinoma and its clinicopathologic significance. *Cancer* 2001; 91: 1277-1283 [PMID: 11283927 DOI: 10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1277::AID-CNCR1129>3.3.CO;2-8]
- 6 Shi H, Xu JM, Hu NZ, Wang XL, Mei Q, Song YL. Transfection of mouse macrophage

- metalloelastase gene into murine CT-26 colon cancer cells suppresses orthotopic tumor growth, angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Lett* 2006; 233: 139-150 [PMID: 15885886 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.010]
- 7 Rostène W, Kitabgi P, Parsadaniantz SM. Chemokines: a new class of neuromodulator? *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 895-903 [PMID: 17948033 DOI: 10.1038/nrn2255]
- 8 Callewaere C, Banisadr G, Rostène W, Parsadaniantz SM. Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol* 2007; 38: 355-363 [PMID: 17339398 DOI: 10.1677/JME-06-0035]
- 9 Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 313-326 [PMID: 19441883 DOI: 10.1089/jir.2008.0027]
- 10 Charalambous MP, Lightfoot T, Speirs V, Horgan K, Gooderham NJ. Expression of COX-2, NF-kappaB-p65, NF-kappaB-p50 and IKKalpha in malignant and adjacent normal human colorectal tissue. *Br J Cancer* 2009; 101: 106-115 [PMID: 19513071 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605120]
- 11 Oh SC. Update of adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2012; 12: 3-6 [PMID: 22500257 DOI: 10.5230/jgc.2012.12.1.3]
- 12 Miyamoto N, Yamamoto H, Taniguchi H, Miyamoto C, Oki M, Adachi Y, Imai K, Shinomura Y. Differential expression of angiogenesis-related genes in human gastric cancers with and those without high-frequency microsatellite instability. *Cancer Lett* 2007; 254: 42-53 [PMID: 17374440 DOI: 10.1016/j.canlet.2007.02.004]
- 13 Cheng P, Jiang FH, Zhao LM, Dai Q, Yang WY, Zhu LM, Wang BJ, Xu C, Bao YJ, Zhang YJ. Human macrophage metalloelastase correlates with angiogenesis and prognosis of gastric carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3138-3146 [PMID: 20127415 DOI: 10.1007/s10620-010-1127-3]
- 14 Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol* 2002; 196: 254-265 [PMID: 11857487 DOI: 10.1002/path.1027]
- 15 Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 253: 269-285 [PMID: 14619979 DOI: 10.1023/A:1026028303196]
- 16 Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5287-5297 [PMID: 19738110 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.5556]
- 17 Gorrin Rivas MJ, Arie S, Furutani M, Harada T, Mizumoto M, Nishiyama H, Fujita J, Imamura M. Expression of human macrophage metalloelastase gene in hepatocellular carcinoma: correlation with angiostatin generation and its clinical significance. *Hepatology* 1998; 28: 986-993 [PMID: 9755235 DOI: 10.1002/hep.510280413]
- 18 Kim S, Park HS, Son HJ, Moon WS. [The role of angiostatin, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9 and 12 in the angiogenesis of hepatocellular carcinoma]. *Korean J Hepatol* 2004; 10: 62-72 [PMID: 15096718]
- 19 Hofmann HS, Hansen G, Richter G, Taege C, Simm A, Silber RE, Burdach S. Matrix metalloproteinase-12 expression correlates with local recurrence and metastatic disease in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1086-1092 [PMID: 15709175]
- 20 Hagemann T, Gunawan B, Schulz M, Füzesi L, Binder C. mRNA expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors differs in subtypes of renal cell carcinomas. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1839-1846 [PMID: 11576837 DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00215-5]
- 21 Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, Saarialho-Kere U. Upregulation and differential expression of matrilysin (MMP-7) and metalloelastase (MMP-12) and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-3 in Barrett's oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2001; 85: 383-392 [PMID: 11487270 DOI: 10.1054/bjoc.2001.1929]
- 22 Valdivia A, Peralta R, Matute-González M, García Cebada JM, Casasola I, Jiménez-Medrano C, Aguado-Pérez R, Villegas V, González-Bonilla C, Manuel-Apolinar L, Ibáñez M, Salcedo M. Co-expression of metalloproteinases 11 and 12 in cervical scrapes cells from cervical precursor lesions. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4: 674-682 [PMID: 22076168]
- 23 Baier PK, Eggstein S, Wolff-Vorbeck G, Baumgartner U, Hopt UT. Chemokines in human colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 3581-3584 [PMID: 16101183]
- 24 Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, Appella E, Kuratsu J, Leonard EJ. Purification and amino acid analysis of two human glioma-derived monocyte chemoattractants. *J Exp Med* 1989; 169: 1449-1459 [PMID: 2926329 DOI: 10.1084/jem.169.4.1449]
- 25 杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 苗雄鹰, 刘栋才. 胰腺癌组织化学趋化因子表达与肿瘤相关巨噬细胞计数的相关性. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2349-2352
- 26 Wu H, Xu JB, He YL, Peng JJ, Zhang XH, Chen CQ, Li W, Cai SR. Tumor-associated macrophages promote angiogenesis and lymphangiogenesis of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 462-468 [PMID: 22488237 DOI: 10.1002/jso.23110]
- 27 Fang WB, Joka I, Zou A, Lambert D, Dendukuri P, Cheng N. CCL2/CCR2 chemokine signaling coordinates survival and motility of breast cancer cells through Smad3 protein- and p42/44 mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent mechanisms. *J Biol Chem* 2012; 287: 36593-36608 [PMID: 22927430 DOI: 10.1074/jbc.M112.365999]
- 28 Berencsi K, Rani P, Zhang T, Gross L, Mastrangelo M, Meropol NJ, Herlyn D, Somasundaram R. In vitro migration of cytotoxic T lymphocyte derived from a colon carcinoma patient is dependent on

- CCL2 and CCR2. *J Transl Med* 2011; 9: 33 [PMID: 21450101 DOI: 10.1186/1479-5876-9-33]
- 29 成建初, 王群伟. 原发性肝癌趋化因子的表达及其相关性研究. *医学临床研究* 2005; 22: 1545-1548
- 30 Backer MV, Backer JM. Imaging key biomarkers of tumor angiogenesis. *Theranostics* 2012; 2: 502-515 [PMID: 22737188 DOI: 10.7150/thno.3623]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的507位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。