

弥漫型胃癌治疗的挑战和思考

陈刚, 焦作义

■背景资料

弥漫型胃癌近年来在我国发病率呈上升趋势, 已有研究表明其细胞分化程度低、恶性程度高、病灶呈弥漫性分布、易发生浆膜及远处脏器转移, 较其他类型胃癌相比预后极差。多发于中青年群体, 对公共健康水平影响恶劣, 目前国内外对其流行病学、发病机制、生物学行为变化、治疗方案、预后等多方面均有较多研究, 但其治疗效果及预后较前并没有明显的改善。

陈刚, 焦作义, 兰州大学第二医院普外一科(肝胆外科) 甘肃省消化肿瘤重点实验室 甘肃省兰州市 730030

焦作义, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤及肝胆胰系统疾病的基础与临床研究。

基金项目: 兰州大学中央高校基本科研业务费专项基金资助项目, No. Lzujbky-2013-m04.

作者贡献分布: 焦作义进行课题设计、理论指导、资料分析、论文修改等; 陈刚进行资料收集和论文撰写、投稿等。

通讯作者: 焦作义, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院普外一科(肝胆外科), 甘肃省消化肿瘤重点实验室。
jiaozuoyi@163.com
电话: 0931-8943707

收稿日期: 2016-03-07
修回日期: 2016-03-31
接受日期: 2016-04-06
在线出版日期: 2016-06-18

Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer

Gang Chen, Zuo-Yi Jiao

Gang Chen, Zuo-Yi Jiao, the First Department of General Surgery (Department of Hepatobiliary Surgery), the 2nd Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Supported by: the Fundamental Research Funds for the Central Universities, No. Lzujbky-2013-m04.

Correspondence to: Zuo-Yi Jiao, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery (Department of Hepatobiliary Surgery), the 2nd Hospital of Lanzhou University; Key Laboratory of Digestive System Tumors, 80 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. jiaozuoyi@163.com

■同行评议者

刘江文, 主任医师, 石河子市人民医院暨石河子大学医学院第三附属医院普外科; 沈志勇, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院普通外科

Received: 2016-03-07

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-06

Published online: 2016-06-18

Abstract

Diffuse gastric cancer, which has a high degree of malignancy and is metastasis-prone, is a pathological type of Lauren classification. The incidence of diffuse gastric cancer shows an increasing trend in China, and it greatly threatens the human health. There have been many studies on diffuse gastric cancer, and its treatment and prognosis have been improved to some extent. In this paper, we systematically describe diffuse gastric cancer with regard to its epidemiology, diagnosis, biological behavior, and factors affecting the treatment and prognosis, and discuss problems and disputes in current diagnosis and treatment, with an aim to provide convenience for the further research and help for clinical work.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Diffuse gastric cancer; Lauren type; Treatment

Chen G, Jiao ZY. Challenge and thought on treatment of diffuse gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2608-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i17.2608>

摘要

弥漫型胃癌是胃癌Lauren病理分型的一种, 其恶性程度高, 易发生转移, 在我国发病率

呈逐年上升趋势, 成为严重威胁人类健康的重要疾病类型。目前, 该病治疗仍然非常困难, 很难获得满意疗效, 因此近年来国内外对弥漫型胃癌研究较多, 其治疗效果及预后等均有所改善。本文在阅读大量相关中外文献基础上从流行病学、诊断治疗、生物学行为的变化、影响疗效及预后的因素等多个方面对弥漫型胃癌进行系统阐述, 在此基础上对目前该病诊断治疗过程中存在的问题及争议进行讨论, 以方便对其开展进一步研究, 并对相关临床工作提供帮助。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 弥漫型胃癌; Lauren分型; 治疗

核心提示: 弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种, 其发病年龄低, 细胞分化程度低, 呈弥漫性生长, 多为低分化癌、印戒细胞癌、未分化癌。发病率上升且治疗效果差。目前放疗、免疫治疗等均是研究热点。本文对此做综述, 并分析、讨论。

陈刚, 焦作义. 弥漫型胃癌治疗的挑战和思考. 世界华人消化杂志 2016; 24(17): 2608-2616 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2608.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2608>

0 引言

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种病理类型。近年来在我国发病率呈上升趋势, 其细胞分化程度低、恶性程度高、病灶呈弥漫性分布、易发生浆膜及远处脏器转移, 明确诊断时多处于晚期, 较其他类型胃癌相比预后极差。该病多发于中青年群体, 对公共健康水平影响恶劣, 目前国内外对其流行病学、发病机制、生物学行为变化、治疗方案、预后等多方面均有较多研究, 但其治疗效果及预后较前并没有明显的改善。鉴于此, 本文对既往国内外研究及文献报道进行综述, 并结合临床经验陈述自己的观点, 分析弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 以期对未来的研究提供帮助。

1 概述及流行病学

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一种。1965年Lauren根据胃癌的组织结构并结合其生物学行为, 将其分为肠型、弥漫型、混合型及未分类

型, 被称为Lauren分型^[1]。弥漫型胃癌起源于胃固有黏膜, 细胞分化程度低, 呈弥漫性生长, 对应的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分型为低分化癌、印戒细胞癌、未分化癌。发病率呈上升趋势^[2-4]。

Humar等^[4]研究表明癌细胞位置上靠近胃单元的增殖区, 表明增殖区是弥漫型胃癌的发生部位, 而该部位恰是胃干细胞定居部位, 提示弥漫型胃癌可能是一种干细胞疾病。与其他Lauren分型胃癌相比, 瘤体在胃内位置分布、浸润深度、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染率等方面差异无统计学意义, 在平均发病年龄、淋巴结转移数上差异显著, 弥漫型胃癌的平均年龄小于肠型胃癌, 平均年龄为58.72岁±11.48岁, 无转移淋巴结数的弥漫型胃癌少于肠型胃癌^[5]。弥漫型胃癌多见于中青年女性^[6,7], 国内各民族间发病率无明显差异, 其侵袭度高, 预后较差, 易发生浆膜侵犯如腹膜转移, 早期出现淋巴结转移和远处脏器转移^[8,9], 但脉管侵犯少见, T3-4期患者明显多于T1-2期患者^[10]约占61.6%^[11]。结合国内外相关研究分析可得, 弥漫型胃癌约占国内胃癌患者的50%, 与日本比例相近^[12]。学术界认为弥漫型胃癌受遗传因素影响大, 而环境因素影响较小。弥漫型胃癌患者尚未发现已知的癌前病变, E-钙黏蛋白基因的变异^[13]和表观遗传的基因沉默可能是导致弥漫型胃癌发生的关键原因^[14], 也有人认为其女性多发的特点与女性激素相关^[15]。部分弥漫型胃癌患者表现出家族聚集性和遗传性, 称之为遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC), 该类患者常伴有乳腺癌、前列腺癌。Koea等^[16]研究显示, 美国19%青年型胃癌患者具有家族遗传史, 研究^[17]显示青年型胃癌患者中78.6%为弥漫型胃癌。典型的HDGC大体标本外观多呈“革囊胃”, 这些患者应该定期进行内镜筛查。

2 弥漫型胃癌的诊断及治疗

2.1 诊断 与其他类型胃癌相同, 胃镜检查并活检是术前明确诊断的主要依据。胃镜活检对胃癌Lauren分型的术前诊断有重要的临床价值。有研究^[18,19]表明胃镜病理标本弥漫型胃癌为74%-75%, 胃镜活检对胃癌Lauren分型术前诊断的符合率为79.38%, 基本与术后病理标本保

■ 研发前沿

近年来兴起生物治疗如免疫治疗是研究的热点。手术过程中应明确病灶边界及潜行浸润边界, 否则易造成肿瘤残留而不能保证手术效果。对于弥漫型胃癌, 药物治疗是至关重要的。如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 需要对瘤细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究。免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视。

■ 相关报道

Li等指出, 在影响弥漫型胃癌预后的众多因素中, 淋巴结转移和处于晚期起重要作用; Grigore等的研究表明弥漫型胃癌VEGF基因高表达使得5-Fu类化疗药物的敏感性更好。刘伟等说明虽然弥漫型胃癌的分化较低, 预后较差, 其癌细胞的增殖并不比肠型胃癌活跃, 而低分化腺癌肿瘤细胞增殖最活跃。

持一致。

2.2 常用治疗 胃癌的治疗已从单一模式进入到多学科规范化、个体化的治疗模式。目前, 手术仍是治疗胃癌最有效、治愈率最高的主要手段。但据报道^[20,21]根治性手术后仍有60%左右的局部复发率, 因此化疗是胃癌极其重要的治疗手段, 围手术期化疗、放疗、化放疗也是肿瘤全面治疗方案的重要组成部分。

Lauren分型对胃癌治疗等起着至关重要的作用。胃癌手术切除的合理范围取决于肿瘤大小、位置、浸润深度、淋巴结转移数目及其Lauren分型。术前明确Lauren分型对手术方案的选择有重要影响。弥漫型胃癌的浸润可超过肉眼癌灶边界数厘米, 所以弥漫型胃癌所需切除的范围相对较大, 切缘距癌灶边缘约8-10 cm^[20]。

吻合术式的选择取决于肿瘤部位、大小、浸润范围等因素, Vauhkonen等^[22]报道提示Lauren分型与肿瘤部位有关, 肠型胃癌常见于胃窦部, 弥漫型胃癌常见于全胃, 提示Lauren分型可能用于指导吻合术式的选择。但目前少有报道关于Lauren分型与肿瘤部位及Lauren分型与吻合术式的关系, 且有研究^[23]提示Lauren分型与肿瘤部位、肿瘤体积、肿瘤长径、浸润范围等因素均无显著性相关。

5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)是一线化疗方案中的经典和基础药物。随着一些新药的不断研发及广泛应用于临床, 如紫杉醇类及伊立替康、铂类、赫赛汀等化疗药物、分子靶向药物的应用及肿瘤放射治疗学的快速发展, 使胃癌缓解率得到了明显的提高, 生存质量得到改善。弥漫型胃癌对FOLFOX化疗方案的敏感性有很多研究^[24-26]。Liu等^[25]和Macdonald等^[27]研究表明肠型胃癌中Bax表达率明显高于弥漫型胃癌及低分化胃癌。Bax基因高表达胃癌可能对含奥沙利铂方案更敏感。以奥沙利铂、5-Fu为基础的FOLFOX化疗方案可能对高表达Bax基因的肠型胃癌具有更好的疗效。Oblak等^[28]研究结果认为肠型胃癌与弥漫型胃癌的5年生存率和总生存率均无明显差别, 造成这种差异的原因尚无合理解释。Ema等^[29]研究表明弥漫型胃癌患者的5年无复发生存率为78.3%, Takiuchi等^[30]研究结果表明总完全缓解率为46.7%。近年多项研究^[31-33]表明不同Lauren分型对于不同的化疗药物疗效

差异较大, 同种药物对不同的分型疗效亦有差异。

免疫酶标Ki67和CDX2在不同Lauren分型中的表达差异为不同类型胃癌的个体化治疗提供了依据^[31], 更进一步说明Lauren分型的重要性, 可指导治疗决策并预测疗效。VEGF阳性对化疗的疗效有明显的影响, Grigore等^[32]研究表明弥漫型胃癌可能由于其表达更多的VEGF基因, 从而使得5-Fu类化疗药物的敏感性更好。

伊立替康对不同Lauren分型胃癌亦有不同的效果。Narahara等^[33]结果表明对于弥漫型胃癌伊立替康联合S-1更有效, 而对于肠型胃癌患者来说比单用进口替吉奥更有效。弥漫型和混合型胃癌患者行根治术后接受“替吉奥+铂类”为术后辅助化疗方案有更多生存获益。

紫杉醇类药物对不同Lauren分型的胃癌呈现不同疗效。Yamaguchi等^[34]研究结果表明弥漫型胃癌无完全缓解患者, 客观缓解率为36%。Emi等^[35]研究结果显示弥漫型胃癌患者的客观缓解率22.5%。上述结果表明以紫杉醇为基础的一线化疗方案似乎在弥漫型胃癌中疗效更好。

ToGA研究32显示曲妥珠单抗联合化学治疗将晚期胃癌患者的中位总生存期延长至1年以上, 建立了HER-2阳性晚期胃癌的标准治疗。该研究还表明曲妥珠单抗联合化学治疗仅对肠型胃癌患者获益, 提示弥漫型胃癌HER-2过表达者无法从卡培他滨、顺铂方案联合曲妥珠单抗治疗获益。

采用腹腔热灌注化疗治疗弥漫型胃癌术后患者有较好的临床效果, 分析其原因: (1)高浓度抗癌药物直接作用于癌细胞, 同时腹膜的屏障作用延长了药物作用时间; (2)腹腔内的化疗药物主要经门静脉循环进入肝脏、腹膜后淋巴结, 预防局部转移^[36]; (3)癌细胞对热耐受性低, 43℃就可以致癌细胞凝固坏死^[37]; (4)高温可提高药物对癌细胞渗透性, 增强对癌细胞的杀伤力^[38]; (5)循环冲洗使腹腔内癌细胞随机机械循环液被冲刷脱落随引流液排出^[39]。

弥漫型胃癌的发病与遗传因素有关, 且无明确的癌前病变, 故一般预防措施对预防弥漫型胃癌似乎无明确意义。但有研究表明炎症形成的早期根除*H. pylori*可能是防止弥漫型胃癌

形成的有效措施之一^[40].

3 影响弥漫型胃癌疗效及预后的因素

3.1 影响疗效的因素 弥漫型胃癌患者的5年总生存率为41.8%^[41]. 有报道^[42]通过多因素COX回归分析法表明, 年龄、CA199是否正常、肿瘤大小及部位、分化程度、分期、浸润深度、淋巴结转移数、手术性质、手术切除范围及Lauren分型是胃癌复发和预后的独立预测因子. 一般来说, 弥漫型胃癌患者主要为印戒细胞癌、低分化腺癌和黏液腺癌^[43], 恶性程度很高, 即使早期治疗, 患者预后明显比肠型胃癌差, 与其浸润深度和淋巴结转移密切相关. 淋巴结转移和多处于晚期是弥漫型胃癌患者预后较差的原因, 这均已被大家所认可^[44].

3.2 预后的判断 有研究^[11]将两个因子结合起来并提出L-H状态的概念. 弥漫型胃癌中III+IV期、瘤体>4 cm、位于近端者所占比例明显较高, 因此预后较肠型胃癌差. L-H状态可以补充TNM分期的不足, 比Lauren分型预测预后较好. HER-2阳性的弥漫型胃癌患者生存期最短. 大多文献报道倾向于认为HER-2阳性是不好的预后因素. Kim等^[45]报道肠型胃癌中微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)高表达的患者预后较好. Kroepil等^[46]发现上皮细胞黏附分子在弥漫型胃癌中呈高表达, 提示预后欠佳.

4 生物学行为的变化

弥漫型胃癌癌细胞常呈小圆形, 单细胞索状、不完整腺状或网状结构, 散在于胃壁内, 无或只有少量腺体形成^[47-49]有时可见少量间质黏液, 有时可伴有明显间质纤维结缔组织增生.

E-cadherin由CDH1基因编码, 介导同种细胞间的相互连接. 其功能丧失和细胞间黏附功能破坏可能会导致细胞逃避生长控制, 从而使弥漫型胃癌患者发生淋巴结及远处转移. E-cadherin在胃癌中的异常表达率高达42.03%, 其异常表达率在弥漫型胃癌组显著高于肠型胃癌组, 在家族性弥漫型胃癌患者当中发生率更高^[50], 与性别、年龄、Borrmann分型、WHO组织学分型、浸润深度及淋巴结转移均不相关, 且E-cadherin的异常表达与胃

癌的Lauren分型相关, 分化低、侵袭转移能力强的弥漫型胃癌中的E-cadherin异常高表达. 检测CDH1基因及钙黏连蛋白的表达情况可能有助于家族遗传性弥漫型胃癌的早期诊断, 有报道^[51]建议对此类人群实施预防性胃切除术.

HER-2表达的蛋白具有酪氨酸激酶活性, 是表皮生长因子受体家族成员. HER-2蛋白在细胞生长、分化、增殖以及在肿瘤细胞侵袭转移的过程中具有重要的作用. HER-2的扩增在胃癌中有选择性^[52], 管状腺癌HER-2阳性率显著性高于其他类型, 中、高分化胃癌HER-2阳性率明显高于低分化胃癌. 对应于Lauren分型, 肠型胃癌HER-2阳性率高于混合型和弥漫型. HER-2过表达与浸润深度、淋巴结转移及预后均无关.

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、P53、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肠型与弥漫型中的阳性率没有统计学意义, 说明肠型与弥漫型癌细胞在增殖和基因突变方面没有明显区别. 高分化腺癌CA199水平较印戒细胞癌明显升高, 相对应于Lauren分型肠型胃癌血清CA199水平明显高于弥漫型胃癌.

CDX2表达与胃癌分化程度呈正相关^[53], 反应在Lauren分型中表现为肠型胃癌中的阳性率明显高于弥漫型胃癌和混合型胃癌^[54,55], 而与淋巴结转移和TNM分期呈负相关, 可作为肠型胃癌的标志物之一.

Ki67基因位于10号染色体, 编码产物分布于细胞核, 其表达活性可反映肿瘤增殖情况. 易伟等^[56]的研究发现, Ki67的阳性表达率与胃癌的组织类型无关, 而刘伟等^[57]则认为肠型胃癌的阳性表达率要高于弥漫型胃癌, 高、中分化胃癌高于低、未分化胃癌. 说明虽然弥漫型胃癌的分化较低, 预后较差, 其癌细胞的增殖并不比肠型胃癌活跃, 而低分化腺癌肿瘤细胞增殖最活跃.

MSI在不同病理类型中阳性率有明显差别. Sarbia等^[58]的研究发现微卫星不稳定在肠型胃癌中阳性率为13%-16%, 而在弥漫型胃癌中仅0-6%, 伴MSI的胃癌预后较好. FSP-1/S100A4在胃癌中的阳性表达率显著高于正常胃黏膜、肠上皮化生和异型增生, 且胃癌FSP-1/

■ 创新盘点

本文对既往国内外研究及文献报道进行综述, 并结合临床实践经验陈述自己的观点, 分析弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 提出如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 目前术前、术后病理Lauren分型的符合率仍需进一步提高. 因此需要对癌细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究. 另外, 免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视.

应用要点

本文从流行病学、诊断治疗、生物学行为的变化、影响疗效及预后的因素等多个方面进行系统阐述, 并对目前诊断治疗过程中存在的问题及争议进行讨论, 为进一步研究提供理论基础, 并对相关临床工作中手术方案及药物治疗方案的选择提供帮助。

S100A4的阳性表达与胃癌的Lauren分型、浸润深度相关, 与性别、年龄、Borrmann分型、WHO组织学分型及淋巴结转移均无显著相关性^[59]。Hara等^[60]发现, 在弥漫型胃癌中*K-sam*基因扩增与肿瘤的进展和转移有一定关联。

Weaver等^[61]做了一个关于ZIP4的Meta分析, 发现ZIP4在胃癌中的表达存在明显降低, 徐志远等^[62]的研究结果显示, 弥漫型胃癌发生率高, 因此推测ZIP4表达下降可能影响患者生存率。CD44v6在肠型胃癌中的表达率显著高于弥漫型胃癌, 与国外研究结果相一致^[63,64], 其表达与胃癌浸润深度、TNM分期和淋巴结转移均有关。在淋巴结转移灶中均可检出CD44v6呈高表达。提示CD44v6高表达可能与胃黏膜上皮细胞的恶性转化及胃癌转移相关^[65,66]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9在肠型胃癌中的阳性表达率显著高于弥漫型胃癌^[67]。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在肠型胃癌组织中新生血管表达明显高于弥漫型胃癌, 在有血管侵犯的胃癌组织中新生血管表达高于无血管侵犯者, 而与浸润深度、淋巴结转移和淋巴管侵犯均无关。PSMA可能是一种比较特异的新生血管标志物, 将成为一种胃癌治疗的新靶点。

转录抑制因子Snail在弥漫型胃癌细胞系中高表达^[68]。PTEN蛋白在弥漫型胃癌组织中低表达, 其表达下调与肿瘤浸润深度、TNM分期和脉管浸润有关。p-AKT蛋白表达与Lauren分型无关, 但与淋巴结转移有关^[69]。

另有研究表明Lauren分型中肠型胃癌的平均血红蛋白水平低于弥漫型和混合型胃癌, 但无统计学差异^[70]。

5 讨论

Lauren分型是以组织形态结构和细胞生物学特性为基础的, 不同Lauren分型的胃癌其形态结构和生物学行为、流行病学、分子机制等均不相同。根据Lauren分型标准将胃癌分为肠型、弥漫型和混合型胃癌。Lauren分型标准简便明了, 可重复性高, 更能反映胃癌患者的性别比例及年龄分布。免疫酶标Ki67和CDX2的表达差异为个体化治疗提供依据, 血清CA199水平差异对胃癌的早期诊断有重要意义。胃镜

活检对胃癌Lauren分型的术前、术后诊断符合率可达80%, 对手术治疗有重要的临床价值。因此Lauren分型在胃癌病理诊断中占有重要地位。

弥漫型胃癌是胃癌Lauren分型的一个主要类型, 有报道弥漫型胃癌占胃癌总数的近一半, 多发于青年女性, 细胞分化程度差, 呈弥漫性生长, 易发生腹膜转移和淋巴结转移, 预后差。其发病受遗传性因素影响大, 受环境因素影响较小, 呈现出一定的家族聚集性, 是青年胃癌的主要类型。结合弥漫型胃癌上述特点, 目前胃癌相关治疗方案疗效欠佳, 因其多见于青年人群, 因此对家庭、社会影响较大, 加重了社会负担。因此在胃癌相关研究中应加强这一方面的研究。

弥漫型胃癌的治疗方案同其他胃癌治疗相类似, 均包括手术治疗和放疗、化疗等方面, 近年来又兴起生物治疗如免疫治疗。因弥漫型胃癌多呈弥漫型生长, 且易发生腹膜和淋巴结转移, 故手术方式多以根治性全胃切除为主, 淋巴结清扫对获得手术的根治性效果是非常重要的。当有其他脏器转移且无明显手术禁忌时可考虑行联合脏器切除术, 但术前应充分评估转移病灶情况及患者对手术的耐受能力, 切忌开展不能提高患者生活质量、延长存活时间的手术。手术过程中应明确病灶边界及潜行浸润边界, 当病灶面积较大时切不可强求胃部分切除, 切缘距瘤体边缘应>10 cm, 否则易造成肿瘤残留而不能保证手术效果。

对于弥漫型胃癌, 手术后化疗是至关重要的。不同类型胃癌对不同药物反应不同。免疫酶标Ki67和CDX2的表达差异为不同类型胃癌的个体化治疗提供了依据。5-Fu是一线化疗方案中的基础药物, 伊立替康联合S-1对于弥漫型胃癌效果更可靠。卡培他滨、顺铂方案联合曲妥珠单抗对弥漫型胃癌无明显优势。近年来新出现的胃癌免疫治疗对胃癌的预后产生了较大的影响, 其主要是通过增强免疫系统杀灭肿瘤的能力来治疗肿瘤, 即通过刺激肿瘤特异性免疫应答, 阻断免疫抑制信号通路, 进而增强抗肿瘤免疫来治疗肿瘤, 目前常用的细胞有树突状细胞(dendritic cells, DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)、自然杀伤细胞(nature

killer, NK)等. 该治疗操作简便、无需住院是其优势, 但治疗技术要求高、费用高, 还没有得到普遍应用.

如前所述, 术前Lauren分型对胃癌的手术治疗及化疗均有极为重要的指导意义. 因此在胃癌术前准备过程中应明确其Lauren分型. 胃癌常用诊断手段包括胃镜并活检、影像学检查、分子水平检查等, 目前结合相关资料在术前确定Lauren分型是完全可行的. 在明确分型基础上采取最有效的手术、化疗方案, 将最大程度上提高疗效, 改善预后, 延长存活时间, 提高生活质量.

尽管国内外对弥漫型胃癌有很多研究, 但由于弥漫型胃癌分化程度差、易于转移等自身特点导致了目前其治疗效果仍不满意, 在很多方面需要进一步加强研究. 肿瘤分期对治疗效果影响巨大, 而弥漫型胃癌诊断时多处于晚期, 故如何进一步提高胃癌的早期诊断率是未来研究的一项重要任务; 目前术前、术后病理Lauren分型的符合率仍需进一步提高. 弥漫型胃癌分子水平的研究对指导治疗尤其是化疗药物的选择有重要意义, 因此需要对瘤细胞的表达产物开展更深入、更广泛的研究. 另外, 免疫治疗是胃癌治疗的新手段, 仍有很多方面需要补充、完善, 对其研究、应用应有足够的重视.

6 参考文献

- Nardone G. Molecular basis of gastric carcinogenesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 17 Supple s2: 75-81 [DOI: 10.1046/j.1365-2036.17.s2.10.x]
- Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 765-770 [PMID: 15214826]
- Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- Humar B, Fukuzawa R, Blair V, Dunbier A, More H, Charlton A, Yang HK, Kim WH, Reeve AE, Martin I, Guilford P. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 2480-2489 [PMID: 17363565 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3021]
- 陈凇, 张勇, 卫勃, 赵向阳, 李涛. 2335例胃癌外科治疗的临床分析. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 421-424
- Pattison S, Mann GB, Crosthwaite G, Lade S, Mitchell C, Leong T, Busuttill RA, Boussioutas A. Predictors of outcome after surgery for gastric cancer in a Western cohort. *ANZ J Surg* 2016; 86: 469-474 [PMID: 25388659 DOI: 10.1111/ans.12915]
- Guo P, Li Y, Zhu Z, Sun Z, Lu C, Wang Z, Xu H. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2,379 patients. *Tumour Biol* 2013; 34: 1027-1035 [PMID: 23319074 DOI: 10.1007/s13277-012-0642-6]
- Hass HG, Smith U, Jäger C, Schäffer M, Wellhäuber U, Hehr T, Markmann HU, Nehls O, Denzlinger C. Signet ring cell carcinoma of the stomach is significantly associated with poor prognosis and diffuse gastric cancer (Lauren's): single-center experience of 160 cases. *Onkologie* 2011; 34: 682-686 [PMID: 22156447 DOI: 10.1159/000334545]
- Nam MJ, Oh SJ, Oh CA, Kim DH, Bae YS, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. Frequency and predictive factors of lymph node metastasis in mucosal cancer. *J Gastric Cancer* 2010; 10: 162-167 [PMID: 22076181 DOI: 10.5230/jgc.2010.10.4.162]
- Stiekema J, Cats A, Kuipers A, van Coevorden F, Boot H, Jansen EP, Verheij M, Balague Ponz O, Hauptmann M, van Sandick JW. Surgical treatment results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 686-693 [PMID: 23498364 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.026]
- Qiu M, Zhou Y, Zhang X, Wang Z, Wang F, Shao J, Lu J, Jin Y, Wei X, Zhang D, Wang F, Li Y, Yang D, Xu R. Lauren classification combined with HER2 status is a better prognostic factor in Chinese gastric cancer patients. *BMC Cancer* 2014; 14: 823 [PMID: 25380654 DOI: 10.1186/1471-2407-14-823]
- 隋洛骅, 张良明. Lauren分型肠型和弥漫型胃癌的临床特点及预后的分析. *临床和实验医学杂志* 2013; 12: 1841-1843
- Yu J, Ebert MP, Miehle S, Rost H, Lendeckel U, Leodolter A, Stolte M, Bayerdörffer E, Malfertheiner P. alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000; 46: 639-644 [PMID: 10764706]
- Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 239-248 [PMID: 19271114 DOI: 10.1007/s00535-009-0014-1]
- Chung HW, Noh SH, Lim JB. Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 256-263 [PMID: 20066747 DOI: 10.3748/wjg.v16.i2.256]
- Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 346-351 [PMID: 10864341 DOI: 10.1007/s10434-000-0346-9]
- 燕速, 李斌, 马旭祥, 马颖才, 熊元治, 郭新建, 马玉滨, 于鹏杰, 吴俊麒, 谢大伟, 赵君慧, 吴慧贤. 河湟

同行评价

本文从弥漫性胃癌的流行病学、诊断及治疗、影响疗效及预后的因素、生物学行为的变化等数个方面进行了综述, 分析了弥漫型胃癌治疗的现状及面临的挑战, 并作了较为全面、详尽的分析和阐述. 该文对弥漫性胃癌的基础研究及临床治疗均有一定的指导意义, 有较好的学术价值.

- 谷地青年型胃癌临床病理特征分析. 肿瘤防治研究 2015; 42: 502-505
- 18 Jónasson L, Hallgrímsson J, Olafsdóttir G. Gastric carcinoma: correlation of diagnosis based on biopsies and resection specimens with reference to the Laurén classification. *APMIS* 1994; 102: 711-715 [PMID: 7946275 DOI: 10.1111/j.1699-0463.1994.tb05224.x]
- 19 Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J, Dienes HP, Hölscher AH. Differences between biopsy- or specimen-related Laurén and World Health Organization classification in gastric cancer. *World J Surg* 2002; 26: 137-140 [PMID: 11865338 DOI: 10.1007/s00268-001-0195-0]
- 20 Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88: 921-932 [PMID: 10679663]
- 21 Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90: 153-165 [PMID: 15895448]
- 22 Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 651-674 [PMID: 16997151]
- 23 Yoon SN, Roh SA, Cho DH, Kim MB, Hyun YL, Ro S, Kim BS, Kim SY, Kim YS, Kim JC. In vitro chemosensitivity of gastric adenocarcinomas to histone deacetylase inhibitors, compared to established drugs. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 657-662 [PMID: 20698245]
- 24 Jeong SH, Han JH, Kim JH, Ahn MS, Hwang YH, Lee HW, Kang SY, Park JS, Choi JH, Lee KJ, Sheen SS, Lim HY. Bax predicts outcome in gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin palliative chemotherapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 131-138 [PMID: 20503071]
- 25 Liu HF, Liu WW, Fang DC, Men RP. Expression and significance of proapoptotic gene Bax in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 15-17 [PMID: 11819375]
- 26 Gryko M, Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Kamocki Z, Zaręba K, Kemona A, Kędra B. Immunohistochemical assessment of apoptosis-associated proteins: p53, Bcl-xL, Bax and Bak in gastric cancer cells in correlation with clinical and pathomorphological factors. *Adv Med Sci* 2012; 57: 77-83 [PMID: 22440942 DOI: 10.2478/v10039-012-0012-z]
- 27 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730 [PMID: 11547741 DOI: 10.1056/NEJMoa010187]
- 28 Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Postoperative radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma: long term results. *Radiol Oncol* 2009; 43: 274-281 [DOI: 10.2478/v10019-009-0035-7]
- 29 Ema A, Yamashita K, Sakuramoto S, Wang G, Mieno H, Nemoto M, Shibata T, Katada N, Kikuchi S, Watanabe M. Lymph node ratio is a critical prognostic predictor in gastric cancer treated with S-1 chemotherapy. *Gastric Cancer* 2014; 17: 67-75 [PMID: 23801337 DOI: 10.1007/s10120-013-0253-y]
- 30 Takiuchi H, Hirata I, Kawabe S, Egashira Y, Katsu K. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor can predict response to 5-fluorouracil and cisplatin in patients with gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2000; 7: 841-846 [PMID: 10854555]
- 31 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.04.012]
- 32 Grigore D, Simionescu CE, Stepan A, Mărgăritescu C, Bălăşoiu M, Georgescu CC, Cernea D, Dumitrescu D. Assessment of CD105, α-SMA and VEGF expression in gastric carcinomas. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54: 701-707 [PMID: 24322015 DOI: 10.2307/492193]
- 33 Narahara H, Iishi H, Imamura H, Tsuburaya A, Chin K, Imamoto H, Esaki T, Furukawa H, Hamada C, Sakata Y. Randomized phase III study comparing the efficacy and safety of irinotecan plus S-1 with S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (study GC0301/TOP-002). *Gastric Cancer* 2011; 14: 72-80 [PMID: 21340666 DOI: 10.1007/s10120-011-0009-5]
- 34 Yamaguchi K, Tada M, Horikoshi N, Otani T, Takiuchi H, Saitoh S, Kanamaru R, Kasai Y, Koizumi W, Sakata Y, Taguchi T. Phase II study of paclitaxel with 3-h infusion in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5: 90-95 [PMID: 12111584 DOI: 10.1007/s101200200015]
- 35 Emi Y, Yamamoto M, Takahashi I, Orita H, Kakeji Y, Kohnoe S, Maehara Y. Phase II study of weekly paclitaxel by one-hour infusion for advanced gastric cancer. *Surg Today* 2008; 38: 1013-1020 [PMID: 18958560 DOI: 10.1007/s00595-008-3769-8]
- 36 Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 83-97 [PMID: 2669141]
- 37 魏志刚, 卿三华. 腹腔热灌注化疗治疗胃肠癌. 世界华人消化杂志 2006; 14: 134-137
- 38 Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260 [PMID: 6766084]

- 39 胡增强, 杜昱雷, 赵琪, 窦静, 王新胜. 持续恒温循环热灌注化疗治疗腹腔恶性积液的临床研究. 白求恩军医学院学报 2007; 7: 366-367
- 40 Yoshida T, Kato J, Maekita T, Yamashita S, Enomoto S, Ando T, Niwa T, Deguchi H, Ueda K, Inoue I, Iguchi M, Tamai H, Ushijima T, Ichinose M. Altered mucosal DNA methylation in parallel with highly active *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Gastric Cancer* 2013; 16: 488-497 [PMID: 23292007 DOI: 10.1007/s10120-012-0230-x]
- 41 白鸽, 初建虎, 郑超, 马乐, 包永兴. 胃癌Lauren分型临床特点及预后分析. 新医学 2015; 46: 682-684
- 42 Jeon CH, Kim IH, Chae HD. Prognostic value of genetic detection using CEA and MAGE in peritoneal washes with gastric carcinoma after curative resection: result of a 3-year follow-up. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e83 [PMID: 25192488 DOI: 10.1097/MD.0000000000000083]
- 43 国家“863”重大项目“胃癌分子分型与个体化诊疗”课题组. 胃癌病理分型和诊断标准的建议. 中华病理学杂志 2010; 39: 266-269
- 44 Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG, Noh SH. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197-204 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]
- 45 Kim H, An JY, Noh SH, Shin SK, Lee YC, Kim H. High microsatellite instability predicts good prognosis in intestinal-type gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 585-592 [PMID: 21332554 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06487.x]
- 46 Kroepil F, Dulian A, Vallböhmer D, Gedder H, Krieg A, Vay C, Topp SA, am Esch JS, Baldus SE, Gires O, Knoefel WT, Stoecklein NH. High EpCAM expression is linked to proliferation and lauren classification in gastric cancer. *BMC Res Notes* 2013; 6: 253 [PMID: 23830302 DOI: 10.1186/1756-0500-6-253]
- 47 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49 [PMID: 14320675]
- 48 FT Bosman, F Carneiro, RH Hruban, ND Theise. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, 2010
- 49 何裕隆. 胃癌病理分型研究进展. 中国实用外科杂志 2005; 25: 438-440
- 50 Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, Machado JC, Pinto E, Seruca R, Halling K, MacLeod P, Powell SM, Jackson CE, Ponder BA, Caldas C. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-4089 [PMID: 9751616]
- 51 Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Ragunath K, Van Krieken JH, Derryhouse S, Caldas C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47: 436-444 [PMID: 20591882 DOI: 10.1136/jmg.2009.074237]
- 52 江慧, 宋纯, 张桂荣. HER2阳性胃癌临床病理特征分析. 中国肿瘤 2014; 23: 421-425
- 53 储婧, 秦蓉, 王娜娜, 王弦, 陈满丽, 张晖, 年建泽. 胃癌及癌旁组织中CDX2和claudin-3的表达及其意义. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 1280-1285
- 54 Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, Kenji Yagi O, Saitoh K, Takeshita K, Iwai T, Yuasa Y. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett* 2002; 176: 47-55 [PMID: 11790453 DOI: 10.1016/S0304-3835(01)00753-4]
- 55 Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 727-734 [PMID: 14557879 DOI: 10.1007/s00432-003-0499-6]
- 56 易伟, 胡志前, 龚振斌. Ki-67抗原和p53蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 664-667
- 57 刘伟, 余英豪, 欧阳学农, 王烈, 武一曼, 陈娟, 熊玺生. P53和Ki67在胃癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2011; 19: 367-373
- 58 Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 465-475 [PMID: 15297939]
- 59 苏林, 辛彦. E-cadherin和FSP-1/S100A4在胃癌及其癌前病变中的表达与临床病理意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2903-2908
- 60 Hara T, Ooi A, Kobayashi M, Mai M, Yanagihara K, Nakanishi I. Amplification of c-myc, K-sam, and c-met in gastric cancers: detection by fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1998; 78: 1143-1153 [PMID: 9759658]
- 61 Weaver BP, Zhang Y, Hiscox S, Guo GL, Apte U, Taylor KM, Sheline CT, Wang L, Andrews GK. Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration. *PLoS One* 2010; 5: e13158 [PMID: 20957146 DOI: 10.1371/journal.pone.0013158]
- 62 徐志远, 程向东, 杜义安, 黄灵. ZIP4蛋白在胃癌中的表达及其临床意义. 肿瘤学杂志 2013; 19: 476-479
- 63 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 [PMID: 7539903 DOI: 10.1159/000227485]
- 64 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 (Berl)* 1995; 73: 395-401 [PMID: 8528741 DOI: 10.1007/BF00240138]
- 65 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
- 66 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 [PMID: 19729977 DOI: 10.1159/000236018]

- 19724852]
- 67 李文会, 辛彦. KiSS-1和MMP-9在胃癌及其癌前病变中的表达和临床病理意义. 现代肿瘤医学 2014; 22: 2464-2469
- 68 贺宏勇, 汪学非, 沈振斌, 陈伟东, 孙益红. 转录抑制因子Snail表达与胃癌Lauren分型的关系研究. 中华
- 69 薛鹏, 周翥, 李宁, 李敏, 王理伟. 胃癌中PTEN和p-AKT蛋白的表达及其临床意义与预后分析. 肿瘤 2012; 32: 281-285
- 70 赵俞玲, 王秀丽. 647例胃癌Lauren分型临床与病理特点研究. 长春: 吉林大学, 2014: 23-24

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*l*n-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

