

SDF-1 与 E-cadherin 在胃癌及转移淋巴结中的表达及意义

刘小慧¹, 贺曼曼², 张伟¹, 冯运章¹, 李静¹ (1.河北省邯郸市中心医院普外二科, 河北邯郸 056001; 2.河北省邯郸市中心医院麻醉科, 河北邯郸 056001)

【摘要】 目的 检测基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)与上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)在胃癌及转移淋巴结中的表达,探讨两者表达的临床意义。方法 选取2017年12月~2018年6月在邯郸市中心医院手术的56例胃癌患者,分别采集各56例胃癌组织、癌旁组织、正常胃黏膜组织及34例转移淋巴结,采用RT-PCR、免疫组织化学染色法分别检测上述组织中SDF-1与E-cadherin mRNA及蛋白的表达情况,分析两者表达与胃癌临床病理参数的关系。结果 SDF-1 mRNA及蛋白在正常胃黏膜、癌旁组织、胃癌组织、转移淋巴结中的表达呈递增趋势,组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。E-cadherin mRNA和蛋白在正常胃黏膜、癌旁组织、胃癌组织中的表达呈递减趋势,组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。E-cadherin mRNA和蛋白在转移淋巴结中的表达高于胃癌组织,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。胃癌组织中SDF-1、E-cadherin mRNA和蛋白的表达水平与肿瘤分化程度、浸润深度、TNM分期、淋巴结转移均密切相关(均 $P<0.05$)。在mRNA和蛋白水平,胃癌组织中SDF-1与E-cadherin的表达均呈负相关($r=-0.441$, $r=-0.833$, $P<0.01$);转移淋巴结中SDF-1与E-cadherin的表达均呈正相关($r=0.617$, $r=0.451$, $P<0.01$)。结论 SDF-1高表达和E-cadherin表达下调或缺失协同参与了胃癌的发生发展、侵袭转移过程。SDF-1可能通过上调E-cadherin的表达促进胃癌淋巴结转移灶形成。

【关键词】 基质细胞衍生因子-1; 上皮型钙黏蛋白; 胃癌; 转移淋巴结

Significance of expression of SDF-1 and E-cadherin in gastric carcinoma and metastatic lymph nodes

LIU Xiao-hui¹, HE Man-man², ZHANG Wei¹, FENG Yun-zhang¹, LI Jing¹. 1. Department 2 of General Surgery, Handan Central Hospital, Hebei Province Handan, 056001; 2. Department of Anesthesiology, Handan Central Hospital, Hebei Province Handan, 056001, P.R. China

【Abstract】 **Objective** To detect the expression of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and E-cadherin in gastric cancer and metastatic lymph nodes, and then explore the clinical significance of their expression. **Methods** 56 cases of gastric cancer undergoing operation in Handan Central Hospital from December 2017 to June 2018 were collected, including 56 specimens of gastric cancer, gastric mucosa adjacent to cancer, gastric normal mucosa and 34 specimens of metastatic lymph nodes. RT-PCR and Immunohistochemistry were performed in these tissues for the mRNA and protein expression of SDF-1 and E-cadherin. **Results** The mRNA and protein expression of SDF-1 obviously increased in gastric normal mucosa, gastric mucosa adjacent to cancer, gastric cancer and metastatic lymph nodes by turns, the difference among these groups was significant (all $P<0.05$). The mRNA and protein expression of E-cadherin obviously decreased in gastric normal mucosa, gastric mucosa adjacent to cancer and gastric cancer by turns, the difference among these groups was significant (all $P<0.05$). The mRNA and protein expression of E-cadherin in metastatic lymph nodes were higher than that in gastric carcinoma (all $P<0.05$). The expression of SDF-1 and E-cadherin in gastric cancer on mRNA and protein levels were significantly correlated with tumor differentiation, depth of invasion, TNM stages and lymphatic metastasis (all $P<0.05$). The expression of SDF-1 and E-cadherin was negatively correlated in gastric cancer tissues on mRNA and protein levels ($r=-0.441$, -0.833 , $P<$

基金项目:河北省重点研发自筹项目(172777201)

通信作者:刘小慧,主治医师, E-mail: liuhui-10@163.com

0.05). The expression of SDF-1 and E-cadherin was positively correlated in metastatic lymph nodes tissues on mRNA and protein levels($r=0.617, 0.451, P<0.01$). **Conclusions** The high expression of SDF-1 and the down-regulation or deletion of E-cadherin expression are involved in the occurrence, development, invasion and metastasis of gastric cancer. SDF-1 may promote the formation of lymph node metastasis in gastric cancer by up-regulating the expression of E-cadherin.

【Key words】 SDF-1; E-cadherin; Gastric cancer; Metastatic lymph nodes

胃癌是消化系统恶性肿瘤,在全球范围内死亡率高居恶性肿瘤排行榜第2位^[1]。我国胃癌形势严峻,每年约有67.9万新发病例,同期有49.8万死亡病例^[2]。但是由原发肿瘤导致的死亡仅占10%,大部分病人死于肿瘤的远处转移^[3]。因此如何推迟和防止胃癌的侵袭和转移意义重大。胃癌实现侵袭转移以胃癌细胞趋化游走为前提,基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是一种炎性趋化因子,其高表达能够促进肿瘤细胞增殖,提高肿瘤细胞侵袭和转移能力^[4]。上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)是广泛存在于上皮组织中的细胞间跨膜黏连糖蛋白,主要介导细胞间的相互连接,其表达缺失被认为是上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)现象发生的重要标志,而EMT与肿瘤的侵袭转移关系密切^[5-6]。研究表明SDF-1能够促进甲状腺癌、胶质母细胞瘤EMT进程^[7,8]。这说明SDF-1与E-cadherin之间可能存在某种负反馈调节,但胃癌中SDF-1与E-cadherin联合检测鲜有报道。因此本研究采用RT-PCR及免疫组织化学染色方法检测胃癌组织、癌旁组织、正常胃黏膜及转移淋巴结中SDF-1与E-cadherin的表达情况,探讨两者在胃癌发生发展、侵袭转移中的作用,为阻断或延缓胃癌侵袭和转移提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 收集2017年12月—2018年6月在邯郸市中心医院行外科手术切除的56例胃癌标本,标本离体15 min内分别采集胃癌组织、癌旁3 cm组织、远离癌灶近侧或远侧断端正常胃黏膜组织,可疑转移淋巴结。每例标本均一式三份,一份-80℃液氮保存,以备提取RNA;一份10%中性甲醛固定,待做免疫组织化学;一份送病理。术后病理证实转移淋巴结34例。所有患者均经病理证实胃癌,术前均未接受任何抗肿瘤治疗。依照

“全国胃癌诊疗规范”采集临床资料。56例胃癌:①性别:男37例,女19例,男女比例1.95:1;②年龄:29~74岁,平均年龄(55.79±10.61)岁,<60岁36例,≥60岁20例;③肿瘤大小:肿瘤直径<5 cm 24例,肿瘤直径≥5 cm 32例;④组织学分级:高中分化腺癌23例,低/未分化腺癌(包括5例印戒细胞癌,3例腺癌合并粘液腺癌)33例;⑤浸润深度:T1+T2 9例,T3+T4 47例;⑥临床TNM分期:I+II期13例,III期43例;⑦淋巴结转移:伴淋巴结转移者34例,无淋巴结转移者22例。本研究经本单位伦理委员会审批通过,患方均知情同意并签署同意书。

1.1.2 主要试剂 兔抗人SDF-1多克隆抗体购自美国SIGMA公司,工作浓度:1:50。鼠抗人E-cadherin单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司,工作浓度:1:100。Trizol Reagent、SDF-1引物、E-cadherin引物均购自美国Invitrogen公司。cDNA合成试剂盒购自美国Fermentas公司。SP免疫组织化学染色试剂盒、DAB显色剂购自北京中杉金桥生物有限公司。EDTA、DNA Marker I、DEPC均购自北京索莱宝科技有限公司。蓝色体系购自北京康为世纪生物科技有限公司。Tris购自美国SIGMA化学公司。

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR检测SDF-1与E-cadherin mRNA表达 -80℃液氮罐取出组织,研碎后按50~100 mg组织/ml Trizol的用量加入Trizol液,按说明书提取组织标本总RNA,取少量RNA检测其完整性,OD260/OD280在1.8~2.0之间的RNA合格。严格按照反转录试剂盒将RNA反转录成cDNA,采用20 μl反应体系进行扩增:PCR蓝色体系10 μl,上游引物1 μl,下游引物1 μl, RNA模板2 μl, DEPC水6 μl。RT-PCR热循环参数设置:预变性94℃5 min →94℃变性30 s →(SDF-1和E-cadherin, 55℃; GAPDH, 58℃)退火60 s →72℃延伸5 min,扩增35个循环,最后72℃延伸5 min。取7 μl PCR反

应产物,电泳后用凝胶成像仪测出阳性检测指标和 GAPDH 的 IOD 值,以两者比值表示检测指标 mRNA 相对表达强度。RT-PCR 引物如下:SDF-1, F:GGGTACCATGCAGCTTGTG;R:GAGATCTCTAGGCGCCCTGG;E-cadherin,F:CCGCCGGCGTCTGTAGGAA;R:AGGGCTCTTTGACCACCGCTCTC;GAPDH,F:AGAAGGCTGGGGCTCATTG;R:AGGGGCCATCCACAGTCTTC。

1.2.2 免疫组织化学染色法检测 SDF-1、E-cadherin 蛋白的表达 标本常规石蜡包埋,制作连续切片,切片厚度 $4\mu\text{m}$ 。HE 染色,然后免疫组织化学染色。二甲苯及梯度酒精脱蜡水化,抗原修复,过氧化氢溶液室温孵育 20 min;100 ml/L 山羊血清室温孵育 45 min;加一抗 4°C 冰箱过夜;加二抗室温 30 min;加 SP 复合物 30 min;DAB 液显色,苏木素复染脱水、透明、封片观察,以 PBS 代替一抗作阴性对照。结果判定:标准光镜下细胞浆、膜中出现粗细一致的黄色颗粒为阳性显色;光镜($\times 200$)随机观察 5 个视野,采用二次计分法:(1)染色强度计分:无色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;(2)阳性细胞百分比计分:阴性为 0 分,阳性细胞比例 $<10\%$ 为 1 分, $11\% - 50\%$ 为 2 分, $51\% - 75\%$ 为 3 分, $>75\%$ 为 4 分。两者得分相乘,若积分 ≤ 2 为阴性, > 2 为阳性。所有标本由两位高年资病理医师进行结果判定。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件分析,计量资料数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数比较采用 t 检验、方差分析;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;采用 Pearson、Spearman 进行相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

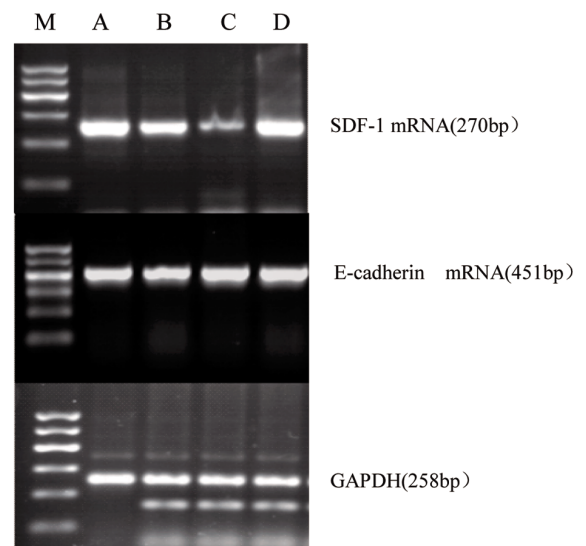
2 结果

2.1 SDF-1 mRNA 及蛋白表达情况 RT-PCR 结果显示 SDF-1 mRNA 在正常胃粘膜、癌旁组织、胃癌组织及转移淋巴结中的表达呈显著递增(均 $P < 0.05$)(图 1、表 1)。免疫组织化学结果显示,SDF-1 蛋白主要定位于胞质,部分胞膜有表达,阳性染色细胞一般呈弥散性分布,但在淋巴结转移灶的癌细胞中染色明显加深加强(图 2)。SDF-1 蛋白在正常胃粘膜、癌旁组织、胃癌组织及转移淋巴结中的阳性表达率依次为 19.64% (11/56)、37.50% (21/56)、76.79% (43/56)、94.12% (32/34),亦呈递

增趋势,各组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 1)。

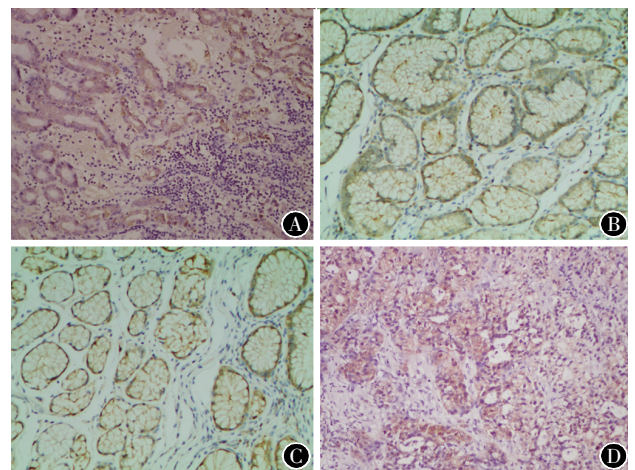
2.2 SDF-1 表达与胃癌临床病理参数的关系 SDF-1 mRNA 在胃癌组织中的表达强度与患者性别、年龄及肿瘤大小无关($P > 0.05$);与胃癌分化程度、浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。SDF-1 蛋白在胃癌组织中的阳性表达率与 mRNA 水平一致,均与胃癌分化程度、浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移明显相关($P < 0.05$),而与患者年龄、性别及肿瘤大小无关($P > 0.05$)(表 2)。

2.3 E-cadherin mRNA 及蛋白表达情况 E-cadherin mRNA 在正常胃粘膜、癌旁组织及胃癌组



注:M:DNA Marker;A:胃癌组织;B:癌旁组织;C:正常胃黏膜;D:转移淋巴结

图 1 各组中 SDF-1、E-cadherin mRNA 的表达



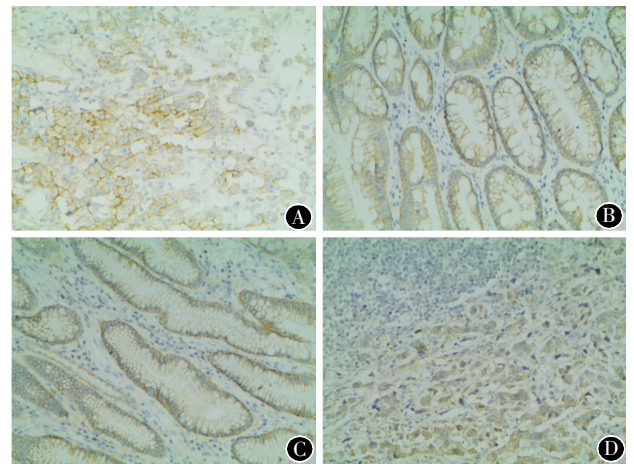
注:A:胃癌组织;B:癌旁组织;C:正常胃黏膜;D:转移淋巴结

图 2 各组中 SDF-1 蛋白阳性表达(SP $\times 200$)

组织中的表达强度呈明显递减趋势, 各组间比较均有统计学差异(均 $P < 0.05$); 与胃癌组织对比, 转移淋巴结中 E-cadherin mRNA 表达强度明显升高 ($P < 0.05$) (图 1、表 3)。免疫组织化学染色显示, E-cadherin 蛋白主要表达于细胞膜, 其在正常胃黏膜、癌旁组织、胃癌组织中的阳性表达率依次为 100% (56/56), 71.43% (40/56), 30.36% (17/56), 呈由高到低趋势, 各组间比较均有统计学差异 ($P < 0.05$); 转移淋巴结中 E-cadherin 蛋白阳性表达率为 76.47% (26/34), 显著高于胃癌组织 ($P < 0.05$) (图 3、表 3)。

2.4 E-cadherin 表达与胃癌临床病理参数的关系
无论 mRNA 或蛋白水平, E-cadherin 的表达与患者年龄、性别及肿瘤大小无关 ($P > 0.05$), 与胃癌分化程度、浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移均密切

相关 ($P < 0.05$)。即肿瘤分化程度越低、浸润深度越深、TNM 分期越晚、伴有淋巴结转移, E-cadherin



注: A:胃癌组织; B:癌旁组织; C:正常胃黏膜; D:转移淋巴结

图 3 各组中 E-cadherin 蛋白阳性表达 (SP×200)

表 1 SDF-1 mRNA 和蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	SDF-1 mRNA	样本	SDF-1 蛋白		SDF-1 阳性表达率 (%)
			+	-	
正常胃黏膜	0.370±0.118	56	11	45	19.64
癌旁组织	0.579±0.107*	56	21	35	37.50*
胃癌组织	0.733±0.207#	56	43	13	76.79#
转移淋巴结	0.808±0.232 [△]	34	32	2	94.12 [△]

* 与正常胃黏膜比较, $P < 0.05$; # 与癌旁组织比较, $P < 0.05$; [△] 与胃癌组织比较, $P < 0.05$

表 2 SDF-1 mRNA 和蛋白表达与胃癌患者临床病理参数的关系

临床病理参数	例数	SDF-1 mRNA	<i>t</i>	<i>P</i>	SDF-1 蛋白		χ^2	<i>P</i>
					+	-		
性别			0.086	0.932			0.004	0.952
男	37	0.731±0.207			29	8		
女	19	0.736±0.213			14	5		
年龄			1.588	0.180			0.000	1.000
< 60	36	0.765±0.204			28	8		
≥ 60	20	0.675±0.205			15	5		
肿瘤大小			1.520	0.134			2.413	0.120
< 5cm	24	0.685±0.197			16	8		
≥ 5cm	32	0.769±0.210			27	5		
分化程度			3.867	0.000			8.991	0.003
高/中分化	23	0.622±0.180			13	10		
低/未分化	33	0.816±0.188			30	3		
浸润深度			5.531	0.000			21.743	0.000
T1+T2	9	0.531±0.096			1	8		
T3+T4	47	0.771±0.201			42	5		
TNM 分期			7.514	0.000			23.614	0.000
I + II	13	0.516±0.088			3	10		
III	43	0.798±0.187			40	3		
淋巴结转移			3.204	0.001			10.055	0.002
无	22	0.621±0.203			12	10		
有	34	0.805±0.178			31	3		

的表达越低(表4)。

2.5 SDF-1与E-cadherin表达的相关性 在mRNA及蛋白水平,胃癌组织中SDF-1与E-cadherin的表达均呈负相关($r=-0.441, P=0.027; r=-0.833, P=0.000$)。转移淋巴结中SDF-1与E-cadherin的表达均呈正相关($r=0.617, P=0.005; r=0.451, P=0.007$)。

3 讨论

SDF-1是一种来源于基质细胞的炎症趋化因子,能与其受体CXCR4、CXCR7特异性结合,参与体内多种生物学行为,诸如:炎症和免疫反应、调控造血、血管生成、恶性肿瘤的浸润转移等^[9,10]。近年来许多研究^[9,11,12]均发现SDF-1在包括乳腺癌、非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、鼻咽癌、舌癌、结直

肠癌等多种恶性肿瘤细胞中过表达,并通过与CXCR4结合诱导肿瘤细胞的趋化与浸润转移。体外实验^[13]报道SDF-1过表达能诱导转基因鼠胃黏膜上皮细胞异型增生和肿瘤形成。综合现阶段研究,SDF-1在肿瘤发生发展、侵袭转移中的作用机制主要涵盖如下几方面:1:肿瘤来源的SDF-1可能抑制抗肿瘤免疫效应并通过自分泌促使肿瘤生长增殖^[14];2:肿瘤细胞可以通过旁分泌表达SDF-1,SDF-1促进间质细胞IL-6、IL-8、TNF- α 的合成及分泌,促进肿瘤生长及进展^[10,15];3:SDF-1/CXCR4轴主要通过诱导金属基质蛋白酶和VEGF上调,促进肿瘤细胞迁移扩散及肿瘤血管形成^[16];4:SDF-1/CXCR4轴通过激活P13K-AKT信号通路增强胃癌细胞抗凋亡作用^[16];5:SDF-1高

表3 E-cadherin mRNA和蛋白表达情况($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	E-cadherin mRNA	样本	E-cadherin 蛋白		E-cadherin 阳性表达率(%)
			+	-	
正常胃黏膜	0.996 \pm 0.290	56	56	0	100
癌旁组织	0.613 \pm 0.150*	56	40	16	71.43*
胃癌组织	0.431 \pm 0.118*#	56	17	39	30.36*#
转移淋巴结	0.568 \pm 0.164 Δ	34	26	8	76.47 Δ

*与正常胃黏膜比较, $P<0.05$; #与癌旁组织比较, $P<0.05$; Δ 与胃癌组织比较, $P<0.05$

表4 E-cadherin mRNA和蛋白表达与胃癌患者临床病理参数的关系

临床参数	例数	E-cadherin mRNA	t	P	E-cadherin 蛋白		χ^2	P
					+	-		
性别			0.097	0.924			0.572	0.449
男	37	0.429 \pm 0.131			10	27		
女	19	0.435 \pm 0.100			7	12		
年龄			1.284	0.216			0.317	0.573
< 60	36	0.399 \pm 0.104			10	26		
\geq 60	20	0.467 \pm 0.127			7	13		
肿瘤大小			1.546	0.149			2.541	0.111
< 5 cm	24	0.468 \pm 0.148			10	14		
\geq 5 cm	32	0.390 \pm 0.056			7	25		
分化程度			2.123	0.034			12.638	0.000
高/中分化	23	0.473 \pm 0.107			13	10		
低/未分化	33	0.386 \pm 0.117			4	29		
浸润深度			2.657	0.017			20.832	0.000
T1+T2	9	0.542 \pm 0.132			9	0		
T3+T4	47	0.393 \pm 0.102			8	39		
TNM分期			3.372	0.004			27.036	0.000
I+II	13	0.516 \pm 0.123			12	1		
III	43	0.369 \pm 0.066			5	38		
淋巴结转移			3.605	0.002			10.028	0.002
无	22	0.542 \pm 0.098			12	10		
有	34	0.380 \pm 0.088			5	29		

表达可以分解肿瘤细胞间质成分,为肿瘤细胞的黏附及浸润过程提供黏附分子^[12]。本实验结果显示,在正常胃粘膜、癌旁组织、胃癌组织中,SDF-1呈递增表达趋势,且肿瘤分化程度越低,浸润深度越深、TNM分期越晚及伴有淋巴结转移者,SDF-1表达量随之明显升高,这与马许辉等^[17]研究结果较一致,提示SDF-1高表达能诱导胃黏膜细胞癌变,促使胃癌发生发展及侵袭转移。蔡骏^[4]报道SDF-1能诱导结肠癌细胞株HT-29增殖并向肝脏定向转移。本实验显示淋巴结转移灶中SDF-1的表达明显高于胃癌原发灶,提示淋巴结转移灶的癌细胞可能通过自分泌及旁分泌方式持续高表达SDF-1,进而诱导更多的胃癌细胞向淋巴结定向转移。

EMT是上皮细胞向间质细胞转化的病理过程,涉及上皮细胞表型E-cadherin表达下调,细胞间黏附力降低,生存能力及侵入间质的能力增强等多种变化^[18]。目前大量研究已证明EMT是许多实体肿瘤如胃癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌侵袭转移的重要进程与步骤,而E-cadherin表达下调或缺失是EMT发生的主要原因之一^[18,19]。E-cadherin存在于大多数正常腺细胞的胞质膜,在胃癌组织中阳性表达率显著低于胃正常组织,且其表达与淋巴结转移、Borrmann分类、幽门螺旋杆菌感染明显相关^[20]。本实验结果显示,在正常胃粘膜、癌旁组织及胃癌组织中,E-cadherin呈递减性表达变化,且肿瘤分化程度越低、浸润深度越深、TNM分期越晚及伴淋巴结转移者,E-cadherin的表达明显降低,甚至部分表达缺失。这与李会芬等^[21]研究结果一致,证实E-cadherin表达下调或缺失是胃癌发生发展、侵袭转移的不良事件。值得注意的是胃癌原发灶与淋巴结转移灶中E-cadherin的表达情况,既往报道并不一致。Ma YR等^[22]报道E-cadherin在胃癌原发灶的表达率高于淋巴结转移灶,而在上消化道来源的印戒细胞癌中E-cadherin在原发灶的表达率低于淋巴结转移灶^[23]。本实验结果显示淋巴结转移灶中E-cadherin mRNA及蛋白的表达均明显高于胃癌原发灶,与Ma YR等研究结果一致,其合理解释为转移灶肿瘤细胞E-cadherin的重新表达意味着逆转其上皮表型,从而在理论上帮助肿瘤细胞锚定并形成有凝聚力的定植转移^[10],但导致其重新表达的机制还不清楚。

此外,本实验进行相关性分析发现在胃癌原发灶中SDF-1与E-cadherin的表达呈负相关,而在淋巴结转移灶中两者的表达却呈正相关,提示两者之间可能存在正负反馈双向调控机制:一方面SDF-1的高表达与E-cadherin的表达下调或缺失协同参与了胃癌的发生发展、侵袭转移过程。在这个过程中两者可能存在某种负反馈调节;另一方面当胃癌细胞已经转移至淋巴结后,SDF-1可能通过某种机制上调E-cadherin的表达增加肿瘤细胞间的黏附稳定性,帮助转移的胃癌细胞在淋巴结定植并最终形成转移灶。在这个过程中两者可能存在某种正反馈调节。

综上所述,本研究结果表明SDF-1高表达和E-cadherin表达下调或缺失协同参与了胃癌的发生发展、侵袭转移过程;SDF-1可能通过上调E-cadherin的表达促进胃癌淋巴结转移灶形成。但这其中的具体调控机制并不清楚,仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Tirino V, Desiderio V, Paino F, et al. Cancer stem cells in solid tumors: an overview and new approaches for their isolation and characterization. [J]. *FASEB J*, 2013, 27(1): 13-24.
- [4] 蔡骏. SDF-1及其受体CXCR4对结肠癌肝转移潜能的影响研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2017, 20(1): 10-12, 17.
- [5] Otsuki T, Fujimoto D, Hirono Y, et al. Thrombin conducts epithelial-mesenchymal transition via protease-activated receptor 1 in human gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(6): 2287-94.
- [6] Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition: a cancer researcher's conceptual friend and foe [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(5): 1588-93.
- [7] Lin Y, Ma Q, Li L, et al. The CXCL12-CXCR4 axis promotes migration, invasiveness, and EMT in human papillary thyroid carcinoma B-CPAP cells via NF- κ B signaling [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(5): 619-626.
- [8] Liao AY, Shi RR, Jiang YL, et al. SDF-1/CXCR4 Axis Regulates Cell Cycle Progression and Epithelial-Mesenchymal Transition via Up-regulation of Survivin in Glioblastoma [J]. *Molecular neurobiology*, 2016, 53(1): 210-5.
- [9] Wang J, Knaut H. Chemokine signaling in development and disease [J]. *Development*, 2014, 141(22): 4199-205.
- [10] 师阿盟, 史海涛, 董蕾, 等. SDF-1/CXCR7对胃癌SGC-7901细胞合成及分泌炎症因子的影响 [J]. *西安交通大学学报*

- (医学版),2017,38(1):34-38,43.
- [11] 孙小英,李敬芳.SDF-1/CXCR4在舌癌组织中的表达及对舌癌细胞系 Tca8113增殖、迁移和侵袭的影响研究[J].解放军预防医学杂志,2018,36(6):788-792,796.
- [12] 陈艳昕,刘庆滨,周颖,等.Vasohibin-1、PD-1、SDF-1在结肠癌患者中的表达及其与临床特征的关系[J].癌症进展,2018,16(5):643-646.
- [13] Wataru,Shibata,Hiroshi,et al.Stromal cell -derived factor -1 overexpression induces gastric dysplasia through expansion of stromal myofibroblasts and epithelial progenitors [J].Gut,2013,62(2):192-200.
- [14] Robin E,Bachelder,Melissa A,et al.Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4. [J].Cancer research,2002,62(24):7203-6.
- [15] Gu HQ,Zhang ZB,Zhang JW,et al.The role of the SDF -1/CXCR7 axis on the growth and invasion ability of endometrial cancer cells.[J].Archives of gynecology and obstetrics,2017,295(4):987-995.
- [16] 吕晓业,王健,李山虎,等.SDF-1/CXCR4轴在胃癌中的研究进展[J].生物技术通讯,2017,28(2):159-161,195.
- [17] 马许辉,康玉华,索智敏,等.胃癌组织中基质细胞因子及其受体与血管内皮生长因子的关系及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(2):131-133.
- [18] 肖磊,黄昌浩,袁伟杰,等.胃癌组织 YAP1、E-cadherin、N-cadherin 表达及临床意义 [J]. 中国普通外科杂志,2018,27(4):442-448.
- [19] 田薇,章建国,刘益飞,等.胃癌组织中 LRG1 与 E-cadherin 的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(10):1129-1132.
- [20] 刘磊,韩亮.肝再生磷酸酶-3和E-钙黏蛋白参与胃癌淋巴结转移过程[J].中华实验外科杂志,2015,32(2):313-315.
- [21] 李会芬,高超.Caspase-3和E-cadherin在胃癌组织中的表达及其意义[J].现代肿瘤医学,2017,25(23):3784-3787.
- [22] Fulga V,Rudico L,Balica AR,et al.Differential expression of e-cadherin in primary breast cancer and corresponding lymph node metastases[J].Anticancer Res,2015,35(2):759-65.
- [23] Ma YR,Siegel GP,Wei S.Reacquisition of E -cadherin expression in metastatic Deposits of signet -ring cell carcinoma of the upper gastrointestinal system:a Potential anchor for metastatic deposits[J].J Clin Pathol,2017,70(6):528-532.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对视频投稿的要求

为了促进同行之间进行技术交流,以及强化继续教育,本刊特开辟的视频之窗栏目,为此提供一个极佳的交流平台。本刊视频发表要求如下:可采用 AVI、MPEG 和 RAM 等常用格式。视频文件的压缩格式需计算机常用操作系统支持。视频文件的音频和视频图像要同步。窗口尺寸要能够清晰显示图像细节,不低于 352×288 像素。字幕工整、清晰、易于辨认。字幕出现时间应与配音或者内容相协调一致。视频时长 20 分钟左右为宜。需要有对该手术进行文字说明和简要的步骤说明,此外需附上个人照片和简介,包括目前任职情况、主攻方向、已经发表的文章情况,以及主持的科研项目等。来稿请发送至本刊编辑部邮箱:digestiveoncology@163.com 或通过我刊网上投稿系统投稿。此栏目不收取任何费用,欢迎各位作者踊跃投稿。