

文章编号 1006-8147(2017)01-0085-05

综述

胃癌淋巴结转移的分子标志物研究进展

郭江涛 综述,邓靖宇 审校

(天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津300060)

关键词 胃癌;淋巴结转移;分子标志物;黏附;降解;趋化运动;淋巴管生成

中图分类号 R735.2

文献标志码 A

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在我国均居主要恶性肿瘤的前三位^[1]。研究发现淋巴结转移是胃癌患者预后的独立危险因素,对肿瘤分期和治疗有重要意义^[2]。因此了解淋巴结转移的分子标志物,对病人的预后及治疗甚为关键。虽然有关淋巴结转移的分子标志物目前尚不完全明确,但其涉及主要步骤如胃癌细胞黏附改变、细胞外基质降解、趋化运动和新生淋巴管的形成尤为重要。本文就以上几个方面对胃癌淋巴结转移分子标志物的研究进展进行综述。

1 胃癌细胞黏附改变

从肿瘤的转移过程来看,癌细胞间黏附减弱致其从原发部位脱落是肿瘤开始转移的首要步骤,脱离原有的黏附灶后癌细胞与基底膜之间的黏附增加,癌细胞得以分散并侵入细胞外基质。当癌细胞通过淋巴管进入淋巴结后与淋巴结基质成分的黏附是淋巴结转移的关键。因此黏附机制在肿瘤细胞的淋巴结转移中起重要作用。而细胞黏附分子作为细胞膜上的一类跨膜糖蛋白,能够介导细胞间以及癌细胞与其它组织结构间的黏附,与肿瘤的转移密切相关。目前,细胞黏附分子在胃癌中研究较为明确者如下。

1.1 E-钙黏附蛋白(E-cadherin) 癌细胞及原发癌的分选与癌细胞同质黏附的降低有关,钙黏附蛋白就是一类主要介导细胞同质黏附的钙依赖性跨膜糖蛋白。而E-钙黏附蛋白作为钙黏附蛋白中的一种,主要存在于上皮组织,介导同种细胞间的黏附反应,并起细胞骨架作用,对维持细胞形态、细胞运动和细胞黏附有重要作用。E-钙黏附蛋白表达下降

或缺失,引起细胞间的相互黏附力下降,导致细胞易于分散而向外浸润性生长。E-钙黏附蛋白编码基因(cadherin 1, CDH1)的突变作为E-钙黏附蛋白低表达的主要机制被大量研究。CDH1的突变主要包括错义突变、无义突变、截断突变等,CDH1突变后致E-钙黏附蛋白表达降低,促进癌细胞发生转移。有报道称遗传性弥漫型胃癌与CDH1突变有关,并认为筛查CDH1突变对改善胃癌的处理十分重要^[3]。另一方面转录因子也可导致E-钙黏附蛋白的表达减少或缺失,Snai抑制E-钙黏附蛋白的表达曾在弥漫型胃癌中被报道^[4]。在弥漫型和肠型胃癌中,Slug的过表达可抑制CDH1的转录从而抑制E-钙黏附蛋白的表达^[5]。而Graziano等^[6]认为CDH1启动子甲基化是E-钙黏附蛋白低表达的一种主要机制。E-钙黏附蛋白的低表达导致胃癌细胞黏附性降低,使其得以脱离原发灶并侵入细胞外基质,促进了胃癌的淋巴结转移^[7]。

1.2 E-选择素(E-selectin) 选择素作为一类钙依赖碳水化合物结合蛋白,包括E-选择素、P-选择素、L-选择素,它们胞膜外区结构相似,共同特点是N末端具有一个凝集素样的结构域。能与选择素识别并相互作用的配体都是一些糖类化合物,包括糖蛋白、糖脂和蛋白聚糖。E-选择素作为选择素家族的重要成员,在肿瘤转移中主要是直接介导肿瘤细胞与内皮细胞的黏附。多项实验证明,E-选择素抗体可以阻断肿瘤细胞与内皮细胞的黏附,而且E-选择素与肿瘤细胞表达的选择素配体相互作用,可以提高肿瘤的转移潜能^[8]。Ke等^[9]认为血清E-选择素的表达与胃癌的转移相关,E-选择素促进胃癌细胞与癌周细胞黏附,促进了肿瘤细胞淋巴结转移的发生。

1.3 骨桥蛋白(osteopontin, OPN) 骨桥蛋白是一种含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白,主要通过与其受体整合素结合后发挥作用,在肿瘤转移的各个环节起着重要作用。

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81572372);天津市科委应用基础与前沿技术研究计划项目(15JCYBJC24800);天津市科委重点项目(13ZCZCSY20300)

作者简介 郭江涛(1989-),男,硕士在读,研究方向:胃癌淋巴结转移机制研究;通信作者:邓靖宇, dengery@126.com。

Dai 等^[10]通过对 306 例胃癌组织 OPN 表达状况的研究指出,OPN 高表达与胃癌的浸润深度、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期相关。近年来对 OPN 参与肿瘤转移机制的研究已有不少,Weber 等^[11]认为 OPN 蛋白分子 C 端可与肿瘤细胞上的 CD44 受体结合,引起靶细胞的趋化,使活化的靶细胞到达 OPN 发生裂解的位置,接着 OPN 的 N 端片断和靶细胞上的整合素(OPN 的受体)结合,并激活了蛋白磷酸化的反应,靶细胞通过 OPN 片断结合在基质上,进一步激活了靶细胞通过分泌基质金属蛋白酶等降解细胞外基质在基质中扩散的过程。Song 等^[12]认为骨桥蛋白通过 Akt 介导的 HIF-1 α 上调和增加基质金属蛋白酶的活性而增加胃癌细胞的存活和侵袭。OPN 主要通过与整合素受体 $\alpha v\beta_3$ 结合而促进肿瘤细胞黏附到细胞外基质,增加了肿瘤细胞的侵袭性,成为肿瘤淋巴结转移的关键一步。

1.4 整合素(integrin) 整合素是由 α 和 β 两个亚基通过非共价键的形式组成的糖蛋白受体,广泛分布于细胞膜表面。在脊椎动物,存在由不同基因编码的 18 个 α 亚基和 8 个 β 亚基组成的至少 24 种具有不同功能的整合素^[13]。整合素作为一种跨膜糖蛋白参与胞外纤维连接蛋白与胞质肌动蛋白间的连接,是重要的细胞黏附分子。整合素在胃癌及其转移组织中异常表达,在一定程度上还可以诱导并活化蛋白溶解酶进而促进基膜和细胞外基质的降解,为肿瘤的侵袭转移提供有利条件。Ke 等^[9]研究发现,整合素 $\beta 1$ 可以降低 ICAM-1 在胃癌细胞中的表达,降低胃癌细胞间黏附能力,为其进入血流形成细胞团,逃避免疫细胞的杀伤提供了条件,促进淋巴结转移。

1.5 其它 与胃癌相关的黏附分子还有很多:(1)富含半胱氨酸的酸性分泌糖蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine,SPARC)。SPARC 属于基质细胞蛋白家族,是一种具有多种功能的钙结合糖蛋白。在肿瘤中具有去黏附、抑制细胞增殖及与细胞外基质各成分之间相互作用的调节作用。Zhao 等^[14]研究表明 SPARC 在胃癌组织中的表达与淋巴结及远处转移显著相关;(2)S100A11。S100 家族是一个由 21 个成员组成的钙离子结合蛋白超家族,通过钙离子的介导与靶蛋白结合发挥多种生物学功能,如调节蛋白质磷酸化、维持细胞内钙稳态等。S100A11 作为 S100 家族的重要成员之一,Mori 等^[15]研究表明,S100A11 在淋巴结转移的胃癌组织中表达显著高于无淋巴结转移的组织,提示 S100A11 可能与胃癌的浸润和转移密切相关,可作为胃癌预测

淋巴结转移的精确指标。

2 基质的降解

细胞外基质(extracellular matrix,ECM)主要由胶原蛋白、透明质酸和糖蛋白等构成,胃癌侵袭必须破坏细胞外基质和基底膜,而帮助其行使破坏作用的工具就是蛋白水解酶。癌细胞本身可以直接分泌蛋白水解酶,同时也可诱导宿主细胞产生。金属蛋白酶、乙酰肝素酶和尿激酶型纤溶酶原激活剂是业已证实参与胃癌淋巴结转移进程的最为重要的降解细胞外基质的分子物。

2.1 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) MMPs 是锌依赖内肽酶,具有降解细胞外基质的能力,在转移过程中胃癌细胞首先与基底膜表面受体结合,然后分泌 MMPs 等降解酶或诱导基质分泌酶类,降解基底膜和基质,最终胃癌细胞沿基底膜缺损和基质空隙向周围生长。MMPs 不仅能降解 ECM 和基质屏障,提高内皮细胞活动性,而且可以调节黏附作用,同时激发其他一些潜在的生物活性,参与肿瘤的免疫过程^[16]。Wu 等^[17]认为 MMP-2 在胃癌中异质性增强,在有淋巴结转移的胃癌中更为明显。Sentani 等^[18]研究发现 MMP-7 分子表达与胃癌的侵袭性相关,对预测胃癌的恶性行为有重要的临床意义。金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase,TIMPs)作为一组能抑制 MMPs 活性的多功能因子,在胃癌组织中表达降低。Zhang 等^[19]发现 TIMP-2 的表达与胃癌组织的浸润深度以及淋巴结转移程度呈负相关,这也间接证明 MMPs 增加了胃癌细胞的侵袭性,促进其淋巴结转移。

2.2 乙酰肝素酶(heparanase,HPA) 乙酰肝素酶是裂解硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfateproteoglycan,HSPG)的唯一酶类,通过降解 HSPG 与蛋白水解酶协同作用,破坏细胞外基质和基底膜结构,促进肿瘤细胞侵袭、转移;同时还通过促进肝素结合性生长因子或细胞因子的释放间接促进肿瘤细胞转移。Ma 等^[20]研究认为乙酰肝素酶通过提高 SRC(sarcoma gene)和 p38 的磷酸化促进胃癌细胞的迁移。不仅如此,Vlodavsky 等^[21]认为乙酰肝素酶对 HSPG 的降解还可以释放结合在 HSPG 上的 β -FGF 等促淋巴管生成因子,导致微淋巴管密度增加,使更多肿瘤细胞进入淋巴系统,进而使肿瘤细胞淋巴结转移率升高。

2.3 尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator,uPA) 尿激酶型纤溶酶原激活剂作为丝氨酸蛋白酶,表达定位于细胞胞浆可与细胞表面受体相结合,激活纤维蛋白酶,降解细胞

外基质和基底膜,与肿瘤侵袭转移密切相关^[2]。uPA作用有赖于uPA受体(receptor for uPA,uPAR)的表达,uPAR集中于肿瘤浸润区的边缘、肿瘤细胞之间和肿瘤细胞与基底膜接触部位,有利于降解ECM而促进肿瘤细胞的浸润和转移。Kaneko等^[23]的研究表明uPA的阳性表达率与胃癌分化程度、浸润深度、淋巴结转移、TNM分期相关。可能原因是高表达uPA基因的癌细胞降解细胞外基质和基膜的能力增强,使这部分细胞更易向组织深层和脉管浸润,并发生淋巴结和远处转移,提示uPA的过表达可反映胃癌的生物学行为,uPA可作为判断胃癌淋巴结转移的分子标志物。

3 胃癌细胞趋化运动

肿瘤细胞表面受体与趋化因子结合,在趋化因子的导向作用下肿瘤细胞向淋巴结定向转移。趋化因子作为一种能够结合到靶细胞上特异性G-蛋白耦联受体的化学诱导因子,其功能由相应受体介导,作用后可产生诱导靶细胞趋化性迁移等多种生理功能。趋化因子及其受体在肿瘤细胞呈高表达,与恶性肿瘤的生长、侵袭和转移相关。

3.1 CCL19/ CCL21-CCR7 CCL19/ CCL21是CC类趋化因子的成员,主要在淋巴结、脾、集合淋巴小结的T细胞区的间质细胞中表达。这两个趋化因子与一个共同受体CCR7特异性地结合。CCR7是CC类趋化因子受体的成员之一,在所有的天然T细胞、一些记忆T细胞、B细胞和成熟的树突状细胞可见其表达。研究表明,CCR7表达于某些肿瘤细胞,CCL19和CCL21在淋巴结中高表达;而体外实验进一步显示,CCL19和CCL21可诱导表达CCR7的肿瘤细胞的肌动蛋白和伪足的形成^[24-25]。Mashino等^[25]研究证实实在胃癌中CCR7表达与淋巴管浸润和淋巴结转移成正相关。表达CCR7的肿瘤细胞在CCL19/ CCL21趋化作用下向淋巴结定向移动,促使肿瘤淋巴结转移。

3.2 CXCL12-CXCR4 CXCL12属于CXC类趋化因子的家族成员,CXCR4被认为是CXCL12的功能性受体。CXCL12-CXCR4轴是指由趋化因子CXCL12与其特异性受体CXCR4相互作用而构成的一个与细胞间信息传递和细胞迁移有密切关系的偶联分子对。研究发现,CXCL12-CXCR4可能在包括乳腺癌在内的多种实体瘤的生长、转移中发挥重要作用,与恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[26]。CXCL12-CXCR4调节肿瘤细胞的迁移过程所起的作用是多方面的。CXCL12激活CXCR4后,肿瘤细胞内骨架蛋白纤维肌动蛋白束的数量和厚度

增加,磷脂酰肌醇-3激酶激活,钙流量增加和伪足形成,使表达CXCR4的肿瘤细胞向淋巴结的侵袭力增加^[27],从而导致肿瘤淋巴结转移风险增高。

3.3 其它趋化因子及受体 近年的研究表明,CCL5和CCL17作为CC类趋化因子的家族成员,同胃癌的发生、发展密切相关^[28]。也有研究证实,CXCL8和CXCL1在弥漫型胃癌细胞中有高表达,而其受体CXCR1和CXCR2在肠型和弥漫型胃癌细胞中均有表达;CXCR3在淋巴细胞丰富的胃癌表达^[29]。新近文献报道,趋化因子CX3CR1和CXCR3能够明显促进淋巴结转移的数目,并与患者的生存率成明显负相关^[30-31]。

4 胃癌新生淋巴管的形成

有研究表明早期胃癌中淋巴管密度与其微转移呈正相关^[32]。同时大量研究也证实淋巴管生成在肿瘤淋巴转移中发挥至关重要的作用,与肿瘤淋巴转移、远处转移和预后有关。近年来基于淋巴管生成成为靶点的抗肿瘤治疗也成为研究的热点。在肿瘤进展过程中,随着肿瘤细胞增殖和生长,肿瘤细胞、基质细胞和炎症细胞等产生一系列淋巴管生长因子,直接或间接作用于淋巴内皮细胞,促进淋巴管生成。常见的促进胃癌新生淋巴管生长的分子如下。

4.1 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF) VEGF-C/D是肿瘤相关新生淋巴管道形成过程中极为重要的信号调节因子。VEGF-C/D可以结合VEGFR-3后引起下游分子Shc、Grb2磷酸化,再通过MARK信号途径促使淋巴内皮细胞增生、迁移和存活而形成新生的淋巴管道,从而为肿瘤细胞发生淋巴转移提供有利条件。Watanabe等^[33]证实VEGF-C mRNA水平与胃癌患者淋巴结转移显著相关,进一步研究发现VEGF-C蛋白表达水平与术后淋巴结组织内淋巴管密度呈正比,提示VEGF-C可能参与促进胃癌组织淋巴管生成并加速淋巴结转移而导致患者预后变差。Han等^[34]证实实在胃癌中VEGF-C和VEGFR-3表达与淋巴结转移有关,是淋巴转移重要的危险因素,因此VEGF-C和VEGFR-3表达可作为淋巴结转移的预测因子和明确的预后指标。Wang等^[35]对123例胃癌患者手术标本采用免疫组化以D2-40标记淋巴管内皮细胞后发现VEGF-D表达和肿瘤新生淋巴管密度显著相关($P<0.001$),且肿瘤新生淋巴管还与淋巴结转移和淋巴管肿瘤细胞侵犯显著相关($P<0.001$)。VEGF-D不仅与胃癌淋巴结转移显著相关,还是导致胃癌根治术后肝转移的独立影响因素^[36],而胃癌根治术后肝转移的发生也与腹腔淋巴结转移密切

相关^[37]。

4.2 环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) 环氧化酶中 COX-2 是花生四烯酸转化为前列腺素的限速酶, 静息状态下在正常组织中无表达或弱表达, 当受到各种生长因子、细胞因子等刺激后大量表达, 在炎症和肿瘤组织中有高度表达。COX-2 参与多种肿瘤细胞增生、抗凋亡、促进血管生成、促进肿瘤的浸润和转移等。Mrena 等^[38]发现 COX-2 高表达与胃癌浸润深度、淋巴结转移、远处转移等几个临床病理特征相关, 而且是一个独立的预后因子。Su 等^[39]的研究表明, COX-2 可通过 EP1 和 HER-2/neu 受体途径上调 VEGF-C 的表达, VEGF-C 作为肿瘤淋巴管形成的重要调节因子, 作用于淋巴管内皮细胞, 促进淋巴管生成, 进而促使肿瘤细胞通过淋巴管向淋巴结转移。

4.3 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 肝细胞生长因子起初因其对肝细胞再生具有较强的促进作用而得名。后来的实验表明 HGF 是一种具有多种生物活性的生长因子, HGF 在胎儿生长、器官发育、肿瘤侵袭转移等方面均发挥重要作用, 其生物学作用的发挥主要通过其受体 c-Met 实现。HGF 具有促进淋巴管新生的作用, 体外研究证实 HGF 促进淋巴内皮细胞的增殖、迁移和成管, 这一过程不依赖 VEGF-C/VEGF-D/VEGFR-3 信号通路途径; 体外培养的淋巴管内皮细胞表达 c-Met, HGF 刺激可直接促进淋巴内皮细胞的增殖^[40]。这些研究都提示 HGF 具有促淋巴管生成的作用。而 Tanaka 等^[41]的研究表明, 早期胃癌和进展期胃癌患者的血清 HGF 显著高于正常对照组, 血清 HGF 升高与淋巴管受侵有关。因此 HGF 作为淋巴管生长因子, 刺激了胃癌淋巴管新生进而促进了胃癌的淋巴结转移。

5 结语

胃癌的淋巴结转移是一个多步骤多因素影响的复杂过程, 其中有许多分子标志物在不同的阶段和多个过程中发挥作用。该过程起始于介导细胞间同质黏附的 E-钙黏附蛋白等表达降低, 以及介导肿瘤细胞和癌周细胞、基质黏附的 E-选择素等表达升高, 导致胃癌细胞从原发灶脱落, 浸入细胞外基质; 同时胃癌细胞直接分泌或诱导宿主细胞产生 MMPs 等蛋白水解酶, 降解细胞外基质, 从而破坏了胃癌细胞侵袭的屏障; 接着表达 CCR7 等受体的胃癌细胞在 CCL19 等趋化因子的趋化作用下, 伴随组织中流体静力使肿瘤细胞侵入淋巴管; 而胃癌细胞产生的 VEGF 等一系列生长因子直接或间接促进淋巴

管的生成, 使侵入淋巴管的胃癌细胞增多; 进入淋巴管的胃癌细胞随淋巴液运行, 到达局部淋巴结, 聚集于边缘窦, 然后生长并破坏淋巴结结构, 形成淋巴结内转移灶。淋巴结转移作为胃癌进展中最重要的事件之一, 不仅能够反映疾病的近况, 也有助于对患者预后作出精准的评估。因此探明胃癌淋巴结转移的分子标志物, 不仅可以帮助我们早期诊断、术前预测淋巴结清扫范围, 更可针对特定的分子和基因进行分子靶向治疗, 为胃癌的早期诊断和治疗开辟了一条新的途径, 对提高患者的生存率、改善预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408
- [2] Degiuli M, Borasi A, Forchino F, et al. Lymph-nodal ratio in gastric cancer staging system[J]. *Minerva Chir*, 2011, 66(3): 177
- [3] Corso G, Marrelli D, Roviello F. Familial gastric cancer and germline mutations of E-cadherin[J]. *Ann Ital Chir*, 2012, 83(3): 177
- [4] Rosivatz E, Becker I, Specht K, et al. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1881
- [5] Castro A C, Rosivatz E, Schott C, et al. Slug is overexpressed in gastric carcinomas and may act synergistically with SIP1 and Snail in the down-regulation of E-cadherin[J]. *J Pathol*, 2007, 211(5): 507
- [6] Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice[J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(12): 1705
- [7] Li Y, Chen C Q, He Y L, et al. Abnormal expression of E-cadherin in tumor cells is associated with poor prognosis of gastric carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(3): 304
- [8] Krause T, Turner G A. Are selectins involved in metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 1999, 17(3): 183
- [9] Ke J J, Shao Q S, Ling Z Q. Expression of E-selectin, integrin beta1 and immunoglobulin superfamily member in human gastric carcinoma cells and its clinicopathologic significance[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(22): 3609
- [10] Dai N, Bao Q, Lu A, et al. Protein expression of osteopontin in tumor tissues is an independent prognostic indicator in gastric cancer[J]. *Oncology*, 2007, 72(1/2): 89
- [11] Weber G F, Zawaideh S, Hikita S, et al. Phosphorylation-dependent interaction of osteopontin with its receptors regulates macrophage migration and activation[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 72(4): 752
- [12] Song G, Ouyang G, Mao Y, et al. Osteopontin promotes gastric cancer metastasis by augmenting cell survival and invasion through Akt-mediated HIF-1alpha up-regulation and MMP9 activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B): 1706
- [13] Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1): 269
- [14] Zhao Z S, Wang Y Y, Chu Y Q, et al. SPARC is associated with gastric cancer progression and poor survival of patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(1): 260

- [15] Mori M, Shimada H, Gunji Y, et al. S100A11 gene identified by in-house cDNA microarray as an accurate predictor of lymph node metastases of gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(6): 1287
- [16] Kleiner D E, Stetler-Stevenson W G. Matrix metalloproteinases and metastasis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 43(1): S42
- [17] Wu C Y, Wu M S, Chen Y J, et al. Clinicopathological significance of MMP-2 and TIMP-2 genotypes in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(4): 799
- [18] Sentani K, Matsuda M, Oue N, et al. Clinicopathological significance of MMP-7, laminin γ 2 and EGFR expression at the invasive front of gastric carcinoma[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(3): 412
- [19] Zhang J F, Zhang Y P, Hao F Y, et al. DNA ploidy analysis and expression of MMP-9, TIMP-2, and E-cadherin in gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(36): 5592
- [20] Ma X M, Shen Z H, Liu Z Y, et al. Heparanase promotes human gastric cancer cells migration and invasion by increasing Src and p38 phosphorylation expression[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5609
- [21] Vlodavsky I, Elkin M, Pappo O, et al. Mammalian heparanase as mediator of tumor metastasis and angiogenesis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2000, 2(Suppl): 37
- [22] Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(8): 1825
- [23] Kaneko T, Konno H, Baba M, et al. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(1): 43
- [24] Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 50
- [25] Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, et al. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10): 2937
- [26] Kryczek I, Wei S, Keller E, et al. Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(3): C987
- [27] Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4[J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14(3): 171
- [28] Sugawara H, Ichikura T, Kinoshita M, et al. Gastric cancer cells exploit CD4+ cell-derived CCL5 for their growth and prevention of CD8+ cell-involved tumor elimination[J]. *Inter J Cancer*, 2008, 122(11): 2535
- [29] Eck M, Schmausser B, Scheller K, et al. Pleiotropic effects of CXC chemokines in gastric carcinoma: differences in CXCL8 and CXCL1 expression between diffuse and intestinal types of gastric carcinoma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 134(3): 508
- [30] Wei L M, Cao S, Yu W D, et al. Overexpression of CX3CR1 is associated with cellular metastasis, proliferation and survival in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 615
- [31] Hu M, Li K, Maskey N, et al. Overexpression of the chemokine receptor CXCR3 and its correlation with favorable prognosis in gastric cancer[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(12): 1872
- [32] Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(1): 77
- [33] Watanabe M, Tanaka H, Ohira M, et al. Intranasal lymphangiogenesis precedes development of lymph node metastasis and accelerates progression of gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(3): 481
- [34] Han F H, Li H M, Zheng D H, et al. The effect of the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF receptor-3 on the clinical outcome in patients with gastric carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(12): 1172
- [35] Wang X L, Fang J P, Tang R Y, et al. Different significance between intratumoral and peritumoral lymphatic vessel density in gastric cancer: a retrospective study of 123 cases[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 299
- [36] Deng J Y, Liang H, Sun D, et al. Vascular endothelial growth factor-D is correlated with hepatic metastasis from gastric cancer after radical gastrectomy[J]. *Surgery*, 2009, 146(5): 896
- [37] Deng J Y, Liang H, Sun D, et al. Analysis of risk factors for the interval time, number and pattern of hepatic metastases from gastric cancer after radical gastrectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(15): 2440
- [38] Mrena J, Wiksten J P, Thiel A, et al. Cyclooxygenase-2 is an Independent prognostic factor in gastric cancer and its expression is regulated by the messenger RNA stability factor HuR[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7362
- [39] Su J L, Shih J Y, Yen M L, et al. Cyclooxygenase-2 induces EP1- and HER-2/Neu-dependent vascular endothelial growth factor-C up-regulation: a novel mechanism of lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(2): 554
- [40] Birchmeier C, Birchmeier W, Cherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(12): 915
- [41] Tanaka K, Miki C, Wakuda R, et al. Circulating level of hepatocyte growth factor as a useful tumor marker in patients with early-stage gastric carcinoma[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39(8): 754

(2016-05-16 收稿)