

胃癌腹膜转移的细胞学及分子生物学检测进展*

柳万忠¹ 韩晓鹏² 苏琳² 汤迎伟³ 刘宏斌^{2△}

(1 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730050 2 兰州军区兰州总医院普外科 甘肃 兰州 730050 ;

3 中国人民解放军 68070 部队门诊部 甘肃 兰州 730020)

摘要 :胃癌是常见的肿瘤之一,在消化道肿瘤中占首位。胃癌的临床病变缺乏特异性,大部分患者就诊时已发生了转移,多数病例就诊时已为进展期或晚期。腹膜转移是胃癌最常见的转移形式,胃癌的腹膜转移是造成患者预后差的主要原因,因此,及时地诊断腹膜转移,从而采取相应治疗,对提高患者术后生存率具有重要意义。

关键词 :胃癌 腹膜转移 诊断

中图分类号 R735.2 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)19-3744-04

Progress of Detection Peritoneal Metastasis by Cytology and Molecular Biology in Patients with Gastric Cancer*

LIU Wan-zhong¹, HAN Xiao-peng², SU Lin², TANG Ying-wei³, LIU Hong-bin^{2△}

(1 Department of Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730050, China;

2 Department of General Surgery, The General Hospital of Lanzhou PLA, Lanzhou, Gansu, 730050, China;

3 Department of Out-patient, Unit 68070 of PLA, Lanzhou, Gansu, 730020, China)

ABSTRACT: Gastric cancer is one of common tumors, which is the first place in gastrointestinal tumors. Gastric cancer lesions lack of specificity, the majority of patients, tumors has shifted when they were treated, the majority of cases has advanced or late. Peritoneal metastasis of gastric cancer which is the most common form of transfer is the main cause of poor prognosis. Therefore, timely diagnosis of peritoneal metastasis, in taking the appropriate treatment, is important to improve the survival rate of patients.

Key words: Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)19-3744-04

随着人类疾病谱的转变,肿瘤已成为目前常见死因之一。2000 年全世界每年约有 1010 余万人患恶性肿瘤,现患癌症病例约 2240 万。每年约有新患病例 200 万,死亡约 15 万。我国最常见的恶性肿瘤,在城市依次为肺癌、胃癌、肝癌、肠癌与乳腺癌,在农村依次为胃癌、肝癌、肺癌、食管癌与肠癌^[1]。胃癌是常见的肿瘤之一,且在消化道肿瘤中占首位。胃癌的临床病变缺乏特异性,大部分患者就诊时已发生了转移。癌细胞易脱落入腹腔,形成腹膜播散种植,腹膜转移通常出现在胃癌手术后,但也有许多患者在手术时即已存在腹膜转移,术后复发病例中有 50%为腹膜种植转移^[2]。腹膜转移是胃癌最常见的转移形式,也是胃癌根治性手术后最常见的复发形式,是影响胃癌疗效的关键问题之一。胃癌的腹膜转移是患者预后差的主要原因,多数患者就诊时已为进展期或晚期,根治术后 5 年生存率 <35%^[3,4]。实际工作中诊断胃癌腹膜转移存在一定困难。因此,明确腹膜腔种植,尤其是微小转移灶,对术中脱落癌细胞的灭活以及术后残留癌细胞的处理提供依据,对提高患者术后生存率具有重要意义。本文对目前胃癌腹膜转移的细胞学及分子生物学检测进展进行综述:

1 细胞学检测

腹腔内游离癌细胞的检测,对于胃癌分期及治疗策略的确立至关重要。日本的 "胃癌处理规约" 已将腹腔冲洗液细胞学的检测结果与腹膜转移和肝转移因子并列纳入胃癌分期^[5]。

1.1 腹腔冲洗液细胞涂片法检查

取腹腔冲洗液,予以离心。如有腹腔积液则直接抽取。再取沉淀物涂片,HE 染色后涂片 1~5 张,只要有 1 张涂片查到癌细胞即诊断游离癌细胞阳性。一旦 PLC 检查为阳性,即可明确患者存在腹膜转移,该方法被视为金标准。Bando 等^[6]对 1297 例胃癌患者进行腹腔脱落细胞检测,阳性率为 37%,预测腹膜转移的敏感度为 56%,特异度为 97%。腹腔冲洗液细胞涂片法缺点是敏感性低。

1.2 腹腔冲洗液切片细胞学检查

将腹水离心后得到的沉淀进行过滤、包裹、固定后包埋制成切片进行镜下细胞学检查的一种方法。此法能够较好地保存肿瘤组织的结构,避免了涂片法在推片时对组织的结构破坏,结果更加可靠。张福田^[7]等将涂片法与石蜡切片法比较,结果石

* 基金项目 :甘肃省自然科学基金 (2009GS02430)

作者简介 柳万忠 (1985),男,硕士研究生,医师,主要研究方向 :胃肠道肿瘤方面,

Tel:15193107831, E-mail: sig6542@163.com

△通讯作者 刘宏斌, Tel:0931-8994364, E-mail: liuhongbin999@163.com

(收稿日期 2011-10-26 接受日期 2011-11-21)

蜡切片法在胸腹水肿瘤细胞检出率高于常规涂片法。此方法操作较简单,无需特殊设备,尤其适用于基层医院。

1.3 薄层液基细胞涂片技术(TCT)

与常规制片方法比较,能够将收集到的细胞几乎 100% 保存在固定液瓶中,改善了样本收集率。尤其对体腔积液,可有效去除标本中的红细胞、炎性细胞、黏性物质及细胞碎片等,且在制片过程中可将细胞单层、均匀地分布在载玻片上,无物理损伤变形及重叠挤压,提高了检出的阳性率^[8,9]。此外,标本储存在保存液中,制片重复性好,抗原性不受影响,可用来作免疫细胞化学等检测^[10]。李印等^[11]将 450 例胸腹水标本使用薄层液基细胞涂片技术与传统涂片检测胸腹水脱落细胞相比,肿瘤的诊断率和可疑肿瘤所占比例前者较后者明显提高。薄层液基细胞涂片技术也有不足之处,成本较高,且在技术方面如细胞固缩等还有待改进。

2 胃癌腹膜转移相关标志物的检测

2.1 常用的检测技术有 4 种:

2.1.1 流式细胞术(Flow Cytometry, FCM) 流式细胞术是上世纪 70 年代发展起来的一种在功能水平上对单细胞或其他生物粒子进行分选和定量分析的新技术,可高速的分析上万个细胞,并同时能从一个细胞中测得多个参数^[12,13]。流式细胞术已普遍应用于免疫学、肿瘤学、血液学、细胞遗传学、细胞生物学等基础医学和临床医学研究领域。通过对流动液体中单列的颗粒或细胞进行逐个分析、测定细胞或颗粒的荧光情况和光散射,可判断细胞所处的分裂周期、细胞大小、内部结构、细胞各种表面蛋白和细胞内蛋白质表达。流式细胞仪可筛选出同免疫荧光标记的抗体特异性结合的目的细胞。流式细胞术有很高的敏感度及特异度,但不能进行细胞形态学的观察^[14]。

2.1.2 免疫磁珠分离技术 (Immunomagnetic beads separation technology, IMBS) 免疫磁珠分离技术是将磁珠特有的磁响应性与免疫学反应的特异性相结合的一种免疫学检测技术。它分离恶性肿瘤患者腹水脱落细胞是根据肿瘤细胞不同的免疫学特性,将特异性的抗体标记在磁珠上,与肿瘤细胞表面抗原的特异识别并结合后形成抗原-抗体-磁珠免疫复合物,从而在磁场作用下达到分离出肿瘤细胞的目的^[14]。免疫磁珠技术最明显的优势是保证被分离出的靶细胞形态和功能的完整,使得此技术可从腹水中将肿瘤细胞分离、富集,可再对其进行细胞学、流式细胞术、RT-PCR、免疫组化等检测。免疫磁珠分离技术具有灵敏度高,重复性好,检测速度快等优点,可以明显提高腹腔内脱落癌细胞的检出率。杨宁等利用免疫磁珠技术检测胃癌患者腹腔冲洗液中的癌细胞,阳性率达 63.3%,高于常规腹腔冲洗液细胞学检查^[15]。Mori N 等^[16]用免疫磁珠法检测胃癌患者腹腔冲洗液中的端粒酶活性,研究表明结合免疫磁珠技术和端粒酶扩增技术对检测胃癌患者腹腔游离癌细胞有重要意义。

2.1.3 逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) RT-PCR 是将 RNA 的反转录 (reverse transcription) 和 cDNA 的聚合酶链式反应 (PCR) 相结合的技术。首先在反转录酶的作用下从 RNA 合成 cDNA,再以 cDNA 为模板进行扩增,而获得目的基因或检测基因表达。RT-PCR 具有较高的敏感性,但假阳性率高^[14]。实时

荧光定量 RT-PCR (FQ-RT-PCR) 是一种在 RT-PCR 定性的技术基础上发展的核酸定量技术,它在 PCR 反应体系中利用荧光探针针对 cDNA 进行标记,通过荧光信号积累对整个 PCR 反应扩增过程进行实时监测,最终通过标准曲线对其进行定量分析的方法。Kodera Y 等^[17]采用定量 RT-PCR 方法检测 189 例胃癌患者腹腔冲洗液中 CEA-mRNA,其敏感性和特异性为 80%、94%,传统细胞学检测敏感性和特异性为 56%、91%,定量 RT-PCR 可代替传统细胞学检测,更可敏感的预测胃癌腹膜转移。它具有灵敏度高、特异性强、自动化程度高、无污染性、实时性和准确性等特点。但其仍有一定缺陷,如实验成本及技术要求较高、检测结果易受内参基因及 RNA 生物活性的影响等^[18]。

2.1.4 免疫印迹法 (Western blotting) Western blotting 是将高分辨率凝胶电泳和固相免疫测定技术相结合的一种杂交技术^[19]。免疫印迹法是利用 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离蛋白质样品,再将分离出的蛋白转移到固相载体 (如硝酸纤维素薄膜) 上,与酶标记的第二抗体起免疫反应,经过放射自显影或底物显色以检测特定蛋白质的表达,并分析其相对含量^[20]。该法具有分析容量大、敏感性及特异性高等优点,是检测某种特定目的蛋白质的定性方法,也可确定特定目的蛋白在同一种细胞在不同条件下或不同细胞内的半定量方法。现已成为蛋白分析的一种常规技术。

2.1.5 免疫组化 (immunohistochemistry) 免疫组织化学是应用免疫学的抗原与抗体特异性结合原理,通过抗原抗体反应和组织化学的呈色反应,使带有荧光素、同位素等标记抗体的显色剂显色,来检测细胞内抗原,并对其进行定性、定位及定量测定的研究。实验标本有组织标本 (如石蜡切片) 和细胞标本 (如组织印片、细胞爬片和细胞涂片)。它将免疫反应的特异性、组织化学的可见性结合在一起,用电子显微镜或荧光显微镜检测各种抗原物质 (如蛋白质、酶、激素等)。免疫组化技术具有定位准确、特异性及敏感性高等优点,但存在一定假阴性、假阳性、尚未认知的抗原抗体交叉反应及异位抗原的表达等问题^[21]。

2.2 常用的几种肿瘤标志物

2.2.1 癌胚抗原 (CEA) 是 Gold 和 Freedman 于 1965 年发现的一种糖蛋白,因在胚胎时分泌而得名。CEA 是临床上常用肿瘤检测指标之一,位于细胞表面,可广泛存在于内胚叶起源的消化系统恶性肿瘤中,如在大肠癌、胰腺癌、胃癌、小细胞肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤均可表达。腹腔内只有肿瘤细胞分泌 CEA,腹腔内其他细胞如腹膜间皮细胞及炎性细胞等不分泌 CEA,因此可作为预测胃癌腹膜转移的敏感检测指标。Ishigami S 等^[22]用 RT-PCR 检测 67 例胃癌患者外周血 CEA mRNA,阳性率达 49%,与胃癌术后复发转移有关,CEAmRNA 有望成为评估胃癌患者复发和转移的一种肿瘤指标。Tamura N 等^[23]用 RT-PCR 检测 164 例胃癌患者腹腔冲洗液 CEA 及 CK20 mRNA,研究表明腹腔冲洗液中癌胚抗原和细胞角蛋白 20 表达水平是重要的独立预后因素。

2.2.2 细胞角蛋白 (Cytokeratin, CK) 是细胞骨架系统纤维丝的成分之一,其家族有 20 多种成员,广泛存在于上皮细胞。其中 CK19 及 CK20 是低分子角蛋白,仅表达于上皮组织或细胞中,有严格的上皮组织特异性,而在正常人外周血细胞、骨髓、腹腔

间皮及间叶细胞内无表达。在上皮细胞癌变过程中,角蛋白仍存在于上皮细胞肿瘤内,且几乎所有胃肠道肿瘤组织均有较高表达,而正常及恶性变的间叶组织不表达角蛋白,因此 CK19 及 CK20 已成为检测胃肠道恶性肿瘤转移的指标之一。Katsuragi K 等^[24]对 116 例胃癌患者用 RT-PCR 方法检测腹腔冲洗液中的 CEA 及 CK20 表达水平,CEA 及 CK20 预测腹膜转移的敏感性分别为 72.7%、54.6%,和特异性为 82.7%、80.3%,结合两个指标则敏感性和特异性分别为 86.4%、81.5%,结果显示用 RT-PCR 检测 CEA 及 CK20 有助于预测腹膜转移。

2.2.3 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一类锌依赖内源性蛋白酶,是一个多基因家族,目前可分为 26 种,可降解细胞外基质,对降解底物具有特异性,几乎可作用于细胞外基质中各种成分。MMP7 是基质金属蛋白酶家族中唯一由上皮性肿瘤细胞特异性表达的酶,由肿瘤细胞以无活性的形式分泌后,被 MMP-3 和胰蛋白酶等激活,激活后具有广泛的蛋白水解活性。可水解 IV 型胶原蛋白、层连蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质成分,从而破坏肿瘤的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移的过程中起关键作用。研究表明 MMP-7 在胃癌中表达明显升高且与浸润、转移密切相关。MMP9 是明胶酶的一种,主要作用于 IV、V、VII、X 型胶原、明胶及弹性纤维。可降解细胞外基质的多种成分。MMP-9 于生理 PH 值下,在锌离子的辅助下,可参与细胞外基质的降解,调节细胞的黏附,与肿瘤的侵袭及转移有关。Tang Y 等^[25]研究表明 MMP-9 对胃癌特别是弥漫型胃癌的淋巴结转移发挥重要作用。

2.2.4 肝素酶 (Heparanase, HPA) 是一种 β -D- 葡萄糖苷酸内切酶,可裂解连接于硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)核心分子上的硫酸肝素(HS),从而破坏 ECM 和 BM 的组织屏障结构,亦可直接作用于血管内皮细胞,促进肿瘤血管生成,在肿瘤的浸润及转移过程中起重要作用^[26]。在生理状态下,HPA 主要分布在血小板、中性粒细胞、T 或 B 淋巴细胞和单核细胞等,以胎盘和血小板含量最高。多数研究表明该酶位于胞质内。在卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤细胞中有较高水平表达。王振宁等^[27]用 RT-PCR 检测 48 例胃癌患者腹腔冲洗液肝素酶 mRNA,阳性率为 52%,预测腹膜转移灶的特异性为 100%。结果表明在胃癌患者腹腔冲洗液中有乙酰肝素酶基因表达,可能表明腹腔存在游离癌细胞。

2.2.5 多巴脱梭酶 (DDC) 是能够将多巴代谢为多巴胺的一种酶,在神经递质多巴胺及 5-羟色胺的合成过程中起主要作用,此外还参与血管生成及细胞增殖、凋亡。DDC 是神经内分泌肿瘤的一种特异性标志物,通过与各种激素类受体作用,可激活肿瘤细胞的分泌功能,以使其释放多种生长因子,从而促进肿瘤的增殖和血管生成。赵丹懿等^[28]用 RT-PCR 方法对 92 例胃癌患者腹腔冲洗液 DDC mRNA 进行检测,研究表明 DDC 可作为胃癌腹膜转移的预测的指标。Sakakura 等^[29]用 RT-PCR 方法对 112 例胃癌患者腹腔冲洗液 DDC mRNA 进行检测,结果表明 DDC 对预测胃癌腹膜转移的敏感性和特异性分别为 87%、98%。

2.2.6 目前用于预测腹膜转移的指标还有 SURVIVIN、STAT3、VEGF、E-钙粘素、PCNA、Ki67 等,常用的检测组织有腹腔冲洗

液、腹膜乳斑、壁腹膜。

3 问题与展望

在目前众多肿瘤标志物中,国内外的研究尚未找到一种公认的预测胃癌腹膜转移的肿瘤标志物。通过结合细胞分离术和 RT-PCR、流式细胞术等检测手段,并联合多种胃癌腹膜转移相关肿瘤标志物,以提高诊断的灵敏性和特异性,在胃癌患者术前或术中及时地诊断腹膜转移,进而采取术中或术后早期腹腔低渗温热灌注化疗等治疗手段,以提高胃癌患者术后生存率。

参考文献(References)

- [1] 吴孟超,吴在德,黄家驷.外科学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2008:139
Wu Meng-chao, Wu Zai-de, Huang Jia-si. Textbook of Surgery[M]. Seventh Edition. Beijing: People Hygiene Press,2008:139
- [2] Maehara Y, Hasuda S, Koga T, et al. Postoperative outcome and Sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer [J]. Br J Surg,2000,87(3):353-357
- [3] Grady WM, Markowitz SD. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet,2002,3:101-128
- [4] Xu WQ, Jiang XC, Zheng L, et al. Expression of TGF- β 1, TbetarII and Smad4 in colorectal carcinoma [J]. Exp Mol Pathol,2007,82(3):284-291
- [5] Machado JC, Oliveira C, Carvalho R, et al. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma[J]. Onco gene,2001,20(12):1525-1528
- [6] Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma[J]. Am J Surg,1999,178(3):256-262
- [7] 张福田,周永梅,赖续文,等.胸腹水脱落细胞学涂片与瘤包石蜡切片的比较[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2010,19(4):411-412
Zhang Fu-tian, Zhou Yong-mei, Lai Xu-wen, et al. The comparative research of cytologic smear and paraffin in pleural effusion and ascites [J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2010,19(4):411-412
- [8] 陈速.液基细胞学检查技术在临床肿瘤筛查的研究进展[J].世界科技研究与发展,2008,30(4):489
Chen Su. The evolving research of liquid based cytology smear in screening Malignancy[J]. World Sci Trch,2008,30(4):489
- [9] 张智慧,孙耘田.薄片技术在体腔积液诊断中的应用[J].中华病理学杂志,2002,31(4):360
Zhang Zhi-hui, Sun Yun-tian. Application of chip technology in body cavity effusions[J]. Chin J Pathol,2002,31(4):360
- [10] Fadda G, Rossi ED, Mulè A, et al. Diagnostic efficacy of immuno-cytochemistry on fine needle aspiration biopsies processed by thin-layer cytology[J]. Acta Cytol, 2006,50(2):129
- [11] 李印.胸腹水患者液基细胞学检查[J].实用临床医学,2006,7(2):6
Li Yin. Cytology in Patients with ascites and pleural effusion [J]. Practical Clinical Medicine,2006,7(2):6
- [12] 丛玉隆.流式细胞仪及其临床应用[J].医学检验与临床,2006,17:1-2
Cong Yu-long. Clinical application of flow cytometer [J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2006,17:1-2
- [13] 王建中.临床流式细胞分析[M].上海:上海科学技术出版社,2004:1

- Wang Jian-zhong. Clinical analysis of flow cytometer [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2004:1
- [14] 宁勇,黄广建,张延龄.胃癌淋巴结微转移的研究进展[J].国际外科学杂志,2009,36(7):478-481
- Ning Yong, Huang Guang-jian, Zhang Xian-ling. Progress on the lymphnode micrometastasis of gastric cancer [J]. International Journal of Surgery,2009,36(7):478-481
- [15] 杨宁,王文秀,赫文,等.免疫磁珠技术检测胃癌患者腹腔微小转移的研究[J].哈尔滨医科大学学报,2006,40(6):486-488
- Yang Ning, Wang Wen-xiu, He Wen, et al. Detection of peritoneal micrometastasis from patients with gastric cancer using immunomagnetic beads technique [J]. Journal of Harbin Medical University, 2006,40(6):486-488
- [16] Mori N, Oka M, Hazama S, Iizuka N, et al. Detection of telomerase activity in peritoneal lavage fluid from patients with gastric cancer using immunomagnetic beads[J]. Br J Cancer,2000,83(8):1026-1032
- [17] Kodera Y, Nakanishi H, Ito S. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a sensitive predictor of outcome for patients with gastric carcinoma [J]. Ann Surg,2002,235(4):499-506
- [18] Klein D. Quantification using real-time PCR technology: applications and limitations[J]. Trends Mol Med, 2002,8(6):257-260
- [19] Pirkko Soundy. Medical Biomethods Handbook [M]. Totowa: Springer eBook, 2005:43-62
- [20] 王尧尧,税朝祥,方秋红.Western 印迹中蛋白质定量分析的替代方法[J].细胞生物学杂志, 2007,29: 296-298
- Wang Yao-yao, Shui Chao-xiang, Fang Qiu-hong. Alternative methods of western blotting protein quantitative analysis [J]. Chinese Journal of Cell Biology,2007,29:296-298
- [21] 李靖若,牛韵韵,张云汉,等.免疫组化技术应用中的问题及不足[J].医学与哲学,2001,(06):39-40
- Li Jing-ruo, Niu Yun-yun, Zhang Yun-han, et al. Defects and problems in the application of Immunohistochemical technique [J]. Medicine and Philosophy,2001,(6):39-40
- [22] Ishigami S, Sakamoto A, Uenosono Y, et al. Carcinoembryonic antigen messenger RNA expression in blood can predict relapse in gastric cancer[J]. J Surg Res,2008,148(2):205-209
- [23] Tamura N, Iinuma H, Takada T. Prospective study of the quantitative carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20 mRNA detection in peritoneal washes to predict peritoneal recurrence in gastric carcinoma patients[J]. Oncol Rep,2007,17(3):667-672
- [24] Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T, et al. Prognostic impact of PCR-based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection[J]. Br J Cancer,2007,97(4):550-556
- [25] Tang Y, Zhu J, Chen L, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 protein polymorphisms with lymph node metastasis but not invasion of gastric cancer[J]. Clin Cancer Res,2008,14(9):2870-2877
- [26] Yingying X, Yong Z, Zhenning W, et al. Role of heparanase-1 in gastric carcinoma invasion [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2009,10(1): 151-154
- [27] Wang Z, Zhang X, Xu H, et al. Detection of peritoneal micrometastasis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for heparanase mRNA and cytology in peritoneal wash samples [J]. J Surg Oncol,2005,90:59-65
- [28] 赵丹懿,徐惠绵,关一夫,等.胃癌腹腔冲洗液多巴脱羧酶 mRNA 的检测[J].中国肿瘤临床,2008,35(2) 35-91
- Zhao Dan-yi, Xu Hui-mian, Guan Yi-fu, et al. Detection of DDC mRNA in Peritoneal Washings of Gastric Cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology,2008,35(2):85-91
- [29] Sakakura C, Takemura M, Hagiwara A, et al. Overexpression of dopa decarboxylase in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as a novel marker for the detection of peritoneal micrometastases with real-time RT-PCR[J]. Br J Cancer,2004,90(3): 665-671

(上接第 3780 页)

- [18] Harald FL, Jrgen WR, Karin D, et al. Capture of endothelial progenitor cells by a bispecific protein monoclonal antibody molecule induces re-endothelialization of vascular lesions [J]. JMolMed, 2010,88(7):687-699
- [19] Arnesen H, Lunde K, Aakhus S, et al. Cell therapy in myocardial infarction[J]. Lancet,2007,369(9580):2142-2143
- [20] Walter DH, Cejna M, Diaz-Sandoval L, et al. Local gene transfer of phVEGF-2 plasmid by gene-eluting stents: an alternative strategy for inhibition of restenosis[J].Circulation,2004,110(1):36-45
- [21] Cervinka P. A randomized comparison of Genous stent vs chromi-umcoba stent for treatment of ST-Elevation myocardial infarction. A 6-month clinical, angiographic and IVUS follow-up.GENIUS-STEMI trial [R]. Orlando: American College of Cardiology 2009 Scientific Sessions and 2 Summit,2009
- [22] Silber S, Damman P, Klomp M, et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bioengineered R stent: 12month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry [J]. Euro Intervention,2011,6(7):819-825
- [23] Klomp M, Beijl MA, Damman P, et al.Three-Year Clinical Follow-Up of an Unselected Patient Population Treated with the Genous Endothelial Progenitor Cell Capturing Stent [J]. Journal of Interventional Cardiology,2011,24(5):442-449