

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 1 月 8 日 第 27 卷 第 1 期 (Volume 27 Number 1)



1/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

目次

2019年1月8日 第27卷 第1期 (总第621期)

述评

- 1 特利加压素治疗肝肾综合征的循证医学依据
张晶巧, 吴云海, 祁兴顺
- 6 胰腺癌免疫治疗的挑战与前景
朱世凯, 许甜, 汪瑞
- 13 DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展
卢家俊, 袁周

基础研究

- 20 胡椒碱对槟榔碱促进家兔离体小肠平滑肌运动的影响
陈钟权, 符春茹, 符风亲, 陈颖, 符昌文, 高凌峰

临床研究

- 29 中国宁夏人群HOTAIR单核苷酸多态性与胃癌易感性的相关性研究
姚丽, 冯雅宁, 游颜杰, 罗明, 辛瑞娟

文献综述

- 36 原发性胆汁性胆管炎中胆管上皮细胞损伤的机制研究进展
唐映梅, 余海燕
- 43 酒精性肝病与肠道微生态的研究进展
杨雅, 艾国, 王鸣
- 50 肠道微生物与自身免疫性肝病研究进展与评价
池肇春

临床实践

- 63 CEUS和增强CT对原发性肝癌TACE术后疗效的评估价值比较
张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣
- 68 溃疡性结肠炎患者粪菌移植后胃肠道功能及肠道菌群的影响分析
章科清, 江琴, 张海兵

消 息

- 19 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 28 《世界华人消化杂志》正文要求
- 35 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 42 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

钟碧慧, 教授, 博士研究生导师, 中山大学附属第一医院感染科主任兼消化内科副主任。现任中华医学会肝病学会脂肪性肝病和酒精性肝病学组秘书、消化病学分会肝胆组及老年医学分会消化病学组委员, 广东省医学会肝脏病学分会副主委兼脂肪肝病学组组长, 广东省肝病学会脂肪肝专业委员会主委等。参与多个中国肝病临床指南的制定, 包括《2018非酒精性脂肪性肝病防治指南》、《2018酒精性肝病防治指南》、《2017脂肪肝中心组织与实施规范》、《2014中国脂肪肝防治指南(科普版)》、《2013中国脂肪性肝病诊疗规范化专家建议》、《2014乙型肝炎相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理》等。

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-01-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 1 Jan 8, 2019

EDITORIAL

- 1 Current evidence regarding terlipressin for treatment of hepatorenal syndrome
Zhang JQ, Wu YH, Qi XS
- 6 Prospects and challenges of immunotherapy for pancreatic cancer
Zhu SK, Xu T, Wang R
- 13 Application of DNA methylation in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer
Lu JJ, Yuan Z

BASIC RESEARCH

- 20 Effect of piperine on arecoline induced contraction of isolated small intestinal smooth muscle from rabbits
Chen ZQ, Fu CR, Fu FQ, Chen Y, Fu CW, Gao LF

CLINICAL RESEARCH

- 29 Association between polymorphisms of HOTAIR and risk of gastric cancer in a population in Ningxia, China
Yao L, Feng YN, You YJ, Luo M, Xin RJ

REVIEW

- 36 Progress in research of mechanism of biliary epithelial cell injury in primary biliary cholangitis
Tang YM, Yu HY
- 43 Alcoholic liver disease and intestinal microecology
Yang Y, Ai G, Wang M
- 50 Intestinal microbiome and autoimmune liver disease
Chi ZC

CLINICAL PRACTICE

- 63 Comparison of CEUS and enhanced CT in evaluating efficacy of TACE for hepatocellular carcinoma
Zhang XR, Ouyang J, Huang JY
- 68 Effect of fecal microbiota transplantation on gastrointestinal function and intestinal flora in patients with ulcerative colitis
Zhang KQ, Jiang Q, Zhang HB

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 1 Jan 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Bi-Hui Zhong, Professor, Vice-Director of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, NO. 58 Zhongshan Road, Yuexiu District, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date January 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展

卢家俊, 袁周

卢家俊, 袁周, 上海交通大学附属第六人民医院普外科 上海市 200233

卢家俊, 研究生, 主要从事肝胆胰外科的诊疗和开展CTCs及ctDNA在胰腺癌中的相关研究.

作者贡献分布: 文献收集整理由卢家俊完成; 论文写作由卢家俊与袁周共同完成.

通讯作者: 袁周, 主任医师, 副教授, 200233, 上海市徐汇区宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院普外科. zhouyuan669@163.com
电话: 021-24058413

收稿日期: 2018-09-17

修回日期: 2018-10-20

接受日期: 2018-11-08

在线出版日期: 2019-01-08

Application of DNA methylation in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Jia-Jun Lu, Zhou Yuan

Jia-Jun Lu, Zhou Yuan, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Zhou Yuan, Chief Physician, Associate Professor, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, No. 600, Yishan Road, Shanghai 200233, China. zhouyuan669@163.com

Received: 2018-09-17

Revised: 2018-10-20

Accepted: 2018-11-08

Published online: 2019-01-08

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is one of the most malignant gastrointestinal tumors, characterized by a poor prognosis. Most of the patients have an advanced disease at the time of diagnosis and lose the opportunity

of radical surgery, resulting in a 5-year survival rate of less than 5%. Circulating tumor DNA, whose concentration in plasma of patients with pancreatic adenocarcinoma is higher than that in health controls, carries specific gene mutation and aberrant DNA methylation. Epigenetic change is one of the important characteristics of cell carcinogenesis. DNA methylation is an early event in tumorigenesis, which is more helpful for early diagnosis than gene mutation and can be observed in each stage of PC. Therefore, the detection of aberrant DNA methylation in the promoter region in patients with PC may be a non-invasive method for early cancer detection, predicting prognosis, and monitoring recurrence. In the present review, we discuss the recent advances in the study of DNA methylation in the early diagnosis of PC, and the potential application value in the treatment of PC.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: DNA methylation; Circulating tumor DNA; Pancreatic cancer; Early diagnosis; Therapy

Lu JJ, Yuan Z. Application of DNA methylation in early diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(1): 13-19

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/13.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.13>

摘要

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是恶性程度最高的消化道系统肿瘤之一, 多数患者就诊时已属中晚期从而失去根治性手术机会, 导致5年生存率不到5%. PC患者外周血中循环肿瘤DNA浓度明显高于正常健康人群, 并且携带有肿瘤特有的基因突变与甲基化改变. DNA甲基化是表观遗传学的重要表现形式, 也是肿瘤发生中的早期事件, 早于基因突变并且可以出现

在PC进展的各个阶段. 因此, PC患者启动子区异常DNA甲基化的检测可能为肿瘤的早期诊断、预后评价以及复发监测提供了一种简便的、无创的有效方法. 本文就近年来人们对于DNA甲基化在PC早期诊断中的研究进展及其对于PC治疗的潜在价值进行综述.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: DNA甲基化; ctDNA; 胰腺癌; 早期诊断; 治疗

核心提要: DNA甲基化是在基因在DNA序列不发生改变的情况下, 通过对基因的调控和修饰重塑作用, 使基因的表达异常, 从而导致肿瘤的发生发展, 其过程往往发生在体细胞癌变之前, 对于肿瘤的早期诊断具有极大的价值, 并且通过运用药物改变DNA甲基化的状态有可能促进癌症的治疗.

卢家俊, 袁周. DNA甲基化在胰腺癌早期诊断及治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(1): 13-19

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i1/13.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i1.13>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的消化道恶性肿瘤, 大约60%的PC患者在确诊时已发生远处转移, 仅有约20%的病人可以得到根治性手术切除治疗, 导致总体五年生存率低于5%, 而接受根治性手术后的患者5年生存率也只有20%^[1,2]. 根据美国癌症研究协会的调查, 2017年美国PC死亡率高居肿瘤相关死亡的第四位, 并且呈现上升趋势^[3]. 常规的肿瘤标志物CA19-9的检测及影像学检查作为高危人群的筛查方法对PC早期诊断帮助较小^[4,5]. 因此, 发现一种有效的标记物来用于PC的早期诊断成为了研究的热点.

近年来, 研究者们发现表观遗传学通过对基因的调控和修饰重塑在促进肿瘤的发生发展过程中起到作用. DNA甲基化是表观遗传学的一种常见形式, 其改变往往发生在体细胞癌变之前, 是肿瘤发生的早期事件. 在人体的多种体液中能够检测到甲基化的DNA, 例如胆汁、排泄物以及血液. ctDNA是由肿瘤细胞释放到血液中的游离DNA, 携带着肿瘤细胞中的基因突变和表观遗传学改变^[6]. 随着二代测序及ddPCR技术的发展, ctDNA得到了广泛的研究, 已检测到多种恶性肿瘤患者ctDNA中有多种基因存在异常甲基化, 且与肿瘤患者的临床病理特征存在不同程度的相关性, 具有检测稳定性好, 组织特异性高的优点, 使得DNA甲基化成为一个能够指导诊断、分期、判断预后及监测复发的有前景的

生物标记.

1 DNA甲基化与PC的发病机制

DNA甲基化是指在三种主要的DNA甲基化转移酶(DNMT1, DNMT3a和DNMT3b)的作用下, 从甲基供体转移甲基到胞嘧啶5'位的过程^[7]. 理论上任何人类基因组上每个C都可以发生甲基化, 但人类的DNA甲基化通常发生在基因的CPG岛上, 大约60%的人类基因中存在启动子区的CPG岛, 其中仅有5%的启动子基因发生甲基化^[8]. 目前许多研究已经在各种肿瘤中检测到了异常的启动子甲基化模式(表1^[9-21]), 为揭示肿瘤发生、发展的分子机制提供了线索, 并被视为一种潜在的标志物来检测肿瘤.

DNA甲基化主要通过CPG岛的异常高甲基化使得抑癌基因表达沉默或低甲基化使得癌基因表达上调, 从而影响到甚至导致肿瘤的发生, 因此理论上我们也能在PC疾病进展的各个阶段中检测到这一改变. 胰腺导管腺癌是目前PC最常见的病理类型, 其的发生发展通常是从非侵袭性的癌前病变演化而来, 其中最常见的类型是胰腺上皮内瘤变(PanINs)^[1]. Sato等^[22]人对胰腺上皮内瘤变的病变组织进行了甲基化的研究, 结果发现有8种基因(CAH3、reprimin、CLDN5、LHX1、NPTX2、SARP2、SPARC、ST14)的启动子区发生了不同程度的甲基化. Yokoyama等^[23]人在胰腺导管腺癌患者中发现异常甲基化的基因MUC4和MUC1, 并证明了其低甲基化状态与不良的预后有关. Sato^[24]的另一项实验通过对5组PC细胞株中的癌基因MMP-2、MMP-7、MMP-9的CPG岛甲基化状态进行研究发现, 在表达的3组细胞株中检测到基因中CPG岛绝大部分表现为低甲基化状态, 另外2组不表达的细胞株, 其CPG岛则呈正常甲基化状态. 此外, 宋海荣等^[25]和杨卫华等^[26]分别对比了PC肿瘤组织与癌旁组织中APC与P16基因的表达及其甲基化的水平, 结果都发现在PC中上述两种抑癌基因的启动子序列均呈现高甲基化状态, 并且Ginesta等^[27]在71% PC患者的胰液中发现了甲基化的APC基因. 这些研究说明了在PC进展的不同阶段有多种基因启动子区的CPG岛异常甲基化起到作用. 不仅如此, Yi等^[28]的研究发现在PanINs患者中甲基化的BNC1随着PanINs病变的进展检出率得到提升, 在PaIN-3患者中达100%, 并且在其他研究中也发现了在一些肿瘤进展的不同阶段某些基因的CPG岛甲基化状态也被随之发生变化^[29,30]. DNA甲基化还被证实参与了在一些肿瘤的浸润转移过程^[31,32], 但在PC中尚缺少有关研究.

随着研究的不断进展, 除了以上这些主要的基因以外, 又有许多与PC相关的甲基化基因进入了研究

表 1 常见肿瘤中的潜在DNA甲基化标记物

肿瘤名称	甲基化基因	引用
肝癌	<i>CDKN2A</i>	[9]
	<i>RASSF1A</i>	[10]
	<i>RUNX3</i>	[11]
	<i>CDO1</i>	[12]
结肠癌	<i>SEPT9</i>	[13]
	<i>VIM</i>	[14]
胃癌	<i>CDH1</i>	[15]
	<i>CDKN2A</i>	[16]
胰腺癌	<i>CD1D</i>	[17]
乳腺癌	<i>BRCA1</i>	[18]
	<i>RARB2</i>	[19]
肺癌	<i>RARB2</i>	[20]
	<i>SHOX2</i>	[21]

者的视线, 比如抑癌基因*RASSF10*^[33], 转录调控基因*INSM2*^[34]等等. 由于这些癌基因与抑癌基因能在多种肿瘤中被发现, 仍然需要进一步的研究去寻找对PC特异性及敏感度高的甲基化标志物.

2 DNA甲基化与PC早期诊断

随着影像学的逐步发展, 越来越多的肿瘤可以在早中期被发现, 但对于早期且微小的胰腺恶性病变仍然较难做出准确的诊断. 将近80%的患者在确诊时已经丧失了手术治疗的时机, 其中位生存期仅6-9 mo, 但有研究表明对于肿块小于1 cm的PC患者接受手术切除治疗后的五年生存率高达80%以上, 远高于晚期肿瘤患者^[35]. 因此提升PC的早期诊断变得尤为迫切. 澳大利亚的PC基因组计划(APGI)最近的一项研究发现, 在PC发生的关键信号通路中存在高水平的异常甲基化, 证明它作为PC诊断的生物标志物是可行的^[36].

PanINs向恶性肿瘤演变的过程非常缓慢, 可能需要10-15年才能完成^[37], 这就给予了这些病人能够实现早期诊断及根治性治疗的机会. 对此, 一项研究发现了*NTPX2*、*SARP2*、*RPRM*及*LHX1*在PanINs中出现异常甲基化而导致基因沉默表达, 这些基因的发现在PC的早期诊断及高危病人的一级预防中可能发挥一定的作用^[22].

胰液中含有来自胰腺各部分的脱落细胞, 是检测胰腺导管细胞中异常基因表达的理想来源, 可能在区分无特异症状的胰腺良恶性疾病时发挥作用. 一项研究表明, 在胰液中检测到*CCND2*、*TFPI2*、*PENK*、*NPTX2*和*FOXEl*这五种基因中的2种及以上甲基化可以区分癌症患者和包括慢性胰腺炎在内的非肿瘤患者, 且具有较高的敏感性(82%)和特异性(100%)^[38]. 此

外, Kisiel等^[17]人在研究中对102名实验对象的*CD1D*、*KCNK12*、*CLEC11A*、*NDRG4*、*IKZF1*和*PKRCB*的甲基化改变进行分析, 其中包括61名PC患者, 22名慢性胰腺炎病人以及19位健康对象, 发现了*CD1D*可以区分PC和正常组织, 其敏感性和特异性分别为75%和95%, 并且与慢性胰腺炎鉴别时特异性达到了91%.

PC患者外周血中存在着循环DNA, ctDNA可以用来定量血液中肿瘤的DNA, 为我们提供患者体内肿瘤负荷的信息, 并且可以揭示肿瘤DNA的甲基化状态, 在微小病变患者中, 释放进入血液中的ctDNA浓度也较低^[39]. 而各类实验中通常会以检测到相应的基因突变作为区别ctDNA与正常循环DNA的方法^[40], 但是由于基因突变的位点的多样性导致即使在同一种肿瘤中其基因序列也可能在大范围的区域内发生变化, 而大部分基因发生甲基化的位点多位于启动子的CPG岛的特定区域^[41-43]. 因此与基因突变相比, DNA甲基化在同一肿瘤中具有更高的一致性, 可使ctDNA的检出率提高^[44,45]. Yi等^[28]从PC肿瘤组织中筛选出与PC特异相关较高的基因位点*BNC1*和*ADAMTS1*基因, 之后又在PC患者的血清中检测到*BNC1*和*ADAMTS1*基因启动子区发生异常的高甲基化, 其敏感度分别为79%和48%, 特异度分别为89%和92%, 并且更进一步的分析显示在PanINs患者以及I期PC患者中也能检测到*BNC1*(PanINs患者中70%, PC I期患者中97%)和*ADAMTS1*基因(PanINs患者中25%, PC I期患者中63%)的甲基化状态, 最终通过对10例早期PC患者的血清进行检测来验证其对PC的诊断价值, 结果显示这两个基因位点的敏感度均达到90%, 故研究者认为检测血清中*BNC1*和*ADAMTS1*基因启动子的甲基化状态可能成为早期诊断PC的肿瘤标记物.

上文中我们阐述了在一些研究中发现*P16*、*APC*及*RASSF1A*等基因在PC组织中存在高甲基化状态, 但是Kawasaki等^[42]人在胃癌、肺癌、乳腺癌和肝癌的样本中检测*P16*的甲基化状态也得到了相似的结果. Schneikert^[46]的一项研究表明*APC*基因启动子高甲基化能在结直肠癌、肺癌、子宫内膜癌等多种肿瘤中被检出. Leodolter等^[47]发现在胃癌中可以检测到*RASSF1A*基因的高甲基化. 因此血浆中*P16*、*APC*及*RASSF1A*等基因甲基化在PC诊断中缺乏特异性, 其临床的应用价值还有待进一步研究讨论.

但是无论从胰液或者组织标本中获取DNA甲基化信息, 患者都需要接受一定程度的有创操作, 并且难以反复获取, 而从血液获取的甲基化的ctDNA则具有无创、易获得、方便简洁的优点, 我们可以通过测定患者血液中的甲基化ctDNA来对患者的整个疾病进展过程

进行检测, 对于具有癌前病变的病人进行监测相应基因的甲基化状态, 例如PanINs患者, 可以做到早期诊断. 但这仍只存在于我们的设想中, 能作为PC特异性诊断标记物的甲基化位点仍未发现, 仍然需要更多的实验研究来攻克这一难题.

3 甲基化与PC的治疗及预后评价

目前PC发病机制尚不清楚, 越来越多的证据显示PC发病与多基因病变有关, 这包括DNA序列变化引起的基因突变和非DNA序列变化引起的基因表达改变, 后者与基因的突变不同, 表观遗传学的改变大都是可逆的, 因此, 利用药物来改变细胞的表观遗传学状态可能是治疗癌症的一条新途径. 针对异常的甲基化DNA可以被逆转, Dammann等^[48]发现用去甲基化药物 5-重氮-2'脱氧嘧啶(5-Aza-2'dC)处理PC细胞后, 可使沉默的RASSF1A基因重新获得表达. 同样有研究表明, 通过使用药物如5-氮杂-2'脱氧胞苷处理PC细胞后, 发现表达沉默的SPARC基因可以得到逆转, 这样的作用还能出现在宫颈癌及大肠癌中^[49-51]. Shakya等^[52]人发现在胰腺导管腺癌中存在STAT1的高甲基化状态, 而5-重氮-2'脱氧嘧啶与 γ 干扰素合用可以对胰腺导管腺癌产生正性抗增殖作用, 为进一步研究去甲基化药物与细胞因子和免疫治疗的结合提供了理论基础. 但是PC的发病并非单基因的作用, 尽管部分DNA的甲基化状态可以被药物纠正, PC的进展仍然难以逆转.

至今为止, 根治性手术仍是治愈PC的唯一希望, 并且药物治疗敏感性低, 使得一些研究开始转向PC患者的预后评估以及对药物的反应监测. 许多研究已经表明在一些肿瘤中部分单基因的甲基化与患者生存率有关^[53,54]. 在一项对30例PC患者的血液标本中的启动子区甲基化的研究中, 研究者们发现甲基化的TNFRSF10C和ACIN 1基因与较短的生存时间存在显著的相关性^[55]. 并且有进一步的研究发现在PC患者中检测到基因MUC1和MUC4的低甲基化状态较其高甲基化状态具有更加不良的预后^[23]. 此外, Thompson等^[33]发现了PC患者基因FAM150A、ONECUT1和RASSF10启动子区CPG岛的甲基化状态与不良的预后有关. 外周血液中ctDNA的半衰期一般小于2 h, 因此其浓度能作为一种快速检测术后病人是否有肿瘤残余的手段, 而DNA甲基化检测较基因突变能提高ctDNA的检出率, 且一些研究表明, 术后ctDNA阳性的患者具有更短的生存时间^[56]. 对于大部分中晚期肿瘤患者而言, 确诊时已经失去难以行根治性手术治疗的机会, 化学治疗成为了主要的治疗方式, 而目前吉西他滨作为PC治疗的一线化疗药物, 仅不足25%的患者具有敏感性. Tan^[57]的一项研究发现吉西他滨可

能对携带高甲基化基因GSTM1和ONECU的PC患者具有更高的敏感性. 这一发现可以使得我们对部分PC患者的化学治疗效果有更好的预测. 我们想通过常规的影像学检查及肿瘤标记物了解到患者的治疗效果通常至少需要3个化疗周期, 这往往可能延误了对药物不敏感的患者得到其他有效的治疗, Mahon等^[58]人发现在前列腺癌患者血浆中的异常甲基化的GSTP1(约存在大于90%的前列腺癌患者中^[59])能作为追踪前列腺癌化疗效果的指标, 该研究对35名前列腺癌患者进行了化疗后的随访, 发现在第一次化疗后出现甲基化的GSTP1提示前列腺癌仍在进展.

虽然目前已经进行了许多关于异常DNA甲基化与肿瘤的治疗及监测的研究, 并取得了一系列的进展, 在许多肿瘤中我们可以持续性监测患者的治疗后ctDNA浓度动态变化, 为后续的治疗提供了更加精准的判断和治疗措施. 但DNA甲基化在PC治疗及预后判断中仍存在大量的空白, 而作为一种极具前景的生物标记物, 我们仍需要大量的研究及实验来推动DNA甲基化在PC治疗及预后判断中的应用.

4 结论

PC是临床上常见预后不良的恶性肿瘤之一. 目前, PC仍缺乏高特异度及灵敏度的早期诊断标记物和有效的治疗手段. 在PC发病中, 表观遗传学在控制细胞行为方面扮演着重要的角色, 并且能在PC的各个阶段中得以检测, 而外周血中的ctDNA携带着肿瘤基因突变及甲基化改变. 甲基化ctDNA作为表观遗传学与液体活检技术的结合, 具有无创、简便、易获得的优点, 并且检测敏感性高于基于基因突变的ctDNA, 能查出更微小的病灶, 具有早期诊断的优势, 并且能预测肿瘤的预后、监测肿瘤的复发及药物治疗效果, 为肿瘤早期诊断、治疗提供了新的方向. 但由于ctDNA的外周血中的含量较少, 难以被检测出, 而其中的甲基化位点的检测则更是难上加难, 虽然随着目前ctDNA的检测技术如二代测序及ddPCR得到了极大的进展, 使得检出率有所提升, 但是仍然不能满足我们临床应用的要求. PC的发病机制是多基因层面的, 虽然目前的研究发现已知的PC中的DNA甲基化的基因位点较多, 但缺乏特异性, 这些甲基化同时也能在乳腺癌、肺癌、胃癌、大肠癌等肿瘤中被发现. 目前进行的PC DNA甲基化的相关研究大多侧重于单个基因位点启动子甲基化在PC诊断中的敏感性与特异度研究, 且目前还没有合适的单个基因位点能够作为PC的诊断标记物. 同时, 能逆转PC患者某些基因启动子甲基化状态的去甲基化药物对于PC的疗效尚需大量的研究及临床试验加以验证. DNA甲基化虽然为我

们对于PC发病机制的研究提供了一条线索并且为PC患者提供了早期诊断及预后监测的可能, 但是仍然缺乏有效的生物标记物. 因此今后的研究应该更加注重于发现特异性和敏感性更高的PC诊断标记物, 并为PC的早期诊断及治疗提供监测手段.

5 参考文献

- Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73-85 [PMID: 26830752 DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00141-0]
- Witkowski ER, Smith JK, Tseng JF. Outcomes following resection of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 97-103 [PMID: 22991309 DOI: 10.1002/jso.23267]
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 88-89 [PMID: 22811875 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.016]
- Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4323-4333 [PMID: 25892884 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4323]
- Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem* 2015; 61: 112-123 [PMID: 25388429 DOI: 10.1373/clinchem.2014.222679]
- Chen ZX, Riggs AD. DNA methylation and demethylation in mammals. *J Biol Chem* 2011; 286: 18347-18353 [PMID: 21454628 DOI: 10.1074/jbc.R110.205286]
- Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 1057-1068 [PMID: 20944598 DOI: 10.1038/nbt.1685]
- Wahid B, Ali A, Rafique S, Idrees M. New Insights into the Epigenetics of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1609575 [PMID: 28401148 DOI: 10.1155/2017/1609575]
- Huang ZH, Hu Y, Hua D, Wu YY, Song MX, Cheng ZH. Quantitative analysis of multiple methylated genes in plasma for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 702-707 [PMID: 21884695 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.08.004]
- Zhang C, Li J, Huang T, Duan S, Dai D, Jiang D, Sui X, Li D, Chen Y, Ding F, Huang C, Chen G, Wang K. Meta-analysis of DNA methylation biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 81255-81267 [PMID: 27835605 DOI: 10.18632/oncotarget.13221]
- Andresen K, Boberg KM, Vedeld HM, Honne H, Hektoen M, Wadsworth CA, Clausen OP, Karlsen TH, Foss A, Mathisen O, Schruppf E, Lothe RA, Lind GE. Novel target genes and a valid biomarker panel identified for cholangiocarcinoma. *Epigenetics* 2012; 7: 1249-1257 [PMID: 22983262 DOI: 10.4161/epi.22191]
- Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, Dhein J, Zimmermann M, Tauber R, Wiedenmann B. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 183 [PMID: 25326034 DOI: 10.1186/1471-230X-14-183]
- Ned RM, Melillo S, Marrone M. Fecal DNA testing for Colorectal Cancer Screening: the ColoSure™ test. *PLoS Curr* 2011; 3: RRN1220 [PMID: 21487548 DOI: 10.1371/currents.RRN1220]
- Ichikawa D, Koike H, Ikoma H, Ikoma D, Tani N, Otsuji E, Kitamura K, Yamagishi H. Detection of aberrant methylation as a tumor marker in serum of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 2477-2481 [PMID: 15330201]
- Abbaszadegan MR, Moaven O, Sima HR, Ghafarzadegan K, A'rafi A, Forghani MN, Raziee HR, Mashhadinejad A, Jafarzadeh M, Esmaili-Shandiz E, Dadkhah E. p16 promoter hypermethylation: a useful serum marker for early detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2055-2060 [PMID: 18395906 DOI: 10.3748/wjg.14.2055]
- Kisiel JB, Raimondo M, Taylor WR, Yab TC, Mahoney DW, Sun Z, Middha S, Baheti S, Zou H, Smyrk TC, Boardman LA, Petersen GM, Ahlquist DA. New DNA Methylation Markers for Pancreatic Cancer: Discovery, Tissue Validation, and Pilot Testing in Pancreatic Juice. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4473-4481 [PMID: 26023084 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2469]
- Sharma G, Mirza S, Parshad R, Gupta SD, Ralhan R. DNA methylation of circulating DNA: a marker for monitoring efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2012; 33: 1837-1843 [PMID: 22744714 DOI: 10.1007/s13277-012-0443-y]
- Liggett TE, Melnikov AA, Marks JR, Levenson VV. Methylation patterns in cell-free plasma DNA reflect removal of the primary tumor and drug treatment of breast cancer patients. *Int J Cancer* 2011; 128: 492-499 [PMID: 20473856 DOI: 10.1002/ijc.25363]
- Ponomaryova AA, Rykova EY, Cherdynseva NV, Skvortsova TE, Dobrodeev AY, Zav'yalov AA, Bryzgalov LO, Tuzikov SA, Vlassov VV, Laktionov PP. Potentialities of aberrantly methylated circulating DNA for diagnostics and post-treatment follow-up of lung cancer patients. *Lung Cancer* 2013; 81: 397-403 [PMID: 23806794 DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.05.016]
- Schmidt B, Beyer J, Dietrich D, Bork I, Liebenberg V, Fleischacker M. Quantification of cell-free mSHOX2 Plasma DNA for therapy monitoring in advanced stage non-small cell (NSCLC) and small-cell lung cancer (SCLC) patients. *PLoS One* 2015; 10: e0118195 [PMID: 25675432 DOI: 10.1371/journal.pone.0118195]
- Sato N, Fukushima N, Hruban RH, Goggins M. CpG island methylation profile of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2008; 21: 238-244 [PMID: 18157091 DOI: 10.1038/modpathol.3800991]
- Yokoyama S, Higashi M, Kitamoto S, Oeldorf M, Knippschild U, Kornmann M, Maemura K, Kurahara H, Wiest E, Hamada T, Kitazono I, Goto Y, Tasaki T, Hiraki T, Hatanaka K, Mataka Y, Taguchi H, Hashimoto S, Batra SK, Tanimoto A, Yonezawa S, Hollingsworth MA. Aberrant methylation of MUC1 and MUC4 promoters are potential prognostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinomas. *Oncotarget* 2016; 7: 42553-42565 [PMID: 27283771 DOI: 10.18632/oncotarget.9924]
- Sato N, Maehara N, Su GH, Goggins M. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on matrix metalloproteinase expression and pancreatic cancer cell invasiveness. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 327-330 [PMID: 12591989]
- 宋海容, 苏利沙, 李洁平, 李蕾花, 刘红春. 胰腺癌中APC基因的甲基化和表达的相关性研究. *中华检验医学杂志* 2013; 8: 713-717 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.08.010]
- 杨卫华, 王春友, 朱求实, 阎雷. 胰腺癌中p16基因甲基化改变及其蛋白表达分析. *临床外科杂志* 2007; 7: 454-456 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2007.07.012]
- Ginesta MM, Diaz-Rascos ZV, Busquets J, Pelaez N, Serrano T, Peinado MA, Jorba R, Garcia-Borobia FJ, Capella G, Fabregat J. APC promoter is frequently methylated in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinomas or periampullary tumors. *Oncol Lett* 2016; 12: 2210-2216 [PMID: 27602165 DOI: 10.3892/ol.2016.4868]
- Yi JM, Guzzetta AA, Bailey VJ, Downing SR, Van Neste L,

- Chiappinelli KB, Keeley BP, Stark A, Herrera A, Wolfgang C, Pappou EP, Iacobuzio-Donahue CA, Goggins MG, Herman JG, Wang TH, Baylin SB, Ahuja N. Novel methylation biomarker panel for the early detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6544-6555 [PMID: 24088737 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3224]
- 29 Kang GH, Lee S, Kim JS, Jung HY. Profile of aberrant CpG island methylation along multistep gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2003; 83: 519-526 [PMID: 12695555]
- 30 Xu XL, Yu J, Zhang HY, Sun MH, Gu J, Du X, Shi DR, Wang P, Yang ZH, Zhu JD. Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3441-3454 [PMID: 15526363 DOI: 10.3748/wjg.v10.i23.3441]
- 31 Suzuki M, Shiraishi K, Eguchi A, Ikeda K, Mori T, Yoshimoto K, Ohba Y, Yamada T, Ito T, Baba Y, Baba H. Aberrant methylation of LINE-1, SLIT2, MAL and IGFBP7 in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2013; 29: 1308-1314 [PMID: 23381221 DOI: 10.3892/or.2013.2266]
- 32 Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol* 2005; 124 Suppl: S16-S28 [PMID: 16468415 DOI: 10.1309/5XW3L8LU445QWGQR]
- 33 Thompson MJ, Rubbi L, Dawson DW, Donahue TR, Pellegrini M. Pancreatic cancer patient survival correlates with DNA methylation of pancreas development genes. *PLoS One* 2015; 10: e0128814 [PMID: 26039411 DOI: 10.1371/journal.pone.0128814]
- 34 Cai T, Chen X, Wang R, Xu H, You Y, Zhang T, Lan MS, Notkins AL. Expression of insulinoma-associated 2 (INSM2) in pancreatic islet cells is regulated by the transcription factors Ngn3 and NeuroD1. *Endocrinology* 2011; 152: 1961-1969 [PMID: 21343251 DOI: 10.1210/en.2010-1065]
- 35 Egawa S, Toma H, Ohigashi H, Okusaka T, Nakao A, Hatori T, Maguchi H, Yanagisawa A, Tanaka M. Japan Pancreatic Cancer Registry: 30th year anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas* 2012; 41: 985-992 [PMID: 22750974 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318258055c]
- 36 Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M; APCI, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM. Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, ITGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 2014; 135: 1110-1118 [PMID: 24500968 DOI: 10.1002/ijc.28765]
- 37 Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; 467: 1114-1117 [PMID: 20981102 DOI: 10.1038/nature09515]
- 38 Matsubayashi H, Canto M, Sato N, Klein A, Abe T, Yamashita K, Yeo CJ, Kalloo A, Hruban R, Goggins M. DNA methylation alterations in the pancreatic juice of patients with suspected pancreatic disease. *Cancer Res* 2006; 66: 1208-1217 [PMID: 16424060 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2664]
- 39 Lennon AM, Wolfgang CL, Canto MI, Klein AP, Herman JM, Goggins M, Fishman EK, Kamel I, Weiss MJ, Diaz LA, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Hruban RH. The early detection of pancreatic cancer: what will it take to diagnose and treat curable pancreatic neoplasia? *Cancer Res* 2014; 74: 3381-3389 [PMID: 24924775 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0734]
- 40 Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, Thornton K, Agrawal N, Sokoll L, Szabo SA, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA Jr. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14: 985-990 [PMID: 18670422 DOI: 10.1038/nm.1789]
- 41 Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, Stewart C, Fereday S, Caldas C, Defazio A, Bowtell D, Brenton JD. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010; 221: 49-56 [PMID: 20229506 DOI: 10.1002/path.2696]
- 42 Kawasaki H, Igawa E, Kohsozawa R, Kobayashi M, Nishiko R, Abe H. Detection of aberrant methylation of tumor suppressor genes in plasma from cancer patients. *Person Med Univer* 2013; 2: 20-24 [DOI: 10.1016/j.pmu.2013.04.007]
- 43 Montavon C, Gloss BS, Warton K, Barton CA, Statham AL, Scurry JP, Tabor B, Nguyen TV, Qu W, Samimi G, Hacker NF, Sutherland RL, Clark SJ, O'Brien PM. Prognostic and diagnostic significance of DNA methylation patterns in high grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 582-588 [PMID: 22115852 DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.026]
- 44 Warton K, Samimi G. Methylation of cell-free circulating DNA in the diagnosis of cancer. *Front Mol Biosci* 2015; 2: 13 [PMID: 25988180 DOI: 10.3389/fmolb.2015.00013]
- 45 Sakakura C, Hamada T, Miyagawa K, Nishio M, Miyashita A, Nagata H, Ida H, Yazumi S, Otsuji E, Chiba T, Ito K, Ito Y. Quantitative analysis of tumor-derived methylated RUNX3 sequences in the serum of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2009; 29: 2619-2625 [PMID: 19596937]
- 46 Schneikert J, Behrens J. The canonical Wnt signalling pathway and its APC partner in colon cancer development. *Gut* 2007; 56: 417-425 [PMID: 16840506 DOI: 10.1136/gut.2006.093310]
- 47 Leodolter A, Alonso S, González B, Ebert MP, Vieth M, Röcken C, Wex T, Peitz U, Malfertheiner P, Perucho M. Somatic DNA Hypomethylation in H. pylori-Associated High-Risk Gastritis and Gastric Cancer: Enhanced Somatic Hypomethylation Associates with Advanced Stage Cancer. *Clin Transl Gastroenterol* 2015; 6: e85 [PMID: 25928808 DOI: 10.1038/ctg.2015.14]
- 48 Dammann R, Schagdarsurengin U, Liu L, Otto N, Gimm O, Dralle H, Boehm BO, Pfeifer GP, Hoang-Vu C. Frequent RASSF1A promoter hypermethylation and K-ras mutations in pancreatic carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 3806-3812 [PMID: 12802288 DOI: 10.1038/sj.onc.1206582]
- 49 Nagaraju GP, Sharma D. Anti-cancer role of SPARC, an inhibitor of adipogenesis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 559-566 [PMID: 21237573 DOI: 10.1016/j.ctrv.2010.12.001]
- 50 Sova P, Feng Q, Geiss G, Wood T, Strauss R, Rudolf V, Lieber A, Kiviat N. Discovery of novel methylation biomarkers in cervical carcinoma by global demethylation and microarray analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 114-123 [PMID: 16434596 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0323]
- 51 Yang XJ, Seto E. HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene* 2007; 26: 5310-5318 [PMID: 17694074 DOI: 10.1038/sj.onc.1210599]
- 52 Shakya R, Gonda T, Quante M, Salas M, Kim S, Brooks J, Hirsch S, Davies J, Cullo A, Olive K, Wang TC, Szabolcs M, Tycko B, Ludwig T. Hypomethylating therapy in an aggressive stroma-rich model of pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2013; 73: 885-896 [PMID: 23204224 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1880]
- 53 Conway K, Edmiston SN, May R, Kuan PF, Chu H, Bryant C, Tse CK, Swift-Scanlan T, Geradts J, Troester MA, Millikan

- RC. DNA methylation profiling in the Carolina Breast Cancer Study defines cancer subclasses differing in clinicopathologic characteristics and survival. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 450 [PMID: 25287138 DOI: 10.1186/s13058-014-0450-6]
- 54 Kuo IY, Chang JM, Jiang SS, Chen CH, Chang IS, Sheu BS, Lu PJ, Chang WL, Lai WW, Wang YC. Prognostic CpG methylation biomarkers identified by methylation array in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Int J Med Sci* 2014; 11: 779-787 [PMID: 24936140 DOI: 10.7150/ijms.7405]
- 55 Dauksa A, Gulbinas A, Barauskas G, Pundzius J, Oldenburg J, El-Maarri O. Whole blood DNA aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma shows association with the course of the disease: a pilot study. *PLoS One* 2012; 7: e37509 [PMID: 22629410 DOI: 10.1371/journal.pone.0037509]
- 56 Earl J, Garcia-Nieto S, Martinez-Avila JC, Montans J, Sanjuanbenito A, Rodríguez-Garrote M, Lisa E, Mendía E, Lobo E, Malats N, Carrato A, Guillen-Ponce C. Circulating tumor cells (Ctc) and kras mutant circulating free Dna (cfDNA) detection in peripheral blood as biomarkers in patients diagnosed with exocrine pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 797 [PMID: 26498594 DOI: 10.1186/s12885-015-1779-7]
- 57 Tan AC, Jimeno A, Lin SH, Wheelhouse J, Chan F, Solomon A, Rajeshkumar NV, Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Characterizing DNA methylation patterns in pancreatic cancer genome. *Mol Oncol* 2009; 3: 425-438 [PMID: 19497796 DOI: 10.1016/j.molonc.2009.03.004]
- 58 Mahon KL, Qu W, Devaney J, Paul C, Castillo L, Wykes RJ, Chatfield MD, Boyer MJ, Stockler MR, Marx G, Gurney H, Mallesara G, Molloy PL, Horvath LG, Clark SJ; PRIME consortium. Methylated Glutathione S-transferase 1 (mGSTP1) is a potential plasma free DNA epigenetic marker of prognosis and response to chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 1802-1809 [PMID: 25144624 DOI: 10.1038/bjc.2014.463]
- 59 Meiers I, Shanks JH, Bostwick DG. Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology* 2007; 39: 299-304 [PMID: 17558856 DOI: 10.1080/00313020701329906]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 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31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 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, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《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、中医药学、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。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

