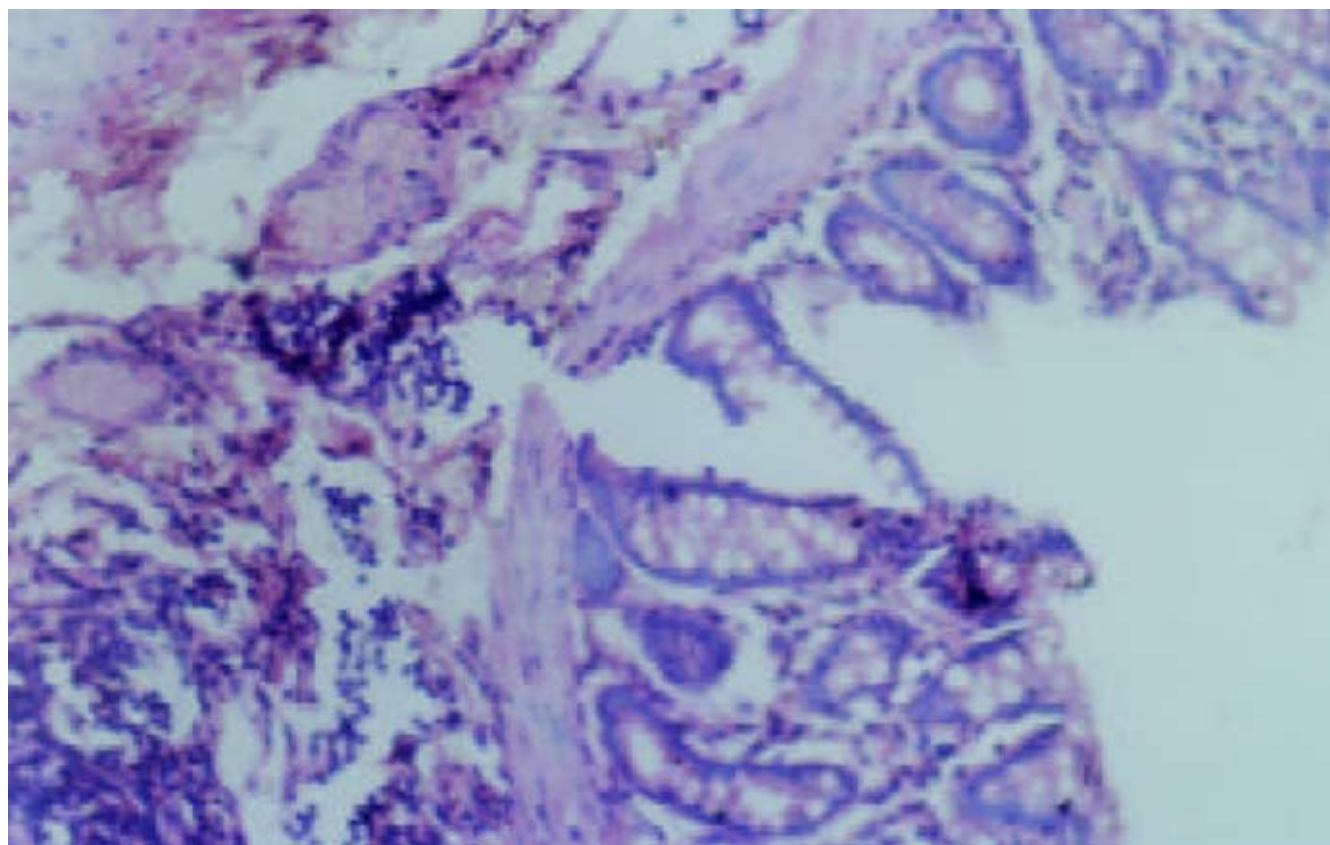


世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和Ic-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

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 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社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.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

肠道上皮特异性基因CDX2

宋 艳, 李 凌

宋艳, 李凌, 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院病理科 北京市 100021
项目负责人: 李凌, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里 17 号, 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院肿瘤医院病理科. www-111222@163.com
电话: 010-67781331-8498
收稿日期: 2003-08-07 接受日期: 2003-10-12

摘要

同源异型框基因及相关蛋白是指在生物体中一个具有相对保守序列的基因及蛋白家族,广泛存在于从酵母到哺乳动物的所有真核生物,对生物的发育和细胞分化具有重要的调节作用. 本文主要从各个方面对肠道特异性表达的同源异型框转录因子 -CDX2(caudal-related homeodomain transcription 2) 做一简单概述.

宋艳, 李凌. 肠道上皮特异性基因 CDX2. 世界华人消化杂志 2004;12(2): 443-445

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/443.asp>

0 引言

在多细胞生物体的发生、发展过程中,生物体的基因序列不仅需编码具有特异性结构与功能的蛋白,还需编码决定位置信息的遗传因子,这类基因决定着各个细胞和组织之间的相对位置并指导着数以万计的细胞沿着正常的轨道进行移动,保证生物体正常结构形成^[1]. 同源异型框基因及相关蛋白正是这样一类基因家族,以核转录调节因子的形式调节生物结构及细胞分化,在生物体的不断演化过程中,决定着生物体正常结构并始终保持相对的保守性. 同源异型框基因首次在果蝇的保守序列中发现,至今只有十几年的时间,其蛋白以螺旋-环-螺旋的方式结合于 DNA 的相应区域,发挥核转录因子的作用. 随着研究的深入,在酵母菌、鼠及人类中相关基因及蛋白被相继确定^[2]. 至今为止,已发现的同源异型框基因及相关蛋白有数百种. 根据基因序列及染色体分布区域的异同,同源异型框基因及相关蛋白可分为两大家族: HOX 及 PARAHOX 家族,前者包括 HOX-A, HOX-B, HOX-C 及 HOX-D 四类,后者包含 GSH, PDX 和 CDX(CDX1、CDX2、CDX4)^[1].

1 CDX2 的结构与功能

CDX2 基因及相关蛋白最早由 Mlodzik 于果蝇中分离成功,与 parahox 家族呈高度的同源性^[3]. 近年来人体的染色体研究表明,CDX2 基因全长 22-23 kb,位于染色体的 13q12-13,由 3 个外显子和 2 个内含子构成,

与之对应的 CDX2 蛋白包含 311 个单氨基酸,通过螺旋-环-螺旋的方式结合于 DNA 的相应区域,以转录因子的形式调节 DNA 的表达^[4-5].

CDX2 的存在是受精卵种植的必需条件之一. 正常小鼠中,受精卵的滋养层可检测到大量 CDX2 的存在. 由于滋养层 CDX2 的缺失,CDX2 基因敲除的小鼠受精卵无法种植于宫内膜^[6]. 正常生物体发育过程中,CDX2 对消化道特别是结肠和小肠上皮的发育起着关键的作用. CDX2 基因敲除的小鼠,消化道畸形发育且内胚层细胞无法发育成小肠或结肠上皮,多发的息肉样病变及鳞状化生大量出现,此类息肉样病变被覆不表达 CDX2 的立方状黏膜上皮或鳞状上皮^[5]. 正常胃黏膜上皮中,CDX2 阴性表达,在慢性萎缩性胃炎的胃黏膜上皮中,随着杯状细胞等一系列肠道特异性细胞的出现,CDX2 的表达明显增强. 食管黏膜细胞的细胞系长期培养于酸性培养基中,CDX2 的表达增强,细胞向肠黏膜上皮化生^[7]. 反流性食管炎所致的 Barrett's 食管中,食管的鳞状上皮被肠上皮所代替,CDX2 的表达亦呈明显增强趋势^[8]. 另外,人们在体外细胞系的研究中,发现 CDX2 具有显著的诱导分化作用. 人为导入 CDX2 基因的未分化结肠癌细胞系中,可以检测到细胞明显的分化现象,如产生分化特异性标记物蔗糖异麦芽糖酶和乳糖酶^[9]. 以上研究均表明 CDX2 具有诱导细胞向肠上皮分化的作用.

2 CDX2 的分布

在小鼠胚胎发育的早期,CDX2 基因可分布于各个胚层,如前所述,早期胚胎种植前,细胞滋养层 CDX2 的表达对于受精卵的子宫种植起着关键的作用,CDX2 的缺失将导致胚胎无法种植于动物体子宫. 随后,CDX2 可表达于胎盘. 在发育早期的胚胎内部,CDX2 的表达最早出现于第 8.5 d (交配后),广泛分布于内胚层、中胚层和外胚层、神经管等,随着胚胎的发育,CDX2 的表达呈局限化趋势,在第 12.5 d 时,除神经管有少许的分布外,CDX2 主要局限于内胚层的肠黏膜. CDX2 在内胚层的表达在内胚层向小肠细胞转化时期(第 15 d)呈逐渐增强趋势,在成年小鼠中,CDX2 表达于所有的小肠绒毛膜上皮细胞及结肠的腺体上皮细胞中,并长期保持稳定的分布^[10]. 人体各种上皮细胞的免疫组化研究中发现,从胚胎发育的第 8 wk 开始,胎儿的胃肠道即可检测出 CDX2 的表达. 在人体正常上皮细胞中,CDX2 可表达于内胚层来源的肠道上皮及

胰腺的导管和腺泡上皮,但CDX2在食管和正常胃黏膜上皮中不表达.除消化系统外,其他各系统正常上皮内未检测到CDX2^[11].

3 CDX2的分子生物学特征

CDX2的作用机制涉及同源分子间、细胞内外分子间相互作用的各个方面,如可促进LI-粘连蛋白及黏液蛋白基因MUC2的分泌,特异性提高增强子的表达等,下面选取代表性的作用因子作一简单概述.

3.1 CDX2与CDX1 CDX2与CDX1同属CDX家族,在结构上具有高度的同源性,如与DNA结合的相应同源转化框蛋白片段,二者几乎完全一致,胃肠道上皮中,在发育的某些阶段(第8.5-12 wk)可同时检测到二者的存在.然而,CDX2与CDX1的分布及功能有许多不同之处.小鼠中,CDX1在胚胎发育的第8.5-12 wk可表达于多种组织如神经管、中胚层等,在第12 wk时,随着内胚层向肠道上皮的分化,CDX2的表达增强,与此同时,CDX1的表达明显减弱^[10].CDX1基因与生物体的神经系统发育密切相关,在CDX1基因敲除的小鼠中,可以观察到神经系统的发育畸形,消化道则无明显变化^[12].CDX2基因的表达可显著诱导未分化细胞向肠上皮分化,CDX1则无此作用^[13].Van den Akker et al^[14]的研究表明,当CDX1表达降低或CDX2表达升高时,可明显促进结肠腺上皮细胞的分化.

3.2 CDX2与LI-粘连蛋白 肝肠特异性整合素(liver intestine-cadherin, LI-粘连蛋白),作为钙粘连蛋白家族的一员,与经典的钙粘连蛋白分子虽具有相同的作用机制,结构却不同.传统的钙粘连蛋白如E-钙粘连蛋白和N-钙粘连蛋白等,具有5段细胞外的氨基酸重复序列,每段由110个aa组成,细胞内的片段则由150-160个aa组成.LI-粘连蛋白的细胞外区域由7段氨基酸重复序列组成,细胞内的序列只有20个aa左右^[15].无论在小鼠或人体,LI-粘连蛋白均特异性表达于小肠及结肠的正常黏膜上皮细胞中,与CDX2的表达具有相当程度的一致性.在CDX2基因敲除的小鼠中,CDX2与LI-粘连蛋白在肠道多发的息肉样病变的表达均为阴性.分子生物学研究表明,CDX2可特异性作用于LI-粘连蛋白的5'端,与LI-粘连蛋白直接结合从而促进LI-粘连蛋白的表达.Hinoi et al^[15]的研究表明,CDX2阳性表达的黏膜上皮中,80%可以检测到LI-粘连蛋白;CDX2阴性表达的黏膜上皮中,LI-粘连蛋白的表达基本为阴性,二者的表达显示高度的一致性.

3.3 CDX2与MAPKs 细胞的正常增生及分化,不仅需要细胞内自身内环境的调节,细胞间信号传导也具有重要的作用.P38分裂激活蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinase, MAPKs),作为细胞间信号传导通路的作用途径之一,在细胞向小肠上皮的分化中,起着重要的调节作用.在细胞向肠道上皮的生长和分化过程中,MAPKs的表达显著,特异性的分布于小肠的绒毛上皮

细胞核中^[16].研究表明,MAPKs可以与CDX2的启动子序列特异性结合,调节其转录活性.MAPKs的抑制剂SB203580对细胞的生长无任何影响,但显著抑制CDX2的表达及细胞向肠黏膜上皮细胞分化,如明显减低特异性分化标记物如绒毛膜蛋白及乳糖等的合成^[16].

3.4 CDX2与层粘连蛋白-1 细胞外基质成分对于细胞的分化和生长起着重要的调节作用,在体外实验中,沿腺体和绒毛上皮广泛分布的层粘连蛋白-1可以显著刺激肠上皮的分化.Lorentz et al^[17]通过特异性阻断内源性层粘连蛋白-1的作用,观察到层粘连蛋白-1与CDX2的表达呈高度一致性.当体外层粘连蛋白-1浓度升高时,CDX2的表达呈同步的升高趋势.但层粘连蛋白-1究竟以何途径作用于CDX2,有待于进一步的研究^[17].

3.5 CDX2与增强子 顺势作用元件在细胞DNA的转录中发挥着重要的调节作用.CDX2可以和DNA的部分区域特异性结合,从而调节DNA的转录活性.Taylor et al^[10]研究表明,CDX2可以显著增强启动子的激活,不同的细胞系无显著差异,针对增强子的作用,CDX2则特异性作用于小肠相关细胞系,对其他细胞系影响较小.与强效增强蛋白VP16相比,CDX2具有明显的细胞系特异性,即在小肠表达中,增强子和启动子的变化呈现一致性,而在其他细胞系中,只观察到启动子的显著提高,增强子未见明显变化.以上研究表明,CDX2细胞具有特异性促进增强子表达的作用,与CDX2在肠道上皮分化中的重要作用相一致.

3.6 CDX2与P13/PTEN 在促进细胞分裂、细胞生长等一系列细胞信号传导通路中,P13K发挥着重要的作用.P13K可以催化第二信号分子PIP3的产生,从而起到促进细胞分化、增生及代谢的作用.PTEN作为P13K的拮抗剂,可将PIP3分解为无活性的PIP2,发挥负调节作用.PTEN位于10q23,此区域在乳腺癌及前列腺癌中经常缺失.Lynch et al^[9]的研究表明,CDX2与PTEN在组织中的分布呈一致性,在人为降低PTEN的细胞系中,CDX2的表达明显下降.分子测序及蛋白电泳实验表明,PTEN可以显著提高CDX2基因启动子序列的表达活性.

3.7 CDX2与MUC2 杯状细胞作为肠黏膜上皮的特征性细胞之一,广泛分布于小肠和结肠黏膜上皮中.黏液蛋白基因MUC2特异性分布于杯状细胞中,含量非常丰富,Yamamoto et al^[18]为了研究MUC2与CDX2的关系,将CDX2基因导入小肠上皮细胞系中,应用RT-PCR及EMSA的方法^[18],检测到CDX2可特异性结合于MUC2基因的启动子,显著提高MUC2的表达水平,从而为CDX2可特异性诱导肠黏膜上皮分化作了有力的说明.

4 CDX2在上皮性肿瘤中的表达及病理鉴别诊断中的意义 近年来,商用CDX2抗体大批量制备成功为CDX2免疫组化方面的应用提供了广阔的前景,2002年起,CDX2单克隆抗体首次由美国的Biogenex公司出售.在CDX2

与预后关系的研究中, Seno et al^[19]发现 89% 的慢性萎缩性胃炎及 64% 的肠型胃癌中可检测到 CDX2 抗体的表达, 其他类型胃癌中 CDX2 不表达. 2003 年, Werling et al^[11]研究了 476 例人体各部分不同肿瘤的 CDX2 抗体的表达情况, 研究表明, 食管、胃、十二指肠、结肠、胰腺、胆囊等消化道上皮肿瘤中均可不同程度检测到 CDX2 的表达, 其中结肠和十二指肠表达最强. 在胃肠道以外的其他肿瘤中, 卵巢和膀胱的黏液性上皮性肿瘤偶而可检测到 CDX2 阳性表达, 肺、乳腺、肾等各个器官的上皮性肿瘤中, 均无表达^[11]. 与肠道特异性蛋白 Villin 相比, CDX2 具有更高的特异性.

与胞质特异性标记物比较, CDX2 有以下优点: (1) CDX2 的标记敏感性高, 特异性强, 阳性标记者基本阳性率在 90% 以上; (2) 定位于细胞核, 减少了内源性生物素的假阳性干扰. 作为胃肠道特异性标记物, Villin 与 CDX2 联合应用, 可以明确转移性腺癌的来源. 二者均为阴性时, 可以基本排除肿瘤胃肠道来源的可能性; 二者均为阳性时, 肿瘤可能起源于胃肠道的任何部位; 只有 CDX2 强阳性而 Villin 表达不明确时, 则可以基本认定肿瘤的结肠部位起源性^[11].

关于 CDX2 与肿瘤的分化程度的关系, 学者观点不一, 部分学者认为 CDX2 与肿瘤细胞的分化程度无关; 其他学者则认为随着细胞分化程度的降低, CDX2 的表达呈逐渐下降趋势, CDX2 与细胞分化程度呈正相关^[20]. CDX2 与生存率的研究中, Seno 发现 40 例胃癌患者中, CDX2 阳性的胃腺癌患者生存率明显高于 CDX2 表达阴性的患者^[19]. 作为迄今胃肠道特异性最高的基因及抗体, CDX2 的研究及应用必将会对胃肠道上皮的研究及肿瘤的鉴别发挥重要的作用.

5 参考文献

- Berk F. Homeobox genes in gut development. *Gut* 2002;51:450-454
- Banerjee-Basu S, Baxevanis AD. Molecular evolution of the homeodomain family of transcription factors. *Nucleic Acids Res* 2001;29:3258-3269
- Beck F, Chawengsaksophak K, Luckett J, Giblett S, Tucci J, Brown J, Poulsom R, Jeffery R, Wright NA. A study of regional gut endoderm potency by analysis of *Cdx2* null mutant chimaeric mice. *Devel Biol* 2003;255:399-406
- James R, Erler T, Kazenwadel J. Structure of the murine homeobox gene *cdx-2*. Expression in embryonic and adult intestinal epithelium. *J Biol Chem* 1994;269:15229-15237
- Drummond F, Putt W, Fox M, Edwards YH. Cloning and chromosome assignment of the human CDX2 gene. *Ann Hum Genet* 1997;61(Pt 5):393-400
- Beck F, Chawengsaksophak K, Waring P, Playford RJ, Furness JB. Reprogramming of intestinal differentiation and intercalary regeneration in *Cdx 2* mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7318-7323
- Marchetti M, Caliot E, Pringault E. Chronic acid exposure leads to activation of the *cdx2* intestinal homeobox gene in a long-term culture of mouse esophageal keratinocytes. *J Cell Sci* 2003;116(Pt 8):1429-1436
- Eda A, Osawa H, Satoh K, Yanaka I, Kihira K, Ishino Y, Mutoh H, Sugano K. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. *J Gastroenterol* 2003;38:14-22
- Lynch JP, Silberg DG. To differentiate or proliferate? The interaction between PI3K/PTEN and *Cdx2*. *Gastroenterology* 2002;123:1395-1397
- Taylor JK, Levy T, Suh ER, Traber PG. Activation of enhancer elements by the homeobox gene *Cdx2* is cell line specific. *Nucleic Acids Res* 1997;25:2293-2300
- Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a Highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: An immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003;27:303-310
- Houle M, Prinos P, Iulianella A, Bouchard N, Lohnes D. Retinoic acid regulation of *Cdx1*: an indirect mechanism for retinoids and vertebral specification. *Mol Cell Biol* 2000;20:6579-6586
- Domon-Dell C, Freund JN. Stimulation of *Cdx1* by oncogenic beta-catenin/Tcf4 in colon cancer cells; opposite effect of the CDX2 homeoprotein. *FEBS Lett* 2002;518:83-87
- Van den Akker E, Forlani S, Chawengsaksophak K, de Graaff W, Beck F, Meyer BI, Deschamps J. *Cdx1* and *Cdx2* have overlapping functions in anteroposterior patterning and posterior axis elongation. *Development* 2002;129:2181-2193
- Hinoi T, Lucas PC, Kuick R, Hanash S, Cho KR, Fearon ER. CDX2 regulates liver intestine-cadherin expression in normal and malignant colon epithelium and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2002;123:1565-1577
- Houde M, Laprise P, Jean D, Blais M, Asselin C, Rivard N. Intestinal epithelial cell differentiation involves activation of p38 mitogen-activated protein kinase that regulates the homeobox transcription factor CDX2. *J Biol Chem* 2001;276:21885-21894
- Lorentz O, Duluc I, Arcangelis A, Simon-Assmann P, Kedinger M, Freund JN. Key role of the CDX2 homeobox gene in extracellular matrix-mediated intestinal cell differentiation. *J Cell Biol* 1997;139:1553-1565
- Yamamoto H, Bai YQ, Yuasa Y. Homeodomain protein CDX2 regulates goblet-specific MUC2 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;300:813-818
- Seno H, Oshima M, Taniguchi MA, Usami K, Ishikawa TO, Chiba T, Taketo MM. CDX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications. *Int J Oncol* 2002;21:769-774
- Hinoi T, Tani M, Lucas PC, Caca K, Dunn RL, Macri E, Loda M, Appelman HD, Cho KR, Fearon ER. Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon. *Am J Pathol* 2001;159:2239-2248



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

