

与胃癌相关的血清学肿瘤标志物的研究进展

白雪蕾, 袁媛

白雪蕾, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所
辽宁省沈阳市 110001
国家十五科技攻关项目资助课题, No. 2004BA703B04-02
通讯作者: 袁媛, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所. yyuan@mail.cmu.edu.cn
电话: 024-23256666-6153 传真: 024-22703576
收稿日期: 2005-04-26 接受日期: 2005-05-14

摘要

胃癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 其防治有赖于早期发现及选择合适的治疗方案, 寻找特异性肿瘤标志物对以上两方面均有重要作用, 其中血清学肿瘤标志物以其特殊的优势成为众多学者研究的重点. 近年来学者们针对胃癌血清学肿瘤标志物, 包括基因、蛋白水平, 作了详细的研究. 这些血清学肿瘤标志物对于胃癌的早期诊断、组织分型及判断预后等都有重要意义. 本文分别叙述了基因、抗原及抗体、酶及同工酶、激素等肿瘤标志物, 尤其针对当前研究的热点问题—循环 DNA, 总结了其定量及定性改变的意义. 文章分析了各个肿瘤标志物的基础研究及临床应用, 并指出了当前胃癌血清学肿瘤标志物检测中存在的问题及可行的解决途径.

白雪蕾, 袁媛. 与胃癌相关的血清学肿瘤标志物的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(12):1440-1444
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1440.asp>

0 引言

胃癌是对人类构成严重威胁的疾病之一, 其死亡率居世界癌症死亡率的第2位. 针对这一疾病, 除了寻找新的治疗手段, 更重要的是提高胃癌的诊断水平. 目前胃癌确诊主要依靠病理、胃镜、X 线等技术, 这 3 种检查手段都具有侵入性, 给患者身心带来一定的损伤. 为寻找简便、快捷、无损伤、无痛苦的检查方法, 近年来, 学者们将重点集中于血清学检测, 即肿瘤标志物的检测. 肿瘤标志物是由肿瘤细胞直接产生或由非肿瘤细胞经肿瘤细胞诱导后合成的物质, 包括癌胚抗原、肿瘤相关抗原、酶、同工酶、致癌产物和受体等. 肿瘤标志物可释放入血或其他体液中. 因此, 检测血清或其他体液中的肿瘤标志物, 根据其量或质的变化有可能对肿瘤的存在、发生发展及预后做出诊断. 本文将近年来与胃癌相关的血清肿瘤标志物研究进展作一综述.

1 基因标志物

正常人循环血中存在少量游离 DNA, 即循环 DNA. 根据其来源不同可分为核 DNA 和线粒体 DNA. 近年来研究发现许

多肿瘤患者循环 DNA 与正常人相比有很大差异, 是一种有潜力的肿瘤标志物^[1-3]. 1977 年 Leon *et al*^[4]首次发现肿瘤患者血清 DNA 水平远远高于正常人, 并且其浓度与肿瘤的临床分期及对治疗的反应有关. 之后许多学者^[5-7]陆续发现肿瘤患者血清/血浆中的 DNA 具有肿瘤 DNA 的特征性改变, 从而推断其是肿瘤起源的. 肿瘤患者 DNA 释放入血的确切机制仍不清楚, 目前关于肿瘤患者循环 DNA 的来源主要有以下 4 种假设: (1) 循环肿瘤细胞或肿瘤微转移灶的裂解; (2) 坏死的肿瘤细胞; (3) 肿瘤细胞的凋亡; (4) 肿瘤自发性释放 DNA. 对循环肿瘤 DNA 的检测可分为定量和定性检测两种: 前者主要检测血清和血浆中 DNA 总量的改变, 后者则检测血清和血浆中肿瘤特异性基因改变. 二者均可反映肿瘤的存在和严重程度.

1.1 基因的定量检测 关于血清 DNA 的定量检测, 由于受到实验技术水平和仪器试剂价格的限制, 此类研究项目开展较少, 因而文献报道较少. 最近, 上海市肿瘤研究所屠红 *et al*^[8]自行研制了一种敏感性较高的微量 DNA 定量方法, 分析了多种不同肿瘤的循环 DNA 水平. 他们采用能与 DNA 高度特异性结合并发出强烈荧光的 SYBR green I 荧光染料代替 EB 染料, 检测 683 例癌症患者血清 DNA 的含量, 无一例出现阴性结果, 其敏感性较传统的 EB 染色高出至少 100 倍. 该研究通过横向比较结直肠癌、胃癌、食管癌、肝癌、肺癌、卵巢癌等多种癌症, 发现循环 DNA 最高的 3 种癌症分别为结直肠癌、肝癌和胃癌, 其中胃癌含量平均为 80.1 ± 90.7 ng/mL. 作者认为, 血清 DNA 含量增高是各类肿瘤生长过程中的一种普遍现象, 在部分早期恶性肿瘤中即可明显升高, 但与肿瘤临床进展程度的相关性并不显著.

1.2 基因的定性检测

1.2.1 基因突变 以往研究^[9-12]表明, 胃癌与癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因、细胞周期调节因子和细胞黏附因子等一系列基因改变有关. 迄今为止所知的基因改变中, 肿瘤抑制基因 *apc* 和 *p53* 的失活及癌基因 *c-met* 的活化被认为在胃癌的发生和发展中起到特殊重要的作用. 其中 *apc* 和 *p53* 缺失或突变发生在胃癌的早期阶段, 而 *c-met* 的扩增常与进展期胃癌相关. 由于血清 DNA 可出现肿瘤特征性改变, 因此可检测胃癌患者血清中上述基因的改变. Wang *et al*^[13]首先采用聚合酶链反应单链构象多态性分析法 (PCR-SSCP) 检测 34 例胃癌患者癌组织和相应血清中 *apc* 和 *p53* 基因突变, 并直接测序; 然后采用反转录 PCR 法 (RT-PCR) 检测 *c-met* mRNA 的表达. 肿瘤组

织标本中, 32.4% 的患者分别出现了 *apc* 和 *p53* 基因突变, 58.8% 的患者出现 *c-met* 的过表达, *c-met* 过表达与肿瘤大小 ($P = 0.017$), 肿瘤浸润深度 ($P = 0.007$), 淋巴结转移 ($P < 0.001$) 和 TNM 分期 ($P = 0.001$) 呈显著相关性; 血清标本中, 59.3% 胃癌患者为基因改变阳性, *apc*, *c-met*, 和 *p53* 基因单个出现异常改变的检出率分别为 18.2%、70.0% 和 36.4%, *c-met* 过表达与淋巴结转移 ($P = 0.008$) 和 TNM 分期 ($P = 0.016$) 密切相关。此外, 他们还检测了血清癌胚抗原 (CEA) 水平, 并分析了其与前3种分子标志物的相关性, 以及血清分子标志物与患者术后复发和转移的相关性, 发现血清中所有肿瘤基因检测阳性率与血清 CEA 水平显著相关 ($P = 0.038$), 并证明具有血清基因突变分子标志物的胃癌患者其术后转移和复发率比不具有这些血清标志物的患者显著性升高 ($P = 0.014$)。这表明, 血清分子标志物可在一定比例的患者中检测出来, 可能为胃癌诊断和判断预后提供一种非侵入性的辅助手段。

1.2.2 基因甲基化 DNA甲基化状态的改变属于基因表遗传性改变, 可导致基因结构和功能的异常, 是细胞癌变过程中重要的一步。在真核生物中甲基化通常发生在CPG双核苷酸区域。某些癌基因的低甲基化和抑癌基因的高甲基化改变是细胞癌变的一个重要特征。因此, 检测肿瘤相关基因的异常甲基化可有效进行癌症的诊断和复发的检测。近年来, 肿瘤相关基因异常甲基化的检测方法有了较大发展, 使该肿瘤标志物不仅在肿瘤标本中而且在血浆中也能被检测到。有报道在胃癌中由于启动子甲基化可导致 hMLH1、MGMT、TIMP-3 和 *p16* 的失活, 尤其是肿瘤抑制基因 *p16*。*p16* 作为细胞周期素 D 依赖性蛋白激酶抑制剂, 是一种传统的肿瘤抑制基因, 其失活与肿瘤的发生密切相关。*p16* 过甲基化可在早期被检测到, 在胃癌中 *p16* 启动子甲基化的频率为 40%, 表明血清中 *p16* 过甲基化可能成为胃癌早期诊断和判断预后的可靠标志物。Lee *et al*^[14] 采用甲基化特异性 PCR 法检测 54 例胃癌患者肿瘤组织和相应的血清中 DAP-激酶, E-钙粘蛋白, GSTP-1, *p15* 和 *p16* 基因的异常甲基化, 并选择 30 例年龄匹配的无癌症患者血清作为对照。发现在原发肿瘤中, DAP-激酶、E-钙粘蛋白、GSTP-1、*p15* 和 *p16* 基因启动子甲基化的检出率分别为 70.3%、75.9%、18.5%、68.5% 和 66.7%, 而在胃癌患者血清中上述基因甲基化的检出率分别为 48.1%、57.4%、14.8%、55.6% 和 51.9%, 对照组无检出, 血清中 DNA 异常甲基化与相应肿瘤组织中甲基化完全对应。研究表明血清中异常启动子甲基化可在相当比例的胃癌患者中检测出来, 这种方法可用于胃癌的筛查和监视。Kanyama *et al*^[15] 采用甲基化特异性 PCR 法 (MSP) 检测 60 例原发胃癌患者肿瘤和血清中 *p16* 基因启动子甲基化, 发现阳性患者 23 例 (38%), 而胃黏膜相关疾病未检出。这 23 例患者中, 6 例血清出现相同的 DNA 改变。这表明, *p16* 甲基化可作为检测胃癌患者血清肿瘤 DNA 的一

项有效的标志物。Ichikawa *et al*^[16] 采用 MSP 技术分析 109 例胃癌患者中 *p16* 和 E-钙粘素基因外显子区域的甲基化状态, 其中 40 例患者出现 1 种或 2 种基因外显子过甲基化, 36 例早期胃癌患者中 10 例显示异常甲基化, 10 名健康者则未检出。表明基因甲基化可作为胃癌诊断的有效标志物。

2 蛋白类标志物

多年来人们使用蛋白类肿瘤标志物以诊断胃癌, 具有代表性的有癌胚抗原 (CEA)、糖链抗原 72-4 (CA72-4)、糖链抗原 19-9 (CA19-9)、糖链抗原 50 (CA50)、组织多态抗原 (TPA)、甘氨酸脯氨酸二肽氨基肽酶 (GPDA)、DNA 聚合酶、免疫球蛋白 G (IgG) 上的寡聚糖链等。随着对肿瘤蛋白水平研究的深入和免疫学技术的发展, 最近人们又提出了新的蛋白类胃癌标志物。

2.1 胃癌相关蛋白及抗原

2.1.1 循环中可溶解的 Fas 配体 Fas/Fas 配体 (FasL) 系统参与免疫系统介导的癌细胞杀伤作用, 而大多数肿瘤可通过 FasL 过表达以模仿宿主自身的免疫优势位点来逃避其免疫攻击。FasL 作为一种跨膜蛋白能黏着可溶解的异构重组体 (sFasL)。为确定胃癌患者血清中 sFasL 的浓度是否与其临床病理学特征和生存率具有相关性, Tsutsumi *et al*^[17] 采用 ELISA 方法检测 43 名健康人和 166 例原发性胃癌患者血清 sFasL 的浓度。通过临床和组织病理学变量分析发现, 健康组血清 sFasL 水平均小于 0.1 $\mu\text{g/L}$ 。166 例胃癌患者血清 sFasL 浓度中值为 0.04 $\mu\text{g/L}$ 。胃癌患者组和健康组之间无显著性差别 ($P = 0.738$)。血清 sFasL 水平与胃癌患者肿瘤浸润深度、淋巴结转移和远处扩散有关。生存分析表明, 血清 sFasL 高水平的患者比低水平的患者预后差 ($P < 0.001$)。多重变量分析证实血清 sFasL 水平是一个判断预后的独立的指示因子 ($P = 0.041$)。Lim *et al*^[18] 采用回顾性分析法对 38 例早期和 61 例进展期胃癌患者进行分析。免疫组化染色显示早期胃癌组 FasL 阳性率为 61%, 进展期胃癌组为 66%。在同一肿瘤标本中 FasL 表达的程度各异, 即有 FasL 阳性区域又有 FasL 阴性区域。使用 sFasL ELISA 试剂盒检测血清中 sFasL 的水平, 发现术前胃癌组血清 sFasL 平均水平显著高于对照组, 而术后 sFasL 水平显著低于对照组。一些术前血清 sFasL 水平处于正常值的患者无肿瘤性 FasL 的表达。分析肿瘤分期、组织学分型和其他预后因子显示与 FasL 的表达和血清中 sFasL 水平无相关性。结果证明血清 sFasL 的水平是评价胃癌的术前诊断和术后随访的有效指标。临床各期的肠型及弥漫型胃癌在 Fas 和 sFasL 的表达上并无差别。Ichikura *et al*^[19] 采用 ELISA 法检测了 155 名健康志愿者 (70 名男性和 85 名女性, 平均年龄为 41.5 ± 15.4) 和 112 例胃癌患者 (76 例男性和 36 例女性, 平均年龄为 62.3 ± 11.5) 血浆中 sFasL 的浓度。在健康组中, 血浆 sFasL 浓度和年龄存在显著负相关。男性组

sFasL浓度显著低于女性组. 年龄 ≥ 50 岁的男性胃癌组血浆 sFasL 水平显著高于健康组, 而当年龄介于 35-49 时两组并无明显差异. 癌肿处于临床 I B 或 II 期的年龄 ≥ 50 岁的男性患者血浆中 sFasL 水平较 I A 期或 III、IV 期肿瘤患者明显升高. 总之, 当研究血浆 sFasL 浓度时, 应将年龄和性别匹配对照. 健康志愿者和胃癌患者血浆中 sFasL 浓度的生理或临床意义仍需进一步证实.

2.1.2 MG7 MG7 抗原在正常胃黏膜、胃癌前病变及胃癌中的动态表达提示 MG7 抗原对胃癌具有较高的敏感性, 与胃癌发生发展有良好的相关性^[20]. Ren *et al*^[21] 采用免疫 PCR 技术检测胃癌和其他各种恶性疾病患者血清中 MG7-Ag 水平, 还对有或无转移的胃癌患者 PCR 产物进行半定量分析. 结果发现, 82.8% 的胃癌患者出现阳性结果. 在其他恶性疾病中阳性率分别为: 食管癌 17.4%, 结肠癌 44.4%, 肝癌 0, 子宫癌 2.2%, 肾癌 0, 肺癌 6.1%. 在以下良性疾病中阳性率分别为: 胃溃疡 7.7%, 慢性胃炎 5.9%, 慢性大肠炎 3.3%, 健康对照者 0.8%. PCR 产物半定量分析表明, 转移患者较未转移患者和早期胃癌患者高 (1.94 ± 0.03 vs 1.28 ± 0.02). 实验结果表明, MG7 与胃癌发生发展有良好的相关性, 是较好的胃癌诊断指标.

2.1.3 血管内皮生长因子 血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 是一种特异性作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子, 能引起血管通透性增加和细胞外基质成分改变, 诱导血管形成. 应用 ELISA 方法可测量患者循环血中的 VEGF 水平. Hyodo *et al*^[22] 首先收集 20 名正常对照者的血清和血浆样品, 以比较 VEGF 的意义及确定何种样本最适合检测循环 VEGF. 20 名正常对照中 17 名血浆 VEGF 水平处于检测界限以下 (15 ng/L), 其他 3 例分别为 21, 22 和 38 ng/L . 作为对照, 所有血清样本均显示较高的 VEGF 水平, 处于 $44-450 \text{ ng/L}$ 之间. 在对两组正常对照全程监测实验中, 血清 VEGF 值从 30-60 min 显著升高并保持较高值, 而血浆 VEGF 值一直到 480 min 都较低. 所以, 血浆样本更适合检测循环 VEGF. 其次, 他们检测了 44 例胃癌、13 例结肠息肉和 26 例结肠癌患者治疗前血浆 VEGF 水平. 确立了截断值水平为 108 ng/L , 发现转移患者血浆 VEGF 值极高, 而大多数无转移的胃癌患者 VEGF 值都低于截断值. 在 29 例胃癌转移患者中有 11 例, 18 例结肠癌转移患者中有 9 例, 其血浆 VEGF 水平比截断值高. 分析生存率发现, VEGF 水平低的患者比水平高的患者生存期明显延长. 34 例转移患者采用系统化疗, 将其治疗前血浆 VEGF 水平和传统肿瘤标志物 (CEA 和 CA19-9) 进行评价, 发现 VEGF 低水平患者化疗反应显著性高于高水平患者, 而 CEA/CA19-9 无显著变化. 这表明, 血浆 VEGF 水平是判断肿瘤转移和患者预后的有效标志物, 还可能是一种判断胃癌患者对化疗反应的预测因子. Yoshikawa *et al*^[23] 检测了 54 例胃癌患者血浆 VEGF 和 bFGF 水平, 并对影响生存率的因子进行了单变量和多变量分析. 发现手术时血浆 VEGF 水平大于 10.0 ng/L 的患者, 其术后存活率显著降低;

影响生存率的因子中只有 VEGF 水平和治愈率相关; 肝脏转移等复发患者, 其血浆 VEGF 浓度比可切除性原发肿瘤患者显著升高. 表明 VEGF 可作为胃癌患者的一个独立的预后预测因子和敏感的肝脏转移预测因子. Ohta *et al*^[24] 检测了外周血中 VEGF 水平, 并与局部胃癌组织中 VEGF 表达相比较. 发现外周血血浆 VEGF 水平在静脉侵入的患者中升高, 并与淋巴结转移的数量和比率相关, 但和局部胃癌组织 VEGF 的表达无相关性. 该研究表明外周静脉血血浆 VEGF 水平是与胃癌进展状况有关的敏感因子.

2.1.4 p53 产物和抗 P53 抗体 p53 基因是目前研究最广泛的抑癌基因之一, 其突变是多种人类肿瘤最常发生的基因改变. p53 基因位于人类染色体 17p13.1, 由 11 个外显子组成, 1981 年由 Crawford 首次发现, 认为其与肿瘤有关. 后来研究发现其作为一种抑癌基因, 具有重要的生物学功能, 其编码的蛋白质称为 p53 产物, 即 P53 蛋白. p53 基因突变可引发机体的自身免疫应答, 从而产生抗 P53 抗体. 研究表明, p53 突变是许多癌症的不良预后因素. P53 抗体与 P53 基因在评价肿瘤预后时具有一致性, 37% 左右胃癌患者存在 p53 基因突变. Nakajima *et al*^[25] 采用 ELISA 方法检测 81 例胃癌患者中循环抗 P53 抗体. 手术前抗 P53 抗体阳性率为 16%, 包括 3 例早期胃癌患者. 抗 P53 抗体和患者年龄、性别、病理学参数及肿瘤标志物无关 (如观察到血清 P53 抗体与 CEA、CA19-9 水平无显著相关性). 抗 P53 抗体阳性率与淋巴结转移率相关, 而与生存率无显著相关. 总之, 在胃癌患者甚至在其早期阶段, 抗 P53 抗体是可以检测到的, 但是抗 P53 抗体还不能作为胃癌这一系列疾病预后较差的预测因素.

2.2 酶、同工酶和激素类

2.2.1 胃蛋白酶原 I、II 胃蛋白酶原 (PG) 是胃黏膜分泌的一种消化酶前体, 检测其血清中含量变化能反映胃黏膜的分泌功能. PG I、PG II 的含量及组成比值通常可以反映胃黏膜的形态和功能变化, 从萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生至胃癌, 血清 PG I 含量及 PG I /PG II 比值依次下降, 因此 PG I 和 PG I /PG II 比值下降是与胃癌发生密切相关的高危因素, 可用于胃癌的普查筛选. 1990 年 Miki *et al*^[26-27] 首次将 PG 检测应用于胃癌筛查. Miki^[28] 在 137 例胃癌患者和 288 名健康对照中检测了血清 PG 水平, 发现胃癌患者血清 PG 水平, 尤其是 PGI 和 PGI/II 比健康对照组和进展期萎缩性胃炎患者显著性降低. 该结果与以往研究结果一致, 表明血清 PG 筛查 (PG 实验方法) 是一种有效的检测胃癌的方法. 为评价血清 PG 的预测或诊断肠化生的潜力, Urita *et al*^[29] 检测了 878 例患者, 发现肠化生在 PGI/II 和 PGI 水平低的患者中发生率高, 以 ROC 曲线为基础, 他们将 PGI/II 截断值定位 3.0, 低于该值即发生了肠化生, 其敏感性和特异性分别为 71.7% 和 66.7%. 研究表明, 血清 PG 可作为肠化生高危风险的普查工具, 从而达到筛查胃癌的目的. 国内研究^[30] 表明, PG 不仅可作为胃癌及癌前疾病的诊断依据, 还可作

为幽门螺杆菌除菌疗效的判定指标。

2.2.2 胃泌素 胃泌素(Gas)是由胃窦、十二指肠及近端空肠黏膜中G细胞分泌的胃肠道内分泌激素。Gas是一种多肽,有5种分型,其中G-17(小Gas)活性最强,血 $T_{1/2}$ 为7 min;G-34(大Gas)血浆含量最多,血 $T_{1/2}$ 为42 min。Gas的主要生理作用是刺激胃底腺的壁细胞和主细胞分泌胃液、胃酸和胃蛋白酶,促进胃肠黏膜生长并营养黏膜,促进食管下段括约肌收缩及抑制小肠对盐和水的吸收。胃泌素瘤患者血Gas极度增高,可达 10^3 ng/L以上,导致基础胃酸水平增高,因而血清Gas测定可用于诊断胃泌素瘤。许多研究证实, Gas可促进胃癌细胞的生长,与胃癌密切相关。赵明 *et al*^[31]采用放射免疫法检测73例胃癌患者和44名健康人血清Gas水平,发现大部分胃癌及胃溃疡组患者血清Gas显著高于正常组($P<0.05$),而胃癌组和胃溃疡组间血清Gas亦有显著性差异($P<0.05$),且胃癌患者血清Gas水平随癌变部位不同而变化。表明,血清Gas检测对胃溃疡及胃癌,尤其是胃癌的大体定位具有一定的诊断价值。Soran *et al*^[32]从1994-1996年连续记录了34例胃癌患者血清Gas水平,其平均值为98.38 ng/L,26例患者血清Gas水平正常,8例患者血清Gas水平较高。其中,65% Gas水平正常患者进行了切除术和淋巴结扩大切除术,而38% Gas水平较高患者采取了扩大切除术。所有Gas水平较高患者1 a内均死亡,但在Gas水平正常患者中,1、2和5 a生存率分别为39%、23%和4%。这些结果相对于术前血清Gas水平来说虽不具有统计学差异,但研究者仍认为术前高Gas水平与胃癌患者肿瘤不可切除性和预后较差有关。目前研究者们倾向于采用Gas等多种标志物联合检测以诊断胃癌或阐明其发生机制,为证明血清生长激素(GH)、胰岛素样生长因子(IGF-1)和胃泌素水平与胃癌和大肠癌发生机制有无相关性,Triantafillidis *et al*^[33]采用放射免疫法同时检测16例胃癌患者、17例大肠癌患者和54例正常对照者血清GH、IGF-1和Gas水平。发现,与对照组相比,胃癌和大肠癌组中血清GH和Gas水平均显著性升高(修正值GH为 $P<0.001$, Gas分别为 $P<0.035$ 和 $P<0.05$),而IGF-1水平虽较高,但无统计学意义。表明在胃癌和大肠癌患者中血清GH和Gas水平显著性升高,可能与胃癌和大肠癌发生机制有关。

总之,近年来由于分子生物学技术的发展,血清学肿瘤标志物已成为众多学者研究的热点问题,肿瘤标志物种类日益繁多,研究内容也由单纯的蛋白水平扩展到基因、蛋白和细胞三级水平。但是,大多数标志物与相应肿瘤的特异性和敏感性不够理想,还不能作为肿瘤的诊断工具,原因是技术方法方面有待改进,也需要进一步寻找高特异性和敏感性的肿瘤标志物等等。所以,要想使血清学检测真正发挥其优势,使血清肿瘤标志物真正成为肿瘤较有效的诊断工具或辅助诊断工具,除可将多个肿瘤标志物进行联合检测以提高其诊断的特异性和敏感

性之外,还需要着重于改进生物学实验技术方法和寻找高特异性、敏感性的肿瘤标志物。

3 参考文献

- 1 Laktionov PP, Tamkovich SN, Rykova EY, Bryzgunova OE, Starikov AV, Kuznetsova NP, Sumarokov SV, Kolomiets SA, Sevostianova NV, Vlassov VV. Extracellular circulating nucleic acids in human plasma in health and disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:879-883
- 2 Papadopoulou E, Davilas E, Sotiriou V, Koliopoulos A, Aggelakis F, Dardoufas K, Agnanti NJ, Karydas I, Nasioulas G. Cell-free DNA and RNA in plasma as a new molecular marker for prostate cancer. *Oncol Res* 2004;14:439-445
- 3 Tu H, Gao HF, Fu SL, Chen H. Quantitative analysis of circulating DNA in serum of cancer patients. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2004;26:606-608
- 4 Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977;37:646-650
- 5 Fujiwara K, Fujimoto N, Tabata M, Nishii K, Matsuo K, Hotta K, Kozuki T, Aoe M, Kiura K, Ueoka H, Tanimoto M. Identification of epigenetic aberrant promoter methylation in serum DNA is useful for early detection of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:1219-1225
- 6 Schwarzenbach H, Muller V, Stahmann N, Pantel K. Detection and characterization of circulating microsatellite-DNA in blood of patients with breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1022:25-32
- 7 Chu HJ, Heo J, Seo SB, Kim GH, Kang DH, Song GA, Cho M, Yang US. Detection of aberrant p16INK4A methylation in sera of patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2004;19:83-86
- 8 屠红, 高海峰, 傅士龙, 陈颢. 肿瘤患者循环DNA的定量检测. *中华肿瘤杂志* 2004;26:606-608
- 9 He XS, Rong YH, Su Q, Luo Q, He DM, Li YL, Chen Y. Expression of p16 gene and Rb protein in gastric carcinoma and their clinicopathological significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11:2218-2223
- 10 Wu M, Semba S, Oue N, Ikehara N, Yasui W, Yokozaki H. BRAF/K-ras mutation, microsatellite instability, and promoter hypermethylation of hMLH1/MGMT in human gastric carcinomas. *Gastric Cancer* 2004;7:246-253
- 11 Shinmura K, Tao H, Goto M, Igarashi H, Taniguchi T, Maekawa M, Takezaki T, Sugimura H. Inactivating mutations of the human base excision repair gene NEIL1 in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2004;25:2311-2317
- 12 Yashiro M, Nishioka N, Hirakawa K. K-ras mutation influences macroscopic features of gastric carcinoma. *J Surg Res* 2005;124:74-78
- 13 Wang JY, Hsieh JS, Chen CC, Tzou WS, Cheng TL, Chen FM, Huang TJ, Huang YS, Huang SY, Yang T, Lin SR. Alterations of APC, c-met, and p53 genes in tumor tissue and serum of patients with gastric cancers. *J Surg Res* 2004;120:242-248
- 14 Lee TL, Leung WK, Chan MW, Ng EK, Tong JH, Lo KW, Chung SC, Sung JJ, To KF. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1761-1766
- 15 Kanyama Y, Hibi K, Nakayama H, Kodera Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Detection of p16 promoter hypermethylation in serum of gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2003;94:418-420
- 16 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
- 17 Tsutsumi S, Kuwano H, Shimura T, Morinaga N, Mochiki E, Asao T. Circulating soluble Fas ligand in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2000;89:2560-2564
- 18 Lim SC. Expression of Fas ligand and sFas ligand in human

- gastric adenocarcinomas. *Oncol Rep* 2002;9:103-107
- 19 Ichikura T, Majima T, Uchida T, Okura E, Ogawa T, Mochizuki H. Plasma soluble Fas ligand concentration: decrease in elderly men and increase in patients with gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2001;8:311-314
- 20 郭冬丽, 宁佩芳, 王兰, 袁媛. 胃癌及癌前状态 MG7 表达的动态观察及分析. *中华流行病学杂志* 2003;6:494-497
- 21 Ren J, Chen Z, Juan SJ, Yong XY, Pan BR, Fan DM. Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique. *Cancer* 2000;88:280-285
- 22 Hyodo I, Doi T, Endo H, Hosokawa Y, Nishikawa Y, Tanimizu M, Jinno K, Kotani Y. Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:2041-2045
- 23 Yoshikawa T, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Yanoma S, Noguchi Y. Plasma concentrations of VEGF and bFGF in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett* 2000;153:7-12
- 24 Ohta M, Konno H, Tanaka T, Baba M, Kamiya K, Syouji T, Kondoh K, Watanabe M, Terada H, Nakamura S. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer. *Cancer Lett* 2003;192:215-225
- 25 Nakajima K, Suzuli T, Shimada H, Hayashi H, Takeda A, Ochiai T. Detection of preoperative serum anti-p53 antibodies in gastric cancer. *Tumour Biol* 1999;20:147-152
- 26 Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98:735-739
- 27 Yahagi N, Miki K, Ichinose M, Kakei N, Matsushima M, Kido M, Shimizu Y, Ishihama S, Tsukada S, Kurokawa K. A minute gastric cancer detected by a new screening method using serum pepsinogen I and II. *Adv Exp Med Biol* 1995;362:145-148
- 28 Miki K. Serum pepsinogen I/II ratio test. *Nippon Rinsho* 2003;61:92-95
- 29 Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Sasajima M, Miki K. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig Dis Sci* 2004;49:795-801
- 30 孙丽萍, 宫月华, 袁媛. 血清胃蛋白酶原含量作为幽门螺杆菌除菌疗效判定指标的研究. *世界华人消化杂志* 2004;12:1827-1832
- 31 赵明, 季晓鹏, 郑永胜. 血清胃泌素对胃溃疡及胃癌的诊断价值. *放射免疫学杂志* 2003;16:369-374
- 32 Soran A, Aslar AK, Col C. Are preoperative serum gastrin levels related to resectability and survival in gastric cancer? *Int J Clin Pract* 2000;54:652-653
- 33 Triantafyllidis JK, Merikas E, Govosdis V, Konstandellou E, Cheracakis P, Barbatzas C, Tzourmakliotis D, Peros G. Increased fasting serum levels of growth hormone and gastrin in patients with gastric and large bowel cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50(Suppl 2):cclvi-cclx

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎征订《英语科技论文撰写与投稿》

本书是英语科技论文写作与投稿的指南读物, 可作为理工科研究生的教学用书或自学教材, 也可供科研人员和科技编辑的案头查阅和浏览。

书中全方位地分析和展示了科技写作的技巧与诀窍, 介绍了当前国际主流科技期刊对稿件的基本要求。从论文选题、投稿期刊的选择及作者署名与分工等方面阐述了科技论文写作前的准备工作, 通过大量实例分析介绍了英文题名和摘要撰写中应遵循的基本原则—准确(Accuracy)、简洁(Brevity)和清楚(Clarity), 分别从写作技巧、时态和语态的使用等方面介绍了科技论文正文各部分(引言、材料与方法、研究结果、讨论、结论)的撰写, 举例说明了致谢的写作要点及图表制作的注意事项, 总结了各主要参考文献体例的特点、格式及相关著录规范。

本书还较为全面地介绍了国际单位制(SI)及其使用中应注意的问题, 结合实例举证, 从选词、重要语法和文体等方面系统阐述了科技英语写作的文法与表达, 较为详尽地总结了英文标点符号的使用, 从稿件录排、投稿信写作、校样改正等方面阐述了如何投稿及与编辑联系, 综述了作者、编辑和审稿人在同行评议过程中的交流与互动。

本书论述缜密、案例丰富。为方便读者进一步追溯和研读相关资料, 书中按章节形式标引了参考文献约 220 篇(次)。

编著: 任胜利, 理学博士, 《自然科学进展》责任编辑, 1998 年以来先后在 Science, Nature, Scientometrics, Learned Publishing, 《科学通报》、《编辑学报》、《中国科技期刊研究》等期刊上发表文献计量学、科技编辑与写作方面的论文 30 余篇。出版: 科学出版社。定价: 28 元+2 元(邮费)。邮购地址: 100085, 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社办公室, 北京市海淀区双清路 83 号。联系人: 刘俐, 程宇。联系电话: 010-62327204; 传真: 010-62326921。开户银行: 中国工商银行北京北太平庄支行 开户名: 国家自然科学基金委员会科学基金杂志社, 帐号: 0200010009200062483。(国家自然科学基金委员会科学基金杂志社 2004-05-20)