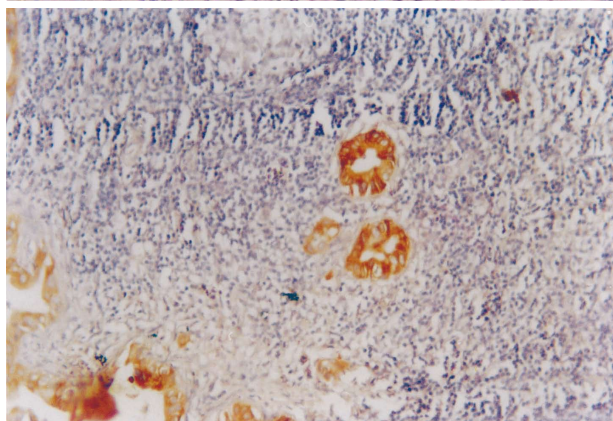
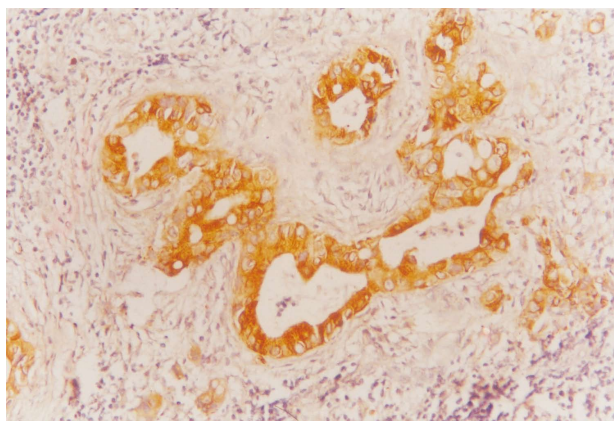
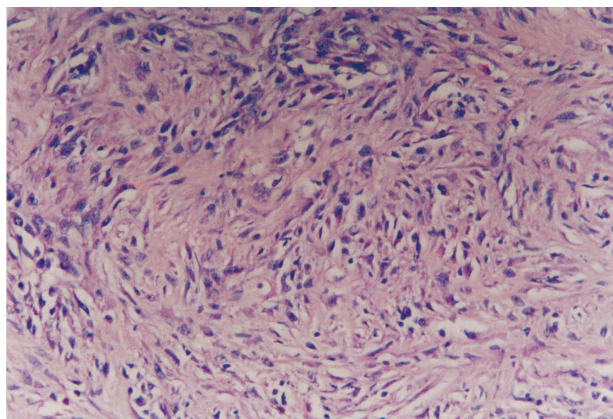
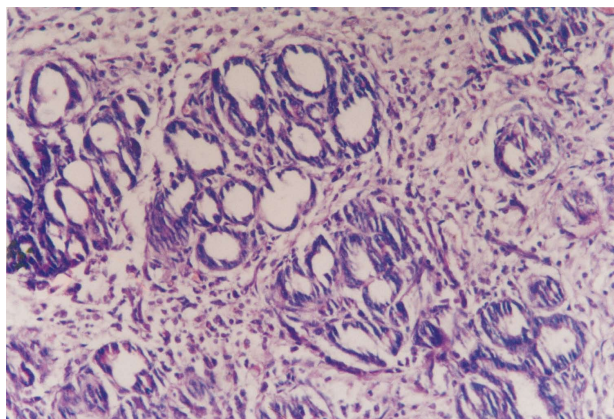


# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 9 月 28 日 第 13 卷 第 18 期 (Volume 13 Number 18)



**18/2005**

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 ●

2005 年 9 月 28 日

第 13 卷

第 18 期

(总第146期)

## 述 评

- 2173 临床试验刍议 谭学瑞, 张学中  
2179 RNA 干扰在肝病治疗中的研究进展 韩苏夏, 马瑾璐

## 基 础 研 究

- 2183 甘草甜素下调基质金属蛋白酶组织抑制因子-1基因的表达  
王巧侠, 成军, 郭江, 李文凡, 魏红山  
2188 改良聚合酶链反应检测 HBV 共价闭合环状 DNA 汤勃, 王宇明, 刘俊, 张瑞  
2193 肝癌细胞 BEL7402 中神经元特异性烯醇化酶的表达  
朱爱萍, 张青云, 王雅明, 徐建军, 孙丽  
2197 肝移植前受体亚低温对急性肝衰大鼠移植肝脏的保护作用  
王志东, 韩德恩, 崔云甫, 姜明山, 张新宇, 曾兆林  
2201 慢性丙型肝炎患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞表达增加 杨江华, 张永祥, 苏川, 孙南雄  
2205 草苈蓉乙醇提取物对二甲基亚硝胺诱导大鼠肝纤维化的治疗作用 朴熙绪, 黄红果, 朴东明  
2210 树突状细胞在黏膜免疫模型鼠体内的分布及趋化因子的表达  
谢遵江, 贺业春, 贾立敏, 刘颖, 刘丽  
2213 塞来昔布对胃癌细胞生长及 ERK2 表达的影响  
张勇, 蒋明德, 曾维政, 徐辉, 熊碧君, 翁敏  
2217 益气活血软坚解毒含药血清诱导人肝癌细胞系 Bel-7402 细胞的凋亡  
李东涛, 孙桂芝, 裴迎霞, 祁鑫, 李杰, 林洪生  
2222 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1与扑热息痛肝损害  
田丰, 王颖, 吴作艳, 王学清, 李岩  
2227 SD 大鼠胰腺癌模型组神经生长因子 mRNA 表达  
杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 李清龙, 范文涛, 梁珊, 苗雄鹰

## 文 献 综 述

- 2231 乳酸杆菌作为一种新型活疫苗抗原递送载体 庾庆华, 杨倩  
2235 一氧化氮和一氧化氮合酶与肿瘤放疗敏感性的关系 江春平, 丁义涛  
2238 Id 基因家族对消化系统实体瘤作用的研究进展  
杨海彦, 刘连新, 曲志博, 刘改云, 陈炜, 郭化鑫, 陈曦  
2243 影响拉米夫定相关乙型肝炎病毒 YMDD 变异的因素 陆德云, 王甦, 赵连三  
2246 成人间活体肝移植中小肝综合征的预防策略 马跃峰, 李相成  
2251 肝细胞癌生物标志物的研究进展 王嘉信, 刘连新  
2257 肠黏膜免疫调节紊乱介导炎症性肠病的发生 王旭丹, 袁学勤

## 研 究 快 报

- 2263 sp600125 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞凋亡及 Caspase-3 蛋白表达的影响 唐文, 蒋明德, 李小安  
2266 血小板活化因子对幼鼠肠道免疫屏障功能的影响 王丽杰, 刘冬妍, 孙梅, 赵恂

## 临 床 经 验

- 2269 肝硬化患者食管静脉曲张的相关因素分析 501 例  
崔春吉, 金永日, 朴熙绪, 裴凤郁  
2272 中晚期肝门部胆管癌诊治15例  
张宗明, 邢海林, 李刚, 刘凯, 朱建平, 宿砚明, 钟华, 郭金星  
2275 肝病患者 IgA 和 sIgA 含量变化的临床意义 刘冬妍, 刘沛  
2278 全直肠系膜切除术切缘血管内皮生长因子检测的临床意义 战学雷, 田素礼  
2281 善宁对急性胰腺炎患者血小板参数变化的影响 黄坚, 陆士奇, 陈建荣

## 病 例 报 告

- 2284 肝肾联合移植术治疗移植肾慢性失功伴肝硬化 1 例  
朱建平, 张宗明, 管德林, 李刚, 黄庆荣, 宿砚明, 陈以安, 刘辉  
2287 丙型肝炎肝硬化患者骨髓和血液同时分离出鼠伤寒沙门菌 1 例  
郭微媛, 齐桂云, 多丽波, 闫立昕, 孙琪, 张和光

|      |   |
|------|---|
| 致 谢  | 2288 致谢世界华人消化杂志编委   |
| 消 息  | 2187 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会征文通知<br>2200 国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会暨第三届全国普通外科主任论坛第一轮通知<br>2209 首届北京地坛感染病学术会议<br>2221 《世界华人消化杂志》欢迎投稿<br>2226 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行<br>2234 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通<br>2237 世界华人消化杂志入编《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊<br>2250 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》<br>2256 2006年即将召开的国际会议<br>2262 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知<br>2286 中国生物医学基金论文摘要注册方法   |
| 封面故事 | 2227 SD 大鼠胰腺癌模型组神经生长因子 mRNA 表达<br>杨竹林, 邓星辉, 杨乐平, 李清龙, 范文涛, 梁珊, 苗雄鹰 世界华人消化杂志 2005;13(18):2227-2230<br><a href="http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2227.asp">http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2227.asp</a>  |
| 国际会议 | 13th United European Gastroenterology Week, UEGW<br>October 15-20, 2005<br><br>American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting<br>October 28-November 2, 2005<br><br>ISGCON 2005<br>November 11-15, 2005<br>isgcon2005@yahoo.co.in<br>isgcon2005.com<br><br>Advanced Capsule Endoscopy Users Course<br>November 18-19, 2005<br>www.asge.org/education<br><br>II Latvian Gastroenterology Congress<br>November 29, 2005<br>gec@stradini.lv<br>www.gastroenterologs.lv<br><br>2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases<br>December 1-3, 2005<br>c.chase@imedex.com<br>www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm<br><br>10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus<br>February 22-25, 2006<br>isde@sapmea.asn.au<br>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 2005-09-28  
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](http://www.wjgnet.com)



# World Chinese Journal of Digestology

September 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 18

## EDITORIAL

Meager opinions on clinical experimentation

*Tan XR, Zhang XZ* 2173

Advancement of RNA intervention in the treatment of hepatic diseases

*Han SX, Ma JL* 2179

## BASIC RESEARCH

Glycyrrhizin down-regulates expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1

*Wang QX, Cheng J, Guo J, Li WF, Wei HS* 2183

Detection of hepatitis B virus cccDNA with modified polymerase chain reaction

*Tang B, Wang YM, Liu J, Zhang R* 2188

Expression of human neuron-specific enolase gene in human hepatocellular cancer cells BEL7402

*Zhu AP, Zhang QY, Wang YM, Xu JJ, Sun L* 2193

Moderate hypothermia therapy for acute liver failure in rats before liver transplantation

*Wang ZD, Han DE, Cui YF, Jiang MS, Zhang XY, Zeng ZL* 2197

Increase of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in peripheral blood of patients with chronic hepatitis C

*Yang JH, Zhang YX, Su CH, Sun NX* 2201

Therapeutic role of ethanolic extract of *Boschniakia Rossica* in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats

*Piao XX, Huang HG, Piao DM* 2205

Distribution of dendritic cells and expression of chemokines in mouse models of mucosal immune *in vivo*

*Xie ZJ, He YC, Jiao LM, Liu Y, Liu L* 2210

Effects of celecoxib on cell proliferation and ERK2 expression of ERK2 in gastric cancer cells

*Zhang Y, Jiang MD, Zeng WZ, Xu H, Xiong BJ, Weng M* 2213

Growth inhibitory and apoptosis inducing effect on hepatocellular carcinoma Bel-7402 cell line by serum from rabbit fed with *Yiqi Huoxue Ruanjian Jiedu* decoction

*Li DT, Shun GZ, Pei YX, Qi X, Li J, Ling HS* 2217

Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  and intercellular adhesion molecule-1 with acetaminophen-induced liver damages

*Tian F, Wang Y, Wu ZY, Wang XQ, Li Y* 2222

Expression of nerve growth factor messenger RNA in pancreatic cancer tissues in Sprague Dawley rats

*Yang ZL, Deng XH, Yang LP, Li QL, Fan WT, Liang S, Miao XY* 2227

## REVIEW

*Lactobacillus* as a new living vaccine carrier in delivery of antigen

*Yu QH, Yang Q* 2231

Influence of nitric oxide and nitric oxide synthase on tumor radiotherapy sensitivity

*Jiang CP, Ding YT* 2235

Advance in effect of Id family gene on solid tumor in digestive system

*Yang HY, Liu LX, Qu ZB, Liu GY, Chen W, Guo HX, Chen X* 2238

Influential factors of Lamivudine associated YMDD variations of hepatic B virus

*Lu DY, Wang S, Zhao LS* 2243

Preventive methods for small-for-size liver syndrome in adult-to-adult living-donor liver transplantation

*Ma YF, Li XC* 2246

Advance in research of biological markers of hepato-cellular carcinoma

*Wang JB, Liu LX* 2251

Occurrence of inflammatory intestinal disease mediated by intestinal mucosal immunoregulation disturbance

*Wang XD, Yuan XQ* 2257

## BRIEF REPORT

Effects of sp600125 on acetaldehyde-induced apoptosis of hepatic stellate cells and expression of Caspase-3 protein in rats

*Tang W, Jiang MD, Li XA* 2263

Effect of platelet activating factor on intestinal immunological barrier in young rat

*Wang LJ, Liu DY, Sun M, Zhao X* 2266

## CLINICAL PRACTICE

Correlative factors of esophageal varices in patients with hepatocirrhosis: an analysis of 501 cases

*Cui CJ, Jin YR, Piao XX, Pei FY* 2269

Diagnosis and treatment for advanced hilar cholangiocarcinoma: an analysis of 15 cases

*Zhang ZM, Xing HL, Li G, Liu K, Li G, Zhu JP, Su YM, Zhong H, Guo JX* 2272

Changes of IgA and sIgA and its clinical significant in hepatic diseases

*Liu DY, Liu P* 2275

Clinical significance of detection for vascular endothelial growth factor in resection margin following total mesorectal excision

*Zhan XL, Tian SL* 2278

Effects of octreotide on platelet parameters in patients with acute pancreatitis

*Huang J, Lu SQ, Chen JR* 2281

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

World Chinese Journal of Digestology Monthly

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 28, 2005

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

Edited by Editorial Board of

World Chinese Journal of Digestology

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Overseas Distributor

China International Book Trading Corporation

PO Box 399, Beijing 100044, China

Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381901

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

Copyright © 2005 by The WJG Press

# Id基因家族对消化系统实体瘤作用的研究进展

杨海彦, 刘连新, 曲志博, 刘改云, 陈 炜, 郭化鑫, 陈 曦

杨海彦, 刘连新, 曲志博, 陈炜, 郭化鑫, 陈曦, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外三科 黑龙江省哈尔滨市 150001  
刘改云, 哈尔滨医科大学遗传学实验室 黑龙江省哈尔滨市 150086  
通讯作者: 刘连新, 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三科. liulianxin@medmail.com.cn  
电话: 0451-53643849-5885 传真: 0451-53670428  
收稿日期: 2005-08-03 接受日期: 2005-08-26

## 摘要

诱导分化疗法是一种可以彻底治愈肿瘤的治疗方法. Id基因的发现为人们提供了一条诱导肿瘤细胞分化的新思路, Id基因在肿瘤中的表达及其作用机制越来越多地被研究者们发现, 但其家族各成员在肿瘤中的确切表达和作用机制还有待于进一步研究. 本文就Id基因家族各成员在消化系统实体瘤中的表达及其作用机制做一综述.

杨海彦, 刘连新, 曲志博, 刘改云, 陈炜, 郭化鑫, 陈曦. Id基因家族对消化系统实体瘤作用的研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(18):2238-2242  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2238.asp>

## 0 引言

肿瘤因其特殊的生物学特性, 临床治疗相当困难. 尽管目前针对肿瘤的治疗方法众多, 而且某些肿瘤的治疗还取得了可喜的业绩<sup>[1-4]</sup>, 但总的说来, 效果还不甚理想. Id基因的发现为诱导肿瘤细胞分化从而彻底治愈肿瘤提供了思路, 而且Id基因在肿瘤中的表达及作用机制越来越受到研究者的重视<sup>[5-31]</sup>. Id(inhibitor of DNA binding or inhibitor of differentiation)基因属于编码HLH(helix-loop-helix)蛋白的基因家族中的一种<sup>[31-37]</sup>, 是Benezra *et al*<sup>[38]</sup>1990年首次从cDNA细胞文库中克隆成功的. 目前高等生物中的Id基因共发现四种同源系列: Id-1、Id-2、Id-3和Id-4.

## 1 HLH蛋白

一般来说, HLH(螺旋-环-螺旋)蛋白包括四百多种分子, 广泛存在于从低等生物酵母到高等生物人类的细胞中. HLH蛋白具有螺旋-环-螺旋结构, 通常是转录因子<sup>[39-51]</sup>, 可通过两个螺旋(helix)区互相作用形成二聚体, 调控基因表达. HLH蛋白可分为三类: (1)bHLH蛋白; (2)bHLH-zip蛋白; (3)dnHLH蛋白. bHLH蛋白的N端有一段碱性区, 是转录因子与DNA作用的直接界面, 可识别并结合特定的DNA序列, 作为转录激活因子调节转录. 而dnHLH蛋白不存在碱性区, 因此不能与DNA直接结合, 但可以与其他种类的HLH蛋白结合形成二聚体, Id

蛋白就属于dnHLH蛋白, 可与bHLH蛋白结合形成无功能二聚体, 以抑制bHLH蛋白的转录激活活性<sup>[52]</sup>.

## 2 Id蛋白的功能

Id基因的表达可以促进肿瘤细胞去分化, 缩短细胞生长和肿瘤细胞增殖周期. 现已在多种肿瘤细胞系中发现Id基因的过度表达可以抑制肿瘤细胞分化. Id基因家族的四个同源序列定位于不同的同源染色体, 因此其表达形式和功能都有显著差异. 很多研究者都已发现降低Id基因的表达水平可能是促进多种肿瘤细胞分化的途径之一. 尽管不同Id基因HLH序列都很相似, 但HLH结构域以外的区域却各有差别, 这也决定了Id蛋白功能的组织专一性, 同时也决定了与特定bHLH蛋白结合的专一性. Mathew *et al*<sup>[53]</sup>通过体细胞杂交和荧光原位杂交的实验方法确定了Id-1和Id-2分别定位于染色体20q11和2p25. Deed *et al*<sup>[54]</sup>发现Id-3定位于染色体1p36. Ruzinova *et al*<sup>[55]</sup>发现Id-4定位于染色体6p21-22.

Id蛋白是HLH转录因子的显性负性调节物, 早期发现Id蛋白有促进细胞增殖和抑制细胞分化的作用, 随着研究的深入, 现已发现Id蛋白的功能不限于此. 其功能有: (1)促进细胞增殖、抑制细胞分化; (2)在胚胎发生和器官形成中起重要作用; (3)在细胞分裂周期中起作用; (4)抑制细胞凋亡; (5)起癌蛋白作用; (6)促进肿瘤血管形成; (7)与肿瘤侵袭力有关.

Id蛋白在健康人体内少见, 但已在多种肿瘤中发现了Id蛋白的表达. 其中, Id-1和Id-3的表达几乎无所不在, 但Id-2和Id-4的表达却受一定条件的限制. 目前, 对于Id-1和Id-2的研究较多.

**2.1 Id-1** Id-1是Id基因家族中研究得最多最透彻的基因, 在抑制细胞分化、调节细胞周期、促进血管形成和肿瘤发生中起关键作用. 现已发现在多种人类肿瘤细胞中都有Id-1的表达上调, 而且表达上调的程度与肿瘤的恶性程度相关. 另外, Id-1在人类肿瘤细胞中的异位表达可以在适度条件下促进细胞增殖和抑制细胞凋亡. 这一系列的研究结果也强有力地证明了Id-1蛋白是细胞增殖过程中的正调节蛋白, 其表达也可能是肿瘤细胞增殖过程中的关键因素.

在各种实体肿瘤中, Id-1抑制肿瘤细胞分化、促进肿瘤细胞增殖的分子机制不尽相同, 但以下2种机制却具有一定的普遍性: (1)Id-1的表达可以促进肿瘤细胞的血管形成<sup>[56]</sup>; (2)通过Raf/MEK通路抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[57]</sup>.

Parrinello *et al*<sup>[58]</sup>发现在小鼠早期胚胎和发育过程中, Id-1可以促进乳腺上皮细胞的增殖, 在培养的细胞增殖到一定密集程度时又可以促进细胞凋亡. 这也说明Id-1在某些情况下可以促进细胞凋亡.

**2.2 Id-2** Id-2与Id-1相比, 由于染色体位点不同, 因此表达方式和功能也有所不同. 早期发现Id-2与细胞周期和细胞分化有关, 可以促进细胞增殖. Wagsater *et al*<sup>[59]</sup>用全反式维甲酸处理单核细胞白血病THP-1细胞系, 结果发现Id-2的mRNA表达下调, 且Id-2表达下调的程度与肿瘤细胞生长受抑制程度相关, 这一结果也支持Id-2可以促进细胞增殖这一普遍观点. Id-1在所有类型的细胞都是在增殖过程中表达升高而分化过程中表达降低. 但Id-2却不像Id-1那样有着恒定的作用. 不但可以促进某些细胞增殖, 还可以促进某些细胞的分化, 比如, 在骨髓前体细胞(如H60细胞)、胚胎干细胞中的造血细胞分化过程中Id-2的表达水平都升高. Parrinello *et al*<sup>[58]</sup>发现在小鼠乳腺上皮细胞增殖过程中Id-1表达, 而未见Id-2表达. 但在细胞分化过程中却发现Id-2表达, 而Id-1不表达. 因此推断Id-2促进乳腺上皮细胞的分化. 此外, Id-2促进肿瘤细胞增殖的作用机制也与Id-1有差别, 主要是通过Id-2蛋白与其他肿瘤相关蛋白的间接交互作用促进肿瘤细胞增殖.

由于细胞生长与分化需要靠生长和分化蛋白的精确调控, 这可以通过3种途径来实现: 蛋白的直接交互作用、多蛋白复合体的间接交互作用和配偶蛋白的表达水平. 基于这一理论, Smialowski *et al*<sup>[60]</sup>应用质谱分析法、核磁共振、亲和色谱下降分析和凝胶过滤色谱法, 分析pRb蛋白的小袋区和Id-2蛋白以及其他蛋白之间的相互作用, 结果发现, 这些蛋白之间不存在两两直接的交互作用, 因此推断Id-2调控细胞生长和抑制分化的作用是由多种相关蛋白的间接交互作用引起的. Id-2在肿瘤细胞中的表达及其调节受以下因素影响: (1) 肿瘤内部缺氧环境诱导Id-2表达<sup>[61]</sup>; (2) 另外, Id-2的表达还可以受到I型胰岛素生长因子受体(IGF-IR)的调节<sup>[62]</sup>.

**2.3 Id-3 和Id-4** Id-3和Id-1有大量的序列同源性, 因此在胚胎形成和人体组织中的表达方式都很相似, 作用也大致相同, 都可以促进肿瘤细胞增殖. 而对胃癌、乳腺癌、结肠癌等的研究发现Id-4和Id-2很多时候都抑制肿瘤的进展, 或抑制肿瘤细胞的增殖, 或抑制肿瘤局部淋巴结的转移.

### 3 Id基因在若干种实体肿瘤中的表达及其作用

#### 3.1 肝癌

**3.1.1 Id蛋白在肝癌细胞中的表达** Id蛋白的表达在肝癌细胞增殖过程中不是一直都保持在高水平, 而是在肿瘤发生的早期高水平表达. 在肿瘤晚期表达水平降低或根本不表达, 这与Id蛋白在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌中的表达情

况恰恰相反, 可见Id蛋白在肝癌的进展期起关键作用, 最终导致肝癌细胞的去分化(dedifferentiation)<sup>[63]</sup>.

**3.1.2 Id蛋白对肝癌的作用机制** Id-1抑制细胞分化与其抑制肝癌细胞中p16<sup>INK4a</sup>的活性有关. Lee *et al*<sup>[64]</sup>对62例人肝癌细胞标本进行研究, 证实肝癌细胞标本中Id-1的表达在转录和翻译水平都升高, 且升高的水平与增殖细胞核抗原(PCNA)相关( $r = 0.334$ ,  $P = 0.033$ ). Id-1蛋白表达低的肝癌细胞, 其mRNA的表达水平更低( $P = 0.039$ ). 同时在Id-1蛋白表达水平低的肝癌细胞中, p16<sup>INK4a</sup>的表达水平要比Id-1蛋白表达水平高的肝癌细胞更高( $P = 0.039$ ), 另外还证实Id-1表达的肝癌细胞中, S期的细胞比例升高, 而这正是细胞分化程度降低的标志. 以上事实说明Id-1抑制细胞分化与其灭活肝癌细胞中p16<sup>INK4a</sup>的活性有关.

**3.2 胃癌** Id-1可以抑制胃癌细胞分化, 促进癌细胞增殖. Han *et al*<sup>[65]</sup>用Western印迹测定15份正常胃组织、胃癌组织和胃细胞系中Id-1蛋白含量, 结果发现相对于周围正常胃组织, 15份胃癌样本中有11份Id-1表达处于高水平. 相对于高分化细胞系, 低分化细胞系中Id-1的表达上调更明显. 通过半定量RT-PCR法测定发现在绝大多数样本中Id-1的表达都增高. 因此推断Id-1蛋白在胃癌发生进程中起重要作用, Id-1的高表达也与胃癌的恶性潜力有关.

Id-4在胃癌中表达下调, 与其在乳腺癌中的表达变化相同. 也说明Id-4可以促进胃癌细胞分化, 而其表达下降也可能与肿瘤发生有关. Chan *et al*<sup>[66]</sup>应用重亚硫酸盐基因测序, 发现在大多数胃癌细胞系和30%的早期胃癌中Id-4启动子都被超甲基化, 从而灭活Id-4, 用5-乙酰-2'-脱氧胞苷酸(DNA甲基转移酶抑制剂)处理后, 各种胃癌细胞系中的Id-4又可重新表达. 有时候需要组蛋白脱乙酰基酶抑制剂一曲古抑菌素A的协同作用, 但单独应用曲古抑菌素A却不会产生这种效应. Id-4的重新表达是与Id-4启动子的脱甲基化同时发生的. 另外还发现Id-4启动子的甲基化与hMLH1启动子的甲基化( $P = 0.008$ )和微卫星不稳定( $P = 0.006$ )关系密切.

**3.3 结肠癌** 在结肠癌中, Id-1、Id-2、Id-3的表达与Id-4的表达呈现不同的特点, Id-1、Id-2、Id-3表达升高, 而Id-4表达下降, 且下降的程度与肿瘤的病理学分级相关. Wilson *et al*<sup>[67]</sup>为了测定Id-1、Id-2、Id-3在结肠癌中的表达, 对34例人早期结肠腺癌标本进行分析, 结果发现相对于正常黏膜组织, 腺癌中Id-1( $P = 0.001$ )、Id-2( $P = 0.001$ )、Id-3( $P = 0.002$ )的免疫原性显著增高; 而17例腺癌中却未见Id蛋白的表达, 另外还发现结肠腺癌中Id-1和Id-2的表达与分裂指数有关, Id-1的相关性较强( $P = 0.005$ ), Id-2的相关性较弱( $P = 0.042$ ). 此外, 三种Id蛋白的表达与p53的免疫反应性有关, 在p53基因敲除的小鼠正常肠黏膜产生的自发性肿瘤中, 三种Id蛋白的表达都上调.



为了研究三种Id蛋白的作用, Wilson *et al*<sup>[67]</sup>应用反义核苷酸阻断Id蛋白的表达后, 人结肠腺癌的增殖也受到抑制. 在人结肠腺癌细胞系中如果人为地促使E47 bHLH蛋白的异位表达, 通过共免疫沉淀和亚细胞共区域化方法发现E47 bHLH蛋白可以高效地与内源性Id蛋白结合形成Id-bHLH异二聚体, 使癌细胞生长停滞. 说明Id-1、Id-2、Id-3可以促进结肠腺癌细胞增殖. 如果人为地促进E47 bHLH蛋白突变体的表达, 也可以部分抑制肿瘤细胞增殖. 这些实验结果起码说明这样一个问题, 就是在人结肠腺癌细胞系中, 如果对三种Id蛋白的表达上调解除管制, 对于癌细胞的无限增殖来说, 其效果和敲除p53基因的效果起码是部分相同的.

Id-4在结肠癌中的表达下降. Umetani *et al*<sup>[68]</sup>应用甲基化专一性PCR分析(methylation-specific PCR)和重亚硫酸盐测序测定Id-4的甲基化, 用定量实时逆转录PCR (quantitative real-time reverse transcription-PCR)测定Id-4 mRNA的表达, 实验对象包括9份正常上皮组织标本、13份腺瘤标本、93份早期结肠癌标本和26份结肠癌肝转移标本, 用甲基化专一性PCR分析(methylation-specific PCR)测定这些标本中Id-4的甲基化, 用免疫组化法测定标本中Id-4蛋白含量. 结果显示: 结肠癌细胞系中Id-4被超甲基化, mRNA表达受抑, 但应用5-氮(杂)胞苷处理后mRNA表达可以恢复. 在正常上皮组织标本、腺瘤标本、早期结肠癌标本和结肠癌肝转移标本中超甲基化的频率分别为0/9、0/13、49/92 (53%)和19/26 (73%). 而且结肠癌中Id-4的甲基化与病理学分级有明显关系( $P = 0.028$ ). 免疫组化分析显示: 除了在超甲基化的肿瘤标本中未见mRNA表达外, 其余标本中都有mRNA表达. 而且术后患者的生存状况也与肿瘤有无Id-4的甲基化有关( $P = 0.0066$ ). 因此推断, Id-4是一个潜在的肿瘤抑制基因, 其甲基化可能在肿瘤进展过程中起着重要作用.

Id蛋白的表达受哪些因素的影响呢? Rivat *et al*<sup>[69]</sup>研究人结肠癌细胞系HCT8/S11时发现, 内源性三叶肽(TFF3)和血管内皮生长因子(VEGF)可以使STAT3 $\alpha$ 和STAT3 $\beta$ 两个亚型的酪氨酸磷酸化, 从而激活STAT3信号途径, DNA微阵列分析显示STAT3 $\beta$ 的过度表达可以下调Id-2的表达.

**3.4 食管癌** 迄今, 对Id蛋白在食管癌中的表达和作用还知之甚少, 只是Hu *et al*<sup>[70]</sup>对两种ESCC细胞系(HKESC-1和HKESC-2)中Id-1的表达进行了研究, 结果发现, 在检测的61份HKESC-1和HKESC-2细胞系标本中, 有57份标本Id-1的表达与正常食管上皮相比明显升高, 占87%. 根据Id-1在其他肿瘤中的作用, 我们可以推断Id-1促进了食管癌细胞增殖, 又因为它是典型的分化抑制基因, 因此其也可能抑制了食管癌细胞的分化.

**3.5 胰腺癌** 在胰腺癌中Id-1、Id-2和Id-3表达都升高,

说明三种Id蛋白在胰腺癌中都起促进肿瘤增殖的作用, 尤其值得一提的是, Id-2与另外两种Id蛋白一起对肿瘤增殖起正调控作用, 这与其在乳腺癌中恰相反, 而与结肠癌中的作用相同, 也说明了Id-2在不同肿瘤中作用的可变性. 为了研究Id-2对胰腺细胞生长增殖的调控作用, Maruyama *et al*<sup>[71]</sup>分别检测了正常胰腺组织、慢性胰腺炎和胰腺癌中三种Id蛋白的表达, 结果发现在正常胰腺组织中, 仅有Id-1和Id-2的微弱表达, 而癌细胞中的检测结果却相反, 与各自的对照组相比, 无论从阳性细胞计数还是免疫染色强度上看, 都说明Id-1和Id-2的表达明显升高, 在癌细胞周围的慢性胰腺炎样区域内的不典型排泄小管中也检测到了Id-1和Id-2的轻度或中度表达. 在慢性胰腺炎中, 发育不良的和典型的排泄小管内, Id-1和Id-2的表达也象在胰腺癌中一样, 升高很明显. Id-3的表达不象另外两种Id蛋白那么有规律性, 在正常胰腺组织中其表达因区域的不同有弱有强, 在胰腺癌中的表达则普遍升高.

上述结果说明, Id蛋白的表达对于胰腺癌细胞和慢性胰腺炎中的不典型增生细胞来说, 都可以促进其增殖, 通过这一现象我们可以推断, Id蛋白在胰腺癌的发生和进展过程中可能起到了推波助澜的作用. 因此不难设想, 如果我们抑制胰腺癌中Id蛋白的表达, 很有可能会抑制胰腺癌的进展.

尽管Id基因的发现已有十多年的历史, 对Id基因的研究还有待深入, 目前, 就Id-1、Id-2、Id-3和Id-4这四种基因来说, Id-1的作用已经比较明确, 无论在何种肿瘤中, 它都是肿瘤增殖的正性调控基因. Id-3和Id-1有高度的序列同源性, 因此作用也很相似, 可以促进肿瘤细胞增殖, 但也有例外, 比如在骨肉瘤MG-63细胞系, Id-3表达反倒可以促进细胞凋亡. Id-2和Id-4多充当肿瘤增殖的负性调控基因. 对Id-1和Id-2的研究较多, 但Id-3和Id-4对实体肿瘤的作用还需进一步研究.

诱导肿瘤细胞分化是一种十分振奋人心的治疗方法, 有人曾形象地称这种方法为“改邪归正”, 即把肿瘤细胞诱导分化成为正常的细胞, 是一种可以彻底治愈肿瘤的治疗方法, 现今研究的诱导分化药物不下上千种, 但真正可以用于临床的可谓寥寥, 究其原因, 就是因为很多药物在细胞水平可以诱导肿瘤细胞分化, 进入体内则失效了. 而且用于临床的药物又有已经发现的或潜在的副作用. 而针对分化抑制基因的肿瘤基因治疗则有很大的优势, 我们可以在转录或翻译水平上阻止或促进Id基因的表达, 比如说, 我们可以应用某些方法(如反义技术等)使Id-1基因沉默. 这样就可以抑制Id-1基因对肿瘤增殖的正性调控作用, 而对于某些肿瘤同时又有Id-2作为肿瘤负性调控基因表达的, 我们还可以人为地促进Id-2表达, 甚至可以将两种方法结合起来. 当然, 有Id-3和Id-4表达的, 我们可以根据其所起作用的不同, 或促进、或抑制其表

达, 从而达到诱导肿瘤细胞分化的目的。

#### 4 参考文献

- Axelsson H, Fredlund E, Ovenberger M, Landberg G, Pahlman S. Hypoxia-induced dedifferentiation of tumor cells-A mechanism behind heterogeneity and aggressiveness of solid tumors. *Semin Cell Dev Biol* 2005;16:554-563
- Du C, Li D, Lin Y, Wu M. Differentiation of human nasopharyngeal carcinoma xenografts and repression of telomerase activity induced by arsenic trioxide. *Natl Med J India* 2004;17:67-70
- Hoehner JC, Prabhakaran K. Induced differentiation affords neuroblastoma cells protection from hypoxic injury: *J Pediatr Surg* 2003;38:1069-1074
- Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E, Sarraf P, Naujoks R, Campbell N, Spiegelman BM, Singer S. Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3951-3956
- Zhang X, Ling MT, Feng H, Wong YC, Tsao SW, Wang X. Id-1 stimulates cell proliferation through activation of EGFR in ovarian cancer cells. *Br J Cancer* 2004;91:2042-2047
- Kebebew E, Peng M, Treseler PA, Clark OH, Duh QY, Ginzinger D, Miner R. Id1 gene expression is up-regulated in hyperplastic and neoplastic thyroid tissue and regulates growth and differentiation in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6105-6111
- Coppe JP, Itahana Y, Moore DH, Bennington JL, Desprez PY. Id-1 and Id-2 proteins as molecular markers for human prostate cancer progression. *Clin Cancer Res* 2004;10:2044-2051
- Matsuda Y, Yamagiwa S, Takamura M, Honda Y, Ishimoto Y, Ichida T, Aoyagi Y. Overexpressed Id-1 is associated with a high risk of hepatocellular carcinoma development in patients with cirrhosis without transcriptional repression of p16. *Cancer* 2005;104:1037-1044
- Yeung SC, Yip HK. Developmental expression patterns and localization of DNA-binding protein inhibitor (Id3) in the mouse retina. *Neuroreport* 2005;16:673-676
- Buitenhuis M, van Deutekom HW, Verhagen LP, Castor A, Jacobsen SE, Lammers JW, Koenderman L, Coffey PJ. Differential regulation of granulopoiesis by the basic helix-loop-helix transcriptional inhibitors Id1 and Id2. *Blood* 2005;105:4272-4281
- Schindl M, Schoppmann SF, Strobel T, Heinzl H, Leisser C, Horvat R, Birner P. Level of Id-1 protein expression correlates with poor differentiation, enhanced malignant potential, and more aggressive clinical behavior of epithelial ovarian tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:779-785
- Ling MT, Wang X, Ouyang XS, Lee TK, Fan TY, Xu K, Tsao SW, Wong YC. Activation of MAPK signaling pathway is essential for Id-1 induced serum independent prostate cancer cell growth. *Oncogene* 2002;21:8498-8505
- Ouyang XS, Wang X, Ling MT, Wong HL, Tsao SW, Wong YC. Id-1 stimulates serum independent prostate cancer cell proliferation through inactivation of p16(INK4a)/pRB pathway. *Carcinogenesis* 2002;23:721-725
- Ouyang XS, Wang X, Lee DT, Tsao SW, Wong YC. Over expression of ID-1 in prostate cancer. *J Urol* 2002;167:2598-2602
- Vandeputte DA, Troost D, Leenstra S, Ijlst-Keizers H, Ramkema M, Bosch DA, Baas F, Das NK, Aronica E. Expression and distribution of id helix-loop-helix proteins in human astrocytic tumors. *Glia* 2002;38:329-338
- Kroll T, Odyvanova L, Clement JH, Platzer C, Naumann A, Marr N, Hoffken K, Wolff S. Molecular characterization of breast cancer cell lines by expression profiling. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:125-134
- Singh J, Murata K, Itahana Y, Desprez PY. Constitutive expression of the Id-1 promoter in human metastatic breast cancer cells is linked with the loss of NF-1/Rb/HDAC-1 transcription repressor complex. *Oncogene* 2002;21:1812-1822
- Umetani N, Mori T, Koyanagi K, Shinozaki M, Kim J, Giuliano AE, Hoon DS. Aberrant hypermethylation of ID4 gene promoter region increases risk of lymph node metastasis in T1 breast cancer. *Oncogene* 2005;24:4721-4727
- Stighall M, Manetopoulos C, Axelsson H, Landberg G. High ID2 protein expression correlates with a favourable prognosis in patients with primary breast cancer and reduces cellular invasiveness of breast cancer cells. *Int J Cancer* 2005;115:403-411
- Kebebew E, Peng M, Treseler PA, Clark OH, Duh QY, Ginzinger D, Miner R. Id1 gene expression is up-regulated in hyperplastic and neoplastic thyroid tissue and regulates growth and differentiation in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6105-6111
- Li H, Gerald WL, Benezra R. Utilization of bone marrow-derived endothelial cell precursors in spontaneous prostate tumors varies with tumor grade. *Cancer Res* 2004;64:6137-6143
- Ling MT, Wang X, Ouyang XS, Xu K, Tsao SW, Wong YC. Id-1 expression promotes cell survival through activation of NF-kappaB signalling pathway in prostate cancer cells. *Oncogene* 2003;22:4498-4508
- Rivera R, Murre C. The regulation and function of the Id proteins in lymphocyte development. *Oncogene* 2001;20:8308-8316
- Schindl M, Oberhuber G, Obermair A, Schoppmann SF, Karner B, Birner P. Overexpression of Id-1 protein is a marker for unfavorable prognosis in early-stage cervical cancer. *Cancer Res* 2001;61:5703-5706
- Ouyang XS, Wang X, Lee DT, Tsao SW, Wong YC. Up-regulation of TRPM-2, MMP-7 and ID-1 during sex hormone-induced prostate carcinogenesis in the Noble rat. *Carcinogenesis* 2001;22:965-973
- Houldsworth J, Reuter VE, Bosl GJ, Chaganti RS. ID gene expression varies with lineage during differentiation of pluripotential male germ cell tumor cell lines. *Cell Tissue Res* 2001;303:371-379
- Takai N, Miyazaki T, Fujisawa K, Nasu K, Miyakawa I. Id1 expression is associated with histological grade and invasive behavior in endometrial carcinoma. *Cancer Lett* 2001;165:185-193
- Kebebew E, Treseler PA, Duh QY, Clark OH. The helix-loop-helix transcription factor, Id-1, is overexpressed in medullary thyroid cancer. *Surgery* 2000;128:952-957
- Langlands K, Down GA, Kealey T. Id proteins are dynamically expressed in normal epidermis and dysregulated in squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:5929-5933
- Lasorella A, Nosedà M, Beyna M, Yokota Y, Iavarone A. Id2 is a retinoblastoma protein target and mediates signalling by Myc oncoproteins. *Nature* 2000;407:592-598
- Kleeff J, Ishiwata T, Friess H, Buchler MW, Israel MA, Korc M. The helix-loop-helix protein Id2 is overexpressed in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1998;58:3769-3772
- Forrest S, McNamara C. Id family of transcription factors and vascular lesion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2014-2020
- O'Toole PJ, Inoue T, Emerson L, Morrison IE, Mackie AR, Cherry RJ, Norton JD. Id proteins negatively regulate basic helix-loop-helix transcription factor function by disrupting subnuclear compartmentalization. *J Biol Chem* 2003;278:45770-45776
- Stinson J, Inoue T, Yates P, Clancy A, Norton JD, Sharrocks AD. Regulation of TCF ETS-domain transcription factors by helix-loop-helix motifs. *Nucleic Acids Res* 2003;31:4717-4728
- Kumar MS, Hendrix JA, Johnson AD, Owens GK. Smooth muscle alpha-actin gene requires two E-boxes for proper expression in vivo and is a target of class I basic helix-loop-helix proteins. *Circ Res* 2003;92:840-847
- Humphries A, Klein D, Baler R, Carter DA. cDNA array analysis of pineal gene expression reveals circadian rhythmicity of the dominant negative helix-loop-helix protein-encoding gene, Id-1. *J Neuroendocrinol* 2002;14:101-108
- Roberts EC, Deed RW, Inoue T, Norton JD, Sharrocks AD. Id helix-loop-helix proteins antagonize pax transcription factor activity by inhibiting DNA binding. *Mol Cell Biol* 2001;21:524-533
- Benezra R, Davis RL, Lockshon D, Turner DL, Weintraub H. The protein Id: a negative regulator of helix-loop-helix DNA



- binding proteins. *Cell* 1990;61:49-59
- 39 Norton JD. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis. *J Cell Sci* 2000;113:3897-3905
- 40 Deed RW, Bianchi SM, Atherton GT, Johnston D, Santibanez-Koref M, Murphy JJ, Norton JD. An immediate early human gene encodes an Id-like helix-loop-helix protein and is regulated by protein kinase C activation in diverse cell types. *Oncogene* 1993;8:599-607
- 41 Liu J, Shi W, Warburton D. A cysteine residue in the helix-loop-helix domain of Id2 is critical for homodimerization and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:1042-1047
- 42 Rivera RR, Johns CP, Quan J, Johnson RS, Murre C. Thymocyte selection is regulated by the helix-loop-helix inhibitor protein, Id3. *Immunity* 2000;12:17-26
- 43 Moldes M, Boizard M, Liepvre XL, Feve B, Dugail I, Pairault J. Functional antagonism between inhibitor of DNA binding (Id) and adipocyte determination and differentiation factor 1/sterol regulatory element-binding protein-1c (ADD1/SREBP-1c) trans-factors for the regulation of fatty acid synthase promoter in adipocytes. *Biochem J* 1999;344:873-880
- 44 Chaudhary J, Skinner MK. Basic helix-loop-helix proteins can act at the E-box within the serum response element of the c-fos promoter to influence hormone-induced promoter activation in Sertoli cells. *Mol Endocrinol* 1999;13:774-786
- 45 Yokota Y, Mansouri A, Mori S, Sugawara S, Adachi S, Nishikawa S, Gruss P. Development of peripheral lymphoid organs and natural killer cells depends on the helix-loop-helix inhibitor Id2. *Nature* 1999;397:702-706
- 46 Florio M, Hernandez MC, Yang H, Shu HK, Cleveland JL, Israel MA. Id2 promotes apoptosis by a novel mechanism independent of dimerization to basic helix-loop-helix factors. *Mol Cell Biol* 1998;18:5435-544
- 47 Stewart HJ, Zoidl G, Rossner M, Brennan A, Zoidl C, Nave KA, Mirsky R, Jessen KR. Helix-loop-helix proteins in Schwann cells: a study of regulation and subcellular localization of Ids, REB, and E12/47 during embryonic and postnatal development. *J Neurosci Res* 1997;50:684-701
- 48 Rescan PY. Identification in a fish species of two Id (inhibitor of DNA binding/differentiation)-related helix-loop-helix factors expressed in the slow oxidative muscle fibers. *Eur J Biochem* 1997;247:870-876
- 49 Tzeng SF, de Vellis J. Expression and functional role of the Id HLH family in cultured astrocytes. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;46:136-142
- 50 Cooper CL, Brady G, Bilia F, Iscove NN, Quesenberry PJ. Expression of the Id family helix-loop-helix regulators during growth and development in the hematopoietic system. *Blood* 1997;89:3155-3165
- 51 Melnikova IN, Christy BA. Muscle cell differentiation is inhibited by the helix-loop-helix protein Id3. *Cell Growth Differ* 1996;7:1067-1079
- 52 冯洁,王永潮.分化抑制因子(Id)家族研究进展. *生理科学进展* 1997;28:139-141
- 53 Mathew S, Chen W, Murty VV, Benezra R, Chaganti RS. Chromosomal assignment of human ID1 and ID2 genes. *Genomics* 1995;30:385-387
- 54 Deed RW, Hirose T, Mitchell EL, Santibanez-Koref MF, Norton JD. Structural organisation and chromosomal mapping of the human Id-3 gene. *Gene* 1994;151:309-314
- 55 Ruzinova MB, Benezra R. Id proteins in development, cell cycle and cancer. *Trends Cell Biol* 2003;13:410-418
- 56 Volpert OV, Pili R, Sikder HA, Nelius T, Zaichuk T, Morris C, Shiflett CB, Devlin MK, Conant K, Alani RM. Id1 regulates angiogenesis through transcriptional repression of thrombospondin-1. *Cancer Cell* 2002;2:473-483
- 57 Cheung HW, Ling MT, Tsao SW, Wong YC, Wang X. Id-1-induced Raf/MEK pathway activation is essential for its protective role against taxol-induced apoptosis in nasopharyngeal carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2004;25:881-887
- 58 Parrinello S, Lin CQ, Murata K, Itahana Y, Singh J, Krtolica A, Campisi J, Desprez PY. Id-1, ITF-2, and Id-2 comprise a network of Helix-Loop-Helix proteins that regulate mammary epithelial cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276:39213-39219
- 59 Wagsater D, Sirsjo A, Dimberg J. Down-regulation of ID2 by all-trans retinoic acid in monocytic leukemia cells (THP-1). *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22:471-475
- 60 Smialowski P, Singh M, Mikolajka A, Majumdar S, Joy JK, Nalabothula N, Krajewski M, Degenkolbe R, Bernard HU, Holak TA. NMR and mass spectrometry studies of putative interactions of cell cycle proteins pRb and CDK6 with cell differentiation proteins MyoD and ID-2. *Biochim Biophys Acta* 2005;1750:48-60
- 61 Lofstedt T, Jogi A, Sigvardsson M, Gradin K, Poellinger L, Pahlman S, Axelson H. Induction of ID2 expression by hypoxia-inducible factor-1: a role in dedifferentiation of hypoxic neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 2004;279:39223-39231
- 62 Navarro M, Valentinis B, Belletti B, Romano G, Reiss K, Baserga R. Regulation of Id2 gene expression by the type 1 IGF receptor and the insulin receptor substrate-1. *Endocrinology* 2001;142:5149-5157
- 63 Damdinsuren B, Nagano H, Kondo M, Yamamoto H, Hiraoka N, Yamamoto T, Marubashi S, Miyamoto A, Umeshita K, Dono K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M. Expression of Id proteins in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Int J Oncol* 2005;26:319-327
- 64 Lee TK, Man K, Ling MT, Wang XH, Wong YC, Lo CM, Poon RT, Ng IO, Fan ST. Over-expression of Id-1 induces cell proliferation in hepatocellular carcinoma through inactivation of p16<sup>INK4a</sup>/RB pathway. *Carcinogenesis* 2003;24:1729-1736
- 65 Han S, Gou C, Hong L, Liu J, Zheyi Han, Liu C, Wang J, Wu K, Ding J, Fan D. Expression and significances of Id1 helix-loop-helix protein overexpression in gastric cancer. *Cancer Lett* 2004;216:63-71
- 66 Chan AS, Tsui WY, Chen X, Chu KM, Chan TL, Chan AS, Li R, So S, Yuen ST, Leung SY. Downregulation of ID4 by promoter hypermethylation in gastric adenocarcinoma. *Oncogene* 2003;22:6946-6953
- 67 Wilson JW, Deed RW, Inoue T, Balzi M, Becciolini A, Faraoni P, Potten CS, Norton JD. Expression of Id Helix-Loop-Helix Proteins in Colorectal Adenocarcinoma Correlates with p53 Expression and Mitotic Index. *Cancer Research* 2001;61:8803-8810
- 68 Umetani N, Takeuchi H, Fujimoto A, Shinozaki M, Bilchik AJ, Hoon DS. Epigenetic inactivation of ID4 in colorectal carcinomas correlates with poor differentiation and unfavorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2004;10:7475-7483
- 69 Rivat C, Rodrigues S, Bruyneel E, Pietu G, Robert A, Redeuilh G, Bracke M, Gespach C, Attoub S. Implication of STAT3 signaling in human colonic cancer cells during intestinal trefoil factor 3 (TFF3) and vascular endothelial growth factor-mediated cellular invasion and tumor growth. *Cancer Res* 2005;65:195-202
- 70 Hu YC, Lam KY, Law S, Wong J, Srivastava G. Identification of Differentially Expressed Genes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) by cDNA Expression Array. *Clinical Cancer Research* 2001;7:2213-2221
- 71 Maruyama H, Kleeff J, Wildi S, Friess H, Buchler MW, Israel MA, Korc M. Id-1 and Id-2 Are Overexpressed in Pancreatic Cancer and in Dysplastic Lesions in Chronic Pancreatitis. *Am J Pathol* 1999;155:815-822