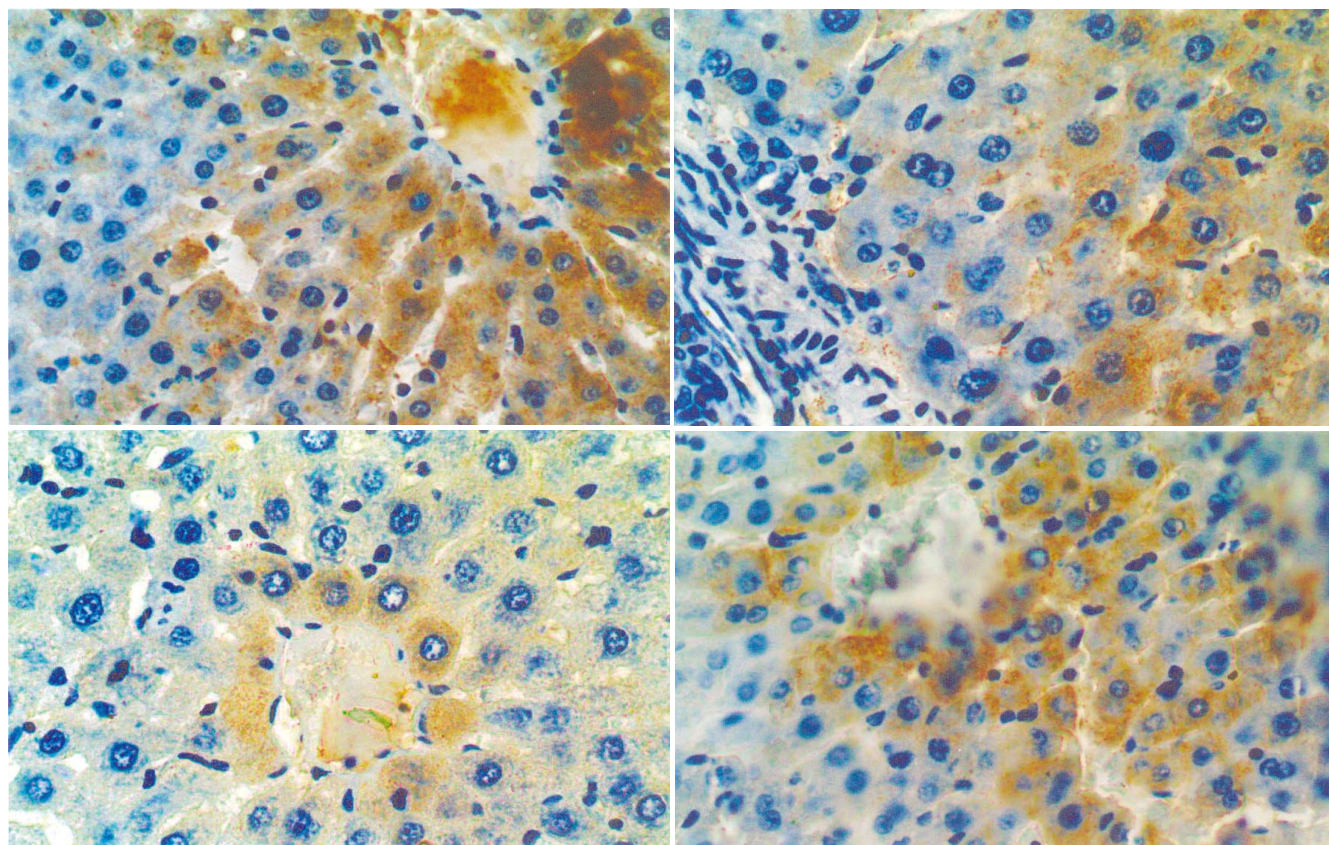


世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 10 月 15 日 第 13 卷 第 19 期 (Volume 13 Number 19)



19/2005

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10月15日

第13卷

第19期

(总第147期)

述

评

- 2289 胃癌表遗传学的研究进展 滕玥, 戴冬秋
2294 胃肠癌术后应用抗生素致伪膜性肠炎 马振海, 戴冬秋, 徐惠绵

基础 研究

- 2297 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和Bcl-2、Bax蛋白表达的影响
贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆
2302 生存素siRNA表达质粒对MGC-803细胞增殖的影响
赵伟红, 郭俊明, 肖丙秀, 管忠, 肖东升
2306 人F3-GRIM19基因的克隆与表达 孙厚良, 刘洋, 李甲初, 曾昭淳
2310 解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达
顾小红, 张云东, 冯爱娟
2314 COX-2在Barrett食管和食管腺癌中的表达及意义
刘心娟, 王邦茂, 阎雪燕, 刘文天, 吕宗舜, 张洁
2318 奥曲肽联合汉防己甲素对人胃癌细胞增殖的影响
王龙, 朱金水, 陈维雄, 朱励, 达伟, 王秀玲
2323 EB潜伏膜蛋白表达与肠上皮化生胃黏膜幽门螺杆菌感染的相关性
刘东屏, 于继红, 李茵茵, 王炳元
2327 瘦素及硬脂酰CoA去饱和酶-1在高脂饮食大鼠非酒精性脂肪肝发病中的作用
陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆瑞
2332 从肠肌间神经丛抑制性神经递质的改变探讨IBS不同亚型的发病机制
徐俊荣, 罗金燕, 尚磊, 孔武明

临 床 研究

- 2339 便秘型肠易激综合征结肠黏膜组织蛋白质组双向凝胶电泳分析
彭丽华, 杨云生, 孙刚, 王巍峰
2343 生理盐水冲洗提高多层CT门脉造影图像质量的临床研究 肖亮, 徐克

文 献 综 述

- 2349 与胃癌相关的DNA甲基化研究进展 张晔, 袁媛
2355 胃肠黏膜抗损伤和修复新进展 王玮, 孙梅
2360 钙和维生素D预防结直肠癌的机制及其临床应用 陆嵘, 房静远
2364 重症急性胰腺炎并发肾损害的发病机制 张喜平, 王蕾

研究 快报

- 2371 应用抑制性消减杂交技术克隆乙型肝炎病毒DNA PTP1的反式调节基因
高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖, 陶明亮
2375 活血健脾补肾法对结肠炎小鼠结肠组织TNF- α 及其mRNA表达的影响
张永锋, 陈如山, 吴正治, 李明, 陈曼茵
2378 蜜调通关散及其拆方对家兔肠道作用机制 梁劲军, 黄阳勇, 庆方
2381 复方甘草甜素下调细胞周期素依赖性激酶1启动子表达
王志凌, 成军, 张连峰, 邵凤娟, 刘蔚, 刘妍, 陶明亮

临 床 经 验

- 2386 内镜下双重色素法联合超声内镜对食管早期癌及癌前病变的诊断价值
刘一品, 黄留业, 李延青
2389 中医药对乙型肝炎患者肝癌前期状态的干预17例
屠红, 张菁, 成伟中, 韩镭, 陆敏, 曹宏伟, 陈复华, 耿沁
2392 奥沙拉秦钠对溃疡性结肠炎一氧化氮合酶表达的影响 郝俊鸣, 江学良, 佟艳铭
2395 应用SELDI-TOF-MS技术建立直肠癌筛选血清蛋白质指纹图谱模型
闫志勇, 钱冬萌, 丁守怡, 宋旭霞, 王斌
2398 消化道肿瘤CT动脉造影分析83例 朱晓玲, 冯妹婷
2401 脐血与新鲜冰冻血浆治疗慢性重型肝炎的疗效比较
卢家桀, 唐红, 王晓辉, 刘真真, 叶慧

致 谢	2404 致谢世界华人消化杂志编委
消 息	2293 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》 2301 第11届全国中西医结合结直肠肛门病学术会议征文通知 2309 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行 2317 第一届全国临床营养支持学术会议通知 2326 2006年即将召开的国际会议 2331 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知 2338 《世界华人消化杂志》欢迎投稿 2348 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通 2363 首届北京地坛感染病学术会议 2385 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会议征文通知
封面故事	贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆. 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2297-2301 http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2297.asp
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 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 2005-10-15
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

World Chinese Journal of Digestology

October 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 19

EDITORIAL

Advancement in research of gastric cancer epigenetics

Teng Y, Dai DQ 2289

Pseudomembrane colitis induced by usage of antibiotic after gastric intestinal cancer operation

Ma ZH, Dai DQ, Xu HM 2294

BASIC RESEARCH

Effects of glutamine on glutathione content and expression of Bcl-2 and Bax protein during hepatic ischemia and reperfusion injury in rats

Jia CJ, Dai CL, Zhang X, Xu F, Cui K, XU YQ 2297

Effects of survivin siRNA expression plasmid on proliferation of MGC-803 cells

Zhao WH, Guo JM, XIAO BX, Guan Z, Xiao DS 2302

Cloning and expression of human F3-GRIM19 gene

Sun HL, Liu Y, Li JC, Zeng ZC 2306

Expression of uncoupling protein 2 in nonalcoholic fatty liver of rats

Gu XH, Zhang YD, Feng AJ 2310

Expression of COX-2 in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma and its significance

Liu XJ, Wang BM, Yan XY, Liu WT, LV ZS, Zhang J 2314

Inhibitory effects of tetrandrine combined with octreotide on proliferation of gastric cancer cell lines cultured *in vitro*

Wang L, Zhu JS, Chen WX, Zhu L, Da W, Wang XL 2318

Relationship between expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and *H pylori* infection in gastric mucosa with intestinal metaplasia

Liu DP, Yu JH, Li YY, Wang BY 2323

Roles of leptin and stearyl-CoA desaturase-1 in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease induced by a fat-rich diet

Lu YS, Fan JG, Fang JW, Ding XD, Yang ZR 2327

Role of inhibitory neurotransmitter of myoenteric plexus in carcinogenesis of irritable bowel syndrome with different subtypes

Xu JR, Luo JY, Shang L, Kong WM 2332

CLINICAL RESEARCH

Proteomic analysis of colonic mucosa by two-dimensional gel electrophoresis in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Peng LH, Yang YS, Sun G, Wang WF 2339

Clinical application of normal saline flush in multi-detector CT photography on portal vein

Xiao L, Xu K 2343

REVIEW

Advancement in research of gastric cancer related DNA methylation

Zhang Y, Yuan Y 2349

New advancement in rehabilitation and anti-damage of gastric intestinal mucosa

Wang W, Sun M 2355

Mechanism and clinical usage of calcium and vitamin D in prevention of rectal cancer

Lu R, Fang JY 2360

Mechanism of severe acute pancreatitis combined with renal damage

Zhang XP, Wang L 2364

BRIEF REPORT

Cloning of hepatitis B virus DNA PTP1 transactivating genes by suppression subtractive hybridization technique

Gao XS, Cheng J, Zhen Z, Guo J, Zhang LY, Tao ML 2371

Effects of *Huoxue*, *Jianpi* and *Bushen* recipe on expression of TNF- α and its mRNA in mice with colitis

Zhang YF, Chen RS, Wu ZZ, Li M, Chen MY 2375

Effects of *Mitiao Tongguansan* decoction and its different ingredients on function of intestinal tract in rabbits

Liang JJ, Huang YY, Qing F 2378

Down-regulatory effects of glycyrrhizin on expression of cyclin-dependent kinase 1 gene promoter

Wang ZL, Cheng J, Zhang LF, Shao FJ, Liu W, Liu Yan, Tao ML 2381

CLINICAL PRACTICE

Evaluation of double staining combined with endosonography in detection of early esophageal cancer and precancerous lesions

Liu YP, Huang LY, Li YQ 2386

Traditional Chinese Medicine intervention for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: an analysis of 17 cases

Tu H, Zhang J, Cheng WZ, Han L, Lu M, Cao HW, Chen FH, Geng Q 2389

Effects of olsalazine sodium on expression of nitric oxide synthase in patients with ulcerative colitis: an analysis of 36 cases

Hao JM, Jiang XL, Tong YM 2392

Establishment of serum protein pattern model for screening rectal carcinoma by SELDI-TOF-MS

Yan ZY, Qian DM, Ding SY, Song XX, Wang B 2395

Analysis of artery computed tomography angiography for digestive tumor in 83 cases

Zhu XL, Feng ST 2398

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 October 15, 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

胃癌表遗传学的研究进展

滕 玥, 戴冬秋

滕玥, 戴冬秋, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科 辽宁省沈阳市 110001

滕玥, 男, 1975-02-18生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 沈阳军区总医院, 主治医师, 中国医科大学附属第一医院肿瘤学硕士, 主要从事胃癌转移分子机制及早期预测与阻断的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30271477

教育部留学回国人员科研启动基金资助项目, No. 2002-247

辽宁省自然科学基金资助项目, No. 972273, No. 001037

通讯作者: 戴冬秋, 110001, 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科, 辽宁省胃癌分子病理重点实验室. daidq63@163.com
电话: 024-23256666-6227

收稿日期: 2005-06-28 接受日期: 2005-07-16

摘要

肿瘤的发生是多基因遗传和表遗传共同起作用的结果。表遗传学(epigenetics)是研究没有DNA序列变化, 可遗传的基因表达(活性)的改变。主要涉及DNA甲基化作用的改变和染色质组蛋白的修饰作用、基因印记等, 因可引起癌遗传学途径基因的失能与获能, 增加基因组不稳定, 印记丢失等途径参与肿瘤的发生发展。胃癌是我国最常见的恶性肿瘤。胃癌的表遗传研究对于胃癌的发病机制, 细胞免疫与防御, 细胞分化以及预防治疗等方面具有十分重要的意义。

关键词: 胃癌; 表遗传学; DNA甲基化; 组蛋白修饰; 基因组印记

滕玥, 戴冬秋. 胃癌表遗传学研究进展. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2289-2293

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2289.asp>

0 引言

肿瘤的发生是多基因遗传和表遗传共同起作用的结果。人类基因组含有两类遗传学信息, 传统意义上的遗传学信息提供了生命所必需的蛋白质模板; 而表遗传学信息提供了何时、何地、以何种方式应用这些遗传信息的指令^[1]。表遗传学1939年由Waddington首先提出, 目前认为表遗传学是研究没有DNA序列变化, 可遗传的基因表达(活性)的改变^[2]。主要涉及DNA甲基化作用的改变和染色质组蛋白的修饰作用(乙酰化、甲基化、磷酸化)、基因印记等。研究表明肿瘤细胞基因组的异常甲基化, 染色质组蛋白的异常修饰及印记基因异常等表遗传学改变同样参与细胞癌变这一过程, 并成为肿瘤细胞的一个重要特征。胃癌是我国最常见的恶性肿瘤, 胃癌的表遗传研究对于胃癌的发病机制, 细胞免疫与防御, 细胞分化以及预防治疗等方面具有十分重要的意义。

1 DNA甲基化

1.1 DNA甲基化与肿瘤 DNA甲基化是肿瘤中最常见的分子改变之一, 包括基因组总体甲基化水平降低和某些基因启动区域发生高甲基化(hypermethylation)。导致这些现象的原因还不完全清楚。但已发现肿瘤相关基因的异常甲基化在肿瘤的形成及发展上起着重要作用。在肿瘤中, 低甲基化通常发生在中度和高度重复序列, 包括异色质DNA重复序列、散布的逆转录转座子(retrotransposons)和内源性逆转录病毒元件。另外低甲基化也可发生于单一序列, 如一些癌基因等。低甲基化可导致染色体的不稳定。癌细胞在整体低甲基化的水平下, 一些局部特定区域是高甲基化, 而这种特定区域一般是跨越管家基因和肿瘤抑制基因启动子的CpG岛区。现已确认这种CpG岛高甲基化作用在肿瘤的发生发展中起到重要的作用, 也是肿瘤发生中基因表达沉默的主要机制, 尤其表现在肿瘤抑制基因和错配修复基因。DNA甲基化沉默DNA修复基因。损伤DNA的及时修复是维护基因组稳定的重要机制, 当DNA修复基因缺陷时, 必然增加基因组的不稳定性。由于这种高甲基化具有诱导基因编码区突变和使基因失活的能力而利于肿瘤的发展。在一个癌细胞中, 可有多种基因同时被异常甲基化。目前已鉴定的易高甲基化的基因包括: 参与细胞周期、DNA修复、耐药性形成、分化、凋亡的基因及参与肿瘤转移和血管生成的基因。从理论上讲, 一个肿瘤细胞中可有成百上千个CpG岛被异常甲基化, 但研究表明并不是这样, 每种肿瘤都有其自身一套基因是异常甲基化; 因而根据基因甲基化图谱将肿瘤进行分类和分型是有可能的^[3]。

1.2 胃癌的DNA甲基化

1.2.1 p16基因 又称多肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor, MTS), 定位于9p21, 全长 8.5×10^3 (M_r 8 500), 由2个内含子和3个外显子组成。其编码的蛋白是一种重要的细胞周期负调控蛋白, 通过与细胞周期蛋白依赖激酶CDK4和CDK6结合而抑制蛋白激酶活性, 从而抑制细胞的增殖, 被认为是最重要的抑癌基因之一。Lee *et al*^[4]最早报道了p16甲基化与胃癌的关系, 他们用甲基化敏感性限制性内切酶研究了9个胃癌细胞株, 发现两个有甲基化, 而且不表达p16 mRNA, 体外以去甲基化剂5-deoxy azacytidine对胃癌细胞处理后, 可见因CpG岛异常甲基化而封闭的

基因重新表达. Lee *et al*^[5]同时测定了胃癌患者肿瘤和外周血基因的异常甲基化, p16甲基化的出现率分别为66.7%和51.9%, 而正常对照为阴性. 结果表明血清中基因异常甲基化能如实的反映肿瘤中基因异常甲基化的情况, 可作为胃癌患者的治疗筛选指标. Kang *et al*^[6]对非肿瘤胃黏膜和胃肿瘤的, 包括p16基因在内的甲基化情况进行检测, 发现其在癌标本出现比肠化生和腺瘤更频繁, 而在胃癌和胃癌组织附近的癌前病变中出现高甲基化现象. Shim *et al*^[7]用甲基化特异性PCR研究了88例散发性胃癌, 有微卫星不稳定性的胃癌中62%有p16的甲基化. 从而发现其与胃癌的微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)有相关性. Kang *et al*^[8]研究表明, p16在慢性胃炎、肠化生、胃腺瘤和胃癌的甲基化频率逐渐升高, 分别为2.7%, 7%, 11.4%和43.8%, 反映了癌的演变过程, 也证明它是早期事件. 动物实验也证明了p16甲基化是老鼠胃癌发生中常见的早期事件, 其频率在胃癌演变过程中(正常胃上皮2.7%; 慢性萎缩性胃炎16.7%; 肠化生37.5%; 胃腺瘤64.7%; 胃癌82.5%)逐渐升高^[9]. 以上结果都证明, p16基因CpG岛发生甲基化可导致p16表达缺失, 是该基因灭活的重要途径, 与胃癌的发生关系密切, 而且多发生在胃癌形成早期, 频率较高, 可成为胃癌的预测指标. 同时其在外周血中的检测可能成为胃癌无创性的筛选检测手段.

1.2.2 hMLH1 hMLH1是一种DNA错配修复基因, 它对胃癌的发生同样有抑制作用. 胃癌中的MSI很高, 但并无DNA错配修复基因发生突变的报道. 于是可以推测: 可能是其基因发生了甲基化而导致其功能缺陷. Fleisher *et al*^[10]检测了65例胃癌的hMLH1甲基化情况. 结果显示, 77.8%的MSI H(high microsatellite instability, 多个微卫星点突变)发生hMLH1基因的甲基化, 75%的MSI L(low microsatellite instability, 仅有一个微卫星点突变)胃癌发生hMLH1甲基化, 仅23%的MSI阴性(无微卫星位点突变)发生hMLH1基因甲基化. Kim *et al*^[11]的研究也充分表明, 在CIMP H(CpG岛甲基化表型)胃癌的发生中hMLH1是一个高发甲基化的基因之一, 该基因通过甲基化而灭活导致肿瘤MSI发生. 这些数据表明: hMLH1基因甲基化可导致DNA错配修复功能缺陷, 并与胃癌的微卫星MSI密切相关. Leung *et al*^[12]的研究不仅证实hMLH1基因甲基化与胃癌MSI H密切相关, 还证实hMLH1蛋白的丢失与浸润性肿瘤的发生密切相关. Nakajima *et al*^[13]还发现随着年龄的增加, hMLH1甲基化的频率显著增加, 提示其在老年人胃癌的发生过程中起着重要作用. Kang *et al*^[6]研究发现hMLH1甲基化可能包含在早期胃癌发展过程中, 如hMLH1甲基化在癌组织中出现频率为42.2%, 比肠化生2.1%, 腺瘤11.5%更频繁. 研究表

明, hMLH1在慢性胃炎、肠化生、胃腺瘤和胃癌的甲基化频率逐渐升高, 反映了癌的变化过程^[8].

1.2.3 pS2 pS2定位于第21号染色体, 含有3个外显子和2个内含子, 编码一含有信号肽的84个氨基酸的多肽, 成熟后为一60氨基酸的分泌型胞外多肽. pS2曾被认为是胃癌特异的抑癌基因, 主要分布在胃肠道的黏液分泌细胞中, 在胃肠道的黏膜修复中起作用. Fujimoto *et al*^[14]检测了胃癌、腺瘤和非肿瘤性黏膜的pS2启动子的甲基化情况. 结果显示: 其主要发生在分化好的胃癌和肠化生黏膜中, 发生pS2甲基化的胃癌不表达pS2蛋白. 因此他们认为, pS2启动子甲基化参与早期胃癌的发生, 这也可能成为胃癌早期的检测指标.

1.2.4 APC APC(adenomatous polyposis coli)最初是在结肠腺瘤性息肉病中发现的. 位于5q的APC基因作为一个典型的抑癌基因, 其蛋白参与修饰转录活化和细胞周期的调节, 在多种人类肿瘤中发现其结构异常, 这说明APC基因可能涉及广谱人类肿瘤的发生. 通过对胃癌APC基因的分析发现^[15]: APC基因没有发生突变. 用特异化甲基PCR(MSP)对胃癌标本和胃癌细胞株的分析发现: 82.5%的原发性胃癌, 97.5%胃癌患者的癌旁胃黏膜和10个胃癌细胞株APC启动子1A呈高甲基化, 而启动子1B却没有发生甲基化. 由于甲基化, 在10个细胞株中, 外显子1A没有出现APC表达, 而外显子1B却出现APC表达. 说明APC启动子1A甲基化在胃癌形成的早期就出现, 可成为有用的生物标记. 有研究表明: APC在慢性胃炎、肠化生、胃腺瘤和胃癌的甲基化频率均较高, 在肠化生中达80.7%, 可以说明它是胃癌发生的早期事件^[8]. 同时发现其在慢性胃炎的儿童和成人之间, 成人APC基因发生甲基化的频率较高.

1.2.5 DCC DCC(deleted in colorectal cancer)基因作为1990年代发现的肿瘤抑癌基因, 定位于人染色体18q21.3, 其编码的蛋白质是跨膜蛋白. DCC蛋白在配体netrin 1(神经生长因子1)缺乏的环境中, 具有肿瘤抑制蛋白的功能, 可以诱导细胞凋亡, 但在该配体存在时, DCC蛋白则具有抗细胞凋亡作用, 这说明其可以作为肿瘤转移或者局部浸润性生长的抑制因子, 而DCC功能的丧失可以增加配体netrin 1缺乏环境中的细胞生存. Sato *et al*^[16]研究发现, DCC在胃癌中表达减少或缺失, 而其基因没有发生突变, 对其甲基化状态分析, 75%的原发性胃癌和72%相应的癌旁组织中DCC都发生甲基化, 提示其甲基化与其表达减少或缺失有显著的相关性. 这表明DCC的不表达是由于其甲基化这种基因外表型变化而非基因序列突变所致. 同时, 癌旁组织中DCC高甲基化也说明DCC甲基化可能发生在胃癌的早期.

1.2.6 p14^{INK4a}/ARF(CDKN2A) 定位于染色体9p21, 编码2个不同的蛋白质, 一个为细胞周期依赖性激酶抑

制剂p16^{INK4a}; 另一个产物为其可变读框基因(alternative reading frame, ARF)编码, 产生一个由132个氨基酸组成, M_r 1 390的P14蛋白. p14蛋白能稳定和提高细胞p53水平, 增强p53在G1 S期和G2 M期的限制点效应, 最终使细胞阻滞于G1期和G2期, 因此p14属于肿瘤抑制基因, 具有显著的细胞周期负调控作用. 目前认为, 恶性肿瘤中p14主要由于p14启动子甲基化而失活. Iida *et al*^[17]发现扩散型胃癌p14启动子甲基化率为45.5%. 同时, 因p14启动子甲基化而失活者, 在细胞质中可以发现MDM2(murine doublegene 2), 而且p53表达失活, 用去甲基化试剂处理后, MDM2又回到细胞核, 而且p53也表达. Esteller *et al*^[18]对胃癌细胞株的分析发现, 7个细胞株中有5个不表达p14 mRNA, 对不表达者进一步分析, 发现其启动子高甲基化. 有研究表明: p14在胃腺瘤和胃癌中的甲基化频率比在胃炎和肠化生中明显升高, 且当成人和儿童在患这两类疾病时, 前者p14甲基化频率比后者高.

1.2.7 上皮-钙黏素 它是一种重要的钙依赖性黏附分子, 在上皮细胞之间起着同质性黏附及维持组织结构完整性的作用, 在多种肿瘤中的表达降低或丢失. 它在胃癌中的表达与肿瘤的浸润、转移呈负相关. 在约50%的未分化型胃癌中, 上皮-钙黏素有突变, 从而被灭活. Tamura *et al*^[19]的研究显示, 上皮-钙黏素基因启动子的甲基化可导致其表达降低, 而且发生于胃癌的早期. 他们用甲基化特异性PRC-SSCP及直接测序PCR产物的方法, 来研究上皮-钙黏素基因启动子的甲基化情况, 该技术可以检测出启动子内所有被甲基化的胞嘧啶. 对53例原发性胃癌检测结果显示, 51%的胃癌有甲基化, 未分化型胃癌的甲基化率(83%)明显高于其他组织类型的胃癌(34%); 早期胃癌与进展期胃癌的甲基化率相似, 对4例进展期胃癌和2例早期胃癌的DNA经硫酸化处理后进行了测序分析, 发现这6例胃癌的上皮-钙黏素基因, 在靠近转录起始部位的CpG均发生甲基化, 经Western印迹杂交检测, 证实有4例肿瘤的上皮-钙黏素蛋白表达消失或明显减少. 由此可见: 上皮-钙黏素基因启动子的甲基化与胃癌密切相关.

1.2.8 CD44 CD44是一种多功能性跨膜透明质酸受体, 在多种细胞、尤其是白细胞表面存在. 现发现许多肿瘤表达变异的CD44, 且与肿瘤转移密切相关. Sato *et al*^[20]用Northern印迹杂交法检测了8个胃癌细胞株中CD44 mRNA表达情况, 发现有一个胃癌细胞株不表达CD44; 用甲基化敏感性内切酶检测, 发现该细胞株有CD44启动子的甲基化; 用去甲基化试剂5-azacytidine处理后, 该细胞株恢复CD44的表达. 至于CD44甲基化在胃癌中的作用, 还不是很清楚.

1.2.9 CDX2基因 Ko *et al*^[21]对109对胃切除标本的半定量RT-PCR研究表明胃腺癌中CDX2有过度表

达, CDX2的过度表达与CDH17的过度表达相关. Yusa *et al*^[22]对胃癌男性和女性患者CDX2甲基化状态的比较研究表明: CDX2的甲基化与过去的生活方式如植物性饮食的摄入有关. 这为肿瘤的饮食预防及治疗提供了线索.

1.2.10 COX-2(环氧合酶-2) COX-2是COX的同工酶之一, 定位于1号染色体1q25.2-q25.3, 由10个外显子和9个内含子构成. 呈诱导性表达, 即生理状态下, 多数组织不表达. 其过度表达与抑制凋亡、促进增殖和肿瘤发生有关, 包括消化系统肿瘤在内许多良性癌前病变和恶性肿瘤中均有COX-2基因扩增及其蛋白高表达^[23]. 而近年在某些结肠癌和胃癌中发现COX-2低生成. Yu *et al*^[24]的研究表明COX-2基因CpG岛的高甲基化是胃癌亚群中介导基因转录静止的主要机制. Park *et al*^[25]研究表明组蛋白H3乙酰化可上调COX-2表达, 组蛋白脱乙酰化在其低生成中起作用. 可见DNA甲基化和组蛋白乙酰化对COX-2调节起重要作用.

1.2.11 RASSF1 RASSF1基因位于染色体3p21, 其启动子有A, B, C三种. 在多种肿瘤中该基因启动子呈高甲基化状态. Byun *et al*^[26]研究在胃癌细胞株中60%和33%的RASSF1A和RASSF1B未表达, 而RASSF1C均表达, 在RASSF1A和RASSF1B未表达的细胞株中, 发现其启动子均高甲基化, 用去甲基化剂处理后, 它们都又出现表达. 在胃癌标本中, 由于甲基化而导致RASSF1A和RASSF1B表达异常或不表达者分别为46%和19%两者均不表达者为13%. RASSF1A表达异常与肿瘤的分期和分级有关, 而与组织学类型无关. RASSF1A表达异常者, 其CpG岛甲基化率为95%, 但正常组织却没有这一现象. 该基因发生甲基化的细胞株和患者RASSF1呈低水平表达或不表达. 这说明RASSF1的失活与其启动子甲基化有关, 同时说明RASSF1尤其是RASSF1A甲基化在胃癌形成中扮演重要角色.

此外, 近年人们正在研究和关注的基因甲基化还有SOCS-1, p15^{INK4b}, FEZ1/LZTS1等众多基因.

2 组蛋白修饰

2.1 组蛋白及组蛋白修饰概况 核小体是染色质的基本结构单位. 长久以来人们都认为核小体只是一种将遗传信息进行高密压缩从而形成染色体结构的形式. 人们还发现其功能不局限于此, 核小体在基因遗传的几乎各个方面都发挥着重要的决定性作用. 核小体是由核心组蛋白八聚体(2个拷贝的H2A, H2B, H3, H4)及缠绕其外周长为146碱基对的DNA组成. 核心组蛋白的N-端尾部暴露在核小体的表面并可发生共价修饰, 从而对基因表达发挥调控作用. 常见的组蛋白尾部修饰方式有: 乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、多聚ADP糖基化等. 乙酰化和磷酸化是可逆性修

饰, 由于目前尚未发现去甲基化的酶, 故认为甲基化不可逆修饰。

2.2 组蛋白修饰与胃癌关系 目前, 组蛋白修饰与胃癌关系的研究尚不深入, 主要集中在组蛋白H3和H4的乙酰化修饰方面。Kondo *et al*^[27]的研究表明组蛋白H4 PINX1基因位点的杂合性丢失和PINX1基因5'端非转录区的低乙酰化与胃癌中PINX1基因表达下降相关。Mitani *et al*^[28]发现在胃癌标本中抑癌基因p21(WAF1/CIP1)促进区组蛋白H3呈低乙酰化状态, 这种低乙酰化与p21(WAF1/CIP1)表达减少有关。Hamai *et al*^[29]研究表明HLTF的5'-CpG岛的异常甲基化和组蛋白的去乙酰化与胃癌中HLTF表达下调有关。

总之, 特定的组蛋白修饰与特定的基因激活或抑制状态相联系, 组蛋白修饰在基因调控中发挥了重要作用。但是目前的研究主要集中在H3和H4, 对于H2A, H2B以及H1的修饰及其与基因调控的关系知之甚少, 这都将是今后的研究方向。

3 基因组印记(genomic imprinting)

3.1 基因组印记的定义 基因组印记是一种在基因组DNA水平对双亲等位基因特异性的修饰作用。该修饰作用是在胚胎发育早期形成的, 它具有不包括DNA序列变化, 但影响基因调控以及引起2个等位基因不同表达的特性。是一个基因的特定亲本等位基因或其所在染色体在配子或受精卵中发生的基因外遗传学修饰, 即两个亲本等位基因中的一个在含有CpG岛的序列上甲基化, 这一序列称为差异甲基化区, 它与该等位基因的表达或不表达密切相关; 正常基因组印记的维持部分依赖于亲源特异性、而与组织无关的甲基化在细胞世代间的传递。

3.2 基因组印记与肿瘤 印记基因可通过如下主要途径参与肿瘤的形成: (1)在肿瘤抑制基因(TSG)的两个等位基因中, 其中一个已被印记沉寂, 另一个仍有正常功能, 若随后发生一次杂合性丢失(LOH)等事件, 使后者亦沉寂, 这样该TSG失能就启动癌变过程; (2)在促生长基因或癌基因的两个等位基因中, 一个被印记沉寂, 另一个正常表达, 若印记的等位基因发生印记丢失(静止的基因被重新活化表达的现象, 被称之为lost of imprinting, LOI), 导致双等位基因表达, 基因产物成倍增加, 这样的过度表达能参与肿瘤的发生; (3)印记控制区是能调节多个印记基因表达的DNA片段, 如发生突变可引起一组相关印记基因异常表达而导致癌变。

3.3 基因组印记与胃癌 IGF2即类胰岛素生长因子-2, 具有促生长的作用。一旦变为双等位基因表达, 势必造成表达产物量的增加, 促成癌细胞的异常生长。同样作为印记基因的H19, 在染色体的位置与IGF2毗邻。虽然它的基因产物仅仅是RNA, 但已经有报道提示了它对

细胞生长起抑制作用, 且它的失活与癌症的发生有关。在正常人群里, 只有母系的等位基因表达, 父系的处于静止状态。Wu *et al*^[30]对70例胃癌患者的研究表明印记丢失导致的IGF2过度表达在弥漫型胃癌中起重要作用。

由于基因组印记在新生命诞生时已经形成, 所以很可能是癌前事件, 由此很有可能成为癌症早期诊断的指标。这方面仍需要更深入及广泛的研究。另外, 在基因组印记的作用机制上, 也存在着许多未知。其中DNA甲基化是一种最有可能的调控信号, 除此之外, 染色质组蛋白的磷酸化、乙酰化及甲基化都有可能对基因组印记的调控起作用。目前相关研究较少。

总之, 肿瘤的发生是多基因的遗传和表遗传共同起作用的结果, 人类对肿瘤的表遗传研究有许多现象和机制尚未阐明。胃癌的表遗传研究在胃癌的发病机制, 细胞免疫与防御, 细胞分化以及预防治疗等方面有着广阔的发展空间, 将起非常重要的作用。

4 参考文献

- 1 Robertson KD. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. *Oncogene* 2001; 20: 3139-3155
- 2 Wolffe AP, Matzke MA. Epigenetics: regulation through repression. *Science* 1999; 286: 481-486
- 3 Gitan RS, Shi H, Chen CM, Yan PS, Huang TH. Methylation-specific oligonucleotide microarray: a new potential for high-throughput methylation analysis. *Genome Res* 2002; 12: 158-164
- 4 Lee YY, Kang SH, Seo JY, Jung CW, Lee KU, Choe KJ, Kim BK, Kim NK, Koeffler HP, Bang YJ. Alterations of p16^{INK4a} and p15^{INK4a} genes in gastric carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1889-1896
- 5 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
- 6 Kang GH, Shim YH, Jung HY, Kim WH, Ro JY, Rhyu MG. CpG island methylation in premalignant stages of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 2847-2851
- 7 Shim YH, Kang GH, Ro JY. Correlation of p16 hypermethylation with p16 protein loss in sporadic gastric carcinomas. *Lab Invest* 2000; 80: 689-695
- 8 Kang GH, Lee S, Kim JS, Jung HY. Profile of aberrant CpG island methylation along multistep gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2003; 83: 519-526
- 9 Bai H, Gu L, Zhou J, Deng D. p16 hypermethylation during gastric carcinogenesis of Wistar rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Mutat Res* 2003; 535: 73-78
- 10 Fleisher AS, Esteller M, Wang S, Tamura G, Suzuki H, Yin J, Zou TT, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Shi YQ, Rhyu MG, Powell SM, James SP, Wilson KT, Herman JG, Meltzer SJ. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 1090-1095
- 11 Kim H, Kim YH, Kim SE, Kim NG, Noh SH, Kim H. Concerted promoter hypermethylation of hMLH1, p16^{INK4a}, and E-cadherin in gastric carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2003; 200: 23-31
- 12 Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 159-164
- 13 Nakajima T, Akiyama Y, Shiraishi J, Arai T, Yanagisawa Y, Ara M, Fukuda Y, Sawabe M, Saitoh K, Kamiyama R, Hirokawa K, Yuasa Y. Age-related hypermethylation of the hMLH1 pro-

- moter in gastric cancers. *Int J Cancer* 2001; 94: 208-211
- 14 Fujimoto J, Yasui W, Tahara H, Tahara E, Kudo Y, Yokozaki H, Tahara E. DNA hypermethylation at the p52 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis. *Cancer Lett* 2000; 149: 125-134
- 15 Tsuchiya T, Tamura G, Sato K, Endoh Y, Sakata K, Jin Z, Motoyama T, Usuba O, Kimura W, Nishizuka S, Wilson KT, James SP, Yin J, Fleisher AS, Zou T, Silverberg SG, Kong D, Meltzer SJ. Distinct methylation patterns of two APC gene promoters in normal and cancerous gastric epithelia. *Oncogene* 2000; 19: 3642-3646
- 16 Sato K, Tamura G, Tsuchiya T, Endoh Y, Usuba O, Kimura W, Motoyama T. Frequent loss of expression without sequence mutations of the DCC gene in primary gastric cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 199-203
- 17 Iida S, Akiyama Y, Nakajima T, Ichikawa W, Nihei Z, Sugihara K, Yuasa Y. Alterations and hypermethylation of the p14(ARF) gene in gastric cancer. *Int J Cancer* 2000; 87: 654-658
- 18 Esteller M, Cordon-Cardo C, Corn PG, Meltzer SJ, Pohar KS, Watkins DN, Capella G, Peinado MA, Matias-Guiu X, Prat J, Baylin SB, Herman JG. p14ARF silencing by promoter hypermethylation mediates abnormal intracellular localization of MDM2. *Cancer Res* 2001; 61: 2816-2821
- 19 Tamura G, Yin J, Wang S, Fleisher AS, Zou T, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Wilson KT, James SP, Silverberg SG, Nishizuka S, Terashima M, Motoyama T, Meltzer SJ. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 569-573
- 20 Sato S, Yokozaki H, Yasui W, Nikai H, Tahara E. Silencing of the CD44 gene by CpG methylation in a human gastric carcinoma cell line. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90: 485-489
- 21 Ko S, Chu KM, Luk JM, Wong BW, Yuen ST, Leung SY, Wong J. CDX2 co-localizes with liver-intestine cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach. *J Pathol* 2005; 205: 615-622
- 22 Yuasa Y, Nagasaki H, Akiyama Y, Sakai H, Nakajima T, Ohkura Y, Takizawa T, Koike M, Tani M, Iwai T, Sugihara K, Imai K, Nakachi K. Relationship between CDX2 gene methylation and dietary factors in gastric cancer patients. *Carcinogenesis* 2005; 26: 193-200
- 23 Howe LR, Dannenberg AJ. A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 111-119
- 24 Yu J, Leung WK, Lee TL, Tse PC, To KF, Sung JJ. Promoter hypermethylation of cyclooxygenase-2 in gastric carcinoma. *Int J Oncol* 2003; 22: 1025-1031
- 25 Park GY, Joo M, Pedchenko T, Blackwell TS, Christman JW. Regulation of macrophage cyclooxygenase-2 gene expression by modifications of histone H3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 956-962
- 26 Byun DS, Lee MG, Chae KS, Ryu BG, Chi SG. Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A by aberrant promoter hypermethylation in human gastric adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 7034-7038
- 27 Kondo T, Oue N, Mitani Y, Kuniyasu H, Noguchi T, Kuraoka K, Nakayama H, Yasui W. Loss of heterozygosity and histone hypoacetylation of the PINX1 gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 157-164
- 28 Mitani Y, Oue N, Hamai Y, Aung PP, Matsumura S, Nakayama H, Kamata N, Yasui W. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21(WAF1/CIP1) expression by gastric carcinoma. *J Pathol* 2005; 205: 65-73
- 29 Hamai Y, Oue N, Mitani Y, Nakayama H, Ito R, Matsusaki K, Yoshida K, Toge T, Yasui W. DNA hypermethylation and histone hypoacetylation of the HMTF gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma. *Cancer Sci* 2003; 94: 692-698
- 30 Wu MS, Wang HP, Lin CC, Sheu JC, Shun CT, Lee WJ, Lin JT. Loss of imprinting and overexpression of IGF2 gene in gastric adenocarcinoma. *Cancer Lett* 1997; 120: 9-14

电编 李琪 编辑 潘伯荣 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 •

欢迎订阅 2006 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》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》发表的英文摘要被美国《化学文摘 (Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库 / 医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志 (Abstracts Journals)》收录。

本刊主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

《世界华人消化杂志》2006 年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号 CN 14-1260/R,邮发代号 82-262,出版日期 8, 18, 28 日,页码 160,月价 72.00,年价 864 元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址:100023 北京市 2345 信箱,世界胃肠病学杂志社。联系电话:010-85381901-1020;传真:010-85381893;E-mail:wcjd@wjgnet.com;网址:www.wjgnet.com。