

# 黏附分子cadherin与肝癌生物学特性的关系

张志发, 严群, 黄志勇

张志发, 严群, 黄志勇, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆外科中心 湖北省武汉市 430030

国家自然科学基金资助课题, No.30471694

通讯作者: 黄志勇, 430030, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属同济医院肝胆外科中心.

zyhuang@medmail.com.cn

电话: 027-83663871 传真: 027-83663400

收稿日期: 2006-02-06 接受日期: 2006-02-13

## 摘要

肝癌是恶性程度极高的肿瘤, 目前对其发生、发展的分子机制尚不清楚. 黏附分子cadherin分子超家族参与机体内许多生物过程, 包括调节钙介导的细胞黏附、细胞极性及其形态形成, 细胞的聚集和迁移, 细胞的识别和信号传导机制. 近年来研究发现cadherin分子与肝癌的恶性生物学特征如肿瘤恶性增殖、侵袭及转移特征有密切相关性. 如经典的E-cadherin的表达下调与肝癌细胞的高侵袭表型、癌细胞扩散密切相关. 非经典的cadherin分子T-cadherin已发现具有抑制乳腺癌和胶质母细胞瘤增殖及转移的特征, 肝癌中T-cadherin表达缺失可能提示与肝癌的恶性生物学特征的相关性. cadherin分子与肝癌的生物学特征的关系的研究进展, 可为肝癌的治疗提供新的研究思路.

**关键词:** cadherin; 肝癌

张志发, 严群, 黄志勇. 黏附分子cadherin与肝癌生物学特性的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(7):697-701

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/697.asp>

## 0 引言

肝癌是一种高度恶性的肿瘤, 具有进展快、侵袭性强、转移早等特点, 其死亡率高居我国肿瘤死亡率的第二位. 近年来, 对细胞黏附分子cadherin这一大类介导细胞间黏附作用的跨膜蛋白已有诸多研究, 发现他不仅参与介导正常细胞间的黏附, 而且还参与细胞间的信号传导机制来调节正常细胞生长的接触性抑制<sup>[1-2]</sup>. 研究还发现cadherin分子家族成员与肝癌的增殖及转移等恶性生物学特征有密切的关系, 深入研究cadherin分子与肝癌的恶性生物学特征, 如恶性分化、远处转移和复发的关系及其调控机制,

可为肝癌的治疗提供新的研究思路.

## 1 cadherin的分类和主要功能

cadherin分子超家族据其结构的不同分为经典cadherin分子和非经典cadherin分子两大类.

经典的cadherin超家族均为跨膜糖蛋白, 由细胞外区, 跨膜区和细胞内区三部分组成, 他们位于细胞结合位点上而介导特定组织或器官的同质细胞间的黏附, 其黏合的稳定性主要是由黏附分子胞内区的连环素蛋白和细胞骨架蛋白来维系. 根据分布部位的不同, 经典的cadherin分子主要有三大类: (1)上皮型钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin): 主要存在于人和动物的上皮细胞, 是维护上皮细胞形态和结构的完整性和极性的主要分子. (2)神经型钙黏蛋白(neural cadherin, N-cadherin): 存在于肌肉和神经细胞. (3)胎盘型钙黏蛋白(placental cadherin, P-cadherin): 最初发现于鼠胎盘中, 后发现同时存在于人类极少数上皮细胞中. 在经典cadherin中, 对E-cadherin和N-cadherin的研究比较深入. 其蛋白链的羧基端和氨基端分别位于细胞的胞内和胞外, 虽然其胞外部分包含保守的钙结合域, 但却表现出不同的结构组合. 胞外区由5个重复串联的结构单元组成(EC1-EC5), 每个结构单元大约由110个氨基酸构成, EC1羧基端的第一个重复序列中包含His-Ala-VaL基序的结构域, 决定了E-cadherin嗜同性结合的特异性<sup>[3]</sup>. 研究显示: 因其胞外独特的结构, E-cadherin和N-cadherin两者中任何一种表达在细胞表面均可导致细胞的聚集和同质性的黏附. 经典cadherin分子胞内部分首先与 $\beta$ -连环素直接相连, 而后通过 $\beta$ -连环素的中介作用同 $\alpha$ -连环素接触<sup>[4-5]</sup>, 从而激活肌丝蛋白网络系统中 $\beta$ -连环素, 作为WNT(wingless/int)信号传导途径正向调节的重要效应物<sup>[6]</sup>. 近年来, 人们主要从结构和功能两方面来研究经典cadherin的分子机制. 最初cadherin超家族仅被认为是细胞黏附分子, 后来人们发现cadherin参与机体内许多生物加工过程, 包括调节钙介导的细胞黏附、细胞极性

## ■同行评价

本文对cadherin分子超家族与肝癌生物学特征关系的最新研究进展进行了较为全面的总结, 突出强调cadherin分子缺失与肝癌生物学特征进展的密切关系, 并进一步对研究T-cadherin分子与肝癌的恶性生物学特征的关系的意义进行了较为深入的阐述, 为肝癌的治疗提供了新的研究思路.

及形态形成,细胞的聚集和迁移,细胞的识别和信号传导机制,甚至于许多病理过程如恶性肿瘤的演进等都有一定的相关性<sup>[7-9]</sup>。恶性肿瘤从原发灶向远处组织器官转移是一个涉及多个步骤的过程。原发恶性肿瘤转移发生的首要条件就是肿瘤细胞能从原发灶脱落,而这一生物学特性和cadherin的功能有密切关系。肿瘤细胞之间通过cadherin的作用而发生黏附,不易脱落。但是当cadherin表达下降时,就会使肿瘤细胞间的黏附减弱,从而易引起肿瘤的转移。如经典的cadherin: E-、N-cadherin分子,他们的缺失或突变引起的表达下调在多种肿瘤如肝癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌、肺癌等肿瘤细胞十分的常见,其表达水平的降低与肿瘤细胞的浸润转移能力呈明显的相关性<sup>[10-11]</sup>。

非经典黏附分子主要是指T-cadherin,他因为缺失经典cadherin分子所具有的跨膜区而经糖基磷脂酰肌醇分子附着于细胞膜上<sup>[7]</sup>,故而命名truncated-cadherin(即T-cadherin,又称CDH13或H-cadherin)。T-cadherin首先在鸡的神经系统中被发现的,后来证明他也存在于灵长类动物体多种组织中,甚至于在骨骼肌、心肌、肾和主动脉组织也有表达。因此,T-cadherin被认为是各种正常的末期分化细胞上的标志性蛋白,在维持正常细胞的表型方面就有一定的调节功能。T-cadherin的氨基端没有His-Ala-Val序列,但由五个重复体组成的胞外区的结构同经典的cadherin结构非常相似。T-cadherin除没有跨膜区外,也缺乏胞内区,但研究发现T-cadherin仍能调节同种悬浮细胞的黏附<sup>[12]</sup>。所以T-cadherin与大多数通过跨膜区和胞内区发挥黏附作用的经典cadherin所介导的细胞黏附机制明显不同<sup>[13]</sup>。早期Koller *et al*<sup>[9]</sup>研究认为T-cadherin和E-cadherin在极化的细胞中的功能就有差别,T-cadherin更应该被看作在细胞的黏附过程中发挥识别信号的作用,而不应仅仅是黏附作用。这一点在后来Philippova *et al*<sup>[14]</sup>研究中得到了验证。T-cadherin是完整的分布在整个细胞上,而经典cadherin则均匀分布于细胞间接触的部位,因此他们认为T-cadherin具有介导细胞迁移的能力,准确的说他应该是作为调节细胞间识别的受体,即让细胞感受到周围环境改变的感受器。另外,T-cadherin另一个不常见的特性是他能在细胞表面同时表达组成他的两种蛋白质形式,即一种成熟蛋白质分子和另一种包含功能尚不清楚的前体分子<sup>[12]</sup>。近年来,T-cadherin分子与恶性肿瘤

的生物学特征的关系已开始引起人们的重视,研究发现,在肝癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、卵巢癌及皮肤鳞状细胞癌等多种肿瘤中观察到T-cadherin缺失<sup>[15-21]</sup>,将T-cadherin转染肿瘤细胞可抑制瘤细胞的增殖<sup>[22]</sup>,表明T-cadherin可能还在调节肿瘤的恶性生物学特征方面发挥重要作用。

## 2 经典的cadherin与肝癌的生物学特性

E-cadherin介导细胞与细胞之间的黏附,维持细胞结构和形态的稳定;其表达下降可影响细胞间的黏附,使细胞容易分离。对经典cadherin分子与肝癌的恶性生物学特征的相互关系,人们进行了深入的研究。研究表明,E-cadherin在肝癌中的表达同他在其他肿瘤如大肠癌、乳腺癌等的表达相似,均呈低度表达。因此,人们推测E-cadherin的表达下调使肝癌细胞出现高侵袭表型,同种细胞间的黏附减弱或丧失,促进了癌细胞扩散。Saeki *et al*<sup>[23]</sup>在体外用生长因子刺激具有高、低不同侵袭力的肝癌细胞亚株G5、G1后,发现E-cadherin在高侵袭力G5细胞株中表达下降,而在低侵袭力的G1细胞株的表达无明显变化。表明肝癌细胞中E-cadherin的表达与肝癌的侵袭力呈负向相关,揭示了E-cadherin对肝癌肿瘤侵袭能力影响的重要性。Nam *et al*<sup>[24]</sup>从E-cadherin信号传导途径着手,发现在某些需要Src族激酶激活的肿瘤分子中,Src族激酶的抑制因子pp2不仅能恢复E-cadherin/catenin的表达,而且也能上调由E-cadherin调节的钙离子依赖性的细胞间的黏附作用,这种改变有助于减少肝肿瘤转移的机率。在转基因鼠肝癌模型的研究中,已证实了E-cadherin的下降调节可能参与肝癌侵袭转移<sup>[25]</sup>。另外,E-cadherin的表达与肝癌的分化程度和术后复发也有密切关系。Shimoyama *et al*<sup>[26]</sup>对64例原发性肝癌中E-cadherin的表达进行研究,将其按病理学特征分为四期,发现I-III期的癌组织都表达E-cadherin,而在IV期未分化癌中则缺失表达。表明E-cadherin表达的高低与肝癌的分化程度呈负相关。Inayoshi *et al*<sup>[27]</sup>将36例直径小于6 cm的原发性肝癌根据结节的数量分为三类:I为单结节生长,II为不多于两个结节,III为多结节。发现E-cadherin的表达率在II类和III类中表达缺失或是下降,但在E-cadherin的表达率高于II类和III类患者的I类患者术后复发率较II类和III类患者复发率明显降低。这些研究结果均表明了E-cadherin表达缺失与肝癌的转移、复发及恶性分化程度之间具有密切的关系。

尽管目前对E-cadherin在肝癌中表达缺失的分子机制尚不十分清楚, 研究已表明E-cadherin基因启动子甲基化、转录水平的下调和基因突变可能是导致E-cadherin在肝癌中表达缺失的主要机制. 目前研究的较为深入的是关于E-cadherin基因启动子甲基化和基因突变的机制. 针对E-cadherin在肝癌中低表达这一现象, Kwon *et al*<sup>[28]</sup>对E-cadherin基因启动子附近的CpG岛甲基化现象进行了研究, 发现在64例肝癌患者中有32例检测到CpG岛甲基化, 而CpG岛甲基化与E-cadherin的低表达存在显著的相关性. Huang *et al*<sup>[29]</sup>认为E-cadherin的表达下调与肝癌的早期复发有一定的联系, 其表达下调的机制可能是发生在转录时或转录后. Slagle *et al*<sup>[30]</sup>对中国人由于HBV病毒引起的肝癌进行研究时发现, 在64%的被检患者中E-cadherin的表达下降, 并进一步揭示E-cadherin的表达下降是由于E-cadherin基因上一个片段的缺失造成的.

间充质来源的细胞表达的N-cadherin与上皮组织细胞表达的E-cadherin结构相似, 均具有介导细胞黏附的功能. 研究者在较早前就已经发现在神经胚的发育过程中, 神经上皮细胞的钙黏蛋白从E-cadherin向N-cadherin转变<sup>[31]</sup>. 最近, 在对脊索瘤<sup>[32]</sup>、膀胱癌<sup>[33]</sup>、胃癌、肺癌、乳腺癌<sup>[34]</sup>的研究中发现: N-cadherin和E-cadherin的表达呈现负相关, 而E-cadherin表达的下降则明显增加了患者的死亡率, N-cadherin的高表达能延长患者的存活率. 虽然N-cadherin在肿瘤中的高表达具有普遍性, 但是在肝癌中是否也存在这种现象却有待研究. 早期对P-cadherin在肿瘤方面所进行的研究则仅仅是揭示这种蛋白的表达下降同肺癌<sup>[35]</sup>和黑色素瘤<sup>[36]</sup>的转移力具有相关性. 而最近Paredes *et al*<sup>[37]</sup>研究发现P-cadherin的表达同肿瘤的侵袭能力密切相关, 是一个较好的临床诊断指标. 但P-cadherin表达与肝癌恶性生物学特征的关系目前尚未见研究报道.

### 3 T-cadherin与肝癌的生物学特性

人们认识T-cadherin的功能是在肿瘤细胞中发现的, 相对于正常的组织中T-cadherin的表达, 他在肿瘤中的表达是降低的. T-cadherin在人类癌细胞中表达减少, 可能暗示他在维持正常细胞表型方面同经典的cadherin都有着同样重要的作用. 在早期, 有研究者<sup>[38]</sup>将一携带T-cadherin cDNA的表达型的质粒转染到T-cadherin阴性的NH-12成神经细胞瘤中, 发现表达T-cadherin的

神经瘤细胞失去了表皮生长因子引发的增殖反应. Lee *et al*<sup>[39]</sup>研究发现在体外转染T-cadherin cDNA的肿瘤细胞的增殖和侵袭能力减弱, 而在裸鼠内<sup>[38]</sup>接种表达T-cadherin肿瘤细胞也失去了对其生长因子的敏感性. T-cadherin作为肿瘤抑制因子的推测, 逐渐引起人们的注意. Huang *et al*<sup>[22]</sup>近期的研究表明, 将T-cadherin基因导入缺失表达T-cadherin分子的大鼠胶质母细胞瘤C6细胞使其过度表达T-cadherin分子后, C6细胞的增殖及侵袭能力显著受抑, 证实T-cadherin在大鼠胶质母细胞瘤中的肿瘤抑制功能, 并进一步揭示其抑制机制是T-cadherin分子通过诱导p21<sup>CIP1/WAF1</sup>表达致使肿瘤细胞于细胞周期G2期阻滞. 胶质母细胞瘤是恶性程度极高的肿瘤, T-cadherin对大鼠胶质母细胞瘤恶性生物学特征的抑制功能引起了人们对T-cadherin与肝癌的恶性生物学特征关系的研究兴趣. T-cadherin基因位于染色体16q24位上, 肝癌的发生与染色体16q24的缺失、突变密切相关<sup>[40]</sup>. Riou *et al*<sup>[15]</sup>对染色体16q24处的13个常常在肝癌中缺失表达的基因的转录进行研究发现: T-cadherin mRNA在HepG2, PLC/RPF/C, TONG和HA22TNGH四种肝癌细胞株中缺失表达, 但T-cadherin基因本身并未发生缺失突变. Yu *et al*<sup>[41]</sup>进一步研究显示T-cadherin基因启动子在肝癌中存在甲基化, 且T-cadherin基因启动子甲基化与T-cadherin基因失活密切相关. 这些研究表明T-cadherin基因启动子甲基化是T-cadherin基因在肝癌中失活的主要机制. 但是目前对T-cadherin基因失活与肝癌恶性分化程度、肝内外转移及复发等恶性生物学特征的关系的研究并不太清楚, 仍是需要继续研究的方向. 总之, 经典cadherin分子中E、N-cadherin表达的缺失或下降与肝癌的低分化、高侵袭、远处转移和高复发率呈正相关, 是预示肿瘤进展及患者预后指标之一<sup>[42]</sup>, 而非经典的T-cadherin在肝癌中的缺失表达是否是导致肝癌恶性分化程度、肝内转移及复发等恶性生物学特征发生的因素之一, 也逐渐为人们所重视. 所以, 虽然对于cadherin与原发性肝癌恶性生物学特征关系及机制还不完全为人们所了解, 但是cadherin在肝细胞癌发生、发展过程中可能发挥着重要的作用已开始为人们所认识. cadherin在肝癌发生、发展的过程中或许只是导致正常肝组织发生病变的多基因改变中的一步, 但研究肝癌中cadherin的表达改变与恶性生物学特征关系, 则有益于人们在微观方面更好

的认识肝癌在分子水平上的复杂改变. 通过对 cadherin 在肝癌中的基因功能深入研究, 或许能为更有效的治疗这一恶性肿瘤提供新的思路和方法.

#### 4 参考文献

- 1 Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251: 1451-1455
- 2 Levenberg S, Yarden A, Kam Z, Geiger B. p27 is involved in N-cadherin-mediated contact inhibition of cell growth and S-phase entry. *Oncogene* 1999; 18: 869-876
- 3 Ivanov DB, Philippova MP, Tkachuk VA. Structure and functions of classical cadherins. *Biochemistry(Mosc)* 2001; 66: 1174-1186
- 4 Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4246-4250
- 5 Rimm DL, Koslov ER, Kebriaei P, Cianci CD, Morrow JS. Alpha 1(E)-catenin is an actin-binding and-bundling protein mediating the attachment of F-actin to the membrane adhesion complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8813-8817
- 6 Lim SC, Lee MS. Significance of E-cadherin/beta-catenin complex and cyclin D1 in breast cancer. *Oncol Rep* 2002; 9: 915-928
- 7 Angst BD, Marozzi C, Magee AI. The cadherin superfamily: diversity in form and function. *J Cell Sci* 2001; 114: 629-641
- 8 Kemler R. Classical cadherins. *Semin Cell Biol* 1992; 3: 149-155
- 9 Koller E, Ranscht B. Differential targeting of T- and N-cadherin in polarized epithelial cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 30061-30067
- 10 Bremnes RM, Veve R, Gabrielson E, Hirsch FR, Baron A, Bemis L, Gemmill RM, Drabkin HA, Franklin WA. High-throughput tissue microarray analysis used to evaluate biology and prognostic significance of the E-cadherin pathway in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2417-2428
- 11 Wei Y, Van Nhieu JT, Prigent S, Srivatanakul P, Tiollais P, Buendia MA. Altered expression of Ecadherin in hepatocellular carcinoma: correlations with genetic alterations, beta-catenin expression, and clinical features. *Hepatology* 2002; 36: 692-701
- 12 Vestal DJ, Ranscht B. Glycosyl phosphatidylinositol-anchored T-cadherin mediates calcium-dependent, homophilic cell adhesion. *J Cell Biol* 1992; 119: 451-461
- 13 Nagafuchi A, Takeichi M. Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. *EMBO J* 1988; 7: 3679-3684
- 14 Philippova M, Ivanov D, Tkachuk V, Erne P, Resink TJ. Polarisation of T-cadherin to the leading edge of migrating vascular cells *in vitro*: a function in vascular cell motility? *Histochem Cell Biol* 2003; 120: 353-360
- 15 Riou P, Saffroy R, Comoy J, Gross-Goupil M, Thiery JP, Emile JF, Azoulay D, Piatier-Tonneau D, Lemoine A, Debuire B. Investigation in liver tissues and cell lines of the transcription of 13 genes mapping to the 16q24 region that are frequently deleted in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3178-3186
- 16 Sato M, Mori Y, Sakurada A, Fujimura S, Horii A. The H-cadherin(CDH13)gene is inactivated in human lung cancer. *Hum Genet* 1998; 103: 96-101
- 17 Lee SW. H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer. *Nat Med* 1996; 2: 776-782
- 18 Zhong Y, Delgado Y, Gomez J, Lee SW, Perez-Soler R. Loss of H-cadherin protein expression in human non-small cell lung cancer is associated with tumorigenicity. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1683-1687
- 19 Toyooka S, Toyooka KO, Harada K, Miyajima K, Makarla P, Sathyanarayana UG, Yin J, Sato F, Shivapurkar N, Meltzer SJ, Gazdar AF. Aberrant methylation of the CDH13(H-cadherin)promoter region in colorectal cancers and adenomas. *Cancer Res* 2002; 62: 3382-3386
- 20 Takeuchi T, Liang SB, Matsuyoshi N, Zhou S, Miyachi Y, Sonobe H, Ohtsuki Y. Loss of T-cadherin(CDH13, H-cadherin)expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Lab Invest* 2002; 82: 1023-1029
- 21 Kawakami M, Staub J, Cliby W, Hartmann L, Smith DI, Shridhar V. Involvement of H-cadherin(CDH13)on 16q in the region of frequent deletion in ovarian cancer. *Int J Oncol* 1999; 15: 715-720
- 22 Huang ZY, Wu Y, Hedrick N, Gutmann DH. T-cadherin-mediated cell growth regulation involves G2 phase arrest and requires p21(CIP1/WAF1)expression. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 566-578
- 23 Saeki Y, Hazeki K, Matsumoto M, Toyoshima K, Akedo H, Seya T. Correlation between metastatic potency and the down-regulation of E-cadherin in the mouse hepatoma cell lines G-1 and G-5. *Oncol Rep* 2000; 7: 731-735
- 24 Nam JS, Ino Y, Sakamoto M, Hirohashi S. Src family kinase inhibitor PP2 restores the E-cadherin/catenin cell adhesion system in human cancer cells and reduces cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2430-2436
- 25 Calvisi DF, Ladu S, Conner EA, Factor VM, Thorgerirsson SS. Disregulation of E-cadherin in transgenic mouse models of liver cancer. *Lab Invest* 2004; 84: 1137-1147
- 26 Shimoyama Y, Hirohashi S. Cadherin intercellular adhesion molecule in hepatocellular carcinomas: loss of E-cadherin expression in an undifferentiated carcinoma. *Cancer Lett* 1991; 57: 131-135
- 27 Inayoshi J, Ichida T, Sugitani S, Tsuboi Y, Genda T, Honma N, Asakura H. Gross appearance of hepatocellular carcinoma reflects E-cadherin expression and risk of early recurrence after surgical treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 673-677
- 28 Kwon GY, Yoo BC, Koh KC, Cho JW, Park WS, Park CK. Promoter methylation of E-cadherin in hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 242-247
- 29 Huang GT, Lee HS, Chen CH, Sheu JC, Chiou LL, Chen DS. Correlation of E-cadherin expression and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1923-1927
- 30 Slagle BL, Zhou YZ, Birchmeier W, Scorsone KA. Deletion of the E-cadherin gene in hepatitis B virus-positive Chinese hepatocellular carcinomas.

- Hepatology* 1993; 18: 757-762
- 31 Radice GL, Rayburn H, Matsunami H, Knudsen KA, Takeichi M, Hynes RO. Developmental defects in mouse embryos lacking N-cadherin. *Dev Biol* 1997; 181: 64-78
- 32 Triana A, Sen C, Wolfe D, Hazan R. Cadherins and catenins in clival chordomas: correlation of expression with tumor aggressiveness. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1422-1434
- 33 Rieger-Christ KM, Lee P, Zagha R, Kosakowski M, Moinzadeh A, Stoffel J, Ben-Ze'ev A, Libertino JA, Summerhayes IC. Novel expression of N-cadherin elicits *in vitro* bladder cell invasion via the Akt signaling pathway. *Oncogene* 2004; 23: 4745-4753
- 34 Ciolczyk-Wierzbicka D, Gil D, Hoja-Lukowicz D, Litynska A, Laidler P. Carbohydrate moieties of N-cadherin from human melanoma cell lines. *Acta Biochim Pol* 2002; 49: 991-998
- 35 Smythe WR, Williams JP, Wheelock MJ, Johnson KR, Kaiser LR, Albelda SM. Cadherin and catenin expression in normal human bronchial epithelium and non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 24: 157-168
- 36 Seline PC, Norris DA, Horikawa T, Fujita M, Middleton MH, Morelli JG. Expression of E and P-cadherin by melanoma cells decreases in progressive melanomas and following ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1320-1324
- 37 Paredes J, Albergaria A, Oliveira JT, Jeronimo C, Milanezi F, Schmitt FC. P-cadherin overexpression is an indicator of clinical outcome in invasive breast carcinomas and is associated with CDH3 promoter hypomethylation. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5869-5877
- 38 Takeuchi T, Misaki A, Liang SB, Tachibana A, Hayashi N, Sonobe H, Ohtsuki Y. Expression of T-cadherin(CDH13, H-Cadherin)in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2000; 74: 1489-1497
- 39 Lee SW, Reimer CL, Campbell DB, Cheresch P, Duda RB, Kocher O. H-cadherin expression inhibits *in vitro* invasiveness and tumor formation in vivo. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1157-1159
- 40 Marchio A, Meddeb M, Pineau P, Danglot G, Tiollais P, Bernheim A, Dejean A. Recurrent chromosomal abnormalities in hepatocellular carcinoma detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18: 59-65
- 41 Yu J, Ni M, Xu J, Zhang H, Gao B, Gu J, Chen J, Zhang L, Wu M, Zhen S, Zhu J. Methylation profiling of twenty promoter-CpG islands of genes which may contribute to hepatocellular carcinogenesis. *BMC Cancer* 2002; 2: 29
- 42 McNeill H, Ozawa M, Kemler R, Nelson WJ. Novel function of the cell adhesion molecule uvomorulin as an inducer of cell surface polarity. *Cell* 1990; 62: 309-316

电编 韩江燕 编辑 王瑾晖

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 第十八届全国中西医结防治消化系统疾病学术会议

本刊讯 第十八届全国中西医结防治消化系统疾病学术会议将于2006-08在哈尔滨举行, 现将征文通知如下:

### 1 稿件要求及截稿日期

全文(3000字), 结构式摘要(1000字), 电脑打印(附软盘)或E-mail, 2006-05-31截稿.

### 2 联系方式

哈尔滨市南岗区学府路45号解放军第211医院中医科 孙旗立; 邮编: 10080; 电话: 0451-57752440; E-mail: 211zyke@163.com