

遗传性非息肉病性大肠癌组织E-cad, β -cat和MMP-7表达在侵袭转移中的作用

顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 周晓武, 李德昌, 胡益云

顾国利, 魏学明, 王石林, 周晓武, 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100036

任力, 李德昌, 胡益云, 中国人民解放军空军总医院病理科 北京市 100036

顾国利, 2004年中国医科大学外科学普通外科专业硕士生, 主治医师, 讲师, 主要从事大肠癌临床肿瘤学的研究。

通讯作者: 王石林, 100036, 北京市, 中国人民解放军空军总医院普通外科. wangshilin@medmail.com.cn

电话: 010-66928302

收稿日期: 2007-04-13 接受日期: 2007-05-13

Expression of E-cadherin, β -catenin, matrix metalloproteinase-7 and its correlation to invasion/metastasis of hereditary non-polyposis colorectal cancer

Guo-Li Gu, Xue-Ming Wei, Shi-Lin Wang, Li Ren, Xiao-Wu Zhou, De-Chang Li, Yi-Yun Hu

Guo-Li Gu, Xue-Ming Wei, Shi-Lin Wang, Xiao-Wu Zhou, Department of General Surgery, Airforce General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100036, China

Li Ren, De-Chang Li, Yi-Yun Hu, Department of Pathology, Airforce General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100036, China

Correspondence to: Shi-Lin Wang, Department of General Surgery, Airforce General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100036, China. wangshilin@medmail.com.cn

Received: 2007-04-13 Accepted: 2007-05-13

Abstract

AIM: To detect expression of E-cadherin (E-cad), β -catenin (β -cat) and matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) and sporadic colorectal cancer (CRC), and to analyze its relationship to the biological behavior of HNPCC.

METHODS: Protein expression of E-cad, β -cat and MMP-7 in 30 specimens of HNPCC, 30 of sporadic CRC and eight of normal colorectal tissues was detected by SP immunohistochemistry. Their corresponding clinical data were analyzed retrospectively.

RESULTS: The positive expression rates of

E-cad and membrane β -cat in HNPCC patients were higher than those in sporadic CRC (E-cad, 86.7% vs 60.0%; membrane β -cat, 83.3% vs 50.0%, all $P < 0.05$). The positive expression rates of cytoplasm β -cat and MMP-7 in HNPCC patients were lower than those in sporadic CRC patients (cytoplasm β -cat, 46.7% vs 80.0%; MMP-7, 46.7% vs 86.7%; both $P > 0.05$). Positive rates of E-cad, β -cat and MMP-7 in the two groups were significantly related to depth of invasion and lymph node metastasis ($r = 0.732$, $P < 0.05$), but not to sex or the size or position of the tumor. Protein expression of E-cad was positively correlated with expression of membrane β -cat ($r = 0.477$, $P < 0.05$), however, expression of membrane β -cat was negatively correlated with expression of cytoplasmic β -cat ($r = -0.419$, $P < 0.05$), while expression of cytoplasm β -cat was positively correlated with expression of MMP-7 ($r = 0.380$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: There are remarkable differences in expressions of E-cad, β -cat and MMP-7 between HNPCC and sporadic CRC. This could be the reason that HNPCC tumors are less invasive and have less metastatic potential compared to sporadic cancers.

Key Words: Hereditary non-polyposis colorectal cancer; Sporadic colorectal cancer; E-cadherin; β -catenin; Matrix metalloproteinase-7; Histopathology; Immunohistochemistry

Gu GL, Wei XM, Wang SL, Ren L, Zhou XW, Li DC, Hu YY. Expression of E-cadherin, β -catenin, matrix metalloproteinase-7 and its correlation to invasion/metastasis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(18):2031-2036

摘要

目的: 探讨上皮钙黏附蛋白(E-cad)、 β -连接素(β -cat)和基质金属蛋白酶-7(MMP-7)在遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)和散发性大肠癌(sporadic CRC)的表达及与遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)侵袭转移间的关系。

■背景资料

Wnt/ β -cat信息通路、MMP和HNPCC均是目前肿瘤学的研究热点。Wnt/ β -cat信息通路在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移中起着非常重要的作用。 β -cat在肿瘤的侵袭转移中起着双重作用;其既可与胞膜上的E-cad结合介导上皮细胞黏附、保持肿瘤组织的完整性、阻止肿瘤细胞转移,又可在胞质和胞核中的积累和异常表达、启动Wnt/ β -cat信息通路的下游靶基因。MMP-7就是Wnt/ β -cat信息通路的一个靶基因产物。其可以直接参与降解细胞外基质(ECM),从而参与肿瘤的侵袭转移。研究发现E-cad, β -cat, MMP-7与大肠癌的侵袭转移密切相关。

■创新盘点

目前HNPCC的研究集中在基因和临床两端,研究蛋白水平这个中间环节的报道很少,本文应用免疫组化方法对E-cad, β -cat, MMP-7在HNPCC和散发性大肠癌组织的表达进行了研究,分析其表达与临床病理的关系及其表达的相关性和意义,初步探讨Wnt/ β -cat信息通路、MMP-7在HNPCC侵袭转移中可能的作用,希望为以后深入研究打下基础。

方法:应用免疫组化SP法检测HNPCC ($n = 30$)、散发性大肠癌(sporadic CRC) ($n = 30$)和正常大肠黏膜($n = 8$)中E-cad, β -cat和MMP-7的表达情况。

结果:E-cad和胞膜表达 β -cat在HNPCC中的阳性表达率高于其在sporadic CRC中的表达率(E-cad: 86.7% vs 60.0%; 胞膜 β -cat: 83.3% vs 50.0%, 均 $P < 0.05$)。而胞质表达 β -cat和MMP-7则相反(胞质 β -cat: 46.7% vs 80.0%; MMP-7: 46.7% vs 86.7%; 均 $P > 0.05$)。两组中E-cad, 胞膜表达 β -cat, 胞质表达 β -cat, MMP-7的阳性表达率与患者的性别和肿瘤的大小、部位及分化类型均无关;而与肿瘤的侵犯深度和转移与否密切相关($r = 0.732, P < 0.05$)。E-cad与胞膜表达 β -cat呈正相关($r = 0.477, P < 0.05$), 胞膜表达 β -cat与胞质表达 β -cat呈负相关($r = -0.419, P < 0.05$), 而胞质表达 β -cat与MMP-7呈正相关($r = 0.380, P < 0.05$)。

结论:E-cad, β -cat和MMP-7在HNPCC和sporadic CRC中的阳性表达率差异显著。可能是HNPCC在获得诊断时侵袭弱、转移少和预后较好的原因之一。

关键词:遗传性非息肉病性大肠癌; 散发性大肠癌; 上皮钙黏附蛋白; β -连接素; 基质金属蛋白酶-7; 病理; 免疫组化

顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 周晓武, 李德昌, 胡益云. 遗传性非息肉病性大肠癌组织E-cad, β -cat和MMP-7表达在侵袭转移中的作用. 世界华人消化杂志 2007;15(18):2031-2036
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2031.asp>

0 引言

遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)又称Lynch综合征,是一种由错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)突变引起的常染色体显性遗传病^[1]。作为大肠癌(colorectal cancer, CRC)的一个临床亚型, HNPCC的遗传病因特殊、临床病理特点突出^[2-4]。研究发现, HNPCC虽然具有发病年龄早、病理分化类型差、多原发癌多见的特点,但其预后却明显好于散发性大肠癌(sporadic colorectal cancer, sporadic CRC)^[2-6]。原因在获得诊断时, HNPCC比sporadic CRC的侵袭更弱、转移更少^[6]。诸多因素参与CRC的侵袭和转移,其中肿瘤旁分泌和/或自分泌的上皮钙黏附蛋白(E-cadherin, E-cad)、 β -连接素(β -catenin, β -cat)和基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7,

MMP-7)是重要的因素^[7-9]。E-cad是一种 Ca^{2+} 依赖性细胞黏附分子,介导上皮细胞黏附,保持肿瘤组织的完整性,阻止肿瘤细胞脱离原发灶,从而抑制肿瘤转移。E-cad需与 β -cat结合才能发挥上述生物作用。 β -cat除参与细胞间黏附外,也是Wnt/ β -cat信息通路的关键因子^[10]。而MMP-7则是Wnt/ β -cat信号通路的下游靶基因产物,其直接参与分解基底膜和细胞外基质造成肿瘤侵袭和转移^[11]。因此, E-cad, β -cat和MMP-7的突变或表达异常直接影响肿瘤的侵袭和转移,并与生存和预后密切相关。目前,综合研究3者在CRC病变中表达的报道不多,而3者在HNPCC中表达及相互关系的研究尚未见报道。我们采用免疫组化SP染色法检测E-cad, β -cat和MMP-7在HNPCC和sporadic CRC中的表达,探讨其与HNPCC上述生物学行为之间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 1980-05/2005-06收治HNPCC 30例(男23例,女7例;年龄18-68岁;结肠21例,直肠9例;Dukes A2, B19, C7, D2),全部病例均符合Amsterdam II标准^[12]。同期收治年龄 ≥ 60 岁、没有家族遗传倾向和多原发癌的sporadic CRC患者30例(男20例,女10例;年龄60-89岁;结肠19例,直肠11例;Dukes A1, B11, C15, D3)和正常大肠组织8例(男6例,女2例;年龄45-70岁;结肠6例,直肠2例)。标本石蜡固定。全部肿瘤病例术前均未行放化疗。均经HE染色确诊。3组的年龄差异明显(46.0 ± 10.6 vs 70.3 ± 7.2 , 57.8 ± 8.1 , $P < 0.01$, $P < 0.05$)。E-cad鼠抗人mAb(ZM-0092), β -cat鼠抗人mAb(ZM-0442), MMP-7鼠抗人mAb(ZM-0334), SP试剂盒, DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物公司。试验由LAB vision Autostainer360自动染色仪系统(福建迈新公司)程控完成、镜下图像以Olympus Dp70图像采集分析仪进行采集、分析。

1.2 方法 实验按产品说明书操作。切片常规脱蜡至水, E-cad和 β -cat组微波修复5 min, MMP-7组不需抗原修复。30 mL/L H_2O_2 孵育10 min, 蒸馏水冲洗, PBS浸泡5 min, 滴加正常兔血清工作液, 孵育10 min后倾去, 不洗;滴加一抗37℃孵育2 h, PBS冲洗3 min \times 3次。滴加二抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min \times 3次。滴加三抗, 孵育15 min, PBS冲洗3 min \times 3次, DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片。PBS代替一抗作阴性对照, 正常大肠黏膜上皮表达情况作阳性对照。在200倍的

表 1 大肠癌组织E-cad, β -cat, MMP-7的阳性表达 n

分组	n	E-cad	β -cat胞膜	β -cat胞质	MMP-7
HNPCC	30	26 ^a	25 ^a	14	14
sporadic CRC	30	18	15	24	26
正常大肠黏膜	8	8 ^a	8 ^a	0 ^a	0 ^a

^a $P < 0.05$ vs sporadic CRC组.

视野下随机选取10个视野, 计数每个视野中正常黏膜或肿瘤细胞的染色情况, 取平均值. E-cad表达定位于细胞膜; 胞膜阳性细胞数 $\geq 70\%$ 记为E-cad阳性. 从胞膜、胞质两方面观察 β -cat的表达^[2]. β -cat在胞膜阳性细胞数 $\geq 70\%$ 记为 β -cat胞膜表达, β -cat在胞质阳性细胞数 $> 30\%$ 记为 β -cat胞质表达. MMP-7定位于胞质. 依据染色强度和阳性细胞率综合计算评分. 染色强度: 0为无染色; 1为染色弱; 2为中等染色强度; 3为染色强. 阳性细胞率: 0为 $< 5\%$; 1为 $< 25\%$; 2为 $< 50\%$; 3为 $< 75\%$; 4为 $\geq 75\%$. 以染色强度与阳性细胞率之和计算评分, 0-2分为阴性(-), 3-5分为阳性(+), 6-7分为强阳性(++). 两名高年资病理科医生双盲法读.

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件包进行统计分析. 计数资料采用两个或多个样本率比较的 χ^2 检验, 正态分布计量资料采用随机设计的两总体均数的 t 检验, 偏态分布计量资料采用两组完全随机设计的Mann-Whitney秩和检验. 积分相关性采用Spearman等级相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 E-cad, β -cat, MMP-7的表达 E-cad和 β -cat呈棕黄色细颗粒状主要表达于上皮细胞-细胞接触侧的胞膜上, β -cat也可在胞质和胞核中异常表达; 肿瘤间质不染色或浅染. MMP-7主要表达在胞质, 呈棕黄色颗粒状, 部分胞膜染色, 肿瘤间质不染色. Sporadic CRC组中E-cad, β -cat, MMP-7的表达与HNPCC组和正常黏膜组差异显著(表1). E-cad, β -cat, MMP-7的阳性表达率与患者的性别及肿瘤大小、部位无明显关系($P > 0.05$), 而与肿瘤的侵犯深度和是否转移密切相关, 即与CRC的Dukes分期密切相关, 胞质表达 β -cat和MMP-7在侵犯浆膜外组织和有转移者的阳性表达率明显高于侵犯限于浆膜和无转移者($P < 0.05$). 而E-cad和胞膜表达 β -cat结果则相反

(表2).

2.2 E-cad, β -cat, MMP-7表达的相关性 HNPCC和sporadic CRC两组中E-cad和胞膜表达 β -cat的表达均呈正相关, 而胞膜表达 β -cat和胞质表达 β -cat呈明显的负相关, 胞质表达 β -cat和MMP-7呈明显正相关. 其中HNPCC组E-cad与胞膜表达 β -cat的 $r = 0.438$, $P = 0.015$; 胞膜表达 β -cat与胞质表达 β -cat的 $r = -0.449$, $P = 0.013$; 胞质表达 β -cat与MMP-7的 $r = 0.393$, $P = 0.031$; 而sporadic CRC组中E-cad与胞膜表达 β -cat的 $r = 0.516$, $P = 0.004$; 胞膜表达 β -cat与胞质表达 β -cat的 $r = -0.389$, $P = 0.034$; 胞质表达 β -cat与MMP-7的 $r = 0.367$, $P = 0.046$ (表3).

3 讨论

在肿瘤的发生、发展过程中存在着多种基因结构或功能改变, 先发生改变的上游基因可能是其下游基因改变的原因. 因此, 上游基因在肿瘤的发生、发展中可能起着更关键的作用^[13]. 在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移中, Wnt/ β -cat信息通路起着非常重要的作用^[14-16]. β -cat是Wnt/ β -cat信息通路的关键因子. 研究显示, β -cat在肿瘤的侵袭转移中却起着双重作用; 在胞膜正常表达的 β -cat与 Ca^{2+} 依赖性细胞黏附分子——E-cad结合参与介导上皮细胞黏附, 保持肿瘤组织的完整性, 阻止肿瘤细胞脱离原发灶, 从而抑制肿瘤转移^[11,13-16]. 而进入胞质中的 β -cat如不能被APC分解将造成 β -cat在胞质和胞核中的积累和异常表达. 异常表达的 β -cat启动Wnt/ β -cat信息通路的下游靶基因, 而MMP-7就是Wnt/ β -cat信号通路的一个靶基因产物. MMP-7在MMP家族中分子质量最小, 而且是唯一在肿瘤细胞表达、不在肿瘤间质表达的MMP. 因其分子结构中缺乏与组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)相互作用的C末端区域, 使MMP-7具有强大的基质降解功能和广泛的底物特异性, 同时受TIMP的负调节作用较小.

■应用要点

E-cad, β -cat, MMP-7有可能成为判断大肠癌侵袭能力及预后的一个指标. 目前MMP和 β -cat的化学合成的抑制剂已开始用于肿瘤的临床治疗, 本研究为新药物的应用提供了一些有益的参考.

■名词解释

遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC):是一种由错配修复基因(MMR)种系突变造成的常染色体显性遗传病,约占全部大肠癌的5%。国际上多采用Amsterdam II标准,即:(1)家系中至少有3例HNPCC相关肿瘤(包括大肠癌、子宫内腺癌、小肠癌、肾盂输尿管癌)患者;(2)大肠癌至少连续2代发病;(3)至少1例在50岁之前被诊断。国内2003年杭州会议制定了中国人HNPCC筛检标准。其临床诊断标准涵盖范围较广,同时也兼顾了小家系和我国肿瘤谱的特点,比较符合临床需要。

表 2 大肠癌E-cad, β -cat, MMP-7阳性表达与临床病理的关系 $n(\%)$

分组	项目		<i>n</i>	E-cad	β-cat胞膜	β-cat胞质	MMP-7
HNPCC	性别	男	23	21(91.3)	20(87.0)	9(39.1)	11(47.8)
		女	7	5(71.4)	5(71.4)	5(71.4)	3(42.9)
	大小	<4 cm	16	14(87.5)	13(81.3)	8(50.0)	7(43.8)
		≥4 cm	14	12(85.7)	12(85.7)	6(42.9)	7(50.0)
	部位	右半结肠	18	16(88.9)	16(88.9)	9(50.0)	10(55.6)
		左半结肠	3	3(100)	2(66.7)	1(33.3)	1(33.3)
		直肠	9	7(77.8)	7(77.8)	4(44.4)	3(33.3)
	侵袭	浆膜内	21 ^a	21(100)	20 ^a (95.2)	7(33.3)	7(33.3)
		浆膜外	9	5(55.6)	5(55.6)	7 ^a (77.8)	7(77.8)
	淋巴结转移	无	21	21 ^a (100)	20 ^a (95.2)	7(33.3)	6(28.6)
有		9	5(55.6)	5(55.6)	7 ^a (77.8)	8(88.9)	
sporadic CRC	性别	男	20	11(55.0)	10(50.0)	17(85.0)	18(90.0)
		女	10	7(70.0)	5(50.0)	7(70.0)	8(80.0)
	大小	<4 cm	13	8(61.5)	7(53.8)	11(84.6)	10(76.9)
		≥4 cm	17	10(58.8)	8(47.1)	13(76.5)	16(94.1)
	部位	右半结肠	14	9(64.3)	9(64.3)	12(85.7)	13(92.9)
		左半结肠	5	3(60.0)	2(40.0)	3(60.0)	4(80.0)
		直肠	11	6(54.5)	4(36.4)	9(81.8)	9(81.8)
	侵袭	浆膜内	14	12 ^a (85.7)	10 ^a (71.4)	9(64.3)	10(71.4)
		浆膜外	16	6(37.5)	5(31.3)	15 ^a (93.8)	16 ^a (100)
	淋巴结转移	无	12	10 ^a (83.3)	9 ^a (75.0)	7(58.3)	8(66.7)
有		18	8(44.4)	6(33.3)	17 ^a (94.4)	18 ^a (100)	

^a*P*<0.05.

表 3 HNPCC和sporadic CRC组织E-cad, β -cat, MMP-7阳性表达的相关性 n

分组			<i>n</i>	E-cad	胞膜 β -cat	胞质 β -cat
HNPCC	胞膜 β -cat	(-)	5	5		
		(+)	25	21		
	胞质 β -cat	(-)	16	12	15	
		(+)	14	14	10	
	MMP-7	(-)	16	12	15	2
		(+~++)	14	14	10	12
sporadic CRC	胞膜 β -cat	(-)	15	6		
		(+)	15	12		
	胞质 β -cat	(-)	6	3	5	
		(+)	24	15	10	
	MMP-7	(-)	4	0	0	3
		(+~++)	26	18	15	21

因此,在CRC的侵袭转移过程中MMP-7的作用比其他MMP成员更重要。MMP-7可直接参与分解基底膜和细胞外基质造成肿瘤侵袭、转移;同时MMP-7也参与胞膜中的E-cad和 β -cat的分解,加速胞质表达 β -cat的积累表达。因此,E-cad, β -cat和MMP-7与CRC的侵袭、转移密切相关。

本研究结果显示,E-cad和胞膜表达 β -cat在CRC中的表达较正常组织减少;且随肿瘤侵袭深度加深、出现淋巴结转移而表达明显降低,差异显著;而胞质表达 β -cat和MMP-7的表达则相反。这说明 β -cat的表达异常不但参与了CRC的早期发生,而且还影响到CRC的侵袭、转移。目前认

为肿瘤的发生、发展、侵袭、转移属于肿瘤整个生物学进程的不同阶段, 从基因突变意义上可以认为在肿瘤的起源阶段已决定了肿瘤的转移现状^[17]. 本研究结果显示, β -cat蛋白表达异常贯穿了CRC从早期发生直至晚期转移的全过程, 与这一理论相吻合.

本研究显示, 在HNPCC和sporadic CRC中E-cad, β -cat和MMP-7表达的差异显著. 因为3者都与CRC的侵袭、转移密切相关. 所以, 这可能是HNPCC在获得诊断时侵袭弱、转移少的一个可能的原因. 分析产生上述结果的原因: HNPCC是由于MMR的种系突变引起, 而sporadic CRC则多是由APC基因的突变引起^[18-20], HNPCC中的APC基因突变明显少于sporadic CRC. 突变失活的APC蛋白无法分解胞质中的 β -cat复合物, 从而造成浆表达 β -cat在胞质中的积累并启动MMP-7的表达, 因此加速了肿瘤的侵袭转移; MMR在引起HNPCC发病的同时, 也造成了其下游基因转化生长因子 β II型受体(transforming growth factor β receptor type II, T β R II)的突变失活^[21], 这将使转化生长因子 β (TGF β)通过Smad7的介导参与降解胞膜中E-cad和胞膜表达 β -cat的能力减弱^[22-24], 因此导致HNPCC中E-cad和胞膜表达 β -cat的表达较sporadic CRC增加. 这有待我们进一步研究. Johnson *et al*^[25]报道HNPCC中 β -cat的第3外显子突变较sporadic CRC明显增多, 但此种突变产生的 β -cat蛋白仍有其生物活性.

目前化学合成的 β -cat抑制剂和MMP抑制剂已开始进入临床并成为肿瘤治疗领域的热点^[26-27]. 但目前该类药物价格较昂贵. 我们的研究结果为临床应用选择性 β -cat抑制剂和MMP抑制剂治疗CRC的侵袭转移提供了一个有益的参考. 我们认为如同乳腺癌内分泌治疗前需进行雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)等检测一样, 在应用 β -cat抑制剂和MMP抑制剂药物对大肠癌患者进行治疗前可能对患者肿瘤组织和/或血清样本进行相应的 β -cat, MMP检测是适宜的. 以免造成药物的浪费和增加患者的经济负担. 因此, 本研究结果为临床应用 β -cat抑制剂和MMP抑制剂选择性治疗CRC的侵袭转移提供了一个有益的参考.

4 参考文献

- 1 Jass JR. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: the rise and fall of a confusing term. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4943-4950
- 2 顾国利, 王石林, 魏学明, 周晓武, 黄蓉蓉. 大肠多

- 原发癌临床分析42例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1933-1936
- 3 王达, 薛英威, 周宪军, 乔凤, 张妍, 李辉, 赵亚双. 遗传性非息肉病性大肠癌13家系分析. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 180-183
- 4 Colombino M, Cossu A, Manca A, Dedola MF, Giordano M, Scintu F, Curci A, Avallone A, Comella G, Amoroso M, Margari A, Bonomo GM, Castriota M, Tanda F, Palmieri G. Prevalence and prognostic role of microsatellite instability in patients with rectal carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1447-1453
- 5 盛剑秋, 李世荣, 杨欣艳, 张英辉, 苏惠, 余东亮, 闫伟, 耿洪刚. 遗传性非息肉病性大肠癌和家族性腺瘤性息肉病腺瘤的预防性干预治疗. *中华医学杂志* 2006; 86: 526-529
- 6 Behrens P, Mathiak M, Mangold E, Kirdorf S, Wellmann A, Fogt F, Rothe M, Florin A, Wernert N. Stromal expression of invasion-promoting, matrix-degrading proteases MMP-1 and -9 and the Ets 1 transcription factor in HNPCC carcinomas and sporadic colorectal cancers. *Int J Cancer* 2003; 107: 183-188
- 7 赵晶, 王凤安, 刘津, 闫庆辉, 张杰英, 薛平, 蔡建辉. 上皮钙粘蛋白在大肠癌转移淋巴结癌细胞中的再表达及意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1351-1352
- 8 顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 郑爱民, 黄蓉蓉, 胡益云. 大肠癌E-cadherin, β -catenin, MMP-7表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 375-380
- 9 Ii M, Yamamoto H, Adachi Y, Maruyama Y, Shinomura Y. Role of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human cancer invasion, apoptosis, growth, and angiogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 20-27
- 10 Chen WC, Lin MS, Zhang BF, Fang J, Zhou Q, Hu Y, Gao HJ. Survey of molecular profiling during human colon cancer development and progression by immunohistochemical staining on tissue microarray. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 699-708
- 11 李琳娜, 袁守军. Wnt/ β -catenin信号通路与大肠癌的始发和防治策略. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 201-206
- 12 Lenz HJ. First Amsterdam, then Bethesda, now Melbourne? *J Clin Oncol* 2005; 23: 6445-6449
- 13 Brabletz T, Jung A, Dag S, Hlubek F, Kirchner T. beta-catenin regulates the expression of the matrix metalloproteinase-7 in human colorectal cancer. *Am J Pathol* 1999; 155: 1033-1038
- 14 戴文斌. Wnt通路中APC、 β -catenin及c-myc与大肠癌的关系. *广西医学* 2006; 28: 233-235
- 15 Behrens J, Lustig B. The Wnt connection to tumorigenesis. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 477-487
- 16 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850
- 17 Akhurst RJ, Derynck R. TGF-beta signaling in cancer-a double-edged sword. *Trends Cell Biol* 2001; 11: S44-51
- 18 张丽娟. β -catenin、APC及C-myc与大肠癌的关系. *实用癌症杂志* 2006; 21: 93-96
- 19 Miyaki M, Iijima T, Kimura J, Yasuno M, Mori T, Hayashi Y, Koike M, Shitara N, Iwama T, Kuroki T. Frequent mutation of beta-catenin and APC genes in primary colorectal tumors from patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 4506-4509
- 20 Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer* 2003; 2: 41

■同行评价

本文选择与大肠癌转移和侵袭密切相关的几个指标检测遗传性非息肉病性大肠癌的转移和侵袭, 文章设计合理, 内容丰富, 有一定的创新性和可读性.

- 21 Shin KH, Park YJ, Park JG. Mutational analysis of the transforming growth factor beta receptor type II gene in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and early-onset colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 536-540
- 22 Tian YC, Phillips AO. Interaction between the transforming growth factor-beta type II receptor/Smad pathway and beta-catenin during transforming growth factor-beta1-mediated adherens junction disassembly. *Am J Pathol* 2002; 160: 1619-1628
- 23 Labbe E, Letamendia A, Attisano L. Association of Smads with lymphoid enhancer binding factor 1/T cell-specific factor mediates cooperative signaling by the transforming growth factor-beta and wnt pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8358-8363
- 24 Peinado H, Quintanilla M, Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003; 278: 21113-21123
- 25 Johnson V, Volikos E, Halford SE, Eftekhari Sadat ET, Popat S, Talbot I, Truninger K, Martin J, Jass J, Houlston R, Atkin W, Tomlinson IP, Silver AR. Exon 3 beta-catenin mutations are specifically associated with colorectal carcinomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Gut* 2005; 54: 264-267
- 26 袁云霞, 徐文方, 刘健, 陈明慧, 孟红, 曲显俊. 基质金属蛋白酶抑制剂LY52对人卵巢上皮癌细胞SKOV3中MMP-2, MMP-9表达及其侵袭转移能力的抑制作用. *癌症* 2006; 25: 663-670
- 27 段光杰, 阎晓初, 章容, 卞修武, 王清良, 刘丽梅, 陈春燕. β -catenin和MMP-7表达与大肠癌侵袭转移的关系研究. *第三军医大学学报* 2006; 28: 227-230

电编 张敏 编辑 程剑侠

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

全国消化及消化内镜诊断与治疗进展学术研讨会征文启事

本刊讯 为提高我国消化内镜诊疗技术的整体水平,《中华消化内镜杂志》编辑部拟于2007-08在新疆乌鲁木齐召开“全国消化及消化内镜诊断与治疗进展学术研讨会”,邀请消化和消化内镜专家作有关专题学术报告.会议将出论文汇编,并授予继续教育 I 类学分,《中华消化内镜杂志》将择优刊登应征论文.

1 征文内容

征文内容包括消化系统疾病的内镜(食管镜、胃镜、十二指肠镜、小肠镜、大肠镜、肠道镜、腹腔镜、超声内镜等)诊疗技术;内镜外科的临床应用及进展;食管、胃、肠、肝胆、胰腺疾病的基础研究、临床诊治及其进展(炎症、溃疡、出血、肿瘤、异物等);消化系统疾病的中医、中西医结合治疗及其进展;消化内镜消毒及护理技术,消化系统疾病的急诊护理.

2 征文要求

应征文章按《中华消化内镜杂志》稿约要求撰写打印,并寄3000字以内全文及500字以内的论文摘要各一份;已投《中华消化内镜杂志》尚未发表的稿件,请注明稿号.应征文章经单位推荐盖公章后,寄南京市紫竹林3号《中华消化内镜杂志》编辑部卜小乐、赵在文同志收.邮编: 210003.信封左下脚注“征文”字样,同时汇寄审稿费10元.请自留底稿,恕不退稿.截稿日期2007-05-31.有关会议的具体事项另行通知.联系电话: 025-83472831, 86086091.