

CDX2基因与肠型胃癌关系的研究进展

武洋, 辛彦

武洋, 辛彦, 中国医科大学附属一院肿瘤研究所第四研究室
辽宁省沈阳市 110001

通讯作者: 辛彦, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号,
中国医科大学附属一院肿瘤研究所第四研究室.

yxin@mail.cmu.edu.cn

电话: 024-83282351 传真: 024-83282375

收稿日期: 2007-04-19 接受日期: 2007-05-22

Expression of caudal-related homeobox transcription factor caudal-related homeobox transcription factor 2 in intestinal-type carcinoma

Yang Wu, Yan Xin

Yang Wu, Yan Xin, Lad. 4 Cancer Institute, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang City 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yan Xin, Lad.4 Cancer Institute, The First Affiliated Hospital of China Medical University, No. 155 Nanjing North Street, Heping District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. yxin@mail.cmu.edu.cn

Received: 2007-04-19 Accepted: 2007-05-22

Abstract

Gastric carcinoma can be divided into two types by the Lauren classification: intestinal and diffuse-type carcinoma. Intestinal-type carcinoma is thought to develop from normal mucosa, intestinal metaplasia and dysplasia, ultimately leading to gastric cancer. Caudal-related homeobox transcription factor 2 (CDX2), an intestinal-specific transcription factor, is a member of the caudal-related homeobox gene family and plays an important role in the development and differentiation of intestinal epithelium, and in the maintenance of intestinal phenotype. In normal adults, CDX2 is expressed in mucosa from the duodenum to the distal colon. Recent studies have found that aberrant expression of CDX2 plays a crucial role in intestinal metaplasia formation and intestinal carcinoma.

Key Words: Caudal-related homeobox transcription factor 2; Dysplasia; Intestinal metaplasia; Gastric carcinoma

Wu Y, Xin Y. Expression of caudal-related homeobox

transcription factor caudal-related homeobox transcription factor 2 in intestinal-type carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(18):2037-2041

摘要

根据Lauren分型, 胃癌分为肠型和弥漫型胃癌两种. 肠型胃癌经历了正常胃黏膜、肠上皮化生到异型增生再到肠型胃癌的多步骤、多阶段逐渐发展的过程. 肠道特异性转录因子 (caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX2), 对肠黏膜上皮的发育及保持其形态起着重要作用. 正常情况下其产物特异的表达于小肠和结肠上皮中. 迄今的研究发现, CDX2基因的异常表达与胃黏膜肠上皮化生和肠型胃癌的发生密切相关.

关键词: 果蝇相关同源异型框转录因子2; 异型增生; 肠化生; 胃癌

武洋, 辛彦. CDX2基因与肠型胃癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2007;15(18):2037-2041

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2037.asp>

0 引言

果蝇相关同源异型框转录因子2(caudal-related homeobox transcription factor 2)即CDX2最早由Mlodzik于果蝇体内分离, 是人体终身在肠道特异性表达的核转录因子, 在肠黏膜上皮细胞的发育及保持形态、结构特征中起着重要作用. 肠型胃癌被认为经历了由正常胃黏膜、肠上皮化生到异型增生再到肠型胃癌的多步骤、多阶段逐渐发展的过程. 迄今越来越多的研究发现^[1], CDX2基因的异常表达与胃黏膜肠上皮化生和异型增生以及胃癌的发生密切相关. 本文将近年关于CDX2基因与胃黏膜癌前病变及肠型胃癌的关系以及相关分子机制的研究进展作一介绍.

1 CDX2基因的结构与功能

CDX2为果蝇同源异型框基因家族成员之一. 同源异型框基因及相关蛋白是以核转录调节因

■背景资料

关于CDX2在肠型胃癌中的表达的研究中Bai *et al* 及Kaimaktchiev *et al*发现CDX2在肠化生及胃癌组织中高表达, 肠型胃癌高于弥漫型. Mizoshita *et al*也认为CDX2表达改变更多地出现于分化型胃癌(即肠型胃癌)的早期阶段. 本文以肠型胃癌的发生、发展为主线, 将近年关于CDX2基因与肠型胃癌的关系的研究进展及其相关分子机制的研究作一简要概述.

■同行评价

本文综述了CDX2基因与肠型胃癌关系的研究概况,为该领域的前沿内容之一,有一定新意和可读性,对胃癌相关领域研究有参考价值。

子的形式调节生物结构及细胞分化,在生物体的不断演化过程中决定着生物体正常结构,并始终保持相对的保守性。根据基因序列及染色体分布区域的异同,同源异型框基因及相关蛋白可分为两大家族:HOX及PARAHOX家族。前者包括HOX-A, HOX-B, HOX-C及HOX-D 4类,后者包含GSH, PDX和CDX(CDX1, CDX2, CDX4)^[2]。

1.1 CDX2基因及编码蛋白的结构特征 CDX2基因及编码蛋白与PARAHOX家族呈高度的同源性^[3]。近年来人染色体研究表明CDX2基因位于染色体13q12-13,全长22-23 kb,由3个外显子和2个内含子构成。CDX2蛋白包含311个单氨基酸,通过螺旋-环-螺旋的方式结合于DNA的相应区域,以转录因子的形式调节DNA的表达^[4]。

1.2 CDX2的功能 CDX2在哺乳动物中的表达决定器官发生、前后极性形成和细胞分化的一致性。CDX2的存在是受精卵种植的必需条件之一。正常生物体发育过程中CDX2为肠特异性转录因子,调节着肠上皮细胞的增殖、分化及肠表型的维持。对消化道特别是结肠和小肠上皮的发育起着关键的作用。Beck *et al*^[3]研究发现CDX2可对肠道特异基因的转录进行调节并作为一种肿瘤抑制基因,人为敲除小鼠CDX2将导致错构的息肉和管状腺瘤的发生。此外人们在体外细胞系的研究中发现CDX2具有显著的诱导细胞向肠上皮分化的作用^[5]。

1.3 CDX2在正常组织中的表达 CDX2最初在胎儿期广泛表达,但从新生儿早期开始表现出明显的组织表达特异性,渐定位于小肠,结肠和胰腺小导管上皮,在整个成年期仅在肠道腺上皮中表达^[6]。在人体正常上皮细胞中CDX2可表达于内胚层来源的肠道上皮及胰腺的导管和腺泡上皮,CDX2在小肠和盲肠中表达较高,远端结肠表达降低。但CDX2在其他器官组织如食管、肺、胃、肾、膀胱、乳腺、肝、前列腺和胆总管上皮中没有表达^[7], Kaimaktchiev *et al*^[8]也观察到了类似的结果,表明CDX2在正常肠道上皮中具有较高的特异性。

1.4 CDX2在肿瘤中的表达 2003年Werling *et al*^[7]观察了476例人消化道肿瘤CDX2蛋白的表达情况,发现食管、胃、十二指肠、结肠、胰腺、胆囊等消化道上皮肿瘤中均可不同程度检测到CDX2表达,其中结肠和十二指肠表达最强。然而CDX2并非特异性在消化道肿瘤中表达, Werling *et al*^[7]在较高比例的黏液性卵

巢癌及膀胱癌中也发现了CDX2的高水平表达。Kaimaktchiev *et al*^[8]发现约10%的子宫内膜组织样癌中有CDX2表达,但在肺、乳腺、肾等各个器官的上皮性肿瘤中均无表达。有学者报道,消化道的类癌可出现CDX2的阳性表达,认为CDX2可能与消化道神经内分泌癌的起源有关^[9]。

2 CDX2与肠型胃癌的关系

2.1 胃黏膜肠上皮化生 研究表明CDX2蛋白在正常胃黏膜中无表达,在绝大多数胃黏膜肠化生中呈阳性表达,提示CDX2蛋白在胃黏膜细胞中的异位表达是发生胃黏膜肠化生的重要起始事件,而CDX2蛋白诱导MUC2等肠道特异性基因的表达最终导致胃上皮细胞转分化为肠型上皮细胞^[10]。Eda *et al*^[11]研究发现在鸡胚胎中胃上皮细胞向小肠表型细胞的转化过程中,存在CDX2的诱导表达,提示CDX2可特异性诱导肠黏膜上皮分化。Eda *et al*^[11]首次报道了CDX1和CDX2的mRNA在胃黏膜肠化生中的表达。他们在对人类胃组织标本进行分析时发现CDX2的表达不仅仅是肠化生的结果,更是启动肠化生的触发器。Silberg *et al*^[12]也发现CDX2异位表达可诱导转基因小鼠胃黏膜肠化生。利用Foxa顺式调控元件对转基因小鼠进行CDX2导入,发现小鼠胃黏膜出现肠上皮化生:出现阿辛蓝阳性的肠型杯状细胞^[13]。CDX2的异常表达使胃黏膜上皮转变为肠上皮,那么其间质是否也由胃型转变为肠型呢? Mutoh *et al*^[14]利用CDX2转基因小鼠研究在肠化生中胃黏膜间质是否有腺周纤维细胞(PCFS)的存在,以此来检查肠化生中间质的改变情况。正常情况下PCFS仅存在于肠的小隐窝内,在正常胃腺中不存在。研究发现在CDX2转基因小鼠胃的肠化生上皮的基底膜周围有PCFS的存在,在肠化生隐窝基底的周围也有PCFS的存在,而在肠型腺癌中完全没有PCFS的存在。因此Mutoh认为在CDX2诱导的胃黏膜的肠上皮化生中其上皮和间质都由胃表型转变为肠表型。在胃黏膜肠化生中,由于化生细胞由胃表型逐渐转化为肠表型,具有了肠上皮的特征,因此推测CDX2在该表型转换过程中可能起重要作用。Mizoshita *et al*^[12,15-16]先后发现CDX2在胃黏膜的肠化生中呈高水平表达,在胃癌发生的早期阶段也有表达,并认为其表达与胃表型向肠表型的转换相关联。

2.2 CDX2与胃黏膜异型增生 胃黏膜的异型增生与CDX2的异常表达有关。Rugge *et al*^[17]发现在

一些异型增生(尤其是重度)中有CDX2蛋白表达的缺失,提示随着异型增生的发展CDX2的表达可呈递减趋势。Bai *et al*^[18]的研究中也发现CDX2基因的异常表达与异型增生的形成有关。但是同时也发现CDX2基因在轻度和中度异型增生中表达较低,提示部分异型增生的形成及其癌变机制可能有其他的机制或多种机制共同参与。在一项应用免疫组织化学方法已经诊断为胃癌或非浸润性肿瘤的160例病例中研究CDX2基因的表达情况,按照Padova分型标准分为60例低度异型增生,55例高度异型增生和45例肠化生病例。结果显示CDX2基因在73.3%低度异型增生、85.5%高度异型增生和91.1%的肠化生病例中的表达为阳性。这个结果意味着CDX2基因可能为胃癌发生的早期事件,也可以是胃癌进一步发展的一个指标,还有待进一步的研究^[19]。Woodland *et al*^[20]与大多数学者的研究结论不一致,他应用免疫细胞化学染色和HE染色对已有组织蜡块的回顾性研究发现,随着异型增生的发展,CDX2的表达逐渐增高,但是与异型增生的伴随程度之间无统计学意义。

2.3 CDX2与胃癌 1965年Lauren根据组织形态及组织化学,将胃癌分为肠型和弥漫型胃癌。两者不仅形态与组织化学所见不同,预后和流行病学上也不相同。Ko *et al*^[21]在一组胃癌和非胃癌的病例对照研究中也发现在胃腺癌中CDX2表达较高,尤其在组织结构为管状腺癌,且分化较好的肠型胃癌中,而作为对照的正常胃黏膜上皮却为阴性。同时人们也已经在CDX2转基因小鼠模型中成功诱导出胃黏膜上皮的肠上皮化生并进一步演变成胃腺癌。Bai *et al*^[18]及Kaimaktchiev *et al*^[22]发现CDX2在肠化生及胃癌组织中高表达,且其表达与胃癌组织类型独立相关,肠型胃癌高于弥漫型。Mizoshita *et al*^[23]也认为CDX2表达改变更多地出现于分化型胃癌(即肠型胃癌)的早期阶段。分析原因可能与不同组织类型胃癌其细胞来源不同有关。但Almeida *et al*^[24]则认为在2种类型胃癌中CDX2表达其实并无差异。Mutoh *et al*^[25]的研究发现胃黏膜CDX2异位表达之后发生的胃黏膜肠上皮化生,伴有P53, APC基因突变,提示在CDX2异位表达后合并发生其他分子事件是导致肠化生进展为胃癌的重要原因。另一方面,CDX2蛋白表达在肠型胃癌和弥漫型胃癌中的差异提示CDX2蛋白异位表达似与肠型胃癌的发生更为相关,而CDX2蛋白表达后进一步诱导MUC2等肠道特异

性表达基因的表达是肿瘤细胞呈现肠型表型的重要原因^[10]。Groisman *et al*^[26]和Werling *et al*^[27]的研究中发现胃癌肠转移病例中CDX2表达阳性,Barbareschi *et al*^[27]在胃癌的肺转移中也发现有CDX2的表达。而Tornillo *et al*^[28]的研究显示在胃癌的卵巢转移中CDX2表达为阴性, Jaffee *et al*^[29]在胃癌的肝转移中也发现CDX2的阴性表达。目前在CDX2与胃癌转移的关系方面的研究不是很多,对于其关系还有待进一步的研究。

3 CDX2在肠型胃癌发生中的作用及相关机制

胃癌的发生、发展是多基因异常引起的渐进性过程。从正常胃黏膜-肠化生-异型增生再向胃癌的发生、发展中有多种基因的参与,其中CDX2在肠上皮化生过程中的表达要早于CDX1, SI以及其他肠特异性基因,可能是肠型胃癌的形成中的早期事件,他的作用机制涉及同源分子间、细胞内外分子间相互作用的各个方面。

3.1 CDX2与OCT-1 同源域(homeodomain)蛋白 是一大类DNA结合蛋白,代表性的成员有Pit-1, OCT-1, OCT-2和unc-86,他们都有共同的结构式样,称为POU结构域,包括2个亚结构域及其连接区, N端是75氨基酸的POU特异性结构域(POU_S), C端60氨基酸为POU同源域结构(POU_H)。根据POU_H氨基酸序列和连接区的保守性, Oct-1的POU_H和POU_S有相似的立体构象,对八聚体元件ATGCAAAT有高亲和性。Almeida *et al*^[30]的研究中发现OCT-1在慢性胃炎尤其是邻近肠化生的区域表达为阳性,在87%的肠化生中为阳性。此外74%的胃癌中也表达为阳性,在肠型胃癌中阳性率更高。结果还显示OCT-1可能束缚了CDX2的启动,但是对于OCT-1对CDX2转活的直接效应还有待于进一步证实。

3.2 CDX2与肝肠钙黏连蛋白(LI-钙黏连蛋白) 肝肠钙黏连蛋白(liver intestin-cadherin LI-钙黏连蛋白)作为钙黏连蛋白家族的一员与经典的钙黏连蛋白分子虽具有相同的作用机制,但是结构却不同。分子生物学研究表明CDX2可特异性作用于LI-钙黏连蛋白的5端与LI-钙黏连蛋白直接结合,从而促进LI-钙黏连蛋白的表达。Hinoi *et al*^[31]的研究表明CDX2阳性表达的黏膜上皮中80%可以检测到LI-黏连蛋白; CDX2阴性表达的黏膜上皮中LI-黏连蛋白的表达基本为阴性,二者的表达显示高度的一致性。Ko *et al*^[21]发现在胃的肠化生和肠型胃癌中CDX2与LI-钙黏连蛋白的表达也存在高度的联系。此外, LI-钙黏连蛋

白可能是调节CDX2功能的关键因素,并以此来决定肠化的细胞命运。

3.3 CDX2与CDX1 CDX2与CDX1同属CDX家族,在结构上具有高度的同源性。虽然在胃肠道上皮发育的某些阶段(8.5-12 wk)可同时检测到二者的存在,但CDX2与CDX1的分布及功能有许多不同之处。作为核转录因子,CDX1产物主要负责肠道上皮细胞的增殖,而CDX2产物则负责调控肠型上皮细胞的分化。CDX1基因与生物体的神经系统发育密切相关,在CDX1基因敲除的小鼠中可以观察到神经系统的发育畸形。CDX2基因的表达可显著诱导未分化细胞向肠上皮分化,而CDX1则无此作用^[29]。Mizoshita *et al*^[32]对70例胃癌标本分别用RNA印迹法和免疫组化法对CDX1/2 mRNA和蛋白的表达,得出CDX1/2对于肠表型的维持起重要作用,在肠型胃癌的发生中起主要的作用,但是在肠化生的发生中CDX2的表达要早于CDX1,但是对于CDX1和CDX2表达的分子机制仍不是很清楚。

3.4 CDX2与MUC6 MUC6基因是Kim于1993年从人胃黏膜上皮cDNA文库中所克隆的基因,他编码一种分泌性黏蛋白,与其他黏蛋白基因一样,存在可变数目的重复序列,该重复序列所指导的氨基酸重复序列中富含苏氨酸、丝氨酸、脯氨酸。MUC6基因在胃黏膜的癌变过程中是下调表达的,尤其是在肠上皮化生和胃癌组织中更明显、正常黏蛋白基因表达的大量丢失,与胃癌发生过程可能有关,至少提示胃癌的恶变过程中涉及黏蛋白基因表达的改变。Hamamoto *et al*^[33]研究39例非小细胞肺癌(13例腺癌、18例鳞癌和8例大细胞癌)中CDX2和MUC6的表达,得出MUC6的表达在异体嫁接(xenograft)腺癌中表达最高,其次为异体嫁接非小细胞肺癌,在鳞癌中表达最低。异体嫁接腺癌在分子形态学属于胃癌的类型,在异体嫁接腺癌中MUC6基因的表达与CDX2基因的表达紧密相关,并因此得出在肺癌中CDX2的表达归因于胃癌特征性的MUC6的异常表达。

3.5 CDX2与PTEN PTEN为第一个被发现具有磷酸化酶活性的抑癌基因。PTEN位于10q23,此区域在乳腺癌及前列腺癌中经常缺失。PTEN编码产物在从正常胃黏膜至肠型胃癌中表达下降,提示与CDX2相似,PTEN基因的异常遗传学改变可能也参与了从正常胃黏膜至肠型胃癌的恶性转变过程,可成为胃癌形成早期事件中新的标志物。Kim *et al*^[34]的实验发现在结肠癌细胞系

中抑癌基因PTEN可以通过刺激CDX2启动子转录活性增强CDX2的表达,因此提示在肠上皮化生至肠型胃癌的转变中PTEN对CDX2的表达可能起到一定的调节作用,成为PTEN胃癌抑制作用的新途径。但在不同类型肠化生中虽然小肠型肠化生中CDX2水平明显高于结肠型肠化生,而PTEN在不同类型肠上皮化生中的表达没有显著性差异。表明对于CDX2的表达存在着复杂的调节机制,PTEN只是影响因素之一。

总之,肠道特异性转录因子CDX2,在肠黏膜上皮细胞的发育及保持其形态、结构特征中起着重要作用,在胃黏膜癌前病变研究中受到极大的重视。CDX2基因的异常表达,可造成胃黏膜肠上皮化生和异型增生,并与胃癌(尤其是肠型胃癌)的发生、发展有关。肠型胃癌被认为经历了由正常胃黏膜-肠上皮化生-异型增生-胃癌的发展过程,然而,对其演变过程的分子机制所知尚少。目前虽对CDX2在肠化生、异型增生及肠型胃癌中的表达有一定的研究,但是对于其机制仍不是很清楚,因此,CDX2基因对肠上皮化生、异型增生及肠型胃癌的作用机制有待于更深入的研究和探索。

4 参考文献

- 1 Li MK, Folpe AL. CDX-2, a new marker for adenocarcinoma of gastrointestinal origin. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 101-105
- 2 Beck F. Homeobox genes in gut development. *Gut* 2002; 51: 450-454
- 3 Beck F, Chawengsaksophak K, Luckett J, Giblett S, Tucci J, Brown J, Poulsom R, Jeffery R, Wright NA. A study of regional gut endoderm potency by analysis of Cdx2 null mutant chimaeric mice. *Dev Biol* 2003; 255: 399-406
- 4 Song Yan, Li Ling. CDX2, a specifically expressed in the epithelia of duodenum. *World Chin J Digestal* 2004; 12: 443-445
- 5 Beck F, Chawengsaksophak K, Waring P, Playford RJ, Furness JB. Reprogramming of intestinal differentiation and intercalary regeneration in Cdx2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7318-7323
- 6 郭华, 张红英, 魏兵, 步宏. CDX-2——肠源性腺癌的新标记. *中华病理学杂志* 2004; 33: 583
- 7 Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 303-310
- 8 Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, Spichtin H, Stoios D, Bundi M, Korcheva V, Mirlacher M, Loda M, Sauter G, Corless CL. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17: 1392-1399
- 9 Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA,

- Hampton GM, Frierson HF Jr. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Mod Pathol* 2003; 16: 913-919
- 10 Mesquita P, Jonckheere N, Almeida R, Ducourouble MP, Serpa J, Silva E, Pigny P, Silva FS, Reis C, Silberg D, Van Seuning I, David L. Human MUC2 mucin gene is transcriptionally regulated by Cdx homeodomain proteins in gastrointestinal carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 2003; 278: 51549-51556
 - 11 Eda A, Osawa H, Satoh K, Yanaka I, Kihira K, Ishino Y, Mutoh H, Sugano K. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. *J Gastroenterol* 2003; 38: 14-22
 - 12 Eda A, Osawa H, Yanaka I, Satoh K, Mutoh H, Kihira K, Sugano K. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia. *J Gastroenterol* 2002; 37: 94-100
 - 13 Silberg DG, Sullivan J, Kang E, Swain GP, Moffett J, Sund NJ, Sackett SD, Kaestner KH. Cdx2 ectopic expression induces gastric intestinal metaplasia in transgenic mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 689-696
 - 14 Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Tomiyama T, Kita H, Yoshida T, Tamada K, Yamamoto H, Isoda N, Ido K, Sugano K. Pericryptal fibroblast sheath in intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Gut* 2005; 54: 33-39
 - 15 Mizoshita T, Inada K, Tsukamoto T, Kadera Y, Yamamura Y, Hirai T, Kato T, Joh T, Itoh M, Tatematsu M. Expression of Cdx1 and Cdx2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa--with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. *Gastric Cancer* 2001; 4: 185-191
 - 16 Mizoshita T, Tsukamoto T, Inada K, Ogasawara N, Hirata A, Kato S, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Immunohistochemically detectable Cdx2 is present in intestinal phenotypic elements in early gastric cancers of both differentiated and undifferentiated types, with no correlation to non-neoplastic surrounding mucosa. *Pathol Int* 2004; 54: 392-400
 - 17 Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259
 - 18 Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, Kenji Yagi O, Saitoh K, Takeshita K, Iwai T, Yuasa Y. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett* 2002; 176: 47-55
 - 19 Kim HS, Lee JS, Freund JN, Min KW, Lee JS, Kim W, Juhng SW, Park CS. CDX-2 homeobox gene expression in human gastric carcinoma and precursor lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 438-442
 - 20 Woodland JG. CDX-2 and MIB-1 expression in the colorectum: correlation with morphological features of adenomatous lesions. *Br J Biomed Sci* 2006; 63: 68-73
 - 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 Kaimakchiev V, Terracciano L, Tornillo L, Spichtin H, Stoios D, Bundi M, Korcheva V, Mirlacher M, Loda M, Sauter G, Corless CL. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17: 1392-1399
 - 23 Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, Inada K, Ogasawara N, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Tatematsu M. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 727-734
 - 24 Almeida R, Silva E, Santos-Silva F, Silberg DG, Wang J, De Bolos C, David L. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *J Pathol* 2003; 199: 36-40
 - 25 Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Tamada K, Kita H, Osawa H, Tomiyama T, Sato Y, Yamamoto H, Isoda N, Yoshida T, Ido K, Sugano K. Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in Cdx2-transgenic mice. *Cancer Res* 2004; 64: 7740-7747
 - 26 Groisman GM, Bernheim J, Halpern M, Brazowsky E, Meir A. Expression of the intestinal marker Cdx2 in secondary adenocarcinomas of the colorectum. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 920-923
 - 27 Barbareschi M, Murer B, Colby TV, Chilosi M, Macri E, Loda M, Doglioni C. CDX-2 homeobox gene expression is a reliable marker of colorectal adenocarcinoma metastases to the lungs. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 141-149
 - 28 Tornillo L, Moch H, Diener PA, Lugli A, Singer G. CDX-2 immunostaining in primary and secondary ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 2004; 57: 641-643
 - 29 Jaffee IM, Rahmani M, Singhal MG, Younes M. Expression of the intestinal transcription factor CDX2 in carcinoid tumors is a marker of midgut origin. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1522-1526
 - 30 Almeida R, Almeida J, Shoshkes M, Mendes N, Mesquita P, Silva E, Van Seuning I, Reis CA, Santos-Silva F, David L. OCT-1 is over-expressed in intestinal metaplasia and intestinal gastric carcinomas and binds to, but does not transactivate, CDX2 in gastric cells. *J Pathol* 2005; 207: 396-401
 - 31 Hinoi T, Lucas PC, Kuick R, Hanash S, Cho KR, Fearon ER. CDX2 regulates liver intestine-cadherin expression in normal and malignant colon epithelium and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 1565-1577
 - 32 Mizoshita T, Inada K, Tsukamoto T, Nozaki K, Joh T, Itoh M, Yamamura Y, Ushijima T, Nakamura S, Tatematsu M. Expression of the intestine-specific transcription factors, Cdx1 and Cdx2, correlates shift to an intestinal phenotype in gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 29-36
 - 33 Hamamoto A, Abe Y, Nishi M, Fujimori S, Ohnishi Y, Yamazaki H, Oida Y, Miyazaki N, Inada K, Ueyama Y, Iwasaki M, Inoue H, Nakamura M. Aberrant expression of the gastric mucin MUC6 in human pulmonary adenocarcinoma xenografts. *Int J Oncol* 2005; 26: 891-896
 - 34 Kim S, Domon-Dell C, Wang QD, Chung DH, Cristofano AD, Pandolfi PP, Freund JN, Evers BM. PTEN and TNF- α regulation of the intestine-specific Cdx-2 homeobox gene through a PI3K, PKB/Akt, and NF- κ B-dependent pathway. *Gastroenterology* 2002; 123: 1163-1178

电编 张敏 编辑 程剑侠