

HIF-1 α 及其调控基因PTEN在胃癌中表达的相互关系及临床病理意义

孙威, 张丹丹, 郭琳, 王强

孙威, 郭琳, 王强, 中国医科大学附属盛京医院普通外科 辽宁省沈阳市 110004

张丹丹, 中国医科大学附属第四医院胸外科 辽宁省沈阳市 110032

通讯作者: 孙威, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院普通外科. sunweii@hotmail.com

电话: 024-83955063 传真: 024-23929897

收稿日期: 2007-05-20 修回日期: 2007-09-01

Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 α and its regulator phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10 in gastric cancer

Wei Sun, Dan-Dan Zhang, Lin Guo, Qiang Wang

Wei Sun, Lin Guo, Qiang Wang, Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Dan-Dan Zhang, Department of Thoracic Surgery, the Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, Liaoning Province, China

Correspondence to: Dr. Wei Sun, Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. sunweii@hotmail.com

Received: 2007-05-20 Revised: 2007-09-01

Abstract

AIM: To study the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and its regulator phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10 (PTEN) in gastric cancer and their relationship with tumor angiogenesis and clinicopathologic features.

METHODS: Immunohistochemistry was performed to detect the expression of HIF-1 α and its regulator PTEN in 54 cases of gastric cancer. The relationships among the expression of HIF-1 α and PTEN, tumor angiogenesis and clinicopathologic features of patients were analyzed.

RESULTS: The positive expression rate of HIF-1 α in gastric cancer (74.07%) was significantly higher than that in normal gastric tissue (0%,

$P < 0.01$); the expression of HIF-1 α in gastric cancer was significantly associated with TNM stage ($P < 0.05$), invasive depth ($P < 0.01$) and lymph-node metastasis ($P < 0.05$); the positive expression rate of PTEN in gastric cancers was low (51.9%), and reduced with increased invasive depth (38.5% vs 86.7%, $P < 0.01$) and clinical stage (28.6% vs 76.9%, $P < 0.01$), reduced histological differentiation (22.2% vs 70.6%, 63.2%, $P < 0.01$) and the occurrence of lymphatic (28.0% vs 72.4%, $P < 0.01$) and long distance metastases (16.7% vs 61.9%, $P < 0.05$). There was a negative correlation between the expression of HIF-1 α and PTEN ($r = -0.41$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: HIF-1 α and its regulator PTEN play a very important role in the development of gastric cancer and could be useful factors in the diagnosis of gastric cancer and estimation of prognosis.

Key Words: Hypoxia-inducible factor-1 α ; Phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10; Gastric cancer; Immunohistochemistry

Sun W, Zhang DD, Guo L, Wang Q. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 α and its regulator phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10 in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(26): 2847-2851

摘要

目的: 探讨缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)及其调控基因PTEN在胃癌及正常胃组织中表达的相互关系以及他们在胃癌的发生发展、浸润和转移中的作用。

方法: 应用免疫组化SP法检测54例胃癌组织中HIF-1 α 和PTEN的表达情况, 探讨他们与胃癌临床病理因素的关系。

结果: HIF-1 α 在胃癌中的表达率(74.07%)明显高于正常胃组织(0%)($P < 0.01$); HIF-1 α 的表达与胃癌TNM分期($P < 0.05$)、肿瘤浸润深度($P < 0.01$)和淋巴结转移显著相关($P < 0.05$)。胃

■背景资料

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 虽然综合治疗使得胃癌的5 a生存率有所改善, 但其预后仍不理想, 5 a生存率总体来说仍徘徊在20%-30%之间。肿瘤侵袭转移是肿瘤治疗失败的主要原因。胃癌的发病机制目前仍然不是很清楚。缺氧因素在肿瘤的研究中越来越被重视。

■研究前沿

HIF-1 α 是新近发现的一种转录因子,研究发现他在多种恶性肿瘤中表达、并与肿瘤血管生成、肿瘤细胞的增殖、凋亡等过程密切相关,PTEN作为抑癌基因对HIF-1 α 具有调控作用。目前,国内外关于胃癌中HIF-1 α 与PTEN表达的关系报道甚少。

癌中PTEN低表达(51.9%),且在肿瘤浸润深(38.5% vs 86.7%, $P<0.01$)、有淋巴(28.0% vs 72.4%, $P<0.01$)和远隔转移(16.7% vs 61.9%, $P<0.05$)、临床分期高(28.6% vs 76.9%, $P<0.01$)、病理分化低(22.2% vs 70.6%, 63.2%, $P<0.01$)的胃癌组织表达明显降低。胃癌组织中HIF-1 α 与PTEN的表达呈负相关($r = -0.41$, $P<0.05$)。

结论: HIF-1 α 和PTEN在胃癌的发生发展中起重要作用,联合检测可作为判断胃癌恶性程度和预后的指标。

关键词: 缺氧诱导因子-1 α ; PTEN; 胃癌; 免疫组织化学

孙威, 张丹丹, 郭琳, 王强: HIF-1 α 及其调控基因PTEN在胃癌中表达的相互关系及临床病理意义. 世界华人消化杂志 2007;15(26):2847-2851

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2847.asp>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,虽然综合治疗使得胃癌的5 a生存率有所改善,但其预后仍不理想,5 a生存率总体来说仍徘徊在20%-30%之间。肿瘤侵袭转移是肿瘤治疗失败的主要原因^[1]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是新近发现的一种转录因子,研究发现他在多种恶性肿瘤中可表达、并与肿瘤血管生成、肿瘤细胞的增殖、凋亡等过程密切相关,PTEN作为抑癌基因对HIF-1 α 具有调控作用。迄今为止,国内外关于胃癌中HIF-1 α 与PTEN表达的关系报道甚少。本研究采用免疫组织化学法,检测HIF-1 α 、PTEN在胃癌中的表达,探讨他们与胃癌肿瘤生物学行为的关系及二者之间的相关性,为临床上进一步了解胃癌的生物学行为、判断预后提供帮助。

1 材料和方法

1.1 材料 2001-01/2002-03手术切除后病理证实为腺癌,临床病理及随访资料齐全的胃癌蜡块标本54例,患者术前均未行化疗或放疗。男37例,女17例;年龄38-78岁;肿瘤的原发灶大小、深度(T)、淋巴结转移(N)由病理确定,远处转移(M)由病理学和临床确定。其中肿瘤直径 <5 cm 37例, ≥ 5 cm 17例;肿瘤浸润深度在浆膜下者15例,浸透浆膜者39例;高分化19例,中分化17例,低分化18例;局部淋巴结无转移29例,有转移25例;远隔无转移42例,有转移12例。根据1997年国际抗癌联盟

(IUCC)制定的TNM分期标准进行临床分期, I期12例, II期14例, III期16例, IV期12例。另取正常胃组织15例作对照,标本取自胃溃疡或十二指肠溃疡手术标本中正常的胃组织,并经病理观察证实且排除重度不典型增生。男10例,女5例,年龄44-77岁。浓缩型兔抗人HIF-1 α mAb、浓缩型PTEN鼠抗人mAb购于北京中山生物制品有限公司; SP试剂盒及DAB显色试剂盒购自福州市迈新生物技术开发公司。枸橼酸盐缓冲液(0.01 mol/L, pH6.0)、磷酸氢二钠、氯化钠、二甲苯、乙醇、过氧化氢、苏木素等,普通实验室冰箱、切片机、烤片机、高压锅、温育箱、湿盒、恒温振荡器、Olympus BX₄₁显微镜、显微数码照相机Olympus BX₄₀F₄等,均由中国医科大学盛京医院病理科提供。

1.2 方法 常规HE染色,确定标本的组织分化程度。采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化酶连接(SP)免疫组织化学方法检测HIF-1 α 和PTEN在胃癌及正常胃组织中的表达。具体操作步骤按常规进行,其一抗工作稀释度均为1:75。用已知阳性的乳腺癌切片作为阳性对照, PBS缓冲液代替一抗作阴性对照。HIF-1 α 阳性表达部位主要在胞核,而PTEN阳性表达部位主要在胞质。以细胞质内出现明显棕黄色颗粒为阳性细胞。先于低倍镜下观察,排除肿瘤坏死出血区及边缘反应区,于肿瘤内染色相对密集区选取5个视野分别进行细胞记数,高倍镜下进行观察,以阳性细胞数占同类记数细胞的百分比为阳性细胞率。阴性(-): 阳性细胞率 $<5\%$; 弱阳性(+): 阳性细胞率为5%-25%; 阳性(++): 阳性细胞率为25%-50%; 强阳性(+++): 阳性细胞率 $>50\%$ 。

统计学处理 采用SPSS12.0软件包进行统计分析。HIF-1 α 、PTEN各指标间的相关性研究采用相关分析,各检验方法皆以 $P<0.05$ 为差异显著标准。

2 结果

2.1 HIF-1 α 在胃癌组织中的表达及与临床病理因素的关系 HIF-1 α 阳性表达的黄色颗粒或棕黄色颗粒见于细胞核及胞质中,正常胃组织中未见HIF-1 α 的阳性表达。本组54例胃癌患者中14例(-), 8例(+), 11例(++), 12例(+++), 9例(+++); 总阳性表达率为74.07%(40/54)。HIF-1 α 在胃癌中的表达明显高于胃正常组织,差别有统计学意义($P<0.01$)。HIF-1 α 在胃癌TNM I、II和III、IV期的阳性表达率分别为61.5%和85.7%, 2组间

比较有显著性差异($P<0.05$); 胃癌浸润深度的不同(浆膜下和浆膜外), HIF-1 α 阳性表达率也明显不同(46.7%, 84.6%), 两组间比较有显著性差异($P<0.01$); 淋巴结转移组的HIF-1 α 阳性表达率92.0%, 显著高于淋巴结未转移组58.6%($P<0.05$). HIF-1 α 的表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小、分化程度及有无远隔转移无明显关系($P>0.05$)(表1).

2.2 PTEN在胃癌组织中的表达及与临床病理因素的关系 PTEN在正常胃组织中的阳性表达率(+~++)为100%, 位于胞质. 在胃癌组织中的阳性表达率为51.9%, 明显低于在正常胃组织中的表达($P<0.01$). PTEN与胃癌的肿瘤浸润深度、淋巴转移、远隔转移、临床分期呈负相关($P<0.05$), 随肿瘤浸润深度的加深、淋巴转移的产生、远隔转移的发生、临床分期的提高而降低; 与肿瘤的病理分化程度呈正相关($P<0.05$), 随肿瘤病理分化程度的降低而降低. 与患者的性别、年龄、肿瘤大小无相关性($P>0.05$)(表1).

2.3 胃癌组织中HIF-1 α 与VEGF的表达呈负相关 ($r = -0.41, P<0.05$).

3 讨论

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是由HIF-1 α 及HIF-1 β 亚单位构成的异二聚体^[2]. 在非缺氧细胞核和胞质中, 可检测到HIF-1 β , 不能检测到HIF-1 α . 细胞缺氧时, HIF-1 β 从胞质转移到核, 而HIF-1 α 在核中显著增加. 暴露于正常氧浓度, HIF-1 β 重新出现在胞质中, 而核中高水平的HIF-1 α 很快降解^[3], 因此, HIF-1 α 对缺氧更具有敏感性. 研究表明HIF-1 α 在多数恶性肿瘤组织中都有表达^[4], 已有学者证实HIF-1 α 在肝癌、乳腺癌、脑肿瘤等多种肿瘤组织中表达并调节其生物学行为^[5]. 在常氧条件下, 88%的正常人体组织不表达HIF-1 α , 53%的恶性肿瘤组织表达HIF-1 α , 在相应的良性肿瘤中没有检测到HIF-1 α ^[6], 而且HIF-1 α 表达水平与肿瘤患者的预后呈负相关^[7]. HIF-1 α 对氧的依赖性较强, 当周围环境的氧浓度下降时, HIF-1 α 表达增加, 并且其表达增加表现在多个水平上, 包括转录和蛋白等水平, 但主要是蛋白水平的表达改变^[8]. 因为, 在明显的缺氧或低糖状态下, 编码翻译HIF-1 α 的mRNA水平并没有显著增高. HIF-1 α 在细胞内水平的增高仅仅只是因为缺氧或低糖的环境下HIF-1 α 的稳定性明显提高而在胞内积聚, 当缺氧或低糖得到改善时, HIF-1 α 被

表 1 HIF-1 α 和PTEN在胃癌中的表达与临床病理因素的关系 $n(\%)$

临床病理因素	<i>n</i>	HIF-1 α	PTEN
年龄(岁)			
≤60	41	31(75.6)	21(51.2)
>60	13	9(69.2)	7(53.8)
性别			
男	37	28(75.7)	20(54.1)
女	17	12(70.6)	8(47.1)
肿瘤大小(cm)			
≤5	37	27(73.0)	19(51.4)
>5	17	13(76.5)	9(52.9)
组织学分型			
高分化	19	12(63.2)	12(63.2)
中分化	17	13(76.5)	12(70.6)
低分化	18	13(72.2)	4(22.2) ^b
浸润深度			
浆膜下	15	7(46.7)	13(86.7)
浆膜外	39	33(84.6) ^b	15(38.5) ^b
淋巴结转移			
无	29	17(58.6)	21(72.4)
有	25	23(92.0) ^a	7(28.0) ^b
远隔转移			
无	42	30(71.4)	26(61.9)
有	12	10(83.3)	2(16.7) ^a
TNM分期			
I、II期	26	16(61.5)	20(76.9)
III、IV期	28	24(85.7) ^a	8(28.6) ^b

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

迅速降解^[9]. 肿瘤组织生长迅速, 必然会处于缺氧状态而诱导HIF-1 α 表达. 因此, 癌基因的激活及抑癌基因的失活可导致瘤细胞中HIF-1 α 的表达升高及活性的增强. Zhong *et al*^[6]利用HIF-1 α mAb检测了HIF-1 α 在多种肿瘤中的表达, 发现90%的结肠癌、肺癌及前列腺癌组织中HIF-1 α 表达升高, 而在肿瘤附近正常组织中则不表达.

本组实验中, 采用免疫组化的方法对HIF-1 α 进行标记, 结果证实HIF-1 α 主要表达于胞核, 胞质也有表达, 肿瘤坏死明显的区域和肿瘤浸润的边缘HIF-1 α 表达明显增多, 周围正常组织及肿瘤间质无HIF-1 α 的表达. 这表明HIF-1 α 在肿瘤的发生、发展中具有重要作用, 他不仅调节血管形成, 调节众多的下游基因以维持或促进肿瘤的发展, 而且他可反馈接受肿瘤生长过程中所产生的因子或在缺氧环境中上调表达, 如此形成恶性循环促进肿瘤生长, 调节肿瘤的生物特性^[10]. 肿瘤的生长必须有新生毛细血

■应用要点

本文提示我们关于胃癌缺氧及其调控基因PTEN的深入研究与人为干预可能是胃癌治疗的一个新的方向. 为临床上进一步了解胃癌的生物学行为和判断预后提供了帮助.

■名词解释

1 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α): 是新近发现的一种转录因子, 研究发现他在多种恶性肿瘤中可表达, 并与肿瘤血管生成、肿瘤细胞的增殖、凋亡等过程密切相关。

2 PTEN: 即与张力蛋白同源的、第10染色体丢失的磷酸酶(PTEN)基因, 定位于人类染色体10q23.3, 编码由403个氨基酸残基组成的蛋白质。

管形成以供应生长快, 代谢旺盛的肿瘤细胞和组织, 另外大量的代谢产物需要运走, 也需要有新生血管形成。肿瘤细胞快速生长所造成的缺氧环境都可诱导HIF-1 α 的表达, 而HIF-1 α 又可调节其下游基因表达而促进血管形成和肿瘤生长^[11]。因此, 肿瘤坏死明显的区域和肿瘤浸润的边缘HIF-1 α 表达明显增多。癌基因及抑癌基因突变, 通过各种途径导致HIF-1 α 在体内聚集, 后者可诱导各种低氧反应基因转录导致VEGF、GLUT等升高, 另外, HIF-1 α 与各种生长因子如IGF2的相互作用使细胞增生并且存活, 这些因素使肿瘤细胞在不断增殖的同时, 获得浸润和转移的能力^[12-13]。因此HIF-1 α 表达水平随临床分期的升高而增加, 两者呈显著的正相关, 有转移者HIF-1 α 阳性率较无转移者显著增高。

PTEN即与张力蛋白同源的、第10染色体丢失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10, PTEN)基因^[14-16], 定位于人类染色体10q23.3, 编码由403个氨基酸残基组成的蛋白质。PTEN蛋白包括氨基端的磷酸酶结构域、C2结构域和羧基端结构域^[17], 通过脂质磷酸酶活性特异性的去除磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3)3'位上的磷酸基团, 负性调控PI3K/蛋白激酶B(PKB/Akt)通路, 使细胞周期依赖性激酶(CDK)抑制剂p27去磷酸化, 并可以提高caspase-3活性, 使细胞周期停滞在G₁期, 促进细胞凋亡, 抑制细胞外基质和基底膜的降解而发挥其抑癌作用^[18-19]。研究发现, PTEN在多种恶性肿瘤中均可以检测到突变与缺失, 胃癌中也可以检测到PTEN表达的异常^[20-23]。将野生型PTEN基因转导到肿瘤细胞中, 会发现肿瘤细胞的生长明显受到抑制^[24]。Weng *et al*^[25]发现, PTEN蛋白表达高低与患者的病理分级及预后有关, 预后越差, 恶性程度越高, PTEN蛋白表达水平越低。我们发现, PTEN在胃癌组织中的表达率明显低于在正常胃组织中的表达, 并随肿瘤病理分化程度的降低、浸润深度的加深、淋巴转移的发生、远隔转移的产生及临床分期的增高而降低($P<0.05$), 与文献报道相符, 提示PTEN基因表达的缺失与胃癌的发生发展、浸润和转移密切相关, 而且可能为判断胃癌的恶性程度提供依据。

如前所述, HIF-1 α 在胃癌中表达显著高于正常胃组织, 并与胃癌肿瘤生物学行为关系密切。但影响肿瘤发生、发展的因素很多, 而且各

种因素交互作用, 相互关联。目前认为, 调节肿瘤细胞内HIF-1 α 的机制非常复杂, 主要包括氧依赖的信号传导机制及遗传变异作用^[26]。近几年, 癌基因、抑癌基因对HIF-1 α 表达及活性的影响已成为研究的热点。

PTEN主要通过PI(3)k/Akt通路, 在抑制细胞周期进展, 介导细胞凋亡的过程中发挥作用^[27]。PTEN基因的突变或缺失可影响HIF-1 α 蛋白的表达和转录活性^[28]。在PTEN异常的胶质细胞肿瘤中, PI(3)k/Akt因PTEN的负调控作用丧失而呈现高活化状态, 使HIF-1及靶基因的表达上调。调节发生在HIF-1 α 蛋白质水平, 对HIF-1 α mRNA几乎没有影响^[29]。此外, Akt活化可稳定HIF-1 α 蛋白水平, 而PTEN蛋白则降低HIF-1 α 的稳定性^[27]。Huang *et al*^[30]报道, PTEN突变或缺失可以使PI(3)k/Akt途径失去调控, 促进VEGF介导的血管内皮细胞增殖和肿瘤血管的形成, 从而提高了肿瘤细胞的侵袭、转移能力。而野生型PTEN过表达可抑制PTEN缺失的细胞表达HIF-1 α 和VEGF。在前列腺癌中, 血管形成与PTEN功能丧失诱导表达HIF-1 α 密切相关; 而在前列腺癌细胞株PC3中导入野生型PTEN则可明显抑制HIF-1 α 蛋白的表达, 并可抑制VEGF的活性, 抑制血管形成^[31]。本试验相关性研究表明, 胃癌中HIF-1 α 与PTEN呈负相关, 即随着HIF-1 α 表达水平的增高, PTEN的表达呈下降趋势。结合文献, 我们认为PTEN基因在胃癌中存在突变或缺失, PTEN失表达使PIP3去磷酸化, 通过PI(3)K/Akt信号通路继而使HIF-1 α 蛋白的表达水平升高。

总之, 肿瘤的发生是一个多步骤多阶段的复杂过程, 这一过程涉及多个细胞因子的作用及多个原癌基因的激活与多个肿瘤抑制基因的失活。HIF-1 α 和PTEN基因及其表达产物与胃癌发生发展密切相关。HIF-1 α 的表达与胃癌的TNM分期、浸润深度和淋巴结转移有明显的关联性。HIF-1 α 的过表达与抑癌基因PTEN缺失或突变有关。

4 参考文献

- 1 桑海泉, 王强. 胃癌组织中MTA1, PTEN, E-cadherin的表达及其相互关系. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1096-1102
- 2 宗建春. HIF-1的生物学机制及在肿瘤研究中的进展. 重庆医学 2004; 33: 780-783
- 3 Chilov D, Camenisch G, Kvietikova I, Ziegler U, Gassmann M, Wenger RH. Induction and nuclear translocation of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): heterodimerization with ARNT is not necessary for

- nuclear accumulation of HIF-1 α . *J Cell Sci* 1999; 112 (Pt 8): 1203-1212
- 4 Birner P, Gatterbauer B, Oberhuber G, Schindl M, Rossler K, Proding A, Budka H, Hainfellner JA. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in oligodendrogliomas: its impact on prognosis and on neoangiogenesis. *Cancer* 2001; 92: 165-171
 - 5 Giatromanolaki A, Harris AL. Tumour hypoxia, hypoxia signaling pathways and hypoxia inducible factor expression in human cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 4317-4324
 - 6 Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, Simons JW. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 1999; 59: 5830-5835
 - 7 郭克勤, 于如同, 高文昌. HIF-1 α 、VEGF表达与脑胶质瘤预后的相关性. 徐州医学院学报 2003; 23: 228-232
 - 8 Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1474-1480
 - 9 高勇, 王杰军. 肿瘤血管生长和缺氧诱导因子. 国外医学肿瘤学分册 2001; 28: 4-7
 - 10 马雁彬, 靳风烁, 姚建忠, 杨永胜, 江军, 刘大为, 肖华亮, 向德兵, 张国伟. HIF-1 α 表达与膀胱癌生物学行为关系的研究. 贵州医药 2003; 27: 385-387
 - 11 Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C947-970
 - 12 杨菊红. 低氧诱导因子-1与恶性肿瘤的研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2002; 22: 17-19
 - 13 任宏, 孙光. HIF-1与肿瘤血管新生及其表达的基因调控. 国外医学泌尿系统分册 2005; 25: 180-183
 - 14 Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliaris C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947
 - 15 Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362
 - 16 Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997; 57: 2124-2129
 - 17 Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 829-844
 - 18 Besson A, Robbins SM, Yong VW. PTEN/MMAC1/TEP1 in signal transduction and tumorigenesis. *Eur J Biochem* 1999; 263: 605-611
 - 19 Simpson L, Parsons R. PTEN: life as a tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001; 264: 29-41
 - 20 Sato K, Tamura G, Tsuchiya T, Endoh Y, Sakata K, Motoyama T, Usuba O, Kimura W, Terashima M, Nishizuka S, Zou T, Meltzer SJ. Analysis of genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in gastric cancer. *Virchows Arch* 2002; 440: 160-165
 - 21 Zheng HC, Li YL, Sun JM, Yang XF, Li XH, Jiang WG, Zhang YC, Xin Y. Growth, invasion, metastasis, differentiation, angiogenesis and apoptosis of gastric cancer regulated by expression of PTEN encoding products. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1662-1666
 - 22 Zhou YJ, Xiong YX, Wu XT, Shi D, Fan W, Zhou T, Li YC, Huang X. Inactivation of PTEN is associated with increased angiogenesis and VEGF overexpression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3225-3229
 - 23 周庆华, 刘丽娜, 吕申, 王梅, 刘春英. 胃癌组织 PTEN、cyclinE表达与幽门螺旋杆菌感染的关系. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2560-2563
 - 24 Wu Y, Karas M, Dupont J, Zhao H, Toyoshima Y, Le Roith D. Multiple signaling pathways are involved in the regulation of IGF-I receptor inhibition of PTEN-enhanced apoptosis. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 52-58
 - 25 Weng LP, Smith WM, Brown JL, Eng C. PTEN inhibits insulin-stimulated MEK/MAPK activation and cell growth by blocking IRS-1 phosphorylation and IRS-1/Grb-2/Sos complex formation in a breast cancer model. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 605-616
 - 26 Birner P, Schindl M, Obermair A, Breitenecker G, Oberhuber G. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in epithelial ovarian tumors: its impact on prognosis and on response to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1661-1668
 - 27 Zundel W, Schindler C, Haas-Kogan D, Koong A, Kaper F, Chen E, Gottschalk AR, Ryan HE, Johnson RS, Jefferson AB, Stokoe D, Giaccia AJ. Loss of PTEN facilitates HIF-1-mediated gene expression. *Genes Dev* 2000; 14: 391-396
 - 28 Paez J, Sellers WR. PI3K/PTEN/AKT pathway. A critical mediator of oncogenic signaling. *Cancer Treat Res* 2003; 115: 145-167
 - 29 Jiang BH, Jiang G, Zheng JZ, Lu Z, Hunter T, Vogt PK. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1. *Cell Growth Differ* 2001; 12: 363-369
 - 30 Huang J, Kontos CD. PTEN modulates vascular endothelial growth factor-mediated signaling and angiogenic effects. *J Biol Chem* 2002; 277: 10760-10766
 - 31 Zhong H, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Hanrahan C, Georgescu MM, Simons JW, Semenza GL. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000; 60: 1541-1545

■同行评价

本文对54例胃癌患者的癌组织和15例正常胃组织采用免疫组化方法检测了HIF-1 α 和PTEN的表达,并且分析了HIF-1 α 和PTEN与胃癌临床病理的关系,立题新颖,研究样本量大,得出的结论较可信,有一定的先进性和科学意义。

编辑 何燕 电编 何基才