

遗传性非息肉病性大肠癌的研究进展

顾国利, 周晓武, 王石林

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

通讯作者: 王石林, 100036, 北京市海淀区阜成路30号, 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: 2007-07-02 修回日期: 2007-10-10

Clinical prospects and research progress in hereditary non-polyposis colorectal cancer

Guo-Li Gu, Xiao-Wu Zhou, Shi-Lin Wang

Guo-Li Gu, Xiao-Wu Zhou, Shi-Lin Wang, Department of General Surgery, General Hospital of Chinese PLA Air Force, Beijing 100036, China

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

Received: 2007-07-02 Revised: 2007-10-10

Abstract

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), also called Lynch syndrome, is an autosomal-dominantly inherited disease and is associated with germline mutations in mismatch repair (MMR) genes and microsatellite instability (MSI). HNPCC is the most common form of hereditary colorectal cancer, accounting for 5%-15% of colorectal cancers. HNPCC has characteristic clinicopathological features, such as right-sided predominance, more synchronous or metachronous multiple primary colorectal cancer, young age at diagnosis, and poor histopathological differentiation. Recently, surgery has been the main means of treating HNPCC. However, COX-2 inhibitors may be a new therapeutic approach. Recent molecular biology studies have deepened our understanding of its the biological behavior and therapy.

Key Words: Hereditary non-polyposis colorectal cancer; Mismatch repair genes; Microsatellite instability

Gu GL, Zhou XW, Wang SL. Clinical prospects and research progress in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(29): 3115-3121

摘要

遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)是一种由错配修复基因(MMR)突变造成的常染色体显性遗传病, 又称Lynch综合征, 是遗传性大肠癌的代表. HNPCC约占全部大肠癌的5%-15%. 错配修复基因(MMR)的种系突变和微卫星不稳定(MSI)是其分子遗传学基础. HNPCC的临床病理特点突出, 具有右半结肠多见、发病早、病理分化差、多原发癌多见的特征. 目前其治疗方法以手术为主, COX-2阻滞剂可能成为HNPCC治疗的一个新的途径. 近年来分子生物学的进展也为人们对HNPCC生物学行为和治疗的认知提供了有益的参考.

关键词: 遗传性非息肉病性大肠癌; 错配修复基因; 微卫星不稳定

顾国利, 周晓武, 王石林. 遗传性非息肉病性大肠癌的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(29):3115-3121

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3115.asp>

0 引言

遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary non-polyposis 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^[1-2]. 作为大肠癌的一个重要临床亚型, HNPCC约占全部大肠癌的5%-15%, 其外显率为50%-60%^[3]. 相对于散发性大肠癌, HNPCC的遗传病因特殊、临床病理特点突出^[4-6], 是目前大肠癌和遗传性肿瘤的一个研究热点.

1 HNPCC的历史

1895年, 有“遗传学之父”之称的美国病理学家Aldred Scott Warthin发现他的女裁缝家许多成员死于肠道或女性生殖器官的肿瘤. 根据其家族史, Warthin于1913年发表了“关于癌的遗传”文章, 他将该家系称为癌易感家族, 以后的研究者称之为“Dr Warthin's family G”^[7]. 1966-1967年Creighton大学医学院的Henry T Lynch先后报道了8个遗传性癌家系的发病情况, 并总结出其

■背景资料

遗传性非息肉病性大肠癌(HNPCC)又称Lynch综合征, 是一种由错配修复基因(MMR)突变引起的常染色体显性遗传病. 约占全部大肠癌的5%-15%, 其外显率为50%-60%. 相对于散发性大肠癌, HNPCC的遗传病因特殊、临床病理特点突出, 是目前遗传性大肠癌的一个研究热点.

■研发前沿

错配修复基因(MMR)的种系突变和微卫星不稳定(MSI)是HNPCC发病的分子遗传学基础。近年来研究显示:众多的MMR下游靶基因、细胞因子以及信息传导通路成分可能参与HNPCC肿瘤发展、侵袭、转移等漫长而复杂的过程,并最终决定HNPCC特殊的生物学行为。

临床特征:恶性肿瘤部位分布广泛、多原发癌多见,结肠癌和子宫内膜癌发生率明显高于普通人群。由于当时对于家族性腺瘤息肉病(FAP)的认识已经非常清楚, Lynch认为这些家族不同于已报道的FAP及Gardner综合征,其大肠癌不是由息肉发展而来。Lynch将这种不同于FAP的遗传性癌家族称为“癌家族综合征(cancer family syndrome, CFS)”,又称为Lynch综合征^[8-9],将家族中仅发生大肠癌的家系称为Lynch I型,既发生大肠癌又发生其他肠外肿瘤的家系称为Lynch II型。1991年国际HNPCC协作组确定了HNPCC诊断的Amsterdam标准,临床上对于HNPCC的认识和研究逐渐趋于规范和深入。尽管对于HNPCC的认识至今已有94年的历史,但其致病基因的确定才仅15年。1993年芬兰赫尔辛基大学的Paivi Peltomäki首先确定HNPCC致病位点在2p16-17,并分析了微卫星不稳定(MSI)在HNPCC发病中的作用^[10-11]。尽管当时Peltomäki并没有确定该位点就是MMR基因的位点,但作为先行者,他的工作为HNPCC分子生物学机制的研究指明道路。后继的研究者很快确认了MMR家族在HNPCC发生中的价值,并将分子生物学的理论和研究成果应用于临床实践中。国内对于HNPCC的报道始于1987年^[12],上世纪90年代逐渐被临床认识和接受,90年代末逐渐开展了相应基础方面的研究^[13-16]。国内HNPCC的研究虽较国外起步晚,但我国人口资源丰富, HNPCC患者的相对数量较多。随着国内学者研究的深入,我国HNPCC研究也逐渐有一些原创性的研究成果问世。

总之,人们对于HNPCC的认识和研究历程可分为以下3个阶段:(1)基础阶段期(1913-1991年):主要进行HNPCC家系及可疑家系的登记分析工作,初步认识到其可能与某个(或某些)基因突变有关,但限于机制认识深度缺乏和分类诊断标准模糊,未能取得突破性进展;(2)快速发展期(1991-1993年):其标志是Amsterdam标准的确立。尽管后来认识到该标准在HNPCC的遴选方面有一定的局限,但其严格界定了HNPCC的临床范围,为以后的HNPCC分子生物学机制的研究作了铺垫;(3)深入发展期(1993年至今),其标志是Peltomäki确定HNPCC的致病位点,后继的研究者对HNPCC的分子生物学机制进行了更深入的研究,并将相应理论和研究成果应用于临床实践。

2 HNPCC的基础研究

目前已证实,MMR的种系突变是HNPCC发生的

分子遗传学基础。当携带突变MMR体细胞中的另一个等位基因发生突变时,该细胞的错配修复功能缺失, DNA复制错误增加,基因组DNA微卫星序列发生延长或缩短(即发生微卫星不稳定, MSI),从而导致该细胞向肿瘤细胞转化。因此, HNPCC的发生过程的基础研究主要集中在MMR和MSI方面^[17-19]。而HNPCC的发展、侵袭、转移过程可能有众多的MMR的下游靶基因和产物、细胞因子、信息传导通路分子等参与,目前有相关的报道^[20-22]。这些研究成果有助于加深人们对HNPCC特殊生物学行为机制和临床病理特点的认识,同时也为相关基因与临床诊治提供了有益的参考。

2.1 HNPCC中MMR的相关研究 随着分子生物学的发展,近年先后证实有以下一些MMR(hMLH1、hMSH2、hPMS1、hPMS2、hMSH3和hMSH6)与HNPCC的发生有关^[23-25](表1)。

上述每个MMR基因都编码一个参与DNA错配修复的蛋白质,并组成一种杂聚多酶复合体系,通过识别、黏合、剪切、复制功能纠正DNA复制的错误。HNPCC患者可以遗传性获得胚系突变的MMR基因,一旦其靶器官(大肠、子宫内膜、小肠、肾盂输尿管等)黏膜上皮中另一条正常的等位基因发生体细胞突变或缺失,则使该基因失活,相应的编码蛋白的缺失将影响DNA错配修复功能,从而使细胞具有了恶变的可能性。

目前用于检测MMR基因突变携带者的方法很多,常用的有DNA单链多态性PCR检测分析(PCR-SSCP)、蛋白截断试验(PTT)、变性凝胶电泳(DGGE)和异源双链分析(HA)等^[26-27]。PCR-SSCP具有技术简单、快速、敏感的特点,可用于检测单碱基的置换、多碱基的插入或缺失等基因变异,适用于大样本的筛选。DGGE也较常用,他是通过提取基因组DNA进行变性聚丙烯酰胺凝胶电泳的方法进行检测。有学者认为^[26-27],SSCP、DGGE对于MMR突变的检测较HA、PTT更敏感。

上述方法在临床上尚未广泛开展,但相对基因检测的昂贵、费时和结果不稳定,对其编码蛋白的检测可能是HNPCC分子生物学诊断的一条可行途径。目前已有学者提议将hMLH1、hMSH2蛋白免疫组化的检测用于HNPCC可疑家系的临床筛查。

2.2 HNPCC中MSI的相关研究 微卫星是指基因组中包含一些简单重复序列,如单碱基重复序

表 1 HNPCC中的MMR突变率

基因	染色体定位	功能	在HNPCC中突变率%	注释
hMSH2	2p15-16	DNA错配修复	50-60	易患子宫内膜癌, 还影响人类的减数分裂
hMLH1	3p21	DNA错配修复	30	大多发生于直肠癌家系, 而肠外癌发生率低
hMSH6	2p16	DNA错配修复	10-15	与不典型的HNPCC有连锁关系, 增加了子宫内膜癌的发生率
hPMS1	2q32	DNA错配修复	5	只有一种类似突变被证实
hPMS2	7p22	DNA错配修复	5	只有两种类似突变被证实
hMLH3	14q24.3	DNA错配修复	1	具体意义未知, 仅有错义突变被证实
hEXO1	1q42-32	与MSH2相互作用的核酸外切酶	1	具体意义未知, 仅有错义突变被证实
hMSH3	5q11-13	DNA错配修复	尚未见	尚未有突变被证实

■应用要点

目前HNPCC的研究集中在基因和临床两端, 分子蛋白水平这个中间环节的研究不多。而分子蛋白及其人工合成的抑制剂却能为HNPCC的诊断和治疗开辟新途径, 有重要的临床应用前途和意义。

列“polyA”、双碱基的重复序列“polyCA”及三碱基及更多碱基的重复序列等。正常情况下其保持相对稳定。在DNA复制过程中, 这些小的复制单位容易产生插入、缺失等复制错误, 可由MMR蛋白来纠正。但当MMR基因发生突变和功能缺陷时, 这些重复序列将出现明显的重复次数变化的不稳定性, 并在DNA复制过程中将形成多个大小不同的等位基因, 即MSI。根据MSI表达的高低, 大肠癌可分为微卫星高度不稳定(MSI-H)、微卫星低度不稳定(MSI-L)及微卫星稳定(MSS)3类。如选取BAT-25、BAT-26、D5S346、D2S123及D17S250这5个位点作为标志, 若有2个以上位点表现为MSI(+)即为MSI-H, 若1个位点表现为MSI(+)则为MSI-L。如在以上5个位点基础上再选取BAT-40、BAT-34ca、TGFβR II、ACTC等作为检测位点, 则大于30%-40%的标志物阳性为MSI-H, 小于30%的标志物阳性为MSI-L, 没有标志物阳性则为MSS。

MMR突变可导致MSI, 但MSI不全由MMR突变造成。研究显示^[28-30], 约有86%-95%的HNPCC具有MSI特征, 而散发型大肠癌中只有16%。MSI所产生的遗传不稳定性将加速恶性肿瘤的发生。1997年NCI(national cancer institution)将MSI确定为检测和筛选HNPCC的重要方法之一, 并推荐将BAT26、BAT25、D2S123、D5S346和D17S250作为检测HNPCC的位点, 但MSI同样是一种体细胞的变异, 并不全出现在MMR突变的肿瘤中, 其他的分子事件也可能发生MSI。因此, 单纯检测MSI的变异也可能存在误差, 多个位点联合检测以及配合MMR的检测可能提高其特异性。有学者认为, 肿瘤中的浸润性淋巴细胞也可作为MSI的判断标志, 因其方法简便, 易在临床广泛应用。

2.3 HNPCC中MMR的下游靶基因和产物以及其他因素的研究 MMR和MSI主要参与HNPCC肿瘤的发生, 但HNPCC的生物学行为中还存在着肿瘤发展、侵袭、转移等漫长而复杂的过程。众多的MMR下游靶基因、细胞因子以及信息传导通路成分可能参与其中。研究显示^[31-32], 在HNPCC中存在TGFβR II、β-catenin(CTNNB1)的第三外显子等的突变。TGFβR II、β-catenin都被定位于3p21, 应属hMLH1的下游靶基因。TGFβR II的编码产物TβR II控制着TGFβ/Smad信息通路的启动环节。而TGFβ在肿瘤的发生发展、侵袭转移过程中起着双重作用, 对早期肿瘤起抑制作用, 但对进展期肿瘤则起促进作用。β-catenin的编码产物β-catenin在肿瘤的发生发展、侵袭转移过程中也起着双重作用, 其既作为细胞骨架成份参与细胞黏附, 又作为信息媒介参与Wnt/β-catenin信息通路的传导。在胞质中积累的β-catenin进入胞核后与TCF/LEF相互作用, 启动Wnt/β-catenin信息通路的下游靶基因c-myc、Cyclin D1、MMP-7的表达。而相应的编码产物与肿瘤的发展和侵袭转移密切相关。因此, 上述这些复杂成份也都参与到HNPCC肿瘤的发展、侵袭、转移过程中, 并可能最终决定或影响HNPCC的生物学行为。目前在此领域的研究不多, 有待进一步研究。

3 HNPCC的临床研究进展

HNPCC不但遗传病因特殊, 其临床病理特点也非常突出, 这也是其最早被发现、逐渐被认识和深入研究的重要原因。近十余年来, 国内外对于HNPCC的临床病理特点、诊治原则已逐渐被认识并达成共识。

3.1 HNPCC的临床诊断标准 随着人们对HNPCC

■同行评价

本文思路清晰, 结构合理, 文笔流畅, 语句通顺, 有一定的可读性和实用性.

的认识逐渐加深、研究逐渐深入, 国际上对于HNPCC的临床诊断标准也在不断修改. 从最早国际合作小组(ICG-HNPCC)为便于世界范围内HNPCC的协作研究而制定的Amsterdam标准开始至今, 影响较大的先后有以下5个^[33-34], (1)Amsterdam标准 I (1991年): 至少3例经组织学证实的大肠癌患者, 其中1例为另2例的一级亲属, 但FAP除外; 至少连续两代人患病; 至少1例在50岁前被确诊. 该标准最为精确, 但也最为严苛, 主要适合于典型的大家系的诊断. 但对于小型家庭, 其使用就受到很大限制, 并可能遗漏一些HNPCC家系和病例. 因此逐渐被较为宽松的标准所取代. (2)日本修正标准(1993年): 满足下列两个条件之一: 一级亲属中3例或3例以上大肠癌患者; 一级亲属中2例或2例以上大肠癌患者, 并符合以下任何一条: 发病年龄小于50岁, 右半结肠癌, 同时或异时多原发大肠癌和(或)肠外肿瘤. 该标准不强调连续两代发病, 也不强调一个家系必须有3例大肠癌患者, 相对较为宽松, 可以将Amsterdam标准 I 遗漏的病例纳入其中. 但该标准未能充分体现HNPCC发病年龄早的临床特点和多代传递的遗传特性, 容易纳入散发性大肠癌病例. (3)Bethesda指导纲要(1996年): 符合Amsterdam标准者; 患两个HNPCC相关肿瘤者, 包括同时或异时大肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、肝胆癌或小肠癌、肾盂输尿管移行细胞癌; 大肠癌患者其一级亲属患有HNPCC相关恶性肿瘤和(或)结直肠癌, 并且其中1例恶性肿瘤患者的诊断年龄小于45岁, 腺瘤患者的诊断年龄小于40岁; 大肠癌或子宫内膜癌患者的诊断年龄小于45岁; 右半结肠癌患者, 组织病理为未分化癌, 诊断年龄小于45岁; 印戒细胞癌患者, 诊断年龄小于45岁; 腺瘤患者的诊断年龄小于40岁. Bethesda指导纲要的范围更为宽松, 可以容纳被Amsterdam标准 I 和日本修正标准所遗漏的家系病例, 但其对HNPCC诊断的特异性有所降低. (4)Amsterdam标准 II (1998年): 亲属中3例以上患有组织学证实的HNPCC相关肿瘤(包括大肠癌、子宫内膜癌、小肠癌、肾盂输尿管癌), 其中1例为另2例的一级亲属; 肿瘤累及连续的二代人; 其中至少1例发病年龄小于50岁. Amsterdam标准 II 肯定了大肠外肿瘤在HNPCC中的诊断价值, 但因欧美国家HNPCC家族成员发生胃癌和肝癌的危险度不高, 故未将这两种肿瘤列入其中. 然而在亚洲(特别是东亚地区), 胃癌和肝癌在HNPCC患者中发

病率较高, 而子宫内膜癌和小肠癌的发病率比较低. 因此Amsterdam标准 II 可能更适合于欧美国家. (5)中国人HNPCC家系筛检标准(2003年): 家系中至少有2例组织学证实的大肠癌患者, 其中的2例为父母与子女或同胞兄弟姐妹的关系, 并且符合以下任1条: 至少1例为多原发大肠癌患者(包括腺瘤); 至少1例大肠癌发病早于50岁; 家系中至少1例患HNPCC相关肠外恶性肿瘤(胃癌、子宫内膜癌、小肠癌、肾盂输尿管癌、卵巢癌、肝胆系统癌). 实验室筛检策略: HNPCC可疑家系均应进行hMLH1、hMSH2免疫组化和MSI检测. 两项均阴性者无需进行突变检测分析; 两项之一阳性者, 则需进行hMLH1和hMSH2基因种系突变检测分析. MSI的检测位点依国际统一要求采用Bethesda Markers: BAT-26、BAT-25、D2S123、D5S346和D17S250. 免疫组化统一用Oncogene公司(hMSH2)和PharMingen公司(hMLH1, clone G618215)试剂盒. 中国人HNPCC家系筛检标准吸取了以前标准的优点, 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. 同时, 其实验室筛检策略也将近年来对HNPCC的分子生物学的研究应用于临床诊断, 使HNPCC的诊断更具有科学性和实用价值.

3.2 HNPCC的临床病理特点 HNPCC的临床病理特点非常突出. 目前国内外^[35-40]对于HNPCC的临床病理特征有以下共识: (1)发病年龄早(中位年龄约45岁), (2)肿瘤多位于近段结肠(约70%位于脾曲近侧), (3)同时或异时性多原发大肠癌明显增多(结肠不全切除后10年内约40%再发), (4)结肠外恶性肿瘤发生率高(子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、小肠癌、肾盂输尿管癌), (5)大肠肿瘤具有特殊的病理特点(低分化、黏液癌、印戒细胞癌多见, 癌周围有明显宿主淋巴细胞反应), (6)垂直遗传, (7)家族聚集性, (8)预后较好.

3.3 HNPCC的临床治疗

3.3.1 外科治疗 由于HNPCC患者同时性和异时性多原发癌发生率较高, 如结肠切除不完全, 约有40%的患者会在10年内肿瘤再发. 因此, 有学者建议^[41-43], 对于确定携带MMR基因变异的HNPCC患者, 发生第一个癌时应行结肠次全切除或全结肠切除术; 而低位直肠癌应考虑行全结直肠切除、回肠造口或回肠肛管吻合; 对于年龄超过55岁且已绝经的女性患者, 可以同时联合切除子宫和卵巢. 但是上述建议在国内临床应用可能非常困难, 其原因如下: (1)对于初

次接触先证者, 临床医生如不重视家系调查和随访的话, 可能根本无法确诊其为HNPCC病例; (2)MMR和MSI的相关检测尚未在临床普及, 且其检测结果的稳定性、可靠性、权威性, 以及公众乃至学者对其在临床上应用的接受、认可的程度目前都尚未达成一致; (3)医学伦理学和基因歧视问题; (4)即使切除了所有大肠, 患者仍可患肠外肿瘤; (5)手术大、并发症多、手术效果不确切, 术后患者生活质量严重下降, 医疗纠纷多。因此, 还有赖于辅助检查技术的进步和临床医生达成共识才可能付诸实施。

3.3.2 药物治疗 随着研究的深入, 药物预防大肠癌的可行性已经逐步得到证实。临床流行病学的动物实验^[44-45]表明, 选择性环氧化物酶COX-2受体的阻滞剂可以有效预防FAP发生大肠癌, 且胃肠道毒副作用较低。体外实验发现, 用阿斯匹林和舒林酸处理的hMLH1、hMSH2和hMSH6可导致缺陷结肠癌细胞株凋亡显著减少, 其MSI表型导致细胞遗传选择保持微卫星稳定, 表明非甾体类抗炎药(NSAIDs)可以减少大肠息肉的数量、预防大肠息肉向癌的转化, 甚至逆转早期大肠癌。但由于目前尚无适当的动物模型, 在HNPCC患者中进行化学药物预防仍处于早期阶段。尽管有前景, 还需要对HNPCC基因携带者进行阿斯匹林和舒林酸化学预防大肠癌的临床研究, 从而决定HNPCC患者化学预防的措施。如果效果确切, 将为HNPCC的治疗开辟一条无创的治疗途径。

3.3.3 分子靶向治疗 随着希罗达、格列卫、美罗华、Herceptin的应用, 肿瘤的治疗迎来了分子靶向治疗时代。目前虽然尚无针对HNPCC分子靶向治疗的药物, 但针对肿瘤侵袭转移的一些分子靶向治疗的药物同样也可以应用于HNPCC的治疗。目前针对MMP和 β -catenin的人工合成的抑制剂药物已开始应用于临床^[46-47], 这也许能为HNPCC患者提供一种新的治疗选择。

4 国内HNPCC研究的现状和展望

上世纪80年代末才开始有学者将HNPCC的概念介绍到国内, 90年代初临床上逐渐出现一些HNPCC病例的临床报道, HNPCC的概念在临床上逐渐被广泛接受。但是总体病例数偏少, 因缺乏对照就不具有代表性。90年代末国内开始有分子病理检测相关基础研究方面的报道。最初国内研究仍处于各自为政的无序状态, 家系收集缺乏标准和质控因素, MMR检测仍在实验

室徘徊, 2003年中国人HNPCC筛检标准的出台和研究协作组的确立改变了这些情况。近年来逐渐有一些中国特色的研究问世。相对国外从基础到临床的系统研究, 国内HNPCC的研究起步较晚, 目前尚无重大突破性研究成果问世, 但我国人口资源丰富, HNPCC人群数也相当巨大, 只要尽快建立全国及地域性的登记中心、临床与基础性遗传研究机构密切合作、充分发掘和利用病例资源, 就能发现中国人HNPCC临床病理特征以及特有的致病机制, 并制定可行的诊断、治疗及随访规程, 让我们在HNPCC研究方面能迅速进入国际先进研究行列。

目前国内HNPCC的研究同国外一样, 也集中在基因和临床两端, 这可能与研究者的认知领域、工作和试验条件、研究专长和偏好等方面相对局限有关。相对而言研究分子蛋白这个中间环节的内容较少。而实际上, 基因必须通过其编码产物-蛋白质(包括细胞因子、酶、信息传导通路成份等)的作用才能发挥其作用^[48-52]。他不但影响和决定肿瘤从发生发展到侵袭转移的整个生物学行为过程^[53-60], 而且也是肿瘤诊断和治疗药物方面取得突破、收到良好经济和社会效益的潜在重点^[61-63]。因此, 这个领域值得我们去继续研究。同时, HNPCC毕竟是个少见病, 我们不能仅仅满足于针对HNPCC的研究, 在对HNPCC进行研究的同时, 应将研究成果应用于大肠癌(乃至整个实体瘤)生物学行为的认识、临床病理特征的归纳以及诊治措施的突破中去, 这将推动我国临床肿瘤学的发展。

5 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 崔龙. 遗传性非息肉病性大肠癌研究进展. *医学新知杂志* 2007; 17: 9-11
- 3 Papp J, Kovacs ME, Olah E. Germline MLH1 and MSH2 mutational spectrum including frequent large genomic aberrations in Hungarian hereditary non-polyposis colorectal cancer families: implications for genetic testing. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2727-2732
- 4 Wang J, Luo MH, Zhang ZX, Zhang PD, Jiang XL, Ma DW, Suo RZ, Zhao LZ, Qi QH. Clinical and molecular analysis of hereditary non-polyposis colorectal cancer in Chinese colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1612-1617
- 5 金黑鹰, 崔龙, 孟荣贵, 喻德洪, 阎于悌, 徐洪莲, 刘飞. 遗传性非息肉病性结直肠癌家族多原发癌的特点. *中华胃肠外科杂志* 2001; 4: 165-166
- 6 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
- 7 Metzmaker CO, Sheehan MP. Report of a family with cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 523-525
- 8 Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, Lynch JF, de la Chapelle A. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 390-402
- 9 Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, Watson PA, Lanspa SJ, Marcus JN, Smyrk T, Kriegler MD, Lynch JF. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987; 206: 289-295
- 10 Peltomaki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkanen L, Nystrom-Lahti M, Seruca R, David L, Holm R, Ryberg D, Haugen A. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993; 53: 5853-5855
- 11 Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, Peltomaki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-1225
- 12 韩英, 范尚廉. 遗传性结肠癌. 国外医学消化系统疾病分册 1987; 2: 88-91
- 13 袁瑛. 遗传性非息肉病性结直肠癌的临床诊治. 实用肿瘤杂志 1998; 13: 253-255
- 14 王石林, 丁映钦, 魏学明, 欧阳莒玺, 顾国利. 遗传性非息肉病性大肠癌七个家系21例分析. 中华普通外科杂志 2000; 15: 667-668
- 15 金黑鹰, 崔龙, 高军, 孟荣贵, 徐洪莲, 姚航, 喻德洪. hMLH1/hMSH2基因启动子变异在遗传性非息肉病性结直肠癌发生中的作用. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 243-246
- 16 宋永茂, 张苏展. 遗传性非息肉病性大肠癌分子机理研究进展. 实用肿瘤杂志 2000; 15: 81-82
- 17 Kadiyska TK, Kaneva RP, Nedin DG, Alexandrova AB, Gegova AT, Lalchev SG, Christova T, Mitev VI, Horst J, Bogdanova N, Kremensky IM. Novel MLH1 frameshift mutation in an extended hereditary nonpolyposis colorectal cancer family. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7848-7851
- 18 Liu SR, Zhao B, Wang ZJ, Wan YL, Huang YT. Clinical features and mismatch repair gene mutation screening in Chinese patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2647-2651
- 19 陶雅军, 陈英杰, 刘健. 微卫星DNA不稳定性与遗传性非息肉病性大肠癌的相关性研究. 实用医学杂志 2005; 21: 2157-2158
- 20 顾国利, 魏学明, 任力, 王石林, 胡益云, 李德昌. T β R II, MMP-7, TIMP-2表达及在HNPCC侵袭转移中的作用. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1103-1109
- 21 Montgomery E, Goggins M, Zhou S, Argani P, Wilentz R, Kaushal M, Booker S, Romans K, Bhargava P, Hruban R, Kern S. Nuclear localization of Dpc4 (Madh4, Smad4) in colorectal carcinomas and relation to mismatch repair/transforming growth factor-beta receptor defects. *Am J Pathol* 2001; 158: 537-542
- 22 Kuusmanen SA, Moisio AL, Schweizer P, Truninger K, Salovaara R, Arola J, Butzow R, Jiricny J, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P. Endometrial and colorectal tumors from patients with hereditary nonpolyposis colon cancer display different patterns of microsatellite instability. *Am J Pathol* 2002; 160: 1953-1958
- 23 Benachenhon N, Guiral S, Gorska-Flipot I, Michalski R, Labuda D, Sinnott D. Allelic losses and DNA methylation at DNA mismatch repair loci in sporadic colorectal cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1925-1929
- 24 Knudsen NO, Nielsen FC, Vinther L, Bertelsen R, Holten-Andersen S, Liberti SE, Hofstra R, Kooi K, Rasmussen LJ. Nuclear localization of human DNA mismatch repair protein exonuclease 1 (hEXO1). *Nucleic Acids Res* 2007; 35: 2609-2619
- 25 蔡崎, 孙孟红, 陆洪芬, 徐晓丽, 闵大六, 张太明, 施达仁. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌错配修复缺陷表型分析. 中华肿瘤杂志 2003; 25: 420-424
- 26 Kim JC, Lee KH, Ka IH, Koo KH, Roh SA, Kim HC, Yu CS, Kim TW, Chang HM, Gong GY, Kim JS. Characterization of mutator phenotype in familial colorectal cancer patients not fulfilling amsterdam criteria. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6159-6168
- 27 Fidalgo P, Almeida MR, West S, Gaspar C, Maia L, Wijnen J, Albuquerque C, Curtis A, Cravo M, Fodde R, Leita CN, Burn J. Detection of mutations in mismatch repair genes in Portuguese families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) by a multi-method approach. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 49-53
- 28 Dierssen JW, de Miranda NF, Ferrone S, van Puijnenbroek M, Cornelisse CJ, Fleuren GJ, van Wezel T, Morreau H. HNPCC versus sporadic microsatellite-unstable colon cancers follow different routes toward loss of HLA class I expression. *BMC Cancer* 2007; 7: 33
- 29 金黑鹰, 刘飞, 孟荣贵, 丁义江, 徐济明, 阎于悌, 喻德洪, 崔龙. 微卫星标志BAT-26、BAT-25在遗传性非息肉病性结直肠癌中的变异特征及临床意义. 中华实验外科杂志 2003; 20: 879-880
- 30 徐烨, 蔡三军, 孙孟红, 莫善斌, 施达仁. 检测微卫星不稳在中国遗传性非息肉病性结直肠癌患者诊断中的应用. 中国癌症杂志 2006; 16: 128-131
- 31 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
- 32 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
- 33 Lenz HJ. First Amsterdam, then Bethesda, now Melbourne? *J Clin Oncol* 2005; 23: 6445-6449
- 34 崔龙. 遗传性非息肉病性大肠癌的诊治进展. 中国实用外科杂志 2005; 25: 189-192
- 35 刘善润, 王振军, 赵博, 万远廉, 黄庭庭. 遗传性非息肉病性结直肠癌患者的临床特点及hMSH2与hMLH1种系突变的筛查. 中华医学杂志 2004; 84: 714-717
- 36 金黑鹰, 崔龙, 丁义江, 阎于悌, 孟荣贵, 刘飞, 张晓春, 喻德洪. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌临床病理特征分析. 中华胃肠外科杂志 2005; 8: 316-318
- 37 袁瑛, 曹文明, 蔡善荣, 张苏展. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌家系的临床表型分析. 中华肿瘤杂志 2006; 28: 36-38
- 38 王石林, 顾国利, 丁映钦, 欧阳莒玺, 魏学明. 青年人大

- 肠癌的预后与家族遗传背景的影响. 中国普通外科杂志 2004; 13: 249-252
- 39 Chialina SG, Fornes C, Landi C, de la Vega Elena CD, Ncolorich MV, Dourisboure RJ, Solano A, Solis EA. Microsatellite instability analysis in hereditary non-polyposis colon cancer using the Bethesda consensus panel of microsatellite markers in the absence of proband normal tissue. *BMC Med Genet* 2006; 7: 5
- 40 Bian Y, Caldes T, Wijnen J, Franken P, Vasen H, Kaklamani V, Nafa K, Peterlongo P, Ellis N, Baron JA, Burn J, Moeslein G, Morrison PJ, Chen Y, Ahsan H, Watson P, Lynch HT, de la Chapelle A, Fodde R, Pasche B. TGFBR1*6A may contribute to hereditary colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3074-3078
- 41 金黑鹰, 颜宏利, 马修强, 贺艳, 丁义江, 孟荣贵, 阎于悌, 崔龙, 孙树汉. 中国人遗传性非息肉病性结直肠癌相关肿瘤谱及累计发病风险. 第二军医大学学报 2004; 25: 133-135
- 42 王石林, 顾国利, 丁映钦, 欧阳莹玺, 魏学明. 遗传性非息肉病性大肠癌的临床病理特点及手术方式选择——11个家系回顾性分析. 肿瘤防治研究 2004; 32: 129
- 43 张宏, 王简, 盛剑秋, 张渊志, 李世荣. 遗传性非息肉病性结直肠癌家系临床特征及诊断标准分析. 胃肠病学和肝病杂志 2005; 14: 186-189
- 44 Castells A, Paya A, Alenda C, Rodriguez-Moranta F, Agrelo R, Andreu M, Pinol V, Castellvi-Bel S, Jover R, Llor X, Pons E, Elizalde JJ, Bessa X, Alcedo J, Salo J, Medina E, Naranjo A, Esteller M, Pique JM. Cyclooxygenase 2 expression in colorectal cancer with DNA mismatch repair deficiency. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1686-1692
- 45 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
- 46 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
- 47 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
- 48 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
- 49 Calvisi DF, Factor VM, Loi R, Thorgeirsson SS. Activation of beta-catenin during hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models: relationship to phenotype and tumor grade. *Cancer Res* 2001; 61: 2085-2091
- 50 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
- 51 顾国利, 王石林, 李捷雷, 魏学明, 黄蓉蓉. 基质金属蛋白酶-7和组织抑制因子-2表达与遗传性非息肉病性大肠癌患者肿瘤侵袭转移关系的研究. 中华医学杂志 2006; 86: 3367-3370
- 52 Akhurst RJ, Derynck R. TGF-beta signaling in cancer—a double-edged sword. *Trends Cell Biol* 2001; 11: S44-51
- 53 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
- 54 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
- 55 Siegel PM, Shu W, Cardiff RD, Muller WJ, Massague J. Transforming growth factor beta signaling impairs Neu-induced mammary tumorigenesis while promoting pulmonary metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 8430-8435
- 56 Behrens J, Lustig B. The Wnt connection to tumorigenesis. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 477-487
- 57 Wong NA, Pignatelli M. Beta-catenin—a linchpin in colorectal carcinogenesis? *Am J Pathol* 2002; 160: 389-401
- 58 Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 267-285
- 59 Heslin MJ, Yan J, Johnson MR, Weiss H, Diasio RB, Urist MM. Role of matrix metalloproteinases in colorectal carcinogenesis. *Ann Surg* 2001; 233: 786-792
- 60 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
- 61 程芳洲, 余细球. TGF-BR II 与错配修复基因hMSH2在大肠癌组织中的表达及临床意义. 江苏医药 2005; 31: 546
- 62 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
- 63 Wang SE, Wu FY, Shin I, Qu S, Arteaga CL. Transforming growth factor {beta} (TGF-{beta})-Smad target gene protein tyrosine phosphatase receptor type kappa is required for TGF-{beta} function. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 4703-4715

编辑 何燕 电编 何基才