

早期胚胎发育与肿瘤发生的相关性研究进展

马延磊, 秦环龙

马延磊, 秦环龙, 上海交通大学附属第六人民医院外科 上海市 200233

上海市科委基金资助项目, No. 07DZ19505

作者贡献分布: 本文写作由马延磊完成; 秦环龙审校。

通讯作者: 秦环龙, 200233, 上海交通大学附属第六人民医院外科. hlqin@sjtu.edu.cn

电话: 021-64369181-8261

收稿日期: 2008-01-25 修回日期: 2008-02-27

Research progress in correlation between early embryo development and tumorigenesis

Yan-Lei Ma, Huan-Long Qin

Yan-Lei Ma, Huan-Long Qin, Department of Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Supported by: the Science and Technology Committee Program of Shanghai City, No. 07DZ19505

Correspondence to: Huan-Long Qin, Department of Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China. hlqin@sjtu.edu.cn

Received: 2008-01-25 Revised: 2008-02-27

Abstract

With the increased cognition in developmental biology, researchers have discovered the similarity of biological behaviors between early embryo development and tumorigenesis, as well as the important interaction between tumors and embryos. Therefore, it enlightens us to study tumors from the view of developmental biology, which may provide a new clue for tumor therapy. In this article, we review in detail the embryonic origin of tumors, the similarity between early embryo development and tumorigenesis at the level of gene and protein expression, their important biological behaviors, and moreover, the interaction between tumors and embryos from the angle of developmental biology.

Key Words: Developmental biology; Cancer; Embryo

Ma YL, Qin HL. Research progress in correlation between early embryo development and tumorigenesis. *Shijie*

Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(12): 1337-1343

摘要

随着对发育生物学领域认识的不断深入, 研究者发现早期胚胎发育与肿瘤发生的生物学行为存在相似之处, 并且胚胎与肿瘤之间存在着重要的相互作用, 为进一步从发育生物学角度去认识肿瘤, 寻求治疗肿瘤开拓了新的思路. 本文主要从发育生物学角度阐述肿瘤的胚胎源性, 早期胚胎发育与肿瘤发生在基因、蛋白、代谢水平和其它重要生物学行为方面的相似性, 以及两者之间的相互作用。

关键词: 发育生物学; 肿瘤; 胚胎

马延磊, 秦环龙. 早期胚胎发育与肿瘤发生的相关性研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(12): 1337-1343

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1337.asp>

0 引言

1970年代Pierce *et al*提出“癌, 一个发育生物学问题”的理论^[1-2], 指出肿瘤的发生在很大程度上与发育生物学有着密切的关系. 诸多的实验研究表明: 早期胚胎细胞和肿瘤细胞在基因、蛋白、代谢水平以及重要的生物学行为方面存在许多相似之处. 为研究肿瘤开拓了一个新的科学思维方法。

1 肿瘤的胚胎源性

发育生物学是由胚胎生物学发展起来的, 是应用现代生物学技术研究生物发育机制的科学. 他主要研究多细胞生物的发生、受精、胚胎发育、生长直到衰老和死亡, 即研究生物变化过程的科学^[3]. 尤其是对胚胎, 因为胚胎是生物体从受精卵发育到成体的必经之路, 是介于基因型和表型之间的过渡体. 发育生物学的核心问题是细胞分化, 而肿瘤的发生正是正常分化调控基因被破坏导致异常分化的结果, 许多肿瘤相关基因也显示出对胚胎正常发育分化的影响^[4]. 这些调控基因是一类决定分化方向的基因, 此类基因突变在肿瘤

■背景资料

肿瘤是一种特殊的疾病, 病因复杂, 并且有其特殊的生物学行为, 严重危害着人类的生命和健康. 随着分子生物学、分子免疫学、肿瘤免疫学、发育分子生物学及实验胚胎学的发展, 越来越多的实验研究证实了早期胚胎发育和肿瘤发生存在密切的相关性. 为从生命现象中去认识和和研究肿瘤提供了一种全新的思路。

■同行评议者

潘兴华, 副主任医师, 中国人民解放军成都军区昆明总医院病理实验科

■ 研发前沿

肿瘤的研究是当今生命科学中的热点和难点,从发育生物学角度试图在生命现象中揭示早期胚胎发育和肿瘤发生之间的相关性,从而将胚胎和肿瘤这两种病理生理现象融合在一起进行研究,但目前这些研究仍存在一定的局限性,有待于进一步深入开展相关的工作。

的发生发展中起着重要的作用。

1892年法国生物学家Lobstein和Recamier首次提出肿瘤胚胎性起源的概念,他们认为肿瘤细胞和胚胎细胞有许多相似之处,肿瘤的发生是由于持续存在于体内的胚胎细胞的增殖而形成。1884年Durante也提出了类似的见解。Busch在关于癌的分子生物学一般概念中指出肿瘤细胞的形成是由于正常胚胎发育过程中被阻遏基因得以激活的结果。此后,随着分子生物学、分子免疫学、肿瘤免疫学、发育分子生物学及实验胚胎学的发展,越来越多的实验研究证实了早期胚胎发育和肿瘤发生存在密切的相关性。Williams *et al*^[5]将疱疹病毒诱发的豹蛙肾癌(Lucke氏肾癌)细胞核移植到去核的受精卵后,得到发育正常的蝌蚪。在人类的畸胎瘤中,也可以看到某些瘤细胞分化后发育形成的胚胎样小体(embryoid bodies),可见癌细胞也可以发育成类似胚胎的组织。反之,把正常6 d小鼠胚胎细胞植入到成年小鼠睾丸内则可形成畸胎瘤。这些都从发育生物学角度证实了肿瘤细胞和受精卵在一定条件下具有互变性,肿瘤细胞也能像受精卵一样发育成类胚胎组织,二者有明显的相似之处^[6]。Murray *et al*^[7]发现早期胚胎的滋养层细胞和肿瘤细胞有许多相似之处,早期胚胎发育的滋养层细胞具有植入子宫内膜(亦可认为“侵袭”子宫内膜)的能力,生殖细胞在迁徙和植入过程“误入”定居并“滋养层化”而产生肿瘤组织,从发育生物学角度提出了肿瘤来源于生物体发育过程中某些潜伏的胚胎残余组织的观点。因此有学者认为肿瘤的最终克服将有赖于发育生物学相关分子机制的阐明。

2 早期胚胎发育与肿瘤发生

从发育生物学角度研究胚胎到肿瘤再从肿瘤回到胚胎,两者之间的相关性对于探知他们之间的发生机制具有重要的作用。近来实验研究表明,早期胚胎发育和肿瘤发生之间的相似性主要集中在基因和蛋白质水平。在其他一些重要的生物学行为方面也存在惊人的相似性^[8-10]。如在早期胚胎发育过程中胚胎细胞正常分化和增殖的机制与肿瘤细胞非正常分化和增殖的机制、肿瘤的侵袭转移与早期胚胎植入、两者的免疫学逃避机制、血管形成以及调控机制等方面均存在明显的相似性。

2.1 基因水平 在基因水平,肿瘤发生与早期胚胎发育过程具有相似性,早期胚胎在发育中成熟

分裂和体细胞暴露于放射性物质或是类辐射性化学物等致癌物都共同经历DNA双螺旋的破坏和损伤。二者也共同分享了信号的终止途径,当有一个共同的扳机引起去分化时,卵母细胞从成熟的卵母细胞退出了他们的发育过程,体细胞则可能遭受损害和分裂。在整个发育过程和肿瘤形成过程,结果都是广泛基因组的去甲基化。Jurgens *et al*^[11]研究表明高度甲基化的启动子和其他基因的沉默子,包含肿瘤的抑癌基因都能同时被观察到,其中高度甲基化可能是伴随基因活动终止的一种默认状态,换句话说,在肿瘤细胞及早期胚胎细胞特定基因的高度甲基化是随着细胞表型向增殖型干细胞转化二者转录减少的结果。然而十分惊奇的是, Baylin *et al*研究显示^[12],在早期胚胎发育和肿瘤形成过程中均存在广泛基因组的去甲基化,而甲基化酶和DNA甲基化转移酶的水平实际上均呈现出了非常高的状态。研究表明在早期胚胎发育和肿瘤发生另外一个共同的特性是:作为广泛基因组去甲基化的结果,出现了逆转录转座子的表达和转位的生长。DNA损伤和去甲基化之间的联系以及逆转录转座子的激活和癌的联系已经在相关文献中被报道^[13],类似于早期胚胎发育,逆转录转座子也在肿瘤细胞被激活。

人类早期胚胎细胞与肿瘤细胞具有相似的表现型。Monk *et al*^[14-15]研究表明胚胎期表达的基因在肿瘤中可出现再表达。最近Misirlioglu *et al*^[16]在试验中也证实了肿瘤细胞有胚胎性基因的表达。在早期胚胎发育阶段,精子和卵子细胞的结合体经历着基因组广泛的去甲基化,某些与肿瘤相关的基因亦呈现高表达。癌细胞也具有无限增殖、自我更新的潜能、未分化和侵袭性,因此,肿瘤细胞和早期的胚胎细胞所共同表达的基因,一般是与去分化及回到未分化和无限增殖的干细胞状态相关的基因,以及与维持这种状态相关的特异性基因。这些特异性基因在正常成人的体细胞不能表达,因为体细胞要遭受分化和衰老。

Monk *et al*^[15]利用胚胎性cDNAs与体细胞cDNAs进行对比,来分离早期胚胎发育期特异性的差异表达序列。从中得到了5种明显差异基因,其中3种差异基因在胚胎和肿瘤中都有表达,而在正常体细胞不能显示。后从EMBL数据库中查得这3种基因的表达序列标签(expressed sequence tags, ESTs),并进一步列出了这3种基

表 1 胎源性肿瘤标志物

名称	性质	主要相关肿瘤
甲胎蛋白	糖蛋白 M_r 70 000	肝肿瘤、胚细胞肿瘤(非精原细胞瘤)等
癌胚抗原	糖蛋白 M_r 180 000	结直肠、胰腺、肺、乳腺肿瘤等
鳞状细胞抗原	糖蛋白 M_r 44 000–48 000	肺、皮肤、头、颈部肿瘤
Survivin蛋白	糖蛋白 M_r 16 500	乳腺癌、肺癌等
癌抗原199	糖蛋白 M_r 5000 000	结直肠癌、胰腺癌、卵巢
前列腺特异性抗原	蛋白酶 M_r 16 500	前列腺癌等
组织多肽特异性抗原	细胞角蛋白8、细胞角蛋白18 细胞角蛋白19	乳腺、结肠肿瘤等
人绒毛膜促性腺激素	糖蛋白 M_r 38 000	绒毛膜癌、葡萄胎等

■ 相关报道
早期胚胎发育和肿瘤发生之间的相关性已有不少的研究和报道, 国内外的研究主要集中在两者之间是否存在密切联系和相互作用。

因的差异序列和上游基因序列.从中鉴定出了一个已知基因为OTC-4, 其他两个为未知基因, 其中一个未知基因序列在3'末端匹配一个944 bp的序列, 定位于染色体3q13.13; 另一个未知基因的差异显示序列在3'末端匹配一个总片段为1062 bp启动转录子的8基因序列, 定位于染色体3p25.2. 这三个基因的功能可能与体细胞向具有未分化特性的增殖型干细胞去分化有关, 以致于形成肿瘤, 并与早期胚胎的发育密切相关. 另外, Baudino *et al*^[17]研究发现癌基因*c-myc*在多种肿瘤组织可见其高表达. *c-myc*基因也在小鼠卵母细胞、精子细胞及胚胎发育的4细胞至桑椹胚期均呈高表达, 并与这些时期细胞指数分化相关. Wenzel *et al*^[18]最新研究发现抑癌基因*Rb*在胚胎组织中的表达与滋养层细胞的增殖分化相关, *Rb*基因的失活可致胚胎滋养层细胞过度增殖, 分化紊乱, 进而使胚胎发育中断和死亡.

2.2 蛋白质水平 在人类发育过程中, 许多原本只在胎盘期才具有的蛋白类物质, 随胎儿的出生而逐渐停止合成和分泌, 但因某种因素的影响, 特别是在肿瘤状态时, 会使得机体一些“关闭”的基因得以重新激活, 出现了返祖现象, 而重新生成和分泌这些胚胎、胎儿期的蛋白. 这类蛋白虽然与肿瘤组织不一定都具有特定的相关性, 但与肿瘤的发生发展存在着内在的联系, 并且可作为一种较为常见的肿瘤标志物, 在临床早期诊断、治疗和预后的判断中起着重要的意义. 目前胎源性肿瘤标志物主要分为四类: 蛋白质(抗原)类、碳水化合物类、糖脂类和激素类. 其中应用于临床且具有临床诊断价值的胎源性肿瘤标志物主要是癌胚蛋白质(抗原)类. 这些胎源性肿瘤标志物的发育生物学研究主要集中在其生物学行为、机体分布以及临床应用等方面.目前大量实验研究证实

并应用于临床的胎源性肿瘤标志物主要有: 甲胎蛋白^[19-21]、癌胚抗原^[22-25]、鳞状细胞抗原^[26-28]、Survivin蛋白^[29-31]、癌抗原199^[32-33]、前列腺特异性抗原^[34-37]、组织多肽特异性抗原^[38-40]、人绒毛膜促性腺激素^[41-43]等(表1).

肿瘤和早期胚胎发育期所表达的这些蛋白与细胞的分化增殖有着极其重要的联系, 他们在胎儿早期的增殖发育和肿瘤组织中以很高的浓度表达, 在生物体液及相应的组织中研究这些胎源性蛋白类物质有助于理解并阐释胎儿和肿瘤组织相似的免疫学机制, 以及在很大程度上提高他们的早期诊断价值和临床应用. Wilczyński *et al*^[44]研究表明早期胚胎发育和肿瘤形成分享着相似的免疫学逃逸机制. 这些胎源性蛋白在肿瘤组织中主要抑制了宿主的免疫系统, 干扰机体对恶性肿瘤细胞生长的调控并通过刺激抑制因子IL-4、IL-10来调整宿主的防御反应^[45]. 由于缺乏前炎症细胞因子的合成, 在很大程度上会影响细胞因子的平衡, 这将使机体的免疫系统受到抑制并导致宿主对异常细胞的免疫耐受. 在胎儿生长发育期间, 由于多种因素对这些胎源性蛋白的影响使得机体产生大量的特异性标志物, 以影响母体免疫系统, 产生母体对胎儿组织的耐受, 这与宿主对致癌因子的防御作用完全相似^[46].

另外, 在胚胎早期发育过程中开始产生的一些激素如人类绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)也在特定的肿瘤细胞中大量合成. 早期胚胎发育与肿瘤形成所表达蛋白的相似性表明, 肿瘤形成和早期胚胎发育可能存在着必然的联系, 但仍需要大量的实验去证实.

2.3 重要生物学行为 早期胚胎发育与肿瘤形成

■创新盘点

本文从发育生物学角度较为全面的综述了早期胚胎发育和肿瘤发生的相关性,重点阐述早期胚胎发育和肿瘤发生在基因、蛋白、代谢水平和其他重要生物学行为方面的相似性。

除了在基因和蛋白质水平具有相似性外,还有其他生物学行为方面的相似性。如: (1)在代谢水平,癌细胞的代谢与某些早期发育的胚胎细胞相似,并且使得肿瘤细胞中特异性酶的活性和其同工酶的谱型都向早期胚胎发育时期靠拢; (2)在增殖和分化方面,早期胚胎发育过程中胚胎细胞正常分化和增殖的机制与肿瘤细胞非正常分化和增殖的机制之间存在明显的相似性,并且肿瘤细胞和胚胎细胞均为增殖力强并处于分化早期的细胞^[15]; (3)胚胎植入和肿瘤的侵袭、转移具有相似性, Dvorak *et al*^[47]在研究胚胎植入的实验中发现,胚胎植入于子宫内膜的过程也有大量肿瘤形成过程中癌基因的表达,如: *c-met*^[48-49]、*c-fms*^[50-51]、*c-kit*^[52-54]、*fgf-2*^[55-57]、*src*^[58-61]等。 Michael *et al*^[62]在研究胚胎植入和肿瘤转移的关系时,发现二者具有相似的侵袭和血管发生方式,其中主要是肿瘤细胞具有和早期胚胎相似的侵袭性细胞表型,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及众多的细胞黏附分子参与了早期胚胎滋养层细胞植入于子宫内膜和肿瘤侵袭、转移的过程。 (4)免疫逃逸机制的相似性^[19-21],已在上面蛋白质水平的相似性做了阐述。 (5)细胞因子及信号转导通路的相似性, Xie *et al*^[63]研究发现Hedge信号传导通路不仅在胚胎发育过程中起着至关重要的作用,而且与人类许多肿瘤的发生发展也具有密切关系。 Wu *et al*^[64]在研究中指出Notch信号传导通路既是肿瘤恶变的重要机制也是早期胚胎发育的重要调控信号。

3 早期胚胎发育与肿瘤发生相互作用

肿瘤发生和胚胎发育二者之间存在着错综复杂的联系和相关性,肿瘤细胞在胚胎性微环境中可以失去其恶性表型,而胚胎离开其发育的微环境也可以产生肿瘤,在胚胎性环境肿瘤细胞可以参与正常组织分化,并且在胚胎微环境中存在诱导幼稚细胞向成熟细胞的分化,目前关于早期胚胎发育和肿瘤之间的相互作用研究主要集中在小鼠。

早在1980年代, Papaioannou *et al*^[65]将两个二倍体的胚胎性癌细胞系P10和P19注入小鼠囊胚后, P10细胞系在桑椹胚中聚集,并且产生了大部分正常的嵌合体,其中的原因可能是这两种细胞系都能与桑椹胚细胞及囊胚的内细胞群(inner cell mass, ICM)形成功能上的间隙连接有关,同时也提示了移植于囊胚的肿瘤细胞被接纳并影响和参与了胚胎的发育。 Tzukerman

et al^[66]在研究人类胚胎干细胞所衍生的胚胎微环境对实体瘤的影响时,将稳定表达H2A绿荧光蛋白(H2A-green fluorescence protein)融合蛋白的实体癌细胞注射入畸胎瘤中,也形成了相应的肿瘤,说明肿瘤细胞与外周组织微环境和间质的反应在肿瘤发生中担任着重要的角色。

Muller *et al*^[67]利用显微注射方法,将人的KG-1髓系白血病细胞和原发性的急性髓系白血病(acute myeloid leukaemia, AML)细胞注入妊娠期3.5 d(embryonic day 3.5 of gestation, E3.5)的小鼠囊胚,通过发育产生异源性嵌合体 and 成鼠,在妊娠期12.5 d(embryonic day 3.5 of gestation, E12.5)可以追踪并观察到两种髓系白血病细胞的标记,结果在妊娠期12.5 d嵌合的中孕期小鼠和成鼠中均无肿瘤的形成,并且在妊娠期12.5 d嵌合的中孕期小鼠激起了红细胞系统特异性的人球蛋白(erythroid-specific human globin)和血型糖蛋白A(glycophorin A)表达。换句话说,也就是髓系白血病细胞表型出现了向正常红细胞系分化的标志。从而说明了鼠类胚胎微环境可以诱导人类肿瘤细胞的分化,并且胚胎微环境也可以控制肿瘤细胞的生存和转变肿瘤细胞的恶性表型。 Hochedlinger *et al*^[68]也在相似的实验中证实了胚胎微环境可能存在调控肿瘤细胞向特定细胞分化并改变其恶性表型的机制。

Cheng *et al*^[69]利用显微注射方法将白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)反义寡核苷酸序列注入大鼠早期胚胎,发现注入4 fmol LIF的胚胎未能分裂增殖发育到四细胞阶段,分别注入0.5 fmol和1.0 fmol的胚胎发育到桑椹胚和胚泡期阶段所占有的比例呈现了显著的下降,表明了LIF反义寡核苷酸序列抑制了鼠类早期胚胎的发育,这也提示早期胚胎发育需要一个特定的微环境,这种特定微环境中某个因素的改变将在很大程度上影响胚胎的早期发育。

近来有报道基因型正常的胚胎干细胞向同系的小鼠腹腔移植可以产生极度恶性的肿瘤。 Papaioannou *et al*^[65]在研究中发现将小鼠囊胚移植到子宫外导致了恶性畸胎瘤的生长,也表明了胚胎的早期发育离不开自身所需要的微环境,早期胚胎和肿瘤不同的归属,可能是由于所处微环境的不同所造成的,但这需要以后大量的实验进行验证。

4 结论

从发育生物学角度研究早期胚胎发育与肿瘤发生的相关性,探索胚胎和肿瘤之间的相互作用,

将有助于揭示生命早期的发育和调控机制, 进一步从生命现象中认识肿瘤, 同时也给科学工作者从另一个视角去研究肿瘤提供了一种全新的思路。但从发育生物学角度试图揭示肿瘤仍存在一定的局限性, 早期胚胎发育和肿瘤发生的相关性仍需大量的实验验证。

5 参考文献

- Pierce GB. The cancer cell and its control by the embryo. Rous-Whipple Award lecture. *Am J Pathol* 1983; 113: 117-124
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70
- Snider P, Conway SJ. Developmental biology: the power of blood. *Nature* 2007; 450: 180-181
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- Williams JW 3rd, Carlson DL, Gadson RG, Rollins-Smith L, Williams CS, McKinnell RG. Cytogenetic analysis of triploid renal carcinoma in *Rana pipiens*. *Cytogenet Cell Genet* 1993; 64: 18-22
- Bignold LP, Coghlan BL, Jersmann HP. Hanseemann, Boveri, chromosomes and the gametogenesis-related theories of tumours. *Cell Biol Int* 2006; 30: 640-644
- Murray MJ, Lessey BA. Embryo implantation and tumor metastasis: common pathways of invasion and angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 275-290
- Stoika RS, Panchuk RR, Stoika BR. The similarities and the differences of embryogenesis and carcinogenesis. *Ontogenez* 2004; 35: 85-90
- Papaioannou VE. Ontogeny, pathology, oncology. *Int J Dev Biol* 1993; 37: 33-37
- Jurgens B, Schmitz-Drager BJ, Schulz WA. Hypomethylation of L1 LINE sequences prevailing in human urothelial carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 5698-5703
- el-Deiry WS, Nelkin BD, Celano P, Yen RW, Falco JP, Hamilton SR, Baylin SB. High expression of the DNA methyltransferase gene characterizes human neoplastic cells and progression stages of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 3470-3474
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2545-2550
- Monk M. Of microbes, mice and man. *Int J Dev Biol* 2001; 45: 497-507
- Monk M, Holding C. Human embryonic genes re-expressed in cancer cells. *Oncogene* 2001; 20: 8085-8091
- Misirlioglu M, Page GP, Sagirkaya H, Kaya A, Parrish JJ, First NL, Memili E. Dynamics of global transcriptome in bovine matured oocytes and preimplantation embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 18905-18910
- Baudino TA, McKay C, Pendeville-Samain H, Nilsson JA, Maclean KH, White EL, Davis AC, Ihle JN, Cleveland JL. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression. *Genes Dev* 2002; 16: 2530-2543
- Wenzel PL, Wu L, de Bruin A, Chong JL, Chen WY, Dureska G, Sites E, Pan T, Sharma A, Huang K, Ridgway R, Mosaliganti K, Sharp R, Machiraju R, Saltz J, Yamamoto H, Cross JC, Robinson ML, Leone G. Rb is critical in a mammalian tissue stem cell population. *Genes Dev* 2007; 21: 85-97
- Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1175-1181
- Chen H, Egan JO, Chiu JF. Regulation and activities of alpha-fetoprotein. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1997; 7: 11-41
- Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972; 32: 979-982
- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481
- Nap M, Mollgard K, Burtin P, Fleuren GJ. Immunohistochemistry of carcino-embryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *Tumour Biol* 1988; 9: 145-153
- Ryu JS, Lee HJ, Cho JH, Han HS, Lee HL. The implication of elevated carcinoembryonic antigen level in pleural fluid of patients with non-malignant pleural effusion. *Respirology* 2003; 8: 487-491
- Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, SSkovsgaard T, Dombernowsky P. Tumor markers cancer antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up. *Clin Chem* 1996; 42: 564-575
- Cataltepe S, Gornstein ER, Schick C, Kamachi Y, Chatson K, Fries J, Silverman GA, Upton MP. Co-expression of the squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 in normal adult human tissues and squamous cell carcinomas. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 113-122
- Takeshima N, Suminami Y, Takeda O, Abe H, Kato H. Origin of CA125 and SCC antigen in human amniotic fluid. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993; 19: 199-204
- Dibbelt L, Knuppen R, Bobrowski A. Squamous cell carcinoma antigen immunoactivity is normal in maternal serum but high and increasing in amniotic fluid during pregnancy. *Clin Chem* 1992; 38: 2161-2162
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-921
- Jaskoll T, Chen H, Min Zhou Y, Wu D, Melnick M. Developmental expression of survivin during embryonic submandibular salivary gland development. *BMC Dev Biol* 2001; 1: 5
- Megliorino R, Shi FD, Peng XX, Wang X, Chan EK, Tan EM, Zhang JY. Autoimmune response to anti-apoptotic protein survivin and its association with antibodies to p53 and c-myc in cancer detection. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 241-248
- Hohlfeld P, Dang TT, Nahoul K, Daffos F, Forestier F. Tumour-associated antigens in maternal and fetal blood. *Prenat Diagn* 1994; 14: 907-912
- Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, van der Zee AG. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian

■应用要点

本文有助于揭示生命早期的发育和调控机制, 进一步从生命现象中认识肿瘤, 为从一个新的视角去研究肿瘤提供了一种全新的思路, 同时也为寻求治疗肿瘤开拓了新的视野。

■名词解释

发育生物学: 由胚胎生物学发展起来, 是应用现代生物学技术研究生物发育机制的科学。他主要研究多细胞生物的发生、受精、胚胎发育、生长直到衰老和死亡, 即研究生物变化过程的科学。尤其是对胚胎, 因为胚胎是生物体从受精卵发育到成体的必经之路, 是介于基因型和表型之间的过渡体。发育生物学核心问题是细胞分化。

- tumors. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 16-20
- 33 Chu TM. Prostate-specific antigen and early detection of prostate cancer. *Tumour Biol* 1997; 18: 123-134
- 34 Yu H, Berkel H. Prostate-specific antigen (PSA) in women. *J La State Med Soc* 1999; 151: 209-213
- 35 Vukotic V, Cerovic S, Kozomara M, Lazic M. The predictive value of PSA in diagnosis of prostate cancer in non screened population. *Acta Chir Iugosl* 2005; 52: 81-87
- 36 Malatesta M, Mannello F, Luchetti F, Marcheggiani F, Condemi L, Papa S, Gazzanelli G. Prostate-specific antigen synthesis and secretion by human placenta: a physiological kallikrein source during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 317-321
- 37 Kassanos D, Botsis D, Rizos D, Kontoravdis A, Sikiotis K, Phocas I, Sarandakou A, Creatsas G. Tissue polypeptide specific antigen (TPS) throughout normal pregnancy. *Anticancer Res* 2000; 20: 2129-2131
- 38 Sarandakou A, Malamitsi-Puchner A, Protonotariou E, Rigopoulou U, Papagianni B, Creatsas G. Indicative markers of cell proliferation and apoptosis during the perinatal period. *Am J Perinatol* 2003; 20: 283-288
- 39 Rebhandl W, Felberbauer FX, Paya K, Rami B, Bancher-Todesca D, Bieglmayer C, Horcher E. Tissue polypeptide-specific antigen in pediatric patients: assessment of normal values. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 218-221
- 40 Vaitukaitis JL. Human chorionic gonadotropin--a hormone secreted for many reasons. *N Engl J Med* 1979; 301: 324-326
- 41 Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1761-1767
- 42 Farghaly SA. Tumor markers in gynecologic cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 65-72
- 43 Wilczyński JR. Cancer and pregnancy share similar mechanisms of immunological escape. *Chemotherapy* 2006; 52: 107-110
- 44 Inglot AD, Gelder F, Georgiades JA. Tumor-associated antigens are cytokine inducers and hyporeactivity factors to the immune system. *Biotherapy* 1998; 11: 27-37
- 45 Cheli CD, Morris DL, Neaman IE, Dai J, Allard WJ, Yeung KK. Measurement of four tumor marker antigens in the sera of pregnant women. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 35-39
- 46 Dvorak P, Dvorakova D, Hampl A. Fibroblast growth factor signaling in embryonic and cancer stem cells. *FEBS Lett* 2006; 580: 2869-2874
- 47 Lee SW, Kang SB, Kim YS, Nam SW, Lee DS, Lee HK, Han SW. Expression of c-erbB-2 and c-met Proteins in Gastric Adenoma and Adenocarcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49: 152-157
- 48 Nakamura Y, Niki T, Goto A, Morikawa T, Miyazawa K, Nakajima J, Fukayama M. c-Met activation in lung adenocarcinoma tissues: an immunohistochemical analysis. *Cancer Sci* 2007; 98: 1006-1013
- 49 Fulop V, Mok SC, Genest DR, Szigetvari I, Cseh I, Berkowitz RS. c-myc, c-erbB-2, c-fms and bcl-2 oncoproteins. Expression in normal placenta, partial and complete mole, and choriocarcinoma. *J Reprod Med* 1998; 43: 101-110
- 50 Cheung AN, Srivastava G, Pittaluga S, Man TK, Ngan H, Collins RJ. Expression of c-myc and c-fms oncogenes in trophoblastic cells in hydatidiform mole and normal human placenta. *J Clin Pathol* 1993; 46: 204-207
- 51 Kimura W, Ma J, Takeshita A, Yamamoto T, Moriya T, Hirai I, Fuse A. Analysis of c-kit protein expression in pancreatic neoplasms and its implication for prognosis. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 2203-2208
- 52 Tang M, Li DQ. Expression and gene mutation of phospho-platelet derived growth factor receptor alpha and C-kit in gastrointestinal and extra-gastrointestinal stromal tumors. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2008; 11: 80-83
- 53 LaPointe RJ, Bourne PA, Wang HL, Xu H. Coexpression of c-kit and bcl-2 in small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 401-406
- 54 Dahl M. Networking with fibrinogen: a prerequisite for fibroblast growth factor-2 (FGF-2)-stimulated tumor growth? *J Thromb Haemost* 2008; 6: 174-175
- 55 Nakawatari M, Iwakawa M, Ohno T, Kato S, Tamaki T, Imadome K, Sakai M, Tsujii H, Imai T. Chemoradiation-Induced Expression of Fibroblast Growth Factor-2 and Laminin in Patients with Cervical Cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 6
- 56 Ribatti D, Vacca A, Rusnati M, Presta M. The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 327-334
- 57 Hashimoto Y, Naruyama H, Ando R, Okada S, Tozawa K, Kohri K. Molecular targeted therapy for prostate cancer. *Hinyokika Kyo* 2008; 54: 57-61
- 58 Emaduddin M, Bicknell DC, Bodmer WF, Feller SM. Cell growth, global phosphoryrosine elevation, and c-Met phosphorylation through Src family kinases in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2358-2362
- 59 Zhang J, Kalyankrishna S, Wislez M, Thilaganathan N, Saigal B, Wei W, Ma L, Wistuba II, Johnson FM, Kurie JM. SRC-family kinases are activated in non-small cell lung cancer and promote the survival of epidermal growth factor receptor-dependent cell lines. *Am J Pathol* 2007; 170: 366-376
- 60 Kopetz S, Shah AN, Gallick GE. Src continues aging: current and future clinical directions. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7232-7236
- 61 Murray MJ, Lessey BA. Embryo implantation and tumor metastasis: common pathways of invasion and angiogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 275-290
- 62 Xie K, Abbruzzese JL. Developmental biology informs cancer: the emerging role of the hedgehog signaling pathway in upper gastrointestinal cancers. *Cancer Cell* 2003; 4: 245-247
- 63 Wu F, Stutzman A, Mo YY. Notch signaling and its role in breast cancer. *Front Biosci* 2007; 12: 4370-4383
- 64 Papaioannou VE, Waters BK, Rossant J. Interactions between diploid embryonal carcinoma cells and early embryonic cells. *Cell Differ* 1984; 15: 175-179
- 65 Tzukerman M, Rosenberg T, Reiter I, Ben-Eliezer S, Denkberg G, Coleman R, Reiter Y, Skorecki K. The influence of a human embryonic stem cell-derived

- microenvironment on targeting of human solid tumor xenografts. *Cancer Res* 2006; 66: 3792-3801
- 66 Durr M, Harder F, Merkel A, Bug G, Henschler R, Muller AM. Chimaerism and erythroid marker expression after microinjection of human acute myeloid leukaemia cells into murine blastocysts. *Oncogene* 2003; 22: 9185-9191
- 67 Hochedlinger K, Blelloch R, Brennan C, Yamada Y, Kim M, Chin L, Jaenisch R. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation. *Genes Dev* 2004; 18: 1875-1885
- 68 Cheng TC, Huang CC, Chen CI, Liu CH, Hsieh YS, Huang CY, Lee MS, Liu JY. Leukemia inhibitory factor antisense oligonucleotide inhibits the development of murine embryos at preimplantation stages. *Biol Reprod* 2004; 70: 1270-1276

■同行评价

本文虽有一些有一定争议的观点, 但可引发肿瘤研究的新思路, 综述相对全面, 具有较大的科学价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏联

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T_{1/2}¹, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylethanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白. (常务副总编辑: 张海宁 2008-04-28)