

肝癌发生过程中的差异基因表达

白阳秋, 丁光伟, 杨玉秀

白阳秋, 丁光伟, 杨玉秀, 河南省人民医院消化内科 河南省郑州市 450003

河南省医学科技创新基金资助项目, No. 20050080

作者贡献分布: 此课题由杨玉秀, 丁光伟及白阳秋设计; 由杨玉秀审校; 标本收集由丁光伟与白阳秋完成; 研究过程, 数据分析由白阳秋与丁光伟完成; 本论文写作由白阳秋完成。

通讯作者: 杨玉秀, 450003, 河南省郑州市纬五路7号, 河南省人民医院消化内科. yangyuxiu55@126.com

电话: 0371-65580767, 65580713

收稿日期: 2008-05-16 修回日期: 2008-07-02

接受日期: 2008-07-07 在线出版日期: 2008-08-08

Expression of differential genes during hepatocarcinogenesis

Yang-Qiu Bai, Guang-Wei Ding, Yu-Xiu Yang

Yang-Qiu Bai, Guang-Wei Ding, Yu-Xiu Yang, Department of Gastroenterology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Supported by: the Medical Innovation Foundation from Health Department of Henan Province China, No. 20050080

Correspondence to: Professor Yu-Xiu Yang, Department of Gastroenterology, Henan Provincial People's Hospital, 7 Weiwu Road, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. yangyuxiu55@126.com

Received: 2008-05-16 Revised: 2008-07-02

Accepted: 2008-07-07 Published online: 2008-08-08

Abstract

AIM: To investigate the gene expression profiles in tissues of normal human liver, chronic hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) by oligonucleotide chip, and to screen HCC-related genes.

METHODS: The total RNA was extracted and reverse transcribed into double-strand cDNA, and then transcribed into biotin-labeled cRNA target probes. The probes were hybridized with oligonucleotide chip containing 19378 genes respectively. Subsequently, the signal images were scanned by gene Scanner 3000 and analyzed with GenePix Pro 3.0 software.

RESULTS: Eighty-one genes differentially expressed among tissues of chronic hepatitis B, cirrhosis and HCC were screened out in the gene expression profiles. Of the 81 genes, 53 genes were consistently up-regulated, while 28 genes

were consistently down-regulated.

CONCLUSION: The oligonucleotide chip of gene expression profile is powerful for screening HCC-related genes. Our results indicate that multiple genes take part in the carcinogenesis of HCC.

Key Words: Oligonucleotide chip; Gene expression profile; Hepatocellular carcinoma

Bai YQ, Ding GW, Yang YX. Expression of differential genes during hepatocarcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2537-2541

摘要

目的: 应用寡核苷酸芯片研究正常肝脏、慢性乙型肝炎、肝硬化及肝癌的基因表达谱, 筛选肝癌相关基因。

方法: 分别对正常肝组织及肝炎、肝硬化和肝癌组织进行总RNA抽提并纯化, 反转录得到cDNA, 生物素标记cRNA探针, 分别与含有19378个已知基因的寡核苷酸芯片进行杂交, Gene Scanner 3000激光系统扫描, GenePix Pro 3.0分析软件读取处理杂交信号。

结果: 在慢性乙型肝炎、肝硬化及肝癌组织中, 筛选出共同差异表达基因81个, 其中持续上调表达基因53个, 持续下调表达基因数28个。

结论: 寡核苷酸基因表达谱芯片能够快速筛选出肝癌相关基因, 有多种基因共同参与肝癌发生的整个过程。

关键词: 寡核苷酸芯片; 基因表达谱; 肝细胞癌

白阳秋, 丁光伟, 杨玉秀. 肝癌发生过程中的差异基因表达. *世界华人消化杂志* 2008; 16(22): 2537-2541

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2537.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC, 简称肝癌)是最常见的恶性肿瘤之一, 我国乙型肝炎

■背景资料

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一, 我国乙型肝炎病毒感染是导致慢性肝炎、肝硬化和肝癌的主要原因, 单基因研究很难说明肝癌变化的本质, 基因芯片技术可以准确高效地同时研究成千上万个基因的表达状况, 已成为肿瘤研究的重要手段。

■同行评议者

李国忠, 副教授, 南京医科大学第二附属医院消化科; 程斌, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

■研发前沿

基因芯片是目前筛选差异表达基因较成熟的方法,如何从中找出能应用于临床的基因是提高肝癌早期诊断与治疗水平的关键。

病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是导致慢性肝炎、肝硬化和肝癌的主要原因^[1],肝癌的发生一般要经过慢性肝炎→肝硬化→肝癌的病理过程,其中涉及到众多基因异常表达改变。单基因研究很难说明肝癌变化的本质,基因芯片技术可以准确高效地同时研究成千上万个基因的表达状况,已成为肿瘤研究的重要手段^[2]。本研究采用目前含19378个已知基因信息Affymetrix U133plus2.0芯片研究正常肝脏、慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌组织基因表达谱,对共同表达的差异基因进行分析,探讨相关基因变化与肝癌发生过程中的可能的内在联系。

1 材料和方法

1.1 材料 正常肝组织9例,慢性乙型肝炎(以下简称肝炎)组织13例,乙型肝炎肝硬化(以下简称肝硬化)组织6例,HBV所致肝癌组织15例。标本取自河南省人民医院和安阳市五院肝脏手术切除组织及肝活检组织(2005-03/2006-04)。肝炎、肝硬化、肝癌组织标本HBsAg均阳性,正常肝组织HBsAg阴性。所有疾病诊断均经病理证实。标本取出后迅速置于液氮冷冻,冻存待用。

1.2 方法

1.2.1 总RNA提取:按Invitrogen公司的TRIzol试剂盒操作程序TRIzol一步法抽提正常肝组织及肝炎、肝硬化和肝癌组织总RNA。使用Qiagen公司的Qiagen Reasy Kit进一步纯化总RNA。琼脂糖凝胶电泳(180 V, 0.5 h)检测总RNA的28S和18S比例,以评估总RNA的完整性;用分光光度计在260/280 nm测定总RNA吸光度,以计算总RNA的纯度。

1.2.2 cRNA合成、芯片杂交和检测:按Affymetrix公司芯片制作要求,取5-10 μ g总RNA反转录得到cDNA,体外转录合成生物素标记的cRNA,并将其片段化处理(35-200 bp)。将预杂交液加入Affymetrix U133plus2.0芯片中,杂交炉中45℃预杂交10 min,取出预杂交液,加入等体积的杂交液及生物素标记的cRNA,杂交炉中45℃杂交16 h。采用Affymetrix基因芯片洗涤工作站450对芯片进行洗涤、染色。Gene array Scanner3000 7G激光共聚焦扫描系统对杂交后芯片进行扫描获取各组织芯片探针信号。

1.2.3 芯片检测数据分析:采用GenePix Pro 3.0软件读取芯片探针信号并进行扣本底、标准化处理,计算基因的Ratio值(肝炎、肝硬化、肝癌芯片探针信号/正常肝组织芯片对应探针信号)。差异基因筛选标准:Ratio \geq 2为上调基因,Ratio \leq

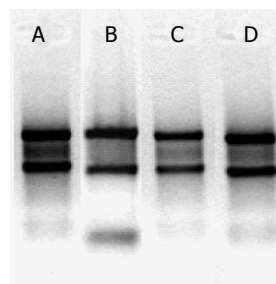


图1 总RNA琼脂糖凝胶电泳图。A: 正常肝组织; B: 肝炎组织; C: 肝硬化组织; D: 肝癌组织。

0.5为下调基因。采用Microsoft Excel及Gominer软件对差异基因进行分析。

2 结果

2.1 总RNA提取结果 各组总RNA提取结果良好,总RNA的吸光度 A_{260}/A_{280} 值均在1.8-2.0,热稳定实验显示70℃ 1 h与20℃ 1 h电泳条带比较,28S条带无明显降解,mRNA主要集中于0.9-4.0 kb的连续条带。电泳结果证实已抽提高纯度的RNA(图1)。

2.2 芯片质量监控 Affymetrix U133 Plus 2.0基因芯片质量控制标准:同一样品杂交同一种类两张芯片时,两张芯片上相同信号点的相关性大于95%;平均杂交背景信号值不大于100;设置的内部控制基因的3'端探针集合的杂交信号不能超过其5'端探针集合的杂交信号的3倍,同时芯片中内对照基因检出信号要在所有芯片中有重复。本实验结果完全符合上述质控标准,信号强度达到要求。检测系统正常,保证杂交结果的可靠性。

2.3 差异表达基因筛选结果 以正常肝组织为对照,筛选出肝炎、肝硬化、肝癌差异基因表达谱。通过对其进行生物信息学对比分析,筛选出在肝炎、肝硬化、肝癌中共同差异表达的基因81个。有53个基因持续上调表达,28个基因持续下调表达。有已知基因66个,未知功能基因15个。这些共同差异表达基因在肝癌中的表达情况见表1-2。

3 讨论

我们应用含有19378个已知基因的寡核苷酸芯片筛选出肝炎、肝硬化、肝癌中共同差异表达基因81个,包括原癌基因、抑癌基因、细胞信号传导及细胞周期相关基因、代谢酶类相关基因、免疫相关基因、肿瘤相关抗原等。说明肝癌的发生涉及到细胞功能的许多方面,是一个多因素、多步骤、多基因参与的复杂过程。

在肝炎、肝硬化、肝癌中共同上调表达的基因中,肿瘤相关钙离子信号传导蛋白1(tumor-

■相关报道

Jia *et al*采用芯片技术对218例伴有低或高AFP浓度的HCC病人进行分析,寻找之间的基因表达谱差别。从中挑选了5个在HCC过表达的基因作为诊断肝癌候选基因。

表 1 在肝炎、肝硬化、肝癌中共同上调表达的基因

编号	Gene代码	基因描述	染色体定位	比值
1	Hs.534362	Protease, serine, 1(trypsin 1), PRSS1	7q34	181.02
2	Hs.9029	Keratin 23(histone deacetylase inducible), KRT23	17q21.2	51.98
3	Hs.20415	Family with sequence similarity 3, member B, FAM3B	21q22.3	42.22
4	Hs.313	Secreted phosphoprotein 1, SPP1	4q21-q25	39.40
5	Hs.80962	Neurotensin, NTS	12q21	24.25
6	Hs.5940	Mucin 13, epithelial transmembrane, MUC13	3q13.3	22.63
7	Hs.108106	Ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1, UHRF1	19p13.3	22.63
8	Hs.165636	DIRAS family, GTP-binding RAS-like 2, DIRAS2	9q22.2	18.38
9	Hs.692	Tumor-associated calcium signal transducer 1,TACSTD1	2p21	16.00
10	Hs.121017	Histone 1, H2ae, HIST1H2AE	6p22.2-p21.1	16.00
11	Hs.237396	Hypothetical protein LOC643911, LOC643911	16q12.2	34.00
12	Hs.296341	CAP, adenylate cyclase-associated protein, 2 (yeast), CAP2	6p22.3	16.00
13	Hs.375108	CD24 antigen(small cell lung carcinoma cluster 4 antigen), CD24	6q21	14.93
14	Hs.421956	Spindle pole body component 25 homolog, Spc25	2q24.3	14.93
15	Hs.414467	Homeo box A13, HOXA13	7p15-p14	14.93
16	Hs.132748	Ribosomal protein L39-like, RPL39L	3q27	14.93
17	Hs.352662	Golgi phosphoprotein 2, GOLPH2	9q21.33	13.93
18	Hs.528669	Chromosome condensation protein G, HCAP-G	4p15.33	10.20
19	Hs.431270	Chromosome 9 open reading frame 125, C9orf125	9q31.1	9.19
20	Hs.458287	N-acetyltransferase 8B, NAT8B	2p13.1	8.57
21	Hs.436170	Nudix(nucleoside diphosphate linked moiety X)type motif 14, NUDT14	14q32.33	8.00
22	Hs.65436	Lysyl oxidase-like 1, LOXL1	15q22	6.96
23	Hs.228320	Chromosome 10 open reading frame 81, C10orf81	10q25.3	6.73
24	Hs.182137	Histone 1, H2bg, HIST1H2BG	6p21.3	6.73
25	Hs.82302	Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 2, HS6ST2	xq26.2	6.65
26	Hs.132526	Melanoma antigen, LOC51152	1q21.1	6.50
27	Hs.2316	SRY (sex determining region Y)-box 9, SOX9	17q24.3-q25.1	6.28
28	Hs.166071	Cyclin-dependent kinase 5, CDK5	7q36	6.06
29	Hs.169300	Transforming growth factor, beta 2, TGFβ2	1q41	5.86
30	Hs.444118	MCM6 minichromosome maintenance deficient 6, MCM6	2q21	5.10
31	Hs.44532	Ubiquitin D, UBD	6p21.3	4.92
32	Hs.105859	Hypothetical protein FLJ10260, FLJ10260	17q12	4.59
33	Hs.14968	Pleiomorphic adenoma gene 1, PLAG1	8q12	4.59
34	Hs.352213	Hypothetical protein LOC131368, LOC131368	3q12.3	4.29
35	Hs.445489	Pleckstrin homology domain containing, family B member 1, PLEKHB1	11q13.5-q14.1	4.29
36	Hs.48554	RAP2A, member of RAS oncogene family, RAP2A	13q34	3.73
37	Hs.446698	Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like 2, BATF2	11q13.1	3.73
38	Hs.44155	Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1-like, MTHFD1L	6q25.1	3.56
39	Hs.469358	KIAA1641	2q11.2	3.48
40	Hs.284266	Family with sequence similarity 127, member B, FAM127B	xq26.3	3.48
41	Hs.294144	Hypothetical protein FLJ21657, FLJ21657	5p12	3.40
42	Hs.55279	Serine(or cysteine) proteinase inhibitor, clade B member 5, SERPINB5	18q21.3	3.36
43	Hs.283085	Protocadherin beta 6, PCDH6	5q31	3.25
44	Hs.91662	KIAA0888 protein, KIAA0888	5q13.3	3.03
45	Hs.171466	Elongation factor RNA polymerase II-like 3, ELL3	15q15.3	3.03
46	Hs.221974	Synaptosomal-associated protein, 25 kDa, SNAP25	20p12-p11.2	2.89
47	Hs.188662	KIAA1702 protein, KIAA1702	6p11	2.83
48	Hs.83450	Laminin, alpha 3, LAMA3	18q11.2	2.60
49	Hs.425352	F-box protein 17, FBXO17	19q13.2	2.30
50	Hs.390427	Immunoglobulin kappa variable 1D-13, IGKV1D-13	2p12	2.30
51	Hs.31442	RecQ protein-like 4, RECQL4	8q24.3	2.14
52	Hs.235368	Collagen, type V, alpha 3, COL5A3	19p13.2	2.05
53	Hs.24970	RAB39B, member RAS oncogene family, RAB39B	xq28	2.00

■创新盘点

本研究采用基因芯片技术研究正常肝脏、慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌组织基因表达谱,通过生物信息学处理,对共同表达的差异基因进行分析,探讨相关基因变化与肝癌发生过程中的可能内在联系。

■名词解释

Hs.75678: 是某一个基因的UniGene ID, 每个基因都有一个明确的ID, 例如通过Hs.75678, 可以在www.pubmed.com基因bank数据库中查询基因名称以及目前已知的功能和基因序列等信息。

■应用要点

对差异表达基因功能分析有助于肝癌发生机制的深入研究,为寻找理想的肝癌肿瘤标志物和探索基因治疗提供线索.

表 2 在肝炎、肝硬化、肝癌中共同下调表达的基因

编号	Gene代码	基因描述	染色体定位	比值
1	Hs.75678	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B, FOSB	19q13.32	0.067
2	Hs.8373	Chromosome 5 open reading frame 27, C5orf27	5q15	0.067
3	Hs.83623	X(inactive)-specific transcript, XIST	xq13.2	0.075
4	Hs.282409	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19, CYP2C19	10q24.1-q24.3	0.082
5	Hs.110	Solute carrier family 3 member 1, SLC3A1	2p16.3	0.102
6	Hs.532933	Purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12, P2RY12	3q24-q25	0.177
7	Hs.1321	Coagulation factor XII, F12	5q33-qter	0.189
8	Hs.82120	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2, NR4A2	2q22-q23	0.198
9	Hs.25647	V-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, FOS	14q24.3	0.203
10	Hs.534337	Major histocompatibility complex, class II, DR beta 4, HLA-DRB4	6p21.3	0.250
11	Hs.332053	Serum amyloid A1, SAA1	11p15.1	0.287
12	Hs.9701	Growth arrest and DNA-damage-inducible, gamma, GADD45G	9q22.1-q22.2	0.308
13	Hs.1395	Early growth response 2, EGR2	10q21.1	0.330
14	Hs.388674	Heart alpha-kinase, HAK	18q21.31	0.354
15	Hs.171695	Dual specificity phosphatase 1, DUSP1	5q34	0.366
16	Hs.414795	Serine (or cysteine) proteinase inhibitor clade E member 1, SERPINE1	7q21.3-q22	0.379
17	Hs.8364	Pyruvate dehydrogenase kinase, isoenzyme 4, PDK4	7q21.3-q22.1	0.420
18	Hs.156637	Cas-Br-M ecotropic retroviral transforming sequence c, CBLC	19q13.2	0.435
19	Hs.76422	Phospholipase A2, group IIA (platelets, synovial fluid), PLA2G2A	1p35	0.435
20	Hs.1581	Glutathione S-transferase theta 2, GSTT2	22q11.23	0.435
21	Hs.30246	Solute carrier family 19 (thiamine transporter), member 2, SLC19A2	1q23.3	0.451
22	Hs.177534	Dual specificity phosphatase 10, DUSP10	1q41	0.451
23	Hs.9914	Follistatin, FST	5q11.2	0.456
24	Hs.74088	Early growth response 3, EGR3	8p23-p21	0.467
25	Hs.144287	Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 2, HEY2	6q22.2-q22.33	0.467
26	Hs.351344	Transmembrane protein 25, TMEM25	11q23.3	0.467
27	Hs.249441	WEE1 homolog (S. pombe), WEE1	11p15.3-p15.1	0.483
28	Hs.376206	Kruppel-like factor 4 (gut), KLF4	9q31	0.483

associated calcium signal transducer 1, TACSTD1) 基因编码一种跨膜糖蛋白钙离子依赖的细胞黏附分子, 他是一种肿瘤相关抗原. 体内低甲基化状态导致TACSTD1基因的扩增, 通过上调原癌基因c-Myc表达和cyclin A/E的表达, 诱导细胞增殖. 在结肠癌、乳腺癌等肿瘤中上调表达, 提示预后不良. Liljefors *et al*应用TACSTD1多克隆抗体显著降低了结肠癌的侵袭性, 已经作为肿瘤免疫治疗的基因靶点^[3-4]. CD24(CD24 molecule) 基因编码一种糖基化磷脂酰肌醇锚蛋白, 在胃癌、肝癌、结肠癌、肺癌等多种肿瘤中均有高表达, 其表达强度可作为分子标志判定组织是否恶性转化以及预测有无淋巴结转移, 他是预后不良的标志^[5], CD24在HBsAg阳性肝癌中高于HBsAg阴性肝癌, CD24的高表达与高AFP、HBsAg阳性的低分化肝癌显著相关. 其异常表达可能是肝癌早期的分子事件, 联合AFP可以作为HCC早期诊断指标. Sagiv *et al*应用CD24单克隆抗体使结肠癌细胞系生长抑制, 认为可作

为肝癌生物免疫靶向治疗位点^[6]. 丝氨酸蛋白酶抑制物B簇5蛋白(serpin peptidase inhibitor, clade B member 5, SERPINB5)基因又名Maspin, 认为是候选2类抑癌基因, 在动物模型和体外细胞培养试验中可以抑制肿瘤细胞的生长及肿瘤浸润, 可能与抑制基质蛋白酶有关. 但在乳头状甲状腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌等多种肿瘤中Maspin呈上调表达, 不是下调表达, 且上调表达程度与肿瘤的低分化程度和浸润显著相关, 这提示Maspin在体内的作用是复杂的, 可能有着不同的转录作用方式. Maspin在肝癌中未见报道, 其在肝癌中的作用有待进一步研究^[7-8].

在肝炎、肝硬化、肝癌中共同下调表达的基因中, 谷胱甘肽S转移酶02(glutathione S-transferase theta 2, GSTT2)基因编码谷胱甘肽S转移酶02, 催化还原型谷胱甘肽与体内各种潜在致癌物结合反应, 清除体内亲电子基团, 使之失去与DNA结合活性. 此类基因突变或缺失, 降低机体对潜在致癌物的抵抗力从而增加

患癌风险. 研究表明, 在结肠癌、胃癌、乳腺癌GSTT2表达下降并与肿瘤的恶性程度呈负相关^[9-10]. 肝脏中富含谷胱甘肽S转移酶, GSTT2表达程度下降, 是肝癌发生的重要危险因素. KLF4 (kruppel-like factor 4, Kruppel因子4)基因在胃肠道系统内表达丰富, 编码含有锌指蛋白结构域的转录因子抑制物. 在细胞G₁/S和G₂/M转换期发挥检控点的作用, 负向调控细胞增殖. 在DNA损伤的过程中, KLF4表达增高抑制细胞G₁/S期或G₂/M转化, 维持DNA受损的细胞周期稳定. 在结肠癌、胆囊癌、胃癌中KLF4是低表达的, KLF4低表达往往提示肿瘤预后较差, 是一个判断预后的独立因素. 在胃癌中通过转染KLF4, 能降低肿瘤集落的形成及肿瘤细胞的迁移^[11]. 研究提示, KLF4启动子超甲基化可能是KLF4表达下降的原因^[12], 在肝脏疾病中未见报道, 他在肝癌发生过程中的作用有待进一步阐明.

我们的研究已经筛选出一些与肝癌发生相关的异常表达基因, 有助于从分子水平了解肝癌发生机制, 为寻找理想的肝癌肿瘤标志物和探索基因治疗提供线索. 这些基因在肝炎、肝硬化阶段已经有异常表达, 说明他们可能参与了肝癌发生的整个过程. 有部分异常表达基因尚未在肝脏病变中报道, 弄清其在肝癌发生中的作用是下一步工作的任务.

4 参考文献

- 1 Kao JH, Chen DS. Changing disease burden of hepatocellular carcinoma in the Far East and Southeast Asia. *Liver Int* 2005; 25: 696-703
- 2 Dudda-Subramanya R, Lucchese G, Kanduc D,

- Sinha AA. Clinical applications of DNA microarray analysis. *J Exp Ther Oncol* 2003; 3: 297-304
- 3 Munz M, Zeidler R, Gires O. The tumour-associated antigen EpCAM upregulates the fatty acid binding protein E-FABP. *Cancer Lett* 2005; 225: 151-157
- 4 Liljefors M, Nilsson B, Fagerberg J, Ragnhammar P, Mellstedt H, Frödin JE. Clinical effects of a chimeric anti-EpCAM monoclonal antibody in combination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26: 1581-1589
- 5 Lim SC, Oh SH. The role of CD24 in various human epithelial neoplasias. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 479-486
- 6 Sagiv E, Memeo L, Karin A, Kazanov D, Jacob-Hirsch J, Mansukhani M, Rechavi G, Hibshoosh H, Arber N. CD24 is a new oncogene, early at the multistep process of colorectal cancer carcinogenesis. *Gastroenterology* 2006; 131: 630-639
- 7 Son HJ, Sohn TS, Song SY, Lee JH, Rhee JC. Masp expression in human gastric adenocarcinoma. *Pathol Int* 2002; 52: 508-513
- 8 Chen EI, Yates JR. Masp and tumor metastasis. *IUBMB Life* 2006; 58: 25-29
- 9 de Bruin WC, Wagenmans MJ, Board PG, Peters WH. Expression of glutathione S-transferase theta class isoenzymes in human colorectal and gastric cancers. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1453-1457
- 10 Geylan-Su YS, Işgör B, Coban T, Kapucuoglu N, Aydintug S, Iscan M, Iscan M, Güray T. Comparison of NAT1, NAT2 and GSTT2-2 activities in normal and neoplastic human breast tissues. *Neoplasia* 2006; 53: 73-78
- 11 Wei D, Gong W, Kanai M, Schlunk C, Wang L, Yao JC, Wu TT, Huang S, Xie K. Drastic down-regulation of Kruppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression. *Cancer Res* 2005; 65: 2746-2754
- 12 Whitney EM, Ghaleb AM, Chen X, Yang VW. Transcriptional profiling of the cell cycle checkpoint gene kruppel-like factor 4 reveals a global inhibitory function in macromolecular biosynthesis. *Gene Expr* 2006; 13: 85-96

■同行评价

本文分析了部分差异表达基因在疾病发生发展中的可能作用, 对于肝硬化、肝癌等疾病的发生机制研究有一定的参考价值, 建议对本研究发现的尚未在肝脏病变中报道的异常表达基因作相应的介绍和分析.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

世界华人消化杂志网络版的发表前链接

本刊讯 本刊即将开始实行网络版的每篇文章上都有该文发表前纪录的链接, 包括首次提交的稿件, 同行评议人报告, 作者给审稿人回信和作者修回稿, 以PDF格式上传. 读者可以针对论文、审稿意见和作者的修改情况发表意见, 指出问题与不足; 作者也可以随时修改完善自己发表的论文, 使文章的发表成为一个编者、同行评议者、读者、作者互动的动态过程. (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-08)