

# 抑癌基因RUNX3与消化系统肿瘤关系的研究进展

陶军, 邓涛

陶军, 邓涛, 武汉大学人民医院消化内科 湖北省武汉市 430060

通讯作者: 邓涛, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院消化内科. tj2008\_smile@sina.com  
电话: 027-88041919

收稿日期: 2008-10-13 修回日期: 2008-11-01

接受日期: 2008-11-03 在线出版日期: 2008-11-28

## Research progress in the relationship between RUNX3 gene and digestive system neoplasm

Jun Tao, Tao Deng

Jun Tao, Tao Deng, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Tao Deng, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. tj2008\_smile@sina.com

Received: 2008-10-13 Revised: 2008-11-01

Accepted: 2008-11-03 Published online: 2008-11-28

## Abstract

Since tumor suppressor gene RUNX3 was found in gastric cancer, researches have focused on the relationship between the gene and malignancies in digestive track, especially gastric carcinoma, colorectal carcinoma, esophageal carcinoma and liver carcinoma. The methylation of RUNX3 gene may correlate with the occurrence of tumors. Silence of RUNX3 gene can suppress tumor growth, and methylated RUNX3 gene product in serum may be a sensitive tumor marker, which is of great significance in early diagnosis of digestive system neoplasm.

**Key Words:** Tumor suppressor gene; RUNX3; Digestive system neoplasm

Tao J, Deng T. Research progress in the relationship between RUNX3 gene and digestive system neoplasm. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(33): 3787-3791

## 摘要

抑癌基因RUNX3在胃癌中被发现以来, 研究

便集中在该基因与消化系统肿瘤发生发展的关系, 尤其是在胃癌、结直肠癌、食管癌、肝癌中. RUNX3基因甲基化可能与肿瘤发生相关, 沉默的RUNX3基因重新表达能抑制肿瘤的生长, 血浆中甲基化的RUNX3可能成为较敏感的标志物, 对于提高消化系统肿瘤的早期诊断率将有一定的临床意义.

**关键词:** 抑癌基因; RUNX3; 消化系统肿瘤

陶军, 邓涛. 抑癌基因RUNX3与消化系统肿瘤关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(33): 3787-3791

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3787.asp>

## 0 引言

消化系统肿瘤是常见的恶性肿瘤, 且发病率逐年上升并逐渐年轻化, 对消化系统肿瘤的研究也日益广泛. 从RUNX3基因作为抑癌基因首次在胃癌中发现以来, 已经在多种肿瘤中发现, 尤其是在消化系统肿瘤中的研究更加深入. 下面将RUNX3基因与消化系统肿瘤关系的研究进展作一综述.

## 1 RUNX3基因概述

**1.1 RUNX3的结构和功能** RUNX3(runt-related transcription factor 3)是RUNT家族成员之一, 人类RUNX家族是由RUNX1、RUNX2、RUNX3三个成员组成, 他们都是重要的转录因子. 人类RUNX3基因位于染色体1p36.1, 基因全长为67 kb, 含有P1、P2两个启动子、6个外显子和1290 bp的开放阅读框. RUNX3 mRNA主要来自P2启动子转录的产物<sup>[1]</sup>, 因P2启动子中鸟嘌呤(guanine, G)和胞嘧啶(cytosine, C)含量较高(64%), 故在理论上其要比P1启动子易发生甲基化<sup>[1-2]</sup>. 鼠RUNX3基因位于4号染色体, 与人类RUNX3高度相似<sup>[3]</sup>. 人类和鼠RUNX3基因都有两个大的保守CpG岛, 其中一个位于外显子2的附近, 另一个位于外显子6的起始部位<sup>[1]</sup>. 人类RUNX3蛋白由415个氨基酸残基构成, 与RUNX1、RUNX2蛋白一样, 均是由α和β亚单位构成的异二聚体<sup>[1,4]</sup>. α亚单位含有一个RD保

## ■背景资料

本文主要概述了RUNX3基因与消化系统肿瘤发生发展的关系, 众所周知RUNX3基因首次被认为是抑癌基因是在胃癌的研究中, 此后无论是肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌还是本专业涉及的肿瘤都得到了广泛研究. 目前系统研究RUNX3基因与消化系统肿瘤间关系的文献相当少, 基于此本文详细阐述了RUNX3基因与胃癌、结直肠癌、食管癌以及肝癌的关系.

## ■同行评议者

熊斌, 教授, 武汉大学中南医院肿瘤科

## ■研究前沿

尽管RUNX3基因是一种新近发现的抑癌基因,但是其具体抑癌机制仍然有待于在以后的研究中解决.

守域, RD域位于RUNX蛋白的氨基末端, 由128个氨基酸残基组成, 包含一个S型免疫球蛋白折叠, 介导RUNX蛋白与DNA的结合以及与核心结合因子(CBF)- $\beta$ 的相互作用;  $\beta$ 亚单位由134个氨基酸残基构成, 能增加 $\alpha$ 亚单位与DNA的结合力, 对于维持其正常功能是必要的, RUNX蛋白的羧基端在转录调控方面起重要作用<sup>[4-6]</sup>.

1.2 RUNX3的抑癌机制 目前多数研究认为RUNX3的抑癌机制与具有生长抑制和凋亡诱导因子功能的TGF- $\beta$ 通路密切相关<sup>[7-8]</sup>. TGF- $\beta$ 是多种细胞的生长抑制因子, 激活后与具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的TGF- $\beta$ 受体 I 和 II 相结合, 产生异四聚体复合物(T $\beta$ RC), 触发细胞内信号通路, 其中Smads蛋白的作用很重要. 与TGF- $\beta$ 信号通路相关的Smads蛋白中Smad2和Smad3属于受体调控型(receptor-regulated Smads, R-Smads), Smad4属于受体辅助型(common-partner Smads, Co-Smads), 他们均具有保守的N端和C端, 即MH1和MH2域, Smad锚定受体激活物(SARA)优先结合Smad2、Smad3的MH2域, 并通过自身的FYVE域将其固定在细胞膜上, Smad2/3复合物被活性T $\beta$ RC磷酸化激活后, 与Co-Smad结合往返于细胞核和细胞质之间<sup>[9]</sup>. 研究表明<sup>[10]</sup>, Smad复合物须在RUNX3等RUNX蛋白的协助下才能从细胞质进入细胞核特定的靶位点, 而RUNX3蛋白也需要在TGF- $\beta$ 的协助下才能由细胞质进入细胞核. RUNX3蛋白在靶基因启动子区可与众多转录因子相互作用, 从而增强或主动抑制靶基因的转录激活; 对于转录沉默而言, RUNX3蛋白可募集转录辅助抑制因子如Sin3A或TLE蛋白家族成员, 后者与羧基末端VWRPY五肽基序相互作用. 目前已知的RUNX3靶基因有防御素NP-3和MDR1等, 但具体的调控机制尚不清楚<sup>[11]</sup>.

## 2 Runx3与消化系统肿瘤

2.1 RUNX3与胃癌 Homma *et al*<sup>[12]</sup>应用甲基化特异性PCR(MSP)研究了10株胃癌细胞株和45例胃癌标本和相应癌旁正常组织RUNX3启动子CpG岛连续10个位点的甲基化状态, 结果显示启动子CpG岛5'端甲基化阳性率, 细胞株为90.0%, 胃癌标本和相应癌旁正常组织均为95.6%, 而在转录起始点部位细胞株为40.0%, 胃癌标本为53.3%, 相应癌旁正常组织为11.1%, 认为甲基化最初可能发生在RUNX3基因启动子CpG岛的5'端, 并逐渐向转录起始点方向演进, 最终引起

RUNX3 mRNA表达下调, 因此转录起始点附近位点的甲基化对于RUNX3沉默的意义更大. 而Feng *et al*<sup>[13]</sup>用不同浓度的5-氮-2-脱氧胞苷处理胃癌细胞株SGC7901后, 认为尽管5-氮-2-脱氧胞苷不能使失活的RUNX3基因重新表达, 但也不能肯定RUNX3基因沉默不依赖DNA甲基化.

Ito *et al*<sup>[14]</sup>应用抗RUNX3单克隆抗体免疫组化方法检测了97例胃癌标本和21株胃癌细胞株RUNX3蛋白的表达, 结果发现胃癌标本中56%表达RUNX3蛋白, 其中38%定位于细胞质, 而只有18%定位于细胞核. 研究表明TGF $\beta$ 可协助RUNX3进入细胞核, 作为抑癌基因的Runx3如果在细胞质中失活, 胃癌中82%的RUNX3基因失活是由于基因沉默或者是定位于细胞质. 最新的研究主要围绕敲除RUNX3基因后, 由正常胃黏膜向胃癌发展过程的机制. Fukamachi *et al*<sup>[15]</sup>在对RUNX3-/-胃癌上皮细胞的体外研究颇受关注, 最近有研究报道了血细胞可能影响胃癌形成, 他们研究的目的是要证实RUNX3-/-p53-/-的胃上皮细胞在体外化生成肠型细胞是否与血细胞有关. 实验分为3组, 分别是胶原胶组、胎鼠胃间质组和基质胶组, 只有基质胶组的胃上皮细胞不但形成了腺样结构而且一些细胞不同程度的化生成肠型细胞. 经RT-PCR证实这些细胞在培养期间, 时间越长胃特有基因的表达越少, 相反肠特有基因的表达却逐渐增加. 研究结果显示RUNX3-/-p53-/-的胃上皮细胞在体外化生成肠型细胞与血细胞无关. 这就向RUNX3基因沉默与胃癌形成机制的研究迈进了一步.

2.2 Runx3与大肠癌 Goel *et al*<sup>[16]</sup>研究RUNX3在微卫星不稳定性散发性大肠癌中的表达时, 研究了17株结肠癌细胞株和91例散发性结肠癌. 结果表明21%(19/91)标本和65%(11/17)细胞系发生了甲基化, 经过去甲基化剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷处理的SW48和HCT15细胞株, RUNX3表达恢复. 同年, 另一篇关于Runx3基因对肠道肿瘤的研究扩大到了32株结直肠癌细胞株. Ku *et al*<sup>[17]</sup>为了证实在大肠癌形成过程中RUNX3基因的基因改变和甲基化状态, 分析了突变、杂合性缺失、RUNX3启动子甲基化等. 用RT-PCR的方法发现有16株细胞株呈现低表达或是无表达, 用聚合酶链反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)方法没有发现RUNX3基因突变. 在这16株细胞株中, 有12株细胞株的RUNX3启动子发生甲基化, 其余4株细胞株既无表达也无甲基化. 实验结果可能有助于认识RUNX3基因失活在结

直肠癌发病机制中的作用. 倪志 *et al*<sup>[18]</sup>用5-Aza-CdR处理胃癌Lovo细胞株发现他能逆转RUNX3启动子区甲基化状态, RUNX3基因的重新表达能抑制Lovo细胞株的生长并能部分地诱导细胞株的凋亡.

RUNX3基因甲基化与临床病理也经常结合起来, Imamura *et al*<sup>[19]</sup>对92例结直肠癌用MSP检测, 其中31/92(34%)肿瘤中检测到了RUNX3甲基化, 在有甲基化的肿瘤中, 低分化的肿瘤与其他分化情况的肿瘤在组织学上有明显的差异性( $P = 0.028$ ). 结果表明RUNX3甲基化在结直肠癌肿瘤发挥了重要作用, 尤其是在低分化的肿瘤中.

**2.3 Runx3与食管癌** 从RUNX3基因在胃癌中首先被证实为抑癌基因起, 各种围绕RUNX3的研究迅速开展起来, 尤其是人们设想RUNX家族基因中, 除了RUNX3以外是否也有其他基因参与了肿瘤的发生发展过程. Tonomoto *et al*<sup>[20]</sup>在对61例食管鳞状细胞癌的研究中, 用实时RT-PCR检测RUNX1、RUNX2、RUNX3的表达, 用免疫组化检测Smad4的表达, 用MSP检测Runx3的甲基化状态. 结果显示: 在早期肿瘤(T<sub>1</sub>和T<sub>2</sub>)中, RUNX3阴性表达时肿瘤中淋巴道侵袭能力和淋巴结转移数目均明显增高; RUNX3阴性表达与肿瘤预后不良相关; 在Smad4阳性表达的肿瘤中, RUNX3可能是影响预后的重要因素; RUNX3甲基化状态与Runx3表达缺失密切相关, 即甲基化是RUNX3基因沉默的主要途径. Smith *et al*<sup>[21]</sup>关于Barrett食管和食管腺癌的研究中, 9个基因中7个基因甲基化表达在各类型黏膜中的表达无差异, 而RUNX3和CDKN2A甲基化程度在食管腺癌中明显高于Barrett食管.

放疗针对某些食管癌是有效的治疗方法, 但是分子机制和放射敏感性依然未知. Sakakura *et al*<sup>[22]</sup>在研究食管鳞状细胞癌时, 选择了62例标本经影像学诊断均为T<sub>3</sub>或T<sub>4</sub>期食管癌, 分为2组, 其中一组为放疗前活检组织, 另一组为放疗后手术切除标本. 结果显示, 处理前活检标本的Runx3表达率为67.7%, 放疗后手术标本的RUNX3表达率为96.7%, 在所有抗放射的肿瘤中均检测到RUNX3下调和甲基化. 他们将食管癌细胞在体外成功转染后, 虽然较弱的抑制细胞的增生, 但是增强了TGF- $\beta$ 的抑制增生和促进凋亡的作用. 另外, 诱导RUNX3的重新表达能增加放射敏感性, 而处理前标本的RUNX3表达情况可以预测放射敏感性. 由此将为今后治疗肿瘤开辟新的思路, 使RUNX3重新表达、放疗和手术充分结合起来.

RUNX3基因甲基化是RUNX3沉默的主要机制, 但是Sugiura *et al*<sup>[23]</sup>最近的研究发现RUNX3基因甲基化在食管癌中的检出率极低. 他们研究了包括15株食管癌细胞株和70例食管鳞状细胞癌标本以及对应的正常食管黏膜. Runx3在食管癌中的表达明显低于在正常黏膜中的表达, T<sub>4</sub>期肿瘤的RUNX3 mRNA表达水平明显低于T<sub>1-3</sub>期肿瘤. 但是RUNX3启动子区在食管癌细胞株的检出率为1/15, 在70例食管癌标本中仅有4例发生甲基化. 因此基于RUNX3表达降低的机制, 有待进一步研究.

**2.4 Runx3与肝癌** 研究已经证实了RUNX家族基因中, RUNX3在胃癌形成中是重要的抑癌基因, 在肝癌中也检测到定位于1p36的RUNX3基因, Miyagawa *et al*<sup>[24]</sup>为了进一步研究RUNX家族基因包括RUNX1、RUNX2、RUNX3以及其辅助因子CBF $\beta$ 在肝癌中的表达情况, 特选择了35例肝癌, 以及相邻的肝硬化标本和正常肝组织标本. 用RT-PCR检测, RUNX mRNA与 $\beta$ -actin mRNA的比值如下: RUNX1( $21.7 \pm 9.1$ ,  $11.8 \pm 5.6$ ,  $5.5 \pm 2.5$ ), RUNX2( $0.7 \pm 0.7$ ,  $0.5 \pm 0.4$ ,  $0.4 \pm 0.1$ ), Runx3( $23.7 \pm 7.6$ ,  $5.8 \pm 2.3$ ,  $1.9 \pm 0.9$ ), CBF $\beta$ ( $17.9 \pm 7.0$ ,  $8.9 \pm 3.1$ ,  $5.5 \pm 2.1$ ), (正常肝组织 vs 肝硬化 vs 肿瘤). 其中, RUNX2表达微弱, 在肝癌组和其他组中表达量无明显差异; 而RUNX1和RUNX3在肝癌中表达明显下调分别是75%和92%, 在肝硬化中的表达分别是55%和71%; CBF $\beta$ 表达也明显下调, 但是不及前两个基因明显. 结果表明RUNX3, 以及RUNX1和CBF $\beta$ 在肝癌形成过程中发挥了重要作用, 同时在肝癌形成过程中对RUNX家族基因的认识也得到了进一步的深入. Park *et al*<sup>[25]</sup>对RUNX3基因甲基化在肝癌中的表达情况, 研究了73例肝癌标本和11株肝癌细胞株, 其中30/73(41.1%)肝癌标本RUNX3发生甲基化, 对应正常肝组织中2/73(2.7%)发生甲基化, 肝癌细胞株中4/10(40%)发生甲基化, 但是启动子甲基化和临床病理参数间没有明显的差异性. RUNX3基因甲基化在肝癌发展中是一个早期事件, 甲基化是肝癌中RUNX3基因失活的主要机制.

**2.5 Runx3与其他肿瘤** Wada *et al*<sup>[26]</sup>对12株胰腺癌细胞株进行研究, 9株(75%)细胞株经过RNA印迹分析和RT-PCR证实了没有RUNX3表达, 但是都存在甲基化. 而甲基化抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷处理后这9株细胞株的RUNX3基因重新表达. 以上说明RUNX3基因在胰腺癌形成中发挥了重要作用. TGF- $\beta$ 信号通路的改变是胰腺

#### ■ 相关报道

Tan *et al*在肿瘤患者血浆中检测包括RUNX3基因在内的肿瘤抑制基因的甲基化状态发现RUNX3基因的检出率是最高的, 乳腺癌9/19(47%)、非小细胞肺癌11/20(55%)、胃癌4/4(100%)、胰腺癌2/2(100%)、结直肠癌11/17(65%)和肝癌7/8(88%).



### ■同行评价

本文系统综述了RUNX3基因与消化系统肿瘤发生发展的关系以及研究进展,文章条理分明,有一定科学性,对消化系统肿瘤研究有一定的指导作用。

癌发生的重要原因之一,而RUNX3是该通路的重要组成部分。Nomoto *et al*<sup>[27]</sup>对定位于1p36的RUNX3基因的研究,选择了32例胰腺癌标本,分别检测RUNX3启动子区甲基化状态和位于1p36的杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)。结合临床病理资料,甲基化的检出率为62.5%(20/32),经重硫酸盐处理的DNA测序证实,LOH检出率为34.3%(11/32),甲基化与胰腺癌预后不良相关( $P = 0.0143$ )。胰腺癌中RUNX3的失活机制可能是甲基化和LOH, RUNX3基因也成为与胰腺癌相关的重要的肿瘤抑制基因。Wada *et al*<sup>[26]</sup>对10株胆管癌细胞株研究中,发现7株(70%)细胞株经过RNA印迹分析和RT-PCR证实了没有RUNX3表达,但是都存在甲基化。而甲基化抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷核酸处理后这7株细胞株的Runx3基因重新表达。以上说明RUNX3基因在胆管癌形成过程中发挥了重要作用。Takahashi *et al*<sup>[28]</sup>对50例胆囊癌的多基因进行甲基化研究时,选择了确定以及还存在争议的肿瘤抑制基因24个。结果表明胆囊癌中这些基因的甲基化程度从0到80%不等,甲基化程度在20%以上的基因有10个,其中包括RUNX3为32%,研究认为甲基化是胆囊癌的早期事件。

### 3 讨论

Tan *et al*<sup>[29]</sup>在肿瘤患者血浆中检测包括RUNX3基因在内的肿瘤抑制基因的甲基化状态发现RUNX3基因的检出率是最高的,乳腺癌9/19(47%)、非小细胞肺癌11/20(55%)、胃癌4/4(100%)、胰腺癌2/2(100%)、结直肠癌11/17(65%)和肝癌7/8(88%)。研究结果表明血浆中RUNX3甲基化可能成为较敏感的标志物,在恶性肿瘤的诊断中将比p16、RASSF1A和CDH1更加敏感。检测RUNX3基因甲基化程度对于提高早期诊断率,将有一定的临床意义。总之,RUNX3作为抑癌基因与具有生长抑制和凋亡诱导功能的TGF- $\beta$ 密切相关, RUNX3失活与肿瘤的发展以及预后密切相关, RUNX3基因失活与肿瘤的机制有待进一步研究。

### 4 参考文献

- Bangsow C, Rubins N, Glusman G, Bernstein Y, Negreanu V, Goldenberg D, Lotem J, Ben-Asher E, Lancet D, Levanon D, Groner Y. The RUNX3 gene--sequence, structure and regulated expression. *Gene* 2001; 279: 221-232
- Kato N, Tamura G, Fukase M, Shibuya H, Motoyama T. Hypermethylation of the RUNX3 gene promoter in testicular yolk sac tumor of

- infants. *Am J Pathol* 2003; 163: 387-391
- Avraham KB, Levanon D, Negreanu V, Bernstein Y, Groner Y, Copeland NG, Jenkins NA. Mapping of the mouse homolog of the human runt domain gene, AML2, to the distal region of mouse chromosome 4. *Genomics* 1995; 25: 603-605
- Coffman JA. Runx transcription factors and the developmental balance between cell proliferation and differentiation. *Cell Biol Int* 2003; 27: 315-324
- Tang YY, Shi J, Zhang L, Davis A, Bravo J, Warren AJ, Speck NA, Bushweller JH. Energetic and functional contribution of residues in the core binding factor beta (CBFbeta) subunit to heterodimerization with CBFalpha. *J Biol Chem* 2000; 275: 39579-39588
- Tahirov TH, Inoue-Bungo T, Morii H, Fujikawa A, Sasaki M, Kimura K, Shiina M, Sato K, Kumasaka T, Yamamoto M, Ishii S, Ogata K. Structural analyses of DNA recognition by the AML1/Runx-1 Runt domain and its allosteric control by CBFbeta. *Cell* 2001; 104: 755-767
- Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itoharu S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 2002; 109: 113-124
- Bae SC, Choi JK. Tumor suppressor activity of RUNX3. *Oncogene* 2004; 23: 4336-4340
- Miyazono K, Suzuki H, Imamura T. Regulation of TGF-beta signaling and its roles in progression of tumors. *Cancer Sci* 2003; 94: 230-234
- Zaidi SK, Sullivan AJ, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Integration of Runx and Smad regulatory signals at transcriptionally active subnuclear sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8048-8053
- Otto F, Lubbert M, Stock M. Upstream and downstream targets of RUNX proteins. *J Cell Biochem* 2003; 89: 9-18
- Homma N, Tamura G, Honda T, Matsumoto Y, Nishizuka S, Kawata S, Motoyama T. Spreading of methylation within RUNX3 CpG island in gastric cancer. *Cancer Sci* 2006; 97: 51-56
- Feng XZ, He XS, Zhuang YZ, Luo Q, Jiang JH, Yang S, Tang XF, Liu JL, Chen T. Investigation of transcriptional gene silencing and mechanism induced by shRNAs targeted to RUNX3 in vitro. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3006-3014
- Ito K, Liu Q, Salto-Tellez M, Yano T, Tada K, Ida H, Huang C, Shah N, Inoue M, Rajnakova A, Hiong KC, Peh BK, Han HC, Ito T, Teh M, Yeoh KG, Ito Y. RUNX3, a novel tumor suppressor, is frequently inactivated in gastric cancer by protein mislocalization. *Cancer Res* 2005; 65: 7743-7750
- Fukamachi H, Mimata A, Tanaka I, Ito K, Ito Y, Yuasa Y. In vitro differentiation of Runx3-/- p53-/- gastric epithelial cells into intestinal type cells. *Cancer Sci* 2008; 99: 671-676
- Goel A, Arnold CN, Tassone P, Chang DK, Niedzwiecki D, Dowell JM, Wasserman L, Compton C, Mayer RJ, Bertagnolli MM, Boland CR. Epigenetic inactivation of RUNX3 in microsatellite unstable sporadic colon cancers. *Int J Cancer* 2004; 112: 754-759
- Ku JL, Kang SB, Shin YK, Kang HC, Hong SH,

- Kim IJ, Shin JH, Han IO, Park JG. Promoter hypermethylation downregulates RUNX3 gene expression in colorectal cancer cell lines. *Oncogene* 2004; 23: 6736-6742
- 18 倪志, 鲍曼夕, 刘南植, 赵秋, 覃华, 杨彦, 邱艺坚, 王婷婷. 结肠癌Lovo细胞RUNX3基因的表达与其增殖及凋亡的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 711-715
- 19 Imamura Y, Hibi K, Koike M, Fujiwara M, Kodera Y, Ito K, Nakao A. RUNX3 promoter region is specifically methylated in poorly-differentiated colorectal cancer. *Anticancer Res* 2005; 25: 2627-2630
- 20 Tonomoto Y, Tachibana M, Dhar DK, Onoda T, Hata K, Ohnuma H, Tanaka T, Nagasue N. Differential expression of RUNX genes in human esophageal squamous cell carcinoma: downregulation of RUNX3 worsens patient prognosis. *Oncology* 2007; 73: 346-356
- 21 Smith E, De Young NJ, Pavey SJ, Hayward NK, Nancarrow DJ, Whiteman DC, Smithers BM, Ruskiewicz AR, Clouston AD, Gotley DC, Devitt PG, Jamieson GG, Drew PA. Similarity of aberrant DNA methylation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mol Cancer* 2008; 7: 75
- 22 Sakakura C, Miyagawa K, Fukuda KI, Nakashima S, Yoshikawa T, Kin S, Nakase Y, Ida H, Yazumi S, Yamagishi H, Okanoue T, Chiba T, Ito K, Hagiwara A, Ito Y. Frequent silencing of RUNX3 in esophageal squamous cell carcinomas is associated with radioresistance and poor prognosis. *Oncogene* 2007; 26: 5927-5938
- 23 Sugiura H, Ishiguro H, Kuwabara Y, Kimura M, Mitsui A, Mori Y, Ogawa R, Katada T, Harata K, Fujii Y. Decreased expression of RUNX3 is correlated with tumor progression and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2008; 19: 713-719
- 24 Miyagawa K, Sakakura C, Nakashima S, Yoshikawa T, Kin S, Nakase Y, Ito K, Yamagishi H, Ida H, Yazumi S, Chiba T, Ito Y, Hagiwara A. Down-regulation of RUNX1, RUNX3 and CBFbeta in hepatocellular carcinomas in an early stage of hepatocarcinogenesis. *Anticancer Res* 2006; 26: 3633-3643
- 25 Park WS, Cho YG, Kim CJ, Song JH, Lee YS, Kim SY, Nam SW, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY. Hypermethylation of the RUNX3 gene in hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2005; 37: 276-281
- 26 Wada M, Yazumi S, Takaishi S, Hasegawa K, Sawada M, Tanaka H, Ida H, Sakakura C, Ito K, Ito Y, Chiba T. Frequent loss of RUNX3 gene expression in human bile duct and pancreatic cancer cell lines. *Oncogene* 2004; 23: 2401-2407
- 27 Nomoto S, Kinoshita T, Mori T, Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Takeda S, Nakao A. Adverse prognosis of epigenetic inactivation in RUNX3 gene at 1p36 in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 1690-1695
- 28 Takahashi T, Shivapurkar N, Riquelme E, Shigematsu H, Reddy J, Suzuki M, Miyajima K, Zhou X, Bekele BN, Gazdar AF, Wistuba II. Aberrant promoter hypermethylation of multiple genes in gallbladder carcinoma and chronic cholecystitis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6126-6133
- 29 Tan SH, Ida H, Lau QC, Goh BC, Chieng WS, Loh M, Ito Y. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3. *Oncol Rep* 2007; 18: 1225-1230

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 •

### 世界华人消化杂志标点符号用法

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末。标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU。外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体。(常务副总编辑: 张海宁 2008-11-28)