

SFRP2和 β -catenin在大肠癌中的表达及其临床意义

刘宁, 姜海行, 黄振宁, 覃山羽, 李信

刘宁, 姜海行, 黄振宁, 覃山羽, 李信, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

刘宁, 硕士, 主要从事大肠癌早期诊断及发病机制的研究。

作者贡献分布: 刘宁与姜海行对此文所作贡献均等; 此课题由刘宁与姜海行设计; 研究过程由刘宁, 覃山羽及李信操作完成; 研究所用试剂及分析工具由姜海行与黄振宁提供; 数据分析由刘宁, 覃山羽及李信完成; 本论文写作由刘宁与姜海行完成。

通讯作者: 姜海行, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院消化内科. jihaxi@263.net

电话: 0771-5356501 传真: 0771-5354506

收稿日期: 2008-10-22 修回日期: 2008-11-11

接受日期: 2008-11-17 在线出版日期: 2008-12-18

Expression of SFRP2 and β -catenin in the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma

Ning Liu, Hai-Xing Jiang, Zhen-Ning Huang, Shan-Yu Qin, Xin Li

Ning Liu, Hai-Xing Jiang, Zhen-Ning Huang, Shan-Yu Qin, Xin Li, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Dr. Hai-Xing Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. jihaxi@263.net

Received: 2008-10-22 Revised: 2008-11-11

Accepted: 2008-11-17 Published online: 2008-12-18

Abstract

AIM: To investigate the role of Secreted Frizzled-related proteins 2 (SFRP2) and β -catenin in carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma.

METHODS: Expression of SFRP2 and β -catenin proteins were examined immunohistochemically in 20 cases of normal colorectal mucosa, 20 cases of colorectal polyp, 36 cases of colorectal adenomas and 42 cases of colorectal carcinoma. The corresponding clinical data between the expression of SFRP2 and β -catenin proteins were analyzed retrospectively.

RESULTS: The positive expression rates of SFRP2 were significantly lower in colorectal carcinoma and colorectal adenoma than in normal colorectal mucosa and colorectal polyp

(28.57% vs 100.0%, 95.0%; 36.11% vs 100.0%, 95.0%, all $P < 0.05$). The reduced membranous β -catenin expression rate was significantly higher in colorectal carcinoma than in normal colorectal mucosa, colorectal polyp and colorectal adenoma (52.4% vs 0%, 0%, 11.1%, all $P < 0.05$). The cytoplasmic and nuclear β -catenin expression rates were significantly higher in colorectal carcinoma and colorectal adenomas than in normal colorectal mucosa and colorectal polyp (64.3% vs 0%, 0%; 30.6% vs 0%, 0%, all $P < 0.05$), higher in colorectal carcinoma than in colorectal adenomas ($P < 0.05$). The positive expression of SFRP2, reduced membranous β -catenin expression and cytoplasmic and nuclear β -catenin expression in colorectal carcinoma were significantly correlated with the tumor differentiation, but not with the tumor position, morphology or size, lymph node metastasis or Duke's stage. Besides, the positive expression of SFRP2 was significantly correlated with the depth of invasion in colorectal carcinoma. The positive expression of SFRP2 was negatively correlated with the reduced membranous β -catenin expression ($r = -0.452$, $P = 0.003$) and cytoplasmic and nuclear β -catenin expression ($r = -0.519$, $P = 0.000$). There existed positive correlation between the reduced membranous β -catenin expression and cytoplasmic and nuclear β -catenin expression ($r = 0.782$, $P = 0.000$).

CONCLUSION: The expression of SFRP2 and β -catenin are closely correlated with the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma, and may be an early event. The positive expression of SFRP2 is negatively correlated with the reduced membranous β -catenin expression and cytoplasmic and nuclear β -catenin expression. The former may inhibit carcinogenesis and latter may promote carcinogenesis.

Key Words: Colorectal carcinoma; SFRP2; β -catenin; Expression

Liu N, Jiang HX, Hang ZN, Qin SY, Li X. Expression of SFRP2 and β -catenin in the carcinogenesis and progression of colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(35): 3963-3969

■背景资料

大肠癌(CRC)是世界第三大常见的恶性肿瘤,在美国国家恶性肿瘤死因的第二位,但其发病机制尚不清楚。研究证实Wnt/ β -catenin信号通路在大肠癌的发生发展中起着重要的作用。

■同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗科

■研发前沿

针对Wnt/ β -catenin信号通路的分子靶向治疗是目前研究热点、重点。

摘要

目的: 探讨分泌型Frizzled相关蛋白2(Secreted Frizzled-related proteins 2, SFRP2)和 β -连接素(β -catenin)在大肠癌发生、发展中的作用。

方法: 采用免疫组化SP法检测20例正常大肠黏膜、20例非腺瘤性息肉、36例大肠腺瘤和42例大肠癌组织中的SFRP2和 β -catenin蛋白的表达情况,分析二者表达的差异及其与临床病理参数的关系。

结果: 大肠癌和大肠腺瘤组SFRP2的阳性表达率显著低于正常大肠黏膜和非腺瘤性息肉组(28.57% vs 100.0%, 95.0%; 36.11% vs 100.0%, 95.0%, 均 $P < 0.05$); 大肠癌中 β -catenin膜表达缺失率显著高于正常大肠黏膜、非腺瘤性息肉及大肠腺瘤组(52.4% vs 0%, 0%, 11.1%, 均 $P < 0.05$); 大肠癌和大肠腺瘤组 β -catenin异位表达率显著高于正常大肠黏膜和非腺瘤性息肉组(64.3% vs 0%, 0%; 30.6% vs 0%, 0%, 均 $P < 0.05$), 大肠癌 β -catenin异位表达率高于大肠腺瘤($P < 0.05$); SFRP2表达、 β -catenin膜表达缺失及异位表达与大肠癌患者的肿瘤部位、大体形态、肿瘤直径、淋巴转移和Dukes分期无明显关系,而与大肠癌的分化程度密切相关,其中SFRP2表达还与大肠癌的浸润深度密切相关; SFRP2表达与 β -catenin膜表达缺失、异位表达均呈明显负相关($r = -0.452$, $P = 0.003$; $r = -0.519$, $P = 0.000$),而 β -catenin膜表达缺失与异位表达呈明显正相关($r = 0.782$, $P = 0.000$)。

结论: SFRP2和 β -catenin的表达与大肠癌的发生、发展密切相关,可能是大肠癌发生的早期事件,且SFRP2表达与 β -catenin膜表达缺失、异位表达均呈负相关,前者起抑癌作用,后者起促癌作用。

关键词: 大肠癌; SFRP2; β -catenin; 表达

刘宁, 姜海行, 黄振宁, 覃山羽, 李信. SFRP2和 β -catenin在大肠癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(35): 3963-3969

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3963.asp>

■相关报道

Suzuki报道在大肠癌中频繁出现SFRP2启动子甲基化, β -catenin胞核内异位可作为大肠癌预后评估及治疗模式选择的重要参考指标; Muller发现SFRP2甲基化检测诊断大肠癌的敏感性和特异性分别为77%-99%和77%。

近研究发现, 90%以上的结肠癌和直肠癌存在Wnt/ β -catenin信号转导通路的激活, 以及继发于此的 β -catenin蛋白在细胞内的集聚^[4]. Wnt信号通路控制着细胞的生长、运动和分化, 已被确认是与肿瘤相关的一个关键性信号通路^[5]. 本研究应用免疫组化技术检测Wnt信号通路拮抗剂SFRP2和Wnt信号通路关键蛋白 β -catenin在大肠癌发生、发展过程中的表达及相互关系, 以探讨二者在大肠癌发生、发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 病例标本来源于广西医科大学第一附属医院2004-2007手术切除或内镜活检的病理确诊组织118例, 分为4组: (1)大肠癌组42例, 男24例, 女18例, 年龄30-87(中位年龄61)岁. 所有病例术前均未经放疗和化疗. 其中结肠癌23例, 直肠癌19例; 肿瘤局限于黏膜下层/肌层12例, 浸润至浆膜/浆膜外30例; 有淋巴结转移18例, 无淋巴结转移24例; Duke's分期A期9例, B期13例, C+D期20例. (2)大肠腺瘤组36例. (3)非腺瘤性息肉组20例, 其中炎症性息肉8例, 增生性息肉10例, 幼年性息肉1例, P-J息肉1例. (4)正常大肠黏膜组20例, 均为内镜下活检的正常大肠黏膜。

兔抗人SFRP2多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司, 兔抗人 β -catenin抗体购自美国Thermo公司, 免疫组化SP试剂盒、DAB显色试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 方法 采用免疫组化SP法. 所有操作严格按产品说明书进行. PBS代一抗作阴性对照, 分别以已知的SFRP2, β -catenin表达阳性的正常大肠黏膜作阳性对照. 免疫组化染色阳性信号为棕黄色细小颗粒. SFRP2染色结果依据染色强度和阳性细胞率综合计算评分. 染色强度分级: 无染色为0, 淡黄色为1, 棕黄色及更深颜色为3; 阳性细胞率: $\leq 50\%$ 为0, 51%-75%为1, $\geq 76\%$ 为2. 两项得分相加结果 >2 为阳性表达^[6]. β -catenin染色结果的判断标准按照Maruyama *et al*^[7]方法, 分别从细胞膜、细胞质、细胞核三方面判断其在细胞内的分布情况. 细胞膜 $>70\%$ 细胞阳性为正常表达, 反之为膜表达缺失; 细胞质或细胞核 $>10\%$ 细胞阳性为胞质或胞核阳性表达, 即异位表达。

统计学处理 应用SPSS13.0统计软件对所得数据进行 χ^2 检验和Spearman相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SFRP2、 β -catenin在不同类型大肠病变组

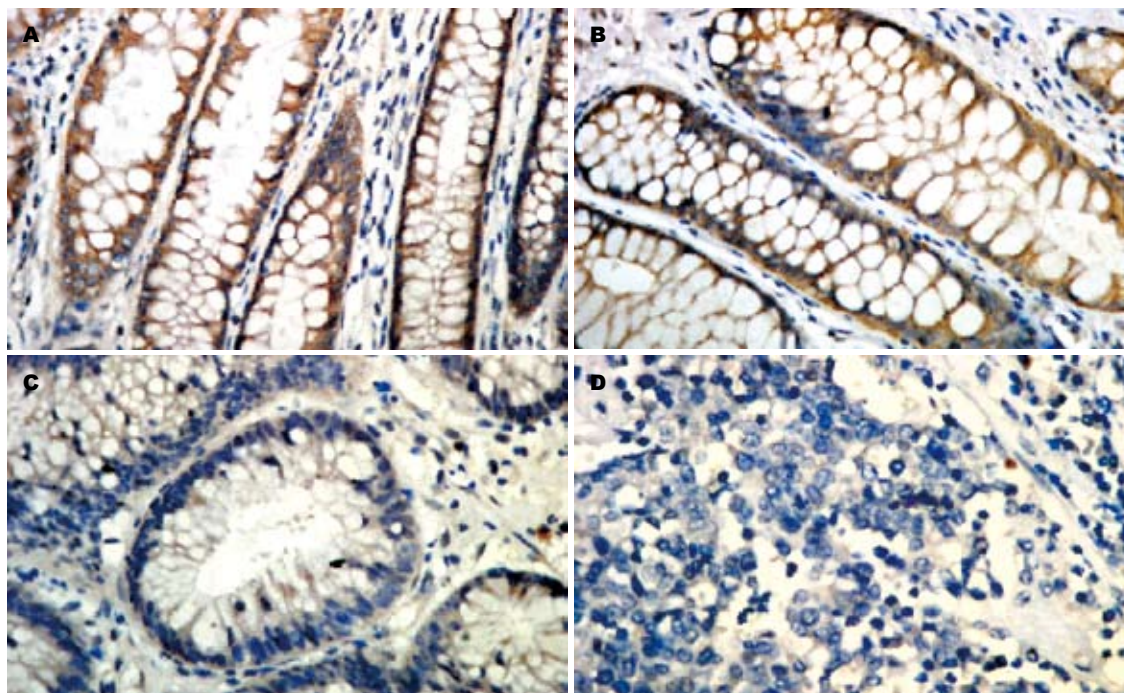


图1 SFRP2在不同类型大肠病变组织中的表达(SP法 $\times 200$)。A: 正常大肠黏膜组; B: 非腺瘤性息肉组; C: 大肠腺瘤组; D: 大肠癌组。

■创新盘点

本研究将SFRP2和 β -catenin放在一起研究, 阐明了二者在大肠癌发生、发展中的相互作用及对大肠癌的影响。

表1 SFRP2、 β -catenin在不同类型大肠病变组织中的表达 $n(\%)$

组织类型	n	β -catenin		SFRP2表达
		膜表达缺失	异位表达	
正常大肠黏膜	20	0(0.00) ^a	0(0.00) ^{ac}	20(100.0) ^{ac}
非腺瘤性息肉	20	0(0.00) ^a	0(0.00) ^{ac}	19(95.00) ^{ac}
腺瘤	36	4(11.11) ^a	11(30.56) ^a	13(36.11)
大肠癌	42	22(52.38)	27(64.29)	12(28.57)

^a $P < 0.05$ vs 大肠癌; ^c $P < 0.05$ vs 腺瘤。

组织中的表达 正常大肠黏膜和非腺瘤性息肉组中SFRP2阳性信号主要定位于胞质(图1A-B), β -catenin主要定位于细胞膜(图2A-B), 而大肠癌和大肠腺瘤组SFRP2表达降低(图1C-D), β -catenin呈不同程度的膜表达缺失和胞质/胞核异位表达(图2C-D)。大肠癌和大肠腺瘤组SFRP2阳性率均显著低于正常大肠黏膜和非腺瘤性息肉组($P < 0.05$, 表1), 其二者之间无显著性差异。大肠癌中 β -catenin膜表达缺失率显著高于正常大肠黏膜、非腺瘤性息肉和腺瘤组($P < 0.05$, 表1), 腺瘤组与正常大肠黏膜、非腺瘤性息肉组之间无显著性差异。大肠癌和腺瘤组 β -catenin异位表达率均显著高于正常大肠黏膜和非腺瘤性息肉组, 大肠癌中 β -catenin异位表达率也高于腺瘤组($P < 0.05$, 表1)。

2.2 SFRP2、 β -catenin表达与大肠癌临床病理

参数之间的关系 SFRP2表达与大肠癌患者肿瘤部位、大体形态、肿瘤直径、淋巴结转移和Duke's分期均无明显关系, 与分化程度、浸润深度密切相关($P < 0.05$, 表2); β -catenin膜表达缺失、异位表达与大肠癌患者肿瘤部位、大体形态、肿瘤直径、浸润深度、淋巴结转移和Duke's分期均无明显关系, 与分化程度密切相关($P < 0.05$, 表2); 随着大肠癌恶性程度的增高SFRP2表达逐渐减少, β -catenin膜表达缺失及异位表达越来越明显。

2.3 大肠癌中SFRP2、 β -catenin表达的相关性 Spearman相关分析显示, SFRP2表达与 β -catenin膜表达缺失、异位表达均呈明显负相关($r = -0.452$, $P = 0.003$; $r = -0.519$, $P = 0.000$, 表3); β -catenin膜表达缺失、异位表达间呈明显正相关($r = 0.782$, $P = 0.000$, 表3)。

■应用要点

针对Wnt/ β -catenin信号通路的检测及分子靶向治疗是诊断、治疗大肠癌的一种新策略。

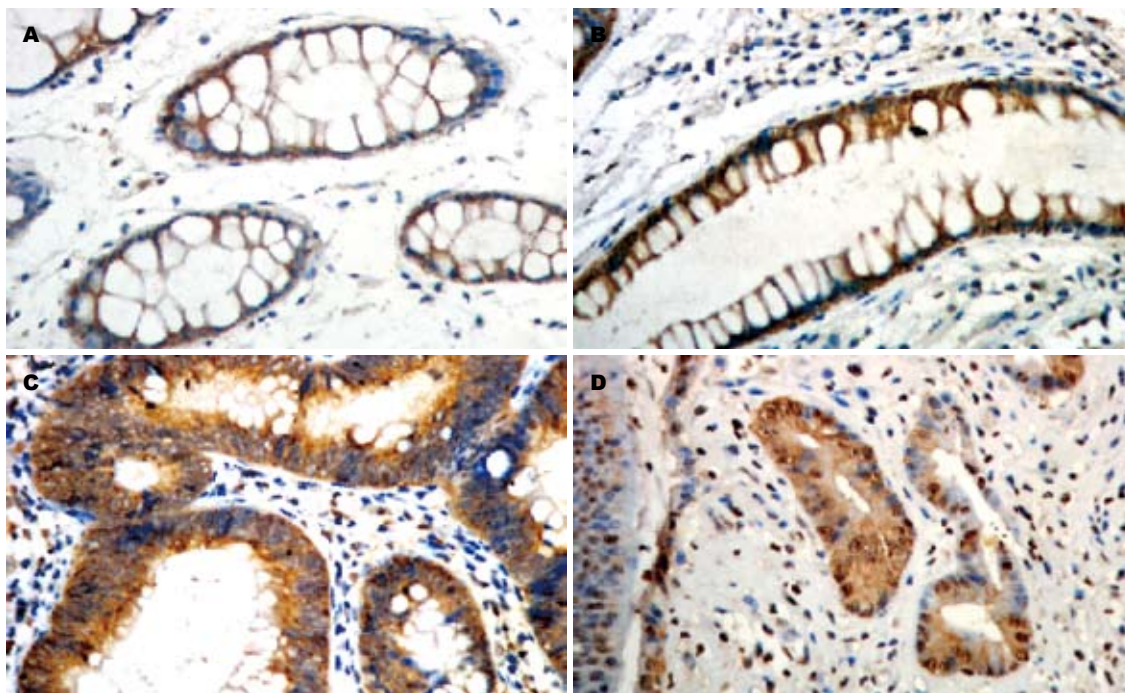


图2 β -catenin在不同类型大肠病变组织中的表达(SP法×200). A: 正常大肠黏膜组; B: 非腺瘤性息肉组; C: 大肠腺瘤组; D: 大肠癌组.

3 讨论

Wnt/ β -catenin信号转导通路在肿瘤的发生、发展、侵袭、转移中起着非常重要的作用^[8], 其异常活化与肿瘤的发生、发展密切相关. 在成熟机体此通路是关闭的, 体内几乎没有Wnt信号, 绝大部分(约90%)的 β -catenin都被束缚在E-钙粘素(E-cadherin, E-Cad)分子上形成 β -catenin-E-cadherin复合体, 介导同型细胞间相互黏附. 胞质内极少量游离态的 β -catenin与APC等结合形成“破坏复合体”被泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system)降解. SFRP2含有与Wnt受体Frizzled(Fz)相似的半胱氨酸富集区(cysteine-rich domain, CRD), CRD是Wnt蛋白与Fz受体结合的区域, 这样SFRP2借CRD与Wnt蛋白结合阻止Wnt结合到Fz受体上, 或者与Fz受体形成无功能的复合物来封闭Wnt信号^[9]. 肿瘤发生时该通路重要的拮抗剂SFRP2表达消失或减少使Wnt/ β -catenin信号转导通路保持激活状态, 或通路中某成分突变(如APC或 β -catenin突变), 致使 β -catenin不能被降解而在胞质内积聚, 积聚的游离 β -catenin可进入胞核与Tcf/Lef转录因子协调作用, 激活Wnt靶基因CyclinD1, c-myc等, 导致细胞增殖而发生癌变^[10-12]. 近来有研究表明, β -catenin异常表达与结直肠癌、乳腺癌和胃癌等多种肿瘤发生有关^[13-15]. Bafico *et al*^[16]研究表明, SFRP2的表达沉默将很可能提供生长优势.

据Suzuki *et al*报道, 在大肠癌中频繁出现SFRP2启动子甲基化及表达沉默^[17-19]. Huang *et al*报道, 在大肠癌、大肠腺瘤、增生性息肉和溃疡性结肠炎中SFRP2的甲基化率分别为94.2%、52.4%、37.5%和16.7%^[20-21]. Qi *et al*^[22]在对不同阶段结直肠癌SFRP2基因甲基化及表达的研究中发现, 正常大肠黏膜不存在SFRP2基因甲基化, 在结直肠癌、腺瘤、变性隐窝灶(ACF)中甲基化率分别为83.3%、81.8%和77.8%. SFRP2基因在ACF中已出现高频率甲基化, 可能导致其表达下调, 是结直肠肿瘤发生常见的早期事件. 本研究检测了大肠不同病变组织中SFRP2和 β -catenin的表达, 结果显示, 在正常大肠黏膜→非腺瘤性息肉→腺瘤→大肠癌发展过程中, SFRP2表达逐渐减少, 而 β -catenin的膜表达缺失及异位表达变得越来越明显. 大肠癌和大肠腺瘤组SFRP2阳性率分别为28.6%、36.1%显著低于正常大肠黏膜(100.0%)和非腺瘤性息肉组(95.0%, $P<0.05$), 与Qi *et al*^[22]所测结直肠癌、腺瘤中SFRP2基因甲基化率83.3%、81.8%大致相符. 大肠癌和腺瘤组 β -catenin异位表达率分别为64.3%、30.6%, 顾国利 *et al*^[23]研究发现 β -catenin在60例大肠癌中的异位表达率为66.7%(40/60), 这与我们的研究结果是基本一致的, 说明 β -catenin在大肠癌中出现异位表达是很普遍的现象. 以上结果提示 β -catenin从胞膜转位到胞质/胞核在大肠癌发生

表 2 SFRP2、 β -catenin表达与大肠癌临床病理参数的关系 $n(\%)$

	n	SFRP2	β -catenin	
		阳性表达	膜表达缺失	异位表达
肿瘤部位				
结肠	23	5(21.74)	10(43.48)	15(65.22)
直肠	19	7(36.84)	12(63.16)	12(63.16)
P		>0.05	>0.05	>0.05
大体形态				
溃疡	11	2(18.18)	6(54.55)	7(63.64)
肿块	27	9(33.33)	14(51.85)	17(62.96)
浸润	4	1(25.00)	2(50.00)	3(75.00)
P		>0.05	>0.05	>0.05
肿瘤直径(cm)				
≥ 5	27	5(18.52)	16(59.26)	20(74.07)
<5	15	7(46.67)	6(40.00)	7(46.67)
P		>0.05	>0.05	>0.05
分化程度				
高	14	7(50.00)	4(28.57)	6(42.86)
中	14	4(28.57)	7(50.00)	8(57.14)
低	14	1(7.14)	11(78.57)	13(92.86)
P		<0.05	<0.05	<0.05
浸润深度				
黏膜下	12	7(58.33)	6(50.00)	6(50.00)
层/肌层				
浆膜/浆	30	5(16.67)	16(53.33)	21(70.00)
膜外				
P		<0.05	>0.05	>0.05
淋巴结转移				
有	18	3(16.67)	11(61.11)	13(72.22)
无	24	9(37.50)	11(45.83)	14(58.33)
P		>0.05	>0.05	>0.05
Duke's分期				
A	9	5(55.56)	5(55.56)	5(55.56)
B	13	4(30.77)	6(46.15)	7(53.85)
C+D	20	3(15.00)	11(55.00)	15(75.00)
P		>0.05	>0.05	>0.05

的早期就已经存在,是大肠癌发生的一个早期事件。

本研究还发现SFRP2表达、 β -catenin膜表达缺失及异位表达与患者的肿瘤部位、大体形态、肿瘤直径、淋巴结转移和Duke's分期无明显相关,而与分化程度密切相关。SFRP2表达还与肿瘤的浸润深度相关。马思平 *et al*^[24]研究发现, β -catenin异常表达只与大肠癌分化程度呈负相关,其异常表达越明显,癌细胞分化越差。顾国利 *et al*^[23]研究发现 β -catenin异位表达与肿瘤的侵犯深度和是否转移密切相关。结果的差别考虑与患者的选择、免疫组化的方法、抗体的来源、免

表 3 大肠癌中SFRP2、 β -catenin表达的相关性 (n)

	SFRP2表达		β -catenin异位表达	
	+	-	+	-
β -catenin膜表达缺失				
+	2	20	22	0
-	10	10	5	15
	$r = -0.452$		$r = 0.782$	
	$P = 0.003$		$P = 0.000$	
β -catenin异位表达				
+	3	24		
-	9	6		
	$r = -0.519 \quad P = 0.000$			

疫染色的判断标准等不同有关。Bánkfalvi *et al*^[25]对乳腺癌研究发现, β -catenin主要在正常乳腺管腔及基底细胞、良性增生和腺管内早期肿瘤病灶有强阳性表达,而在伴有淋巴转移的病灶表达明显下降。Brabletz *et al*^[26]认为 β -catenin胞核表达与大肠癌淋巴结转移及Duke's分期有关。总的来说,较多研究发现 β -catenin的异常表达与肿瘤不良分化、分期增高、淋巴结及远隔转移有相关性。这些分化不良、分期高、有转移的肿瘤趋向于一种向周围组织侵袭和脱离原发灶的潜能,提示 β -catenin异常表达与肿瘤侵袭和转移存在相关性。这可能由于 β -catenin从胞膜移位导致 β -catenin-E-cadherin复合体解离,使同型细胞间黏附能力下降,从而增强了肿瘤细胞的转移能力^[27]。研究证实,细胞间黏附的紊乱是肿瘤侵袭和转移到先决条件,核内 β -catenin高表达可使癌细胞具备上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)和干细胞形成的能力,这两种能力可能导致肿瘤干细胞扩散,进而导致肿瘤的侵袭与转移。本研究显示,大肠癌中SFRP2表达与 β -catenin膜表达缺失、异位表达均呈明显负相关, β -catenin膜表达缺失与异位表达呈明显正相关。提示SFRP2表达减低是 β -catenin表达异常的重要前提。

总之,SFRP2和 β -catenin的表达异常贯穿于大肠癌发生、发展的全过程。因此,检测SFRP2、 β -catenin对大肠癌早期诊断和预后评估有重要的临床价值。研究表明,除粪便标本DNA突变分析和蛋白质分析外,SFRP2甲基化检测是早期诊断大肠癌的敏感方法之一^[28-31]。Müller *et al*^[28]发现SFRP2甲基化检测诊断大肠癌的敏感性和特异性分别为77%-99%和77%。粪便SFRP2基因甲基化检测具有标本收集简便、

■名词解释

Wnt/ β -catenin信号通路:“Wnt经典通路”,是Wnt信号通路中研究得最为深入的的一条分支。他通过激活 β -catenin在核内的功能来调节靶基因的表达水平,影响细胞增殖、细胞存活和细胞命运。

同行评价

本研究科研性较好,希望作者能够采用更加深的方法来研究SFRP2和 β -catenin在大肠癌和大肠腺癌群组中的不同表达。

无创的特点,是早期诊断大肠癌的一种新策略。Elzagheid *et al*^[32]和Suzuki *et al*^[33]提出 β -catenin胞核内异位可作为大肠癌预后评估及治疗模式选择的重要参考指标。除此之外,Wnt信号转导通路可以作为大肠癌分子靶向治疗的潜在靶点^[34-36],一些非甾体抗炎药、植物类化合物、酪氨酸激酶抑制剂和血管生成抑制剂等能抑制Wnt/ β -catenin信号转导通路过度激活,这些都为大肠癌的治疗提供了新的思路。

参考文献

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592
- 王双双, 关景明, 范玉晶. 大肠癌发病的相关因素. 世界华人消化杂志 2005; 13: 534-536
- Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1653: 1-24
- Behrens J, Lustig B. The Wnt connection to tumorigenesis. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 477-487
- 于敏, 李妹玉, 于湛, 邱雪杉, 侯萍, 王恩华, Pecker Iris. 肝素酶和碱性成纤维细胞生长因子与非小细胞肺癌转移和预后的关系. 中华病理学杂志 2005; 34: 36-41
- Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, Nakamura S, Baba S, Moriya Y, Hirohashi S. Cytoplasmic β -catenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer. *Oncology* 2000; 59: 302-309
- Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434: 843-850
- Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci* 2003; 116: 2627-2634
- Mazieres J, He B, You L, Xu Z, Jablons DM. Wnt signaling in lung cancer. *Cancer Lett* 2005; 222: 1-10
- Prasad CP, Gupta SD, Rath G, Ralhan R. Wnt signaling pathway in invasive ductal carcinoma of the breast: relationship between β -catenin, dishevelled and cyclin D1 expression. *Oncology* 2007; 73: 112-117
- Ravindranath A, O'Connell A, Johnston PG, El-Tanani MK. The role of LEF/TCF factors in neoplastic transformation. *Curr Mol Med* 2008; 8: 38-50
- Kawasaki T, Noshio K, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Dehari R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. Correlation of β -catenin localization with cyclooxygenase-2 expression and CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Neoplasia* 2007; 9: 569-577
- Zhang YG, DU J, Tian XX, Zhong YF, Fang WG. Expression of E-cadherin, β -catenin, cathepsin D, gelatinases and their inhibitors in invasive ductal breast carcinomas. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1597-1605
- Udhayakumar G, Jayanthi V, Devaraj N, Devaraj H. Interaction of MUC1 with β -catenin modulates the Wnt target gene cyclinD1 in H. pylori-induced gastric cancer. *Mol Carcinog* 2007; 46: 807-817
- Bafico A, Liu G, Goldin L, Harris V, Aaronson SA. An autocrine mechanism for constitutive Wnt pathway activation in human cancer cells. *Cancer Cell* 2004; 6: 497-506
- Suzuki H, Gabrielson E, Chen W, Anbazhagan R, van Engeland M, Weijenberg MP, Herman JG, Baylin SB. A genomic screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer. *Nat Genet* 2002; 31: 141-149
- Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, Schuebel KE, Markowitz SD, Chen WD, Pretlow TP, Yang B, Akiyama Y, Van Engeland M, Toyota M, Tokino T, Hinoda Y, Imai K, Herman JG, Baylin SB. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nat Genet* 2004; 36: 417-422
- Suzuki H, Toyota M, Nojima M, Mori M, Imai K. [SFRP, a family of new colorectal tumor suppressor candidate genes] *Nippon Rinsho* 2005; 63: 707-719
- Huang ZH, Li LH, Yang F, Wang JF. Detection of aberrant methylation in fecal DNA as a molecular screening tool for colorectal cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 950-954
- Huang Z, Li L, Wang J. Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2287-2291
- Qi J, Zhu YQ, Luo J, Tao WH. Hypermethylation and expression regulation of secreted frizzled-related protein genes in colorectal tumor. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7113-7117
- 顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 郑爱民, 黄蓉蓉, 胡益云. 大肠癌E-cadherin, β -catenin, MMP-7表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 375-380
- 马思平, 单吉贤, 王辉. E-cadherin和 β -catenin在大肠癌组织中的表达及与预后的关系. 实用肿瘤学杂志 2003; 17: 268-270
- Bänkfalvi A, Terpe HJ, Breukelmann D, Bier B, Rempe D, Pschadka G, Krech R, Lellé RJ, Boecker W. Immunophenotypic and prognostic analysis of E-cadherin and β -catenin expression during breast carcinogenesis and tumour progression: a comparative study with CD44. *Histopathology* 1999; 34: 25-34
- Brabletz T, Jung A, Kirchner T. β -catenin and the morphogenesis of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2002; 441: 1-11
- Bonitsis N, Batistatou A, Karantima S, Charalabopoulos K. The role of cadherin/catenin complex in malignant melanoma. *Exp Oncol* 2006; 28: 187-193
- Müller HM, Oberwalder M, Fiegl H, Morandell M, Goebel G, Zitt M, Mühlthaler M, Ofner D, Margreiter R, Widschwendter M. Methylation changes in faecal DNA: a marker for colorectal cancer screening? *Lancet* 2004; 363: 1283-1285
- Davies RJ, Freeman A, Morris LS, Bingham S, Dilworth S, Scott I, Laskey RA, Miller R, Coleman N. Analysis of minichromosome maintenance proteins as a novel method for detection of colorectal cancer in stool. *Lancet* 2002; 359: 1917-1919
- Wang DR, Tang D. Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening. *World J*

- Gastroenterol 2008; 14: 524-531
- 31 Oberwalder M, Zitt M, Wöntner C, Fiegl H, Goebel G, Zitt M, Köhle O, Mühlmann G, Ofner D, Margreiter R, Müller HM. SFRP2 methylation in fecal DNA--a marker for colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 15-19
- 32 Elzagheid A, Buhmeida A, Korkeila E, Collan Y, Syrjanen K, Pyrhonen S. Nuclear beta-catenin expression as a prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3866-3871
- 33 Suzuki H, Masuda N, Shimura T, Araki K, Kobayashi T, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Nuclear beta-catenin expression at the invasive front and in the vessels predicts liver metastasis in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 2008; 28: 1821-1830
- 34 Paul S, Dey A. Wnt signaling and cancer development: therapeutic implication. *Neoplasma* 2008; 55: 165-176
- 35 Bordonaro M, Lazarova DL, Sartorelli AC. Hyperinduction of Wnt activity: a new paradigm for the treatment of colorectal cancer? *Oncol Res* 2008; 17: 1-9
- 36 Takemaru KI, Ohmitsu M, Li FQ. An oncogenic hub: beta-catenin as a molecular target for cancer therapeutics. *Handb Exp Pharmacol* 2008: 261-284

编辑 史景红 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t_{1/2}或T_{1/2}, V_{max}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-methylacetanilide(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}, Vd, 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 2008-12-18)