

肿瘤标志物在食管鳞状细胞癌中的研究与应用

王皓, 钟理, 王建飞, 张小刚

■背景资料

食管癌是发生在食管上皮组织的恶性肿瘤, 居我国恶性肿瘤死亡的第4位, 排在胃癌、肝癌和肺癌之后。食管癌主要有2种类型, 食管鳞状细胞癌和食管腺癌, 食管鳞状细胞癌较多出现在发展中国家, 严重威胁着人民的健康。因此, 对于食管鳞状细胞癌的早期准确诊断必不可少, 目前对于食管鳞状细胞癌的诊断中, 肿瘤标志物检测是较为常见且便利的方法。

王皓, 钟理, 王建飞, 张小刚, 河北大学生命科学学院生物芯片研究室 河北省保定市 071002

钟理, City of Hope National Medical Center, Duarte, California 91010, USA

作者贡献分布: 文献检索、资料分析和论文撰写由王皓完成; 选题和审校由钟理完成; 部分文献由王建飞与张小刚检索提供。

通讯作者: 钟理, 071002, 河北省保定市五四东路180号, 河北大学生命科学学院生物芯片研究室. lzhong@coh.org

电话: 0312-5079364

收稿日期: 2009-04-01 修回日期: 2009-05-22

接受日期: 2009-05-25 在线出版日期: 2009-06-28

Research and application of tumor markers in esophageal squamous cell carcinoma

Hao Wang, Li Zhong, Jian-Fei Wang, Xiao-Gang Zhang

Hao Wang, Li Zhong, Jian-Fei Wang, Xiao-Gang Zhang, Biochip Laboratory, Hebei University College of Life Sciences, Baoding 071002, Hebei Province, China
Li Zhong, City of Hope National Medical Center, Duarte, California 91010, USA

Correspondence to: Li Zhong, Biochip Laboratory, Hebei University College of Life Sciences, 180 Wusi East Road, Baoding 071002, Hebei Province, China. lzhong@coh.org

Received: 2009-04-01 Revised: 2009-05-22

Accepted: 2009-05-25 Published online: 2009-06-28

Abstract

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), the main type of esophageal cancer, is one of the most common gastrointestinal malignant cancers. Tumor markers detection are easy, economical, fast and non-invasive. Some tumor markers can be expressed before morphological changes occurred in tissues and organs; therefore, they can be used for the diagnosis of disease in the asymptomatic stage, thus making the research into tumor marker discovery even more meaningful. This paper summarizes several known tumor makers' expression detected in ESCC in recent years, and illustrates them from the aspects of genes, proteins, autoimmune antibodies, antigens and prognostic factors.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Tumor marker; Gene expression; Methylation; Autoantibody

Wang H, Zhong L, Wang JF, Zhang XG. Research and

application of tumor markers in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(18): 1842-1848

摘要

食管鳞状细胞癌作为食管癌的主要类型, 是人类最常见的消化系统恶性肿瘤之一。作为诊断手段之一的肿瘤标志物检测, 具有简便、经济、快速、无创的特点, 更重要的是一些标志物在组织器官发生形态学变化之前就有表达, 因此, 肿瘤标志物对食管癌的研究就更有意义。本文综述近几年来一些发现和检测到的肿瘤标志物在食管鳞状细胞癌中的差异表达, 分别从基因、蛋白、自身免疫抗体、抗原及预测因子角度总结介绍。

关键词: 食管鳞状细胞癌; 肿瘤标志物; 基因表达; 甲基化; 自身免疫抗体

王皓, 钟理, 王建飞, 张小刚. 肿瘤标志物在食管鳞状细胞癌中的研究与应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(18): 1842-1848

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1842.asp>

0 引言

食管癌是发生在食管上皮组织的恶性肿瘤, 占所有恶性肿瘤的2%, 全世界每年约有34万人死于食管癌。食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 居我国恶性肿瘤死亡的第4位, 排在胃癌、肝癌和肺癌之后。我国是世界食管癌的高发区, 其中发病患者约占全世界发病总数的70%, 严重威胁着人民的健康。食管癌主要有两种类型, 食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌, 各自具有独特的病原和病理特征。ESCC是主要的食管癌类型, 在世界范围患者中占95%。在发达国家中, 较为常见的是食管腺癌, 而ESCC则较多出现在发展中国家。因此, 对于ESCC的研究远不如对食管腺癌的研究深入, ESCC发生和发展的分子机制目前尚未明了^[1]。目前对于ESCC的诊断中, 肿瘤标志物(tumor marker, TM)检测是较为常见且便利的方法。TM是反映肿瘤存在的化学类物质。他们或

■同行评议者

施瑞华, 教授, 南京医科大学第一附属医院消化科

不存在于正常成人组织而仅见于胚胎组织,或在肿瘤组织中的含量大大超过在正常组织的含量. 他们的存在或量变可以提示肿瘤的性质,借以了解肿瘤的组织发生、细胞分化、细胞功能,以帮助肿瘤的诊断、分类、预后判断以及治疗指导.

1 ESCC中基因差异表达

很多研究表明食管癌的发生与多种癌基因的激活和抑癌基因的失活有关,基因之间的协同作用必不可少,特异基因表达量也出现明显差异.

1.1 抑癌基因 $p53$ 的突变 $p53$ 基因是目前最受关注的抑癌基因之一,其突变是人类多种肿瘤最常发生的基因改变. 他所编码的P53蛋白(野生型)能够监控的细胞生长,在G₁期检查DNA损伤点,监视基因组的完整性. 大多研究^[2-3]证实 $p53$ 基因的突变、缺失及过度表达与食管癌发生、发展有密切关系,并且与食管上皮的早期癌变相关. 靳玉兰 *et al*^[4]研究表明, $p53$ 在食管癌中异常表达的阳性率在正常黏膜、轻度、中度、重度不典型增生及原位癌组织中分别为4.0%、39.1%、57.5%、52.9%和67.9%,其中异常表达程度在中度以上者分别占0.0%、0.1%、24.5%、39.2%和48.7%. $p53$ 在正常黏膜中的表达与其在不典型增生及原位癌组织中的表达均有显著性差异($P<0.001$).

食管黏膜内 $p53$ 的沉积不但是食管癌早期诊断的标志物之一,而且其可以诱发体内 $p53$ 抗体的产生. 血清中 $p53$ 抗体可以通过放射免疫法检测并可作为食管癌早期诊断的指标^[5-7]. 除此以外, $p53$ 抗体还可以作为ESCC患者术后早期复发的预测因子^[8].

1.2 甲基化 甲基化是最常见的复制后及转录后修饰方式之一,在基因表达调控、发育调节、基因组、印迹等方面发挥重要作用. 肿瘤细胞DNA总体甲基化水平低于正常细胞,但某些特定基因(如肿瘤抑制基因)的CpG岛却处于高甲基化状态^[9-11].

1.2.1 E-cadherin(CDH1)和integrin $\alpha 4$ 中CpG岛的过度甲基化: CpG岛的异常甲基化已被广泛认为可以在人类多种癌症中诱导肿瘤抑制基因的转录沉默. 已有报道^[12]在食管癌中,CpG岛在20多种肿瘤抑制子基因的启动子区域有过度甲基化现象. $p16$ 、CDH1、RARb2、DAP kinase、sFRP1和Wif-1基因被启动子区域的CpG岛的异常甲基化抑制活性,导致ESCC的生成. Lee

et al^[13]利用甲基化特异PCR法检测了几种基因的甲基化: 其中52% $p16$, 25% RARb2, 43% CDH1, 21% integrin $\alpha 4$, 57% sFRP1, 38% DAP kinase和35%的Wif-1检测到过度甲基化. 在癌症第1阶段,CDH1的甲基化与高复发率相关($OR = 5.26$, 95%CI: 1.48-18.67, $P = 0.01$). 在癌症第2阶段, integrin $\alpha 4$ 的甲基化与高复发率相关($OR = 3.03$, 95%CI: 1.09-8.37, $P = 0.03$).

1.2.2 N-甲基-D-天冬氨酸受体2B(NMDAR2B)启动子甲基化: NMDAR2B是哺乳动物大脑中谷氨酸脂受体及重要的刺激性神经传递素受体. NMDAR2B的一些亚单位表达在骨骼肌、心肌和胰腺中,如同上基底角质细胞.

NMDAR2B被认为是ESCC中的肿瘤抑制子和癌症特异甲基化基因^[14]. NMDAR2B启动子的甲基化在早期ESCC中与不良预后相关. NMDAR2B的高度甲基化的患者比NMDAR2B的未甲基化的患者存活率少5年($P<0.006$)^[15].

1.3 基因的变量表达

1.3.1 PRL-1及PRL-3 mRNA: Liu *et al*^[16]证实PRL-1及PRL-3 mRNA在ESCC中表达比正常食管组织有明显增加($P = 0.001$, 0.01),并且在有淋巴转移的ESCC中表达更高($P = 0.01$, $P = 0.03$). 这表明PRL-1和PRL-3 mRNA有可能成为ESCC转移的预测因子.

1.3.2 hERG1的过量表达: Ding *et al*^[17]研究了切除后ESCC标本中hERG1钾通道的表达和其对预后的影响. 结果表明hERG1阳性的患者的存活时间要短于阴性的患者,存活率同样很低. 在ESCC中,hERG1过表达与术后不良预后相关,与淋巴转移、浸润深度、分期和其他临床病理特征之间没有显著相关性.

1.3.3 Fas细胞表面受体的表达: Fas细胞表面受体是细胞凋亡的一个主要调解者. 作为一个肿瘤抑制基因, Fas与其配体(FasL)保持着外周血淋巴细胞和许多其他类型细胞的稳定性. Chan *et al*^[18]在89.7%的ESCC患者中检测到Fas的表达,有较高Fas表达量的患者其存活率也较高($P = 0.0317$).

1.3.4 肿瘤抑制基因DEC I 的低表达: DEC I 位于人类染色体9q32,在ESCC发展过程中具有十分重要的作用. 有研究^[19-20]利用体外细胞群落形成分析和裸鼠体内致瘤分析来评估DEC I 的肿瘤抑制能力. 结果表明在这两项分析中DEC I 均可以抑制食管癌细胞的生长. Leung *et al*^[21]证实DEC I 基因表达100%被下调,但与患者性

■ 研发前沿

目前应用于诊断的方法大多为多肿瘤标志物联合诊断,单一肿瘤标志物的敏感性和特异性还有待提高.

■相关报道

毛友生 *et al* 从食管癌诊断、疗效评价、预后判断以及复发和转移追踪几方面总结了食管癌肿瘤标志物的研究进展, 并指出肿瘤标志物的临床应用价值有待进一步提高。张双红 *et al* 采用色素内镜、超声内镜、肿瘤标志物检测和联合检测等方法, 可明显提高早期食管癌的诊断率, 为早期食管癌临床治疗评估提供充分且科学的依据。

别、年龄、肿瘤分化/定位/阶段、淋巴转移和存活率之间没有明显的统计相关性。

2 组织和血清蛋白的不正常表达

许多研究表明癌症患者体内存在肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAAs)和抗体免疫反应。许多抗原蛋白, 如核抗原Ki67^[22-24]、鳞状上皮细胞癌抗原(squamous cell carcinoma, SCC)^[25]、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)^[5,26]及细胞角蛋白19片段(cytokeratin fragment Ks19.1、BN19.21, CYFRA21-1)^[27-30]等, 他们的变量表达使之作为人群中确立高危个体和选择重点化学预防个体的特异性较强的分子生物学标志。

2.1 人小凹蛋白caveolin阳性反应 人小凹蛋白caveolin是细胞表面穴样内陷(caveolae)中的一种主要膜内在蛋白, 包括caveolin-1, caveolin-2和caveolin-3, 在保持caveolae的完整性、细胞内吞作用、小胞的运输、信号的传导中起一定的作用。Ando *et al*^[31]的研究表明, 在ESCC样本中CAV1和CAV2 mRNA表达水平高于正常食管黏膜($P = 0.0024, 0.0136$)。但是ESCC临床病理因素与CAV1, CAV2表达之间没有明显的关系。在免疫染色中, 27.7%的患者对CAV1表现阳性反应, 46.8%的病患者对CAV2表现有阳性反应。对CAV1和CAV2有阳性反应的患者的存活率明显低于阴性反应患者($P = 0.0105, 0.0424$)。这些数据说明CAV1和CAV2的阳性反应可能是一种潜在的有用的ESCC预后标志物。

2.2 细胞周期素蛋白Cyclin D1差异表达 细胞增殖周期失控是恶性肿瘤呈现无限制增殖的重要原因。Cyclin D1作用于决定细胞增殖、分化关键时相的G₁期, 其基因定位、激活方式及生物学功能具有癌基因的特征, 在食管癌、B细胞淋巴瘤、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、头颈部鳞癌、甲状腺癌等中均有Cyclin D1基因的扩增或蛋白的过表达, 并且在某些肿瘤中, 与预后有关^[32]。

Jiang *et al*^[33]首次发现人类ESCC中存在着Cyclin D1 mRNA的扩增。李吉学 *et al*^[34]探讨了细胞周期素蛋白及mRNA表达变化与ESCC发生之间的关系。结果表明癌组织和癌旁组织中均出现不同程度的Cyclin D1蛋白和mRNA表达, 癌旁组织和癌组织Cyclin D1免疫组织化学阳性和mRNA表达阳性率分别为23.1%对38.4%和87.5%对81.3%, 但二者间无显著性差异($P > 0.05$), 但是, 碘染色阳性癌旁组织Cyclin D1免疫阳性

率(28.6%)明显高于碘染色阴性组(3.6%)。马萍 *et al*^[35]利用细胞周期调控因子p27, Cyclin D1和DNA含量在食管癌中进行联合检测, 结果表明食管癌组织中Cyclin D1和P27蛋白表达阳性率分别为45.8%和33.3%, Cyclin D1表达阳性组的DNA含量显著高于Cyclin D1表达阴性组($P < 0.05$), 而p27表达阳性组的DNA含量和SPF值低于P27蛋白表达阴性组($P < 0.05$)。这说明Cyclin D1, P27蛋白与食管癌的发生、发展有关, 检测Cyclin D1, p27及DNA含量可作为诊断和评估食管癌恶性程度的重要指标。

2.3 着丝粒特异性蛋白(centromere protein-H, CENP-H) 在癌症细胞中经常会观察到多极纺锤体和各种中心体的畸形, 比如中心体多余, 大小形状异常, 提前分裂等, 导致产生非整倍体细胞和染色体不稳定。近期研究表明^[36], CENP-H在大多数直肠癌中被上调, 异常表达的CENP-H诱导染色体的异常分离和二倍体细胞株的非整倍体出现。另一研究^[37]发现CENP-H mRNA表达水平和口腔鳞状细胞癌临床阶段之间有重要关联, 指出在恶劣条件下, 人CENP-H与增强或异常的细胞增殖之间有紧密联系。Guo *et al*^[38]研究指出ESCC患者组织和细胞中的CENP-H mRNA表达水平比正常组织中明显升高。在ESCC不同性别、阶段和T类别中, CENP-H表达水平有明显不同($P = 0.013, 0.023, 0.019$)。CENP-H表达较低的患者生存时间更长一些。多变量分析表明CENP-H的表达是一种独立的食管癌预后标志物。

2.4 抑癌蛋白Dkk1高度激活 Wnt途径信号的异常是导致恶性肿瘤的原因之一。^[39-40] 脊椎动物的Dkk蛋白有Dkk1、Dkk2、Dkk3和Dkk4四种形式, 他们有较高同源性, 均抑制Wnt信号, 其中Dkk1作用最强, 在胚胎头颈形成起重要作用。哺乳动物的Dkk1含266个氨基酸残基, 在不同的肿瘤表达水平不同。在人类胃肠道肿瘤中, DKK家族基因常常被后天灭活^[41-42], Dkk1蛋白减少或缺失。在ESCC中, DKK1被高度激活, 血清中DKK1含量比健康个体明显增高, 63.0%的ESCC患者出现DKK1阳性反应, 表明DKK1可以作为一种临床中新型的诊断及预测生物标志物, 也应该作为食管癌的治疗靶位^[43]。

2.5 骨桥蛋白(osteopontin, OPN) OPN是一种具有多种功能分泌型钙结合磷酸化糖蛋白, 他能与骨组织中的羟磷灰石紧密结合, 参与调节骨钙的沉积。他是一种与肿瘤细胞的转化、浸润和转移有关的蛋白质可以作为一种判断预后及

监测肿瘤复发或转移的指标,具有较高的临床意义.伍治强 *et al*^[44]观察OPN在食管鳞癌组织、癌旁组织和转移淋巴结的表达状况.结果表明OPN在食管癌组织、癌旁组织及转移淋巴结中的表达率分别为86.3%、0%和100%.癌组织中OPN主要表达于肿瘤细胞的细胞质中.OPN的表达与肿瘤TNM分期、淋巴结转移状态有关,而与肿瘤位置、肿瘤直径、浸润深度及病理学分级无关.OPN在癌组织、癌旁组织及转移淋巴结表达强度亦存在显著性差异,反映了肿瘤的生物学特性.

3 自身免疫抗体

血清中抗体比其他血清来源的蛋白在癌症的诊断中占优势,因为在肿瘤抗原水平很低,利用常规蛋白检测方法无法检测到的时候,免疫系统就能监测到该特异蛋白的存在,引起免疫反应,产生大量的抗体,可能成为癌症检测的非常有前景的标志物.

在ESCC中,有多种蛋白存在自身免疫反应,包括P53蛋白^[7,45-46],细胞角蛋白^[47], myomegalin^[48]和TRIM21^[49].Liu *et al*^[50]在36.29%的ESCC患者和8.67%的其他癌症患者血清中检测到CDC25B的自身抗体,而在正常人血清中没有CDC25B自身抗体的存在.

Fujita *et al*^[51]研究表明ESCC患者的血清中热休克蛋白(heat shock protein 70, Hsp70)抗体浓度明显高于胃癌、结肠癌患者或正常人(均 $P<0.001$).而peroxiredoxin VI蛋白免疫反应在50% ESCC患者和6.6%正常人血清中存在,3.3%结肠癌患者血清中发现有peroxiredoxin VI蛋白抗体^[52].

4 ESCC中的预测因子

4.1 畸胎瘤细胞源性生长因子和血管内皮生长因子的表达 近年来有报道^[53-56]表明血管的形成在肿瘤的生长和转移中起到十分关键的作用,这一复杂的过程受到许多因子影响.Chen *et al*^[57]研究了畸胎瘤细胞源性生长因子(PC cell-derived growth factor, PCDGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在ESCC组织中的表达和它们与ESCC临床病理参数之间的相关性,阐明了PCDGF和VEGF在ESCC的血管形成过程中的作用.实验结果表明PCDGF和VEGF在ESCC中比其在正常黏膜中有明显高表达,与肿瘤浸润深度,淋巴转移和肿瘤

类别、转移等相关.PCDGF和VEGF在ESCC中的表达水平与微血管密度(microvessel density, MVD)正相关,同时,PCDGF和VEGF的表达之间具有明显的相关性.他们通过促进肿瘤血管形成参与了肿瘤的生长,浸润和转移,可以作为一个反应ESCC生物学行为和预后的重要的参数.

4.2 Mina53 Mina53作为一种新发现的基因,他的表达受到致癌基因c-Myc的诱导,与细胞增殖有关,并在休眠和分化细胞中被下调.Mina53基因编码一种定位于细胞核中的蛋白.Mina53的表达在细胞增殖过程中加强,在一些培养的细胞株中可以被RNA干扰技术抑制他的表达^[58-59].Tsuneoka *et al*^[60]发现Mina53在83% ESCC患者中有高表达.Mina53高表达的患者存活期较短.对Mina53抗体进行免疫着色可能是一个有效的预测指示方法.

另外,Han *et al*研究发现^[61],食管癌组织中乙酰肝素激酶(heparanase, Hps)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达较正常组织中的表达显著升高,可能在食管癌的肿瘤血管生成、浸润及转移过程中发挥重要作用.低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)通过调控细胞的增殖状态参与肿瘤细胞的加速再增殖而被认为与食管癌的肿瘤分期、肿瘤侵袭深度、淋巴结转移、远处转移等密切相关^[62].

5 结论

ESCC的早期发现、早期诊断、早期治疗是降低患者死亡率提高患者生活质量的关键.现有大多数分子生物学标志物为ESCC的早期诊断提供了有力的证据和途径.但由于ESCC发生和发展的分子机制目前尚未明了,标志物的敏感性和特异性还有待提高,单一肿瘤标志物还无法进行临床应用.为达到对此疾病及时而准确的检测,还需将标志物检测与传统检测方法相结合.同时,地理位置、居住环境、饮食习惯、家族史等均是诊断时不可忽略的参考因素.

6 参考文献

- 1 Kashyap MK, Marimuthu A, Kishore CJ, Peri S, Keerthikumar S, Prasad TS, Mahmood R, Rao S, Ranganathan P, Sanjeeviah RC, Vijayakumar M, Kumar KV, Montgomery EA, Kumar RV, Pandey A. Genomewide mRNA profiling of esophageal squamous cell carcinoma for identification of cancer biomarkers. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 36-46
- 2 Robert V, Michel P, Flaman JM, Chiron A, Martin C, Charbonnier F, Paillot B, Frebourg T. High

■应用要点

近些年来,不少肿瘤标志物已经被用来作为癌症的诊断指标,其存在或变量表达可以提示肿瘤的性质、种类,可辅助诊断肿瘤、分析病程、指导治疗、监测复发或转移、判断预后.

同行评价

本文综述了食管癌相关肿瘤标志物研究进展,内容详实,具有一定临床价值。

- frequency in esophageal cancers of p53 alterations inactivating the regulation of genes involved in cell cycle and apoptosis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 563-565
- 3 Fujiki T, Haraoka S, Yoshioka S, Ohshima K, Iwashita A, Kikuchi M. p53 Gene mutation and genetic instability in superficial multifocal esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2002; 20: 669-679
- 4 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 王洪平, 韩志楷, 韩双廷, 曲平, 李莱, 丁镇伟, 林培中. 食管癌前病变及原位癌组织中 Ki67、P53、iNOS 的异常表达. *中华肿瘤杂志* 2001; 23: 129-131
- 5 毛友生, 赵晓航, 张德超, 汪良俊. 食管癌肿瘤标志物研究进展. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1321-1323
- 6 Shimada H, Okazumi S, Takeda A, Nabeya Y, Matsubara H, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Ochiai T. Presence of serum p53 antibodies is associated with decreased in vitro chemosensitivity in patients with esophageal cancer. *Surg Today* 2001; 31: 591-596
- 7 Shimada H, Takeda A, Arima M, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Kobayashi S, Ochiai T. Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1677-1683
- 8 Takahashi K, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Futami R, Kashiwabara M, Katsuta M, Tajiri T. Serum p53 antibody as a predictor of early recurrence in patients with postoperative esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2007; 20: 117-122
- 9 Tycko B. Epigenetic gene silencing in cancer. *J Clin Invest* 2000; 105: 401-407
- 10 Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv Cancer Res* 1998; 72: 141-196
- 11 Ehrlich M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene* 2002; 21: 5400-5413
- 12 Wu DL, Sui FY, Jiang XM, Jiang XH. Methylation in esophageal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6933-6940
- 13 Lee EJ, Lee BB, Han J, Cho EY, Shim YM, Park J, Kim DH. CpG island hypermethylation of E-cadherin (CDH1) and integrin alpha4 is associated with recurrence of early stage esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 2073-2079
- 14 Kim MS, Yamashita K, Baek JH, Park HL, Carvalho AL, Osada M, Hoque MO, Upadhyay S, Mori M, Moon C, Sidransky D. N-methyl-D-aspartate receptor type 2B is epigenetically inactivated and exhibits tumor-suppressive activity in human esophageal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3409-3418
- 15 Kim MS, Yamashita K, Chae YK, Tokumaru Y, Chang X, Zahurak M, Osada M, Park HL, Chuang A, Califano JA, Sidransky D. A promoter methylation pattern in the N-methyl-D-aspartate receptor 2B gene predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6658-6665
- 16 Liu YQ, Li HX, Lou X, Lei JY. Expression of phosphatase of regenerating liver 1 and 3 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1307-1312
- 17 Ding XW, Luo HS, Luo B, Xu DQ, Gao S. Overexpression of hERG1 in resected esophageal squamous cell carcinomas: a marker for poor prognosis. *J Surg Oncol* 2008; 97: 57-62
- 18 Chan KW, Lee PY, Lam AK, Law S, Wong J, Srivastava G. Clinical relevance of Fas expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2006; 59: 101-104
- 19 Yang L, Leung AC, Ko JM, Lo PH, Tang JC, Srivastava G, Oshimura M, Stanbridge EJ, Daigo Y, Nakamura Y, Tang CM, Lau KW, Law S, Lung ML. Tumor suppressive role of a 2.4 Mb 9q33-q34 critical region and DEC1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 697-705
- 20 Nishiwaki T, Daigo Y, Kawasoe T, Nakamura Y. Isolation and mutational analysis of a novel human cDNA, DEC1 (deleted in esophageal cancer 1), derived from the tumor suppressor locus in 9q32. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27: 169-176
- 21 Leung AC, Wong VC, Yang LC, Chan PL, Daigo Y, Nakamura Y, Qi RZ, Miller LD, Liu ET, Wang LD, Li JL, Law S, Tsao SW, Lung ML. Frequent decreased expression of candidate tumor suppressor gene, DEC1, and its anchorage-independent growth properties and impact on global gene expression in esophageal carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 122: 587-594
- 22 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 王洪平, 韩志楷, 金玉生, 刘义, 曲平, 丁镇伟, 王立峰, 李莱, 林培中. 食管原位癌及癌前病变组织中 Ki67、P53 蛋白异常表达的研究. *中华病理学杂志* 2000; 29: 222-223
- 23 van Sandick JW, Baak JP, van Lanschot JJ, Polkowski W, ten Kate FJ, Obertop H, Offerhaus GJ. Computerized quantitative pathology for the grading of dysplasia in surveillance biopsies of Barrett's oesophagus. *J Pathol* 2000; 190: 177-183
- 24 Hiyaama T, Yokozaki H, Kitadai Y, Haruma K, Yasui W, Kajiyama G, Tahara E. Overexpression of human telomerase RNA is an early event in oesophageal carcinogenesis. *Virchows Arch* 1999; 434: 483-487
- 25 Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Gunji Y, Kobayashi S, Hayashi H, Ochiai T. Prediction of survival with squamous cell carcinoma antigen in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Surgery* 2003; 133: 486-494
- 26 Bhatnagar J, Heroman W, Murphy M, Austin GE. Immunohistochemical detection of carcinoembryonic antigen in esophageal carcinomas: a comparison with other gastrointestinal neoplasms. *Anticancer Res* 2002; 22: 1849-1857
- 27 Kawaguchi H, Ohno S, Miyazaki M, Hashimoto K, Egashira A, Saeki H, Watanabe M, Sugimachi K. CYFRA 21-1 determination in patients with esophageal squamous cell carcinoma: clinical utility for detection of recurrences. *Cancer* 2000; 89: 1413-1417
- 28 Tsuchiya Y, Onda M, Miyashita M, Sasajima K. Serum level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) indicates tumour stage and prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Med Oncol* 1999; 16: 31-37
- 29 Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B, Sprakel B, Senninger N. Analysis of serum CYFRA 21-1 concentrations in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 4899-4904
- 30 Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B, Heinecke A, Senninger NJ. CYFRA 21-1 serum analysis in patients with esophageal cancer. *Clin Cancer Res*

- 2000; 6: 4249-4252
- 31 Ando T, Ishiguro H, Kimura M, Mitsui A, Mori Y, Sugito N, Tomoda K, Mori R, Harada K, Katada T, Ogawa R, Fujii Y, Kuwabara Y. The overexpression of caveolin-1 and caveolin-2 correlates with a poor prognosis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2007; 18: 601-609
- 32 Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, Shih CH, Koyanagi K, Ueda M, Kitajima M. Altered p16/MTS1/CDKN2 and cyclin D1/PRAD-1 gene expression is associated with the prognosis of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2229-2236
- 33 Jiang W, Kahn SM, Tomita N, Zhang YJ, Lu SH, Weinstein IB. Amplification and expression of the human cyclin D gene in esophageal cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2980-2983
- 34 李吉学, 何欣, 王立东, 秦艳茹, 王启鸣, 李燕杰, 高姗姗. 河南食管癌高发区居民食管癌和癌旁组织细胞周期素D1蛋白和mRNA的表达. *河南医学研究* 2003; 12: 197-200
- 35 马萍, 王晓华, 尹元琴, 姜又红, 隋承光, 孟凡东. 细胞周期调控因子p27、Cyclin D1和DNA含量在食管癌中联合检测的意义. *中国现代医学杂志* 2006; 16: 2096-2098, 2101
- 36 Tomonaga T, Matsushita K, Ishibashi M, Nezu M, Shimada H, Ochiai T, Yoda K, Nomura F. Centromere protein H is up-regulated in primary human colorectal cancer and its overexpression induces aneuploidy. *Cancer Res* 2005; 65: 4683-4689
- 37 Shigeishi H, Higashikawa K, Ono S, Mizuta K, Ninomiya Y, Yoneda S, Taki M, Kamata N. Increased expression of CENP-H gene in human oral squamous cell carcinomas harboring high-proliferative activity. *Oncol Rep* 2006; 16: 1071-1075
- 38 Guo XZ, Zhang G, Wang JY, Liu WL, Wang F, Dong JQ, Xu LH, Cao JY, Song LB, Zeng MS. Prognostic relevance of Centromere protein H expression in esophageal carcinoma. *BMC Cancer* 2008; 8: 233
- 39 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
- 40 Hadjihannas MV, Brückner M, Jerchow B, Birchmeier W, Dietmaier W, Behrens J. Aberrant Wnt/beta-catenin signaling can induce chromosomal instability in colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 10747-10752
- 41 Aguilera O, Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Herranz M, Espada J, García JM, Muñoz A, Esteller M, González-Sancho JM. Epigenetic inactivation of the Wnt antagonist DICKKOPF-1 (DKK-1) gene in human colorectal cancer. *Oncogene* 2006; 25: 4116-4121
- 42 Sato H, Suzuki H, Toyota M, Nojima M, Maruyama R, Sasaki S, Takagi H, Sogabe Y, Sasaki Y, Idogawa M, Sonoda T, Mori M, Imai K, Tokino T, Shinomura Y. Frequent epigenetic inactivation of DICKKOPF family genes in human gastrointestinal tumors. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2459-2466
- 43 Yamabuki T, Takano A, Hayama S, Ishikawa N, Kato T, Miyamoto M, Ito T, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Dkkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67: 2517-2525
- 44 伍治强, 温剑虎. 骨桥蛋白在食管鳞癌中的表达及其临床意义. *免疫学杂志* 2006; 22: 678-680
- 45 Bergqvist AS, Bergqvist M, Brattstrom D, Hesselius P, Larsson A, Brodin O, Wagenius G. Serum p53 autoantibodies as prognostic marker in patients with oesophageal carcinoma. *Anticancer Res* 2001; 21: 4141-4145
- 46 Ralhan R, Arora S, Chattopadhyay TK, Shukla NK, Mathur M. Circulating p53 antibodies, p53 gene mutational profile and product accumulation in esophageal squamous-cell carcinoma in India. *Int J Cancer* 2000; 85: 791-795
- 47 Veale RB, Thornley AL, Scott E, Antoni A, Segal I. Quantitation of autoantibodies to cytokeratins in sera from patients with squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 1988; 58: 767-772
- 48 Shimada H, Kuboshima M, Shiratori T, Nabeya Y, Takeuchi A, Takagi H, Nomura F, Takiguchi M, Ochiai T, Hiwasa T. Serum anti-myomegalin antibodies in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2007; 30: 97-103
- 49 Shimada H, Nakashima K, Ochiai T, Nabeya Y, Takiguchi M, Nomura F, Hiwasa T. Serological identification of tumor antigens of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26: 77-86
- 50 Liu WL, Zhang G, Wang JY, Cao JY, Guo XZ, Xu LH, Li MZ, Song LB, Huang WL, Zeng MS. Proteomics-based identification of autoantibody against CDC25B as a novel serum marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 440-445
- 51 Fujita Y, Nakanishi T, Miyamoto Y, Hiramatsu M, Mabuchi H, Miyamoto A, Shimizu A, Takubo T, Tanigawa N. Proteomics-based identification of autoantibody against heat shock protein 70 as a diagnostic marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2008; 263: 280-290
- 52 Fujita Y, Nakanishi T, Hiramatsu M, Mabuchi H, Miyamoto Y, Miyamoto A, Shimizu A, Tanigawa N. Proteomics-based approach identifying autoantibody against peroxiredoxin VI as a novel serum marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6415-6420
- 53 Pulukuri SM, Rao JS. Small interfering RNA directed reversal of urokinase plasminogen activator demethylation inhibits prostate tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2007; 67: 6637-6646
- 54 Gutierrez M, Giaccone G. Antiangiogenic therapy in nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 176-182
- 55 Cai SX. Small molecule vascular disrupting agents: potential new drugs for cancer treatment. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2007; 2: 79-101
- 56 Liang ZH, Wu PH, Li L, Xue G, Zeng YX, Huang WL. Inhibition of tumor growth in xenografted nude mice with adenovirus-mediated endostatin gene comparison with recombinant endostatin protein. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1809-1814
- 57 Chen XY, Li JS, Liang QP, He DZ, Zhao J. Expression of PC cell-derived growth factor and vascular endothelial growth factor in esophageal squamous cell carcinoma and their clinicopathologic significance. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 881-886
- 58 Tsuneoka M, Koda Y, Soejima M, Teye K, Kimura H.

- A novel myc target gene, mina53, that is involved in cell proliferation. *J Biol Chem* 2002; 277: 35450-35459
- 59 Teye K, Tsuneoka M, Arima N, Koda Y, Nakamura Y, Ueta Y, Shirouzu K, Kimura H. Increased expression of a Myc target gene Mina53 in human colon cancer. *Am J Pathol* 2004; 164: 205-216
- 60 Tsuneoka M, Fujita H, Arima N, Teye K, Okamura T, Inutsuka H, Koda Y, Shirouzu K, Kimura H. Mina53 as a potential prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7347-7356
- 61 Han B, Liu J, Ma MJ, Zhao L. Clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expression in human esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2188-2192
- 62 Ishikawa T, Furihata M, Ohtsuki Y, Murakami H, Inoue A, Ogoshi S. Cyclin D1 overexpression related to retinoblastoma protein expression as a prognostic marker in human oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 92-97

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2009年广东省中西医结合、中医脾胃消化病学术会议暨 国家级继续教育项目消化病进展研讨班征文通知

本刊讯 由广东省中西医结合学会脾胃消化病专业委员会, 广东省中医药学会消化病专业委员会主办的2009年脾胃消化病学术会议暨国家级继续教育项目消化病进展研讨班将于2009-09-25/27在广东省广州市召开, 现将会议征文有关事项通知如下:

1 征稿内容

中西医结合、中医治疗消化系统疾病的基础理论研究、临床经验总结、诊治的新进展, 名老中医、西医和中西医结合专家个人诊治特色总结.

2 征稿要求

论文资料务必真实可靠, 书写规范, 简明扼要, 每篇以3000字以内为宜, 并附800字左右的摘要1份; 来稿请用电脑打印, 用word软件编入, 并附软盘, 或发送电子邮件, 文稿中请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮政编码及联系电话. 截稿日期: 2009-07/30

3 交流方式

专题报告、论文宣读与讨论答疑相结合. 入选论文并参会者给予记 I 类学分6分, 另外将择优编入《现代消化及介入诊疗》杂志. 参加继续教育研讨班者另给予国家级一类学分12分.

4 投稿地址

(1)E-mail: zhangwdcn@163.com; (2)全文、摘要并附软盘寄至广东省广州市广州大道北1838号南方医院消化编辑部罗永华同志(邮编: 510105); 并注明脾胃消化病学术会议投稿. 无论文者也欢迎参会或报名参加研讨班.

5 联系方式

姚永莉, 510105, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医院消化内科, 电话: 13189096556