

原发性胆囊癌基因研究现状

汪 斌, 丁佑铭

汪斌, 丁佑铭, 武汉大学人民医院肝胆腔镜外科 湖北省武汉市 430060

作者贡献分布: 综述选题、文献收集及论文撰写由汪斌完成; 丁佑铭审核。

通讯作者: 丁佑铭, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 430060, 湖北省武汉市解放路238号, 武汉大学人民医院肝胆腔镜外科。

youmingding@yahoo.com

电话: 027-88041911-82212

收稿日期: 2009-08-04 修回日期: 2009-09-12

接受日期: 2009-09-21 在线出版日期: 2009-09-28

Advances in research of primary gallbladder carcinoma at the genetic level

Bin Wang, You-Ming Ding

Bin Wang, You-Ming Ding, Department of Hepatobiliary & Laparoscopic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor You-Ming Ding, the Department of Hepatobiliary & Laparoscopic Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, 238 Jiefang Road, Wuhan 430060, Hubei Province, China. youmingding@yahoo.com

Received: 2009-08-04 Revised: 2009-09-12

Accepted: 2009-09-21 Published online: 2009-09-28

Abstract

Primary gallbladder carcinoma (PGC) is a common malignant tumor of the digestive system. As PGC has a high degree of malignancy, it has long posed a serious threat to human health. Early diagnosis and treatment of PGC is important in improving the prognosis of the disease. At present, some achievements have been made in elucidating the pathogenesis of PGC and exploring its early diagnosis and treatment at the genetic level. In this article, we will summarize the recent advances in research on oncogenes and tumor suppressor genes, metastasis-, prognosis- and treatment-related genes, and tumor markers that are associated with PGC.

Key Words: Primary gallbladder carcinoma; Gene expression; Oncogene

Wang B, Ding YM. Advances in research of primary gallbladder carcinoma at the genetic level. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(27): 2811-2820

摘要

原发性胆囊癌是常见的消化系恶性肿瘤之一, 恶性程度较高, 长期以来一直严重威胁着人类的健康, 对原发性胆囊癌的早期诊断和治疗至今未取得突破性的进展, 是临床急需解决的重要问题。从基因学出发研究原发性胆囊癌的发病机制、早期诊断及治疗, 已取得了一定的成绩, 也是目前肿瘤研究的热点。本文就目前原发性胆囊癌发病过程中的癌基因、抑癌基因与胆囊癌转移、预后及治疗相关基因, 肿瘤标志物的研究状况作以综述。

关键词: 原发性胆囊癌; 基因表达; 癌基因

汪斌, 丁佑铭. 原发性胆囊癌基因研究现状. *世界华人消化杂志* 2009; 17(27): 2811-2820

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2811.asp>

0 引言

原发性胆囊癌(primary gallbladder carcinoma, PGC)是胆道系统常见的恶性肿瘤, 恶性程度高、死亡率高、预后差。因其临床表现不典型, 常与胆囊炎、胆囊结石的症状相似, 早期诊断比较困难。因此, 如何提高原发性胆囊癌的早期诊断水平, 为胆囊癌的早期治疗创造条件一直是人们所关注的问题。现代医学研究表明肿瘤是基因水平异常所引起的行为, 其发生、发展、转移及预后均与癌基因和抑癌基因的突变相关。胆囊癌的发生、发展、转移及预后同样涉及多种癌基因和抑癌基因的突变, 在基因学水平上研究胆囊癌的生物行为, 有助于提高胆囊癌的早期诊断和治疗水平。本文就近年来国内外有关癌基因、抑癌基因及其表达产物在胆囊癌早期诊断、肿瘤转移、预后判断等方面的研究概述如下。

1 与胆囊癌发生、发展有关的基因

1.1 ras 基因是一个常见的癌基因家族, 包括 k-ras、n-ras 和 h-ras。研究表明, ras 基因的异常表达是肿瘤发生的早期事件, k-ras 基因可能是激发癌变的关键, 其突变热点在第12密码子, 少数在

背景资料

原发性胆囊癌(PGC)是最常见的胆道系统恶性肿瘤, 发病率近年有逐渐上升趋势, 其恶性度高, 死亡率高, 早期诊断困难, 治疗效果差。目前对PGC的发病机制、诊断及治疗的研究已取得了一定成绩, 尤其是近年来迅猛发展的基因和蛋白质研究技术, 大大促进了PGC相关的基因研究工作, 且取得了令人可喜的成果。然而对PGC发病的高危因素、致癌机制、早期诊断及治疗的相关基因研究仍未获得突破性进展, 仍然需要广大科研工作者继续深入探索和研究。

同行评议者
陈力, 教授, 浙江大学医学院附属第二医院外科

研发前沿
从基因学水平研究PGC发生、发展、早期诊断及治疗是PGC研究的热点和难点,多基因联合检测提高诊断的准确率,基因靶向治疗PGC是研究的新方向。

第13密码子. k-ras编码P21蛋白,与细胞生长和分化密切相关,其阳性表达的肿瘤恶性度高,预后差^[1-2]. Yukawa *et al*^[3]应用免疫组织化学方法发现早期胆囊癌中ras基因产物p21阳性率高达95%,说明ras基因参与了肿瘤的癌变过程.

1.2 src c-src基因编码产物为60 ku的蛋白质,具有特异性酪氨酸激酶活性功能,能促进细胞的增生和恶变. Tatsumoto *et al*^[4]用质粒携带c-src基因,联合转染非致瘤人胆囊癌细胞,研究表明人胆囊癌细胞的致癌潜能与c-src基因相关的信号通路有密切关系.

1.3 bcl-2 bcl-2是重要的凋亡抑制基因,通过其编码的产物Bcl-2蛋白发挥生理功能. Mikami *et al*^[5]检测bcl-2基因在胆囊腺癌中的表达和细胞凋亡指数,发现细胞凋亡指数随着胆囊肿瘤分化程度的降低而减少,并与P53表达呈负相关. bcl-2表达与胆囊癌细胞分化呈正相关,在早期肿瘤的发生中起作用.

1.4 bax bax基因属bcl-2相关基因,具有对抗Bcl-2蛋白,抑制凋亡的作用. Saetta *et al*^[6]发现,胆囊癌中bax阳性率在低分化、未分化及有转移组明显高于高分化和未转移组.

1.5 myc基因家族 myc基因家族成员包括myc、C-myc、N-myc及L-myc、P-myc、R-myc、S-myc和B-myc,均定位于核内,为核转录调节因子^[7]. C-myc为原癌基因,定位于8号染色体,编码P62蛋白,参与细胞周期的调控、细胞增殖、凋亡及永生生化等过程,在许多肿瘤的发生中起着重要作用. 刘智敏 *et al*^[8]发现胆囊癌中C-myc的阳性率明显高于正常胆囊组织,说明胆囊癌的发生可能与C-myc基因的激活有关. Wang *et al*^[9]发现胆囊癌组织中P62蛋白高表达,可作为反映胆囊癌侵袭性的指标,为胆囊癌的早期诊断和治疗提供参考.

1.6 survivin 与细胞凋亡密切相关的3个基因家族包括bcl-2家族、caspase家族和凋亡抑制(inhibitor of apoptosis, IAP)家族. survivin是最近发现的IAP家族成员之一,具有肿瘤选择性特点,可对抗G₂/M期细胞凋亡的诱导,克服凋亡关卡,通过有丝分裂促进转化细胞的异常增殖^[10]. 研究发现survivin蛋白在胆囊癌中的表达显著高于胆囊腺瘤及慢性胆囊炎组织,且与胆囊癌患者的性别、年龄、肿瘤的大小、分化程度及是否转移无关,提示survivin可能通过抑制胆囊癌细胞凋亡,对胆囊癌的发生、发展起重要作用,但在胆囊癌的发展过程中,尚存在其他凋亡基因的

激活^[11].

1.7 caspase-3 caspase家族是一组蛋白酶,是细胞凋亡的 executor, caspase-3是凋亡传导途径最下游的蛋白酶,是细胞凋亡的最终执行者, caspase-3的活化对细胞凋亡的发生具有重要意义. 在胆囊癌中, caspase-3表达在高、中分化组及Nevin分期I、II、III期组高于低分化组及Nevin分期IV、V期组,揭示caspase-3同胆囊癌分化、分期有关^[11].

1.8 cyclin D与cyclin E 细胞周期控制系统由细胞周期素(cyclin)、细胞周期素依赖蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物(CDK inhibitor, CDKI)三大类蛋白家族所组成,细胞周期素依赖蛋白激酶是细胞周期调控机制的核心. CDK4、CDK6与cyclin D1、D2、D3结合是G₁期运行的必要条件. 而cyclin E与CDK2结合,形成cyclin E-CDK2复合物,产生或激活许多细胞周期相关蛋白,启动并进入S期,是S期启动的必要条件^[12].

Hui *et al*^[13]发现41%的胆囊癌和67%的胆囊腺瘤发生cyclin D1过表达,而正常胆囊上皮和胆囊腺肌症中无cyclin D1表达,表明cyclin D1在胆囊癌中的过表达是胆囊癌发生过程中的一个早期事件,但与年龄、性别、组织学类型、淋巴转移、TNM分期等无关. cyclin E在原发性胆囊癌中的阳性表达率亦显著高于胆囊良性病变,并且cyclin E在胆囊癌的表达与胆囊癌细胞PCNA指数相关,因此cyclin E的表达与胆囊癌细胞增殖活性相一致, cyclin E的过表达通过加快细胞增殖周期,促进胆囊癌细胞异常增生,在胆囊癌的发生发展过程中起着重要的作用^[14].

1.9 TGF-β TGF-β是一类具有多种生物学功能的多肽类生长因子,参与调节细胞的生长、分化、凋亡及免疫功能,能够抑制多种上皮源性肿瘤细胞的生长,研究表明TGF-β在胆囊癌中表达明显高于胆囊良性疾病^[15].

1.10 DPC4 DPC4也称胰腺癌缺失基因,为抑癌基因,定位于染色体18q21.1,编码蛋白属Smad家族, DPC4也是TGF-β细胞内信号传导的枢纽,参与调节细胞增殖分化. 研究表明胆囊癌中DPC4产物表达显著低于良性胆囊组织^[16].

1.11 Fas Fas蛋白属TNF受体家族成员,与FasL结合后通过IL-1β转化酶基因介导细胞凋亡. 胆囊癌中Fas阳性表达与胆囊癌的分化程度及转移相关^[6].

1.12 p53 p53是典型的抑癌基因之一,定位于染

染色体17p13.17, 其基因突变率约63.3%, 是人类肿瘤中发生基因变异频率最高的基因, 与胆囊癌的发生关系密切^[17-19]. Wistuba *et al*^[20]研究发现胆囊癌中*p53*基因杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)达90%, 且较蛋白表达发生更早、更频繁, 提示*p53*基因LOH检测有助于胆囊癌早期诊断.

1.13 *p21 p21*也是抑癌基因之一, P21蛋白是G₁期的细胞周期蛋白依赖激酶抑制物, 可抑制多种cyclin-CDK复合物的活性, 以阻止细胞进入S期, 其C端又可结合细胞增殖核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)以阻断DNA复制. P21在胆囊癌中表达降低, 是胆囊癌发生的早期事件^[21], 且与胆囊癌的性别、年龄、分期、分级等临床病理参数密切相关^[22].

1.14 *p27 p27*是CDKI里的Cip/Kip家族成员之一, 主要功能是阻断细胞周期进程, 抑制细胞增生. Hui *et al*^[13]在实验中发现43%的胆囊癌病例中P27表达低, P27在的低表达是胆囊癌发生过程中的一个晚期事件, 与胆囊癌的分化、淋巴结转移、TNM分期密切相关.

1.15 *p16 p16*是比*p21*更强的肿瘤抑制基因, 也称为多肿瘤抑制基因(mTS1), 属于CDK4抑制(inhibitors of CDK4, INK4)基因家族, 在细胞周期调控中具有十分重要的作用. *p16*基因异常主要表现为基因缺失, 且多为纯合性缺失. 研究发现, 在胆囊癌前病变中, 通常存在*p16*基因的缺失^[23-24], 另外, *p16*基因突变在胆囊癌中发生率也很高, 检测*p16*基因及其蛋白表达对提高胆囊癌早期诊断率及估计患者生存时间有十分重要的意义^[25-26].

1.16 *p73 p73*基因是Kaghad *et al*^[27]1997年发现的*p53*基因家族的第一个新成员, 定位于1P36, *p73*基因在胆囊癌中高表达, 并与胆囊癌组织学类型有关, 低分化组织中阳性率高, 提示*p73*基因异常表达在胆囊癌发生发展中发挥重要作用^[28].

1.17 Rb Rb基因是第一个被克隆的抑癌基因, 定位于13q14, 其产物Rb蛋白参与细胞周期的调控, 各种原因导致Rb基因缺失或突变, 将导致细胞进入非正常增殖状态, 进而产生肿瘤. Rb蛋白在胆囊癌的阳性表达低, 与胆囊癌分化程度高低以及分期有关. Rb蛋白的低表达是促进胆囊癌细胞增殖的重要因素^[29], Rb基因的LOH是胆囊癌发生的晚期事件^[30].

1.18 MUC 黏蛋白(nucin, MUC)是一类含有寡糖链的糖蛋白, 主要存在于胃肠道、呼吸道、

泌尿生殖道表面细胞及其分泌的黏液中, 除保护和润滑功能外, 还参与细胞间黏附、通讯、作为细胞受体等多种功能. 胆囊上皮细胞也可分泌黏蛋白, 胆汁中含有丰富的黏蛋白成分. Wongkham *et al*^[31]报道黏蛋白MUC5AC在胆管癌组织中高表达, 胆管癌患者血浆MUC5AC升高. MUC4在胆囊癌中表达显著升高, 并与胆囊癌的组织学分级密切相关, 同时研究还显示MUC4与erbB2间存在一种直接的相互作用关系, 这种相互作用在胆囊癌的致癌作用中发挥着重要作用^[32].

1.19 LAPTM4 β 溶酶体关联跨膜蛋白4 β (lysosome-associated protein transmembrane, LAPTM4 β)定位于染色体8q22.1, 编码35 kDa、24 kDa 2种蛋白. LAPTM4 β -35在胆囊癌中过表达, 与胆囊癌的组织学类型、淋巴浸润、远处转移、肿瘤分期及分化程度、切除后的生存率密切相关, LAPTM4 β 作为一种新的基因/蛋白抑制靶点, 在胆囊癌的发生发展中起着十分关键的作用, 他可能通过其翻译产物LAPTM4 β -35蛋白而发挥致癌作用. 将LAPTM4 β -35与其他分子如cyclin D1联合检测, 对提高胆囊癌的预测将更有价值^[33].

1.20 hoGG1 8-羟基鸟嘌呤-葡萄糖基转移酶, 编码一种葡萄糖基转移酶蛋白, 参与来自氧化损伤DNA的8-羟基-脱氧鸟嘌呤的切割修复. hoGG1 ser326cys具有cys/cys纯合子基因型的个体容易发展为胆囊癌^[34].

1.21 CYP7A1 胆固醇7- α 羟化酶, 具有CYP7A1基因CC基因型和C等位基因是胆囊癌发展的一个危险因素, 且在等位基因是纯合子条件下, 这种危险会进一步增加^[35].

1.22 Heparanase 类肝素酶已经被证实与许多肿瘤的生长和侵袭有关, 他可以促进血管的发生和破坏基底膜, 促进肿瘤生长. 在体外模型研究中发现类肝素酶抑制剂可以抑制胆囊癌细胞系的潜在侵袭, Heparanase已经成为人类肿瘤治疗的一个具有广阔前景的靶点^[36].

1.23 B-raf Saetta *et al*^[37]检测胆囊癌标本发现存在B-raf基因变异, 且都定位于外显子15位点上的热点密码子599位点, 暗示B-raf可能与胆囊癌的发病机制密切相关.

1.24 b-FGF b-FGF基因位于人的第5对染色体上, 为单拷贝基因, 其表达产物b-FGF蛋白是重要的促有丝分裂因子, 也是形态发生和分化的诱导因子^[38]. 胆囊癌组织中b-FGF表达阳性率明显高

创新盘点

本文对迄今为止有关PGC发病的基因研究状况进行了综述, 并分别从PGC的发生发展、转移预后、早期诊断及治疗相关基因研究4方面进行了阐述, 展示了各方面最新的研究成果, 为PGC的进一步深入研究提供了参考和方向.

应用要点

本文阐述了目前PGC发生发展及治疗相关的基因研究成果,为进一步研究PGC的生物学行为,提高早期诊断率和治疗效果指明了方向。PGC发病中癌基因、抑癌基因突变的检测,与PGC有关的靶向治疗基因的研究将为PGC的研究带来光明。

于慢性胆囊炎组织,表明b-FGF对胆囊癌的辅助诊断有一定的作用^[9]。

1.25 c-fos与c-jun c-fos与c-jun属于即刻早期应答基因(immediate early response gene),两者编码的蛋白均为重要的核转录因子,两者通过形成亮氨酸拉链结构以c-fos/c-jun杂合二聚体,或c-jun同二聚体形式构成活化蛋白21(AP21),参与多个基因的转录调节,控制着细胞的增殖和凋亡,在许多肿瘤中c-fos、c-jun蛋白都有异常表达^[39-40]。胆囊癌组织中c-fos、c-jun蛋白的阳性表达率显著增高,提示c-fos、c-jun与胆囊癌的发生有关,c-fos、c-jun的协同表达表明两者关系密切,共同参与基因的转录调节^[41]。

1.26 PTTG 垂体瘤转化基因(pituitary tumor-transforming gene, PTTG)是从垂体肿瘤细胞中分离出来的一种原癌基因,定位于5号染色体5q33区。研究发现人类染色体5q区与肺癌等多种肿瘤复发有关。PTTG在增殖活跃的正常组织,如睾丸和胸腺组织中高表达,在肝癌、乳腺癌、结肠癌、甲状腺癌、卵巢肿瘤及血液系统肿瘤等肿瘤组织中过度表达。胆囊癌组织中PTTG的阳性表达同肿瘤病理分期有关,在Nevin IV、V期胆囊癌组织中表达阳性率明显高于I-III期胆囊癌组织。PTTG的表达还与胆囊癌的淋巴转移有关,表明PTTG的异常表达与胆囊癌的发生、发展及侵袭进程密切相关^[42-43]。

1.27 KAI1 KAI1基因属于TM4SF家族(transmembrane 4 superfamily or tetraspanin superfamily, TM4SF)成员,表达产物为CD82^[44-45],是新发现的一个肿瘤转移抑制基因。KAI1基因产物和其他TM4SF成员是互相结合在一起的^[46-47]。研究发现,随着胆囊癌病程的进展,KAI1基因的阳性表达逐渐下降,且KAI1基因蛋白阳性表达率与胆囊癌的TNM分期呈负相关,其蛋白的高表达预示着胆囊癌患者有较好的预后,因此认为KAI1基因蛋白对反映胆囊癌的预后有价值^[48-49]。KAI1基因在前列腺癌转移中的作用已经得到公认,因此推测,在原发性胆囊癌中,KAI1基因具有肿瘤转移抑制作用。

1.28 OPN 骨桥蛋白OPN是一种高度磷酸化和糖基化的分泌型蛋白,富含唾液酸,在很多恶性肿瘤中异常表达并且同恶性程度和转移相关,OPN的功能包括细胞黏附和迁移、免疫和感染反应、抗凋亡、抑制合成和骨骼钙化等。张宝华 *et al*研究证实,胆囊癌中的OPN表达水平高于癌旁胆囊组织,提示OPN在胆道肿瘤的

发生中发挥作用并且具有作为分子诊断标志物的潜力^[50]。

2 与胆囊癌转移、预后有关的基因

2.1 C-erbB2 C-erbB2是一种癌基因,又称Neu或HER-2,定位于人染色体17q21上,编码相对分子质量为185 kDa的跨膜糖蛋白,故又称P185,具有酪氨酸激酶活性,属表皮生长因子受体家族。C-erbB2的表达与胆囊癌分化、转移及预后有关,其表达阳性率随胆囊癌的分化程度降低而逐渐升高^[51]。Kiguchi *et al*^[52]在转基因鼠的实验中观察到erbB2过度表达导致100%的实验鼠在3月龄时发生胆管腺癌,并向胆管浸润和发展。

2.2 CD44 CD44家族属黏附分子,定位于11号染色体,作为主要的跨膜透明质酸受体,是癌细胞获得浸润转移能力的决定因素之一。CD44拼接变异体(CD44 splice variants, CD44v)表达,特别是v6的表达与多种肿瘤包括胃癌、肝癌及结肠癌等侵袭表型的形成有关。沈汉斌 *et al*^[53]研究发现CD44V6在胆囊癌中高表达,在胆囊癌细胞的增殖、分化和转移过程中发挥着重要作用,对预测胆囊癌癌前病变的转化及肿瘤的侵袭转移具有重要价值。

2.3 nm23 nm23为肿瘤转移抑制基因,具有控制细胞分化与细胞发育功能,与恶性肿瘤转移关系密切,其表达水平与多种肿瘤细胞的转移潜能呈负相关。nm23基因位于染色体17q21.3,分为nmH1-6 6个亚型,编码产物二磷酸核苷激酶(NDPK)与微管聚合、G蛋白介导的信号传递、细胞与周围组织附着力、完整的基底膜形成及转录调节有关。胆囊癌中nm23表达低于胆囊良性组织,且与胆囊癌的淋巴转移相关^[53]。通过对胆囊癌的nm23-H1基因D17S396位点的DNA微卫星不稳定性(MSI)和LOH检测,发现胆囊癌组织D17S396位点的遗传不稳定性与胆囊癌的发生、发展密切相关,D17S396位点MSI可作为判断胆囊癌有无发生淋巴转移和预后判断的重要指标,并认为MSI可作为分子诊断的早期标志。在实验中随着胆囊癌的恶化和进展,LOH的发生率增高,因此,LOH可作为胆囊癌恶性程度、淋巴转移和预后转归的重要判断指标。研究表明MSI和LOH可能通过不同的途径调控胆囊癌的发生和转移^[54-55]。

2.4 hMLH1与hMSH2 hMLH1和hMSH2为DNA错配修复基因(MMR)家族最重要的成员,hMLH1和hMSH2基因的突变及功能缺陷,使得

相应的编码蛋白表达水平降低或缺如, 导致肿瘤的发生. 随着胆囊癌恶性程度的增加、浸润和转移的发生, hMLH1和hMSH2蛋白表达出现下调或部分表达缺失, 其可能参与胆囊癌的发生发展^[55-57].

2.5 FHIT FHIT称脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因, 于1996年由Masataka *et al*^[58]成功分离并定位于染色体3P14.2, 为多种肿瘤的候选抑癌基因. 胆囊癌中FHIT表达明显下调或缺失, 且与胆囊癌的分级及淋巴结转移密切相关, 表明他可能是胆囊癌一个重要的候选抑癌基因, 有可能作为一种新的胆囊癌的预后监测指标^[59-60].

2.6 端粒酶 端粒酶是一种核糖核蛋白, 主要成分是RNA和蛋白质, 具有逆转录酶活性, 与细胞的分裂、增殖有着密切的关系, 在胆囊癌组织中端粒酶活性的检出率高达80%, 说明端粒酶在胆囊癌的发生、发展中起重要作用^[61].

2.7 MMP-2 基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)是相对分子质量为72 ku的IV型胶原酶和明胶酶, 可以降解细胞基质以及IV型胶原, 形成局部溶解区以构成肿瘤细胞移动的通道. MMP-2在癌的浸润和转移过程中起重要作用, MMP-2的高表达与胆囊癌细胞的分化程度、转移及预后相关^[61].

2.8 TIMP-2 MMP-2组织抑制因子(tissue inhibitors of metallo proteinase-2, TIMP-2), 与MMP-2一起影响细胞外基质和基底膜完整性, 参与肿瘤的浸润转移. MMP-2与TIMP-2之间的比例失衡, 以致TIMP-2不足以对抗MMP-2的活性可能是肿瘤浸润转移的基础. 研究表明TIMP-2更能准确反映胆囊癌的特性, 可能作为判断胆囊癌分期、转移的重要参考指标^[62].

2.9 COX-2 COX-2环氧合酶(cyclooxygenase, COX-2), 又称前列腺素过氧化物合成酶, 是花生四烯酸代谢合成前列腺素(PG)过程中关键的限速酶. 环氧合酶分为两型, COX-1为结构型环氧合酶, 表达于正常机体组织中, 被认为与调节正常细胞生理功能相关. 诱生型COX-2在大多数正常组织中未被检测到, 但可见于某些炎症和肿瘤组织. 胆囊癌组织中COX-2阳性表达率显著高于正常胆囊组织, 其阳性表达与肿瘤TNM分期、淋巴结转移相关^[63].

2.10 E-cadherin E-Cad是一种依赖Ca²⁺的同种亲和性细胞间黏附分子, 是维持正常上皮完整性和极性的跨膜糖蛋白, 与肿瘤的转移和浸润有

关. E-Cad的基因定位于染色体16q22.1, 长度为100 kb, 有16个外显子. E-Cad的下降和缺失, 细胞间的黏附力下降, 造成细胞容易分散而向外浸润性生长, E-Cad在胆囊癌中的阳性表达率显著低于胆囊腺瘤和胆囊炎组织, 且随胆囊癌的恶性程度和淋巴结转移的增加而降低^[64].

2.11 i-NOS 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, i-NOS), 在肿瘤血管生成中起重要作用. i-NOS可诱导产生NO, NO高浓度时发挥细胞毒或诱导肿瘤细胞凋亡作用, 而低浓度时则作为肿瘤细胞信号转导途径的信使分子, 参与调节与细胞增殖相关的基因表达, 增加肿瘤血供, 促进血管生长, 从而促进肿瘤的生长、侵袭和转移. 胆囊癌淋巴转移和肝转移时, i-NOS表达增高, 提示胆囊癌细胞内NO处于低水平^[65].

2.12 Maspin Maspin为抑丝酶超家族成员, 属于转移抑制基因, Maspin表达缺失将导致肿瘤细胞表型更具有侵袭、转移及血管生成特性^[66]. Maspin在高转移胆囊癌细胞表达上调, 可能与: (1)Maspin在不同类型的细胞中有不同的功能, 依赖于在所在细胞中其他的与Maspin交互作用的蛋白谱. (2)Maspin的亚细胞定位对于其功能起决定性作用, 在细胞核定位的Maspin可能发挥不同的功能. Maspin是表达差异最大的基因, 在胆囊癌转移过程中有重要意义, 有望成为胆囊癌转移预测和干预的一个靶分子^[67].

2.13 VEGF 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是近年发现的具有多种亚型的多肽类细胞因子, 他可以直接刺激内皮细胞生成, 提高血管通透性, 与肿瘤生长及转移密切相关. VEGF在胆囊癌中的表达明显高于胆囊腺瘤、胆囊炎, 其表达与胆囊癌恶性行为有关, 而血管生成拟态VM(+)胆囊癌VEGF表达明显低于VM(-)胆囊癌, VM有助于肿瘤获得足量的血液供应, 提示VEGF可作为判断VM(+)胆囊癌早晚期病变的重要指标, 并可评价胆囊癌Nevin分期、浸润深度、有无淋巴结转移和肝脏转移、判断患者预后. 胆囊癌恶性度高, 预后差, 手术切除率低, 对胆囊癌血管生成拟态(VM)这一潜在新颖靶点的研究, 有可能为临床胆囊癌的治疗提供新的途径^[68].

2.14 PCNA 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达及合成与细胞增殖周期有密切关系. PCNA标记指数在胆囊癌组织明显高于良性病变组织, 研究表明PCNA高表达的胆囊癌预后不良, 可反应胆囊癌的生物学

同行评价
本文综述了胆囊癌
的基因研究现状. 文献丰富,
内容全面详细, 可读
性好.

特性^[69].

2.15 GluT1 葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GluT1)是细胞膜上的跨膜糖蛋白,介导细胞内外的葡萄糖以易化扩散的方式相互转运.实验发现抑制GluT1 mRNA可以抑制肿瘤细胞的生长^[70],GluT1在胆囊癌组织中高表达,与胆囊癌的演进有密切关系,可作为判断胆囊癌预后的一项指标^[71].

2.16 EGFR 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种特异性跨膜糖蛋白受体,他不仅能刺激正常上皮细胞增殖,而且对某些肿瘤细胞增殖也有较明显的促进作用,其表达特征与癌细胞生物学行为及临床病理特征有极密切的关系.PGC分化程度越低,浸润深度越深,EGFR越高,可作为PGC患者预后判断的独立指标^[61].

2.17 PTEN PTEN是具有磷酸脂酶活性的抑癌基因,位于10q23位点,基因全长200 kb,包括9个外显子和8个内含子.PTEN的磷酸酶活性是其抑制细胞生长的前提和条件,该编码区基因突变可能与肿瘤的发生密切相关.研究显示胆囊腺瘤癌变及胆囊癌中PTEN mRNA和PTEN蛋白的阳性率均明显低于胆囊腺瘤,检测PTEN蛋白有望成为判断胆囊腺瘤癌变的一项辅助指标^[72].PTEN抑癌基因蛋白表达低下或丢失可能是胆囊癌的一种信号.

2.18 PDGF 血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是首先从血小板中分离出的一类重要的促有丝分裂多肽生长因子,具有刺激特定细胞群分裂增殖的能力.PDGF-B是原癌基因c-sis的编码产物,通过PDGF-B mRNA而合成PDGF-B具有较强的有丝分裂原活性,参与细胞增殖.PDGF-B mRNA在胆囊腺瘤中的表达阳性率明显高于癌旁组织、腺瘤性息肉和慢性胆囊炎,低分化腺癌、淋巴结转移和胆囊外组织器官侵犯病例PDGF-B mRNA表达阳性率明显高于高分化腺癌、无淋巴结转移和无胆囊外组织器官侵犯病例,提示PDGF-B mRNA表达可能是反映胆囊腺瘤发生、进展、生物学行为及预后的重要生物学标志物^[73].

3 与胆囊癌治疗有关的基因

3.1 GCS 糖基化神经酰胺合成酶(glucoceramide synthase, GCS)是调控神经酰胺代谢的关键酶之一,其活性增高可能是引起肿瘤获得性多药耐药产生的原因之一.研究显示该酶在未经化疗

的胆囊癌组织中活性较高,该酶是否能作为反映胆囊癌先天多药耐药的一个生物学指标有待临床进一步验证^[74].

3.2 MDR 多药耐药基因(multidrug resistance, MDR),通过检测胆囊癌Mdr-1基因表达可以了解胆囊癌的耐药程度,预测化疗疗效,为逆转耐药提供帮助^[75].

3.3 P-gp P-gp是一种TAP依赖性转移泵,能通过主动转运的方式将化疗药从肿瘤细胞内或直接从质膜转运出细胞外,减少化疗药物在肿瘤细胞内聚集.P-gp由Mdr-1基因编码,研究表明,P-gp在胆囊癌中的表达明显高于胆囊炎,P-gp的过度表达改变了细胞膜的电势和pH环境,影响了化疗药物在细胞内的分布和滞留^[76].

3.4 GST- π 胎盘型谷胱甘肽S转移酶(glutathione-s-transferase π , GST- π)也是肿瘤耐药的原因之一.GST- π 对过氧化物和氧自由基较其他GST敏感,能通过酶蛋白自身的氧化(SH氧化为-S-S)来清除活性或氧自由基.在胆囊癌的对比研究中发现,GST- π 在胆囊癌中的表达明显高于结石性胆囊炎等良性疾病^[76].

3.5 TOP- II 拓扑异构酶(Topo)是DNA构象动态变化的关键性核酶,分为两型,即Topo- I 和Topo- II,Topo- II是真核细胞必不可少的核酶,为二聚体,是许多化疗药物插入的作用靶点,Topo- II的改变成为耐药的重要原因之一.许多研究表明,Topo- II数量和功能上的改变与耐药密切相关^[76].

3.6 PML 早幼粒细胞性白血病基因(promyelocytic leukemia, PML)不但在急性早幼粒细胞性白血病的发病过程中起重要作用,而且对前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌等具有明显的生长抑制作用.应用重组携带PML基因的腺病毒(Ad-PML)感染体外培养的人胆囊癌细胞GBC-SD,以检测PML在胆囊癌细胞中的表达及其对胆囊癌细胞体外生长的影响,结果发现Ad-PML在胆囊癌细胞中有较高的转导效率,移植瘤实验发现Ad-PML感染的GBC-SD细胞不能在裸鼠体内形成肿瘤,结果说明腺病毒介导的PML基因不仅能抑制胆囊癌细胞的体外生长,而且能有效地抑制胆囊癌细胞在裸鼠体内的致癌能力^[77].

3.7 G207 一种肿瘤细胞溶解酶. Nakano *et al*应用G207治疗胆囊癌的实验发现,G207可以杀灭胆囊癌细胞.在G207的抗肿瘤作用中,T淋巴细胞介导的免疫反应在局部和全身都发挥作用^[78].

3.8 AxdAdB-3 一种剔除了E1A、E1B 2种基因的腺病毒, 在裸鼠上进行的对比研究显示, AxdAdB-3 在胆囊癌中的复制及细胞毒性与野生型和AxElBdB相比, 具有同样的作用, AxdAdB-3可以有效抑制胆囊癌细胞的生长, 明显延长生存时间^[79]。

3.9 CS-706 一种选择性COX-2抑制剂。Kiguchi *et al*^[80]研究发现CS-706能延缓BK5. ErbB-2大鼠胆囊腺癌的进展, 并有明显的治疗作用, 提示单独针对COX-2或联合其他化疗药物为胆囊癌的治疗提供了一条新的有效的途径。

4 与胆囊癌有关的肿瘤标志物

4.1 Ki-67 Ki-67是继PCNA之后发现的又一种反映细胞增殖活性的标志抗原, 分布于除G₀期和G₁早期以外的细胞周期各个时相, 是一种稳定、可靠的组织细胞增殖活性的标志物。研究结果显示, Ki-67在慢性胆囊炎、胆囊腺瘤和胆囊癌中的阳性表达率逐渐增加, 提示胆囊癌的发生与细胞增殖活性的增加密切相关, Ki-67表达与胆囊癌的高分级、淋巴结或远处转移明显相关, 因此, Ki-67可作为鉴别胆囊良恶性肿瘤的一个参考指标, 并可判断胆囊癌变的生长速度、分化程度和有无转移^[61]。

4.2 AFP 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)与肝癌的相关性已为大家所公认, 但其与胆囊癌的关系却罕有报道, 有学者发现, AFP在血清中的水平与胆囊癌的转移和复发有一定关系^[81]。

4.3 E/ER 对雌激素(estrogen, E)及其受体(estrogen receptor, ER)与PGC危险因素的相关性研究表明, ER在胆囊癌组织中的表达与CEA在结肠癌及AFP在肝癌中的表达相似, 可以认为是在胆囊细胞癌变过程中胚胎基因的一种去阻抑现象^[82]。ER在胆囊肿瘤中的表达水平随肿瘤分化程度降低而降低, 测定胆囊癌组织及患者血清的E及ER水平, 有助于判断肿瘤的恶性程度及预后^[83], 在判断肿瘤的发生及预后时综合考虑雌激素、ER及受体相关蛋白有更好的预后意义。

4.4 CEA与CA50 CEA为一种糖蛋白, 在多数消化系肿瘤组织中呈高表达。CA50为目前新发现的一种分布于细胞膜的肿瘤相关抗原, 消化系恶性肿瘤中含量很高, 而正常组织中含量极少。胆囊癌中CEA表达显著升高, 并含有丰富的CA50抗原, 提示CEA和CA50检测可作为胆囊腺瘤恶变和胆囊癌早期诊断的一项辅助指标^[61]。

4.5 CA19-9 CA19-9是一种低聚糖类肿瘤相关抗原, 也称胃肠癌的相关抗原。CA19-9为人类血型物质Lewis相关抗原, 是连接在蛋白质或脂类上的糖链所携带的岩藻糖残基末端结构, 血清学表现为Lewis a和Lewis b, 除存在于血清外, 还存在于胸水、腹水、胆汁、胰液和胃液等分泌液中。胆汁CA19-9水平的测定对鉴别胆管良恶性疾病有较高的辅助诊断价值, 对胆囊癌联合检测CEA和CA19-9可提高诊断的敏感性, CA19-9不仅可作为胆囊癌的诊断指标, 也可作为胆囊癌的治疗、动态观察及预后评价的指标。然而CA19-9并非胆囊癌特异性抗原, 对年龄在45岁以上, 有可疑症状的高危人群, 实施包括CA19-9在内的肿瘤标志物联合检测, 结合生化和影像学合理筛选检查, 则可以提高胆囊癌的早期诊断率^[84]。

4.6 CA125 CA125系一种糖蛋白, 正常组织中CA125含量极低, 目前关于CA125对胆囊癌的诊断价值并不肯定, 刘珣 *et al*^[85]报告胆囊癌CA125阳性表达率较胆囊炎、胆囊息肉及腺瘤组明显增高, 苏明 *et al*^[86]认为CA125, AFP在胆囊癌的诊断中无明显意义。Chaube *et al*^[87]研究认为CA125对胆囊癌有潜在的诊断价值, 并有助于与胆石症鉴别。

5 结论

胆囊癌的发生、发展是一个多基因联合作用的结果, 虽然对各种癌基因和抑癌基因在胆囊癌的发病机制、早期诊断、转移和预后判断、疗效监测等方面的研究已经取得了一定的进展, 但目前仍未找到一种理想的基因诊断或治疗胆囊癌的方法, 相信随着分子生物学技术和检验医学技术的发展, 特别是基因组学和蛋白质组学研究的深入以及更多的临床应用(例如基因芯片在肿瘤诊断的应用), 新的基因载体构建技术和靶向治疗技术的发展等, 都将为胆囊癌的早期诊断和治疗开辟有效的方法和手段。

6 参考文献

- 1 Hanada K, Tsuchida A, Kajiyama G. Cellular kinetics and gene mutations in gallbladder mucosa with an anomalous junction of pancreaticobiliary duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 223-228
- 2 Matsubara T, Sakurai Y, Sasayama Y, Hori H, Ochiai M, Funabiki T, Matsumoto K, Hirono I. K-ras point mutations in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunction. *Cancer* 1996; 77: 1752-1757
- 3 Yukawa M, Fujimori T, Hirayama D, Idei Y, Ajiki T, Kawai K, Sugiura R, Maeda S, Nagasako K.

- Expression of oncogene products and growth factors in early gallbladder cancer, advanced gallbladder cancer, and chronic cholecystitis. *Hum Pathol* 1993; 24: 37-40
- 4 Tatsumoto T, Nakano S, Shimizu K, Ono M, Esaki T, Ohshima K, Niho Y. Direct tumorigenic conversion of human gallbladder carcinoma cells by v-src but not by activated c-H-ras oncogene. *Int J Cancer* 1995; 61: 206-213
 - 5 Mikami T, Yanagisawa N, Baba H, Koike M, Okayasu I. Association of Bcl-2 protein expression with gallbladder carcinoma differentiation and progression and its relation to apoptosis. *Cancer* 1999; 85: 318-325
 - 6 Saetta A, Lazaris AC, Michalopoulos NV, Davaris PS. Genetic alterations involved in the development of gallbladder carcinomas from Greek patients. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1284-1288
 - 7 索金友, 顾红光. 胆道肿瘤相关基因的研究进展. *消化外科* 2004; 3: 296-300
 - 8 刘智敏, 蒋莉莉. VEGF和c-myc在胆囊癌形成、发展和转移中的作用. *生物医学工程杂志* 2003; 20: 68-70
 - 9 Wang J, Dou KF, Zhao R. [Expression of P62 in gallbladder carcinoma tissues and its correlation with angiogenesis] *Xibao Yu Fenzi Mianyi Xue Zazhi* 2004; 20: 461-464
 - 10 Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998; 396: 580-584
 - 11 冯立民, 孙宪春, 李刚, 姜希宏, 寿南海. 凋亡相关基因 survivin, bcl-2及caspase-3在胆囊癌中的表达及意义. *临床消化病杂志* 2007; 19: 179-182
 - 12 Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-3695
 - 13 Hui AM, Li X, Shi YZ, Takayama T, Torzilli G, Makuuchi M. Cyclin D1 overexpression is a critical event in gallbladder carcinogenesis and independently predicts decreased survival for patients with gallbladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4272-4277
 - 14 Eguchi N, Fujii K, Tsuchida A, Yamamoto S, Sasaki T, Kajiyama G. Cyclin E overexpression in human gallbladder carcinomas. *Oncol Rep* 1999; 6: 93-96
 - 15 朱亚青, 陈时周, 陈玉泉. 转化生长因子 β 1在胆囊癌中的表达及意义. *肝胆胰外科杂志* 2001; 13: 207-208
 - 16 徐立宁, 邹声泉. 胆囊癌分子生物学研究现状及前景. *实用肿瘤杂志* 2005; 20: 7-9
 - 17 Quan ZW, Wu K, Wang J, Shi W, Zhang Z, Merrell RC. Association of p53, p16, and vascular endothelial growth factor protein expressions with the prognosis and metastasis of gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 380-383
 - 18 Götte K, Riedel F, Neubauer J, Schäfer C, Coy JF, Hörmann K. The relationship between allelic imbalance on 17p, p53 mutation and p53 overexpression in head and neck cancer. *Int J Oncol* 2001; 19: 331-336
 - 19 国长军, 苏志慧, 郑泽霖. 转化生长因子TGF- α 和p53基因在胆囊癌中表达及临床意义. *山东医科大学学报* 2001; 39: 544-546
 - 20 Wistuba II, Albores-Saavedra J. Genetic abnormalities involved in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 237-244
 - 21 Li X, Hui AM, Shi YZ, Takayama T, Makuuchi M. Reduced p21(WAF1/CIP1) expression is an early event in gallbladder carcinogenesis and is of prognostic significance for patients with carcinomas of the gallbladder. *Hum Pathol* 2001; 32: 771-777
 - 22 Alsheyab FM, Ziadeh MT, Bani-Hani KE. Expression of p21 and p27 in gallbladder cancer. *Saudi Med J* 2007; 28: 683-687
 - 23 Matsuo K, Kuroki T, Kitaoka F, Tajima Y, Kanematsu T. Loss of heterozygosity of chromosome 16q in gallbladder carcinoma. *J Surg Res* 2002; 102: 133-136
 - 24 Wistuba II, Sugio K, Hung J, Kishimoto Y, Virmani AK, Roa I, Albores-Saavedra J, Gazdar AF. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. *Cancer Res* 1995; 55: 2511-2515
 - 25 Ueki T, Hsing AW, Gao YT, Wang BS, Shen MC, Cheng J, Deng J, Fraumeni JF Jr, Rashid A. Alterations of p16 and prognosis in biliary tract cancers from a population-based study in China. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1717-1725
 - 26 Roa JC, Vo Q, Araya JC, Villaseca M, Guzmán P, Ibacache GS, de Aretxabala X, Roa I. [Inactivation of CDKN2A gene (p16) in gallbladder carcinoma] *Rev Med Chil* 2004; 132: 1369-1376
 - 27 Kaghad M, Bonnet H, Yang A, Creancier L, Biscan JC, Valent A, Minty A, Chalon P, Lelias JM, Dumont X, Ferrara P, McKeon F, Caput D. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers. *Cell* 1997; 90: 809-819
 - 28 蒋进发, 易继林, 沈文状, 孙华鹏, 陈晚平, 李兴睿, 刘谨文. P73蛋白在原发性胆囊癌中的表达及意义. *腹部外科* 2004; 17: 313-314
 - 29 马红兵, 王作仁, 石景森, 刘新莲. Rb基因产物与胆囊癌生物学特性的关系. *中国普外基础与临床杂志* 2000; 7: 87-88
 - 30 秦一雨, 全志伟, 李济宇. 影响细胞周期的相关分子在胆囊癌中研究进展. *广东医学* 2007; 28: 2046-2048
 - 31 Wongkham S, Sheehan JK, Boonla C, Patrakitkomjorn S, Howard M, Kirkham S, Sripan B, Wongkham C, Bhudhisawasdi V. Serum MUC5AC mucin as a potential marker for cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2003; 195: 93-99
 - 32 Miyahara N, Shoda J, Ishige K, Kawamoto T, Ueda T, Taki R, Ohkohchi N, Hyodo I, Thomas MB, Krishnamurthy S, Carraway KL, Irimura T. MUC4 interacts with ErbB2 in human gallbladder carcinoma: potential pathobiological implications. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1048-1056
 - 33 Zhou L, He XD, Chen J, Cui QC, Qu Q, Rui JA, Zhao YP. Overexpression of LAPTM4B-35 closely correlated with clinicopathological features and post-resectional survival of gallbladder carcinoma. *Eur J Cancer* 2007; 43: 809-815
 - 34 Jiao X, Huang J, Wu S, Lv M, Hu Y, Jianfu, Su X, Luo C, Ce B. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and susceptibility to gallbladder cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 2007; 121: 501-505
 - 35 Srivastava A, Pandey SN, Choudhuri G, Mittal B. Role of genetic variant A-204C of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) in susceptibility to gallbladder cancer. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 83-89
 - 36 Dutta U, Poornachandra KS. Heparanase and gallbladder cancer: new insights into understanding tumor growth and invasion. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 343-344
 - 37 Saetta AA, Papanastasiou P, Michalopoulos NV, Gigelou F, Korkolopoulou P, Bei T, Patsouris

- E. Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Arch* 2004; 445: 179-182
- 38 Doniach T. Basic FGF as an inducer of anteroposterior neural pattern. *Cell* 1995; 83: 1067-1070
- 39 Chiu R, Boyle WJ, Meek J, Smeal T, Hunter T, Karin M. The c-Fos protein interacts with c-Jun/AP-1 to stimulate transcription of AP-1 responsive genes. *Cell* 1988; 54: 541-552
- 40 Ryseck RP, Hirai SI, Yaniv M, Bravo R. Transcriptional activation of c-jun during the G0/G1 transition in mouse fibroblasts. *Nature* 1988; 334: 535-537
- 41 周彦明, 李玉民, 薛左良, 朱有全, 曹农. 癌基因c-fos和c-jun产物在胆囊癌中的表达. *肿瘤* 2003; 23: 129-130
- 42 王江, 窦科峰. 胆囊癌组织hPTTG1与C-Myc的表达及意义. *第四军医大学学报* 2004; 25: 365-368
- 43 张耀明, 高焱明, 陈恩碧, 梁志鹏, 梅方雄. PTTG和血管生成与原发性胆囊癌的相关性研究. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 473-474
- 44 Dong JT, Lamb PW, Rinker-Schaeffer CW, Vukanovic J, Ichikawa T, Isaacs JT, Barrett JC. KAI1, a metastasis suppressor gene for prostate cancer on human chromosome 11p11.2. *Science* 1995; 268: 884-886
- 45 Liu WM, Zhang XA. KAI1/CD82, a tumor metastasis suppressor. *Cancer Lett* 2006; 240: 183-194
- 46 Maecker HT, Todd SC, Levy S. The tetraspanin superfamily: molecular facilitators. *FASEB J* 1997; 11: 428-442
- 47 Zöller M. Gastrointestinal tumors: metastasis and tetraspanins. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 573-586
- 48 姜文霞, 宋伯根, 汤如勇, 方建萍. 肿瘤转移抑制基因KAT1在原发性胆囊癌中的表达及其临床意义. *第二军医大学学报* 2006; 27: 1101-1104
- 49 Tsutsumi S, Shimura T, Morinaga N, Mochiki E, Asao T, Kuwano H. Loss of KAI1 expression in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 281-284
- 50 张宝华, 满小波, 唐亮, 邱秀华, 程庆保, 姜小清, 张柏和. 骨桥蛋白编码基因在肝内胆管细胞癌和胆囊癌中的表达. *中华普通外科杂志* 2006; 21: 539-540
- 51 叶辉铭, 高晶晶, 张忠英. 胆囊癌基因诊断新进展. *医学综述* 2006; 12: 674-677
- 52 Kiguchi K, Carbajal S, Chan K, Beltrán L, Ruffino L, Shen J, Matsumoto T, Yoshimi N, DiGiovanni J. Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 6971-6976
- 53 沈汉斌, 郑启昌. 胆囊癌中survivin的表达及其与CD44V6和nm23基因表达的关系. *中国普通外科杂志* 2005; 14: 614-617
- 54 Yanagisawa N, Mikami T, Yamashita K, Okayasu I. Microsatellite instability in chronic cholecystitis is indicative of an early stage in gallbladder carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 413-417
- 55 张国强, 张永奎, 卢海英, 李继承. 散发性胆囊癌nm23-H1基因遗传不稳定性与错配修复基因hMLH1和hMSH2蛋白表达的研究. *中国病理生理杂志* 2007; 23: 2179-2184
- 56 Chow NH, Liu HS, Chan SH. The role of nm23-H1 in the progression of transitional cell bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3595-3599
- 57 Chaves P, Cruz C, Lage P, Claro I, Cravo M, Leitão CN, Soares J. Immunohistochemical detection of mismatch repair gene proteins as a useful tool for the identification of colorectal carcinoma with the mutator phenotype. *J Pathol* 2000; 191: 355-360
- 58 Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, Kastury K, Baffa R, Palazzo J, Siprashvili Z, Mori M, McCue P, Druck T, Croce CM, Huebner K. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell* 1996; 84: 587-597
- 59 Wistuba II, Ashfaq R, Maitra A, Alvarez H, Riquelme E, Gazdar AF. Fragile histidine triad gene abnormalities in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 2073-2079
- 60 刘会春, 吴斌全. 原发性胆囊癌组织中脆性组氨酸三联体基因和Ki-67的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3382-3385
- 61 全志伟. 胆囊癌相关基因及肿瘤标志物的研究进展. *中国实用医学杂志* 2003; 23: 638-640
- 62 范跃祖, 张景涛. 基质金属蛋白酶-2及其组织抑制因子在原发性胆囊癌的表达及意义. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 675-678
- 63 Asano T, Shoda J, Ueda T, Kawamoto T, Todoroki T, Shimonishi M, Tanabe T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Mutoh M, Tanaka N, Miwa M. Expressions of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E-receptors in carcinoma of the gallbladder: crucial role of arachidonate metabolism in tumor growth and progression. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1157-1167
- 64 陈秋强, 冯文明, 鲍鹰. E钙粘蛋白、血管内皮生长因子表达与胆囊癌生物学特性的相关性研究. *中华实验外科杂志* 2002; 19: 83
- 65 牛新捷, 王作仁, 张云锋, 吴胜利, 王林, 耿智敏. 胆囊癌组织中iNOS的表达与肿瘤血管生成的关系. *第四军医大学学报* 2003; 24: 265-268
- 66 Shi HY, Zhang W, Liang R, Abraham S, Kittrell FS, Medina D, Zhang M. Blocking tumor growth, invasion, and metastasis by maspin in a syngeneic breast cancer model. *Cancer Res* 2001; 61: 6945-6951
- 67 Reis-Filho JS, Milanezi F, Schmitt FC. Maspin is expressed in the nuclei of breast myoepithelial cells. *J Pathol* 2002; 197: 272-273; author reply 273-274
- 68 孙伟, 范跃祖, 张文忠, 葛春燕, 余翔耀, 奚豪. VEGF在胆囊癌血管生成拟态组织中表达及意义. *同济大学学报(医学版)* 2008; 28: 25-29
- 69 谭辉, 汤恢焕, 吕新生. Bcl22蛋白与增殖细胞核抗原在原发性胆囊癌的表达及意义. *中国普通外科杂志* 2002; 11: 116-118
- 70 Noguchi Y, Saito A, Miyagi Y, Yamanaka S, Marat D, Doi C, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Ito T, Satoh S. Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth. *Cancer Lett* 2000; 154: 175-182
- 71 Kim YW, Park YK, Yoon TY, Lee SM. Expression of the GLUT1 glucose transporter in gallbladder carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 907-911
- 72 郑长黎, 文继舫, 黄英. 胆囊腺瘤癌变的病理观察及PTEN基因表达研究. *中国现代医学杂志* 2005; 15: 1637-1640
- 73 兰思根, 杨竹林, 刘洁琼, 杨乐平, 杨晓静, 田秉章, 苗雄鹰. PDGF-B mRNA在108例胆囊腺癌中的表达及其临床病理意义. *肿瘤学杂志* 2009; 15: 63-65
- 74 李江涛, 彭淑端, 刘颖斌, 王新保, 王海军, 王建伟, 许斌, 李海军, 冯雪冬, 钱浩然, 吴育连, 方河清. 糖基化神经酰胺合成酶及相关基因的表达与人类胆囊癌多药耐药. *中华普通外科杂志* 2005; 20: 382-383
- 75 王百林, 翟淑萍, 陈孝平. 胆囊癌与mdr1基因的临床相关性研究. *中华实验外科杂志* 2002; 19: 407-408
- 76 刘成, 陈训如. 胆囊癌基因表达和治疗. *中国基层医*

- 药 2005; 12: 497-498
- 77 朱爱军, 石景森, 任予, 李磊, 贺大林. 腺病毒载体介导的PML生长抑制因子用于胆囊癌基因治疗的实验研究. *中华肝胆外科杂志* 2005; 11: 485-488
- 78 Nakano K, Todo T, Chijiwa K, Tanaka M. Therapeutic efficacy of G207, a conditionally replicating herpes simplex virus type 1 mutant, for gallbladder carcinoma in immunocompetent hamsters. *Mol Ther* 2001; 3: 431-437
- 79 Fukuda K, Abei M, Ugai H, Seo E, Wakayama M, Murata T, Todoroki T, Tanaka N, Hamada H, Yokoyama KK. E1A, E1B double-restricted adenovirus for oncolytic gene therapy of gallbladder cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 4434-4440
- 80 Kiguchi K, Ruffino L, Kawamoto T, Franco E, Kurakata S, Fujiwara K, Hanai M, Rumi M, DiGiovanni J. Therapeutic effect of CS-706, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, on gallbladder carcinoma in BK5.ErbB-2 mice. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 1709-1717
- 81 St Laurent M, Esterl RM Jr, Halff GA, Speeg KV. Gallbladder carcinoma producing alpha-fetoprotein. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 155-158
- 82 刘刚, 石景森, 于跃利. 胆囊癌组织ER和PR的表达及其与血清E2水平的相关研究. *中华肝胆外科杂志* 2001; 7: 90-93
- 83 童赛雄, 吴民浩. 雌、孕激素受体和CerbB-2在原发胆囊癌中的表达及意义. *复旦大学学报(医学版)* 2002; 29: 116-118
- 84 何浪, 杨耀琴. 肿瘤标志物在原发性胆囊癌诊断中的意义. *同济大学学报(医学版)* 2004; 25: 438-440
- 85 刘珣, 王海连. CEA、CA 19-9、CA50、CA-125监测在胆囊癌早期诊断和预后判断中的应用. *中国误诊学杂志* 2009; 9: 577-578
- 86 苏明, 赵欣. 肿瘤标志物CA19-9、CEA、AFP和CA-125在胆囊癌诊断中的应用价值. *武警医学* 2008; 19: 906-908
- 87 Chaube A, Tewari M, Singh U, Shukla HS. CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 665-669

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (科学编辑: 李军亮 2009-09-28)