

肿瘤进化学的研究新进展

吕晓光, 董卫国

吕晓光, 董卫国, 湖北省武汉市武汉大学人民医院消化内科
湖北省武汉市 430060

作者贡献分布: 本综述由吕晓光完成, 董卫国审校。

通讯作者: 董卫国, 教授, 430060, 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院消化内科. dongwg66@yahoo.com.cn
电话: 027-88041911

收稿日期: 2010-04-21 修回日期: 2010-06-10

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-07-18

Advances in understanding tumor evolution

Xiao-Guang Lv, Wei-Guo Dong

Xiao-Guang Lv, Wei-Guo Dong, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor Wei-Guo Dong, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. dongwg66@yahoo.com.cn

Received: 2010-04-21 Revised: 2010-06-10

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-07-18

Abstract

Tumor can be regarded as an “evolutionary” system. As biological individuals within an ecosystem, tumor cells have to undergo natural (artificial) selection, compete for space and resources, evade the immune system, and even “collaborate” with each other to disseminate and metastasize. Much research on tumor evolution has been performed in an interdisciplinary manner.

Key Words: Evolution; Tumor; Mutation; Selection; Ecology; Microenvironment

Lv XG, Dong WG. Advances in understanding tumor evolution. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(20): 2127-2131

摘要

肿瘤是一个“进化”的生物系统。肿瘤细胞如同自然界中的生物个体一样, 接受环境的选择, 并相互竞争生存空间和资源, 逃避免疫系统的捕杀, 甚至能相互“协作”从而成功发生播散和转移。目前肿瘤进化已逐渐发展成为一个涉及肿瘤生物学, 分子生物学, 遗传学, 生物进化学, 应用数学, 统计学等诸多领

域的交叉学科。

关键词: 进化; 肿瘤; 突变; 选择; 生态学; 微环境

吕晓光, 董卫国. 肿瘤进化学的研究新进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(20): 2127-2131

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2127.asp>

0 引言

肿瘤可以被看成是机体某一细胞克隆在进化过程发生的疾病。虽然肿瘤进化并不是最近提出的, 但是目前人们并没有把进化的观念广泛的引入到肿瘤研究和临床治疗的研究当中。1976年Nowell^[1]首次提出肿瘤是一个进化的“生物体”。此后研究人员有意(或者无意)地采用进化的观念对肿瘤进行研究。Maley等^[2]通过对Barret's食管的研究证实: 癌前病变向肿瘤的转变是一个细胞种群适应自然选择的进化过程。Anderson等^[3]研究表明微环境的选择压力对肿瘤表型和形态学存在重大影响。2006年Merlo等^[4]正式提出肿瘤是一个独特的“生态系统”, 肿瘤的进展就是进化的过程, 并系统阐述了肿瘤进化的研究方法和方向。2009年Shah等^[5]通过对乳腺导管癌患者9年的基因组测序比对, 发现了该肿瘤基因组进化的规律。同年Brock等^[6]推测肿瘤进化存在另一种重要的推动力量: 非基因异质性。上述研究将肿瘤进化研究推向了一个新的高度。本文将从生物进化和生态学的角度, 回顾肿瘤细胞克隆的进化和生态学特点, 探讨肿瘤的发病机制, 找出其发生、进展和治疗中的关键环节。

1 肿瘤进化的基本要素

1.1 突变 突变即DNA序列的改变。最简单的突变是一种碱基变成了另外一种碱基, 具体有两种类型: 转换, 即嘧啶到嘧啶或嘌呤到嘌呤的替换; 颠换, 即嘧啶到嘌呤或嘌呤到嘧啶的替换。另外一个简单的突变是一个核苷酸或少量的核苷酸的插入和缺失。其他类型的突变引起DNA更大的改变, 如大范围的插入和缺失以及染色体结

■背景资料

肿瘤可以被看成是机体某一细胞克隆在进化过程发生的疾病。虽然肿瘤进化并不是最近提出的, 但是目前人们并没有把进化的观念广泛的引入到肿瘤研究和临床治疗的研究当中。

■同行评议者

曹秀峰, 教授, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心

■ 研发前沿

目前关于肿瘤进化领域尚处于起步阶段,还存在很多未解之谜:肿瘤中基因突变和表观遗传突变率如何?肿瘤进展过程中的关键突变是什么?细胞克隆扩增机制是什么,应该如何控制?目前的治疗方式对肿瘤细胞会产生怎样的选择效应?从进化的角度,应该采取哪些更加有效的治疗策略,使肿瘤细胞彻底“灭绝”,而不是进化得更加强大。

构的整体重排。此种变化可能由转座子的插入或者细胞基因重组过程中的异常作用所导致。转座子通常将数千个核苷酸的外源DNA插入到基因的编码序列或者调控序列中。

从遗传稳定性来看,要使后代细胞具有很好的存活机会,DNA必须进行基本不变的传递。如果生物体中的体细胞中的突变概率太高的话,这些细胞就不能执行预期功能。如肿瘤细胞就是因为掌管细胞周期的基因受损,导致细胞无法按照可控方式进行生长和分裂产生的。但是从物种进化的角度来看,如果遗传物质的继承具有绝对的忠实性,物种将失去驱动进化所需的基因变异,物种的进化也就不可能完成。

可遗传的突变是肿瘤进化过程所必需的。突变在肿瘤的进展中发挥着重要作用。肿瘤异质性的研究表明肿瘤细胞中存在广泛的基因及表观遗传学变异,而变异的程度可以预测肿瘤的进展^[7,8]。如Barret's食管癌前病变中的细胞克隆的基因多态性与罹患食管癌的风险相关^[7]。基因不稳定性所导致基因异质性是肿瘤的特性之一,并可以作为肿瘤的标志。

肿瘤细胞中基因突变十分普遍。Stoler等^[9]研究发现结肠癌细胞中至少发生了1 100个基因突变(包括非编码区)。尽管大部分基因改变对细胞种群而言是中性的,但是其中部分突变可以对细胞的生物学功能造成重要影响:如可以增加细胞克隆的生存优势,改变生物学特性;可以导致细胞生存能力下降,甚至死亡。突变的细胞之所以能够承受一定程度的有害突变,仍然保持生存、分裂的能力,可能与发生突变基因功能有关:基因组中大部分可能参与多细胞个体的构造和维持,其变异对肿瘤细胞生存和增殖能力进化没有太大影响^[10,11]。

肿瘤形成过程中细胞基因突变相关信息仍然存在很多未解之谜:肿瘤形成过程中突变的数量、首发部位尚不确定,突变的顺序如何,哪些是成瘤的关键突变?这些问题的解决对于肿瘤的预防,早期诊断,治疗可以提供重要的信息。

1.2 遗传漂变 基因漂变是指由小群体引起的基因频率增减甚至丢失的现象。在自然条件下,如果种群足够小,他所拥有的基因和基因型可以偏离原始种群很远。遗传漂变的结果是遗传多样性的丧失,纯合子的增加,杂合子的减少和缺失,细胞种群适合度的降低。其中奠基者效应、瓶颈效应是肿瘤细胞种群在转移和化疗后发生遗传漂变的主要形式。遗传漂变后的新的细胞种

群的遗传多态性分布状态可能和原有种群完全不同,导致生物学特性发生重大改变^[4]。

1.3 选择

1.3.1 自然选择:自然选择是对表型的选择,就是通过对具有不同表型(往往因他们具有不同的基因型)个体的筛选从而影响基因频率。自然选择是方向性的选择而不是随机的过程。这种筛选往往是通过个体的生死存亡来体现的,也就是不适合的个体不能生存,或者不能将自身携带的基因传承给下一代,从而影响基因频率。换言之,自然选择就是对有利的变异的保存和有害变异的排除。可遗传性变异是肿瘤细胞种群实现自然选择的先决条件。肿瘤中的细胞实现自然选择是由于基因突变产生了可遗传的变异,部分突变改变了肿瘤细胞适应环境的能力:适应或者被淘汰。肿瘤研究中一直存在一个有趣的现象:不同部位,不同类型的肿瘤细胞基因缺失及获得的种类都不一样。这一现象提示不同器官的选择压力和过程存在差异。肿瘤的自然选择过程存在着特殊的形式:只有在前一个基因损害发生之后,下一个基因突变才会发生,从而赋予肿瘤细胞某种性状。以Barret's食管为例,TP53的失活通常只有在CDKN2A失活发生后才会发生^[12]。可以说,食管癌细胞中CDKN2A失活这一事件就是自然选择的前提,体现了自然选择的方向性。这种基因依赖性自然选择也是基因突变存在规律性的原因,这为完善描述肿瘤基因事件的发展趋势提供了理论基础,为肿瘤的风险预测和诊断提供了依据^[13]。

1.3.2 人工选择:人工选择即在人为制造的选择压力下(化疗和放疗)具有耐药、耐放射线性状的肿瘤细胞得以保存,而使放化疗敏感的细胞消亡的过程。传统的人工选择是通过人工方法改良生物的性状和培育新品种的过程,具有人类主观的意愿;但是肿瘤治疗导致的人工选择恰恰是人们不愿意看到的。由于人工选择的存在,肿瘤的化疗常常由于耐药细胞克隆的存在(或产生)而失败。例如肺癌细胞的EGFR点突变导致其对anilinoquinazoline EGFR抑制因子的耐药性^[14]。BCR-ABL某个氨基酸改变导致了慢性骨髓白细胞对imatinib耐药^[15]。胸腺嘧啶合酶基因的扩增可以导致结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶耐药^[16]。基因突变在人工选择之前已经存在还是由其诱导后发生这一问题尚存争议。在一个经典的关于生物进化的细菌实验中,研究者将某一细菌种群暴露在某种人为的选择压力之下,

观察是否可以诱发新的突变或者筛选出已经存在突变的细胞克隆. 结果发现在人为设置的环境选择中某些已经存在突变的细胞克隆存活了下来^[17]. 这条在细菌实验中发现的规律同样适用于肿瘤: 可以解释肿瘤治疗过程中耐药性的问题. 研究表明在采用Glivec治疗之前, 慢性粒细胞性白血病患者体内就已经存在Glivec耐药表型的细胞^[18]. 目前临床医师已经从进化的角度探索出了一些化疗策略, 希望能够解决耐药问题, 其中包括: 联合药物治疗, 扶持疗法(削弱肿瘤细胞生存能力和提升良性细胞之间的竞争优势), 选择疗法(通过人为选择压力使对化疗药物敏感、基因稳定型的细胞克隆生存下来, 淘汰耐药的细胞克隆). 在上述方案中只有多药物联合治疗方被应用于临床实践^[19]. 研究人员根据肿瘤进化理论进行的临床药物试验: 比较两种不同的化疗方案: 间断性给药和持续给药, 观察肿瘤细胞克隆之间竞争状态, 评估不同方案的疗效. 试验结果证明持续给药方案效果更佳. 从生态学来看, 大剂量间断给药时肿瘤细胞克隆的生存能力要高于小剂量持续给药时的水平, 因此后一种方案可能疗效更佳^[20-22].

2 生态

生态系统中的物种存在着复杂的社会关系和相互影响. 研究发现肿瘤“生态系统”中细胞克隆之间同样存在着竞争、捕食、寄生等特殊的关系.

2.1 竞争 肿瘤细胞克隆之间的竞争对象主要是资源, 具体形式为细胞克隆之间通过某种因子对对方造成不良的影响, 提升自己的竞争优势^[23]. 研究者在小鼠的肿瘤种植实验发现在临近部位的肿瘤对彼此存在着抑制作用, 该实验为肿瘤细胞中竞争关系的存在提供了依据^[24]. 让人意外的是: 肿瘤中还存在更加明显、独特的竞争形式: 某细胞克隆可以激活宿主免疫系统清除“竞争对手”, 从而达到独霸资源的目的. 通过以Lotka-Volterra竞争方程为基础建立的致癌模型, 肿瘤像恐龙一样“灭绝”需要达到以下条件: 减少组织所能供养的肿瘤细胞的数量, 降低肿瘤细胞对正常细胞的不良的竞争性影响, 增强正常细胞对肿瘤细胞的竞争性限制作用. 上述内容同样有望作为评估化疗疗效的科学指标^[25-27].

2.2 捕食 生态系统的物种中存在着一种特殊关系: 食物链. 捕食者捕杀猎物获得食物. 肿瘤和

宿主免疫系统之间的关系与之类似.

肿瘤细胞通过各种方式逃脱免疫系统的“捕杀”, 例如下调主要组织相容性复合物^[28]. 肿瘤免疫逃避机制的复杂性表明: 除非肿瘤基因异质性水平较低, 否则对肿瘤患者实行有限的免疫治疗不可能取得很好的效果. 虽然死亡的肿瘤细胞裂解可以导致抗原递呈细胞活化使T淋巴细胞克隆扩增(这与自然生态系统不同: 自然界中捕食者会随着猎物灭绝而消亡), 但是单纯依靠T淋巴细胞来清除肿瘤细胞是不可能的.

我们根据种群的瓶颈效应(原先的种群因某种因素急剧减少, 只剩下少量的个体后引起的基因漂变). 重新研究肿瘤治疗后存在少量病变残留的问题. 如果活化的淋巴细胞和肿瘤细胞也像食物链一样保持着此消彼长的动态平衡, 那么我们可以人为改变上述平衡的水平: 通过刺激免疫系统使活化的T淋巴细胞长时间保持着一个较大的数量直至肿瘤被彻底消灭.

2.3 寄生 寄生者并不对宿主的生命造成威胁, 但是可以通过占用宿主的养分而获得最佳的生存状态. 目前尚没有证据证明肿瘤中的细胞克隆存在着寄生关系. 但是实验证明确实存在着不劳而获者“免费”享用着邻居们提供的资源, 例如肿瘤细胞可以激活成纤维母细胞释放生长因子, 刺激新的血管生成, 促进生长因子的释放, 促进细胞外基质的分解, 从而为自己营造一个良好的生活环境^[29]. 这种处于寄生状态的肿瘤细胞克隆就像病毒和细菌一样不劳而获.

2.4 共栖 肿瘤细胞同样存在着“和平共处, 共同进步”的友好关系. Miller等^[24]研究发现某突变细胞克隆与另一细胞克隆之间存在共生关系-相互增强对方的生存能力: 前者可以赋予后者转移的能力. Axelrod等^[30]发现肿瘤细胞克隆可以通过分泌相关因子使得对方的生存能力得以增强, 使对方不需要发生突变来达到上述目的. 目前研究人员发现在人类肿瘤上皮细胞和活化的成纤维母细胞存在共栖关系-两者相互配合, 使得对方生存优势得以增强, 从而实现共同进化^[31,32].

3 环境

肿瘤微环境由肿瘤细胞和其周围的纤维母细胞、上皮细胞、固有及特异性免疫细胞、肿瘤血管和淋巴管结构的组成细胞、组织特异性的间叶细胞及他们的表达产物、代谢物质等成分构成, 是肿瘤发生、生长的局部环境.

■ 相关报道

2006年Merlo等正式提出肿瘤是一个独特的“生态系统”, 肿瘤的进展就是进化的过程, 并系统阐述了肿瘤进化的研究方法和方向. 2009年Shah等通过对乳腺导管癌患者9年的基因组测序比对, 发现了该肿瘤基因组进化的规律. 同年Brock等推测肿瘤进化存在另一种重要的推动力量: 非基因异质性.

■创新盘点

本文从生物进化和生态学的角度,回顾肿瘤细胞克隆的进化和生态学特点,探讨肿瘤的发病机制,找出其发生、进展和治疗中的关键环节。

微环境对细胞的分化和肿瘤的转归具有重要的影响^[33]。例如,将畸胎瘤细胞置于鼠的囊胚泡中便可以抑制其致癌表型^[34]。在肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子(transforming growth factor beta1, TGF β 1)过表达而使基质活化的微环境中,哺乳动物的某些正常上皮细胞有可能进展为恶性肿瘤^[35]。增加成纤维母细胞的HGF、基质细胞衍生因子-1(stoma cells derived factor1, SDF1)的表达水平对小鼠的上皮肿瘤的进展有促进作用^[36,37]。上述实验表明调节微环境有望成为肿瘤防控的新的方向。

4 结论

目前关于肿瘤进化领域尚处于起步阶段,还存在很多未解之谜:肿瘤中基因突变和表观遗传突变率如何?肿瘤进展过程中的关键突变是什么?细胞克隆扩增机制是什么,应该如何控制?目前的治疗方式对肿瘤细胞会产生怎样的选择效应?从进化的角度,应该采取哪些更加有效的治疗策略,使肿瘤细胞彻底“灭绝”,而不是进化得更加强大?随着肿瘤进化学相关研究思想和方法的引入,消化系肿瘤的防治也将进入一个崭新的阶段。例如Barrett's食管、胃腺瘤性息肉、溃疡性结肠炎等癌变过程中的基因突变发生率对于肿瘤的风险评估的意义如何;其中关键的突变基因的敲除或抑制是否对肿瘤起到预防作用?我们目前应该采取哪些更加符合进化学的治疗策略从而取得更好的疗效。

5 参考文献

- Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194: 23-28
- Maley CC, Reid BJ. Natural selection in neoplastic progression of Barrett's esophagus. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 474-483
- Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* 2006; 127: 905-915
- Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 924-935
- Shah SP, Morin RD, Khattra J, Prentice L, Pugh T, Burleigh A, Delaney A, Gelmon K, Guliany R, Senz J, Steidl C, Holt RA, Jones S, Sun M, Leung G, Moore R, Severson T, Taylor GA, Teschendorff AE, Tse K, Turashvili G, Varhol R, Warren RL, Watson P, Zhao Y, Caldas C, Huntsman D, Hirst M, Marra MA, Aparicio S. Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution. *Nature* 2009; 461: 809-813
- Brock A, Chang H, Huang S. Non-genetic heterogeneity--a mutation-independent driving force for the somatic evolution of tumours. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 336-342
- Maley CC, Galipeau PC, Finley JC, Wongsurawat VJ, Li X, Sanchez CA, Paulson TG, Blount PL, Risques RA, Rabinovitch PS, Reid BJ. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Nat Genet* 2006; 38: 468-473
- Roth MJ, Hu N, Emmert-Buck MR, Wang QH, Dawsey SM, Li G, Guo WJ, Zhang YZ, Taylor PR. Genetic progression and heterogeneity associated with the development of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 4098-4104
- Stoler DL, Chen N, Basik M, Kahlenberg MS, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ, Anderson GR. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 15121-15126
- Frank SA, Nowak MA. Problems of somatic mutation and cancer. *Bioessays* 2004; 26: 291-299
- Rajagopalan H, Nowak MA, Vogelstein B, Lengauer C. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 695-701
- Maley CC, Galipeau PC, Li X, Sanchez CA, Paulson TG, Reid BJ. Selectively advantageous mutations and hitchhikers in neoplasms: p16 lesions are selected in Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2004; 64: 3414-3427
- Desper R, Jiang F, Kallioniemi OP, Moch H, Papadimitriou CH, Schaffer AA. Inferring tree models for oncogenesis from comparative genome hybridization data. *J Comput Biol* 1999; 6: 37-51
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-792
- Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, Sawyers CL. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 876-880
- Wang TL, Diaz LA Jr, Romans K, Bardelli A, Saha S, Galizia G, Choti M, Donehower R, Parmigiani G, Shih IeM, Iacobuzio-Donahue C, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C, Velculescu VE. Digital karyotyping identifies thymidylate synthase amplification as a mechanism of resistance to 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3089-3094
- Luria SE, Delbrück M. Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. *Genetics* 1943; 28: 491-511
- Roche-Lestienne C, Preudhomme C. Mutations in the ABL kinase domain pre-exist the onset of imatinib treatment. *Semin Hematol* 2003; 40: 80-82
- Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 65-72
- Suiter AM, Bänziger O, Dean AM. Fitness consequences of a regulatory polymorphism in a seasonal environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12782-12786
- Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 516-525
- Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review

- of three randomized trials. *Cancer* 2006; 107: 116-124
- 23 Guba M, Cernaianu G, Koehl G, Geissler EK, Jauch KW, Anthuber M, Falk W, Steinbauer M. A primary tumor promotes dormancy of solitary tumor cells before inhibiting angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 5575-5579
- 24 Miller BE, Miller FR, Leith J, Heppner GH. Growth interaction in vivo between tumor subpopulations derived from a single mouse mammary tumor. *Cancer Res* 1980; 40: 3977-3981
- 25 Gatenby RA, Vincent TL. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 919-927
- 26 Bach LA, Bentzen SM, Alsner J, Christiansen FB. An evolutionary-game model of tumour-cell interactions: possible relevance to gene therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2116-2120
- 27 Nagy JD. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bull Math Biol* 2004; 66: 663-687
- 28 Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 267-285
- 29 Seliger B. Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs* 2005; 19: 347-354
- 30 Axelrod R, Axelrod DE, Pienta KJ. Evolution of cooperation among tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13474-13479
- 31 Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 839-849
- 32 Fukino K, Shen L, Matsumoto S, Morrison CD, Mutter GL, Eng C. Combined total genome loss of heterozygosity scan of breast cancer stroma and epithelium reveals multiplicity of stromal targets. *Cancer Res* 2004; 64: 7231-7236
- 33 Kenny PA, Bissell MJ. Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues. *Int J Cancer* 2003; 107: 688-695
- 34 Mintz B, Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 3585-3589
- 35 Kuperwasser C, Chavarria T, Wu M, Magrane G, Gray JW, Carey L, Richardson A, Weinberg RA. Reconstruction of functionally normal and malignant human breast tissues in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4966-4971
- 36 Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, Gorska AE, Dumont N, Shappell S, Washington MK, Neilson EG, Moses HL. TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004; 303: 848-851
- 37 Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, Carey VJ, Richardson AL, Weinberg RA. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; 121: 335-348

■同行评价
本综述内容较全面,有一定的新颖性。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*)编辑委员会共计400人,全部为副教授及副主任医师以上。*WCJD*编委会审稿费结算工作于次年01-05开始。本次统计为2008-01-01/2009-12-31编委审稿费用,共计40 850元,数据以稿件审回日期为准。*WCJD*共计审稿1 418篇,其中送审专家377位,共计送审次数2 094次,成功审回次数1 634,成功率78.03%。其中审稿次数排前三位的为:西安交通大学医学院第二附属医院感染科党双锁教授和福建医科大学附属协和医院消化内科王小众教授并列第一位,各17篇;南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心曹秀峰教授第二位,16篇;中国医科大学附属第一医院消化内科王炳元教授和苏州大学附属第一医院消化科陈卫昌教授并列第三位,各15篇。

*WCJD*编辑部感谢各位编委2009年对*WCJD*工作的支持,同时希望各位编委更加积极主动的配合我们今后的工作。审稿费已经通过邮局汇款,如有审稿费未收到或者审稿稿件有误差,请各位编委与编辑部联系,联系电话:010-85381892,联系人:李军亮。(编辑部主任:李军亮 2010-04-20)