

# hMLH1及hPMS2 mRNA在胃癌组织中荧光定量RT-PCR的检测及其临床意义

潘光松, 刘希双, 杨堃

潘光松, 刘希双, 青岛大学医学院附属医院内镜诊治科 山东省青岛市 266003

杨堃, 青岛大学医学院附属医院中心实验室 山东省青岛市 266003

青州市科技计划基金资助项目, No. 06-2-2-5-nsh-3

作者贡献分布: 本课题由潘光松、刘希双及杨堃设计; 研究过程由潘光松实施; 研究器材及技术支持由杨堃提供; 数据分析及论文写作由潘光松与刘希双完成。

通讯作者: 刘希双, 主任医师, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院内镜诊治科。

liuxishuang1@sina.com

电话: 0532-82911525

收稿日期: 2010-04-21 修回日期: 2010-06-18

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-08-28

## Clinical significance of detection of hMLH1 and hPMS2 mRNA expression in gastric cancer by real-time fluorescent quantitative RT-PCR

Guang-Song Pan, Xi-Shuang Liu, Kun Yang

Guang-Song Pan, Xi-Shuang Liu, Center for Endoscopy, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Kun Yang, Central Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Supported by: the Science and Technology Program Foundation of Qingdao, No. 06-2-2-5-nsh-3

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Center for Endoscopy, the Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2010-04-21 Revised: 2010-06-18

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-08-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of DNA mismatch repair genes hMLH1/hPMS2 and to analyze their clinical significance in gastric cancer.

**METHODS:** The expression of hMLH1/hPMS2 mRNAs in 40 specimens of gastric cancer and cancer-adjacent mucosa tissue and 21 specimens of chronic gastritis tissue was detected by real-time fluorescent quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The human glyceraldehydes-3-phosphate dehydro-

genase (hGAPDH) gene was used for normalization of gene expression levels.

**RESULTS:** The level of hMLH1 mRNA in gastric cancer was significantly higher than those in cancer-adjacent mucosa tissue and chronic gastritis tissue ( $7.23 \pm 11.91$  vs  $3.80 \pm 5.13$  and  $2.01 \pm 1.25$ , respectively; both  $P < 0.05$ ). The level of hMLH1 mRNA was significantly higher in cancer-adjacent mucosa tissue than in chronic gastritis tissue ( $P < 0.05$ ). The level of hPMS2 mRNA was significantly higher in gastric cancer and cancer-adjacent mucosa tissue than in chronic gastritis tissue ( $0.43 \pm 0.35$  and  $0.55 \pm 0.39$  vs  $0.32 \pm 0.15$ , respectively; both  $P < 0.05$ ). No significant difference was noted in the level of hPMS2 mRNA between gastric cancer and cancer-adjacent mucosa tissue. The expression levels of hMLH1/hPMS2 mRNAs in gastric cancer showed no significant correlation with tumor size, infiltration degree, and lymph node metastasis. However, the expression level of hMLH1 mRNA was significantly higher in gastric cancer with lymph node metastasis than in that without lymph node metastasis (all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The expression levels of hMLH1/hPMS2 gene in gastric cancer and cancer-adjacent mucosa tissue are abnormal when compared with that in chronic gastritis. Abnormal transcription of hMLH1/hPMS2 may be related with the genesis of gastric cancer, but not involved in the progression of the disease.

**Key Words:** hMLH1 mRNA; hPMS2 mRNA; Gastric cancer; DNA mismatch repair gene; Real-time fluorescent quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction

Pan GS, Liu XS, Yang K. Clinical significance of detection of hMLH1 and hPMS2 mRNA expression in gastric cancer by real-time fluorescent quantitative RT-PCR. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(24): 2599-2603

## 摘要

**目的:** 探讨DNA错配修复基因hMLH1及hPMS2在胃癌组织中的表达水平及其临床

## ■背景资料

DNA错配修复(MMR)基因是生物进化过程中的保守基因, 具有修复DNA错配、增强DNA复制忠实性、维持基因组稳定, 降低自发性突变的功能。MMR发生异常时, 无法修复DNA复制过程中出现的碱基错配, 造成细胞内遗传物质突变率增加, 产生遗传不稳定性, 最终引起细胞恶性转化。

## ■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

## ■研究前沿

hMLH1基因改变与胃癌发生密切相关, hPMS2基因改变在胃癌发生中的作用亦逐渐受到重视, 亟待研究探讨其能否成为早期诊断胃癌的确切指标。

意义。

**方法:** 应用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术对40例胃癌患者的癌组织、40例癌旁胃炎组织及21例慢性胃炎患者的慢性胃炎组织hMLH1 mRNA及hPMS2 mRNA进行定量检测, 以三磷酸甘油醛脱氢酶基因(hGAPDH)为内参照。

**结果:** 胃癌组织、癌旁组织、慢性胃炎组织中hMLH1 mRNA的相对含量分别是 $7.23 \pm 11.91$ ,  $3.80 \pm 5.13$ ,  $2.01 \pm 1.25$ , 三组相比差异有统计学意义( $F = 3.272$ , 均 $P = 0.042$ ), 胃癌组织中hMLH1 mRNA含量明显高于其他两组, 癌旁组织中含量明显高于慢性胃炎组织中的含量(均 $P < 0.05$ ); 各组织中hPMS2 mRNA的相对含量分别是 $0.43 \pm 0.35$ ,  $0.55 \pm 0.39$ ,  $0.32 \pm 0.15$ , 3组相比差异有统计学意义( $F = 3.349$ , 均 $P = 0.039$ ), 胃癌组织与癌旁组织中hPMS2 mRNA的含量差异无统计学意义, 但均高于慢性胃炎组织中的含量(均 $P < 0.05$ )。除hMLH1 mRNA含量在有、无淋巴结转移的胃癌组织中有显著差异(均 $P < 0.05$ )外, 在胃癌组织中hMLH1 mRNA及hPMS2 mRNA相对含量受肿瘤直径、浸润深度、淋巴结转移的影响不大(均 $P > 0.05$ )。

**结论:** 胃癌组织和癌旁组织与慢性胃炎组织相比存在hMLH1及hPMS2 mRNA转录差异, 这种基因的转录差异可能与胃癌的发生有关, 而与胃癌的发展关系不显著。

**关键词:** hMLH1 mRNA; hPMS2 mRNA; 胃癌; DNA错配修复基因; 实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应

潘光松, 刘希双, 杨堃. hMLH1及hPMS2 mRNA在胃癌组织中荧光定量RT-PCR的检测及其临床意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(24): 2599-2603  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2599.asp>

## 0 引言

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率长期居消化系肿瘤之首, 他的发生及发展是一个涉及多基因、多步骤的复杂过程。其中错配修复基因(mismatch repair genes, MMR genes)属管家基因, 负责对细胞内错配碱基进行修复, 其中任何一个或多个的变异都会引起DNA错配修复错误致肿瘤易感<sup>[1,2]</sup>。本研究采用实时荧光定量RT-PCR技术检测在人胃癌、癌旁及慢性胃炎组织中hMLH1及hPMS2 mRNA的相

对含量水平, 探讨hMLH1及hPMS2基因与胃癌发生、发展的关系, 进一步了解胃癌发生发展的分子机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2008-01/2008-06青岛大学医学院附属医院外科手术切除的胃癌组织40例, 男29例, 女11例, 年龄36-79(平均年龄60.5)岁, 术前未经放、化疗。每例均取相应癌旁组织, 即距离癌组织边缘 $>5$  cm的胃黏膜组织, 其中浅表性胃炎17例, 萎缩性胃炎23例。胃镜活检21例慢性胃炎组织(每例以活检钳取3块), 其中浅表性胃炎10例, 萎缩性胃炎11例, 男11例, 女10例, 年龄31-76(平均年龄50.19)岁。将新鲜组织置液氮速冻后存于 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。全部病例均经病理检验证实。引物采用fastPCR设计, hMLH1上游引物为5'-TCTCAGGCCAGCAGAGTGAA-3', 下游引物为5'-TGTGTGAGCGCAAGGCTT-TA-3', PCR产物为93 bp; hPMS2上游引物为5'-GCACTGAGCGATGTCACCATT-3', 下游引物为5'-TTCCTTATGGCGCACAGGTAGT-3', PCR产物长度为171 bp; 内参三磷酸甘油醛脱氢酶(hGAPDH)上游引物为5'-TCATGGGTGT-GAACCATGAGAA-3', 下游引物为5'-GGCATG-GACTGTGGTCATGAG-3', PCR产物长度为146 bp, 均由上海生工生物工程技术有限公司合成。hMLH1的TaqMan荧光探针序列为5'(FAM)-AACTCCTGGAAGTGGACTGTGGAACACA T(TAMRA)-3', hPMS2的TaqMan荧光探针序列为5'(FAM)-TATCCAGAAAACCCCTAC CCCC GC(TAMRA)-3', 内参hGAPDH的Taq-Man荧光探针序列为5'(FAM)-TCATCAGCAAT GCCTCCTGCACCA(TAMRA)-3'均由宝生物工程(大连)有限公司合成。总RNA提取及荧光定量RT-PCR试剂购于宝生物工程(大连)有限公司。

**1.2 方法** 采用TRIzol法提取总RNA。10  $\mu\text{L}$ 逆转录反应体系: 5 $\times$ PrimeScript<sup>TM</sup> Buffer 2  $\mu\text{L}$ , PrimeScript<sup>TM</sup> RT Enzyme Mix I 0.5  $\mu\text{L}$ , Oligo dT Primer 0.5  $\mu\text{L}$ , Random 6 mers 0.5  $\mu\text{L}$ , Total RNA 2  $\mu\text{L}$ , RNase Free dH<sub>2</sub>O 4.5  $\mu\text{L}$ 。反应条件:  $37^{\circ}\text{C}$  15 min,  $85^{\circ}\text{C}$  5 s,  $-20^{\circ}\text{C}$  保存备用。20  $\mu\text{L}$  PCR反应体系: Premix Ex Taq<sup>TM</sup> 10  $\mu\text{L}$ , PCR Forward Primer(6  $\mu\text{mol/L}$ )0.7  $\mu\text{L}$ , PCR Reverse Primer(6  $\mu\text{mol/L}$ )0.7  $\mu\text{L}$ , 荧光探针溶液0.8  $\mu\text{L}$ , 模板(cDNA溶液)2  $\mu\text{L}$ , dH<sub>2</sub>O 5.8  $\mu\text{L}$ 。PCR扩增条件:  $95^{\circ}\text{C}$  10 min预变性;  $95^{\circ}\text{C}$  5 s,  $60^{\circ}\text{C}$  30 s, 共40

表 1 不同胃黏膜组织中hMLH1、hPMS2 mRNA相对含量水平 (mean ± SD)

分组	n	hMLH1 mRNA	t值	P值	hPMS2 mRNA	t值	P值
胃癌组	40	7.23 ± 11.91	3.272	0.042	0.43 ± 0.35	3.349	0.039
癌旁组	40	3.80 ± 5.13			0.55 ± 0.39		
慢性胃炎组	21	2.01 ± 1.25			0.32 ± 0.15		

## ■创新盘点

本研究采用实时荧光定量RT-PCR技术对hMLH1及hPMS2 mRNA水平进行检测,较传统PCR技术更为精确。

表 2 不同临床参数中胃癌组织hMLH1 mRNA含量水平 (mean ± SD)

临床参数	n	hMLH1 mRNA水平	t值	P值
肿瘤大小(cm)				
>5	27	8.53 ± 13.76	0.992	0.056
<5	13	4.54 ± 6.25		
浸润深度				
浆膜外	34	8.27 ± 12.66	1.321	0.053
浆膜内	6	1.36 ± 1.06		
淋巴结转移				
有	32	8.55 ± 12.99	1.423	0.031
无	8	1.94 ± 1.84		

表 3 不同临床参数中胃癌组织hPMS2 mRNA含量水平 (mean ± SD)

临床参数	n	hMLH2 mRNA水平	t值	P值
肿瘤大小(cm)				
>5	27	0.33 ± 0.28	2.730	0.292
<5	13	0.63 ± 0.39		
浸润深度				
浆膜外	34	0.42 ± 0.37	0.172	0.130
浆膜内	6	0.45 ± 0.20		
淋巴结转移				
有	32	0.42 ± 0.36	0.182	0.498
无	8	0.45 ± 0.31		

个循环. 采用LightCycler Real-Time PCR仪进行反应. 反应结束后, 由LightCycler Real-Time PCR软件自动记录荧光曲线并分析计算出Ct值. 以hGAPDH作为内对照, 检测被测样品RNA的完整性和可靠性. 结果的计算:  $\Delta\Delta Ct = (\text{样品Ct均值} - \text{内参照Ct均值}) - (\text{对照样品Ct均值} - \text{对照内参照Ct均值})$ , 然后取 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 即代表被检样品初始hMLH1及hPMS2 mRNA的含量.

**统计学处理** 采用SPSS11.5软件处理系统进行统计学分析. hMLH1 mRNA、hPMS2 mRNA的相对含量以mean ± SD表示. 统计学方法采用单因素方差分析及t检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

胃癌组织、癌旁组织及非胃癌患者的慢性胃炎组织中hMLH1 mRNA、hPMS2 mRNA相对含量见图1, 表1.

hMLH1 mRNA含量在胃癌组织中>癌旁组织>非胃癌患者慢性胃炎组织, 两两比较均有统计学意义( $t = 2.665, 2.669, 2.005, P = 0.010, 0.009, 0.042$ ), 3组相比有统计学意义(均 $P < 0.05$ ).

hPMS2 mRNA含量在胃癌组织与癌旁组织中均高于非胃癌患者慢性胃炎组织, 差异有统计学意义( $t = 2.391, 2.555, P = 0.020, 0.013$ ), 但胃癌组织与癌旁组织中hPMS2 mRNA的含量差异无统计学意义( $t = 1.497, P = 0.138$ ). 3组相比

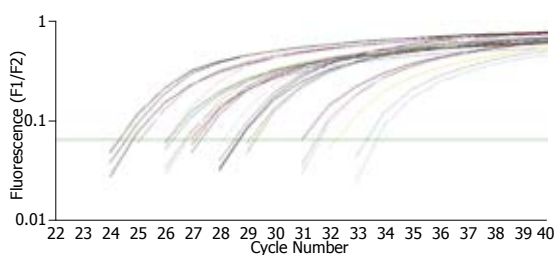


图 1 实时荧光扩增曲线.

差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ).

胃癌组织中hMLH1 mRNA含量水平受肿瘤大小、浸润程度影响不大(均 $P > 0.05$ ), 与淋巴结转移有关( $P < 0.05$ , 表2); hPMS2 mRNA含量水平受肿瘤大小、浸润程度、有无淋巴结转移影响不大(均 $P > 0.05$ , 表3).

## 3 讨论

DNA错配修复基因是一组保守基因, 具有修复DNA错配、维持基因组稳定降低自发性突变的功能<sup>[3,4]</sup>. 目前从人体细胞中共分离克隆到9个MMR基因, 其通过编码不同的MMR蛋白, 特异性识别并修复错配碱基, 保持遗传物质的稳定性<sup>[5]</sup>, 并能够诱导受到DNA严重损伤的细胞凋亡<sup>[6]</sup>. hMLH1是最先发现的错配修复基因之一, 与肿瘤关系密切<sup>[7]</sup>. hMLH1在执行错配修复功能时与hPMS2构成异源二聚体hMutL $\alpha$ , 具有提高与错配位点结合效率的功能, 对hMutS $\alpha$ 具有辅助作

## ■同行评价

本文设计合理, 创新性尚可, 有一定的可读性.

用, 同时hPMS2基因也通过介导DNA损伤细胞的凋亡发挥抗肿瘤作用<sup>[8-10]</sup>.

一般认为错配修复基因表达减少会引起错配修复功能下降或缺失, 进而导致DNA复制时产生的错配碱基因得不到修复而发生积累, 最后使细胞发生癌变. 但是一些恶性肿瘤如胶质母细胞瘤、支气管肺泡细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌, 却出现hMLH1或hMSH2表达增加<sup>[11-13]</sup>. 亦有多项研究证实, 在胃癌组织中hMLH1启动子区的甲基化导致hMLH1基因失活, 使组织中仅表达少量的hMLH1蛋白<sup>[14,15]</sup>. 但本研究结果显示, hMLH1 mRNA、hPMS2 mRNA含量在胃癌及癌旁组织中均明显高于非胃癌患者胃炎组织中含量, 提示胃癌及癌旁组织中hMLH1、hPMS2基因转录增加. hMLH1、hPMS2基因在胃癌及癌旁组织中不但没有失活或表达减少, 反而存在过度激活和表达增多的现象. 有学者认为肿瘤细胞过度增殖时会伴有DNA碱基错配增多, 从而引起错配修复蛋白代偿性表达增多<sup>[16]</sup>. 但错配修复蛋白的高表达是否代表错配修复功能的增强尚不清楚. hMLH1、hPMS2基因过度激活的机制亦可能为: 机体细胞在正常生理状态下, 不存在遗传物质的变异, 所以hMLH1、hPMS2基因处于低转录状态. 细胞在增殖过程中一旦出现遗传物质的错配, hMLH1、hPMS2基因则被激活, 修复错配的基因, 但hMLH1、hPMS2基因可能存在突变产生不全蛋白导致错配基因不能修复<sup>[17]</sup>, 从而形成恶性循环, 导致hMLH1、hPMS2 mRNA含量增加. 有研究指出hMLH1基因在遗传性非息肉性结肠癌(hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC)、胃癌中存在多位点的突变<sup>[18-20]</sup>. 也有研究提出hPMS2基因在乳腺癌组织中发生移码或点突变, mRNA出现错误, 产生缺陷蛋白最终导致不能修复错配基因, 其研究结果<sup>[21]</sup>亦支持上述推论. 但胃癌组织中hMLH1、hPMS2基因过度激活的具体机制仍有待进一步研究. 癌旁组织细胞与癌细胞处于同一机体, 有着同样的遗传背景, 受到同样的环境刺激, 有着同样基因突变的积累, 被看做肿瘤易发组织<sup>[22,23]</sup>. 本研究显示癌旁组织中hMLH1 mRNA、hPMS2 mRNA含量明显高于非胃癌患者的慢性胃炎组织, 更接近甚至高于胃癌组织中含量, 提示hMLH1及hPMS2基因转录异常积累到一定水平后可能诱发组织向癌的演变, 与肿瘤发生密切相关, 但其作用机制尚不明确, 有待于进一步研究. 这可能是胃癌术后残胃癌的发生机制之一,

对胃癌术后患者定期复查残胃组织中hMLH1、hPMS2 mRNA含量, 有望早期发现残胃的癌变, 以便早期进行治疗.

胃癌的发生是一个漫长过程, 一般认为胃癌的发生过程是从正常胃黏膜细胞经内外环境因素作用发展到慢性胃炎进而到胃癌前病变, 包括肠上皮化生、腺瘤和不典型增生, 经过一系列基因突变的积累最终导致胃癌的发生<sup>[24]</sup>. 本研究中hMLH1 mRNA在慢性胃炎组织、癌旁组织及癌组织中的含量逐渐增加, 亦即随着组织损伤的加重, hMLH1基因转录异常增加, 反映了异常基因的积累促使癌发生进展. hPMS2 mRNA表达情况与hMLH1 mRNA类似, 癌旁组织与癌组织中差异不显著, 但均显著高于非胃癌患者慢性胃炎组织中的含量. hMLH1 mRNA及hPMS2 mRNA受肿瘤组织的直径、浸润程度及淋巴结转移影响不大(均 $P>0.05$ ), 仅hMLH1 mRNA在有淋巴结转移时表达更高( $P<0.05$ ). 提示hPMS2基因转录失调可能只与肿瘤的发生有关, 与肿瘤的发展关系不大; hMLH1基因转录失调不仅与肿瘤的发生相关, 还与淋巴结转移有关. 因此应用实时荧光定量RT-PCR技术对hPMS2 mRNA进行定量检测有望对胃癌的发生起到警示作用. 对hMLH1 mRNA的检测可对胃癌术前患者有无淋巴结转移进行初步评估.

hMLH1基因改变与胃癌发生密切相关, hPMS2基因改变在胃癌发生中的作用亦逐渐受到重视, 但对其机制了解尚不完全明确, 仍需进一步研究, 可对其进行基因测序及蛋白质表达水平测定.

## 4 参考文献

- 1 Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 192-198
- 2 Buermeier AB, Deschênes SM, Baker SM, Liskay RM. Mammalian DNA mismatch repair. *Annu Rev Genet* 1999; 33: 533-564
- 3 Jacob S, Praz F. DNA mismatch repair defects: role in colorectal carcinogenesis. *Biochimie* 2002; 84: 27-47
- 4 Kulke MH, Thakore KS, Thomas G, Wang H, Loda M, Eng C, Odze RD. Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in Barrett esophagus-associated adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1451-1457
- 5 余细球. 错配修复基因与消化道肿瘤. 国外医学·消化系疾病分册 2002; 22: 182-184
- 6 Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*

- 1995; 332: 305-311
- 7 Fishel R, Ewel A, Lee S, Lescoe MK, Griffith J. Binding of mismatched microsatellite DNA sequences by the human MSH2 protein. *Science* 1994; 266: 1403-1405
  - 8 Gras E, Catasus L, Argüelles R, Moreno-Bueno G, Palacios J, Gamallo C, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92: 2829-2836
  - 9 Lipkin SM, Wang V, Jacoby R, Banerjee-Basu S, Baxevanis AD, Lynch HT, Elliott RM, Collins FS. MLH3: a DNA mismatch repair gene associated with mammalian microsatellite instability. *Nat Genet* 2000; 24: 27-35
  - 10 Shimodaira H, Yoshioka-Yamashita A, Kolodner RD, Wang JY. Interaction of mismatch repair protein PMS2 and the p53-related transcription factor p73 in apoptosis response to cisplatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 2420-2425
  - 11 Srivastava T, Chattopadhyay P, Mahapatra AK, Sarkar C, Sinha S. Increased hMSH2 protein expression in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2004; 66: 51-57
  - 12 Aubry MC, Halling KC, Myers JL, Tazelaar HD, Yang P, Thibodeau SN. DNA mismatch repair genes hMLH1, hMSH2, and hMSH6 are not inactivated in bronchioloalveolar carcinomas of the lung. *Cancer* 2001; 92: 2898-2901
  - 13 Leach FS, Hsieh JT, Molberg K, Saboorian MH, McConnell JD, Sagalowsky AI. Expression of the human mismatch repair gene hMSH2: a potential marker for urothelial malignancy. *Cancer* 2000; 88: 2333-2341
  - 14 Fleisher AS, Esteller M, Wang S, Tamura G, Suzuki H, Yin J, Zou TT, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Shi YQ, Rhyu MG, Powell SM, James SP, Wilson KT, Herman JG, Meltzer SJ. Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 1090-1095
  - 15 Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Chu KM, Chan AS, Ho JC. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 159-164
  - 16 Chang DK, Ricciardiello L, Goel A, Chang CL, Boland CR. Steady-state regulation of the human DNA mismatch repair system. *J Biol Chem* 2000; 275: 18424-18431
  - 17 Yao Y, Tao H, Kim JJ, Burkhead B, Carloni E, Gasbarrini A, Sepulveda AR. Alterations of DNA mismatch repair proteins and microsatellite instability levels in gastric cancer cell lines. *Lab Invest* 2004; 84: 915-922
  - 18 De Rosa M, Fasano C, Panariello L, Scarano MI, Belli G, Iannelli A, Ciciliano F, Izzo P. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene* 2000; 19: 1719-1723
  - 19 王朝夫, 周晓燕, 张太明, 孙孟红, 徐烨, 施达仁. MLH1、MSH2基因mRNA突变分析与遗传性非息肉性结直肠癌的基因诊断. *中华医学遗传学杂志* 2006; 23: 32-36
  - 20 房殿春, 罗元辉, 李小安, 凌贤龙, 杨仕明, 方丽, 汪荣泉. 胃癌错配修复基因hMLH1突变和启动子甲基化与基因不稳的关系. *中华消化杂志* 2002; 22: 327-330
  - 21 Balogh GA, Heulings RC, Russo J. The mismatch repair gene hPMS2 is mutated in primary breast cancer. *Int J Mol Med* 2006; 18: 853-857
  - 22 Sipponen P. Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Ann Med* 1989; 21: 287-290
  - 23 Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 104: 131-136
  - 24 Yokozaki H, Yasui W, Tahara E. Genetic and epigenetic changes in stomach cancer. *Int Rev Cytol* 2001; 204: 49-95

编辑 李军亮 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)