

# 结直肠癌外周血肿瘤标志物的研究进展

张会涛, 刘晓琨, 沈 滨, 杜雅菊

张会涛, 刘晓琨, 杜雅菊, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

沈滨, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

杜雅菊, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床和基础研究, 黑龙江省卫生厅科研课题基金资助项目, No. 2007-303

作者贡献分布: 本文综述由张会涛、刘晓琨及沈滨完成; 杜雅菊审校。

通讯作者: 杜雅菊, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路148号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科。

duyaju@medmail.com.cn

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2010-12-15 修回日期: 2011-03-12

接受日期: 2011-03-16 在线出版日期: 2011-04-08

## Progress in research of tumor markers in peripheral blood of patients with colorectal cancer

Hui-Tao Zhang, Xiao-Jun Liu, Bin Shen, Ya-Ju Du

Hui-Tao Zhang, Xiao-Jun Liu, Ya-Ju Du, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Bin Shen, Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Medical Science and Technology Project of Health Department of Heilongjiang Province, No. 2007-303

Correspondence to: Professor Ya-Ju Du, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 148 Baojian Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. duyaju@medmail.com.cn

Received: 2010-12-15 Revised: 2011-03-12

Accepted: 2011-03-16 Published online: 2011-04-08

## Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. It can be cured if found and treated early. Advances in molecular biology make it possible to screen colorectal cancer using tumor markers in peripheral blood of patients. However, the relationship between tumors and tumor markers is very complicated, and more tumor markers need to be found. The aim of this paper is to review the recent progress in research of tumor markers in peripheral blood of patients with colorectal cancer.

Key Words: Tumor markers; Colorectal cancer; Pe-

ripheral blood

Zhang HT, Liu XJ, Shen B, Du YJ. Progress in research of tumor markers in peripheral blood of patients with colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(10): 991-995

## 摘要

结直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 如能早期发现、早期治疗, 则有可能治愈。随着分子生物学的发展, 外周血中检测肿瘤标志物在结直肠癌筛查中的应用, 结直肠癌的早期发现成为可能。然而, 肿瘤与其标志物之间的关系错综复杂, 这就需要我们寻找相关的肿瘤标志物来进行检测。本文就常用及新发现的外周血肿瘤标志物综述如下。

关键词: 肿瘤标志物; 结直肠癌; 外周血

张会涛, 刘晓琨, 沈滨, 杜雅菊. 结直肠癌外周血肿瘤标志物的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(10): 991-995

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/991.asp>

## 0 引言

结直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤之一。在美国, 由于一系列筛查项目的开展, 其发病率逐年下降<sup>[1]</sup>。然而, 在我国, 随着人民生活饮食习惯的改变、人口老龄化的发展及卫生资源分配的不合理, 结直肠癌发病率却逐年上升<sup>[2]</sup>。这就需要我们寻找一种简单、经济而有效的方法来进行结直肠癌的筛查。而肿瘤标志物成为目前研究的热点, 其对于临床上诊断肿瘤、检测肿瘤的复发和转移、判断肿瘤治疗效果和预后以及群体随访观察等均有较大的实用价值。

自1869年Thomas Ashworth首次在外周血中发现癌细胞以来, 肿瘤微转移逐步引起人们的重视。在前人研究的基础上, 检测循环中的肿瘤细胞成为可能, 其在癌转移中所起的关键作用已被证实<sup>[3]</sup>, 微转移是肿瘤转移、复发的基础。检测微转移肿瘤细胞已成为目前研究的热点。Ntouroupi等<sup>[4]</sup>应用自动扫描荧光显微镜发现92%结直肠癌患者外周血中存在肿瘤细胞。而在

## ■背景资料

结直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 如能早发现早治疗, 有可能治愈, 在患者外周血中寻找分子标志物成为目前研究的热点, 多项标志物联合检测可大大提前结直肠癌的确诊时间。

## ■同行评议者

郝立强, 副教授, 上海长海医院普外科; 关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

## ■ 研发前沿

微转移是肿瘤转移、复发的基础。检测微转移肿瘤细胞已成为目前研究的热点。

胃肠道的治疗中,复发和转移是影响其远期疗效的主要原因。为了防止肿瘤转移,降低肿瘤患者死亡率,必须寻找肿瘤转移相关生物学标志。本文就结直肠癌外周血肿瘤标志物研究进展综述如下。

### 1 细胞角蛋白20

正常情况下,肿瘤细胞分泌一些蛋白质,通过分析这些蛋白质,可研究相关肿瘤的活性。细胞角蛋白(cytokeratin, CK)是分布于上皮细胞的中间纤维,是细胞结构的重要组成成分,表达于胃肠道及其肿瘤的上皮细胞,其包含许多个成员,CK20 mRNA是一种组织特异性基因,首先被用于检测结直肠癌患者骨髓的癌细胞,且证明具有高度特异性<sup>[5]</sup>。CK的表达与肿瘤转移有关,而与年龄及性别无关<sup>[6]</sup>。通过RT-PCR检测CK20 mRNA的表达来诊断结直肠癌微转移的方法,由于其高度的敏感度和特异度,已成为术前判断结直肠癌患者是否发生微转移、识别高危患者以及判断临床治疗效果的指标。CK20在正常人血循环中检测不到,而在癌症患者外周血中阳性表达率为44.8%-69.0%,在骨髓中阳性表达率为77.6%,在门静脉中阳性表达率为74.1%,三者之间表达相似<sup>[7]</sup>。因此仅通过外周血的检测即可获得同骨髓或门静脉同样高的敏感性和特异性。然而Yu等<sup>[8]</sup>通过分析44例结直肠癌患者及18例良性病变者外周血及门静脉中CK20的表达,发现CK20在门静脉中的表达较外周血中明显升高,外周血中表达率越高,术后复发率越高,仅门静脉中表达阳性的患者复发率将明显下降。另有研究表明<sup>[9]</sup>,CK20在结直肠癌组的表达与腺瘤中重度不典型增生、腺瘤轻度不典型增生及炎性息肉组之间没有明显差别,与正常组间有差别,因此认为CK20作为结直肠癌分子标志物的证据不够充分,但对结直肠癌及增生性疾病的监测尚有一定意义。

### 2 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)最早于1989年由Ferrara等从牛脑垂体滤泡星状细胞的条件培养基中提纯,由于VEGF可以增加血管通透性,故又成为血管通透因子,也称为血管调理素,是一种相对分子质量为34 000-42 000 Da的二聚糖蛋白。实验证实,实体瘤只有具备了血管生成表型后,才能恶性生长和发生转移<sup>[10]</sup>。VEGF可以刺激毛细血管

形成、上皮细胞增生、肿瘤侵袭和转移,因此在肿瘤的发生发展中起了关键的作用。VEGF家族受体与配体包括VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、血小板源性生长因子及VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3和神经磷脂1、神经磷脂2。其中VEGF-A、VEGFR1、VEGFR2已被国外学者证实与肿瘤分期及预后有关<sup>[11]</sup>。另有研究报道<sup>[12]</sup>,与正常对照组相比,结直肠癌患者血中VEGF-C并没有明显升高,但与肿瘤浸润深度及淋巴转移有关。因此对于结直肠癌治疗方式的选择具有重要意义。

### 3 癌胚抗原

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)在1965年首先由Gold和Freeman等从结直肠癌中发现。由于此抗原也出现在胚胎细胞上,故称癌胚抗原。CEA属细胞表面的糖蛋白家族,位于19号染色体,有10个基因组成,可分泌36种不同的糖蛋白,其中最主要的一种是CEA, CEA含45%-55%碳水化合物,蛋白约40%,相对分子质量大约为200 000 Da,由641个氨基酸组成。他既存在于正常组织,如结肠、胃、唾液腺、食管、宫颈、汗腺及前列腺等,在良性疾病如肝硬化、溃疡性结肠炎、胰腺炎、梗阻性黄疸中也有一定量的表达。有报道称,约90%的结肠癌中其表达增加,但在其他肿瘤中如胃癌、肺癌、壶腹周围癌、卵巢癌等<sup>[13]</sup>表达也增加。由于其低敏感性及特异性,已不单独作为一种癌症筛查的肿瘤标志物。他与生存素(Survivin)或CK20联合检测,可使敏感性明显提高(60.9% vs 39.1%)<sup>[14]</sup>。陈恺杰<sup>[15]</sup>亦报道了CEA与CA199、CA242联合检测可使其敏感性提高(83.6% vs 46.7%)。他亦可用于无症状但CEA较正常人高的人群的筛查,通过筛查和随访可发现约16.59%的癌症患者,其阳性率明显高于一般人群的癌症发生率<sup>[13]</sup>。由于CEA是一种细胞黏附分子,与肿瘤的浸润和转移有关,直接关系患者预后,术前高CEA水平、术后CEA清除率指数下降的较非指数下降的群组有更高的生存率<sup>[16]</sup>,因此可用于评估患者预后及术后复发<sup>[17]</sup>。

### 4 生存素

Survivin是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)家族的成员之一,1997年由Ambrosini等利用效应细胞蛋白酶受体1 cDNA在人类基因组库的杂交筛选中将其分离出来,表达于细胞周期的G<sub>2</sub>/M期,其相对分子

质量为14 700 Da, 由 $1.5 \times 10^3$ 个碱基对组成, 基因定位于染色体17q25, 含3个内含子和4个外显子, 蛋白含有142个氨基酸. Survivin具有抑制细胞凋亡和调节细胞有丝分裂的双重功能, 是联系细胞周期和细胞凋亡的重要因子. Survivin在正常人中几乎不表达, 但在癌症患者中, 有学者研究<sup>[18]</sup>, 应用qRT-PCR每10 mL外周血中可发现1-10个肿瘤细胞. 另有报道, 外周血中Survivin mRNA在结直肠癌中的表达较良性病变或健康志愿者明显增高, 而与在其他实体瘤患者中的表达无明显差异. 在检测微转移肿瘤细胞中, Survivin的表达是一个渐进的过程, 随着癌前细胞向癌细胞的转化, Survivin的表达逐渐升高<sup>[9]</sup>. 但Ranade等<sup>[19]</sup>研究Survivin在乳腺癌中的表达显示, 在良性乳腺疾病中Survivin表达率为53%, 在恶性肿瘤中表达率为70%-90%, 随着癌前细胞向癌细胞的转化, Survivin的表达逐渐降低, 可能与人体激素或所选标本较少有关, 但总的来说, 癌组织较正常或良性病变明显增加.

## 5 人端粒酶逆转录酶

端粒是真核细胞染色体末端的特殊DNA-蛋白质结构, 是含有大量的(TTAGGG) $n$ 串联重复并富含G的重复序列, 这些序列在进化中高度保守. 大多数普通体细胞的端粒会随周期性复制而逐渐缩短, 最终达到一个使染色体完整性丧失的临界点, 细胞增殖停止. 而端粒酶抑制端粒的缩短, 使得端粒永生, 其激活被认为是细胞癌变的重要一步. 肿瘤细胞中普遍存在端粒酶活性, 且与肿瘤预后有关. 有研究表明<sup>[20]</sup>, 活化端粒酶及长端粒者肿瘤的预后较差. 端粒酶亦在分裂旺盛的组织如外周血淋巴细胞、造血干细胞、生殖细胞、胚胎体细胞、毛发、皮肤、子宫内膜等组织中表达, 其作用仅是部分补偿末端复制问题造成的端粒进行性缩短. 端粒酶结构上主要包括三部分: 端粒RNA成分(hTR)、端粒酶相关蛋白(TP1/TP2)和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT). hTR是端粒酶延长端粒的模板, TP1可介导端粒酶与端粒之间相互作用; hTERT其N-端包含一个DNA-结合区域, 对端粒酶活性的表达调节具有重要意义, 是端粒酶活性的决定性因素<sup>[21]</sup>. Terrin等<sup>[22]</sup>通过实验证实hTERT在结直肠癌中的阳性表达率为96%, 敏感度和特异度分别为92%和100%, 在I、II期肿瘤中hTERT表达水平较III、IV期明显降低. 另外Terrin还首次报道了肿

瘤分期与hTERT转录及翻译拷贝数的关系, 使人们对于hTERT的研究进入分子水平.

## 6 斯钙素

斯钙素(stanniocalcin, STC)是一种糖蛋白激素, 最早在硬骨鱼中发现, 在鱼的腮和肠抑制钙的摄取, 促进肾对磷酸盐的吸收, 防止血钙过多. 1995年发现在人中也存在STC样蛋白(以后命名为STC1), 随后在人和小鼠上克隆出了编码STC的cDNA. 3年后又从人类骨肉瘤cDNA文库中克隆了哺乳动物第2个STC(STC2). 前者定位于染色体8p11.2-p21, 由4个外显子约13 kb组成, 后者定位于染色体5q35, 含有与STC1相同的外显子-内含子分界线. 在正常组织中, STC不表达<sup>[23]</sup>. 近年来人们发现, STC与人类肿瘤的发生发展也有着密切的关系. 尤其对于胃肠道的肿瘤具有较高的敏感性和特异性. 吴平等<sup>[24]</sup>发现外周血中hSTC1 mRNA的表达与肿瘤的浸润深度、临床病理分期、淋巴结转移有显著相关性; 对于有无远处转移, 只有结直肠癌与之有相关性, 而食管癌和胃癌则没有, 因此对于结直肠癌治疗方案的选择及预后有重要意义.

## 7 肿瘤抑制候选基因4

结直肠癌的发生、发展是由于一系列癌基因的激活和抑癌基因的失活引起的. 肿瘤抑制候选基因4(tumor suppressor candidate 4, TUSC4), 是近年新发现的一个抑癌基因, 目前国内对其研究较少, 无论在体内还是体外均能抑制肿瘤的活性<sup>[25]</sup>, 亦称为NPRL2(nitrogen permease regulator-like 2). 该基因定位于人染色体3p21.3区, 其cDNA全长1 351 bp, 有11个外显子和10个内含子, 编码380个氨基酸的蛋白质, 从低级生物酵母到人类都具有一个高度保守的序列<sup>[26]</sup>. 人类TUSC4基因表达于许多正常组织(包括心脏、脑、骨骼肌、肝脏、肾脏、胰腺和肺等), 而在人类多种肿瘤组织中的表达却明显降低(如肾癌、肺癌、宫颈癌、乳腺癌、鼻咽癌、肾细胞癌和卵巢癌等)<sup>[25]</sup>. 在I期小细胞肺癌中, 100% TUSC4存在下调, 在非小细胞肺癌中73%表达下调<sup>[27]</sup>. 鉴于其高敏感性, TUSC4可作为一个选择性的基因用于临床肿瘤的筛查. 顺铂可广泛应用于各种肿瘤的化疗, 但由于其耐药性的增加明显降低了临床治疗效果. Ueda等<sup>[28]</sup>通过试验证实, TUSC4的失活可导致顺铂对非小细胞肺癌治疗的抵抗, 可能是通过调节DNA错配修

## ■ 相关报道

杜雅莉等应用RT-PCR的方法, 检测结直肠癌患者外周血中CK20、hTERT、Survivin的表达. 结直肠癌患者外周血hTERT-T、Survivin mRNA的表达对结直肠癌的早期诊断有意义, 可望成为早期诊断的分子标志物.

## ■创新盘点

本文着重从血中肿瘤标志物进行综述,为结直肠癌临床筛查提供早期、可靠、简便、安全、有效的方法。

复及凋亡信号来实现的,而TUSC4的再激活可增加顺铂的毒性作用,从而增加顺铂的敏感性。Otani等<sup>[29]</sup>发现在肝癌组织和癌旁组织中TUSC4 mRNA的表达无差异,但其表达的上调与肿瘤大小相关,通过单因素和多因素分析发现TUSC4 mRNA的高表达是肝癌生存期的独立预后因素。目前尚无TUSC4与结直肠癌相关性的报道。

## 8 结论

到目前为止,尚未发现一个既敏感又特异的肿瘤标志物可单独应用于临床结直肠肿瘤的检测。临床上常将几项相关的标志物组成联合标志物组,同时对某一肿瘤进行检测,应用多变量分析的方法,提高临床诊断的准确性。肿瘤标志物联合检测可弥补单项检测的不足,提高诊断的敏感性。

## 9 参考文献

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300
- Zhao P, Dai M, Chen W, Li N. Cancer trends in China. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 281-285
- Allen JE, El-Deiry WS. Circulating Tumor Cells and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2010; 6: 212-220
- Ntouroupi TG, Ashraf SQ, McGregor SB, Turney BW, Seppo A, Kim Y, Wang X, Kilpatrick MW, Tsipouras P, Tafas T, Bodmer WF. Detection of circulating tumour cells in peripheral blood with an automated scanning fluorescence microscope. *Br J Cancer* 2008; 99: 789-795
- Soeth E, Röder C, Juhl H, Krüger U, Kremer B, Kalthoff H. The detection of disseminated tumor cells in bone marrow from colorectal-cancer patients by a cytokeratin-20-specific nested reverse-transcriptase-polymerase-chain reaction is related to the stage of disease. *Int J Cancer* 1996; 69: 278-282
- Guo Y, Wang J, Huang P. [Clinical Significance of CK20, CK19, CEA mRNAs in Peripheral Blood from Lung Cancer Patients.]. *Zhongguo Feiai Zazhi* 2009; 12: 1013-1017
- Zhang XW, Yang HY, Fan P, Yang L, Chen GY. Detection of micrometastasis in peripheral blood by multi-sampling in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 436-438
- Yu YJ, Liu YD, Xu X, Ma XW. [Diagnostic significance of cytokeratin 19 and 20 expression on micrometastasis of colorectal cancer]. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi* 2009; 12: 48-51
- 杜雅菊, 刘晓璐, 金英敏, 曲波, 李宝杰. RT-PCR寻找大肠癌患者外周血早期分子标记物的研究. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 280-286
- Wang YD, Wu P, Mao JD, Huang H, Zhang F. Relationship between vascular invasion and microvessel density and micrometastasis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6269-6273
- Eppenberger M, Zlobec I, Baumhoer D, Terracciano L, Lugli A. Role of the VEGF ligand to receptor ratio in the progression of mismatch repair-proficient colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 93
- Miyazaki T, Okada N, Ishibashi K, Ogata K, Oh-sawa T, Ishiguro T, Nakada H, Yokoyama M, Matsuki M, Kato H, Kuwano H, Ishida H. Clinical significance of plasma level of vascular endothelial growth factor-C in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 839-843
- Lim YK, Kam MH, Eu KW. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? *Singapore Med J* 2009; 50: 862-865
- Shen C, Hu L, Xia L, Li Y. Quantitative real-time RT-PCR detection for survivin, CK20 and CEA in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 770-776
- 陈恺杰. 3种血清肿瘤标志物在诊断大肠癌中的价值. *广东医学院学报* 2005; 23: 384-385
- Kim JY, Kim NK, Sohn SK, Kim YW, Kim KJ, Hur H, Min BS, Cho CH. Prognostic value of postoperative CEA clearance in rectal cancer patients with high preoperative CEA levels. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2771-2778
- Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Karakas DO, Gulec B, Akin ML. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients—is it important? *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 287-294
- Bertazza L, Mocellin S, Marchet A, Pilati P, Gabrieli J, Scalera R, Nitti D. Survivin gene levels in the peripheral blood of patients with gastric cancer independently predict survival. *J Transl Med* 2009; 7: 111
- Ranade KJ, Nerurkar AV, Phulpagar MD, Shirsat NV. Expression of survivin and p53 proteins and their correlation with hormone receptor status in Indian breast cancer patients. *Indian J Med Sci* 2009; 63: 481-490
- Oh BK, Kim H, Park YN, Yoo JE, Choi J, Kim KS, Lee JJ, Park C. High telomerase activity and long telomeres in advanced hepatocellular carcinomas with poor prognosis. *Lab Invest* 2008; 88: 144-152
- Sealey DC, Zheng L, Taboski MA, Cruickshank J, Ikura M, Harrington LA. The N-terminus of hTERT contains a DNA-binding domain and is required for telomerase activity and cellular immortalization. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 2019-2035
- Terrin L, Rampazzo E, Pucciarelli S, Agostini M, Bertorelle R, Esposito G, DelBianco P, Nitti D, De Rossi A. Relationship between tumor and plasma levels of hTERT mRNA in patients with colorectal cancer: implications for monitoring of neoplastic disease. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7444-7451
- Nakagawa T, Martinez SR, Goto Y, Koyanagi K, Kitago M, Shingai T, Elashoff DA, Ye X, Singer FR, Giuliano AE, Hoon DS. Detection of circulating tumor cells in early-stage breast cancer metastasis to axillary lymph nodes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4105-4110
- 吴平平, 黄培林, 郭英, 谢维. 外周血人类斯钙素1基因表达与消化道恶性肿瘤微转移关系的研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2003; 24: 355-363
- Li J, Wang F, Haraldson K, Protopopov A, Duh FM, Geil L, Kuzmin I, Minna JD, Stanbridge E, Braga E, Kashuba VI, Klein G, Lerman MI, Zbarovsky ER. Functional characterization of the candidate tumor suppressor gene NPRL2/G21 located in 3p21.3C. *Cancer Res* 2004; 64: 6438-6443
- Ji L, Nishizaki M, Gao B, Burbee D, Kondo M, Kamibayashi C, Xu K, Yen N, Atkinson EN, Fang B, Lerman MI, Roth JA, Minna JD. Expression of several genes in the human chromosome 3p21.3 ho-

- mozygous deletion region by an adenovirus vector results in tumor suppressor activities in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 2715-2720
- 27 Senchenko VN, Anedchenko EA, Kondratieva TT, Krasnov GS, Dmitriev AA, Zabarovska VI, Pavlova TV, Kashuba VI, Lerman MI, Zabarovsky ER. Simultaneous down-regulation of tumor suppressor genes RBSP3/CTDSPL, NPRL2/G21 and RASSF1A in primary non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 75
- 28 Ueda K, Kawashima H, Ohtani S, Deng WG, Raoori M, Bankson J, Gao B, Girard L, Minna JD, Roth JA, Kundra V, Ji L. The 3p21.3 tumor suppressor NPRL2 plays an important role in cisplatin-induced resistance in human non-small-cell lung cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 9682-9690
- 29 Otani S, Takeda S, Yamada S, Sakakima Y, Sugimoto H, Nomoto S, Kasuya H, Kanazumi N, Nagasaka T, Nakao A. The tumor suppressor NPRL2 in hepatocellular carcinoma plays an important role in progression and can be served as an independent prognostic factor. *J Surg Oncol* 2009; 100: 358-363

## ■同行评价

本文内容全面, 结构清晰, 具有较好的可读性。

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## ●消息●

## 《世界华人消化杂志》出版流程

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版。具体出版流程介绍如下:

**第一步 作者提交稿件:** 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至[submission@wjgnet.com](mailto:submission@wjgnet.com)咨询, 编务将在1个工作日内回复。

**第二步 审稿:** 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议。编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿。

**第三步 编辑、修改稿件:** 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改。作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复。为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果。

**第四步 录用稿件:** 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量。对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知。稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出。

**第五步 排版制作:** 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对。彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误。排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误。

**第六步 组版:** 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校。责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色。责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对。责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑。

**第七步 印刷、发行:** 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷。责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件。编务配合档案管理员邮寄杂志。

**第八步 入库:** 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等。

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一。为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)