

DKK1在食管癌组织中的表达及其生物学功能

李书军, 和宇峥, 吕宝雷, 牛秀兰, 崔爱荣, 李永军, 张合林

■背景资料

Dkkopf 1(DKK1)是Wnt/ β -catenin信号通路中重要的抑制因子, 在肿瘤进程中的作用已引起广泛关注, DKK1在不同的肿瘤中表达水平有很大的差异, 其作用机制尚未清楚.

李书军, 和宇峥, 吕宝雷, 李永军, 张合林, 河北医科大学第二医院胸外科 河北省石家庄市 050051

牛秀兰, 河北省涉县中医院肿瘤科 河北省邯郸市 056400
崔爱荣, 河北医科大学第二医院病理科 河北省石家庄市 050051

李书军, 副教授, 主要从事肺癌、食管癌的临床和基础研究.

作者贡献分布: 此课题由李书军、和宇峥及张合林设计并撰写论文; 研究过程中由吕宝雷、牛秀兰及李永军操作完成, 并进行了数据的分析、处理; 课题中的免疫组织化学和免疫荧光由崔爱荣完成.

通讯作者: 张合林, 教授, 医学博士, 050051, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院胸外科. thoracic20081069@126.com
电话: 0311-66002333

收稿日期: 2011-03-06 修回日期: 2011-05-26

接受日期: 2011-06-08 在线出版日期: 2011-07-18

Expression and biological role of DKK1 in human esophageal cancer

Shu-Jun Li, Yu-Zheng He, Bao-Lei Lv, Xiu-Lan Niu, Ai-Rong Cui, Li-Yong Jun, Zhang-He Lin

Shu-Jun Li, Yu-Zheng He, Bao-Lei Lv, Li-Yong Jun, Zhang-He Lin, Department of Thoracic Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Xiu-Lan Niu, Department of Oncology, Shexian Chinese Medicine Hospital, Handan 056400, Hebei Province, China
Ai-Rong Cui, Department of Pathology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Professor Zhang-He Lin, Department of Thoracic Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. thoracic20081069@126.com

Received: 2011-03-06 Revised: 2011-05-26

Accepted: 2011-06-08 Published online: 2011-07-18

Abstract

AIM: To investigate the expression of dikkopf-1 (DKK1) in esophageal carcinoma tissue and four esophageal carcinoma cell lines and to explore the impact of DKK1 overexpression on cell cycle and invasion in EC9706 cell line.

METHODS: The expression of DKK1 in esophageal carcinoma tissues was detected by immunohistochemistry, and the distribution of DKK1 in esophageal carcinoma cell line TE13 was observed by immunofluorescence. Western blot was used to investigate the expression of DKK1 in esophageal carcinoma tissues and matched

normal esophageal tissues, as well as in four esophageal carcinoma cell lines. A eukaryotic expression vector of DKK1 was constructed and transfected into EC9706 cells to evaluate the impact of DKK1 overexpression on cell cycle by flow cytometry and on cell invasion by Boyden chamber assay.

RESULTS: DKK1 was highly expressed in esophageal carcinoma tissues and mainly distributed in the cytoplasm of TE13 cells. The expression of DKK1 protein in carcinoma was obviously higher than that in matched normal esophageal tissue. Differential expression of DKK1 was observed in four esophageal carcinoma cell lines. Overexpression of DKK1 in EC9706 cells decreased the percentage of cells in G0/G1 phase and increased the percentage of cells in S phase and the number of cells penetrating through the membrane of Boyden chamber (252 ± 6.71 vs 99.18 ± 3.02 ; 252 ± 6.71 vs 112.33 ± 3.21 , all $P < 0.01$).

CONCLUSION: DKK1 is overexpressed in esophageal carcinoma. Overexpression of DKK1 in EC9706 cells remarkably promoted cell invasion and progression from G1 phase to S phase.

Key Words: Esophageal carcinoma; Dikkopf-1; Eukaryotic expression vector; Invasion

Li SJ, He YZ, Lv BL, Niu XL, Cui AR, Li YJ, Zhang HL. Expression and biological role of DKK1 in human esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(20): 2116-2122

摘要

目的: 探讨Dikkopf-1(DKK1)对食管癌细胞周期、侵袭能力的影响.

方法: 采用免疫组织化学的方法检测DKK1在食管癌组织中的表达, 并通过免疫荧光对DKK1在细胞中的分布进行定位分析; 应用Western blot检测食管癌组织及其配对的正常食管组织和4株食管癌细胞系中DKK1蛋白表达水平. 通过构建过表达DKK1的真核表达载体, 将其转染到食管癌EC9706细胞中, 观察细

■同行评议者

欧希龙, 副教授, 东南大学中大医院消化科

胞周期和侵袭能力的改变.

结果: 免疫组织化学检测食管癌组织中DKK1阳性表达率为83.34%, 免疫荧光结果显示DKK1主要呈细颗粒状散在分布于细胞质中. Western blot检测表明DKK1在食管癌组织中的表达明显高于配对的正常食管组织; 在4株食管癌细胞系中均有不同程度的表达. 在食管癌细胞系EC9706中过表达DKK1, S期细胞所占比例明显升高(57.25% vs 45.87%, $P<0.05$), 在Boyden小室中穿透基底膜的细胞数目也明显增加(252 ± 6.71 vs 99.18 ± 3.02 ; 252 ± 6.71 vs 112.33 ± 3.21 , 均 $P<0.01$).

结论: DKK1在食管癌组织中呈高表达, 并且在4个食管癌细胞系中均有表达, 在EC9706细胞中过表达DKK1后能够促进细胞由G0/G1期向S期转变, 同时能够增加细胞的侵袭能力.

关键词: 食管癌; Dkkopf-1; 真核表达载体; 侵袭

李书军, 和宇峥, 吕宝雷, 牛秀兰, 崔爱荣, 李永军, 张合林. DKK1在食管癌组织中的表达及其生物学功能. 世界华人消化杂志 2011; 19(20): 2116-2122
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2116.asp>

0 引言

食管癌是发病率和死亡率较高的消化系恶性肿瘤之一, 尽管采用以手术为主的放疗、化疗等综合治疗已明显提高了患者的5年生存率, 食管癌转移仍是影响预后的主要因素, 研究肿瘤发生转移的分子机制成为当前的热点^[1]. Dkkopf 1(DKK1)是Wnt/ β -catenin信号通路中重要抑制因子, 在肿瘤进程中的作用已引起广泛关注, DKK1在不同的肿瘤中表达水平有很大的差异, 其作用机制尚未清楚^[2-7]. 本研究在蛋白质水平对食管癌组织以及4株食管癌细胞株进行检测, 探讨其在食管癌转移过程中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 食管癌及配对的正常食管组织来自河北医科大学第二医院胸外科2006-06/2008-06手术切除的138例食管癌患者. 人食管癌细胞株由天津市胸科医院张逊教授惠赠, 包括KYSE-150、KYSE-510、EC9706和TE13. DKK1表达质粒pCMV-Tag-2b由河北医科大学病理教研室张祥宏教授惠赠. 限制性内切酶BamH I、EcoR I, T4 DNA连接酶, Taq DNA聚合酶、蛋白Marker和碘化丙啶(PI)购自Promega

公司; 质粒提取试剂盒、胶回收试剂盒购自Qia-gen公司; RPMI 1640、新生小牛血清(newborn calf serum, NBS)及Lipofectmine2000购自Gibco公司; DKK1兔抗人单克隆抗体及兔抗人 β -actin多克隆抗体购自Invitrogen公司; Boyden小室购自美国Millipore公司.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人食管癌细胞用含100 mL/L NBS、100 mg/L链霉素、100 kU/L青霉素的RPMI-1640培养, 在37℃、50 mL/L CO₂细胞培养箱中培养. 细胞进入对数生长期后, 用PBS清洗2次, 0.25%胰酶消化, 制备成 2.5×10^8 /L单细胞悬液, 接种到6孔板内培养.

1.2.2 免疫组织化学和免疫荧光检测DKK1表达: 组织化学检测食管癌石蜡切片中DKK1的表达. 石蜡切片抗原热修复后, 按照说明书采用SP免疫组织化学法进行操作, 用PBS代替一抗作阴性对照, 已知阳性片作阳性对照. 染色结果由2名病理科医生采用双盲原则评定. 浅黄至棕黄色为阳性细胞^[8].

在6孔板中水平置入载玻片进行细胞培养, 当细胞生长达40%-50%时取出载玻片, 4%多聚甲醛固定细胞, 用0.1% Triton X-100 PBS溶液浸透5 min, 然后加入含100 mL/L山羊血清的PBS室温封闭30 min. 用含有30% BSA的PBS 1:100稀释一抗, 室温下孵育60 min后用PBS洗5 min \times 3次, 罗丹明标记的二抗在室温下反应60 min进行染色, 再用PBS洗5 min \times 3次, 用DAPI对细胞核进行染色, 最后在激光共聚焦显微镜下进行观察.

1.2.3 Western blot检测DKK1的表达: 分析4例患者的食管癌组织与配对的正常组织中DKK1表达. 收集进入对数生长期的人食管癌细胞, 向6孔板中加入RIPA在冰上进行裂解(300 μ L/孔, 其中PMSF浓度为0.1%), 30 min后将其收集在1.5 mL EP管中, 4℃, 15 000 r/min离心15 min, 收集上清液用BCA法测定蛋白浓度. 组织蛋白提取时, 首先在液氮中研磨成粉末状, 再加入RIPA裂解, 其余步骤同细胞蛋白提取. 每个样品取50 μ g蛋白进行10% SDS-PAGE胶电泳, 蛋白电转移到PVDF膜上; 5%脱脂奶粉4℃过夜封闭, 用DKK1的兔抗人单克隆一抗(1:500)室温下孵育2 h, 然后用过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:5000稀释)室温下孵育30 min^[7], 以 β -actin为内参, 用Bandscan5.0软件分析蛋白条带总灰度值, 检测表达差异.

■ 研发前沿

对于DKK1在不同肿瘤中的表达差异已有较多报道, 但对于在肿瘤中的具体作用机制及功能的研究报道较少, 尤其在食管癌中的报道较少.

■相关报道

Sikandar最新报道了DKK1对细胞周期和细胞凋亡的调控作用。

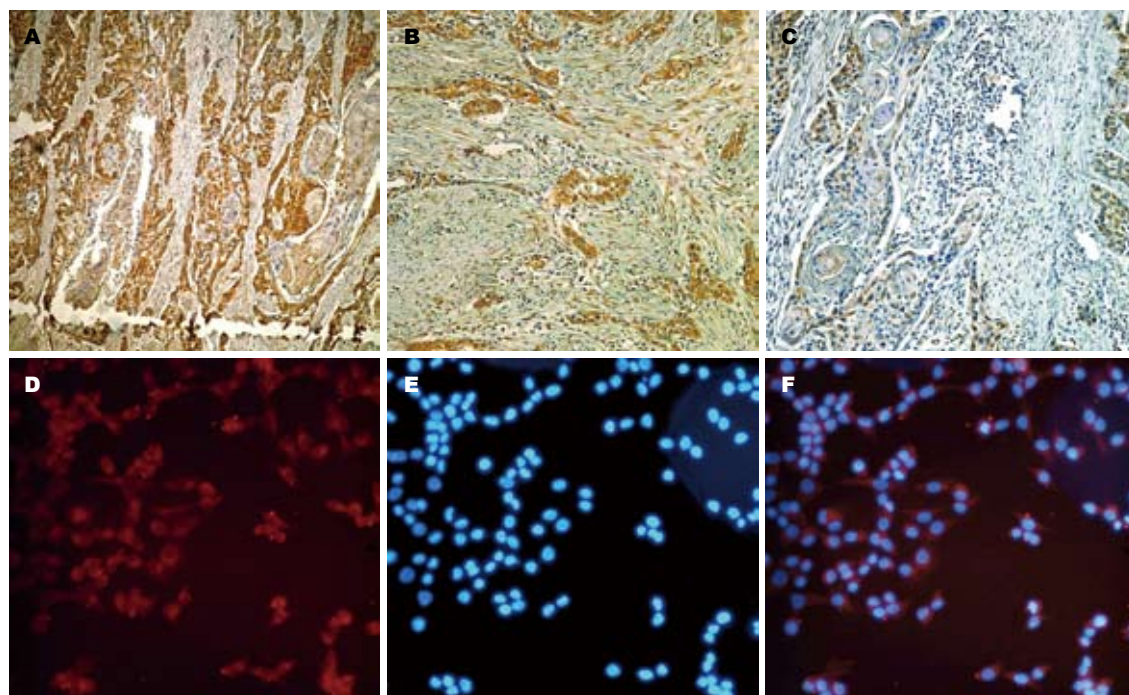


图1 免疫组织化学染色检测DKK1在食管癌组织中的表达($\times 100$)。A: DKK1在食管癌中强表达; B: DKK1在食管癌中弱表达; C: DKK1在食管癌中不表达; D: DKK1在食管癌中主要分布在细胞质中(罗丹明染色); E: 细胞核(DAPI染色); F: D+E。

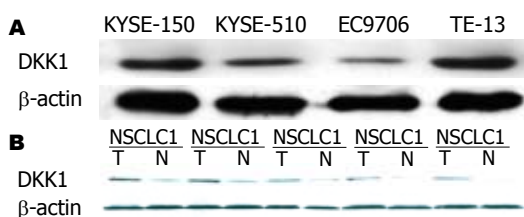


图2 Western blot检测DKK1在食管癌中的表达。A: DKK1在4株食管癌中的表达; B: DKK1在食管癌组织和配对的远癌正常组织中表达。T: 癌组织; N: 正常组织。

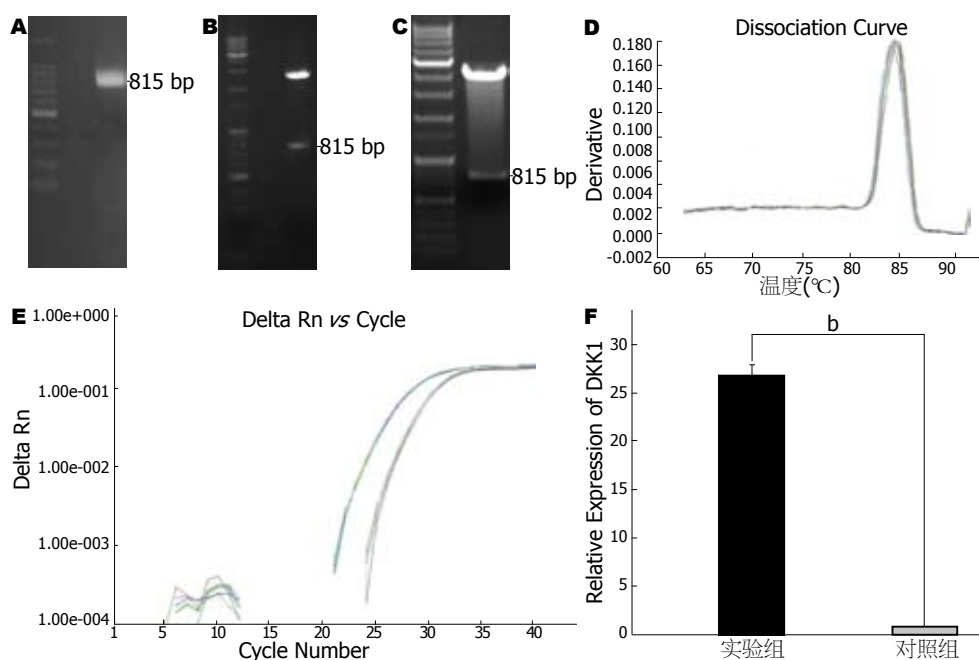
1.2.4 DKK1表达载体的构建: 根据DKK1在GeneBank中mRNA(NM: 012242.2)的序列, 设计PCR引物, Forward: 5'-TGGATCCATGATGGCTCTGGGCGCAGCGGGAG-3', Reverse: 5'-CGAATCTCTAGTGTCTCTGACAAGTGTGAAGCCTA GAAG-3', 在5'端分别引入酶切位点BamH I和EcoR I, PCR产物的大小为815 bp。扩增的产物与pMD-18T载体连接, 构建的质粒进行BamH I-EcoR I双酶切鉴定, 插入正确的片段亚克隆到pCMV-Tag-2b载体上, 构建成DKK1表达载体pCMV-Tag-2b-DKK1, 再进行酶切鉴定和测序分析。

1.2.5 Real-time PCR检测DKK1的mRNA变化: 将构建的DKK1表达载体pCMV-Tag-2b-DKK1和空载体pCMV-Tag-2b分别转染食管癌细胞EC9706, 继续培养48 h后收集细胞, TRIzol法提取总RNA, 取1 μ g总RNA用随机引物反转录为

cDNA, Real-time PCR扩增DKK1基因, 引物序列: Forward 5'-CAACGCTATCAAGAACCTGC-3', Reverse: 5'-GATCTTGGACCAGAAGTGTC-3'; 内参GAPDH引物序列为: Forward: 5'-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3', Reverse: 5'-TGGXGTGTGAACCACGAGAA-3'。条件为: 95 $^{\circ}$ C, 10 min预变性, 95 $^{\circ}$ C变性5 s, 60 $^{\circ}$ C退火34 s, 74 $^{\circ}$ C荧光检测3 s, 重复40个循环。70 $^{\circ}$ C-95 $^{\circ}$ C绘制熔解曲线, 使用SYBR Green检测荧光改变, 以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 值比较两组之间差异, 并进行数据分析。

1.2.6 流式细胞术分析细胞周期: 将人食管癌细胞EC9706接种到6孔板中, 分为转染pCMV Tag-2b-DKK1(实验组)和pCMV-Tag-2b(对照组)两组, 每组设3个复孔。细胞转染48 h后, 消化细胞制备成单细胞悬液, 4 $^{\circ}$ C, 1 000 r/min \times 5 min离心后再悬浮2次, 400目滤网过滤细胞悬液, 离心后用750 mL/L乙醇1 mL固定细胞18 h, 之后用PBS重悬细胞, 4 $^{\circ}$ C, 1 000 r/min \times 5 min离心后在悬浮2次, 200 μ L RNase A(1 g/L)在37 $^{\circ}$ C孵育30 min, 加入800 μ L PI染色液混匀后4 $^{\circ}$ C避光染色30 min。在流式细胞仪上检测各个时相的细胞分布。

1.2.7 DKK1对食管癌细胞侵袭能力的影响: 人食管癌EC9706细胞接种到12孔板中, 细胞融合度为80%时进行转染, 分为转染pCMV-Tag-2b-



■创新盘点

本文主要对DKK1在食管癌细胞中增殖、细胞周期和侵袭能力进行了探讨。

图3 过表达DKK1重组质粒的构建. A: DKK1从基因组中扩增出的产物, 大小为815 bp; B: 扩增产物与T载体连接后进行EcoR I -BamH I 双酶切后电泳; C: 插入片段DKK1亚克隆到pCMV-Tag-2b上进行EcoR I -BamH I 双酶切后电泳; D: Real-time PCR检测食管癌EC9706细胞转染pCMV-Tag-2b后DKK1的表达; E: Real-time PCR检测食管癌EC9706细胞转染pCMV-Tag-2b-DKK1后DKK1的表达; F: Real-time PCR结果的统计学分析. ^b $P < 0.01$.

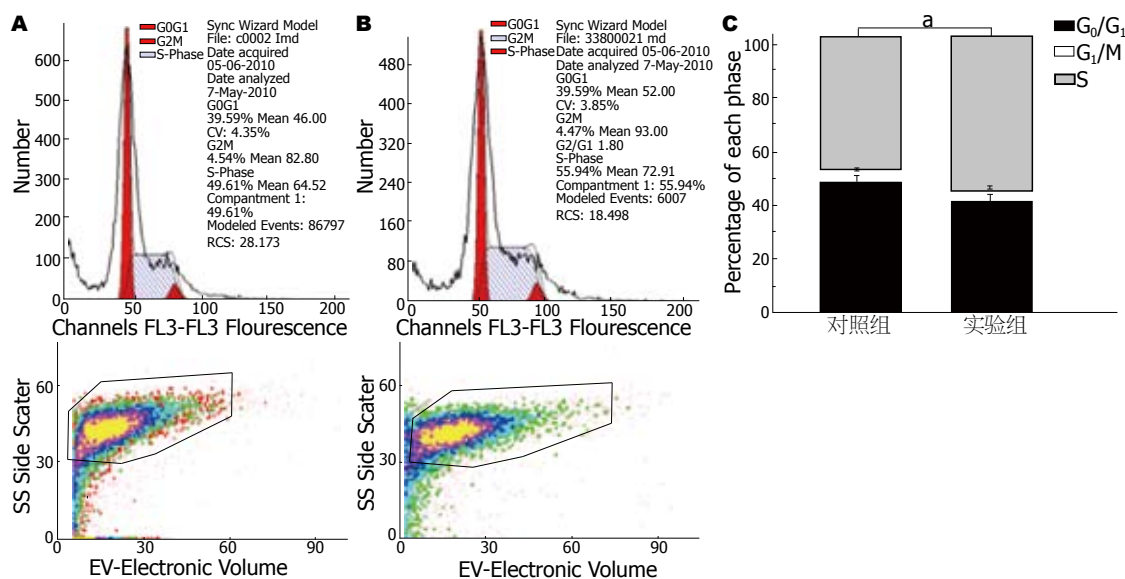


图4 DKK1对EC9706细胞周期的影响. A: 对照组; B: 实验组; C: S期细胞的统计学分析. ^a $P < 0.05$.

DKK1(实验组)、pCMV-Tag-2b(对照组)和没有转染载体的空白组. 实验前用300 μ L DMEM水化Boyden小室. 转染EC9706细胞18 h后用Opti-MEM重悬细胞, 调整浓度为 3×10^8 /L, 取300 μ L单细胞悬液接种到上室内; 下室内为500 μ L的含100 mL/L NBS的RPMI-1640培养基, 37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂培养箱内培养48 h. 取出Boyden小室, 移走上室内的培养液, 用棉棒将上室内未穿膜的细胞轻轻刮掉, 置于0.1%结晶紫染色液中30

min; 取出小室, 用蒸馏水漂洗干净^[9]; 镜下观察并统计各组穿膜细胞数并进行统计分析.

2 结果

2.1 免疫组织化学和免疫荧光检测DKK1在食管癌组织和食管癌细胞系中表达 通过免疫组织化学分析了138例手术切除的食管癌标本中, DKK1强阳性表达88例(63.77%), 弱阳性表达27例(19.57%), 阴性表达23例(16.66%), DKK1在食

应用要点

本研究针对DKK1在食管癌中的表达做出了分析,并且在食管癌细胞株中进行了过表达后研究癌细胞增殖、细胞周期和侵袭能力的改变,今后的研究中其将深入探讨作用机制,有可能成为肿瘤生物治疗的靶点。

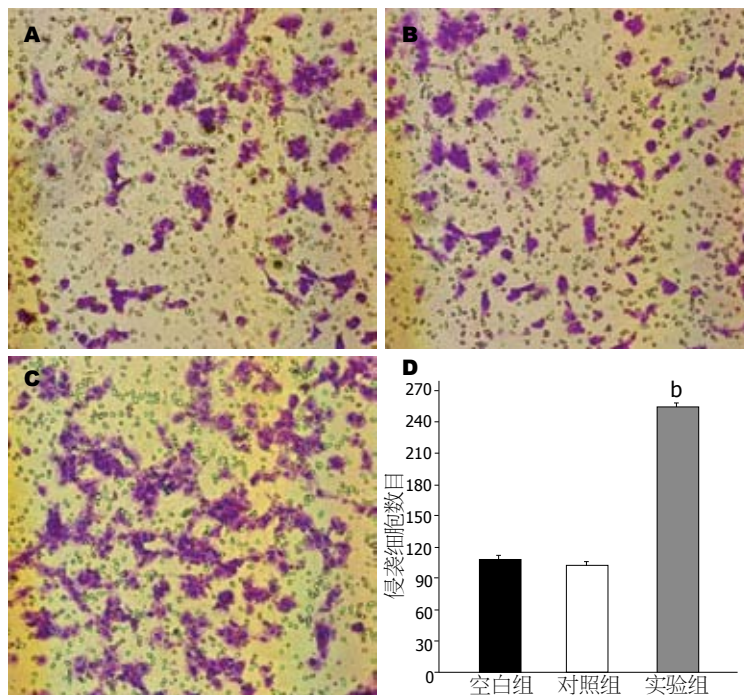


图5 Boyden chamber检测EC9706细胞过表达DKK1后侵袭能力的改变(结晶紫染色 $\times 100$)。A: 空白组; B: 对照组; C: 实验组; D: 穿过Boyden chamber细胞数目的统计学分析。 $^bP < 0.01$ vs 空白组和对照组。

管癌组织中的阳性表达率为83.34%(图1A-C)。免疫荧光检测食管癌细胞TE13中的DKK1的表达,结果显示DKK1主要分布在细胞质中,呈细颗粒状散在分布(图1D-F)。

2.2 Western blot检测DKK1在食管癌组织和食管癌细胞系中的表达 DKK1在食管癌组织中呈高表达,在配对的远癌正常组织中呈低表达(图2A)。通过对4株食管癌细胞系中DKK1表达分析,结果表明DKK1在细胞系中有不同程度的表达,其中在TE13中表达最高,而在EC9706细胞中的表达很低(图2B)。

2.3 DKK1表达质粒的构建 应用真核表达载体pCMV-Tag-2b构建了DKK1表达质粒pCMV-Tag-2b-DKK1,经EcoRI-BamHI双酶切鉴定和测序分析表明构建的重组质粒正确(图3A-C)。将构建成的过表达DKK1质粒转染食管癌细胞系EC9706后,Real-time PCR检测DKK1在EC9706细胞中的表达,结果表明DKK1的表达能够增加27.15倍(图3D-E)。

2.4 DKK1对食管癌EC9706细胞周期的影响 人食管癌细胞系在转染pCMV-Tag-2b-DKK1的EC9706细胞中S期细胞所占的比例明显升高(57.25% vs 45.87%),而G0/G1期细胞所占的比例降低,表明DKK1参与细胞周期的调控(图4)。

2.5 DKK1对食管癌细胞EC9706侵袭能力的影响 通过转染pCMV-Tag-2b-DKK1的EC9706细胞通过Boyden小室基底膜的细胞数(112.33 \pm 3.21)明显

地高于转染对照组(99.18 \pm 3.02)和空白组的细胞数(252 \pm 6.71),表明过表达DKK1的EC9706细胞侵袭能力有明显的增加(图5)。

3 讨论

Wnt/ β -catenin信号通路的异常在肿瘤的发生发展过程中具有重要的作用^[10-14]。DKK1是一种分泌性糖蛋白,能够与细胞膜上的Wnt受体LRP5和DKK1共受体Kremen1结合,形成内吞小体,从而阻断Wnt信号通路^[15-18]。DKK1在不同的肿瘤中表达水平不一。在胃肠道肿瘤、乳腺癌、胶质瘤中DKK1的表达降低或缺失^[9,19,20],而在肝癌、食管癌、黑色素瘤等肿瘤中DKK1的表达明显的升高^[21,22],这种差异性的表达在肿瘤中的意义尚不完全清楚。

Yamabuki等^[23]分析食管鳞癌的基因表达谱发现,DKK1在癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织,且与预后相关,可能成为临床上食管癌诊断及预后判断的标志物。Darlavoix等的研究表明DKK1在Barrett's食管中的过表达增加了转变为食管腺癌的风险。本研究通过对食管癌组织和食管癌细胞系的研究结果显示:DKK1在多数食管癌组织中高表达(83.34%),且在食管癌组织中的表达明显地高于配对的远癌正常食管组织;免疫组织化学和Western blot检测的结果一致。在4株食管癌细胞系中也有不同程度的表达,TE13中的表达最高,而在EC9706细胞中的表达量最低;免疫荧光检测DKK1在食管癌细胞中

主要分布于细胞质, 呈细颗粒状散在分布, 符合DKK1是一分泌型蛋白的特点^[24]。这些结果为我们研究DKK1在肿瘤中的作用提供了线索。

在研究DKK1对食管癌细胞的生物学作用时, 我们选择EC9706细胞进行研究, 该细胞系中内源性DKK1的表达水平很低。细胞周期分析的结果显示DKK1能够促进EC9706细胞由静止期向DNA合成期转变, 这可能是与DKK1能够促进细胞的增殖有关。有关DKK1与细胞增殖、细胞周期的关系已有相关的报道^[25,26], 具体的作用机制有待进一步深入的研究。Boyden小室实验结果表明: 过表达DKK1的EC9706细胞能够明显的增加穿过小室基底膜的细胞数, 因此, 我们认为DKK1能够提高食管癌细胞EC9706的侵袭能力, 在肿瘤发生转移的过程中具有促进作用。本研究的结果与Kuang等^[27]的研究结果相吻合, DKK1的过表达能够增加细胞的侵袭能力。

我们通过对DKK1在食管癌中的表达和功能水平上的研究, 证明其在食管癌发生发展过程中具有重要的作用, 具体在Wnt/ β -catenin信号通路中的调控机制, 需要我们进一步深入探讨。

4 参考文献

- Kim T, Grobmyer SR, Smith R, Ben-David K, Ang D, Vogel SB, Hochwald SN. Esophageal cancer--the five year survivors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 179-183
- Johansson TA, Westin G, Skogseid B. Identification of Achaete-scute complex-like 1 (ASCL1) target genes and evaluation of DKK1 and TPH1 expression in pancreatic endocrine tumours. *BMC Cancer* 2009; 9: 321
- Yu B, Yang X, Xu Y, Yao G, Shu H, Lin B, Hood L, Wang H, Yang S, Gu J, Fan J, Qin W. Elevated expression of DKK1 is associated with cytoplasmic/nuclear beta-catenin accumulation and poor prognosis in hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 2009; 50: 948-957
- Hirata H, Hinoda Y, Nakajima K, Kawamoto K, Kikuno N, Ueno K, Yamamura S, Zaman MS, Khatri G, Chen Y, Saini S, Majid S, Deng G, Ishii N, Dahiya R. Wnt antagonist DKK1 acts as a tumor suppressor gene that induces apoptosis and inhibits proliferation in human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2011; 128: 1793-1803
- Lemaire O, Attal M, Bourin P, Laroche M. DKK1 correlates with response and predicts rapid relapse after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010; 84: 276-277
- Li Y, Lu W, King TD, Liu CC, Bijur GN, Bu G. Dkk1 stabilizes Wnt co-receptor LRP6: implication for Wnt ligand-induced LRP6 down-regulation. *PLoS One* 2010; 5: e11014
- Takahashi N, Fukushima T, Yorita K, Tanaka H, Chijiwa K, Kataoka H. Dickkopf-1 is overexpressed in human pancreatic ductal adenocarcinoma cells and is involved in invasive growth. *Int J Cancer* 2010; 126: 1611-1620
- Darlavoix T, Seelentag W, Yan P, Bachmann A, Bosman FT. Altered expression of CD44 and DKK1 in the progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2009; 454: 629-637
- Li S, Li Z, Guo F, Qin X, Liu B, Lei Z, Song Z, Sun L, Zhang HT, You J, Zhou Q. miR-223 regulates migration and invasion by targeting Artemin in human esophageal carcinoma. *J Biomed Sci* 2011; 18: 24
- 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
- 杨升, 卢辉山. Wnt信号通路与消化道肿瘤关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2880-2884
- Heider U, Kaiser M, Mieth M, Lamottke B, Rademacher J, Jakob C, Braendle E, Stover D, Sezer O. Serum concentrations of DKK-1 decrease in patients with multiple myeloma responding to anti-myeloma treatment. *Eur J Haematol* 2009; 82: 31-38
- Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 485-496
- 彭春伟, 燕敏, 于颖彦, 李建芳, 计骏, 蔡劬, 刘炳亚, 朱正纲. Wnt信号通路靶基因GS mRNA及蛋白在胃癌中的表达. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1777-1781
- Mao B, Wu W, Davidson G, Marhold J, Li M, Mechler BM, Delius H, Hoppe D, Stanek P, Walter C, Glinka A, Niehrs C. Kremen proteins are Dickkopf receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. *Nature* 2002; 417: 664-667
- Smadja DM, d'Audigier C, Weiswald LB, Badoual C, Dangles-Marie V, Mauge L, Evrard S, Laurendeau I, Lallemand F, Germain S, Grelac F, Dizier B, Vidaud M, Bièche I, Gaussem P. The Wnt antagonist Dickkopf-1 increases endothelial progenitor cell angiogenic potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2544-2552
- Dun X, Jiang H, Zou J, Shi J, Zhou L, Zhu R, Hou J. Differential expression of DKK-1 binding receptors on stromal cells and myeloma cells results in their distinct response to secreted DKK-1 in myeloma. *Mol Cancer* 2010; 9: 247
- Zhou Y, Liu F, Xu Q, Wang X. Analysis of the expression profile of Dickkopf-1 gene in human glioma and the association with tumor malignancy. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 138
- Maehata T, Taniguchi H, Yamamoto H, Noshio K, Adachi Y, Miyamoto N, Miyamoto C, Akutsu N, Yamaoka S, Itoh F. Transcriptional silencing of Dickkopf gene family by CpG island hypermethylation in human gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2702-2714
- Mikheev AM, Mikheeva SA, Maxwell JP, Rivo JV, Rostomily R, Swisshelm K, Zarbl H. Dickkopf-1 mediated tumor suppression in human breast carcinoma cells. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 263-273
- Qin X, Zhang H, Zhou X, Wang C, Zhang H, Zhang X, Ye L. Proliferation and migration mediated by Dkk-1/Wnt/beta-catenin cascade in a model of hepatocellular carcinoma cells. *Transl Res* 2007; 150: 281-294
- Sheng SL, Huang G, Yu B, Qin WX. Clinical significance and prognostic value of serum Dickkopf-1 concentrations in patients with lung cancer. *Clin Chem* 2009; 55: 1656-1664
- Yamabuki T, Takano A, Hayama S, Ishikawa N,

同行评价

本文设计科学严谨, 数据可靠, 图像精美, 有较高的研究价值。

- 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. Dickkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67: 2517-2525
- 24 Makino T, Yamasaki M, Takemasa I, Takeno A, Nakamura Y, Miyata H, Takiguchi S, Fujiwara Y, Matsuura N, Mori M, Doki Y. Dickkopf-1 expression as a marker for predicting clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2058-2064
- 25 Sikandar S, Dizon D, Shen X, Li Z, Besterman J, Lipkin SM. The class I HDAC inhibitor MGCD0103 induces cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer initiating cells by upregulating Dickkopf-1 and non-canonical Wnt signaling. *Oncotarget* 2010; 1: 596-605
- 26 Macdonald LJ, Sales KJ, Grant V, Brown P, Jabbour HN, Catalano RD. Prokineticin 1 induces Dickkopf 1 expression and regulates cell proliferation and decidualization in the human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2011 May 5. [Epub ahead of print]
- 27 Kuang HB, Miao CL, Guo WX, Peng S, Cao YJ, Duan EK. Dickkopf-1 enhances migration of HEK293 cell by beta-catenin/E-cadherin degradation. *Front Biosci* 2009; 14: 2212-2220

编辑 李薇 电编 张洋

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 •

招聘生物医学编辑部主任

本刊讯 百世登出版集团(Baishideng Publishing Group Co., Limited, BPG)已经为各位编辑部主任搭建好整体架构, 希望培养出对编辑与出版行业真正感兴趣甚至愿意将其作为终身事业的专业人才, 成为BPG的核心人物. 欢迎应届毕业生加盟BPG团队, 请将您的简历E-mail发至: j.l.li@wjgnet.com

■ 工作职责

- 1 贯彻执行员工手册、编辑手册、编委手册和作者手册.
- 2 根据作者指南及学科发展动向和读者的需求, 制订期刊的总体发展规划, 负责编辑、出版、发行和经营管理.
- 3 策划年度编委会成员的社论和专题亮点等栏目约稿, 并按照计划负责监督落实.
- 4 负责期刊同行评议和定稿会, 按期编排、加工, 发排稿件, 发排后参与校对或审核校样、核红、签字付印.
- 5 组织期刊印刷版或网络版出版后审读, 发现问题及时修改.

■ 职位要求

硕士及以上学历, 具有生物医学专业学科背景及丰富的写作和发表生物医学文章者优先录用.

■ 薪资待遇面议

■ 培训流程

第一步学习手册; 第二步编务; 第三步排版制作; 第四步编辑; 第五步投稿办公系统操作; 第六步期刊网络系统学习; 第七步期刊管理培训; 第八步BPG管理委员会考核; 第九步考核通过后正式签订劳动合同, 并颁发编辑部主任聘任书.