

## E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌中的表达及其相关性

王凤荣, 赵常荣, 袁禧先, 王树鸿, 黄琳

### ■背景资料

结直肠癌在我国发病率仍高居恶性肿瘤的第4位, 近几十年来发病率呈明显上升趋势。其发病与生活方式的改变及膳食结构不合理密切相关, 预计在我国结直肠癌发病率上升的趋势还将进一步发展。其早期诊断、治疗及预防意义重大。

王凤荣, 赵常荣, 袁禧先, 王树鸿, 佳木斯大学附属医院 黑龙江省佳木斯市 154002

黄琳, 佳木斯市传染病医院 黑龙江省佳木斯市 154007

佳木斯大学科研基金资助项目, No. S2009-51

佳木斯大学研究生创新科研基金资助项目, No. YJSCX2009-020JD

作者贡献分布: 此课题由袁禧先与王凤荣设计; 研究过程由赵常荣、王树鸿及黄琳操作完成; 本论文写作由王凤荣、袁禧先及王树鸿完成。

通讯作者: 袁禧先, 教授, 主任医师, 154003, 黑龙江省佳木斯市, 佳木斯大学附属第一医院消化二科。yuanxx8862@163.com  
电话: 0454-8606525

收稿日期: 2011-04-18 修回日期: 2011-05-26

接受日期: 2011-06-09 在线出版日期: 2011-07-28

### Expression of E2F3, MCM2 and HIF-1 $\alpha$ in colorectal carcinoma

Feng-Rong Wang, Chang-Rong Zhao, Xi-Xian Yuan, Shu-Hong Wang, Lin Huang

Feng-Rong Wang, Chang-Rong Zhao, Xi-Xian Yuan, Shu-Hong Wang, Department of Gastroenterology (Division II), the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China  
Lin Huang, Jiamusi Hospital for Infectious Diseases, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Research Foundation of Jiamusi University, No.S2009-51; and the 2009 Graduate Student Creative Research Fund of Jiamusi University, No. YJSCX2009-020JD

Correspondence to: Professor Xi-Xian Yuan, Department of Gastroenterology (Division II), the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China. yuanxx8862@163.com

Received: 2011-04-18 Revised: 2011-05-26

Accepted: 2011-06-09 Published online: 2011-07-28

### Abstract

**AIM:** To investigate the expression of E2F transcription factor 3 (E2F3), minichromosome maintenance protein 2 (MCM2) and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and to analyze their correlation with clinical and pathophysiological parameters in colorectal carcinoma and adenoma.

**METHODS:** Immunohistochemistry was performed to detect the expression of E2F3, MCM2 and HIF-1 $\alpha$  in specimens of colorectal carcinoma ( $n = 40$ ), colorectal adenoma ( $n = 20$ ) and normal colorectal mucosa ( $n = 20$ ).

**RESULTS:** The positive rates of E2F3 and HIF-1 $\alpha$  expression in colorectal carcinoma were sig-

nificantly higher than in colorectal adenoma and normal colorectal tissue (E2F3: 30%, 57.5% vs 0.0%, both  $P < 0.01$ ; MCM2: 45.0%, 87.5% vs 5.0%, both  $P < 0.01$ ; HIF-1 $\alpha$ : 30.0%, 67.5% vs 5.0%, both  $P < 0.05$ ). The expression of E2F3, MCM2 and HIF-1 $\alpha$  in colorectal carcinoma was positively correlated with lymph node metastasis, depth of invasion and Dukes stage, but not with sex, age or tumor size (all  $P > 0.05$ ). There is a positive correlation between the expression of E2F3 and MCM2 ( $r = 0.440$ ,  $P < 0.01$ ), between that of E2F3 and HIF-1 $\alpha$  ( $r = 0.375$ ,  $P < 0.05$ ), and between that of HIF-1 $\alpha$  and MCM2 ( $r = 0.383$ ,  $P < 0.05$ ) in colorectal carcinoma.

**CONCLUSION:** The expression of E2F3, MCM2 and HIF-1 $\alpha$  is high in colorectal carcinoma. There is a positive correlation among the expression of E2F3, MCM2 and HIF-1 $\alpha$  in colorectal carcinoma.

**Key Words:** E2F transcription factor 3; Minichromosome maintenance protein 2; Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Colorectal cancer; Colorectal adenoma; Immunohistochemistry

Wang FR, Zhao CR, Yuan XX, Wang SH, Huang L. Expression of E2F3, MCM2 and HIF-1 $\alpha$  in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(21): 2292-2296

### 摘要

**目的:** 探讨转录因子E2F3、微型染色体维持蛋白(minichromosome maintenance proteins 2, MCM2)及缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )在结直肠癌、结直肠腺瘤、大肠正常黏膜组织中的表达及他们与结直肠癌临床病理因素之间的关系。

**方法:** 收集2007-01/2008-12佳木斯大学附属第一医院普通外科、肿瘤外科及消化内科肠镜室行手术切除并经病理证实的结直肠癌病理标本40例。应用免疫组织化学SP方法检测E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌(40例)、结直肠腺瘤(20例)及大肠正常黏膜组织(20例)中的表达。

**结果:** E2F3的阳性表达率在结直肠腺瘤组

### ■同行评议者

关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

组织与结直肠癌组织中均显著高于正常组织(30.0% vs 0.0%, 57.5% vs 0.0%,  $P<0.01$ ). MCM2的阳性表达率在结直肠腺瘤组织与结直肠癌组织中均显著高于正常组织(45.0% vs 5.0%, 87.5% vs 5.0%,  $P<0.01$ ); HIF-1 $\alpha$ 的阳性表达率在结直肠腺瘤组织与结直肠癌组织中均高于正常组织(30.0% vs 5.0%, 67.5% vs 5.0%,  $P<0.05$ ). E2F3、MCM2、HIF-1 $\alpha$ 的表达水平与结直肠癌的浸润程度、淋巴结转移、Dukes分期、组织学分级相关(均 $P<0.05$ ), 与患者的年龄、性别及肿瘤的大小则无相关性. 在结直肠癌组织中E2F3与MCM2的表达呈正相关( $r=0.440$ ,  $P<0.01$ ), 与HIF-1 $\alpha$ 的表达呈正相关( $r=0.375$ ,  $P<0.05$ ); HIF-1 $\alpha$ 与MCM2的表达呈正相关( $r=0.383$ ,  $P<0.05$ ).

**结论:** E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌组织中均为高表达且呈正相关, 提示在结直肠癌的发展过程中, 三者可能通过各自不同功能作用于肿瘤细胞, 还可能通过一种或多种途径协同促进肿瘤的发展演变. 检测结直肠癌组织中三者的表达, 可为结直肠癌早期诊断、评价预后提供理论依据, 为防癌普查及基因靶向治疗提供一种新的途径.

**关键词:** 转录因子E2F3; 微型染色体维持蛋白2; 缺氧诱导因子1 $\alpha$ ; 结直肠癌; 结直肠腺瘤; 免疫组织化学

王凤荣, 赵常荣, 袁禧先, 王树鸿, 黄琳. E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌中的表达及其相关性. 世界华人消化杂志 2011; 19(21): 2292-2296

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2292.asp>

## 0 引言

结直肠癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 与其他恶性肿瘤一样是在内外多种因素影响下发生的多基因表达失调的一种个体化疾病. 近几十年来, 国人平均发病年龄已从20世纪60年代的48岁上升到90年代的55岁<sup>[1]</sup>. 黑龙江省5年恶性肿瘤死亡检测分析结直肠癌仍然是死因的第5位<sup>[2]</sup>. 本实验利用SP免疫法检测转录因子E2F3、微型染色体维持蛋白(minichromosome maintenance proteins 2, MCM2)及缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )3种因子在大肠正常组织、腺瘤组织及癌组织中的表达, 以探讨在结直肠腺瘤-癌序列的过程中结直肠癌的发病机制, 寻找结直肠癌早期诊断标志物和药物治疗的靶标, 同时研究结直肠癌的浸润、转移过程的机制以准确的判断结直肠癌的侵袭

程度及临床分期, 协助临床评估预后.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 所用标本来源于2007-01/2008-12佳木斯大学附属第一医院普通外科、肿瘤外科及消化内科肠镜室行手术切除并经病理证实的结直肠癌病理标本40例. 其中年龄36-87(平均58 $\pm$ 11)岁; 男19例, 女21例; 高中分化癌16例, 低分化癌24例; 侵及浆膜层的24例, 未侵及浆膜层的16例; 淋巴结转移的17例, 无淋巴结转移的23例. Dukes分期: A期16例, B期7例, C期8例, D期9例. 同时选择结直肠腺瘤及正常大肠黏膜标本(取自结直肠癌根治术距癌肿5 cm以上的组织)各20例. 广谱型SP免疫组织化学试剂盒购自福建迈新生物技术开发公司. 其他试剂均购自武汉博士德生物工程公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 标本处理:** 石蜡切片, 常规处理, DAB显色, 苏木素轻度复染.

**1.2.2 E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 表达的检测:** 采用免疫组织化学SP法检测E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 的表达, 严格按照试剂盒说明进行.

**1.2.3 阳性结果判定标准:** 以染色强度和阳性细胞数进行综合分析, 按半定量积分法判定结果. 每张切片随机选取5个高倍视野进行结果判定, 按染色强度计分: 未着色(0分), 淡黄(1分), 棕黄(2分), 棕褐(3分). 按着色细胞数占同类细胞总数计分: 阳性细胞数 $\leq 5\%$ 计0分, 6%-25%计1分, 26%-50%计2分,  $\geq 51\%$ 计3分, 根据两项积分之和判定其结果,  $<3$ 分计为阴性(-),  $\geq 3$ 分计为阳性(+),  $\geq 4$ 分为弱阳性(++),  $\geq 6$ 分为强阳性(+++).

**统计学处理** 应用SPSS16.0软件包进行数据分析, 采用四格表 $\chi^2$ 检验及Spearman秩相关检验, 以 $P<0.05$ 为差异显著性标准, 有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 在正常大肠组织、结直肠腺瘤组织、结直肠癌组织中的表达** E2F3、MCM2蛋白的表达主要定位于细胞核, 阳性细胞呈棕黄色或棕褐色颗粒. HIF-1 $\alpha$ 蛋白的表达主要定位于细胞质, 阳性细胞呈黄色或棕黄色颗粒. E2F3的阳性表达率在大肠正常组织中为0, 在结直肠腺瘤组织中为30%(6/20), 在结直肠癌组织中为57.5%(23/40), 显著高于正常组织( $P<0.01$ ), 在结直肠癌组织中高于结直肠腺瘤组织, 具有统计学意义( $P<0.05$ , 表1).

■ **研发前沿**  
寻找早期诊断的标志物及基因治疗的靶标研究已经成为结直肠癌研究的热点之一.

## ■ 相关报道

Hurst等研究表明, E2F3分别通过p16(Ink4a)-cycD/cdk4-Rb-E2F和Arf-mdm2-P53这两条重要的细胞增生调控和肿瘤监控途径, 抑制pRb和P53, 导致细胞周期调控的紊乱, 从而促进肿瘤的发生发展。

表 1 大鼠胰腺组织光镜下病理学评分 %/n

组织	n	E2F3阳性	MCM2阳性	HIF-1 $\alpha$ 阳性
正常黏膜组织	20	0(0/20) <sup>bd</sup>	5(1/20) <sup>bd</sup>	5(1/20) <sup>ad</sup>
结直肠腺瘤组织	20	30(6/20) <sup>c</sup>	45(9/20) <sup>d</sup>	30(6/20) <sup>d</sup>
结直肠癌组织	40	57.5(23/40)	87.5(35/40)	67.5(27/40)

<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 结直肠腺瘤; <sup>c</sup> $P<0.05$ , <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 结直肠癌。

MCM2的阳性表达率在大肠正常组织中为5%(1/20), 在结直肠腺瘤组织中为45%(9/20), 在结直肠癌组织中为87.5%(35/40)。显著高于正常组织( $P<0.01$ ), 在结直肠癌组织中的阳性表达率显著高于腺瘤组织( $P<0.01$ , 表1)。

HIF-1 $\alpha$ 的阳性表达率在大肠正常组织中为5%(1/20), 在结直肠腺瘤组织为30%(6/20), 在结直肠癌组织为67.5%(27/40)。高于正常组织( $P<0.05$ ), 在结直肠癌组织中显著高于腺瘤组织( $P<0.01$ , 表1)。

2.2 肠癌组织中E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 的表达与临床病理特征之间的关系 三者的阳性表达率在侵及浆膜层组显著高于未侵及浆膜层组; 在淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组; 随Dukes分期增加而升高, 各期间存在显著性差异; 在低分化组高于高中分化组; 三者的表达与患者的年龄、性别及肿瘤的大小均无相关性( $P>0.05$ , 表2)。

### 3 讨论

E2F转录因子是细胞周期中G<sub>1</sub>期进入S期的重要调控因子, E2F转录因子与肿瘤的发生和细胞凋亡有着紧密的关系<sup>[3]</sup>。E2F在多数组织中发挥癌基因作用, 如E2F过度表达可促使P53缺失小鼠皮肤肿瘤的形成<sup>[4]</sup>, 在前列腺癌、乳腺癌等组织也有E2F的异常表达。Hurst等<sup>[5]</sup>研究表明, E2F3分别通过p16(Ink4a)-cycD/cdk4-Rb-E2F和Arf-mdm2-P53这两条重要的细胞增生调控和肿瘤监控途径, 抑制pRb和P53, 导致细胞周期调控的紊乱, 从而促进肿瘤的发生发展。pRb的去磷酸化(活化)形式通过结合并阻断某些转录因子的作用抑制细胞从G<sub>1</sub>期进入S期, 阻止细胞转录, 抑制DNA合成。E2F3可通过p16(Ink4a)-cycD/cdk4-Rb-E2F途径反馈抑制p21Cip1, 使Rb蛋白发生磷酸化而失活。而在Arf-mdm2-p53途径, E2F3则是通过抑制Arf基因的表达从而对P53起抑制作用, 可能导致P53抑癌途径功能失调, 促进肿瘤发生发展<sup>[6]</sup>。

本实验结果显示E2F3在大肠正常组织无表达, 在结直肠腺瘤、癌组织中的表达渐次明显升高, 具有统计学意义( $P<0.01$ ), 说明E2F3的过表达可能是结直肠癌发生发展中的早期事件, 并在此过程中维持着高表达水平, 由此我们认为E2F3对结直肠癌的发生起促进作用, 其过度表达可能促进结直肠癌的发生发展。这与李云祥等<sup>[7]</sup>对前列腺癌中E2F3表达的研究相符合。

MCMs蛋白是一种与细胞周期密切相关的蛋白, 在G<sub>1</sub>期装配到复制前体复合物上后可启动DNA复制, 使细胞进入S期<sup>[8]</sup>, 是启动真核细胞DNA复制、调控细胞由G<sub>1</sub>期进入S期的关键蛋白<sup>[9]</sup>, 而且限制DNA在每个细胞周期仅复制1次<sup>[10]</sup>。MCM2是MCM复合物中的一员, 只存在于处于细胞周期的细胞核中, 且其表达水平与组织中细胞增生程度成正比, 在G<sub>0</sub>或分化好的细胞中不/低表达, 提示MCMs可作为细胞增殖的特异标志, 目前已将其视为S期细胞的标志物, 被认为是特异性增殖相关因子和癌前标志。

本研究结果显示MCM2与结直肠癌的病程密切相关, 提示通过检测MCM2在结直肠癌中的表达, 能较准确的判断结直肠癌的侵袭程度及临床分期, 并能协助临床评估预后。英国剑桥大学Davies等报道通过检测从粪便表面收集的脱落细胞的MCM2表达可以作为一种非侵入性的结肠癌的诊断方法, 提示可以通过脱落细胞中微型染色体维持蛋白的检测来预测早期恶性肿瘤的进展。而且MCMs的免疫组织化学染色相对更加容易和敏感, 可以发现一些传统染色不能发现的异型细胞<sup>[11]</sup>。总之, MCM2是一种较为理想的细胞增殖的标志物, 其检测在恶性肿瘤的早期诊断及恶性程度的评估等方面都有广阔的应用前景。

在肿瘤病理生理中, 肿瘤细胞对缺氧的适应和血管生成是肿瘤发展过程中的关键步骤。HIF-1是组织内缺氧一种重要信号标记, 在调节细胞的氧代谢中发挥重要的作用。HIF-1在缺氧条件下广泛存在于人体与哺乳动物体内, 作为



表 2 E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 与结直肠癌临床病理特征之间的关系

病理特征	<i>n</i>	E2F3阳性(%)	<i>P</i> 值	MCM2阳性(%)	<i>P</i> 值	HIF-1 $\alpha$ 阳性(%)	<i>P</i> 值
淋巴结转移			<0.01		<0.05		<0.05
有	17	82.35		100.00		88.24	
无	23	39.13		78.26		52.17	
年龄(岁)			>0.05		>0.05		>0.05
<59	24	50.00		87.50		70.83	
>59	16	68.75		87.50		62.50	
浸润深度			<0.01		<0.01		<0.01
黏膜	16	25.00		68.75		43.75	
浆膜	24	79.17		100.00		83.33	
性别			>0.05		>0.05		>0.05
男	19	63.16		89.47		57.89	
女	21	52.38		85.71		76.19	
分化程度			<0.05		<0.01		<0.01
高中	16	37.50		68.75		43.75	
低	24	70.83		100.00		83.33	
Dukes分期			<0.01		<0.05		<0.05
A	16	25.00		68.75		43.75	
B	7	71.43		100.00		71.43	
C	8	75.00		100.00		75.00	
D	9	88.89		100.00		100.00	
肿瘤大小(cm)			>0.05		>0.05		>0.05
≤5	18	50.00		83.33		66.67	
>5	22	63.64		90.91		68.18	

## ■应用要点

E2F3、MCM2及HIF-1 $\alpha$ 的联合检测可为结直肠癌早期诊断、评价预后提供理论依据, 为防癌普查及基因治疗提供一种新的途径。

迄今为止发现的唯一一个特异性缺氧状态下发挥活性的转录因子, 其与肿瘤的关系正得到系统深入的研究<sup>[12]</sup>。缺氧反应基因涉及肿瘤血管生成、细胞能量代谢、肿瘤转移、离子代谢和儿茶酚胺代谢等多个方面。HIF-1 $\alpha$ 直接或间接诱导多种基因表达增加, 其中涉及肿瘤生物表型的多个方面基因的变化, 例如血管发生, 细胞存活, 葡萄糖代谢, 侵袭性增加, 对细胞凋亡和放化疗抵抗等。

本实验结果说明细胞缺氧出现在结直肠癌变之前并持续到肿瘤发生发展的全过程, HIF-1 $\alpha$ 的过表达可能促进结直肠癌的发生, 可作为预测结直肠癌的指标。这与Zhong等<sup>[13]</sup>认为HIF-1 $\alpha$ 表达是前列腺癌早期事件, 可作为预测前列腺癌的指标的观点一致。这说明了在腺癌癌变早期阶段使用HIF-1 $\alpha$ 特异性拮抗阻止结直肠腺癌恶变进程的重要价值及意义。潘克俭等<sup>[14]</sup>的研究也表明HIF-1 $\alpha$ 的表达水平随结肠癌组织学分级提高而上升。

HIF-1 $\alpha$ 与肿瘤的发生发展关系密切, 抑制HIF-1的活性不仅可以阻止肿瘤细胞的生长与侵袭, 而且可以提高肿瘤细胞对放化疗的敏感性。

临床上HIF-1 $\alpha$ 的靶向治疗已成为一大热点, 如曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)是特异性HDAC抑制剂, 可上调P53和VHL表达, 下调HIF-1 $\alpha$ 和VEGF表达, 在体内外均可抑制血管生成<sup>[15]</sup>, 从而有效抑制肝肿瘤细胞的浸润和转移。

目前国内对E2F3、MCM2蛋白及HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌中表达的研究报道不多, 而同时对E2F3、MCM2蛋白及HIF-1 $\alpha$ 在结直肠癌表达的相关性研究国内尚未见报道。本实验通过免疫组织化学法对三者联合检测, 得出如下结论: 在结直肠癌组织中E2F3与MCM2的表达呈正相关( $r = 0.440$ ,  $P < 0.01$ ), 与HIF-1 $\alpha$ 的表达呈正相关( $r = 0.375$ ,  $P < 0.05$ ); 同时HIF-1 $\alpha$ 与MCM2的表达呈正相关( $r = 0.383$ ,  $P < 0.05$ )。三者均随着结直肠癌浸润深度增加、淋巴结转移的发生及Dukes分期增加, 及肿瘤分化程度的降低而增高。由此我们认为, 在结直肠癌的发展过程中, E2F3、MCM2蛋白及HIF-1 $\alpha$ 通过各自不同功能作用于肿瘤细胞, 还可能通过一种或多种途径协同促进肿瘤的发展演变。由此推测, HIF-1 $\alpha$ 介导的基因表达促进了E2F的转录活性, 同时二者通过阻止P53诱导的细胞凋亡, 使肿瘤细胞无限增

# 同行评价

本文设计合理, 科学性 and 可读性较好, 为临床诊断治疗、预后评估提供了新途径。

殖. 上游启动因子E2F3的激活促进MCM2参与形成复制前复合物, 两者同时检测能更有效的反映细胞G<sub>1</sub>/S期转化的峰值状态, 体现细胞增殖潜能, 预测预后. 对Rb基因缺陷的胚胎细胞研究发现在Rb缺失条件下E2F3促进细胞异常增生. 在前列腺癌中Rb等位基因的缺失或失活可导致其所结合的E2F3释放或不能被结合而呈异常高表达, 这能够促使DNA的合成、细胞过度增殖和向恶性转化<sup>[16]</sup>. 而E2F3可通过p16(Ink4a)-cycD/cdk4-Rb-E2F途径反馈抑制p21Cip1, 使Rb蛋白发生磷酸化而失活. Rb基因不能表达或异常表达, 降低了细胞内某些抑制因素的作用, 使细胞增殖处于失控状态, 继而可产生肿瘤或使原有肿瘤的恶性程度增加而致MCM2表达增强. 因此, 转录因子E2F3及MCM2可能还通过pRb途径共同参与结直肠癌的发生发展.

缺氧介导的基因表达调节发生在包括转录、mRNA稳定性、翻译和翻译后修饰等多个水平上, 缺氧是P53最强的生理性诱导剂. 缺氧介导的体内肿瘤细胞凋亡需要P53的参与. 由于P53功能失活或突变, 失去了对HIF-1 $\alpha$ 的抑制作用, 所以在P53缺失或突变的肿瘤细胞内, HIF-1 $\alpha$ 有明显积聚. P53功能失活不仅可防止肿瘤细胞进入低氧诱导的凋亡, 而且由于其升高HIF-1 $\alpha$ 可促进新生血管生成及糖酵解<sup>[17]</sup>, 从而增强肿瘤细胞的侵袭转移能力.

本研究结果显示E2F3、MCM2蛋白及HIF-1 $\alpha$ 都参与了结直肠癌的发生发展, 并且在此过程中三者可能有相互促进的作用, 因此, 检测结直肠癌组织中三者的表达, 可为结直肠癌早期诊断、评价预后提供理论依据, 为防癌普查及基因治疗提供一种新的途径. 而对其各自的作用机制及相关性的研究也将对结直肠癌的发病机制、恶性转化及侵袭转移机制的研究提供科学的理论依据.

## 参考文献

- 1 万德森. 结直肠癌临床研究进展. 广东医学 2001; 22: 549-551
- 2 刘月华, 海东, 张志学, 夏季杰. 黑龙江省1994-1999年恶性肿瘤死亡监测分析. 疾病监测 2001; 16: 145-146
- 3 Leone G, DeGregori J, Yan Z, Jakoi L, Ishida S, Wil-

- liams RS, Nevins JR. E2F3 activity is regulated during the cell cycle and is required for the induction of S phase. *Genes Dev* 1998; 12: 2120-2130
- 4 Pierce AM, Fisher SM, Conti CJ, Johnson DG. Deregulated expression of E2F1 induces hyperplasia and cooperates with ras in skin tumor development. *Oncogene* 1998; 16: 1267-1276
- 5 Hurst CD, Tomlinson DC, Williams SV, Platt FM, Knowles MA. Inactivation of the Rb pathway and overexpression of both isoforms of E2F3 are obligate events in bladder tumours with 6p22 amplification. *Oncogene* 2008; 27: 2716-2727
- 6 李家兵, 李锦秀, 姚惠, 张盼. 尿脱落细胞E2F3 mRNA检测在膀胱癌诊断中的价值. 川北医学院学报 2009; 24: 132-134
- 7 李云祥, 荀欣, 何卫阳, 张世卿. E2F-3, pRb蛋白在前列腺癌中的表达及其临床意义. 第三军医大学学报 2006; 28: 1611-1613
- 8 Poplawski A, Grabowski B, Long SE, Kelman Z. The zinc finger domain of the archaeal minichromosome maintenance protein is required for helicase activity. *J Biol Chem* 2001; 276: 49371-49377
- 9 Labib K, Kearsley SE, Diffley JF. MCM2-7 proteins are essential components of prereplicative complexes that accumulate cooperatively in the nucleus during G<sub>1</sub>-phase and are required to establish, but not maintain, the S-phase checkpoint. *Mol Biol Cell* 2001; 12: 3658-3667
- 10 Labib K, Tercero JA, Diffley JF. Uninterrupted MCM2-7 function required for DNA replication fork progression. *Science* 2000; 288: 1643-1647
- 11 Williams GH, Romanowski P, Morris L, Madine M, Mills AD, Stoeber K, Marr J, Laskey RA, Coleman N. Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 14932-14937
- 12 袁禧先, 马晓颖, 王凤荣, 王喆, 王晓, 王树鸿. 骨桥蛋白与缺氧诱导因子-1在大肠腺瘤及癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3174-3179
- 13 Zhong H, Semenza GL, Simons JW, De Marzo AM. Up-regulation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  is an early event in prostate carcinogenesis. *Cancer Detect Prev* 2004; 28: 88-93
- 14 潘克俭, 赖雁, 梁素华, 樊元春. HIF-1 $\alpha$ 和VEGF在结肠癌组织和SW480细胞中表达的生物学意义. 川北医学院学报 2007; 22: 316-319
- 15 Kim MS, Kwon HJ, Lee YM, Baek JH, Jang JE, Lee SW, Moon EJ, Kim HS, Lee SK, Chung HY, Kim CW, Kim KW. Histone deacetylases induce angiogenesis by negative regulation of tumor suppressor genes. *Nat Med* 2001; 7: 437-443
- 16 Foster CS, Falconer A, Dodson AR, Norman AR, Dennis N, Fletcher A, Southgate C, Dowe A, Dearnaley D, Jhavar S, Eeles R, Feber A, Cooper CS. Transcription factor E2F3 overexpressed in prostate cancer independently predicts clinical outcome. *Oncogene* 2004; 23: 5871-5879
- 17 梁磊, 董宇明, 谭文华. 低氧诱导因子-1 $\alpha$ 和p53蛋白在宫颈癌中的表达. 中国妇幼保健研究 2008; 19: 110-113

编辑 李薇 电编 何基才