

PTEN在胃癌中的研究进展

杨 桢, 吕农华

■背景资料

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率居高不下。目前只有早期胃癌患者才可望通过手术治愈;而大多数胃癌病例确诊时已处晚期,治疗方法有限、预后不佳,给人类健康带来了巨大的危害。

杨桢, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化系疾病研究所 江西省消化病研究重点实验室 江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, No. 81060038

江西省研究生创新专项资金资助项目, No. YC10A020

作者贡献分布: 本文综述由杨桢完成; 吕农华审校。

通讯作者: 吕农华, 教授, 主任医师, 博士生导师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。

lunonghua@163.com

电话: 0791-8692705 传真: 0791-8623153

收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-02-20

接受日期: 2011-02-22 在线出版日期: 2011-02-28

Role of PTEN in gastric carcinogenesis

Zhen Yang, Nong-Hua Lv

Zhen Yang, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Gastroenterology Institute of Jiangxi Province; Jiangxi Provincial Key Laboratory for Digestive Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060038; and the Graduate Innovation Foundation of Jiangxi Province, No. YC10A020

Correspondence to: Professor Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Avenue, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2010-12-20 Revised: 2011-02-20

Accepted: 2011-02-22 Published online: 2011-02-28

Abstract

The PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) gene is another important tumor suppressor gene found after *p53* gene, and its encoded protein is involved in cellular differentiation, reproduction and apoptosis, as well as cellular adhesion and mobility, and genetic stability that is often lost in various human cancers. Recently, some studies have indicated that down-regulation of PTEN protein expression due to genetic or epigenetic changes, like mutation, loss of heterozygosity (LOH) and promoter hypermethylation, participates in gastric carcinogenesis. These studies could help us understand the pathogenesis of gastric cancer (GC), and show us a new molecular marker that could be used to evaluate TNM stage, histological type, or differentiation grade of GC biopsies, and GC treatment. In this article, we will focus

on the functions of PTEN, the mechanisms of its inactivation in GC, and the important role of its inactivation in the development and prognosis of GC.

Key Words: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; Gastric cancer; Carcinogenesis

Yang Z, Lv NH. Role of PTEN in gastric carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(6): 608-613

摘要

第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是继*p53*之后发现的另一重要的抑癌基因,其编码的蛋白质可调控多种细胞信号转导通路或功能分子,构成一个复杂的网络系统,在调控细胞增殖与凋亡、迁移与黏附和遗传稳定等方面发挥重要作用。目前研究发现人类许多肿瘤均存在PTEN的失活,PTEN失活也与这些肿瘤的发生、发展有关。近年来,人们对PTEN在胃癌中的作用也进行了大量的研究,发现PTEN失活在胃癌中亦是一个多发事件,其表达下降与胃癌的发生、发展、预后都有着密切的关系,有助于我们理解胃癌发生、发展的机制,也为早期诊断和基因治疗提供了新的思路。

关键词: 第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因; 胃癌; 致癌机制

杨桢, 吕农华. PTEN在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(6): 608-613

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/608.asp>

0 引言

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,随着诊疗水平的提高,其发病率和死亡率虽较前已有所下降,但仍居各类癌症的第4位和第2位^[1,2]。目前只有早期胃癌患者才可望通过手术治愈;而大多数胃癌病例确诊时已处晚期,治疗方法有限、预后不佳,给人类健康带来了巨大的危害。为此,研究人员一直致力于明确胃癌发生、发展的机制,

■同行评议者

周士胜, 教授, 大连大学医学院医学研究中心

探索胃癌早期诊断及基因治疗的新方法. 目前认为, 胃癌的发生、发展是一个多阶段、多步骤、有序的过程, 是多因素的综合结果, 而抑癌基因的失活和癌基因的活化可能在其中发挥了重要的作用. 第10号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)是1997年发现的一种抑癌基因^[3-5], 其编码的蛋白质可调控多种细胞信号转导通路或功能分子, 构成一个复杂的网络系统, 在调控细胞增殖与凋亡、迁移与黏附和遗传稳定等方面发挥重要作用. 目前研究发现, 人类许多肿瘤均存在PTEN的失活, PTEN的失活也与这些肿瘤的发生、发展有关. PTEN失活在胃癌中亦是一个多发事件, 其表达下降与胃癌的发生、发展、预后有着密切关系, 有助于我们理解胃癌发生、发展机制, 也为早期诊断和基因治疗提供了新的思路.

1 PTEN的结构

PTEN基因^[3], 又名MMAC1(muted in multiple advanced cancers)基因^[4]或TEP1(TGF- β -regulated and epithelial cell enriched phosphatase)基因^[5], 是1997年由3个实验室分离鉴定并统一命名而确认的新的抑癌基因. PTEN基因位于染色体10q23.3, 全长200 kb, 有9个外显子和8个内含子, 编码着由403个氨基酸残基组成、相对分子质量约为47 000 Da的蛋白质. PTEN蛋白中与抑癌功能相关的结构包括: (1)N端磷酸酶结构域: 存在保守的磷酸酶基序HCSSGSSR, 其与酪氨酸磷酸酶和丝/苏氨酸磷酸酶催化域具有高度同源性, 故具有去磷酸化酪氨酸、丝/苏氨酸残基的作用, 是PTEN发挥肿瘤抑制活性的功能区; (2)C端C2结构域: 能以Ca²⁺非依赖性方式与磷脂结合, 参与PTEN在胞膜的有效定位和体内细胞的信号转导; (3)尾区的PDZ结合基序和两个PEST序列: 调节PTEN的稳定性和生物学活性.

2 PTEN的功能

目前的研究表明, PTEN可调控多种细胞信号转导通路或功能分子, 构成一个复杂的网络系统, 在调控细胞增殖与凋亡、迁移与黏附和遗传稳定等方面发挥重要作用.

PTEN具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶的双重活性, 可通过磷酸酶依赖的方式调控细胞信号转导, 亦具有非磷酸酶依赖的生物学功能. 与大多数抑癌基因不同, PTEN基因编码的蛋白质不仅

可在胞核内发挥作用, 在胞质中亦具功能, 而细胞内不同的亚定位对PTEN的稳定及功能发挥影响甚大. 目前, 对PTEN蛋白研究最为深入的是其对PI3K/Akt信号通路的负性调控作用^[6], 而后者在介导细胞存活、促进细胞增殖和抑制细胞凋亡中发挥重要作用. PI3K通过其3位羟基磷酸化产物, 第二信使-PIP3转移Akt到细胞膜上, 并改变Akt的构象使之能被3'-磷脂酰肌醇依赖蛋白激酶1/2所磷酸化和激活, 从而传递抗凋亡信号, 而胞质内的PTEN可脱去PIP3肌醇环的3位磷酸, 使PIP3去磷酸化为PIP2^[7]. 正常情况下, PI3K和PTEN分别发挥磷酸化和去磷酸化的作用, 维持着PIP2和PIP3的动态平衡; 当PTEN功能失活时, PIP3不能去磷酸化为PIP2, 过多的PIP3积聚, 从而激活Akt通路, 通过调控P27、BAD、FOXO、mTOR、GSK-3等下游因子, 发挥抑制细胞凋亡、促进细胞存活和增殖的作用. 除调控Akt通路外, 胞质内的PTEN还可抑制EGF刺激引起的shc磷酸化, 进而抑制Ras/MAPK通路的活化^[8]; 亦可通过FAK脱磷酸化等途径, 抑制细胞迁移、伸展和黏附^[9,10].

与大多数抑癌基因相仿, 胞核内的PTEN亦具有重要的生物学功能. 核内的PTEN可下调cyclin D1水平, 诱导细胞G₀-G₁期阻滞, 抑制肿瘤生长^[11]. 新近的一项研究表明, 胞核内的PTEN还可通过非磷酸酶依赖的方式与着丝粒蛋白CENP-C结合, 维持着丝粒稳定; 也可与E2F1协同, 激活Rad51转录, 调控DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)修复, 抑制因DSBs引起的染色体不稳定, 从而发挥染色体结构、功能监护者的作用^[12]. 且与胞质中的PTEN相比, 胞核内的PTEN半衰期更长、更稳定, 故认为PTEN胞核内分布在肿瘤抑制中可能发挥更大的作用.

3 PTEN在胃癌中的失活方式

PTEN基因是与人类肿瘤相关性较高的一种抑癌基因. 目前的研究发现, 在多种肿瘤组织或细胞中均存在PTEN的失活. 新近的研究也表明, PTEN基因的失活与胃癌的发生、发展有着密切的关系, 这些失活的主要方式有: 基因突变、杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)和启动子甲基化.

3.1 PTEN基因突变 基因突变是PTEN失活的主要方式之一. 目前在多种人类恶性肿瘤中均发现了PTEN基因的突变, 但情况却不尽相同, 在

■研究前沿

目前胃癌确切的发生、发展机制仍不清楚, 而抑癌基因的失活和癌基因的活化可能在其中发挥了重要的作用. 明确各种抑癌基因、癌基因在其中的作用, 进而探索胃癌早期诊断及基因治疗的新方法, 是目前及今后相当长时间内的研究热点和重点.

■相关报道

Zheng等对113例胃癌组织及癌旁正常组织中PTEN表达进行分析,发现胃癌组织中PTEN表达率为54.9%,显著低于癌旁正常组织(89.4%).

恶性胶质瘤、黑素瘤、前列腺癌中, PTEN基因突变多发生在病变的晚期, 而在甲状腺癌、子宫内膜癌则多见于癌变的早期, 另有一些类型的肿瘤却并未检测到PTEN基因的突变, 表明PTEN基因突变只参与了某些肿瘤的发生、发展. 目前, 大多数的研究显示胃癌中PTEN基因的突变率并不高. Sato等^[13]检测了10株胃癌细胞株和58例原发性胃癌组织, 发现仅有1例原发性胃癌存在PTEN基因第7内含子5个碱基的缺失, 且这一缺失并不改变mRNA序列. Lima等^[14]利用PCR-SSCP方法检测了48例胃腺癌标本的PTEN基因外显子, 也仅发现1例标本存在易位突变, 认为PTEN基因突变在胃癌中属偶发事件, 另有多项研究也得到了类似的结果^[15-17]. 但Wang等^[18]的一项研究却发现, 60例进展期胃癌中有17例(28.3%)存在PTEN基因的突变, 包括8例错义突变、5例沉默突变、2例无义突变、1例碱基缺失和1例内含子拼接供体位点突变, 认为PTEN基因突变在进展期胃癌的发生中可能起重要作用.

3.2 PTEN基因LOH LOH是PTEN失活的另一重要方式, 在恶性胶质瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、恶性黑素瘤等肿瘤细胞株或组织中均常见PTEN的LOH. 虽然PTEN基因突变在胃癌中较少见, 但随着研究的日趋深入, 近年来发现PTEN的LOH却较常见. Byun等^[19]研究发现, 33%(5/15)的胃癌细胞株和36%(22/55)的胃癌组织PTEN基因mRNA低表达, 而PTEN基因LOH率高达47%, 与PTEN mRNA低表达密切相关; 且进展期胃癌LOH率显著高于早期胃癌, 低分化胃癌LOH率显著高于高、中分化胃癌; 此外, 存在LOH的胃癌组织仅存的等位基因均未检测出基因突变, 推测胃癌变过程中无需PTEN功能完全失活, 单基因失活即足以促进胃黏膜癌变. Li等^[20]检测了不同胃黏膜损伤中PTEN基因突变和LOH情况, 发现随着胃黏膜癌变进展, LOH率逐渐升高, 在萎缩性胃炎、肠上皮化生、不典型增生、早期胃癌和进展期胃癌中, LOH率分别为10%(3/30)、10%(3/30)、13.3%(4/30)、20%(6/30)和33.3%(9/30); 此外, 在癌前病变和早期胃癌中均未检测到PTEN基因突变, 而在10%的进展期胃癌中发现PTEN基因突变, 且同时存在LOH, 认为PTEN基因LOH在胃癌前病变中即可出现, 而基因突变则只在进展期胃癌中存在, PTEN基因突变和LOH可共同促进胃癌的浸润和转移. 此外, 有研究认为PTEN基因的LOH状

态与胃癌患者对化疗的敏感性有关^[21], 也与胃癌相关死亡有关, 可作为一独立因素判断预后^[22].

3.3 PTEN基因启动子甲基化 DNA甲基化是基因调控的重要方式之一, 特别是在富含CpG的区域. CpG岛位于多数基因的启动子区域, 其异常甲基化可引起抑癌基因的失活. 目前在脑肿瘤、血液系统恶性肿瘤、恶性黑色素瘤等肿瘤中均已观察到PTEN基因启动子的甲基化, 认为启动子甲基化亦是PTEN失活的重要方式之一. Kang等^[23]检测了66例胃癌组织, 发现其中有26例(39%)存在PTEN启动子甲基化, 而26例启动子甲基化病例中又有19例(73%)存在PTEN表达缺失, 认为在胃癌中PTEN失活与其启动子甲基化密切相关. Hino等^[24]的一项研究发现43%的EB病毒阳性胃癌PTEN表达缺失, 显著高于阴性者(10%), 而PTEN基因启动子甲基化亦多见于EB病毒阳性的胃癌, 并进一步证实EB病毒可通过其潜伏膜蛋白2A激活DNA甲基转移酶1, 进而引起PTEN启动子甲基化. 但Sato等^[13]检测了10株胃癌细胞株和20例胃癌组织, 却未发现PTEN mRNA的表达缺失和启动子CpG岛甲基化. 另有学者认为, 胃癌细胞株和胃癌组织中启动子甲基化的是PTEN的拟基因, 而非PTEN基因^[19].

除基因突变、LOH和启动子甲基化外, 新近的一项研究推测微小RNA(miRNAs)可能也在PTEN失活中发挥一定的作用^[25].

4 PTEN在胃癌发生、发展中的作用

目前, 大部分研究认为PTEN失活在胃癌中是一个多发事件, 与胃癌的发生、发展密切相关. Zheng等^[26,27]对113例胃癌组织及癌旁正常组织中PTEN表达进行分析, 发现胃癌组织中PTEN表达率为54.9%, 显著低于癌旁正常组织(89.4%). Zheng等^[28]和Yang等^[29]还进一步按照“正常胃黏膜-肠上皮化生-不典型增生-胃癌”的发展模式检测了不同胃黏膜损伤中PTEN的表达率, 结果发现随着胃黏膜癌变的进展, PTEN表达率逐渐降低, 不典型增生和胃癌中PTEN表达率显著低于正常胃黏膜和肠上皮化生; 并发现进展期胃癌PTEN表达率显著低于早期胃癌, 胃癌淋巴结转移者表达率显著低于未转移者, 弥漫型胃癌显著低于肠型胃癌, 而印戒细胞癌PTEN表达率最低, 显著低于高中分化型胃癌; 认为PTEN表达减少或缺失在胃黏膜癌变及胃癌进展的过程中是一个多发事件, PTEN可作为判断胃癌病理生物学行为的一个指标. 另有

项研究也得到了与上述研究相似的结果^[17,30-37], 并有研究发现PTEN表达缺失的胃癌患者较PTEN表达阳性者3年生存率更低^[35], 但PTEN低表达与肿瘤大小、远处转移等生物学行为的相关性尚有争议之处。

此外, 许多研究对PTEN在胃黏膜癌变及胃癌进展中的可能作用及机制也进行了探讨。有研究显示, 胃癌组织caspase-3表达显著低于癌旁正常组织, 与PTEN表达正相关, PTEN低表达可能通过下调caspase-3表达, 引起细胞凋亡异常, 从而促进胃黏膜癌变及胃癌进展^[27]。Zhou等^[36]研究发现, PTEN表达阴性胃癌的微血管密度(microvessel density, MVD)显著高于PTEN表达阳性者, 而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达阳性胃癌的MVD显著高于VEGF表达阴性者, 并发现PTEN表达阴性胃癌的VEGF表达显著高于PTEN表达阳性者, 故推测PTEN低表达可能通过上调VEGF, 进而导致血管生成, 促进胃癌进展, 其他学者的多项研究也支持这一观点^[28,29,38-40]。学者们还推测PTEN除引起细胞凋亡异常和促进血管生成外, 还可能通过抑制细胞黏附、促进细胞迁移等途径促进胃癌的发生、发展。

5 PTEN和胃癌化疗耐药与基因治疗

手术治疗是根治胃癌的唯一途径, 但胃癌患者确诊时多处于病变晚期, 单纯手术治疗难以根治胃癌、预防复发, 化疗便成为胃癌治疗的另一重要手段。然而, 目前胃癌的化疗效果也不尽如人意, 究其原因主要是肿瘤细胞对化疗药耐药。大量研究显示, Akt信号转导通路活化是肿瘤细胞产生化疗耐药的重要途径之一, Akt磷酸化活化后可降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 导致化疗失败。Oki等^[21]研究发现存在PTEN基因LOH的胃癌患者化疗敏感性较差。Hwang等^[41]的研究进一步显示, SNU-5或SNU-216胃癌细胞株过表达PTEN均可提高依托泊苷或阿霉素诱导的细胞凋亡。Yu等^[42]还将PTEN转染BGC-823细胞, 发现过表达PTEN可降低BGC-823细胞的Akt基础活性及化疗后活性, 并可增加BGC-823对依托泊苷或阿霉素的敏感性, 促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长, 推测PTEN失活可能是胃癌组织中Akt通路活化, 进而引起肿瘤耐药的重要原因。

给予外源性PTEN除可提高胃癌细胞化疗敏感性外, 也可直接对胃癌细胞增殖、凋亡、

细胞周期调控产生影响。He等^[43]将外源性PTEN导入胃癌细胞株SGC7901, 发现PTEN-SGC7901细胞较未转染PTEN的SGC7901细胞倍增时间显著延长, 集落形成率及集落大小也较未转染者减小, G₁期细胞显著增多; 并发现PTEN-SGC7901细胞培养上清液及胞质中VEGF和MMP-9表达量显著降低, 推测PTEN可能通过抑制VEGF、MMP-9表达进而抑制SGC7901细胞生长、增殖。此外, Hwang等^[41]、Yi等^[44]、Hang等^[45]的研究也发现, 外源性PTEN可显著抑制胃癌细胞增殖、促进细胞凋亡、阻滞细胞周期。Hang等的研究还发现, 外源性PTEN可抑制胃癌细胞Akt、FAK和p44/42MAPK通路, 而对正常细胞则无此影响, 推测这可能是外源性PTEN选择性诱导肿瘤细胞死亡的机制之一, 认为外源性PTEN可望成为胃癌治疗的新策略^[45]。

6 结论

在后P53时代, PTEN被学者们视为又一重要的抑癌基因。随着研究的日益深入, PTEN复杂的功能网络也逐渐清晰。目前, 大多数研究认为PTEN表达减少或缺失在胃黏膜癌变和胃癌进展中是一个多发事件, 与胃癌的发生、发展、化疗耐药性密切相关, 但亦存在不同意见。PTEN是否可作为胃癌生物学行为和预后判断的指标, 进而成为胃癌生物治疗的新靶标, 仍有待我们进一步研究。此外, 对于PTEN在胃癌中失活的机制, 目前较为公认的是: PTEN基因突变在胃癌中属偶发事件, 可能仅在进展期胃癌中存在; 而PTEN的LOH和启动子甲基化却较常见, 可能是胃癌中PTEN失活的主要方式。但对于这些失活方式尚存在争议之处, 不同的研究结果是否与样本大小、病例进展阶段、组织学亚型和人种不同有关, 亦有待进一步研究。

因此, 深入研究胃黏膜癌变和胃癌进展过程中PTEN细胞信号网络的变化及其机制和生物学作用, 对探讨PTEN的抑癌作用及胃癌发生、发展的机制有着重要的意义, 也为胃癌及其癌前病变防治策略的制定, 进一步开发基于PTEN的转基因治疗提供新的理论和实验依据。

7 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8: S4-S66
- 2 Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-6340
- 3 Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang

■同行评价

本文可读性较好, 帮助读者全面了解PTEN在胃癌中的作用。

- SI, Puc J, Miliareisis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovannella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947
- 4 Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362
- 5 Li DM, Sun H. TEPI1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997; 57: 2124-2129
- 6 Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, Brothers GM, Mirtsos C, Sasaki T, Ruland J, Penninger JM, Siderovski DP, Mak TW. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998; 95: 29-39
- 7 Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 13375-13378
- 8 Gu J, Tamura M, Yamada KM. Tumor suppressor PTEN inhibits integrin- and growth factor-mediated mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling pathways. *J Cell Biol* 1998; 143: 1375-1383
- 9 Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998; 280: 1614-1617
- 10 Tamura M, Gu J, Takino T, Yamada KM. Tumor suppressor PTEN inhibition of cell invasion, migration, and growth: differential involvement of focal adhesion kinase and p130Cas. *Cancer Res* 1999; 59: 442-449
- 11 Radu A, Neubauer V, Akagi T, Hanafusa H, Georgescu MM. PTEN induces cell cycle arrest by decreasing the level and nuclear localization of cyclin D1. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 6139-6149
- 12 Shen WH, Balajee AS, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, Yin Y. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell* 2007; 128: 157-170
- 13 Sato K, Tamura G, Tsuchiya T, Endoh Y, Sakata K, Motoyama T, Usuba O, Kimura W, Terashima M, Nishizuka S, Zou T, Meltzer SJ. Analysis of genetic and epigenetic alterations of the PTEN gene in gastric cancer. *Virchows Arch* 2002; 440: 160-165
- 14 Lima EM, Araújo JJ, Harada ML, Assumpção PP, Burbano RR, Casartelli C. Molecular study of the tumour suppressor gene PTEN in gastric adenocarcinoma in Brazil. *Clin Exp Med* 2005; 5: 129-132
- 15 Oki E, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K, Yamamoto M, Watanabe M, Ikebe M, Kakeji Y, Baba H, Maehara Y. Genetic mutual relationship between PTEN and p53 in gastric cancer. *Cancer Lett* 2005; 227: 33-38
- 16 Chang JG, Chen YJ, Perng LL, Wang NM, Kao MC, Yang TY, Chang CP, Tsai CH. Mutation analysis of the PTEN/MMAC1 gene in cancers of the digestive tract. *Eur J Cancer* 1999; 35: 647-651
- 17 Guo CY, Xu XF, Wu JY, Liu SF. PCR-SSCP-DNA sequencing method in detecting PTEN gene mutation and its significance in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3804-3811
- 18 Wang JY, Huang TJ, Chen FM, Hsieh MC, Lin SR, Hou MF, Hsieh JS. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 in advanced gastric carcinomas. *Virchows Arch* 2003; 442: 437-443
- 19 Byun DS, Cho K, Ryu BK, Lee MG, Park JI, Chae KS, Kim HJ, Chi SG. Frequent monoallelic deletion of PTEN and its reciprocal association with PIK-3CA amplification in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2003; 104: 318-327
- 20 Li YL, Tian Z, Wu DY, Fu BY, Xin Y. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 285-288
- 21 Oki E, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K, Yamamoto M, Ikebe M, Kakeji Y, Maehara Y. Akt phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer. *Int J Cancer* 2005; 117: 376-380
- 22 Oki E, Kakeji Y, Baba H, Tokunaga E, Nakamura T, Ueda N, Futatsugi M, Yamamoto M, Ikebe M, Maehara Y. Impact of loss of heterozygosity of encoding phosphate and tensin homolog on the prognosis of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 814-818
- 23 Kang YH, Lee HS, Kim WH. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma. *Lab Invest* 2002; 82: 285-291
- 24 Hino R, Uozaki H, Murakami N, Ushiku T, Shinozaki A, Ishikawa S, Morikawa T, Nakaya T, Sakatani T, Takada K, Fukayama M. Activation of DNA methyltransferase 1 by EBV latent membrane protein 2A leads to promoter hypermethylation of PTEN gene in gastric carcinoma. *Cancer Res* 2009; 69: 2766-2774
- 25 Guo J, Miao Y, Xiao B, Huan R, Jiang Z, Meng D, Wang Y. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 652-657
- 26 Zheng HC, Sun JM, Li XH, Yang XF, Zhang YC, Xin Y. Role of PTEN and MMP-7 expression in growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Pathol Int* 2003; 53: 659-666
- 27 Zheng HC, Li YL, Sun JM, Yang XF, Li XH, Jiang WG, Zhang YC, Xin Y. Growth, invasion, metastasis, differentiation, angiogenesis and apoptosis of gastric cancer regulated by expression of PTEN encoding products. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1662-1666
- 28 Zheng HC, Chen Y, Kuang LG, Yang L, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. [Expression of PTEN-encoding product in different stages of carcinogenesis and progression of gastric carcinoma]. *Zhonghua Zhongliu Xue* 2003; 25: 13-16
- 29 Yang L, Kuang LG, Zheng HC, Li JY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. PTEN encoding product: a marker for tumorigenesis and progression of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 35-39
- 30 Lee HS, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kim WH. Tumour suppressor gene expression correlates with gastric cancer prognosis. *J Pathol* 2003; 200: 39-46
- 31 Yang XF, Yang L, Mao XY, Wu DY, Zhang SM, Xin Y. Pathobiological behavior and molecular mechanism of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the stomach: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 750-754

- 32 Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Miwa S, Tsuneyama K, Takano Y. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. *J Clin Pathol* 2007; 60: 273-277
- 33 Deng H, Wu RL, Zhou HY, Huang X, Chen Y, Liu LJ. Significance of Survivin and PTEN expression in full lymph node-examined gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1013-1017
- 34 Liu GY, Liu KH, Zhang Y, Wang YZ, Wu XH, Lu YZ, Pan C, Yin P, Liao HF, Su JQ, Ge Q, Luo Q, Xiong B. Alterations of tumor-related genes do not exactly match the histopathological grade in gastric adenocarcinomas. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1129-1137
- 35 Li DW, Wu Q, Peng ZH, Yang ZR, Wang Y. [Expression and significance of Notch1 and PTEN in gastric cancer]. *Ai Zheng* 2007; 26: 1183-1187
- 36 Zhou YJ, Xiong YX, Wu XT, Shi D, Fan W, Zhou T, Li YC, Huang X. Inactivation of PTEN is associated with increased angiogenesis and VEGF overexpression in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3225-3229
- 37 Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Tsuneyama K, Takano Y. Low expression of FHIT and PTEN correlates with malignancy of gastric carcinomas: tissue-array findings. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 432-440
- 38 Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Niwa H, Tsuneyama K, Takano Y. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2006; 26: 3579-3583
- 39 Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Nomoto K, Murai Y, Takano Y. Expression of KAI1 and tenascin, and microvessel density are closely correlated with liver metastasis of gastrointestinal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 50-56
- 40 Park GS, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Park CS, Kim SJ. [Expression of PTEN and its correlation with angiogenesis in gastric carcinoma]. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 196-203
- 41 Hwang PH, Kim SY, Lee JC, Kim SJ, Yi HK, Lee DY. PTEN/MMAC1 enhances the growth inhibition by anticancer drugs with downregulation of IGF-II expression in gastric cancer cells. *Exp Mol Med* 2005; 37: 391-398
- 42 Yu HG, Ai YW, Yu LL, Zhou XD, Liu J, Li JH, Xu XM, Liu S, Chen J, Liu F, Qi YL, Deng Q, Cao J, Liu SQ, Luo HS, Yu JP. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway plays an important role in chemoresistance of gastric cancer cells against etoposide and doxorubicin induced cell death. *Int J Cancer* 2008; 122: 433-443
- 43 He RF, Hu ZL, Wen JF. [Biological implication of PTEN gene expression in human gastric cancer and related molecular mechanisms]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2007; 36: 324-328
- 44 Yi HK, Kim SY, Hwang PH, Kim CY, Yang DH, Oh Y, Lee DY. Impact of PTEN on the expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in human gastric adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 760-767
- 45 Hang Y, Zheng YC, Cao Y, Li QS, Sui YJ. Suppression of gastric cancer growth by adenovirus-mediated transfer of the PTEN gene. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2224-2229

编辑 李军亮 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 •

汤姆森-路透公布 2009 年 *WJG* 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology* (*WJG*) (中文刊名《世界胃肠病学杂志》) 影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, *WJG*在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)