

SFRP基因甲基化与消化系肿瘤相关性的研究进展

戴结, 刘畅, 汪芳裕

■背景资料

随着表观遗传学的发展, 越来越多的研究证实DNA甲基化与肿瘤的发生发展关系密切。

戴结, 刘畅, 汪芳裕, 南京大学医学院临床学院(中国人民解放军南京军区南京总医院)消化内科 江苏省南京市 210002

作者贡献分布: 本综述由戴结与刘畅完成; 汪芳裕负责审校。

通讯作者: 汪芳裕, 教授, 主任医师, 210002, 江苏省南京市中山东路305号, 南京大学医学院临床学院(中国人民解放军南京军区南京总医院)消化内科. wangfangyu65@yahoo.com.cn

收稿日期: 2012-08-05 修回日期: 2012-09-14

接受日期: 2012-09-20 在线出版日期: 2012-10-18

Progress in understanding the relationship between SFRP gene methylation and gastrointestinal tumors

Jie Dai, Chang Liu, Fang-Yu Wang

Jie Dai, Chang Liu, Fang-Yu Wang, School of Medicine, Nanjing University; Department of Gastroenterology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Fang-Yu Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. wangfangyu65@yahoo.com.cn

Received: 2012-08-05 Revised: 2012-09-14

Accepted: 2012-09-20 Published online: 2012-10-18

Abstract

Promoter DNA hypermethylation is the most common epigenetic modification in the human genome and is closely related with tumor progression and prognosis. Secreted frizzled-related proteins (SFRPs) act as antagonists of the Wnt signaling pathway, and their expression is frequently silenced as a result of promoter hypermethylation in a variety of tumors, which weakens the inhibition of the Wnt signaling pathway, leads to aberrant activation of this signaling pathway, and thereby promotes tumorigenesis and development. In this paper, we review the recent advances in understanding the relationship between SFRP gene methylation and gastrointestinal tumors.

Key Words: Secreted frizzled-related proteins; Methylation; Wnt signaling pathway; Gastrointestinal tumors

Dai J, Liu C, Wang FY. Progress in understanding the relationship between SFRP gene methylation and gastrointestinal tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(29): 2812-2817

■同行评议者

施瑞华, 教授, 南京医科大学第一附属医院消化科

摘要

DNA启动子异常甲基化是人类基因组一种最常见的表观遗传学修饰改变, 与肿瘤的发生发展及预后密切相关。分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related proteins, SFRPs)作为Wnt信号通路的拮抗因子, 在多种肿瘤中常由于其启动子的高甲基化而致该基因的表达沉默, 从而减弱对Wnt信号通路的抑制作用, 使得Wnt信号通路异常激活, 促进了肿瘤的发生与发展。本文就SFRP基因甲基化在消化系肿瘤中的研究作一综述。

关键词: 分泌型卷曲相关蛋白; 甲基化; Wnt信号通路; 消化系肿瘤

戴结, 刘畅, 汪芳裕. SFRP基因甲基化与消化系肿瘤相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(29): 2812-2817

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2812.asp>

0 引言

近年来研究表明肿瘤的发生发展是基因组学和表观遗传学两者共同作用的结果, 表观遗传是指在基因的DNA序列不发生改变的情况下, 通过DNA甲基化、组蛋白修饰、组蛋白变体并入、核小体重新定位以及RNA干扰等机制^[1]使基因功能发生可遗传的变化并最终导致表型的变化。其中, DNA甲基化是表观遗传修饰的一种主要形式。Wnt蛋白是一组分泌型糖蛋白家族, 通过与细胞表面基质及特异性Fz受体结合从而激活下游信号转导途径, 与细胞的生长、发育和分化密切相关, 在多种消化系肿瘤中均存在Wnt信号通路的异常激活。大量研究表明启动子甲基化导致的Wnt拮抗因子分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related proteins, SFRPs)(无CpG岛启动子的SFRP3除外)表达沉默在此过程中发挥重要作用。

1 DNA甲基化、SFRPs与Wnt

1.1 DNA甲基化 DNA甲基化是由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化S-腺苷甲硫氨酸(SAM)作为甲基供体, 将胞嘧啶转变为5-

甲基胞嘧啶(mC)的一种反应^[2]. 在真核生物中, 5-甲基胞嘧啶是唯一存在的化学性修饰碱基, CpG二核苷酸是最主要的甲基化位点. 肿瘤组织DNA频发启动子区域的异常甲基化, 一方面可激活癌基因, 另一方面可使抑癌基因由于5'端启动子调控区CpG岛异常高甲基化而抑制mRNA转录, 导致该基因失活. 存在一个或多个肿瘤抑制基因CpG岛甲基化是除基因缺失与突变外导致恶性肿瘤发生发展的又一重要机制.

1.2 Wnt信号转导途径 Wnt/ β -catenin信号通路的异常活化在肿瘤发生中具有重要作用^[3]. Wnt信号通路主要由以下几种蛋白构成: Wnt蛋白、特异性Fz受体、辅助性低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)、散乱蛋白(Dvl)、APC复合物(Axin蛋白、APC蛋白和糖原合成酶激酶GSK-3 β)、 β -连环蛋白(β -catenin)和TCF/LEF等. 该通路有3条主要分支: (1)经典的Wnt- β -catenin-TCF/LEF通路; (2)细胞极性通路, 调控细胞骨架的重排; (3)Wnt/ Ca^{2+} 通路, 通过钙依赖性激酶、钙调蛋白和转录因子NF-AT发挥作用. 在经典通路中, Wnt蛋白与特异性Fz受体及LRP5/6发生特异性结合, 激活Dvl, 防止胞内游离 β -catenin降解并使其在胞浆内大量积聚, 进而被转运到胞核内, 与TCF/LEF家族成员如c-myc、Cyclin D1等典型转录因子形成复合物, 激活靶基因的转录系统; 在没有Wnt信号刺激时, β -catenin与Axin-APC-GSK-3 β 形成降解复合物, 结合后的 β -catenin发生磷酸化, 并被泛素化而降解, 从而维持胞浆内 β -catenin的低水平状态.

1.3 SFRPs及其与Wnt信号通路的关系 SFRPs是一类能直接结合Wnt的拮抗物, 属分泌型糖蛋白家族, 目前发现人类有5种SFRP基因, 按序列的同源性分为2组, 第一组包括SFRP1、2、5, 第二组包括SFRP3、4. SFRP大小约30 kDa, 每个成员包含一个信号序列、一个N-端的卷曲样半胱氨酸富集区(CRD)和一个与轴突指导蛋白netrin同源的亲水C-端区域(NTR). SFRP蛋白的CRD与Fz受体有30%-50%序列相似, 包含10个保守的半胱氨酸残基, SFRP通过CRD区域与Wnt配体结合, 或与Fz受体相互作用形成无功能的复合物, 从而封闭Wnt信号通路. SFRP基因沉默引起Wnt信号的持续存在, 导致 β -catenin不能被降解而在胞浆内大量聚积, 聚积的游离 β -catenin可转移至胞核与TCF/LEF转录因子发生作用, 激活Wnt相关靶基因, 导致细胞过度增殖而诱发癌变.

2 SFRP甲基化与消化系肿瘤的关系

2.1 食管癌 Zou等^[4]发现在40例食管腺癌中SFRP1、2、4、5基因高甲基化率分别为93%、83%、73%和85%($P<0.001$), SFRPs在食管腺癌中的表达普遍下调, 并且与肿瘤的分期分级及发育异常呈负相关. SFRP基因高甲基化在食管腺癌的发展中是普遍早期事件, SFRP1、4、5甲基化可作为Barrett食管腺癌的生物标志. 马传香等^[5]应用免疫组织化学法检测60例食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中SFRP1的表达, 结果阳性表达率为25.0%, 显著低于癌旁正常组织黏膜中的比例, 并且SFRP1的表达与临床病理因素无相关性, 提示SFRP1在ESCC的发生发展中起一定作用. Liu等^[6]检测了81例ESCC患者血浆中的SFRP1启动子超甲基化并分析其与ESCC术后两年复发率的关系, 结果SFRP1超甲基化与增加ESCC复发风险呈显著相关性($P = 0.001$), 提示血浆中Wnt拮抗剂SFRP1启动子超甲基化状态可作为ESCC的一个非侵袭性生物预测标志. Hao等^[7]发现启动子超甲基化沉默SFRP2的表达, 丧失其肿瘤抑制活性, 可能是ESCC发生过程中的一个因素. 郭艳丽等^[8]应用MSP法分析了78例ESCC及相应癌旁非肿瘤组织中SFRP1、2、4、5基因的甲基化状态, 结果这4个基因的甲基化率均明显高于癌旁非肿瘤组织($P<0.01$), 且与肿瘤的组织学分级及临床分期无关, 但共同发生甲基化的频率则与临床分期显著相关, 在发生甲基化的食管癌组织中, β -catenin蛋白的异质表达率明显低于未发生甲基化的癌组织, 提示SFRP1、2、4、5基因高甲基化状态可能通过Wnt/ β -catenin信号转导通路参与食管癌的发生.

2.2 胃癌 胃癌中SFRPs失活已是普遍的早期现象. Nojima等^[9]发现CpG岛甲基化所致的SFRP1、2、5沉默在胃癌细胞株(100%、100%、81%)和原发性胃癌(91%、96%、65%)中频繁发生. 经5-氮杂-2'-脱氧胞苷(DAC)处理癌细胞后SFRP表达迅速恢复. SFRPs的异常表达下调TCF/LEF转录活性, 抑制细胞生长并诱导胃癌细胞凋亡. 推测异常的SFRP甲基化是胃癌Wnt信号转导失活的主要机制之一. 赵成海等^[10-12]报道在多个胃癌细胞系中SFRP1、2、5均发生甲基化, SFRP1、2、5 mRNA表达缺失, 经DAC处理后mRNA表达恢复, 同时发现在原发性胃癌中, SFRP1、2、5甲基化率分别为

■ 研发前沿

消化系肿瘤的病因及相关致病危险因素复杂多样, 有效的抗肿瘤分子靶向治疗药物缺乏, 研究寻找一种阻断SFRP参与Wnt信号通路途径的新型抗肿瘤靶向药物有望为肿瘤患者的治疗及预后带来新的福音.

■相关报道

目前尚未发现肿瘤中存在Wnt拮抗基因突变,而SFRP1、2、4、5基因启动子都含有CpG岛,Esteller等报道多种胃肠肿瘤表现出高频率的基因甲基化,在其早期阶段,表观遗传机制导致的基因失活起着尤为重要的作用。

44.0%、65.0%和72.5%,较相应癌旁对照组织(15.0%、7.5%和10.0%)差异显著,提示胃癌中SFRP1、2、5表达下调主要由基因发生甲基化所致,SFRP1、2、5甲基化及表达下调参与了部分胃癌的发病过程。Kinoshita等^[13]发现在35例胃癌组织和7个胃癌细胞系中,SFRP1基因均发生高甲基化,而SFRP2基因在癌组织和正常黏膜中甲基化率分别为83%和69%,SFRP5则分别为43%和54%。尽管SFRP基因表达与患者年龄、性别、肿瘤大小、病理类型、浸润深度及TNM分期无关,但SFRP1表达的显著下降与肿瘤发生淋巴结转移相关。提示下调作为肿瘤抑制基因的SFRP1、5,不但促进癌发生,而且在一定程度上与癌细胞的转移潜能相关。Cheng等^[14]研究发现在胃癌和癌旁正常组织比较中,仅SFRP2显著下调($P<0.01$),原发性胃癌、肠化的胃组织和正常胃组织中SFRP2启动子超甲基化检出率分别为73.3%、37.5%和20.0%,去甲基化处理SFRP2的表达恢复,在裸鼠体内SFRP2强表达诱导细胞凋亡,抑制胃癌细胞增殖和肿瘤生长。并且66.7%胃癌患者血浆中检出了甲基化的SFRP2,而正常对照组则未检出。提示SFRP2的后天失活是胃癌发生的普遍早期事件,可能成为胃癌的一个潜在生物标记。Shin等^[15]研究发现在人胃癌细胞中存在核 β -catenin积聚和SFRP启动子甲基化状态,用丁酸钠诱导SFRP1/2启动子区域去甲基化和组蛋白修饰能恢复SFRP在胃癌细胞中的表达,提示SFRP基因的异常后天修饰是激活人胃癌细胞Wnt信号的一个重要机制,丁酸钠可通过组蛋白修饰或启动子甲基化作用调节SFRP1/2表达而具有抗癌效应。王馥丽等^[16]发现57例贲门腺癌组织中SFRP4和SFRP5同时发生甲基化者,高、中分化18例,低分化39例,差异有统计学意义($P<0.05$),提示SFRP4、5基因高甲基化状态与贲门腺癌的恶性行为有关。Guo等^[17]研究显示在胃贲门腺癌组织中,SFRP1、2、4、5启动子甲基化频率分别78.7%(74/94),76.6%(72/94),70.2%(66/94)和77.1%(73/94),显著高于癌旁正常组织。相应的mRNA表达沉默频率显著高于对照组,这些基因甲基化水平与其mRNA表达缺失相关。同时发现癌组织中 β -catenin(Wnt信号通路的关键因子)和Cyclin D1(Wnt通路的靶向基因)的异位表达较对照组更频繁,并且与每一Wnt拮抗基因超甲基化状态密切相关。通过启动子超甲基化后天沉默Wnt拮抗基因表达可能在胃贲门腺癌中起重要作用。

2.3 结直肠癌 SFRPs转录失活与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)关系密切。对SFRPs基因甲基化的相关研究将对CRC的筛查、诊断和治疗提供有效帮助。Qi等^[18]在结直肠腺癌、腺瘤和异常隐窝病灶(ACF)中检出SFRP1、2、5甲基化频率均高于50%,远高于周围正常黏膜。SFRPs在腺癌和腺瘤中表达下降与其启动子高甲基化关系密切。用5-氮杂-2'-脱氧胞苷(DAC)/曲古霉素A(TSA)联合物去甲基化处理结直肠癌细胞株后,沉默的SFRP mRNA重新恢复有效表达。Suzuki等^[19]发现在结直肠癌细胞中存在SFRPs基因的甲基化,而SFRP1、2、5外源性的过表达可抑制下游Wnt信号,SFRP4同样具有类似作用,但效应较弱,随后证实表观修饰所致的SFRPs表达下调与CRC进展有关。Tanaka等^[20]发现在51例散发性CRC中,无论是高度微卫星不稳定者(MSI-H)还是低度微卫星不稳定(MSI-L)或稳定者(MSS),SFRP1基因均存在甲基化,且MSI-H中SFRP2、5高甲基化较MSI-L/MSS更频繁。Katoh等^[21]从CRC的起源角度对人SFRP启动子GLI结合位点与黑猩猩、大鼠、小鼠的同源性进行比较后,发现SFRP1启动子CpG岛高甲基化导致慢性顽固性炎症演变为胃肠肿瘤。翟国栋等^[22]发现SFRP1表达缺失或下调在大肠侧向发育型肿瘤(LSTs)中比隆起型腺瘤(PAs)更常见,且该基因高甲基化发生频率在LSTs中也比PAs高,提示两者发病机制可能有所不同。董丽钧等^[23]检测了72例CRC患者术前血清和40例肠道良性病变血清中SFRP1基因启动子区域甲基化状态,前者甲基化比例为55.6%,后者为10.0%,差异显著($P<0.01$),且SFRP1基因甲基化与患者临床病理特征及CEA、CA199水平无相关性。联合检测血清SFRP1甲基化及CEA、CA199水平可显著提高CRC检出率。粪便中超甲基化的SFRPs基因是筛查CRC及癌前病变的一个新的潜在指标。Zhang等^[24]发现粪便DNA中SFRP1启动子超甲基化检测结直肠肿瘤(腺瘤和癌)的敏感性和特异性达89%和86%,且腺瘤和早期肿瘤(国际防癌联盟I期)显示有未甲基化和甲基化的SFRP1启动子序列,而进展期肿瘤则仅显示有甲基化的SFRP1。Oberwalder等^[25]首次报道甲基化的SFRP2在结肠腺瘤、增生性息肉和正常对照组的粪便DNA中发生率分别为46%、33%和0%。Tang等^[26]研究表明CRC患者肿瘤实体组织、粪便和血清标本中,SFRP2发生超甲基化者较未发生甲基化者总生存期明显缩短。血清中基因甲

甲基化水平识别CRC的特异性显著高于实体瘤组织和粪便样本,且血清SFRP2甲基化与肿瘤低分化、浆膜或浆膜下浸润、淋巴结转移及TNM分期显著相关,提示血浆中SFRP2甲基化状态有望成为一种对CRC检查和分期的非侵袭性指标.其高甲基化可预测CRC病人的预后关联性.Huang等^[27]研究显示SFRP1和SFRP4是结直肠损害的候选标志物,但不同于SFRP家族其他成员对CRC发生过程中的负性调节作用,SFRP4在CRC组织中表达上调,可能在CRC中有完全不同的生物学作用.

2.4 肝细胞癌 SFRPs启动子甲基化在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中频发,并对SFRPs表达下调起重要作用.吴龙等^[28]发现在HCC、癌旁组织及正常对照组中SFRP1基因启动子甲基化比例分别为11/30、4/30和0/10,差异有显著性,且与临床病理资料无关.SFRP1的mRNA表达明显低于癌旁及正常对照组,表明该基因的甲基化是HCC形成的早期事件.王丰等^[29]检测了72例HCC,37例肝良性病变和41例健康对照者的血浆标本中SFRP1基因甲基化水平,结果3组阳性率分别为27.8%、5.4%和2.4%,差异显著($P<0.001$),且联合血清AFP分析可进一步提高HCC诊断率. Shih等^[30]研究发现SFRP1启动子甲基化率在肝癌细胞系、原发性HCC、肝硬化、慢性肝炎和正常对照组中分别为75.0%、48.2%、21.4%、14.3%和0%.所有甲基化的标本伴随有SFRP1表达下调,DAC去甲基处理的肝癌细胞SFRP1表达恢复.且SFRP1基因附近的微卫星位点D8S505、D8S1722的杂合性缺失(LOH)分别达25.0%和27.6%,从而认为除甲基化介导下调SFRP1基因外,LOH也起了一定作用. Wu等^[31]研究发现恢复SFRP1在HepG2癌细胞中的表达明显损害癌细胞的侵袭潜力,且外源性SFRP1造成 β -catenin/T细胞因子依赖的转录活性显著下降,表明SFRP1可通过抑制经典Wnt信号途径抑制HCC的转移行为. Jiang等^[32]发现在MHCC97-H细胞中过表达SFRP1,明显减少细胞增殖和侵袭潜能,显著抑制MHCC97-H移植瘤的生长和体内转移,同时伴随血管生成减少和肿瘤细胞凋亡增加,且SFRP1过表达造成 β -catenin和其下游效应基因Cyclin D1以及MMP-2表达下降,表明这种效应可能与 β -catenin信号失活相关. Takagi等^[33]发现在12种肝癌细胞系中,SFRP1、2、4、5甲基化比例分别为75%(9/12),58%(7/12),25%(3/12)和58%(7/12).

而在原发性肝癌中,SFRP1、2、5甲基化比例分别为47%(9/19),63%(12/19)和42%(8/19),但SFRP4未发现甲基化.在乙型和丙型肝炎病毒所致的慢性肝炎和肝硬化中,SFRP1、2、5也均有较高比例的甲基化,进一步提示上述基因的甲基化是肝癌发生中的早期事件. Liu等^[34]评估了血浆中CpG岛甲基化表型(CIMP)的临床意义及其与HCC进展之间的联系,结果发现在HCC肿瘤组织和血浆标本中CIMP+(≥ 3 个甲基化的基因)检出率为60.2%和57.4%,非新生物的肝组织或正常人血浆中未检测出CIMP.肿瘤组织和血浆标本中,CIMP状态在性别、乙肝表面抗原、甲胎蛋白和TNM分期上显著不同($P<0.05$),而在年龄、存在丙肝抗体、肝硬化、淋巴结数量、肿瘤数量、肿瘤大小或Edmondson-Steiner分级上无差异.1年后经血浆评估,CIMP+组肿瘤转移率和复发率显著高于CIMP-组($P<0.05$).提示血浆中CIMP可作为HCC晚期和预后不良的一个分子标志.

2.5 其他肿瘤 Bu等^[35]报道了60例胰腺癌标本中,SFRP1、2、4、5甲基化频率分别为70.0%、48.3%、60.0%和76.7%;相应基因表达下降的比例为65.0%、40.0%、55.0%和71.7%,均高于配对的癌旁正常组织,提示SFRPs基因的高甲基化和异常表达在胰腺癌中较普遍,可能与其发生发展有关. Uhm等^[36]报道了胆管癌组织中SFRP1基因甲基化的频率为63.4%(26/41),非肿瘤组织中仅有低频的甲基化,且直径 >5 cm的肿瘤中,SFRP1基因甲基化显著增加;在3种胆管癌细胞系中均有甲基化存在,RT-PCR显示基因表达沉默,经DAC处理后恢复表达,提示异常的SFRP1基因甲基化可促进胆管细胞癌的发生. Lee等^[37]报道在原发性恶性间皮瘤组织中,SFRP1、4、5基因启动子高甲基化频繁发生($>80%$). He等^[38]亦报道SFRP4基因甲基化致表达沉默时可能促进间皮瘤细胞的进展,且可能与不依赖 β -catenin的非经典Wnt信号途径异常激活所致抑制凋亡有关.

3 结论

由于SFRPs基因家族的表观遗传学改变及其表达下调与消化系肿瘤发生发展关系密切,阻断SFRPs参与的Wnt通路途径将为研发新型抗肿瘤药物提供一个新的靶向.尽管现有证据表明SFRPs通过启动子甲基化而致其表达沉默,发挥着抑癌基因的功能,然而要深入研究各种SFRP

■创新盘点

本文对Wnt通路拮抗因子SFRP家族基因甲基化与食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌等消化系肿瘤的相关性作了详细阐述.

■应用要点

本文较为系统的总结了SFRP基因甲基化与消化系统肿瘤的相关性,并对其进行梳理,为指导消化系统肿瘤的筛查和新型抗肿瘤药物研发提供了一个新的靶点。

在肿瘤中的具体机制, 将因其蛋白质多样性而在短期内难于揭示。正如Wnt信号通路在发育和随环境自我平衡中的特殊而复杂的机能, SFRP对消化系统肿瘤发生发展的影响, 将依赖于组织、细胞和分子水平的整体揭示。

4 参考文献

- Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 27-36
- 王震凯, 汪芳裕. DNA甲基化与肿瘤. 医学研究生学报 2011; 24: 641-645
- 王震凯, 朱人敏. Wnt信号转导通路在肿瘤中的研究进展. 医学研究生学报 2007; 20: 1294-1297, 1301
- Zou H, Molina JR, Harrington JJ, Osborn NK, Klatt KK, Romero Y, Burgart LJ, Ahlquist DA. Aberrant methylation of secreted frizzled-related protein genes in esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Int J Cancer* 2005; 116: 584-591
- 马传香, 王美红, 张式暖, 刘慧荣. 食管鳞状细胞癌中SFRP1、Wnt-1的表达及临床意义. 实用医学杂志 2011; 27: 1959-1961
- Liu JB, Qiang FL, Dong J, Cai J, Zhou SH, Shi MX, Chen KP, Hu ZB. Plasma DNA methylation of Wnt antagonists predicts recurrence of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4917-4921
- Hao XW, Zhu ST, He YL, Li P, Wang YJ, Zhang ST. Epigenetic inactivation of secreted frizzled-related protein 2 in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 532-540
- 郭艳丽, 郭伟, 卞钢, 杨植彬, 董稚明. 食管鳞状细胞癌中SFRP基因家族启动子区甲基化状态的检测. 中国病理生理杂志 2011; 27: 278-283
- Nojima M, Suzuki H, Toyota M, Watanabe Y, Maruyama R, Sasaki S, Sasaki Y, Mita H, Nishikawa N, Yamaguchi K, Hirata K, Itoh F, Tokino T, Mori M, Imai K, Shinomura Y. Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes and constitutive activation of Wnt signaling in gastric cancer. *Oncogene* 2007; 26: 4699-4713
- Zhao CH, Bu XM, Zhang N. Hypermethylation and aberrant expression of Wnt antagonist secreted frizzled-related protein 1 in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2214-2217
- 赵成海, 卜献民, 张宁, 张海鹏. Wnt拮抗因子SFRP2在胃癌中的甲基化和异常表达. 中国病理生理杂志 2009; 25: 1617-1620
- 赵成海, 尚超, 徐彦金, 卜献民, 张宁, 王巍. Wnt拮抗因子SFRP5在胃癌中的甲基化和异常表达. 中国医科大学学报 2008; 37: 745-747
- Kinoshita T, Nomoto S, Kodera Y, Koike M, Fujiwara M, Nakao A. Decreased expression and aberrant hypermethylation of the SFRP genes in human gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1051-1056
- Cheng YY, Yu J, Wong YP, Man EP, To KF, Jin VX, Li J, Tao Q, Sung JJ, Chan FK, Leung WK. Frequent epigenetic inactivation of secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2) by promoter methylation in human gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 895-901
- Shin H, Kim JH, Lee YS, Lee YC. Change in gene expression profiles of secreted frizzled-related proteins (SFRPs) by sodium butyrate in gastric cancers: induction of promoter demethylation and histone

modification causing inhibition of Wnt signaling. *Int J Oncol* 2012; 40: 1533-1542

- 王馥丽, 靳国梁, 郭伟, 郭艳丽, 董稚明. 贲门腺癌中分泌型卷曲相关蛋白4、5基因启动子区甲基化状态研究. 癌变·畸变·突变 2010; 22: 14-18
- Guo Y, Guo W, Chen Z, Kuang G, Yang Z, Dong Z. Hypermethylation and aberrant expression of Wnt-antagonist family genes in gastric cardia adenocarcinoma. *Neoplasma* 2011; 58: 110-117
- Qi J, Zhu YQ, Luo J, Tao WH. Hypermethylation and expression regulation of secreted frizzled-related protein genes in colorectal tumor. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7113-7117
- Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, Schuebel KE, Markowitz SD, Chen WD, Pretlow TP, Yang B, Akiyama Y, Van Engeland M, Toyota M, Tokino T, Hinoda Y, Imai K, Herman JG, Baylin SB. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nat Genet* 2004; 36: 417-422
- Tanaka J, Watanabe T, Kanazawa T, Tada T, Kazama Y, Tanaka T, Nagawa H. Silencing of secreted frizzled-related protein genes in MSI colorectal carcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1265-1268
- Katoh Y, Katoh M. WNT antagonist, SFRP1, is Hedgehog signaling target. *Int J Mol Med* 2006; 17: 171-175
- 翟国栋, 王新颖, 龚伟, 姜泊. 大肠侧向发育型肿瘤中sfrp1基因存在高甲基化. 现代消化及介入诊疗 2011; 16: 105-108
- 董丽钧, 顾晓怡, 姜藻. 结直肠癌患者血清SFRP1基因甲基化的检测及临床意义. 江苏医药 2010; 36: 2153-2155
- Zhang W, Bauer M, Croner RS, Pelz JO, Lodygin D, Hermeking H, Stürzl M, Hohenberger W, Matzel KE. DNA stool test for colorectal cancer: hypermethylation of the secreted frizzled-related protein-1 gene. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1618-1626; discussion 1618-1626
- Oberwalder M, Zitt M, Wöntner C, Fiegl H, Goebel G, Zitt M, Köhle O, Mühlmann G, Ofner D, Margreiter R, Müller HM. SFRP2 methylation in fecal DNA--a marker for colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 15-19
- Tang D, Liu J, Wang DR, Yu HF, Li YK, Zhang JQ. Diagnostic and prognostic value of the methylation status of secreted frizzled-related protein 2 in colorectal cancer. *Clin Invest Med* 2011; 34: E88-E95
- Huang D, Yu B, Deng Y, Sheng W, Peng Z, Qin W, Du X. SFRP4 was overexpressed in colorectal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 395-401
- 吴龙, 钱叶本, 朱立新, 耿小平, 熊奇如. 肝细胞癌中SFRP1和APC基因启动子甲基化与其mRNA的表达. 中国普通外科杂志 2008; 17: 29-33
- 王丰, 华东, 吴玉玉, 程之红, 胡瑜, 谢其根, 王琼瑶, 杜祥, 黄朝晖. 血浆GSTP1和SFRP1基因甲基化分析在肝细胞癌早期诊断中的价值. 中国癌症杂志 2011; 21: 12-16
- Shih YL, Shyu RY, Hsieh CB, Lai HC, Liu KY, Chu TY, Lin YW. Promoter methylation of the secreted frizzled-related protein 1 gene SFRP1 is frequent in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 579-590
- Wu Y, Li J, Sun CY, Zhou Y, Zhao YF, Zhang SJ. Epigenetic inactivation of the canonical Wnt antagonist secreted frizzled-related protein 1 in hepatocellular carcinoma cells. *Neoplasma* 2012; 59: 326-332
- Jiang GX, Liu W, Cui YF, Zhong XY, Tai S, Wang

- ZD, Shi YG, Li CL, Zhao SY. Reconstitution of secreted frizzled-related protein 1 suppresses tumor growth and lung metastasis in an orthotopic model of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2838-2843
- 33 Takagi H, Sasaki S, Suzuki H, Toyota M, Maruyama R, Nojima M, Yamamoto H, Omata M, Tokino T, Imai K, Shinomura Y. Frequent epigenetic inactivation of SFRP genes in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2008; 43: 378-389
- 34 Liu JB, Zhang YX, Zhou SH, Shi MX, Cai J, Liu Y, Chen KP, Qiang FL. CpG island methylator phenotype in plasma is associated with hepatocellular carcinoma prognosis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4718-4724
- 35 Bu XM, Zhao CH, Zhang N, Gao F, Lin S, Dai XW. Hypermethylation and aberrant expression of secreted frizzled-related protein genes in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3421-3424
- 36 Uhm KO, Lee ES, Lee YM, Kim HS, Park YN, Park SH. Aberrant promoter CpG islands methylation of tumor suppressor genes in cholangiocarcinoma. *Oncol Res* 2008; 17: 151-157
- 37 Lee AY, He B, You L, Dadfarmay S, Xu Z, Mazieres J, Mikami I, McCormick F, Jablons DM. Expression of the secreted frizzled-related protein gene family is downregulated in human mesothelioma. *Oncogene* 2004; 23: 6672-6676
- 38 He B, Lee AY, Dadfarmay S, You L, Xu Z, Reguart N, Mazieres J, Mikami I, McCormick F, Jablons DM. Secreted frizzled-related protein 4 is silenced by hypermethylation and induces apoptosis in beta-catenin-deficient human mesothelioma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 743-748

■同行评价

本文内容详实, 表述清晰, 结论可信, 有利于对消化系统肿瘤的表观遗传学机制有更深入的认识, 对肿瘤的监测和靶向治疗有一定的指导意义。

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的370位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。