

*hMLH1*甲基化、MSI与胃癌关系的研究进展

毛远天, 刘金禄, 王震, 陈业阳, 陈俊强

■背景资料

胃癌的形成是一个多基因参与、多步骤的复杂过程,其确切发病机制尚不清楚。*hMLH1*是一个重要的错配修复基因,对维持基因组的稳定具有重要作用。该基因发生甲基化可导致其表达减少或缺失,常表现为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。研究表明,*hMLH1*甲基化、MSI与胃癌的发生发展关系密切。因此,明确其在胃癌中的作用机制及其相互关系将为胃癌的诊疗提供新的方向。

毛远天, 刘金禄, 王震, 陈业阳, 陈俊强, 广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科 广西壮族自治区南宁市 530021
毛远天, 在读硕士, 主要从事胃肠肿瘤方面的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81360370
广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFDA239001
广西医疗卫生重点科研课题基金资助项目, No. 重2012067
广西教育厅科研基金资助项目, No. 201012MS062
作者贡献分布: 本文综述由毛远天完成; 刘金禄、王震及陈业阳修改; 陈俊强审校。
通讯作者: 陈俊强, 教授, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市青秀区双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院胃肠腺体外科. gxmufh@163.com
电话: 0771-5351990
收稿日期: 2013-08-20 修回日期: 2013-09-17
接受日期: 2013-11-06 在线出版日期: 2013-12-18

Relationship between *hMLH1* methylation, microsatellite instability and gastric cancer

Yuan-Tian Mao, Jin-Lu Liu, Zhen Wang, Ye-Yang Chen, Jun-Qiang Chen

Yuan-Tian Mao, Jin-Lu Liu, Zhen Wang, Ye-Yang Chen, Jun-Qiang Chen, Department of Gastrointestinal Gland Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81360370; the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2012GXNSFDA239001; the Key Research Project of Guangxi Health Bureau, No. 2012067; and the Research Project of Guangxi Education Department, No. 201012MS062
Correspondence to: Jun-Qiang Chen, Professor, Chief Physician, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 22 Shuangyong Road, Qingxiu District, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. gxmufh@163.com
Received: 2013-08-20 Revised: 2013-09-17
Accepted: 2013-11-06 Published online: 2013-12-18

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors, and its development is a very complicated process. Although great progress has been made in the understanding of gastric cancer, its exact mechanism is still unclear. The human mutL homolog 1 (*hMLH1*), a main member of the mismatch repair system, participates in mismatch repair during DNA replication, and plays an important role in maintaining genome stability. The reduction or loss of *hMLH1*

expression, which often shows as microsatellite instability (MSI), is closely related to the development, treatment and prognosis of gastric cancer, and the main reason is *hMLH1* promoter methylation. In this paper, we will review the recent progress in understanding the relationship between *hMLH1* methylation, MSI and development, treatment and prognosis of gastric cancer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: *hMLH1* methylation; Microsatellite instability; Gastric cancer

Mao YT, Liu JL, Wang Z, Chen YY, Chen JQ. Relationship between *hMLH1* methylation, microsatellite instability and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(35): 3954-3960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3954.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i35.3954>

摘要

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发生、发展是一个复杂的过程。虽然人们对胃癌的认识已经有了很大的进步,但其确切的发生机制尚不清楚。Human mutL homolog 1(*hMLH1*)是错配修复系统中的主要成员之一,在DNA复制时参与错配修复功能,对维持基因组的稳定具有重要作用。*hMLH1*表达的减少或缺失与胃癌的发生发展、治疗及预后密切相关,其主要原因是*hMLH1*发生甲基化,常表现为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。本文就*hMLH1*甲基化、MSI与胃癌的发生发展、治疗及预后关系的研究现状作一综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: *hMLH1*甲基化; 微卫星不稳定; 胃癌

核心提示: *hMLH1*表达的减少或缺失可导致DNA错配修复功能降低,这与胃癌的发生发展、治疗及预后密切相关,其主要原因是*hMLH1*发生甲基化,常表现为微卫星不稳定。

毛远天, 刘金禄, 王震, 陈业阳, 陈俊强. *hMLH1*甲基化、MSI与胃

■同行评议者
王蔚虹, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院消化内科

癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(35): 3954-3960
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3954.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i35.3954>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在全球癌症死亡相关因素中, 胃癌排在第2位, 仅次于肺癌^[1]. 胃癌的发生发展过程复杂, 至少经过了6个发展阶段: 浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、胃腺瘤、胃不典型增生和胃癌^[2], 他与许多遗传学和表观遗传学的改变有关, 如生长因子/受体、血管生成因子、细胞周期调节因子和DNA错配修复(mismatch repair, *MMR*)基因等多种因素的异常^[3]. *MMR*基因是一组保守基因, 具有修复DNA错配、维持基因组稳定和降低自发性突变的功能^[4,5]. DNA错配修复系统的功能降低或丧失, 主要表现为MSI^[6]. *hMLH1*基因是MMR系统中的重要成员之一, 该基因发生甲基化可导致其表达减少或缺失, 常表现为MSI. *hMLH1*甲基化、MSI与胃癌的发生发展、治疗及预后关系密切. 近几年来, 学者们对此有了一些新的认识, 也提出了一些新的问题, 现综述如下.

1 *hMLH1*、DNA甲基化和MSI简介

*hMLH1*基因是1994年在研究遗传性非息肉性结直肠癌的过程中由Bronner等^[7]首先发现的, 位于染色体3p21.3-23, 基因组全长约58 kb, 含19个外显子, 含2268 bp的开放阅读框(open reading frame, ORF), 编码一种由756个氨基酸残基组成的蛋白质, 与酵母的*hMLH1*蛋白有41%的同源性, 保守区同源性51%^[8,9].

DNA甲基化是常见的表观遗传学改变方式之一, 也是目前唯一已知的DNA天然修饰方式, 其发生过程主要是以S-腺苷蛋氨酸为甲基供体, 在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下, 将胞嘧啶(C)变为5-甲基胞嘧啶(5-mC), 而后者本身并不稳定, 能自发脱氨基形成胸腺嘧啶, 从而影响基因的正确表达. DNA甲基化主要发生在基因启动子或第一外显子处, 该处CpG二核苷酸的胞嘧啶高度聚集, 也称为CpG岛. 正常生理条件下绝大部分CpG岛处于非甲基化状态, 在肿瘤组织中则常处于过甲基化状态, 导致基因沉默而失活. 第一个DNA错配修复基因*hMLH1*和*hMSH2*甲基化于1999年在胃癌中得到确认^[10].

微卫星(microsatellite, MS)是广泛分布于原

核和真核生物基因组中具有高度多态性的简单短串联核苷酸的重复序列, 重复序列中的重复单位相同, 其重复单位在1-10 bp, 一般为2-6 bp重复. 微卫星DNA序列定位于基因的内含子、基因编码区、启动子、内含子与外显子的交界区, 通过改变DNA的结构或通过特异的蛋白结合而发挥基因调控作用, 是多态信息含量极高的分子标志. MSI首先在遗传性非息肉性大肠癌中发现^[11], 是指具有高度多态性的简单串联重复序列的改变, 多由于DNA错配修复系统改变, 无法修复DNA在复制过程中发生的错误引起. 产生MSI可能的机制是DNA复制过程中滑动或修复时滑动链与互补链碱基错配, 导致一个或几个重复单位的插入或缺失, 由于重复拷贝数发生大的变化而使某些重要功能的基因发生功能改变, 其中涉及到的重要基因是错配修复基因(如*hMLH1*、*hMSH2*、*hMSH6*等)^[12,13], 其准确机制尚有待进一步研究. 目前肿瘤组织MSI的诊断尚无统一标准, 参照1997年美国国立癌症研究所的标准, 推荐首选的5个MS位点, 即BAT25、BAT26、D5S346、D2S123和D17S250. 有2个或2个以上阳性位点为高度MSI(MSI-H), 如有1个阳性位点为低度MSI(MSI-L), 如无阳性位点为MS稳定(MSS).

2 *hMLH1*在胃癌中的表达

*hMLH1*作为主要的错配修复基因之一, 在DNA的复制过程中扮演着重要的错配修复功能, 其表达减少或缺失都会削弱DNA错配修复的能力. 在许多肿瘤中, 都出现*hMLH1*表达的减少或缺失. Baek等^[8]对胃癌的研究中发现, 在8%的MSI阳性腺瘤与88%的癌中可见*hMLH1*表达缺失或减少. 夏颀等^[14]研究表明, *hMLH1*基因在癌组织中的表达明显少于癌旁及胃炎组织, 而癌旁组织和胃炎的*hMLH1*表达差别没有统计学意义. 引起*hMLH1*表达减少的原因主要有2个: 基因突变和甲基化. 在胃癌中, DNA甲基化比基因突变更常见^[15], *hMLH1*发生甲基化是导致*hMLH1*表达失活的主要原因. 尽管许多研究表明肿瘤中*hMLH1*表达减少或缺失, 但另一些研究者却持完全相反的观点. Li等^[16]研究了191例胃癌组织、133例癌旁组织和42例非胃癌患者的正常胃黏膜组织, 发现其*hMLH1*表达分别为80.1%(153/191)、60.2%(80/133)和31.0%(13/42), 三者之间差别均有统计学意义, 癌组织*hMLH1*表达明显高于癌旁组织和非胃癌患者的正常胃

■研究前沿

*hMLH1*甲基化、MSI在胃癌中的研究目前主要集中在其与胃癌的发生发展及预后的关系、作用机制及胃癌中*hMLH1*发生甲基化的相关因素等方面, 而其在胃癌耐药方面的研究尚未见相关报道.

■相关报道

Alves等研究发现, *hMLH1*甲基化与胃癌的类型、部位有关, 在肠型非贲门癌中发生率较高; 但其与胃癌患者的性别和肿瘤分期无关。该研究认为在贲门部弥漫型和非贲门部肠型胃癌中可能存在着两种截然不同的发生机制, 前者为CDKN2A甲基化使其表达失活途径, 后者为*hMLH1*甲基化致其表达失活途径。

黏膜组织。在其他一些恶性肿瘤如胶质母细胞瘤^[17]、支气管肺泡细胞癌^[18]、膀胱癌^[19]也发现了*hMLH1*或*hMSH2*表达增加。出现这种现象可能的机制是在正常生理状态下, *hMLH1*、*hPMS2*基因处于低转录状态, 肿瘤细胞过度增殖时会伴有DNA碱基错配增多, 从而引起错配修复蛋白代偿性表达增多; 另一种可能的原因*hMLH1*、*hPMS2*基因可能存在突变产生不全蛋白, 导致错配基因不能被修复, 从而形成恶性循环, 导致*hMLH1*、*hPMS2*蛋白不断积累, 含量增加。

3 胃癌中*hMLH1*发生甲基化的相关因素

*hMLH1*发生甲基化与饮食、年龄、感染等诸多因素有关。印度克什米尔人群有饮热咸茶的习惯, 胃癌发生率较高, 有研究者对该地区胃癌患者做了相关研究, 发现31-60岁和61-90岁这两组胃癌患者与*hMLH1*、*E-cadherin*和*p16*异常甲基化都明显相关, 因此该研究者认为这3个基因异常甲基化与当地饮热咸茶的习惯有关, 这种茶能诱导基因异常甲基化, 从而使肿瘤抑制基因表达失活, 导致胃癌的发生^[20]。Wani等^[21]对该地区胃癌人群又做了进一步研究, 结果显示频繁摄入晒干蔬菜(>1次/wk)、热咸茶(>6杯/d, 250 mL/杯)和过少摄入新鲜水果(<4次/wk) *hMLH1*甲基化发生率明显高于对照组, 分别为81.82% vs 18.18%, 86.48% vs 13.51%和100% vs 0%, 这又进一步证实了饮食习惯与*hMLH1*甲基化存在密切关系, 说明*hMLH1*甲基化可能在一定程度上促进了胃癌的形成。许多肿瘤的发生与年龄相关, 随着年龄的增长, 机体内许多功能也随之发生改变。Kim等^[22]根据年龄把胃癌患者分为两组, 发现老年胃癌患者的*hMLH1*、*hMSH2*甲基化发生率(26%和24%)明显高于年轻胃癌患者(14%和15%), 提示年龄因素在*hMLH1*发生甲基化过程中起着重要的作用。Nakajima等^[23]也做了这方面的研究, 发现*hMLH1*异常表达和*hMLH1*甲基化的频率随着年龄的增长而增加, 81岁以上的胃癌患者*hMLH1*异常表达和*hMLH1*甲基化的频率分别为27.3%和18.2%, 而60岁以下的胃癌患者的发生频率分别为4.2%和0%, 这表明胃癌患者中*hMLH1*甲基化存在明显的年龄相关性。类似的现象在其他研究中也报道^[24-26]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是被国际癌症机构确认的致癌原, 在胃癌的形成过程中发挥着重要作用^[27], 但是其致癌机制仍不明确。有报道称*H. pylori*可以通过环氧化物酶-2-前列腺素2途

径参与胃癌发生^[28], *K-ras*基因突变也可能是*H. pylori*致癌机制之一^[29]。*H. pylori*感染是否能促进DNA甲基化仍存在争议。有研究表明, DNA甲基化与*H. pylori*感染有关^[30-32], 而另一些研究者则持相反观点^[33-35]。为此, Alves等^[36]做了进一步的研究, 他们对*H. pylori*感染阳性的胃癌样本经过*H. pylori*基因分型后发现*H. pylori vacA s1*亚型与*hMLH1*甲基化明显相关, 而其他基因型则无此相关性。因此, *H. pylori*感染是否与*hMLH1*甲基化有关可能取决于*H. pylori*的基因型, 这在一定程度上可以解释这一问题存在的争议, 提示*hMLH1*甲基化也可能是*H. pylori*感染导致胃癌发生的机制之一。此外, EBV感染^[35]、吸烟^[21]等也可使DNA发生甲基化。

4 *hMLH1*甲基化、MSI与胃癌的临床病理关系

基因甲基化异常、基因突变和染色体异常都能使肿瘤相关基因永久失活。在胃癌中基因甲基化较后两者更为常见。有研究发现, 胃癌相关基因*MLF1*、*MGMT*、*p16*、*RASSF2*、*hMLH1*、*HAND1*、*HRASLS*、*TM*和*FLNc*等频繁发生甲基化, 发生率为8%-51%^[37-41]。Wani等^[21]研究表明, 胃癌组织的*hMLH1*甲基化发生率(72.9%)明显高于非胃癌组织(20%), 这说明*hMLH1*甲基化与胃癌的发生发展有关。进一步研究发现, *hMLH1*甲基化与胃癌的分化呈负相关^[41]。此外, Alves等^[36]发现*hMLH1*甲基化与胃癌的类型、部位有关, 在肠型非贲门部胃癌中发生率明显增高, 但与胃癌患者的性别和肿瘤分期无关。该研究认为在贲门部弥漫型和非贲门部肠型胃癌中可能存在着两种截然不同的发生机制, 前者为CDKN2A甲基化使其表达失活途径, 后者为*hMLH1*甲基化致其表达失活途径。

*hMLH1*表达减少或缺失会发生MSI, 这与胃肠道等多种肿瘤的形成关系密切。有学者研究发现MSI在胃癌中的发生率为15%-20%, 其可能的机制为*hMLH1*甲基化^[42,43]。更进一步的研究表明, *hMLH1*甲基化与MSI分型有关, 在MSI-H型胃癌中有较高的发生率^[44,45]。因此, 有学者认为, 在基因型和表型中是否有MSI-H可能是相同肿瘤具有不同生物学特征和临床特性的原因之一^[6]。针对MSI-H型胃癌, Seo等^[46]做了有关临床病理特征的研究, 结果MSI-H与患者的年龄、肿瘤的位置、大小和类型有关, 在老年胃癌(>70岁)、远端胃癌、大直径肿瘤及肠型胃癌中具有较高的发生率, 而与淋巴结转移、pTNM分期和生存

率无关. 然而, 有学者的研究结果与之并不完全一致, 他们发现MSI-H不仅与患者的年龄、肿瘤的位置、大小和类型有关, 还与淋巴结转移、pTNM分期和预后关系密切, 其认为MSI-H型胃癌患者具有淋巴结转移率低、分期早、预后好的特点^[44,47,48]. 从上面的研究结果我们可以推测, MSI-H可能是早期胃癌的一种生物学标志. 但最近学者在研究早期胃癌的进展过程中发现MSI-H是由于DNA甲基化逐渐积累而从MSI-L或MSS发展而来的. 这与先前研究发现的MSI-L及MSS多出现在晚期胃癌中的结果不一致. 因此, 要阐明MSI在胃癌中的确切作用机制仍需进一步的研究.

5 *hMLH1*甲基化的治疗

表观遗传学的修饰具有可逆性, 因此在肿瘤或癌前病变中可通过去甲基化或乙酰化的方法恢复相关抑癌基因的表达, 从而达到预防或治疗肿瘤的目的. 目前去甲基化作用的药物有DNMTs抑制剂, 如5-氮杂胞嘧啶核苷(5-Azacytidine, 5-Aza-CR)及其脱氧类似物5-氮杂脱氧胞嘧啶核苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-CdR), 他们都是有效的DNMTs抑制剂, 可通过DNA复制过程中取代胞嘧啶或与DNMTs形成共价键抑制DNMTs活性, 从而达到抑制DNA甲基化的效果^[49]. 但是这两种药物在水溶液中不稳定且有毒性, 因此在临床应用中存在局限性. Zebularine[1-(beta-D-ribofuranosyl)-1,2-dihydropyrimidin-2-one]是另一种抑制DNA甲基化的药物, 其具有化学稳定性和细胞毒性低的特点, 对肿瘤细胞具有高选择性生长抑制作用, 而对正常细胞影响小^[50]. Zebularine可全部消除DNMT1, 但只能部分消除DNMT3a和DNMT3b, 因此与其余两种酶的抑制剂联合使用才能达到更好的作用效果^[51]. Cheng等^[52]研究发现, 在使用5-Aza-CdR后相继使用Zebularine, 将有效地诱导并稳定*p16*基因的表达, 因此这两种药物的组合使用将具有广阔的应用前景.

6 *hMLH1*甲基化、MSI与胃癌的预后

肿瘤的预后是临床医生和患者都十分关注的问题, 他与诸多因素有关, 表观遗传学改变为其中因素之一. Shi等^[41]研究发现, *hMLH1*甲基化可明显增加胃癌患者的死亡风险(OR = 3.16, 95%CI: 1.04-9.64, $P < 0.05$), 降低其生存率($P = 0.03$), 经过进一步分析发现, 与晚期胃癌患者相比, *hMLH1*

甲基化与早期胃癌患者差的预后关系更加密切. 而Greddert等^[53]的研究发现, *hMLH1*、*hMSH2*和*hMSH6*表达缺失的肿瘤患者通常具有良好的预后, 但肿瘤患者在辅以5-FU化疗后, MMR缺失者比未缺失者生存率更低. Falchetti等^[54]对159例MSI胃癌患者进行单因素统计分析发现MSI-H型胃癌的7年生存率($48.2\% \pm 9.6\%$)明显高于MSS/MSI-L($28.0\% \pm 3.4\%$), 差别有统计学意义($P = 0.03$); 他们以MSI和pN状态绘制第15年的生存曲线, 采用Kaplan-Meier分析发现胃癌MSI-H型与长期生存明显相关($P = 0.0001$), MSI-H/pN0生存率最高(70.0%). 然而, Ribic等^[55]研究发现辅以5-FU化疗只对MSS型结直肠癌患者预后的改善有利. 因此, 目前*hMLH1*甲基化、MSI-H对胃肠肿瘤患者预后的影响尚有争议, 要明确其相关性, 仍需要更多的研究证据.

7 结论

*hMLH1*甲基化、MSI与胃癌的发生、发展及预后密切相关, 但其具体作用仍存有争议. 他们能否作为胃癌发生发展的生物学标志物以及指导临床治疗和判断预后的指标, 有待进一步的研究. 随着对其了解地深入, 人们将逐渐步阐明*hMLH1*、MSI在胃癌中的确切致病机制及其相互关系, 这将为胃癌的诊断、治疗和预后的判断提供新的思路和方法.

8 参考文献

- 1 Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29 [PMID: 14974761 DOI: 10.3322/canjclin.54.1.8]
- 2 Correa P. International cancer epidemiology meetings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 245-247 [PMID: 1363968]
- 3 Xiao XQ, Gong WD, Wang SZ, Zhang ZD, Rui XP, Wu GZ, Ren F. Polymorphisms of mismatch repair gene *hMLH1* and *hMSH2* and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Oncol Lett* 2012; 3: 591-598 [PMID: 22740958]
- 4 Jacob S, Praz F. DNA mismatch repair defects: role in colorectal carcinogenesis. *Biochimie* 2002; 84: 27-47 [PMID: 11900875 DOI: 10.1016/S0300-9084(01)01362-1]
- 5 Kulke MH, Thakore KS, Thomas G, Wang H, Loda M, Eng C, Odze RD. Microsatellite instability and *hMLH1*/*hMSH2* expression in Barrett esophagus-associated adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1451-1457 [PMID: 11301392 DOI: 10.1002/1097-0142(20010415)91:8<1451::AID-CNCR1152>3.0.CO;2-Z]
- 6 Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 29: 673-680 [PMID: 17942460 DOI: 10.1093/carcin/

■创新盘点

本文阐述*hMLH1*甲基化、MSI与胃癌临床病理特征、生物学特性及预后关系的新进展, 并概括胃癌中引起*hMLH1*甲基化的相关因素, 同时也对目前该领域仍存在的一些争议作了总结.

■应用要点

- 现有研究表明, *hMLH1* 甲基化、MSI与胃癌关系密切, 进一步阐明其确切的作用机制将可能为胃癌的临床诊疗及预后判断提供新的方法。文中也对胃癌中引起 *hMLH1* 甲基化的相关因素作了总结, 这对胃癌的预防具有一定的参考价值。
- 7 Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258-261 [PMID: 8145827 DOI: 10.1038/368258a0]
 - 8 Baek MJ, Kang H, Kim SE, Park JH, Lee JS, Paik YK, Kim H. Expression of *hMLH1* is inactivated in the gastric adenomas with enhanced microsatellite instability. *Br J Cancer* 2001; 85: 1147-1152 [PMID: 11710827 DOI: 10.1054/bjoc.2001.2051]
 - 9 Peltomäki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res* 2001; 488: 77-85 [PMID: 11223406 DOI: 10.1016/S1383-5742(00)00058-2]
 - 10 Fleisher AS, Esteller M, Wang S, Tamura G, Suzuki H, Yin J, Zou TT, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Shi YQ, Rhyu MG, Powell SM, James SP, Wilson KT, Herman JG, Meltzer SJ. Hypermethylation of the *hMLH1* gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 1090-1095 [PMID: 10070967]
 - 11 Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin JP, Järvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-816 [PMID: 8484121 DOI: 10.1126/science.8484121]
 - 12 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932 [PMID: 12621137 DOI: 10.1056/NEJMra012242]
 - 13 Solomon CH, Pho LN, Burt RW. Current status of genetic testing for colorectal cancer susceptibility. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 161-171; discussion 176, 179-180 [PMID: 11866134]
 - 14 夏岷, 刘希双, 杨堃, 隋爱华. 错配修复基因 *hMLH1* 和 *hMSH2* 在胃癌组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3446-3450
 - 15 Ushijima T, Sasako M. Focus on gastric cancer. *Cancer Cell* 2004; 5: 121-125 [PMID: 14998488 DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00033-9]
 - 16 Li M, Liu L, Wang Z, Wang L, Liu Z, Xu G, Lu S. Overexpression of *hMSH2* and *hMLH1* protein in certain gastric cancers and their surrounding mucosae. *Oncol Rep* 2008; 19: 401-406 [PMID: 18202787]
 - 17 Srivastava T, Chattopadhyay P, Mahapatra AK, Sarkar C, Sinha S. Increased *hMSH2* protein expression in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2004; 66: 51-57 [PMID: 15015769 DOI: 10.1023/B:NEON.0000013482.99032.b0]
 - 18 Aubry MC, Halling KC, Myers JL, Tazelaar HD, Yang P, Thibodeau SN. DNA mismatch repair genes *hMLH1*, *hMSH2*, and *hMSH6* are not inactivated in bronchioloalveolar carcinomas of the lung. *Cancer* 2001; 92: 2898-2901 [PMID: 11753964 DOI: 10.1002/1097-0142(20011201)92:11<2898::AID-CNCR10104>3.0.CO;2-Q]
 - 19 Leach FS, Hsieh JT, Molberg K, Saboorian MH, McConnell JD, Sagalowsky AI. Expression of the human mismatch repair gene *hMSH2*: a potential marker for urothelial malignancy. *Cancer* 2000; 88: 2333-2341 [PMID: 10820356 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000515)88:10<2333::AID-CNCR18>3.0.CO;2-Y]
 - 20 Mir MR, Shabir N, Wani KA, Shaff S, Hussain I, Banday MA, Chikan NA, Bilal S, Aeja S. Association between p16, *hMLH1* and E-cadherin promoter hypermethylation and intake of local hot salted tea and sun-dried foods in Kashmiris with gastric tumors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 181-186 [PMID: 22502664 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.1.181]
 - 21 Wani M, Afroz D, Makhdoom M, Hamid I, Wani B, Bhat G, Wani R, Wani K. Promoter methylation status of DNA repair gene (*hMLH1*) in gastric carcinoma patients of the Kashmir valley. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4177-4181 [PMID: 23098428 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.8.4177]
 - 22 Kim HG, Lee S, Kim DY, Ryu SY, Joo JK, Kim JC, Lee KH, Lee JH. Aberrant methylation of DNA mismatch repair genes in elderly patients with sporadic gastric carcinoma: A comparison with younger patients. *J Surg Oncol* 2010; 101: 28-35 [PMID: 19894224 DOI: 10.1002/jso.21432]
 - 23 Nakajima T, Akiyama Y, Shiraishi J, Arai T, Yanagisawa Y, Ara M, Fukuda Y, Sawabe M, Saitoh K, Kamiyama R, Hirokawa K, Yuasa Y. Age-related hypermethylation of the *hMLH1* promoter in gastric cancers. *Int J Cancer* 2001; 94: 208-211 [PMID: 11668499]
 - 24 Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly. *Pathol Int* 2007; 57: 303-314 [PMID: 17539960 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02101.x]
 - 25 Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet* 2000; 16: 168-174 [PMID: 10729832 DOI: 10.1016/S0168-9525(99)01971-X]
 - 26 Arai T, Kasahara I, Sawabe M, Honma N, Aida J, Tabubo K. Role of methylation of the *hMLH1* gene promoter in the development of gastric and colorectal carcinoma in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10 Suppl 1: S207-S212 [PMID: 20590835 DOI: 10.1111/j.1447-0594.2010.00590.x]
 - 27 Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and its pathogenetic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 Suppl 3: 23-41 [PMID: 15075463]
 - 28 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecień S, Pajdo R, Drozdowicz D, Stachura J, Karczewska E, Hahn EG. Functional and morphological aspects of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer in Mongolian gerbils. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 745-754 [PMID: 12811305 DOI: 10.1097/01.meg.0000059155.68845.9d]
 - 29 Watari J, Tanaka A, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Zaky A, Okamoto K, Maemoto A, Fujiya M, Ashida T, Das KM, Kohgo Y. K-ras mutations and cell kinetics in *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: a comparison before and after eradication in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60: 921-926 [PMID: 16997920 DOI: 10.1136/jcp.2006.041939]
 - 30 Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, Nakajima T, Yanaoka K, Iguchi M, Arii K, Kaneda A, Tsukamoto T, Tatematsu M, Tamura G, Saito D, Sugimura T, Ichinose M, Ushijima T. High levels of aberrant DNA methylation in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 989-995 [PMID: 16467114 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2096]
 - 31 Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Okubo M, Maruyama N, Kamano T, Ka-

- miya Y, Fujita H, Nakagawa Y, Nagasaka M, Iwata M, Takahama K, Watanabe M, Yamashita H, Hirata I. Increased number of methylated CpG islands correlates with *Helicobacter pylori* infection, histological and serological severity of chronic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 613-619 [PMID: 19307977 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830e28b2]
- 32 Katayama Y, Takahashi M, Kuwayama H. *Helicobacter pylori* causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388: 496-500 [PMID: 19665002 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.08.003]
- 33 Kim JJ, Tao H, Carloni E, Leung WK, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2002; 123: 542-553 [PMID: 12145807]
- 34 Kang GH, Lee HJ, Hwang KS, Lee S, Kim JH, Kim JS. Aberrant CpG island hypermethylation of chronic gastritis, in relation to aging, gender, intestinal metaplasia, and chronic inflammation. *Am J Pathol* 2003; 163: 1551-1556 [PMID: 14507661 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63511-0]
- 35 Gedder H, Zur Hausen A, Gabbert HE, Sarbia M. EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2010; 33: 143-149 [PMID: 20978327 DOI: 10.1007/s13402-011-0028-6]
- 36 Alves MK, Ferrasi AC, Lima VP, Ferreira MV, de Moura Campos Pardini MI, Rabenhorst SH. Inactivation of COX-2, HMLH1 and CDKN2A gene by promoter methylation in gastric cancer: relationship with histological subtype, tumor location and *Helicobacter pylori* genotype. *Pathobiology* 2011; 78: 266-276 [PMID: 21849808 DOI: 10.1159/000329475]
- 37 Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, Sugimura T, Ushijima T. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. *Cancer Res* 2002; 62: 6645-6650 [PMID: 12438262]
- 38 Endoh M, Tamura G, Honda T, Homma N, Terashima M, Nishizuka S, Motoyama T. RASSF2, a potential tumour suppressor, is silenced by CpG island hypermethylation in gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 1395-1399 [PMID: 16265349 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602854]
- 39 Oue N, Mitani Y, Motoshita J, Matsumura S, Yoshida K, Kuniyasu H, Nakayama H, Yasui W. Accumulation of DNA methylation is associated with tumor stage in gastric cancer. *Cancer* 2006; 106: 1250-1259 [PMID: 16475210 DOI: 10.1002/cncr.21754]
- 40 Watanabe Y, Kim HS, Castoro RJ, Chung W, Estecio MR, Kondo K, Guo Y, Ahmed SS, Toyota M, Itoh F, Suk KT, Cho MY, Shen L, Jelinek J, Issa JP. Sensitive and specific detection of early gastric cancer with DNA methylation analysis of gastric washes. *Gastroenterology* 2009; 136: 2149-2158 [PMID: 19375421 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.085]
- 41 Shi J, Zhang G, Yao D, Liu W, Wang N, Ji M, He N, Shi B, Hou P. Prognostic significance of aberrant gene methylation in gastric cancer. *Am J Cancer Res* 2012; 2: 116-129 [PMID: 22206050]
- 42 Carneiro F, Oliveira C, Leite M, Seruca R. Molecular targets and biological modifiers in gastric cancer. *Semin Diagn Pathol* 2008; 25: 274-287 [PMID: 19013893 DOI: 10.1053/j.semdp.2008.07.004]
- 43 Milne AN, Carneiro F, O'Morain C, Offerhaus GJ. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Hum Genet* 2009; 126: 615-628 [PMID: 19657673 DOI: 10.1007/s00439-009-0722-x]
- 44 Huang YQ, Yuan Y, Ge WT, Hu HG, Zhang SZ, Zheng S. Comparative features of colorectal and gastric cancers with microsatellite instability in Chinese patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010; 11: 647-653 [PMID: 20803768 DOI: 10.1631/jzus.B1000198]
- 45 Wu CW, Chen GD, Jiang KC, Li AF, Chi CW, Lo SS, Chen JY. A genome-wide study of microsatellite instability in advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 92-101 [PMID: 11443614 DOI: 10.1002/1097-0142(20010701)92:]
- 46 Seo HM, Chang YS, Joo SH, Kim YW, Park YK, Hong SW, Lee SH. Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype. *J Surg Oncol* 2009; 99: 143-147 [PMID: 19117018 DOI: 10.1002/jso.21220]
- 47 Beghelli S, de Manzoni G, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di Gregorio C, Vindigni C, Bortesi L, Parisi A, Saragoni L, Scarpa A, Moore PS. Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery* 2006; 139: 347-356 [PMID: 16546499 DOI: 10.1016/j.surg.2005.08.021]
- 48 Lee HS, Choi SI, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kang GH, Kim YI, Lee BL, Kim WH. Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability. *Mod Pathol* 2002; 15: 632-640 [PMID: 12065777 DOI: 10.1038/modpathol.3880578]
- 49 Wolff EM, Byun HM, Han HF, Sharma S, Nichols PW, Siegmund KD, Yang AS, Jones PA, Liang G. Hypomethylation of a LINE-1 promoter activates an alternate transcript of the MET oncogene in bladders with cancer. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000917 [PMID: 20421991 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000917]
- 50 Cheng JC, Yoo CB, Weisenberger DJ, Chuang J, Wozniak C, Liang G, Marquez VE, Greer S, Orntoft TF, Thykjaer T, Jones PA. Preferential response of cancer cells to zebularine. *Cancer Cell* 2004; 6: 151-158 [PMID: 15324698 DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.023]
- 51 Stresemann C, Brueckner B, Musch T, Stopper H, Lyko F. Functional diversity of DNA methyltransferase inhibitors in human cancer cell lines. *Cancer Res* 2006; 66: 2794-2800 [PMID: 16510601 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2821]
- 52 Cheng JC, Weisenberger DJ, Gonzales FA, Liang G, Xu GL, Hu YG, Marquez VE, Jones PA. Continuous zebularine treatment effectively sustains demethylation in human bladder cancer cells. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1270-1278 [PMID: 14729971 DOI: 10.1128/MCB.24.3.1270-1278.2004]
- 53 Valeri N, Gasparini P, Fabbri M, Braconi C, Veronese A, Lovat F, Adair B, Vannini I, Fanini F, Bottoni A, Costinean S, Sandhu SK, Nuovo GJ, Alder H, Gafa R, Calore F, Ferracin M, Lanza G, Volinia S, Negrini M, McIlhatton MA, Amadori D, Fishel R, Croce CM. Modulation of mismatch repair and genomic stability by miR-155. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6982-6987 [PMID: 20351277 DOI: 10.1073/pnas.1002472107]
- 54 Falchetti M, Saieva C, Lupi R, Masala G, Rizzolo P, Zanna I, Ceccarelli K, Sera F, Mariani-Costantini R, Nesi G, Palli D, Ottini L. Gastric cancer with high-

同行评价

本文对 *hMLH1* 甲基化、MSI 在胃癌中的表达、与胃癌病理类型的关系、预后及 *hMLH1* 甲基化的治疗研究现状进行了全面的综述, 有较好的参考价值。

- level microsatellite instability: target gene mutations, clinicopathologic features, and long-term survival. *Hum Pathol* 2008; 39: 925-932 [PMID: 18440592 DOI: 10.1016/j.humpath.2007.10.024]
- 55 Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-

Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257 [PMID: 12867608 DOI: 10.1056/NEJMoa022289]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”(《世界华人消化杂志》编辑部)。