

Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义

依马木买买提江·阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军

■背景资料

胰腺癌是一种较常见、恶性程度极高的消化系统肿瘤, Hedgehog(Hh)信号通路在胰腺癌的发生发展和恶性生物学特性的维持起着至关重要的作用, 本研究初步探讨Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched(*Ptch*)1、Smoothed(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homolog, *Gli*)在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系, 并探索Hh信号通路在胰腺癌发生中的作用机制, 以期寻找胰腺癌早期诊断和治疗的生物标志物。

依马木买买提江·阿布拉, 易超, 新疆医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
李东伟, 中国人民解放军兰州军区兰州总医院普通外科 甘肃省兰州市 730050
李海军, 深圳大学附属罗湖医院外科中心 广东省深圳市 518000

依马木买买提江·阿布拉, 主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤临床与基础方面研究。

新疆维吾尔自治区科技支疆计划基金资助项目, No. 201291170
作者贡献分布: 此课题由依马木买买提江·阿布拉设计; 试剂采购由易超完成; 研究过程由依马木买买提江·阿布拉、李东伟及易超共同完成; 数据分析汇总及论文撰写由依马木买买提江·阿布拉完成; 李海军对整个过程进行指导。

通讯作者: 李海军, 教授, 主任医师, 518000, 广东省深圳市友谊路47号, 深圳大学附属罗湖医院外科中心。lhjun3408@163.com
电话: 0755-82203083

收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-05-05
接受日期: 2015-05-08 在线出版日期: 2015-06-28

Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer

Yimamumaimaitijiang·Abula, Dong-Wei Li, Chao Yi, Hai-Jun Li

Yimamumaimaitijiang·Abula, Chao Yi, Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Dong-Wei Li, Department of General Surgery, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Military Area of PLA, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

Hai-Jun Li, General Surgery Center, Affiliated Luohu Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Supported by: 2012 Technology Support Xinjiang Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201291170

Correspondence to: Hai-Jun Li, Professor, Chief Physician, General Surgery Center, Affiliated Luohu Hospital, Shenzhen University, 47 Youyi Road, Shenzhen

518000, Guangdong Province, China. lhjun3408@163.com

Received: 2015-04-17 Revised: 2015-05-05

Accepted: 2015-05-08 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To detect the expression of Hedgehog pathway components Sonic Hedgehog (*Shh*), Patched1 (*Ptch1*), Smoothed (*Smo*) and glioma-associated oncogene homolog 1 (*Gli1*) genes in pancreatic cancer, and to discuss their biological significance.

METHODS: Expression of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* mRNAs was evaluated by RT-PCR in 48 cases of pancreatic cancer and matched tumor adjacent tissue.

RESULTS: The relative expression levels of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* mRNAs in pancreatic cancer were 0.652 ± 0.036 , 0.604 ± 0.063 , 0.493 ± 0.011 and 0.512 ± 0.052 , respectively, significantly higher than those in tumor adjacent tissue (0.312 ± 0.013 , 0.319 ± 0.053 , 0.214 ± 0.046 and 0.247 ± 0.059) ($P < 0.05$). Overexpression of these genes was associated with tumor differentiation ($P < 0.05$), but not with age, gender, tumorous size, TNM stage, lymph node metastasis, or CA19-9 ($P > 0.05$).

CONCLUSION: The expression of *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* is increased in human pancreatic cancer. The genesis and development of pancreatic cancer may be associated with the abnormal activation of Hedgehog signaling pathway.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

Key Words: Pancreatic cancer; *Shh*; *Ptch1*; *Smo*; *Gli1*

Yimamumaimaitijiang·Abula, Li DW, Yi C, Li HJ. Functional significance of expression of Hedgehog pathway components *Shh*, *Ptch1*, *Smo* and *Gli1* in human pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2894-2900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2894>

摘要

目的: 检测Hedgehog信号通路基因Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched1(*Ptch1*)、Smoothed(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene homolog 1, *Gli1*)在胰腺癌组织中的表达及其生物学意义。

方法: 采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)分别检测48例胰腺癌组织和配对的癌旁组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA的表达情况。

结果: RT-PCR检测结果显示: *Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA在胰腺癌组织中的相对表达量分别是 0.652 ± 0.036 、 0.604 ± 0.063 、 0.493 ± 0.011 、 0.512 ± 0.052 , 在胰腺癌旁组织中为 0.312 ± 0.013 、 0.319 ± 0.053 、 0.214 ± 0.046 、 0.247 ± 0.059 ($P < 0.05$)。与正常胰腺组织相比, 胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达量显著升高 ($P < 0.05$)。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达与胰腺癌的分化程度有显著性差异 ($P < 0.05$)。与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异 ($P > 0.05$)。

结论: Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌组织中表达增高, Hedgehog信号通路的异常激活可能与胰腺癌发生发展过程相关。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; *Shh*基因; *Ptch1*基因; *Smo*基因; *Gli1*基因

核心提示: 本研究通过检测正常胰腺癌组织和癌旁组织中Hedgehog(*Hh*)信号通路基因Sonic Hedgehog(*Shh*)、Patched1(*Ptch1*)、Smoothed(*Smo*)及神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白1(glioma-associated oncogene homolog

1, *Gli1*)的mRNA的表达量, 初步探讨*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系。

依马木买买提江·阿布拉, 李东伟, 易超, 李海军. Hedgehog信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2894-2900 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2894.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2894>

0 引言

胰腺癌是一种较常见、恶性程度极高的消化系肿瘤。因此, 深入探讨胰腺癌发生发展的机制, 寻求新的治疗方法, 具有重要意义。Hedgehog(Hh)信号通路在细胞生长分化、脊椎动物胚胎发育中起重要作用^[1-4]。Hh信号通路各组成部分的突变或异常激活会导致发育缺陷或肿瘤, 包括小细胞肺癌^[5]、食管癌^[6,7]、胃癌^[8]、大肠癌^[9]、胰腺癌^[10,11]和前列腺癌^[12]等。Hh信号通路主要由Hh配体蛋白、两个跨膜蛋白受体Patched(*Ptch*)和Smoothed(*Smo*)以及下游转录因子神经胶质瘤相关癌基因同源蛋白(glioma-associated oncogene homolog, *Gli*)组成。在哺乳动物中存在3种Hh成员, 即Sonic Hedgehog(*Shh*)、Indian Hedgehog(*Ihh*)及Desert Hedgehog(*Dhh*)^[13]。当不存在Hh蛋白时, *Ptch1*抑制*Smo*的活性, 进而抑制下游基因的转录表达。当Hh蛋白与*Ptch1*结合时, *Ptch1*对*Smo*的抑制作用被解除, *Smo*被激活, 进入胞质, 将信号下传, 激活转录因子(*Gli1*、*Gli2*、*Gli3*), 后者进入细胞核, 直接启动*Ptch*、*Gli1*、*Wnt*、*EGF*等目的基因的表达^[14]。基于Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在Hh信号通路中的重要作用^[15,16], 本研究初步探讨*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中的异常表达与肿瘤发生的关系, 并探索Hh信号通路在胰腺癌发生中的作用机制, 以期寻找胰腺癌早期诊断和治疗的生物标志物。

1 材料和方法

1.1 材料 在患者知情同意的原则下, 48例胰腺癌组织取自新疆医科大学附属肿瘤医院2011-01/2014-01住院患者, 所有组织均经病理确诊为胰腺导管腺癌, 手术后即刻切取胰腺癌组织和配对的癌旁组织(癌旁3 cm组织), 置液氮贮存。48例患者术前均无急性或慢性胰腺炎

■ 研究前沿

Hh信号通路主要由Hh配体蛋白、两个跨膜蛋白受体*Ptc*、*Smo*以及*Gli*组成。当不存在Hh蛋白时, *Ptch1*抑制*Smo*的活性, 进而抑制下游基因的转录表达。当Hh蛋白与*Ptch1*结合时, *Ptch1*对*Smo*的抑制作用被解除, *Smo*被激活, 进入胞质, 将信号下传, 激活转录因子(*Gli1*、*Gli2*、*Gli3*), 后者进入细胞核, 直接启动*Ptch*、*Gli1*、*Wnt*、*EGF*等目的基因的表达。

■ 相关报道

Berman等报道, 在来源于食管、胃、胆道、胰腺和结肠肿瘤的38个细胞系中有37个检测到*Shh*的mRNA表达, 而且*Shh*分子可以维持肿瘤细胞的生长和增殖。

等疾病, 术前未接受化疗或放疗, 年龄46-73岁, 平均59.5岁, 其中男35例, 女13例。病理检查: 高中分化18例, 低分化30例; 肿瘤直径 ≤ 2 cm 19例, > 2 cm 29例; 按国际抗癌联盟2002年肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期标准进行分期, I期10例, II期16例, III期22例; 无淋巴转移27例, 有淋巴转移21例; 有糖链抗原(CA19-9)增高的25例, 无糖链抗原(CA19-9)增高23例。

RNA提取试剂TRIzol(美国Invitrogen公司), 水平琼脂糖凝胶电泳仪、槽(北京六一仪器厂), 96孔梯度PCR仪(ABI公司), 两步法逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司]、Bio-vision凝胶成像系统(美国Bio-vision公司)。

1.2 方法 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达: 将 -80°C 冰箱保存的胰腺组织标本取出, 按30-40 mg胰腺组织样品中加入1 mL的TRIzol试剂装于匀浆管中, 将匀浆管置于冰盒上用匀浆器匀浆组织, 匀浆两次, 6 s/次。RNA的提取按TRIzol说明书进行。用紫外分光光度计检测总RNA样品在260 nm和280 nm处的吸光度(*A*)值, 样品 $A_{260/280}$ 值在1.8-2.0为纯度良好, 同时检测出总RNA样品RNA浓度的值。取2.5 μg 总RNA按M-MLV说明书进行逆转录, 合成的cDNA置于 -20°C 保存备用。扩增引物根据GeneBank序列设计并合成引物, 委托上海生物工程公司定量检测。*Shh*引物序列, 上游: 5'-GTCTCCTCGCTGCTGGTATG-3', 下游: 5'-TTGGGGATAAACTGCTTGTAGG-3', 扩增片段150 bp; *Ptch1*引物序列, 上游: 5'-CTCCTTTGCGGTGGACAA-3', 下游: 5'-CC TCAGCCTTATTTCAGCATTTTC-3', 扩增片段109 bp; *Smo*引物序列, 上游: 5'-CTCCTACTTC CACCTGCTCAC-3', 下游: 5'-CAAAACAAAT CCCACTCACAGA-3', 扩增片段104 bp; *Gli1*引物序列, 上游: 5'-ATCCTTACCTCCCAACCTC TGT-3', 下游: 5'-AACTTCTGGCTCTTCCTGT AGC-3', 扩增片段84 bp; β -肌动蛋白(β -actin)引物序列, 上游: 5'-GGGACCTGACTGACTACC TC-3', 下游: 5'-CGTCATACTCCTGCTTGCTG-3', 扩增片段543 bp。*Shh*、*Ptch1*、*Smo*、*Gli1*和 β -actin cDNA扩增反应条件: 94°C 2 min, 94°C 30 s, 退火40 s, 72°C 30 s, 循环30次, 再 72°C

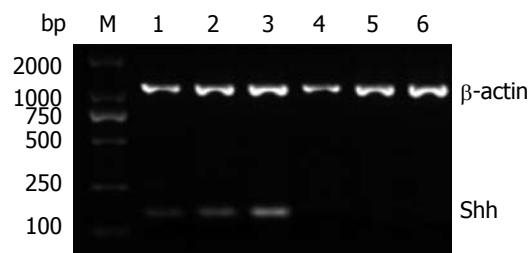


图1 胰腺癌组织和癌旁组织*Shh* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

2 min。退火温度分别是 56°C 、 54°C 、 57°C 、 55°C 、 56°C 。反应结束后2%琼脂糖凝胶电泳鉴定其大小是否为目的基因片段, 用BIO-RAD Gel Doc XR凝胶成像系统拍照, 并用软件Image Lab 4.0软件对条带进行灰度、面积扫描, 测量灰度值, mRNA表达的相对值 = 目的基因灰度值/ β -actin灰度值(T/N)。以条带灰度值代表mRNA的表达量, 分别比较两组的差异。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分析。计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 配对的癌组织和癌旁组织mRNA表达的比较采用配对样本*t*检验, 所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR检测结果 胰腺癌组织和癌旁组织中*Shh* mRNA的相对表达量分别为 0.652 ± 0.036 、 0.312 ± 0.013 , 胰腺癌组织和癌旁组织中*Ptch1* mRNA的相对表达量分别为 0.604 ± 0.063 、 0.319 ± 0.053 , 胰腺癌组织和癌旁组织中*Smo* mRNA的相对表达量分别为 0.493 ± 0.011 、 0.214 ± 0.046 , 胰腺癌组织和癌旁组织中*Gli1* mRNA的相对表达量分别为 0.512 ± 0.052 、 0.247 ± 0.059 。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA的表达量分别是胰腺癌旁组织的(2.090 ± 0.132 倍)、(1.893 ± 0.327 倍)、(2.304 ± 0.213 倍)、(2.073 ± 0.438 倍)($P = 0.020$ 、 0.032 、 0.014 、 0.025)。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达明显高于癌旁组织($P < 0.05$)(表1, 图1-4)。

2.2 胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA的表达与临床病理特征的关系 低分化胰腺癌*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA平均表达水平(0.846 ± 0.052 、 0.833 ± 0.042 、 0.725 ± 0.063 、 0.712 ± 0.058)高于中高分化胰腺癌(0.457 ± 0.021 、 0.372 ± 0.035 、 0.262 ± 0.046 、

表 1 *Shh*、*Ptch1* mRNA、*Smo*、*Gli1* mRNA在胰腺癌组织和癌旁组织平均表达水平差

分组	<i>Shh</i> /β-actin mRNA的表达	<i>Ptch1</i> /β-actin mRNA的表达	<i>Smo</i> /β-actin mRNA的表达	<i>Gli1</i> /β-actin mRNA的表达
胰腺癌组织	0.652 ± 0.036	0.604 ± 0.063	0.493 ± 0.011	0.512 ± 0.052
胰腺癌旁组织	0.312 ± 0.013	0.319 ± 0.053	0.214 ± 0.046	0.247 ± 0.059

■应用要点

Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA在胰腺癌组织中表达上调,且基因表达量与胰腺癌的分化程度有关,表明Hh信号通路参与了胰腺癌的发生发展。进一步研究*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中如何表达调控,将有助于阐明胰腺癌发生发展的分子机制。

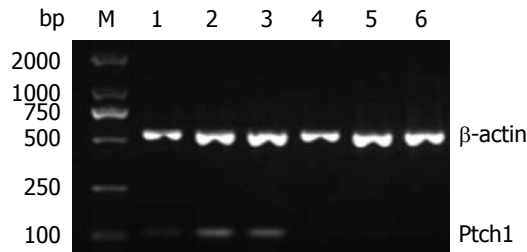


图 2 胰腺癌组织和癌旁组织*Ptch1* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

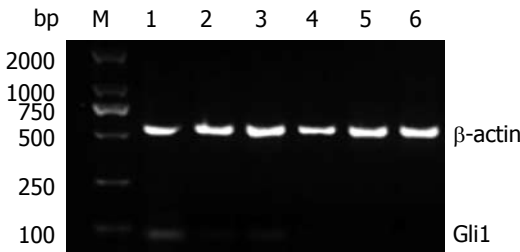


图 4 胰腺癌组织和癌旁组织*Gli1* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

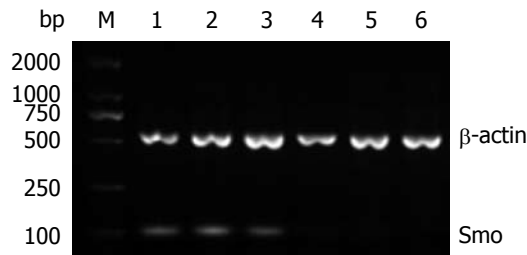


图 3 胰腺癌组织和癌旁组织*Smo* mRNA表达的电泳图。1-3: 胰腺癌组织; 4-6: 癌旁组织。

0.310 ± 0.037), 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表 2, 3)。 *Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达水平与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异($P > 0.05$)(表 2, 3)。

3 讨论

胰腺癌因其病程隐匿、易发生早期转移、对放化疗不敏感、进展迅速、手术切除率低及预后差等特有的生物学特性,已被西方国家列为恶性肿瘤导致死亡的第四大原因^[17-19]。在我国,胰腺癌近20年来发病率增长约6倍,死亡率位居恶性肿瘤第5位^[20]。近几十年来,围绕胰腺癌的治疗手段问题虽已做了多年的努力,临床手术和综合治疗技术也有了长足的进步,但在过去的20年里,胰腺癌的总手术切除率和5年存活率却并无显著提高^[21]。因此,深入探讨胰腺癌发生发展的机制,寻求新的治疗方法,具有重要的意义。

Hh信号通路在人胰腺癌的发生发展和恶

性生物学特性的维持起着至关重要的作用^[22-25]。Hh信号主要由Hh配体蛋白、*Ptch*和*Smo*两个跨膜蛋白受体、costal-2(*cos2*)(一种具有动力素样功能的蛋白)、融合蛋白*Fused*、融合阻抑蛋白*Su(Fu)*(*suppressor of fused*),以及下游转录因子*Ci*基因同源体相关产物-*Gli*组成^[26-28]。感受器蛋白*Ptch*是膜受体,包括*Ptch1*和*Ptch2*两种亚型^[29,30]。

本研究RT-PCR检测结果显示:胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达高于癌旁组织($P < 0.05$)。说明胰腺癌组织中存在Hh信号通路成员*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*的表达,也即存在Hh信号通路的活化,而癌旁正常胰腺组织不表达或弱表达Hh信号通路成员*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*,也说明了在癌旁正常胰腺组织Hh信号通路是关闭的。胰腺癌组织中*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1* mRNA表达与胰腺癌的分化程度有显著性差异($P < 0.05$),与患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、糖链抗原(CA19-9)无显著性差异($P > 0.05$)。说明在有Hh信号通路活化参与发生的癌较无Hh信号通路参与发生的胰腺癌其恶性程度高、分化增殖快。总之,Hh信号通路基因*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌组织中表达上调,且该基因表达量与胰腺癌的分化程度有关,表明Hh信号通路参与了胰腺癌的发生发展。进一步研究*Shh*、*Ptch1*、*Smo*及*Gli1*在胰腺癌中如何表达调控,将有助于阐明胰腺癌发生发展的分子机制。

■名词解释

Hh信号通路: 主要由Hh配体蛋白、Ptch和Smo两个跨膜蛋白受体、costal-2(cos2)(一种具有动力素样功能的蛋白)、融合蛋白Fused、融合阻抑蛋白Su(Fu)(suppressor of fused), 以及下游转录因子*Ci*基因同源体相关产物-Gli组成。

表 2 胰腺癌组织*Shh*、*Ptch1* mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床特征	<i>n</i>	Shh mRNA		Ptch1 mRNA	
		相对表达量	<i>P</i> 值	相对表达量	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.854		0.521
≤60	27	0.671 ± 0.027		0.651 ± 0.057	
>60	21	0.636 ± 0.048		0.558 ± 0.048	
性别			0.652		0.742
男	35	0.685 ± 0.042		0.638 ± 0.049	
女	13	0.628 ± 0.061		0.572 ± 0.036	
分化程度			0.036		0.018
中高分化	18	0.457 ± 0.021		0.372 ± 0.035	
低分化	30	0.846 ± 0.052		0.833 ± 0.042	
肿瘤直径(cm)			0.739		0.843
≤2	19	0.645 ± 0.029		0.617 ± 0.038	
>2	29	0.661 ± 0.057		0.593 ± 0.026	
TNM分期			0.572		0.642
I – II	26	0.692 ± 0.046		0.585 ± 0.018	
III	22	0.613 ± 0.039		0.629 ± 0.037	
淋巴结转移			0.631		0.857
无	27	0.626 ± 0.011		0.595 ± 0.024	
有	21	0.684 ± 0.056		0.618 ± 0.046	
CA19–9			0.773		0.763
无	25	0.646 ± 0.026		0.576 ± 0.039	
有	23	0.668 ± 0.033		0.635 ± 0.042	

表 3 胰腺癌组织*Smo*、*Gli1* mRNA的表达与临床病理特征的关系

临床特征	<i>n</i>	Smo mRNA		Gli1 mRNA	
		相对表达量	<i>P</i> 值	相对表达量	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.658		0.658
≤60	27	0.452 ± 0.025		0.536 ± 0.053	
>60	21	0.531 ± 0.037		0.493 ± 0.029	
性别			0.742		0.731
男	35	0.516 ± 0.043		0.503 ± 0.052	
女	13	0.478 ± 0.052		0.526 ± 0.052	
分化程度			0.010		0.015
中高分化	18	0.262 ± 0.046		0.310 ± 0.037	
低分化	30	0.725 ± 0.063		0.712 ± 0.058	
肿瘤直径(cm)			0.844		0.535
≤2	19	0.465 ± 0.011		0.482 ± 0.018	
>2	29	0.529 ± 0.011		0.548 ± 0.037	
TNM分期			0.562		0.643
I – II	26	0.447 ± 0.048		0.531 ± 0.032	
III	22	0.548 ± 0.039		0.498 ± 0.047	
淋巴结转移			0.831		0.748
无	27	0.521 ± 0.011		0.523 ± 0.052	
有	21	0.468 ± 0.011		0.506 ± 0.052	
CA19–9			0.728		0.468
无	25	0.472 ± 0.011		0.475 ± 0.052	
有	23	0.519 ± 0.011		0.553 ± 0.052	

4 参考文献

- 1 Xie K, Abbruzzese JL. Developmental biology informs cancer: the emerging role of the hedgehog signaling pathway in upper gastrointestinal cancers. *Cancer Cell* 2003; 4: 245-247 [PMID: 14585350 DOI: 10.1016/S1535-6108(03)00246-0]
- 2 Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, Shen L, Mohler J, McMahon JA, McMahon AP. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 1993; 75: 1417-1430 [PMID: 7916661 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90627-3]
- 3 Marigo V, Roberts DJ, Lee SM, Tsukurov O, Levi T, Gastier JM, Epstein DJ, Gilbert DJ, Copeland NG, Seidman CE. Cloning, expression, and chromosomal location of SHH and IHH: two human homologues of the *Drosophila* segment polarity gene hedgehog. *Genomics* 1995; 28: 44-51 [PMID: 7590746 DOI: 10.1006/geno.1995.1104]
- 4 Pepinsky RB, Zeng C, Wen D, Rayhorn P, Baker DP, Williams KP, Bixler SA, Ambrose CM, Garber EA, Miatkowski K, Taylor FR, Wang EA, Galdes A. Identification of a palmitic acid-modified form of human Sonic hedgehog. *J Biol Chem* 1998; 273: 14037-14045 [PMID: 9593755]
- 5 Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. *Nature* 2003; 422: 313-317 [PMID: 12629553 DOI: 10.1038/nature01493]
- 6 孙波, 张蕾, 李颖霞, 符仲标, 邵惠杰, 温洪涛. Smo和Gli1蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 483-487
- 7 刘山, 张倬, 陈天佑. Smo小干扰RNA对人食管癌CAES-17细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2671-2678
- 8 何艳, 凌晖. Sonic hedgehog信号通路在胃癌中的研究进展. *医学研究杂志* 2014; 43: 134-136
- 9 Oniscu A, James RM, Morris RG, Bader S, Malcomson RD, Harrison DJ. Expression of Sonic hedgehog pathway genes is altered in colonic neoplasia. *J Pathol* 2004; 203: 909-917 [PMID: 15258993 DOI: 10.1002/path.1591]
- 10 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
- 11 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856 [PMID: 14520413 DOI: 10.1038/nature02009]
- 12 Chen G, Goto Y, Sakamoto R, Tanaka K, Matsubara E, Nakamura M, Zheng H, Lu J, Takayanagi R, Nomura M. GLI1, a crucial mediator of sonic hedgehog signaling in prostate cancer, functions as a negative modulator for androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 809-815 [PMID: 21172305 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.065]
- 13 McMahon AP. More surprises in the Hedgehog signaling pathway. *Cell* 2000; 100: 185-188 [PMID: 10660040 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81555-X]
- 14 Cohen MM. Hedgehog signaling update. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1875-1914 [PMID: 20635334 DOI: 10.1002/ajmg.a.20495]
- 15 陈志荣, 李兆申, 屠振兴, 高军, 龚燕芳, 金晶, 满晓华. 胰腺癌组织中PTCH mRNA的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1147-1150
- 16 郭杰芳, 高军, 李兆申. Hedgehog-GLI信号通路在胰腺癌发生中的作用. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1137-1140
- 17 Untch BR, Allen PJ. Pancreatic metastasectomy: the Memorial Sloan-Kettering experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2014; 109: 28-30 [PMID: 24122337 DOI: 10.1002/jso.23460]
- 18 孙诚谊, 张宏. 胰腺癌的外科治疗—现状与思考. *中华普通外科学文献(电子版)* 2014; 8: 92-94
- 19 张太平, 杜潇, 赵玉沛. 多学科综合治疗胰腺癌现状及评价. *中国实用外科杂志* 2009; 29: 771-773
- 20 Luo J, Xiao L, Wu C, Zheng Y, Zhao N. The incidence and survival rate of population-based pancreatic cancer patients: Shanghai Cancer Registry 2004-2009. *PLoS One* 2013; 8: e76052 [PMID: 24130758 DOI: 10.1371/journal.pone.0076052]
- 21 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30 [PMID: 15661684 DOI: 10.3322/canjclin.55.1.10]
- 22 Onishi H, Morifuji Y, Kai M, Suyama K, Iwasaki H, Katano M. Hedgehog inhibitor decreases chemosensitivity to 5-fluorouracil and gemcitabine under hypoxic conditions in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2012; 103: 1272-1279 [PMID: 22486854 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02297.x]
- 23 Hao K, Tian XD, Qin CF, Xie XH, Yang YM. Hedgehog signaling pathway regulates human pancreatic cancer cell proliferation and metastasis. *Oncol Rep* 2013; 29: 1124-1132 [PMID: 23292285 DOI: 10.3892/or.2012.2210]
- 24 代军涛, 艾开兴. Hedgehog信号通路在胰腺癌中的研究进展. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 588-591
- 25 董锐增, 郭剑民. Hedgehog信号通路与胰腺癌. *肿瘤学杂志* 2011; 17: 221-224
- 26 Choi KS, Harfe BD. Hedgehog signaling is required for formation of the notochord sheath and patterning of nuclei pulposi within the intervertebral discs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9484-9489 [PMID: 21606373 DOI: 10.1073/pnas.1007566108]
- 27 Ghanbari A, Khazaei M, Hashemi-Tabar M, Rabzia A, Fathi F, Bayat PD. Sonic hedgehog inhibition induces mouse embryonic stem cells to differentiate toward definitive endoderm. *Indian J Exp Biol* 2013; 51: 201-207 [PMID: 23678540]
- 28 郭杰芳, 李兆申, 金震东, 高军, 龚燕芳, 金晶, 吴红玉. 人胰腺癌细胞株锌指转录因子Gli1及PTCH1基因表达的检测. *内科理论与实践* 2007; 2: 52-55
- 29 Nakamura M, Tanaka H, Nagayoshi Y, Nakashima H, Tsutsumi K, Ohtsuka T, Takahata S, Tanaka M, Okada H. Targeting the hedgehog signaling pathway with interacting peptides to Patched-1. *J Gastroenterol* 2012; 47: 452-460 [PMID: 22172305 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.065]

■同行评价

本文课题设计合理, 方法科学, 数据分析可靠, 结论可信, 为进一步研究Hh信号通路在胰腺癌发生、发展中的作用及胰腺癌的生物学治疗提供了理论依据。

22170414 DOI: 10.1007/s00535-011-0507-6]
30 Lee Y, Miller HL, Russell HR, Boyd K, Curran T,
McKinnon PJ. Patched2 modulates tumorigenesis

in patched1 heterozygous mice. *Cancer Res* 2006; 66:
6964-6971 [PMID: 16849540 DOI: 10.1158/0008-5472.
CAN-06-0505]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版
集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)