

# 基因不稳在胃癌发生中的作用

房殿春

房殿春,中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化专科中心  
重庆市 400038  
国家自然科学基金资助项目, No.30070043, 全军“十五”科研基金重点项目, No.01Z075.  
项目负责人:房殿春, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院  
全军消化专科中心. fangdianchun@hotmail.com  
电话: 023-68754124  
收稿日期: 2002-10-08 接受日期: 2002-11-14

## 摘要

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 其发病机制尚未完全明了. 基因不稳在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 亦是导致胃癌发生、发展的分子基础. 研究表明, 基因不稳可以分为2种不同的途径, 即染色体不稳和微卫星不稳. 染色体不稳涉及到抑癌基因的大片段丢失和重排, 由此导致了大量的异倍体细胞. 而微卫星不稳则涉及到错配修复基因的突变, 由此导致了广泛的微卫星不稳定性. 卫星不稳定性胃癌常常伴有甲基化的异常改变. 近年发现线粒体基因不稳亦参与了肿瘤的发生, 本文结合我们自己的工作, 重点讨论了染色体不稳、微卫星不稳、甲基化异常及线粒体基因不稳在胃癌发生发展中的作用.

房殿春. 基因不稳在胃癌发生中的作用. 世界华人消化杂志 2003;11(1):1-5  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1.htm>

## 0 引言

基因不稳在胃癌的发生中起重要作用. 基因不稳包括核基因组不稳 (nMSI) 和线粒体基因组不稳 (mtMSI). 核基因组不稳包括两种不同的形式, 即染色体不稳 (chromosome instability) 和微卫星不稳 (microsatellite instability, MSI)<sup>[1,2]</sup>. 染色体不稳亦称肿瘤抑制途径 (suppressor pathway), 由于染色体大片段的丢失、易位和重排, 导致了大量的异倍体细胞. 微卫星不稳亦称 MSI 途径 (MSI pathway), 由于错配修复基因突变使单核苷酸水平的突变率增加, 导致了广泛的 MSI. 近年线粒体基因组不稳 (mtMSI) 在胃癌发生中的作用开始受到关注<sup>[3-7]</sup>, nMSI 和 mtMSI 共同构成了胃癌发生的分子基础.

## 1 肿瘤抑制途径 - 抑癌基因缺失的研究

抑癌基因或抗癌基因是一大类可抑制细胞生长, 并有潜在抑制癌变作用的基因群, 他仅在某一种特定细胞内起作用. 抑癌基因必须具备以下条件: (1) 在该癌的相应正常组织中必须有正常的表达; (2) 在该种恶性肿瘤中应有所改变, 如点突变, DNA 片段或全基因缺失, 或

表达缺陷; (3) 将抑癌基因导入该基因缺陷的恶性肿瘤细胞可部分或全部地抑制其恶性表型. 抑癌基因的活化方式包括突变、缺失、易位、重排、扩增和高表达、甲基化状态改变等. 不同组织来源的癌涉及的基因群也不尽相同, 涉及到胃癌的抑癌基因主要有 p53、Rb、APC、MCC、DCC 和 p16 基因等.

1.1 p53 基因 p53 基因突变在各期胃癌均非常普遍, 但较多地发生在晚期胃癌及转移者. p53 基因突变中最常见的 G C 向 A T 转换可以被甲基硝基亚硝基胍 (MNNG) 诱发, 而 MNNG 被认为是诱发胃癌的一种致癌剂. 文献报告胃癌 p53 基因的杂合缺失 (LOH) 率为 36.5-73.0%. p53 基因突变先于 LOH, 且随肿瘤的进展 LOH 发生率呈递增趋势. 应用流式细胞仪进行染色体核型分析发现 p53 蛋白阳性胃癌染色体畸变率为 6.9%, 而 p53 蛋白阴性胃癌为 45%; 对胃黏膜细胞动力学进行观察研究发现, 具有突变 p53 蛋白表达的胃癌具有高增生能力, 并且易于发生淋巴结转移; 有 p53 蛋白表达 5 a 存活率为 56%, 无表达者为 24%, 两组 5 a 存活率有明显不同. 我们采用 PCR-SSCP 技术检测 p53 基因第 3-11 外显子, 发现胃癌 p53 突变率为 13.6%, 采用免疫组化方法对胃癌 p53 蛋白的表达进行观察, 染色阳性率为 36.5%, 肿瘤大于 5 cm 组, 有淋巴结转移和浆膜侵犯及、期胃癌组 p53 蛋白染色阳性率分别显著高于肿瘤 < 5 cm, 无淋巴结转移和浆膜侵犯及、期胃癌组. p53 染色阳性者 5 a 存活率为 21.1%, 阴性者为 50.0%, 两者 5 a 存活率差别非常显著. 以上结果提示, 检测胃癌组织 p53 蛋白对胃癌患者预后判断有一定价值<sup>[8,9]</sup>.

1.2 Rb 基因 对 13 号染色体 LOH 研究发现, 胃癌 13 号染色 LOH 率为 11-41%. 应用 Southern 杂交技术检测 Rb 基因结构改变, 发现胃癌 Rb 基因 LOH 率 29%, 未发现 Rb 基因重排. 我们采用 Southern 杂交方法对 15 例胃癌及癌旁组织进行研究, 发现 2 例胃癌组织有 Rb 基因的缺失, 其中 1 例伴有 Rb 基因的重排, 说明 Rb 基因的失活也参与了胃癌的发生和发展.

1.3 APC 基因 APC 基因最初是在结肠腺瘤性息肉 (adenomatous polyposis coli) 患者中发现的, 并以此命名. APC 基因定位于染色体 5q21-22. 对胃腺瘤研究表明, APC 基因突变率为 20%, 说明同大肠腺瘤发生的分子机制相似, APC 基因突变在胃腺瘤向癌转变过程可能起重要作用. 胃癌组织中 APC 基因突变率为 20-40%, 杂合缺失率 30-60% 左右. 先用流式细胞仪分选胃癌细胞, 然后检测胃癌细胞 APC 基因改变, 发现胃癌 APC 的

LOH率为86%，APC基因LOH既可见于分化型胃癌，又可见于未分化癌，既可见于早期癌，又可见于晚期癌。APC突变将引起编码蛋白异常，进一步导致细胞的黏附、生长、分化、增生及凋亡的重要改变。我们研究发现在犬胃黏膜肠化生阶段即有APC蛋白异常表达，胃癌APC第15外显子突变率22.1%，缺失率亦在20%以上，肠型胃癌中APC突变率显著高于胃型胃癌，提示该基因可能是肠型胃癌的易感基因<sup>[10-12]</sup>。

**1.4 MCC基因** MCC基因即结直肠癌突变基因(mutated in colorectal cancer)，同APC基因一样也位于5q21，仅与APC基因相隔150 kb。采用细胞分选技术检测异倍体胃癌细胞MCC基因LOH，发现7例信息个体均存在LOH，认为MCC基因LOH是胃癌最常见的基因改变之一。多数文献报告MCC基因的LOH总是伴有APC基因的LOH，是胃肠肿瘤发生的早期改变。我们的研究表明，在肠化生、异型增生和胃癌中有MCC基因LOH，胃癌组织MCC基因LOH率为31.3%，胃、肠两型胃癌MCC基因LOH率无显著差别，MCC可能在胃癌的早期发生阶段起作用<sup>[12,13]</sup>。

**1.5 DCC基因** DCC基因亦称结直肠癌缺失基因(deleted in colorectal carcinoma)，定位于染色体18q21.3。DCC基因在胃肠肿瘤中的缺失率为40-70%左右。DCC基因缺失主要出现于中晚期肿瘤，并与临床预后相关。我们发现在肠化生及异型增生组织中DCC基因LOH检出率分别为4.3%和12.5%，胃癌为43.1%。DCC基因LOH率及mRNA表达丢失(LOE)率随着肿瘤体积增大、浸润深度增加及淋巴结转移而增高，临床Ⅰ、Ⅱ期胃癌组DCC基因LOH率显著高于Ⅲ、Ⅳ期，提示DCC基因可能与胃癌的进展相关<sup>[14,15]</sup>。

**1.6 p16基因** p16基因又称多肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor1, MTS1)，定位于9p21上，由3个外显子和2个内含子组成，外显子2是p16基因最常发生改变的部位，DNA低甲基化是p16失活重要的原因。p16的抑癌作用在于他抑制了细胞从G1/S期转变过程中起关键作用的CDK4的功能。胃癌组织中p16纯合缺失率为18.0-23.1%，且缺失多见于低分化、有淋巴结转移的进展期胃癌，提示p16基因缺失是胃癌的晚期改变。应用免疫组化技术分析检测胃癌p16蛋白的表达发现，p16蛋白表达在胃癌组织阳性率显著低于癌旁正常组织，在低分化腺癌阳性率显著低于高分化腺癌，提示p16蛋白表达缺失与胃癌的分化有关。

## 2 nMSI途径的研究

微卫星(microsatellite)是由2-6个核苷酸组成，具有高度多态性的简单串联排列而成的DNA序列，尤以二核苷酸重复序列(CA/GT)最为常见。微卫星的功能尚未完全明了，有的微卫星有自身特异性结合蛋白或能直接编码蛋白质；有的微卫星如(CA/GT)与性别分化、X染

色体的失活有关；有的则可能参与染色单体的折叠及染色体端粒的形成等。微卫星可能通过改变DNA结构或通过特异性蛋白结合而发挥其基因调控作用。

微卫星不稳定性(MSI)是指由于复制错误引起的简单重复序列的改变。MSI系错配修复基因(mismatching repair gene)的突变所致。由于错配修复基因的突变及功能异常造成DNA频发的复制错误(replication errors, RER)并不断积累，导致细胞的微卫星DNA序列发生改变。微卫星DNA序列的改变使其不能正常地发挥调控作用，使细胞的增生及分化发生异常，由此导致了肿瘤的发生。

为深入研究MSI的发生机制，我们采用分子生物学技术对散发性胃癌MSI、抑癌基因缺失(APC、MCC和DCC基因LOH)和相关突变(包括p53、TGFβ R、BAX、IGF-R和hMSH6)进行分析。将胃癌分为高频率MSI(MSI-H)、低频率MSI(MSI-L)和MSI阴性(MSS)三组，研究发现TGFβ R、BAX基因和hMSH6突变均见于MSI-H胃癌，而p53突变和APC、MCC和DCC基因LOH均见于MSI-L和MSS阴性胃癌。我们的研究表明，胃癌的发生涉及到2条不同的基因病理途径：其一为经典的肿瘤抑制病理途径，另一为MSI途径。前者包括MSI-L和MSS的多数胃癌，APC/MCC、DCC和p53基因等抑癌基因的LOH和突变在其发生和发展中起重要作用；而后者包括少数MSI-H胃癌，由于错配修复基因异常，导致了TGFβ R、BAX、hMSH6等基因单核苷酸水平突变率的增加和广泛的MSI。通过对MSI及其相关突变分析为进一步揭示胃癌MSI病理途径的分子机制提供了依据<sup>[16-20]</sup>。在MSI的临床表型方面，MSI-H多见于多发胃癌，多位于胃窦，组织学上多为肠型，血清学H.pylori抗体多为阳性，少有淋巴结转移，多数认为恶性程度较低，预后较好。以上说明MSI-H胃癌无论在临床病理特点还是在基因改变方面均与MSI-L和MSS胃癌有明显不同<sup>[21-31]</sup>。

我们还对胃癌端粒长度与MSI和APC/MCC及DCC基因LOH和移码突变进行了分析，发现端粒缩短与APC/MCC及DCC基因LOH呈正相关，而与MSI及移码突变无相关性。提示端粒丢失参与了LOH病理途径，而与MSI无关<sup>[32]</sup>。

## 3 DNA甲基化异常的研究

DNA甲基化的不平衡为肿瘤的特性之一，DNA去甲基化或各种原因导致低甲基化，均可引起染色体结构松散、重排，脆性位点不稳定。CpG位点是肿瘤基因甲基化异常的热点部位。在胃癌中发现有DNA甲基化异常的基因主要有DNA错配修复基因hMLH1、p16基因、p14基因、CD44基因、金属蛋白酶3组织抑制物基因(TIMP-3)、pS2基因和E-钙黏蛋白基因等<sup>[33-35]</sup>。MSI-H胃癌多表现为hMLH1表达的丢失和hMLH1启动子区高甲基化，MSI-L和MSS肿瘤则少有甲基化，

提示hMLH1启动子区甲基化可能是引起MSI-H胃癌的主要机制.Leung检测35例MSI-H胃癌,发现100%病例有hMLH1基因CpG岛高甲基化,90.0%的病例伴有hMLH1蛋白表达的丢失和mRNA水平的降低,MSI-L和MSS胃癌均无高甲基化发现,hMSH2蛋白表达在各组胃癌均为正常,提示MSI-H胃癌系由于hMLH1启动子区高甲基化所致.我们采用二维DNA电泳、DNA测序和甲基化特异PCR方法检测胃癌hMLH1突变和启动子区甲基化,hMLH1突变率为4.4%,正常胃黏膜未见启动子区高甲基化,胃癌高甲基化16.2%,hMLH1突变均发生MSI-H胃癌,MSI-H胃癌组hMLH1启动子区高甲基化的检出率显著高于MSI-L和MSS组,提示hMLH1突变和高甲基化参与了MSI途径<sup>[36]</sup>.其他的研究也得出相似的结果<sup>[37]</sup>.

胃癌常有p16基因表达丢失,但少有p16基因突变.CpG岛甲基化与p16表达丢失密切相关,可能是p16基因失活的重要机制之一.弥漫型胃癌p14基因启动子甲基化频率高于肠型胃癌,提示p14基因启动子甲基化与弥漫性胃癌的发生有关.无CD44基因表达胃癌细胞株MKN-28常伴有CD44基因启动子区高甲基化,而表达CD44的胃癌细胞株则无甲基化.应用去甲基化制剂5-氮杂胞苷可恢复CD44基因表达,提示胃癌细胞株MKN-28 CD44基因表达可被DNA甲基化所抑制.金属蛋白酶3组织抑制物基因(TIMP-3)表达的丢失与TIMP转录起始部位甲基化异常有关.应用去甲基化合物5-氮杂-2'-脱氧胞苷处理可恢复TIMP-3基因的表达,提示TIMP-3基因是一种肿瘤相关DNA甲基化异常的靶位.pS2启动子区甲基化导致的pS2表达减少可能参与了高分化胃癌的早期发生过程.大约半数胃癌存在E-钙粘蛋白基因启动子区的高甲基化.早期胃癌和晚期胃癌E-钙粘蛋白基因启动子区的高甲基化频率相同,甲基化均发生在转录起始部位CpG岛序列,常伴有表达的下调,发生在胃癌的早期阶段.胃癌E-钙粘蛋白的甲基化可伴随p16和hMLH1的甲基化<sup>[38]</sup>.

由于DNA甲基化状态可被逆转,因此针对基因甲基化的靶向治疗已引起人们的重视.通过恢复未发生突变或丢失,而仅仅被抑制的生长调控基因的表达而恢复细胞正常生长调控功能,从而可达到治疗的目的.

#### 4 胃癌 mtMSI 研究

线粒体是迄今发现的人类细胞核外唯一具有自己基因组,且能不依赖nDNA进行复制、转录和翻译的细胞器,被称为“人类第25号染色体”<sup>[39,40]</sup>.mtDNA是一条全长为16569bp的双链闭环分子,一条为重链(H链),一条为轻链(L链),H链含有较多的鸟嘌呤(G),而L链则含有较多的胞嘧啶(C).mtDNA由2种rRNA基因、22种tRNA基因、13种多肽编码基因、控制区(D-环区)和轻链复制起始区组成,大部分基因位于H链.mtDNA独立于

细胞核DNA,能独立进行复制、转录和翻译,具有非常活跃的自我复制能力.他编码的蛋白质是ATP酶和呼吸链复合物的组分,并与核基因编码的蛋白质和酶共同完成生物氧化功能.mtDNA还编码24种RNA用于线粒体蛋白质合成.D-环区是mtDNA的复制起点,为人类mtDNA的主要非编码区,对mtDNA的转录和复制起调控作用.

由于真核细胞mtDNA几乎均是<20kb的闭环分子,与核基因组相比,其分子量小,缺乏组蛋白保护,易受致癌物攻击,且其缺乏损伤修复系统,因此是致癌物的重要靶点<sup>[41]</sup>.此外,人体内90%以上的氧直接与线粒体的电子传递体系-呼吸链相联系,且大量的自由基类物质在有氧代谢过程中不断地产生.由于线粒体内氧浓度很高,易产生自由基及过氧化氢等物质,他本身又不能合成谷胱甘肽而将这些过氧化物有效地清除,因此线粒体及mtDNA易受氧化性损伤.线粒体受损以后可通过改变细胞能量产生,提高线粒体氧化压力,引起线粒体酶表达异常和/或调控凋亡等途径来影响细胞的生物学行为<sup>[42,43]</sup>.

由于特殊的生物学环境和遗传学地位,mtDNA更容易发生突变,其突变频率要比核DNA高10倍.mtDNA属母系遗传,突变会沿母系连续积累.在可能导致mtDNA突变的环境有害因子中,研究较多的是活性氧自由基.线粒体在呼吸链代谢中产生的超氧粒子和电子转运过程中生成的自由基,都可能造成mtDNA的损伤,诱发点突变.点突变可提高DNA双链的分离机会,促使mtDNA进一步发生突变、缺失和重排.mtDNA损害还与吸烟有关,吸烟者mtDNA损伤的水平为非吸烟者的5.6倍.许多资料显示,mtDNA突变有“热点”及与相应的序列结构,这也许对预防和治疗因mtDNA突变引起的疾病有所启示.众多研究表明,致癌物与mtDNA的结合率比nDNA高.烷化类致癌剂与mtDNA的结合率是nDNA的5倍;苯并芘与mtDNA的结合率为nDNA的40-90倍;多环香烃与mtDNA的结合率为nDNA的50-500倍;黄曲霉素B1与肝细胞mtDNA的结合率是nDNA的3-4倍.mtDNA氧化损伤后可造成碱基片段丢失、碱基修复及插入突变等,其中以片段丢失较多.研究证实,抗氧化剂可减少机体突变相关事件如细胞恶性变的发生,表明自由基引发的线粒体及mtDNA损伤在细胞癌变过程中发挥一定的作用.

与正常组织比较,肿瘤细胞mtDNA的数量、结构均发生变化.Alonso et al<sup>[44]</sup>检测21例胃癌mtDNA控制区突变,发现37%的胃癌存在该区的序列改变.Habano et al<sup>[45]</sup>检测62例胃癌,16%表现为mtMSI表型,mtDNA突变伴有mtMSI表型者与肠型胃癌的发生有关,并发现mtMSI与nMSI呈正相关.但亦有报道胃癌mtMSI和nMSI并无相关性<sup>[46]</sup>.Maximo et al<sup>[47]</sup>检测胃癌MSI、mtDNA缺失和突变,发现81%存在mtDNA改变,mtDNA突

变主要发生在D-环区、ND1和ND5基因.我们对30例胃癌mtMSI进行检测,结果检出mtMSI 11例,占36.7%,提示mtMSI是胃癌常见改变.由浅表性胃炎?萎缩性胃炎?胃癌前病变?胃癌的过程中,mtMSI的检出率似乎有增加趋势,提示MtMSI可能与胃癌的发生有关.我们还发现,不但胃癌组织中检出mtMSI,而且肠上皮化生和异型增生组织中也检出了mtMSI,提示mtMSI可能发生于胃黏膜癌变的早期阶段<sup>[48]</sup>.

越来越多的资料表明,mtDNA可以稳定地整合到nDNA中.我们的研究发现,部分胃癌及其癌前病变细胞核基因组中存在mtDNA序列,提示mtDNA可整合到核基因组中,其意义值得进一步研究.我们还发现这种MtDNA整合现象主要发生于H.pylori感染胃黏膜,提示可能与H.pylori感染有关<sup>[49]</sup>.我们推测这种整合至少可通过两条途径引起细胞癌变:(1)通过引起核基因组的不稳定性,抑制肿瘤抑制基因的活性或激活癌基因的活性引起癌变;(2)通过改变细胞能量产生,提高线粒体氧化压力,引起线粒体酶表达异常和/或调控凋亡等途径来影响细胞的生物学行为.以上推论尚需进一步研究来证实.

多数消化系肿瘤具有高频率的mtDNA体细胞突变,突变型mtDNA容易在各种癌的体液中被检测到,相当于核p53 DNA的19-220倍.由于他们的克隆特性和高拷贝数,线粒体突变可能为癌的非侵入性诊断提供一种有效的分子标记<sup>[50]</sup>.检测胰腺癌细胞mtDNA突变亦发现,mtDNA体细胞突变几乎发生于所有的检测标本之中,因此mtDNA检测有希望在临床诊断上进行应用.

## 5 参考文献

- Modrich P. Mismatch repair, genetic stability, and cancer. *Science* 1994;266:1959-1960
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-816
- Copeland WC, Wachsman JT, Johnson FM, Penta JS. Mitochondrial DNA alterations in cancer. *Cancer Invest* 2002;20:557-569
- Miyazono F, Schneider PM, Metzger R, Warnecke-Eberz U, Baldus SE, Dienes HP, Aikou T, Hoelscher AH. Mutations in the mitochondrial DNA D-Loop region occur frequently in adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Oncogene* 2002;21:3780-3783
- Tan DJ, Bai RK, Wong LJ. Comprehensive scanning of somatic mitochondrial DNA mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:972-976
- Nomoto S, Yamashita K, Koshikawa K, Nakao A, Sidransky D. Mitochondrial D-loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res* 2002;8:481-487
- Liu MR, Pan KF, Li ZF, Wang Y, Deng DJ, Zhang L, Lu YY. Rapid screening mitochondrial DNA mutation by using denaturing high-performance liquid chromatography. *World J Gastroenterol* 2002;8:426-430
- 房殿春, 罗元辉, 鲁荣, 刘为纹, 晋华源, 门荣甫, 周子成, 王振华. 胃癌组织P53基因突变、蛋白产物的表达及其与患者预后的关系. 第三军医大学学报 1994;16:418-421
- 王东旭, 房殿春, 罗元辉, 刘为纹, 王明荣. 胃癌组织17p13.3杂合性丢失及p53蛋白异常表达的研究. 中华病理学杂志 1997;26:134-136
- Wang DX, Fang DC, Liu WW. Induction of intestinal metaplasia in stomach of dogs and expression of tumor-related proteins in animal gastric mucosa lesions. *Chin Med J* 2000;113:336-339
- 王东旭, 房殿春, 罗元辉, 鲁荣, 刘为纹. 胃癌组织DCC、APC/MCC基因杂合性缺失研究. 中华医学遗传学杂志 1996;13:269-272
- 房殿春, 罗元辉, 杨仕明, 李小安, 凌贤龙, 方丽, 刘为纹. 多重PCR和DNA测序技术检测胃癌APC基因15外显子突变. 第三军医大学学报 2001;23:1007-1009
- 房殿春, 王东旭, 罗元辉, 鲁荣, 刘为纹. PCR检测胃癌MCC、DCC基因和YNZ22位点串联重复序列的杂合性丢失. 中华消化内镜杂志 1997;14:203-206
- 王东旭, 房殿春, 刘为纹, 罗元辉, 鲁荣. 胃黏膜肠化生组织中多种抑癌基因的杂合缺失. 中华病理学杂志 1999;28:264-267
- Fang DC, Jass JR, Wang DX. Loss of heterozygosity and loss of expression of the DCC gene in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1998;51:593-596
- 房殿春, 罗元辉, 杨仕明, 刘为纹. 胃癌微卫星不稳定性及其相关突变的研究. 中华医学杂志 1999;79:920-922
- Fang DC, Jass JR, Wang DX, Zhou XD, Luo YH, Young J. Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability. *J Clin Pathol* 1999;52:504-508
- 周晓东, 房殿春, 罗元辉, 鲁荣, 王东旭. 胃癌微卫星不稳定性及其临床意义. 中华医学杂志 1997;77:850-851
- 房殿春, 罗元辉, 杨仕明, 刘为纹. 胃癌微卫星不稳定性与移码突变的关系. 中华消化杂志 1999;19:385-387
- 房殿春, 周晓东, 罗元辉, 王东旭, 鲁荣, 杨仕明, 刘为纹. 胃癌微卫星不稳定性与抑癌基因杂合缺失. 世界华人消化杂志 1999;7:479-481
- Miyoshi E, Haruma K, Hiyama T, Tanaka S, Yoshihara M, Shimamoto F, Chayama K. Microsatellite instability is a genetic marker for the development of multiple gastric cancers. *Int J Cancer* 2001;95:350-353
- 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
- Ogata S, Tamura G, Endoh Y, Sakata K, Ohmura K, Motoyama T. Microsatellite alterations and target gene mutations in the early stages of multiple gastric cancer. *J Pathol* 2001;194:334-340
- Tamura G, Sato K, Akiyama S, Tsuchiya T, Endoh Y, Usuba O, Kimura W, Nishizuka S, Motoyama T. Molecular characterization of undifferentiated-type gastric carcinoma. *Lab Invest* 2001;81:593-598
- Yamamoto H, Min Y, Itoh F, Imsumran A, Horiuchi S, Yoshida M, Iku S, Fukushima H, Imai K. Differential involvement of the hypermethylator phenotype in hereditary and sporadic colorectal cancers with high-frequency microsatellite instability. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33:322-325
- Halford S, Sasieni P, Rowan A, Wasan H, Bodmer W, Talbot I, Hawkins N, Ward R, Tomlinson I. Low-level microsatellite instability occurs in most colorectal cancers and is a nonrandomly distributed quantitative trait. *Cancer Res* 2002;62:53-57
- Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, George J, Goldblatt J, Walpole I, Robin SA, Borten MM, Stitz R, Searle J, McKeone D, Fraser L, Purdie DR, Podger K, Price R, Buttenshaw R, Walsh MD, Barker M, Leggett BA, Jass JR. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol* 2001;159:2107-2116
- Lee JH, Abraham SC, Kim HS, Nam JH, Choi C, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Rashid A, Hamilton SR, Wu TT. Inverse Relationship between APC Gene Mutation in Gastric Adenomas and Development of Adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2002;161:611-618
- Duval A, Hamelin R. Genetic instability in human mismatch repair deficient cancers. *Ann Genet* 2002;45:71-75
- Peiro G, Diebold J, Lohse P, Ruebsamen H, Lohse P, Baretton GB, Lohrs U. Microsatellite instability, loss of heterozygosity, and loss of hMLH1 and hMSH2 protein expression in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:347-354
- 张立力, 张振书, 张亚历, 吴保平, 郭文, 刘晓霞, 周殿元. 多原发大肠癌微卫星不稳定性研究. 世界华人消化杂志 1999;7:397-399
- Fang DC, Yang SM, Zhou XD, Wang DX, Luo YH. Telomere erosion is independent of microsatellite instability but related to loss of heterozygosity in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2001;7:522-526

- 33 Waki T, Tamura G, Tsuchiya T, Sato K, Nishizuka S, Motoyama T. Promoter Methylation Status of E-Cadherin, hMLH1, and p16 Genes in Nonneoplastic Gastric Epithelia. *Am J Pathol* 2002;161:399-403
- 34 Lee TL, Leung WK, Chan MW, Ng EK, Tong JH, Lo KW, Chung SC, Sung JJ, To KF. Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1761-1766
- 35 Leung WK, Yu J, Ng EK, To KF, Ma PK, Lee TL, Go MY, Chung SC, Sung JJ. Concurrent hypermethylation of multiple tumor-related genes in gastric carcinoma and adjacent normal tissues. *Cancer* 2001;91:2294-2301
- 36 房殿春,罗元辉,李小安,凌贤龙,杨仕明,方丽,汪荣泉.胃癌错配修复基因 hMLH1 突变和启动子甲基化与基因不稳的关系.中华消化杂志 2002;22:327-330
- 37 Yanagisawa Y, Akiyama Y, Iida S, Ito E, Nomizu T, Sugihara K, Yuasa Y, Maruyama K. Methylation of the hMLH1 promoter in familial gastric cancer with microsatellite instability. *Int J Cancer* 2000;85: 50-53
- 38 Tamura G, Yin J, Wang S, Fleisher AS, Zou T, Abraham JM, Kong D, Smolinski KN, Wilson KT, James SP, Silverberg SG, Nishizuka S, Terashima M, Motoyama T, Meltzer SJ. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:569-573
- 39 Martinou JC. Key to the mitochondrial gate. *Nature* 1999;399: 411-412
- 40 Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999;283:1482-1488
- 41 Penta JS, Johnson FM, Wachsmann JT, Copeland WC. Mitochondrial DNA in human malignancy. *Mutat Res* 2001;488:119-133
- 42 Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312
- 43 Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM, Mangion J, Jacotot E, Costantini P, Loeffler M, Larochette N, Goodlett DR, Aebbersold R, Siderovski DP, Penninger JM, Kroemer G. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999;397:441-443
- 44 Alonso A, Martin P, Albarran C, Aquilera B, Garcia O, Guzman A, Oliva H, Sancho M. Detection of somatic mutations in the mitochondrial DNA control region of colorectal and gastric tumors by heteroduplex and single-strand conformation analysis. *Electrophoresis* 1997;18:682-685
- 45 Habano W, Sugai T, Nakamura SI, Uesugi N, Yoshida T, Sasou S. Microsatellite instability and mutation of mitochondrial and nuclear DNA in gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000;118:835-841
- 46 Schwartz S, Perucho M. Somatic mutations in mitochondrial DNA do not associate with nuclear microsatellite instability in gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2000; 119:1806-1808
- 47 Maximo V, Soares P, Seruca R, Rocha AS, Castro P, Sobrinho-Simoes M. Microsatellite instability, mitochondrial DNA large deletions, and mitochondrial DNA mutations in gastric carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;32:136-143
- 48 凌贤龙,房殿春,周晓东,罗元辉,鲁荣.胃黏膜幽门螺杆菌感染与线粒体 DNA 微卫星不稳的关系.第三军医大学学报 2001;23:1024-1026
- 49 凌贤龙,房殿春,周晓东,罗元辉,鲁荣.胃黏膜细胞线粒体DNA核内整合与幽门螺杆菌感染的关系.第三军医大学学报 2001;23:1043-1045
- 50 liss MS, Usadel H, Caballero OL, Wu L, Buta MR, Eleff SM, Jen J, Sidransky D. Facile detection of mitochondrial DNA mutations in tumors and bodily fluids. *Science* 2000;287:2017-2019

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology®

本刊讯 美国科学情报研究所 (ISI),2001 年《期刊引用报告》(Journal Citation Reports ,JCR®) 报道我国科技期刊 59 种,其中包括医学领域 3 种,分别为 WJG® 影响因子 1.445,中国药理学报英文版影响因子 0.631,中华医学杂志英文版影响因子 0.108. Science Citation Index- Expanded(SCI-E®)收录世界领先的胃肠病学和肝病杂志 44 种,其中包括 WJG®.Current Contents/Clinical Medicine®(即时目次/临床医学)收录世界领先的 1130 种期刊和书所登载的文章,社论,会议摘要,评论及其他重要信息的完整的书刊目次信息.其中收录世界领先的胃肠病学和肝病杂志 36 种,其中包括 WJG®.Clinical Medicine Citation Index® 收录世界领先的胃肠病学和肝病杂志 43 种,其中包括 WJG®. WJG® 由 122 位胃肠病学者组成的编委会,分布在 65 个国家和地区,其中包括 53 个国家的胃肠病学会主席.53 个国家和地区胃肠病学会为 WJG® 的合作伙伴.WJG® 被美国《医学索引(Index Medicus /MEDLINE)、美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica,EM)》和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal, AJ) 收录.国内被中国科学引文索引,中国科技论文统计与分析,世界消化学网数据库,国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊.WJG®, 1999 年度,2000 年度,2001 年度被评为山西省一级期刊.中华人民共和国科学技术部,国科发财字[2001]340 号文件 2001-09-10 关于公布科技期刊方阵名单的通知.按照期刊方阵入选要求和比例,经部门推荐、专家评审,最终从推荐名单中选出科技期刊 716 种进入中国期刊方阵,其中“双高”期刊 40 种,“双奖”期刊 58 种,“双百”期刊 122 种,“双效”期刊 496 种. WJG® 在众多消化类期刊中唯一进入双百期刊行列.中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2001 年 WJG® 总被引频次 1844,影响因子 2.92,即年指标 0.694,他引总引比 0.52,地区分布数 20,基金和资助论文比例 0.549,海外作者论文数 0.353,指标综合加权评分 57.268.WJG® 2003 年月刊,大 16 开,200 页/期,定价 50.00 元/期,邮发代号 82-261.E-mail: wjcd@public. bta.net.cn http://www.wjgnet.com (世界胃肠病学杂志社 2002-10-18)