

三叶因子临床实验诊断学的研究进展

杜廷义, 秦海春, 刘俊, 张云

■背景资料

三叶因子(TFF)是一类在结构上具有1个或多个三叶因子结构域, 相对分子质量较小的蛋白质多肽家族, 具有耐热、耐酸、耐酶消化的理化特性。在体内, TFF可通过膜受体激活相关信号通路, 也可通过与其他蛋白质的结合而协同发挥作用, 是一类具有重要生理病理功能的蛋白质。

杜廷义, 中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室 云南省第一人民医院检验科 云南省昆明市 650223

杜廷义, 中国科学院研究生院 北京市 100049

秦海春, 云南省第一人民医院消化科 云南省昆明市 650032

刘俊, 云南省第一人民医院肝胆科 云南省昆明市 650032

张云, 中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室 云南省昆明市 650223

国家基础研究973基金资助项目, No. 2010CB529805

国家基金委重点资助项目, No. 30630014

国家基金委面上资助项目, No. 30570359

中国科学院重要方向基金资助项目, No. KSCX2-YW-R-088

作者贡献分布: 此课题由张云设计; 文献收集整理, 论文撰写由杜廷义完成; 论文的修正、校阅由秦海春与刘俊完成。

通讯作者: 张云, 研究员, 博士生导师, 650223, 云南省昆明市教场东路32号, 中国科学院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室. zhangy@mail.kiz.ac.cn

电话: 0871-5194279 传真: 0871-5191823

收稿日期: 2010-05-14 修回日期: 2010-07-13

接受日期: 2010-07-21 在线出版日期: 2010-09-18

Trefoil factor: implications for clinical laboratory diagnostics

Ting-Yi Du, Hai-Chun Qin, Jun Liu, Yun Zhang

Ting-Yi Du, Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences; Department of Clinical Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650223, Yunnan Province, China

Ting-Yi Du, Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Hai-Chun Qin, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jun Liu, Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Yun Zhang, Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, Yunnan Province, China

Supported by: the Major State Basic Research Development Program of China (973 Program), No. 2010CB529805; National Natural Science Foundation of China, Nos. 30630014, 30570359; and the Knowledge Innovation Program of the Chinese Academy of Sciences, No. KSCX2-YW-R-088

Correspondence to: Yun Zhang, Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, 32 Jiaochang East Road, Kunming 650223, Yunnan Province, China. zhangy@mail.kiz.ac.cn

Received: 2010-05-14 Revised: 2010-07-13

Accepted: 2010-07-21 Published online: 2010-09-18

■同行评议者

任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

Abstract

Trefoil factors (TFF), expressed physiologically

in the secretory cells of gastrointestinal mucosa and other mucosal tissues, compose a unique peptide family with important biologic functions. Aberrant expression and/or continued secretion of TFF might exist concurrently with the processes of digestive system inflammation, tumor or other related pathological changes. Previous pathological studies have shown that the abnormal expression of TFF is associated with the prognosis of digestive system diseases. The results obtained from gene expression profiling, tumor secretomics and bioinformatic analysis have positively confirmed that clinical detection of TFF peptides or mRNAs has an excellent diagnostic performance to detect digestive system diseases, especially for the monitoring of recurrence or metastasis of tumors and for the estimation of therapeutic efficacy and prognosis. Therefore, TFF is a potential biomarker for diagnosis, treatment and prognosis of digestive system diseases.

Key Words: Trefoil factor; Gastrointestinal disease; Tumor; Biomarker

Du TY, Qin HC, Liu J, Zhang Y. Trefoil factor: implications for clinical laboratory diagnostics. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(26): 2794-2799

摘要

三叶因子(trefoil factor, TFF)是一个具有重要功能的多肽家族, 生理状态下表达于胃肠道黏膜组织及其他黏膜组织中的分泌细胞。当机体发生消化系统炎症、肿瘤等病理改变时, TFF会伴随病理过程而发生异常表达和/或持续分泌。肿瘤病理学研究资料表明TFF的异常表达与疾病预后相关, 而从基因表达谱、肿瘤分泌蛋白谱、生物信息学等多种分析角度出发的研究结果, 进一步肯定了TFF多肽检测和TFF mRNA检测在相关疾病的临床实验诊断, 特别是在肿瘤复发、肿瘤转移的监测及疗效观察、预后判断等方面, 具有良好的实验诊断效能。因此, 对于相关疾病的实验诊断, TFF可能是一个潜在的生物学标志物。但其实际应用前景还需要更加充分的、前瞻性的临床研究资料来加以判断。

关键词: 三叶因子; 胃肠道疾病; 肿瘤; 生物学标志物

杜廷义, 秦海春, 刘俊, 张云. 三叶因子临床实验诊断学的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(26): 2794-2799
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2794.asp>

0 引言

三叶因子(trefoil factor, TFF)是一类在结构上具有1个或多个三叶因子结构域, 相对分子质量较小的蛋白质多肽家族, 具有耐热、耐酸、耐酶消化的理化特性. TFF在脊椎动物中具有广泛的物种分布, 主要发现于两栖类和哺乳类. 在进化上, TFF成员的序列结构具有高度的保守性. 高度保守的氨基酸残基位点可能为其特征结构域的结构和功能所必需^[1]. 在体内, TFF可通过膜受体激活相关信号通路, 也可通过与其他蛋白质的结合而协同发挥作用, 是一类具有重要生理病理功能的蛋白质^[2,3]. 因此, TFF的研究进展及其临床应用一直受到了国内医学研究者的关注^[4-7]. 本文重点介绍近年来, 作为一个潜在的生物学标志物, TFF在消化系统疾病和肿瘤疾病的实验诊断学应用研究方面的进展.

1 TFF的生理病理表达

人类TFF的编码基因以串联的方式, 按顺序首尾相接集中排列于染色体21q22.3之上, 基因的5'非编码区均非常相似并各自包含有几个共同的调节基序, 提示TFF的表达可能存在协同调节机制^[8].

生理情况下, 胃肠道是TFF的主要分布场所, 同时在其他组织(如呼吸道黏膜、泌尿生殖道黏膜、眼睛、唾液腺、甲状腺、淋巴组织等)的分泌细胞中也广泛存在TFF的表达. 一项包括人体20种正常组织在内的平行研究进一步表明, TFF1在胃和直肠中表达量最大, 而TFF2仅在胃组织、TFF3仅在直肠组织中表达量最大. 上述的最高表达量与在其他组织中的表达量比较, 具有非常显著的差异. 该研究同时表明, 与TFF2仅局限于胃和胰腺组织不同, 分子结构关系更为紧密的TFF1和TFF3显示出更为广泛的组织分布, 并共定位于一系列的黏膜组织表面^[9].

而在胃肠道炎性疾病, 以及肝脏疾病、胰腺炎等的病变组织中, TFF出现异常表达现象. 这种异常一般表现为异位表达和/或表达量增加, 其作用与黏膜修复和再生有关^[10]. TFF的异常表达还发现于多种实体肿瘤组织, 在肿瘤病理过程中, TFF的表达受到雌激素、上皮细胞生

长因子、上皮细胞生长因子受体、自分泌的生长激素、胰岛素样生长因子1以及成纤维细胞生长因子等关键调节分子的控制, 调节机制的失衡会导致TFF的持续分泌, 而持续分泌的TFF则进一步影响到包括肿瘤基因改变、肿瘤细胞的存活及增殖、迁移和侵袭、肿瘤转移和耐药等整个病理进程^[11]. 这种伴随病理改变发生的异常表达和持续分泌, 提示TFF可能是一个具有临床应用价值的生物学标志物.

2 TFF异常表达与胃肠道肿瘤的诊断及预后

2002年, Yamachika等^[12]的报道首次将TFF3表达情况与临床病理学诊断及患者预后相结合, 该研究在追踪随访的基础上, 对209例原发性胃癌患者的手术切除组织样本进行了TFF3免疫组织化学染色分析, 其中55%的样本呈现出TFF3阳性表达. 进一步的分析发现, 在男性患者样本中, TFF3表达与病理分期、浸润生长及淋巴结转移的程度显著相关; 不论病理分期情况如何, TFF3阳性患者的预后情况明显差于阴性患者. 而在女性患者中, 虽然TFF3阳性的比例较高, 但未发现上述相关现象. 该报道认为, 针对原发性胃癌, TFF3可以是一个独立的预测指标, 其阳性标志着患者的预后较差. 男性的胃癌患病率和病死率均高于女性, 这一发现可能具有重要的临床应用价值.

Dhar等^[13]随后在mRNA和蛋白质水平上, 在TFF2的首次类似研究中发现, 在由111例晚期胃癌和33例早期胃癌手术切除组织构成的研究样本中, 细胞质内的TFF2阳性表达率为30%. TFF2阳性表达与患者的性别、年龄无关, 而与肿瘤分化程度密切相关. 阳性表达多见于弥散型肿瘤组织, 并随肿瘤分级程度的升高而增强. 综合分析结果显示, TFF2表达显著影响到患者的无病生存率, 总体生存率也表现出较差的趋势. 报道认为针对肿瘤扩散、肿瘤复发预测的实际需要, TFF2可能是一个较好的候选标志物. 同时TFF2也可能是一个肿瘤病程干预可利用的潜在靶点.

而对该111例晚期胃癌样本进行的TFF2、TFF3免疫组织化学染色分析结果显示TFF2的阳性表达率为36.9%, TFF3为44.1%. 延续至2004年的随访追踪结果表明TFF2高表达患者手术后的肿瘤复发率较高, 较高的复发率是TFF2对患者无病生存率具有显著影响的原因. 对预后因素的多变量分析显示影响无病生存率的主要

■研究前沿

自发现以来, 从结构到表达, 从生理功能到作用机制, TFF受到了广泛的关注和研究. 大量研究成果所揭示出的多种重要生理病理功能, 促进了人们对TFF临床应用价值的研究和开发, 而其在病理研究中的表现与病理改变之间的相关性, 引起了研究者们对于TFF是否可以成为一个新的生物学标志物的研究兴趣.

■相关报道

Suárez等的研究提示细胞内高水平表达的TFF1独立并显著地与胃癌患者的不良预后相关, 并认为对于胃癌, TFF1可能是一个有用的生物学标志物。

危险因素依次为肿瘤的TNM分期、TFF3的表达、TFF2的表达、手术失血量等。研究进一步证明了TFF3是一个胃癌手术后患者预后判断的有力指标。但与上述Yamachika等的报道不同的是, TFF3仅在女性患者中具有较强的预后影响。TFF3阴性的女性晚期胃癌患者, 其5年无病生存率为91.3%。这一生存率与早期胃癌患者的预后相当, 而远高于研究样本中TFF3阳性表达的患者(42.8%)^[14]。

关于TFF1在胃肠道肿瘤诊断及预后中的作用, Suárez等^[15]的研究提示细胞内高水平表达的TFF1独立并显著地与胃癌患者的不良预后相关, 并认为对于胃癌, TFF1可能是一个有用的生物学标志物。这一结论与TFF1是一个胃癌抑制基因的广泛认识之间存在矛盾, 而Fox的实验结果支持TFF1是一个胃癌抑制基因, 并提出TFF1的缺失才是一个可利用的检测指标^[16]。

实验研究与病历资料相结合的综合分析结果显示胃肠道肿瘤病理组织TFF表达情况与肿瘤的临床诊断及预后指标之间存在相关性。但就这种相关性的临床应用价值而言, 研究结论不尽一致。对30个肝细胞癌病例, 连续5年的病理组织进行的免疫组织化学实验研究证明, TFF3普遍表达于癌组织并与肿瘤分级高度相关, 低分化肿瘤具有较强的TFF3表达, 但这种表达与肝细胞癌患者的存活预期无关^[17]。也有研究表明位于染色体21q22.3的TFF家族与丝氨酸蛋白酶家族基因所发生的等位基因不平衡现象, 对于肝内胆管癌可能是一个具有预后判断价值的生物学标志物^[18]。

应用高通量分析技术和生物信息分析技术的研究结果进一步肯定了TFF所具备的临床诊断学价值。Argani等^[19]通过对肿瘤组织及正常组织的SAGE文库的比较, 筛选出的最有可能成为胰腺癌肿瘤标志物的3个基因依次为: 脂钙蛋白2(lipocalin 2)、TFF2和前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)。同期Harsha等^[20]对多种文献库已有的海量资料的筛选分析结果认为, TFF1、TFF3在胰腺癌及其癌前期病变中有异常表达, 而在慢性胰腺炎病变中表达无明显异常, 提示TFF可能是胰腺癌早期诊断及鉴别潜在的生物学标志物。

病理学研究结果为TFF在临床诊断学上的应用和探索提供了大量的参考资料。尽管如此, 从临床诊断学实践出发, 体液中TFF蛋白水平检测及肿瘤细胞TFF mRNA表达分析更具实

用价值^[11]。

3 TFF检测分析与胃肠道炎症和肿瘤疾病的实验诊断

对于微量蛋白的检测, ELISA是临床实验诊断常用的成熟技术。Vestergaard等^[21,22]系统地设计开发了TFF的ELISA检测方法, 并进行了初步的应用尝试。其研究报道了在正常人群血清中TFF1、2、3的浓度依次为140-1 400 pmol/L、37-190 pmol/L及91-250 pmol/L, 发现了血清中的TFF浓度受病理改变的影响。研究结果提示血清TFF水平与临床病理改变之间的相关性及其应用价值是一个值得深入研究的问题。随后, 该研究小组进行的临床样本研究结果表明, 虽然血清TFF水平的增加与胃肠道炎症性疾病的活动度或病程发展存在相关性, 但由于在相同病理改变情况下的血清TFF水平变异较大并且与正常水平存在重叠, 因此认为血清TFF作为一个理想的胃肠道炎症性疾病标志物的应用前景并不乐观^[23]。而同期针对前列腺癌病例的研究结果支持血清TFF3检测对前列腺癌的侵袭性具有预测价值^[24]。对于TFF是否具有临床诊断价值这一问题, 该研究小组强调还需要更多的临床研究资料来加以判断, 因此其相关研究一直在继续^[25-27]。

肿瘤分泌蛋白组学分析是寻找肿瘤标志物的有力手段。Xue等^[28]应用差异分泌蛋白组学方法, 通过对来自于同一病例的结肠直肠癌原发癌细胞株SW480和淋巴结转移癌细胞株SW620的比较分析, 筛选出TFF3、GDP15等6个潜在的肿瘤标志物。为验证差异分泌蛋白组学分析结果, 该研究进行了Western blot和大规模的血清样本队列分析。ELISA检测结果显示病例组的血清TFF3水平显著高于正常对照组($1\ 925\ \mu\text{g/L} \pm 1\ 637\ \mu\text{g/L}$ vs $824\ \mu\text{g/L} \pm 278\ \mu\text{g/L}$), 淋巴转移癌高于非淋巴转移癌($2\ 690\ \mu\text{g/L} \pm 1\ 839\ \mu\text{g/L}$ vs $1\ 071\ \mu\text{g/L} \pm 727\ \mu\text{g/L}$)。ROC曲线分析结果表明, 作为病例组与正常对照组的鉴别实验, 其ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.730。当以 $1\ 323\ \mu\text{g/L}$ 为Cut-off值时, 诊断灵敏度和特异性依次为53.5%、97.4%。而对于淋巴结转移和非淋巴结转移的鉴别, AUC为0.822。Cut-off值设定为 $1\ 789\ \mu\text{g/L}$ 时, 实验的诊断灵敏度和特异性依次为73.7%、91.2%。而病例资料分析表明TFF3的高水平与肿瘤的较高组织学分级及TNM分期、转移的进展程度显著相关, 而与性别、年龄、肿瘤部位无显著性相关。其研究结论认

为血清TFF和GDP15检测可能成为一个结肠直肠癌鉴别,特别是癌转移监测的有价值的临床诊断试验。

对于肿瘤微转移及早期复发的监测,多基因联合检测策略的应用在临床实验诊断领域具有良好的发展趋势,而TFF mRNA在研究中也表现出较为理想的肿瘤标志物特性。为了改善以往采用的分子标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA) mRNA的局限性, Mori等^[29]使用核酸微阵列的方法,筛选出了TFF1、TFF2、肝型脂肪酸结合蛋白1(fatty acid binding protein 1, FABP1)、细胞角蛋白20(cytokeratin 20, CK20)和黏蛋白2(mucoprotein 2, MUC2)5个基因为腹腔灌洗液中微量胃癌细胞检测的特异靶基因,以这5个基因构成的多基因mRNA巢式RT-PCR检测具有比常规检查方法更好的灵敏度和较理想的特异性(91%-100%)。由此可以认为,对于腹腔灌洗液中微量胃癌细胞检测,包括TFF在内的多基因mRNA巢式RT-PCR检测是一个敏感而特异的检测工具,这一方法的完善和应用,将进一步改善患者的治疗和预后。

4 TFF检测分析与其他系统肿瘤的实验诊断

同样采取多基因联合检测策略, van't Veer的研究团队针对TFF在乳腺癌转移中的诊断作用进行了探讨,其基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE)筛选的结果显示TFF1、TFF3是较为理想的检测靶基因。随后,该团队将此两基因结合CK19、上皮糖蛋白2(epithelial glycoprotein 2, EGP2),组成4个癌特异基因共表达的RT-PCR检测方法,并将此方法用于血循环和周围淋巴结中的肿瘤细胞检测以判断患者的预后和监测肿瘤的转移^[30-32]。

TFF并不只是在多基因联合检测中表现出良好的肿瘤标志物特性。Mikhitarian等^[33]通过统计分析,注意到了对于肿瘤转移的早期诊断,最能提供有效诊断信息的是那些在肿瘤转移过程中表达最高的相关基因。其建立的稀释样本表达检测分析方法表明仅有*mam*和TFF1 2个基因在50倍稀释条件下有显著表达并具有较高的检测灵敏性。由此认为稀释样本表达检测分析是一个简便可行的肿瘤转移早期监测方法,TFF1是理想的基因标志物之一。Bignotti等^[34]应用基因表达图谱分析的方法筛选子宫内膜癌的血清标志物,发现在922个有差异表达的基因中,与

正常子宫内膜细胞相比较,子宫内膜样子宫内膜癌(endometrioid endometrial carcinomas, EEC)细胞的TFF3表现出最高倍数(21倍)的上调表达。随之进行的血清TFF3检测分析表明,EEC患者组血清中TFF3水平显著高于正常对照组和子宫内膜增生组。ROC分析显示,在Cut-off值设定为752 $\mu\text{g/L}$ 时,相对应于正常对照,血清TFF3检测对EEC的诊断灵敏度和特异性分别为56%、85%;当Cut-off值调整为587 $\mu\text{g/L}$ 时,对应于子宫内膜增生组,其灵敏度和特异性分别变为71%、77%。同时进行的与常用标志物糖抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)之间的比较分析显示TFF3具有更为优良的诊断性能。该项研究认为,对于EEC,血清TFF3检测可能是一个新的术前评估和术后监测的有效手段。而Takano等^[35]的研究发现TFF3 mRNA表达降低是甲状腺滤泡癌,特别是具有高侵袭、高转移风险癌的一个生物学标志。5年后,对同类研究的文献分析进一步说明,与其他候选分子标志物相比较,TFF3表达降低不仅得到了更多研究的证实,并且表现出与多基因检测策略相似的检测灵敏度、特异性和诊断准确性。综合考虑样本获得量的有限性及样本中不同靶基因mRNA拷贝丰度因素,TFF3 mRNA定量检测具有更好的临床可行性^[36]。

5 其他

TFF在其他体液(特别是尿液)中的存在及诊断价值也受到了关注。Chenard等^[37]在2004年的研究发现尿液TFF1水平是一个相当稳定的指标。研究使用了放射免疫测定的方法对10例健康个体进行了为期6 mo,每周检测1次的长期观察,结果显示在观察期间,同一个体尿液TFF1含量的变异小于10%。该研究同时也发现月经周期对尿液TFF1水平具有微弱影响,而怀孕期间尿液TFF1的明显升高反映出了体内其合成水平的增加。研究结论认为尿液TFF1定量检测可适用于乳腺癌激素依赖性的临床判断及激素治疗期的病情随访。2010年,Rinnert等^[38]使用Western blot的方法对12例肾结石患者及相同例数正常对照的尿液样本进行了TFF蛋白检测,其结果分析认为TFF2与TFF3的结合应用,可能是肾结石诊断的一个有价值的生物学标志物,也可用于治疗后的追踪观察和尿路感染的判断。而Yu等^[39]的研究发现,与传统的生物标志物相比较,尿液TFF3和白蛋白检测能为急性肾小管损伤提供更

■应用要点

TFF在相关疾病的诊断学应用,特别是在肿瘤复发、肿瘤转移的监测及疗效观测等方面,具有良好的潜在价值。

同行评价

本文可读性强, 先进性、科学性好。

加灵敏、更加可靠的诊断依据。相信新的研究成果还将会不断出现。

6 结论

自发现以来, 从结构到表达, 从生理功能到作用机制, TFF受到了广泛的关注和研究。大量研究成果所揭示出的多种重要生理病理功能, 促进了对TFF临床应用价值的研究和开发, 而其在病理研究中的表现与病理改变之间的相关性, 引起了研究者们对于TFF是否可以成为一个新的生物学标志物的研究兴趣。这种兴趣源自于临床诊断实践对诊断效能更佳的生物学标志物的不断需求。近十年来的研究结果一方面从基因表达谱、肿瘤分泌蛋白谱、生物信息学等不同角度, 对TFF作为潜在的生物学标志物在疾病的临床诊断、疗效观察、预后估计等方面的应用价值进行了肯定; 另一方面也从实际应用出发, 展示了血清TFF在实际应用中可能面临的诸如个体间变异较大, 病理值与参考值范围存在明显重叠等问题。因此, 对于TFF能否作为临床实验诊断生物学标志物, 还需要更多的、多中心的、特别是前瞻性的研究资料来加以判断。这也是研究者们共同强调的观点。总之, TFF在相关疾病的诊断学应用, 特别是在肿瘤复发、肿瘤转移的监测及疗效观测等方面, 具有良好的潜在价值。TFF的实验诊断学应用研究是一个非常有价值的工作, 因为相对于临床需求而言, 能够利用的诊断标志物实在是太少了^[40]。

7 参考文献

- Thim L, May FE. Structure of mammalian trefoil factors and functional insights. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2956-2973
- Emami S, Rodrigues S, Rodrigue CM, Le Floch N, Rivat C, Attoub S, Bruyneel E, Gespach C. Trefoil factor family (TFF) peptides and cancer progression. *Peptides* 2004; 25: 885-898
- Hoffmann W, Jagla W, Wiede A. Molecular medicine of TFF-peptides: from gut to brain. *Histol Histo-pathol* 2001; 16: 319-334
- 卢雅丕, 任建林. 三叶因子家族研究进展. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 2019-2021
- 任建林, 潘金水, 卢雅丕. 三叶因子与胃黏膜保护的研究进展. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2575-2577
- 蔡稼燕, 任建林, 张靖. 三叶因子1的研究与进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2273-2278
- 陈美娅, 张靖, 任建林. 三叶因子3研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2267-2273
- Regalo G, Wright NA, Machado JC. Trefoil factors: from ulceration to neoplasia. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2910-2915
- Madsen J, Nielsen O, Tornøe I, Thim L, Holmskov U. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 505-513
- Kjellerv S. The trefoil factor family - small peptides with multiple functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 1350-1369
- Perry JK, Kannan N, Grandison PM, Mitchell MD, Lobie PE. Are trefoil factors oncogenic? *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 74-81
- Yamachika T, Werther JL, Bodian C, Babyatsky M, Tatematsu M, Yamamura Y, Chen A, Itzkowitz S. Intestinal trefoil factor: a marker of poor prognosis in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1092-1099
- Dhar DK, Wang TC, Maruyama R, Udagawa J, Kubota H, Fuji T, Tachibana M, Ono T, Otani H, Nagasue N. Expression of cytoplasmic TFF2 is a marker of tumor metastasis and negative prognostic factor in gastric cancer. *Lab Invest* 2003; 83: 1343-1352
- Dhar DK, Wang TC, Tabara H, Tonomoto Y, Maruyama R, Tachibana M, Kubota H, Nagasue N. Expression of trefoil factor family members correlates with patient prognosis and neoplasia. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6472-6478
- Suárez C, Vizoso F, Rodríguez JC, García I, Raigoso P, Allende MT, García-Muñoz JL, García-Morán M. Prognostic significance of cytosolic pS2 protein content in gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 37-44
- Fox CA, Sapinoso LM, Zhang H, Zhang W, McLeod HL, Petroni GR, Mullick T, Moskaluk CA, Frierson HF, Hampton GM, Powell SM. Altered expression of TFF-1 and CES-2 in Barrett's Esophagus and associated adenocarcinomas. *Neoplasia* 2005; 7: 407-416
- Khoury T, Chadha K, Javle M, Donohue K, Levea C, Iyer R, Okada H, Nagase H, Tan D. Expression of intestinal trefoil factor (TFF-3) in hepatocellular carcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* 2005; 35: 171-177
- Muenphon K, Limpaboon T, Jearanaikoon P, Pairojikul C, Srija B, Bhudhisawasdi V. Amplification of chromosome 21q22.3 harboring trefoil factor family genes in liver fluke related cholangiocarcinoma is associated with poor prognosis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4143-4148
- Argani P, Rosty C, Reiter RE, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Ryu B, Skinner HG, Goggins M, Jaffee EM, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Discovery of new markers of cancer through serial analysis of gene expression: prostate stem cell antigen is overexpressed in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 4320-4324
- Harsha HC, Kandasamy K, Ranganathan P, Rani S, Ramabadran S, Gollapudi S, Balakrishnan L, Dwivedi SB, Telikicherla D, Selvan LD, Goel R, Mathivanan S, Marimuthu A, Kashyap M, Vizza RF, Mayer RJ, Decaprio JA, Srivastava S, Hanash SM, Hruban RH, Pandey A. A compendium of potential biomarkers of pancreatic cancer. *PLoS Med* 2009; 6: e1000046
- Vestergaard EM, Poulsen SS, Grønbaek H, Larsen R, Nielsen AM, Ejlskjær K, Clausen JT, Thim L, Nexø E. Development and evaluation of an ELISA for human trefoil factor 3. *Clin Chem* 2002; 48: 1689-1695
- Vestergaard EM, Brynskov J, Ejlskjær K, Clausen JT, Thim L, Nexø E, Poulsen SS. Immunoassays of human trefoil factors 1 and 2: measured on serum from patients with inflammatory bowel disease.

- Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 146-156
- 23 Grønbaek H, Vestergaard EM, Hey H, Nielsen JN, Nexø E. Serum trefoil factors in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006; 74: 33-39
 - 24 Vestergaard EM, Borre M, Poulsen SS, Nexø E, Tørring N. Plasma levels of trefoil factors are increased in patients with advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 807-812
 - 25 Vestergaard EM, Nexø E, Wendt A, Guthmann F. Trefoil factors in human milk. *Early Hum Dev* 2008; 84: 631-635
 - 26 Samson MH, Vestergaard EM, Milman N, Poulsen SS, Nexø E. Circulating serum trefoil factors increase dramatically during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 369-374
 - 27 Vestergaard EM, Nexø E, Tørring N, Borre M, Orntoft TF, Sørensen KD. Promoter hypomethylation and upregulation of trefoil factors in prostate cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 1857-1865
 - 28 Xue H, Lü B, Zhang J, Wu M, Huang Q, Wu Q, Sheng H, Wu D, Hu J, Lai M. Identification of serum biomarkers for colorectal cancer metastasis using a differential secretome approach. *J Proteome Res* 2010; 9: 545-555
 - 29 Mori K, Aoyagi K, Ueda T, Danjoh I, Tsubosa Y, Yanagihara K, Matsuno Y, Sasako M, Sakamoto H, Mafune K, Kaminishi M, Yoshida T, Terada M, Sasaki H. Highly specific marker genes for detecting minimal gastric cancer cells in cytology negative peritoneal washings. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 931-937
 - 30 Bosma AJ, Weigelt B, Lambrechts AC, Verhagen OJ, Pruntel R, Hart AA, Rodenhuis S, van 't Veer LJ. Detection of circulating breast tumor cells by differential expression of marker genes. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1871-1877
 - 31 Weigelt B, Bosma AJ, Hart AA, Rodenhuis S, van 't Veer LJ. Marker genes for circulating tumour cells predict survival in metastasized breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 1091-1094
 - 32 Weigelt B, Verduijn P, Bosma AJ, Rutgers EJ, Peterse HL, van't Veer LJ. Detection of metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer patients by multiple mRNA markers. *Br J Cancer* 2004; 90: 1531-1537
 - 33 Mikhitarian K, Gillanders WE, Almeida JS, Hebert Martin R, Varela JC, Metcalf JS, Cole DJ, Mitas M. An innovative microarray strategy identifies informative molecular markers for the detection of micrometastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3697-3704
 - 34 Bignotti E, Ravaggi A, Tassi RA, Calza S, Rossi E, Falchetti M, Romani C, Bandiera E, Odicino FE, Pecorelli S, Santin AD. Trefoil factor 3: a novel serum marker identified by gene expression profiling in high-grade endometrial carcinomas. *Br J Cancer* 2008; 99: 768-773
 - 35 Takano T, Miyauchi A, Yoshida H, Kuma K, Amino N. High-throughput differential screening of mRNAs by serial analysis of gene expression: decreased expression of trefoil factor 3 mRNA in thyroid follicular carcinomas. *Br J Cancer* 2004; 90: 1600-1605
 - 36 Takano T, Yamada H. Trefoil factor 3 (TFF3): a promising indicator for diagnosing thyroid follicular carcinoma. *Endocr J* 2009; 56: 9-16
 - 37 Chenard MP, Tomasetto C, Bellocq JP, Rio MC. Urinary pS2/TFF1 levels in the management of hormone-dependent breast carcinomas. *Peptides* 2004; 25: 737-743
 - 38 Rinnert M, Hinz M, Buhtz P, Reiher F, Lessel W, Hoffmann W. Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 639-647
 - 39 Yu Y, Jin H, Holder D, Ozer JS, Villarreal S, Shughrue P, Shi S, Figueroa DJ, Clouse H, Su M, Muniappa N, Troth SP, Bailey W, Seng J, Aslamkhan AG, Thudium D, Sistare FD, Gerhold DL. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 470-477
 - 40 McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM; Statistics Subcommittee of NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 229-235

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010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)