

经典Wnt通路关键成员在Peutz-Jeghers综合征息肉组织中的表达

陆相吉, 顾国利, 魏学明, 任力, 宁守斌, 李德昌

陆相吉, 河北北方学院 河北省张家口市 075000
顾国利, 魏学明, 中国人民解放军空军总医院普通外科 北京市 100142
任力, 李德昌, 中国人民解放军空军总医院病理科 北京市 100142
宁守斌, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142
陆相吉, 主要从事普外科的临床研究。
全军“十二五”后勤科研课题面上基金资助项目, No. CWS11J193
首都市民健康项目培育课题、空军总医院临床攻关课题基金资助项目, No. KZG2009006
作者贡献分布: 本课题由顾国利选题; 资料标本收集由顾国利、陆相吉及宁守斌完成; 实验操作由陆相吉与李德昌完成; 结果判定由任力与李德昌完成; 写作由陆相吉与魏学明完成; 修改及审校由顾国利完成。
通讯作者: 顾国利, 副教授, 副主任医师, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院普通外科。
kzggl@163.com
电话: 010-68410099-6302
收稿日期: 2012-12-28 修回日期: 2013-02-08
接受日期: 2013-02-20 在线出版日期: 2013-03-18

Expression of key members of classical Wnt signal pathway in Peutz-Jeghers syndrome

Xiang-Ji Lu, Guo-Li Gu, Xue-Ming Wei, Li Ren, Shou-Bin Ning, De-Chang Li

Xiang-Ji Lu, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China
Guo-Li Gu, Xue-Ming Wei, Department of General Surgery, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China
Li Ren, De-Chang Li, Department of Pathology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China
Shou-Bin Ning, Department of Digestive Disease, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Supported by: the General Project of the PLA “Twelfth Five-Year” Logistics Research Subject, No. CWS11J193; the Capital Citizen Health Cultivation Project and the Clinical Key Project of Air Force General Hospital of Chinese PLA, No. KZG2009006

Correspondence to: Guo-Li Gu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China. kzggl@163.com

Received: 2012-12-28 Revised: 2013-02-08
Accepted: 2013-02-20 Published online: 2013-03-18

Abstract

AIM: To detect the expression of E-cadherin

(E-Cad), β -catenin (β -Cat), matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), c-Myc and Cyclin D1 proteins in Peutz-Jeghers syndrome (PJS).

METHODS: Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of E-Cad, β -Cat, MMP-7, C-Myc and Cyclin D1 in 40 cases of PJS, 20 cases of colorectal cancer and 20 cases of normal colorectal mucosa. The clinical data for the included patients were analyzed retrospectively.

RESULTS: The positive rates of E-Cad and β -Cat expression on the membrane, β -Cat expression in the nucleus, and MMP-7, c-Myc and Cyclin D1 expression differed significantly among the normal mucosa group, PJS group and colorectal cancer group. In the PJS group, the expression of E-Cad and β -Cat on the membrane increased with the increase in patient age or polyp size, and the expression of β -Cat in the nucleus and the expression of MMP-7, c-Myc and Cyclin D1 increased with the increase in polyp size. The expression of E-Cad and β -Cat on the membrane had a negative correlation with that of β -Cat in the nucleus and the expression of MMP-7, c-Myc and Cyclin D1 in PJS.

CONCLUSION: The aberrant activation of classical Wnt pathway and the epithelial-mesenchymal transition mediated by Wnt signalling may play an important role in the tumorigenesis and development of PJS. This may correlate with the crosstalk with the LKB1/mTOR pathway.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; β -catenin; E-cadherin; C-Myc; Matrix metalloproteinase-7; Cyclin D1; Immunohistochemistry

Lu XJ, Gu GL, Wei XM, Ren L, Ning SB, Li DC. Expression of key members of classical Wnt signal pathway in Peutz-Jeghers syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(8): 655-660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i8.655>

■背景资料

Peutz-Jeghers综合征(PJS)消化系统息肉可继发肠套叠、梗阻、出血、恶变等严重并发症,具有发病早、病程迁延反复的特点。目前的手术、内镜治疗无法达到预防息肉生长的目标;这使众多PJS患者常常陷入“消极被动地等待息肉复发、恶变”的悲惨境遇。如能明确PJS息肉组织中细胞信号通路的活化状态,并对异常活化者进行干预和抑制,就有可能抑制PJS息肉的发生发展。从而使众多PJS患者摆脱目前的临床治疗困境。

■同行评议者

万军,教授,中国人民解放军总医院南楼老年消化科

■研发前沿

PJS息肉好发于小肠(特别是高位空肠),这是传统内镜的检查盲区,也是导致众多PJS患者被漏诊的重要原因。我院依托双气囊电子小肠镜技术在近3年就积累了120余例PJS病例。这为本研究提供了丰富的临床资料。目前,国内尚未重视针对PJS的研究,而细胞信号通路在PJS息肉组织中的活化状态的研究鲜有报道。

摘要

目的: 探讨经典Wnt信号通路的关键成员-上皮性钙黏附素(E-Cadherin, E-Cad), β -链接素(β -catenin, β -Cat), 基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7), C-Myc和细胞周期素D1(Cyclin D1)在黑斑息肉病(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)息肉组织中的表达及意义。

方法: 应用免疫组织化学SP法检测40例PJS息肉组织、20例大肠癌组织及20例正常大肠道黏膜组织中E-Cad、 β -Cat、MMP-7、C-Myc、Cyclin D1蛋白的表达情况,并结合其临床病理材料进行回顾性分析。

结果: E-Cad、 β -Cat、MMP-7、C-Myc、Cyclin D1蛋白在正常黏膜组、PJS息肉组和大肠癌组中的表达具有显著差异。PJS息肉组中E-Cad和膜表达 β -Cat随着患者年龄增长、息肉增大而表达减弱;而核表达 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7则随着息肉增大而表达增强。E-Cad和膜表达 β -Cat呈明显正相关,而与核表达 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7均呈明显的负相关。而膜表达 β -Cat与核表达 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7呈明显的负相关;核表达 β -Cat与Cyclin D1、C-Myc、MMP-7呈明显的正相关;Cyclin D1与C-Myc、MMP-7呈明显的正相关;C-Myc与MMP-7呈明显的正相关。

结论: 经典Wnt信号通路的异常活化,以及由Wnt所介导的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可能在PJS息肉的发生发展过程中扮演着重要角色。这可能与LKB1/mTOR信号通路的整合有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 黑斑息肉病; β -链接素; 上皮性钙黏附蛋白; C-Myc; 基质金属蛋白酶-7; 细胞周期素D1; 免疫组织化学

陆相吉, 顾国利, 魏学明, 任力, 宁守斌, 李德昌. 经典Wnt通路关键成员在Peutz-Jeghers综合征息肉组织中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(8): 655-660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i8.655>

0 引言

Peutz-Jeghers综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种以皮肤黏膜色素斑和消化系多发错构瘤息肉为临床特征的常染色体显性遗传病^[1,2]。PJS息肉可继发肠套叠、梗阻、出血、恶变等

严重并发症;目前其治疗以手术为主,配合内镜下息肉切除,无法达到预防息肉发生发展的目的。众多PJS患者常常陷入“消极被动地等待息肉复发、恶变”的悲惨境遇。研究发现:多种细胞信号通路可能参与PJS息肉的发生发展。如对PJS息肉中异常的细胞信号通路加以阻断,就有可能抑制PJS息肉的发生和发展。研究发现^[3,4]:经典Wnt信号通路在肿瘤的生物进程扮演着重要角色;但是研究其在PJS息肉中的作用的文章鲜有报道。本研究通过研究经典Wnt信号通路的关键成员-上皮性钙黏附素(E-Cadherin, E-Cad)、 β -链接素(β -catenin, β -Cat)、细胞周期素D1(Cyclin D1)、基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)、人c-myc癌基因产物(C-Myc)在PJS息肉组织中的表达状态,探讨其在PJS息肉发生、发展过程中的作用,为将Wnt通路抑制剂用于PJS息肉的靶向治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取2010-06/2012-06在空军总医院普通外科手术治疗和消化内科小肠镜下治疗的40例PJS患者组成实验组,全部病例符合PJS诊断标准^[5],并经组织学证实均为错构瘤。随机选取同期行根治性手术的20例结直肠癌患者组成阳性对照组,选取在门诊肠镜检查的20例健康人组成阴性对照组。具体资料见表1。

1.2 方法 选取上述3组病例的组织石蜡块切片染色。上述标本均经HE染色确诊。E-Cad鼠抗人mAb(克隆系4A2C7, ZM-0092)、 β -Cat鼠抗人mAb(克隆系CAT-5H10, ZM-0442)、Cyclin D1兔抗人mAb(克隆系EP12, ZM-0101)、MMP-7鼠抗人mAb(克隆系1D2, ZM-0334)、C-Myc鼠抗人mAb(克隆系9E10, ZM-0079)工作液、SP试剂盒、DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物公司。试验由LAB vision Autostainer 360自动染色仪系统(福建迈新公司)程控完成、镜下图像以Olympus Dp70图像采集分析仪采集。采用免疫组织化学SP染色法^[6], E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc经抗原热修复, MMP-7不需处理。30 mL/L H₂O₂孵育10 min,蒸馏水冲洗,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)浸泡5 min,滴加正常兔血清工作液,孵育10 min后倾去,不洗;滴加一抗37 °C孵育2 h, PBS冲洗3 min×3次。滴加二抗,孵育15 min, PBS冲洗3 min×3次。滴加三抗,孵育15 min, PBS冲洗3 min×3次, DAB

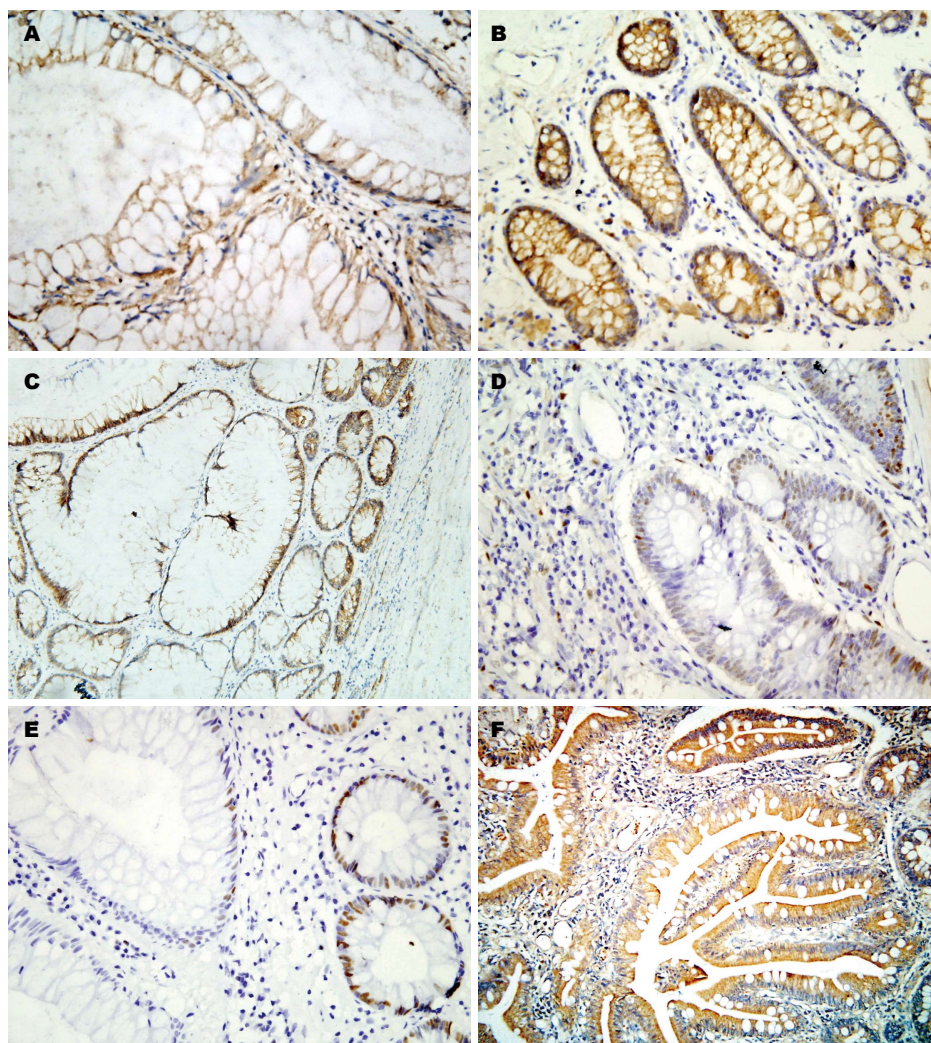


图1 E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7的表达(SP \times 200). A: E-Cad的表达; B: β -Cat的膜表达; C: β -Cat的核表达; D: Cyclin D1的表达; E: C-Myc的表达; F: MMP-7的表达.

■应用要点

本研究有助于明确PJS息肉组织中经典Wnt信号通路的活化状态,为针对Wnt信号通路的分子靶向药物应用于PJS息肉的预防性治疗提供有益的理论参考,从而有可能使PJS患者摆脱目前的临床治疗困境.

显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片. PBS代替一抗作阴性对照, 已知阳性切片作阳性对照. 在200倍的视野下随机选取10个视野, 记数每个视野中正常黏膜或肿瘤细胞的染色情况, 取平均值. E-Cad和 β -Cat定位于细胞膜, β -Cat也可在细胞浆和细胞核中表达; MMP-7定位于细胞浆, Cyclin D1和C-Myc定位于细胞核. 依据染色强度和阳性细胞率来计算评分^[6-8]. 染色强度: 无染色为0分; 染色弱为1分; 染色强为2分. 阳性细胞率: E-Cad和 β -Cat在细胞膜阳性细胞数<70%为0分, 70%-90%为3分, >90%为5分; β -Cat在细胞核阳性细胞数<3%为0分, 3%-5%为3分, >5%为5分; Cyclin D1和C-Myc在细胞核阳性细胞数<10%为0分, 10%-30%为3分, >30%为5分; MMP-7在细胞浆阳性细胞数<10%为0分, 10%-30%为3分, >30%为5分. 以染色强度与阳性细胞率之和计算评分, 0-2分为阴性(-), 3-5分为一般阳性(+), 6-7分为强阳性(+++). 评分过程由两名高年资病理科医生双盲法独立完成.

统计学处理 应用SPSS19.0统计软件包进行

统计分析. 计数资料采用2个(或多个)样本率比较的 χ^2 检验, 正态分布的计量资料采用随机设计的两总体均数的 t 检验, 偏态分布的计量资料采用两组完全随机设计的Mann-Whitney秩和检验. 积分相关性采用Spearman等级相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7的表达特征 E-Cad和 β -Cat表达于上皮细胞的细胞膜上, 呈棕黄色颗粒, 间质不染色(图1A, B), β -Cat也可在细胞质和细胞核中异位表达(图1C). Cyclin D1和C-Myc主要表达于细胞核(图1D, E), 呈棕黄色颗粒, 细胞间质不染色. MMP-7主要表达于细胞浆, 呈棕黄色颗粒, 间质不染色(图1F).

2.2 E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7在3组中的表达情况 3组中E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7蛋白的表达情况见表2. 各组间比较均具有统计学差异.

2.3 E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7

■名词解释

Peutz-Jeghers综合征(PJS): 一种由LKB1/STK11突变引起的常染色体显性遗传病, 以特定部位皮肤黏膜色素斑、消化系统多发错构瘤息肉和家族遗传性为特征性的临床表现; 故又称黑斑息肉病。

表 1 3组病例的临床资料 (n)

分组	n	男	女	年龄 (mean ± SD, 岁)	标本大小 (cm)	取材部位					
						十二指肠	空肠	回肠	右半结肠	左半结肠	直肠
正常黏膜组	20	14	6	35-64(47.8 ± 8.1)	0.3-0.5				12	12	4
PJS组	40	24	16	12-45(24.7 ± 5.6)	0.5-8.2	3	19	16		2	
结直肠癌组	20	12	8	38-81(66.9 ± 7.2)	2.6-9.7				14	4	2

表 2 E-Cad、β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7在3组中的表达情况 (n)

分组	n	E-Cad			膜表达β-Cat			核表达β-Cat			Cyclin D1			c-Myc			MMP-7		
		+++	+	-	+++	+	-	+++	+	-	+++	+	-	+++	+	-	+++	+	-
正常黏膜组	20	15	4 ^{ac}	1	16	3 ^{ac}	1	1	1 ^{ac}	18	2 ^{ac}	4	14	2	2 ^{ac}	16	1	1 ^{ac}	18
PJS组	40	14	20 ^a	6	10	20 ^a	10	6	23 ^a	11	8 ^a	19	13	9	13 ^b	18	16	12 ^a	12
结直肠癌组	20	1	1	18	1	2	17	15	4	1	17	2	1	14	4	2	18	1	1
χ ² 值			52.80			48.13			55.98			40.44			27.37			44.14	

^aP<0.05 vs 结直肠癌组; ^cP<0.05 vs PJS组。

表 3 E-Cad、β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7表达与PJS临床病理的关系 (n)

项目	n	E-Cad			膜表达β-Cat			核表达β-Cat			Cyclin D1			c-Myc			MMP-7		
		(+)-(+++)	-		(+)-(+++)	-		(+)-(+++)	-		(+)-(+++)	-		(+)-(+++)	-		(+)-(+++)	-	
性别																			
男	24	20	4		18	6		17	7		17	7		13	11		16	8	
女	16	14	2		12	4		12	4		10	6		9	7		12	4	
年龄(岁)																			
<15	13	12	1		11	2		9	4		8	5		5	8		9	4	
15-30	18	17	1		15	3		13	5		12	6		10	8		13	5	
>30	9	5 ^a	4		4 ^a	5		7	2		7	2		7	2		6	3	
部位																			
十二指肠	3	2	1		3	0		1	2		2	1		1	2		1	2	
空肠	19	16	3		13	6		14	5		13	6		10	9		14	5	
回肠	16	14	2		12	4		13	3		11	5		9	7		12	4	
结直肠	2	2	0		2	0		1	1		1	1		0	2		1	1	
息肉大小(cm)																			
<1	11	11	0		10	1		5	6		4	7		4	7		4	7	
1-3	16	15	1		15	1		12	4		11	5		7	9		12	4	
>3	13	8 ^c	5		5 ^c	8		12 ^c	1		12 ^c	1		11 ^c	2		12 ^c	1	

^aP≤0.05, ^cP≤0.05 vs 每项目下分区间比较。

表达与PJS临床病理的关系 分析PJS组E-Cad、β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7表达与其临床病理特征的关系见表3。可见E-Cad和膜表达β-Cat随着患者年龄增长、息肉增大而表达减弱; 而核表达β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7则随着息肉增大而表达增强。

2.4 PJS息肉组织中E-Cad、β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7表达的相关性 将PJS息肉组织

中E-Cad、β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7表达积分数据进行Spearman等级相关分析显示: PJS息肉组中E-Cad和膜表达β-Cat呈明显正相关, 而与核表达β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7均呈明显的负相关。而膜表达β-Cat与核表达β-Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7呈明显的负相关; 核表达β-Cat与Cyclin D1、C-Myc、MMP-7呈明显正相关; Cyclin D1与C-Myc、

表 4 PJS息肉中E-Cad、 β -Cat、Cyclin D1、C-Myc、MMP-7表达的相关性

项目	E-Cad	膜表达 β -Cat	核表达 β -Cat	C-Myc	MMP-7
膜表达 β -Cat					
相关系数	0.914 ^b				
P值	0.000				
核表达 β -Cat					
相关系数	-0.531 ^b	-0.560 ^b			
P值	0.000	0.000			
C-Myc					
相关系数	-0.398 ^a	-0.433 ^b	0.714 ^b		
P值	0.011	0.005	0.000		
MMP-7					
相关系数	-0.323 ^a	-0.453 ^b	0.611 ^b	0.582 ^b	
P值	0.042	0.003	0.000	0.000	
Cyclin D1					
相关系数	-0.439 ^b	-0.483 ^b	0.874 ^b	0.720 ^b	0.712 ^b
P值	0.005	0.002	0.000	0.000	0.000

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

MMP-7呈明显正相关; C-Myc与MMP-7呈明显正相关(表4)。

3 讨论

PJS是常染色体显性遗传病, 流行病学调查显示^[9]: PJS的发病率为1: 25 000。因此, PJS并不罕见。造成其在临床漏诊的一个重要原因: PJS息肉好发于小肠(特别是高位空肠), 而这是传统内镜检查的盲区。我院依托双气囊电子小肠镜技术, 在近3年内就积累了120余例PJS病例。目前临床治疗PJS以手术和内镜为主, 仅能达到解救各种并发症的作用, 无法预防息肉发生发展。这使PJS患者常常陷入“息肉反复治疗却反复生长, 最终恶变而致命”的悲惨困境, 给患者本人及其家庭带来了巨大的精神痛苦和沉重的经济负担。因此, 探索PJS息肉的预防性治疗应是PJS的临床科研方向。研究显示^[10]: 异常活化的Wnt/ β -catenin信号通路可是 β -cat在胞浆中聚集并进入胞核, 启动下游靶基因产物(*c-myc*、cyclin D1、Survivin、gastrin、VEGF、ASEF、MMP-7等)的表达。这些靶基因产物参与基因转录、细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡等生物活动。因此, Wnt/ β -cat信号通路在胚胎发育和肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色^[11,12]。

本研究发现: PJS错构瘤息肉中E-Cad和 β -Cat在胞膜的表达明显高于结直肠癌组, 但低于正常黏膜组; 这与文献报道的E-Cad和膜表达 β -Cat在正常黏膜→腺瘤性息肉→腺癌的演化过

程中的表达趋势一致^[13]。由于E-Cad的表达降低是EMT的主要标志之一^[14,15]。因此, 本研究结果显示: 由Wnt所介导的EMT可能在PJS的发生发展中也扮演着重要角色。本研究发现: E-Cad与膜表达 β -Cat呈正相关, 与核表达 β -Cat呈负相关。这说明: E-Cad可通过调节 β -Cat在PJS错构瘤息肉细胞的胞膜和胞核中的表达水平来调控经典Wnt信号通路的活化水平, 影响其下游靶基因产物的表达。由于E-Cad和 β -Cat与细胞骨架系统相联系, 参与细胞间黏附和维持组织结构^[16]; 而细胞间黏附的紊乱是肿瘤侵袭和转移的先决条件。因此, PJS错构瘤息肉细胞膜上E-Cad和 β -Cat的表达降低将会影响其组织细胞间黏附, 这提示PJS具有潜在恶性倾向。

MMP-7、C-Myc、Cyclin D1均为经典Wnt通路的下游靶基因产物, 其中MMP-7可通过降解细胞外基质而参与肿瘤的侵袭转移^[17,18]。C-Myc作为一种转录因子和正性细胞周期调控因子, 可刺激细胞增殖和诱导细胞凋亡。而Cyclin D1在细胞周期一系列调控点发挥调节作用, 其过度表达则使细胞周期的G₁期缩短, 加速细胞增殖^[19]。本研究发现: MMP-7、C-Myc、Cyclin D1在PJS错构瘤息肉组织中表达明显高于正常黏膜, 但低于结直肠癌组织。而且MMP-7、C-Myc、Cyclin D1的表达与核表达 β -Cat呈正相关, 与E-Cad成负相关^[20]。本研究还发现: PJS息肉组织中E-Cad和膜表达 β -Cat随着患者年龄增长、息肉增大而表达减弱; 而核表达 β -Cat、

同行评价

本文立题明确, 设计合理, 数据可靠, 为在临床上将Wnt通路抑制剂如非甾体抗炎药阿司匹林及舒林酸等应用于PJS息肉的治疗提供了可能的理论依据。

Cyclin D1、C-Myc、MMP-7表达则随着息肉增大而增强。这说明PJS息肉从错构瘤向腺癌转变一个渐进的过程。这显示：经典Wnt信号通路的异常活化后，其下游靶基因产物的过表达可能参与了PJS息肉发生发展的全部生物学过程。

4 参考文献

- 1 陆相吉, 顾国利. mTOR通路与Peutz-Jeghers综合征. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2443-2447
- 2 Mehenni H, Resta N, Guanti G, Mota-Vieira L, Lerner A, Peyman M, Chong KA, Aissa L, Ince A, Cosme A, Costanza MC, Rossier C, Radhakrishna U, Burt RW, Picard D. Molecular and clinical characteristics in 46 families affected with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1924-1933 [PMID: 17404884 DOI: 10.1007/s10620-006-9435-3]
- 3 Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, Bures J. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5397-5408 [PMID: 19916169 DOI: 10.3748/wjg.15.5397]
- 4 Lai C, Robinson J, Clark S, Stamp G, Poulson R, Silver A. Elevation of WNT5A expression in polyp formation in Lkb1^{+/+} mice and Peutz-Jeghers syndrome. *J Pathol* 2011; 223: 584-592 [PMID: 21341271 DOI: 10.1002/path.2835]
- 5 全国遗传性大肠癌协作组. 中国人遗传性大肠癌筛查标准的实施方案. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 191-192
- 6 顾国利, 魏学明, 王石林, 任力, 郑爱民, 黄蓉蓉, 胡益云. 大肠癌E-cadherin, β -catenin, MMP-7表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2007; 15: 375-380
- 7 吴民华, 陈小毅, 梁艳清. STAT5和C-myc在大肠癌中的表达及意义. 肿瘤防治研究 2011; 38: 806-808
- 8 龚龙, 易春华, 童彦初, 陈文奎, 薛新波. Menin蛋白和细胞周期素D1在甲状旁腺肿瘤中的表达及临床意义. 中国现代医学杂志 2011; 21: 3708-3709
- 9 Ollila S, Mäkelä TP. The tumor suppressor kinase LKB1: lessons from mouse models. *J Mol Cell Biol* 2011; 3: 330-340 [PMID: 21926085 DOI: 10.1093/jmcb/mjr016]
- 10 Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science* 2004; 303: 1483-1487 [PMID: 15001769 DOI: 10.1126/science.1094291]
- 11 Tan LP, Ng BK, Balraj P, Lim PK, Peh SC. No difference in the occurrence of mismatch repair defects and APC and CTNNB1 genes mutation in a multi-racial colorectal carcinoma patient cohort. *Pathology* 2007; 39: 228-234 [PMID: 17454753]
- 12 Bryja V, Cajánek L, Grahm A, Schulte G. Inhibition of endocytosis blocks Wnt signalling to beta-catenin by promoting dishevelled degradation. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 190: 55-61 [PMID: 17428233 DOI: 10.1111/j.1365-201X.2007.01688.x]
- 13 占春玲, 吴保平, 张亚历. β -catenin基因在Peutz-Jeghers综合征组织中的突变及表达. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1739-1744
- 14 Mohamet L, Hawkins K, Ward CM. Loss of function of e-cadherin in embryonic stem cells and the relevance to models of tumorigenesis. *J Oncol* 2011; 2011: 352616 [PMID: 21197469 DOI: 10.1155/2011/352616]
- 15 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428 [PMID: 19487818 DOI: 10.1172/JCI39104]
- 16 Ma Y, Zhang G, Fu X, Xia O, Zhan C, Li L, Wang Z, Wu B. Wnt signaling may be activated in a subset of Peutz-Jeghers syndrome polyps closely correlating to LKB1 expression. *Oncol Rep* 2010; 23: 1569-1576 [PMID: 20428811 DOI: 10.3892/or.00000797]
- 17 顾国利, 王石林, 魏学明, 任力, 熊梅, 胡益云, 李德昌, 邹福先, 成健. COX-2、 β -cat、MMP-7表达与遗传性非息肉病性大肠癌特殊侵袭转移行为的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 151-157
- 18 Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic beta-catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 60-71 [PMID: 11781281 DOI: 10.1053/gast.2002.30306]
- 19 Hedberg Y, Ljungberg B, Roos G, Landberg G. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray. *Br J Cancer* 2003; 88: 1417-1423 [PMID: 12778072 DOI: 10.1038/sj.bjc.6600922]
- 20 蒋晓忠, 陈历恒, 严律南, 朱勇, 李富贵, 杜一平, 龚光. Peutz-Jeghers综合征及其合并癌变的临床分析. 中国普外基础与临床杂志 2006; 13: 709-711

编辑 田滢 电编 闫晋利



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

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)



Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

