

[文章编号] 1674-8115(2011)04-0505-05

· 综述 ·

胃癌相关血清标志物的临床意义及研究进展

葛沁怡^{1,2}, 胡梅洁¹

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 1. 卢湾分院消化内科, 2. 临床医学院, 上海 200025)

[摘要] 胃癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一, 早期诊断、早期治疗是提高患者生存期及降低病死率的关键。血清肿瘤标志物检测具有无创、标准化等特点, 是近年来众多学者研究的热点。该文针对基因与蛋白水平中近期研究较多的 4 种胃癌相关的血清标志物(E-cadherin、Runx3、hGC-1 和 VEGF 家族的三个亚型)作一综述, 并分析其对于诊断早期胃癌、监测病情变化及判断预后的应用价值。

[关键词] 胃癌; 肿瘤标志物; 血清; 诊断; 预后; DNA 甲基化

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.04.029

[中国分类号] R735.2

[文献标志码] A

Clinical value and research advances of serum tumor markers in gastric cancer

GE Qin-yi^{1,2}, HU Mei-jie¹

(1. Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital Luwan Branch, 2. Department of Clinical Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] Gastric carcinogenesis is one of the most commonly occurring malignant neoplasms in China, and early diagnosis and treatment are crucial to improving the quality of life and reducing mortality rates for patients with gastric cancer. Serum-based detection methods allow for a standardized and non-invasive approach to monitoring progression of gastric cancer. We therefore summarize four serum-based biomarkers (E-cadherin, Runx3, hGC-1 and 3 subtypes of VEGF family) for gastric cancer, categorized into groups of genes and proteins, and evaluate their individual values in detecting gastric cancer, surveillance and evaluating prognosis of patients with gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; biomarker; serum; diagnosis; prognosis; DNA methylation

胃癌是我国最常见的肿瘤之一, 其发病率居国内恶性肿瘤之首^[1]。随着胃癌规范化治疗的发展和普及, 如何提高早期诊断率及准确判断预后也成为一道有待解决的难题。目前, 常用的检查手段仍以胃镜、组织学、影像学等技术为主, 然而以上检查手段具有操作繁琐、有侵入性等缺点, 给患者带来损伤及痛苦的同时也会因标本截取部位、检验者主观判断上的差异而影响结果。近年来, 为了寻找无创、简便、快捷、定性和定量的检测方法, 在血清中检测肿瘤标志物的方法在临幊上逐渐受到重视, 其中包括癌胚抗原、肿瘤相关抗原、酶、同工酶、致癌产物和受体等, 均为肿瘤直接释放入血或由非肿瘤细胞经肿瘤细胞诱导后合成的物质。这些肿瘤标志物广泛用于胃癌的检测和预后判断, 但目前尚未发现单一标志物能够达到高敏感度和高特异度, 大多需综合分析、动态观察方能体现其诊断价值。本文主要针对

基因、蛋白两个水平, 探讨上皮型钙黏素(E-cadherin)基因(E-cadherin、E-cad 和 CDH1)、人类 runt 相关转录因子 3(runt related transcription factor 3, Runx3)、人粒细胞集落刺激因子 - 1(human granulocyte colony-stimulating factor-stimulated clone 1, hGC-1) 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族中的 VEGF、VEGF-C 和 VEGF-D 作为胃癌血清肿瘤标志物的研究进展及其临床意义。

1 血清基因标志物

胃癌的发生和发展是由多基因共同作用的结果, 除抑癌基因和癌基因外, DNA 修复基因、细胞周期调节因子和细胞黏附因子等一系列基因改变均在胃癌的演变中有着显著意义。早在 1977 年, Leon 等^[2]便发现肿瘤患者血液循环中存在的游离 DNA 浓度远高于正常人, 此后对于消化道肿瘤患者循环

中 DNA 水平与肿瘤良、恶性程度关系的研究也提示其血液循环 DNA 水平与肿瘤的临床分期及预后密切相关^[3-4]。然而,仅仅是循环中游离 DNA 水平的增加难以针对肿瘤的部位和分期进行鉴别,因此必须进一步对循环中基因突变及基因甲基化进行定性检测,才能成为可靠的诊断指标。

早期认为消化道肿瘤的发生是由于多基因突变累积,最终导致癌基因激活和抑癌基因失活。目前研究^[5]认为,除基因的变异外,基因甲基化和组蛋白的修饰等表观遗传性机制亦在消化道恶性肿瘤的发生、发展中扮演重要角色。最初,学者们^[6-7]发现基因低甲基化与多种癌症的原癌基因激活、基因组不稳定性以及突变频率增加等现象相关,从而推论基因高甲基化对于抑癌基因的失活具有重要意义。基因甲基化是指 DNA 双螺旋中胞嘧啶核苷的嘧啶环第 5 位碳原子被添加了甲基,使之变成 5 - 甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C),基因甲基化不改变 DNA 序列和遗传密码,具有可逆性,是一种基因转录调控的表观遗传机制。胞嘧啶甲基化易发于胞嘧啶磷酸鸟昔(cytosine phosphate guanosine, CpG)岛中的 C 残基上,而 CpG 岛位于基因的 5' 端,覆盖基因启动子和第一外显子。因此,若肿瘤抑癌基因的 CpG 岛发生甲基化,则启动子也被甲基化,抑制启动子功能,导致抑癌基因失活。相较于传统基因和蛋白,以基因甲基化作为肿瘤标志物具有以下优点:①肿瘤相关甲基化发生频率高,且出现较早,利于早期诊断;②相较于点突变、基因缺失和扩增等分布广泛的编码序列,肿瘤相关的甲基化异常往往局限于启动子所在的 CpG 岛;③与 RNA 及蛋白标志物比较,DNA 甲基化可长期、稳定的存在于生物样品中,而无损于敏感度^[8]。

有研究^[9-10]提示基因启动子甲基化与多种恶性肿瘤的发生发展有密切关系,其中人类 mut1 同源物(human mut L homolog 1, hMLH1)基因、腺瘤性结肠息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)、环氧合酶-2(cyclooxygenase 2, Cox-2)、死亡相关蛋白激酶 1(death-associated protein kinase 1, DAP-kinase 1)、CDH1、谷胱甘肽硫转移酶 P1(glutathione-S transferase P1, GSTP1)、O⁶ - 甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)、p16 基因(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)、Ras 相关结构域家族 1 基因转录本 A(Ras association domain family 1A, RASSF1A)、

RUNX3 和组织金属蛋白酶抑制因子-3(tissue inhibitor of metalloproteinase-3, TIMP-3)等癌基因及抑癌基因的启动子甲基化均被研究证实与胃癌的发生、发展相关^[11-14],对胃癌的诊断及分期具有较高的灵敏度和特异度。

1.1 E-cadherin

E-cadherin 基因位于染色体 16q22.1 位点上,编码 E 钙黏蛋白(一种钙依赖的黏附分子),主要作用是加强细胞间黏附和抑制细胞增殖,是影响器官发生和发育的重要因子。与正常上皮组织相比,癌组织中 E-cadherin 基因的表达明显减少,这将导致同种细胞间失去黏附,正常组织不能发育成形;对于恶性肿瘤而言,则细胞极性丧失,呈现恶性细胞形态并具备侵袭性生长的特性。由此推论,其表达量与肿瘤侵犯、肿瘤分期和淋巴结转移密切相关^[15]。目前认为,除基因突变外,基因启动子 CpG 岛甲基化也是 E-cadherin 基因失活的重要途径,并认为 E-cadherin 启动子甲基化在单纯未分化胃癌的发生、发展中扮演重要角色,而基因突变则与分化癌的去分化过程有关^[11,16-17]。

胃癌相关的 E-cadherin 研究大多利用胃组织作为检测标本,对于其在血清中检测及检测结果可靠性的研究较少。Ikoma 等^[18]采用甲基化特异度 PCR 法(methylation-specific PCR, MSP)测定 97 例胃癌患者术前血清 p16、E-cadherin 和维甲酸受体 β(retinoic acid receptor-β, RARβ)的甲基化状态。p16、E-cadherin 和 RARβ 的甲基化率分别为 19% (18/97)、25% (24/97) 和 25% (24/97),其中以 E-cadherin 甲基化水平作为分组标准所绘制的各组生存曲线具有统计学差异($P < 0.05$),提示血清 E-cadherin 甲基化可作为有效的诊断及预后判断指标。

除上述使用 MSP 法检测血清中 E-cadherin 基因甲基化外,亦有研究^[19]利用 ELISA 法测定 E-cadherin 的胞外脱落段,即血清中的 E-cadherin (soluble E-cadherin, S-ECD),结果显示 E-cadherin 在组织中阳性表达的肿瘤患者 3 年和 5 年生存率明显优于阴性者,但血清中 S-ECD 的含量高低却与胃癌患者生存率呈负相关,且胃癌切除术后 S-ECD 明显降低,多因素分析显示 S-ECD 是一个与预后相关的独立因子。Juhasz 等^[20]测定 166 例胃癌患者和 71 名健康对照者的血清 S-ECD 浓度,并按 Lauren 标准分为肠化组(51%)和弥散组(49%),结果发现 S-ECD 的浓度在肠化型和弥漫型胃癌中呈现完全不同的模式。

肠化型胃癌组中,晚期胃癌组患者(Ⅲ~Ⅳ期)的血清 S-ECD 水平较早期胃癌组患者(Ⅰ~Ⅱ期)显著升高,差异有统计学意义[(4.13 ± 0.29) 和 (3.96 ± 0.31), $P = 0.0234$];而在弥漫型胃癌组,进展期胃癌患者的 S-ECD 水平却比早期胃癌患者显著下降,转移性胃癌 S-ECD 水平亦较原位癌显著下降,差异也有统计学意义[(4.15 ± 0.3) 和 (3.95 ± 0.32), $P = 0.0139$]。提示 S-ECD 在胃癌诊断中不仅与分期、转移有关,还可能对病理分型具有鉴别作用。

1.2 Runx3

Runx3 是近年发现的一个抑癌基因,位于染色体 lp 36.1 位点上,含有 P1 和 P2 两个启动子,P2 启动子中鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)含量较高(64%),形成明显的 CpG 岛,故 P2 启动子易发生甲基化^[21]。Runx 蛋白可指导转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β) 信号转导过程中激活的 Smad 复合物从细胞质内转入细胞核内的特定靶位点,加强 Smad 复合物与靶位点的结合强度并激活靶基因,从而对细胞的分化、周期调控、凋亡和恶性转化起作用,TGF- β 因子信号紊乱将导致许多肿瘤的发生^[22]。Li 等^[21]首先报道 Runx3^{-/-} 裸鼠的胃黏膜上皮可因过度增生及凋亡抑制而发生癌变,从而建立 Runx3 失活与胃癌间的关系;进一步应用甲基化敏感酶及不敏感酶消化从 15 个胃癌细胞系分离出来的基因组 DNA,并检测它们的甲基化状态,结果提示 Runx 低表达或不表达与 Runx3 启动子甲基化有关($P < 0.05$)。为探讨 Runx3 失活的机制,Li 等应用 DNA 甲基化转移酶抑制剂 5'-氮唑 2'-脱氧胞苷(5'-aza-2'-deoxycytidine, AZA)、组蛋白去乙酰酶抑制剂曲古抑菌素(trichostatin A, TSA)使 Runx3 失活的胃癌细胞系恢复表达活性,证实了 Runx3 基因启动子区异常甲基化是主要的失活机制,而非基因本身的突变和基因杂合性缺失。

Sakakura 等^[23]用实时定量 MS-PCR 法(Real-Time quantitative methylation-specific PCR, RTQ-MSP)对 65 例胃癌患者术前、术中及术后血清中 Runx3 启动子甲基化进行定量测定,并按甲基化 DNA 的肌动蛋白浓度分级定义甲基化水平(m-index)。结果显示:胃癌患者术前外周血中可检测到高浓度 Runx3 甲基化序列者达 29% (19/65),甲基化程度 5.2~1 625 955 (平均数为 43 m-index, 敏感度 95.5%, 特异度 62.5%, AUC = 0.8651),随着肿瘤分期、淋巴结转移及肿瘤血管侵犯的演进而逐渐增高。术后患

者血清中 Runx3 甲基化程度明显降低,提示测定血清 Runx 启动子甲基化对于胃癌的诊断及术后监测具有重要意义。

Tan 等^[24]用 MS-PCR 法分别检测了 70 例癌症(包括转移性乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、胰腺癌、大肠癌及肝癌)患者血清中 Runx3、p16、RASSF1A 和 CDH1 基因启动子的甲基化情况。整体 Runx3 基因甲基化率为 62.9% (44/70), p16 为 55.7% (39/70), RASSF1A 为 34.3% (24/70), CDH1 为 14.3% (10/70);其中甲基化率较高的癌种分别是胃癌(100%, 4/4)、胰腺癌(100%, 2/2)及肝癌(88%, 7/8)。这一结果说明血清 Runx3 基因启动子甲基化的测定作为胃癌诊断指标不但具高敏感度,同时还具有较高的特异度。

2 血清中胃癌相关蛋白及抗原

2.1 hGC-1

hGC-1 (human G-CSF-stimulated clone-1, hGC-1、OLFM4 或 GW112)是由 510 个氨基酸组成的 olfactomedin 相关糖蛋白,由抗凋亡基因 hGC-1 基因编码,一般表达于骨髓、肠和前列腺,异常表达可见于结肠癌^[25]、乳腺癌和肺癌^[26]。hGC-1 因其与细胞外黏附分子如凝集素、钙黏蛋白间的相互作用而被认为与肿瘤细胞的侵袭和转移相关^[27],在部分正常组织中仅呈现低表达状态,但在胃癌组织中的表达却明显增高。因此,有学者^[28~29]认为 hGC-1 蛋白可作为胃癌早期诊断、预后判断的高效指标之一。Oue 等^[29]比较了 hGC-1 在胃癌患者术前组织及血清中的阳性率,免疫组织化学法检测胃癌组织中 hGC-1 的阳性率为 56% (94/167), I / II 期组织中阳性率高于 III / IV 期,差异有统计学意义(64% 和 45%, $P = 0.0172$);再取其中 59 例胃癌患者的血清,以酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定 hGC-1 浓度,发现组织中 hGC-1 表达阳性者($n = 38$)与表达阴性者($n = 21$)的血清 hGC-1 浓度比较差异无统计学意义[(40.1 ± 6.1) ng/mL 和 (46.9 ± 10.2) ng/mL, $P = 0.7638$];作为检测胃癌的指标其敏感度为 31% (38/123), 特异度为 95% (72/76)。取上述 59 例血清标本加上 64 例无匹配组织的血清标本,发现其 hGC-1 浓度与健康对照组相比显著增加($n = 76$)[(36.3 ± 3.5) ng/mL 和 (16.6 ± 1.6) ng/mL, $P = 0.0018$]。对于 I 期胃癌患者的检测,hGC-1 的敏感度为 25%,高于 CA19-9 的 5% 和 CEA

的 3% ,提示血清 hGC-1 可作为诊断早期胃癌的有效指标。然而尚未有研究对术前、术后血清的 hGC-1 水平进行比较,因此无法判断其在评估预后中的应用价值。

2.2 VEGF、VEGF-C 和 VEGF-D

血清内皮抑制素和 VEGF 是目前已知活性最强的血管生成因子。它通过与分布于血管内皮细胞表面的特异度受体结合,促进新生血管形成,同时诱导血管通透性增加,导致血浆蛋白外渗到血管外间隙,形成富于纤维的基质,诱导内皮细胞增生,最后形成高度血管化的间质,为肿瘤的浸润和转移提供基础。内皮抑素可竞争性与 VEGF 受体结合,阻断 VEGF 诱导的受体及其下游分子的磷酸化,最终抑制 VEGF 的血管生成功能,同时下调肿瘤细胞 VEGF mRNA 和蛋白的表达^[30]。龙辉等^[31]通过免疫组织化学方法回顾性检测了 169 例不同分级分期胃癌组织 VEGF 的表达,用 CD34 免疫染色法计数肿瘤微血管密度 (microvessel density, MVD),以染色强度和染色细胞百分比的联合评分来评判 VEGF 是否阳性,结果显示 VEGF 阳性表达的肿瘤 MVD 高于正常对照组,差异有统计学意义 [(62.1 ± 24.8) 和 (52.5 ± 19.4), $P = 0.0087$], 提示 MVD 的表达与 VEGF 有显著相关性; VEGF 阳性表达者与正常对照组相比,5 年生存率与总生存率均偏低 (38.8% 和 57.1%, $P < 0.05$; 35.3% 和 54.8%, $P < 0.01$)。

VEGF-C 和 VEGF-D 都是 VEGF 家族的成员,与 VEGF 有 30% 的同源性,与主要表达于淋巴管内皮的 VEGF 受体 -3 (VEGFR-3) 结合,诱导 VEGFR-3 酪氨酸激酶磷酸化,导致淋巴管生成、增生或扩张。同时,VEGF-C 或 D/VEGFR-3 信号通路还诱导血管的发生,使肿瘤微血管增生,通过上述两种方式促进恶性肿瘤细胞增殖、浸润及转移^[32]。Tsirlis 等^[33]采用 ELISA 法检测 40 例胃癌患者和 40 例健康人血清中 VEGF-C 和 VEGF-D 含量,结果显示胃癌组患者血清 VEGF-C 浓度显著低于健康对照者 ($P < 0.001$);但 VEGF-D 浓度显著高于健康对照者 ($P < 0.001$)。接受者操作特性曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析显示,VEGF-C/VEGF-D < 2.7 对于判断胃癌淋巴转移的敏感度达 83%,特异度达 75% ($P < 0.001$)。可见,VEGF、VEGF-C 和 VEGF-D 在肿瘤的浸润和转移中扮演重要角色,对胃癌具有一定的诊断价值。

3 结语

总之,近年来由于分子生物技术的发展,肿瘤标志物种类日益繁多,分类日益细化,如何获取高特异度、敏感度的血清学肿瘤标志物已成为众多研究的目标。大多数标志物检测相应肿瘤的敏感度及特异度仍不够理想,如 E-cadherin 对于胃癌的敏感度及特异度均较低,但在判断肿瘤分期、分型、转移及血管浸润程度上具有一定价值,且可作为判断预后的独立因素。血清 Runx3 启动子甲基化测定对于检测胃癌的敏感度虽然极高,但特异度偏低, hGC-1 则相反,两者联合检测或许有助于提升胃癌的诊断率。VEGF 家族中 VEGF、VEGF-C 和 VEGF-D 均与肿瘤的浸润和转移明显相关,其中 VEGF-C/VEGF-D 判断肿瘤淋巴转移具有较高的特异度和敏感度。为使血清学肿瘤标志物在胃癌的早期诊断、病情监测及判断预后中发挥作用,除了生物实验技术方面的改进外,应联合检测多个相关基因甲基化或相关蛋白,并建立肿瘤相关基因的甲基化模式图谱,为今后临床研究中对肿瘤的诊断、分型、分期及个体化诊疗等提供帮助。

[参考文献]

- [1] 张思维,雷正龙,李光琳,等.中国肿瘤登记地区 2006 年肿瘤发病和死亡资料分析 [J].中国肿瘤,2010,19(6):356-365.
- [2] Leon SA, Shapiro B, Sklarof DM, et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy [J]. Cancer Res, 1977, 37(3): 646-650.
- [3] Stroun M, Anker P, Maurice P, et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients [J]. Oncology, 1989, 46(5): 318-322.
- [4] Sai S, Ichikawa D, Tomita H, et al. Quantification of plasma cell-free DNA in patients with gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2007, 27(4C): 2747-2751.
- [5] Rashid A, Issa JP. CpG island methylation in gastroenterologic neoplasia: a maturing field [J]. Gastroenterology, 2004, 127(5): 1578-1588.
- [6] Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 143-153.
- [7] Eden A, Gaudet F, Waghmare A, et al. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation [J]. Science, 2003, 300(5618): 455.
- [8] Wong N, Morley R, Saffery R, et al. Archived Guthrie blood spots as a novel source for quantitative DNA methylation analysis [J]. Biotechniques, 2008, 45(4): 423-424, 426, 428.
- [9] Bediaga NG, Acha-Sagredo A, Guerra I, et al. DNA methylation

- epigenotypes in breast cancer molecular subtypes[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(5): R77.
- [10] Qureshi SA, Bashir MU, Yaqinuddin A. Utility of DNA methylation markers for diagnosing cancer[J]. *Int J Surg*, 2010, 8(3): 194–198.
- [11] Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(2): 192–198.
- [12] Zou XP, Zhang B, Zhang XQ, et al. Promoter hypermethylation of multiple genes in early gastric adenocarcinoma and precancerous lesions[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(11): 1534–1542.
- [13] Pereira C, Medeiros RM, Dimis-Ribeiro MJ. Cyclooxygenase polymorphisms in gastric and colorectal carcinogenesis: are conclusive results available? [J] *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(1): 76–91.
- [14] Leung WK, To KF, Chu ES, et al. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(12): 2190–2194.
- [15] Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin mediated cell adhesion system in human cancers[J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(2): 333.
- [16] Liu YG, Shen CY, Wu HS, et al. Mechanisms inactivating the gene for E-cadherin in sporadic gastric carcinomas[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(14): 2168–2173.
- [17] Tamura G, Sato K, Akiyama S, et al. Molecular characterization of undifferentiated-type gastric carcinoma[J]. *Lab Invest*, 2001, 81(4): 593–598.
- [18] Ikoma H, Ichikawa D, Koike H, et al. Correlation between serum DNA methylation and prognosis in gastric cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(3B): 2313–2316.
- [19] Gabbert HE, Mueller W, Schneiders A, et al. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1996, 69(3): 184–189.
- [20] Juhasz M, Ebert MP, Schulz HU, et al. Dual role of serum soluble E-cadherin as a biological marker of metastatic development in gastric cancer[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38(8): 850–855.
- [21] Li QL, Ito K, Sakakura G, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer[J]. *Cell*, 2002, 109(1): 113–124.
- [22] Miyazono K, Suzuki H, Imamura T. Regulation of TGF-beta signaling and its roles in progression of tumors[J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(3): 230–234.
- [23] Sakakura G, Hamada T, Miyagawa K, et al. Quantitative analysis of tumor-derived methylated RUNX3 sequences in the serum of gastric cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7): 2619–2625.
- [24] Tan SH, Ida H, Lau QC, et al. Detection of promoter hypermethylation in serum samples of cancer patients by methylation-specific polymerase chain reaction for tumour suppressor genes including RUNX3[J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(5): 1225–1230.
- [25] Liu W, Liu Y, Zhu J, et al. Reduced hGC-1 protein expression is associated with malignant progression of colon carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(4): 1041–1049.
- [26] Koshida S, Kobayashi D, Morai R, et al. Specific over expression of OLFM4 (CW112/HCC-1) mRNA in colon, breast and lung cancer tissues detected using quantitative analysis[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(3): 315–320.
- [27] Liu W, Chen L, Zhu J, et al. The glycoprotein hGC-1 binds to cadherin and lectins[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(10): 1785–1797.
- [28] Aung PP, Oue N, Mitani Y, et al. Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: melanoma inhibitory activity and matrix metalloproteinase-10 are novel prognostic factors in patients with gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2006, 25(17): 2546–2557.
- [29] Oue N, Sentani K, Noguchi T, et al. Serum olfactomedin 4 (GW112, hGC-1) in combination with Reg IV is a highly sensitive biomarker for gastric cancer patients. *Int J Cancer*[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(10): 2383–2392.
- [30] Yang L, Lin Z, Lin J, et al. Antitumor effect of endostatin overexpressed in C6 glioma cells is associated with the down-regulation of VEGF[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 465–471.
- [31] 龙辉, 吴清明, 李欢. VEGF 的表达及其微血管密度在胃癌组织中的意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(6): 557–562.
- [32] Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 154–165.
- [33] Tsirlis TD, Kostakis A, Papastratis G, et al. Predictive significance of preoperative serum VEGF-C and VEGF-D, independently and combined with CA19–9, for the presence of malignancy and lymph node metastasis in patients with gastric cancer[J]. *Surg Oncol*, 2010, 102(6): 699–703.

[收稿日期] 2011-01-29

[本文编辑] 周珠凤