

## Barrett 食管相关基因研究进展

郭春丽 丁西平

**摘要:**目前 Barrett 食管主要靠内镜检查以及活检经病理组织学诊断,由于只有其中较少的一部分会恶变为预后不良的食管腺癌,所以若能准确找出这部分高危人群,提前采取干预措施,将对改善 Barrett 食管预后具有重要意义。为此,人们试图从微观的基因方面解释这种差异并寻求可靠的生物学标志物以早期检出并提前干预这部分高危人群。此文就近年 Barrett 食管基因方面研究进展作一综述。

**关键词:**Barrett 食管;食管腺癌;基因

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2011.06.004

Barrett 食管是指食管下段覆层鳞状上皮被单层柱状上皮取代的一种病理现象。大量研究认为 Barrett 食管的发生与酸暴露、胃十二指肠内容物及胆汁反流等损害因素有关,反流性食管炎→Barrett 食管→肠上皮化生→异型增生→食管腺癌这一发病模式已成为共识;但能否引起 Barrett 食管除了这些损害因素外,关键是食管黏膜的防御修复能力,食管黏膜修复过程中“微环境”的变化可能与 Barrett 食管形成有关。虽然 Barrett 食管与食管腺癌的发生有密切关系,Barrett 食管患者患食管腺癌的风险是正常人的 125 倍,但是 Barrett 食管患者中每年只有 0.5%~2.0% 进展为食管腺癌,而且由 Barrett 食管进展为食管腺癌主要发生于白种人,黑种人和黄种人则相对少见,提示遗传和种族因素可能在此发病模式中起重要作用。研究已经发现胃的肠化生上皮中一些基因的改变,比如 p53 基因的甲基化、尾型同源框转录因子基因的表达增加等。Barrett 食管被认为是食管下段鳞状上皮被柱状上皮取代的一种化生现象,因此,人们想到有可能是某些基因的改变促成了 Barrett 食管及食管腺癌的发生,并试图从基因方面解释这种病理过程。

### 1 Barrett 食管形成的有关基因

#### 1.1 尾型同源框转录因子 1 基因

尾型同源框转录因子 1 (CDX1) 基因定位于 5q31-q33,是 CDX 基因家族成员之一。CDX1 属于肠特异性转录因子,在小肠和结直肠的正常分化过程中起重要作用。CDX1 的异位表达会导致相应部位肠上皮化生,如可在胃发生肠化生的上皮细胞中检测到 CDX1 的表达。Barrett 食管被定义为食

管下段鳞状上皮由柱状上皮取代,因而人们试图研究 CDX1 的异位表达是否存在于 Barrett 食管中并促成其发生。Stairs 等<sup>[1]</sup>首先应用基因芯片技术从正常食管上皮、Barrett 食管上皮、肠上皮中筛选出 Barrett 食管发生中的候选基因 CDX1 基因,然后证实 CDX1 可以使培养的食管角化细胞分泌黏液并改变角蛋白的分泌,并且这些改变已在 Barrett 食管中被观察到,从而认为食管角化细胞向 Barrett 食管上皮细胞转化过程的早期,CDX1 有重要的启动作用。Wang 等<sup>[2]</sup>用多种方法对正常食管细胞和 Barrett 食管细胞的基因进行比对分析,筛选 Barrett 食管相关基因,同时用免疫组化染色检测相应基因的表达情况,结果表明 CDX1 可能参与了 Barrett 食管的形成。Kazumori 等<sup>[3]</sup>用大鼠食管空肠吻合术制造 Barrett 食管模型,发现 CDX1 在 Barrett 食管化生上皮以及其临近正常鳞状上皮中的表达明显升高;用胆盐混合物诱导体外培养的食管细胞,CDX1 基因启动子的活性增强,同时其蛋白表达明显增加,这种表达与胆盐呈剂量依赖性关系;CDX1 表达载体转染培养的食管细胞会诱导 CDX2 的表达,从而认为胆盐诱导 CDX1 表达增加并随后促进 CDX2 的表达可能在 Barrett 食管的发生中起着重要作用。Wang 等<sup>[4]</sup>的研究认为,CDX1 在介导反流性食管病中引起 Barrett 食管的损伤因子中起重要的分子连接作用,同时认为是核因子(NF)-κB 信号途径激活了 CDX1 的表达。

#### 1.2 尾型同源框转录因子 2 基因

尾型同源框转录因子 2 (CDX2) 基因也属于 CDX 基因家族,CDX2 与 CDX1 在功能上存在很大的重叠性,同属于肠特异性转录因子。当众多研究表明 CDX1 的异常表达与 Barrett 食管的形成密切相关时,CDX2 也引起了人们的重视。有研究提示

从表型水平来看,Barrett食管中化生的肠上皮始于食管远端鳞状上皮,首先由鳞状上皮转化为贲门上皮然后转化为肠上皮。Vallböhmer等<sup>[5]</sup>研究发现,CDX2基因在食管鳞状上皮中几乎不表达,而从贲门上皮到Barrett食管上皮中,CDX2的表达无论在基因水平还是蛋白水平都有逐步升高的趋势,并且这种差异具有统计学意义,因而认为CDX2有可能作为监测Barrett食管的生物分子。李慧等<sup>[6]</sup>研究Barrett食管黏膜组织中CDX2 mRNA和蛋白质表达,同时观察不同胆汁酸对人食管上皮细胞株Eca-109 CDX2 mRNA表达水平的影响,发现CDX2 mRNA在正常食管组织中不表达,在反流性食管炎和Barrett食管组织中表达增高( $9.6411 \pm 6.6823, 3.9156 \pm 3.6700$ ),且两者分别与正常食管组相比差异有统计学意义( $P = 0.006, P = 0.025$ ),但两者间的差异没有统计学意义( $P = 0.133$ )。同时免疫组化染色显示,Barrett食管CDX2蛋白胞核特异性染色阳性,反流性食管炎组呈假阳性,正常组染色阴性,提示CDX2基因表达异常可能在食管黏膜肠化生中起重要作用,CDX2基因表达可能是Barrett食管发生过程的早期事件。CDX2 mRNA在未加药处理的Eca-109细胞株中不表达,其表达量与胆酸、脱氧胆酸、甘胆酸呈时间和剂量依赖性。体外实验中胆汁酸上调CDX2基因表达,这可能在Barrett食管的发生中起一定作用。Huo等<sup>[7]</sup>研究发现,酸和胆盐可诱导同时患胃食管反流病与Barrett食管者的正常食管鳞状上皮细胞CDX2 mRNA和蛋白表达,但对仅患胃食管反流病而未患Barrett食管者的正常食管鳞状上皮细胞却没有这种诱导作用,因而认为这种酸、胆盐诱导的分子途径激活的不同可能导致了Barrett食管的肠上皮化生。胆盐诱导CDX2基因表达进而促进Barrett食管的发生,但其具体的分子机制尚不清楚。有人用食管腺癌细胞系OE19和OE33进行体外研究,认为胆盐可能通过抑制Notch信号转导途径导致其下游转录因子Hath1和CDX2表达增高进而促使Barrett食管的发生<sup>[8]</sup>。

### 1.3 音猬因子基因

音猬因子(SHH)基因最早在果蝇基因筛选时被发现,在脊椎动物肠的发生过程中SHH是一种重要的内胚层形态发生信号,在总体上控制着胃肠道尤其是胃底腺的形成。研究发现正常胃底腺大量表达SHH蛋白,SHH蛋白表达于Meckel憩室的异位胃底腺中,但胃底部肠化生上皮中SHH蛋白表达缺失;SHH蛋白表达于Barrett食管胃底腺

化生上皮中,但正常食管上皮中SHH蛋白表达缺失<sup>[9]</sup>。Yamanaka等<sup>[10]</sup>研究Barrett食管上皮中SHH mRNA和蛋白表达情况,发现所有的Barrett食管整体活检组织中均有SHH mRNA和蛋白表达,但正常食管上皮组织中其表达缺失,通过显微分割Barrett食管杯状细胞和非杯状细胞上皮发现,SHH mRNA和蛋白在杯状细胞上皮中的表达水平明显低于非杯状细胞上皮( $P = 0.003$ ),推测SHH可能是食管下段柱状上皮化生的启动因子。哺乳动物胚胎发育过程中,SHH在前肠的发育中起重要作用,在食管鳞状上皮形成之前的食管早期发育阶段,SHH的表达活跃。Hh信号转导途径是肠上皮和食管上皮形成中的特征性信号转导途径,随着食管鳞状上皮的形成,Hh信号转导被抑制。Wang等<sup>[11]</sup>研究认为Barrett食管上皮中SHH表达增加,其作为Hh信号转导途径中膜受体Patch1的配体异常激活Hh信号转导途径,进而触发了Barrett食管。

### 1.4 三叶草因子基因

三叶草因子(TFF)基因家族包括三种基因,分别编码三种三叶草蛋白肽,即TFF1、TFF2和TFF3,这些肽链通过链内二硫键形成三个相互作用的环,故名三叶草蛋白。这类蛋白与黏液分泌上皮密切相关,参与黏膜防御和重塑,表达于正常的胃肠黏膜上皮。多种肿瘤、胃溃疡、炎性组织以及肠化生上皮中存在三叶草蛋白表达的增加。有研究发现,TFF3表达于胃和食管的肠化生上皮中<sup>[12,13]</sup>,胃食管反流病患者食管胃交界处的贲门上皮中TFF3的表达明显增高,认为这是对反流物引起炎症的一种适应性反应,从而接下来有可能会导致Barrett食管的发生<sup>[13]</sup>。Warson等<sup>[14]</sup>研究发现Barrett食管组织中TFF1、TFF2、TFF3的表达明显增高,尤其是TFF1和TFF2。用食管空肠吻合术制造的大鼠Barrett食管模型,也从蛋白和mRNA表达水平证实了食管下段肠化生上皮中TFF1、TFF2、TFF3的表达明显增高,尤其是TFF1和TFF2<sup>[15]</sup>。最近Lao-Sirieix等<sup>[16]</sup>利用DNA芯片技术首先在胃上皮、正常食管上皮和Barrett食管上皮中筛选Barrett食管相关基因,然后从三种活检上皮中检测这些相关基因的mRNA和蛋白表达情况,结果发现TFF3在Barrett食管中的表达较正常食管和胃上皮明显升高( $P < 0.01; P < 0.05$ ),并认为TFF3是比较有前途的筛选Barrett食管的生物学分子。Kadri等<sup>[17]</sup>研究利用吞服海绵胶囊搜集胃食管脱落细胞联合检测TFF3代替成本较高的内镜检

查用于诊断 Barrett 食管,这种方法的准确性和特异性分别为 73.3% 和 93.8%,认为从成本效益比来看,此方法较适合于 Barrett 食管的普查。

## 2 Barrett 食管发展至食管癌有关基因

### 2.1 基质金属蛋白酶基因

基质金属蛋白酶(MMP)属于一类高度同源的锌依赖蛋白降解酶家族,具有内切肽链的功能,其家族包括 25 个以上成员。MMP 能降解管基底膜促进肿瘤细胞通过血管和淋巴管转移<sup>[18, 19]</sup>。MMP 在多种肿瘤中高表达,比如肺癌、乳腺癌等。Grimm 等<sup>[20]</sup>研究发现,MMP1 表达水平与 Barrett 上皮低级上皮内瘤变、高级上皮内瘤变和腺癌组织细胞有强相关性,同时 mRNA 表达水平也显示食管腺癌细胞 MMP1 基因转录率远高于 Barrett 食管上皮细胞( $P=0.01$ )。MMP1 表达与细胞增殖活性的研究显示,其表达水平与 Barrett 食管肠化生上皮细胞和相关腺癌细胞的增殖活性成正相关,从而表明 MMP1 的高表达贯穿于 Barrett 食管至食管腺癌的整个过程,并促成了这种恶性转变。另有一项研究表明,NO 可能通过解除对包括 MMP1 在内的 MMP 的控制来促进 Barrett 食管进展为食管腺癌<sup>[21]</sup>。Bradbury 等<sup>[22]</sup>研究 MMP 基因多态性与个体患 Barrett 食管和食管腺癌风险的关系时,发现 MMP1 1G/2G、2G/2G 和 MMP3 6A/5A、5A/5A 基因多态性均会增加个体患食管腺癌的风险。两种 MMP 单倍体型 MMP1-MMP3-MMP12(-82)2G-5A-A 和 MMP1-MMP3-MMP12(-82)2G-5A-G 均会增加食管腺癌的患病风险。通过队列研究 MMP 基因型与 Barrett 食管患病风险的关系,发现同时存在 MMP1 1G/2G 和 MMP12 -82A/G 等位基因变异体的个体更易患 Barrett 食管。可见不同的 MMP 基因型变异体可能促进个体患 Barrett 食管,从而进展为食管腺癌。

### 2.2 胸苷酸合成酶基因

胸苷酸合成酶(TS)是 dTMP 合成的限速酶之一,参与 DNA 的合成和 DNA 损伤后修复。TS 基因位于 18p11.32,TS 基因启动子 5' 非翻译区(5'UTR)存在一独特的含 28bp 的重复序列,此重复序列具有多态性,G/C 单核苷酸多态性已被分离,3'非翻译区(3'UTR)也具有基因多态性。大部分个体基因型为纯合的二重复序列(2R/2R),纯合的三重复序列(3R/3R)和杂合的二重复及三重复序列(2R/3R)。TS 基因 5'UTR 多态性被认为与多种肿瘤的发生和预后有关。Zhang 等<sup>[23]</sup>研究 TS 基因 5'UTR G/C 单核苷酸多态性和 3'UTR 6-bp 缺失

(6bp-)多态性与鳞状食管癌和胃贲门腺癌的关系时发现,6bp-/2R 单体型与 6bp-/3G 单体型个体相比患鳞状食管癌和胃贲门腺癌的风险会明显降低,2R/3G 单体型个体与 3G/3G 单体型个体相比其鳞状食管癌淋巴转移风险提高 11 倍。Kuramochi 等<sup>[24]</sup>搜集 37 例胃食管反流病患者,29 例 Barrett 食管肠上皮化生患者,13 例 Barrett 上皮异型增生患者,44 例 Barrett 食管相关腺癌患者,研究从 Barrett 食管相关的良性病变至恶性食管腺癌的过程中 TS 基因 5'UTR 杂合性缺失(LOH)率的变化以及起始时间,不同病变者其杂合性缺失率分别为:胃食管反流病患者 0.0%(0/22),肠上皮化生者 28.6%(6/21),不典型增生者 28.6%(2/7),Barrett 食管相关腺癌患者 40.0%(10/25),提示 LOH 在 Barrett 食管相关的良性病变至恶性食管腺癌的过程中是相对频繁的事件。通过对同一患者不同病变组织 TS 5'UTR 基因型分析提示,5'UTR LOH 有时发生在癌变过程的早期,只是不同的个体发生的时间不同。但是癌前病变组织中存在杂合性缺失者是否比非杂合性缺失者有更高的患食管腺癌的风险,还有待于对 Barrett 病变患者进行长时间的前瞻性研究证实。

### 2.3 死亡相关蛋白激酶基因

死亡相关蛋白激酶(DAPK)基因最早在研究干扰素介导的海拉细胞死亡时被发现,用相应反义 RNA 降低其蛋白表达会保护海拉细胞免于干扰素介导的细胞死亡,而且这个过程具有程序性细胞死亡特征。DAPK 是钙离子/钙调蛋白依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶,定位于细胞骨架,与微丝系统相连,其结构中含有锚定序列和死亡区域,参与 TNF- $\alpha$  和 Fas 介导的细胞凋亡。程序性细胞死亡过程异常是许多恶性肿瘤的共同特征,DAPK 基因启动子 CpG 区甲基化使其功能失活导致细胞凋亡受阻,从而引发恶性肿瘤。很多肿瘤中都检测到 DAPK 基因高甲基化现象,比如胃癌、食管腺癌、结直肠癌、B 细胞淋巴瘤、非小细胞肺癌等。有研究提出 Barrett 食管至 Barrett 食管腺癌是多步骤的基因遗传和表现遗传改变的过程,这些基因包括错配修复基因、肿瘤抑制基因、细胞周期调节基因、原癌基因、组织浸润相关基因、细胞间黏附相关基因等<sup>[25, 26]</sup>。因而人们认为 DAPK 基因启动子甲基化可能与 Barrett 食管良性病变至恶性食管腺癌有关。Kuester 等<sup>[27]</sup>搜集正常食管黏膜上皮、Barrett 食管化生上皮、异型增生上皮和食管腺癌组织,研究各阶段 DAPK 基因启动子的甲基化现象,同时检测其蛋白表达情

况。发现正常食管鳞状上皮组 DAPK 启动子甲基化率为 20%，Barrett 食管肠上皮化生组为 50%，异型增生组为 53%，Barrett 食管腺癌组为 60%，正常鳞状上皮组分别与化生组、异型增生组、腺癌组相比均具有统计学意义，从 Barrett 食管化生上皮至食管腺癌的过程 DAPK 启动子甲基化频率呈逐步增高趋势，但没有统计学意义。DAPK 蛋白检测也显示随甲基化频率升高 DAPK 蛋白呈降低趋势，正常鳞状上皮组分别与化生组、异型增生组、腺癌组相比均具有统计学意义。从而提出抑制 DAPK 启动子甲基化可能会阻止 Barrett 食管至食管腺癌的转变过程。

#### 2.4 p16 基因

p16/CDKN2A 基因位于 9p21，编码的 p16 是一种肿瘤抑制因子，抑制细胞周期蛋白 D/Cdk4 复合物。研究发现 9p21 等位基因缺失和 p16/CDKN2A 基因突变存在于 Barrett 食管良性病变至恶性食管腺癌的过程中，因而提出这种缺失和突变可能促成了整个疾病的进展，后来又相继发现 p16 基因启动子区甲基化也存在于此过程中，并认为可能和基因突变一起导致 p16 失活或表达降低促成恶性转变<sup>[28]</sup>。但也有人提出包括 p16 基因在内的甲基化现象存在于多种肿瘤中，这种甲基化既不具有肿瘤特异性也不具有肿瘤分期特异性，因而不能作为 Barrett 食管及其恶性转变的生物学标志物<sup>[26]</sup>。随着对这种甲基化现象的进一步研究以及实验设计的严密性增加，人们依然认为 p16 基因的甲基化可以作为监测 Barrett 食管及其恶性转化很好的生物学标志物并探寻其可能的分子机制。有研究筛选包括 p16 基因在内的 10 个基因的甲基化与 Barrett 食管恶性转化风险的关系时发现，p16 基因的高甲基化是独立增加 Barrett 食管恶性转变风险的因素之一 ( $OR = 1.74$ ,  $95\%CI = 1.33-2.20$ )，认为检测这种甲基化将对 Barrett 食管患者恶变风险级别分层、Barrett 食管腺癌的早期检测以及制定合理的内镜随访间隔具有重要的指导意义<sup>[29]</sup>。Wang 等<sup>[30]</sup>首先采用现况调查的方式搜集正常鳞状食管上皮，Barrett 食管不含异型增生上皮、低度异型增生上皮、高度异型增生上皮以及 Barrett 食管腺癌组织，分别检测各组 p16 基因甲基化程度，结果显示正常鳞状上皮组没有甲基化出现，与其相比 Barrett 食管不含异型增生或低度异型增生组和高度异型增生或食管腺癌组甲基化率逐步增高并具有统计学意义 ( $31\%$ ,  $P < 0.01$ ;  $54\%$ ,  $P < 0.001$ )，且后两组相比也具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其次采用巢式病

例对照研究方式对首次内镜检查患有 Barrett 食管及不同异型增生者随访，平均随访年限 4.1 年，结果显示以首次内镜检查结果为基准进展为高度异型增生或食管腺癌组，其 p16 基因甲基化率明显高于非进展组 ( $100\%$  比  $33\%$ ,  $P = 0.008$ )。p16 基因的甲基化是 Barrett 食管相关病变进展很好的预测因子 ( $OR = 10.02$ ,  $95\%CI = 1.18-inf$ ,  $P = 0.03$ )，而且甲基化组平均疾病无进展生存期远低于非甲基化组 ( $P < 0.05$ )。从而认为 p16 基因的甲基化是 Barrett 食管相关疾病恶变过程中频繁发生而又早期的事件，不论首次内镜检查结果 Barrett 相关疾病处于何种级别，检测 p16 基因的甲基化将会很好的预测疾病的进展趋势。一项多中心、回顾性、双盲分析性研究也证实了用 p16 基因甲基化预测 Barrett 食管相关良性病变恶性转化风险的重要性<sup>[31]</sup>。已有研究用 Barrett 食管细胞系 BAR-T 和食管腺癌细胞系 OE33 研究证实，胃食管反流物中的酸性物质通过 NOX5-S 促进氧自由基的生成进而导致 p16 基因启动子甲基化并下调其蛋白表达，使细胞增殖促进 Barrett 食管良性病变的恶性转换<sup>[32]</sup>。因此目前的研究显示，多数人支持将 p16 基因启动子甲基化作为生物检测标志物，筛选高危人群，进一步制定内镜随访计划，对高危人群采取适宜的预防措施。

#### 2.5 p53 基因

p53 基因是研究最为深入最为广泛的抑癌基因，定位于人类染色体 17P13.1，其编码产物为核内磷酸化蛋白，具有蛋白质-DNA 和蛋白质-蛋白质结合的功能。p53 蛋白是细胞生长周期中的负性调节因子，与细胞周期的调控、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡等生物学功能有关。p53 基因分为野生型和突变型，野生型 p53 蛋白极不稳定，半衰期仅数分钟，突变型 p53 蛋白可长至 6~12 h。p53 基因的缺失或突变已被证实是许多肿瘤发生的原因之一，其突变类型多种多样，在肿瘤中的发生率可达 50%~60%，并广泛分布在多种类型的肿瘤中。p53 基因的改变与胃癌的发生密切相关。研究发现 p53 基因的杂合性缺失存在于胃的肠化生上皮中，其杂合性缺失频率在慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→低度异型增生→高度异型增生→胃癌发病模式的各级病变中呈逐步升高的趋势<sup>[33]</sup>。鉴于 Barrett 食管至食管腺癌的发病模式与慢性萎缩性胃炎至胃癌发病模式的相似性，人们也试图研究 p53 基因在 Barrett 食管至食管腺癌过程中的改变情况。有研究贲门肠化生上皮和 Barrett 食管上皮中的 p53 基

因改变情况,发现两种上皮中其总的缺失或错义突变率为 37.5%(6/16),而所有的缺失或错意突变均发生在 Barrett 食管上皮中<sup>[34]</sup>。抑癌基因的失活可能导致细胞增殖活性增加和细胞周期异常,进而促使细胞的恶性转变和肿瘤的形成。研究发现 p53 双等位基因失活与细胞四倍体分数增高相关,而细胞四倍体分数增高又与 Barrett 食管将来进展为食管腺癌密切相关<sup>[35]</sup>,从而表明 p53 基因的改变可能促使 Barrett 食管的恶性转化。Sikkema 等<sup>[36]</sup>研究发现,Barrett 食管上皮中 p53 蛋白中等程度过表达会增加其进展为高度异型增生和食管腺癌的风险,认为 p53 蛋白的过表达可以独立于组织病理学检查来预测 Barrett 食管的恶性转变风险。Binato 等<sup>[37]</sup>研究发现 p53 蛋白的过度表达与鳞状上皮逐步恶变为食管腺癌呈线性关系:正常鳞状上皮 7%,反流性食管炎上皮 37.5%,不含杯状细胞的柱状化生上皮 30%,肠化生上皮 62.5%,食管腺癌组织 71.4%( $P < 0.001$ )。最近的一项研究用 p53 蛋白单克隆抗体 AM239-5M 检测细胞核 p53 蛋白的表达,发现其细胞核阳性率随异型增生的严重程度增加,并认为这种检测技术简便、经济、快速,可用于 Barrett 食管患者的长期随访<sup>[38]</sup>。

## 2.6 极光激酶 A 基因

极光激酶 A(AURKA)基因位于 20q13,其编码的蛋白 AURKA 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,对细胞周期有重要的调节作用。AURKA 的过度表达会诱导中心体扩增导致染色体稳定性降低,使细胞周期调节异常、细胞过度增殖进而导致肿瘤的发生。研究显示 AURKA 的过度表达存在于许多肿瘤中。有研究显示 AURKA 在 Barrett 食管上皮中过度表达<sup>[39]</sup>,这种现象也存在于食管腺癌中<sup>[40]</sup>。Rugge 等<sup>[41]</sup>研究发现,AURKA 的表达在正常鳞状上皮至食管腺癌的各级病变上皮中逐步升高( $P < 0.001$ ),认为 AURKA 的过度表达致染色体稳定性降低促进了食管腺癌的形成,提出 AURKA 可以作为 Barrett 食管恶变的潜在预测因子。

## 3 结论

Barrett 食管及其随后可能发生的食管腺癌是一个多步骤的遗传和表遗传改变的过程,是多种基因参与并相互作用的过程。虽然众多研究表明许多基因的改变与 Barrett 食管相关疾病具有相关性,但由于这些基因的改变往往存在于多种肿瘤中,缺乏特异性,目前能独立或联合应用作为检测 Barrett 食管疾病并监测其进展的生物标志物还很少,如果能找出相关的比较特异的基因改变将为今后采取

干预措施和可能的基因治疗手段提供理论依据和方向。

## 参 考 文 献

- 1 Stairs DB, Nakagawa H, Klein-Szanto A, et al. Cdx1 and c-myc foster the initiation of transdifferentiation of the normal esophageal squamous epithelium toward barrett's esophagus. *PLoS One*, 2008, 3: e3534.
- 2 Wang J, Qin R, Ma Y, et al. Differential gene expression in normal esophagus and Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*, 2009, 44: 897-911.
- 3 Kazumori H, Ishihara S, Kinoshita Y. Roles of caudal-related homeobox gene Cdx1 in oesophageal epithelial cells in Barrett's epithelium development. *Gut*, 2009, 58: 620-628.
- 4 Wang NA, Wilding J, Bartlett S, et al. CDX1 is an important molecular mediator of Barrett's metaplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 7565-7570.
- 5 Vallböhmer D, DeMeester SR, Peters JH, et al. Cdx-2 expression in squamous and metaplastic columnar epithelia of the esophagus. *Dis Esophagus*, 2006, 19: 260-266.
- 6 李慧, 帅晓玮, 谢鹏雁, 等. CDX1/2 在人 Barrett's 食管中的表达以及胆酸对 CDX2 表达的影响. *世界华人消化杂志*, 2009, 17: 1738-1744.
- 7 Huo X, Zhang HY, Zhang XI, et al. Acid and bile salt-induced CDX2 expression differs in esophageal squamous cells from patients with and without Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2010, 139: 194-203.
- 8 Morrow DJ, Avissar NE, Toia NE, et al. Pathogenesis of Barrett's esophagus: Bile acids inhibit the Notch signaling pathway with induction of CDX2 gene expression in human esophageal cells. *Surgery*, 2009, 146: 714-722.
- 9 Van den Brink GR, Hardwick JC, Nielsen C, et al. Sonic hedgehog expression correlates with fundic gland differentiation in the adult gastrointestinal tract. *Gut*, 2002, 51: 628-633.
- 10 Yamanaka Y, Shiotani A, Fujimura Y, et al. Expression of Sonic hedgehog (SHH) and CDX2 in the columnar epithelium of the lower oesophagus. *Dig and Liver Dis*, 2011, 43: 54-59.
- 11 Wang DH, Clemons NJ, Miyashita T, et al. Aberrant epithelial-mesenchymal hedgehog signaling characterizes Barrett's metaplasia. *Gastroenterology*, 2010, 138: 1810-1822.
- 12 Kouznetsova I, Kalinski T, Peitz U, et al. Localization of TFF3 peptide in human esophageal submucosal glands and gastric cardia: differentiation of two types of gastric pit cells along the rostro-caudal axis. *Cell Tissue Res*, 2007, 328: 365-374.
- 13 Peitz U, Kouznetsova I, Wex T, et al. TFF3 expression at the esophagogastric junction is increased in gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Peptides*, 2004, 25: 771-777.
- 14 Warson C, Van De Bovenkamp JH, Korteland-Van Male AM, et al. Barrett's esophagus is characterized by expression of gastric-type mucins (MUC5AC, MUC6) and TFF peptides (TFF1 and TFF2), but the risk of carcinoma development may be indicated by the intestinal-type mucin, MUC2. *Hum*

- Pathol, 2002, 33: 660-668.
- 15 Oh DS, DeMeester SR, Dunst CM, et al. Validation of a rodent model of Barrett's esophagus using quantitative gene expression profiling. *Surg Endosc*, 2009, 23: 1346-1352.
- 16 Lao-Sirieix P, Boussioutas A, Kadri SR, et al. Non-endoscopic screening biomarkers for Barrett's oesophagus: from microarray analysis to the clinic. *Gut*, 2009, 58: 1451-1459.
- 17 Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ*, 2010, 341: c4372.
- 18 Tanioka Y, Yoshida T, Yagawa T, et al. Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 are associated with unfavourable prognosis in superficial oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 2003, 89: 2116-2121.
- 19 Salmela MT, Karjalainen-Lindsberg ML, Puolakkainen P, et al. Upregulation and differential expression of matrilysin (MMP-7) and metalloelastase (MMP-12) and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-3 in Barrett's oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer*, 2001, 85: 383-392.
- 20 Grimm M, Lazariotou M, Kircher S, et al. MMP-1 is a (pre-) invasive factor in Barrett-associated esophageal adenocarcinomas and is associated with positive lymph node status. *J TranslMed*, 2010, 8: 99.
- 21 Clemons NJ, Shannon NB, Abeyratne LR, et al. Nitric oxide-mediated invasion in Barrett's high-grade dysplasia and adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 1669-1675.
- 22 Bradbury PA, Zhai R, Hopkins J, et al. Matrix metalloproteinase 1, 3 and 12 polymorphisms and esophageal adenocarcinoma risk and prognosis. *Carcinogenesis*, 2009, 30: 793-798.
- 23 Zhang J, Cui Y, Kuang G, et al. Association of the thymidylate synthase polymorphisms with esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardiac adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, 2004, 25: 2479-2485.
- 24 Kuramochi H, Uchida K, Peters JH, et al. Loss of heterozygosity at thymidylate synthase locus in Barrett's metaplasia, dysplasia, and carcinoma sequences. *BMC Cancer*, 2009, 9: 157.
- 25 Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, et al. Barrett's metaplasia. *Lancet*, 2000, 356: 2079-2085.
- 26 Tannapfel A. Molecular findings in Barrett's epithelium. *Dig Dis*, 2004, 22: 126-133.
- 27 Kuester D, Dar AA, Moskaluk CC, et al. Early Involvement of Death-Associated Protein Kinase Promoter Hypermethylation in the Carcinogenesis of Barrett's Esophageal Adenocarcinoma and Its Association with Clinical Progression. *Neoplasia*, 2007, 9: 236-245.
- 28 Bian YS, Osterheld MC, Fontollet C, et al. p16 inactivation by methylation of the CDKN2A promoter occurs early during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2002, 122: 1113-1121.
- 29 Schulmann K, Sterian A, Berki A, et al. Inactivation of p16, RUNX3, and HPP1 occurs early in Barrett's-associated neoplastic progression and predicts progression risk. *Oncogene*, 2005, 24: 4138-4148.
- 30 Wang JS, Guo M, Montgomery EA, et al. DNA Promoter Hypermethylation of p16 and APC Predicts Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 2153-2160.
- 31 Jin Z, Cheng Y, Gu W, et al. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res*, 2009, 69: 4112-4115.
- 32 Hong J, Resnick M, Behar J, et al. Acid-induced p16 hypermethylation contributes to development of esophageal adenocarcinoma via activation of NADPH oxidase NOX5-S. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299: G697-G706.
- 33 Karaman A, Kabalar ME, Binici DN, et al. Genetic alterations in gastric precancerous lesions. *Genet Couns*, 2010, 21: 439-450.
- 34 Pilger DA, Lopez PL, Segal F, et al. Molecular analysis of the p53 gene in patients with intestinal metaplasia of the cardia and Barrett's esophagus: characterization by sequencing. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 2183-2185.
- 35 Chao DL, Sanchez CA, Galipeau PC, et al. Cell proliferation, cell cycle abnormalities, and cancer outcome in patients with Barrett's esophagus: A long-term prospective study. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 6988-6995.
- 36 Sikkema M, Kerkhof M, Steyerberg EW, et al. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: A case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 2673-2680.
- 37 Binato M, Gurski RR, Fagundes RB, et al. P53 and Ki-67 overexpression in gastroesophageal reflux disease-Barrett's esophagus and adenocarcinoma sequence. *Dis Esophagus*, 2009, 22: 588-595.
- 38 Trakál E, Guidi E, Butti AL, et al. Detection of the risk of adenocarcinoma in Barrett's esophagus by means of tumor markers (p53 and ki67). *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2010, 40: 211-215.
- 39 Agnese V, Cabibi D, Calcara D, et al. Aurora-A overexpression as an early marker of reflux-related columnar mucosa and Barrett's oesophagus. *Ann Oncol*, 2007, 18: vi110-115.
- 40 Dar AA, Zaika A, Piazuelo MB, et al. Frequent overexpression of Aurora kinase A in upper gastrointestinal adenocarcinomas correlates with potent antiapoptotic functions. *Cancer*, 2008, 112: 1688-1698.
- 41 Rugge M, Fassan M, Zaninotto G, et al. Aurora kinase A in Barrett's carcinogenesis. *Hum Pathol*, 2010, 41: 1380-1386.

(收稿日期:2011-06-02)

(本文编辑:周骏)