



王立东 教授,国家杰出青年科学基金获得者,全国优秀科技工作者,现任郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室主任。中国抗癌协会食管癌专业委员会常委,中国抗癌协会肿瘤病因专业委员会副主任委员,河南省抗癌协会副理事长,国际食管疾病协会董事。历经 20 余年时间,建立 50 万例食管癌和贲门癌临床信息和生物样品大数据库,发现 9 个食管癌和贲门癌易感基因(Nat Genet, 2010, 2014; Hum Mol Genet, 2012; Gut, 2015),从遗传学角度发现维生素和微量元素缺乏及亚硝胺暴露等食管癌高危因素的分子基础,揭示环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响。出版专著 8 部,发表论文 545 篇,其中 SCI 收录论文 102 篇,11 篇 SCI 论文他引>100 次。获省部级一等奖 3 项。

食管癌环境和遗传危险因素交互作用的分子基础和精准预防*

王立东^① 宋昕^① 赵学科^① 吴敏杰^{①②} 周福有^③

摘要 食管癌是极具中国特色的疾病,在流行病学特征、组织学发生和发病危险因素等方面与西方发达国家人群存在巨大差异,中国很难借鉴西方食管癌研究成果,因此,攻克食管癌是中国科学家的责任和挑战。本文围绕中国人食管癌遗传高易感性(易感基因)及其与环境致癌因素的交互作用、食管鳞状上皮癌变多阶段演进的分子机理这两个问题,结合这些领域的研究进展做一简要阐述。

关键词 食管鳞癌 易感基因 精准医学 环境 遗传因素 交互作用

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.12.028

Molecular basis and precision medicine for interactions of genetic and environmental risk factors in esophageal cancer

Lidong WANG¹, Xin SONG¹, Xueke ZHAO¹, Minjie WU^{1,2}, Fuyou ZHOU³

Correspondence to: Lidong WANG; E-mail:ldwang2007@126.com

¹Henan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ²Basic Medical College, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China; ³Department of Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, China

This work was supported by the National Ministry of Science and Technology 863 Project (No. SQ2015AA0202183) and the National Natural Science Fund Committee, Guangdong Joint Major Project (No. U1301227)

Abstract Esophageal cancer is a unique malignant disease in China. A fundamental difference exists between the Chinese population and the western population on esophageal cancer in terms of epidemiology, histogenesis, and carcinogenic risk factors. Therefore, applying the western academic achievements to Chinese is difficult. Thus, Chinese scientists have the responsibility to conquer esophageal cancer in China. This article reviews the progress of esophageal cancer focused on the molecular mechanism for interactions of genetic and environmental risk factors and human esophageal multistage carcinogenesis.

Keywords: esophageal squamous cell carcinoma, high susceptibility gene, precision medicine, environment, genetic factor, interaction

食管癌是极具中国特色的疾病,在流行病学特征、组织学发生和发病危险因素等方面与西方发达国家人群存在巨大差异,中国很难借鉴西方食管癌研究成果,攻克食管癌是中国科学家的责任和挑

战。中西方食管癌差异主要表现在:1)中国食管癌的流行病学特征是高发病率和死亡率、显著的地域分布差异(高、低发区发病率相差 500 倍)和明显家族聚集现象(家族史阳性患者占 40%)。全球每年新增

作者单位:①郑州大学第一附属医院河南省食管癌重点开放实验室(郑州市 450052);②新乡医学院癌症研究中心;③安阳肿瘤医院胸外科

*本文课题受国家科技部 863 项目(编号:SQ2015AA0202183),国家自然科学基金委员会,广东省联合重大项目资助(编号:U1301227)资助

通信作者:王立东 ldwang2007@126.com

约50万例食管癌患者中,一半以上发生在中国,比西方国家发病率高100倍,而5年生存率仅15%左右^[1-2]。2)中国人食管癌组织学发生主要来自食管鳞状上皮,食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC, 简称鳞癌)是其主要组织学类型,占97%,而食管腺癌不到2%。正常→各级癌前病变(基底细胞过度增生,不典型增生,原位癌)→早期浸润鳞癌的多阶段演进癌变过程是中国人 ESCC 主要组织学发病模式^[3];而西方人群食管癌主要起源于 Barrett's 食管(食管鳞状上皮被柱状上皮所取代)腺上皮,食管腺癌是其主要组织学类型,占80%,鳞癌仅占20%。西方人群组织学发病模式为反流性食管炎→Barrett's 食管→不典型增生→早期浸润腺癌^[4-5]。3)中国 ESCC 发生的主要危险因素是维生素缺乏(特别是核黄素、维生素 A 和叶酸等)和亚硝胺暴露^[6];而西方人群主要危险因素是肥胖和反流性食管炎^[5],其所

致的 Barrett's 食管是西方人群主要食管癌前病变,与此相反,中国 Barrett's 食管极少见,瘦人 ESCC 风险较高^[7](表1)。

特别值得指出的是,中国 ESCC 高发区几乎总是与贲门癌并存,二者堪称“姊妹癌”。后者病理类型主要为腺癌。因二者临床主要症状(进行性吞咽困难)和流行区域相似,上世纪80年代前,中国学者把贲门癌归类为食管癌^[8]。近年,西方国家将食管和胃结合部上下5cm内发生的腺癌归类为食管胃交界部或结合部腺癌,并进一步根据解剖部位分为3种类型,即,Ⅰ型:食管远端腺癌,食管胃交界部上1~5cm;Ⅱ型:GCA,食管胃交界部上1cm至交界部下2cm;Ⅲ型:贲门下癌,食管胃交界部下2~5cm^[9]。很显然,中国人以Ⅱ型为主(>97%),Ⅰ型极少见(<2%),Ⅲ型亦较少。这是中国与西方人群食管癌流行特征又一显著不同之处^[10-11]。

表1 中、西方人群食管癌差异

Table 1 Characterization of esophageal cancer by Chinese and western populations

Item	Chinese	Western
Histological type	Squamous cell carcinoma >95%	Adenocarcinoma >80%
Tumor site	Middle >70%	Lower >80%
Family history	+++	+
Chronic esophagitis	Characterized by basal cell hyperplasia and dysplasia, lamina propria papillae up-growth and inflammatory cell infiltration	Reflux esophagitis followed by Barrett's esophagus
Histogenesis	Esophageal squamous epithelia	Not from esophageal epithelia, but from metaplasia tissue
Dramatic geographic distribution	++++, ratio for the high- and low-incidence areas: 500:1	+, rare
Obesity	--	++++
Low socioeconomic status	++++	--

在河南省老一代科学家工作的基础上,本研究团队历经20余年走访食管癌高发区12万个村庄,500余家医院,进行高发区现场人群普查,进行长期随访建立459 506例食管癌和各级癌前病变临床信息和生物样品资料库,采用全基因组测序和全基因组关联分析技术,探讨食管癌遗传高易感性(易感基因)及其与环境致癌因素的交互作用和食管鳞状上皮癌变多阶段演进的分子机理,为建立用于高危人群筛查、早期发现和个体化防治及新药研发提供分子靶标和新思路。本研究就中国 ESCC 和 GCA 遗传易感性,癌变多阶段演进的分子基础及环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响做一简要阐述。

1 ESCC 遗传易感性的分子基础及其与环境致癌因素交互作用

本研究采用全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)、基因和蛋白表达分析及PCR

产物测序等方法,从分子遗传学角度研究中国汉族 ESCC 患者高易感的分子基础,并在中国少数民族食管癌高发区哈萨克族和维吾尔族食管癌患者和正常人群以及 GCA 患者中进行验证;在此基础上,进一步研究遗传分子变化与食管癌高发区主要环境致癌因素的交互作用。

1.1 中国人 ESCC 易感 SNP 位点和基因

10例中国人 ESCC 易感 SNP 位点和基因研究结果(表2),揭示 ESCC 高危人群遗传的分子基础^[12-15]。对2.5万例中国汉族 ESCC 和对照组行 GWAS 和验证发现2个中国人群 ESCC 重要易感位点 rs2274223、rs13042395,分别定位于10q23的 PLCE1 基因和20p13的 C20orf54 基因(又称核黄素转运基因, RFT2);进一步的验证发现,这2个 SNP 位点也明显与新疆哈萨克族和维吾尔族人群 ESCC 高风险密切相关^[12]。欧美学者将这2个 SNP 位点在西方人群消

化道其他肿瘤如食管腺癌、胃癌、胆囊癌,甚至非消化道肿瘤,如肺癌等进行验证得到许多新的发现^[16-18]。这一研究成果也催生了对 PLCE1 和 C20orf54 易感基因功能研究的广泛兴趣。随后,发表在 Nature Genetics 杂志上的另外 2 项中国不同地区 ESCC 和 GCA 的 GWAS 研究也重复验证了 PLCE1 易感基因^[19]。值得指出的是,该研究小组联合其他 2 个研究小组进行多中心联合分析,又发现 3 个新的 ESCC 易感基因,

PLCE1 也到重复验证^[15]。
如前所述,中国 ESCC 高发区人群显著区别于西方人群的一个特征是这些人群 GCA 的发生率也非常高,甚至出现同时或先后发生 ESCC 和 GCA 的患者(双源癌)^[20]。鉴于此,该项目又对 4 000 例 GCA 患者进行验证,结论为食管鳞癌 GWAS 研究发现的 2 个 SNP 位点也与来自同一地区人群的 GCA 高风险密切相关。

表2 中国汉族食管鳞癌和贲门腺癌易感 SNP 位点和基因

Table 2 High-risk SNP loci and related genes for esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma in Chinese Han population					
SNP Locus	Chromosome	Located genes	OR (95%CI)	P	Reference
rs2274223*	10q23	PLCE1	1.43 (1.37-1.49)	7.45E-56	12
rs13042395*	20p13	C20orf54	0.86 (0.82-0.91)	1.21E-11	12
rs10931936	2q33	CASP8/ALS2CR12/TRAK2	1.27 (1.17-1.38)	4.74E-09	13
rs13016963	2q33	CASP8/ALS2CR12/TRAK2	1.29 (1.19-1.40)	7.63E-10	13
rs9288318	2q33	CASP8/ALS2CR12/TRAK2	1.28 (1.18-1.39)	1.35E-09	13
rs10201587	2q33	CASP8/ALS2CR12/TRAK2	1.29 (1.19-1.40)	8.71E-10	13
rs7578456	2q33	CASP8/ALS2CR12/TRAK2	1.27 (1.17-1.38)	1.60E-08	13
rs7447927	5q31.2	TMEM173	0.85 (0.82-0.88)	7.72E-20	14
rs1642764	17p13.1	ATP1B2/TP53	0.88 (0.85-0.91)	3.10E-13	14
rs35597309	6p21.32	HLA class II genes	1.19 (1.12-1.27)	1.18E-07	14
rs10074991*	5p13.1	PRKAA1	0.80 (0.77-0.83)	7.36E-12	15
rs2294693*	6p21.1	UNC5CL	1.18 (1.12-1.26)	2.50E-08	15
rs4072037*	1q22	MUC1	0.76 (0.69-0.84)	6.59E-08	15

*Associated both with ESCC and GCA; *associated with GCA; *associated both with GCA and gastric cancer

值得指出的是,GCA 与胃远端腺癌的高风险 SNP 不完全一致,本研究在 GCA GWAS 发现的位于染色体 5p13.1 的高风险 SNP 位点 rs10074991 (PRKAA1 基因) ($P=7.36\times10^{-12}$) 与远端胃癌高风险一致 ($P=2.42\times10^{-23}$),但在远端胃癌发现的位于染色体 6p21.1 的高风险 SNP 位点 rs2294693 (UNC5CL 基因附近) ($P=2.50\times10^{-8}$) 却与贲门癌高风险无任何关系^[13]。

1.2 中国人群主要致病因素

核黄素、维生素 A、叶酸体内利用障碍和环境亚硝胺暴露导致 DNA 烷基化损伤修复缺陷。上世纪 60 年代,已有研究发现维生素缺乏,特别是核黄素、维生素 A 中间代谢产物维甲酸和叶酸,是中国 ESCC 主要致癌因素。长期膳食补充这些维生素后,如核黄素盐,发现有明显干预作用^[21],但存在明显个体差异。本研究团队意外发现 3 个中国人 ESCC 高风险易感基因分别与核黄素细胞内外转运(RFT2)基因,叶酸在体内正常代谢(亚甲基四氢叶酸还原酶,MTHFR)基因^[22]和维甲酸与受体结合相关基因(维甲酸受体基因β)发生多态性改变(RFT2 和 MTHFR 基因)或基因启动子区域甲基化(维甲酸受体基因β)^[23],从而导致基因、蛋白异常表达或基因沉默,进一步导致这

些维生素利用障碍,最终引起细胞增生紊乱和癌变。
在食管癌高发区河南林州的人群和实验室研究已发现亚硝胺暴露是该地区食管癌又一重要的致癌因素。亚硝胺主要是通过 DNA 烷基化损伤起到致癌作用。本研究团队发现河南林州高发区人群发生明显 O6 烷基鸟嘌呤 DNA 烷基转移酶基因多态改变 (AGT),后者导致亚硝胺引起的烷基修复缺陷,从而提高食管癌易感性^[24]。

上述研究阐明了中国人 ESCC 高易感的分子遗传基础,揭示了环境和遗传因素交互作用影响食管癌变的分子机理,从分子遗传水平丰富了维生素缺乏和亚硝胺暴露与食管癌变关系的理论,对膳食补充维生素所产生的食管癌前病变干预个体差异现象提供了新见解,且据此提出个体化预防的新观念。很显然,这些研究成果为 ESCC 高危人群筛查、早期发现和个体化预防及新药研制提供了理论依据、分子靶标和新思路。

2 食管鳞状上皮癌变多阶段演进的分子机理研究

本研究团队利用食管癌手术切除的组织标本和高发区无症状人群早期食管癌内镜普查和黏膜活检组织样品,采用基因 PCR 产物测序、mRNA 和蛋白表

达等方法,从基因突变、mRNA 和蛋白表达、杂合性缺失(LOH)等变化,围绕食管鳞状上皮癌变多阶段演进的分子机理这一问题,重点探索正常上皮和各级癌前病变组织分子变化特征及其与病变形态学和病变进展的关系。研究结果集中在以下几个方面。

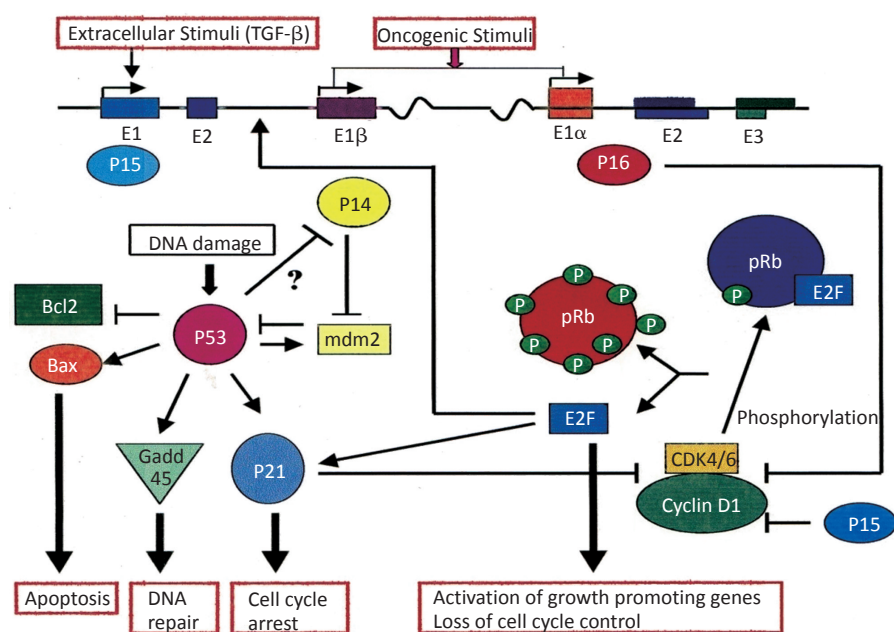
2.1 p53-Rb 信号传导通路变异

p53-Rb 信号传导通路变异是中国人食管鳞状上皮癌变极早期阶段关键分子改变,是导致持续癌变主要分子机制。利用 1 300 例 ESCC 和配对癌旁正常上皮以及无症状人群食管癌前病变和正常活检组织系统分析 p53-Rb 信号通路基因突变、LOH、甲基化和磷酸化以及 mRNA 和蛋白表达,主要包括 p53、Rb、p14、p15、p16、p21、Cyclin D1、PCNA、Bax、MDM2、Bcl-2 等变化特征及其与癌前病变形态学和病变进展的关系。这些基因和蛋白在食管癌变多阶段演进过程中的变化关系如图 1^[25]。主要发现:这些分子改变发生在食管癌变的极早期阶段,甚至在形态学正常的食管上皮乳头区细胞已发生 p53 基因突变和蛋白聚集^[26],因此提出食管上皮乳头区是最早发生癌变的部位;这些分子改变随病变程度加重而明显升高,食管癌低发区居民上皮分子改变明显低于高发区;Rb 变化以发生 LOH 为主,PCNA 和 Cyclin D1 主要以蛋白过度表达为主,p14、p15、p16 等主要以甲基化改变为主。还发现同一个体,不同食管部位同时发生重度癌前病变,其癌前病变形态相似而分子改变不同^[27],为食管癌变多中心起源提供了理论依据。

2.2 关键分子改变与食管癌前病变的关系

在基因突变、蛋白和 mRNA 表达及 DNA 甲基化等水平鉴定一批参与食管上皮细胞过度增生、凋亡等的

关键分子改变及其与食管癌前病变形态学变化的关系。与西方人群食管癌前病变主要是由反流性食管炎导致食管鳞状上皮被柱状上皮所取代而形成的 Barrett's 食管(化生),进一步发展成腺上皮不典型增生(癌前病变)和早期浸润性腺癌不同,中国食管鳞状上皮癌变极早期的一个重要特征是鳞状上皮细胞增生异常,形态学上表现为基底细胞过度增生(basal cell hyperplasia, BCH),进一步发展成不典型增生(dysplasia, DYS)和原位癌(carcinoma in situ, CIS),这些病变被认为是中国人食管癌的癌前病变^[8]。客观、定量分析癌前病变细胞增生程度对科学评价Ⅱ级预防效果,阐明影响癌变早期的分子变化是该领域关键问题。这些病变的另一特点是双向发展不稳定特性,即部分可以持续向癌的方向发展,部分多年不变,甚至退回正常。单纯从形态学变化特征难以解释这种现象。本研究团队利用高发区无症状人群早期食管癌普查所获得的正常和食管癌前病变活检组织,建立活检组织体外 1 小时 H3-胸腺嘧啶核苷(H3-TdR)组织培养,按上皮结构分层计数 H3-TdR 标记增生细胞方法^[3],并结合无症状人群食管各级癌前病变细胞 65 种肿瘤相关蛋白表达异常和增生程度关系(图 2)^[28],揭示食管癌变早期分子变化特征和规律,证明形态学正常的上皮细胞已不同程度发生癌基因异常甲基化、肿瘤抑制基因突变和蛋白表达异常,形态相似的癌前病变其分子改变不同^[8,20,24,26-27]。这些研究为阐明癌前病变双向发展不稳定特性的分子机理,科学评价食管癌前病变干预效果,高危人群分子分型等方面提供重要理论依据和指标。有关食管上皮细胞增生定量分析方法已被应用到肿瘤预防领域。



► 图 1 p53-Rb 信号传导通路在食管癌变多阶段演进中的关系

Figure 1 p53-Rb pathway in esophageal multistage carcinogenesis

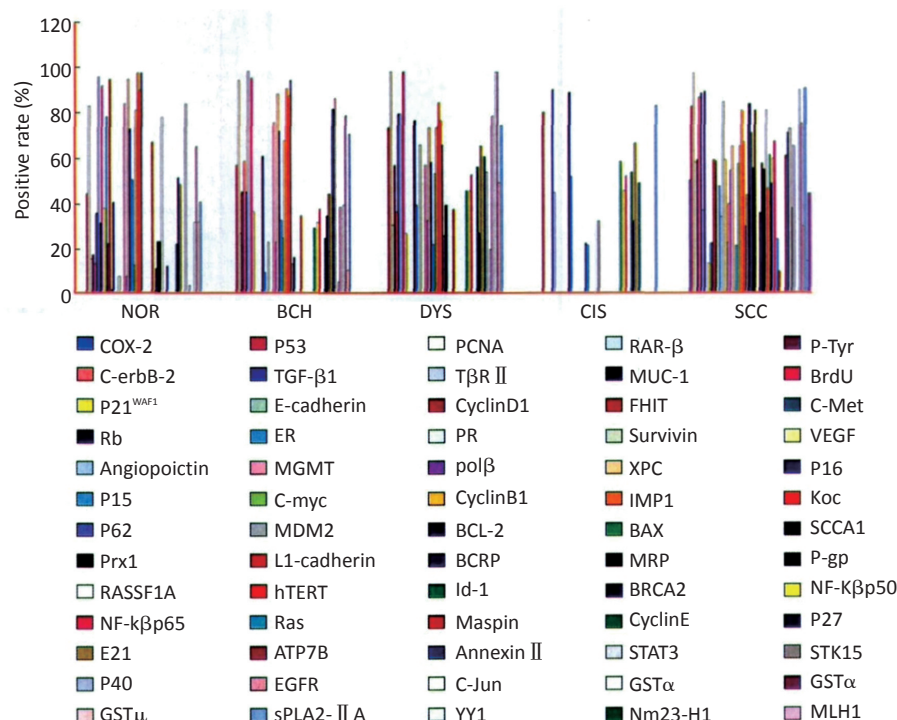


图2 65种肿瘤相关蛋白在食管癌变多阶段演进过程中的表达变化

Figure 2 Alterations of 65 tumor related proteins in esophageal multistage carcinogenesis

3 结语

本研究以河南省近年有关食管癌环境和遗传发病危险因素交互作用和多阶段演进的分子基础研究进展为例,简要阐明食管癌遗传因素的分子基础(易感基因),并从分子遗传学角度揭示食管癌发病高危因素维生素和微量元素缺乏及亚硝胺暴露等环境因素作用的分子基础,阐明环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响,据此提出食管癌个体化预防的新思路,为食管癌精准预防提供了新的研究方向。同时,简要阐明食管癌变多阶段演进的分子变化,为食管癌前病变的分子分型和Ⅱ级预防提出新的见解。组学和临床流行病学大数据的积累将为实现食管癌精准医学(防治)奠定重要基础,也是未来中国 ESCC 研究有望取得重大突破的主要领域。中国人 GCA 和 ESCC 在发病危险因素和流行特征及分子基础等方面有许多相似性,也是最具中国特色的疾病,应当作为一种“姊妹癌”进行系统对比研究。

参考文献

- [1] Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012[J]. Gut, 2015, 64(3):381-387.
- [2] Rebecca LS, Kimberly DM, Ahmedin JD. Cancer Statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [3] Wang LD, Lipkin M, Qui SL, et al. Labeling index and labeling distribution of cells in esophageal epithelium of individuals at increased risk for esophageal cancer in Huixian, China[J]. Cancer Res, 1990,

50(9):2651-2653.

- [4] Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(26):2499-2509.
- [5] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. Lancet, 2013, 381(9864):400-412.
- [6] Yang CS, Miao J, Yang W, et al. Diet and vitamin nutrition of the high esophageal cancer risk population in Linxian, China[J]. Nutr Cancer, 1982, 4(2):154-164.
- [7] Guo LW, Liu SZ, Zhang SK, et al. A meta-analysis on BMI and the risk of esophageal cancer in the Chinese population[J]. Modern Prev Med, 2015, 42(17):3085-3088.[郭兰伟,刘曙正,张韶凯,等.中国人群体重指数与食管癌发病风险的 Meta 分析[J].现代预防医学,2015,42(17):3085-3088.]
- [8] Wang LD, Shi ST, Zhou Q, et al. Changes in p53 and CyclinD1 protein expression and cell proliferation in different stages of human esophageal and gastric cardia carcinogenesis[J]. Int J Cancer, 1994, 59(4):514-519.
- [9] Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction[J]. Br J Surg, 1998, 85(11):1457-1459.
- [10] Wang LD, Zheng S, Zheng ZY, et al. Primary adenocarcinomas of lower esophagus, esophagogastric junction and gastric cardia: in special reference to China[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(6):1156-1164.
- [11] Wang Y, Wang LD, Li JL, et al. An analysis of tumor site in 2196 patients with gastric cardia adenocarcinoma(GCA)in high incidence area with GCA in Henan province[J]. J Oncol, 2010, 16(5):350-352. [王燕,王立东,李吉林,等.河南贲门癌高发区 2196 例贲门癌发生部位分析[J].肿瘤学杂志,2010,16(5):350-352.]
- [12] Wang LD, Zhou FY, Li XM, et al. Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies

- susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54[J]. Nat Genet, 2010, 42(9): 759-763.
- [13] Hu N, Wang Z, Song X, et al. Genome-wide association study of gastric adenocarcinoma in Asia: a comparison of associations between cardia and non-cardia tumours[J]. Gut, 2015, pii: gutjnl-2015-309340. [Epub ahead of print]
- [14] Abnet CC, Wang Z, Song X, et al. Genotypic variants at 2q33 and risk of esophageal squamous cell carcinoma in China: a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(9):2132-2141.
- [15] Wu C, Wang Z, Song X, et al. Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations[J]. Nat Genet, 2014, 46(9):1001-1006.
- [16] Dura P, Bregitha CV, Te Morsche RH, et al. GWAS-uncovered SNPs in PLCE1 and RFT2 genes are not implicated in Dutch esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma etiology[J]. Eur J Cancer Prev, 2013, 22(5):417-419.
- [17] Smrcka AV, Brown JH, Holz GG. Role of phospholipase C ϵ in physiological phosphoinositide signaling networks[J]. Cell Signal, 2012, 24(6):1333-1343.
- [18] Edamatsu H, Takenaka N, Hu L, et al. Phospholipase C ϵ as a potential molecular target for anti-inflammatory therapy and cancer prevention[J]. Inflamm Regen, 2011, 31(4):370-374.
- [19] Abnet CC, Freedman ND, Hu N, et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma[J]. Nat Genet, 2010, 42(9):764-767.
- [20] Chen H, Wang LD, Guo M, et al. Alterations of p53 and PCNA in cancer and adjacent tissues from concurrent carcinomas of the esophagus and gastric cardia in the same patient in Linzhou, a high incidence area for esophageal cancer in northern China[J]. World Journal of Gastroenterology, 2003, 9(1):16-21.
- [21] He Y, Ye L, Shan B, et al. Effect of riboflavin-fortified salt nutrition intervention on esophageal squamous cell carcinoma in a high incidence area, China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10(4):619-622.
- [22] Wang LD, Guo RF, Fan ZM, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase promoter polymorphisms with esophageal and cardia cancer risk[J]. Dis Esophagus, 2005, 18(3):177-184.
- [23] Wang Y, Fang MZ, Liao J, et al. Hypermethylation-associated inactivation of retinoic acid receptor beta in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(14):5257-5263.
- [24] Deng C, Xie D, Capasso H, et al. Genetic polymorphism of human O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase: identification of a missense variation in the active site region[J]. Pharmacogenetics, 1999, 9(1): 81-87.
- [25] Wang LD, Chen H, Guo LM. Alterations of p53-Rb pathway in esophageal carcinogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2001, 9(4):367-371. [王立东,陈虹,郭丽梅.肿瘤抑制基因P53-Rb系统变化与食管癌变关系研究及展望[J].世界华人消化杂志,2001,9(4):367-371.]
- [26] Wang LD, Hong JY, Qiu SL, et al. Accumulation of p53 protein in human esophageal precancerous lesions: a possible early biomarker for carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1993, 53(8):1783-1787.
- [27] Wang LD, Zhou Q, Hong JY, et al. p53 protein accumulation and gene mutations in multifocal esophageal precancerous lesions from symptom free subjects in a high incidence area for esophageal carcinoma in Henan, China[J]. Cancer, 1996, 77(7):1244-1249.
- [28] Wang LD, Ren JL, Song X, et al. Proteins profile in esophageal multi-stage carcinogens[J]. J Zhengzhou Univ(Med Sci), 2009, 44(1):13-16.[王立东,任景丽,宋昕,等.食管癌变过程中肿瘤相关蛋白的表达[J].郑州大学学报(医学版),2009,44(1):13-16.]
- (2016-01-07 收稿)
(2016-04-20 修回)
(编辑:郑莉 校对:杨红欣)

• 读者 • 作者 • 编者 •

第一届中美肿瘤精准医学高峰论坛第一轮会议通知

精准医疗是目前肿瘤研究的前沿与热点,也是肿瘤治疗的发展方向。为交流我国精准医疗领域的经验和研究成果,增进对国际相关领域最新研究进展和动态的了解,由国家肿瘤临床医学中心、中国抗癌协会、中国医药生物技术协会、美国西奈山医学院肿瘤中心、美国国家癌症基金会主办,天津医科大学肿瘤医院、中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会、美国加州大学洛杉矶分校临床芯片中心协办的“第一届中美肿瘤精准医学高峰论坛”将于2016年9月22日~24日在天津召开。

会议将邀请中美两国肿瘤精准医疗领域的知名专家学者,就精准医疗的平台建设、发展模式、产业化及临床应用前景进行深入和广泛的交流。欢迎全国相关领域的专家、学者、临床医师、研究人员以及研究生积极报名参加及踊跃投稿。联系人:于津浦、韩雷;电话:022-23340123-6124;邮箱:ICCPM2016@outlook.com(详情请见<http://www.cjco.cn/CN/news/news632.shtml>)