

# 染色体结构变异在胃癌发生发展中的作用

吴建林, 于颖彦

## ■背景资料

染色体结构变异主要包括染色体某些部位的缺失、重复、倒位和易位。其中研究最多的是缺失和重复。染色体特定部位的缺失和重复会导致定位于该部位的基因表达降低和增强, 这是导致肿瘤发生的重要机制之一。

吴建林, 于颖彦, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 上海消化外科研究所 上海市 200025  
国家科技部“十一五”“863”重大专项资助项目, No. 2006AA02A402, No. 2006AA02A301  
国家自然科学基金资助项目, No. 30572127, No. 30770961  
上海市浦江人才计划资助项目, No. PJ200700367  
上海市科委重点基础研究资助项目, No. 05JC14013  
作者贡献分布: 吴建林论文撰写; 于颖彦论文审核。  
通讯作者: 于颖彦, 200025, 上海市, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科. yingyan3y@yahoo.com.cn  
电话: 021-64370045 传真: 021-64373909  
收稿日期: 2008-09-15 修回日期: 2008-10-20  
接受日期: 2008-10-21 在线出版日期: 2008-11-18

## Role of chromosome structure variation in carcinogenesis and progression of gastric cancer

Jian-Lin Wu, Ying-Yan Yu

Jian-Lin Wu, Ying-Yan Yu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University; Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China

Supported by: the Chinese National High-Tech Program, No. 863-2006AA02A402, No. 863-2006AA02A301; National Natural Science Foundation of China, No. 30572127, No. 30770961; the Key Basic Research Foundation from Shanghai Commission of Science and Technology, No. 05JC14013; and the Pujiang Talent Project of Shanghai Municipality, No. PJ200700367

Correspondence to: Ying-Yan Yu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University; Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China. yingyan3y@yahoo.com.cn  
Received: 2008-09-15 Revised: 2008-10-20  
Accepted: 2008-10-21 Published online: 2008-11-18

## Abstract

The carcinogenesis of gastric cancer is a multifactor process with many steps, of which, both the losing activity of tumor suppressor genes resulting from the abnormal structure of the chromosomes, and the activation of the oncogenes play important roles in these process. Therefore, identification of the tumor suppressor gene and oncogene through researching on the structural chromosomal abnormality has become an important means for the research of gastric cancer and oncology. This paper reviews the researches on current progresses on structural

chromosomal abnormality in gastric cancer, especially on the aspect of methodology, and explained the application of various molecular genetics and molecular biology means used in structural chromosomal abnormality research. This paper aimed at providing references for the choice of researching methods for the readers.

**Key Words:** Gastric cancer; Chromosome; Structural variation; Molecular genetics

Wu JL, Yu YY. Role of chromosome structure variation in carcinogenesis and progression of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(32): 3642-3647

## 摘要

胃癌的发生是一个多因素多步骤过程, 其中染色体结构异常而导致的抑癌基因的失活和癌基因的激活在这个过程中起了重要作用。因此, 通过对染色体结构变异的研究寻找肿瘤相关的抑癌基因或癌基因成为胃癌及肿瘤学研究中的重要手段。本文将综述目前胃癌染色体结构异常研究进展, 并从方法学上阐述几种分子遗传学及分子生物学常用手段在研究胃癌染色体结构变异中的作用, 旨在为读者的实验研究提供有价值的参考。

**关键词:** 胃癌; 染色体; 结构变异; 分子遗传学

吴建林, 于颖彦. 染色体结构变异在胃癌发生发展中的作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(32): 3642-3647  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3642.asp>

## 0 引言

胃癌是消化系常见的恶性肿瘤, 日本、韩国及我国均属于胃癌高发国家。胃癌的发生发展机制涉及多因素、多步骤, 其中染色体结构变异在胃癌的发生和演变过程中担当重要角色。深入开展对胃癌染色体结构变异的研究, 不但有助于阐明胃癌发生发展的分子机制, 还将为胃癌的分子分型、分子分期以及与胃癌生物学性状关系研究提供有价值的参考。对胃癌染色体的研究, 除了传统的染色体核型分析技术外, 近

## ■同行评议者

熊斌, 教授, 武汉大学中南医院肿瘤科; 潘兴华, 副主任医师, 中国人民解放军成都军区昆明总医院病理实验科

年来还发展了多种分子遗传学与分子生物学新技术.

## 1 染色体结构变异概念

Boveri早在1914年就提出染色质含量不平衡是癌变过程中最原始的变化, 该观点虽然是基于当时科学技术发展水平的粗浅提法, 但之后的科学发展证实, 染色体畸变在肿瘤发生发展过程中确实起了很重要的作用. 染色体畸变可分为染色体数目改变和染色体结构变异两大类. 染色体数目改变包括整个染色体组成倍的增加, 成对染色体数目的增减, 单个染色体某个节段的增减. 而染色体结构变异是指染色体发生断裂, 并以异常的组合方式重新连接. 主要形式有片段缺失、重复、倒位和易位. 其中染色体结构变异是染色体畸变的主要形式. 近10年来, 有关胃癌染色体结构变异的报道逐渐增多, 且已发现了不少有价值的染色体扩增与缺失区域.

## 2 胃癌染色体结构变异研究中的方法学

**2.1 传统的细胞遗传学方法** 该方法首先需要制备良好的中期染色体涂片, 该方法以往主要用于造血系统肿瘤的诊断、判断预后和治疗效果评价<sup>[1]</sup>, 其在实体瘤研究中有一定局限性<sup>[2]</sup>, 原因可能是实体瘤在组织细胞培养、染色体涂片制备等方面均较血液系统肿瘤困难有关. 此外, 实体瘤常常存在继发性染色体变化, 分析起来也有一定难度. 由于实体瘤是一个包含多种细胞成分的多细胞混合体, 即使在肿瘤标本核型分析中见到正常核分裂相, 也很难确定这些正常的核型是否来源于肿瘤细胞<sup>[3]</sup>. 张建华 *et al*曾利用制备实体瘤染色体涂片G显带方法对10例原代胃癌细胞进行了研究, 发现其中2例具有染色体数目变化, 另外8例具有染色体结构变化, 最常见的结构异常为7q-, 3p-和1p-<sup>[4]</sup>. 虽然染色体G显带技术能从全基因组层面分析染色体变异, 但此技术主要适用于核型分析, 很难鉴别较为复杂的染色体结构变异.

**2.2 荧光原位杂交技术** 荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization, FISH*)创建于1986年, 是利用荧光标记的DNA探针与肿瘤间期细胞核或中期染色体涂片进行原位杂交. 该方法具有探针性能稳定、便于开展、能够平行开展不同探针的多色检测等优点. 根据所使用的探针类型不同, 可以将FISH技术分为着丝粒FISH、端粒FISH、染色体涂染FISH、区带特异性FISH以及结合显微切割技术发展起来的反义涂染

FISH等. 其中着丝粒FISH适用于分析分裂中期细胞核染色体数目的变化; 端粒FISH适用于确定特定染色体数目和末端变化; 涂染FISH适用于识别整条染色体或部分染色体(染色体臂或条带)的变化; 区带特异性FISH适用于检测特定位点的染色体变化. 近十多年来, 荧光原位杂交技术发展较快, 在此基础上又衍生出一些新技术, 如多色荧光原位杂交、组合比率荧光原位杂交、着丝粒多元荧光原位杂交及交叉物种彩色显带等. 其中多色荧光原位杂交主要是利用不同颜色的荧光素标记不同的探针, 同时对一张染色体涂片进行杂交, 达到对不同的靶DNA片段同时定位目的<sup>[5]</sup>. 目前, FISH技术已广泛应用于肿瘤生物学、基因定位、基因扩增或基因丢失等研究<sup>[6-9]</sup>. 最近, Bernasconi *et al*曾利用FISH技术研究了203例胃黏膜相关淋巴瘤的染色体变异, 发现1, 3, 12, 18号染色体三倍体出现的频率较高, 并且首次发现了高频率的X染色体数目增加现象<sup>[10]</sup>.

**2.3 比较基因组杂交技术** FISH虽然具有诸多优点, 但是在实际研究中很多组织标本很难获得高质量的染色体涂片, 这就大大限制了其应用的范围. 由Kallioniemi *et al*<sup>[11]</sup>于1992年创建的比较基因组杂交(*comparative genomic hybridization, CGH*)则突破了FISH技术的局限性. 研究者只需抽提肿瘤组织和正常组织少量的基因组DNA, 分别用不同荧光染料进行标记后与正常人中期染色体涂片进行杂交即可全面迅速地获得全基因组DNA的拷贝数变化的信息. 因此, 既可用于新鲜组织研究, 也可以用于石蜡包埋组织标本内的DNA分析, 特别适合实体瘤或淋巴瘤等不易获得高质量染色体涂片标本的基因组变异检测. 近年来, 有多个国家的不同研究者运用CGH技术检测过数百例原发胃癌标本的基因组变异, 揭示出胃癌中的DNA序列拷贝数异常<sup>[12-15]</sup>. 较为常见的缺失区有4q、13p、5q、9p、17p和19p等; 常见的扩增区有3q、7q、8q、13q和20q. 而这些非随机的染色体增加或缺失区内可能存在胃癌相关癌基因或肿瘤抑制基因, 如*c-Myc*定位于8q24.1, *TP53*定位于17p13.1, *AIB1*定位于20q12. 由此可见, CGH方法可用于发现胃癌候选癌基因和肿瘤抑制基因.

**2.4 微阵列CGH技术** 微阵列CGH(*array CGH*)技术是基于微阵列的比较基因组杂交技术. 其主要原理是通过在一张芯片上用标记不同荧光素的样本(肿瘤样本和正常样本)同时进行杂交, 可

## ■ 研究前沿

近年来各种高通量检测染色体结构变异的分子生物学方法不断涌现并被广泛应用, 已经发现许多重要染色体结构变异的部位, 并提出多个潜在的癌基因和抑癌基因. 对染色体结构变异的研究有望成为肿瘤研究中的重要手段.

### ■ 相关报道

近几年已有不少胃癌染色体结构变异的研究报道,发现不同的染色体结构变异与肿瘤的分期、分型、淋巴结和血液转移等存在一定相关性。

以检测样本基因组和对照样本基因组间DNA拷贝数变化(CNV)。该技术常用于肿瘤或遗传性疾病全基因组CNV检测<sup>[16]</sup>。由于传统的CGH技术分辨率较低,无法检测小于2 Mb的扩增和缺失,因此,难以确定扩增或缺失的基因。另外,CGH并不能检测出没有基因组拷贝数明显变化的染色体平衡易位、倒位及全基因组的整倍体改变。而array CGH技术则将杂交靶点用DNA克隆代替CGH中的中期染色体,这就大大改善了传统CGH分辨率低的问题,兼备了芯片和CGH的双重优点,近年来在肿瘤的研究中得到了广泛的应用<sup>[17-21]</sup>。Buffart *et al*应用array CGH分析了22例胃癌,发现9, 11q, 20号染色体的获得发生频率分别达到29%, 29%和33%,而13q, 6, 5, 10号染色体的缺失频率分别达到48%, 48%, 43%和33%<sup>[22]</sup>。

**2.5 单核苷酸多态性芯片分析** CGH作为一种高效高通量的方法,已经成为研究者研究基因组DNA拷贝数变化的主要手段。array CGH的发展则改善了CGH分辨率不高的问题。而单核苷酸多态性(SNP)芯片技术则是近年来出现的一种可用于检测DNA拷贝数变化的更高分辨率的DNA生物芯片技术。美国昂飞(Affymetrix)公司推出的人类基因组图谱SNP芯片500K和SNP 5.0芯片的标记间距离中位数为2.5 kb,而最近推出的SNP 6.0的中位数则少于700个碱基对。这类高分辨率DNA生物芯片的出现使研究者在更高精确度水平上对全基因组DNA拷贝数变化进行检测成为可能。目前尚未见该技术在胃癌的应用报道,但是在其他肿瘤的研究方面报道逐渐增多<sup>[23-27]</sup>,展现出良好的应用前景。

**2.6 多重连接依赖的探针扩增技术** 多重连接依赖的探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)是由荷兰学者Schouten *et al*<sup>[28]</sup>于2002年建立。他是利用简单的杂交、连接、PCR扩增反应,于单一反应管内同时检测最多40个不同的核苷酸序列的拷贝数变化。MLPA方法原理是针对不同检测序列设计多组专一的探针组,然后对探针组进行扩增。每组探针组长度不同,可与目标序列杂交黏合。所有探针的5'端都有通用引物结合区PBS(primer binding sites),3'端都有与待扩增目标序列结合区,在PBS区与目标序列结合区之间插入不同长度的寡核苷酸,由此形成长度不一的探针组。如果目标序列缺失、突变,则这组探针无法成功连接,也没有相应的扩增反应。如果某组探针可

与目标序列完全黏合,则连接酶会将这组探针连接成为一个片段,并通过标记的通用引物对此连接在一起的探针组进行扩增。最终经过毛细管电泳和激光诱导的荧光标志物来检测扩增产物。MLPA属于一种高通量DNA拷贝数检测技术。在欧洲,已有多家遗传医学中心及实验室利用此技术协助进行基因序列的检测。近年来应用该技术进行CNV检测的报道也越来越多<sup>[29-33]</sup>。

**2.7 染色体杂合性缺失分析** 如前所述,CGH技术适合检测大于2 Mb的染色体片段缺失,主要适用于基因组变异的初步筛查研究<sup>[34-35]</sup>。染色体杂合性缺失(LOH)分析是一种可以发现更小范围染色体缺失的研究手段,通过在染色体上密集设定一系列的微卫星探针,可将染色体杂合性缺失范围锁定至几百bp之内,是肿瘤研究中发现抑癌基因的重要方法。聚丙烯酰胺凝胶电泳-银染法是LOH研究中的主要方法,在凝胶上某位点的基因型表现为两个大小不同片段时定义为杂合子,为有信息病例;若某位点的基因型表现为单个片段时定义为纯合子,为无信息病例。肿瘤的某一等位基因条带与正常相比,出现消失或相应密度减少50%以上,定义为LOH。LOH检测所用试剂都是常规试剂,对实验室条件要求低,有利于开展。但LOH检测存在费时、费力、通量较低且操作复杂等不足<sup>[36]</sup>,不适合做大样本研究。变性高效液相色谱(DHPLC)也是LOH分析中常用的一种方法<sup>[37-39]</sup>。众多研究者通过对比认为,DHPLC的灵敏度和特异性较传统方法相比更好<sup>[40-43]</sup>。DHPLC的结果以峰值形式显示,更加直观且便于分析。国内外已有不少利用LOH方法探索胃癌相关抑癌基因的报道,发现了一些候选抑癌基因。Yu *et al*用此方法对胃癌标本分析发现,5号染色体5p15.3位点存在较高频率杂合性缺失,提出该位点潜伏的IRX1基因可能为胃癌相关抑癌基因<sup>[40-41]</sup>。李锦添 *et al*<sup>[42]</sup>用分布于人类7q上的9对微卫星引物对70例胃癌患者7q精细作图,引物间的平均距离精确到了10 cm,发现70例胃癌患者7q的缺失频率达到34.3%,其中以D7S486和D7S798缺失率最高,其中发现D7S486的缺失率和患者淋巴结转移相关,提出该位点附近应潜在有抑癌基因。

**3 已发现的胃癌染色体结构变异及其潜在意义** 近几年已有不少胃癌染色体结构变异的研究报道,有些学者还对染色体结构变异与胃癌的生物学特性之间的关系做了相关分析,发现不同

的染色体结构变异与肿瘤的分期、分型、淋巴结和血液转移等存在一定相关性。Kang *et al*<sup>[43]</sup>应用array CGH对28例胃癌组织进行了研究,发现1p, 5p, 7q, 8q, 11p, 16p, 20p, 20q拷贝数增加频率较高,而2q, 4q, 5q, 9p, 14q, 18q则存在高频率的缺失,进一步的统计发现9q23, 14q31.1的杂合性缺失与淋巴结转移相关,而20q12的扩增及4q23, 9q23, 14q31.1, 18q21的缺失与胃癌的TNM分期存在相关性; Kimura *et al*<sup>[44]</sup>应用CGH技术对更大样本量的102例胃癌进行了研究,发现20q, 8q, 20p, 7q, 17q, 5p, 13q存在较高频率的拷贝数增加, 19p, 18q, 5q, 21q, 4p, 4q, 15q, 17p杂合性缺失的频率很高,并指出这些部位扩增和缺失很有可能导致了位于该部位的重要基因的过表达或失活;中国学者Yu *et al*<sup>[40]</sup>通过对80例胃癌5号染色体进行精细作图,发现肠型胃癌的缺失频率明显高于弥漫型胃癌,并首次提出IRX1, IRX2, CEI可能为潜在的抑癌基因;此外,中外多个中心的学者应用不同分子生物学技术对胃癌染色体结构变异进行了类似研究,发现胃癌染色体不同部位的扩增和缺失与胃癌的浸润深度、肿瘤微血管的浸润、TNM分期等均存在不同程度的相关性,提示这些部位可能潜伏与胃癌特定生物学性状相关的基因<sup>[45-47]</sup>。

#### 4 结论

在对胃癌染色体的研究中,已经认识到一些复杂的结构变异。从细胞遗传学角度来说,高频率丢失的部位很可能存在与胃癌密切相关的抑癌基因,而高频率的扩增则提示该部位存在相关癌基因,而染色体结构变异所导致的抑癌基因的失活和癌基因的过表达很可能对胃癌的发生具有启动作用。从胃癌染色体研究的方法学来看,传统的显带技术, FISH等均可以在单细胞水平上对染色体畸变进行直观地分析,但是由于实体瘤体外培养难度较高,这就大大限制了其应用的范围。而CGH、MLPA、LOH分析等新分子生物学方法的出现从多个方面克服了传统细胞遗传学方法的不足。因此,传统细胞遗传学技术和一些新技术联合应用就显得尤为重要<sup>[48]</sup>。多种研究方法的联合应用可以相互取长补短,更深入地探寻胃癌染色体架构变异的规律,从而为胃癌的早期诊断、治疗和预后判断提供新的依据。

#### 5 参考文献

1 Terpos E, Eleutherakis-Papaikovou V, Dimopoulos

- MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 803-814
- 2 Varella-Garcia M. Molecular cytogenetics in solid tumors: laboratorial tool for diagnosis, prognosis, and therapy. *Oncologist* 2003; 8: 45-58
- 3 Mitelman F, Johansson B, Mandahl N, Mertens F. Clinical significance of cytogenetic findings in solid tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 95: 1-8
- 4 张建华, 夏建川. 原发性胃癌的直接染色体分析. 赣南医学院学报 1997; 17: 1-4
- 5 Doak SH, Saidely D, Jenkins GJ, Parry EM, Griffiths AP, Baxter JN, Parry JM. Generation of locus-specific probes for interphase fluorescence in situ hybridisation--application in Barrett's esophagus. *Exp Mol Pathol* 2004; 77: 26-33
- 6 Murthy SK, Demetrick DJ. New approaches to fluorescence in situ hybridization. *Methods Mol Biol* 2006; 319: 237-259
- 7 Oliveira AM, French CA. Applications of fluorescence in situ hybridization in cytopathology: a review. *Acta Cytol* 2005; 49: 587-594
- 8 van Hattem WA, Carvalho R, Li A, Offerhaus GJ, Goggins M. Amplification of EMSY Gene in a Subset of Sporadic Pancreatic Adenocarcinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 343-351
- 9 Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52: 738-746
- 10 Bernasconi B, Karamitopoulou-Diamantis E, Tornillo L, Lugli A, Di Vizio D, Dirnhofer S, Wengmann S, Glatz-Krieger K, Fend F, Capella C, Insabato L, Terracciano LM. Chromosomal instability in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a fluorescent in situ hybridization study using a tissue microarray approach. *Hum Pathol* 2008; 39: 536-542
- 11 Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258: 818-821
- 12 Sakakura C, Mori T, Sakabe T, Ariyama Y, Shinomiya T, Date K, Hagiwara A, Yamaguchi T, Takahashi T, Nakamura Y, Abe T, Inazawa J. Gains, losses, and amplifications of genomic materials in primary gastric cancers analyzed by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 299-305
- 13 Guan XY, Fu SB, Xia JC, Fang Y, Sham JS, Du BD, Zhou H, Lu S, Wang BQ, Lin YZ, Liang Q, Li XM, Du B, Ning XM, Du JR, Li P, Trent JM. Recurrent chromosome changes in 62 primary gastric carcinomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 123: 27-34
- 14 Wang LD, Qin YR, Fan ZM, Kwong D, Guan XY, Tsao GS, Sham J, Li JL, Feng XS. Comparative genomic hybridization: comparison between esophageal squamous cell carcinoma and gastric cardia adenocarcinoma from a high-incidence area for both cancers in Henan, northern China. *Dis Esophagus* 2006; 19: 459-467
- 15 Furuya T, Uchiyama T, Adachi A, Chochi Y, Oga A, Kawachi S, Ishiglo K, Sasaki K. Relation of DNA ploidy to genetic aberrations detected by chromosomal CGH and FISH in gastric adenocarcinomas. *Oncol Rep* 2006; 15: 1491-1496
- 16 van Dekken H, Vissers K, Tilanus HW, Kuo WL,

#### ■应用要点

本文对染色体结构变异的方法和研究现状进行总结,为其他研究者研究肿瘤染色体结构变异提供方法学上的参考。

### ■同行评价

该文系统的阐述了染色体结构变异在胃癌发生发展中的作用,反映了目前国内外这方面的研究进展,对科研工作有一定的指导作用。

- Tanke HJ, Rosenberg C, Ijszenga M, Szuhai K. Genomic array and expression analysis of frequent high-level amplifications in adenocarcinomas of the gastro-esophageal junction. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 166: 157-162
- 17 Lee JJ, Au AY, Foukakis T, Barbaro M, Kiss N, Clifton-Bligh R, Staaf J, Borg A, Delbridge L, Robinson BG, Wallin G, Höög A, Larsson C. Array-CGH identifies cyclin D1 and UBCH10 amplicons in anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 801-815
- 18 Sun B, Wu J, Zhang T, Wang C. High-resolution analysis of genomic profiles of hepatocellular carcinoma cells with differential osteopontin expression. *Cancer Biol Ther* 2008; 7: 387-391
- 19 Hwang KT, Han W, Cho J, Lee JW, Ko E, Kim EK, Jung SY, Jeong EM, Bae JY, Kang JJ, Yang SJ, Kim SW, Noh DY. Genomic copy number alterations as predictive markers of systemic recurrence in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1807-1815
- 20 Wilting SM, de Wilde J, Meijer CJ, Berkhof J, Yi Y, van Wieringen WN, Braakhuis BJ, Meijer GA, Ylstra B, Snijders PJ, Steenbergen RD. Integrated genomic and transcriptional profiling identifies chromosomal loci with altered gene expression in cervical cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 890-905
- 21 Fix A, Lucchesi C, Ribeiro A, Lequin D, Pierron G, Schleiermacher G, Delattre O, Janoueix-Lerosey I. Characterization of amplicons in neuroblastoma: high-resolution mapping using DNA microarrays, relationship with outcome, and identification of overexpressed genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 819-834
- 22 Buffart TE, Carvalho B, Mons T, Reis RM, Moutinho C, Silva P, van Grieken NC, Vieth M, Stolte M, van de Velde CJ, Schrock E, Matthaei A, Ylstra B, Carneiro F, Meijer GA. DNA copy number profiles of gastric cancer precursor lesions. *BMC Genomics* 2007; 8: 345
- 23 Toma MI, Gresser M, Herr A, Aust DE, Meye A, Hoefling C, Fuessel S, Wuttig D, Wirth MP, Baretton GB. Loss of heterozygosity and copy number abnormality in clear cell renal cell carcinoma discovered by high-density affymetrix 10K single nucleotide polymorphism mapping array. *Neoplasia* 2008; 10: 634-642
- 24 Carén H, Erichsen J, Olsson L, Enerbäck C, Sjöberg RM, Abrahamsson J, Kogner P, Martinsson T. High-resolution array copy number analyses for detection of deletion, gain, amplification and copy-neutral LOH in primary neuroblastoma tumors: four cases of homozygous deletions of the CDKN2A gene. *BMC Genomics* 2008; 9: 353
- 25 Lin LJ, Asaoka Y, Tada M, Sanada M, Nannya Y, Tanaka Y, Tateishi K, Ohta M, Seto M, Sasahira N, Tada M, Kawabe T, Zheng CQ, Kanai F, Ogawa S, Omata M. Integrated analysis of copy number alterations and loss of heterozygosity in human pancreatic cancer using a high-resolution, single nucleotide polymorphism array. *Oncology* 2008; 75: 102-112
- 26 Argos M, Kibriya MG, Jasmine F, Olopade OI, Su T, Hibshoosh H, Ahsan H. Genomewide scan for loss of heterozygosity and chromosomal amplification in breast carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 182: 69-74
- 27 Krupp W, Holland H, Koschny R, Bauer M, Schober R, Kirsten H, Livrea M, Meixensberger J, Ahnert P. Genome-wide genetic characterization of an atypical meningioma by single-nucleotide polymorphism array-based mapping and classical cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 184: 87-93
- 28 Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e57
- 29 Bremner JF, Braakhuis BJ, Brink A, Broeckaert MA, Beliën JA, Meijer GA, Kuik DJ, René Leemans C, Bloemena E, van der Waal I, Brakenhoff RH. Comparative evaluation of genetic assays to identify oral pre-cancerous fields. *J Oral Pathol Med* 2008 Aug 14. [Epub ahead of print]
- 30 Pylkäs K, Erkkö H, Nikkilä J, Sölyom S, Winqvist R. Analysis of large deletions in BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes in Finnish breast and ovarian cancer families. *BMC Cancer* 2008; 8: 146
- 31 Llorente JL, Aldama P, Alvarez-Marcos C, Escudero J, Alonso-Guervós M, Fresno F, Suárez C, Hermesen M. [Nasosinusal adenocarcinoma: molecular and genetic analysis by MLPA] *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 151-158
- 32 Wang TT, Chen SQ, Zhang XM. [Germline mutation of adenomatous polyposis coli gene in Chinese patients with familial adenomatous polyposis] *Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi* 2008; 25: 199-202
- 33 Mensink HW, Kiliç E, Vaarwater J, Douben H, Paridaens D, de Klein A. Molecular cytogenetic analysis of archival uveal melanoma with known clinical outcome. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; 181: 108-111
- 34 Wessendorf S, Fritz B, Wrobel G, Nessling M, Lampel S, Göttel D, Kuepper M, Joos S, Hopman T, Kokocinski F, Döhner H, Bentz M, Schwäenen C, Lichter P. Automated screening for genomic imbalances using matrix-based comparative genomic hybridization. *Lab Invest* 2002; 82: 47-60
- 35 Heiskanen MA, Bittner ML, Chen Y, Khan J, Adler KE, Trent JM, Meltzer PS. Detection of gene amplification by genomic hybridization to cDNA microarrays. *Cancer Res* 2000; 60: 799-802
- 36 吕炳建, 来茂德, 程蕾, 张宇伟. DHPLC检测胃癌微卫星不稳定性. *遗传* 2004; 26: 574-578
- 37 Arnold N, Gross E, Schwarz-Boeger U, Pfisterer J, Jonat W, Kiechle M. A highly sensitive, fast, and economical technique for mutation analysis in hereditary breast and ovarian cancers. *Hum Mutat* 1999; 14: 333-339
- 38 Xiao W, Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography: A review. *Hum Mutat* 2001; 17: 439-474
- 39 Heinsohn S, Evermann U, Zur Stadt U, Bielack S, Kabisch H. Determination of the prognostic value of loss of heterozygosity at the retinoblastoma gene in osteosarcoma. *Int J Oncol* 2007; 30: 1205-1214
- 40 Lu Y, Yu Y, Zhu Z, Xu H, Ji J, Bu L, Liu B, Jiang H, Lin Y, Kong X, Hu L. Identification of a new target region by loss of heterozygosity at 5p15.33 in sporadic gastric carcinomas: genotype and phenotype related. *Cancer Lett* 2005; 224: 329-337
- 41 Yu YY, Ji J, Lu Y, Bu L, Liu BY, Zhu ZG, Lin YZ. [High-resolution analysis of chromosome 5 and identification of candidate genes in gastric cancer] *Zhonghua Zhongliu Xue Zazhi* 2006; 28: 84-87
- 42 李锦添, 买世娟, 冯炳建, 冯启胜, 黄丽惜, 余杏娟, 潘

- 志忠, 詹友庆, 夏建川. 胃癌7号染色体长臂的杂合性缺失分析. *中华肿瘤临床* 2004; 31: 4
- 43 Kang JU, Kang JJ, Kwon KC, Park JW, Jeong TE, Noh SM, Koo SH. Genetic alterations in primary gastric carcinomas correlated with clinicopathological variables by array comparative genomic hybridization. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 656-665
- 44 Kimura Y, Noguchi T, Kawahara K, Kashima K, Daa T, Yokoyama S. Genetic alterations in 102 primary gastric cancers by comparative genomic hybridization: gain of 20q and loss of 18q are associated with tumor progression. *Mod Pathol* 2004; 17: 1328-1337
- 45 Wang Q, Wang B, Guan X, Gao H, Cheng H, Zhang Q, Huang C, Li P, Fu S. Analysis of comparative genomic hybridization and loss of heterozygosity in 43 primary gastric carcinomas. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 517-523
- 46 Mori Y, Matsunaga M, Abe T, Fukushige S, Miura K, Sunamura M, Shiiba K, Sato M, Nukiwa T, Horii A. Chromosome band 16q24 is frequently deleted in human gastric cancer. *Br J Cancer* 1999; 80: 556-562
- 47 朱亚青, 尹浩然, 朱正纲, 刘炳亚, 张奕, 陈雪华, 于颖彦, 林言箴. 胃癌SMAD4/DPC4杂合性丢失的研究. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 522-525
- 48 Siffroi JP, Chantot-Bastaraud S. [The future of cytogenetics after the sequencing of the human genome] *Morphologie* 2004; 88: 19-23

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志计量单位标准

**本刊讯** 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kDa改为 $M_r$  30 000或30 kDa( $M$ 大写斜体,  $r$ 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 $A_r$ ( $A$ 大写斜体,  $r$ 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 $u$ (小写正体). 计量单位在+、-、±及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$ ,  $45.6 \pm 24$ 岁,  $56.4 \pm 0.5$  d.  $3.56 \pm 0.27$  pg/ml应为 $3.56 \pm 0.27$  ng/L,  $131.6 \pm 0.4$  mmol/L,  $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$ . BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$ , WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$ , WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L.  $M_r$ 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm $\times$ 6 cm $\times$ 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>2</sub>、维生素B<sub>6</sub>、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B<sub>12</sub>用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 μg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO<sub>2</sub>, 50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-18)