

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.22.010

抑癌基因 RUNX3 表达与结直肠腺癌的关系*

薛 军¹,武雪亮¹,王立坤²,屈 明¹,贾光辉¹,赵秀芳³

(河北北方学院附属第一医院:1.血管腺体外科;2.超声医学科;3.病理科,河北张家口 075000)

摘 要:目的 探讨抑癌基因 RUNX3 在结直肠腺癌组织中的表达水平及其与临床病理特征的关系。方法 应用免疫组织化学方法、原位杂交技术检测 60 例结直肠腺癌、30 例癌旁正常组织中 RUNX3 蛋白及 RUNX3 mRNA 的表达水平。结果 RUNX3 蛋白在结直肠腺癌组织中的阳性表达率为 38.33%,明显低于癌旁正常组织的 86.67%,二者比较差异有统计学意义($P<0.01$);结直肠腺癌组织中 RUNX3 mRNA 的表达率为 40.00%,明显低于癌旁正常组织的 90.00%,二者比较差异有统计学意义($P<0.01$);RUNX3 蛋白的表达与结直肠癌 TNM 分期、浸润深度、淋巴转移、肝转移呈负相关($P<0.05$),而与患者性别、年龄、肿瘤大小、部位、分化程度和组织学类型无关(均 $P>0.05$)。结论 RUNX3 蛋白的特异性低表达与结直肠腺癌的发生、发展具有高度相关性,其基因功能的下调可能与结直肠癌的预后密切相关。

关键词:结直肠腺癌;RUNX3;免疫组织化学;原位杂交

中图分类号:R735.37 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)22-2859-03

Relationship between down regulation of RUNX3 expression and colorectal adenocarcinoma tissues*

Xue Jun¹,Wu Xueliang¹,Wang Likun²,Qu Ming¹,Jia Guanghui¹,Zhao Xiufang³

(1. Department of Vascular Gland Surgery;2. Department of Ultrasound;

3. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of RUNX3 mRNA and its association with clinicopathological features in colorectal adenocarcinoma. **Methods** In situ hybridization was used to examine the expression of RUNX3 and immunohisto-chemical method was used to detect the expression of RUNX3 protein in 60 cases of colorectal adenocarcinoma and 30 cases of colorectal normal mucos. **Results** The positive rate of RUNX3 protein in colorectal adenocarcinoma(38.33%) was significantly lower than that in colorectal normal mucos(86.67%), $P<0.01$. The RUNX3 mRNA expression(90.00%) in colorectal adenocarcinoma was significantly lower than that(40.00%) in colorectal normal mucos($P<0.01$). The expression of RUNX3 mRNA was negatively correlated with TNM stage, depth of invasion, lymph node metastasis, liver metastasis in patients with colorectal cancer($P<0.05$) but wasn't correlated with gender, age, tumor size, location, degree of differentiation and histological type($P>0.05$). **Conclusion** The specific low expression of the RUNX3 protein is in a high correlation with the pathogenesis of colorectal adenocarcinoma. RUNX3 may be used as a marker for prognosis of patients with colorectal adenocarcinoma. RUNX3 is expected to be a new tumor marker and the new target for clinical therapy.

Key words: colorectal carcinoma; RUNX3; immunohisto-chemistry; insitu hybridization

结直肠癌是人类常见的消化道恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康,且发病年龄趋于年轻化^[1]。结直肠癌的发生与癌基因的激活和抑癌基因失活、细胞的无控性繁殖、细胞的凋亡受抑以及细胞信号转导系统的紊乱有着非常密切的关系^[2]。RUNX3(human runt-related transcription factor 3)是近年来研究较热的一种抑癌基因,它参与细胞的增殖、生长与细胞凋亡的调控。研究表明,RUNX3 表达的异常如杂合缺失、高甲基化与多种恶性肿瘤的发生、发展以及预后有明显的关系^[3-6]。本实验通过检测 RUNX3 在结直肠腺癌及其癌周正常组织中的表达水平,分析其与临床病理特征的关系,以研究其在结直肠腺癌发生、发展、浸润、转移及预后中的作用,为结直肠腺癌的早期诊断、监测和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 8 月至 2012 年 1 月河北北方学

院附属第一医院病理科手术切除的存档蜡块结直肠腺癌组织标本 60 例,癌旁正常组织(切缘距离癌组织大于 10 cm,且经病理检查证实)30 例,所有病例均经组织病理学诊断确诊,均无其他部位原发肿瘤,均为首次诊治患者,术前未行放疗、化疗、生物治疗或免疫治疗。其中,男 38 例,女 22 例,年龄 38~78 岁,平均(58±2.5)岁;低分化腺癌 18 例,中分化腺癌 30 例,高分化腺癌 12 例;伴有淋巴结转移 43 例,无淋巴结转移 17 例;有肝转移 18 例,无肝转移 42 例;根据 2009 年美国癌症联合委员会(AJCC)制定的结直肠癌 TNM 分期^[7],TNM I~II 期 36 例,TNM III~IV 期 24 例。每例患者临床资料均经 3 位经验丰富的主治医师以上职称的病理科医师阅片,两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 主要试剂 免疫组织化学及原位杂交试剂:鼠抗人单克隆浓缩型 RUNX3(克隆号:ab40278 R3-5G4),香港 Abcam 公

* 基金项目:河北省卫生厅科学技术研究与发展指导计划项目(072761262);张家口市科技局 2013 年度指令性计划项目(1311055D)。作者简介:薛军(1965—),硕士生导师,主任医师,主要从事消化道肿瘤基础与临床研究。

司;DAB 显色试剂盒(产品编号:AR1022),武汉博士德生物工程有限公司。RUNX3 mRNA 原位杂交试剂盒,武汉博士德生物工程有限公司,RUNX3 靶基因的 mRNA 序列为:5'-AAC AGC ATC TTC GAC TCC TTC CCG ACC TAC TCG CC-3';5'-ATG CCG GCC ACC AGC CGC TTC CAC CAT ACC TAC CT-3';5'-TTC CAG GCC AAC CCG TCC CCC TAC CAC CTC TAC TA-3'。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学方法 采用 PBS 液代替一抗作为阴性对照,采用已知的阳性片作为阳性对照。将标本置于 80 ℃ 烤箱中烤片 30 min;然后脱水、水化 140 ℃ 高压蒸汽枸橼酸缓冲液修复,3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶;PBS 洗 3 次,加一抗,4 ℃ 过夜;PBS 洗 3 次,加二抗。DAB 工作液室温显色,显微镜下观察,苏木素复染,1%的盐酸乙醇分化、流水冲、梯度乙醇脱水、松节油透明,树胶封片。阴性对照为 PBS 代替一抗。RUNX3 免疫组织化学染色以细胞核中出现棕黄色颗粒为阳性细胞。

1.3.2 原位杂交法 切片厚度 4 μm;石蜡切片经常规脱蜡至水;经二甲苯(I、II),梯度乙醇(100%、95%、90%、85%、80%、70%)逐级脱蜡后,于蒸馏水中进行水化;30% H₂O₂ 1 份与蒸馏水 10 份混合,室温切片浸入 10 min(灭活内源性酶),蒸馏水洗 3 次;柠檬酸加 2 滴浓缩型胃蛋白酶,混匀,37 ℃ 消化 20 min。原位杂交用 PBS 洗 5 min×2 次。蒸馏水洗 1 次;预杂交:杂交盒底部放少量 2×SSC 液,以保持湿度,每张切片滴加 15 μL 预杂交液,放湿盒中置恒温箱 42 ℃ 3 h;吸去多余液体,不洗;杂交:每张切片滴加 15 μL 杂交液,揭开原位杂交专用盖玻片的保护膜,盖在切片上。放湿盒中置恒温箱 38 ℃ 杂交过夜;杂交后洗涤:揭开盖玻片,37 ℃ 左右水温的 2×SSC 洗涤 5 min×2 次;37 ℃ 0.5×SSC 洗涤 15 min×1 次;37 ℃ 0.2×SSC 洗涤 15 min×1 次;滴加封闭液;37 ℃ 30 min。甩去多余液体,不洗;滴加生物素化鼠抗地高辛;37 ℃ 60 min。原位杂交用 PBS 洗 5 min×4 次;滴加 SABC;37 ℃ 20 min。原位杂交用 PBS 洗 5 min×3 次;滴加生物素化过氧化物酶;37 ℃ 20 min。原位杂交用 PBS 洗 5 min×4 次;DAB 显色:使用 DAB 显色试剂盒,1 mL 蒸馏水加显色剂 A、B、C 各 1 滴混匀,加 1 滴至标本上,显色 20 min。充分水洗;苏木素复染,1%盐酸乙醇分化,充分水洗;逐级乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。RUNX3 mRNA 以细胞胞浆着色呈棕黄色为阳性表达,用不加探针和 RNA 酶处理的切片作为阴性对照。

1.4 阳性结果的判定标准 RUNX3 表达的判定:RUNX3 的阳性表达定位于细胞核,免疫组织化学结果判定参考 Dorudi 等^[8]的方法,综合考虑阳性细胞数和染色强度来判定结果:计算阳性细胞百分数并赋予分值,≤5%为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,≥76%为 4 分;观察着色强度并赋予分值,无着色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄色为 2 分,深黄色为 3 分。两者相乘,0 分为(-),1~4 分为(+),5~8 分为(++),9~12 分为(+++),(+)(+)~(++++)均视为阳性。由 3 位主治医师职称以上的病理医师独立阅片,共同确定判定结果。

1.5 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析;免疫组织化学染色和原位杂交检测的一致性检验采用

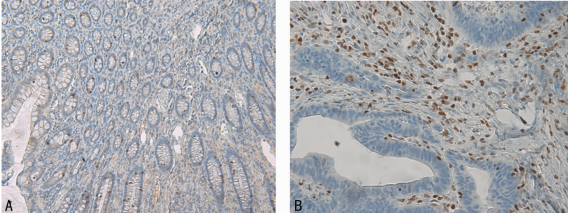
Kappa 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RUNX3 蛋白阳性表达 RUNX3 在癌旁正常组织中为 26 例,阳性率为 86.67%,阳性表达主要位于胞核(图 1A);而在 60 例结直肠癌组织中有 23 例阳性表达,阳性率为 38.33%(图 1B)。RUNX3 蛋白在结直肠癌组织的表达显著低于正常结直肠组织($P<0.05$)。

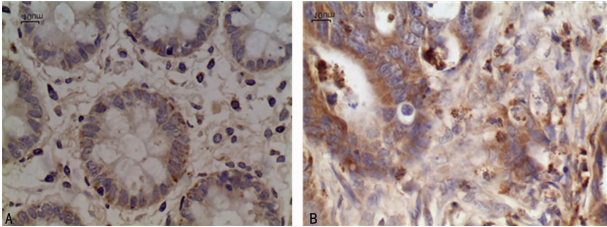
2.2 RUNX3 mRNA 的表达 RUNX3 mRNA 以细胞胞浆着色呈棕黄色为阳性表达。在癌旁正常组织、结直肠癌组织中,RUNX3 mRNA 的阳性表达率分别为 90.00%(27/30)、40.00%(24/60),见图 2;RUNX3 mRNA 的阳性表达率与其蛋白的表达率相一致;在癌组织的表达显著低于正常结直肠组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 2 种检测方法检测 RUNX3 mRNA 及其蛋白的结果对比分析 在 30 例癌旁正常组织标本中 RUNX3 蛋白阳性率为 86.67%,RUNX3 mRNA 阳性率为 90.00%;在结直肠腺癌标本中 RUNX3 蛋白阳性率为 38.33%,RUNX3 mRNA 阳性率为 40.00%。运用 Kappa 检验其一致性,在正常结直肠黏膜组织中,二者的表达结果吻合系数为 $k=0.839$;在结直肠癌组织中,二者的表达结果吻合系数为 $k=0.965$;说明在本实验过程中,不同组织当中细胞因子的蛋白及其 mRNA 的表达是相符的,具有高度的一致性。



A:RUNX3 在正常结直肠组织中的表达;B:RUNX3 在结直肠腺癌组织中的表达。

图 1 免疫组织化学法检测癌旁正常组织及结直肠腺癌组织中 RUNX3 的表达(S-P 法,×100)



A:RUNX3 mRNA 在正常结直肠组织中的表达;B:RUNX3 mRNA 在结直肠腺癌组织中的表达。

图 2 原位杂交法检测癌旁正常组织及结直肠腺癌组织中 RUNX3 mRNA 的表达(ISH,×100)

表 1 RUNX3 在结直肠癌组织中的表达与临床病理参数之间的关系

病理学指标	n	RUNX3 表达		χ^2	P
		阴性	阳性[n(%)]		
性别				0.057	0.517
男	38	23	15(39.47)		
女	22	14	8(36.36)		
年龄(岁)				0.152	0.451

续表 1 RUNX3 在结直肠癌组织中的表达与临床病理参数之间的关系

病理学指标	n	RUNX3 表达		χ^2	P
		阴性	阳性[n(%)]		
<60	28	18	10(35.71)	0.099	0.484
≥60	32	19	13(40.62)		
肿瘤大小(cm)					
<5	35	21	14(40.00)	0.268	0.402
≥5	25	16	9(36.00)		
病变位置					
结肠	26	17	9(34.61)	0.219	0.896
直肠	34	20	14(41.18)		
组织学类型					
乳头腺癌	32	20	12(37.50)	11.344	0.001
管状腺癌	19	11	8(42.11)		
黏液腺癌	9	6	3(33.33)		
浸润深度				3.055	0.217
未侵及浆膜	39	18	21(53.85)		
侵及浆膜	21	19	2(9.52)		
分化程度				8.061	0.005
高分化	12	7	5(41.66)		
中分化	30	16	14(46.67)		
低分化	18	14	4(22.22)	6.979	0.008
肝转移					
有	18	16	2(11.11)		
无	42	21	21(50.00)	12.566	0.000
淋巴结转移					
有	43	31	12(27.91)		
无	17	6	11(64.71)		
TNM 分期					
I ~ II	38	17	21(52.63)		
III ~ IV	22	20	2(13.64)		

2.4 RUNX3 蛋白表达水平与结直肠癌临床病理参数之间的关系 RUNX3 蛋白表达水平与患者性别、年龄、肿瘤大小、组织学类型、分化程度、病变部位等临床病理参数无关($P>0.05$),而与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、肝转移、肿瘤的 TNM 分期有关($P<0.05$),见表 1。

3 讨 论

RUNX3 基因是近年来发现的一个新的抑癌基因,能够调控细胞的生长发育和凋亡,对细胞的信号传导和其他生物学效应有着复杂而重要的调控作用^[9]。大量研究证实,RUNX3 基因功能下调与人类肿瘤的发生密切相关^[10]。RUNX3 能够通过转化生长因子(transforming growth factor-β,TGF-β)信号传导通路的效应分子 Smad3 直接结合来参与该通路诱导细胞的生长抑制的过程;RUNX3 还可以与 Wnt 通路的关键效应器 TCF4 和 β-catenin 形成复合物,抑制 TCF4-β-catenin 与靶 DNA 的结合,从而减弱目标基因的转录^[10];此外,RUNX3 通过直接调控封闭蛋白-1 的转录参与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)的调控,保护失巢凋亡,从而抑制肿瘤的侵袭和转移^[11];此外,还有研究^[12-13]发现 RUNX3 可以通过调节对血管内皮生长因子(VEGF)等参与血管生成的相关基因以及 CRK-11、TIMP-1 等分子的表达抑制胃肠道肿瘤细胞侵袭转移的能力。本实验中 RUNX3 在结直肠癌组织中阳性表达率为 38.33%(23/60),而在正常结直肠组织中阳

性率达 86.67%(26/30),差异有统计学意义($P<0.05$),提示结直肠癌中 RUNX3 表达下调,导致结直肠黏膜上皮细胞增生和分化的平衡失调,使肠黏膜上皮细胞过度增生和分化异常,最终导致癌变。

此外,本研究中结直肠腺癌组织 RUNX3 mRNA 的表达水平明显低于其配对的癌旁正常结直肠黏膜组织,主要是由其启动子 P2 区域 CpG 岛的过甲基化所导致的^[14],其分别低于相应蛋白表达水平。这一差异说明 RUNX3 表达下调除了受甲基化调节外,还可能有其他机制的参与,从而导致 RUNX3 mRNA 表达水平与 RUNX3 蛋白表达水平不完全一致。

本实验进一步发现,RUNX3 蛋白表达水平肿瘤浸润深度、淋巴结转移、肝转移、肿瘤的 TNM 分期有关($P<0.05$),而与患者性别、年龄、肿瘤大小、组织学类型、分化程度、病变部位等无关($P>0.05$),这与严茂军等^[15]报道基本一致。鉴于 RUNX3 与结直肠癌临床病理特征密切相关,通过检测结直肠癌中 RUNX3 的表达,可以为评估结直肠癌患者临床病理特征和预后提供线索,这一点目前已经得到肯定。但其生物学功能复杂,具体的抑癌机制尚待进一步阐明。因本研究例数相对较少,其结果的准确性和可靠性还有待进一步总结完善,这将是本课题进一步研究的方向。

参考文献:

[1] 徐卫国,王宇鹏,郭志义,等. 大肠癌组织中神经纤毛蛋白 2 的表达及其与肿瘤淋巴管生成和淋巴道转移的相关性[J]. 中华医学杂志,2012,92(46):3274-3278.

[2] Sinicrope FA,Rego RL,Garrity-Park MM,et al. Alterations in cell proliferation and apoptosis in colon cancers with microsatellite instability[J]. Int J Cancer,2007,120(6):1232-1238.

[3] He L,Zhao X,Wang H,et al. RUNX3 mediates suppression of tumor growth and metastasis of human CCRCC by regulating cyclin related proteins and TIMP-1[J]. PLoS One,2012,7(3):e32961-e32965.

[4] Fan XY,Hu XL,Han TM,et al. Association between RUNX3 promoter methylation and gastric cancer: a meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol,2011,11(1):92-96.

[5] Huang B,Qu Z,Ong CW,et al. RUNX3 acts as a tumor suppressor in breast cancer by targeting estrogen receptor α[J]. Oncogene,2012,31(4):527-534.

[6] Zhang Z,Chen G,Cheng Y,et al. Prognostic significance of RUNX3 expression in human melanoma[J]. Cancer,2011,117(12):2719-2727.

[7] Edge SB,Byrd DR,Compton CC,et al. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. New York:Springer,2010:35-36.

[8] Dorudi S,Kinrade E,Marshall NC,et al. Genetic detection of lymph node micrometastases in patients with colorectal cancer[J]. Br J Surg,1998,85(1):98-100.

[9] Lu XX,Yu JL,Ying LS,et al. Steowise cumulation of RUNX3 methylation mediated by Helicobacter pylori infection contributes to gastric carcinoma progression[J]. Cancer,2012,118(22):5507-5517. (下转第 2864 页)

影响气管黏膜的血供,引起局部气管黏膜及黏膜下组织缺血性损伤,甚至诱发溃疡、出血及坏死,严重者可出现气管食管瘘^[5-8]。正常成年人气管黏膜动脉灌注压大约 30~44 cm H₂O,毛细血管静脉端压力为 24 cm H₂O,淋巴管压力为 7 cm H₂O^[9]。当气管导管套囊压力大于 30 cm H₂O 时,气管黏膜血流量开始减少;套囊压力达 40.8 cm H₂O 时,气管黏膜血流量明显减少;套囊压力维持 68 cm H₂O 时,且持续 15 min 时气管黏膜即可出现明显的缺血性损伤^[10]。

本研究结果显示麻醉医师凭临床经验用指感法给气管导管套囊充气,平均气囊压为(49±11.8)cm H₂O,最高套囊压达 96 cm H₂O,高于《机械通气临床应用指南》^[11]推荐的压力范围(25~30)cm H₂O,发生气管黏膜损伤的概率达 87.5%,其中气管黏膜发生点状出血或斑片状出血者达 72.5%。与指感法相比,测压法平均套囊压为(27±1.5)cm H₂O,发生气管黏膜损伤的风险显著性降低($P<0.01$),40 例患者中发生气管黏膜点状出血者仅 1 例,无气管黏膜斑片状出血或糜烂的发生。因此,测量并控制套囊压力,对防止黏膜受损极其重要^[12-13]。从严格意义上讲,气管插管后应当常规进行套囊内压力测定,但由于专用套囊测压表价格较昂贵、操作相对复杂等致临床上并未常规进行监测,多是由操作者凭经验以指感法评估囊内压力。Sole 等^[14]研究表明临床医师凭经验为气管导管套囊充气时,仅 54% 的患者套囊压力可维持在(20.4~34)cm H₂O。然而,由于此法操作简便、用时短,目前临床上仍广泛应用。与指感法相比,采用最小封闭压力法给导管套囊充气,平均气囊压(25±2.1)cm H₂O,患者发生气管黏膜损伤风险明显降低($P<0.01$),最小封闭压力法发生气管黏膜出血的风险仅是指感法的 1/29。与测压法比较,气管黏膜损伤发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,凭经验用指感法给导管套囊充气,易使套囊内压力远高于正常允许值,发生气管黏膜损伤风险高。采用测压法或最小封闭压力法给导管套囊充气,套囊压力基本控制在正常允许值范围内,2 种方法均可降低患者气管黏膜损伤风险。采用最小封闭压力法给导管套囊充气,既可控制气管导管套囊压在安全范围内、减少气管黏膜损伤,又不需使用专用的套囊测压表,因此,可替代测压法为导管套囊充气,值得在临床中推广应用。

参考文献:

- [1] Granja C, Faraldo S, Laguna P, et al. Control of the endotracheal cuff balloon pressure as a method of preventing laryngotracheal lesions in critically ill intubated patients [J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2002, 49(3): 137-140.

- [2] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 2055-2079.
- [3] Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al. Miller's Anesthesia[M]. 7th Edition. New York: Churchill Livingstone, 2009: 3821-3822.
- [4] Somri M, Fradis M, Malatskey S, et al. Simple on-line endotracheal cuff pressure relief valve[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111(2): 190-192.
- [5] Gottschalk A, Burmeister MA, Blanc I, et al. Rupture of the trachea after emergency endotracheal intubation[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2003, 38(1): 59-61.
- [6] 正联璧, 贺喜强, 李满珍, 等. 气管插管套囊过度充气导致气管裂开 1 例[J]. *临床麻醉学杂志*, 1996, 12(6): 346.
- [7] Brimacombe J, Keller C, Puhlinger F, et al. Pharyngeal mucosal pressure and perfusion; a fiberoptic evaluation of the posterior pharynx in anesthetized adult patients with a modified cuffed oropharyngeal airway[J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(6): 1661-1665.
- [8] Sajegi P, Maaroffi V. The macroscopic changes of tracheal mucosa following tight versus loose control of tracheal tube cuff pressure[J]. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2002, 40(3): 117-120.
- [9] 邱海波, 周韶霞. 多器官功能障碍综合征现代治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 268-274.
- [10] Nseir S, Duguet A, Copin MC, et al. Continuous control of endotracheal cuff pressure and tracheal wall damage: a randomized controlled animal study[J]. *Crit Care*, 2007, 11(5): R109.
- [11] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南(2006) [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(2): 65-72.
- [12] 尤荣开, 蒋贤高, 邵朝朝. 套囊压力监测在气管插管中的应用价值[J]. *中国急救医学*, 2003, 23(4): 266-267.
- [13] Swaiss I, Badran I. Anesthesia apparatus; Cuff Mate-2, endotracheal cuff inflator and pressure monitor[J]. *Middle East J Anesthesiol*, 2003, 17(2): 311-318.
- [14] Sole ML, Penoyer DA, Su X, et al. Assessment of endotracheal cuff pressure by continuous monitoring: a pilot study[J]. *Am J Crit Care*, 2009, 18(2): 133-143.

(收稿日期: 2014-01-07 修回日期: 2014-04-08)

(上接第 2861 页)

- [10] Ito K. RUNX3 in oncogenic and anti-oncogenic signaling in gastrointestinal cancers[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(5): 1243-1249.
- [11] 郑克鸿, 陈飞, 黄宗. RUNX3 抑制肿瘤作用的分子机制相关进展[J]. *国际外科学杂志*, 2013, 40(1): 58-61.
- [12] Peng ZH, Wei DY, Wang LW, et al. RUNX3 inhibits the expression of vascular endothelial growth factor and reduces the angiogenesis, growth, and metastasis of human gastric cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(21): 6386-6394.

- [13] 贾光辉, 薛军, 武雪亮, 等. RUNX3、Survivin 在结直肠腺癌、腺瘤、正常黏膜中表达的临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(10): 1228-1231.
- [14] 方圆, 王鲁平. 结直肠癌中相关基因甲基化改变的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(7): 792-794.
- [15] 严茂军, 陆红梅, 孙庆绪, 等. RUNX3 基因甲基化在结直肠癌发生中的作用及与预后的关系[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 27(8): 664-667.

(收稿日期: 2014-02-04 修回日期: 2014-04-20)