

- [12] Korkut AK, Turna A, Metin M, et al. Chylomediastinum following tracheal surgery[J]. Acta Chir Belg, 2006, 106(1):89-91.
- [13] Migliori C, Boroni G, Milianti S, et al. Chylothorax[J]. Minerva Pediatr, 2010, 62(3 Suppl 1):S89-91.
- [14] 张荣新, 刘小五, 王圣应, 等. 选择性结扎胸导管在预防食管癌术后乳糜胸中的应用[J]. 解剖与临床, 2007, 12(2):116-117.
- [15] Fauli A, Suárez M, Castro MJ, et al. Chylothorax. An infrequent complication in surgical exeresis of the esophagus[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim, 1992, 39(1):43-45.
- [16] Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin[J]. Clin Chest Med, 2006, 27(2):285-308.
- [17] 张传生, 汪栋, 韩开宝, 等. 红霉素胸腔内注射治疗食管癌术后乳糜胸 42 例[J]. 肿瘤学杂志, 2008, 14(12):1004-1005.
- [18] Gie RP, Goussard P, Kling S, et al. Unusual forms of intrathoracic tuberculosis in children and their management [J]. Paediatr Respir Rev, 2004, 5 Suppl A:S139-141.
- [19] 袁宁, 张劲, 施子夏. 11 例食管癌术后并发乳糜胸的诊治和预防[J]. 重庆医学, 2009, 38(23):2991.
- [20] 刘会宁, 范增林, 杨晶, 等. 食管癌切除并发乳糜胸治愈后与远期生存现象的分析[J]. 河北医药, 2010, 32(20):2837-2838.
- [21] 孙宏涛, 孙立忠, 阎军, 等. 经胸骨正中切口心脏手术后并发乳糜胸的治疗[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(2):163-164.
- [22] 潘文标, 曹子昂, 顾旭东, 等. 胸外科术后乳糜胸的诊断和治疗[J]. 现代医学, 2010(5):550-552.
- [23] Prada Arias M, Rodríguez Barca P, Carbajosa Herrero MT, et al. Chylothorax following repair of oesophageal atresia; conservative treatment with octreotide[J]. An Pediatr (Barc), 2008, 69(2):184-185.
- [24] Bressler S, Wiener D, Thompson SA. Traumatic chylothorax following esophageal resection[J]. J Thorac Surg, 1953, 26(3):321-324.
- [25] Windhaber RA, Holbrook AG, Krysztopik RJ. Blood patch treatment of chylothorax following transthoracic oesophagogastronomy; a novel technique to aid surgical management [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2010, 92(4):W10-11.
- [26] Mine S, Udagawa H, Kinoshita Y, et al. Post-esophagectomy chylous leakage from a duplicated left-sided thoracic duct ligated successfully with left-sided video-assisted thoracoscopic surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7(6):1186-1188.
- [27] Chen JY, Li WT, Hsu CH, et al. Chylous ascites and chylothorax; an unusual manifestation of cardiac amyloidosis [J]. Intern Med, 2010, 49(16):1763-1766.
- [28] Rice BL, Stoller JK, Heresi GA. Transudative chylothorax associated with sclerosing mesenteritis[J]. Respir Care, 2010, 55(4):475-477.
- [29] Stager V, Le L, Wood RE. Postoperative chylothorax successfully treated using conservative strategies [J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2010, 23(2):134-138.
- [30] Sadrizadeh A, Etemad Rezaie H, Soltani E. A rare case of lumbar vertebral lymphangioma presenting as chylothorax [J]. Spine J, 2009, 9(8):e1-5.
- [31] Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, et al. Pleural fluid characteristics of chylothorax[J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(2):129-133.

(收稿日期:2011-10-05 修回日期:2012-01-06)

· 综 述 ·

BLU 基因异常甲基化与肿瘤研究进展

但良英 综述, 向廷秀 审校

(重庆医科大学附属第一医院分子肿瘤及表观遗传学实验室 400016)

关键词: 甲基化; 肿瘤; 转录启动子; 基因, 肿瘤抑制; BLU 基因

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.09.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)09-0919-04

肿瘤是危害人类健康的最大杀手, 肿瘤的发病率近年来呈上升趋势, 死于肿瘤的人数逐年增加。肿瘤的发生、发展不仅取决于遗传因素, 同时也受到表观遗传修饰的影响。表观遗传通过启动子甲基化、组蛋白去乙酰化及非编码 RNA 等调控方式来实现对基因表达的调控, 意味着异常的表观遗传修饰可能会参与肿瘤发生。肿瘤表观遗传学机制贯穿肿瘤发生、发展的整个过程, 并具有广泛性和一定的组织特异性, 因此, 对肿瘤的表观遗传学进行深入的研究对肿瘤的临床诊断、治疗和预防都具有重要的指导意义。而启动子的异常甲基化是表观遗传修饰中最明确, 也是研究最多的。

1 BLU 基因的生物学特征

BLU 基因位于染色体 3p21.3, 此区域含有较多的抑癌基因, 如 RASSF1A、SEMA3B、FUS2、HYAL1 及 FUS1 等^[1-6]。

BLU 基因全长约 4.5 kb, 该基因序列含有 11 或者 12 个外显子, 由于选择性剪切有 2 种不同转录本, 分别为 1 725 bp (U70880) 和 1 739 bp (U70824)。BLU 蛋白被认为是细胞质中一种可溶性的胞浆蛋白, 在其羧基端的第 394~430 位氨基酸处有一 DNA 结合功能域——MYND 结构功能域。该功能域包含由重复 Cys 和 His 残基组成的锌指基序, 此基序参与许多重要的、特异的蛋白质与蛋白质的相互作用, 而这些蛋白质分别在转录抑制、病毒癌蛋白结合、肿瘤细胞生长抑制以及细胞周期负调控等方面发挥着重要作用^[7-8]。

2 BLU 基因对肿瘤生长的作用

BLU 基因起初被鉴定为肺癌的一种候选肿瘤抑制基因 (tumor suppressor gene, TSG)。研究发现它在肺癌细胞系中出现高频率的表达下调或缺失, 而 BLU 基因点突变率低, 突变

率低于 10%(3/61),提示可能存在点突变之外的其他失活方式^[5]。随后 Agathanggelou 等^[9]和 Balch 等^[10]研究发现肺癌、乳腺癌、肾癌、神经母细胞瘤、鼻咽癌和卵巢癌的癌细胞株中 *BLU* 基因启动子区域高甲基化、转录下调或缺失,且启动子高甲基化与转录水平降低显著相关,该基因的外源性表达能有效抑制非小细胞肺癌和神经母细胞瘤的克隆形成,由此推测 *BLU* 基因可能是多种肿瘤的候选 TSG。2006 年 Yau 等^[11]研究证实,在裸鼠中稳定转染 *BLU* 基因能抑制肿瘤细胞的生长,而下调 *BLU* 基因表达可恢复肿瘤的形成能力,首次证实了 *BLU* 基因在体内能功能性抑制肿瘤的形成。

3 *BLU* 基因启动子在多种肿瘤中的异常甲基化

肿瘤的发生、发展受遗传学及表观遗传学机制的共同调控,表观遗传修饰改变与传统遗传改变的不同在于它是渐变,而非突变,它能够影响基因的转录和翻译,而 DNA 结构却不发生改变。其中 DNA 甲基化则是目前最明确的表观遗传学机制,是 DNA 双螺旋结构在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,由 S-腺苷甲硫氨酸提供甲基基团,将胞嘧啶核苷酸的嘧啶环第 5 位碳原子甲基化,并与其 3' 端的鸟嘌呤形成甲基化的 CpG,它并不改变基因的碱基序列,而是通过调控基因的表达影响细胞的功能,与基因沉默、X 染色体失活、基因组印记、RNA 干扰(RNA interference, RNAi)以及肿瘤的发生、发展等多个生物事件密切相关。因此, DNA 甲基化能关闭某些基因的活性,使基因沉默,而去甲基化则诱导了失活基因重新活化和表达,启动子区 CpG 岛高度甲基化已被确定为基因转录失活的一种重要机制^[12]。

近年来研究发现,在食管癌、宫颈癌、肺癌、鼻咽癌等多种类型肿瘤中存在 *BLU* 基因启动子区 CpG 岛高甲基化改变和转录表达异常下调。Yi 等^[13]通过实时聚合酶链反应(real time-polymerase chain reaction, RT-PCR)、甲基化特异多聚酶链反应(methylation-specific-PCR, MSP)在食管鳞状细胞癌组织和癌细胞株中发现 *BLU* 基因频繁的表达异常下调和启动子高甲基化,且甲基化改变与转录抑制显著相关;体外实验显示,仅外源性 *BLU* 蛋白表达尚不能有效抑制裸鼠的肿瘤生长,进一步研究与 *BLU* 发生相互作用的蛋白将有助于揭示其在食管鳞状细胞癌发生、发展中的具体作用。在宫颈癌研究中, Lai 等^[14]选用 45 例低度鳞状上皮内病变、63 例高度鳞状上皮内病

变、107 例鳞状上皮细胞癌、23 例腺癌和 44 例正常组织作为研究对象,研究发现 *BLU* 基因启动子区域 CpG 岛发生高甲基化改变,其中,在鳞状细胞癌组织中基因甲基化率为 76.9%,腺癌中甲基化率为 43.5%,而正常组织中罕见 *BLU* 基因的甲基化,且随着病变组织病理分期,甲基化率有升高的趋势($P=0.08$)。同时证实的高度鳞状上皮内病变和低度鳞状上皮内病变组织中基因甲基化率分别为 57.4%、20.0%,表明 *BLU* 基因启动子高甲基化可能参与了宫颈癌发生的早期阶段,由此推测, *BLU* 基因的高度甲基化为以后宫颈癌临床分子筛选发挥极其重要的作用。Marsit 等^[15]和 Seng 等^[16]先后利用 MSP 方法检测非小细胞肺癌中染色体 3P 区域内候选基因启动子甲基化状态,结果发现癌组织中 *BLU* 基因启动子异常甲基化率分别为 43%(68/160)、35.6%(85/239),说明 *BLU* 基因是肺癌甲基化谱成员之一。*BLU* 基因也是一重要的与鼻咽部肿瘤密切相关的抑癌基因。Liu 等^[17]研究发现, *BLU* 基因在 78%(28/36)的原发性鼻咽癌中表达下调或缺失,在 100%(5/5)的鼻咽癌细胞株中转录缺失,在 100%(15/15)的非癌性鼻炎上皮细胞中表达;而在 45 例原发鼻咽癌及 5 株鼻咽癌细胞株中均未发现 *BLU* 基因的致病性突变,进一步利用甲基化特异性 PCR 分析显示,74%(17/23)原发性鼻咽癌 *BLU* 基因启动子甲基化,而在 9 例非癌性鼻咽上皮细胞中只有 2 例甲基化。说明 *BLU* 基因失活与其启动子甲基化密切相关,由此推测在鼻咽癌进展中 *BLU* 基因可能是一个重要的候选基因。Qiu 等^[18]和 Ayadi 等^[19]先后在亚洲、非洲鼻咽癌人群中发现 *BLU* 基因甲基化频率分别为 66%(19/29)和 15/44(34.1%), Ayadi 等还证实 *BLU* 基因启动子的高甲基化与肿瘤的未分化组织类型显著相关($P=0.03$)。同样在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中也发现 *BLU* 基因存在异常甲基化,甲基化率为 15%(7/46)^[20]。最近研究发现在脑胶质细胞瘤、胆囊癌、胃癌、结肠癌及胰腺癌中 *BLU* 基因也有异常甲基化,甲基化频率高达 26%~57%^[21-22]。在神经母细胞瘤研究中发现 *BLU* 基因 CpG 岛甲基化表型在预后方面是一个强有力的决定因素,具有 CpG 岛甲基化表型的神经母细胞瘤患者预后更差^[23]。综上所述, *BLU* 基因启动子甲基化及表达失活在多种肿瘤中可见,见表 1,它是多种肿瘤的甲基化谱成员之一,与肿瘤的发生、发展关系密切。

表 1 *BLU* 基因在各种肿瘤中的甲基化及表达情况

肿瘤类型	<i>BLU</i> 基因甲基化率(%)		<i>BLU</i> 基因表达下调或缺失率(%)	参考文献
	肿瘤	细胞株		
肺癌	13.7~48.4	38.9	50.0	[5-6,15,24-25]
鼻咽癌	34.1~73.9	80.0~100.0	24.1~77.8	[9,11,17-19]
食管癌	—	33.3	50.0	[13]
宫颈癌	43.5~76.9	—	—	[14]
膀胱癌	31.5	—	92.3	[26]
神经母细胞瘤	23.5~40.8	85.7	—	[9,27]
乳腺癌	—	42.9	—	[9]
肾癌	—	50.0	—	[9]
弥漫性大 B 细胞瘤	15.2	—	—	[20]
脑胶质细胞瘤	79.5	100.0	—	[1,22]
胆囊癌	26.0	—	—	[3,28]
子宫内膜癌	23.7	—	—	[29]

—:表示此项目无数据。

研究证实 *RASSF1A* 基因是与 *BLU* 位于同一染色体 3p21.3 区域的另一个 TSG, 现已确立是多种常见肿瘤甲基化谱的重要成员之一^[1,14,30-31]。*BLU* 基因和 *RASSF1A* 基因虽然是位于同一区域的 2 个相邻基因, Agathangelou 等^[9]研究发现, 在鼻咽癌和小细胞性肺癌组织中 *BLU* 基因和 *RASSF1A* 基因均表现出较高频率的启动子甲基化, 但是两基因甲基化状态之间并无相关性, 由此认为 *BLU* 基因启动子高甲基化可能是一类独立事件, 并不是染色体 3p21.3 区域甲基化的结果。后来在脑胶质瘤、子宫内膜癌等肿瘤研究中也证实了这一点^[1,29]。

4 *BLU* 基因的甲基化在肿瘤的早期诊断、治疗及预后方面的意义

肿瘤的发生、发展是一个极其复杂的过程, 目前诊断主要依靠临床表现、影像学以及组织病理异常改变等, 但是上述改变多数只能在肿瘤的晚期才能表现出来, 因而目前对于肿瘤的早期诊断比较困难。而甲基化状态的改变通常出现在恶性病变前, 尤其是抑癌基因启动子高甲基化是肿瘤发生的早期事件, 因此其可能在肿瘤早期诊断中具有更大的价值。大多数肿瘤都有多个独立的启动子甲基化事件, 因而建立合理的多指标甲基化图谱能为肿瘤早期诊断、风险评估以及肿瘤预后提供有用的信息。而通过对各种肿瘤的 CpG 岛甲基化研究, 人们发现 CpG 岛甲基化谱具有肿瘤组织特异性, 可作为肿瘤患者的早期诊断指标。*BLU* 基因启动子异常甲基化在多种肿瘤中被发现, 其是否可以作为一个表观遗传标志物用于肿瘤的早期诊断尚需进一步的研究。Hsu 等^[24]在非小细胞肺癌组织及相应肺癌患者血清标本中检测 *BLU* 基因启动子甲基化率分别为 36%、31%, 一致性高达 86%; 而在非肿瘤个体血浆中 *BLU* 基因 DNA 甲基化率为 13%, 由此推测血浆中表观遗传学标记可用于肺癌的检测。另外, Michalowski 等^[27]近期在神经母细胞瘤研究中发现 1、2、4 期的肿瘤较 3、4 期甲基化频率低 ($P=0.01$), 说明肿瘤的分期与基因启动子甲基化频率密切相关, 而肿瘤临床分期与预后息息相关。

近年肿瘤的基因治疗是治疗肿瘤的新途径, 其目的是使肿瘤细胞表型恢复正常化。抑癌基因 *BLU* 启动子区 CpG 岛异常甲基化关闭了 *BLU* 基因转录表达, 导致基因表达沉默, 使细胞增殖周期失调, 在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。研究发现这一基因沉默过程是一个可逆的表观遗传学基因修饰过程, TSG CpG 岛甲基化使正常细胞恶变, 而去甲基化可直接恢复抑癌基因功能, 从而抑制肿瘤的生长。近年来研究发现, 在鼻咽癌的细胞株中, *BLU* 基因启动子能在药物 5-氮杂-2'-脱氧胞苷刺激下被诱导去甲基化, 使 *BLU* 基因重新表达, 抑制肿瘤细胞生长, 从而达到治疗肿瘤的目的^[18], 同样在食管鳞状细胞癌、子宫内膜癌等肿瘤中也得到了相似结论^[13,29]。这一结果提示这一基因的异常甲基化可作为多种肿瘤治疗的靶点。

5 结 语

综上所述, *BLU* 基因是一个新的候选 TSG, 在多种常见肿瘤中发生启动子异常甲基化改变和表达失活。相信随着表观遗传组学计划的实施, 正常组织和肿瘤组织基因组 DNA 甲基化图谱的建立, 进一步分析 *BLU* 候选抑癌基因在各种肿瘤中的异常甲基化机制, 对确定基因与肿瘤发生、发展的关系有着重要的意义, 也有助于推动 DNA 甲基化标志物的临床应用。

(志谢: 衷心感谢香港中文大学医学院华南肿瘤学国家重

点实验室陶谦教授对表观遗传学方面的诸多帮助和指导。)

参考文献:

- [1] Hesson L, Bièche I, Krex D, et al. Frequent epigenetic inactivation of *RASSF1A* and *BLU* genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas[J]. *Oncogene*, 2004, 23(13):2408-2419.
- [2] Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung Cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7):1949-1960.
- [3] Wistuba II, Maitra A, Carrasco R, et al. High resolution chromosome 3p, 8p, 9q and 22q allelotyping analysis in the pathogenesis of gallbladder carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2002, 87(4):432-440.
- [4] Maitra A, Wistuba II, Washington C, et al. High-resolution chromosome 3p allelotyping of breast carcinomas and precursor lesions demonstrates frequent loss of heterozygosity and a discontinuous pattern of allele loss[J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(1):119-130.
- [5] Lerman MI, Minna JD. The 630-kb lung Cancer homozygous deletion region on human chromosome 3p21.3: identification and evaluation of the resident candidate tumor suppressor genes. The International Lung Cancer Chromosome 3p21.3 Tumor Suppressor Gene Consortium[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(21):6116-6133.
- [6] Ito M, Ito G, Kondo M, et al. Frequent inactivation of *RASSF1A*, *BLU*, and *SEMA3B* on 3p21.3 by promoter hypermethylation and allele loss in non-small cell lung Cancer[J]. *Cancer Lett*, 2005, 225(1):131-139.
- [7] Ansieau S, Leutz A. The conserved Mynd domain of BS69 binds cellular and oncoviral proteins through a common PXLXP motif[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(7):4906-4910.
- [8] Manne U, Gary BD, Oelschlagel DK, et al. Altered subcellular localization of suppressin, a novel inhibitor of cell-cycle entry, is an Independent prognostic factor in colorectal adenocarcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(11):3495-3503.
- [9] Agathangelou A, Dallol A, Züchbauer-Müller S, et al. Epigenetic inactivation of the candidate 3p21.3 suppressor gene *BLU* in human cancers[J]. *Oncogene*, 2003, 22(10):1580-1588.
- [10] Balch C, Yan P, Craft T, et al. Antimitogenic and chemosensitizing effects of the methylation inhibitor zebularine in ovarian Cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(10):1505-1514.
- [11] Yau WL, Lung HL, Zabarovsky ER, et al. Functional studies of the chromosome 3p21.3 candidate tumor suppressor gene *BLU/ZMYND10* in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(12):2821-2826.

- [12] Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics [J]. *Science*, 2001, 293 (5532): 1068-1070.
- [13] Yi Lo PH, Chung Leung AC, Xiong W, et al. Expression of candidate chromosome 3p21. 3 tumor suppressor genes and down-regulation of BLU in some esophageal squamous cell carcinomas [J]. *Cancer Lett*, 2006, 234 (2): 184-192.
- [14] Lai HC, Lin YW, Chang CC, et al. Hypermethylation of two consecutive tumor suppressor genes, BLU and RASSF1A, located at 3p21. 3 in cervical neoplasias [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104 (3): 629-635.
- [15] Marsit CJ, Kim DH, Liu M, et al. Hypermethylation of RASSF1A and BLU tumor suppressor genes in non-small cell lung Cancer; implications for tobacco smoking during adolescence [J]. *Int J Cancer*, 2005, 114 (2): 219-223.
- [16] Seng TJ, Currey N, Cooper WA, et al. DLEC1 and MLH1 promoter methylation are associated with poor prognosis in non-small cell lung carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99 (2): 375-382.
- [17] Liu XQ, Chen HK, Zhang XS, et al. Alterations of BLU, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 3p21. 3, in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106 (1): 60-65.
- [18] Qiu GH, Tan LK, Loh KS, et al. The candidate tumor suppressor gene BLU, located at the commonly deleted region 3p21. 3, is an E2F-regulated, stress-responsive gene and inactivated by both epigenetic and genetic mechanisms in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2004, 23 (27): 4793-4806.
- [19] Ayadi W, Karray-Hakim H, Khabir A, et al. Aberrant methylation of p16, DLEC1, BLU and E-cadherin gene promoters in nasopharyngeal carcinoma biopsies from Tunisian patients [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28 (4B): 2161-2167.
- [20] Amara K, Trimeche M, Ziadi S, et al. Prognostic significance of aberrant promoter hypermethylation of CpG islands in patients with diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (10): 1774-1786.
- [21] Shao Y, Zhang W, Zhang C, et al. High-resolution melting analysis of BLU methylation levels in gastric, colorectal, and pancreatic cancers [J]. *Cancer Invest*, 2010, 28 (6): 642-648.
- [22] Lorente A, Mueller W, Urdangarin E, et al. RASSF1A, BLU, NORE1A, PTEN and MGMT expression and promoter methylation in gliomas and glioma cell lines and evidence of deregulated expression of de novo DNMTs [J]. *Brain Pathol*, 2009, 19 (2): 279-292.
- [23] Abe M, Ohira M, Kaneda A, et al. CpG island methylator phenotype is a strong determinant of poor prognosis in neuroblastomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (3): 828-834.
- [24] Hsu HS, Chen TP, Hung CH, et al. Characterization of a multiple epigenetic marker panel for lung Cancer detection and risk assessment in plasma [J]. *Cancer*, 2007, 110 (9): 2019-2026.
- [25] Chang JW, Hsu HS, Ni HJ, et al. Distinct epigenetic domains separated by a CTCF bound insulator between the tandem genes, BLU and RASSF1A [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (9): e12847.
- [26] 张剑英, 李智, 于永春, 等. 膀胱癌中 BLU 基因启动子高甲基化和转录水平 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2007, 28 (3): 629-635.
- [27] Michalowski MB, de Fraipont F, Plantaz D, et al. Methylation of tumor-suppressor genes in neuroblastoma; The RASSF1A gene is almost always methylated in primary tumors [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50 (1): 29-32.
- [28] Riquelme E, Tang M, Baez S, et al. Frequent epigenetic inactivation of chromosome 3p candidate tumor suppressor genes in gallbladder carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2007, 250 (1): 100-106.
- [29] Liao X, Siu MK, Chan KY, et al. Hypermethylation of RAS effector related genes and DNA methyltransferase 1 expression in endometrial carcinogenesis [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123 (2): 296-302.
- [30] Chan MW, Chan LW, Tang NL, et al. Frequent hypermethylation of promoter region of RASSF1A in tumor tissues and voided urine of urinary bladder Cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2003, 104 (5): 611-616.
- [31] Chow LS, Lo KW, Kwong J, et al. RASSF1A is a target tumor suppressor from 3p21. 3 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109 (6): 839-847.

(收稿日期: 2011-11-10 修回日期: 2011-12-22)

欢迎投稿 欢迎订閱