



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.020  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3995.shtml

· 文献综述 ·

## 胆囊癌生物学标志物研究进展

张华洋 综述 孔隽, 马波 审校

(天津市南开医院 肿瘤外科, 天津 300100)

### 摘要

胆囊癌早期缺乏特异的表现, 诊断常被延误, 导致其预后极差。提高早期诊断率是改善胆囊癌预后的关键, 故其生物学标志物的研究尤为重要。笔者以胆囊癌血清学标志物和分子生物学标志物为重点对相关研究进展作一综述。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(8):1112-1116]

### 关键词

胆囊肿瘤; 肿瘤标记, 生物学; 综述文献  
中图分类号: R735.8

## Advances in biomarkers of gallbladder carcinoma

ZHANG Huayang, KONG Di, MA Bo

(Department of Surgical Oncology, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100)

Corresponding author: MA Bo, Email: 154678771@qq.com

### ABSTRACT

Owing to the lack of specific symptoms, the diagnosis of gallbladder carcinoma is often delayed, resulting in very poor prognosis. Increasing the incidence of early diagnosis of gallbladder carcinoma is critical for improving the prognosis of this disease, therefore the research of its biomarkers has become very important. The authors address the research progress in this field with the emphasis on serological biomarkers and molecular biomarkers of gallbladder carcinoma.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(8):1112-1116]

### KEYWORDS

Gallbladder Neoplasms; Tumor Markers, Biological; Review  
CLC number: R735.8

1777年 Maximilian Stollin 最先报道了尸检中3例胆囊癌, 至今全世界每年大约有5 000例新发胆囊癌病例。胆囊癌在不同国家、地区、种族之间发病率存在明显差异, 在美国胆囊癌占消化道肿瘤发病率及病死率的第5位, 在我国发病率较低, 在消化道恶性肿瘤中居第6~7位。但在过去的30多年里, 发达国家的胆囊癌发病率有所下降, 但在东亚和发展中国家其发病率明显上升, 尤其是在印度、巴基斯坦、厄瓜多尔、以色列等国家,

女性发病率明显高于男性(2:1)<sup>[1-2]</sup>。其恶性程度高, 预后很差, 美国国家癌症数据库随访了10 705例胆囊癌患者, IIA、IIB、III、IV期的5年生存率分别为7%、9%、3%、2%<sup>[3]</sup>。由于早期胆囊癌缺少特异性的症状和体征, 所以早期诊断很困难, 1%~2%的胆结石患者在检查时会偶然发现肿瘤, 一旦诊断仅20%患者的肿瘤还局限在胆囊, 余下的患者肿瘤已侵袭毗邻器官或已发生远处转移<sup>[4]</sup>, 所以晚期手术者居多, 手术切除远期效果很不满意。目前胆囊癌的病因并不清楚, 缺乏特异的诊断方法, 而生物标志物能够客观测量和评价生物过程、病理过程和治疗反应, 例如绒毛膜癌指标 $\beta$ -HCG、卵巢癌指标CA125、前列腺癌中的PSA都能够使肿瘤在早期阶段被诊断并降低了疾病复

收稿日期: 2014-03-25; 修订日期: 2014-07-04。

作者简介: 张华洋, 天津市南开医院住院医师, 主要从事普通外科肿瘤方面的研究。

通信作者: 马波, Email: 154678771@qq.com

发,因此近年来国内外对胆囊癌的生物标志物进行了大量研究,以期能发现特异的标志物,提高术前诊断符合率,改善预后,提高患者生存时间。本文重点阐述胆囊癌相关的主要生物标志物的研究进展。

## 1 血清学标志物

### 1.1 CA19-9

CA19-9是第一个用于诊断胆囊癌的生物指标,也是目前胆囊癌最敏感的指标。因被鼠单克隆抗体1116-NS 19-9识别而命名,是一类分子量为210 kD的糖类蛋白肿瘤标志物,最早在胎粪和结直肠癌中被发现,随后发现CA19-9广泛存在于正常胎儿和成人的胰腺、胃和胆道系统上皮细胞,在黏蛋白含量高的唾液、精液、胃液、羊水、尿、卵巢囊肿、胰腺、胆囊和十二指肠中也能检测到CA19-9。Shukla等<sup>[5]</sup>发现CA19-9平均值在胆囊癌、胆囊炎症、正常患者中存在差异,16例胆囊炎患者为86.06 U/mL,39例胆囊癌患者为211.27 U/mL,综合评价CA19-9和CA125水平能够使胆囊癌诊断符合率提高到80.65%;Noshiro等<sup>[6]</sup>回顾性分析了56例胆囊癌患者,发现有30%患者中CA19-9有升高。Kimura<sup>[7]</sup>,Sasaki<sup>[8]</sup>表明约70%~90%胆囊癌和胆管癌患者中均可检测到CA19-9,可能是由于肿瘤细胞糖酵解不全产生大量酸性产物,导致CA19-9生成过量和细胞极性消失,细胞破坏后,抗原释放进入周围基质和血液中。Mirizzi综合症患者如同时发生胆囊恶性病变,则CA19-9水平会明显升高,峰值可达1 000 U/mL,因此CA19-9可作为Mirizzi综合症恶变的预测指标<sup>[9]</sup>。之后的研究发现CA19-9水平和胆囊癌分期有关,Tasaki<sup>[10]</sup>2003年曾报道1例胆囊癌,行胆囊切除术5年后,发现肿瘤发生转移伴随着CA19-9增高,因此行肝外胆管和淋巴结切除,其CA19-9水平也恢复到正常。Roa<sup>[11]</sup>发现>90%胆囊癌CA19-9免疫组化呈(+),且随着肿瘤进展,该抗原水平也逐步升高。国内学者吴立胜等<sup>[12]</sup>、刘绪田等<sup>[13]</sup>研究显示胆囊癌患者中CA19-9的阳性率可达73.33%~81.3%,在胆囊癌早期即可表现为阳性。虽然在胆囊癌中CA19-9是目前特异性最高的指标,但胰腺癌和其他肿瘤中该抗原也有升高,且部分Le(a-b-)血型的胆囊癌患者CA19-9呈阴性,这些都限制了CA19-9对胆囊癌的诊断准确性。

### 1.2 CA125

CA125是一种分子量为200~2 000 kD的大分子糖蛋白,半衰期大约是4.8 d。是由正常或新生肿瘤的体腔上皮产生的一类分化抗原。例如在女性生殖道的上皮中可发现CA125,子宫内膜异位症患者和月经正常的卵泡黄体过渡期CA125均可升高,也能被卵巢癌表面的上皮细胞分泌。另外,在乳腺、胸膜、腹膜及子宫的肿瘤中均可发现CA125。2006年Chaube等<sup>[14]</sup>首次分析了CA125在胆囊癌中的潜在诊断作用,将胆囊癌、胆石症和正常志愿者的血清学CA125进行了比较,发现胆囊癌患者CA125水平明显高于胆石症和正常对照病例。关于CA125在区别良性疾病和恶性疾病的临界值,Chaube等<sup>[14]</sup>认为将11 U/mL作为CA125的临界值最为恰当,可以使特异性高达90%,灵敏度达64%,阳性预测值达87.23%,阴性预测值达73.56%。在胆囊癌中CA125的水平和肿瘤的分级分期无关(尽管在肿瘤III、IV期中CA125水平有上升趋势),但与患者年龄、性别无关,和临床病例特征如胆囊癌肿块形成、结石、体质量减轻、腹水、食欲减退有明显的相关性;而在非霍吉金淋巴瘤和卵巢癌中,CA125和肿瘤分期有关。2012年国内学者张鹏等<sup>[15]</sup>分析发现I+II+IIIA期血清CA125水平显著低于IV期,差异有统计学意义,IIIB期与IV期相比差异亦有统计学意义。虽然CA125在多种肿瘤组织中都有表达,诊断胆囊癌特异性不高,但是当CA125和其他肿瘤标志物综合评价对胆囊癌诊断具有一定临床价值。

### 1.3 癌胚抗原(CEA)

恶性肿瘤中血清CEA水平升高可能是由于肿瘤造成CEA产生增加,细胞分泌的抗原进入到基质而不是胆管,抗原随后被微血管所吸收。CEA在诊断肠道良恶性病变的作用已相对明确。Kanthan等<sup>[16]</sup>用免疫组化方法分析了19例胆囊原位癌和28例胆囊癌患者的CEA表达,发现原位癌中84%CEA(+),胆囊癌中89%呈(+);Dowaki等<sup>[17]</sup>发现胆囊腺癌中CEA不仅在肿瘤细胞中表达,也存在于肿瘤间质,胆囊癌T1期中胞质CEA(+)占28.6%,而在T2~4期中CEA(+)占75%,在胞质CEA(-)或间质CEA(+)的胆囊癌患者中常伴有淋巴结转移。国内学者吴立胜等<sup>[12, 18-19]</sup>学者的研究也证实了CEA在胆囊癌中的高表达。然而一些学者认为CEA在胆囊癌中无高表达,例如Vij等<sup>[20]</sup>发现在胆囊癌患者CEA

15.1 ng/mL, 胆石症患者 CEA 12.6 ng/mL, 两者无统计学差异。另外, 由于不管是良性还是恶性疾病引起的梗阻性黄疸, 其胆汁的 CEA 水平都能升高, 因此依靠 CEA 水平无法鉴别疾病性质, 这限制了 CEA 在胆囊癌诊断中的作用。

#### 1.4 其他血清学标志物

近年来国内外学者也分析了其他常见的血清学标志物在胆囊癌诊断中的作用。糖类抗原如 CA15-3, 分子量为 300 kD, 在乳腺癌、乳腺良性病变、肝硬化、急慢性肝炎中都可有升高, 在胰腺、卵巢、结直肠、肺等转移性肿瘤中也会升高, Atkinson 等<sup>[21]</sup>曾报道在胆囊癌患者中血清 CA15-3 有明显升高。CA242 是从人结直肠癌细胞系 COLO205 发现的单克隆抗体发现的, 是一种唾液酸化的糖脂抗原, 和 CA19-9、CA50 表位相关, Shukla 等<sup>[5]</sup>研究发现胆囊癌 CA242 水平高于对照组胆囊炎症。已发现血清 CA50 是监测胰腺癌根治性术后肿瘤进展的可靠性指标, 吴立胜等<sup>[12]</sup>通过放射免疫法检测胆囊癌患者和胆囊息肉患者的血清 CA50 表达, 发现 CA50 水平在胆囊癌组中表达较高, 诊断胆囊癌的灵敏度和特异度分别为 74% 和 77.5%, 诊断准确率达 75.56%。但关于 CA15-3、CA242、CA50 对胆囊癌的诊断作用报道不多, 需进一步研究。受体结合肿瘤抗原 (receptor binding cancer antigen, RCAS1) 是一类细胞膜蛋白, 可以抑制免疫系统 T 细胞、B 细胞、NK 细胞生长和促进凋亡, 研究已证实 RCAS1 在子宫恶性肿瘤、卵巢癌、肺癌中具有高表达。Enjoji 等<sup>[22]</sup>报道高达 88.7% 胆道系统肿瘤中有 RCAS1 表达, 将 17.5 U/mL 作为鉴别胆道良恶性疾病的界值, RCAS1 对恶性肿瘤的诊断灵敏度和特异度分别是 74.4%、91.0%, 并且认为其对胆囊癌的诊断价值甚至高于 CA19-9。另外, 黏蛋白、增殖细胞核抗原、上皮细胞钙粘蛋白等标志物对胆囊癌的诊断作用也见于一些研究报道。

## 2 分子生物学标志物

### 2.1 p53 基因

p53 抑癌基因位于 17 号染色体短臂上, 编码 1 个分子量为 53 kD 的核酸磷蛋白, 该 p53 蛋白质是主要的转录调控因子, 正常 p53 能够修复 UV 射线、 $\gamma$  放射和肿瘤引起的 DNA 损伤, 使细胞按正常程序性周期分裂、生长和死亡, 防止肿瘤的发生。50% 以上的恶性肿瘤中会出现 p53 基因突变导致

p53 基因失活, 包括胆囊癌, 表现显性癌基因转化作用, 导致 p53 蛋白过表达。在早期胆囊癌患者中即可发现 p53 蛋白过表达, 胆囊癌中 p53 蛋白过表达 Billo 等<sup>[23]</sup>报道高达 64%, Moreno 等<sup>[24]</sup>报道甚至达到了 70%。Itoi 等<sup>[25]</sup>研究发现, p53 蛋白过表达和 p53 基因 (位于 17 号染色体) 杂合子丢失密切相关, 而这种相关性在其他恶性肿瘤中也十分常见 (53%~74%), Wistuba 等<sup>[26]</sup>等发现恶性肿瘤中 p53 抑癌基因杂合子丢失甚至比 p53 蛋白的过表达更敏感, 因此基因异常的检测可能对诊断胆囊癌作用更明显。

### 2.2 RAS 基因

RAS 基因家族是一组由 H-ras、K-ras 和 N-ras 构成的原癌基因, 其编码的蛋白 p21 参与信号转导通路, 当密码子 12、13、61 发生点突变时 RAS 基因被激活, 在对胆囊癌中 RAS 致癌基因免疫组化表达分析, 发现胆囊癌 p21 免疫反应性明显高于对照组胆囊炎, 62% 胆囊癌中存在 p21 高表达, 但是其水平和胆囊癌预后无关<sup>[27]</sup>。

### 2.3 CDKN2

CDKN2 肿瘤抑制基因位于 9 号染色体短臂上 (9p21-22 区域), 通过抑制细胞周期素依赖激酶 4 发挥作用, 研究已表明它和多种肿瘤有关。Wistuba 等<sup>[26]</sup>研究发现 50% 胆囊侵袭性肿瘤都存在 9p21-22 区域缺失, 而这一改变在胆囊原位癌达 100%, 提示 9p21-22 区域缺失可能参与了胆囊癌早期发生发展过程。Yoshida 等<sup>[28]</sup>研究了 10 例胆囊癌患者, 其中 8 例均存在 CDKN2 基因突变。

### 2.4 紧张素转化酶 II (ACE2)

近年来研究表明肾素-血管紧张素系统的组成部分能够被肿瘤在局部产生, 从而作用于血管生成和肿瘤进展。ACE2 是最近被发现的 RAS 成员之一, 可在多个组织中催化血管紧张素 II 转化成血管紧张素 (1-7), 再通过结合基质受体发挥作用, 已发现血管紧张素转化酶 II-血管紧张素 (1-7)-基质受体轴和血管紧张素 II 作用相反, 能够抗肿瘤增殖。例如, 血管紧张素转化酶 II-血管紧张素 (1-7)-基质受体轴能抑制肺癌细胞增殖、减小肿瘤体积、减少肺癌异种移植物的血管密度。Li 等<sup>[29]</sup>学者研究发现 ACE2 在胆囊癌中发挥着抑制作用, ACE2 低表达对肿瘤细胞生长中起到促进作用, 因此在肿瘤体积大、分期晚、淋巴结转移、侵袭的患者 ACE2 阳性表达更低, 同时生存分析显示 ACE2 阴性的患者在术后平均生存时间明显低于 ACE2 阳性表达者。因此,

ACE2 可作为胆囊癌不良预后的一个预测指标。

## 2.5 FZD1

wingless-type (Wnt) 基因编码 19 种高保守性配体, 通过结合 Frizzled 家族 10 个跨膜受体 (FZD1-10) 和两个共同受体 (LRP5、LRP6) 发挥作用。Wnt 信号通路在调控细胞增殖、凋亡、分化、极性和移行中的重要作用已被广泛认可。虽然 Wnt 基因的突变被认为是促使很多肿瘤 Wnt 信号通路持续激活的主要因素, 然而一些研究表明更倾向认为肿瘤组织中不同 FZD 受体的过度表达导致 Wnt 信号通路的过度激活。例如, 乳腺癌和低分化结肠癌中发现 FZD1 受体的向上调节, 卵巢癌、神经母细胞瘤的不良预后分别和 Wnt5a 和 FZD6 基因的表达增加有关。研究发现 Wnt 信号和胆囊癌的发展也有关, 在胆囊癌患者中, 低分化、大体积的、分期晚、淋巴结转移和侵袭的患者 FZD1 表达阳性率明显升高<sup>[29]</sup>。

## 2.6 其他分子生物学标志物

Ueki 等<sup>[30]</sup> 分析了 68 例胆囊癌病例发现 p16 基因改变增加, 包括基因非静止性突变、p16 甲基化、9p21-22 染色体缺少。胆囊癌和部分染色体区域杂合子丢失具有相关性, 例如 Wistuba 等<sup>[26]</sup> 发现 44% 的胆囊癌中存在 8p22 杂合子丢失, 31% 中有 18q21 杂合子丢失。Heaphy<sup>[31]</sup> 发现在胆囊癌患者中染色体端粒被拉长, 但这对诊断胆囊癌是否有意义尚无定论。已证实其他恶性肿瘤的血清和血浆组织中肿瘤相关性 mRNA 对疾病诊断有较好敏感性, 可作为潜在诊断工具, Kawahara 等<sup>[32]</sup> 将胆囊癌 hTERT mRNA 水平和细胞学检查相结合, 明显提高了胆囊癌诊断的准确性 (阳性率高达 78.9%)。miRNA 在基因转录后调控发挥作用, >50% miRNA 都位于肿瘤相关染色体区域, 研究已表明多个 miRNA 的异常表达都和肿瘤发生相关, 2010 年 Braconi 等<sup>[33]</sup> 曾在转移性胆囊癌衍生出的 Mz-ChA-1 细胞中发现了 miRNA 的异常表达, 但是目前关于 miRNAs 对胆囊癌诊断作用这方面的报道不多, 因此 miRNAs 能否作为胆囊癌诊断和疗效观察的指标, 仍需进一步研究证实。基因的其他改变如细胞周期中启动子的超甲基化、DNA 错配损伤、细胞凋亡和蛋白降解基因在胆囊癌的发生发展中起到了重要作用<sup>[34]</sup>。

另外, 利用光谱测定发现 Mac-2 结合蛋白在多种肿瘤组织中能够表达, 而 Mac-2 结合蛋白与 CA19-9 水平联合检测可作为胆囊癌的特异性指标<sup>[35]</sup>。Jayalakshmi 等<sup>[36]</sup> 通过比较胆石症患者合

并良性或恶性固态中 13C, 发现 13C 的化学性质在慢性胆囊炎和胆囊癌患者中存在差异; 该研究者还通过分析慢性胆囊炎、肉芽肿性炎胆囊炎和胆囊癌患者的胆囊组织脂类提取物, 发现 3 组胆囊疾病中脂类的 1H 在定性和定量测定中均有改变<sup>[37]</sup>。通过基质辅助激光解吸附电离飞行时间质谱, Tan 等<sup>[38]</sup> 发现了胆囊癌中两种高表达蛋白 S100A10 和结合珠蛋白, 并且这两种蛋白和肿瘤的晚期进展及不良预后相关。Okada 等<sup>[39]</sup> 发现基质的层粘连蛋白-5 $\gamma$ 2 是细胞外基质的组成成分, 可作为肿瘤侵袭的标记物, 提示了肿瘤细胞和基质的相互作用。

胆囊癌在我国发病率有逐年上升趋势, 疾病早期缺乏特异的症状体征, 预后极差, 因此早期诊断成为关键。近年来关于胆囊癌的血清学和分子生物学标志物检测受到重视, 虽然 CA19-9 等标志物在胆囊癌早期发生及进展过程中都有一定相关性, 且不同标志物联合检测可以提高诊断准确性, 但大多研究样本量偏小, 仍缺乏特异性的指标能有效早期诊断和检测肿瘤复发, 有待更进一步的研究。

## 参考文献

- [1] Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2001, 51(6):349-364.
- [2] Abi-Rached B, Neugut AI. Diagnostic and management issues in gallbladder carcinoma[J]. Oncology (Williston Park), 1995, 9(1):19-24.
- [3] 黄志强, 黄晓强, 宋青. 黄志强胆道外科学术[M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2010:251.
- [4] Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, et al. Carcinoma of the gallbladder[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(3):167-176.
- [5] Shukla VK, Gurubachan, Sharma D, et al. Diagnostic value of serum CA 242, CA 19-9, CA 15-3 and CA 125 in patients with carcinoma of the gallbladder[J]. Trop Gastroenterol, 2006, 27(4):160-165.
- [6] Noshiro H, Chijiwa K, Yamaguchi K, et al. Factors affecting surgical outcome for gallbladder carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2003, 50(52):939-944.
- [7] Kimura W, Muto T, Esaki Y. Incidence and pathogenesis of villous tumors of the gallbladder, and their relation to cancer[J]. J Gastroenterol, 1994, 29(1):61-65.
- [8] Sasaki R. Immunohistochemical study of cancer-associated carbohydrate antigens in carcinoma of the biliary tract[J]. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1989, 90(12):1976-1988.
- [9] Redaelli CA, Büchler MW, Schilling MK, et al. High coincidence of Mirizzi syndrome and gallbladder carcinoma[J]. Surgery, 1997,

- 121(1):58-63.
- [10] Tasaki K, Yamamoto H, Watanabe K, et al. Successful treatment of lymph node metastases recurring from gallbladder cancer[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2003, 10(1):113-117.
- [11] Roa I, Arya JC, Shirasch T, et al. Gallbladder cancer: immunohistochemical expression of CA-19-9, epithelial membrane antigen, dupan-2 and carcinoembryonic antigen[J]. *Rev Med Chil*, 1992, 120(11):1218-1226.
- [12] 吴立胜, 黄强, 傅斌生, 等. 肿瘤标志物联合检测对胆囊良恶性病变的诊断价值[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2004, 16(1):32-34.
- [13] 刘绪田, 住吉金次郎. CEA, CA19-9 对胆囊癌的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 1993, 3(4):1-2.
- [14] Chaube A, Tewari M, Singh U, et al. CA 125: a potential tumor marker for gallbladder cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(8):665-669.
- [15] 张鹏, 魏瑛, 黄鹿, 等. CA19-9、CA125 和碱性磷酸酶对胆囊癌临床分期的意义[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(1):33-35.
- [16] Kanthan R, Radhi JM, Kanthan SC. Gallbladder carcinomas: an immunoprognostic evaluation of P53, Bcl-2, CEA and alpha-fetoprotein[J]. *Can J Gastroenterol*, 2000, 14(3):181-184.
- [17] Dowaki S, Kijima H, Kashiwagi H, et al. CEA immunohistochemical localization is correlated with growth and metastasis of human gallbladder carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2000, 16(1):49-53.
- [18] 李冰, 杨浩, 安谱光, 等. 肿瘤标志物联合检测对胆囊良恶性病变的诊断价值[J]. *中国社区医师: 医学专业半月刊*, 2009, 11(17):168.
- [19] 谢竞雄, 李有强. 肿瘤标志物联合检测在胆囊良恶性病变诊断中的价值[J]. *海南医学*, 2012, 23(21):101-102.
- [20] Vij U, Baskaran V. Value of serum CEA and AFP in the diagnosis and prognosis of carcinoma gallbladder[J]. *Trop Gastroenterol*, 2001, 22(4):227-229.
- [21] Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, et al. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay[J]. *Cancer Res*, 1982, 42(11):4820-4823.
- [22] Enjoi M, Nakashima M, Nishi H, et al. The tumor-associated antigen, RCAS1, can be expressed in immune-mediated diseases as well as in carcinomas of the biliary tract[J]. *J Hepatol*, 2002, 36(6):786-92.
- [23] Billo P, Marchegiani C, Capella C, et al. Expression of p53 in gallbladder carcinoma and in dysplastic and metaplastic lesions of the surrounding mucosa[J]. *Pathologica*, 2000, 92(4):249-256.
- [24] Moreno M, Pimentel F, Gazdar AF, et al. TP53 abnormalities are frequent and early events in the sequential pathogenesis of gallbladder carcinoma[J]. *Ann Hepatol*, 2005, 4(3):192-199.
- [25] Itoi T, Watanabe H, Yoshida M, et al. Correlation of p53 protein expression with gene mutation in gall-bladder carcinomas[J]. *Pathol Int*, 1997, 47(8):525-530.
- [26] Wistuba II, Sugio K, Hung J, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(12):2511-2515.
- [27] Lee JC, Lin PW, Lin YJ, et al. Analysis of K-ras gene mutations in periampullary cancers, gallbladder cancers and cholangiocarcinomas from paraffin-embedded tissue sections[J]. *J Formos Med Assoc*, 1995, 94(12):719-723.
- [28] Yoshida S, Todoroki T, Iehikawa Y, et al. Mutations of p16Ink4/CDKN2 and p15Ink4B/MTS2 genes in biliary tract cancers[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(13):2756-2760.
- [29] Li J, Yang ZL, Ren X, et al. ACE2 and FZD1 are prognosis markers in squamous cell/adenosquamous carcinoma and adenocarcinoma of gallbladder[J]. *J Mol Histol*, 2014, 45(1):47-57.
- [30] Ueki T, Hsing AW, Gao YT, et al. Alterations of p16 and prognosis in biliary tract cancers from a population-based study in China[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5):1717-1725.
- [31] Heaphy C M, Meeker A K. The potential utility of telomere-related markers for cancer diagnosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(6):1227-1238.
- [32] Kawahara R, Odo M, Kinoshita H, et al. Analysis of hTERT mRNA expression in biliary tract and pancreatic cancer[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007, 14(2):189-193.
- [33] Braconi C, Huang N, Patel T. MicroRNA-dependent regulation of DNA methyltransferase-1 and tumor suppressor gene expression by interleukin-6 in human malignant cholangiocytes[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3):881-890.
- [34] Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(9):695-706.
- [35] Koopmann J, Thuluvath PJ, Zahurak ML, et al. Mac-2-binding protein is a diagnostic marker for biliary tract carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 101(7):1609-1615.
- [36] Jayalakshmi K, Sonkar K, Behari A, et al. Solid state (13)C NMR analysis of human gallstones from cancer and benign gall bladder diseases[J]. *Solid State Nucl Magn Reson*, 2009, 36(1):60-65.
- [37] Jayalakshmi K, Sonkar K, Behari A, et al. Lipid profiling of cancerous and benign gallbladder tissues by 1H NMR spectroscopy[J]. *NMR Biomed*, 2011, 24(4):335-342.
- [38] Tan Y, Ma S Y, Wang FQ, et al. Proteomic-based analysis for identification of potential serum biomarkers in gallbladder cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(4):853-859.
- [39] Okada K, Kijima H, Imaizumi T, et al. Stromal laminin-5gamma2 chain expression is associated with the wall-invasion pattern of gallbladder adenocarcinoma[J]. *Biomed Res*, 2009, 30(1):53-62.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 张华洋, 孔棣, 马波. 胆囊癌生物学标志物研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(8):1112-1116. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.020

Cite this article as: ZHANG HY, KONG D, MA B. Advances in biomarkers of gallbladder carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(8):1112-1116. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.020