

# 人肝癌相关新基因LAPTM4B研究进展

孙丽, 张青云

孙丽, 锦州医学院生化教研室 辽宁省锦州市 121001  
张青云, 北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院检验科 北京市 100036

通讯作者: 张青云, 100036, 北京市, 北京大学临床肿瘤学院, 北京肿瘤医院检验科. qingyuzhang@btamail.net.cn  
电话: 010-88196336

收稿日期: 2006-04-07 接受日期: 2006-04-16

## 摘要

LAPTM4B是北京大学基础医学院细胞生物学教研室新近克隆的一个在肝细胞癌中高表达的新基因, 具有癌基因特性. 本文将对其发现过程、结构、理化性质、功能研究及其多态性与肿瘤的关系等方面进行初步总结.

**关键词:** LAPTM4B; 肝细胞癌; 癌基因; 多态性

孙丽, 张青云. 人肝癌相关新基因LAPTM4B研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(18):1805-1809

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1805.asp>

## 0 引言

肝癌的发生是由多基因、多因素参与, 不同基因在不同时期的表达及功能发生紊乱的复杂过程. 目前发现的与肝癌发生、发展有着密切关系的基因还不多<sup>[1]</sup>. 寻找新的肝癌相关基因并深入研究这些基因在肝癌发生、发展过程中的作用, 对于阐明肝癌的发病机制以及诊断、预防和治疗均具有重要意义. 溶酶体相关4次跨膜蛋白质B (lysosome-associated protein transmembrane 4 beta, LAPTM4B)基因是通过荧光差异显示技术筛选出的在成人正常肝中低表达而在绝大多数肝癌组织中表达高度上调的cDNA片段<sup>[2-4]</sup>. 基于其表达产物存在4个穿膜区、有典型的溶酶体定位信号及与LAPTM4A同源46%这样一些结构特性, 被HUGO命名为溶酶体相关4次跨膜蛋白质B, 即LAPTM4B<sup>[5]</sup>. 由于LAPTM4B基因编码的蛋白明显与细胞的分化、增殖、黏附、迁移和癌变相关, 还能与多种细胞表面的信号分子形成复合物, 提示其很可能作为一个原癌基因在生命的进化过程中发挥作用. 本文将对其发现过程、结构、理化性

质、功能研究及其多态性与肿瘤的关系等方面作以论述.

## 1 LAPTM4B基因的发现及结构特点

北京大学基础医学院细胞生物学教研室刘军建、邵根泽 *et al*通过荧光差异显示技术, 选择增殖/分化状态不同的4种肝组织: 终末分化的正常肝组织、旺盛增殖的胎肝组织、异常分化的HCC组织及其配对非癌肝组织进行筛选, 得到110多条在4种组织中差异表达的cDNA片段<sup>[6]</sup>. 从所得片段中选取48条, 进行序列测定, 并将测得结果逐条与GenBank数据库作同源性比较 (Blast), 发现其中5条片段比较有意义: 与已知GenBank序列同源性高(>86%), 基因功能与结构未知; 为了排除差异显示技术的假阳性, 同时采用RNA狭缝杂交技术验证测序的48条差异表达的部分片段在不同肝组织中的表达, 发现4条片段在4种组织中表达有一定规律, 其中2条在正常肝和胎肝中表达较弱, 随着肝组织由正常向恶性转变, 其表达的比率和表达程度均有上调. 综合Blast结果, 得到与已知GenBank序列有高度同源性的、但基因结构与功能均未知的在正常组织中表达较弱、在肝癌组织中高度表达的cDNA片段, 并用ESTs拼接和5' RACE技术克隆了其全长cDNA<sup>[7]</sup>. 该基因是一个定位于染色体8q22.1的未知新基因, 具有7个外显子, 6个内含子, cDNA全长含2245个核苷酸, 推导编码溶酶体相关4次LAPTM4B.

研究发现LAPTM4B存在两种等位基因: LAPTM4B\*1和LAPTM4B\*2. 二者的区别在于第一外显子5'UTR内一段19 bp的序列. LAPTM4B\*1只有一个19 bp序列, 而LAPTM4B\*2有两个且紧密串连. LAPTM4B基因在其转染的真核细胞中具有两种编码产物: LAPTM4B-35和LAPTM4B-24. LAPTM4B-35是LAPTM4B基因完整的ORF的编码产物, 而LAPTM4B-24则是LAPTM4B基因中从第二个ATG翻译的产物, 二者N端相差91个氨基酸序列. 前者与肝癌的低分化有关, 且促进细胞增殖、

## ■背景资料

LAPTM4B基因是通过荧光差异显示技术筛选出的在绝大多数肝癌组织中表达高度上调的cDNA片段, 其编码的蛋白明显与细胞的分化、增殖、黏附、迁移和癌变有关, 还能与多种细胞表面的信号分子形成复合物, 提示其很可能作为一个原癌基因在肿瘤的发生、发展中起重要的作用. 目前, 研究较多的是LAPTM4B基因多态性与肿瘤易感性的关系, 其能否作为肝细胞癌标志物应用于临床诊断及评估预后正在研究中.

## ■ 研发前沿

目前,研究较多的是*LAPTM4B*基因表达调控、活性以及该基因多态性与肿瘤易感性的关系。亟待研究阐明其在肿瘤发生、发展中的作用以及*LAPTM4B*基因多态性与肿瘤易感性相关的机制。

迁移和侵袭,导致细胞癌变,后者恰恰相反,可见二者表达丰度的平衡可能是调控细胞增殖与分化的重要因素<sup>[8-9]</sup>。

生物信息学研究发现,*LAPTM4B*蛋白的N端和C端富含脯氨酸,尤其是N端的那一段不仅富含脯氨酸,而且其两侧均为疏水性氨基酸,这一结构是SH3配体的典型结构特征。迄今发现的所有SH3配体都含有一个“PXXP”结构(P代表脯氨酸,X代表任一氨基酸残基)。许多蛋白质包括信号转导分子、蛋白激酶和磷酸酶、磷脂酶、接头蛋白和细胞骨架蛋白等都含有SH3结构域<sup>[10]</sup>。因此这种富含脯氨酸的结构在其两侧氨基酸残基的参与下,能直接与多种蛋白质包括多种信号分子(如Src家族, Sos, Grb-2, PLC- $\gamma$ , PI3K及STAT41等)的SH3结构域相互作用,介导细胞信号转导、细胞内蛋白的定位与隔离等多个过程<sup>[11]</sup>。*LAPTM4B*蛋白的“PXXP”及其毗邻氨基酸序列与PI3K、丝/苏氨酸蛋白磷酸酶2A、蛋白激酶C、鸟苷酸环化酶等蛋白中富含脯氨酸的区域很类似,这可能是其参与细胞信号转导等重要功能的提示。此外,*LAPTM4B*蛋白N端还含有数个潜在的磷酸化位点,如两个cAMP/cGMP依赖的蛋白激酶位点和两个蛋白激酶C位点,C端有一个酪氨酸残基磷酸化位点。这些位点可能与该分子的功能活化有关。*LAPTM4B*的酪氨酸残基磷酸化可生成SH2结构域的结合位点,在信号转导中发挥重要作用。

和许多溶酶体跨膜蛋白一样,*LAPTM4B*蛋白的胞质尾中含有多个保守基序结构:3个“YXX $\phi$ ”(Y为酪氨酸,X为任一氨基酸残基, $\phi$ 为疏水性氨基酸残基),一个“VL”和一个“LL”。这些基序是溶酶体蛋白典型的膜定位和分选信号<sup>[12]</sup>。如对*LAPTM4A*的研究发现,其C端的两个“YXX $\phi$ ”和一个“VL”是重要的溶酶体膜靶向信号<sup>[13]</sup>。而差速离心分离的亚细胞组分和Triton X-114相抽提物的Western blot分析都表明*LAPTM4B*蛋白属于膜中的整合蛋白质。其4个穿膜序列可能负责将整个分子整合于膜脂双层中。*LAPTM4B*稳定转染的BHK细胞的免疫细胞化学分析和BEL-7402细胞免疫荧光抗体的共聚焦显微分析表明,*LAPTM4B*存在于细胞质膜和胞内囊泡,如内吞体、溶酶体及其他膜相关的细胞器<sup>[6]</sup>。

## 2 *LAPTM4B*的生物学功能

*LAPTM4B*基因在进化中高度保守,人与小鼠

*LAPTM4B*基因在蛋白水平上有92%的同源性。人*LAPTM4B*有一个同源基因*LAPTM4A*,二者在氨基酸水平同源性为46%。研究表明,*LAPTM4A*是一个溶酶体四次跨膜蛋白,小鼠*LAPTM4A*是细胞内膜系统上的一个核苷酸转运蛋白,能介导药物敏感性酵母菌的多药耐药性表型<sup>[14]</sup>。*LAPTM4B*还与其他溶酶体跨膜蛋白如*LAPTM5*有许多相同的特征<sup>[15-19]</sup>。以上这些特点提示,*LAPTM4B*可能是一个重要的溶酶体跨膜蛋白,在细胞中具有重要的功能。

**2.1 参与细胞分化** *LAPTM4B*在大部分患者的肝癌组织不同程度高表达,而在相应的癌旁非癌组织中表达低。进一步研究发现,其表达水平与肿瘤的分化状态相关:即在低分化肝癌中高表达;在中分化肝癌中表达中度升高;而在高分化肝癌中表达水平无明显变化。这表明*LAPTM4B*对于细胞生长、增殖和分化起重要作用,其高表达可能参与或促进了肝癌的发生与发展。*LAPTM4B*在睾丸、卵巢等生殖腺组织上调表达这一现象与许多癌基因相似,提示他也有可能是一个潜在的癌基因,对于肿瘤的发生起重要作用。

**2.2 促进细胞增殖** 研究发现稳定转染*LAPTM4B*后使HLE细胞的生长速度和DNA合成明显增加,其原因可能是核内转录因子c-Fos和c-Jun的过度表达激活了细胞周期调控蛋白基因的转录。细胞周期调控蛋白如cyclin D1、cyclin E及CDK, PCNA和P53等的转录受AP-1 (c-Fos和c-Jun的异二聚体)调控。其中cyclin D1和cyclin E蛋白是细胞周期G<sub>1</sub>期及G<sub>1</sub>/S期演进的关键蛋白质,为G<sub>1</sub>/S细胞周期中检验点的主要正向调控因子。研究表明cyclin D1和cyclin E蛋白的表达异常不仅将导致细胞周期的调控失常,也与肿瘤细胞的增殖、发展有关。有报道甲状腺腺瘤、食管癌、直肠癌及乳癌中均存在11q13D的扩增并伴有cyclin D1蛋白的过度表达。cyclin E蛋白也发现在HCC中过度表达,而且发现在肝硬化结节和靠近HCC肿瘤的肝组织中高表达,表明该蛋白的过度表达与正常和恶性肝细胞增殖有关<sup>[20]</sup>。同时在结肠癌、胃癌、乳癌、卵巢癌和急性淋巴细胞白血病中都能检测到cyclin E蛋白的过度表达<sup>[21]</sup>。在稳定转染*LAPTM4B*的HLE细胞中不仅检测到S期细胞的百分比增加,而且检测到细胞周期蛋白cyclin D1和cyclin E的表达大幅上调,提示*LAPTM4B*促进HLE细胞的增殖可能是由于cyclin D1和cyclin E蛋白的过度表达而加速了细胞通过G<sub>1</sub>检验点进入S期,从而推动细胞周期加

速运行, 使细胞持续性增殖加快。

**2.3 导致细胞恶变** *LAPTM4B*过表达不仅仅使细胞的增殖加速, 而且可进一步向恶性的增殖失控转化。 *LAPTM4B*转染的HLE细胞在低血清(10 mL/L小牛血清)条件下仍以高速增殖, 而对照的MOCK细胞基本停止增殖。这种差别说明 *LAPTM4B*的过表达使细胞对生长因子的依赖性降低, 可能自分泌生长因子。 *LAPTM4B*过表达的细胞还表现出极强的在软胶中形成集落的倾向, 细胞集落不但比对照大, 而且重叠生长, 说明不仅丧失了生长的接触抑制, 而且也丧失了迁移的接触抑制。这种表型通常与成瘤性一致。 *LAPTM4B*转染的小鼠NIH3T3细胞已证明其具有在NIH小鼠形成纤维肉瘤的性质<sup>[22]</sup>。

**2.4 迁移性和侵袭性增强** 用Boyden Chamber法测定 *LAPTM4B*转染的HLE细胞和MOCK细胞的体外迁移能力。结果表明: 作用18 h后, MOCK细胞迁移穿过膜孔的细胞总数为1216.5 ± 403.8个, 而 *LAPTM4B*转染的HLE细胞为4082.5 ± 748.8个, *LAPTM4B*转染的HLE细胞的迁移能力比MOCK增加了2.36倍<sup>[23]</sup>。这说明稳定转染 *LAPTM4B*的HLE细胞的迁移性和侵袭性增强, 即水解破坏人工基底膜、穿过支撑膜的膜孔从Boyden小室的上室向下迁移的能力明显增强, 提示 *LAPTM4B*蛋白的高表达对于增强HLE细胞的迁移和侵袭性有重要的作用, 促进了恶性转化的发展。

**2.5 形成信号分子复合物** 刘歆荣 *et al*<sup>[6]</sup>通过免疫共沉淀已经证明 *LAPTM4B*蛋白可与整合素 $\alpha_6$ 亚单位形成复合物, 免疫荧光共聚焦显微术也证实二者在细胞周边也有共同分布, 而且当肝癌细胞种植在层黏连蛋白基质时, *LAPTM4B*- $\alpha_6$ 复合物的生成增多<sup>[24-25]</sup>, 这提示 *LAPTM4B*蛋白可能具有将细胞外基质及生长因子两方面的增殖信号在质膜中整合在一起的独特作用。

### 3 *LAPTM4B*的组织分布和在肿瘤中的表达

*LAPTM4B*基因mRNA在人的多种正常组织中广谱表达: 主要在睾丸、心肌和骨骼肌高水平表达; 在卵巢、肾和胰腺中度表达; 在脾、胸腺和肝低表达; 在肺和外周血细胞表达水平最低<sup>[7,26]</sup>。87.3% (48/55)人肝癌组织中 *LAPTM4B*表达上调, 其mRNA水平与肝癌分化状态密切相关<sup>[27]</sup>。用 *LAPTM4B* N端胞质域中99个氨基酸的兔源多克隆抗体: *LAPTM4B*-N<sub>1-99</sub>-pAb对 *LAPTM4B*-35的表达水平进行检测, 发现 *LAPTM4B*-35的表达

水平与肝癌组织的病理分级存在相关性, 即在高分化的肝癌中 *LAPTM4B*-35低表达; 中分化的肝癌中 *LAPTM4B*-35中表达; 而在低分化肝癌中 *LAPTM4B*-35高表达, 并且 *LAPTM4B*-35主要表达于癌组织中的肝癌细胞, 而在间质则无明显表达<sup>[28]</sup>。免疫组织化学发现 *LAPTM4B*-35明显表达于乳癌、胃癌、肺癌和结肠癌中, 而基本不表达于食管癌和直肠癌中<sup>[29-31]</sup>。

### 4 *LAPTM4B*的基因多态性与肿瘤的关系

*LAPTM4B*的两个等位基因 *LAPTM4B*\*1和 *LAPTM4B*\*2的区别在于第一外显子5'UTR内一段19 bp的序列的拷贝数, 即\*1有一个拷贝, 而\*2有两个并紧密串连。

正常人群 *LAPTM4B*有三种基因型: \*1/1、\*1/2和\*2/2。为了探讨 *LAPTM4B*基因型与肝癌的易感性, 邵根泽 *et al*<sup>[32]</sup>通过基于PCR的 *LAPTM4B*基因分型方法, 对211例正常人和57例肝癌患者 *LAPTM4B*分型。结果表明: 肝癌组\*2/2基因型频率(23%)显著高于正常对照组(11%)( $P < 0.01$ ,  $OR = 2.888$ ); 而\*1/1基因型频率显著低于正常组。这提示\*2/2基因型个体具有较高的肝癌患病风险, 可能是肝癌的易感基因。此外, 邓丽娟 *et al*<sup>[33]</sup>的研究结果也显示肺癌人群\*2/2基因型频率显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ,  $OR = 3.26$ )。相反, 对广东潮汕食管癌高发地区118例正常人和116例食管癌 *LAPTM4B*基因的研究发现, 二者并无相关性<sup>[6]</sup>。这表明 *LAPTM4B*基因多态性与肿瘤的相关性有一定的肿瘤特异性, 并非所有肿瘤的易感性都与 *LAPTM4B*基因相关<sup>[20]</sup>, 可能只与肝癌或部分肿瘤的易感性相关。进一步研究发现, *LAPTM4B*\*2基因的启动子活性比\*1低20%, 表明第一外显子19 bp DNA序列对基因的转录起调节作用, 提示他可能作为负性顺式调控元件影响基因的表达调控。更为重要的一点是由于19 bp DNA这一额外序列的存在, \*2等位基因mRNA预期编码的蛋白比\*1等位基因在N端多出53个氨基酸残基, 这可能是 *LAPTM4B*基因型与肿瘤易感性相关的物质基础<sup>[3]</sup>, 从而使等位基因\*2比\*1更容易遭受病毒、免疫和环境等因素的攻击而导致基因的失控表达, 从而在肿瘤的启动中发挥作用或者推动肿瘤的演进; 相对而言, 等位基因\*1更具保护性。

总之, 目前对 *LAPTM4B*基因的研究已经显示出该基因的重要性, 对该基因及其不同的等位基因的进一步研究将有助于阐明其在肿瘤的

#### ■应用要点

*LAPTM4B*基因有望成为肝细胞癌的肿瘤标志物, 用于肿瘤的诊断、治疗效果的监测及判断预后等的实验依据。随着对 *LAPTM4B*基因结构研究的深入, *LAPTM4B*作为肿瘤诊断及治疗的靶基因也将会应用于临床。



# 同行评价

寻找与肝癌发生、发展关系密切的基因,以阐明肝癌的发病机制对肝癌的诊断、治疗与预防具有非常重要的意义, *LAPTM4B*即其中之一。本研究系统论述其发现、结构、理化性质、功能研究及与肝癌关系,创新性及科学性强,对于肿瘤相关基因的发现及深入研究有意义。

发生、发展中的作用以及基因多态性与肿瘤易感性相关的机制。今后有望将其作为肿瘤标志物,检测患者血中此基因表达产物的水平,用于临床诊断及评估预后;同时亦可作为肿瘤基因治疗的新靶点。

# 参考文献

- 1 Goldenberg D, Ayesh S, Schneider T, Pappo O, Jurim O, Eid A, Fellig Y, Dadon T, Ariel I, de Groot N, Hochberg A, Galun E. Analysis of differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma using cDNA arrays. *Mol Carcinog* 2002; 33: 113-124
- 2 刘军建, 张杰, 张宁, 芮静安, 金城, 周柔丽. 用荧光差异显示法分离新的肝细胞癌相关基因. 北京医科大学学报 2000; 32: 411-414
- 3 刘军建, 张杰, 周柔丽, 金城. LHS cDNA的部分克隆及其表达对肝癌细胞行为的影响. 北京医科大学学报 2000; 32: 526-529
- 4 Shao GZ, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Liu JJ, Rui JA, Wei X, Ye DX. Molecular cloning and characterization of *LAPTM4B*, a novel gene upregulated in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003; 22: 5060-5069
- 5 Maecker HT, Todd SC, Levy S. The tetraspanin superfamily: molecular facilitators. *FASEB J* 1997; 11: 428-442
- 6 刘歆荣, 周柔丽, 张青云, 张页, 邵根泽, 金月英, 张莎, 林明, 芮静安, 叶大雄. 人肝癌相关新基因编码产物 *LAPTM4B*的鉴定及其生物学特性. 北京大学学报(医学版) 2003; 35: 340-347
- 7 Liu J, Zhou R, Zhang N, Rui J, Jin C. Biological function of a novel gene overexpressed in human hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 881-885
- 8 Kohzato N, Dong Y, Sui L, Masaki T, Nagahata S, Nishioka M, Konishi R, Tokuda M. Overexpression of cyclin E and cyclin-dependent kinase 2 is correlated with development of hepatocellular carcinomas. *Hepatol Res* 2001; 21: 27-39
- 9 Higashitsuji H, Itoh K, Nagao T, Dawson S, Nonoguchi K, Kido T, Mayer RJ, Arii S, Fujita J. Reduced stability of retinoblastoma protein by gankyrin, an oncogenic ankyrin-repeat protein overexpressed in hepatomas. *Nat Med* 2000; 6: 96-99
- 10 Cohen GB, Ren R, Baltimore D. Modular binding domains in signal transduction proteins. *Cell* 1995; 80: 237-248
- 11 Kay BK, Williamson MP, Sudol M. The importance of being proline: the interaction of proline-rich motifs in signaling proteins with their cognate domains. *FASEB J* 2000; 14: 231-241
- 12 Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, Bonifacio JS. Lysosome-related organelles. *FASEB J* 2000; 14: 1265-1278
- 13 Hogue DL, Nash C, Ling V, Hobman TC. Lysosome-associated protein transmembrane 4 alpha (*LAPTM4* alpha) requires two tandemly arranged tyrosine-based signals for sorting to lysosomes. *Biochem J* 2002; 365: 721-730
- 14 Hogue DL, Ellison MJ, Young JD, Cass CE. Identification of a novel membrane transporter associated with intracellular membranes by phenotypic complementation in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 1996; 271: 9801-9808
- 15 Yunta M, Lazo PA. Tetraspanin proteins as organizers of membrane microdomains and signalling complexes. *Cell Signal* 2003; 15: 559-564
- 16 Cook GA, Longhurst CM, Grgurevich S, Cholera S, Crossno JT Jr, Jennings LK. Identification of CD9 extracellular domains important in regulation of CHO cell adhesion to fibronectin and fibronectin pericellular matrix assembly. *Blood* 2002; 100: 4502-4511
- 17 Levy S, Todd SC, Maecker HT. CD81 (TAPA-1): a molecule involved in signal transduction and cell adhesion in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 89-109
- 18 Yunta M, Rodriguez-Barbero A, Arevalo MA, Lopez-Novoa JM, Lazo PA. Induction of DNA synthesis by ligation of the CD53 tetraspanin antigen in primary cultures of mesangial cells. *Kidney Int* 2003; 63: 534-542
- 19 Yunta M, Lazo PA. Apoptosis protection and survival signal by the CD53 tetraspanin antigen. *Oncogene* 2003; 22: 1219-1224
- 20 Yauch RL, Hemler ME. Specific interactions among transmembrane 4 superfamily (TM4SF) proteins and phosphoinositide 4-kinase. *Biochem J* 2000; 351 Pt 3: 629-637
- 21 Ohashi R, Gao C, Miyazaki M, Hamazaki K, Tsuji T, Inoue Y, Uemura T, Hirai R, Shimizu N, Namba M. Enhanced expression of cyclin E and cyclin A in human hepatocellular carcinomas. *Anticancer Res* 2001; 21: 657-662
- 22 何静, 邵根泽, 周柔丽. 肝癌中高表达的新基因 *LAPTM4B*对细胞增殖及成瘤性的影响. 北京大学学报(医学版) 2003; 35: 348-352
- 23 陈学清, 杨晓鸥, 潘国宗, 朱峰. 酸性磷酸酶法检测体外培养细胞数. 细胞生物学杂志 1999; 21: 197-200
- 24 Hemler ME. Integrin associated proteins. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 578-585
- 25 Stipp CS, Kolesnikova TV, Hemler ME. Functional domains in tetraspanin proteins. *Trends Biochem Sci* 2003; 28: 106-112
- 26 Morris DG, Musat M, Czirkak S, Hanzely Z, Lillington DM, Korbonits M, Grossman AB. Differential gene expression in pituitary adenomas by oligonucleotide array analysis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 143-151
- 27 Kasper G, Vogel A, Klamann I, Grone J, Petersen I, Weber B, Castanos-Velez E, Staub E, Mennerich D. The human *LAPTM4b* transcript is upregulated in various types of solid tumours and seems to play a dual functional role during tumour progression. *Cancer Lett* 2005; 224: 93-103
- 28 Adra CN, Zhu S, Ko JL, Guillemot JC, Cuervo AM, Kobayashi H, Horiuchi T, Lelias JM, Rowley JD, Lim B. *LAPTM5*: a novel lysosomal-associated multispinning membrane protein preferentially expressed in hematopoietic cells. *Genomics* 1996; 35: 328-337
- 29 彭聪. 一个新的四次跨膜蛋白, *LAPTM4B-35*, 在肝癌等多种癌组织中的表达与肝癌组织分化的相关性, 以及 *Ets-1*对 *LAPTM4B*启动子转录活性的影响. 北京: 北京大学医学部, 2004
- 30 Peng C, Zhou RL, Shao GZ, Rui JA, Wang SB, Lin M, Zhang S, Gao ZF. Expression of lysosome-associated protein transmembrane 4B-35 in cancer

- and its correlation with the differentiation status of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2704-2708
- 31 Liu XR, Zhou RL, Zhang QY, Zhang Y, Jin YY, Lin M, Rui JA, Ye DX. Structure analysis and expressions of a novel tetra-transmembrane protein, lysosome-associated protein transmembrane 4 beta associated with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1555-1559
- 32 邵根泽. 人肝细胞癌相关基因LPTM4B的克隆及其功能研究. 北京: 北京大学医学部, 2003
- 33 邓丽娟, 张青云, 刘波, 周柔丽. LPTM4B基因多态性与肺癌易感性的关系. 北京大学学报(医学版) 2005; 37: 302-305

电编 张敏 编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

### 更正与说明专栏

本刊讯《世界华人消化杂志》为了对同行评议、编辑、校对、审读、文章价值等质量进行跟踪报道, 特设“更正与说明”固定专栏, 包括“事实纠错”、“文字更正”、“解释说明”三个子栏目, 不仅对前一期或近期出现的文字差错和事实错误进行更正、就引发歧义或晦涩难懂之处做解释说明, 而且针对文章的学术水平等进行讨论。在此, 我们热烈欢迎读者、作者、编委等积极审读《世界华人消化杂志》, 给更正与说明栏目投稿。投稿者凭文章的编号, 可免费注册(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/new/39.doc>)使用中国生物医学基金论文摘要库3年。中国生物医学基金论文摘要库(<http://www.wjgnet.com/cmfa/index.jsp>)收录了1994-2005年国内发表在1204种生物医学类期刊总计20万以上的论文摘要。这些论文受国家、军队和省部级自然科学基金、杰出青年基金、重大计划项目基金资助, 内容丰富、数据准确, 体现了我国生物医学的发展历程、脉络和方向, 可为相关领域广大学者和研究人员了解并掌握当前研究动态、开辟新的研究领域提供思路。