

再生基因家族与消化系统肿瘤

郑声琴, 何杰

■背景资料

再生基因家族自被发现以来, 尤其在糖尿病、炎症创伤和肿瘤尤其是消化系统肿瘤中的作用的研究越来越多。

郑声琴, 南京市第二医院十七病区 210009
何杰, 东南大学附属中大医院 江苏省南京市 210009
作者贡献分布: 本文由郑声琴综述; 何杰审校。
通讯作者: 郑声琴, 210009, 江苏省南京市, 南京市第二医院十七病区. zhengshengqin0310@163.com
电话: 025-83626473
收稿日期: 2008-06-02 修回日期: 2008-07-07
接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-08-18

Advances in regenerating gene family and digestive system neoplasms

Sheng-Qin Zheng, Jie He

Sheng-Qin Zheng, the 17th Endemic Area of the Second Hospital of Nanjing City, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China
Jie He, Zhong Da Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Sheng-Qin Zheng, 210009, the 17th Endemic Area of the Second Hospital of Nanjing City, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. zhengshengqin0310@163.com
Received: 2008-06-02 Revised: 2008-07-07
Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-08-18

Abstract

Since the first member of regenerating gene (Reg) family was discovered in 1988, it has been verified that regenerating genes play important roles in diabetes, inflammation and injury, and digestive system tumors. Now, more members of Reg family have been cloned. With further investigations, the great role of Reg family, especially Reg IV, in digestive system neoplasms has attracted more and more attention.

Key Words: Regenerating gene family; Reg IV; Neoplasm; Digestive system

Zheng SQ, He J. Advances in regenerating gene family and digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2644-2648

■同行评议者

张凤春, 教授, 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤中心主任; 李淑德, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科

摘要

再生基因家族自1988年被发现以来, 其在糖尿病、炎症创伤和肿瘤尤其是消化系统肿瘤中的作用越来越受到重视。目前, 越来越多的再生基因家族成员被发现。随着相关研究的逐步

深入, 再生基因家族在肿瘤中所起的重要作用, 尤其是Reg IV在消化系统肿瘤中作用越来越引起人们的注意。

关键词: 再生基因家族; Reg IV; 肿瘤; 消化系统肿瘤

郑声琴, 何杰. 再生基因家族与消化系统肿瘤. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2644-2648
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2644.asp>

0 引言

再生基因(regenerating gene, Reg)家族自1988年被发现以来, 其在糖尿病、炎症创伤和肿瘤尤其是消化系统肿瘤中的作用越来越受到重视。Reg家族的作用最早是在糖尿病的研究中发现的。目前知道Reg家族可促进胰岛细胞的增殖, 改善糖尿病病鼠的疾病状态。近年来随着研究的深入, Reg家族在肿瘤中的重要作用逐渐被人们所注意。Reg家族尤其是Reg I 和Reg IV在消化系统肿瘤中表达明显上调, 可能起到癌基因的作用, 并可能作为肿瘤的重要标志物而应用于临床, 但Reg家族在肿瘤的发生发展中的确切机制还在进一步的研究中。

1 再生基因家族

Reg家族属钙依赖的植物血凝素超家族, 他代表一组分泌蛋白, 其功能相当于急性反应蛋白、抗凋亡因子或胰腺β细胞和神经细胞的分泌因子^[1]。根据Reg基因编码蛋白的一级结构, Reg家族可分为四个亚型(I、II、III、IV), Reg I 包括Reg I α和Reg I β^[2]。到目前为止, 所有Reg家族具有相似的基因结构, 均含有5个内含子和6个外显子, 编码158-175个氨基酸的分泌蛋白。除了Reg IV定位在1号染色体外, 其余均在2号染色体^[3]。胰腺上的Reg基因产物能诱导β细胞凋亡, Reg I 与β细胞再生有关, 在1型糖尿病, Reg II被认为是β细胞上的一种抗原物质, 他能启动T细胞应答^[4]。Reg蛋白通过其受体发挥功能, 实验证明Reg蛋白通过其受体介导从而诱导β细胞

的再生来缓解实验性糖尿病. Reg蛋白可能不仅只是对 β 细胞再生非常关键, 而且还在其他各种生理活动中起调节作用. Reg家族参与肝、胰、胃和肠细胞的增殖分化, 与糖尿病、炎症与创伤、肿瘤有关^[5].

2 再生基因家族的生物学作用

Reg家族的生物学作用涉及到炎症损伤反应、糖尿病和肿瘤等. Reg I 具有促进胰腺再生, 促进胰腺导管和 β 细胞有丝分裂的作用. Bluth *et al*^[6]研究发现Reg I 蛋白及Reg I 受体mRNA在急性胰腺炎的小鼠胰腺中表达上调, 急性胰腺炎主要导致导管和腺泡的Reg I 蛋白增加, 而导致导管、胰岛和腺泡的Reg I 受体增加三倍. 这表明诱导Reg I 蛋白及Reg I 受体生成可能是急性胰腺炎恢复的一种有效方法. Reg蛋白是除了表皮生长因子, 转化生长因子 α 、 β 和肝细胞生长因子之外的另一个对胃细胞再生起作用的基因. Reg I 是一个对胃细胞再生起作用的基因, Reg I 具有促进胃黏膜组织增殖和再生的作用. Ose *et al*^[7]研究进一步揭示了鼠的Reg I 的促进增殖和再生作用是小肠绒毛的增殖和修复所必需的. Reg I α 基因的表达还提示胃黏膜的再生进程. 对尸检患者的检测结果发现, 胃泌素与Reg I mRNA峰度相关, 免疫组化检测Reg定位于主细胞和大鼠的胃类嗜铬细胞. 组织芯片研究表明, RegIV主要在消化系统表达, 包括胃、小肠、结肠及胰腺. Kazumori *et al*^[2]研究进一步证明Reg选择性表达于肠黏膜的神经内分泌细胞及胃黏膜的壁细胞; 炎症性肠病和胃溃疡等导致的黏膜损伤、再生及化生时, RegIV表达明显升高; RegIV在胃肠道肿瘤的发生发展中亦可能具有重要作用, 可能起到癌基因的作用, 其确切机制正在进一步的研究中.

3 再生基因家族的调节机制

Reg家族的调节机制目前还不是很清楚, 正在进一步的研究中. Kämäräinen *et al*^[8]研究了Reg转录的有关机制. 他们用IL26和地塞米松诱导Reg在 β 细胞表达. 报告基因分析显示: Reg启动子约在-81到-70区, 是个再生基因表达的顺式反应元件. 凝胶滞后实验显示PARP多聚(ADP2核糖)聚合酶(poly(ADP2ribos-e) synthetase/polymerase)涉及到活化的转录DNA/蛋白复合物, 这种复合物的形成受PARP调节. 其可能的调节机制涉及 β 细胞中的再生基因转录和DNA修复.

Zhong *et al*^[9]认为Reg II 是胰腺外分泌功能损伤的产物, 他的表达受角质素结构的调控. Reg家族可促进 β 细胞增殖, 目前Reg蛋白被认为是自身免疫性糖尿病的一种自身抗原. 胰腺 β 细胞的IFN β 表达促进了1型糖尿病的形成, 而Planas *et al*^[10]研究表明Reg的过表达加速糖尿病的形成, Reg蛋白的表达受多种因素如炎症因子等的调节, 因此在炎症的时候IFN β 通过调节Reg蛋白过表达而导致糖尿病. Reg家族成员在内分泌细胞中的表达具有谱系, 并在多种内分泌细胞中起调节作用. Hervieu *et al*^[11]研究发现RegIII在正常小肠、升结肠、胰腺中表达, 在胰高血糖素导致的小肠胰管的内分泌细胞和肿瘤性的内分泌细胞中也均有表达.

4 再生基因家族与肿瘤

目前, Reg家族在肿瘤中的作用逐渐引起了人们的重视, 越来越多的学者对Reg家族与肿瘤的关系进行了研究, 尤其是Reg I 和RegIV与消化系统肿瘤有密切关系.

4.1 再生基因家族与食道癌 Reg家族与食管癌的研究主要集中在Reg I. 目前知道, 巴雷特食管是食管癌的癌前病变, 细胞增生过快是巴雷特食管延长或恶变的重要因素. Chinuki *et al*^[12]研究显示Reg I 在巴雷特食管的表达阳性率为18%(48/266), 尤其在有鳞状上皮化生的巴雷特食管上常见. 而Reg家族作为上皮生长因子后抗凋亡因子, 在巴雷特食管中表达上调, 认为其可能在巴雷特食管恶变中起重要作用. Motoyama *et al*^[13]研究发现对新辅助化疗敏感的组织学上Reg I 阳性的局部进展期胸段食管鳞癌患者其累计存活率明显高于对新辅助化疗敏感的组织学上Reg I 阴性的患者, 从而表明Reg I 的表达预示了局部进展期胸段食管鳞癌患者予以食管切除术后新辅助化疗可获得长期生存. Hayashi *et al*^[14]也认为Reg I α 在食管鳞癌的表达可能为食管鳞癌的放化疗敏感性的一个可靠标记物, Reg I α 表达阳性的患者对放化疗有较好敏感性, 这可能对患者提供更好的个体化治疗有帮助.

4.2 再生基因家族与胃癌 Reg I 不仅存在于正常胃黏膜, 而且存在于胃癌组织. Sekikawa *et al*^[15]认为在胃癌的发展过程中, Reg I α 可以被细胞因子诱导, 其基因产物可能是一种促有丝分裂因子或抗凋亡因子. 在胃癌细胞中, Reg I α 通过介导STAT3信号通路的抗凋亡作用导致肿瘤的

■ 研发前沿
国内对再生基因家族的研究较少.

■创新盘点

目前国内还未见再生基因家族和消化系统肿瘤的关系的相关综述。

发生, Reg I α 在胃癌的发生中具有重要作用^[16]. RegIV亦为胃癌中表达上调基因之一, 在胃癌的发生发展中具有重要价值. Oue *et al*^[17]用免疫组化的方法研究发现正常胃组织不表达RegIV, 而癌组织的表达率为29.4%, 胃癌中RegIV的表达与肿瘤分级和预后无相关性. Oqe *et al*^[18]发现在47.8%的胃癌中RegIV的表达增强, 并认为RegIV的表达与肿瘤的浸润和转移有关, 且RegIV可以作为胃癌的一种特殊的生物标记物. Miyagawa *et al*^[19-21]采用RT-PCR检测胃癌细胞系及临床胃癌标本中的Reg IV, 发现腹膜播散的胃癌细胞系及胃癌组织高表达RegIV mRNA, 而且mRNA丰度与癌细胞浸润腹膜厚度成正比, 提示RegIV基因的高表达可能与胃癌的发生、腹膜播散及侵袭能力有关; RegIV在伴腹膜播散的胃癌中的表达水平是正常黏膜的20倍, 而且RegIV在伴腹膜播散的胃癌中的表达水平明显高于不伴腹膜播散的胃癌, 从而表明RegIV与胃癌有关, 并可能是胃癌发生腹膜转移的一个生物标记; RegIV在伴腹膜转移的胃癌中的表达明显高于不伴腹膜转移的胃癌, 动物实验表明RegIV稳定表达能明显增加胃癌的腹膜转移, 因此认为RegIV可能为一个独立的预后因素, 可能成为检测胃癌腹膜转移的一个标记物. 马华 *et al*^[22]的研究还发现 I /II 期胃癌不表达RegIV蛋白, 而III/IV期胃癌阳性率为47.83%, 提示RegIV蛋白可能参与胃癌的生长侵袭等过程, 作为临床病理诊断浸润性胃癌的标志物具有重要的参考价值. Mitani *et al*^[23]认为在胃癌中, 血清RegIV的诊断敏感性优于CEA和CA199, RegIV是预测胃癌患者对含5-FU化疗反感敏感性的一个标记物, RegIV阳性表达的患者较易对5-FU产生耐药.

4.3 再生基因家族与结直肠癌 Reg家族与结直肠癌的关系今年来逐渐引起了人们的注意, 尤其是RegIV在结直肠癌中的作用是近几年研究的热点. 在溃疡性结肠炎-结肠癌事件中, Reg I α 可以被细胞因子诱导, 其基因产物可能是一种促有丝分裂因子或抗凋亡因子, 促进了溃疡性结肠炎向结肠癌的恶变, 表明Reg I α 可能在结直肠癌发生的早期其作用^[24]. RegIV不仅序列与Reg I 同源, 结构有相似之处, 在结直肠癌中的上调率也与Reg I 相近, 那么他在结直肠肿瘤的发生发展中起着重要作用. Violette *et al*^[25]通过DD-PCR对HT-29耐药的结肠癌细胞株进行筛选, 然后用实时定量PCR、Northern证实了Reg IV在71%的结直肠癌, 特别是黏液腺癌中高表

达. Zhang *et al*^[26-27]的研究也表明RegIV在结直肠癌中过度表达, 并认为RegIV在结直肠癌的发生发展中可能起重要作用, RegIV的表达可能在结直肠癌早期即发生, 从而RegIV的检测也许可以作为肿瘤转移的一个早期诊断. RegIV的上调与结直肠腺瘤的发生有关, 他的上调在结直肠腺瘤癌变区特别明显, RegIV可能是癌发生的早期标志物, 其表达上调可能与预后有关^[28]. Reg IV基因在大肠癌中的过表达以及其在血清中的浓度与肝转移相关, RegIV是大肠癌预后差的一个重要预测因素. Bishnupuri *et al*^[29-30]研究发现Reg基因家族, 尤其是RegIV通过调控抗凋亡基因如Bcl-2、Bcl-X1等介导大肠癌的发生, 认为RegIV通过激活EGFR/Ak-t/AP-1信号通路参与大肠腺瘤的发生发展, 因此阻断Reg信号可能成为治疗大肠腺瘤的一种干预手段.

4.4 再生基因家族与胰腺癌 再生基因与胰腺癌的研究主要集中在RegIV基因. Takehara *et al*^[31]在早期胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)的血清中检测到RegIV基因, 他们认为RegIV基因可作为一种肿瘤标记物来筛选PDAC, 并且RegIV基因的抗体可能提供一种新的治疗PDAC的方法. Takehara *et al*^[31]研究发现RegIV在胰腺癌中高表达, 体外实验表明Reg IV单抗能拮抗RegIV的抗凋亡作用, 抑制胰腺癌细胞的生长, 因此认为RegIV可能成为诊断早期胰腺癌的肿瘤标记物, RegIV单抗可能为治疗胰腺癌提供一种新的治疗手段.

5 结论

再生基因家族与肿瘤的关系密切, 尤其是在消化系统肿瘤组织中可见异常表达, Reg基因的表达增加可以解释溃疡性结肠炎或克隆病的病例患结肠癌的比例增加. 再生基因家族尤其是Reg I 和RegIV可能在肿瘤发生发展中起到癌基因 的作用, 但其确切机制还在研究中. 再生基因家族有望成为肿瘤靶基因治疗的又一个新靶点, 预示了其潜在的应用价值. 但再生基因家族参与肿瘤发生发展的确切的分子机制、调控机制、受体及受体后途径还需要进一步的研究.

6 参考文献

- 1 Broekaert D, Eyckerman S, Lavens D, Verhee A, Waelput W, Vandekerckhove J, Tavernier J. Comparison of leptin- and interleukin-6-regulated expression of the rPAP gene family: evidence for differential co-regulatory signals. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13: 78-85
- 2 Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y.

■应用要点

本文为以后致力于再生基因家族研究的学者提供参考。

- Localization of Reg receptor in rat fundic mucosa. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 101-108
- 3 Nata K, Liu Y, Xu L, Ikeda T, Akiyama T, Noguchi N, Kawaguchi S, Yamauchi A, Takahashi I, Shervani NJ, Onogawa T, Takasawa S, Okamoto H. Molecular cloning, expression and chromosomal localization of a novel human REG family gene, REG III. *Gene* 2004; 340: 161-170
- 4 Liu JL, Cui W, Li B, Lu Y. Possible roles of reg family proteins in pancreatic islet cell growth. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; 8: 1-10
- 5 Zhang YW, Ding LS, Lai MD. Reg gene family and human diseases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2635-2641
- 6 Bluth MH, Patel SA, Dieckgraefe BK, Okamoto H, Zenilman ME. Pancreatic regenerating protein (reg I) and reg I receptor mRNA are upregulated in rat pancreas after induction of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4511-4516
- 7 Ose T, Kadowaki Y, Fukuhara H, Kazumori H, Ishihara S, Udagawa J, Otani H, Takasawa S, Okamoto H, Kinoshita Y. Reg I-knockout mice reveal its role in regulation of cell growth that is required in generation and maintenance of the villous structure of small intestine. *Oncogene* 2007; 26: 349-359
- 8 Kämäräinen M, Heiskala K, Knuutila S, Heiskala M, Winqvist O, Andersson LC. RELP, a novel human REG-like protein with up-regulated expression in inflammatory and metaplastic gastrointestinal mucosa. *Am J Pathol* 2003; 163: 11-20
- 9 Zhong B, Strnad P, Toivola DM, Tao GZ, Ji X, Greenberg HB, Omary MB. Reg-II is an exocrine pancreas injury-response product that is up-regulated by keratin absence or mutation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 4969-4978
- 10 Planas R, Alba A, Carrillo J, Puertas MC, Ampudia R, Pastor X, Okamoto H, Takasawa S, Gurr W, Pujol-Borrell R, Verdaguer J, Vives-Pi M. Reg (regenerating) gene overexpression in islets from non-obese diabetic mice with accelerated diabetes: role of IFN β . *Diabetologia* 2006; 49: 2379-2387
- 11 Hervieu V, Christa L, Gouysse G, Bouvier R, Chayvialle JA, Bréchet C, Scoazec JY. HIP/PAP, a member of the reg family, is expressed in glucagon-producing enteropancreatic endocrine cells and tumors. *Hum Pathol* 2006; 37: 1066-1075
- 12 Chinuki D, Amano Y, Ishihara S, Moriyama N, Ishimura N, Kazumori H, Kadowaki Y, Takasawa S, Okamoto H, Kinoshita Y. REG Ialpha protein expression in Barrett's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 296-302
- 13 Motoyama S, Sugiyama T, Ueno Y, Okamoto H, Takasawa S, Nanjo H, Watanabe H, Maruyama K, Okuyama M, Ogawa J. REG I expression predicts long-term survival among locally advanced thoracic squamous cell esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1724-1731
- 14 Hayashi K, Motoyama S, Sugiyama T, Izumi J, Anbai A, Nanjo H, Watanabe H, Maruyama K, Minamiya Y, Koyota S, Koizumi Y, Takasawa S, Murata K, Ogawa J. REG Ialpha is a reliable marker of chemoradiosensitivity in squamous cell esophageal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1224-1231
- 15 Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Takeda J, Nanakin A, Hisatsune H, Seno H, Takasawa S, Okamoto H, Fujimori T, Chiba T. REG Ialpha protein may function as a trophic and/or anti-apoptotic factor in the development of gastric cancer. *Gastroenterology* 2005; 128: 642-653
- 16 Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Chiba T, Fujimori T. REG Ialpha protein mediates an anti-apoptotic effect of STAT3 signaling in gastric cancer cells. *Carcinogenesis* 2008; 29: 76-83
- 17 Oue N, Mitani Y, Aung PP, Sakakura C, Takeshima Y, Kaneko M, Noguchi T, Nakayama H, Yasui W. Expression and localization of Reg IV in human neoplastic and non-neoplastic tissues: Reg IV expression is associated with intestinal and neuroendocrine differentiation in gastric adenocarcinoma. *J Pathol* 2005; 207: 185-198
- 18 Oue N, Hamai Y, Mitani Y, Matsumura S, Oshimo Y, Aung PP, Kuraoka K, Nakayama H, Yasui W. Gene expression profile of gastric carcinoma: identification of genes and tags potentially involved in invasion, metastasis, and carcinogenesis by serial analysis of gene expression. *Cancer Res* 2004; 64: 2397-2405
- 19 Miyagawa K, Sakakura C, Kin S, Nakase Y, Fukuda K, Hagiwara A, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Yamagishi H. [Over expression of Reg IV in peritoneal dissemination of gastric cancer] *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31: 1909-1911
- 20 Miyagawa K, Sakakura C, Nakashima S, Yoshikawa T, Kin S, Nakase Y, Fukuda K, Hagiwara A, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Yamagishi H. [Analysis of Reg IV expression in peritoneal dissemination of gastric cancer using real-time RT-PCR] *Gan To Kagaku Ryoho* 2005; 32: 1707-1708
- 21 Miyagawa K, Sakakura C, Nakashima S, Yoshikawa T, Fukuda K, Kin S, Nakase Y, Shimomura K, Oue N, Yasui W, Hayashizaki H, Okazaki Y, Yamagishi H, Hagiwara A, Otsuji E. Overexpression of RegIV in peritoneal dissemination of gastric cancer and its potential as A novel marker for the detection of peritoneal micrometastasis. *Anticancer Res* 2008; 28: 1169-1179
- 22 马华, 梅峰, 马千里, 张红军, 周德山. Reg IV在胃癌中的表达及其临床意义. 第三军医大学学报 2006; 28: 441-443
- 23 Mitani Y, Oue N, Matsumura S, Yoshida K, Noguchi T, Ito M, Tanaka S, Kuniyasu H, Kamata N, Yasui W. Reg IV is a serum biomarker for gastric cancer patients and predicts response to 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Oncogene* 2007; 26: 4383-4393
- 24 Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Nanakin A, Kanda N, Uenoyama Y, Sawabu T, Hisatsune H, Kusaka T, Ueno S, Nakase H, Seno H, Fujimori T, Chiba T. Possible role of REG Ialpha protein in ulcerative colitis and colitic cancer. *Gut* 2005; 54: 1437-1444
- 25 Violette S, Festor E, Pandrea-Vasile I, Mitchell V, Adida C, Dussaulx E, Lacorte JM, Chambaz J, Lacasa M, Lesuffleur T. Reg IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2003; 103: 185-193
- 26 Zhang Y, Lai M, Gu X, Luo M, Shao L. Reg IV, a differentially expressed gene in colorectal adenoma. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 918-922
- 27 Zhang Y, Lai M, Lv B, Gu X, Wang H, Zhu Y, Zhu Y, Shao L, Wang G. Overexpression of Reg IV in

■同行评价

本文内容新颖, 语言流畅, 具有较好的学术价值。

- colorectal adenoma. *Cancer Lett* 2003; 200: 69-76
- 28 Oue N, Kuniyasu H, Noguchi T, Sentani K, Ito M, Tanaka S, Setoyama T, Sakakura C, Natsugoe S, Yasui W. Serum concentration of Reg IV in patients with colorectal cancer: overexpression and high serum levels of Reg IV are associated with liver metastasis. *Oncology* 2007; 72: 371-380
- 29 Bishnupuri KS, Luo Q, Korzenik JR, Henderson JO, Houchen CW, Anant S, Dieckgraefe BK. Dysregulation of Reg gene expression occurs early in gastrointestinal tumorigenesis and regulates anti-apoptotic genes. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1714-1720
- 30 Bishnupuri KS, Luo Q, Murmu N, Houchen CW, Anant S, Dieckgraefe BK. Reg IV activates the epidermal growth factor receptor/Akt/AP-1 signaling pathway in colon adenocarcinomas. *Gastroenterology* 2006; 130: 137-149
- 31 Takehara A, Eguchi H, Ohigashi H, Ishikawa O, Kasugai T, Hosokawa M, Katagiri T, Nakamura Y, Nakagawa H. Novel tumor marker REG4 detected in serum of patients with resectable pancreatic cancer and feasibility for antibody therapy targeting REG4. *Cancer Sci* 2006; 97: 1191-1197

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

世界华人消化杂志外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成t_{l/2}或T, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var.*glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2}, *CI*等。基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。(常务副总编辑: 张海宁 2008-08-18)