

热休克蛋白gp96、髓样细胞白血病-1和阻抑蛋白在肝硬化和肝癌组织中的表达

华婷琰, 黄介飞, 张弘, 黄东凤, 魏群

华婷琰, 黄介飞, 张弘, 黄东凤, 魏群, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

江苏省卫生厅医学科研项目, No. H200330

作者贡献分布: 黄介飞与华婷琰对此文所作贡献均等; 此课题由黄介飞, 张弘, 魏群, 黄东凤及华婷琰设计; 研究过程由华婷琰操作完成; 数据分析由华婷琰完成; 本论文写作由华婷琰与黄介飞完成。

通讯作者: 黄介飞, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科. jiefei Huang@163.com

电话: 0513-85806629 传真: 0513-85519820

收稿日期: 2008-06-03 修回日期: 2008-07-16

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-08-18

Expression of heat shock protein gp96, myeloid cell leukemia sequence-1 and prohibitin in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Ting-Yan Hua, Jie-Fei Huang, Hong Zhang, Dong-Feng Huang, Qun Wei

Ting-Yan Hua, Jie-Fei Huang, Hong Zhang, Dong-Feng Huang, Qun Wei, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Medical Research Fund from Health Department of Jiangsu Province, No. H200330

Correspondence to: Dr. Jie-Fei Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Western Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. jiefei Huang@163.com

Received: 2008-06-03 Revised: 2008-07-16

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-08-18

Abstract

AIM: To analysis the expression pattern of heat shock protein (HSP) gp96, myeloid cell leukemia sequence-1 (MCL-1) and prohibitin (PHB) in liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC), as well as their clinical significances.

METHODS: Two-step immunohistochemical method was employed to detect the expression of gp96, MCL-1 and PHB in 19 cases of LC, 32 cases of HCC and 21 controls (non-LC or non-HCC liver tissues) respectively. Their relationships with the clinicopathological characteristics of HCC were investigated.

RESULTS: HSP gp96 expression increased by turns in the controls, LC and HCC ($P < 0.05$), and it was significantly elevated in tumors without envelope, with necrosis or portal venous thrombosis. HSP gp96 expression correlated negatively with tumor differentiation ($r = -0.4655$, $P = 0.0073$) and positively with TNM staging ($r = 0.5157$, $P = 0.0025$). Both MCL-1 and PHB were over-expressed in HCC, with the former higher in tumors with necrosis and the latter higher in tumors without envelope than their counterpart ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Over-expression of HSP gp96, MCL-1 and PHB may play a role in the genesis and progression of HCC. Gp96 may be implicated in the development of LC as well as its subsequent malignant transformation, and may serve as a prognostic biomarker for HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Liver cirrhosis; Heat shock protein gp96; Myeloid cell leukemia sequence-1; Prohibitin; Immunohistochemistry

Hua TY, Huang JF, Zhang H, Huang DF, Wei Q. Expression of heat shock protein gp96, myeloid cell leukemia sequence-1 and prohibitin in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2661-2665

摘要

目的: 分析热休克蛋白gp96、髓样细胞白血病-1(MCL-1)和阻抑蛋白(PHB)在LC和HCC组织中的表达及其临床意义。

方法: 免疫组化二步法分别检测19例LC, 32例HCC和21例对照组肝组织中gp96, MCL-1和PHB的表达, 并分析其与肝癌临床病理学特征的关系。

结果: gp96在对照组、LC组和HCC组的表达逐渐增强($P < 0.05$); HCC无包膜、有坏死和门静脉有癌栓者gp96表达较高; gp96表达与HCC分化程度呈负相关($r = -0.4655$, $P = 0.0073$), 与TNM分期呈正相关($r = 0.5157$,

■背景资料

肝硬化和肝癌的发生、发展是一个多步骤演进的过程, 了解肝硬化和肝癌发生、发展过程中的分子事件, 阐明其复杂的发生机制具有重要的临床意义。

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

■研发前沿

肝硬化与肝癌关系密切,肝硬化尤其是乙型肝炎后肝硬化是肝癌发生、发展最重要的一个危险因素.因此阻断肝硬化的发生、发展及早期预测癌成为医学攻关的一个热点.

$P = 0.0025$). MCL-1和PHB在HCC组织中过表达, HCC有坏死者MCL-1表达高于无坏死者, HCC无包膜者PHB表达高于有包膜者($P < 0.05$).

结论: gp96, MCL-1和PHB的过表达可能与HCC的发生、发展有关. gp96可能参与LC的发生、发展及向HCC的恶性转化, 有助于判断HCC患者的预后.

关键词: 肝细胞癌; 肝硬化; gp96; 髓样细胞白血病-1; 阻抑蛋白; 免疫组化

华婷琰, 黄介飞, 张弘, 黄东风, 魏群. 热休克蛋白gp96、髓样细胞白血病-1和阻抑蛋白在肝硬化和肝癌组织中的表达. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2661-2665
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2661.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见、恶性程度最高的肿瘤之一, 位居全球恶性肿瘤发病率的第5位、死因的第3位^[1]. 肝硬化(liver cirrhosis, LC)尤其是乙型肝炎后肝硬化是肝癌发生最重要的一个危险因素^[2]. LC和HCC的发生、发展涉及众多基因改变和分子事件. 我们曾利用基因芯片筛选出LC和HCC相关基因^[3-5], RT-PCR对部分基因表达进行了验证, 发现LC和HCC组织中热休克蛋白(heat shock protein)gp96和髓样细胞白血病-1(myeloid cell leukemia sequence-1, MCL-1)上调显著, 而阻抑蛋白(prohibitin, PHB)下调显著. 本研究旨在用免疫组织化学方法研究三者分别在LC和HCC组织中的表达, 并初步探讨其与LC和HCC发生、发展的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集南通大学附属医院病理科2004-03/2007-05原发性肝癌组织石蜡标本32例, 均为HCC, 其中高分化癌9例, 中分化癌12例, 低分化癌11例, 男25例, 女7例, 平均年龄 50.06 ± 13.63 岁, 所有肝癌患者术前均未接受任何全身化疗、放射治疗、肝动脉栓塞和无水酒精注射等治疗; LC组织石蜡标本19例, 其中男12例, 女7例, 平均年龄 52.37 ± 12.14 岁; 同时选取非癌非硬化肝组织石蜡标本21例(癌旁非硬化肝组织11例, 肝血管瘤4例, 肝内胆管结石6例)作为对照, 其中男10例, 女11例, 平均年龄 47.14 ± 14.55 岁. 大鼠抗人gp96 mAb(1:100)、小鼠抗人MCL-1 mAb

(1:50)和小鼠抗人PHB mAb(1:100)均为美国NeoMarkers公司产品, PV9000通用二步法试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司.

1.2 方法 石蜡包埋标本经4 μm 连续切片, 免疫组化PV9000二步法按说明书进行, DAB显色, 苏木素复染, 透明封片. 以PBS代替一抗作空白对照. 每张切片随机选取十个高倍视野, 每个视野计数100个细胞, 计算阳性细胞百分率. gp96和MCL-1以胞质或胞核出现棕黄色颗粒为阳性表达, 阳性细胞数 $<10\%$ 为阴性(-), $10\%-25\%$ 为弱阳性(+), $26\%-50\%$ 为阳性(++), $51\%-75\%$ 为强阳性(+++), $>75\%$ 为超强阳性(++++) . PHB以胞质出现棕黄色颗粒为阳性表达, 阳性细胞数 $<25\%$ 为阴性(-), $26\%-50\%$ 为弱阳性(+), $51\%-75\%$ 为阳性(++), $>75\%$ 为强阳性(+++).

统计学处理 采用Stata 7.0统计软件, 阳性率的比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确概率法, 阳性表达强度的两组间比较采用秩和检验, 多组间两两比较采用秩变换方差分析, 相关性分析采用Spearman等级相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 gp96的表达 gp96阳性表达物呈棕黄色颗粒, 在肝细胞和肝癌细胞主要分布于细胞质, 少数定位于胞核. HCC组、LC组和对照组gp96阳性表达率分别为93.75%(30/32), 78.95%(15/19)和57.14%(12/21); 表达强度分别为HCC组(-)2例, (+)3例, (++)6例, (+++)12例, (++++9例, LC组(-)4例, (+)5例, (++)9例, (+++)1例, 对照组(-)9例, (+)12例. gp96阳性表达率和表达强度在对照组、LC组和HCC组均逐渐增加, 组间差异显著($P < 0.05$).

HCC无包膜者gp96表达强于有包膜者, HCC有坏死者表达强于无坏死者, 门静脉有癌栓形成者表达强于无癌栓者($P < 0.05$). 低分化HCC中gp96的表达高于高、中分化, gp96表达强度与HCC分化程度呈负相关($r = -0.4655$, $P = 0.0073$), 与肝癌TNM分期呈正相关($r = 0.5157$, $P = 0.0025$, 表1). HCC组织gp96的表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小和数目、血清AFP值及肝脏基础疾病无关($P > 0.05$).

2.2 MCL-1的表达 MCL-1阳性表达物呈棕黄色颗粒, 在HCC组织主要分布于细胞质, 在LC和对照组主要分布于胞核. 各组间MCL-1阳性表达率无差异($P > 0.05$); 表达强度在对照组、LC组和HCC组有逐渐增强的趋势, 但统计学差异仅见

■相关报道

本课题组曾利用基因芯片筛选出肝硬化和肝癌相关基因, RT-PCR对部分基因表达进行了验证, 发现肝硬化和肝癌组织中gp96和MCL-1表达上调显著, 而PHB表达下调显著.

表 1 gp96表达与HCC临床病理学特征的关系

项目	n	表达强度				
		-	+	++	+++	++++
肿瘤包膜						
有	6	2	0	2	2	0
无	26	0	3	4	10	9
肿瘤坏死						
有	8	0	0	0	3	5
无	24	2	3	6	9	4
门静脉癌栓						
有	7	0	0	0	3	4
无	25	2	3	6	9	5
分化程度						
高分化	9	1	1	2	4	1
中分化	12	1	2	4	3	2
低分化	11	0	0	0	5	6
TNM分期						
I 期	18	1	3	5	7	2
II 期	4	1	0	1	1	1
III 期	10	0	0	0	4	6

于HCC组和对照组之间($P<0.05$, 表2).

32例HCC中8例发生坏死, 其MCL-1表达分别为(-)1例, (++)4例, (+++)3例; 24例未发生坏死, 其MCL-1表达分别为(-)11例, (+)6例, (++)6例, (+++)1例. MCL-1表达在肿瘤有坏死者强于无坏死者($P<0.05$). HCC组织MCL-1表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小和数目、肿瘤有无包膜、门静脉有无癌栓、血清AFP值、肝脏基础疾病、肿瘤分化程度及TNM分期均无关($P>0.05$).

2.3 PHB的表达 PHB阳性表达物呈棕黄色颗粒, 在肝细胞和肝癌细胞中分布于细胞质. 肝癌组PHB的阳性表达率和表达强度均高于肝硬化组和对照组($P<0.05$, 表3).

32例HCC, 6例有肿瘤包膜, 其PHB表达分别为(+)4例, (++)2例; 26例无肿瘤包膜, 其PHB表达分别为(+)6例, (++)13例, (+++)7例. 肿瘤无包膜者PHB表达强于有包膜者($P<0.05$). HCC组织PHB表达与患者的性别、年龄、肿瘤大小和数目、肿瘤有无坏死、门静脉有无癌栓、血清AFP值、肝脏基础疾病、肿瘤分化程度及TNM分期均无关($P>0.05$).

3 讨论

gp96是存在于真核生物细胞内质网中分子质量为96 kDa的热休克蛋白, 属HSP90家族. Fu *et al*^[6]认为, gp96的高表达可促进肿瘤的发生. 在乳腺癌、肾癌、黑色素瘤、肺癌、食管癌、胃癌、

表 2 Mcl-1在HCC, LC和对照组肝组织中的表达

分组	n	表达强度			
		-	+	++	+++
HCC组	32	12	6	10	4
LC组	19	10	5	4	0
对照组	21	12	9	0	0

表 3 PHB在HCC, LC和对照组肝组织中的表达

分组	n	表达强度			
		-	+	++	+++
HCC组	32	0	10	15	7
LC组	19	4	6	8	1
对照组	21	4	12	5	0

肝癌和结肠癌等组织中都发现gp96有不同程度的高表达. Singh-Jasuja *et al*^[7]认为gp96的表达能增强机体对肿瘤的免疫反应. gp96自体肿瘤疫苗对黑色素瘤和结肠癌的治疗作用已经进入了临床I/II期评价^[8-9].

肝硬化与肝癌的发生密切相关, 每年约有2%-6.6%的肝硬化患者进展为肝癌, 而非肝硬化患者的肝癌发生率仅为0.4%. 本研究中gp96的阳性表达率和表达强度在对照组、LC组和HCC组逐渐增高, 推测其可能参与了肝硬化的发生、发展及向肝癌的恶性转化过程. 在肝硬化的形成过程中, 肝细胞再生, 需要gp96作为分子伴侣来调节、稳定这一过程; 在肝癌的发生、发展过程中, 由于肿瘤组织生长快, 局部缺血、缺氧及酸中毒, 这些应激条件诱使肿瘤组织产生热休克蛋白, 从而保护肿瘤细胞战胜机体内各种不利的生理环境. 同时, 作为一种抗凋亡蛋白^[10], gp96可能通过诱导细胞凋亡和增殖失衡, 而在肝硬化和肝癌的发生中发挥重要作用. 此外, 大分子HBV表面蛋白可以活化gp96的转录增强子, 诱导gp96表达升高. 本研究51例肝硬化和肝癌患者中有45例血清HBsAg为阳性, 可能是造成gp96高表达的另一个原因.

本研究显示, 无包膜的HCC组织中gp96表达强于有包膜者; 肿瘤有坏死者表达强于无坏死者; 门静脉有癌栓形成者表达强于无癌栓者; gp96表达与HCC分化程度呈负相关, 与TNM分期呈正相关. 表明gp96的表达与HCC的生物学行为有关, 其过表达可能是造成HCC扩散、浸润和转移的原因之一, 是HCC预后不良的重要

■应用要点

gp96, MCL-1和PHB的过表达可能与肝癌的发生、发展有关, 有可能成为肝癌包括小肝癌的诊断标志物. gp96可能参与了肝硬化的发生、发展及向肝癌的恶性转化, 有助于判断肝癌患者的预后.

■名词解释

1 MCL-1基因: 是在研究人髓样白血病细胞系ML-1用佛波酯诱导后, 沿单核/巨噬细胞途径分化过程中, 作为早期诱导基因被首次发现的, 属Bcl-2基因家族的抗凋亡成员。

2 PHB基因: 是一种潜在的肿瘤抑制基因, 因其具有明显的抗细胞增殖、抗凋亡作用而得名。

因素。

目前对于小肝癌的诊断主要是依据AFP和影像学检查。肝癌患者的血清AFP浓度与肿瘤大小大体上呈正相关。本研究显示, gp96的表达与肿瘤大小和血清AFP值无关, 在HCC直径 ≤ 3 cm组和直径 >3 cm组之间无差异, 在AFP <400 $\mu\text{g/L}$ 组和AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$ 组之间无差异, 提示gp96对小肝癌也具有一定的诊断价值。

MCL-1基因是在研究人髓样白血病细胞系ML-1用佛波酯诱导后, 沿单核/巨噬细胞途径分化过程中, 作为早期诱导基因被首次发现的, 属Bcl-2基因家族的抗凋亡成员。MCL-1的亚细胞定位与细胞生长状态密切相关^[11]: 在呈指数生长的细胞中, MCL-1主要位于线粒体; 在静止期细胞, MCL-1主要位于细胞核。本研究中HCC组织MCL-1主要呈浆型表达, LC和对照组则以核型表达为主。

MCL-1基因定位于人染色体1q21, 该区域在肿瘤性疾病及其癌前病变中是一个易变化的区域, 再加上MCL-1所表现出来的抗细胞凋亡作用, 人们推测MCL-1的表达改变可能与肿瘤发生有关。这种猜测首次被证实是在MCL-1转基因小鼠实验中, 人们发现MCL-1转基因小鼠B细胞淋巴瘤的发生率增加^[12]。随后, 越来越多的研究表明MCL-1在人类多种肿瘤组织中过表达, 如非小细胞肺癌^[13]、非霍奇金淋巴瘤^[14]、多发性骨髓瘤^[15]等。MCL-1在HCC组织的表达显著高于邻近癌旁组织, 且与肿瘤大小、肿瘤分级和肝移植术前接受的治疗无关^[16]。反义寡核苷酸技术干扰HCC细胞株MCL-1的表达后, HCC细胞凋亡增加, 且对化疗药物的敏感性增加^[17]。

本研究中MCL-1在对照组、LC组和HCC组的表达有逐渐增强的趋势, 但统计学差异仅见于HCC组和对照组之间, 考虑受样本量的限制, 可能导致某些统计趋势未能充分显现。MCL-1表达与肿瘤大小无关, 在HCC直径 ≤ 3 cm组和直径 >3 cm组之间无差异, 提示MCL-1对小肝癌也具有一定的诊断价值。另外, 我们发现HCC有坏死者MCL-1的表达强度高于无坏死者。肿瘤组织由于代谢旺盛, 局部缺血、缺氧和酸性代谢产物积聚, 引起肿瘤细胞坏死, 坏死局部炎症反应强烈, 产生大量的细胞因子, 而细胞因子可以迅速诱导MCL-1表达升高^[18]。同时MCL-1的高表达可以保护中性粒细胞免于凋亡, 延长其寿命, 进而参与炎症反应。

PHB基因是一种潜在的肿瘤抑制基因, 因

其具有明显的抗细胞增殖、抗肿瘤作用而得名。关于肿瘤组织中PHB表达的研究结果存在不一致现象。Ryu *et al*^[19]研究发现PHB在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织; 而Jang *et al*^[20]的研究显示早期胃癌组织中PHB的表达下调。目前有关PHB在肝癌中的研究尚不多。蛋白质组研究发现肝癌细胞株HCC-M中PHB表达上调^[21]。

本研究中, 免疫组化显示HCC组织PHB的阳性表达率和表达强度均显著高于LC和对照组, PHB表达与肿瘤大小无关, 在HCC直径 ≤ 3 cm组和直径 >3 cm组之间无差异, 提示PHB对肝癌包括小肝癌具有一定的诊断价值。

通常肿瘤组织中癌蛋白增加, 抑癌蛋白减少, 但为什么PHB在肿瘤组织中表达会增加呢? Nijtmans *et al*^[22]提出了这样的解释: 增殖细胞中PHB的过表达是由于其启动子区存在能与MYC癌蛋白相结合的调控元件, 而肿瘤组织中MYC等癌蛋白的表达通常升高, 从而诱导了PHB的表达。

有趣的是, 在我们基因芯片和RT-PCR实验中, LC组织和HCC组织PHB表达均下调; 而免疫组化结果显示, LC组织PHB蛋白表达与对照组无差异, HCC组织PHB蛋白表达上调。推测可能由于翻译水平及翻译后水平的调控机制, 导致了PHB的mRNA水平和蛋白水平出现不一致现象。

本研究表明, gp96、MCL-1和PHB的过表达可能与HCC的发生、发展有关, 有可能成为肝癌包括小肝癌的诊断标志物。gp96可能参与了肝硬化的发生、发展及向肝癌的恶性转化, 有助于判断肝癌患者的预后。结合之前我们的研究, 充分证明了基因芯片技术能快速、高效地筛选出肝硬化和肝癌相关基因, 对这些基因进一步进行功能研究将为阐明肝硬化和肝癌复杂的发生机制, 发现肝硬化和肝癌的诊断标志物及药物治疗干预靶点提供可能。

致谢: 衷心感谢南通大学附属医院病理科章建国、黄华老师对本课题的大力支持和帮助。

4 参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
- 2 Luo RH, Zhao ZX, Zhou XY, Gao ZL, Yao JL. Risk factors for primary liver carcinoma in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4431-4434
- 3 张弘, 黄介飞, 黄晓平, 黄东风, 魏群, 鲍柏军, 华婷琰. 应用基因芯片技术筛选肝细胞癌相关基因. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2387-2393
- 4 黄东风, 黄介飞, 张弘, 黄晓平, 鲍柏军, 魏群, 华婷琰. 应用基因芯片技术筛选肝硬化相关基因. *世界华人消*

- 化杂志 2007; 15: 3377-3384
- 5 张弘, 黄介飞, 黄晓平, 黄东风, 魏群. 基因芯片在肝细胞癌相关基因筛选中的初步研究. 胃肠病学和肝病杂志 2007; 16: 326-329
- 6 Fu Y, Lee AS. Glucose regulated proteins in cancer progression, drug resistance and immunotherapy. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 741-744
- 7 Singh-Jasuja H, Scherer HU, Hilf N, Arnold-Schild D, Rammensee HG, Toes RE, Schild H. The heat shock protein gp96 induces maturation of dendritic cells and down-regulation of its receptor. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2211-2215
- 8 Belli F, Testori A, Rivoltini L, Maio M, Andreola G, Sertoli MR, Gallino G, Piris A, Cattelan A, Lazzari I, Carrabba M, Scita G, Santantonio C, Pilla L, Tragni G, Lombardo C, Arienti F, Marchianò A, Queirolo P, Bertolini F, Cova A, Lamaj E, Ascani L, Camerini R, Corsi M, Cascinelli N, Lewis JJ, Srivastava P, Parmiani G. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4169-4180
- 9 Mazzaferro V, Coppa J, Carrabba MG, Rivoltini L, Schiavo M, Regalia E, Mariani L, Camerini T, Marchianò A, Andreola S, Camerini R, Corsi M, Lewis JJ, Srivastava PK, Parmiani G. Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3235-3245
- 10 Reddy RK, Lu J, Lee AS. The endoplasmic reticulum chaperone glycoprotein GRP94 with Ca(2+)-binding and antiapoptotic properties is a novel proteolytic target of calpain during etoposide-induced apoptosis. *J Biol Chem* 1999; 274: 28476-28483
- 11 Liu H, Peng HW, Cheng YS, Yuan HS, Yang-Yen HF. Stabilization and enhancement of the antiapoptotic activity of mcl-1 by TCTP. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 3117-3126
- 12 Zhou P, Levy NB, Xie H, Qian L, Lee CY, Gascoyne RD, Craig RW. MCL1 transgenic mice exhibit a high incidence of B-cell lymphoma manifested as a spectrum of histologic subtypes. *Blood* 2001; 97: 3902-3909
- 13 Song L, Coppola D, Livingston S, Cress D, Haura EB. Mcl-1 regulates survival and sensitivity to diverse apoptotic stimuli in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 267-276
- 14 Cho-Vega JH, Rassidakis GZ, Admirand JH, Oyarzo M, Ramalingam P, Paraguya A, McDonnell TJ, Amin HM, Medeiros LJ. MCL-1 expression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Hum Pathol* 2004; 35: 1095-1100
- 15 Wuilleme-Toumi S, Robillard N, Gomez P, Moreau P, Le Gouill S, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Amiot M, Bataille R. Mcl-1 is overexpressed in multiple myeloma and associated with relapse and shorter survival. *Leukemia* 2005; 19: 1248-1252
- 16 Fleischer B, Schulze-Bergkamen H, Schuchmann M, Weber A, Biesterfeld S, Müller M, Krammer PH, Galle PR. Mcl-1 is an anti-apoptotic factor for human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2006; 28: 25-32
- 17 Sieghart W, Losert D, Strommer S, Cejka D, Schmid K, Rasoul-Rockenschaub S, Bodingbauer M, Crevenna R, Monia BP, Peck-Radosavljevic M, Wacheck V. Mcl-1 overexpression in hepatocellular carcinoma: a potential target for antisense therapy. *J Hepatol* 2006; 44: 151-157
- 18 Craig RW. MCL1 provides a window on the role of the BCL2 family in cell proliferation, differentiation and tumorigenesis. *Leukemia* 2002; 16: 444-454
- 19 Ryu JW, Kim HJ, Lee YS, Myong NH, Hwang CH, Lee GS, Yom HC. The proteomics approach to find biomarkers in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 505-509
- 20 Jang JS, Cho HY, Lee YJ, Ha WS, Kim HW. The differential proteome profile of stomach cancer: identification of the biomarker candidates. *Oncol Res* 2004; 14: 491-499
- 21 Seow TK, Ong SE, Liang RC, Ren EC, Chan L, Ou K, Chung MC. Two-dimensional electrophoresis map of the human hepatocellular carcinoma cell line, HCC-M, and identification of the separated proteins by mass spectrometry. *Electrophoresis* 2000; 21: 1787-1813
- 22 Nijtmans LG, Artal SM, Grivell LA, Coates PJ. The mitochondrial PHB complex: roles in mitochondrial respiratory complex assembly, ageing and degenerative disease. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 143-155

■同行评价

本研究实验对照设计合理可靠, 统计处理方法恰当, 具有一定的科学性、创新性和可读性, 学术价值较好。

编辑 李军亮 电编 何基才

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

• 消息 •

世界华人消化杂志被收录情况

本刊讯 世界华人消化杂志被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。国内为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录。(常务副总编辑: 张海宁 2008-08-18)