

Bmi-1和S100A4蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其临床病理意义

符仲标, 张 蕾, 李颖霞, 张同贞, 张云汉, 温洪涛

■背景资料

食管癌为我国最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 尽管人们对食管癌的防治做出了种种努力, 但近几十年来食管癌的5年生存率没有得到明显改善, 这是其早期不易诊断且又易发生侵袭转移的原因。因此, 找到食管癌早期发生及其侵袭与转移的主要调控因子, 将直接影响食管癌的治疗与预后。也是目前人们对食管癌临床和基础研究的主要方向。

符仲标, 李颖霞, 张同贞, 温洪涛, 郑州大学第一附属医院消化内科 河南省郑州市 450052

张蕾, 郑州大学第一附属医院肿瘤科 河南省郑州市 450052

张云汉, 郑州大学第一附属医院病理科 河南省郑州市 450052
符仲标, 2008级郑州大学第一附属医院消化内科在读硕士, 主要从事消化系肿瘤的基础与临床研究。

河南省高校杰出科研人才创新工程基金资助项目, No. 2007KYCX005

作者贡献分布: 本课题由温洪涛与张云汉设计; 研究过程及统计分析由符仲标、李颖霞及张同贞完成; 研究所用的材料由张蕾与温洪涛提供; 论文写作由符仲标与张蕾完成; 张云汉审阅。

通讯作者: 温洪涛, 教授, 450052, 河南省郑州市大学路40号, 河南省郑州大学第一附属医院消化内科。wenhongtao68@163.com
电话: 0371-66295932

收稿日期: 2010-01-14 修回日期: 2010-04-06

接受日期: 2010-04-13 在线出版日期: 2010-05-08

Clinicopathological significance of Bmi-1 and S100A4 expression in esophageal squamous cell carcinoma

Zhong-Biao Fu, Lei Zhang, Ying-Xia Li,
Tong-Zhen Zhang, Yun-Han Zhang, Hong-Tao Wen

Zhong-Biao Fu, Ying-Xia Li, Tong-Zhen Zhang, Hong-Tao Wen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Lei Zhang, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Yun-Han Zhang, Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China

Supported by: the Innovation Project Foundation for Outstanding Talents in Universities in Henan Province, No. 2007KYCX005

Correspondence to: Professor Hong-Tao Wen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. wenhongtao68@163.com

Received: 2010-01-14 Revised: 2010-04-06

Accepted: 2010-04-13 Published online: 2010-05-08

Abstract

AIM: To detect the expression of Bmi-1 and S100A4 proteins in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and to analyze their clinicopathological significance.

METHODS: The expression of Bmi-1 and S100A4

proteins was detected by immunohistochemistry in 68 ESCC specimens, 45 tumor-adjacent dysplastic tissue specimens and 36 normal esophageal mucosa specimens. Statistical analysis was performed using the chi-square test.

RESULTS: The positive rates of Bmi-1 and S100A4 protein expression differed significantly among ESCC, dysplasia and normal esophageal mucosa (Bmi-1: 57.4%, 48.9%, and 25.0%; S100A4: 48.6%, 26.7%, and 13.9%; all $P < 0.01$). Overexpression of Bmi-1 and S100A4 protein was related with lymph node metastasis and TNM stage in ESCC (all $P < 0.05$). S100A4 protein expression was found to be correlated with the depth of tumor invasion ($P < 0.05$). A positive correlation was also noted between the expression of Bmi-1 and that of S100A4 in ESCC ($r = 0.302$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Overexpression of Bmi-1 and S100A4 proteins is associated with ESCC invasion and metastasis. Combined detection of Bmi-1 and S100A4 protein expression is helpful for evaluation of the prognosis of ESCC.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Bmi-1; S100A4; Immunohistochemistry

Fu ZB, Zhang L, Li YX, Zhang TZ, Zhang YH, Wen HT. Clinicopathological significance of Bmi-1 and S100A4 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(13): 1344-1349

摘要

目的: 探讨Bmi-1和S100A4蛋白在食管鳞状细胞癌(ESCC)组织中的表达及其临床病理意义。

方法: 采用免疫组织化学法分别检测68例食管鳞状细胞癌、45例癌旁异型增生及36例正常食管黏膜组织中Bmi-1及S100A4蛋白的表达, 并分析两者的表达水平与临床病理因素的关系。采用 χ^2 检验进行统计学分析。

结果: Bmi-1蛋白在食管鳞状细胞癌、癌旁异

■同行评议者

李增山, 副教授,
中国人民解放军
第四军医大学病
理教研室

型增生及正常黏膜组织中的阳性表达率分别为57.4%、48.9%、25.0%; S100A4蛋白的阳性表达率分别为48.6%、26.7%、13.9%, 两者在组间的表达差异有统计学意义($P<0.01$). 食管鳞癌组织中Bmi-1和S100A4的蛋白表达与淋巴结转移及TNM分期均密切相关($P<0.05$), 而S100A4的蛋白表达还与肿瘤浸润深度有关($P<0.05$). 两者在食管鳞状细胞癌组织中的表达呈正相关($r=0.302$, $P<0.05$).

结论: Bmi-1及S100A4的蛋白表达与食管鳞状细胞癌发生发展密切相关, 联合检测Bmi-1及S100A4两蛋白指标对食管鳞癌的预后判断具有重要的意义.

关键词: 食管鳞状细胞癌; Bmi-1; S100A4; 免疫组织化学

符仲标, 张蕾, 李颖霞, 张同贞, 张云汉, 温洪涛. Bmi-1和S100A4蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及其临床病理意义. 世界华人消化杂志 2010; 18(13): 1344-1349

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1344.asp>

0 引言

Bmi-1(B-cell specific Moloney murine leukaemia virus insertion site 1, Bmi-1)基因, 是在研究转基因鼠白血病过程中发现的一种原癌基因, 他可协同*c-myc*基因共同促进细胞转化和肿瘤形成, 对肿瘤细胞逃逸凋亡具有重要作用, 并直接参与干细胞的自我更新^[1-3]. 文献报道, 在人类鼻咽癌、胃癌、大肠癌、乳腺癌等多种肿瘤中Bmi-1均呈现高表达^[4-7], 且与肿瘤的发生发展及患者的预后有关, 但其在食管癌中的作用仅有He等^[8]的1篇报道. S100A4(钙离子结合调节蛋白)是S100蛋白家族成员之一, 其与肿瘤的侵袭转移密切相关^[9]. 有关其与肿瘤浸润转移的研究虽有报道, 但联合检测Bmi-1和S100A4蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及相关性研究, 迄今国内外均未见报道. 本实验采用免疫组织化学法分别检测Bmi-1及S100A4蛋白在36例正常食管黏膜、45例异型增生和68例食管鳞状细胞癌组织中的表达, 探讨他们与ESCC发生发展的关系及其临床病理意义.

1 材料和方法

1.1 材料 郑州大学第一附属医院2006-2008年手术切除的68例食管癌标本. 患者术前均未接受化疗放疗及免疫治疗. 其中男39例, 女29例, 年龄37-81岁. 病理学均确诊为鳞状细胞癌. 其中有淋

巴结转移25例, 无淋巴结转移43例; 浸润深度: 浅层(黏膜固有层或黏膜下层)20例, 深层(肌层或外膜)48例; 据2002年国际抗癌联盟(UICC)食管癌TNM分期: I-IIA 43例, IIB-III 25例. 所有标本分别在癌灶、癌旁3 cm以内及手术远端正常黏膜组织3处取材, 均经100 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4 μ m厚的连续切片. 兔抗人Bmi-1多克隆抗体购于Abcam公司. 即用型兔抗人S100A4多克隆抗体、SP免疫组织化学试剂盒均购自北京中杉金桥公司.

1.2 方法 免疫组织化学染色采用链酶卵白素-生物素过氧化物酶法(streptavidin peroxidase, SP). Bmi-1抗体稀释度为1:50, S100A4为工作液, DAB显色, 苏木素复染, 操作步骤严格按照说明书进行. 实验中以已知的阳性组织(Bmi-1: 乳腺癌组织; S100A4: 扁桃体组织)作阳性对照, PBS代替一抗作阴性对照. 参考冯艳等^[10]计分方法并做适当的修改: 以胞质和/或胞核出现棕黄或黄褐色颗粒为阳性细胞, 随机选取5个高倍视野计数, 以阳性细胞数和着色强度综合判断结果, 其中阳性细胞数记分: $<5\%$ 为0分, $\geq 5\%$ 且 $<25\%$ 为1分, $\geq 25\%$ 且 $<50\%$ 为2分, $\geq 50\%$ 且 $<75\%$ 为3分, $\geq 75\%$ 为4分; 着色强度记分: 阴性染色1分, 弱染色2分, 中等强度染色3分, 强染色4分. 两者得分相乘结果: ≤ 3 分者为(-); 4-8分者为(+); >8 分者(++), 以+和++视为阳性.

统计学处理 采用SPSS16.0统计软件进行数据分析, 统计方法采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha=0.05$.

2 结果

2.1 Bim-1蛋白在食管不同组织中的表达及其与ESCC临床生物学行为的关系 Bmi-1蛋白主要在胞质中表达, 呈棕黄或黄褐色颗粒, 少数细胞的胞质和胞核可同时表达(图1). 在肿瘤组织中Bmi-1蛋白呈灶性或弥漫性分布, 以弥漫性为主. Bmi-1蛋白在鳞癌、异型增生及正常食管黏膜组织的阳性表达率分别为: 57.4%、48.9%和25.0%, 组间差异有统计学意义($P<0.01$, 表1). Bmi-1蛋白在ESCC中的表达与患者的性别、年龄及肿瘤的分化程度、浸润深度均无关($P>0.05$), 但与淋巴结转移及TNM分期有关($P<0.05$, 表2).

2.2 S100A4蛋白在食管不同组织中的表达及其与ESCC临床生物学行为的关系 S100A4蛋白在正常食管黏膜可见弱着色, 以胞质为主. 在癌细胞的胞质中有较强表达, 呈棕黄颗粒, 少数位

■ 研究前沿

Bmi-1基因属于多梳基因家族中的重要成员, 在细胞生长、增殖和干细胞自我更新的过程中发挥着重要的作用. 研究发现该基因与人类多种肿瘤的发生、发展密切相关, 并极有可能作为判断恶性肿瘤进展和预后的新的指标. 迄今, 有关Bmi-1在食管鳞癌中的研究报道极少.

■相关报道

Kim等应用RT-PCR和免疫组织化学技术对乳腺癌研究发现,与对照组相比,癌组织中的Bmi-1 mRNA水平明显升高.

表 1 不同类型食管组织中Bmi-1和S100A4的表达

组织类别	n	Bmi-1				χ^2 值	P值	S100A4				χ^2 值	P值
		-	+	++	阳性率(%)			-	+	++	阳性率(%)		
鳞癌	68	29	17	22	57.4	9.986	0.007	35	19	14	48.6	14.041	0.001
异型性增生	45	23	12	10	48.9			33	10	2	26.7		
正常黏膜	36	27	8	1	25.0			31	4	1	13.9		

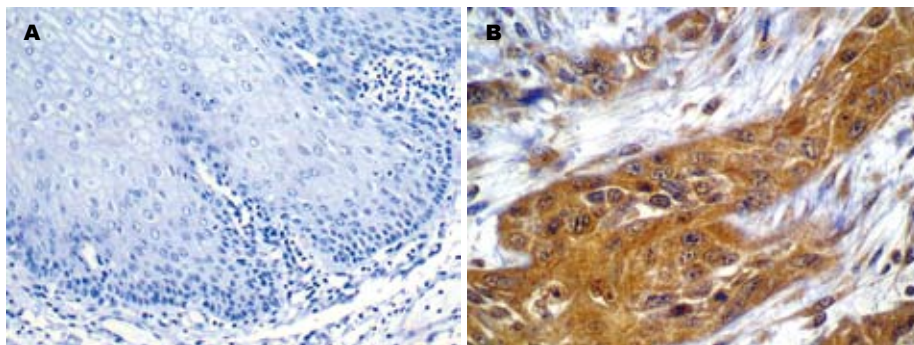


图 1 Bmi-1蛋白的表达. A: 正常黏膜阴性(SP × 100); B: 鳞癌组织强阳性(SP × 200).

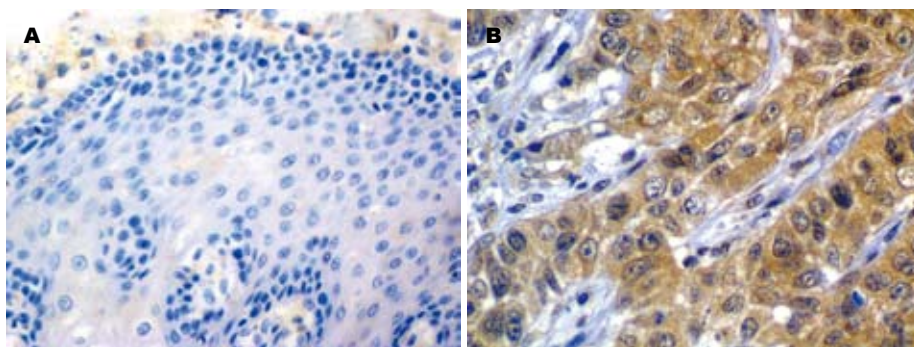


图 2 S100A4蛋白的表达(SP × 200). A: 正常黏膜阴性; B: 鳞癌组织强阳性.

于胞核(图2). S100A4蛋白在鳞癌、异型增生和正常黏膜组织中的阳性表达率分别为48.6%、26.7%及13.9%, 组间差异有统计学意义($P < 0.01$, 表1). S100A4蛋白在ESCC中的表达水平与患者性别、年龄及肿瘤分化程度无关($P > 0.05$), 但与肿瘤的浸润深度、淋巴结转移和TNM分期均有关($P < 0.05$, 表2).

2.3 Bmi-1与S100A4蛋白在食管鳞状细胞癌中表达的相关性分析 Bmi-1和S100A4的蛋白在ESCC中表达水平呈正相关($P < 0.05$, 表3).

3 讨论

食管癌是世界上常见的恶性消化系统肿瘤之一, 因其侵袭转移而严重影响患者的治疗及预后, 因此找到食管癌发生及侵袭转移的早期主要相关因子, 对食管癌的防治及预后将具有重要的意义. 多梳基因(PcG)是转录抑制因子, 调控细胞的增殖和分化, 他们的调节障碍往往导致细胞异型增生. Bmi-1属于PcG成员, 目前对其作用

的研究已有较大的进展. Bmi-1主要是通过负调控其下游靶基因INK4a-ARF来发挥作用的^[11-14]. 过表达的Bmi-1可以抑制P16^{INK4a}和P19^{ARF}(人类P14^{ARF})的表达, 从而减少了P16^{INK4a}对细胞周期的抑制作用, 促进细胞的增殖生长; 同时也减弱了P19^{ARF}保护抑癌蛋白P53降解的作用, 使得P53抑癌的作用减弱, 促进肿瘤发生; 相反, 若Bmi-1表达下调或失活, 那么就减弱或失去了对INK4a-ARF基因转录的抑制作用, 引起细胞的过早衰老和凋亡^[12]. 对体外细胞研究发现缺失Bmi-1的鼠成纤维细胞在培养中表现出早熟并易老化, 无法正常自我更新与繁殖; 但过度表达Bmi-1的鼠成纤维细胞则出现细胞无法正常凋亡, 过度增殖并进而永生化^[11], 证明了Bmi-1的缺失或过表达对个体的生长发育都是不利的. 此外过表达的Bmi-1还能增加端粒酶的活性, 维持端粒的长度, 导致细胞永生化^[4,15]. 这都提示Bmi-1过表达在肿瘤的发生中具有重要的作用. 迄今Bmi-1在人类多种实体瘤中高表达已得到

表 2 Bmi-1、S100A4蛋白在食管鳞癌组织中的表达与临床病理因素的关系

因素	n	Bmi-1				χ^2 值	P值	S100A4				χ^2 值	P值
		-	+	++	阳性率(%)			-	+	++	阳性率(%)		
性别													
男	39	18	10	11	53.8	0.4600	0.498	18	12	9	53.8	1.035	0.309
女	29	11	7	11	62.1			17	7	5	41.4		
年龄(岁)													
>60	35	17	8	10	51.4	1.0350	0.309	16	9	10	54.3	0.957	0.328
<60	33	12	9	12	63.6			19	10	4	42.4		
分化程度													
高	12	7	3	2	41.7	1.4750	0.478	8	4	0	33.3	2.567	0.227
中	31	12	9	10	61.3			17	12	2	45.1		
低	25	10	5	10	60.0			10	3	12	60.0		
浸润深度													
浅层	20	11	4	5	45.0	1.7868	0.184	15	3	2	25.0	6.280	0.012
深层	48	16	13	17	62.5			20	16	12	58.3		
淋巴结转移													
有	25	6	8	11	76.0	5.6200	0.018	8	7	10	68.0	6.000	0.014
无	43	23	9	11	46.5			27	12	4	37.2		
TNM分期													
I-II A	43	24	7	12	44.2	8.2900	0.004	27	10	6	37.2	6.000	0.014
II B-III	25	5	10	10	80.0			8	9	8	68.0		

■创新盘点

本实验应用免疫组织化学法联合检测Bmi-1和S100A4蛋白在食管鳞状细胞癌、癌旁异型增生及癌旁正常黏膜组织中的表达情况,从而在蛋白水平上探讨Bmi-1和S100A4蛋白与食管癌各项临床病理参数之间的关系,为Bmi-1和S100A4蛋白作为判断食管癌生物学行为的重要参考指标提供理论依据。

表 3 Bmi-1与S100A4在食管鳞癌组织中表达的相关性

S100A4	Bmi-1		合计	r值	P值
	(-)	(+)(++)			
(-)	20	15	35		
(+)(++)	9	24	33		
合计	29	39	68	0.302	0.012

证实^[4-8]。本实验结果发现Bmi-1蛋白在正常食管黏膜、癌旁异型增生和ESCC组织中的表达呈增高趋势,组间比较有明显差异,与He等^[8]研究的结果基本一致。提示了Bmi-1蛋白参与了食管鳞状细胞癌的癌变过程, Bmi-1蛋白的高表达也许能为食管鳞癌的早期病变提供依据。

高表达Bmi-1的肿瘤细胞被认为肿瘤存在的“癌症干细胞”^[12],据此认为高表达Bmi-1蛋白的肿瘤会具有更强的侵袭力^[16],在胃癌中研究发现Bmi-1蛋白的高表达与TNM分期、浸润深度和淋巴结转移呈正相关^[17]。我们研究发现Bmi-1蛋白的表达与TNM分期和淋巴结转移密切相关,随着TNM分期和淋巴结转移的增加而增加。提示Bmi-1蛋白不仅在食管的早期癌变中就呈现高表达状态,而且其过表达在食管癌的侵袭转移过程中可能起着重要的作用,高表达者提示肿瘤极有可能已发生了转移。He等^[8]

报道Bmi-1的mRNA表达水平与ESCC的组织分级、临床分期以及淋巴结转移有高度的正相关性,但其蛋白水平与上述因素无任何相关性,这与我们的研究结果有些不符有待进一步的探讨。作者还认为Bmi-1的表达状态与患者的预后有关,高表达者预后差^[4,6,8,18]。这也许能为我们提供一个判断患者预后的新的分子标志物。

本研究还发现Bmi-1蛋白的主要定位在胞质中^[5,8],说明了Bmi-1蛋白发挥功能的场所主要是在胞质,与已有多数研究发现其主要定位于胞核中的现象不符^[6,7,17]。与多梳基因家族主要是在胞核内通过调控核内的相关基因(如:INK4a-ARF基因)来发挥作用的假说不一致,这有待进一步研究^[19]。

S100A4蛋白是钙结合蛋白(S100)家族成员之一,是由101个氨基酸的多肽组成的,相对分子质量约为11.5 kDa。其主要通过钙离子信号转导途径参与细胞增殖分化、细胞黏附运动,基因表达,细胞凋亡及血管生成等过程^[20,21]。目前研究表明S100A4蛋白在胃癌、膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤中高表达,且其表达状态与肿瘤的侵袭、转移密切相关^[22-26]。本研究发现ESCC癌变过程中, S100A4蛋白的表达在正常食管黏膜、异型增生及ESCC组织中依次增高,组间差异存在统计学意义,提示了S100A4

■应用要点

本实验证实了Bmi-1和S100A4蛋白在食管鳞癌表达的状况及二者的相关性。联合监测两种蛋白的表达,对食管癌的诊断及预后判断具有重要的意义。为食管癌的防治提供新的思路 and 理论依据。

蛋白与食管癌的发生密切相关。在癌组织中,S100A4蛋白的表达随肿瘤的浸润深度、淋巴结转移和TNM分期增高而增高,差异有统计学意义。郑献召等^[9]对食管癌的研究也得出了类似的结果。这说明了S100A4蛋白不仅参与了食管癌的癌变过程,而且在食管癌的侵袭转移中具有重要的作用。有学者将S100A4基因转染至本无转移性的大鼠乳腺癌细胞系后,发现该细胞系出现转染现象,而高转移性的肿瘤细胞系经过RNA干扰处理后可明显抑制其转移性^[20]。证实了S100A4作为癌肿浸润转移的分子基础之一,也给了我们提示S100A4基因可作为控制肿瘤侵袭转移的基因治疗靶点之一。对胰腺癌的研究发现S100A4蛋白的高表达除了与肿瘤的浸润转移有关外,还是影响患者预后的独立危险因素^[27,28]。可能是过表达的S100A4蛋白通过增强肿瘤的侵袭转移能力而导致患者预后不良之故。使得通过检测S100A4蛋白来判断食管癌预后有了依据。

在恶性肿瘤发生机制的研究中,许多学者提出了基因协同作用假说,认为在恶性肿瘤发生、发展和转移的各阶段,至少存在两个或两个以上功能不同的基因异常激活,并在时间和空间上相互配合,协同促进了细胞的癌变和转移。本研究显示Bmi-1与S100A4的蛋白在ESCC组织中的表达呈正相关($r = 0.302, P < 0.05$),且随着TNM分期、淋巴结转移的增加,两者的表达均在升高,说明了Bmi-1和S100A4蛋白的过表达共同促进ESCC的发生及侵袭转移,但其相互作用机制仍不清,有待研究。

总之,ESCC组织中Bmi-1和S100A4的蛋白表达均明显高于正常组织且与食管癌的转移密切相关,两者可以作为评估食管癌发生及侵袭转移的有效指标。联合检测两者对食管癌的诊断及预后判断具有重要的意义。

4 参考文献

- 1 Park IK, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi1, stem cells, and senescence regulation. *J Clin Invest* 2004; 113: 175-179
- 2 Liu S, Dontu G, Wicha MS. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 86-95
- 3 Molofsky AV, Pardal R, Iwashita T, Park IK, Clarke MF, Morrison SJ. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature* 2003; 425: 962-967
- 4 Song LB, Zeng MS, Liao WT, Zhang L, Mo HY, Liu WL, Shao JY, Wu QL, Li MZ, Xia YF, Fu LW, Huang WL, Dimri GP, Band V, Zeng YX. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells. *Cancer Res* 2006; 66: 6225-6232
- 5 Zhao J, Luo XD, Da CL, Xin Y. Clinicopathological significance of B-cell-specific Moloney murine leukemia virus insertion site 1 expression in gastric carcinoma and its precancerous lesion. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2145-2150
- 6 林妙霞, 文卓夫, 冯智英, 何丹. Bmi-1、Ki67在大肠肿瘤组织中的表达及意义. *癌症* 2008; 27: 1321-1326
- 7 Kim JH, Yoon SY, Jeong SH, Kim SY, Moon SK, Joo JH, Lee Y, Choe IS, Kim JW. Overexpression of Bmi-1 oncoprotein correlates with axillary lymph node metastases in invasive ductal breast cancer. *Breast* 2004; 13: 383-388
- 8 He XT, Cao XF, Ji L, Zhu B, Lv J, Wang DD, Lu PH, Cui HG. Association between Bmi1 and clinicopathological status of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2389-2394
- 9 郑献召, 李珊珊, 轩小燕, 李娜, 王丰. 食管鳞癌组织中S100A4和MMP2蛋白表达与临床病理学特征的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3338-3342
- 10 冯艳, 宋立兵, 郭宝红, 廖雯婷, 李满枝, 刘万里, 曾木圣, 张玲. Bmi-1在乳腺癌组织中的表达及意义. *癌症* 2007; 26: 154-157
- 11 Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S, DePinho RA, van Lohuizen M. The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. *Nature* 1999; 397: 164-168
- 12 Jacobs JJ, Scheijen B, Voncken JW, Kieboom K, Berns A, van Lohuizen M. Bmi-1 collaborates with c-Myc in tumorigenesis by inhibiting c-Myc-induced apoptosis via INK4a/ARF. *Genes Dev* 1999; 13: 2678-2690
- 13 Spike BT, Macleod KF. The Rb tumor suppressor in stress responses and hematopoietic homeostasis. *Cell Cycle* 2005; 4: 42-45
- 14 Molofsky AV, He S, Bydon M, Morrison SJ, Pardal R. Bmi-1 promotes neural stem cell self-renewal and neural development but not mouse growth and survival by repressing the p16Ink4a and p19Arf senescence pathways. *Genes Dev* 2005; 19: 1432-1437
- 15 Dimri GP, Martinez JL, Jacobs JJ, Keblusek P, Itahana K, Van Lohuizen M, Campisi J, Wazer DE, Band V. The Bmi-1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2002; 62: 4736-4745
- 16 Dirks P. Bmi1 and cell of origin determinants of brain tumor phenotype. *Cancer Cell* 2007; 12: 295-297
- 17 黄开红, 刘建化, 李学先, 宋立兵, 曾木圣, 郭宝红. Bmi-1在胃癌组织中的表达及相关性研究. *中国肿瘤临床* 2007; 34: 961-965
- 18 Wang H, Pan K, Zhang HK, Weng DS, Zhou J, Li JJ, Huang W, Song HF, Chen MS, Xia JC. Increased polycomb-group oncogene Bmi-1 expression correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 535-541
- 19 Shilatifard A. Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: implications in the regulation of gene expression. *Annu Rev Biochem* 2006; 75: 243-269
- 20 Mazzucchelli L. Protein S100A4: too long overlooked by pathologists? *Am J Pathol* 2002; 160: 7-13
- 21 Semov A, Moreno MJ, Onichtchenko A, Abulrob

- A, Ball M, Ekiel I, Pietrzynski G, Stanimirovic D, Alakhov V. Metastasis-associated protein S100A4 induces angiogenesis through interaction with Annexin II and accelerated plasmin formation. *J Biol Chem* 2005; 280: 20833-20841
- 22 Yoon CS, Hyung WJ, Lee JH, Chae YS, Won NH, Yeom BW, Choi JS. Expression of S100A4, E-cadherin, alpha- and beta-catenin in gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1916-1920
- 23 于观贞, 王杰军, 陈颖, 倪灿荣, 朱明华. 转移相关基因nm23和P53及S100A4在晚期胃癌中的表达及与侵袭转移的相关性研究. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 165-169
- 24 孙明, 刘学峰, 潘春雨, 詹运鸿, 吴斌. 钙离子结合蛋白A4和上皮型钙黏附蛋白在膀胱癌中的表达及临意义. *现代肿瘤医学* 2008; 16: 1723-1726
- 25 Cabezón T, Celis JE, Skibshøj I, Klingelhöfer J, Grigorian M, Gromov P, Rank F, Myklebust JH, Maelandsmo GM, Lukanidin E, Ambartsumian N. Expression of S100A4 by a variety of cell types present in the tumor microenvironment of human breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 1433-1444
- 26 Cho YG, Kim CJ, Nam SW, Yoon SH, Lee SH, Yoo NJ, Lee JY, Park WS. Overexpression of S100A4 is closely associated with progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4852-4856
- 27 鲁林源, 艾开兴, 黄新余, 陈巍, 张惠箴. S100A4、VEGF的表达与胰腺癌预后的关系. *肿瘤* 2008; 28: 326-329
- 28 Rudland PS, Platt-Higgins A, Renshaw C, West CR, Winstanley JH, Robertson L, Barraclough R. Prognostic significance of the metastasis-inducing protein S100A4 (p9Ka) in human breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1595-1603

■同行评价

本文研究设计较为合理, 结果明确, 论述有据, 学术价值较好.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后都要列出. 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 pg/ml ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/L$, WBC数用 $\times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.