

S100A11和自噬基因Beclin1在胃癌组织中的表达及临床意义

马陆军, 林瑶光

■背景资料

肿瘤的发生、发展受诸多因素调控。近年来, 细胞生长因子与肿瘤的关系已日益受到重视, 钙囊素(S100A11)是S100家族成员之一, 研究证明其与肿瘤的发生关系密切。近年研究证明, 动物实验、细胞学研究、临床试验和流行病学研究证明自噬基因Beclin1能够阻止胃癌的发生, 是抑癌基因。

马陆军, 林瑶光, 广西医科大学第一附属医院老年消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

马陆军, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤的早期诊断和治疗方面的研究。

作者贡献分布: 马陆军与林瑶光对此文所作贡献均等; 本课题由马陆军与林瑶光共同设计完成; 林瑶光为课题总负责人; 标本制作、实验研究过程、数据处理、统计分析及论文写作由马陆军完成; 林瑶光审核; 研究所用的试剂及分析工具由林瑶光提供。

通讯作者: 林瑶光, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院老年消化内科。lyg57@163.com

电话: 0771-5356596

收稿日期: 2011-08-23 修回日期: 2012-11-01

接受日期: 2012-11-15 在线出版日期: 2012-11-28

Clinical significance of expression of S100A11 and Beclin1 in gastric carcinoma

Lu-Jun Ma, Yao-Guang Lin

Lu-Jun Ma, Yao-Guang Lin, Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Yao-Guang Lin, Department of Geriatric Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lyg57@163.com

Received: 2012-08-23 Revised: 2012-11-01

Accepted: 2012-11-15 Published online: 2012-11-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical significance of expression of S100A11 and Beclin1 in gastric carcinoma.

METHODS: The expression of S100A11 and Beclin1 proteins were determined using the streptavidin-peroxidase immunohistochemical method in 50 cases of gastric carcinoma, 30 cases of precancerous lesions, and 20 cases of chronic non-atrophic gastritis.

RESULTS: The expression level of S100A11 was significantly lower in gastric carcinoma and precancerous lesions than in chronic non-atrophic gastritis (132.9209 ± 5.6490 , 133.6706 ± 5.8348 vs

138.0480 ± 3.5902 , both $P < 0.05$), but there was no significant difference between gastric carcinoma and precancerous lesions. Expression of S100A11 was significantly correlated with tumor grade, infiltration depth, lymph node metastasis, and TNM stage (all $P < 0.05$), but not with tumor position or size. The expression level of Beclin1 was significantly higher in gastric carcinoma (140.9705 ± 6.2019) than in precancerous lesions (136.7110 ± 5.5759) and chronic non-atrophic gastritis (130.8024 ± 2.5363), and in precancerous lesions than in chronic non-atrophic gastritis (all $P < 0.05$). Expression of Beclin1 was significantly correlated with tumor grade and lymph node metastasis (both $P < 0.05$), but not with tumor location, size, infiltration depth, or TNM stage. There is a negative correlation between expression of S100A11 and that of Beclin1 in gastric carcinoma ($r = -0.156$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: S100A11 is lowly and Beclin1 is highly expressed in gastric carcinoma. The expression of S100A11 and Beclin1 is closely related with the biological behavior of gastric carcinoma. There is a negative correlation between expression of S100A11 and that of Beclin1 in gastric carcinoma, indicating that the unbalance of S100A11 and Beclin1 expression is a possible molecular biological mechanism behind the development of gastric carcinoma.

Key Words: Gastric carcinoma; S100A11; Beclin1

Ma LJ, Lin YG. Clinical significance of expression of S100A11 and Beclin1 in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(33): 3266-3271

摘要

目的: 探讨S100A11和自噬基因Beclin1在胃癌组织中的表达及临床意义。

方法: 采用免疫组织化学超敏两步法(S-P法)分别检测50例胃癌组织、30例胃癌前病变(中、重度非典型增生)和20例慢性非萎缩性

■同行评议者

葛海燕, 教授, 同济大学附属第十人民医院 普通外科

胃炎组织中S100A11和Beclin1蛋白的表达. 使用病理图像分析仪分析S100A11和Beclin1蛋白表达在3种组织中的阳性信号灰度值.

结果: S100A11蛋白在胃癌组织及胃癌前病变组织中表达的灰度值分别为 132.9209 ± 5.6490 和 133.6706 ± 5.8348 , 两者均明显低于慢性非萎缩性胃炎中的灰度值 138.048 ± 3.5902 , 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 胃癌与胃癌前病变组织中S100A11蛋白表达比较差异无统计学意义; S100A11蛋白的表达与胃癌的分化程度、浸润深度、淋巴结转移及TNM分期有关($P < 0.05$), 与肿瘤的部位、大小无关. Beclin1蛋白在胃癌组织中表达的灰度值为 140.9705 ± 6.2019 , 明显高于胃癌前病变(136.711 ± 5.5759)和慢性非萎缩性胃炎(130.8024 ± 2.5363), 三者两两比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Beclin1的表达与胃癌的分化程度及淋巴结转移有关($P < 0.05$), 与肿瘤的部位、大小、浸润深度及TNM分期无关. S100A11和Beclin1在胃癌组织中的表达呈负相关($r = -0.156, P < 0.05$).

结论: S100A11在胃癌组织中高表达, Beclin1在胃癌组织中低表达, S100A11和Beclin1与胃癌的部分生物学行为关系密切, 胃癌组织中S100A11和Beclin1的表达呈负相关, 提示S100A11和Beclin1在胃组织中的表达失衡, 可能是胃癌发生的分子生物学机制之一.

关键词: 胃癌; S100A11; Beclin1

马陆军, 林瑶光. S100A11和自噬基因Beclin1在胃癌组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2012; 20(33): 3266-3271
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3266.asp>

0 引言

胃癌是消化系最常见的恶性肿瘤, 近年来其发病率和死亡率逐年上升. 虽然在治疗方法上取得一定进展, 但胃癌的早期诊断和根治方法尚未突破, 如何预防和早期发现、提高患者生存率仍面临着挑战. 胃癌的生长、分化受诸多因素的调控, 是一个多因素、多阶段逐步演化的过程, 是细胞无限增殖和凋亡受抑的结果. 近年研究发现, S100A11(钙囊素, Calgizzarin)和自噬基因Beclin1(也称BECN1)与肿瘤的发生、发展关系密切. 本研究采用免疫组织化学S-P法检测S100A11和自噬基因Beclin1蛋白在胃癌、胃癌前病变和慢性非萎缩性胃炎中的表达, 分析各指标与胃癌生物学行为的关系, 探讨他们在胃

癌发生、发展过程中的作用机制, 为胃癌的早期诊断和治疗提供新的理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 选取广西医科大学第一附属医院2008-04/2010-05手术切除的胃癌标本及内镜下活检取得胃癌前病变组织和慢性非萎缩性胃炎组织, 均经手术及病理组织学检查证实. 所有胃癌标本术前均未接受放、化疗治疗或肿瘤其他相关治疗. 分为3组: (1)胃癌组50例, 男33例, 女17例, 年龄33-77岁, 中位年龄57.0岁. 其中高、中分化腺癌20例, 低、未分化腺癌30例; 未侵及浆膜层者31例, 侵及浆膜层及浆膜外者19例; 发生局部淋巴结转移者29例, 无局部淋巴结转移者21例; 肿瘤临床病理分期采用2010年国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)TNM分期标准, 其中I+II期20例, III+IV期30例; (2)胃癌前病变组(中、重度不典型增生)30例: 男23例, 女7例, 年龄28-77岁, 中位年龄51.5岁; (3)对照组(慢性非萎缩性胃炎)20例, 男10例, 女10例, 年龄22-76岁, 中位年龄46.5岁. 所有的标本均用10%中性福尔马林固定, 石蜡包埋后4 μm 连续切片. 所有标本的临床和病理资料均完整. 试剂采用兔抗人S100A11多克隆抗体(即用型), 购自美国Proteintech Group; 兔抗人Beclin1多克隆抗体(即用型), 购自武汉博士德生物技术开发公司; S-P免疫组织化学试剂盒(PV9000), 购自北京中杉金桥公司; DAB显色剂购自福州迈新生物技术有限公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学检测: 将所有标本切片常规脱蜡、水化, 采用免疫组织化学超敏两步法(S-P法)染色, DAB显色, 苏木素复染, 吹干, 中性树胶封片, 具体操作按说明书进行. 阴性对照采用生理盐水磷酸盐缓冲液(PBS)替代一抗, 余步骤相同.

1.2.2 结果判断: 使用德国Leica Qwin DMR+Q550病理图像分析仪进行分析. S100A11及Beclin1的表达均主要位于细胞浆内, 以出现淡黄色至棕褐色颗粒且染色强度高于背景非特异性着色者为阳性细胞. 每例于阳性表达区域取5个高倍视野($\times 400$ 倍), 确保每个取图位置不存在重叠、交叉, 所有切片均在同一条件下进行灰度值分析, 对阳性染色的强度(灰度值)进行半定量测定, 然后取5个图像的平均灰度值作为该病例的灰度值, 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 灰度值与阳性表达强度成反比, 即灰度值越小, 说明其阳性

■ 研发前沿

运用免疫组织化学超敏两步法(S-P法), 从蛋白水平来研究S100A11和自噬基因Beclin1在胃癌组织中的表达及意义, 探讨两者在胃癌发生过程中的作用机制及协同作用.

■相关报道

王妍与贺修胜等应用RT-PCR和Western blot技术检测到胃癌中S100A11的表达量明显高于正常组织,提示其与胃癌的发生、发展有关。该研究有一定的学术价值和新颖性。

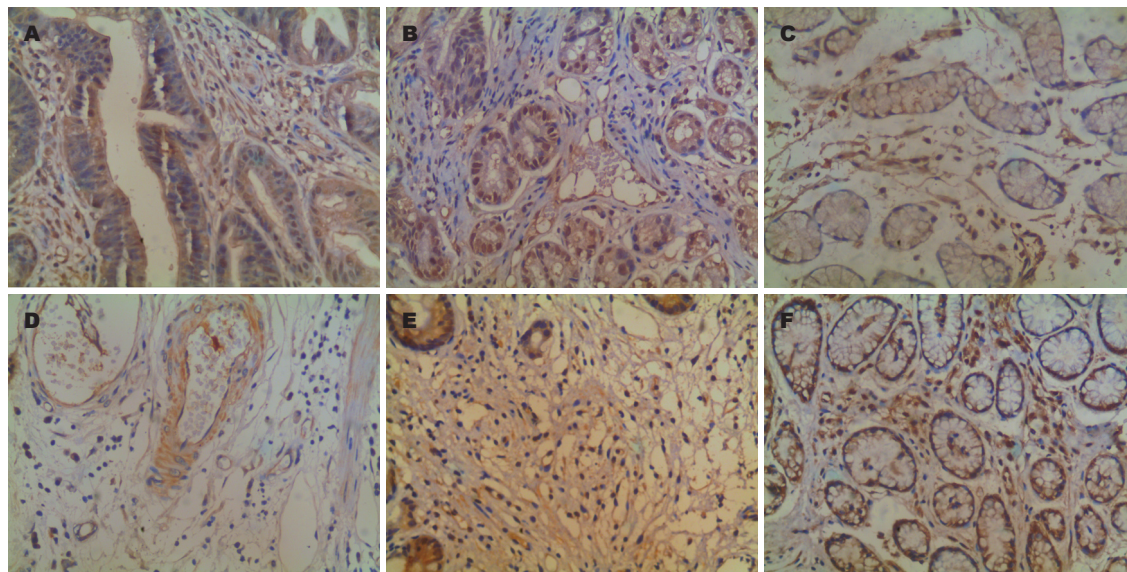


图1 胃癌组织S100A11和Beclin1蛋白的表达($\times 400$)。A: 胃癌S100A11; B: 胃癌前病变S100A11; C: 慢性非萎缩性胃炎S100A11; D: 胃癌Beclin1; E: 胃癌前病变Beclin1; F: 慢性非萎缩性胃炎Beclin1。

表达量越高,反之,则表达量越低。

统计学处理 采用统计学软件SPSS13.0进行分析。两组数据间均数比较,采用 t 检验,多组均数的比较,用 F 检验, S100A11和Beclin1在胃癌组织中表达的相关关系,用Pearson积差相关系数表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 S100A11和Beclin1蛋白在各组中的表达情况及与临床病理特征的关系 S100A11蛋白在胃癌组表达强度较对照组明显增加($P < 0.01$),且与胃癌的分化、淋巴结转移、浸润及TNM分期密切相关($P < 0.05$),与部位、大小无关。Beclin1在胃癌组、胃癌前病变和对照组中的表达强度逐渐增强,3组两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),Beclin1的表达强度与胃癌的分化程度和淋巴结转移密切相关($P < 0.05$),与肿瘤的部位、大小、浸润深度和TNM分期无关(图1和表1,2)。

2.2 S100A11和Beclin1蛋白表达的相关性分析 S100A11和Beclin1蛋白在胃癌组织中表达呈负相关($r = -0.156, P < 0.05$)。

3 讨论

S100A11是S100蛋白超家族成员之一,最初由猪的心肌细胞和鸡砂囊平滑肌细胞中纯化出来,又叫S100C或者钙囊素^[1]。S100蛋白属于EF手型 Ca^{2+} 结合蛋白超家族,其分子量是在10-12 kDa的低相对分子量、高酸性蛋白。1965年Moore将第一个成员从牛脑中鉴定出来,主要在脊椎动物

中发现^[2]。人类S100蛋白的基因主要集中在染色体1q21区,肿瘤在此区的基因常频繁重组,易引起S100基因表达失控^[2]。

S100A11在一般的肿瘤组织中都有高表达,且通过核与质的易位表达,从而直接影响细胞的增殖。Torres-Cabala等^[3]发现S100A11在良性病变中是存在于细胞核中,而恶性病变中是定位在胞浆中的。S100A11与钙离子结合后,蛋白发生构象改变,暴露出疏水区,然后与相应的靶蛋白合,其主要功能是转导钙依赖性的细胞调节信号,参与细胞的增殖、分化,与肿瘤的形成和发展相关。近年研究表明S100A11在多种恶性肿瘤组织中高表达。Wulfkuhle等^[4]利用蛋白质组学方法对乳腺导管原位癌及与之相匹配的正常腺体组织进行分析,发现S100A11在癌组织中高表达。李春成等^[5]对24例结肠癌及正常肠黏膜中S100A11的表达进行检测,发现S100A11在结肠癌组织中表达量高于正常肠黏膜组织。在本实验中,胃癌组的S100A11表达强度显著高于慢性非萎缩性胃炎组,差异有统计学意义($P < 0.01$),提示S100A11在胃癌中高表达,与文献报道相符。同时,胃癌前病变组表达强度高于慢性非萎缩性胃炎组($P < 0.01$),而胃癌与癌前病变组相比,差异无统计学意义,提示S100A11在胃癌前病变阶段表达即明显增强,且通过核与质的异位表达直接调节细胞的增殖,参与肿瘤的发生,是胃癌发生的早期分子事件,可能是监测胃癌发生的有效指标之一,因此检测非胃癌患者S100A11蛋白水平变化,对胃癌的早期诊断和防治具有

表 1 S100A11和Beclin1蛋白在各组织中的表达灰度值 (mean ± SD)

分组	n	S100A11	Beclin1
胃癌组	50	132.9209 ± 5.6490 ^a	140.9705 ± 6.2019 ^c
胃癌前病变组	30	133.6706 ± 5.8348 ^a	136.7110 ± 5.5759 ^c
对照组	20	138.0480 ± 3.5902	130.8024 ± 2.5363 ^c

^aP<0.05 vs 对照组; ^cP<0.05 vs 三者两两比较.

表 2 S100A11和Beclin1蛋白的表达与临床病理特征的关系灰度值 (mean ± SD)

临床病理特征	n	S100A11	Beclin1
肿瘤部位			
胃窦	24	131.2016 ± 4.2149	139.3857 ± 5.6891
胃体	16	135.4110 ± 7.7566	140.8516 ± 6.8927
胃底、贲门	10	133.0632 ± 3.0268	141.0781 ± 6.0384
肿瘤大小(cm)			
≥5	22	131.1580 ± 3.6670	141.3113 ± 5.8238
<5	28	134.1975 ± 6.4984	140.7028 ± 6.1825
分化程度			
高、中分化	20	133.3857 ± 4.2853 ^a	138.0258 ± 5.5482 ^c
低、未分化	30	128.6110 ± 6.4535	142.5836 ± 5.3847
浸润深度			
达浆膜层以外	19	129.4282 ± 2.1760 ^a	142.7285 ± 6.9095
未达浆膜层以外	31	135.6423 ± 5.6472	139.8931 ± 5.5697
淋巴结转移			
无	21	134.1761 ± 6.4692 ^a	138.0369 ± 5.9548 ^c
有	29	131.4257 ± 2.8454	143.0948 ± 6.5546
TNM分期			
I + II	20	135.5272 ± 4.2855 ^a	139.0213 ± 5.8652
III + IV	30	131.7499 ± 4.6025	142.2700 ± 6.1712

^aP<0.05; ^cP<0.05.

重要意义.

S100A11蛋白对判断肿瘤生物学行为有重要的参考意义. Wang等^[6]应用蛋白质组学方法证实S100A11随结直肠癌的发展而表达增强, 该实验结果对判断结直肠癌的分期有重要意义. Mori等^[7]用cDNA微阵列方法从8 000个cDNA克隆中发现并分析(RT-PCR)S100A11基因的表达, 结果发现S100A11的表达在胃癌有淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组, S100A11可作为评估胃癌有无淋巴结转移的一个精确的指标. 李万锋等^[8]采用免疫组织化学方法检测S100A11在55例女性乳腺癌及癌旁乳腺组织中的表达, 研究发现S100A11在早期浸润性乳腺癌与浸润性非特殊癌的阳性表达率差异有统计学意义, 提示该蛋白与乳腺癌的浸润程度有关. 浸润和转移是恶性肿瘤生物学行为的重要标志. 其中胃癌最

常见的转移方式是淋巴结转移, 而浸润的深度和大体类型分别反映了癌灶在胃壁内侵袭的深度和广度. 本研究结果亦提示, S100A11表达与胃癌的侵袭程度和淋巴结转移密切相关, 其高表达是癌灶高侵袭力的象征, 推测可能S100A11蛋白通过细胞核与质的异位表达调解细胞增殖, 并增强转导钙依赖性细胞调节信号, 有利于肿瘤细胞的转移; 另一方面, 肿瘤分化程度和TNM分期是国际公认的评价病情进展、判断患者预后的重要参考指标. 本实验结果提示低分化、未分化胃癌S100A11表达强度较高、中分化组强, 可能是S100A11蛋白通过转导细胞信号, 参与细胞分化调节, 提示该指标在某种程度上反映癌细胞的恶性潜能; 另外随着TNM分期的升高, S100A11的表达呈上升趋势, S100A11在TNM III/IV期的表达强度显著高于I/II期($P<0.01$), 而

■创新盘点

S100A11和自噬基因Beclin1在胃癌中的相关性目前尚未见报道, 本文初步探讨两者在胃癌发生过程中交互作用机制.

■应用要点

将S100A11和自噬基因Beclin1作为靶向治疗的靶点,为胃癌的早期诊断、治疗提供理论依据.

I期和II期相比、III期和IV期相比差异无显著性.由此推测,S100A11的表达某种程度上反映胃癌的病程进展和患者的预后.

自噬性细胞死亡是一种选择性非Caspase依赖的II型程序性细胞死亡,Beclin1(也称BECN1)是近年来才发现的与自噬相关的一种抑癌基因,是诱导自噬的关键因子,而且还通过凋亡相关因子参与凋亡通路的调节,诱发肿瘤细胞凋亡^[9].研究发现,Beclin1作为一种抑癌基因在多种肿瘤组织中存在基因缺失或低表达,肿瘤细胞能够逃脱自噬性死亡^[10,11].Zhou等^[12]通过检测胃癌组织中Beclin1基因的表达水平,发现与癌旁组织相比,胃癌标本Beclin1基因表达显著下调,同时发现,胃癌中Beclin1的启动子区域和第二个内含子区域存在异常甲基化和杂合子缺失.温英武等^[13]用免疫组织化学EnVision法检测Beclin1在膀胱移行细胞癌(BTCC)组织中的表达,发现Beclin1在BTCC组织中表达下调,明显低于正常膀胱黏膜组织中的表达($P<0.01$),同时还发现Beclin1的表达与病理分级、淋巴转移有关,可以作为预测肿瘤发生发展和判断预后的生物学标志物.然而,亦有研究发现Beclin1在肝癌^[14]、大肠癌^[15]中高表达,但具体机制尚不明了,推测可能机制有如下几个方面:(1)肿瘤细胞受到诸如氧化、缺血/再灌注、毒性化合物、TNF2 α 刺激下,线粒体释放凋亡因子,此时细胞启动自噬来清除受损线粒体,阻断了线粒体的凋亡信号级联传导,同时提高细胞对低氧的耐受力,对细胞起到一定保护作用;(2)Beclin1通过Bcl-2家族可能与凋亡相互拮抗,使得癌细胞能够无限增殖;(3)内质网中的Beclin1在调节自噬方面起主要作用,不同的肿瘤组织是否存在Beclin1在细胞器中分布的差异性,导致其虽然高表达,但不能发挥抗肿瘤作用.本实验中,Beclin1在慢性非萎缩性胃炎、癌前病变、胃癌组中的表达强度逐渐减弱,3组两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$),一方面提示可能由于Beclin1在慢性非萎缩性胃炎、癌前病变、胃癌的发展过程中表达活性逐渐降低,通过自噬性细胞死亡和凋亡途径死亡的细胞减少,同时由于细胞DNA损伤、染色体非整倍性等基因组的不稳定性,使细胞基因组癌性突变率增加,进而促进了肿瘤的发生;另一方面,胃癌前病变与慢性非萎缩性胃炎相比,差异显著($P<0.05$),提示在胃癌前病变阶段Beclin1的表达即明显减弱,可以推测Beclin1表达下调可能在胃癌发生过程中起关键作

用,是胃癌发生的一个早期事件,随着Beclin1表达进一步减弱,胃癌前病变向胃癌转变的机率逐渐增加,因此对胃癌前病变患者监测Beclin1蛋白水平,有助于实现胃癌的早期诊断.实验还表明,Beclin1的表达与胃癌的分化、淋巴结转移有关,其中,高、中分化组表达强度高于低、未分化组,无淋巴结转移组高于有淋巴转移组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示Beclin1可能参与了胃癌细胞的分化,且随表达活性的降低,肿瘤细胞逃脱自噬性死亡,有利于肿瘤细胞的增殖和转移.Beclin1不仅与胃癌的发生有关,而且在胃癌的发展过程中扮演着重要角色,与胃癌的恶性程度、转移和侵袭潜能密切相关,提示Beclin1可作为预测胃癌的发生发展和评估患者预后的生物学指标.

本实验提示,S100A11和Beclin1在胃癌组织中的表达呈负相关($r=-0.156$, $P<0.05$),提示两者的表达失衡可能在胃癌的发生发展过程中起重要作用,共同促进了肿瘤的发生.由于S100A11蛋白功能复杂,目前对其研究主要集于促进细胞增殖、分化和肿瘤形成的作用,而与细胞凋亡及其致癌具体机制尚不明.S100A11与Ca²⁺结合,转导钙依赖性的细胞调节信号,参与细胞的增殖、分化、细胞凋亡和肿瘤的形成,与Beclin1关系密切.研究证实^[16]S100A11与S100家族其他蛋白不同,主要分布在细胞核中,增加细胞内钙离子的浓度,即可诱发S100A11蛋白的细胞内转位.S100A11蛋白核与质的异位表达,从而对癌细胞的增殖有直接的影响.因此,S100A11与Beclin1在肿瘤形成过程中交互作用的可能机制:NF- κ B信号通路存在于多种细胞内,具有多向性调节作用的核转录因子,参与炎症、免疫、细胞增殖和细胞凋亡等多种生理、病理过程的基因调控,还参与肿瘤的生成及其生物学行为^[17].Beclin1是细胞癌变的早期分子事件,当细胞受到诸如缺血缺氧、缺血再灌注、化学毒物或电离辐射的损伤时,即启动自噬和凋亡,以修复损伤.随着刺激因素的持续存在和细胞内钙超载,一方面NF- κ B信号通路激活,通过NF- κ B与Bcl-2上位点结合,抑制自噬的活性和凋亡的发生,同时避免了因Ca²⁺超载导致的组织细胞迟发性坏死,增加了细胞癌变的机率;另一方面,由于细胞内发生钙超载,S100A11蛋白呈现核与质的异位表达,与Ca²⁺结合后,转导钙依赖性的细胞调节信号,参与细胞的增殖、分化、细胞凋亡和癌症的形成,导致自噬活性及相关因子

的下调。

总之, 随着研究的深入, S100A11和Beclin1交互作用的机制会逐渐的明了, 两者表达失衡存在于胃癌发生发展的整个过程, 且均与胃癌的生物学行为关系密切, 检测两者的表达水平对胃癌的早期诊断和评估患者预后有重要的参考价值。

4 参考文献

- 1 Arcuri C, Giambanco I, Bianchi R, Donato R. Subcellular localization of S100A11 (S100C, calgizzarin) in developing and adult avian skeletal muscles. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1600: 84-94
- 2 Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 357-364
- 3 Torres-Cabala C, Bibbo M, Panizo-Santos A, Barazi H, Krutzsch H, Roberts DD, Merino MJ. Proteomic identification of new biomarkers and application in thyroid cytology. *Acta Cytol* 2006; 50: 518-528
- 4 Wulfschuhle JD, Sgroi DC, Krutzsch H, McLean K, McGarvey K, Knowlton M, Chen S, Shu H, Sahin A, Kurek R, Wallwiener D, Merino MJ, Petricoin EF, Zhao Y, Steeg PS. Proteomics of human breast ductal carcinoma in situ. *Cancer Res* 2002; 62: 6740-6749
- 5 李春成, 贺修胜, 王妍, 陈苏琼, 姚旭炯, 李丽. S100A11在结肠癌的表达及其与临床特征的关系. *现代生物医学进展* 2011; 11: 338-341
- 6 Wang G, Wang X, Wang S, Song H, Sun H, Yuan W, Cao B, Bai J, Fu S. Colorectal cancer progression correlates with upregulation of S100A11 expression in tumor tissues. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 675-682
- 7 Mori M, Shimada H, Gunji Y, Matsubara H, Hayashi H, Nimura Y, Kato M, Takiguchi M, Ochiai T, Seki N. S100A11 gene identified by in-house cDNA microarray as an accurate predictor of lymph node metastases of gastric cancer. *Oncol Rep* 2004; 11: 1287-1293
- 8 李万锋, 张彬, 贾泓瑶, 张士福, 范志民. S100A11在乳腺癌和癌旁组织中的表达及其与临床特征的关系. *中国妇幼保健* 2009; 24: 539-541
- 9 郑海燕, 王兴芬, 孙保存, 张晓阳, 许丽萍. 大肠癌发生发展中自噬基因Beclin1的表达及其与增殖和凋亡相关基因的关系探讨. *中国肿瘤临床* 2011; 38: 620-625
- 10 Miracco C, Cosci E, Oliveri G, Luzi P, Pacenti L, Monciatti I, Mannucci S, De Nisi MC, Toscano M, Malagnino V, Falzarano SM, Pirtoli L, Tosi P. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumours. *Int J Oncol* 2007; 30: 429-436
- 11 黄新, 李宾, 白红民, 卢亦成. 微管相关蛋白LC3B-II和自噬基因Beclin1在星形细胞肿瘤中的表达及其意义. *中华神经医学杂志* 2011; 10: 360-365
- 12 Zhou WH, Tang F, Xu J, Wu X, Yang SB, Feng ZY, Ding YG, Wan XB, Guan Z, Li HG, Lin DJ, Shao CK, Liu Q. Low expression of Beclin 1, associated with high Bcl-xL, predicts a malignant phenotype and poor prognosis of gastric cancer. *Autophagy* 2012; 8: 389-400
- 13 温英武, 陈文轩, 李连印. 自噬基因Beclin1与膀胱癌发生发展及其预后相关性分析. *实用预防医学* 2011; 18: 1544-1547
- 14 康凯夫, 王晓蔚, 陈小伍, 石祥呈. Beclin1和NF- κ B p65在肝癌中的表达及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2244-2247
- 15 郑海燕, 王兴芬, 孙保存, 张晓阳, 许丽萍. 大肠癌发生发展中自噬基因Beclin1的表达及其与增殖和凋亡相关基因的关系探讨. *中国肿瘤临床* 2011; 38: 617-620
- 16 Cross SS, Hamdy FC, Deloulme JC, Rehman I. Expression of S100 proteins in normal human tissues and common cancers using tissue microarrays: S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 are all overexpressed in common cancers. *Histopathology* 2005; 46: 256-269
- 17 杨盛力, 张小玲, 刘利平, 熊枝繁, 曹仕琼, 郭锋伟. 乙型肝炎病毒X蛋白通过激活NF- κ B信号通路上调肺耐药相关蛋白的表达. *华中科技大学学报(医学版)* 2012; 41: 54-63

■同行评价

本文应用免疫组织化学的方法研究了S100A11和Beclin1蛋白在胃癌组织中的表达及其意义, 并对S100A11和Beclin1交互作用的机制进行了比较深入的探讨, 具有一定的创新性, 可读性强, 学术价值较好。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.694

本刊讯 2011-12-02, 一年一度的中国科技论文统计结果由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2010年《世界华人消化杂志》总被引频次3458次, 影响因子0.694, 综合评价总分60.6分, 分别位居内科学类49种期刊的第5位、第7位、第6位, 分别位居1998种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第79位、第320位、第190位; 其他指标: 他引率0.83, 被引半衰期4.9, 来源文献量712, 文献选出率0.90, 参考文献量17963, 平均引文数25.23, 平均作者数4.35, 地区分布数29, 机构分布数349, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01。(编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)