

表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义

史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李媛

史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李媛, 广西医科大学附属肿瘤医院 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 广西医科大学转化医学研究中心 广西医科大学研究生院 广西壮族自治区南宁市 530021

史俊林, 硕士, 主要从事肝癌病因学的基础与临床研究.

国家自然科学基金资助项目, No. 30560167; No. 30960428

广西科技厅基金资助项目, No. 桂科自0728195

广西研究生教育创新计划基金资助项目, No. 2009105981002M181

作者贡献分布: 本课题由李媛设计; 文献检索、实验、数据收集及统计学分析由史俊林、曹骥、苏建家、杨春、欧超及汪多平完成; 论文撰写由史俊林与李媛完成.

通讯作者: 李媛, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学附属肿瘤医院实验研究部.

liyuangx@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-21 修回日期: 2013-01-31

接受日期: 2013-03-31 在线出版日期: 2013-04-18

Clinical significance of up-regulated expression of epidermal fatty acid binding protein in hepatocellular carcinoma tissues from different species

Jun-Lin Shi, Ji Cao, Jian-Jia Su, Chun Yang, Chao Ou, Duo-Ping Wang, Yuan Li

Jun-Lin Shi, Ji Cao, Jian-Jia Su, Chun Yang, Chao Ou, Duo-Ping Wang, Yuan Li, Department of Experimental Pathology, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
Jun-Lin Shi, Center for Translational Medicine of Guangxi Medical University, Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30560167 and 30960428; the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 0728195; the Guangxi Graduate Education Innovation Project, No. 2009105981002M181

Correspondence to: Yuan Li, Chief Physician, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. liyuangx@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-21 Revised: 2013-01-31

Accepted: 2013-03-31 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the differential expression of epidermal fatty acid binding protein (E-FABP) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues from

different species and to analyze the relationship between the expression of E-FABP and clinicopathological parameters of HCC.

METHODS: Immunohistochemical staining was performed to detect the expression of E-FABP in tissue samples of HCC, tumor-adjacent liver samples and normal liver samples collected from human, tree shrew and rats. Reverse transcription PCR (RT-PCR) was used to detect the expression of E-FABP mRNA in 60 human HCC and matched tumor-adjacent specimens. Statistical analysis was performed to analyze the relationship between E-FABP expression and clinicopathological parameters of HCC, including serum alpha-fetoprotein (AFP).

RESULTS: The expression of E-FABP protein increased significantly in HCC tissues of all the three species (all $P < 0.05$). E-FABP mRNA expression increased significantly in human HCC tissues ($P < 0.05$). Analysis of the relationship between expression of E-FABP and clinicopathological parameters of HCC showed that E-FABP expression was related to HCC metastasis. Combined detection of liver E-FABP and serum AFP might be helpful to detect early HCC.

CONCLUSION: E-FABP may be used as a biomarker for predicting HCC metastasis and diagnosing early HCC. Since E-FABP is differentially expressed in HCC tissues of different species, it may play a key role in hepatocarcinogenesis and therefore might be used as a target for preventing or treating HCC.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Epidermal fatty acid binding protein; Cross-species; Metastasis

Shi JL, Cao J, Su JJ, Yang C, Ou C, Wang DP, Li Y. Clinical significance of up-regulated expression of epidermal fatty acid binding protein in hepatocellular carcinoma tissues from different species. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 963-969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/963>

■背景资料

肝细胞癌(HCC)是全球尤其是我国最常见的预后凶险的恶性肿瘤之一, 预测其发病数和死亡数据在我国未来20年仍将呈现上升趋势, 因此发现肝癌的关键分子、探明肝癌发生发展机制对防治肝癌、提高国民健康水平具有重大意义.

■同行评议者

李国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

■研究前沿

跨种属筛选肿瘤
关键基因是肿瘤
研究的新策略，
国内尚少见相关
报道。

org/10.11569/wcjd.v21.i11.963

摘要

目的：进一步验证表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein, E-FABP)在不同种属的肝癌组织中的差异表达,分析其与肝癌患者临床病理指标的相关性,以探讨E-FABP在肝癌诊断及治疗中的意义。

方法：应用免疫组织化学染色方法检测E-FABP在人、低等灵长类动物树鼩和啮齿类动物大鼠的肝癌及其相应癌旁组织以及正常肝组织中的差异表达情况;应用反转录-聚合酶反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)技术检测E-FABP mRNA在60例人肝癌及其相应的癌旁组织中的差异表达情况。应用统计学方法分析E-FABP mRNA表达水平改变与肝癌患者的临床病理特征、血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平的相关性。

结果：免疫组织化学染色结果显示E-FABP蛋白在人、树鼩和大鼠肝癌组织中的表达均明显上调(F 值分别为12.314、11.387和11.206, P 值均 <0.05); RT-PCR检测结果显示E-FABP mRNA在人肝癌组织中的表达明显上调($F = 12.815$, $P < 0.05$); E-FABP mRNA表达水平与肝癌患者的临床病理特征的关系分析显示E-FABP在肝脏组织的高表达可能与肝癌的转移有关、E-FABP和AFP联合检测有可能提高肝癌的早期诊断率。

结论：E-FABP有可能作为新的生物标志应用于肝癌的预测转移和早期诊断; E-FABP在不同种属的肝癌组织中共同高表达这一现象,提示其可能是肝癌发生发展过程中的关键分子之一,有可能作为防治肝癌的分子靶标。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词：肝癌; 表皮型脂肪酸结合蛋白; 跨种属; 转移

核心提示：应用跨种属筛选肿瘤关键基因这一新的肿瘤研究策略筛选出肝癌关键基因候选分子表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein), 并对其进行跨种属的表达验证及其与肝癌临床病理特征相关性的分析, 认为其是跨种属保守存在的可用于预测肝癌转移和早期诊断的新标志。

史俊林, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 汪多平, 李瑗. 表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属肝癌组织中的高表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 963-969 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/963.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.963>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种常见并且预后凶险的恶性肿瘤,在全球男性和女性恶性肿瘤死因排行中分别位列第2位和第6位. 全世界每年的新发病例高达500 000, 其中一半以上发生在我国^[1-4], 并且据预测在未来20年我国肝癌的发病数和死亡数均将呈现上升趋势^[5]. 因此, 发现肝癌的关键分子、探明肝癌发生发展机制对防治肝癌、提高国民健康水平具有重大意义。

跨种属筛选肿瘤基因是一新的肿瘤研究策略, 是指通过比较不同种属的个体所患的某同种肿瘤的基因表达谱间的相似改变, 来探寻在该种肿瘤发生发展中起关键作用的分子^[6-8]. 本课题组前期在一系列的实验观察基础上, 提出假设, 即通过探索人类和其他种类动物的肝癌共同拥有的分子改变有可能筛选出影响肝癌发生发展的关键分子, 并随后初步建立了跨种属的肝癌相关分子数据集以及通过反转录-聚合酶反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)和Western blot技术对数据集中的部分候选分子如表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein, E-FABP)等在肝癌组织中的差异表达进行了初步验证, 发现E-FABP在人、低等灵长类动物树鼩和啮齿类动物大鼠的肝癌组织中的mRNA表达水平和蛋白表达水平均上调, 提示其很有可能是一种跨种属保守存在的影响肝癌发生发展的关键分子^[9-16]. 本研究一方面进一步用免疫组织化学方法验证E-FABP蛋白在上述3个种属的肝癌组织中的差异表达, 另一方面则以RT-PCR方法检测了更大样本量(60例)的人肝癌、癌旁和正常肝组织中的E-FABP mRNA表达水平, 并对后者与肝癌患者的临床病理特征及血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平的关系进行了分析, 以期了解E-FABP在肝癌发生发展中的意义和在肝癌诊治中的应用前景。

1 材料和方法

1.1 材料 10例树鼩和大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织石蜡包埋标本来自本实验室前期的动物实验^[16]. 10例人肝癌、癌旁及正常肝组织石蜡包埋标本来自本院临床病理科. 60例人肝癌及其相应的癌旁组织(距离肿瘤边缘2 cm以外)冷冻标本为本院肝胆外科2003-2005年手术切除后保存, 其中男50例、女10例, 平均年龄46岁. 患者术前均未接受放化疗、生物治疗等干预措施。

15例正常人肝组织冷冻标本为广西医科大学第一附属医院普通外科保存. 兔抗人E-FABP多克隆抗体和羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)连接二抗购自美国Santa Cruz公司; SP试剂盒(含动物血清封闭液、生物素标记二抗和链霉亲和素过氧化物酶耦联物)和DAB(二氧基联苯胺)浓缩显色液购自福州迈新生物技术开发有限公司; 逆转录试剂盒购自美国Fermentas(MBI)公司; PCR试剂购自大连宝生生物有限公司; PCR引物序列经Primer 5.0软件设计或经Blast序列对比, 选取人鼠同源序列, 由上海生物工程公司合成.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色: 检测标本为人、树鼯及大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织各10例. 免疫组织化学SP法检测步骤按试剂盒使用说明进行, 兔抗人E-FABP多克隆抗体1:200稀释. 每批标本以已知阳性样本为阳性对照, 以PBS代替一抗为阴性对照. E-FABP阳性细胞在显微镜下显示为细胞浆呈黄色或棕黄色, 阴性细胞无着色. 定量分析染色结果的步骤为: 于切片的上、下、左、右、中各选取一个400倍视野采图, 通过Image Pro Plus 6.0软件读取每张图片阳性表达区域的平均吸光度(A)值, 以5张图片的平均A值代表该切片的染色结果.

1.2.2 半定量RT-PCR: 检测标本为60例人肝癌及其相应的癌旁组织、15例正常人肝组织. 检测步骤、目的基因E-FABP和内参基因 β 肌动蛋白(β -actin)的引物序列详见以往报道^[16]. PCR产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳分离后, 用凝胶成像分析系统分析各样本E-FABP mRNA和 β -actin mRNA条带的灰度值, 得到经过内参校正的目的基因相对表达量的数值.

1.2.3 肝癌患者临床病理资料的采集: 从本院病案室查阅和记录以上60例肝癌患者的临床、病理资料以及复诊、回访记录.

统计学处理 用SPSS17.0统计软件对检测数据进行分析. 其中, 免疫组织化学染色结果采用单因素方差分析, 3组数据两两比较; E-FABP mRNA半定量结果与肝癌患者临床病理参数的相关性分析采用 χ^2 检验, 与肝癌患者血清AFP的相关性分析采用配对四格表 χ^2 检验. 实验数据以mean \pm SD表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 免疫组织化学染色 检测结果显示E-FABP

在人、树鼯和大鼠3个物种的肝癌组织中均为表达上调(图1). 经病理图像分析系统定量分析, E-FABP蛋白在人肝癌、癌旁及正常肝组织中的平均A值为 0.167 ± 0.033 、 0.103 ± 0.028 和 0.110 ± 0.033 ; 在树鼯肝癌、癌旁及正常肝组织中的平均A值为 0.161 ± 0.030 、 0.109 ± 0.014 和 0.117 ± 0.031 ; 在大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织中平均A值为 0.159 ± 0.036 、 0.115 ± 0.019 和 0.106 ± 0.022 . 即E-FABP蛋白在3个物种的肝癌组织中的表达均显著高于癌旁和正常肝组织, F 值分别为12.314、11.387和11.206, P 值均 <0.05 (图2).

2.2 RT-PCR 检测结果显示E-FABP mRNA在肝癌组织中表达上调(图3A). 经凝胶成像系统半定量分析, E-FABP mRNA在人肝癌及其癌旁和正常人肝组织中的表达量分别为 0.830 ± 0.185 、 0.680 ± 0.146 和 0.714 ± 0.153 , 在肝癌组织中的表达显著高于癌旁和正常肝组织($F=12.815$, $P<0.05$)(图3B).

2.3 肝癌组织E-FABP mRNA表达上调与患者临床病理特征的相关性 经内参基因的电泳条带灰度值校正后, 肝癌组织的E-FABP mRNA电泳条带灰度值与其相应的癌旁组织的比值 ≥ 1.1 即定义为E-FABP mRNA表达上调, 共44例(73.3%). 相关性分析结果显示E-FABP mRNA表达上调与肝癌转移明显相关: 87.8%(36/41)的无肝外转移病例表现为肝癌组织中E-FABP mRNA表达上调, 而有肝外转移的肝癌组织中E-FABP mRNA的高表达率仅为42.1%(8/19), 二者差别显著($\chi^2=13.866$, $P<0.05$). E-FABP mRNA表达上调与肝癌患者年龄、性别、有无HBV感染、有无包膜、有无肝硬化、有无门脉癌栓、肿瘤个数和肿瘤大小等其他临床病理特征无明显相关性(表1).

2.4 E-FABP mRNA在肝癌组织中的表达与患者血清AFP水平的相关性及联合高表达率 以20 ng/mL为血清AFP截断值^[17], 本研究的60例肝癌患者中44例(73.3%)术前血清AFP水平升高; 血清AFP水平升高和/或肝癌组织E-FABP mRNA表达上调的患者共56例(93.3%). 在血清AFP阳性的44例中, 32例(72.7%)肝癌组织E-FABP mRNA表达上调; 在血清AFP阴性的16例中, 12例(75.0%)肝癌组织E-FABP mRNA表达上调. 配对四格表 χ^2 检验显示肝癌组织中E-FABP mRNA表达上调和血清AFP水平升高无显著相关性.

3 讨论

本研究的验证结果与本课题组前期报道的实

■创新盘点

本研究不仅提示E-FABP有可能作为预测肝癌转移和早期诊断的新标志. 同时, 本研究涉及的这种跨种属筛选和检测肝癌差异表达基因的研究策略或可为肿瘤相关研究提供新的思路和线索.

■同行评价

本文应用免疫组织化学和逆转录PCR研究表皮型脂肪酸结合蛋白在不同种属间的肝癌、癌旁及正常肝组织中的表达差异,并分析其与肝癌患者临床资料的相关性,对肝癌的诊断有一定的参考价值。

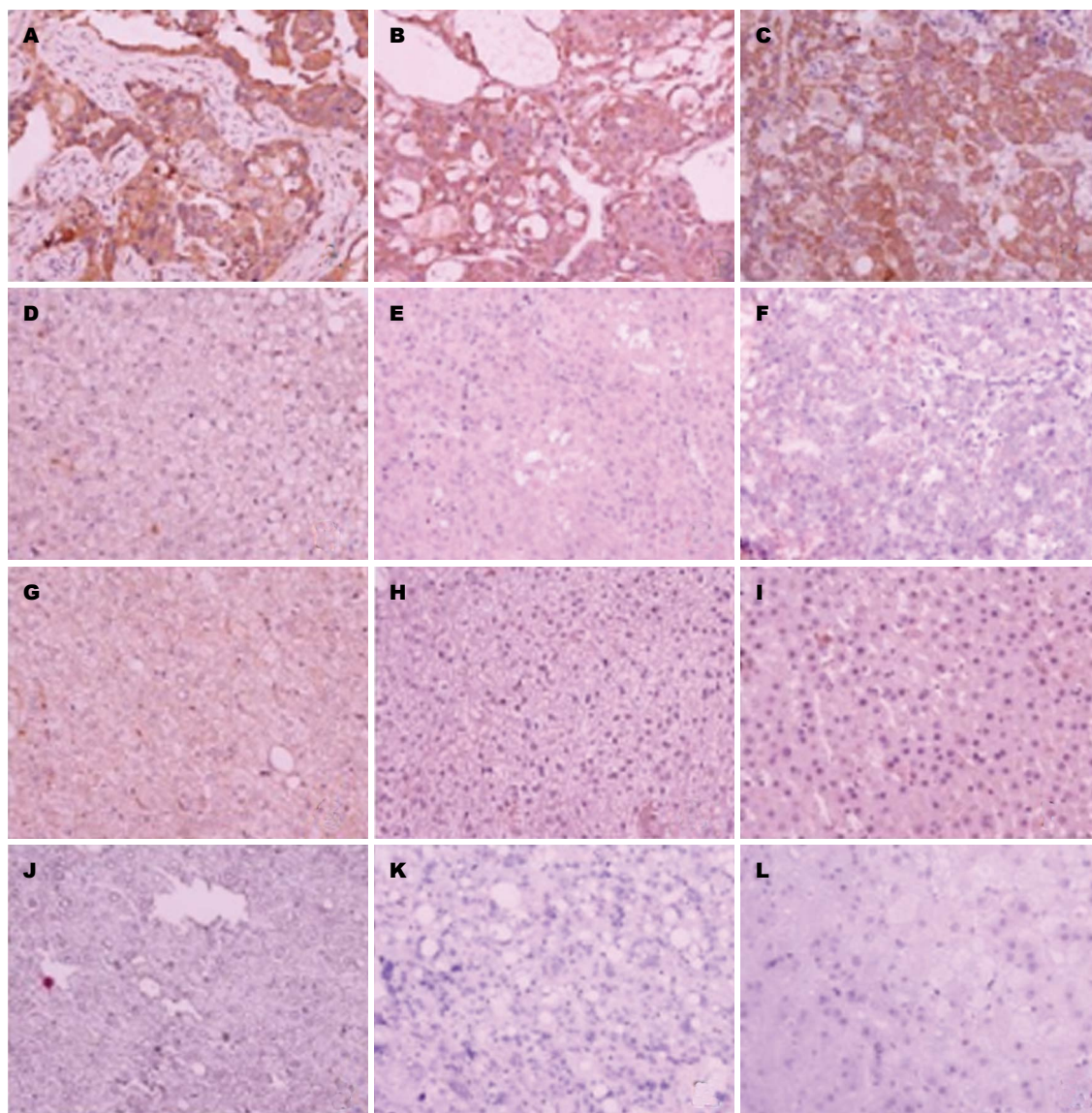


图1 免疫组织化学染色法检测E-FABP蛋白在人、树鼯和大鼠肝癌、癌旁及正常肝组织的表达(SP, $\times 400$)。A-C: 人、树鼯和大鼠肝癌组织; D-F: 人、树鼯和大鼠癌旁组织; G-I: 人、树鼯和大鼠正常肝组织; J-L: 阴性对照(染色过程中以PBS取代一抗), 分别为人正常肝组织、树鼯和大鼠肝癌组织。

验结果及文献相关结果^[18,19]相符, 再次表明E-FABP在不同种属肝癌组织的mRNA和蛋白表达水平均上调。同时, 本研究结果还显示87.8%没有肝外转移的肝癌组织表现为E-FABP mRNA表达上调, 而有肝外转移的肝癌组织的E-FABP mRNA表达上调率仅为42.1%, 两者差异显著($P < 0.05$), 提示E-FABP在肝癌组织中表达水平的改变可能与肝癌转移有关。

此外, 本研究结果显示肝癌患者血清AFP水平升高和癌组织中E-FABP mRNA表达上调之间无相关性, 二者联合检测可获得高达93.3%的阳性率, 而AFP或E-FABP mRNA单独检测的阳性率均仅为73.3%, 提示联合应用这两个指标可以提高肝癌的检出率。

E-FABP表达水平的改变也见于其他组织来源的恶性肿瘤, 如最近刘倩等^[20]应用免疫组织化学的方法检测287例原发性非小细胞肺癌的E-FABP表达, 发现其在正常肺组织、非小细胞肺癌原发癌组织和淋巴结转移癌组织中的阳性表达率分别为24.1%、58.2%和19.4%, 差异具有统计学意义, 表明E-FABP与肺癌的转移有关。台湾国立成功大学医学院口腔医学研究所的Fang等^[21]证实过表达E-FABP能够促进口腔癌细胞的增殖与侵袭, 而抑制E-FABP的表达可以抑制癌细胞的增殖率和侵袭性。Morgan等^[22]通过体内外干扰前列腺癌细胞表达E-FABP, 证实E-FABP的表达下调可以阻碍前列腺癌细胞的生长和侵袭。李华等^[23]报道E-FABP的表达水平与乳腺癌

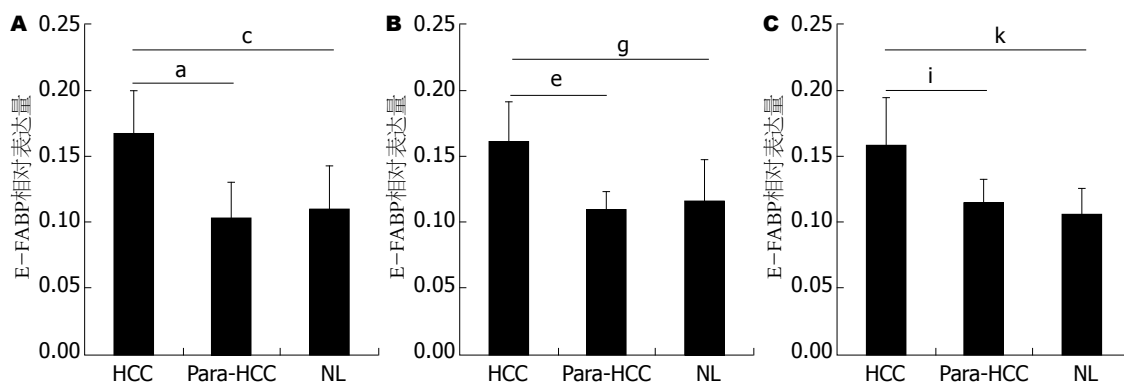


图 2 免疫组织化学染色结果经病理图像分析系统的定量分析. A: 人HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^aP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^cP<0.05$, HCC vs NL; B: 树鼯HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^eP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^gP<0.05$, HCC vs NL; C: 大鼠HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^iP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^kP<0.05$, HCC vs NL, HCC: 肝癌组织; Para-HCC: 癌旁组织; NL: 正常肝组织.

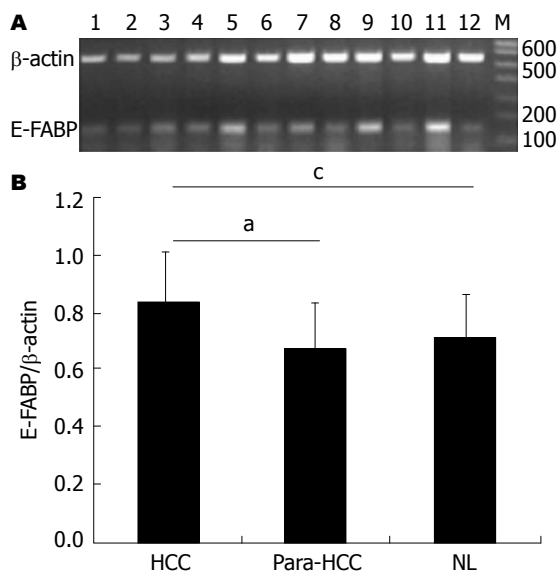


图 3 RT-PCR检测E-FABP mRNA在人肝癌及其癌旁和人正常肝组织中的表达. A: RT-PCR检测结果. 1、2、3、4: 正常人肝组织; 5、7、9、11: 人肝癌组织; 6、8、10、12: 相应癌旁组织; M: DNA Marker; B: RT-PCR检测结果的半定量分析; HCC分别与Para-HCC和NL进行比较, $^aP<0.05$, HCC vs Para-HCC, $^cP<0.05$, HCC vs NL. HCC: 肝癌组织; Para-HCC: 癌旁组织; NL: 正常肝组织.

润性导管癌的组织学级数、病理进程和恶化程度密切相关: E-FABP在Ⅰ级(高分化)浸润性导管癌的表达水平较高, 在Ⅱ级(中分化)的表达水平有所下降, 在Ⅲ级(低分化)的表达水平明显下调; 赵亮等^[24]通过检测E-FABP在具有不同转移潜力的大肠癌细胞株中的表达情况, 发现其在高转移细胞株中低表达; Rauch等^[25]报道E-FABP在头颈部原位癌和肿瘤发展早期阶段的癌组织中表达高于转移癌和肿瘤进展及末期阶段的癌组织. Jing等^[26]于2000年报道E-FABP表达上调可

表 1 E-FABP表达上调与肝癌患者临床病理特征关系
n(%)

临床病理参数	n	E-FABP表达 上调例数	χ^2	P值
n	60	44		
性别			0.017	0.715
男	50	36(72.0)		
女	10	8(80.0)		
年龄(岁)			1.159	0.263
>55	13	7(53.8)		
≤55	47	37(78.7)		
HBsAg			0.107	0.710
阳性	49	35(71.4)		
阴性	11	9(81.8)		
包膜			0.000	1.000
无或不完整	48	35(72.9)		
完整	12	9(75.0)		
肝硬化			0.017	0.715
有	50	36(72.0)		
无	10	8(80.0)		
肿瘤数目			1.539	0.153
单发	48	33(68.8)		
多发	12	11(91.7)		
肿瘤最大直径(cm)			0.009	1.000
>5	54	39(72.2)		
≤5	6	5(83.3)		
门脉癌栓			0.000	1.000
有	7	5(71.4)		
无	53	39(73.6)		
复发			1.364	0.243
有	30	20(66.7)		
无或未知	30	24(80.0)		
肝外转移			13.866	0.000
有	19	8(42.1)		
无	41	36(87.8)		

诱导非转移性的大鼠乳腺上皮细胞Rama 37转移至肺和淋巴结,该作者随后于2001年报道E-FABP诱导转移的作用可能是通过上调血管内皮生长因子来实现^[27]。Adamson等^[28]在前列腺癌的相关研究中也发现抑制E-FABP的表达来减少肿瘤的发生可能是通过减少VEGF的表达来实现。Uma等^[29]在一项关于舌癌(极易在早期阶段发生颈部淋巴结转移)的研究中发现,67%受试的肿瘤原位组织的E-FABP mRNA表达水平较转移的肿瘤组织的表达水平高4倍以上,并且有数例转移的肿瘤组织完全检测不出E-FABP;Brouard等^[30]报道E-FABP蛋白可在全部受检的黑色素瘤I/II和III级女性患者的尿液中检测出,但在发生远处转移的IV级患者尿液中却不能检测出;Celis等^[31]报道E-FABP在膀胱癌的表达水平也与分化程度呈正相关,即E-FABP的表达水平随着膀胱癌分化程度的降低而降低。以上这些研究结果与本研究结果一致提示,E-FABP的表达水平可能与肿瘤转移有密切的关系。

由于E-FABP是一种胞浆蛋白,有可能分泌、游离于肿瘤患者的血清中,因此血清中E-FABP水平的改变是否可作为肝癌或其他肿瘤的生物标志物值得进一步探讨。

总之,本研究不仅提示E-FABP可能成为肝癌预测转移和早期诊断的新标志。同时,本文及其前期的相关报道所涉及的这种跨种属筛选和验证肝癌相关分子的研究策略,或可为肿瘤的相关研究提供新的思路和线索。

4 参考文献

- Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110 [PMID: 19934210 DOI: 10.1093/carcin/bgp263]
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-1127 [PMID: 21992124 DOI: 10.1056/NEJMra1001683]
- Vivarelli M, Risaliti A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4741-4746 [PMID: 22147974 DOI: 10.3748/wjg.v17.i43.4741]
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 李倩,杜佳,关鹏,杜君,曲春枫,代敏. 中国2008年肝癌发病、死亡和患病情况的估计与预测. *中华流行病学杂志* 2012; 33: 554-557
- Fang H, Tong W, Perkins R, Shi L, Hong H, Cao X, Xie Q, Yim SH, Ward JM, Pitot HC, Dragan YP. Bioinformatics approaches for cross-species liver cancer analysis based on microarray gene expression profiling. *BMC Bioinformatics* 2005; 6 Suppl 2: S6 [PMID: 16026603 DOI: 10.1186/1471-2105-6-S2-S6]
- 史俊林,李媛. 应用跨种属肿瘤基因筛选策略探寻肿瘤关键分子. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1255-1260
- McIntyre RE, van der Weyden L, Adams DJ. Cancer gene discovery in the mouse. *Curr Opin Genet Dev* 2012; 22: 14-20 [PMID: 22265936 DOI: 10.1016/j.gde.2011.12.003]
- 李媛,苏建家,曹骥,欧超,仇效坤,杨春,班克臣,岳惠芬,张丽生,万大方,顾健人,韦薇,欧胜敬. 不同因素诱发的树鼯肝癌组织的基因表达差异. *癌症* 2003; 22: 1018-1022.
- Li Y, Wan DF, Su JJ, Cao J, Ou C, Qiu XK, Ban KC, Yang C, Qin LL, Luo D, Yue HF, Zhang LS, Gu JR. Differential expression of genes during aflatoxin B(1)-induced hepatocarcinogenesis in tree shrews. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 497-504 [PMID: 14966905]
- 秦雪,代智,崔杰峰,苏建家,曹骥,欧超,李山,陈晓燕,谢丽,王健,岳海英,李媛,刘银坤. 黄曲霉毒素B1诱发树鼯肝癌过程中的差异表达蛋白分析及意义. *中华检验医学杂志* 2006; 29: 538-542
- Li Y, Wan D, Wei W, Su J, Cao J, Qiu X, Ou C, Ban K, Yang C, Yue H. Candidate genes responsible for human hepatocellular carcinoma identified from differentially expressed genes in hepatocarcinogenesis of the tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Hepatol Res* 2008; 38: 85-95 [PMID: 17714471 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2007.00207.x]
- Li Y, Qin X, Cui J, Dai Z, Kang X, Yue H, Zhang Y, Su J, Cao J, Ou C, Yang C, Duan X, Yue H, Liu Y. Proteome analysis of aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) and functional identification of candidate protein peroxiredoxin II. *Proteomics* 2008; 8: 1490-1501 [PMID: 18318006 DOI: 10.1002/pmic.200700229]
- 梁宏洁,韦薇,康晓楠,郭坤,曹骥,苏建家,杨春,欧超,李媛,刘银坤. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌过程中癌前病变阶段差异表达蛋白质的筛选. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 669-674
- 韦薇,梁宏洁,崔杰峰,郭坤,康晓楠,曹骥,苏建家,李媛,刘银坤. 醛酮还原酶1B1O基因沉默对MHCC97H细胞生长和基因表达的影响. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 666-671
- 史俊林,曹骥,苏建家,杨春,欧超,汪多平,李媛. 表皮型脂肪酸结合蛋白在跨种属肝癌组织中的表达. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 270-274
- Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1535-1538 [PMID: 10894592 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02091.x]
- Fujii K, Kondo T, Yokoo H, Yamada T, Iwatsuki K, Hirohashi S. Proteomic study of human hepatocellular carcinoma using two-dimensional difference gel electrophoresis with saturation cysteine dye. *Proteomics* 2005; 5: 1411-1422 [PMID: 15751005 DOI: 10.1002/pmic.200401004]
- Liu Y, Zhu X, Zhu J, Liao S, Tang Q, Liu K, Guan X, Zhang J, Feng Z. Identification of differential expression of genes in hepatocellular carcinoma by suppression subtractive hybridization combined cDNA microarray. *Oncol Rep* 2007; 18: 943-951 [PMID: 17786358]
- 刘倩,王世凤,徐媛,张尚福. CRABPⅡ和E-FABP在非小细胞肺癌中的表达及其意义. *中国肺癌杂志* 2013; 16: 12-19

- 21 Fang LY, Wong TY, Chiang WF, Chen YL. Fatty-acid-binding protein 5 promotes cell proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 342-348 [PMID: 20040021 DOI: 10.1111/j.1600-0714.2009.00836.x]
- 22 Morgan EA, Forootan SS, Adamson J, Foster CS, Fujii H, Igarashi M, Beesley C, Smith PH, Ke Y. Expression of cutaneous fatty acid-binding protein (C-FABP) in prostate cancer: potential prognostic marker and target for tumourigenicity-suppression. *Int J Oncol* 2008; 32: 767-775 [PMID: 18360704]
- 23 李华, 吕青, 薛晖, 董立华, Saima Naz, 羊惠君. 表皮型脂肪酸结合蛋白和脂肪酸合成酶在乳腺浸润性导管癌的表达及临床病理意义. *南方医科大学学报* 2008; 28: 381-384
- 24 赵亮, 刘莉, 王爽, 李祖国, 丁彦青. 采用蛋白质组学技术筛选大肠癌转移相关蛋白. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 485-491
- 25 Rauch J, Ahlemann M, Schaffrik M, Mack B, Ertongur S, Andratschke M, Zeidler R, Lang S, Gires O. Allogenic antibody-mediated identification of head and neck cancer antigens. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 156-162 [PMID: 15351715 DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.08.071]
- 26 Jing C, Beesley C, Foster CS, Rudland PS, Fujii H, Ono T, Chen H, Smith PH, Ke Y. Identification of the messenger RNA for human cutaneous fatty acid-binding protein as a metastasis inducer. *Cancer Res* 2000; 60: 2390-2398 [PMID: 10811115]
- 27 Jing C, Beesley C, Foster CS, Chen H, Rudland PS, West DC, Fujii H, Smith PH, Ke Y. Human cutaneous fatty acid-binding protein induces metastasis by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene in rat Rama 37 model cells. *Cancer Res* 2001; 61: 4357-4364 [PMID: 11389060]
- 28 Adamson J, Morgan EA, Beesley C, Mei Y, Foster CS, Fujii H, Rudland PS, Smith PH, Ke Y. High-level expression of cutaneous fatty acid-binding protein in prostatic carcinomas and its effect on tumorigenicity. *Oncogene* 2003; 22: 2739-2749 [PMID: 12743598 DOI: 10.1038/sj.onc.1206341]
- 29 Uma RS, Naresh KN, D'Cruz AK, Mulherkar R, Borges AM. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue is associated with down-regulation of epidermal fatty acid binding protein (E-FABP). *Oral Oncol* 2007; 43: 27-32 [PMID: 16759896 DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.024]
- 30 Brouard MC, Saurat JH, Ghanem G, Siegenthaler G. Urinary excretion of epidermal-type fatty acid-binding protein and S100A7 protein in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2002; 12: 627-631 [PMID: 12459653 DOI: 10.1097/00008390-200212000-00013]
- 31 Celis JE, Rasmussen HH, Vorum H, Madsen P, Honoré B, Wolf H, Orntoft TF. Bladder squamous cell carcinomas express psoriasin and externalize it to the urine. *J Urol* 1996; 155: 2105-2112 [PMID: 8618345 DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66118-4]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07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, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。