

# ZIC1和P130在胆管细胞癌中表达及其临床意义

邓昌林, 许辉, 谢明, 邹文俊, 周淑蓉

## ■背景资料

锌指蛋白1(zic-family member 1, ZIC1)是ZIC 5个家族成员之一, 转录产物为含5个C2H2型锌指区域的转录因子, 可以结合一些富含GC序列的靶基因并形成共同作用的“复合体”, 从而影响靶基因的转录过程。P130是视网膜母细胞瘤基因家族成员之一, 在细胞周期的不同阶段发挥负调控功能, 将正在分裂的细胞阻滞于G<sub>1</sub>期。P130通常与转录因子结合, 阻止后者的转录活性。P130功能的丧失使转录活性失控, 为正常细胞的癌变及肿瘤细胞的失控增殖创造了条件。

邓昌林, 许辉, 邹文俊, 周淑蓉, 中国人民解放军第四二二医院普外科 广东省湛江市 524005

谢明, 中国人民解放军第四二二医院病理科 广东省湛江市 524005

邓昌林, 主治医师, 主要从事腹部外科及腹部肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题设计、数据分析及论文写作均由邓昌林独立完成; 研究资金及课题指导由许辉提供; 研究所用试剂与病理图片由谢明提供; 研究过程由邓昌林、许辉、谢明、邹文俊及周淑蓉共同完成。

通讯作者: 邓昌林, 主治医师, 524005, 广东省湛江市海滨三路40号, 中国人民解放军第四二二医院普外科。

dengclpp@163.com

收稿日期: 2013-08-20 修回日期: 2013-11-18

接受日期: 2013-11-27 在线出版日期: 2013-12-18

## Clinical significance of expression of ZIC1 and P130 in cholangiocarcinoma

Chang-Lin Deng, Hui Xu, Ming Xie, Wen-Jun Zou, Shu-Rong Zhou

Chang-Lin Deng, Hui Xu, Wen-Jun Zou, Shu-Rong Zhou, Department of General Surgery, 422<sup>nd</sup> Hospital of PLA, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China

Ming Xie, Department of Pathology, 422<sup>nd</sup> Hospital of PLA, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China

Correspondence to: Chang-Lin Deng, Attending Physician, Department of General Surgery, 422<sup>nd</sup> Hospital of PLA, 40 Haibin Road, Zhanjiang 524005, Guangdong Province, China. dengclpp@163.com

Received: 2013-08-20 Revised: 2013-11-18

Accepted: 2013-11-27 Published online: 2013-12-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression of zicfamily member 1 (ZIC1) and P130 in cholangiocarcinoma and their correlation with the biological behavior of cholangiocarcinoma.

**METHODS:** The protein expression of ZIC1 and P130 was detected by immunohistochemistry in 43 cases of cholangiocarcinoma and 20 cases of normal bile duct tissue.

**RESULTS:** The positive rate of ZIC1 expression was significantly higher in cholangiocarcinoma than in normal bile duct tissue (53.49% vs 25.00%,  $P < 0.05$ ). The positive rate of P130 expression in cholangiocarcinoma was significantly lower than that in normal bile duct tissue (55.81

vs 85.00%,  $P < 0.05$ ). The expression of ZIC1 and P130 protein was related to pathological grade and neoplasm metastasis (both  $P < 0.05$ ), but not to sex or Nevin stage (both  $P > 0.05$ ). There was a negative correlation between ZIC1 and P130 expression ( $r = -0.360$ ,  $P < 0.05$ ) in cholangiocarcinoma. The expression of ZIC1 and P130 proteins was related to the 3-year survival rate (both  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** The abnormal expression of ZIC1 and P130 proteins may be involved in the development and progression of cholangiocarcinoma.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Cholangiocarcinoma; Zicfamily member 1; P130; Immunohistochemistry

Deng CL, Xu H, Xie M, Zou WJ, Zhou SR. Clinical significance of expression of ZIC1 and P130 in cholangiocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(35): 4024-4029 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i35.4024>

## 摘要

**目的:** 探讨锌指蛋白1(zicfamily member 1, ZIC1)和P130蛋白在胆管细胞癌组织中的表达及其与胆管细胞癌生物学行为的关系。

**方法:** 应用免疫组织化学SP法检测43例胆管细胞癌和20例正常胆管上皮组织中ZIC1和P130蛋白的表达情况。

**结果:** 胆管细胞癌组织中ZIC1的表达显著高于正常胆管组织(53.49% vs 25.00%,  $P < 0.05$ ), P130表达显著低于正常胆管组织(55.81% vs 85.00%,  $P < 0.05$ ); ZIC1和P130蛋白在胆管细胞癌中的表达与病理分级和是否转移相关( $P < 0.05$ ), 与患者性别、Nevin分期不相关( $P > 0.05$ ); ZIC1和P130蛋白表达呈明显负相关( $r = -0.360$ ,  $P < 0.05$ ); ZIC1和P130蛋白在胆管细胞癌中的表达与3年生存率有明显差异( $P < 0.05$ )。

## ■同行评议者

汤朝晖, 副主任医师, 上海交大医学院附属新华医院普外科

**结论:** ZIC1和P130蛋白的异常表达在胆管细胞癌发生发展中具有重要意义, 多个指标联合检查用来估计患者预后指导意义更佳。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 胆管细胞癌; 锌指蛋白1; P130; 免疫组织化学

**核心提示:** 胆管细胞癌的发病率和死亡率快速上升, 寻找有效的肿瘤生物学标志物是提高胆管细胞癌患者的早期诊断、治疗的一条有效途径, 近年来与细胞周期相关的蛋白成为研究热点。转录调控因子锌指蛋白1(zicfamilymember1, ZIC1)和视网膜母细胞瘤基因家族P130在多种恶性肿瘤的细胞周期增殖、分化中发挥重要作用, 联合检测P130及ZIC1 抗原有助于筛选高危患者, 可能为今后胆管细胞癌的治疗提供了一个新的靶点。

邓昌林, 许辉, 谢明, 邹文俊, 周淑蓉. ZIC1和P130在胆管细胞癌中表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(35): 4024-4029  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4024.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i35.4024>

## 0 引言

近年来, 世界范围内胆管细胞癌的发病率和死亡率快速上升, 与肝细胞癌相比其更容易发生淋巴结转移及术后复发, 临床上难于早期发现<sup>[1]</sup>。尽管其治疗方法已经由单一的手术治疗发展到今天的手术加放疗和化疗等综合疗法, 但患者的预后并没有明显的改善。寻找有效的肿瘤生物学标志物是提高胆管细胞癌患者的早期诊断、治疗的一条有效途径, 近年来与细胞周期相关的蛋白成为研究热点。转录调控因子锌指蛋白1(zicfamilymember1, ZIC1)和视网膜母细胞瘤基因家族P130在多种恶性肿瘤的细胞周期增殖、分化中发挥重要作用<sup>[2,3]</sup>。本文通过应用免疫组织化学方法对43例胆管细胞癌和20例正常胆管上皮组织中进行研究, 以探讨ZIC1和P130在胆管细胞癌组织中的表达情况和预后关系, 为临床判断胆管细胞癌恶性程度、选择治疗措施及评价预后提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择自2001-01/2009-12在我院普通外科住院并行手术治疗的胆管细胞癌患者资料, 选择其中病理确诊、临床资料较完整的43例胆管细胞癌及同期20例经病理证实的正常胆管组织标本(取自其他良性疾病行胆管切除者)作为

正常对照, 标本均行免疫组织化学研究。病程为1 mo-2年不等, 术前均未经放、化疗, 无糖尿病及甲亢等疾病。患者年龄为22-63岁, 中位年龄为55岁, 其中男性23例, 女性20例; 临床病理分期按Nevin法: I-III级28例, IV-V级15例; 淋巴结或其他器官转移的21例, 无转移的22例; 组织学分化程度: 高分化20例, 中-低分化23例, 全部病例跟踪随访, 并以3年生存率作为反映预后的指标。

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学染色:** 标本经40 g/L甲醛固定, 常规石蜡包埋, 3  $\mu$ m连续切片, ZIC1和P130单克隆即用型抗体和S-PKits均购自上海长岛生物技术公司产品, 常规SP法染色: 每张切片加1滴过氧化物酶阻断溶液, 以消除内源性过氧化物酶的活性, 室温孵化10 min, PBS液冲洗3 min  $\times$  3 min; 热抗原修复处理, PBS液冲洗3 min  $\times$  3 min; 加非免疫动物血清, 室温孵育10 min, 以减少非特异性背景; 倾去血清, 勿洗, 滴加1滴一抗ZIC1和P130, 室温孵育60 min, PBS液冲洗3 min  $\times$  3 min; 每张切片滴加1滴生物素标记的二抗, 室温孵育15 min, PBS液冲洗3 min  $\times$  3 min; 甩去PBS液, 每张切片滴加1滴链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶溶液, 室温孵育15 min, PBS液冲洗3 min  $\times$  3 min; DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 干燥, 透明, 中性树脂封固, 光学显微镜观察, DAB显色。以已知ZIC1和P130阳性组织切片作为阳性对照, 以PBS代替一抗作为阴性对照。

**1.2.2 结果判定:** ZIC1和P130的阳性表达结果判定: 阳性细胞表现为细胞核出现棕黄色颗粒, 瘤细胞无棕色颗粒者为阴性(-)。随机观察10个高倍镜视野, 计算1000个瘤组织中阳性染色细胞所占的比例, 按阳性细胞所占百分比并参考着色强度判断分级: 无明显着色阳性细胞为(-), 阳性细胞数>10%为阳性(+).

**1.2.3 随访结果:** 全部43例胆管细胞癌患者随访调查发现, 其中3年内死亡25例, 3年存活18例。

**统计学处理** 采用SPSS17.0统计软件对所得数据进行统计分析, 组间数据用 $\chi^2$ 检验, 相关分析用Spearman等级相关分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 ZIC1和P130在胆管细胞癌和正常胆管上皮组织中的表达情况(表1)** 43例胆管细胞癌中ZIC1阳性表达者23例(阳性率53.49%)(图1A), 在20例正常胆管上皮中表达5例(阳性率25.00%),

### ■ 研究前沿

近年来, 世界范围内胆管细胞癌的发病率和死亡率快速上升, 与肝细胞癌相比其更容易发生淋巴结转移及术后复发, 临床上难于早期发现。寻找有效的肿瘤生物学标志物是提高胆管细胞癌患者的早期诊断、治疗的一条有效途径, 近年来与细胞周期相关的蛋白成为研究热点。转录调控因子ZIC1和视网膜母细胞瘤基因家族P130在多种恶性肿瘤的细胞周期增殖、分化中发挥重要作用。

## ■ 相关报道

国内外对ZIC1的作用研究多集中在胃肠道方面的肿瘤,而对其在胆管细胞癌中的表达及作用机制则未见相关文献报道;而P130的报道在食管癌,子宫内腺癌,前列腺癌及涎腺肿瘤中均见报道,在肝肿瘤中只与肝细胞的报道,未在胆管细胞癌中的报道。

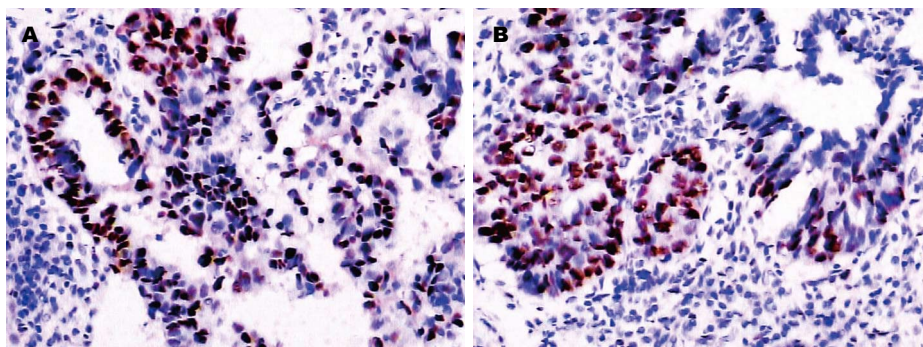


图1 胆管细胞癌组织中锌指蛋白1及P130的表达(SP法×200)。A: 锌指蛋白1在胆管细胞癌中组织中的表达; B: P130在胆管细胞癌中组织中的表达。

表1 锌指蛋白1和P130在胆管细胞癌和正常胆管上皮组织中的表达

组织类别	n	锌指蛋白1的表达			P130的表达		
		+	阳性率(%)	P值	+	阳性率(%)	P值
胆管细胞癌	43	23	53.49		24	55.81	
正常胆管上皮组织	20	5	25.00	0.034	17	85.00	0.048

两者有显著性差异( $P<0.05$ ); 43例胆管细胞癌中P130阳性表达者24例(55.81%)(图1B), 在20例正常胆管上皮中表达17例(阳性率85.00%), 两者有显著性差异( $P<0.05$ )。

**2.2 胆管细胞癌患者临床病理特征与ZIC1和P130蛋白表达的关系** 43例胆管细胞癌中ZIC1和P130蛋白表达率均与胆管细胞癌的病理分化程度和淋巴结或器官转移相关, ZIC1蛋白的表达率中-低分化组明显高于高分化组, 有淋巴结或器官转移的表达率高于无淋巴结或器官转移的, 两者差别均有显著性差异( $P<0.05$ ); P130蛋白中-低分化组表达率明显低于高分化组, 有淋巴结或器官转移的表达率低于无淋巴结或器官转移的, 两者差别均有显著性差异( $P<0.05$ ); P130和ZIC1蛋白表达均与患者性别和Nevin分期大小不相关( $P>0.05$ )(表2)。

**2.3 胆管细胞癌中蛋白ZIC1和P130蛋白表达的相关性** 应用Spearman等级相关分析分析ZIC1和P130蛋白表达的相关性, 24例P130阳性表达的胆管细胞癌中, ZIC1表达阴性者15例; 19例P130阴性表达的胆管细胞癌中, ZIC1表达阳性者14例。结果显示相关系数 $r = -0.360$ ,  $P = 0.018$ , 提示P130蛋白和ZIC1蛋白表达呈负相关( $P<0.05$ , 表3)。

**2.4 胆管细胞癌患者ZIC1蛋白和P130蛋白表达与肿瘤预后关系** 43例胆管细胞癌患者随访调查发现, 其中3年内死亡25例, 3年存活18例。

ZIC1蛋白阳性表达组死亡率为68.00%, 明显高于阴性表达组(33.33%,  $P<0.05$ ); P130蛋白阳性表达组死亡率为40.00%, 明显低于阴性表达组(77.78%,  $P<0.05$ , 表4)。

### 3 讨论

ZIC1是ZIC 5个家族成员之一, 转录产物为含5个C2H2型锌指区域的转录因子, 可以结合一些富含GC序列的靶基因并形成共同作用的“复合体”, 从而影响靶基因的转录过程。Cornish等<sup>[4]</sup>在筛选ZIC1下游靶基因的研究中发现, ZIC1上调水通道蛋白(aquaglyceroporin, aqp-3b)的转录, 而后者与细胞黏附有关, 且其表达量与肿瘤恶性程度有直接关系, 并可增强肿瘤的侵袭和转移能力。近年来, 越来越多的证据表明在多种肿瘤的进展中发挥重要作用<sup>[5-9]</sup>。目前, 对于ZIC1在某些类型的癌中异常表达是作为一种肿瘤抑制基因还是致癌基因意见不一。一方面, 某些报道在胃肠道癌中ZIC1为低表达或缺失<sup>[8,9]</sup>; 相反, 部分研究表明在脂肪肉瘤中ZIC1高表达促进肿瘤的增殖和侵犯<sup>[5]</sup>。目前国内胆管细胞癌ZIC1表达尚未见到相关报道。在本研究中发现, ZIC1蛋白的表达率癌组织明显高于正常胆管上皮, 分化差的肿瘤表达率高于分化好的肿瘤, 均有显著性差异( $P<0.05$ ); 另外ZIC1阳性表达率高的胆管细胞癌患者与阳性率低者相比, 淋巴结或器官转移率高, 术后死亡率率较高, 预后差, 这一结果



表 2 胆管细胞癌患者临床病理特征与ZIC1和P130蛋白表达的关系

临床病理特征	n	ZIC1的表达			P130的表达		
		阳性	阳性率(%)	P值	阳性	阳性率%	P值
性别				0.853			0.258
男	23	12	52.17		11	47.83	
女	20	11	55.00		13	65.00	
Nevin分期				0.205			0.294
I-III级	28	13	46.43		14	50.00	
IV-V级	15	10	66.67		10	66.67	
淋巴结或其他器官转移				0.021			0.022
有	21	15	71.43		8	38.09	
无	22	8	36.37		16	72.73	
病理分级				0.023			0.018
高分化	20	7	35.00		15	75.00	
中-低分化	23	16	69.57		9	39.13	

ZIC1: 锌指蛋白1.

表 3 胆管细胞癌患者ZIC1蛋白和P130蛋白表达的相关性

	P130阳性	P130阴性	r值	P值
ZIC1阳性	9	14	-0.360	0.018
ZIC1阴性	15	5		

ZIC1: 锌指蛋白1.

与Brill等<sup>[5]</sup>学者研究类似. 这些研究说明ZIC1在胆管细胞癌的发展、浸润和转移过程中发挥了重要作用.

P130是视网膜母细胞瘤基因家族成员之一, 是抑癌基因*Rb*的一种蛋白表达产物<sup>[10,11]</sup>, 其与pRb、p107 3者共同组成了视网膜母细胞瘤家族(*Rb*家族)蛋白, 其机制是3种蛋白的结构和功能相似作用相互补充, 在细胞周期的进行中, 通过对转录因子E2F家族成员活性的调节, 在细胞周期的不同阶段发挥负调控功能, 将正在分裂的细胞阻滞于G<sub>1</sub>期<sup>[12]</sup>. P130通常与转录因子E2F家族成员结合, 阻止后者的转录活性. 在G<sub>1</sub>期, 活化的Cdk4通过对P130的磷酸化, 使P130与E2F分离, 受E2F抑制的基因开始转录、表达. P130功能的丧失使E2F的转录活性失控, 为正常细胞的癌变及肿瘤细胞的失控增殖创造了条件. 国内外学者研究表明, *P130*是一个典型的抑癌基因, 在人体内的各种正常组织中有广泛的表达, 而其发生突变或缺失与人类多种肿瘤的发生、发展密切相关, 在多种恶性肿瘤如食管鳞癌<sup>[13]</sup>、

涎腺腺样囊性癌<sup>[14]</sup>、前列腺癌<sup>[15]</sup>等呈低表达, 而在胆管细胞癌中的研究相关文献罕见. 本研究结果显示, P130蛋白中-低分化组表达率明显低于高分化组, 有淋巴结或器官转移的表达率低于无淋巴结或器官转移的, 经统计学检验, 均具有显著性差异( $P<0.05$ ). 这些结果均提示, P130的失活促进了胆管细胞癌的恶性增殖及转移, P130阴性表达的胆管细胞癌患者预后差, 这与苏赓等学者研究其他肿瘤的效果类似<sup>[14]</sup>, 提示P130蛋白高表达对胆管上皮细胞的异常增殖、胆管细胞癌发生淋巴结转移有阻抑作用; P130蛋白低表达则可能解除其抑制细胞生长的作用, 导致细胞异常增殖, 发生恶性转化, 并局部浸润和侵犯. 因此认为P130的缺失可作为早期肿瘤发生的预兆.

另外本研究发现胆管细胞癌中ZIC1与P130在胆管细胞癌中的表达呈负相关( $r = -0.360, P<0.05$ ). 有研究表明<sup>[16,17]</sup>, ZIC1可以参与调控某些细胞周期蛋白来调节细胞增殖和凋亡, 从而促进肿瘤形成, 而与细胞周期蛋白密切相关的P130蛋白能够调节E2F转录调节因子家族的活性, 而E2F是许多与G<sub>1</sub>/S过渡有关的基因表达所需要的, 这些基因之中就可能包括ZIC1的作用, 我们推测可能的机制是在胆管细胞癌和癌前发生阶段即存在P130表达的缺失, 也存在ZIC1蛋白的异常高表达, 高ZIC1环境和P130表达的缺失两种因素下, 使得细胞周期失控, 促进了细胞的生长和肿瘤的发展, 是胆管细胞癌的

## ■创新盘点

胆管细胞癌中, 应用转录基因和抑癌基因的结合来推测临床生物学行为及预后, 在国内外属于少见. 联合检测P130及ZIC1抗原有助于筛选高危患者, 为胆管细胞癌患者提供确实有效的、个体化的治疗方案提高一定的参考价值和新途径.

## ■应用要点

ZIC1在胆管细胞癌表达增高, P130在胆管细胞癌表达降低; P130功能的丧失使ZIC1的转录活性失控, 为正常细胞的癌变及肿瘤细胞的失控增殖创造了条件; ZIC1与P130在胆管细胞癌中的表达呈负相关关系, 表明两者存在调节机制, 联合检测P130及ZIC1抗原有助于筛选高危患者, 可能为今后胆管细胞癌的治疗提供了一个新的靶点。

表 4 胆管细胞癌患者ZIC1蛋白和P130蛋白表达与肿瘤预后关系

3年内是否存活	n	ZIC1表达情况			P130 表达情况		
		阳性	阳性率(%)	P值	阳性	阳性率(%)	P值
死亡	25	17	68.00	0.025	10	40.00	0.032
存活	18	6	33.33		14	77.78	

ZIC1: 锌指蛋白1。

发生、发展中的重要事件。至于其更高层次的分子机制, 有待于进一步深入研究。

总之, P130蛋白低表达或者ZIC1蛋白高表达的胆管细胞癌患者, 肿瘤分化差, 增殖侵袭和转移能力强, 恶性程度高, 术后预后差; 联合检测P130及ZIC1抗原有助于筛选高危患者, 至于能否根据ZIC1和P130蛋白的异常表达为胆管细胞癌患者提供确实有效的、个体化的治疗方案还有待于进一步的临床实践研究。

## 4 参考文献

- 李彦旭, 柴新群, 童玲, 冯贤松. Twist、E-cadherin在胆管细胞癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2744-2747
- Rodríguez-Rodero S, Fernández AF, Fernández-Morera JL, Castro-Santos P, Bayon GF, Ferrero C, Urduñigo RG, Gonzalez-Marquez R, Suarez C, Fernández-Vega I, Fresno Forcelledo MF, Martínez-Cambor P, Mancikova V, Castelblanco E, Perez M, Marrón PI, Mendiola M, Hardisson D, Santisteban P, Riesco-Eizaguirre G, Matías-Guiu X, Carnero A, Robledo M, Delgado-Álvarez E, Menéndez-Torre E, Fraga MF. DNA methylation signatures identify biologically distinct thyroid cancer subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2811-2821 [PMID: 23666970 DOI: 10.1210/jc.2012-3566]
- Okamura K, Miki D, Nohara K. Inorganic arsenic exposure induces E2F-dependent G0/G1 arrest via an increase in retinoblastoma family protein p130 in B-cell lymphoma A20 cells. *Genes Cells* 2013; 18: 839-849 [PMID: 23890198 DOI: 10.1111/gtc.12079]
- Cornish EJ, Hassan SM, Martin JD, Li S, Merzdorf CS. A microarray screen for direct targets of Zic1 identifies an aquaporin gene, aqp-3b, expressed in the neural folds. *Dev Dyn* 2009; 238: 1179-1194 [PMID: 19384961 DOI: 10.1002/dvdy.21953]
- Brill E, Gobble R, Angeles C, Lagos-Quintana M, Crago A, Laxa B, Decarolis P, Zhang L, Antonescu C, Socci ND, Taylor BS, Sander C, Koff A, Singer S. ZIC1 overexpression is oncogenic in liposarcoma. *Cancer Res* 2010; 70: 6891-6901 [PMID: 20713527 DOI: 10.1158/0008-5472]
- Pourelbrahim R, Van Dam K, Bauters M, De Wever I, Sciort R, Cassiman JJ, Tejpar S. ZIC1 gene expression is controlled by DNA and histone methylation in mesenchymal proliferations. *FEBS Lett* 2007; 581: 5122-5126 [PMID: 17936758 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.09.061]
- Wong YF, Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Siu NS, Chan SC, Ho TW, Wong KW, Yu MY, Wang VW, Li C, Gardner GJ, Bonome T, Johnson WB, Smith DI, Chung TK, Birrer MJ. Identification of molecular markers and signaling pathway in endometrial cancer in Hong Kong Chinese women by genome-wide gene expression profiling. *Oncogene* 2007; 26: 1971-1982 [PMID: 17043662 DOI: 10.1038/sj.onc.1209986]
- Gan L, Chen S, Zhong J, Wang X, Lam EK, Liu X, Zhang J, Zhou T, Yu J, Si J, Wang L, Jin H. ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation, and functions as a tumor suppressor gene in colorectal cancer. *PLoS One* 2011; 6: e16916 [PMID: 21347233 DOI: 10.1371/journal.pone.0016916]
- Wang LJ, Jin HC, Wang X, Lam EK, Zhang JB, Liu X, Chan FK, Si JM, Sung JJ. ZIC1 is downregulated through promoter hypermethylation in gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 959-963 [PMID: 19135984 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.12.180]
- D'Andrilli G, Masciullo V, Bagella L, Tonini T, Minimo C, Zannoni GF, Giuntoli RL, Carlson JA, Soprano DR, Soprano KJ, Scambia G, Giordano A. Frequent loss of pRb2/p130 in human ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3098-3103 [PMID: 15131049 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0524]
- Claudio PP, Russo G, Kumar CA, Minimo C, Farina A, Tutton S, Nuzzo G, Giuliani F, Angeloni G, Maria V, Vecchio FM, Campi CD, Giordano A. pRb2/p130, vascular endothelial growth factor, p27(KIP1), and proliferating cell nuclear antigen expression in hepatocellular carcinoma: their clinical significance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3509-3517 [PMID: 15161709 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0662]
- Classon M, Dyson N. p107 and p130: versatile proteins with interesting pockets. *Exp Cell Res* 2001; 264: 135-147 [PMID: 11237530 DOI: 10.1006/excr.2000.5135]
- Nozoe T, Korenaga D, Itoh S, Futatsugi M, Maehara Y. Clinicopathological significance of pRb2/p130 expression in squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 691-696 [PMID: 12474056 DOI: 10.1007/s00432-002-0395-5]
- 苏赓, 莫秋荣, 温伟. 涎腺腺样囊性癌中CyclinD1、MMP-7和PRB2/P130表达及对预后的意义. 临床与实验病理学杂志 2013; 29: 36-39
- Bohrer LR, Chen S, Hallstrom TC, Huang H. Androgens suppress EZH2 expression via retinoblastoma (RB) and p130-dependent pathways: a potential mechanism of androgen-refractory progression of prostate cancer. *Endocrinology* 2010; 151: 5136-5145 [PMID: 20881251 DOI: 10.1210/en.2010-0436]
- Aruga J. The role of Zic genes in neural develop-

- ment. *Mol Cell Neurosci* 2004; 26: 205-221 [PMID: 15207846 DOI: 10.1016/j.mcn.2004.01.004]
- 17 Milet C, Maczkowiak F, Roche DD, Monsoro-Burq AH. Pax3 and Zic1 drive induction and differen-

tiation of multipotent, migratory, and functional neural crest in *Xenopus* embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 5528-5533 [PMID: 23509273 DOI: 10.1073/pnas.1219124110]

#### ■同行评价

本文总体设计科学, 结果、结论可靠, 在基础研究和临床应用方面具有重要的意义。

编辑 郭鹏 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 •

### 《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<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成t<sub>1/2</sub>或T<sub>1/2</sub><sup>1</sup>, V<sub>max</sub>不能写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<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> 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.