

食管鳞状细胞癌组织中S100A11、14-3-3的表达及临床意义

张玉洁, 杜强, 朱丽娟, 张艳, 李晓梅, 蒲红伟, 陈晓

张玉洁, 杜强, 克孜勒苏自治州人民医院病理科 新疆维吾尔自治区阿图什市 845350

朱丽娟, 李晓梅, 新疆医科大学厚博学院病理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

张艳, 蒲红伟, 陈晓, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011

国家自然科学基金资助项目, No. 81360303

作者贡献分布: 张玉洁与陈晓对此文所作贡献均等; 此课题由陈晓、张玉洁及朱丽娟设计; 研究过程由张玉洁、杜强、朱丽娟、张艳、李晓梅、蒲红伟及陈晓完成; 分析工具由张艳与李晓梅提供; 数据分析朱丽娟、张玉洁、张艳及陈晓完成; 论文写作张玉洁、朱丽娟及陈晓完成。

通讯作者: 陈晓, 教授, 830011, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学基础医学院病理学教研室。

xjchenxiao@sina.com

电话: 0991-4361759

收稿日期: 2014-06-12 修回日期: 2014-07-18

接受日期: 2014-07-31 在线出版日期: 2014-10-28

Significance of expression of S100A11 and 14-3-3 proteins in esophageal squamous cell carcinoma

Yu-Jie Zhang, Qiang Du, Li-Juan Zhu, Yan Zhang, Xiao-Mei Li, Hong-Wei Pu, Xiao Chen

Yu-Jie Zhang, Qiang Du, Department of Pathology, Kezilesu People's Hospital, Atushi 845350, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Li-Juan Zhu, Xiao-Mei Li, Department of Pathology, Bohou College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yan Zhang, Hong-Wei Pu, Xiao Chen, Department of Pathology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81360303

Correspondence to: Xiao Chen, Professor, Department of Pathology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. xjchenxiao@sina.com

Received: 2014-06-12 Revised: 2014-07-18

Accepted: 2014-07-31 Published online: 2014-10-28

Abstract

AIM: To determine the correlation between invasion, migration and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and expression of S100A11 and 14-3-3 proteins.

METHODS: Sixty-eight previously untreated pa-

tients who underwent surgical excision of ESCC were included. The expression of S100A11 and 14-3-3 proteins was examined immunohistochemically in formalin-fixed paraffin-embedded primary tissue specimens. The relationships between the expression of S100A11 and 14-3-3 proteins, the clinicopathologic features of ESCC, and the survival rate of ESCC patients were analyzed. The correlation between S100A11 and 14-3-3 protein expression in ESCC was also analyzed.

RESULTS: The positive rates of S100A11 and 14-3-3 protein expression were significantly higher in ESCC than in normal esophageal tissues (55.9% vs 25.0%, 69.1% vs 33.3%, $P < 0.05$). S100A11 expression showed no significant correlation with gender, age, ethnicity, tumor size or infiltration depth ($P > 0.05$), but was significantly correlated with degree of differentiation, lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$). 14-3-3 expression showed no significant correlation with gender, age, ethnicity, or tumor size ($P > 0.05$), but was significantly correlated with degree of differentiation, depth of infiltration, lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$).

CONCLUSION: S100A11 and 14-3-3 may play a role in the occurrence and development of ESCC. The expression of S100A11 and 14-3-3 is significantly related to tumor differentiation, lymph node metastasis and clinical stage, and they may be used to assess the malignant degree of ESCC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; S100A11; 14-3-3

Zhang YJ, Du Q, Zhu LJ, Zhang Y, Li XM, Pu HW, Chen X. Significance of expression of S100A11 and 14-3-3 proteins in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4609-4614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4609.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i30.4609>

■背景资料

新疆哈萨克族食管癌具有明显的地区性和家族聚集性, 食管癌成为本地区重点防治的恶性肿瘤。多年来对新疆食管癌流行了多学科的研究, 发现食管癌是多因素作用, 多基因参与, 多阶段发展的疾病。在分子生物学研究, 尤其标志物研究没有突破。

■同行评议者

卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

■研发前沿

S100A11在肿瘤进展中的作用越来越受到关注. 关于14-3-3蛋白 ϵ 在肿瘤中的作用机制, 目前国内外的报道尚不多. 14-3-3蛋白参与细胞生长、细胞分化、细胞凋亡、信号转导、蛋白跨膜转运等重要的生命活动调节的过程, 并有重要的影响作用.

摘要

目的: 研究食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中S100A11、14-3-3的表达及其临床意义.

方法: 应用免疫组织化学SP法检测68例ESCC组织和48例癌旁切端正常食管组织, 观察S100A11、14-3-3的表达, 并应用统计学方法分析其表达与临床病理学指标的意义.

结果: (1)ESCC组织中S100A11、14-3-3蛋白的阳性表达率分别为: 55.9%(38/68)、69.1%(47/68). 正常食管组织中阳性表达率分别为: 25.0%(12/48)、33.3%(16/48), 经比较差异均有统计学意义($P<0.05$); (2)ESCC组织中S100A11在不同性别、年龄、民族、肿瘤大小及不同浸润深度组之间的表达差异无统计学意义($P>0.05$); 在不同分化程度、有无淋巴结转移及不同临床分期组之间的表达差异有统计学意义($P<0.05$); (3)ESCC组织中14-3-3在不同性别、年龄、民族及不同肿瘤大小组之间的表达差异无统计学意义($P>0.05$); 在不同分化程度、不同浸润深度、有无淋巴结转移及不同临床分期组之间的表达差异有统计学意义($P<0.05$).

结论: 提示S100A11、14-3-3在ESCC的发生和发展中可能起到一定作用. S100A11、14-3-3在不同分化程度、有无淋巴结转移及不同临床分期组之间的表达均有显著差异, 提示S100A11、14-3-3可能对ESCC恶性程度判断有一定的指导意义.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 食管鳞状细胞癌; S100A11; 14-3-3

核心提示: 多年来对新疆食管癌流行病学、病因发病学进行了多学科的研究, 发现食管癌是多因素作用、多基因参与、多阶段发展的疾病.

张玉洁, 杜强, 朱丽娟, 张艳, 李晓梅, 蒲红伟, 陈晓. 食管鳞状细胞癌组织中S100A11、14-3-3的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(30): 4609-4614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4609.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i30.4609>

■相关报道

研究表明S100A11与肾癌、乳腺癌、直肠癌、膀胱癌、前列腺癌、肺癌、胃癌及脑损伤的发生发展相关. 相关研究提示食管鳞癌组织中14-3-3表达与临床病理因素及预后有相关性.

食管癌大多已处于晚期, 整体治疗效果仍不理想. 新疆作为多民族聚集地, 是食管癌高发区, 其中哈萨克族人群发病率最高, 达155.9/10万, 远高于全国平均水平14.95/10万. 食管癌就诊时常处于中晚期, 尚无有效的治疗手段, 5年生存率仅为5%-13%^[1]. 新疆哈萨克族食管癌具有明显的地区性和家族聚集性, 食管癌成为本地区重点防治的恶性肿瘤. 多年来对新疆食管癌流行病学、病因发病学进行了多学科的研究, 发现食管癌是多因素作用, 多基因参与, 多阶段发展的疾病. 在分子生物学研究, 尤其标志物研究没有突破.

食管癌的确切病因不明, 在食管癌发生发展中最为关键的致病环节仍未能完全解释. S100A11蛋白参与细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡以及癌症的形成和进展^[2]. S100A11在肿瘤进展中的作用越来越受到关注, 研究结果表明S100A11与肾癌、乳腺癌、直肠癌、膀胱癌、前列腺癌、肺癌、胃癌及脑损伤的发生发展相关^[2]. 此外S100A11还可作为P21的通路蛋白引起细胞生长负性调控因子P21CIP1/WAF1表达增强抑制细胞内DNA的合成从而间接抑制肿瘤的发生发展. 目前已经证实200多种蛋白与14-3-3家族成员之间存在相互作用, 14-3-3蛋白与其靶分子的相互作用有赖于14-3-3结合域的识别及14-3-3靶分子的丝氨酸/苏氨酸磷酸化. 该家族可以和许多信号蛋白, 包括激酶、磷酸酶和跨膜受体等结合, 在信号传导、细胞周期以及细胞凋亡的调控等方面发挥重要作用. 在14-3-3蛋白的7个亚型中, 目前已知14-3-3蛋白 ϵ 和肿瘤的发生密切相关, 关于14-3-3蛋白 ϵ 在肿瘤中的作用机制, 目前国内外的报道尚不多. 14-3-3蛋白参与细胞生长、细胞分化、细胞凋亡、信号转导、蛋白跨膜转运等重要的生命活动调节的过程, 并有重要的影响作用^[3].

本研究应用免疫组织化学法检测68例食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织中S100A11、14-3-3的表达, 另外选取48例正常癌旁组织作为对照. 并应用统计学方法分析表达与临床病理学指标的关系, 为食管癌的恶性程度和预后判断奠定理论基础.

1 材料和方法

1.1 材料 收集新疆医科大学第一附属医院病理科2011-09/2013-05经手术切除, 并且病理诊断确诊为ESCC的石蜡包埋组织68例, 其中男35例, 女33例; 年龄<50岁17例, 年龄 \geq 50岁51例; 哈萨

0 引言

食管癌是我国常见的恶性肿瘤之一. 尽管在食管癌的基础和临床医疗方面进行了大量的研究, 但由于食管癌早期无明显症状, 临床上诊断的

表 1 S100A11在食管鳞状细胞癌组织和食管正常黏膜组织中的表达

分组	n	阳性(n)	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管鳞癌组织	68	38	55.9	10.942	0.001
正常食管黏膜	48	12	25.0		

表 2 14-3-3在食管鳞状细胞癌组织和食管正常黏膜组织中的表达

分组	n	阳性(n)	阳性率(%)	χ^2 值	P值
食管鳞癌组织	68	47	69.1	14.520	0.000
正常食管黏膜	48	16	33.3		

■创新盘点

提示S100A11、14-3-3在ESCC的发生和发展中可能起到一定作用。S100A11、14-3-3在不同分化程度、有无淋巴结转移及不同临床分期组之间的表达均有显著差异,提示S100A11、14-3-3可能对ESCC恶性程度判断有一定的指导意义。

克族病例36例,汉族病例32例;肿瘤<5 cm 27例,肿瘤≥5 cm 41例;高分化鳞癌24例,中分化鳞癌33例,低分化鳞癌11例;肿瘤浸润结食管黏膜层或黏膜下层5例,肿瘤浸润食管肌层26例,肿瘤浸润结食管浆膜层有37例;有淋巴结转移的病例52例,无淋巴结转移的病例16例。另外选取48例正常癌旁组织。收集病例获取所有患者性别、年龄、民族等基本信息,建立完整的数据资料,并由两位高年资经验丰富的病理医师指导收集病理标本、阅片。这项研究经国家自然科学基金支持,通过本院的医学伦理委员会审查,向研究中涉及的参与人员解释,并签署知情同意文件。

1.2 方法

1.2.1 S100A11、14-3-3检测:采用SP免疫组织化学三步法进行S100A11、14-3-3检测,步骤严格按照试剂盒操作说明。步骤如下:石蜡切片逐级脱蜡、水化至水,用30 mL/L H₂O₂室温下孵育20 min(封闭内源性过氧化物酶),PBS漂洗。将切片置于pH 6.0的枸橼酸盐缓冲液中,微波炉加热修复抗原20 min(温度控制在95℃-100℃),取出自然冷却至室温后,用PBS漂洗。滴加一抗,置于湿盒内,4℃冰箱过夜。同法冲洗切片,DAB显色,置于湿盒中,自来水终止显色反应,切片苏木素复染,盐酸乙醇分化返蓝,脱水封片。

1.2.2 染色结果判断: S100A11、14-3-3的阳性表达主要位于细胞胞浆。迈新公司赠送的阳性切片作阳性对照,结果判定标准:随机计数10个高倍镜视野下的阳性细胞数。胞浆内的棕黄色或棕褐色颗粒为S100A11和14-3-3的阳性细胞。

统计学处理 采用SPSS17.0统计软件包分析处理数据,分析性别、年龄、民族、肿瘤大小、分化程度、浸润深度、淋巴结转移情况。用 χ^2 检验对实验数据结果进行分析,检验水准 α

= 0.05。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 S100A11在ESCC组织和食管正常黏膜组织中的表达 S100A11在食管鳞状细胞癌组织中的阴性和阳性不同表达如图1。在68例食管鳞癌患者组织中, S100A11蛋白的阳性表达率为55.9%(38/68), 在48例食管正常黏膜组织中 S100A11蛋白的阳性表达率为25.0%(12/48), S100A11蛋白在食管鳞癌患者组织中的阳性表达明显高于在食管正常黏膜组织中的阳性表达, 两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 14-3-3在ESCC组织和食管正常黏膜组织中的表达 14-3-3在食管鳞状细胞癌组织中的阴性和阳性不同表达如图2。在68例食管鳞癌患者组织中, 14-3-3蛋白的阳性表达率为69.1%(47/68), 在48例食管正常黏膜组织中14-3-3蛋白的阳性表达率为33.3%(16/48), 14-3-3蛋白在食管鳞癌患者组织中的阳性表达明显高于在食管正常黏膜组织中的阳性表达, 两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

2.3 ESCC组织中S100A11蛋白表达与临床病理学参数之间的关系 在高、中和低分化组患者组织中S100A11的阳性表达率分别为29.2%、63.6%和90.9%, 3组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明S100A11的表达可能与食管癌组织的分化程度有关, 提示表达率高恶性程度高, 与预后相关。在有和无淋巴结转移组食管鳞癌患者组织中, S100A11的阳性表达率分别为25.0%和65.4%, 两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明S100A11的表达与食管癌组织的淋巴结转移有关。在性别、年龄、民族、肿瘤大小、浸润深度各组比较, 差异无统计学意义(表3)。

2.4 ESCC组织中14-3-3蛋白表达与临床病理学

■应用要点

提示S100A11在ESCC的发生和发展中可能起一定作用,并且对ESCC恶性程度判断有一定的指导意义,进一步随访研究有望成为判断预后的标志物。

表 3 S100A11蛋白在食管癌组织表达与临床病理学参数之间的关系

临床病理参数	n	S100A11		
		阳性n(%)	χ^2 值	P值
性别			0.496	0.481
男	35	21(60.0)		
女	33	17(51.5)		
年龄(岁)			1.988	0.159
<50	17	12(70.6)		
≥50	51	26(51.0)		
民族			0.003	0.574
哈萨克族	36	20(55.6)		
汉族	32	18(56.3)		
肿瘤大小(cm)			0.002	0.965
<5	27	15(55.6)		
≥5	41	23(56.1)		
分化程度			13.231	0.001
高分化	24	7(29.2)		
中分化	33	21(63.6)		
低分化	11	10(90.9)		
浸润深度			0.558	0.757
黏膜及黏膜下层	5	2(40.0)		
肌层	26	15(57.7)		
浆膜层	37	21(56.8)		
淋巴结转移			8.094	0.004
无	16	4(25.0)		
有	52	34(65.4)		

表 4 14-3-3蛋白在食管癌组织表达与临床病理学参数之间的关系

临床病理参数	n	14-3-3		
		阳性n(%)	χ^2 值	P值
性别			0.181	0.671
男	35	25(71.4)		
女	33	22(66.7)		
年龄(岁)			0.207	0.649
<50	17	11(64.7)		
≥50	51	36(70.6)		
民族			0.004	0.579
哈萨克族	36	25(69.4)		
汉族	32	22(68.8)		
肿瘤大小(cm)			0.126	0.723
<5	27	18(66.7)		
≥5	41	29(70.7)		
分化程度			14.832	0.001
高分化	24	10(41.7)		
中分化	33	26(78.8)		
低分化	11	11(100)		
浸润深度			8.375	0.015
黏膜及黏膜下层	5	3(60.0)		
肌层	26	13(50.5)		
浆膜层	37	31(83.8)		
淋巴结转移			7.958	0.005
无	16	6(37.5)		
有	52	41(78.8)		

参数之间的关系 在高分化、中分化和低分化食管癌患者组织中14-3-3蛋白的阳性表达率分别为41.7%、78.8%和100.0%,差异有统计学意义($P<0.05$),表明14-3-3的表达可能与食管癌组织的分化程度有关,提示表达率高恶性程度高,与预后相关。在不同浸润深度食管癌患者组织中14-3-3的阳性表达率分别为60.0%、50.5%和83.8%,差异有统计学意义($P<0.05$),表明14-3-3蛋白的表达可能与食管癌组织的浸润程度有关。在有淋巴结转移和无淋巴结转移食管癌患者组织中14-3-3蛋白的阳性表达率分别为37.5%和78.8%,两组之间差异有统计学意义($P<0.05$),表明14-3-3蛋白的表达可能与食管癌组织的淋巴结转移有关。在性别、年龄、民族、肿瘤大小各组比较,差异无统计学意义(表4)。

3 讨论

S100蛋白是分子量较小(9-13 kDa)的钙结合蛋白家族,其与 Ca^{2+} 结合后, S100蛋白构象发生改变使之能与靶蛋白结合,结合后发挥其生物学效应^[4]。目前已知S100蛋白在细胞内外都有重要

功能:如细胞内调节蛋白质磷酸化(S100A4)、调节酶活性(S100A1、S100A11、S100B)、调节 Ca^{2+} 稳态(S100A1、S100A4、S100B)、调节细胞支架结构(S100A1、S100A2、S100A4、S100A6、S100A7、S100A9)、调节细胞存活增殖(S100A1、S100A11、S100A7)等^[5]。人类S100的 α 基因定位于染色体的1q21区域。在肿瘤组织中此区的基因常常频繁重组从而引起S100基因表达的失控,这样就对细胞的功能和代谢产生影响,导致肿瘤的发生和发展。因此在很多肿瘤晚期和发生肿瘤转移时可见,而且与疾病分期和预后具有相关性^[6]。S100A11是S100蛋白家族的成员之一,最初发现在鸡砂囊平滑肌细胞,因此又称之为钙囊素。S100A11磷酸化以后与肌动蛋白分离,继而转移到细胞核中, S100A11与钙结合之后导致蛋白构象发生改变,暴露出疏水区后与靶蛋白结合。S100A11的生物学功能主要是参与细胞信号通路调节,调节细胞的生长增殖、分化和凋亡,与肿瘤的发生密切相关^[7-9]。

Ji等^[10]和Xiao等^[11]研究显示, S100A11是

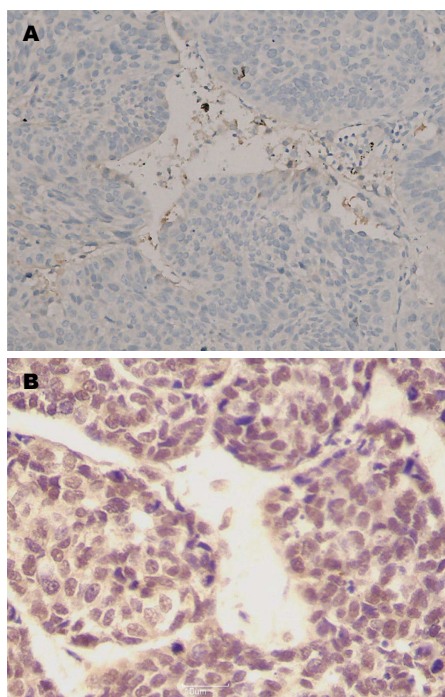


图 1 S100A11在食管鳞状细胞癌组织中的表达($\times 400$). A: S100A11在食管鳞状细胞癌组织中的阴性表达; B: S100A11在食管鳞状细胞癌组织中的阳性表达.

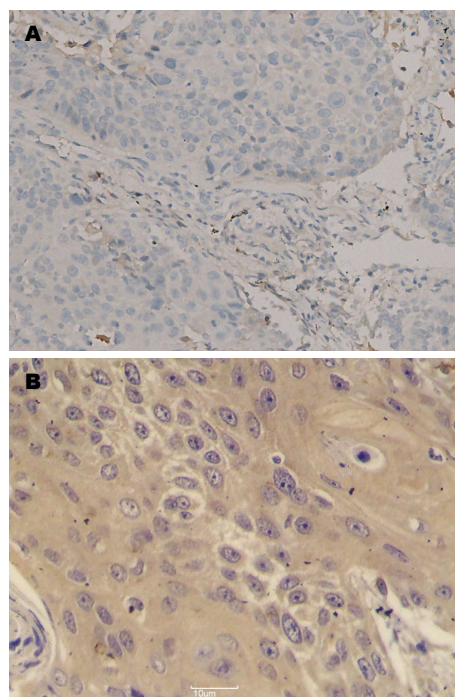


图 2 14-3-3在食管鳞状细胞癌组织中的表达($\times 400$). A: 14-3-3在食管鳞状细胞癌组织中的阴性表达; B: 14-3-3在食管鳞状细胞癌组织中的阳性表达.

■名词解释

S100蛋白: 分子量较小(9-13 kDa)的钙结合蛋白家族, 其与 Ca^{2+} 结合后, S100蛋白构象发生改变使之能与靶蛋白结合, 结合后发挥其生物学效应.

S100蛋白家族的一员, 是上调蛋白质, S100A11表达与临床病理的关系变量和胰腺癌患者的临床结果. S100A11表达胰腺癌明显高于正常组织. S100A11的高表达与淋巴结转移相关, S100A11表达与预后不良相关. 结果表明, S100A11蛋白在胰腺癌高表达, 是一种胰腺癌重要标志物, 但是对于预后判定没有意义. 陈军政等^[12]应用基因芯片筛查胃癌相关差异表达基因, 结果发现, 7例胃癌组织中进行RT-PCR验证, S100A11表达上调, 基因异常表达可能参与胃癌发生发展. 吴慧玲等^[13]应用免疫组织化学方法研究S100蛋白家族成员S100A2、A4、A9、A11在58例低分化鼻咽癌患者的癌组织及16例正常鼻咽组织中的表达, S100A11蛋白与鼻咽癌的发生无相关性. 在本组研究中, S100A11蛋白在ESCC中呈高表达, 并且在不同分化程度、有无淋巴结转移之间的表达有显著性差异, 提示S100A11在ESCC的发生和发展中可能起一定作用, 并且对ESCC恶性程度判断有一定的指导意义, 进一步随访研究有望成为判断预后的标志物.

14-3-3蛋白于1967年在动物大脑组织中发现, 在哺乳动物中, 14-3-3蛋白家族包括7种亚基, 14-3-3与肿瘤的关系密切. 14-3-3主要受抑癌基因 $p53$ 调控, 作为一个细胞周期负调控因子, 起活化可以引起细胞周期 G_2/M 期阻滞, 以发挥抑

癌基因作用^[14]. 14-3-3直接参与人类肿瘤的发生、发展, 已有报道在多种人类恶性肿瘤中常有其蛋白或基因表达异常^[15]. 14-3-3在乳腺癌中表达尚存争议, 有研究认为其表达随乳腺癌的恶性进展呈下降趋势. Bartel等^[16]发现, 14-3-3蛋白表达随着肿瘤发展进行性下降, 证实14-3-3作为肿瘤抑制因子存在于乳腺癌组织中.

Li等^[17]运用蛋白质组学分析了高转移性和低转移性乳腺癌细胞系的蛋白表达, 发现14-3-3 ϵ 高表达于高转移性的细胞系. Ko等^[18]通过免疫组织化学方法发现14-3-3 ϵ 不但高表达于原发性肝细胞肝癌, 且其表达与肿瘤转移相关并且提示患者预后不良. 谭锋维等^[19]研究了食管鳞癌组织中14-3-3 ϵ 表达与临床病理因素及预后的相关性, 结果发现, 14-3-3 ϵ 在食管癌中表达上调; 该蛋白在肿瘤中多表达于细胞质, 14-3-3 ϵ 表达水平与淋巴结转移和预后不良呈正相关. 在不同民族间, 14-3-3和S100A11的表达无差异, 提示遗传起作用可能小.

在本组研究中, 14-3-3蛋白在ESCC中呈高表达, 并且在不同组织分化程度、不同浸润深度、有无淋巴结转移的表达有显著性差异, 提示14-3-3蛋白在ESCC的发生和发展中可能起一定作用, 对其进一步随访研究有望成为ESCC早期诊断、预后判断及化学治疗的参考指标.

■同行评价

本文较准确反映了研究工作的科学问题和特定内容,对食管癌分子标志物进行探索性研究。

4 参考文献

- 1 刘清, 刘涛, 郑树涛, 高向朋, 伊力亚尔·夏合丁, 林仁勇, 卢晓梅. 哈萨克族食管癌中高迁移率蛋白A2的表达及其与上皮间质转化的相关性. *中华消化杂志* 2014; 34: 148-151
- 2 He H, Li J, Weng S, Li M, Yu Y. S100A11: diverse function and pathology corresponding to different target proteins. *Cell Biochem Biophys* 2009; 55: 117-126 [PMID: 19649745 DOI: 10.1007/s12013-009-9061-8]
- 3 Mhawech P. 14-3-3 proteins--an update. *Cell Res* 2005; 15: 228-236 [PMID: 15857577]
- 4 Gross SR, Sin CG, Barraclough R, Rudland PS. Joining S100 proteins and migration: for better or for worse, in sickness and in health. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 1551-1579 [PMID: 23811936 DOI: 10.1007/s00018-013-1400-7]
- 5 Amin AR, Islam AB. Genomic analysis and differential expression of HMG and S100A family in human arthritis: upregulated expression of chemokines, IL-8 and nitric oxide by HMGB1. *DNA Cell Biol* 2014; 33: 550-565 [PMID: 24905701]
- 6 Egberts F, Pollex A, Egberts JH, Kaehler KC, Weichenthal M, Hauschild A. Long-term survival analysis in metastatic melanoma: serum S100B is an independent prognostic marker and superior to LDH. *Onkologie* 2008; 31: 380-384 [PMID: 18596385 DOI: 10.1159/000135492]
- 7 Anania MC, Miranda C, Vizioli MG, Mazzoni M, Cleris L, Pagliardini S, Manenti G, Borrello MG, Pierotti MA, Greco A. S100A11 overexpression contributes to the malignant phenotype of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1591-E1600 [PMID: 23928665 DOI: 10.1210/jc.2013-1652]
- 8 Jaiswal JK, Lauritzen SP, Scheffer L, Sakaguchi M, Bunkenborg J, Simon SM, Kallunki T, Jäättelä M, Nylandsted J. S100A11 is required for efficient plasma membrane repair and survival of invasive cancer cells. *Nat Commun* 2014; 5: 3795 [PMID: 24806074 DOI: 10.1038/ncomms4795]
- 9 Wang C, Zhang Z, Li L, Zhang J, Wang J, Fan J, Jiao B, Zhao S. S100A11 is a migration-related protein in laryngeal squamous cell carcinoma. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1552-1559 [PMID: 24046531 DOI: 10.7150/ijms.5986]
- 10 Ji YF, Huang H, Jiang F, Ni RZ, Xiao MB. S100 family signaling network and related proteins in pancreatic cancer (Review). *Int J Mol Med* 2014; 33: 769-776 [PMID: 24481067 DOI: 10.3892/ijmm.2014.1633]
- 11 Xiao MB, Jiang F, Ni WK, Chen BY, Lu CH, Li XY, Ni RZ. High expression of S100A11 in pancreatic adenocarcinoma is an unfavorable prognostic marker. *Med Oncol* 2012; 29: 1886-1891 [PMID: 21912994 DOI: 10.1007/s12032-011-0058-y]
- 12 陈军政, 王卫军, 郑敏巧, 林曦, 王国平, 李剑锋, 侯建毅. 应用基因芯片筛查胃癌相关差异表达基因. *中华实验外科杂志* 2011; 28: 2155-2157
- 13 吴慧玲, 董盛宇, 叶耀耀, 周慧. S100蛋白表达与鼻咽癌临床关系的研究. *中国现代医药杂志* 2013; 15: 15-18
- 14 Chen M, Liu T, Xu L, Gao X, Liu X, Wang C, He Q, Zhang G, Liu L. Direct interaction of 14-3-3 ζ with ezrin promotes cell migration by regulating the formation of membrane ruffle. *J Mol Biol* 2014; 426: 3118-3133 [PMID: 25020230 DOI: 10.1016/j.jmb.2014.06.021]
- 15 Raungrut P, Wongkotsila A, Lirdprapamongkol K, Svasti J, Geater SL, Phukaoloun M, Suwiat S, Thongsuksai P. Prognostic significance of 14-3-3 γ overexpression in advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3513-3518 [PMID: 24870749]
- 16 Bartel M, Schäfer A, Stevers LM, Ottmann C. Small molecules, peptides and natural products: getting a grip on 14-3-3 protein-protein modulation. *Future Med Chem* 2014; 6: 903-921 [PMID: 24962282 DOI: 10.4155/fmc.14.47]
- 17 Li DQ, Wang L, Fei F, Hou YF, Luo JM, Zeng R, Wu J, Lu JS, Di GH, Ou ZL, Xia QC, Shen ZZ, Shao ZM. Identification of breast cancer metastasis-associated proteins in an isogenic tumor metastasis model using two-dimensional gel electrophoresis and liquid chromatography-ion trap-mass spectrometry. *Proteomics* 2006; 6: 3352-3368 [PMID: 16637015]
- 18 Ko BS, Chang TC, Hsu C, Chen YC, Shen TL, Chen SC, Wang J, Wu KK, Jan YJ, Liou JY. Overexpression of 14-3-3 ϵ predicts tumour metastasis and poor survival in hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2011; 58: 705-711 [PMID: 21401702]
- 19 谭锋维, 赵亮, 邵康, 陈照丽, 赫捷. 食管鳞癌组织中14-3-3 ϵ 表达与临床病理因素及预后的相关性. *中华医学杂志* 2011; 91: 2305-2309

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

