

晚期胃癌中的肿瘤异质性表达与侵袭转移的相关性研究

Studies of the Relationship between Heterogeneity in Tumors and the Bio-behavior of Invasion and Metastasis of Advanced Gastric Carcinoma

于观贞/YU Guan-zhen,王杰军/WANG Jie-jun

上海长征医院肿瘤科,上海 200070

Department of Oncology, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200070, China

[摘要] 应用免疫组化和突变分析方法,分析晚期胃癌原发灶和转移灶 *nm23*, *S100A4* 和 *p53* 的表达差异,探讨肿瘤内部异质性在胃癌转移发生中的意义。结果发现转移抑制基因 *nm23* 在转移灶中的表达显著上调,转移促进基因 *S100A4* 在转移灶中的表达显著下调,癌基因 *p53* 在两者中的表达和突变没有明显差异。*nm23* 在原发瘤中的表达下调以及 *S100A4* 和 *p53* 的过度表达与胃癌的高侵袭性显著相关。数据显示:*nm23* 和 *S100A4* 在胃癌的转移中发挥作用,而 *p53* 是胃癌发生的一个晚期事件。

[关键词] 胃癌;异质性;转移 **[中图分类号]** R730.2, Q354

[文献标识码] A **[文章编号]** 1000-7857(2006)05-0032-04

Abstract: In this paper, we report our researches into the changes of *nm23*, *S100A4* and *p53* between the primary tumor and the metastases of gastric cancer by immunohistochemistry and polymerase chain reaction single-strand conformation polymorphisms (PCR-SSCP), as well as the role of heterogeneity in the process of metastasis of gastric cancer. The results revealed lower expression of *nm23* and higher expression of *S100A4* in the metastases than in the primary tumor. No difference of *p53* between the two groups was found. Down-expression of *nm23* and overexpression of *S100A4* and *p53* were related to distant metastasis of gastric cancer. The results suggested that *nm23* and *S100A4* play a critical role in the process of metastasis and that *p53* is a late event of gastric cancer.

Key Words: gastric cancer; heterogeneity; metastasis

CLC Numbers: R730.2, Q354

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2006)05-0032-04

1 引言

肿瘤发生发展过程中,因基因不稳定性、DNA 倍体畸形、断裂、细胞突变,可自发地不断出现表型不同的细胞亚群,随体积增大,最终成为一异质性肿瘤。其表现为肿瘤在基因型和表现型方面存在着更多的异质性,即组织形态学相同,但肿瘤细胞可在核型、免疫表型、遗传标志物、生长率、细胞产物、药物敏感性以及其他细胞组织学特征方面呈现广泛的多态性,从而产生不同转移能力的癌细胞。胃癌的发生率和死亡率占各种恶性肿瘤的首位,而引起死亡的主要原因是病灶的扩散和转移。目前人们对胃癌发生的分子生物学机制已有了较深的了解,但是对转移的认识起步较晚。为了探讨转移涉及的机制和基因,我们制作了转移相关组织芯片,并初步检测了转移抑制基因 *nm23* 和转移促进基因 *p53* 和 *S100A4* 在癌旁、癌组织和转移灶组织中的表达,并检测了 *p53* 在同一肿瘤不同病灶的突变情况,以分析肿瘤异质性与胃癌转移行为的相关性和临床意义。

2 材料和方法

2.1 材料

2.1.1 组织标本

收集 1996-1999 年存档的石蜡标本,74 例胃癌,病理诊断结果经 2 名以上病理医师确认,按 1999 年 WHO 标准分类,其中腺癌 43 例,粘液腺癌 13 例,未分化癌 9 例,印戒细胞癌 9 例;男性 50 例,女性 24 例;年龄≤60 岁 44 例,>60 岁 30 例;远处转移 35 例。

2.1.2 组织芯片构建

首先根据 HE 切片选取存档组织蜡块,再应用 HE 切片确定具有代表性的病变部位(癌旁、癌、淋巴结和远处转移灶)。然后参照 Kononen 等^[1]建立的方法应用组织芯片构建仪(Beecher Instruments, Silver Spring, MD)制备组织芯片。

2.1.3 DNA 样品抽提

石蜡包埋组织:每张蜡块切 8 张,厚度 5 μm,脱蜡至水,加入不含蛋白酶 K 的裂解液,55℃过夜,再加入蛋白酶 K,终浓度 400 ng/ml,55℃温育 4~5 d,期间加入等量蛋白酶 K 1 次,煮沸终止反应^[2]。粗提 DNA 再用酚/氯仿抽提,无水乙醇沉淀,室温干燥,加

收稿日期:2005-09-24

作者简介:于观贞,男,上海市和田路 64 号 上海长征医院肿瘤科,博士,研究方向为肿瘤转移;E-mail: qiaoshanqian@yahoo.com.cn

王杰军(通讯作者),男,上海长征医院肿瘤科,教授,研究方向为生活质量、肿瘤转移和血管淋巴管机制;

E-mail: jiejunw@cscor.com.cn

100 μ l TE 溶解沉淀。紫外分光光度计定量, -20 $^{\circ}$ C 保存备用。

2.2 方法

2.2.1 免疫组化

抗体来源:鼠抗 nm23 单克隆抗体(MAB-0235)购于美国癌基因公司;鼠抗 p53 单克隆抗体(Do-7)和鼠抗 S100A4 单克隆抗体(Lot118)购于丹麦 DAKO 公司。EnVision 免疫组化试剂盒购自丹麦 Dako 公司。免疫组化技术采用 EnVision 二步法,PBS 替代一抗作阴性对照。nm23、p53 和 S100A4 阳性染色为淡黄色、棕黄色或棕褐色。p53 定位于细胞核,nm23 和 S100A4 定位于细胞浆和细胞膜。采用二级计分法,阳性细胞计数:<5%,0 分;5%~25%,1 分;25%~50%,2 分;50%~75%,3 分;>75%,4 分。染色强度分类:淡黄色,1 分;黄或深黄色,2 分;褐或棕褐色,3 分。两者计分相乘大于 1 者为阳性^[2]。

2.2.2 PCR-SSCP

1) 引物设计及合成 p53(5-8)引物由上海生工生物工程技术有限公司合成,经 PAGE 纯化。引物序列:Exon 5:(S)5'-TCCTTCTCTTCTACAG,(AS)5'-ACCCTGGGCAACCAGCCCTGT;Exon6:(S)5'-ACAGGGCTGCTGCCCAGGGT,(AS)5'-AGTTGCAAACCAGACCTCAGGCG; Exon7:(S)5'-TCCTAG-GTTGGCTCTGACTGT(AS)5'-GTGGCCCTGACCTGGAGTCT; Exon8:(S)5'-GGGACAGGTAGGACCAGACCTGATTCCTT,(AS)5'-ATCTGAAGGCATAACTGCACCCCTTGG。

2) PCR 扩增 50 μ l 反应体系:dH₂O18.5 μ l,10 $\times$ buffer5 μ l,dNTP(各 2.5 mmol/L)5 μ l,MgCl₂(25 mmol/L)5 μ l,上、下游引物各 5 μ l(2.5 mmol/L),模板 DNA4 μ l(400 ng),TaqDNA 聚合酶 2.5 μ l(1.25 μ mol/L)。反应条件:94 $^{\circ}$ C 变性 4min;94 $^{\circ}$ C 1min,退火 55 $^{\circ}$ C 1min,72 $^{\circ}$ C 1 min,循环 35 次,72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min,4 $^{\circ}$ C 保存。

2.2.3 非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳

1) 凝胶组成 40%丙烯酰胺:甲叉双丙烯酰胺 (19:1)3 ml,10 $\times$ TBE1.5 ml,甘油 0.75 ml,dH₂O 9.75 ml,制胶前加入 25%过硫酸胺 50 μ l,TEMED 30 μ l,混匀后立即制胶。50 V 电压预电泳 30 min。

2) 样品点样 PCR 扩增产物 15 μ l 与 DMSO 变性液按 2:1 体积比混合,混合物置 95~100 $^{\circ}$ C 水浴中变性 10 min,立即置冰浴中骤冷 15 min 后上样,50 mA 电流电泳 1 h,改为 25 mA 电流,至指示剂溴酚蓝达到胶底部,结束电泳。

3) 染色 取出胶板,置于固定液(10%无水乙醇与 0.5%冰乙酸),轻摇固定 10 min,2%硝酸银染色 5 min,置显影液 (30 g/L NaOH,体积分数 0.5%甲醛溶液)显影至条带清晰,终止显影,每步操作后均用去离子水漂洗 2 遍^[5]。

4) 结果判断 与正常组织及癌旁组织相比较,若出现条带的缺失或易位,即可判断为阳性。

2.3 统计学处理

SPSS 软件作统计处理。nm23、p53 和 S100A4 相互之间以及它们与临床病理因素的关系采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 nm23、p53 和 S100A4 在胃癌旁、癌组织及转移组织中的表达

构建 2 张组织芯片分别含 153 和 144 个位点,其中脱落位点,用常规切片补充。癌组织中 nm23、p53 和 S100A4 染色阳性细胞呈片状和/或弥漫分布,癌旁组织中阳性细胞呈散在或片状分布,且染色强度均弱于癌组织,转移灶中阳性细胞呈散在或弥散分布。nm23、p53 和 S100A4 蛋白在胃癌旁、癌组织及转移灶中的表达见表 1。统计结果表明,癌组织 p53 和 S100A4 的表达率高于癌旁组织,而 nm23 则低于癌旁组织($p<0.05$);S100A4 在远处转移灶中的表达明显高于癌组织和淋巴结中的表达($p<0.05$),nm23

在淋巴结转移灶中的表达明显低于癌组织中的表达,远处转移组织中 nm23 的表达也低于癌组织,但无统计学意义 ($p>0.05$),而 p53 未观察到上述变化。

表 1 胃癌旁、癌组织及转移灶组织 nm23、p53 和 S100A4 的阳性表达率

Tbl. 1 Positive expression of nm23, p53 and S100A4 in the normal tissues, primary tumor and the metastases of gastric cancer

组别	样本数	nm23 阳性		p53 阳性		S100A4 阳性	
		例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
癌旁组织	73	69	90.4*	35	47.9	32	43.8
癌组织	74	54	73.0	61	82.4	53	71.6
淋巴结转移	72	40	55.6*	65	90.3	50	69.4
远处转移	(35)	(21)	(60.0)	(32)	(91.4)	(32)	(91.4)
肝脏组织	24	17	70.1	21	87.5	21	87.5
胰腺	2	0	0	2	100	2	100
其它	9	4	44.4	9	100	9	100
癌旁:癌(r)		0.006(7.453)		0.000(19.291)		0.001(11.634)	
癌:淋巴结转移		0.028(4.828)		>0.05		>0.05	
癌:远处转移		>0.05		>0.05		(5.429)	

3.2 nm23、p53 和 S100A4 表达阳性与胃癌部分临床病理参数的关系

3 项指标的表达率与性别、年龄、肿瘤类型、大小、分化和淋巴结转移部位均无明显关系(P 均>0.05)。nm23 与肿瘤的大体类型和远处转移相关高(P 值分别为 0.037 及 0.025);p53 表达在肿瘤大体类型(溃疡型)、浸润程度及远处转移方面存在差异(P 值分别为 0.001,0.014 及 0.004);S100A4 与肿瘤的大体类型和远处转移相关高(P 值分别为 0.001 及 0.003)(见表 2)。

3.3 胃癌组织中 nm23、p53 和 S100A4 阳性表达之间的相关性

将 72 例胃癌组织 nm23、p53 和 S100A4 的表达结果相互对照,经 χ^2 检验显示 p53 和 nm23 之间以及 p53 和 S100A4 之间存在相关性(P 分别为 0.016,0.025)(见表 3)。

3.4 免疫表型以及与临床病理参数的关系

3 种蛋白之间有 4 种免疫表型(见表 2)。nm23+ /p53+与年龄(>60)、组织分化(低)和大体类型(溃疡型)相关, P 分别为 0.006、0.015 和 0.024;p53+ / S100A4+与大小(≤ 3)、大体类型(溃疡型)和远处转移高度相关, P 分别为 0.028、0.001 和 0.003;nm23+ /S100A4+与性别(男)、大体类型(溃疡型)、远处转移和血管神经浸润相关, P 分别为 0.005、0.002、0.019 和 0.023;nm23 +/p53+ /p S100A4+与性别(男)、大体类型(溃疡型)、远处转移和血管神经浸润相关, P 分别为 0.006、0.003、0.021 和 0.013。

3.5 p53 基因突变的检测

35 例原发灶 p53 突变率为 42.9%(15/35),转移灶中为 45.7%(16/35),共阴性率为 48.6%(17/35),共突变率为 37.1%(13/35),原发灶 15 例突变中 2 例转移灶未见突变,转移灶 13 例突变中 3 例原发灶未见突变。

4 讨论

胃癌的一个重要生物学特性是早期发生淋巴结转移和晚期发生远处转移,而转移是公认的愈后不良的重要指标,因此了解转移涉及的机制和寻找能够区分具有转移潜能癌细胞的标志物,将有助于胃癌的诊断和治疗。分子生物学方面,癌基因和抑癌基因的异常导致了肿瘤的发生,肿瘤进展涉及的基因有别于肿瘤的发生,在肿瘤进展至转移这一阶段涉及到另两类基因:转移促进基因和转移抑制基因。转移促进基因使不具转移能力癌细胞具有转移能力,一些激活的转移促进基因也具有癌基因功能。转移抑制基因能抑制转移但不影响肿瘤的生长,而抑癌基因既可抑制肿

于观贞,等:晚期胃癌中的肿瘤异质性表达与侵袭转移的相关性研究

表 2 胃癌临床病理参数与 nm23、p53 和 S100A4 阳性表达和不同阳型表型间的关系
Tbl. 2 Relationships among biological characteristics of gastric cancer and nm23, p53 and S100A4 staining and combined genotypes

检测项目	例数	阳性例数(百分比%)						
		nm23/p53	p53/S100A4	nm23/S100A4	nm23/p53/pS100A4	nm23	p53	S100A4
性别								
男	50	33(66.00)	36(72.00)	32(64.00)**	29(58.00)**	38(76.00)	43(86.00)	37(74.00)
女	24	15(62.50)	14(58.30)	7(29.20)	6(25.00)	16(66.70)	18(91.70)	16(66.70)
年龄								
≤60	44	22(50.00)	31(70.50)	24(54.50)	20(45.50)	27(61.40)	33(75.00)	33(75.00)
>60	30	25(83.30)*	19(63.30)	15(50.00)	15(50.00)	23(76.70)	28(93.30)	20(66.70)
肿瘤类型								
腺癌	43	30(69.80)	33(76.70)	26(60.50)	23(53.50)	34(79.10)	36(83.70)	34(79.10)
粘液腺癌	13	8(61.50)	7(53.80)	6(46.20)	6(46.20)	9(69.20)	8(61.50)	8(61.50)
未分化癌	9	4(44.40)	6(66.70)	3(33.30)	2(22.20)	5(55.60)	8(88.90)	7(77.80)
印戒细胞癌	9	6(66.70)	4(44.40)	4(44.40)	4(44.40)	6(66.70)	9(100.00)	4(44.40)
腺癌组织分化								
高中	21	11(52.40)	17(81.00)	14(66.70)	12(57.10)	18(85.70)	18(85.70)	17(81.00)
低	22	19(86.40)*	16(72.70)	11(50.00)	11(50.00)	16(72.70)	18(81.80)	17(77.30)
大小								
≤3	12	6(50.00)	11(91.70)*	7(58.30)	6(50.00)	7(58.30)	8(66.70)	11(91.70)
3~6	41	29(70.70)	29(70.70)	22(53.70)	20(48.80)	32(78.00)	36(87.80)	29(70.70)
>6	21	13(61.90)	10(47.60)	10(47.60)	9(42.90)	15(71.40)	17(81.00)	13(61.90)
大体类型								
蕈伞型	15	6(40.00)	5(33.30)	2(13.30)	2(13.30)	7(46.70)	8(53.30)	5(33.30)
溃疡型	54	40(74.10)*	44(81.50)*	35(64.80)**	32(59.60)*	43(79.60)*	50(92.60)**	45(83.30)**
缩窄型	5	2(40.00)	1(20.00)	2(24.00)	1(20.00)	4(80.00)	3(60.00)	3(60.00)
浸润程度								
粘膜深层	1	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)
肌层	7	3(42.90)	6(85.70)	3(42.90)	2(28.60)	4(57.10)	3(42.90)	6(85.70)
浆膜层	53	35(66.00)	35(66.00)	29(54.70)	26(49.10)	39(73.60)	44(83.00)	36(67.90)
周围组织	13	9(69.20)	9(69.20)	7(53.80)	7(53.80)	10(76.90)	13(100.00)*	10(76.90)
远处转移								
有	38	28(73.70)	32(84.20)**	25(65.80)*	22(57.90)*	32(84.20)*	26(94.70)*	33(86.80)**
无	36	20(55.60)	18(50.00)	13(36.10)	11(30.60)	22(61.10)	25(69.40)	20(55.50)
血管神经浸润								
有	23	18(78.30)	17(73.90)*	17(73.90)*	16(69.60)*	15(65.20)	22(95.70)*	17(74.00)
无	51	30(58.80)	33(64.70)	22(43.10)	19(37.30)	39(76.50)	39(76.50)	36(70.60)

表 3 72 例胃癌组织中 nm23、p53 和 S100A4 间的相关关系
Tbl. 3 Relationships among nm23, p53 and S100A4 in 72 cases of gastric cancer

蛋白	总例数	阳性结果[例数(%)]					
		nm23	p	p53	p	S100A4	p
nm23							
+	54			48(88.90)*	0.02	38(70.10)	
-	20			13(65.00)		15(75.00)	
p53							
+	61	48(78.70)*	0.02			47(77.00)*	0.03
-	13	6(46.20)				6(46.20)	
S100A4							
+	53	38(71.70)		47(88.70)*	0.03		
-	21	16(76.20)		14(66.70)			

瘤生长又可抑制转移^[3]。同一种瘤体内癌细胞转移能力的差异称之为肿瘤细胞转移异质性。不是所有肿瘤细胞都能完成转移全过程。绝大多数肿瘤未能产生转移的原因,可能是由于在转移过程中某一个或几个环节缺陷所致,如未能浸润宿主基质、抗原性太高、肿瘤细胞缺乏凝聚力、未能停留在血管床以及不具有在转移器官实质中定居的能力。现代分子生物学、肿瘤学研究认为,肿瘤转移行为的获得是多基因损伤、肿瘤进展的结果。癌基因的点突变、扩增、重排和抗癌基因的缺失是肿瘤临床生物学行为的基础,基因的损伤导致肿瘤过快进入相对和绝对晚期,异质性克隆的增

多必然导致转移异质性的增强,转移过程的一系列环节可能都是有不同的基因在 DNA 或 RNA 水平上,通过一过性或永久性的变化来调节的。在细胞株“转移定居”过程中,转移促进基因的激活和转移抑制基因的失活可能是使之适应环境、增强组织亲和力的条件。

组织芯片技术在肿瘤核酸、蛋白检测中的应用,以及这种技术与基因芯片、蛋白芯片等其他生物学技术的结合应用,极大地丰富并促进了肿瘤的基础性研究。应用该技术可快速、高效、经济、简便地进行大样本、高通量检测,同时避免了操作及统计中造成的误差,较好地克服了人为因素带来的偏差。我们将癌旁组织、癌组织、转移淋巴结和远处转移灶放在一张在玻片上,可以很好地观察它们之间的变化和区别。

p53 是胃癌组织中最常发生突变的肿瘤基因,也是研究得最为深入的基因之一,位于人 17p13.1,编码 53 kD 的蛋白质。p53 是一细胞周期调控基因,在 DNA 损伤后将细胞阻滞在 G1 期,抑制细胞增殖,促进 DNA 修复,而 p53 突变后不能调控细胞增殖,使肿瘤侵袭力增加,容易发生转移。继往研究发现,突变型 p53 蛋白表达与胃癌的生物学行为关系密切,尤其与浸润和转移相关,因此 p53 被认为也是一个转移促进基因^[4]。我们研究发现胃癌中 p53 蛋白的表达率明显高于癌旁,而 p53 过表达与肿瘤的大体类型(溃疡型)、浸润深度(浆膜外)和远处转移高度相关,说明突变型 p53 对胃癌细胞调控作用减弱或消失,从而导致癌细胞的浸润和转移,这一结果同文献资料相符。胃癌转移淋巴结和各个转移

灶中 p53 的阳性表达率高于癌组织中的表达,但没有统计学意义。考虑到所测的均为进展期胃癌且样本较少,还需加大样本量进一步确定转移灶和原发灶之间是否存在差异。结果表明 p53 突变是肿瘤发生的晚期事件,与胃癌的恶性表型和转移高度相关,此外由于 p53 在癌及转移灶中的高突变率,可在进展期胃癌的治疗中将 p53 作为一个靶点进行基因治疗。

nm23 是第一个发现的转移抑制基因,位于人 17q21、编码 17 kD 的蛋白质,主要为二磷酸核苷激酶(NDPK),NDPK 参与体内磷酸核苷的生成,通过影响微管聚合状态及 G 蛋白介导的信号传导通路而调节细胞代谢,在肿瘤细胞增值、分化和侵袭转移中起重要作用^[5]。研究表明,nm23 基因的缺失和突变与胃癌肿瘤的浸润和转移有关,并与短的生存期相关^[6]。本实验发现 nm23 在癌旁、癌和转移灶组织中的阳性表达率呈下降趋势,而且两两之间存在统计学差异,说明 nm23 具有部分抑瘤活性,而且表达的缺失可能引起部分细胞的转移。但 nm23 在溃疡型肿瘤和具有远处转移的原发肿瘤中过表达,和以往结果不符,这可能与肿瘤的增殖活性或与 p53 的状态有关。

Mts/S100A4 是 Ca²⁺结合蛋白 S100 家族的一员,编码 11kD 的蛋白质,参与细胞浆骨架动力学和细胞运动的调节。文献报道 Mts/S100A4 的过表达与肿瘤的侵袭转移高度相关,即 Mts/S100A4 也是一转移促进基因^[7]。本研究发现癌组织中 Mts/S100A4 阳性表达要高于癌旁中的表达,远处转移灶中 Mts/S100A4 的表达要高于癌和淋巴结中的表达,但癌组织与淋巴结中的表达无明显差异,说明 Mts/S100A4 具有一定的抑瘤活性,而其过表达能促进癌细胞的移动,转移至远处。溃疡型肿瘤和具有远处转移的肿瘤中 Mts/S100A4 的过表达也支持这一观点。

如同肿瘤的发生是一个多基因参与的过程一样,肿瘤的进展至转移这一阶段也有许多基因参与,多个基因相互作用。野生型 p53 在一定条件下可以增加 nm23 的表达,但在另外条件下抑制 nm23 的表达^[8],多数研究认为 nm23 的缺失和 p53 的突变与肿瘤的恶性表型和转移相关,但也有人发现两者的表达与胃癌患者的愈后相关^[9]。本研究发现 nm23 阳性表达与 p53 阳性表达之间具有相关性,且 nm23+/p53+表型占 64.9%(48/74),并与年龄>60、低分化和溃疡型相关,提示突变型 p53 的获得性功能可能会调节 nm23 的表达。p53 与 S100A4 存在着物理结合,S100A4 能调节突变型 p53 的活性,通过介导突变型 p53 的获得性功能调整一系列基因的表达,从而发挥其转移促进作用^[9]。本研究中 p53 过表达和 S100A4+过表达关系密切,p53+/S100A4+表型占 67.6%(50/74),并与≤3、溃疡型和远处转移相关,提示两者之间可能相互作用,作用于肿瘤的进展和转移。近年来,一些学者认为 nm23 与 S100A4 在肿瘤转移过程中具有共同调节作用。本研究未发现两者表达之间有相关性,但 nm23+/S100A4+表型占 52.7%(39/74),且与性别(男)、溃疡型、远处转移和血管神经浸润,说明在评价胃

癌的恶性生物学行为方面两者共表达较单一表达效果显著。由于 p53 表达较高,nm23+/p53+/S100A4 表型特点同 nm23+/S100A4+表型。

胃癌的转移是以多个转移促进基因激活和转移抑制基因失活为基础的多步骤、多阶段过程。通过比较转移淋巴结、远处转移灶和原发灶中 nm23、p53 和 S100A4 的表达,可以发现转移过程中部分癌细胞性状发生了变化,这可能与转移潜能有关^[10]。此外,蛋白表达间的相关性提示基因间调控可能会促进或抑制转移的发生。通过研究蛋白表达结合表型以及它们与临床参数之间关系,可发现利用基因表型去预测胃癌的恶性性状和转移较单一指标更好。本课题组将进一步随访分析 nm23、p53 和 S100A4 与胃癌患者愈后的关系,证实三者在胃癌评价中的作用。

参考文献(References)

- [1] KONONEN J, BUBENDORF L, KALLIONIEMI A, et al. Tissue microarray for high-throughput molecular profiling of tumor specimens[J]. Nature Med, 1998, 4: 844-847.
- [2] LU CD, C.ALTIERI D, TANIGAWA N. Expression of a novel anti-apoptosis gene, surviving, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas [J]. Cancer Res, 1998, 58:1 808-1 812.
- [3] DEBIES MT, WELCH DR. Genetic basis of human breast cancer metastasis [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2001,6: 441-451.
- [4] LCHIYOSHI Y, OIWA H, TOMISAKI S, et al. Overexpression of p53 is associated with growth pattern and prognosis in advanced gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology, 1997, 44:546-553.
- [5] STEEG PS. Perspectives on classic article: metastasis suppressor genes[J]. J Natl Cancer Inst, 2004,96: E4.
- [6] LEE KE, LEE HJ, KIM YH, et al. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2003,33: 173-179.
- [7] CHO YG, NAM SW, KIM TY, et al. Overexpression of S100A4 is closely related to the aggressiveness of gastric cancer. APMIS, 2003,111:539-545.
- [8] CHEN SL, WU YS, SHIEH HY, et al. p53 is a regulator of the metastasis suppressor gene nm23-H1[J]. Mol Carcinog,2003,36: 204-214.
- [9] GRIGORIAN M, ANDRESEN S, TULCHINSKY E, et al. Tumor suppressor p53 protein is a new target for the metastasis-associated Mts1/S100A4 protein: functional consequences of their interaction[J]. J Biol Chem, 2001,276: 22 699-22 708.
- [10] TAKES RP, BAATENBURG DE JONG RJ, WIJFFELS K, et al. Expression of genetic markers in lymph node metastases compared with their primary tumours in head and neck cancer [J]. J Pathol, 2001,194: 298-302.

(责任编辑 王 芷)

·科技动态·

《中国科协系统学术会议文献题录(上、下)》出版

用于报道和检索中国科协系统会议论文文献信息的大型检索图书——《中国科协系统学术会议文献题录(上、下)》,2006 年 1 月由中国科学技术出版社出版。为促进学术会议交流,提高学术会议论文集的利用率,该书从中国科协征集到的本系统 2003-2004 年间组织编辑的 3 000 多种学术会议论文集中,精心挑选 649 种论文集,编纂了 44 696 条会议论文文献题录信息,读者可通过中国图书馆图书分类索引、作者索引、作者单位索引和来源索引多种编目方式查询每一条论文文献题录信息。此外,该图书

中所录的每一条会议论文题录信息,其论文原文均可从北京理工大学图书馆获取。

《中国科协系统学术会议文献题录(上、下)》由中国科协学会学术部组织编辑,全书定价 200.00 元,适合于高等学校、科研院所的教师、研究生和科研工作者使用。欲购买者可与我社经营部联系。联系电话:(010)62103114;联系人:陈先生 宫女士。

(本刊编辑部 严佳君)