基础研究 文章编号:0253-3626(2010)01-0005-05

Smad4 及 Smad7 在胃癌组织中的表达研究

冷爱民,刘 霆,李 乾,王华秀,崔建芳,阳 静,张桂英
(湖南省长沙市中南大学湘雅医院消化科,长沙 410008)

【摘 要】目的:研究 Smad4 及 Smad7 在不同胃组织中的表达及作用。方法:病理学证实的胃癌根治术切除的胃癌组织标本 78 例,胃癌旁组织 78 例,采用 SP 免疫组织化学染色技术,检测 Smad4 及 Smad7 在不同胃组织中的表达。结果:①Smad4 蛋白在胃癌旁组织中的阳性表达率为 69.23%,在胃癌组织中的阳性表达率为 44.87%($P<0.01$);随着胃癌分化程度的降低其阳性表达率降低;有淋巴结转移者阳性表达率为 23.25%,无淋巴结转移者的阳性表达率为 71.43%,差别亦有统计学意义($P<0.01$)。②Smad7 蛋白在胃癌旁组织中的阳性表达率为 17.95%,在胃癌组织中的阳性表达率为 89.74%($P<0.01$);随着胃癌分化程度的降低其阳性表达率升高;有淋巴结转移者阳性表达率为 97.67%,无淋巴结转移者的阳性表达率为 80.00%,有淋巴结转移者阳性表达率高于无淋巴结转移者($P<0.05$)。结论:①Smad4 蛋白在胃癌组织中低表达,与癌旁组织比较差异有统计学意义($P<0.01$),其表达的阳性率与胃癌的分化程度及转移有关。②Smad7 蛋白在胃癌组织中高表达,与癌旁组织比较差异有统计学意义($P<0.01$),其表达的阳性率与胃癌的分化程度及转移有关。

【关键词】Smad4;Smad7;胃癌;表达
【中国图书分类法分类号】R735.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-03-18

Expression of Smad4 and Smad7 in gastric carcinoma tissues

LENG Ai-min, et al
(*Dpartment of Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the expression of Smad4 and Smad7 in different gastric carcinoma tissues, and to explore their effect on gastric cancer. *Methods*: The expression of Smad4 and Smad7 was examined by using immunohistochemistry (SP method) in different gastric tissues, including 78 cases of pathologically confirmed gastric carcinomas and 78 cases of adjacent non-cancerous mucosa. *Results*: ①The positive rate of Smad4 expression was 69.23% in lateral spherical aberration tissues of gastric cancer, and 44.87% in gastric cancer tissues($P<0.01$). The positive rate of Smad4 expression was descended as the differentiated degree of gastric cancer was descended. There was also a significant difference in the Smad4 expression between lymph node metastasis positive and lymph node metastasis negative tumors(23.25% Vs 71.43%, $P<0.01$). ②The positive rate of Smad7 expression was 17.95% in lateral spherical aberration of gastric cancer tissues, and 89.74% in gastric cancer tissues($P<0.01$). The positive rate of Smad7 expression was increased as the differentiated degree of gastric cancer was descended. There was also a significant difference in the Smad7 expression between lymph node metastasis positive and lymph node metastasis negative tumors (97.67% vs 80.0%, $P<0.05$). *Conclusions*: ①The expression of Smad4 was low in gastric cancer tissue, Which was significantly difference that in the lateral spherical aberration of gastric cancer tissues ($P<0.01$). The positive rate of Smad4 expression was related to the differentiated degree and metastasis of gastric cancer. ②The expression of Smad7 was high in gastric cancer tissue, which was significantly difference that in the lateral spherical aberration of gastric cancer tissues($P<0.01$). The positive rate of Smad4 expression was related to differentiated degree and metastasis.

【Key words】Smad4; Smad7; Gastric cancer; Expression

Smad4 是传导转化生长因子-β(Transforming growth factor-β,TGF-β)信号的细胞内信使,它可以将 TGF-β 信号从细胞膜传至细胞核,对抑制癌细胞增殖有重要作用。Smad7 在 TGF-β/Smad 信号通路的自我反馈调节中扮演着重要角色,决定着该信号通路的强度和持久性。Smad4 在胃癌中的影响已引起了研究者的重视,而 Smad7 在胃癌中的影响,研究很少。我们采用 SP 免疫组织化学染色技术,对胃癌组织 Smad4 及 Smad7 的表达情况进行研究,以探讨其在胃癌发生、发展中的作用。

作者介绍:冷爱民(1963-),男,副教授,博士,研究方向:消化系疾病。
通讯作者:张桂英,女,教授,E-mail:guiyingzhang@hotmail.com。
基金项目:湖南省科技厅课题(编号:06SK3029-9)。

1　材料与方法

1.1　标本来源

胃癌组织分别取自 2003～2006 年中南大学湘雅医院住院行胃癌根治性切除的标本，78 例，男 52 例，女 26 例，年龄 21～83 岁，平均年龄 54.6±5.1 岁，均有完整病理诊断资料。高分化胃癌 16 例，中分化胃癌 24 例，低分化胃癌 38 例。所有患者术前均未行放疗或化疗，临床资料完整。以同一胃癌组织 2 cm 以外的癌旁组织作为对照。有淋巴结转移 43 例，无淋巴结转移的 35 例。胃癌手术切除标本经 3.33 mol/L（10%）福尔马林固定 24 h，常规石蜡包埋。原胃癌蜡块标本连续切片 4 μm 厚，HE 染色，光镜下阅片分析，所有胃癌标本均作病理学鉴定证实。

1.2.　方法

1.2.1　试剂来源　一抗为鼠抗人 Smad4，Smad7 单克隆抗体（Merck 公司产品），辣根过氧化物酶（HRP）标记的兔抗鼠二抗（Merck 公司产品），SABC 试剂盒（美国 ZY-MEND 公司产品），DAB（美国 Santa Cruz 公司产品）。仪器包括 Olympus 显微镜、微波炉，紫外分光光度计（德国 Bechman 公司，DU640）等。

1.2.2　具体步骤　Smad4、Smad7 免疫组化染色，采用 SABC 法按试剂盒说明进行。

采用 PBS 液代替一抗作空白对照，用非免疫血清代替一抗作阴性对照，每批染色均设空白、阴性对照。实验完成后 24 h 内在光镜下阅片，照相。

1.2.3　结果判断标准　Smad4、Smad 7 以胞质内出现明显棕黄色颗粒或团块为阳性，分别按照显色癌细胞比例和染色强度进行半定量化评分：每例每个切片取 5 个高倍镜视野，采用 HPIAS 2000 型图像分析软件进行定量分析。通过彩色图像输入仪将切片图像输入计算机，计算出染色的阳性细胞百分数和平均吸光度值。

（1）显色癌细胞比例评分：随机取 5 个高倍视野，计数 100 个细胞，计算显色细胞占视野内总癌细胞的比例，≤10% 为 0 分，>10%记为 1 分，≥25%记为 2 分，≥50%记为 3 分，≥75%记为 4 分。

（2）染色程度评分：于物镜 20 倍视野下，每组随机选取 20 个视野，用 HPIAS-2000 型彩色全自动图像分析系统测定细胞内棕黄色颗粒的平均吸光度（A）值，按≤0.1，>0.1，≥0.2，≥0.3 分别评为 0，1，2，3 分，二者积分得免疫组化最终结果表示如下：0～1 分为（-）；2～3 分为（+）；4～5 分为（++）；6～7 分为（+++）。

（3）根据阳性细胞数分为：（-）为着色细胞数量≤10%；（+）为着色细胞数量>10%；（++）为着色细胞数量≥25%；（+++）为着色细胞数量≥50%。

上述指标均以阳性细胞数>10%为阳性病例，阳性细胞数≤10%者为阴性病例。

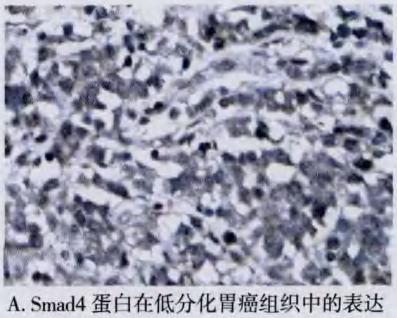
1.3　统计学处理

多组数据阳性率的比较采用四格表 χ^2 检验，条件不满足者用精确概率法检验，所有数据均采用 SPSS11.5 统计软件进行卡方检验及相关处理，$P<0.05$ 为差别有统计学意义。

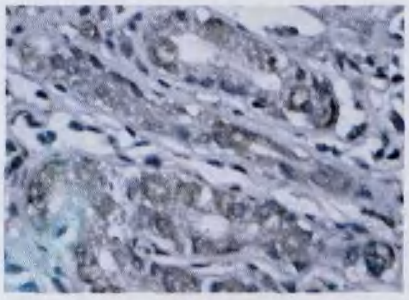
2　结　果

2.1　Smad4 蛋白在不同胃组织中的表达情况

在胃癌组织 2 cm 以外的癌旁组织中，Smad4 蛋白主要表达于细胞浆中，在胃癌组织中，Smad4 蛋白除表达于细胞浆以外，也可见于细胞核中。Smad4 蛋白在不同胃组织中的表达见表 1、表 2、表 3，Smad4 蛋白在癌旁组织中的阳性表达率为 69.23%，在胃癌组织中的阳性表达率为 44.87%，二者比较 $\chi^2=9.44$，$P<0.01$，低分化胃癌 Smad4 蛋白的表达较高、中分化胃癌明显减少（$P<0.01$），差别有统计学意义，而高、中分化胃癌与胃癌旁组织相比差别则无统计学意义（$P>0.1$），说明与癌组织的分化有着明显的关系，78 例胃癌标本中 43 例有淋巴结转移，35 例无淋巴结转移，有淋巴结转移者 Smad4 蛋白阳性表达率为 23.25%，无淋巴结转移者的 Smad4 蛋白阳性表达率为 71.43%，$\chi^2=18.10$，$P<0.01$，差别亦有统计学意义，有趣的是在 38 例低分化胃癌中有 5 例 Smad4 蛋白表达完全缺失，有 1 例呈强阳性表达。



A. Smad4 蛋白在低分化胃癌组织中的表达



B. Smad4 蛋白在高分化胃癌组织中的表达

图 1　Smad4 蛋白在不同胃组织中的表达（40×10）

2.2　Smad7 蛋白在不同胃组织中的表达情况

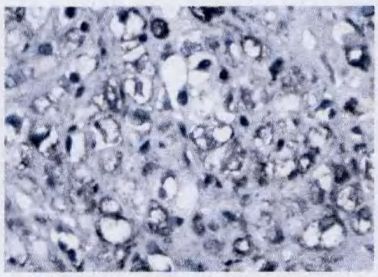
Smad7 蛋白染色为棕黄色颗粒，位于胞浆，其在不同胃组织中的表达见表 1、表 2、及表 3，Smad7 蛋白在癌旁组织中的阳性表达率为 17.95%，大部分为弱阳性表达，仅 2 例为阳性表达，在胃癌组织中的阳性表达率为 89.74%，二者比较 $\chi^2=80.89$，$P<0.01$，低分化胃癌 Smad7 蛋白的表达（97.37%）较高、中分化胃癌（82.50%）明显（$P<0.05$），差别有显著性，

高、中分化胃癌(82.50%)与胃癌旁组织(17.95%)相比($P<0.01$)差别有显著性,78 例胃癌标本中 43 例有淋巴结转移(42/43,97.67%),35 例无淋巴结转移(28/35,80.00%),Smad7 蛋白表达亦有差别显著性($\chi^2=6.55$,$P<0.05$),在 38 例低分化胃癌中均有表达,且以阳性及强阳性表达为主,而高、中分化胃癌 Smad7 蛋白的表达则以弱阳性及阳性表达为主。

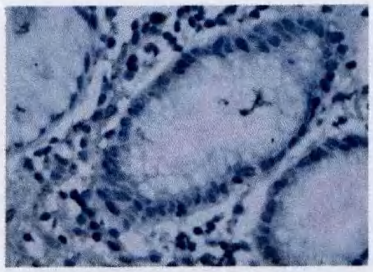
3 讨 论

Smad 是 Sma 和 Mad 蛋白及其类似物的统称,即 Smad(Sma-Mad)族蛋白[1,2],Smad 蛋白质群是信号转导蛋白,直接参与 TGF-β 超家族的信号转导,TGF-β/Smad 信号传导通路是由 TGF-β 超家族、TGF-β 受体、Smad 蛋白家族及其核内转录调节因子组成的肿瘤抑制通路,通路中任一元件异常都可引起 TGF-β/Smad 信号传导紊乱,导致肿瘤的发生[3]。

Smad4 是目前在哺乳动物中被确认的唯一共同通道型 Smad(Co-Smad)[1,4,5],位于染色体 18q21.1 上,有 11 个外显子,10 个内含子。Smad4 是 TGF-β 信号细胞内转导枢纽,在肿瘤发生过程中起重要的作用,Smad4 最先在胰腺癌细胞中发现[6-8],Smad4 的失活,近 60%为纯合性丢失,40%为突变,其表达缺失与胰腺癌发展、组织细胞分级有关。Smad4 在结肠癌中功能性缺失率为 30%[9],Ijichi 等[10]对 11 种结肠癌细胞系 TGF-β-Smad 通路功能受损的频率和机制进行了研究,发现 91%的细胞系存在该通路受损。在 41 个原发子宫颈癌[11]组织中,24.4%的样品表现了 Smad4 蛋白的缺失,63.4%的样品表现了 Smad4 表达降低,可见 Smad4 基因的改变是子宫颈癌发生的一个重要因素。Kjellman[12]检测 23 例胶质瘤组织标本,与正常组织比较,Smad4mRNA 表达水平下降,并



A. Smad7 蛋白在低分化胃癌组织中的表达



B. Smad7 蛋白在胃癌旁组织中的表达

图 2 Smad7 在不同胃组织中的表达(40×10)

表 1 Smad4 及 Smad7 蛋白在不同胃组织中的免疫组化结果

组织类型	例数	-	+	++	+++
胃癌旁组织	78	24(64)	5(12)	18(2)	31(0)
高分化胃癌	16	5(4)	2(8)	2(3)	7(1)
中分化胃癌	24	10(3)	3(11)	5(7)	6(3)
低分化胃癌	38	28(1)	5(8)	4(13)	1(16)

注:Smad7 的数值在括号内

表 2 Smad4 及 Smad7 蛋白在不同胃组织中的表达

组织类型	例数	阳性例数	表达率(%)
胃癌旁组织	78	54(14)	69.23P_1(17.95P_4)
高分化胃癌	16	11(12)	68.75P_2(75.00P_5)
中分化胃癌	24	14(21)	58.33(87.50)
低分化胃癌	38	10(37)	26.32P_3(97.37P_6)

注:Smad7 的数值在括号内,阳性细胞数>10%为阳性病例,阳性细胞数≤10%者为阴性病例,P_1 为胃癌旁组织与胃癌组比较,$\chi^2=9.44$,$P_1<0.01$,P_2 为胃癌旁组织与高、中分化胃癌组比较,$\chi^2=0.54$,$P_2>0.1$,$P3$ 为高、中分化胃癌组与低分化胃癌组比较,$\chi2=10.31$,$P_3<0.01$,P_4 为胃癌旁组织与胃癌组比较,$\chi^2=80.89$,$P_4<0.01$,P_5 为胃癌旁组织与高、中分化胃癌组比较,$\chi^2=45.97$,$P_5<0.01$,P_6 为高、中分化胃癌组与低分化胃癌组比较,$\chi^2=4.68$,$P_6<0.05$

表 3 Smad4 及 Smad7 蛋白在胃癌有无淋巴结转移中的表达情况

淋巴结转移	例数	-	+	++	+++
无淋巴结转移	35	10(7)	4(19)	9(8)	12(1)
有淋巴结转移	43	33(1)	6(8)	2(15)	2(19)

注:Smad7 的数值在括号内,χ^2_4、P_4 为 Sand4 的比较;χ^2_7、P_7 为 Smand7 的比较;$\chi^2_4=18.10$,$P_4<0.01$;$\chi^2_7=6.55$,$P_7<0.05$

且其表达量随着胶质瘤恶性程度的增加而减少。

国外对[13]249 例进展期胃癌的预后研究，发现 75.1%的病例 Smad4 表达下降，而 39.6 %的病例TGF-β 呈阳性表达，术后生存期分析 Smad4 表达下降的病例临床预后较差，且在 TGF-β 阳性表达的病例中，保持 Smad4 正常表达水平的生存率明显优于表达降低者。Kim[14]等对 65 例胃癌的研究，显示肠型胃癌 Smad4 表达高于弥漫型胃癌，进展期胃癌 Smad4 表达下降的几率较早期胃癌高。Xu 等[15]研究表明，有 Smad4 突变基因的鼠经 6～12 个月在胃部发生息肉病，随年龄增长，息肉经历了从腺上皮增生、不典型增生、原位癌到浸润癌的一系列变化，小鼠抑癌基因 Smad4/Dpc4 基因上单倍体的缺失可以促进胃息肉和胃癌的形成，徐峰等[16]认为 Smad4 mRNA 在胃癌中表达降低且与胃癌的恶性潜能有关。

本研究显示：Smad4 蛋白在胃癌旁组织中的阳性表达率为 69.23%，在胃癌组织中的阳性表达率为 44.87%，二者比较 χ^2=9.44，P<0.01，低分化胃癌 Smad4 蛋白的表达较高、中分化胃癌明显减少（P<0.01），差别有统计学意义，而高、中分化胃癌与胃癌旁组织相比差别则无统计学意义，78 例胃癌标本中 43 例有淋巴结转移的 Smad4 蛋白阳性表达率为 23.25%，而 35 例无淋巴结转移的 Smad4 蛋白阳性表达率为 71.43%，差别亦有显著性，有趣的是在 38 例低分化胃癌中有 5 例 Smad4 蛋白表达完全缺失，有 1 例则呈强阳性表达。说明随着分化程度的降低，Smad4 在胃癌组织中表达明显减少，影响了 TGF-β 信号的传导，使其对胃癌细胞的生长抑制作用减弱，在一定程度上促进了胃癌的发展和转移，也就是说抑癌基因 Smad4 控制着 Smad4/TGF-β 信号通路，影响转化生长因子 TGF-β 信号的传导，当它在胃癌组织中表达明显减少或缺失时，使其对胃癌细胞的生长抑制作用减弱，这在一定程度上促进了胃癌的发展和转移，提示 Smad4 低表达可能与胃癌的发生发展、生物学行为及其预后密切相关，在临床上可以通过检测 Smad4 蛋白表达预测胃癌患者的预后情况。低分化胃癌组织中 1 例 Smad4 呈强阳性表达，是否与 Smad4 蛋白突变有关，有待进一步研究。

Smad7 属于抑制型 Smad，位于染色体 18q21.1[17]，全长 cDNA 编码蛋白 426 个氨基酸残基[18]大鼠的 Smad7 基因全长为 30 kb，其结构基因部分含 4 个外显子，3 个内含子，启动子区含 1393 个 bp，转录起始点位于起始密码子上游 1421 位 bp[19]。目前多数人[17,20,21]同意 Smad 7 对 TGF-β 信号通路起抑制作用，甚至有人把它列为癌基因之列。Kleeff 等[21]研究提示 Smad 7 在胰腺组织中表达增高，胰腺癌细胞若转染 Smad7 基因恶性程度就会升高，裸鼠的成瘤能力增强，提示 Smad7 表达的异常有助于肿瘤的发生。Kawate 等[22]用 PCR-SSCP 方法研究肝细胞癌组织中 Smad 7 基因的突变情况，发现有核苷酸的多态现象。刘政等[23]研究显示 Smad7 mRNA 杂交信号及 Smad7 蛋白在肝癌组织明显高于同一病理标本的癌旁组织。陈谦学等[24]发现 Smad7 在胶质瘤中表达水平随着胶质瘤恶性程度的增高而增高，可见 Smad7 参与了胶质瘤的恶性进展。耿呈云等[25]研究证实 Smad7 在甲状腺癌中的表达率为 72.15%，与癌旁组织差异有统计学意义，在甲状腺癌外膜侵犯组明显高于外膜未受侵犯组，有淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组，复发组显著高于无复发组。在化学诱导的大鼠表皮乳头状瘤、癌以及在人大肠癌中均有 Smad7 的过表达，并且发现其过表达与大肠癌患者的生存率呈负相关[26,27]。霍艳英等[28]将永生化人支气管上皮细胞 BEP2D 经辐射诱发恶性转化后，Smad7 表达增高，恶转细胞的增殖能力增强，对 TGF-β 刺激的应答降低，Smad7 基因稳定转染 BEP2D 细胞后，细胞增殖能力增强，TGF-β 对该细胞的生长抑制能力减弱[29]，然而，Smad7 在胃的不同组织中的情况如何，报道甚少。

本研究显示：Smad7 蛋白染色为棕黄色颗粒，位于胞浆，Smad7 蛋白在胃癌旁组织中的阳性表达率为 17.95%，大部分为弱阳性表达，仅 2 例为阳性表达，在胃癌组织中的阳性表达率为 89.74%，二者比较 χ^2=80.89，P<0.01，低分化胃癌 Smad7 蛋白的表达（97.37%）较高、中分化胃癌（82.50%）明显（P<0.05），差别有显著性，高、中分化胃癌（82.50%）与胃癌旁组织（17.95%）相比（P<0.01）差别有显著性，78 例胃癌标本中 43 例有淋巴结转移的阳性表达率为 97.67%（42/43），35 例无淋巴结转移的阳性表达率为 80.00%（28/35），Smad7 蛋白表达亦有差别显著性，在 38 例低分化胃癌中 Smad7 蛋白均有表达，且以阳性及强阳性表达为主，而高、中分化胃癌 Smad7 蛋白的表达则以弱阳性及阳性表达为主。说明随着分化程度的降低，Smad7 在胃癌组织中表达明显增多，提示 Smad7 过表达可以通过阻断 TGF-β/Smad 细胞内信号传导来调控 TGF-β_1 的生物学行为，降低细胞对 TGF-β 的应答，使其对胃癌细胞的生长抑制作用减弱，使得 TGF-β_1 不能发挥肿瘤抑制作用，从而提高细胞的增殖能力，促进其生长，有利于肿瘤的发生，在一定程度上促进了胃癌的发展和转移，认为 Smad7 的过表达可能与胃癌的发生发展、生物学行为及其预后密切相关，在临床上可以通过检测 Smad7 蛋白表达预测胃癌患者的预后情况。

本文认为 Smad4 蛋白在胃癌组织中低表达，Smad7 蛋白在胃癌组织中高表达，其表达的阳性率与胃癌的分化程度及转移有关。

参 考 文 献

[1] 李春义. SMAD 蛋白与 TGF-β 信号转导[J]. 国外医学·生理·病理科学与临床分册，2001，21(2)：89-90.

[2] Savage C，Das P，Finelli A L，et al. Caenorhabditis elegans genes sma-2，sma-3，and sma-4 define a conserved family of transforming growth factor beta pathway components[J]. Proc Natl Acad Sci USA，1996，93(2)：790-794.

[3] Hata A，Shi Y，MAssague J. TGF-beta signaling and cancer：structural and functional concequences of mutations in Smads[J]. Mol Med To-

day,1998,4: 257-262.

[4] 王启伟. Smad 蛋白信号网络[J]. 国外医学分子生物学分册,2003,25(4):206-208.

[5] 谈 博,操红缨. TGF-β 的信号转导的调控[J]. 国外医学分子生物学分册,2002,24(2):77.

[6] Wilentz R E,Iacobuzio-Donahue C A,Argani R,et al. Loss of expression of Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression[J]. Cancer Res, 2000,60(7):52002-2006.

[7] Rodeck U,Nishiyama T,Mauviel A. Independent regulation of growth and SMAD-mediated transcription by transforming growth factor beta in human melanoma cells [J]. Cancer Res,1999,59(3):547-550.

[8] O'Brien C. New tumor suppressor found in pancreatic cancer[J]. Science 1996,271(5247):294.

[9] Pizzi S,Azzoni C,Bassi D,et al. Genetic alterations in poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastrointestinal tract[J].Cancer,2003, 98(6): 1273-1282.

[10] Ijichi H,Ikenoue T,Kato N,et al. Systematic analysis of the TGF-β-Smad signaling pathway in gastrointestinal cancer cells [J].Biochem Biophys Res Commun,2001,289(2):350-357.

[11] Baldus S E,Schwarz E,Lohrey C,et al. Smad4 deficiency in cervical carcinoma cells [J]. Oncogene,2005,24 (5):810-819.

[12] Kjellman C,Olofssn S P,Hansson O,et al. Expression of TGF-2 beta isoforms,TGF beta receptors,and SMAD molecules at different stages of human glioma[J]. Int J Cancer,2000,89:251-258.

[13] Xiangming C,Natsugoe S,Takao S,et al. Preserved Smad4 expression in the transforming growth factor beta signaling pathway is a favorable prognostic factor in patients with advanced gastric cancer[J]. Clin Cancer Res,2001,7(2): 277-282.

[14] Kim J Y,Park D Y,Kim G H,et al. Smad4 expression in gastric adenoma and adenocarcinoma: frequent loss of expression in diffuse type of gastric adenocarcinoma[J]. Histol Histopathol,2005,20(2):543-549.

[15] Xu X,Brodie S G,Yang X,et al. Haploid loss of the tumor suppressor Smad4/DPC4 initiates gastric polyposis and cancer in mice[J]. Oncogene,2000,19:1868-1874.

[16] 徐 峰,许春进,韩 敏,等. 磷酸化细胞外信号调节激酶和 Smad4 mRNA 在胃癌中的表达[J]. 中华消化杂志,2004,24(8):504-505.

[17] 霍艳英. TGF-β 及 Smads 信号在癌症中的作用[J]. 国外医学肿瘤学分册,2002,29(3):163.

[18] 朱帮福. Smads 分子及其介导的 TGF-β 超家族信号转导[J]. 国外医学分子生物学分册,1999,21(3):152-153.

[19] 吴建新,梦祥军,陈源文,等. Smad7 与转化生长因子 β1 受体后信息调控[J]. 中华肝脏病杂志,2003,11(5):315-316.

[20] 季国忠,赵志泉,缪 林,等. TGF-β1、TGF-β1RⅡ、NF-kB 在肝细胞癌血管形成中的作用及机制探讨[J].中国实用内科杂志, 2002,22(12):729-731.

[21] Kleeff J,Ishiwata T,Maruyama H,et al. The TGF beta signaling inhibitor Smad7 enhances tumorigenicity in pancreatic cancer[J]. Oncogene, 1999,18(39):5363-5372.

[22] 刘 政,季国忠,缪 林,等. 人肝癌及癌旁组织中 Smad 4、Smad 7 mRNA 和蛋白表达研究[J]. 天津医药,2004,32(12):721-723.

[23] Kawate S,Ohwada S,Hamada K,et al. Mutational analysis of the Smad6 and Smad7 genes in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Med, 2001,8(1):49-52.

[24] 陈谦学,邵步云,郑 虎,等. 转化生长因子 β_1 及其信号转导分子 Smad4,Smad7 在人脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志,2005,22(1): 91-92.

[25] 耿呈云,薛新波. TGF-β1、Smad7 在甲状腺癌中的表达和意义[J]. 临床外科杂志,2005,14(3):145-146.

[26] He W,Cao T,Smith D A,et al. Smads mediate signaling of the TGF-β superfamily in normal keratinocytes but are lost during skin chemical carcinogenesis [J]. Oncogene,2001,20(4):471-483.

[27] Boulay J L,Mild G,Reuter J,et al. Combined copy status of 18q21 genes in colorectal cancer shows frequent retention of Smad7[J].Genes Chromosomes Cancer,2001,31(3):240-247.

[28] 霍艳英,张开泰,李邦印,等. 在 BEP2D 细胞恶性转化过程中 TGF-β_1 对 Smad7 表达的调节[J].癌症,2001,21(3):117.

[29] 霍艳英,张开泰,项晓琼,等. Smad7 基因在细胞恶性转化过程中的促增殖作用[J]. 生命科学研究,2003,7(3):224.

(责任编辑:冉明会)

欢迎投稿,欢迎订阅

《重庆医科大学学报》

邮发代号 78-132