

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.014

贲门腺癌组织中 *Smad* 基因家族不同成员的表达及其临床意义

邝钢¹, 郭炜¹, 郭艳丽¹, 王建军², 杨植彬¹, 董稚明¹ (1. 河北医科大学第四医院肿瘤研究所, 病理研究室, 河北石家庄 050011; 2. 中国石油天然气集团中心医院胸外科, 河北廊坊 065000)

[摘要] **目的:**检测贲门腺癌(gastric cardia adenocarcinoma, GCA)中 *Smad* 基因家族不同成员的表达水平及其相关性,并探讨其临床意义。**方法:**收集河北医科大学第四医院2004至2009年间病理确证的贲门腺癌患者110例,RT-PCR检测贲门腺癌和癌旁组织中 *Smad2*、*Smad3*、*Smad4* 和 *Smad7* mRNA 的表达,免疫组织化学方法检测贲门腺癌组织和癌旁组织中 p-*Smad2/3*、*Smad4* 和 *Smad7* 蛋白的表达并分析其相关性,分析 p-*Smad2/3*、*Smad4* 和 *Smad7* 蛋白表达与贲门腺癌临床病理特征的关系。**结果:**贲门腺癌组织中 *Smad2*、*Smad3* 和 *Smad4* mRNA 表达水平均显著低于相应癌旁组织[(0.4956 ± 0.1862) vs (0.8611 ± 0.2914), $P < 0.01$; (0.4713 ± 0.1712) vs (0.8314 ± 0.2811), $P < 0.01$; (0.5145 ± 0.1987) vs (0.8954 ± 0.2856), $P < 0.01$],而 *Smad7* mRNA 表达水平显著高于癌旁组织[(0.5114 ± 0.1962) vs (0.2012 ± 0.1006), $P < 0.01$]。贲门腺癌组织 p-*Smad2/3*、*Smad4* 蛋白表达的阳性率显著低于癌旁组织(42.7% vs 93.6%, $P < 0.01$; 45.5% vs 95.5%, $P < 0.01$),且与肿瘤TNM分期和组织分化程度密切相关($P < 0.05$)。贲门腺癌组织 *Smad7* 蛋白表达阳性率显著高于癌旁组织(48.2% vs 3.6%, $P < 0.01$),且与肿瘤组织分化程度密切相关($P < 0.05$)。贲门腺癌中 p-*Smad2/3* 与 *Smad4* 蛋白的表达呈正相关,但它们均与 *Smad7* 蛋白表达无明显的相关性。**结论:**贲门腺癌组织低表达 *Smad2*、*Smad3* 和 *Smad4*,高表达 *Smad7*,*Smad* 基因的异常表达可能参与贲门腺癌的发生、发展。

[关键词] 贲门腺癌; *Smad2*; *Smad3*; *Smad4*; *Smad7*

[中图分类号] R735.2; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)02-0180-06

Expressions of different *Smads* gene family members in gastric cardia adenocarcinoma tissues and their clinical significance

KUANG Gang¹, GUO Wei¹, GUO Yan-li¹, WANG Jian-jun², YANG Zhi-bin¹, DONG Zhi-ming¹ (1. Laboratory of Pathology, Cancer Institute, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Langfang 065000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the expressions of different *Smad* genes in gastric cardia adenocarcinoma (GCA) and to explore their correlation and clinical significance. **Methods:** 110 cases of pathologically confirmed GCA were included from the Fourth Hospital of Hebei Medical University during 2004-2009 year. RT-PCR and immunohistochemistry methods was used to respectively detect the mRNA and protein expressions of *Smad2*, *Smad3*, *Smad4* and *Smad7* in GCA. Their correlations with clinical pathological characteristics of GCA were analyzed. **Results:** The expressions of *Smad2*, *Smad3* and *Smad4* mRNA in GCA tissues were significantly reduced with comparison to the paired normal tissues ([0.4956 ± 0.1862] vs [0.8611 ± 0.2914], $P < 0.01$; [0.4713 ± 0.1712] vs [0.8314 ± 0.2811], $P < 0.01$; [0.5145 ± 0.1987] vs [0.8954 ± 0.2856], $P < 0.01$), and *Smad7* mRNA expression in GCA tissues was significantly increased with comparison to the paired normal tissues ([0.5114 ± 0.1962] vs [0.2012 ± 0.1006], $P < 0.01$). The positive protein expression rate of p-*Smad2/3* and *Smad4* in GCA tissues was significantly lower than that in the paired

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划资助项目(No. 20090465)。Project supported by the Key Project in Medical Scientific Research of Hebei Province (No. 20090465)

[作者简介] 邝钢(1960-),男,河北省石家庄市人,副主任医师,主要从事病理技术及肿瘤病因方面的研究

[通信作者] 董稚明(DONG Zhi-ming, corresponding author), E-mail: dongzhiming2000@yahoo.com.cn

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20120328.1457.001.html>

normal tissues (42.7% vs 93.6% , $P < 0.01$; 45.5% vs 95.5% , $P < 0.01$). The protein expressions of p-Smad2/3 and Smad4 were associated with TNM stage and pathological differentiation ($P < 0.05$). The positive protein expression rate of Smad7 in GCA tissues (48.2%) was significantly higher than that in the paired normal tissues (3.6%) and was associated with pathological differentiation ($P < 0.05$). The protein expression of p-Smad2/3 and Smad4 was positively correlated, while p-Smad2/3 and Smad4 did not show any correlation with Smad7. **Conclusion:** Decreased expression of *Smad2* , *Smad3* and *Smad4* and increased expression of *Smad7* in GCA may be associated with the occurrence and development of GCA.

[**Key words**] gastric cardia adenocarcinoma; *Smad2*; *Smad3*; *Smad4*; *Smad7*

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(2): 180-185]

TGF- β 超家族成员通过膜受体介导将信号传入细胞内后,其下游最主要的信号蛋白 Smad 在细胞内通过不同的方式参与各种基因的表达调控。Smad 蛋白家族包括 Smad1-9^[1],根据其功能不同可分为三类:第一类是受体调节型 Smad(receptor-regulated Smad, R-Smad),包括 Smad1、2、3、5、8、9,是 TGF- β 家族受体激酶的直接底物^[1];第二类为通用调节型 Smad(co-mediator Smad, Co-Smad),在哺乳动物中只发现一种 Co-Smad,即 Smad4^[2];第三类是抑制型 Smad(inhibitory Smad, I-Smad)包括 Smad6、7,通过与 R-Smad 竞争性结合活化的 TGF- β I 型受体,干扰 R-Smad 磷酸化,从而抑制 TGF- β /Smad 信号转导通路的生物学效应。一般认为 Smad2、Smad3、Smad4 和 Smad7 主要参与 TGF- β 的信号转导^[3]。但贲门腺癌中 *Smad* 基因的表达情况研究较少。本研究拟检测贲门腺癌中 *Smad2*、*Smad3*、*Smad4* 和 *Smad7* mRNA 及蛋白表达情况,探讨它们之间的相互关系及与贲门腺癌的浸润、转移和分化程度之间的相关性,以期为贲门腺癌的发病机制及 *Smad* 基因家族在贲门腺癌发生、发展中的作用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

TRIzol 购自 Invitrogen 公司,逆转录试剂盒(reverse transcription system A3500)购自 Promega 公司。所有引物均在北京赛百胜公司合成。第一抗体为羊抗人 p-Smad2/Smad3 多克隆抗体(sc-11769)、鼠抗人 Smad4 单克隆抗体(sc-7966)购自 Santa Cruz 公司,鼠抗人 Smad7 单克隆抗体(1G10)购自 AbD Serotec 公司。免疫组化染色中采用的即用型 SP 免疫组织化学试剂盒购于北京中杉金桥生物技术开发公司。

1.2 研究对象和标本来源

研究对象均来自河北医科大学第四医院 2004

至 2009 年间的贲门癌手术患者,共 110 例,其中男性 85 例,女性 25 例,年龄 38 ~ 78 岁,平均年龄 (58.2 \pm 9.25)岁。每例患者均取癌旁正常黏膜及贲门癌原发灶,全部患者术前均未经化疗和放疗。该研究所有提供样本的患者均签署知情同意书,并报院伦理委员会批准同意。

手术切除标本一部分于 - 80 $^{\circ}$ C 冻存用于 RNA 的提取;一部分以 10% 中性甲醛溶液固定,常规制作蜡块保存,用于免疫组织化学染色。肿瘤组织及癌旁组织均经常规病理诊断证实。按照国际抗癌联盟标准进行 TNM 分期,110 例肿瘤患者中 I 期有 7 例(6.4%)、II 期有 42 例(38.2%)、III 期有 46 例(41.8%)、IV 期有 15 例(13.6%)。按照肿瘤的病理学分级,47(42.7%)例为高分化,39(35.5%)例为中等分化,24(21.8%)例为低分化。由于标本的限制,在 89 例贲门腺癌组织及癌旁正常黏膜中成功检测了各基因的 mRNA 表达情况,在全部 110 例贲门腺癌组织及癌旁正常组织中检测了各基因的蛋白表达情况。

1.3 RT-PCR 检测 *Smad* mRNA 的表达

按 TRIzol 试剂说明书提取总 RNA,并参照逆转录试剂盒说明书的比例加样。将 RNA 逆转录成 cDNA, *GAPDH* 作为内参照。 *Smad2*、*Smad3*、*Smad4*、*Smad7* 和 *GAPDH* 的引物序列见表 1。反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min 后,95 $^{\circ}$ C 变性 45 s,退火 45 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s,35 个循环后,72 $^{\circ}$ C 继续延伸 7 min。PCR 产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳,采用 Gel work-2ID 软件,对电泳图像中 *Smad2*、*Smad3*、*Smad4* 和 *Smad7* 的表达进行半定量研究。以 *Smad* 条带的灰度值与 *GAPDH* 条带灰度值的比值作为 *Smad* 基因的相对表达强度。实验重复 3 次。

1.4 免疫组织化学方法检测 p-Smad2/3、Smad4 和 Smad7 蛋白的表达

石蜡切片常规脱蜡至水,3% 甲醇 H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,微波修复 15 min。免疫组化 SP 法

按试剂盒操作说明进行, 所用一抗的稀释浓度分别 p-Smad2/Smad3 稀释度 1:200; Smad4 稀释度 1:100; Smad7 稀释度 1:100, DAB 显色, 苏木素复染细胞核, 常规脱水, 透明, 中性树胶封片。PBS 取代一抗作为空白对照, 其余步骤同上。正常胃黏膜组织作为 p-Smad2/3 和 Smad4 表达的阳性对照, 乳腺癌组织作为 Smad7 表达的阳性对照。

表 1 Smad2、Smad3、Smad4 和 Smad7 的 RT-PCR 引物及反应条件

Tab.1 Primer sequences and reaction conditions of Smad2, Smad3, Smad4 and Smad7 in RT-PCR

Gene	Primer sequence	Annealing Product	
		temp (t/°C)	size (bp)
Smad2	F: 5'-GTTCTGCCTTTGCTGAGAC-3'	55	220
	R: 5'-TCTCTTTGCCAGGAATGCTT-3'		
Smad3	F: 5'-TGCTGCTGACTGGATAGCAG-3'	56	176
	R: 5'-CTCCTTGGAAAGGTGCTGAAG-3'		
Smad4	F: 5'-ATCTGAGTCTAATGCTACC-3'	58	452
	R: 5'-CGTATCCATCAACAGTAAC-3'		
Smad7	F: 5'-TACCGTGCAGATCAGCTTTG-3'	55	200
	R: 5'-TTTGCATGAAAAGCAAGCAC-3'		
GAPDH	F: 5'-GGGAACTGTGGCGTGAT-3'		342
	R: 5'-GTGGTCGTTGAGGCAAT-3'		

1.5 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件, 计数资料采用 χ^2 和校正 χ^2 检验; 计量资料采用 *t* 检验; 相关性分析采用 Spearman 分析, 双侧检验。P < 0.05 或 P < 0.01 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 Smad2 和 Smad3 在贲门腺癌中的表达

贲门腺癌组织中 Smad2 mRNA 表达水平显著低于相应的癌旁正常组织 [(0.4956 ± 0.1862) vs (0.8611 ± 0.2914), P < 0.01, 图 1A], 贲门腺癌组织中 Smad3 的 mRNA 表达水平亦显著低于相应的癌旁正常组织 [(0.4713 ± 0.1712) vs (0.8314 ± 0.2811), P < 0.01, 图 1B]。按照年龄、性别、肿瘤分期及组织分化程度分组进行统计分析, 贲门腺癌组 Smad2 和 Smad3 基因的 mRNA 表达差异均不具有统计学意义 (P > 0.05)。

p-Smad2/3 免疫组化染色主要为细胞核着色 (图 2A, 2B), 贲门腺癌组织 p-Smad2/3 的蛋白表达

阳性率为 42.7% (47/110), 显著低于相应癌旁正常组织表达率的 93.6% (103/110) (P < 0.01)。III 期和 IV 期贲门腺癌患者 p-Smad2/3 蛋白表达水平显著低于 I 期和 II 期患者 ($\chi^2 = 5.529, P = 0.019$), 随着肿瘤组织分化程度的降低, p-Smad2/3 蛋白阳性表达率逐渐降低 ($\chi^2 = 7.987, P = 0.018$) (表 2)。

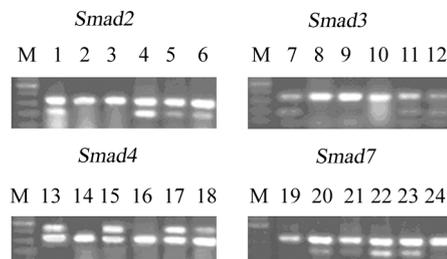


图 1 RT-PCR 检测 Smad2、Smad3、Smad4 和 Smad7 mRNA 在贲门腺癌中的表达

Fig. 1 Expressions of Smad2, Smad3, Smad4 and Smad7 mRNA in GCA tissues detected by RT-PCR

M: Marker; 1, 4, 5, 6: Positive Smad2 mRNA expression; 2, 3: Negative Smad2 mRNA expression; 7, 11, 12: Positive Smad3 mRNA expression; 8, 9, 10: Negative Smad3 mRNA expression; 13, 15, 17, 18: Positive Smad4 mRNA expression; 14, 16: Negative Smad4 mRNA expression; 20, 21, 22, 23: Positive Smad7 mRNA expression; 19, 24: Negative Smad7 mRNA expression

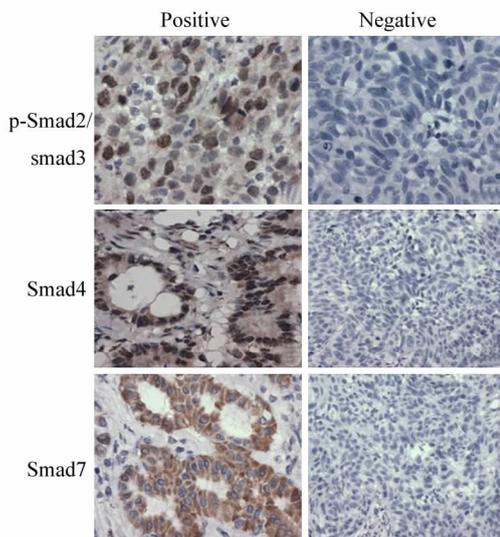


图 2 贲门腺癌组织中 p-Smad2/Smad3、Smad4 和 Smad7 蛋白的表达 (SP × 200)

Fig. 2 Expressions of p-Smad2/Smad3, Smad4 and Smad7 proteins in GCA tissues (SP × 200)

2.2 *Smad4* 在贲门腺癌中的表达

贲门腺癌组织中 *Smad4* mRNA 表达水平显著低于相应癌旁正常组织[(0. 5145 ± 0. 1987) vs (0. 8954 ± 0. 2856), $P < 0. 01$, 图 1C]。按照年龄、

性别、肿瘤分期及组织分化程度分组进行统计分析, 贲门腺癌组 *Smad4* mRNA 表达差异均不具有统计学意义($P > 0. 05$)。

表 2 p-Smad2/3、Smad4 和 Smad7 蛋白的表达与贲门腺癌临床病理特征的关系

Tab.2 Relationship of expressions of p-Smad2/3, Smad4 and Smad7 proteins with clinical characteristics of GCA

Group	p-Smad2/3		P	Smad4		P	Smad7		P
	-	+		-	+		-	+	
TNM stage									
I	1	6		1	6		6	1	
II	21	21		20	22		24	18	
III	30	16		28	18		22	24	
IV	11	4	0.019 ^a	11	4	0.027 ^a	5	10	0.077 ^a
Differentiation of tumor									
Well	20	27		19	28		29	18	
Moderate	25	14		23	16		21	18	
Poor	18	6	0.018 ^b	18	6	0.017 ^b	7	17	0.033 ^b

a: Stage III and IV patients vs stage I and II patients; b: P value among three differentiation groups

Smad4 蛋白免疫组化染色为细胞质和细胞核着色(图 2C, 2D), 贲门腺癌组织 *Smad4* 蛋白表达的阳性率为 45.5% (50/110), 显著低于相应癌旁正常组织 *Smad4* 蛋白表达阳性率的 95.5% (105/110) ($P < 0. 01$)。III期和IV期贲门腺癌患者 *Smad4* 蛋白表达阳性率显著低于 I 期和 II 期患者($\chi^2 = 4. 869$, $P = 0. 027$), 随着肿瘤组织分化程度的降低 *Smad4* 蛋白阳性表达率逐渐降低($\chi^2 = 8. 138$, $P = 0. 017$) (表 2)。

2.3 *Smad7* 在贲门腺癌中的表达

贲门腺癌组织中 *Smad7* mRNA 表达水平显著高于相应癌旁正常组织[(0. 5114 ± 0. 1962) vs (0. 2012 ± 0. 1006), $P < 0. 01$, 图 1D]。按照年龄、性别、肿瘤分期及组织分化程度分组进行统计, 贲门腺癌组 *Smad7* mRNA 表达差异均不具有统计学意义($P > 0. 05$)。

Smad7 免疫组化染色主要为细胞质着色(图 2E; 2F), 贲门腺癌组织 *Smad7* 的蛋白表达阳性率为 48.2% (53/110), 显著高于相应癌旁正常组织 *Smad7* 蛋白表达阳性率的 3.6% (4/110) ($P < 0. 01$)。III期和IV期贲门腺癌患者 *Smad7* 蛋白表达阳性率与 I 期和 II 期患者相比无显著差异($\chi^2 = 3. 131$, $P = 0. 077$), 随着肿瘤组织分化程度的降低

Smad7 蛋白阳性表达率逐渐增高, 并有显著差异($\chi^2 = 6. 835$, $P = 0. 033$) (表 2)。

2.4 贲门腺癌中 p-Smad2/3、Smad4 和 Smad7 蛋白表达的相关性

Smad2、*Smad3*、*Smad4* 和 *Smad7* 基因作为 TGF- β /Smad 信号转导通路的关键基因, 针对在贲门腺癌的发生发展过程中是否存在相关性, 本研究对这些关键基因在贲门腺癌中的蛋白表达进行了相关分析。相关分析(表 3、表 4)显示, 贲门腺癌中 p-Smad2/3 和 *Smad4* 的蛋白表达呈明显的正相关($r = 0. 84$), p-Smad2/3、*Smad4* 和 *Smad7* 之间无明显的相关性($r = -0. 09$)。

表 3 贲门腺癌中 *Smad4* 蛋白表达和 p-Smad2/3 表达的相关性

Tab.3 Relationship between *Smad4* protein expression with that of p-Smad2/3 in GCA

Smad4	p-Smad2/3		χ^2	P
	+	-		
+	44	6	76.777	0.000
-	3	57		

表4 贲门腺癌中 Smad7 蛋白表达与 p-Smad2/3、Smad4 表达的相关性

Tab. 4 Relationship between Smad7 protein expression with that of Smad4 and Smad7 in GCA

Smad7	p-Smad2/3		P	Smad4		P
	+	-		+	-	
+	20	33	0.308	24	29	0.972
-	27	30		26	31	

3 讨论

TGF- β 通过调节细胞周期成分,使细胞周期停滞在 G₁ 期,抑制细胞增殖,而 Smad 蛋白家族作为 TGF- β 超家族信号转导的下游信号蛋白,是生长因子信号传递途径中从胞质进入胞核的中转分子,可以介导 TGF- β 的生长抑制效应。例如 Smad2、Smad3 和 Smad4 一起可下调 *c-myc* 原癌基因表达,上调 CDK 抑制剂 P15 和 P21 的表达,被诱导的 P15 结合到 CDK4 和 CDK6,阻止其与 cyclin D 相互作用,从而导致 CDK 抑制剂 P27 移位,并结合到周期素 E2 和周期素依赖激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 复合物而抑制其活性^[4]。研究^[5]表明,Smad 的核质穿梭对 TGF- β 信号调控十分重要,在静息阶段和信号转导期间均可发生。在静息期,R-Smad 主要位于细胞质中,Smad4 分散于胞核和胞质中。R-Smad MH1 结构域有一个富含赖氨酸的 H2 螺旋,在 Smad1 和 Smad3 中起核定位信号 (nuclear localization-like sequence, NLS) 的作用。C 端磷酸化使 Smad1、3 构型改变,NLS 暴露,与 β -importin 结合,或通过 importin 非依赖的途径入核。Smad2 的入核由 MH2 介导,需要 MH2 结构域与核膜蛋白 CAN/Nup214 和 Nup153 相互竞争作用,Nup214 的过表达可抑制 Smad2 的核内聚集。磷酸化的 Smad3 与 Smad4 结合可妨碍 Smad4 与出核受体染色体维持区域 1 (nuclear export receptor chromosome region maintenance 1) 的结合,使 Smad4 位于核内^[6]。从功能上进行分类,Smad2、Smad3、Smad4 和 Smad7 参与 TGF- β 的信号转导,其他 Smad 蛋白参与 BMP 和活化素等的信号转导。TGF- β /Smad 信号通路中,各 Smad 分子之间精密协调,共同完成生理及病理状态下 TGF- β 的生物学效应^[1]。

研究^[7-9]表明,R-Smad 和 Smad4 的失活或突变可以导致 TGF- β 生长抑制作用消失。已有研究^[10-13]证实,某些 Smad 基因失活、异常表达以及因

泛素化等原因引起的 Smad 蛋白的功能丧失与许多人类肿瘤的发生、发展有关。本研究显示,贲门腺癌中 Smad2、Smad3 和 Smad4 mRNA 表达水平均明显低于相应正常组织,且 p-Smad2/3 和 Smad4 在贲门腺癌组织中的阳性表达率均低于相应正常组织中的表达率,两者并呈明显的正相关。这表明,由于 R-Smad 和 Smad4 蛋白表达量减少,使 TGF- β 信号转导发生障碍,一定程度上丧失了 TGF- β 抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的生物学作用,成为贲门腺癌发生的一个重要因素,这与 R-Smad 和 Smad4 在其他肿瘤发生中的作用相似。本研究结果显示,在部分表达 p-Smad2/3 和 Smad4 的贲门腺癌组织中,经免疫组织化学染色,着色部位局限于细胞质,核内极少着色,提示可能是由于某些原因导致了 p-Smad2/3 和 Smad4 在同源或异源多聚体的形成,或者异源多聚体的入核方面发生了障碍,因此,同样不能发挥 Smad 的正常作用。

Smad7 位于染色体 18q21,属于抑制型 Smad,不能被受体磷酸化,但可与活化的 TGF- β 受体 1 牢固结合,阻止 R-Smad 磷酸化,从而对该超家族信号传递起负调控作用。Smad7 表达的紊乱可影响细胞对 TGF- β 的应答,Nakahata 等^[14]研究发现,在成人 T 细胞白血病和淋巴瘤中 Smad7 表达上调;同样在胃癌^[15]和甲状腺癌^[16]中也发现 smad7 表达上调;Halder 等^[17]发现在结肠癌组织中 smad7 的高表达可诱导肝转移,提示 Smad7 表达的异常将有助于肿瘤的发生。本研究结果显示,贲门腺癌中 Smad7 在转录和蛋白水平的表达均明显增高,并且随着组织分化程度的降低,其蛋白表达水平逐渐增高,提示 Smad7 的异常表达可能参与了贲门腺癌的发生,并与其恶性程度密切相关。由于 Smad7 在肿瘤中的过表达,使大量的 Smad7 与活化的 TGF- β 受体 1 牢固结合,阻止了 R-Smad 的磷酸化,使 Smad2/3 无法与 Smad4 相结合,导致 TGF- β /Smad 信号通路被阻断,从而逃避了 TGF- β 抑制生长的作用,导致了肿瘤的生长和转移。因此,Smad7 对维护 TGF- β /Smads 信号通路的平衡是至关重要的。

贲门癌的发生、发展以及浸润、转移是一个极为复杂的过程,鉴于 TGF- β /Smad 信号通路中各关键基因在贲门癌发生发展中的作用,本研究对 Smad 基因进行了联合分析。结果显示,贲门腺癌中 p-Smad2/3 和 Smad4 的蛋白表达呈明显的正相关,p-Smad2/3、Smad4 和 Smad7 之间无明显的相关性,提示贲门腺癌中 R-Smad 和 Smad4 任何一种基因的蛋白表达发生异常,均可使信号无法向下游转导,使

肿瘤细胞失去对 TGF- β 1 的敏感性而发生不受控制的异常增殖。作为抑制型 *Smad*, *Smad7* 可与活化的 TGF- β 受体 1 牢固结合,竞争性干扰 R-*Smad* 的磷酸化,使它们不能进一步和 *Smad4* 形成复合物,因此 *Smad7* 和 R-*Smad* 两者并没有直接的联系,这可能也是在本研究中未发现两者有相关性的原因。

[参考文献]

[1] Attisano L, Wrana JL. Signal transduction by the TGF-beta super family [J]. Science, 2002, 296(5573): 1646-1647.
 [2] Heldin CH, Moustakas A. Role of Smads in TGF β signaling [J]. Cell Tissue Res, 2012, 347(1): 21-36.
 [3] Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis [J]. Int J Biol Sci, 2010, 6(1): 1-8.
 [4] Baughn LB, Di Liberto M, Niesvizky R, et al. CDK2 phosphorylation of Smad2 disrupts TGF-beta transcriptional regulation in resistant primary bone marrow myeloma cells [J]. J Immunol, 2009, 182(4): 1810-1817.
 [5] Kurisakia, Kose S, Yoneda Y, et al. Transforming growth factor-beta induces nuclear import of Smad3 in an importin-beta1 and Ran-dependent manner [J]. Mol Biol Cell, 2001, 12(4): 1079-1091.
 [6] Chen HB, Rud JG, Lin K, et al. Nuclear targeting of transforming growth factor- β -activated Smad complexes [J]. J Biol Chem, 2005, 280(22): 21329-21336.
 [7] Han G, Wang XJ. The role of TGF-beta signaling Smads in squamous cell carcinoma [J]. Cell Biosci, 2011, 1(1): 41.
 [8] Qiu W, Schönleben F, Li X, et al. Disruption of transforming growth factor beta-Smad signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma as evidenced by mutations of Smad2 and Smad4 [J]. Cancer Lett, 2007, 245(1/2): 163-170.
 [9] Wang LH, Kim SH, Lee JH, et al. Inactivation of SMAD4 tumor

suppressor gene during gastric carcinoma progression [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(1): 102-110.
 [10] Ungefroren H, Groth S, Sebens S, et al. Differential roles of Smad2 and Smad3 in the regulation of TGF- β 1-mediated growth inhibition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells: Control by Rac1 [J]. Mol Cancer, 2011, 10: 67.
 [11] Maliekal TT, Antony ML, Nair A, et al. Loss of expression, and mutations of Smad2 and Smad4 in human cervical cancer [J]. Oncogene, 2003, 22(31): 4889-4897.
 [12] Gao S, Alarcón C, Sapkota G, et al. Ubiquitin ligase Nedd4L targets activated Smad2/3 to limit TGF-beta signaling [J]. Mol Cell, 2009, 36(3): 457-468.
 [13] Kloth JN, Kenter GG, Spijker HS, et al. Expression of Smad2 and Smad4 in cervical cancer: Absent nuclear Smad4 expression correlates with poor survival [J]. Mod Pathol, 2008, 21(7): 866-875.
 [14] Nakahata S, Yamazaki S, Nakauchi H, et al. Downregulation of ZEB1 and overexpression of Smad7 contribute to resistance to TGF-beta1-mediated growth suppression in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. Oncogene, 2010, 29(29): 4157-4169.
 [15] Leng A, Liu T, He Y, et al. Smad4/Smad7 balance: A role of tumorigenesis in gastric cancer [J]. Exp Mol Pathol, 2009, 87(1): 48-53.
 [16] Matsuo SE, Fiore AP, Siguematu SM, et al. Expression of SMAD proteins, TGF-beta/activin signaling mediators, in human thyroid tissues [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2010, 54(4): 406-412.
 [17] Halder SK, Rachakonda G, Deane NG, et al. Smad7 induces hepatic metastasis in colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(6): 957-965.

[收稿日期] 2011 - 11 - 01 [修回日期] 2012 - 01 - 27
 [本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》,全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定,正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示(pH 用正体除外),例如 *m*(质量)、*t*(时间)、*c*(浓度)、*V*(体积)、*p*(压力)、*F*(力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示,例如 kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时,一般使用 L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时,不能写成 mg/kg/d 的形式,应写成 mg/(kg · d)或 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号 A^o(埃)已不用,应写作 0.1 nm;时间单位“小时”符号为 h(不是 hr)、“秒”符号为 s(不是 sec);转速单位符号为 r/min(不是 rpm);量浓度单位符号为 mol/L(不是 M、N, 也不是 mol/mm³);力的单位“牛顿”符号为 N(不是 dyn(达因)、kgf(千克力),换算 1 dyn = 10⁻⁵N];热量单位“焦耳”符号为 J(不是 cal(卡)、kcal(千卡),换算 1 cal = 4. 187 J];放射性活度单位符号为 Bq(不是 Ci(居里),换算 1 Ci = 3. 7 × 10¹⁰Bq]。

(本刊编辑部)