

Bmi1 在肝癌组织中的表达及其与细胞增殖和凋亡的关系

党政 宋文杰 胡小军 窦科峰[△]

(第四军医大学西京医院肝胆胰脾外科 陕西 西安 710032)

摘要 目的 探讨 Bmi1 在肝细胞肝癌(HCC)中的表达及其与增殖和凋亡的关系。方法 收集 HCC 标本 54 例及相应的癌旁组织,10 例正常肝组织标本,采用免疫组织化学 EnVision 二步法显示 Bmi1 的表达并结合增殖与凋亡特征进行分析。结果 在肝癌组织、癌旁组织细胞中 Bmi1 表达定位于胞核中,阳性表达率分别为 79.6%(43/54),31.2%(17/54),10 例正常肝组织未见表达,3 组差异有统计学意义($P < 0.005$)。HCC 中 Bmi1 的高表达与年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤数目、临床 TNM 分期、是否有肝硬化及是否有 HBsAg 感染无显著相关($P > 0.05$),但与组织学分级有关,高、中分化组 Bmi1 表达率显著高于低分化组($P < 0.05$)。肝癌 Bmi1 阳性组增殖指数(PI)(50.3 ± 21.4)%显著高于阴性表达组(17.3 ± 7.1)%($P < 0.05$),凋亡指数(AI)无明显差异($P > 0.05$)。结论 Bmi1 在 HCC 中高表达,其表达增高可能与 HCC 的进展相关。

关键词 肝细胞癌;Bmi1;细胞增殖;凋亡;免疫组织化学

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)08-1484-05

Expression of Bmi1 in Hepatocellular Carcinoma and Its Relationship with Cell Proliferation and Apoptosis

DANG Zheng, SONG Wen-jie, HU Xiao-jun, DOU Ke-Feng[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of Bmi1 and its relationship with cell proliferation and apoptosis in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** 54 cases of HCC tissues and paraneoplastic hepatic tissues and 10 normal liver tissues were selected for the study. These samples were detected by EnVision immunohistochemical and TUNEL methods. All data were processed by SPSS 12.0 version in computer. **Results:** The expression of Bmi1 was localized in nucleus of HCC tissues and paraneoplastic liver tissues, showing yellowish-brown. Bmi1 was expressed in 43 of the 54 cases of HCC (79.6%); 17 of the 54 cases of paraneoplastic tissues (31.2%) and negative in the all of normal liver tissues. The rate of Bmi1 positive expression was significantly higher in HCC than that in paraneoplastic tissues and normal liver tissues ($P < 0.005$). The increased Bmi1 expression in HCC was not correlated with gender, age, tumor size, tumor number, portal involvement, TNM stage, liver cirrhosis and HBsAg status ($P > 0.05$). However, the expression of Bmi1 in HCC was associated with the histological differentiation, of which well and moderately differentiated HCCs were higher than that in poor differentiated HCCs ($P > 0.05$). The average value of proliferative index (PI) in positive cases in HCC was (50.3 ± 21.4)%, and (17.3 ± 7.1)% in negative cases($P < 0.05$). The average value of apoptosis index(AI) in Bmi1 positive cases in HCC was (10.4 ± 1.4)%, and (9.6 ± 2.2)% in negative cases ($P > 0.05$). **Conclusion:** There is an overexpression of Bmi1 in HCC, which may be related with the development and progression of HCC and may be involved in the regulation of cell proliferation of HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Bmi1; Cell proliferation; Apoptosis; Immunohistochemistry

Chinese Library Classification(CLC):R735.7 Document code:A

Article ID:1673-6273(2011)08-1484-05

前言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其预后差,术后5年生存率约为25-39%,致死率高^[1]。HCC的发生和分子改变是个多阶段、多步骤逐渐演变的过程^[2]。由于特征相似,出现了利用干细胞的原理和方法去解释肿瘤的发展和进程。近来许多关于肿瘤干细胞的报道或者在多种肿瘤中获得的干细胞样细胞,很大程度上提示了这些细胞在肿瘤起始发生中的作用^[3,4]。B细胞特异的莫洛尼白血病病毒插入位点1基因(B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site1)即Bmi1基因,属于多梳基因Polycomb

(PcG)家族^[5],参与调节细胞的增殖与衰老,并且在维持多种正常干细胞和肿瘤干细胞的自我更新和增殖活性方面起重要作用^[3]。许多研究提示Bmi1在许多类型的肿瘤中表达异常。Bmi1基因的表达水平与肝癌的发生、发展和预后有密切关系,但具体机制尚不明确^[6]。为检测Bmi1在HCC中的表达情况及其与增殖和凋亡的关系,我们采用免疫组织化学法对54例HCC组织及相应的癌旁组织、10例正常肝组织进行了研究。

1 材料和方法

1.1 材料

收集2007年1月至2008年12月第四军医大学西京医院手术切除的54例HCC标本,其中男性41例,女性13例,年龄33~71(平均52.4)岁,所有标本均经病理明确诊断。参照Edmondson病理分级标准高分化11例,中分化33例,低分化10例。临床TNM分期按国际抗癌联盟(UICC)标准,~期24

作者简介:党政,硕士研究生,医师。E-mail: zaidongji@gmail.com
△通讯作者:窦科峰, Tel: 029-84775259, Email: gdwk@fmmu.edu.cn
(收稿日期:2010-11-20 接受日期:2010-12-15)

例, ~ 期 30 例。术前经 B 超、CT、MRI 及术中证实门静脉瘤栓 27 例。HBsAg 阳性 38 例,肝硬化 40 例。相应的癌旁组织标本取自距肝癌组织边缘 2cm 以内的肝脏组织,病理证实无肿瘤细胞浸润,10 例正常组织标本均取自良性肝脏疾病形态正常的肝脏组织,镜下诊断全部为正常肝脏组织。所有标本经 40g/L 甲醛固定,石蜡包埋,4μm 连续切片,应用多聚赖氨酸包被。对所有蜡块另做 HE 染色,作为免疫组化染色的形态学对照。

1.2 主要试剂

鼠抗人 Bmi1 单克隆抗体购自 Millipore 公司,Ki67 单克隆抗体免疫组化试剂盒购自中杉金桥生物技术有限公司;末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口标记(TUNEL)试剂盒购自武汉博士德生物工程公司。EnVision 二步法检测试剂盒购自基因科技(上海)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 Bmi1 Ki67 EnVision 法免疫组化染色 切片常规脱蜡水化处理,用 EDTA(pH=8.0)抗原修复液微波修复抗原,自然冷却,TBS 缓冲液洗片,3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶,TBS 缓冲液洗片,正常羊血清工作液封闭 10min 后分别滴加鼠抗人 Bmi1 单克隆抗体工作液(1:100 稀释)及鼠抗人 Ki67 单克隆抗体工作液(1:80 稀释),4℃冰箱内孵育过夜,TBS 缓冲液冲洗,加 EnVision 二抗,37℃孵箱内孵育 1h,TBS 缓冲液冲洗,用新鲜配置的 DAB 溶液显色,镜下控制反应时间,自来水终止显色,用苏木精复染细胞核,盐酸酒精分化,脱水透明后中性树胶封片,显微镜观察。实验设置阳性和阴性对照,分别用已知阳性组织切片作为阳性对照,用 TBS 代替一抗为阴性对照。

1.3.2 凋亡检测 切片常规脱蜡水化,加蛋白酶 K 室温孵育 15min,TBS 冲洗,3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶,TBS 缓冲液洗片,滴加 50μl 的 TUNEL 反应混合溶液,37℃孵育 1h,TBS 冲洗,加入 50μl 转化剂 POD,37℃孵育 30 min,TBS 冲洗,加入 80μlDAB 底物溶液,室温孵育 20min,脱水透明封片,在光镜下分析结果。以 TBS 代替 TUNEL 液设阴性对照,阳性对照用凋亡阳性片。

1.4 结果判定

1.4.1 Bmi1 蛋白阳性表达的判定 Bmi1 阳性表达主要表现为细胞核内呈现棕黄色或者棕褐色颗粒,也有少量为胞浆内呈现棕黄色。参考 Wang 等^[7]研究中的评分判定标准,高倍镜下随机取 4 个不同的视野,计数细胞总数及核阳性细胞数,按阳性细胞所占的百分比计分,阳性细胞率≤5%为 0 分,阳性细胞率>5%且≤25%为 1 分,阳性细胞率>25%且≤50%为 2 分,阳性细胞率>50%为 3 分,同时,根据染色强弱程度也计分,阴性 0 分,弱染色 1 分,中等程度染色 2 分,强染色 3 分。再通过二者的乘积来判断结果:0-1 分为(-) 2-3 为(+) 4-6 为(++)>6 为(+++)。仅将 (++)和(+++)级考虑为高表达,归为高表达组,将(-)和(+)级考虑为低表达,归为低表达组。

1.4.2 PI 和 AI 的判断和计算方法 Ki67 阳性染色为细胞核出现棕黄色或棕褐色颗粒,凋亡阳性细胞为细胞核呈棕黄色。根据光镜下观察的显色反应,采用双盲法,随机选择 5 个高倍镜视野,计数总细胞数及染色阳性细胞数。染色指数>10%的切片为阳性切片。增殖指数(proliferating index,PI=Ki67 染色阳性细胞数 / 总细胞数×100%); 凋亡指数 (apoptotic index, AI=TUNEL 染色阳性细胞数 / 肿瘤细胞数×100%)。

1.5 统计学方法

采用 SPSS12.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数之间的比较采用成组设计的 *t* 检验;两样本率的比较采用 χ^2 检验;多样本等级资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Bmi1 在 HCC 中的表达

Bmi1 在 HCC 组织中的阳性表达率为 79.6 %(43/54),其中呈 +14 例,++11 例,+++18 例,癌旁组织中 17 例(31.2%)表达阳性,其中 +15 例,++2 例,10 例正常肝组织未见表达(图 1)。HCC、癌旁组织、正常肝组织中 Bmi1 的表达差异有统计学意义(P<0.005),肝癌组织分别与癌旁组织、正常肝组织相比,差异均具有统计学意义(P<0.005),见表 1。

表 1 Bmi1 在 HCC 组织、癌旁组织、正常肝组织中的表达
Table 1 Expression of Bmi1 in HCC tissues, paraneoplastic hepatic tissues and normal liver tissues

取材部位 Material-taking part	例数 Csaes	Bmi1(例)				阳性(例(%)) Positiveness
		-	+	++	+++	
HCC 组织 HCC tissue	54	9	14	13	18	43(79.6)
癌旁组织 Tissue beside cancer	54	37	15	2	0	17(31.2)**
正常肝组织 Normal hepatic tissue	10	10	0	0	0	0**
H 值 H value	51.207					
P 值 P value	<0.005					

注:与 HCC 组织比较,**P<0.005
Note: Compared with HCC tissue, **P< 0.005

2.2 Bmi1 表达与患者临床病理特征的关系

Bmi1 表达与患者性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤数目、门静脉

侵犯、临床 TNM 分期、肝硬化、HBsAg 水平均无明显关系(P>0.05)。但与组织学分级相关,高分化及中分化的 HCC 组织中

Bmi1 表达明显高于低分化的 HCC(P<0.05)。见表 2。

表 2 Bmi1 表达水平与肝癌临床病理特征的关系
Table 2 Relationship between Bmi1 expression and clinicopathologic features of patients with HCC

临床特征 Clinical features	Bmi1 表达 Bmi1 expression		例数 Cases	χ^2 值 χ^2 value	P
	低表达 Low expression	高表达 High expression			
性别 Sex	男 Male	17	24	0.089	>0. 05
	女 Female	16	7		
年龄 Age	>60 岁	11	7	3.787	>0. 05
	≤60 岁	12	24		
肿瘤直径 Tumour diameter	>5cm	20	24	0.796	>0. 05
	≤5cm	3	7		
肿瘤数目 Tumour number	单个 Singular	15	21	0.038	>0. 05
	多个 Multi	8	10		
门静脉侵犯 Portal involvement	有 Yes	10	17	0.682	>0. 05
	无 No	13	14		
组织学分级 differentiation	高、中分化 High, middle	15	29	7.024	>0. 05
	低分化 Low differentiation	8	2		
TNM 分期 TNM staging	-	10	14	1.227	>0. 05
	-	17	13		
肝硬化 Hepatocirrhosis	有 Yes	15	25	1.636	>0. 05
	无 No	8	6		
HBsAg	阳性 Positiveness	17	21	0.241	>0. 05
	阴性 Negative	6	10		

2.3 Bmi1 表达和肝癌细胞 Ki67 增殖指数之间的关系 (50.3±21.4)% ,11 例阴性表达的平均 PI(17.3±7.1) % ,两者比较在 HCC 标本中 ,43 例 Bmi1 阳性表达病例的平均 PI 差异有统计学意义(P<0. 05) ,见表 3 图 2。

表 3 HCC 组织中 Bmi1 表达与 PI、AI 的关系($\bar{x}\pm s$,%)
Table 3 Relationship between Bmi1 expression and PI and AI

Bmi1	例数 Cases	PI	AI
阳性 Positiveness	43	50.3± 21.4	10.4± 1.4
阴性 Negative	11	17.3± 7.1	9.6± 2.2
t 值 t value		5.077	1.473
P 值 P value		<0.05	>0.05

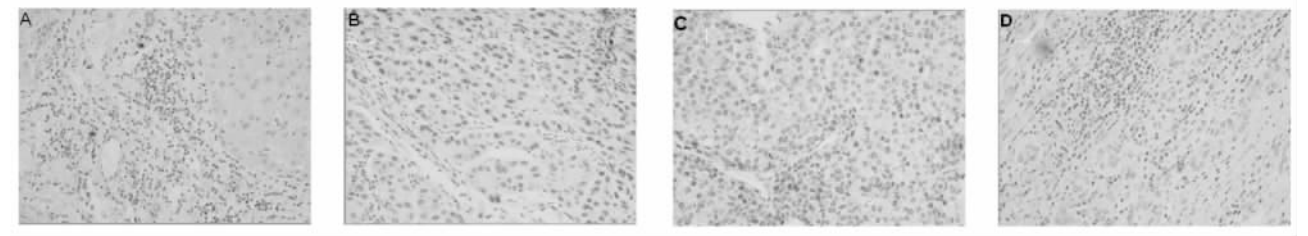


图 1 肝细胞肝癌组织及癌旁组织中 Bmi1 的表达(EnVision × 400)

A :Bmi1 在癌旁组织中的表达 B :Bmi1 在高分化 HCC 中的表达 C :Bmi1 在中分化 HCC 中的表达 D :Bmi1 在低分化 HCC 中的表达
Fig.1 Immunohistochemical staining of Bmi1 in hepatocellular r carcinoma tissues and paraneoplastic hepatic tissues (EnVision, × 400)
A: Bmi1 in adjacent tissues; B:Well-differentiated hepatocellular carcinoma; C:Moderately differentiated hepatocellular carcinoma; D:Poorly differentiated hepatocellular carcinoma

2.4 Bmi1 表达和肝癌细胞凋亡之间的关系

在 HCC 标本中 ,43 例 Bmi1 阳性表达病例的平均 AI (10.4± 1.4)% ,11 例阴性表达的平均 AI(9.6± 2.2)% ,两者比较差异无统计学意义(P>0. 05) ,见表 3 ,图 3。

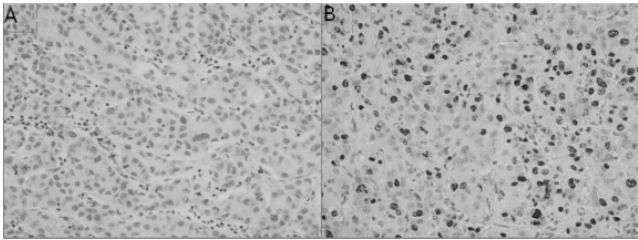


图 2 Ki67 在肝细胞肝癌组织中的表达 (EnVision×400)
A 阴性 B 阳性
Fig 2 Expression of Ki67 in HCC (EnVision×400)
A: Negative; B: Positive

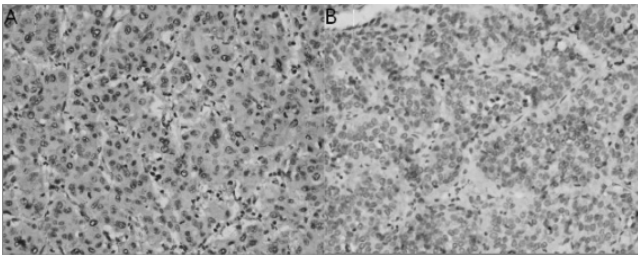


图 3 TUNEL 法染色的凋亡细胞 (TUNEL×400)
A 阴性 B 阳性
Fig 3 Apoptosis in HCC (TUNEL×400)
A: Negative; B: Positive

3 讨论

肿瘤的发生发展与细胞的增殖与凋亡动态失衡密切相关 ,肝细胞肝癌也不例外。Bmi1 可结合于 Polycomb 家族基因组中的反应元件 ,使特定靶基因转录沉默。Bmi1 基因的关键下游靶点是 INK4a/ARF 位点 ,该位点编码 p16^{INK4a} 和 p19^{ARF} (在人类为 p14^{ARF})。Bmi1 可负性调控 p16^{INK4a} 和 p19^{ARF} 的表达。当 Bmi1 高表达时 ,促进细胞的生长和增殖。当 Bmi1 表达下调时 ,可引起细胞衰老及凋亡^[8]。然而 ,Xu 等^[9]为了研究 Bmi1 在体内促进肝癌发展的作用 ,在小鼠肝脏中建立了稳定表达的 Bmi1 和 / 或活化的 RasV12。发现 Bmi1 和 RasV12 均无法独立促进肝癌的发展 ,两种基因的联合表达则可促进的小鼠中 HCC 的形成。但是并未发现 Bmi1 在体内还是体外调控肝癌 INK4a/ARF 表达的证据。此外 ,细胞的永生化是重要的致癌因素。过度表达 Bmi1 可使端粒逆转录酶 (hTERT) 的活性增高 ,导致细胞的永生化 ,永生化在细胞的恶性转化中起重要作用^[10]。例如过度表达 Bmi1 可使人乳腺上皮细胞 (MECs) 发生恶性转化和永生化 ,在恶性转化的过程中 ,p16INK4a 基因逐渐静默 ,hTERT 的活性则逐渐增高^[11,12]。

Li 等^[13]的研究发现敲除了 Bmi1 表达的胃癌细胞系生长缓慢 ,侵袭性降低 ,克隆形成较慢 ,并且改变了细胞周期的进程。提示了 Bmi1 在细胞核中的表达可能是一个重要的胃癌诊断标记。Kim 等^[14]检测了 51 例结直肠癌及癌旁正常黏膜组织中 Bmi1 基因的表达 ,发现结直肠癌中 Bmi1 mRNA 水平比正常

肠黏膜组织高 2~3 倍。免疫组织化学染色显示 ,65%(30/ 46) 的结直肠癌中 Bmi1 染色呈中等至强阳性 ,在这些肿瘤中 p16INK4a 和 p14ARF 表达水平明显下调。这些实验结果表明 ,Bmi1 基因负性调控 INK4a 位点 ,并与结直肠癌的发生及发展相关。

目前对 Bmi1 在原发性肝癌形成和发展中的作用研究尚不深入。Sasaki M^[15]用免疫组化、细胞培养等方法进行的研究发现 Bmi1 和 EZH2 在 HCC 和 HC-CC 中的表达具有异质性 ,与血管浸润、组织学分级及细胞增殖活性相关。在 Bmi1 和 EZH2 过表达的培养癌细胞中 ,消减 Bmi1 和 EZH2 的表达可导致细胞增殖活性的降低。Wang 等^[7]采用免疫组化等方法测定 137 例肝癌组织中 Bmi1 的表达 ,结果表明 29.9% 的患者 Bmi1 高表达。分化好、中等分化的肝癌组织 Bmi1 表达阳性 ,分化差的肝癌组织 Bmi1 弱表达或不表达。并通过多因素分析认为肝癌患者 Bmi1 高表达是预后差的一个危险因素 ,Bmi1 高表达的患者 5 年生存率明显低于低表达者。Chiba T^[16]等研究发现 Bmi1 的强力表达和 β 连环蛋白的基因突变体可促进肝干 / 祖细胞的自我更新。Bmi1 或者 β 连环蛋白的导入可扩增单个的致瘤肝干 / 祖细胞。这些结果提示了肝干 / 祖细胞自我更新的紊乱是肝癌发生中的一个早期事件。随后的研究中 Chiba T^[17]等又肯定了 Bmi1 在带有 SP 表型的肝癌干细胞维持中的关键作用。Kathryn E 等^[18]的研究则提示 Bmi1 在 HCC 中表达上调 ,尤其是在早期分化良好的 HCC。并且与 ABCB1 (ATP-binding cassette transporter B1) 的表达呈强相关。提示了 ABCB1 是 Bmi1 的一个新的调节靶点。

鉴于以上对 Bmi1 基因功能及其与肝癌关系的研究 ,我们考虑该基因与肝癌细胞的增殖和凋亡存在一定的关系 ,为探讨这种关系 ,我们通过免疫组化的方法测定肝细胞肝癌患者标本中 Bmi1 和 Ki67 的表达情况以及采用脱氧核糖核酸末端转移酶介导的缺口末端标记 (TUNEL) 技术 检测凋亡指数。结果提示 Bmi1 表达上调主要是在分化较好和中分化的肿瘤细胞中。这提示了 Bmi1 可能在肝癌发生的早期起作用。这同 Kathryn E 等^[18]的研究结果一致。

Ki67 是一种存在于增殖细胞中的核抗原 ,是检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一。我们推测 Bmi1 蛋白与 Ki67 蛋白表达存在一定的相关性。本研究通过采用成组设计的 t 检验肝细胞肝癌中 Bmi1 表达与 Ki67 表达有统计学差异 (t= 5.077 P<0.05)。我们认为 Bmi1 参与了细胞增殖的调控 ,促进了细胞的增殖。然而 ,Bmi1 阳性组凋亡指数 (AI) 与阴性表达组无统计学差异 ,可能并不是细胞凋亡所必须。这可能与本研究的样本数量较少有关 ,如果增加样本量可能会提高 Bmi1 表达与凋亡检测的相关度 ;另外也可能是 Bmi1 对细胞凋亡的调控是多因素参与的过程 ,它们之间是一种间接调控作用。

Bmi1 基因在肝癌中异常表达 ,并与肝癌的发生、发展、预后有明显的相关性。虽然目前的相关机制仍需要进行进一步的研究 ,但是我们相信随着相关研究的进展 ,可以为肿瘤的诊断、病情评估及预后提供一个新思路。

参考文献 (References)

[1] Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular carcinoma: the need for progress [J]. J Clin Oncol, 2005; 23: 2892-2899
[2] Sakamoto M, Hirohashi S, Shimamoto Y. Early stages of multistep

- hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma[J]. Hum Pathol 1991; 22:172-8
- [3] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF and Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. Nature, 2001,414:105-11
- [4] Pardoll R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer[J]. Nat Rev Cancer,2003,3:895-902
- [5] Van Lohuizen M, Frasch M, Wientjens E, van der Gulden H and Berns A. Sequence similarity between the mammalian Bmi-1 proto-oncogene and the Drosophila regulatory genes Psc and Su (z)2 [J]. Nature, 1991,353(6342):353
- [6] Jiang Lili, Li Jun, Song Libing. Bmi-1, stem cells and cancer. Acta Biochim Biophys Sin, 2009; 1-8
- [7] Wang H, Pan K, Zhang HK, Weng DS, Zhou J, Li JJ, et al. Increased polycomb-group oncogene Bmi1 expression correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2008,134(5):535-541
- [8] Park IK, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi1, stem cells, and senescence regulation [J]. J Clin Invest, 2004,113(2):175
- [9] Xu CR, Lee S, Ho C, Prashant B, Huang SA, Cheung ST, et al. Bmi1 Functions as an Oncogene Independent of Ink4A/Arf Repression in Hepatic Carcinogenesis[J]. Mol Cancer Res, 2009,7(12):OF1-9
- [10] Dimri GP, Martinez JL, Jacobs JJ, et al. The Bmi1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 2002,62 (16):4736-4745
- [11] Vonlanthen S, Heighway J, Altermatt HJ, et al. The Bmi1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 2002,62(16):4736-4745
- [12] Jacobs J, Scheijen B, Voncken JW, et al. Bmi1 collaborates with c-Myc in tumorigenesis by inhibiting c-Myc-induced apoptosis via INK4a/ARF[J]. Genes Dev, 1999,13(20):2678-2690
- [13] Li W, Li Y, Tan YH, et al. Bmi-1 is critical for the proliferation and invasiveness of gastric carcinoma cells [J]. J Gastroenterol and Hepatol, 2010 (3):568-575
- [14] Kim JH, Yoon SY, Kim CN, Joo JH, et al. The Bmi1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16INK4a/p14ARF proteins [J]. Cancer Lett, 2004,203: 217-224
- [15] Sasaki M, Ikeda H, Itatsu K, et al. The overexpression of polycomb group proteins Bmi1 and EZH2 is associated with the progression and aggressive biological behavior of hepatocellular carcinoma [J]. Lab Invest, 2008,90:1-10
- [16] Chiba T, Zheng YW, Kita K, et al. Enhanced self-renewal capability in hepatic stem/progenitor cells drives cancer initiation [J]. Gastroenterology, 2007,133:937-950
- [17] Chiba T, Miyagi S, Saraya A, et al. The polycomb gene product Bmi1 contributes to the maintenance of tumor-initiating side population cells in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 2008,68(19):7742-7749
- [18] Kathryn Effendi, Taisuke Mori, Mina Komuta, et al. Bmi-1 gene is upregulated in early-stage hepatocellular carcinoma and correlates with ATP-binding cassette transporter B1 expression [J]. Cancer Sci, 2010,101:666-672

(上接第 1471 页)

- [9] Zhang S, Ji W, Liu C, Yue L, et al. The relation of metastasis and prognosis with transforming growth factor-beta1 and E-cadherin expression in supraglottic larynx squamous cell carcinoma. Liu Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2006 20(12) 534-537
- [10] Hu JA, Xu JY, Li YN, et al. Expression of MMP-2 and E-CAD in salivary gland coepidermoid carcinoma and its correlation with infiltration, metastasis and prognosis. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2005 34(5) 421-426
- [11] Qing IX, Tang ZY. Recent progress in predictive biomarkers for metastatic recurrence of human hepatocellular carcinoma: a review of the literature[J]. J Cancer Res Clin Oncol 2004 130(9) 497
- [12] 车向明, 王曙逢, 王康, 等. 肿瘤细胞 E-Cadherin 的表达与对基底膜浸润能力的关系[J]. 西安交通大学学报 2004 25(3) 271-273
- Che Xiangming, Wang Shufeng, Wang Kang, et al. The expression of E-cadherin and its relation with invasive ability of basal membrane in tumor cells. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2004 25(3) 271-273
- [13] Chen-Kim HS, Hong EK, Park SY, et al. Expression of beta-catenin and E-Cadherin in the adenoma-carcinoma sequence of the stomach [J]. Anticancer Res 2003 23(3) 2863-2868