

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.03.020

NFAT 分子在肿瘤发生与发展中的作用

张悦 综述, 梁春立 审阅(上海同济大学附属上海东方医院 普外科, 上海 200120)

[摘要] 活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)作为细胞信号转导中的一类重要因子,不仅在免疫系统中发挥功能,在肿瘤发生、发展中也起着关键性作用。NFAT 的活化主要通过钙离子信号启动,进而发生核转位并与 DNA 结合,通过与其他共转录因子的相互协同,调节目的基因的表达。不同亚型的 NFAT 在肿瘤细胞转化和生长中发挥不同的调控作用,并促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞的浸润或迁移。进一步了解 NFAT 在肿瘤中的表达和作用机制,探究其在肿瘤发生、发展中的作用,可为肿瘤临床治疗中有效靶点的寻找带来更多新的突破。

[关键词] 活化 T 细胞核因子;肿瘤;细胞转化;血管生成;浸润;迁移

[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)03-0344-05

Role of NFAT in tumor development and progression

ZHANG Yue, LIANG Chun-li (Department of General Surgery, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

[Abstract] Nuclear factor of activated T cell (NFAT) is an important factor in cellular signal pathways and plays a key role in the immune system as well as tumor development and progression. NFAT is activated mainly by calcium flux; activated-NFAT translocates to nucleus and interacts with target-DNA, regulating the expression of target genes by working together with other co-activators. Different NFAT subtypes have various regulatory effects on tumor cell transformation and proliferation, increasing tumor angiogenesis and infiltration or migration. Further understanding of NFAT expression in tumors, its acting mechanisms, and its roles in tumor development and progression will help to find potential tumor targets for tumor clinical therapy.

[Key words] nuclear factor of activated T cell (NFAT); tumor; cell transformation; angiogenesis; infiltration; immigration

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 344-348]

活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)最初是作为一种与人 IL-2 启动子的末梢抗原受体应答元件结合的能快速诱导的核因子在 T 细胞中被发现的^[1]。但是近年来,越来越多的研究表明, NFAT 是一类与转录密切相关的因子,普遍表达在多种哺乳动物细胞和组织内,能够参与调控淋巴细胞的发育和活化、心肌细胞的分化等过程中重要基因的表达^[2-3]。NFAT 家族作为细胞内多信号转导通路的基础分子,在调节肿瘤细胞转化和生长、肿瘤血管生成、肿瘤转移等方面也发挥着重要的作用。本文旨在对 NFAT 分子在肿瘤发生、发展过程中作用的研究进展作一综述。

1 NFAT 的结构、分类和分布

到目前为止, NFAT 蛋白家族被分为 5 大类,包括 NFAT1 (又称为 NFATc2 或 NFATp)、NFAT2 (又

称为 NFATc1 或 NFATc)、NFAT3 (又称为 NFATc4)、NFAT4 (又称为 NFATx 或 NFATc3) 和 NFAT5 (又称为 TonEBP 或 OREBP)^[4]。NFAT 最初是在免疫细胞中被鉴定,但是后来发现, NFAT 的所有亚型均能广泛表达于所有的细胞和组织内。此外,每种亚型经过氨基和羧基端的选择性剪接而有不同的变体。在 NFAT 蛋白中, NFAT 1~4 亚型均可被钙离子调控,它们共享两个非常保守的区域,即 NFAT 同源区(NFAT-homology region, NHR) 和 Rel 同源区(Rel-homology region, RHR)^[5]。RHR 的结构和 Rel 家族转录因子(又称为核转录因子- κ B, nuclear factor- κ B,

[作者简介] 张悦(1979-),男,上海市人,主治医师,学士,主要从事外科肿瘤治疗方面的研究

[通信作者] 梁春立(LIANG Chun-li, corresponding author), E-mail: magiczhangyue@yahoo.com.cn

NF- κ B)的 DNA 结合区非常相似。NHR 位于 DNA 结合域(DNA binding domain, DBD)的氨基端,是一个能与钙调节蛋白磷酸酶结合并由其激活的调节区。与 NFAT 1~4 不同,NFAT5 具有特殊的功能域结构,仅保留与钙调亚型同源的 RHR 区。NFAT5 没有钙调节蛋白磷酸酶结合位点,因此对钙离子和钙调节蛋白磷酸酶不敏感。NHR 包含有 NFAT 的活化功能区,能够结合启动子区从而启动基因的转录。在静息的细胞内,NHR 还含有大量的丝氨酸残基,能够被不同的蛋白激酶磷酸化,而一旦脱磷酸化,NFAT 就能在核与胞质内穿梭,发挥转录活性。

NFAT1/NFAT2、NFAT4 主要存在于 T 淋巴细胞中,NFAT3 存在于包括心脏在内的多种组织细胞中。NFAT 家族成员除了存在于免疫系统中,还能在肿瘤和构成肿瘤微环境的细胞内表达。NFAT 1~5 的 mRNA 和蛋白在多种人实质性肿瘤细胞和肿瘤来源的内皮细胞、肿瘤血管内皮细胞和浸润的免疫细胞内均能检测到。此外,虽然 NFAT3 能够在多种成纤维细胞系中表达^[6],但是目前尚未有 NFAT 家族成员在肿瘤基质成纤维细胞,特别是肿瘤相关成纤维细胞或成肌纤维细胞中内源性表达的报道。

2 NFAT 的信号机制

通过对免疫细胞的研究,认识到 NFAT 的活化主要是通过钙离子信号的启动。同样地,在数多的肿瘤及其微环境中,特别是在内皮细胞中,NFAT 的调控机制与在免疫细胞中相似。当细胞表面受体受到刺激后引起钙离子浓度增高并活化 NFAT 的同时,还能够影响别的肿瘤相关通路,如促进磷脂酶 C (phospholipase type C, PLC)类酶如 PLC γ 的活化。NFAT 的有效活化同样需要一个持续的钙信号,而钙信号的维持需要质膜上钙释放活化的钙(calcium release-activated calcium, CRAC)通道的开放^[7]。而 PLC 启动的内质网钙离子的外流能够引起该通道的开放。随后,钙离子的释放能够被高亲和力的内质网钙离子感受器-基质相互作用分子 1(stromal interaction molecule 1, STIM1)所感知^[8],从而导致 CRAC 通道蛋白 ORAI1 的构象改变、通道开放和细胞外钙离子内流^[9-11]。钙离子结合钙调蛋白,使其结合进而活化钙调蛋白磷酸酶(属于丝氨酸-苏氨酸磷酸酶)^[12]。钙调磷酸酶(Calcineurin)的活化是 NFAT 在细胞中活化的限速步骤^[13]。

在静息状态时,NFAT 以非活化结构存在于胞质内,在 NFAT 上约有 20 个不同的磷酸化位点,其

中有 18 个定位在其调控功能区^[14]。这些位点主要存在于多个富含丝氨酸的氨基酸序列内,如富含丝氨酸区(serine-rich region, SRR)和 SPXX 基序(X 代表任意氨基酸)-SP1、SP2 和 SP3。通过钙调磷酸酶使这些 SP 基序脱磷酸化,可以暴露出核定位序列和遮蔽一些调控出核序列,从而促进 NFAT 蛋白入核,导致转录活化^[15]。钙调磷酸酶能够维持 NFAT 以脱磷酸化的形式存在于核内,而 NFAT 蛋白的出核对于转录活化的终止发挥着关键的作用。

最近的研究^[16-17]发现,很多丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶能够调控 NFAT 的活化,并可将其分类为维持胞质 NFAT 激酶和促 NFAT 出核激酶,从而使 NFAT 在胞质内保持一定的数量或促进它们从核内输出。糖原合成酶激酶 3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)就是一类促 NFAT 出核激酶,能够进一步磷酸化 NFAT1 和 NFAT2 的 SP2 和 SP3 基序。酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)能够发挥维持胞质 NFAT 激酶和促 NFAT 出核激酶的双重作用,磷酸化 SRR1 区^[18]。MAPK 信号通路在人类癌症中通常是高度活化的,其中值得注意的是 p38 MAPK 和 Jun 分子 N 端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)能够分别磷酸化 NFAT1 和 NFAT2 的 SRR 区^[19-20]。最新的研究^[21]报道,在果蝇内有一类独特的双重特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinases, DYRKs),能够形成小干扰 RNA 保护剂,调控 NFAT 的亚细胞定位。DYRK1 和 DYRK2 磷酸化 NFAT1 上的 SP3 基序,从而启动 SP2 基序及 CK1 和 GSK3 诱导的 SRR 基序的磷酸化^[22-23]。

3 NFAT 在肿瘤细胞转化中的作用和机制

肿瘤的形成需经历多个步骤。原来具有正常生长特性的细胞在经辐射、病毒或化学致癌物等处理以及长期的体外培养,均有可能发生接触抑制丧失、生长失去控制、细胞外形改变和核型异常等过程,从而转变为具有恶性肿瘤生长特性的细胞。最初人们发现,在成纤维细胞中组成型活化的 NFAT2 能够诱导细胞转化和克隆形成^[24],与之相类似,胰腺癌细胞的增殖和非贴壁依赖性生长是依赖于钙调磷酸酶的活性和 NFAT2 对 MYC 转录的诱导^[25]。最近,有研究^[26]表明,NFAT1 和 NFAT2 在肿瘤发生中发挥各自不同的作用,其中 NFAT1 是肿瘤抑制因子而 NFAT2 则具有致癌性。虽然 NFAT1 和 NFAT2 在 C 末端的 DNA 结合区具有 72% 的同源性,但是这两个亚型的功能还是存在差别。在成纤维细胞,组成

性活化的 NFAT1 能够引起细胞周期阻滞和凋亡, 抑制转化; 但是组成性活化的 NFAT2 却增加其增殖和转化。相似的结果也在缺陷小鼠中观察到, 如 *Nfat1-null* 的小鼠较野生型小鼠在化学诱导下更易形成癌症。这些结果提示 NFAT1 和 NFAT2 可能诱导一系列功能不重叠的基因的转录, 从而能够分别抑制和促进细胞生长。

NFAT 在血液学恶性肿瘤的诱导和生长方面也发挥重要的作用。活化的核 NFAT2 在 Burkitt 淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和浸润性 T 淋巴瘤中均能被检测到^[27]。在 T 细胞急性成淋巴细胞性白血病模型中, NFAT 的活化是钙调磷酸酶依赖性的, 并且应用钙调磷酸酶的抑制药物能够逆转细胞生长和诱导凋亡。但是目前对于组成型 NFAT 的核定位的基因和表观遗传学机制以及 NFAT 诱导的促恶化基因的研究还有待于进一步的深入。

NFAT 在维持干细胞的静息和增殖的平衡中也发挥关键作用。NFAT2 可作为骨形成蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, Bmp4) 的下游转录因子抑制周期蛋白依赖激酶 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4), 从而维持干细胞群的稳态^[28-29]。这一结果对肿瘤的形成非常重要, 当肿瘤细胞转移时会经历从内皮细胞向间质细胞的转化过程, 可能通过 NFAT 获得干细胞的部分功能, 从而使肿瘤细胞具有自我更新的能力。

4 NFAT 在肿瘤血管生成中的作用和机制

研究人员在缺失了 NFAT3 和 NFAT4 的小鼠内发现, 钙调磷酸酶-NFAT 信号对于血管生成和形成完整脉管系统至关重要^[30]。肿瘤生长时需要通过脉管系统提供营养和氧气给实体肿瘤细胞以维持其存活和增殖, 并使其向远端器官如肺、肝、骨和脑部扩散和转移。同样的, NFAT 信号也能显著影响人类肿瘤血管的生成。血管生成包括内皮细胞的组织构成、分支分布以及脉管平滑肌的招募等步骤。这样的过程涉及细胞的增殖、迁移和分化。肿瘤血管生成的一个先决条件是部分通过血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 刺激内皮细胞增殖。与大多数有丝分裂原相似, VEGFA 刺激受体介导的 PLC γ 激活, 导致细胞内钙的增加、钙调磷酸酶的激活和 NFAT 的核转位, 从而导致血管生成绝对基因如 COX2 (cyclooxygenase 2) 的激活, 促进 PGE2 (prostaglandin E2) 的合成, 而 PGE2 是人的肿瘤细胞和内皮细胞迁移和脉管形成的关键介质^[31]。COX2 是大多数人类肿瘤转移传播, 尤其

是乳腺癌细胞浸润到肺部和脑部时的关键酶。VEGF 能够激活内皮细胞内的 NFAT 分子, 继而引起组织因子 (tissue factor, TF) 的转录, 而 TF 是血液的凝固和血管形成的重要启动因子。此外, NFAT 还能诱导内皮细胞和单核细胞分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的产生, 从而对它们的分化和存活发挥非常重要的作用^[32]。

通过对癌症发生过程动物模型的研究和人类 NFAT 失调的相关生理病理学分析, 能够较好地反映 NFAT 在肿瘤血管生成中的功能。小儿血管瘤的迅速混乱的生长依赖于 VEGFA 信号。抑制 VEGF1 受体的转录能够减少 NFAT 的活性, 进而促进 VEGFA 依赖的 VEGFR2 的活性, 最终引起肿瘤的发生^[33]。

形成淋巴管的内皮细胞在间质液返流循环中也发挥着重要的作用。乳腺癌、肺癌和胃肠道肿瘤细胞能够通过淋巴管进行转移。虽然许多促淋巴管生成因子如血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor C, VEGFC) 等能够影响肿瘤进程, 但是目前尚不清楚实体肿瘤是否促进局部淋巴管的生成或通过已有的管腔进行转移。有研究^[34]已发现, NFAT2 也能调控淋巴管生成, 特别是淋巴管内皮出芽后管腔的初步形成。NFAT2 能通过与促淋巴因子相互作用对 VEGFC 下游发挥功能。因此, NFAT 蛋白在肿瘤血管和淋巴管生成过程中发挥重要的调控作用。

5 NFAT 在肿瘤转移中的作用和机制

最近的研究^[35]发现, NFAT 能够调节肿瘤, 特别是乳腺癌上皮细胞的侵袭、迁移。活化型 NFAT1 表达能够促进乳腺癌细胞通过体外基底膜的迁移和浸润, 而 NFAT5 的表达能够促进迁移而不是浸润。这一现象提示, NFAT 异构体之间存在着对不同的基因启动子作用的差异。在人类乳腺上皮细胞, 非经典的 WNT5A 能够抑制转移的过程, 而且能通过部分抑制 CK1, 阻断 NFAT 的活化。而在人浸润型乳腺导管癌细胞系和侵袭性乳腺癌患者中, NFAT1 和 NFAT5 的表达增加。

不同 NFAT 蛋白调控促浸润转录因子的机制可能是其在肿瘤细胞内控制基因转录的方式不同。NFAT 蛋白能够在乳腺上皮细胞内促进 COX2 的转录, 这也是 NFAT 促进浸润、转移的关键因子。COX2 能够催化 PGE2 的合成。在使用了 COX 的抑制剂如非类固醇消炎药消除 COX2 酶活力后, 乳腺

癌细胞的浸润能力降低;而增强 COX2 的酶活力或增加 PGE2,能够促进癌细胞的浸润,提示 PGE2 能够通过细胞自分泌或旁分泌的方式影响上皮细胞的浸润^[36]。NFAT 还能在乳腺上皮细胞内诱导编码 autotaxin、焦磷酸酶和磷酸二酯酶基因的转录。Autotaxin 是一种分泌蛋白,能够将溶血磷脂酰胆碱转换为溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)。LPA 是一种强效的丝裂原和乳腺癌细胞运动因子(motogen)。表达 $\alpha 6 \beta 4$ 整合素的细胞通过 NFAT 依赖途径高度上调 Autotaxin。此外, NFAT 还能够诱导基质金属蛋白酶的转录和分泌水解肿瘤基底膜蛋白,从而促进肿瘤的有效浸润和转移^[37-39]。

6 结 语

NFAT 不仅在免疫系统中发挥功能,而且在肿瘤的发生、发展中也起着关键的作用。NFAT 信号活化的方式主要表现为核转位以及与 DNA 结合,通过与其他结合分子相互协同,调节多种目的基因的表达。NFAT 作为细胞信号转导中一种重要的中间途径因子,其活化状态对于成纤维细胞增殖和存活、肿瘤上皮细胞浸润和迁移、内皮细胞生长和血管生成都非常重要。进一步探讨 NFAT 在肿瘤中表达及其作用的靶基因有助于癌症的诊断、肿瘤生长行为特点的确立,同时,针对 NFAT 的干预有可能成为人类肿瘤临床治疗的重要途径之一。此外,虽然目前 NFAT 家族的各种亚型在肿瘤增殖和抑制中的独特功能已被证明,但其具体的作用机制尚不明确;同样地,虽然 COX2 和少数蛋白分子如 autotaxin 已被发现能介入人类 NFAT 蛋白在肿瘤和血管内皮细胞中的信号转导,但是仍可能存在许多其他蛋白分子如可溶性有丝分裂原或 motogen 等还没有被发现;对 NFAT 活化表达的肿瘤细胞株和肿瘤组织的基因组分析也可能产生大量有意义的生物学信息。

[参考文献]

[1] Shaw JP, Utz PJ, Durand DB, Toole JJ, Emmel EA, Crabtree GR. Identification of a putative regulator of early T cell activation genes [J]. *Science*, 1988, 241(4862): 202-205.

[2] Hogan PG, Chen L, Nardone J, Rao A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(18): 2205-2232.

[3] Crabtree GR, Olson EN. NFAT signaling: Choreographing the social lives of cells [J]. *Cell*, 2002, 109(Suppl 1): S67-S79.

[4] Oh-hora M, Rao A. The calcium/NFAT pathway: Role in development and function of regulatory T cells [J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(5): 612-619.

[5] Chuvpilo S, Zimmer M, Kerstan A, Glockner J, Avots A, Escher C, et al. Alternative polyadenylation events contribute to the induction of NF-ATc in effector T cells [J]. *Immunity*, 1999, 10(2): 261-269.

[6] Fougere M, Gaudineau B, Barbier J, Guaddachi F, Feugeas JP, Auboeuf D, et al. NFAT3 transcription factor inhibits breast cancer cell motility by targeting the lipocalin 2 gene [J]. *Oncogene*, 2010, 29(15): 2292-2301.

[7] Penna A, Demuro A, Yeromin AV, Zhang SL, Safrina O, Parker I, et al. The CRAC channel consists of a tetramer formed by Stim-induced dimerization of Orai dimers [J]. *Nature*, 2008, 456(7218): 116-120.

[8] Oh-Hora M, Yamashita M, Hogan PG, Sharma S, Lamperti E, Chung W, et al. Dual functions for the endoplasmic reticulum calcium sensors STIM1 and STIM2 in T cell activation and tolerance [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4): 432-443.

[9] Feske S, Gwack Y, Prakriya M, Srikanth S, Puppel SH, Tanasa B, et al. A mutation in orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 179-185.

[10] Prakriya M, Feske S, Gwack Y, Srikanth S, Rao A, Hogan PG. Orai1 is an essential pore subunit of the CRAC channel [J]. *Nature*, 2006, 443(7108): 230-233.

[11] Yeromin AV, Zhang SL, Jiang W, Yu Y, Safrina O, Cahalan MD. Molecular identification of the CRAC channel by altered ion selectivity in a mutant of orai1 [J]. *Nature*, 2006, 443(7108): 226-229.

[12] Cahalan MD. Stimulating store-operated Ca^{2+} entry [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(6): 669-677.

[13] Gwack Y, Feske S, Srikanth S, Hogan PG, Rao A. Signalling to transcription: Store-operated Ca^{2+} entry and NFAT activation in lymphocytes [J]. *Cell Calcium*, 2007, 42(2): 145-156.

[14] Okamura H, Aramburu J, Garcia-Rodriguez C, Viola JP, Raghavan A, Tahliliani M, et al. Concerted dephosphorylation of the transcription factor NFAT1 induces a conformational switch that regulates transcriptional activity [J]. *Mol Cell*, 2000, 6(3): 539-550.

[15] Zhu J, McKeon F. NF-AT activation requires suppression of Crm1-dependent export by calcineurin [J]. *Nature*, 1999, 398(6724): 256-260.

[16] Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3) [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(1): 24-31.

[17] Bonnet S, Paulin R, Sutendra G, Dromparis P, Roy M, Watson KO, et al. Dehydroepiandrosterone reverses systemic vascular remodeling through the inhibition of the Akt/GSK3- β /NFAT axis [J]. *Circulation*, 2009, 120(13): 1231-1240.

[18] Okamura H, Garcia-Rodriguez C, Martinson H, Qin J, Virshup DM, Rao A. A conserved docking motif for CK1 binding controls the nuclear localization of NFAT1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(10): 4184-4195.

[19] Yang TT, Xiong Q, Enslen H, Davis RJ, Chow CW. Phosphorylation of NFATc4 by p38 mitogen-activated protein kinases [J]. *Mol*

- Cell Biol, 2002, 22(11): 3892-3904.
- [20] Chow CW, Dong C, Flavell RA, Davis RJ. C-Jun NH(2)-terminal kinase inhibits targeting of the protein phosphatase calcineurin to NFATc1 [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(14): 5227-5234.
- [21] Gwack Y, Sharma S, Nardone J, Tanasa B, Iuga A, Srikanth S, et al. A genome-wide *Drosophila* RNAi screen identifies DYRK-family kinases as regulators of NFAT [J]. Nature, 2006, 441(7093): 646-650.
- [22] Arron JR, Winslow MM, Polleri A, Chang CP, Wu H, Gao X, et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21 [J]. Nature, 2006, 441(7093): 595-600.
- [23] Kuhn C, Frank D, Will R, Jaschinski C, Frauen R, Katus HA, et al. DYRK1A is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy [J]. J Biol Chem, 2009, 284(25): 17320-17327.
- [24] Neal JW, Clipstone NA. A constitutively active NFATc1 mutant induces a transformed phenotype in 3T3-L1 fibroblasts [J]. J Biol Chem, 2003, 278(19): 17246-17254.
- [25] Buchholz M, Schatz A, Wagner M, Michl P, Linhart T, Adler G, et al. Overexpression of c-myc in pancreatic cancer caused by ectopic activation of NFATc1 and the Ca²⁺/calcineurin signaling pathway [J]. EMBO J, 2006, 25(15): 3714-3724.
- [26] Robbs BK, Cruz AL, Werneck MB, Mognol GP, Viola JP. Dual roles for NFAT transcription factor genes as oncogenes and tumor suppressors [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(23): 7168-7181.
- [27] Marafioti T, Pozzobon M, Hansmann ML, Ventura R, Pileri SA, Robertson H, et al. The NFATc1 transcription factor is widely expressed in white cells and translocates from the cytoplasm to the nucleus in a subset of human lymphomas [J]. Br J Haematol, 2005, 128(3): 333-342.
- [28] Horsley V, Aliprantis AO, Polak L, Glimcher LH, Fuchs E. NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells [J]. Cell, 2008, 132(2): 299-310.
- [29] 金东岭, 时志民, 田珂. 乳腺癌中 cyclinD2、CDK4 的表达及其临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(8): 481-483.
- [30] Graef IA, Chen F, Chen L, Kuo A, Crabtree GR. Signals transduced by Ca(2+)/calcineurin and NFATc3/c4 pattern the developing vasculature [J]. Cell, 2001, 105(7): 863-875.
- [31] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors [J]. Nat Med, 2003, 9(6): 669-676.
- [32] Bos PD, Zhang XH, Nadal C, Shu W, Gomis RR, Nguyen DX, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain [J]. Nature, 2009, 459(7249): 1005-1009.
- [33] Jinnin M, Medici D, Park L, Limaye N, Liu Y, Boscolo E, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma [J]. Nat Med, 2008, 14(11): 1236-1246.
- [34] Das S, Ladell DS, Podgrabinska S, Ponomarev V, Nagi C, Fallon JT, et al. Vascular endothelial growth factor-C induces lymphangitic carcinomatosis, an extremely aggressive form of lung metastases [J]. Cancer Res, 2010, 70(5): 1814-1824.
- [35] Dejmek J, Saffholm A, Kamp NC, Andersson T, Leandersson K. Wnt-5a/Ca²⁺-induced NFAT activity is counteracted by Wnt-5a/Yes-Cdc42-casein kinase 1alpha signaling in human mammary epithelial cells [J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(16): 6024-6036.
- [36] Yiu GK, Toker A. NFAT induces breast cancer cell invasion by promoting the induction of cyclooxygenase-2 [J]. J Biol Chem, 2006, 281(18): 12210-12217.
- [37] Liu S, Umezu-Goto M, Murph M, Lu Y, Liu W, Zhang F, et al. Expression of autotaxin and lysophosphatidic acid receptors increases mammary tumorigenesis, invasion, and metastases [J]. Cancer Cell, 2009, 15(6): 539-550.
- [38] 侯晓丽, 韩梅, 王玉珍, 马丽娟. 胃癌细胞基质金属蛋白酶-2、9 的表达及对细胞迁移的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(1): 12-15.
- [39] 陈谦学, 王军民, 吴立权, 刘刚, 黄乔春, 邵步云. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在边缘系统胶质瘤侵袭中的作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2005, 32(6): 336-338.
- [收稿日期] 2009-12-24 [修回日期] 2010-03-11
[本文编辑] 韩丹

· 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 Å(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)