

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.02.018

· 临床研究 ·

## 乳腺癌中组织 14-3-3 $\sigma$ 和 cyclin B1 的表达及其临床意义

齐凤杰<sup>1</sup>, 邱金娜<sup>1</sup>, 赵树鹏<sup>2</sup>(1. 辽宁医学院 病理学教研室, 辽宁 锦州 121001; 2. 辽宁医学院 附属第一医院 普外科, 辽宁 锦州 121001)

[摘要] 目的:探讨 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白在乳腺癌组织中的表达及其与乳腺癌临床病理特征之间的关系。方法:选择 2006 年 11 月至 2009 年 11 月在辽宁医学院附属第一医院手术治疗的乳腺癌患者 95 例乳腺癌和 30 例癌旁组织(距癌边缘 5 cm)的标本,患者年龄为 31~85 岁,中位年龄 58 岁。免疫组织化学 PV 法和 Western blotting 检测 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白在乳腺癌和癌旁组织中的表达,分析两者与乳腺癌临床病理特征之间的关系以及两者的相关性。结果:Western blotting 与免疫组化实验结果显示,14-3-3 $\sigma$  蛋白在乳腺癌中表达率为 22.1% (21/95),显著低于癌旁组织的 93.3% (28/30) ( $P < 0.01$ );14-3-3 $\sigma$  蛋白的表达与乳腺癌组织学分级、TNM 分期、淋巴结转移有关 ( $P < 0.05$ )。Cyclin B1 蛋白在乳腺癌中的表达率为 69.5% (66/95),显著高于癌旁组织的 40% (12/30) ( $P < 0.05$ );Cyclin B1 蛋白的表达与乳腺癌淋巴结转移相关 ( $P < 0.05$ )。乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白的表达呈负相关 ( $r = -0.333, P = 0.001$ )。结论:14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白与乳腺癌的发生、转移相关,两者联合检测可为乳腺癌诊断和治疗提供参考。

[关键词] 乳腺癌;14-3-3 $\sigma$ ;cyclin B1

[中图分类号] R737.9; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)02-0211-05

## Expressions of 14-3-3 $\sigma$ and cyclin B1 proteins in breast carcinoma and their clinical significances

QI Feng-jie<sup>1</sup>, QI Jin-na<sup>1</sup>, ZHAO Shu-peng<sup>2</sup>(1. Department of Pathology, Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, Liaoning, China; 2. Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou 121001, Liaoning, China)

[Abstract] **Objective:** To study the expressions of 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 proteins in breast carcinoma tissues and to analyze their relationships with clinical characteristics of breast carcinoma. **Methods:** Ninety-five breast carcinoma tissues and thirty corresponding adjacent tissues (patients were diagnosed in First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University from Dec. 2006 to Dec. 2009; 31–85 years old, median age 58 years) were included in the present study. The expressions of 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 proteins in the breast carcinoma tissues and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry PV and Western blotting methods, and their correlation with clinical characteristics of breast carcinoma was analyzed. **Results:** Immunohistochemistry and Western blotting results showed that the expression rate of 14-3-3 $\sigma$  in breast carcinoma was 22.1% (21/95), which was significantly lower than that in the adjacent tissues (93.3%, 28/30;  $P < 0.05$ ); the expression of 14-3-3 $\sigma$  was correlated with the histological grade, TNM stage, and lymph node metastasis of breast carcinoma ( $P < 0.05$ ). The expression rates of cyclin B1 in breast carcinoma was 69.5% (66/95), being significantly higher than that in the adjacent tissues (40%, 12/30;  $P < 0.05$ ). The expression of cyclin B1 was only correlated with lymph node metastasis of breast carcinoma ( $P < 0.05$ ); expression of 14-3-3 $\sigma$  was negatively correlated with cyclin B1 in the breast carcinoma tissues ( $r = -0.333, P = 0.001$ ). **Conclusion:** 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 proteins are related to the progression and metastasis of breast carcinoma, and their combined detection may help the diagnosis and

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目资助(No. 2010225034),辽宁省教育厅资助项目(No. 2009A451)。Project supported by Science and Technology Foundation of Liaoning Province(No. 2010225034), and the Scientific Foundation of Education Bureau of Liaoning Province (No. 2009A451)

[作者简介] 齐凤杰(1967-),女,辽宁省锦州市人,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤病理学研究。E-mail: qifj2005@163.com

treatment of breast carcinoma.

[ **Key words** ] breast carcinoma; 14-3-3 $\sigma$ ; cyclin B1

[ Chin J Cancer Biother, 2011, 18(2): 211-215 ]

乳腺癌是一种严重威胁妇女健康的常见恶性肿瘤,发病率逐年上升,并且有年轻化趋势<sup>[1-2]</sup>。早期发现、早期诊断、合理治疗是控制乳腺癌的基本策略。14-3-3 $\sigma$ (stratifin)基因是一种新的肿瘤抑制基因<sup>[3]</sup>,在很多肿瘤中表达下调。目前,14-3-3 $\sigma$ 蛋白在乳腺癌中表达的研究国内较少报道。本实验采用免疫组织化学 PV 法和 Western blotting 法检测 14-3-3 $\sigma$  蛋白和 cyclin B1 蛋白在 95 例乳腺癌组织和 30 例癌旁组织中的表达率,分析两者与乳腺癌临床病理特征之间的关系以及两者的相关性,旨在探讨 14-3-3 $\sigma$  蛋白是否可能成为乳腺癌早期诊断和治疗的分子生物学指标。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象和主要试剂

选择 2006 年 11 月至 2009 年 11 月在辽宁医学院附属第一医院手术治疗的 95 例乳腺癌患者癌组织标本 95 例。所有患者均为女性,年龄为 31 ~ 85 岁,中位年龄 58 岁。所有患者术前未作放、化疗及内分泌治疗,按照《乳腺肿瘤 WHO 组织学分类、分级标准》(2003 年版)进行组织学分类、分级,其中非特殊型浸润性导管癌 56 例、浸润性小叶癌 25 例、特殊型浸润性导管癌 14 例;56 例非特殊型浸润性导管癌中 I 级 13 例、II 级 25 例、III 级 18 例。按照 AJCC 乳腺癌 TNM 临床分期(2003 年版)标准,TNM I 期 26 例、II 期 45 例、III 期 24 例。另取 30 例乳腺癌旁组织(距癌灶边缘 5cm)作为对照。所有病例均由两位以上病理医师确诊。

鼠抗人 14-3-3 $\sigma$  多克隆抗体、兔抗人 cyclin B1 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司,PV-9000 免疫组化试剂盒及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.2 免疫组织化学检测乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$ 和 cyclin B1 蛋白的表达

乳腺癌组织切片厚 4  $\mu$ m,脱蜡至水。置于 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 内 10 min 灭活内源性过氧化物酶。高压抗原修复后,滴加 14-3-3 $\sigma$  抗体和 cyclin B1 抗体,稀释度均为 1:100。4  $^{\circ}$ C 冰箱过夜;PBS 液冲洗 2 min  $\times$  3 次,37  $^{\circ}$ C 温箱内孵育 20 min;PBS 液冲洗 2 min  $\times$  3 次,滴加辣根酶标记羊抗鼠 IgG 多聚体,37  $^{\circ}$ C 温箱内孵育 30 min;PBS 液冲洗 2 min,3 次,DAB 显色,

苏木精复染、乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂封片。每批均设已知阳性切片作对照,用 PBS 缓冲液代替一抗作阴性对照。

免疫组织染色结果的判定,14-3-3 $\sigma$  蛋白的表达以导管和小叶上皮细胞质有棕黄色着色为阳性,cyclin B1 蛋白的表达以细胞质和(或)细胞核有棕黄色着色为阳性。采用双盲法观察每张切片,每张切片随机选取 5 个高倍视野( $\times$ 400),共计数 1 000 个细胞。A 评分标准:阴性为 0 分,阳性细胞率  $\leq$  10% 为 1 分,11% ~ 50% 为 2 分, > 50% 为 3 分;B 评分标准:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。A  $\times$  B 记为阳性标记指数(label index, LI),通过 LI 判断表达强度:0 分为阴性(-),1 ~ 3 分为弱阳性(+),4 ~ 6 分为中等阳性(++),7 ~ 9 分为强阳性(+++)

### 1.3 Western blotting 检测乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$ 和 cyclin B1 蛋白的水平

收集乳腺癌和乳腺癌旁组织,提取蛋白行 SDS-PAGE, PVDF 膜转膜,5% 脱脂奶粉封闭,分别加入 14-3-3 $\sigma$  鼠抗人多克隆抗体(1:500)和 cyclin B1 兔抗人多克隆抗体(1:500),室温摇床轻摇过夜;TBST 洗膜,分别加入抗鼠 IgG 的二抗(1:1 000)和抗兔 IgG 的二抗(1:1 000),室温摇床轻摇 1 h;NBT/BCIP 显色,自动凝胶分析仪照相,分析乳腺癌和乳腺癌旁组织中 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白的表达。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件,各组间率的比较采用  $\chi^2$  检验,14-3-3 $\sigma$  与 cyclin B1 蛋白表达的关系采用 Spearman 秩相关分析,Western blotting 图像灰度值采用 *t* 检验分析。 $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌和癌旁组织中 14-3-3 $\sigma$ 和 cyclin B1 蛋白的表达

免疫组化实验结果(图 1)显示,95 例乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  蛋白阳性表达率为 22.1% (21/95),30 例癌旁组织中 14-3-3 $\sigma$  蛋白阳性表达率为 93.3% (28/30),14-3-3 $\sigma$  蛋白在乳腺癌组织中的阳性表达率显著低于癌旁组织( $P < 0.05$ )。Cyclin B1 蛋白在乳腺癌和癌旁组织中阳性表达

率分别为 69.5% (66/95) 和 40% (12/30), 乳腺癌组织中 cyclin B1 的阳性表达率显著高于乳腺癌旁组织 ( $P < 0.05$ )。

Western blotting 检测结果(图 2)显示, 乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  蛋白的表达量明显低于乳腺癌旁组织 ( $P < 0.05$ ); 而 cyclin B1 蛋白的表达量在乳腺癌组织中高于乳腺癌旁组织(表 1,  $P > 0.05$ )。

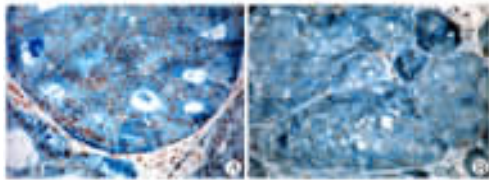


图 1 免疫组化检测 14-3-3 $\sigma$  (A) 和 cyclin B1 蛋白 (B) 在乳腺癌组织中的阳性表达(×400)

Fig. 1 Positive expressions of 14-3-3 $\sigma$  (A) and cyclin B1 (B) proteins in breast cancer tissues as detected by immunohistochemistry assay(×400)

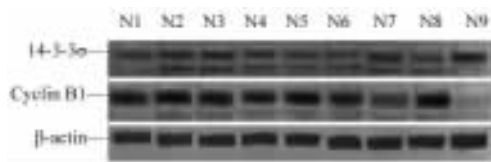


图 2 Western blotting 检测乳腺癌和癌旁组织中 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白的表达

Fig. 2 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 protein expressions in breast carcinoma and adjacent tissues as detected by Western blotting analysis

N1: Breast carcinoma grade I; N2: Breast carcinoma grade II; N3: Breast carcinoma grade III; N4: Breast carcinoma TNM III; N5: Breast carcinoma TNM II; N6: Breast carcinoma TNM I; N7: Lymph node metastasis; N8: Non-lymph node metastasis; N9: Breast adjacent carcinoma tissues

## 2.2 14-3-3 $\sigma$ 和 cyclin B1 蛋白表达与乳腺癌临床病理特征的关系

乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  蛋白的表达随着乳腺癌组织学分级、TNM 分期的增高及淋巴结转移的出现而表达下调, 组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而与乳腺癌组织学类型、肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ )。Cyclin B1 蛋白的表达在淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组 ( $P < 0.05$ ), 而与乳腺癌组织学类型、乳腺癌组织学分级、TNM 分期、肿瘤大小等无关 ( $P > 0.05$ , 表 2)。

表 1 Western blotting 检测 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白在乳腺癌和癌旁组织中的表达( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 protein expressions in breast carcinoma and adjacent tissues as detected by Western blotting analysis ( $\bar{x} \pm s$ )

| Group                    | n  | 14-3-3 $\sigma$ | P     | cyclin B1  | P     |
|--------------------------|----|-----------------|-------|------------|-------|
| Breast carcinoma tissues | 95 | 0.5 ± 0.14      | 0.001 | 0.7 ± 0.21 | 0.043 |
| Adjacent tissues         | 30 | 0.8 ± 0.09      |       | 0.1 ± 0.28 |       |

## 2.3 乳腺癌中 14-3-3 $\sigma$ 蛋白与 cyclin B1 蛋白表达的相关性

在 95 例乳腺癌中, 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白同时表达阳性 8 例, 同时表达阴性的 18 例(表 3), Spearman 相关分析发现, 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白表达呈负相关( $r = -0.333, P = 0.001$ )。

## 3 讨论

14-3-3 $\sigma$  是新近发现的候选抑癌基因, 14-3-3 $\sigma$  蛋白是 14-3-3 蛋白家族 ( $\beta, \gamma, \epsilon, \eta, \zeta, \sigma$  和  $\tau/\theta$ ) 重要成员之一, 并与肿瘤关系最密切<sup>[4]</sup>。抑癌基因 p53 是 14-3-3 $\sigma$  的主要调节基因<sup>[5-7]</sup>, 可对 G<sub>2</sub>/M 期检查点进行调节。DNA 损伤后 p53 去磷酸化, 结合在 14-3-3 $\sigma$  转录起始位点上游 1.8 kb 启动子处, 激活和升高 14-3-3 $\sigma$  的表达, 阻止细胞进入分裂期, 使细胞有充足的时间修复损伤的 DNA<sup>[8-9]</sup>。另外, 14-3-3 $\sigma$  可以直接提高 p53 的转录活性, 形成一个正反馈环<sup>[10]</sup>。在癌组织中, 突变的 p53 导致 14-3-3 $\sigma$  表达降低, 14-3-3 $\sigma$  不能形成 G<sub>2</sub> 阻滞, 使得细胞发生突变和染色体结构异常。研究 14-3-3 $\sigma$  与 p53 等调控蛋白的相互作用, 有助于更深入地理解 14-3-3 $\sigma$  蛋白对细胞周期的调控。14-3-3 $\sigma$  蛋白的低表达还与人类多种肿瘤发生与发展相关, 如膀胱癌<sup>[11]</sup>、肝癌<sup>[12]</sup>等。Moreira 等<sup>[13]</sup>研究 14-3-3 $\sigma$  蛋白在乳腺癌组织中表达下降或缺失, 且此现象在乳腺癌的发生中是一个早期事件。本实验分别通过免疫组织化学 PV 法和 Western blotting 法检测乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白的表达, 结果显示, 14-3-3 $\sigma$  蛋白在乳腺癌中阳性表达率及表达强度明显低于乳腺癌旁组织, 提示 14-3-3 $\sigma$  蛋白表达下降可能与乳腺癌的发生有关。进一步研究 14-3-3 $\sigma$  蛋白与乳腺癌临床病理特征的关系, 发现乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  蛋白阳性表达率及表达强度随着乳腺癌组织学分级、TNM 分期的增高及淋巴结转移的出现而下调。

Simooka 等<sup>[14]</sup>应用免疫组织化学方法也证实了 14-3-3 $\sigma$  蛋白表达程度随着乳腺癌的进展而表达下降。

因此,14-3-3 $\sigma$  蛋白有可能成为乳腺癌发生的早期监测指标。

**表 2 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白表达与乳腺癌临床病理特征的关系**  
**Tab.2 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 protein expressions in breast carcinoma tissues and their relationships with clinical characteristics of breast carcinoma**

| Item                                       | n  | 14-3-3 $\sigma$ |      |          |       | Cyclin B1 |      |          |       |
|--------------------------------------------|----|-----------------|------|----------|-------|-----------|------|----------|-------|
|                                            |    | +               | %    | $\chi^2$ | P     | +         | %    | $\chi^2$ | P     |
| Size( l/cm )                               |    |                 |      |          |       |           |      |          |       |
| <2                                         | 34 | 10              | 58.8 | 1.642    | 0.200 | 20        | 58.8 | 2.832    | 0.092 |
| $\geq 2$                                   | 61 | 11              | 73.2 |          |       | 46        | 75.4 |          |       |
| Type                                       |    |                 |      |          |       |           |      |          |       |
| Infiltrative non-specific ductal carcinoma | 56 | 10              | 17.9 | 1.431    | 0.489 | 40        | 71.4 | 3.982    | 0.137 |
| Infiltrative lobular carcinoma             | 25 | 7               | 28   |          |       | 14        | 56.0 |          |       |
| Infiltrative specific ductal carcinoma     | 14 | 4               | 28.6 |          |       | 12        | 85.7 |          |       |
| Grade                                      |    |                 |      |          |       |           |      |          |       |
| I                                          | 13 | 10              | 76.9 | 19.57    | 0.000 | 9         | 69.2 | 1.870    | 0.393 |
| II                                         | 25 | 4               | 16.0 |          |       | 20        | 80.0 |          |       |
| III                                        | 18 | 2               | 11.1 |          |       | 11        | 61.1 |          |       |
| Clinical stage                             |    |                 |      |          |       |           |      |          |       |
| I                                          | 26 | 11              | 42.3 | 8.570    | 0.014 | 18        | 69.2 | 0.147    | 0.929 |
| II                                         | 45 | 7               | 15.6 |          |       | 32        | 71.1 |          |       |
| III                                        | 24 | 3               | 12.5 |          |       | 16        | 66.7 |          |       |
| Lymph node metastasis                      |    |                 |      |          |       |           |      |          |       |
| Yes                                        | 38 | 4               | 10.5 | 4.931    | 0.026 | 31        | 81.6 | 4.376    | 0.036 |
| No                                         | 57 | 17              | 29.8 |          |       | 35        | 61.4 |          |       |

**表 3 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 在乳腺癌中表达的相关性**  
**Tab.3 Correlation of 14-3-3 $\sigma$  and cyclin B1 expressions in breast carcinoma**

| 14-3-3 $\sigma$ | Cyclin B1 |    | r      | P     | Total |
|-----------------|-----------|----|--------|-------|-------|
|                 | +         | -  |        |       |       |
| +               | 8         | 13 |        |       | 21    |
| -               | 56        | 18 | -0.333 | 0.001 | 74    |
| Total           | 64        | 31 |        |       | 95    |

细胞周期调控机制的破坏可使基因组不稳定性增加,导致细胞生长失控和肿瘤形成<sup>[16]</sup>。Cyclin B1 是控制细胞进入 G<sub>2</sub>/M 期的关键因子,通过与 CDK1 结合形成复合物,影响细胞有丝分裂<sup>[16]</sup>。Cyclin B1

的过表达可导致细胞生长失控、恶性转化、最终形成肿瘤<sup>[17-19]</sup>。本实验结果显示,cyclin B1 蛋白在乳腺癌组织中的阳性表达率( 69.5% )显著高于乳腺癌旁组织( 40% , $P < 0.05$  )。Cyclin B1 蛋白的表达与乳腺癌淋巴结转移相关(  $P < 0.05$  ),而与乳腺癌组织学类型、乳腺癌组织学分级、TNM 分期、肿瘤大小等无关(  $P > 0.05$  ),说明 cyclin B1 的表达可能参与乳腺癌的转移。

进一步分析乳腺癌组织中 14-3-3 $\sigma$  与 cyclin B1 蛋白表达的相关性,发现两者在乳腺癌中的表达呈负相关(  $r = -0.333, P = 0.001$  ),提示 14-3-3 $\sigma$  蛋白表达下调或缺失,减少与 Cdc2-cyclin B1 复合物的结合,促进 Cdc2-cyclin B1 复合物从细胞质移至细胞核,使细胞进入 M 期,参与肿瘤的形成。因此 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白在乳腺癌发生、转移中可能起

着重要的协同作用。

综上所述,14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白在乳腺癌的发生、转移中起着重要作用,联合检测 14-3-3 $\sigma$  和 cyclin B1 蛋白可能为乳腺癌的临床诊断和靶向治疗提供有价值的参考依据。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Ross L, Bette Caan, Rowan T, et al. Low-fat dietary pattern risk of invasive breast cancer [ J ]. JAMA, 2006, 295( 6 ): 629-642.
- [ 2 ] Pearson G, Robinson F, Beers GT, et al. Mitogen-activated protein ( MAP ) kinase pathways: Regulation and physiological functions [ J ]. Endocr Rev, 2001, 22( 2 ): 153-183.
- [ 3 ] Leffers H, Madsen P, Rasmussen HH, et al. Molecular cloning and expression of the transformation sensitive epithelial marker stratifin. A member of a protein family that has been involved in the protein kinase C signalling pathway [ J ]. Mol Biol, 1993, 231( 4 ): 982-998.
- [ 3 ] Niemantsverdriet M, Wagner K, Visser M, et al. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character [ J ]. Oncogene, 2008, 27( 9 ): 1315-1319.
- [ 4 ] Moreira JM, Gromov P, Celis JE. Expression of the tumor suppressor protein 14-3-3 sigma is down-regulated in invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder undergoing epithelial-to-mesenchymal transition [ J ]. Mol Cell Proteomics, 2004, 3( 4 ): 410-419.
- [ 5 ] Schultz J, Ibrahim SM, Vera J, et al. 14-3-3 sigma gene silencing during melanoma progression and its role in cell cycle control and cellular senescence [ J ]. Mol Cancer, 2009, 8( 1 ): 53-66.
- [ 6 ] Helton E, Chen X. p53 modulation of the DNA damage response [ J ]. Cell Biochem, 2007, 100( 4 ): 883-896.
- [ 7 ] Yang HL, Wen YY, Zhao RY, et al. DNA damage-induced protein 14-3-3 sigma inhibits protein kinase B /AK1 activation and suppresses AK1-activate cancer [ J ]. Cancer Res, 2006, 66( 6 ): 3069.
- [ 8 ] Komatsu S, Takenobu H, Ozaki T, et al. Plk1 regulates liver tumor cell death by phosphorylation of TAp63 [ J ]. Oncogene, 2009, 28( 41 ): 3631-3641.
- [ 9 ] Han Z, Dimas K, Tian X, et al. 14-3-3 sigma-dependent resistance to cisplatin [ J ]. Anticancer Res, 2009, 29( 6 ): 2009-2014.
- [ 10 ] Yang HY, Wen YY, Chen CH, et al. 14-3-3 sigma positively regulates p53 and suppresses tumor growth [ J ]. Mol Cell Biol, 2003, 23( 20 ): 7096-7107.
- [ 11 ] Mhawech-Fauceglia P, Alvarez V, Fischer G, et al. Association of TSC1/hamartin, 14-3-3 sigma, and p27 expression with tumor outcomes in patients with pTa/pT1 urothelial bladder carcinoma [ J ]. Am J Clin Pathol, 2008, 129( 6 ): 918-923.
- [ 12 ] Kuroda Y, Aishima S, Taketomi A, et al. 14-3-3 sigma negatively regulates the cell cycle, and its down-regulation is associated with poor outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ]. Hum Pathol, 2007, 38( 7 ): 1014-1022.
- [ 13 ] Neal CL, Yao J, Yang W, et al. 14-3-3 zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival [ J ]. Cancer Res, 2009, 69( 8 ): 3425-3432.
- [ 14 ] Simooka H, Oyama T, Sano T, et al. Immunohistochemical analysis of 14-3-3 sigma and related proteins in hyperplastic and neoplastic breast lesions, with particular reference to early carcinogenesis [ J ]. Pathol Int, 2004, 54( 8 ): 595-602.
- [ 15 ] Yuan J, Krmer A, Matthess Y, et al. Stable gene silencing of cyclin B1 in tumor cells increases susceptibility to taxol and leads to growth arrest *in vivo* [ J ]. Oncogene, 2006, 25( 12 ): 1753-1762.
- [ 16 ] Barascu A, Besson P, Le Floch O, et al. CDK1-cyclin B1 mediates the inhibition of proliferation induced by omega-3 fatty acids in MDA-MB-231 breast cancer cells [ J ]. Biochem Cell Biol, 2006, 38( 2 ): 196-208.
- [ 17 ] Yang J, Song H, Walsh S, et al. Combinatorial control of cyclin B1 nuclear trafficking through phosphorylation at multiple sites [ J ]. Biol Chem, 2001, 276( 5 ): 3604-3609.
- [ 18 ] Sarafan-Vasseur N, Lamy A, Bourguignon J, et al. Overexpression of B-type cyclins alters chromosomal segregation [ J ]. Oncogene, 2002, 21( 13 ): 2051-2057.
- [ 19 ] Suzuki T, Urano T, Miki Y, et al. Nuclear cyclin B1 in human breast carcinoma as a potent prognostic factor [ J ]. Cancer Sci, 2007, 98( 13 ): 644-651.

[ 收稿日期 ] 2010 - 09 - 28

[ 修回日期 ] 2011 - 01 - 30

[ 本文编辑 ] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中数字用法的要求

本刊严格执行国家标准《出版物上数字用法的规定》,文稿中凡是可以使用阿拉伯数字且很得体的地方,均应使用阿拉伯数字。(1) 公历世纪、年代、年、月、日和时间、时刻必须使用阿拉伯数字,如 20 世纪 90 年代、2006 - 02 - 15、5 h、30 min、30 s、14: 36: 08 等;年份不能用简称,“1998 年”不能写作“98 年”。(2) 物理量量值必须使用阿拉伯数字。(3) 非物理量量词前面数字一般也应使用阿拉伯数字,如 3 支、5 根等。(4) 数值范围的表达要求:5 万至 10 万应写成 5 万 ~ 10 万,不能写成 5 ~ 10 万;  $3 \times 10^9$  至  $5 \times 10^9$  应写成  $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ , 或  $(3 \sim 5) \times 10^9$ , 不能写成  $3 \sim 5 \times 10^9$ ; 60% 至 70% 不能写成 60 ~ 70%, 应写成 60% ~ 70%;  $25.5 \pm 0.5$  mg 应写成  $(25.5 \pm 0.5)$  mg。(5) 带单位的量值相乘时,每个数值后单位不能省略,如 4 mm  $\times$  2 mm  $\times$  3 mm, 不能写成 4  $\times$  2  $\times$  3 mm 或 4  $\times$  2  $\times$  3 mm<sup>3</sup>。

(本刊编辑部)