

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.05.014

· 临床研究 ·

c-Myc 和 *Bin1* 在人食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义

贾云泷¹, 王郁¹, 王婷婷¹, 段玉青¹, 王森², 王洪琰², 孟宪利², 刘丽华¹ (1. 河北医科大学第四医院 生物治疗科, 河北石家庄 050035; 2. 河北医科大学第四医院 胸外科, 河北石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 研究人食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)组织及其癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* 基因的表达情况, 并分析其临床意义。**方法:** 收集 2013 年 4 月至 2014 年 3 月在河北医科大学第四医院胸外科行肿瘤切除并经病理证实的 ESCC 患者肿瘤组织和相应癌旁组织标本各 54 例, 使用 RT-PCR 和免疫组织化学法检测 ESCC 组织和癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* 基因的 mRNA 和蛋白的表达。**结果:** 与癌旁组织相比, ESCC 组织中的 *c-Myc* mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著升高[(0.34 ± 0.29) vs (0.17 ± 0.16) , $P < 0.001$; 55.56% vs 33.33%, $P = 0.033$], *Bin1* mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著降低[(0.25 ± 0.19) vs (0.33 ± 0.20) , $P < 0.001$; 57.41% vs 84.48%, $P = 0.007$]。ESCC 组织中 *c-Myc* mRNA 的表达与 *Bin1* mRNA 的表达呈显著负相关关系($r = 0.790$, $P < 0.001$), *c-Myc* 蛋白表达与 *Bin1* 蛋白表达也呈显著负相关关系($P = 0.019$)。*c-Myc* 和 *Bin1* 蛋白表达均与患者 TNM 分期、肿瘤侵犯深度、分化程度、淋巴结转移相关。**结论:** 人 ESCC 患者肿瘤组织中 *c-Myc* 呈高表达, 而 *Bin1* 呈低表达, 两者表达呈负相关, 均与 ESCC 进展和淋巴结转移有关联。

[关键词] 食管鳞状细胞癌; *c-Myc* 基因; *Bin1* 基因; 淋巴结转移

[中图分类号] R735.1; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)05-0559-06

Expression and clinical significance of *c-Myc* and *Bin1* in esophageal squamous cell cancer

Jia Yunlong¹, Wang Yu¹, Wang Tingting¹, Duan Yuqing¹, Wang Miao², Wang Hongyan², Meng Xianli², Liu Lihua¹ (1. Department of Biotherapy, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei, China; 2. Department of Chest Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of *c-Myc* and *Bin1* in association with clinical characteristic in patients with esophageal squamous cell cancer (ESCC). **Methods:** Carcinoma and para-carcinoma tissue specimens were collected from 54 patients with esophageal squamous cell cancer who underwent esophagectomy in Fourth Hospital of Hebei Medical University between April, 2013 and March, 2014. *Bin1* and *c-Myc* mRNA and protein levels were determined by RT-PCR and immunohistochemistry respectively. The associations between *c-Myc* and *Bin1* protein levels and clinical features were analyzed. **Results:** Compared with para-carcinoma tissue specimens, carcinoma tissue specimens had significantly higher *c-Myc* mRNA abundance (0.34 ± 0.29 vs 0.17 ± 0.16 , $P < 0.001$) and a significantly higher percentage of *c-Myc* protein-positive tests (55.56% vs 33.33%, $P = 0.033$). In contrast, *Bin1* mRNA abundance was significantly decreased ($P < 0.001$) in carcinoma tissue specimens (0.25 ± 0.19) as compared with para-carcinoma tissue specimens (0.33 ± 0.20) and the percentage of *Bin1* protein-positive tests was significantly lower in carcinoma specimens than in para-carcinoma specimens 57.41% vs (84.48%, $P = 0.007$). The abundance of *c-Myc* mRNA was negatively correlated with *Bin1* mRNA abundance ($r = -0.790$, $P < 0.001$) and *c-Myc* protein level was negatively correlated with *Bin1* protein level ($P = 0.019$). Both *c-Myc* and *Bin1* proteins were associated with TNM stage, tumor invasion depth, tumor dif-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81201607);河北省杰出青年基金资助项目(No. H2014206320);河北省自然科学基金资助项目(No. H2012206135)。Projects supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81201607), the Foundation for Distinguished Young Scientists of Hebei Province(No. H2014206320), and the Natural Science Foundation of Hebei Province(No. H2012206135)

[作者简介] 贾云泷(1989-),男,河北省唐山市人,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗研究,E-mail:drunkclaw@163.com

[通信作者] 刘丽华(Liu Lihua, corresponding author),E-mail:lihua567@hotmail.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20140928.1512.009.html>

ferentiation and lymph node metastasis. **Conclusion:** In ESCC tissue, the expression of *c-Myc* is up-regulated while the expression of *Bin1* is down-regulated. *Bin1* is negatively correlated with *c-Myc* at both mRNA and protein levels. The aberrations in both *c-Myc* and *Bin1* is closely associated with tumor invasion and lymph node metastasis of ESCC.

[**Key words**] esophageal squamous cell cancer; *c-Myc*; *Bin1*; lymph node metastasis

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(5): 559-564]

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,向周围组织侵袭和淋巴结转移是其主要的生物学特性,也是影响患者预后的主要因素之一^[1]。ESCC作为一种高度恶性肿瘤,其发生发展的本质为原癌基因和抑癌基因的异常表达,因此在基因水平研究 ESCC 有利于理解其生物学特征以调整临床治疗策略。*c-Myc* 基因是一种最先在 Burkitt 淋巴瘤中发现的原癌基因,随后发现其异常高表达与细胞恶变密切相关,广泛存在于多种肿瘤中^[2]。桥接整合因子-1 (bridging integrator-1, *Bin1*)是目前发现的唯一具有抑癌功能的配体蛋白,能够抑制 *c-Myc* 蛋白的功能,在多种肿瘤中均呈表达缺失状态^[3,4]。目前有关 *c-Myc* 和 *Bin1* 基因在 ESCC 中表达情况的研究较少。本实验通过在基因及蛋白水平研究人 ESCC 组织及其癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* 的表达,探讨两者的相关性及其与患者临床病理特征的关系,旨在为进一步研究 *c-Myc* 和 *Bin1* 在 ESCC 进展中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

总 RNA 提取试剂 TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司,反转录试剂盒 K1622 购自加拿大 Fermentas 公司,即用型 Taq 酶 PCR 试剂盒购自上海捷瑞生物工程公司,Marker I DNA Ladder 购自北京索莱宝公司,PCR 引物由上海英骏生物技术公司合成。兔抗人 *Bin1* 多克隆抗体为美国 Proteintech 公司产品,兔抗人 *c-Myc* 多克隆抗体为美国 Santa Cruz 公司产品。SP 试剂盒和 DAB 试剂盒均为北京中杉金桥公司产品。Veriti 热循环仪为美国 Applied Biosystems 公司产品,Fotodyne 凝胶成像分析系统为美国 PE 公司产品。

1.2 研究对象与标本来源

选取 2013 年 4 月至 2014 年 3 月间在河北医科大学第四医院胸外科行肿瘤切除术的 ESCC 患者 54 例,其中男性 43 例,女性 11 例,年龄 29~73 岁,中位年龄 56 岁,平均年龄(56.7±9.1)岁。所有患者术前 3 个月内未行任何抗肿瘤治疗并均于术后得到

确切的病理学诊断。每例患者均另取距离癌灶边缘 3~5 cm 的癌旁组织作为阴性对照。手术切除标本一部分于取材后迅速置于液氮中,然后置于 -80℃ 超低温冰箱中贮存备用;另一部分以 10% 中性甲醛溶液固定,常规制作蜡块保存,用于免疫组化染色。按照国际抗癌联盟(UICC)第七版标准进行 TNM 分期: I 期 11 例, II 期 19 例, III 期 23 例, IV 期 1 例。按照世界卫生组织肿瘤的病理学分级标准进行组织学分级: 高分化 22 例(40.74%), 中分化 18 例(33.33%), 低分化 14 例(25.93%)。所有标本及临床资料的收集均经河北医科大学第四医院医学伦理委员会批准,征得患者同意并签署了知情同意书。

1.3 RT-PCR 检测 ESCC 组织和癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* mRNA 的表达

按 TRIzol 试剂说明书提取总 RNA,紫外分光光度计测量纯度及含量。以提取的总 RNA 1μg 为模板,参照反转录试剂盒说明书操作,将 RNA 反转录为 cDNA。以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增 *c-Myc* 和 *Bin1*,同时扩增 *GAPDH* 作为内参照。PCR 总反应体系为 20 μl,其中即用型 Taq 酶 10 μl,基因上下游引物各 1 μl,cDNA 模板 1 μl,双蒸水 7 μl,引物及反应条件见表 1、2。取 8μl PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶板上电泳(120 V, 60 mA, 30 min),采用 Gel-pro Analysis 3.1 系统进行照相扫描及灰度值分析。以目的基因条带的光灰度值与 *GAPDH* 条带的灰度值的比值作为目的基因 mRNA 的相对表达水平。为 RT-PCR 的质量控制,随机选取 10% 标本进行重复实验 5 次,重复性达到 95% 以上。

1.4 免疫组化检测 ESCC 组织和癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* 蛋白的表达

将厚度为 4 μm 的标本石蜡切片常规脱蜡水化,高压修复 10 min,待冷却至室温后用含 3% H₂O₂ 的甲醇溶液封闭内源性过氧化物酶。加入 *c-Myc* (1:100)或 *Bin1* (1:100)的抗体后 4℃ 过夜。依次加入生物素化二抗工作液和辣根酶标记链霉卵白素工作液,DAB 显色,苏木精复染,常规脱水透明后用中性树脂封片。空白对照组以 PBS 替代一抗处理,其余步骤同前。随机选择 5 个视野(×200)计算阳性细胞百分率:阳性细胞率 ≤25% 为 0 分,

26% ~ 50% 为 1 分, 51% ~ 75% 为 2 分, > 75% 为 3 分。同时按多数阳性细胞呈现的染色强度计分: 无显色为 0 分, 浅棕黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分。将上述 2 项得分相加, 0 分为 “-”, 1 ~ 2

分为 “+”, 3 ~ 4 分为 “++”, 5 ~ 6 分为 “+++”, 将 “++” 和 “+++” 判定为阳性表达, 将 “-” 和 “+” 判定为阴性表达。由 3 名有经验的临床病理医师阅片, 采用双盲评估的方法, 根据其评分的平均值判定结果。

表 1 *c-Myc*、*Bin1* 及 *GAPDH* 基因引物序列
Tab. 1 Primer sequences of *c-Myc*, *Bin1* and *GAPDH* genes

Gene	Primer	Annealing temperature (t/°C)	Product size (bp)
<i>c-Myc</i>	F: 5'-CGTCCTCGGATTCTCTGCTC-3'	60	380
	R: 5'-GCTGGTGCATTTTCGGTTGT-3'		
<i>Bin1</i>	F: 5'-CAAGTCCCCTATCTCAGCCAG-3'	62	296
	R: 5'-GGATCACCAGCACCACATCA-3'		
<i>GAPDH</i>	F: 5'-AATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3'	57	168
	R: 5'-GCGCCCAATACGACCAAATC-3'		

表 2 *c-Myc*、*Bin1* 和 *GAPDH* 基因的 PCR 反应条件
Tab. 2 PCR conditions of *c-Myc*, *Bin1* and *GAPDH*

Gene	Initial denaturation	Denaturation	Annealing	Extension	Cycle	Total extension
<i>c-Myc</i>	95 °C 10 min	95 °C 45 s	60 °C 45 s	72 °C 50 s	35	72 °C 7 min
<i>Bin1</i>	95 °C 10 min	95 °C 45 s	62 °C 45 s	72 °C 50 s	35	72 °C 7 min
<i>GAPDH</i>	95 °C 5 min	95 °C 45 s	57 °C 45 s	72 °C 50 s	30	72 °C 7 min

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 基因表达水平的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验, 不同基因 mRNA 表达水平的相关性分析采用 Pearson 检验, 蛋白阳性表达率的比较采用 χ^2 检验, mRNA 与蛋白表达相关性的分析采用 McNemar 检验。P < 0.05 或 P < 0.01 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ESCC 组织和癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* mRNA 的表达水平

RT-PCR 结果(图 1, 表 3)显示, 与癌旁组织相比, ESCC 组织中 *c-Myc* mRNA 的表达水平显著提高 (P = 0.000), 而 *Bin1* mRNA 的表达水平显著降低 (P < 0.001)。在 ESCC 组织中, *c-Myc* mRNA 与 *Bin1* mRNA 的表达水平呈显著负相关关系 (r = -0.790, P < 0.001)。在癌旁组织中, *c-Myc* mRNA 与 *Bin1* mRNA 的表达水平也呈显著负相关关系 (r = -0.591, P < 0.001)。

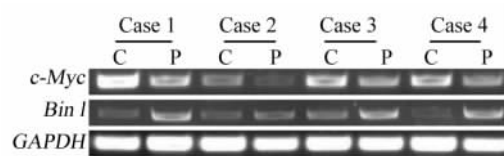


图 1 ESCC 组织及癌旁组织 *c-Myc* 和 *Bin1* mRNA 的表达
Fig. 1 Expressions of *c-Myc* and *Bin1* mRNA in ESCC tissues and para-carcinoma tissues
C: Carcinoma tissues; P: Para-carcinoma tissues

表 3 ESCC 组织和癌旁组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* mRNA 的表达水平
Tab. 3 Expression levels of *c-Myc* and *Bin1* mRNA in carcinoma tissues and para-carcinoma tissues of ESCC patients

Group	<i>c-Myc</i>	<i>Bin1</i>
Carcinoma tissues	0.34 ± 0.29	0.25 ± 0.19
Para-carcinoma tissues	0.17 ± 0.16	0.33 ± 0.20
Z	-4.025	-3.707
P	< 0.001	< 0.001

2.2 ESCC 组织和癌旁组织中 c-Myc 和 Bin1 蛋白的表达

ESCC 组织和癌旁组织中 c-Myc 和 Bin1 蛋白的免疫组化染色均为细胞核着色(图 2)。ESCC 组织中 c-Myc 蛋白表达阳性率为 55.56% (30/54), 相应癌旁组织中蛋白表达阳性率为 33.33% (18/54), 前者显著高于后者($\chi^2 = 5.400, P = 0.033$)。ESCC 组织中 Bin1 蛋白表达阳性率为 57.41% (31/54), 相

应癌旁组织中蛋白表达阳性率为 81.48% (44/54), 前者显著低于后者($\chi^2 = 7.375, P = 0.007$)。在 ESCC 组织中, c-Myc mRNA 表达与蛋白表达具有显著相关性($P < 0.001$), Bin1 mRNA 表达与蛋白表达也明显相关($P = 0.021$); 另外, c-Myc 蛋白表达与 Bin1 蛋白表达之间也具有显著相关性($P = 0.019$, 表 4)。

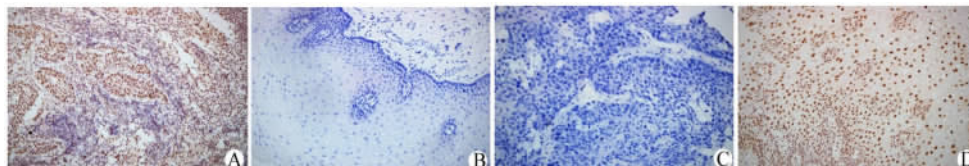


图 2 ESCC 组织及癌旁组织中 c-Myc 和 Bin1 蛋白的表达 (SP, ×200)

Fig. 2 Expressions of c-Myc and Bin1 protein in ESCC tissues and para-carcinoma tissues (SP, ×200)

A: Positive staining of c-Myc in ESCC tissues; B: Negative staining of c-Myc in para-carcinoma tissues; C: Negative staining of Bin1 in ESCC tissues; D: Positive staining of Bin1 in para-carcinoma tissues

2.3 ESCC 组织中 c-Myc 和 Bin1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系

在 54 例 ESCC 患者中, c-Myc 和 Bin1 的蛋白表达均与 TNM 分期、肿瘤侵犯深度、分化程度和淋巴结转移相关, 与性别、年龄无关(表 5)。

表 4 ESCC 组织中 c-Myc 蛋白表达与 Bin1 蛋白表达之间的相关性

Tab. 4 Association of c-Myc protein expression and Bin1 protein expression in ESCC tissues

c-Myc protein expression	Bin1 protein expression		n	P
	+	-		
+	13	17	30	0.019
-	18	6	24	
n	31	23	54	

3 讨论

ESCC 向周围组织侵袭和淋巴结转移是影响预后的重要因素^[1], 其过程十分复杂, 涉及到抵抗凋亡、逃避免疫攻击、诱导新生血管及淋巴管生成等一系列病理生理机制, 并受到多种原癌基因和抑癌基因的复杂调控^[5]。

c-Myc 是 Myc 蛋白家族的一员, 是一种与 DNA

结合的核转录因子, 在细胞周期调控、程序性细胞死亡和永生过程中起到了重要作用, 在淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌、恶性黑素瘤中呈异常高表达状态^[6]。c-Myc 蛋白具有广泛的基因调控功能^[7], 在肿瘤的发生发展中起到了多种作用, 如促进细胞增殖并下调生长抑制性基因表达以诱导细胞癌变^[8], 上调血管生成素(angiopoietin, Ang) 基因的表达水平^[9]并通过 VEGF 依赖性的机制促进肿瘤新生血管形成^[10], 以及激活聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1[poly(ADP-ribose) polymerase-1, PARP-1]以抵抗 DNA 损伤性化疗药物^[11]。另外, c-Myc 基因在肿瘤的淋巴结转移过程中也起到了重要作用^[12], Ruddel 等^[13]在实验中证实, 有一部分 B 细胞能够高表达 c-Myc, 当其在肿瘤引流淋巴结(tumor-draining lymph node, TDLN)中聚集时能够促进淋巴管形成并增加淋巴流量, 为肿瘤细胞向淋巴结转移提供通道。本研究结果显示, ESCC 组织中 c-Myc mRNA 的表达水平显著高于癌旁组织, 提示在 ESCC 进展中 c-Myc mRNA 表达明显上调, 同时 ESCC 组织中 c-Myc 蛋白的阳性表达率显著高于癌旁组织, 并与其 mRNA 表达成显著正相关。另外, 本实验还分析了 c-Myc 蛋白阳性表达率与患者临床特征的关系, 结果表明其与肿瘤侵袭深度、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期密切相关, 这表明 c-Myc 基因在 ESCC 的侵袭与转移中可能起到了重要作用。Bin1 是目前发现的唯一具有抑癌功能的配体蛋白, MYC 结合域(MYC-binding

domain, MBD) 是其特异性结构, 能够与 *c-Myc* 蛋白结合以抑制其调控及转化作用^[14]。*Bin1* 基因在乳腺癌、恶性黑素瘤、前列腺癌等多种肿瘤中均呈低表达或表达缺失状态, 是患者预后不良的因素之一^[4], 其缺失的原因主要是遗传变异以及其启动子 CpG 岛的甲基化^[15]。目前国内外尚未有 *Bin1* 基因在 ESCC 中表达情况的报道。本研究结果显示, 在 ESCC 组织中 *Bin1* mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著降低, 与肿瘤分化程度、侵袭深度、TNM 分期密切相关, 在恶性程度高的 ESCC 患者中表达降低。另外本实验结果表明, 有淋巴结转移的患者肿

瘤组织内 *Bin1* 蛋白阳性表达率明显降低, 其原因可能为 *Bin1* 蛋白能够抑制吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 的合成。高表达的 IDO 能够抑制机体抗肿瘤免疫反应, 是促进肿瘤向淋巴结转移的重要因素之一, 因此当 *Bin1* 表达水平降低时更容易发生淋巴结转移^[16]。同时本实验还证实, 在 ESCC 组织中, 在基因水平和蛋白水平, *Bin1* 和 *c-Myc* 的表达水平均呈显著负相关关系, 这可能是由于当 *c-Myc* 蛋白表达异常升高时, 能够通过 MYC 结合锌指蛋白 1 (MYC-interacting zinc 1, MYZ1) 从而间接下调 *Bin1* 基因的表达水平^[11]。

表 5 ESCC 组织中 *c-Myc* 和 *Bin1* 的蛋白表达与患者临床病理特征的关系

Tab. 5 Relationships between the expressions of *c-Myc*, *Bin1* protein in ESCC tissues and clinicopathologic features

Feature	N	c-Myc			Bin1		
		n(%)	χ^2	P	n(%)	χ^2	P
Gender							
Male	43	25(58.14)	0.571	0.450	26(60.47)	0.807	0.396
Female	11	5(45.45)			5(45.45)		
Age(t/a)							
≤60	38	21(55.26)	0.004	0.947	20(52.63)	1.196	0.274
>60	16	9(56.25)			11(68.75)		
Differentiation							
Well + Moderate	40	18(45.00)	6.962	0.008	27(67.50)	6.427	0.011
Poor	14	12(85.71)			4(28.57)		
TNM stage							
I + II	30	8(26.67)	22.815	<0.001	24(80.00)	14.091	<0.001
III + IV	24	22(91.67)			7(29.17)		
Invasion depth							
T1 + T2	20	5(25.00)	12.011	0.001	16(80.00)	6.631	0.010
T3	34	25(73.53)			15(44.12)		
Lymph node metastasis							
Positive	26	7(26.92)	16.649	<0.001	20(76.92)	7.810	0.005
Negative	28	23(82.14)			11(39.29)		

综上所述, *c-Myc* 基因的高表达和 *Bin1* 基因的低表达与 ESCC 患者的多个临床病理特征均显著相关, 在 ESCC 的进展过程中可能起到了重要作用。若能在日后的实验中明确 *c-Myc* 基因和 *Bin1* 基因在 ESCC 进展中的具体作用, 将为 ESCC 的化疗、靶

向治疗和免疫生物治疗提供新的方向。

[参 考 文 献]

[1] Baba Y, Watanabe M, Shigaki H, et al. Negative lymph-node count is associated with survival in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma [J]. Surgery, 2013, 153(2):

- 234-241.
- [2] Joensuu K, Hagström J, Leidenius M, et al. Bmi-1, c-myc, and Snail expression in primary breast cancers and their metastases-elevated Bmi-1 expression in late breast cancer relapses [J]. *Virchows Archiv*, 2011, 459(1): 31-39.
- [3] Ge K, Minhas F, Duhadaway J, et al. Loss of heterozygosity and tumor suppressor activity of Bin1 in prostate carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2000, 86(2): 155-161.
- [4] Pan K, Liang XT, Zhang HK, et al. Characterization of bridging integrator 1 (BIN1) as a potential tumor suppressor and prognostic marker in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med*, 2012, 18(1): 507-518.
- [5] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [6] Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers [J]. *Nature*, 2010, 463(7283): 899-905.
- [7] Gearhart J, Pashos EE, Prasad MK. Pluripotency redux-advances in stem-cell research [J]. *N Eng J Med*, 2007, 357(15): 1469-1472.
- [8] Miller DM, Thomas SD, Islam A, et al. c-Myc and cancer metabolism [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20): 5546-5553.
- [9] Baudino T A, McKay C, Pendeveille-Samain H, et al. c-Myc is essential for vasculogenesis and angiogenesis during development and tumor progression [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(19): 2530-2543.
- [10] Knies-Bamforth UE, Fox SB, Poulsom R, et al. c-Myc interacts with hypoxia to induce angiogenesis in vivo by a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18): 6563-6570.
- [11] Pyndiah S, Tanida S, Ahmed KM, et al. c-MYC suppresses BIN1 to release poly(ADP-ribose) polymerase 1: a mechanism by which cancer cells acquire cisplatin resistance [J]. *Sci Signal*, 2011, 4(166): ra19.
- [12] De Souza CR, Leal MF, Calcagno DQ, et al. MYC deregulation in gastric cancer and its clinicopathological implications [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(5): e64420.
- [13] Ruddell A, Harrell MI, Furuya M, et al. B lymphocytes promote lymphogenous metastasis of lymphoma and melanoma [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(8): 748-757.
- [14] Lundgaard GL, Daniels NE, Pyndiah S, et al. Identification of a novel effector domain of BIN1 for cancer suppression [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10): 2992-3001.
- [15] Kuznetsova EB, Kekeeva TV, Larin SS, et al. Methylation of the BIN1 gene promoter CpG island associated with breast and prostate cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(1): 9.
- [16] Gao YF, Peng RQ, Li J, et al. The paradoxical patterns of expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in colon cancer [J]. *J Transl Med*, 2009, 7: 71.
- [收稿日期] 2014-04-25 [修回日期] 2014-07-27
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域惟一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明。
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查。
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)