

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.01.013

· 临床研究 ·

## 新型钙离子通道蛋白 TRPV6 在胃癌组织中的表达及其临床意义

仲小敏, 何敬东, 陈小飞<sup>△</sup>, 喻晓娟(南京医科大学附属淮安第一人民医院 肿瘤内科, 江苏 淮安 223300)

**[摘要]** **目的:** 探究新型钙离子通道蛋白 TRPV6 在胃癌中的表达及其临床意义。**方法:** 收集 2010 年 5 月至 2013 年 3 月在我院行手术切除并经病理证实的胃癌组织和相应的癌旁组织标本各 65 份, 采用免疫组化 SP 法检测胃癌及癌旁组织中 TRPV6 蛋白的表达; 以不同浓度的 TRPV6 拮抗剂 2-氨基乙酯二苯基硼酸(2-amino ethyl two phenyl boronic acid, 2-APB)处理胃癌 MGC-803 细胞, 分别采用 CCK-8 法、流式细胞术和 Transwell 法检测胃癌 MGC-803 细胞的增殖、细胞凋亡和迁移能力, 采用 Western blotting 检测细胞中 TRPV6、AKT/p-AKT 和 p-GSK3 $\beta$  蛋白的表达。**结果:** 与癌旁组织相比, 胃癌组织中 TRPV6 蛋白的阳性表达率明显增高[ 95.4%(62/65) vs 36.9%(24/65),  $P < 0.01$  ], 且其表达水平与瘤块大小、淋巴结及远处转移和 DUKES 分期有关( $P < 0.05$ )。2-APB 以剂量和时间依赖方式显著抑制胃癌细胞 MGC-803 的增殖, 诱导其凋亡, 并使胃癌细胞迁移力减弱( $P < 0.05$ )。2-APB 明显下调胃癌细胞 MGC-803 中 TRPV6、p-AKT 和 p-GSK3 $\beta$  蛋白的表达( $P < 0.05$ )。**结论:** TRPV6 在胃癌组织中高表达, 以 2-APB 拮抗 TRPV6 蛋白则显著抑制 MGC-803 细胞的增殖和迁移能力并诱导细胞凋亡, 其机制可能与下调 p-AKT/GSK3 $\beta$  信号通路有关。

**[关键词]** 瞬时受体阳离子通道亚家族 V 成员 6 (TRPV6); 胃癌; 2-氨基乙酯二苯基硼酸; 细胞凋亡

**[中图分类号]** R735.2; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)01-0073-06

## A novel transient receptor potential calcium channel subfamily V member 6 (TRPV6): Its expression and clinical significance in stomach cancer

Zhong Xiaomin, He Jingdong, Chen Xiaofei<sup>△</sup>, Yu Xiaojuan( Department of Medical Oncology, Nanjing Medical University-Affiliated Huaian First People's Hospital, Huaian 223300, Jiangsu, China )

**[Abstract]** **Objective:** To study the expression and putative role of a novel transient receptor potential calcium channel subfamily V member 6 (TRPV6) in stomach cancer. **Methods:** Sixty-five pairs of tumor and surrounding tissue specimens were collected from patients with pathologically confirmed stomach cancer who underwent surgical resection in our hospital between May, 2010 and March, 2013. TRPV6 protein in these specimens was assessed by immunohistochemical SP staining. To evaluate the putative functional role for TRPV6 in stomach cancer, human stomach cancer MGC-803 cells were treated with 2-amino ethyl two phenyl boronic acid (2-APB), a TRPV6 channel blocker. After treatment, cell proliferation, apoptosis and migration were assessed by CCK-8 assay, flow cytometry and transwell assay, respectively, and TRPV6, AKT/p-AKT, p-GSK3 protein contents were analyzed by Western blotting. **Results:** TRPV6 protein was detected in 95.4% (62/65) of cancerous tissue specimens but only in 36.9% (24/65) of the corresponding non-cancerous tissue specimens ( $P < 0.01$ ). Immunoreactive TRPV6 signal was positively associated with the tumor size, lymph, distant metastasis and Dukes stage ( $P < 0.05$ ). The TRPV6 blocker 2-APB significantly inhibited MGC-803 cell proliferation, induced MGC-803 cell apoptosis and inhibited MGC-803 cell migration ( $P < 0.05$ ). Moreover, 2-APB treatment resulted in significant decreases in TRPV6, p-AKT, and p-GSK3 $\beta$  proteins in a dose-dependent manner in MGC-803 cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** TRPV6 is highly expressed in stomach cancer, where it promotes cancer cell proliferation and inhibits cancer cell apoptosis. Down-regulation of p-AKT, p-GSK-3 $\beta$  protein expressions may be possible mechanisms underlying the tumorigenic activity of TRPV6.

**[作者简介]** 仲小敏(1981-),女,江苏宿迁市人,医学硕士,主治医师,主要从事消化及呼吸系统肿瘤化疗及生物治疗方面的研究, E-mail: yf15274807936@163.com

**[通信作者]** 何敬东(He Jingdong, corresponding author), E-mail: leepzxm@163.com; 陈小飞(Chen Xiaofei, co-corresponding author), E-mail: 1134620428@qq.com. <sup>△</sup>共同通信作者

[ **Key words** ] TRPV6; stomach cancer; 2-amino ethyl two phenyl boronic acid; cell apoptosis

[ Chin J Cancer Biother, 2015, 22(1): 73-78 ]

胃癌的发病率在恶性肿瘤中排列第 2 位, 仅次于肺癌, 是消化道常见的恶性肿瘤, 严重威胁人们的健康<sup>[1-2]</sup>。近年来发现很多离子通道与肿瘤密切相关。瞬时性受体电位通道( transientreceptor potential, TRP) 超家族即为其中之一, 作为新型钙离子转运蛋白通道, 它分为 6 个亚家族。瞬时受体阳离子通道亚家族 V 成员 6( transientreceptor potential cation channel, subfamily V, member 5, TRPV6) 是其中 TRPV 亚族的一员, 是一种新发现的高选择性  $Ca^{2+}$  穿膜转运通道, 主要功能为从细胞外向细胞内主动穿膜转运  $Ca^{2+}$ , 对体内的钙平衡起到非常重要的作用。TRPV6 与人体内多种肿瘤( 如乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、骨肿瘤、结肠癌等) 形成有密切关系<sup>[3-4]</sup>。本研究通过检测 TRPV6 蛋白在胃癌组织中的表达, 分析其表达与临床病理特点的联系。同时以不同浓度的拮抗剂 2-氨基乙酯二苯基硼酸( 2-amino ethyl two phenyl boronic acid, 2-APB) 阻断胃癌 MGC-803 细胞上的 TRPV6 通道, 以了解 TRPV6 在胃癌形成过程中可能的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本及主要试剂

选取 2010 年 5 月至 2013 年 3 月在我院行肿瘤切除术的胃癌患者 65 例, 采集经病理证实的胃癌组织和相应的癌旁组织( 距离癌灶组织边缘 3~5 cm) 标本各 65 份。其中男性 39 例、女性 26 例, 年龄 24~66 岁, 平均年龄(  $57.2 \pm 8.9$  ) 岁; 病程 2~4 年, 平均病程(  $2.8 \pm 0.4$  ) 年。所有患者术前未经过化学、放射性抗肿瘤治疗。DUKES 分期: A 期 5 例, B 期 35 例, C 期 14 例, D 期 11 例。所有标本及临床资料的收集均征得患者或其家属同意并签署知情同意书。

胃癌 MGC-803 细胞株购自于中科院上海细胞库, 2-APB 购自北京达科为生物技术有限公司, TRPV6 抗体购自 Santa 公司, AKT 和 p-AKT、GSK3 $\beta$  和 p-GSK3 $\beta$  购自 CST 公司。

### 1.2 免疫组织化学 SP 法检测胃癌及癌旁组织中 TRPV6 蛋白的表达

将胃癌及癌旁组织标本用 40 g/L 甲醛固定, 用石蜡包埋, 冷冻切片机将组织切成厚度约 4~5  $\mu$ m 薄片, 脱蜡后置 0.3% 过氧化氢中孵育 10 min, 蒸馏水冲洗后 PBS 浸泡 5 min, 滴加正常兔血清工作液

孵育 10 min, 然后加一抗 37  $^{\circ}$ C 孵育 2 h, PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min, 加二抗孵育 10 min 后, 同上 PBS 冲洗 3 次, 滴加三抗后重复上一步骤。除去 PBS 液, DAB 染色, 自来水冲洗, 苏木精复染 1 min, 流水冲洗, 乙醇梯度脱水, 二甲苯中性胶封片。PBS 作为阴性对照, 以大于 10% 细胞的细胞质及膜染成棕色为阳性对照。每个图片随机选择 6 个视野, 观察 TRPV6 表达和根据苏木精染色部位, 确认 TRPV6 表达部位。

### 1.3 MGC-803 细胞培养

胃癌 MGC-803 细胞置于 RPMI1640 培养基 37  $^{\circ}$ C、5%  $CO_2$  饱和湿度培养箱内培养, 每 1~2 d 换液 1 次。正常状态下, 细胞成上皮样, 单层贴壁生长。细胞生长达 90% 汇合后经胰酶消化, 用培养基重悬, 按 1:3 传代。

### 1.4 CCK-8 法检测胃癌 MGC-803 细胞的增殖

胃癌细胞以  $2 \times 10^5$  个/ml 的密度接种于 96 孔板, 24 h 后换无血清培养基, 加入终浓度分别为 0、50、100、200  $\mu$ mmol/L 的 2-APB, 每组每个时间点设 5 个复孔, 继续培养至 24、48 和 72 h 时加入 100  $\mu$ l CCK-8, 放置于 5%  $CO_2$  培养箱中孵育 2 h 后, 酶标仪检测 450 nm 处光密度(  $D$  ) 值。肿瘤细胞存活率( % ) = ( 实验组  $D_{450}$  值 / 对照组  $D_{450}$  值 )  $\times 100\%$ 。每组实验重复 6 次。

### 1.5 Transwell 法检测胃癌 MGC-803 细胞的迁移能力

用无血清培养基调整细胞密度为  $2 \times 10^5$  个/ml, 用胰酶消化细胞后制成单细胞悬液, 无血清培养基洗 3 次后计数。在 transwell 小室上槽腔内加入 100  $\mu$ l 无血清含 0.2% BSA 的  $2 \times 10^4$  个胃癌细胞, transwell 小室下槽腔内加入 600  $\mu$ l 含 10% FBS 的完全培养基, 在 37  $^{\circ}$ C、5%  $CO_2$  培养箱中培养 24 h。用 2-APB( 终浓度 0、50、100、200  $\mu$ mol/L ) 处理后培养 72 h, 用棉签小心擦除 transwell 小室上槽腔内细胞, 90% 酒精固定 30 min, 0.1% 结晶紫染色 10 min, 用 PBS 漂洗 3 次, 每次 10 min。倒置显微镜下随机拍照, 计算紫色细胞个数( 平均计数 4 个视野 )<sup>[5]</sup>, 统计学分析。每组实验重复 6 次。

### 1.6 流式细胞术检测 2-APB 拮抗 TRPV6 通道对胃癌 MGC-803 细胞凋亡的影响

当 MGC-803 细胞培养到对数生长期时, 在培养基中加入 2-APB( 终浓度为 0、50、100、200  $\mu$ mol/L ) 处理培养 48 h, 细胞消化后  $600 \times g$  离心 5 min, 冰冷 PBS 漂洗

2 次,离心后弃上清。用 70% 冰乙醇制备成单细胞悬液,4 ℃ 固定 24 h, PBS 离心洗去乙醇加 PI 染液,室温下避光染色 30 min,流式细胞仪收集  $2 \times 10^4$  个细胞,记录激发波长 488 nm 处红色荧光强度,用随机所附软件对测量值进行分析。以上实验重复 3 次。

1.7 Western blotting 检测 2-APB 拮抗 TRPV6 对胃癌 MGC-803 细胞 TRPV6、AKT/p-AKT 和 p-GSK3 $\beta$  蛋白表达的影响

2-APB(终浓度为 0、50、100、200  $\mu\text{mol/L}$ )处理 MGC-803 细胞,培养 48 h 后收集蛋白样品,加入等体积上样缓冲液和 10% DTT,95 ℃ 加热变性 5 min,8% SDS-PAGE 后转移至 PVDF 膜上,丽春红染色观察蛋白转移情况。5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,加入 TRPV6 多克隆抗体、AKT/p-AKT、p-GSK3 $\beta$  及  $\beta$ -actin 单克隆抗体,4 ℃ 孵育过夜, TBST 洗涤 30 min,每 10 min 换液 1 次。分别加入 1:2 000 稀释的二级抗体,室温孵育 1 h(或 37 ℃ 30 min), TBST 洗涤 30 min,每 10 min 换液 1 次。然后浸入含化学发光试剂 A、B 的水溶液中激发荧光,在暗室中压 X 片,显影、定影<sup>[6]</sup>。

1.8 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料采用  $\chi^2$  检验,计量资料采用  $t$  检验,相关性采用 Pearson 双侧检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织中高表达 TRPV6 蛋白

免疫组化检测结果(图 1)显示,TRPV6 蛋白主要定位于细胞膜及细胞质,其在胃癌组织的阳性表达率为 95.4%(62/65),在癌旁组织的阳性表达率为 36.9%(24/65),结果说明 TRPV6 蛋白在胃癌组织的表达明显高于癌旁组织( $P < 0.01$ )。

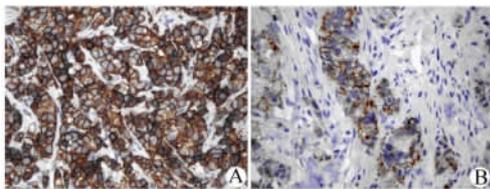


图 1 TRPV6 在胃癌组织和癌旁组织中的表达(  $\times 200$  )  
Fig.1 Expression of TRPV6 in gastric cancer tissues and pericarcinous tissues(  $\times 200$  )

A: Gastric cancer tissues; B: Pericarcinous tissues

2.2 TRPV6 蛋白表达与胃癌临床病理参数的关系  
临床病理因素分析结果(表 1)表明,TRPV6 蛋

白的表达与胃癌患者瘤块大小、转移方式(淋巴结、远处转移)和 DUKES 分期有关( $P < 0.05$ ),而在不同性别、年龄、组织分型及肿瘤部位的胃癌患者中的表达水平无明显差异( $P > 0.05$ )。

表 1 TRPV6 蛋白表达与胃癌患者  
临床病理参数的关系[  $n/N(\%)$  ]  
Tab.1 Relationship between TRPV6 protein  
expression and clinical pathological features in  
stomach cancer tissues [  $n/N(\%)$  ]

Feature	TRPV6	$\chi^2$	P
Age( t/a )			
<50	35/44 ( 79.5 )	0.04	0.718
$\geq 50$	17/21 ( 81.0 )		
Gender			
Male	32/39 ( 82.1 )	0.12	0.673
Female	23/26 ( 88.5 )		
Tumor location			
High	16/25 ( 64.0 )	1.40	0.828
Low	31/40 ( 77.5 )		
Differentiation			
High	12/14 ( 85.7 )	0.38	0.769
Moderate	15/18 ( 83.3 )		
Poor	25/29 ( 86.2 )		
None	3/4 ( 75.0 )		
Tumor size( l/cm )			
<5	32/43 ( 74.4 )	5.08	0.032
$\geq 5$	22/22 ( 100.0 )		
Lymphatic metastasis			
No	10/23 ( 43.5 )	26.80	0.006
Yes	43/43 ( 100.0 )		
Distant metastasis			
No	24/47 ( 51.1 )	5.65	0.021
Yes	15/18 ( 83.3 )		
DUKES stage			
A	3/5 ( 60.0 )	13.96	0.000
B	18/35 ( 51.4 )		
C	13/14 ( 92.9 )		
D	11/11 ( 100.0 )		

2.3 2-APB 抑制 TRPV6 表达对胃癌 MGC-803 细胞增殖的影响

CCK-8 法检测结果(图 2)显示,不同浓度的

2-APB分别处理 MGC-803 细胞 24、48、72 h 时发现, 2-APB可显著抑制胃癌细胞 MGC-803 的增殖, 而且这种抑制作用出现剂量和时间依赖的趋势, 当 2-APB 浓度为 200  $\mu\text{mol/L}$ 、作用时间为 72 h 时, 胃癌 MGC-803 细胞的增殖率达到最低 [ ( 28. 6  $\pm$  3. 4 ) % ]。

2.4 2-APB 抑制 TRPV6 表达对胃癌 MGC-803 细胞凋亡的影响

流式细胞术检测结果( 图 3 )表明, 2-APB 以 50、100、200 $\mu\text{mol/L}$  处理 MGC-803 细胞 48 h 后, 与无处理组相比, MGC-803 细胞的凋亡率有明显增加 [ ( 11. 2  $\pm$  1. 23 ) %、( 38. 9  $\pm$  4. 05 ) %、( 54. 1  $\pm$  6. 11 ) % vs ( 3. 2  $\pm$  0. 43 ) % , 均  $P < 0. 01$  ]。

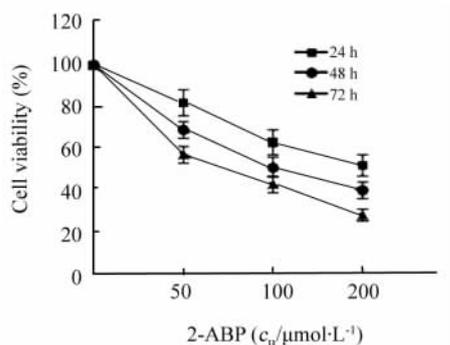


图 2 2-APB 抑制 MGC-803 细胞增殖  
Fig. 2 2-APB inhibited MGC-803 cells proliferation

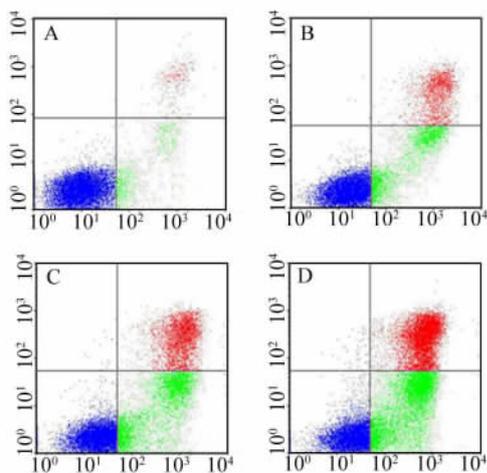


图 3 不同浓度 2-APB 处理 MGC-803 细胞 48 h 后的细胞凋亡情况  
Fig. 3 Apoptosis of MGC-803 cells treated by 2-APB with different concentration for 48 h

A: Control; B: 50  $\mu\text{mol/L}$  2-APB;  
C: 100  $\mu\text{mol/L}$  2-APB; D: 200  $\mu\text{mol/L}$  2-APB

2.5 2-APB 对 MGC-803 细胞迁移能力的影响

Transwell 法检测结果( 图 4 )显示, 随着 2-APB 浓度逐渐增加, 细胞迁移力呈递减趋势(  $P < 0. 05$  ), 当 2-APB 浓度达到 200  $\mu\text{mol/L}$  时, 细胞迁移力达到最低, 迁移细胞数量最少 [ ( 65  $\pm$  8 ) vs ( 542  $\pm$  76 ) 个,  $P < 0. 01$  ]。

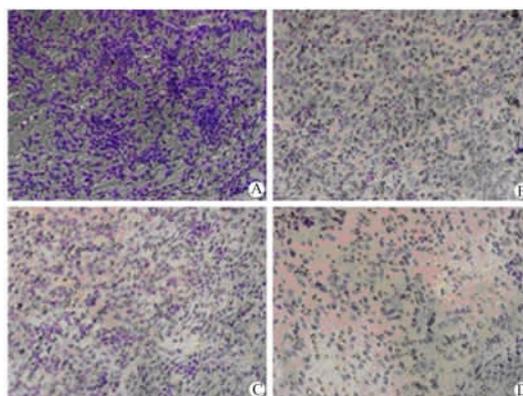


图 4 2-APB 抑制 MGC-803 细胞的迁移能力(  $\times 200$  )  
Fig. 4 2-APB inhibited the migration of MGC-803 cells(  $\times 200$  )  
A: Control; B: 2-APB 50  $\mu\text{mol/L}$ ;  
C: 2-APB 100  $\mu\text{mol/L}$ ; D: 2-APB 200  $\mu\text{mol/L}$

2.6 2-APB 对 TRPV6、p-AKT 和 p-GSK3 $\beta$  蛋白表达的影响

Western blotting 检测结果( 图 5 )显示, 随着 2-APB 浓度增加, 与对照组相比, TRPV6 通道蛋白表达逐渐下降, AKT 和 GSK3 $\beta$  的表达无明显影响, p-AKT, 和 p-GSK3 $\beta$  蛋白表达明显下降, (  $P < 0. 05$  或  $P < 0. 01$  )。

3 讨论

瞬时性受体电位通道( transient receptor potential, TRP )超家族是一类新型钙离子转运蛋白通道, 位于细胞膜上。该超家族分为 7 个亚家族, TRPV6 是 TRPV 亚家族中已知的 2 种钙离子高选择性通道中的一种, 首先发现在鼠小肠组织上皮细胞上 [ 7-8 ] , 后证实其他具有钙离子转运功能的器官上都有表达, 如肾脏、胰腺、乳腺、前列腺等 [ 7-8 ] 。同时有研究 [ 9-12 ] 表明, 与正常组织细胞相比, 某些肿瘤细胞 ( 如直肠癌、前列腺癌、肾癌等 ) 上 TRPV6 mRNA 或者蛋白表达会有显著增加, 在前列腺组织中表达程度和肿瘤的病理分期、肿瘤大小、转移程度等呈正相关, 可作为前列腺癌临床诊断新的预测指标。也有研究 [ 12 ] 显示, 在结肠中 TRPV6 表达水平增加和结肠癌早期有关系, 在 I 期结肠癌中 66% 过表达。但探讨 TRPV6 与胃癌细胞之间联系的研究较少, 并没

有研究其与临床病理特征的关系。

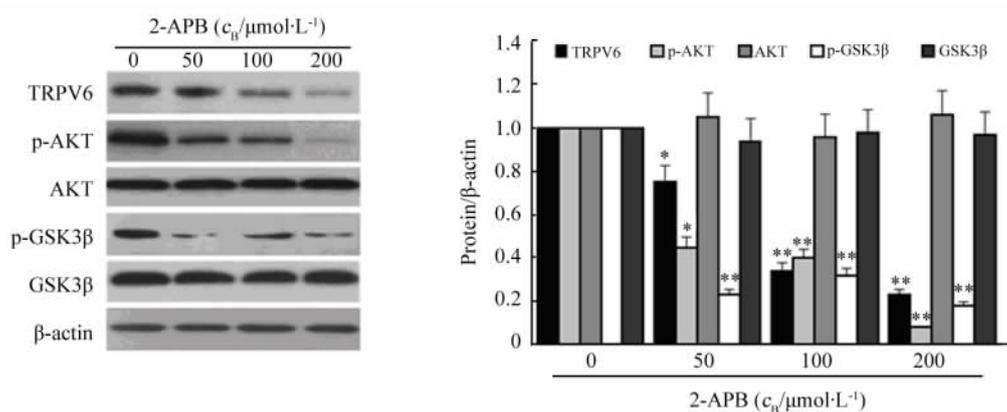


图5 2-APB对MGC-803细胞中TRPV6、p-AKT和p-GSK3β蛋白表达的影响

Fig. 5 Effect of 2-APB on TRPV6, p-AKT, p-GSK3β protein expressions in MGC-803 cells detected by Western blotting

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs 0 μmol/L 2-APB group ( $n = 6$ )

本研究对我院胃癌患者进行研究,发现 TRPV6 通道蛋白在胃癌组织细胞膜及细胞质上高表达,且 TRPV6 蛋白在癌细胞中表达水平与年龄、性别、发病部位、组织分型等无关 ( $P > 0.05$ ),而与瘤块大小、转移方式(淋巴结、远处转移)和 DUKES 分期有关 ( $P < 0.05$ ),说明 TRPV6 可能与胃癌的恶性生物学行为有关。

有研究<sup>[10]</sup>发现,2-APB 能够浓度依赖性的拮抗 TRPV6 通道电流,从而抑制肾癌细胞增殖,影响其恶性生物学行为,说明 TRPV6 通道与癌症有明显相关性。本研究也发现 2-APB 能够抑制 MGC-803 细胞 TRPV6 蛋白表达,从而抑制 MGC-803 细胞增殖,促进其凋亡。

目前对 TRPV6 抑制细胞增殖、促进细胞凋亡的确切机制尚不太明确。TRPV6 通过可能调控  $Ca^{2+}$  影响细胞周期进展<sup>[6,13]</sup>,或者与相关调节基因表达有关<sup>[10]</sup>。本研究发现,随着 2-APB 浓度增加,与对照组相比较,TRPV6 通道蛋白表达逐渐下降。AKT 表达无明显影响,p-AKT、P-GSK3β 表达均下降,AKT/GSK3β 在促进肿瘤细胞周期  $G_1/S$  转换调控中起重要的作用,这些信号变化通常由生长因子与其受体结合后引发,向下传递过程中分为很多不同的分支,经复杂的级联反应传递到细胞核中心部位,引起 cyclins 表达改变,最终促使细胞从  $G_1$  进入 S 期启动 DNA 复制<sup>[13]</sup>。因此推测新型钙离子通道 TRPV6 可能通过 AKT/GSK3β 通路发挥促进细胞增殖的作用,但具体机制仍需进一步深入研究。

综上,TRPV6 在胃癌组织中高表达,可能参与

胃癌细胞恶性生物学行为,2-APB 作为 TRPV6 通道拮抗剂,能够抑制 MGC-803 细胞增殖,并可以促进细胞凋亡,机制可能与下调 TRPV6 蛋白、下调 p-AKT、p-GSK3β 蛋白表达有关,因此,新型钙离子通道蛋白 TRPV6 可以作为诊断和靶向治疗胃癌的潜在靶点。

#### [参考文献]

- [1] 顾国利,任力,黄蓉蓉,等. 大肠癌免疫组化表达与临床病理的关系[J]. 世界华人消化杂志,2006,28(14): 2765-2770.
- [2] Hofer A, Kovacs G, Zappatini A, et al. Design, synthesis and pharmacological characterization of analogs of 2-aminoethyl diphenylborinate (2-APB), a known store-operated calcium channel-blocker, for inhibition of TRPV6-mediated calcium transport [J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(11): 3202-3213.
- [3] 刘微,刘模荣,张慧. 新型钙离子通道 TRPV5 和 TRPV6 与胃肠肿瘤的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 14(22): 1966-1971.
- [4] Kovacs G, Montalbetti N, Franz M C, et al. Human TRPV5 and TRPV6: Key players in cadmium and zinc toxicity [J]. Cell Calcium, 2013, 54(4): 276-286.
- [5] 杨晓群,葛慧娟,汪佳祺,等. pcDNA3.1-Annexin A1 真核表达载体对结直肠癌细胞迁移、侵袭的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 3(31): 264-268.
- [6] Kim SY, Yang D, Myeong J, et al. Regulation of calcium influx and signaling pathway in cancer cells via TRPV6-Numbl1 interaction [J]. Cell Calcium, 2013, 53(2): 102-111.
- [7] 邱实,孟凡旭,刘念,等. miRNA-21 在结直肠癌中的表达研究 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 1(18): 91-93.
- [8] 龙启强,陶志坚,韩建波,等. Hsa-miR-9 在结直肠癌组织中的表达及与结直肠癌临床病理特征的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 2(34): 307-308.

[ 9 ] 赵晓智,郭宏骞,刘光香,等. 靶向 TRPV6 的 siRNA 对前列腺癌 LNCaP 细胞抑制作用的体外研究 [ J ]. 中华男科学杂志, 2010, 5( 16 ): 423-427.

[ 10 ] 张勇,陈腾. PI3K/AKT 信号通路与结肠直肠癌关系的研究进展 [ J ]. 外科理论与实践, 2012, 2( 17 ): 187-190.

[ 11 ] Wu Y, Miyamoto T, Li K, et al. Decreased expression of the epithelial Ca<sup>2+</sup> channel TRPV5 and TRPV6 in human renal cell carcinoma associated with vitamin D receptor [ J ]. J Urol, 2011, 186 ( 6 ): 2419-2425.

[ 12 ] Lehen'kyi V, Raphaël M, Prevarskaya N. The role of the TRPV6 channel in cancer [ J ]. J Physiol, 2012, 590( 6 ): 1369-1376.

[ 13 ] Peng JB. TRPV5 and TRPV6 in transcellular Ca<sup>2+</sup> transport: regulation, gene duplication, and polymorphisms in African populations [ J ]. Adv Exp Med Biol, 2011, 704: 239-275.

[ 14 ] Ju L, Tang K, Guo XR, et al. Effects of embryonic exposure to polychlorinated biphenyls on zebrafish skeletal development [ J ]. Mol Med Rep, 2012, 5( 5 ): 1227-1231.

[ 收稿日期 ] 2014 - 10 - 15 [ 修回日期 ] 2014 - 12 - 20  
[ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 荣誉榜 ·

### 本刊主编曹雪涛院士及其科研团队成果荣获“2014 年度中华医学科技一等奖”

本刊主编曹雪涛院士科研团队,即第二军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室完成的研究项目“天然免疫识别及其调控的分子机制研究”获得 2014 年度中华医学科技一等奖,这是该团队继 2006 年获得中华医学科技一等奖以来再次获此殊荣。2015 年 1 月 18 日,医学免疫学国家重点实验室主任曹雪涛教授以及该团队的部分科研骨干参加了颁奖大会并接受了全国人大副委员长陈竺院士和桑国卫院士的颁奖。曹雪涛教授还同时获得了首届树兰医学人才奖的殊荣,并在颁奖大会上作了精彩的报告。

( 本刊编辑部 )

· 荣誉榜 ·

### 曹雪涛院士科研团队成果发表于国际顶尖杂志并入选 2014 年度“中国高等学校十大科技进展”

近日,由教育部科学技术委员会组织评选的 2014 年度“中国高等学校十大科技进展”揭晓,曹雪涛院士科研团队的“免疫细胞分化发育与功能调控新机制研究”成果入选。

团队的王品讲师和刘娟讲师 2014 年度相继在国际顶尖学术期刊《 Science 》和《 Nature Immunology 》上发表学术论文,内容相关免疫学领域前沿性重大科学问题之一:“免疫系统为什么能够精确地感知外界病原体侵袭并及时启动能够清除病原体的免疫应答反应?”目前认为具有“哨兵”功能的树突状细胞( DC )起了关键性作用,但对于 DC 为什么具有这样的特殊免疫功能尚不十分清楚。曹雪涛院士带领课题组从表观遗传和蛋白质修饰的新角度,研究了 DC 分化发育的分子机制,发现了一种 DC 选择性高表达并对于 DC 发育成熟至关重要的以前未见报道的新长链非编码 RNA( 将之命名为 DC 长链非编码 RNA, lnc-DC ),针对于 lnc-DC 为什么能够决定 DC 的发育成熟进行了机制研究,首次提出了胞质中的 lnc-DC 能够直接结合磷酸化蛋白信号分子 STAT3 而起关键性作用,此作用方式对于研究其它生命科学现象及其 RNA 与蛋白质相互作用机制有重要的启示与意义。此外,对于如何控制 DC 不过度活化以避免机体发生自身免疫性疾病,发现了一个名为 Rhbdd3 的蛋白分子,其能够抑制 DC 成熟和分泌炎症因子,阻止了自身免疫性疾病发生。该研究丰富了对免疫细胞分化发育与参与自身免疫病机制的认识,对疫苗研发和疾病免疫治疗探索有指导意义。

“中国高等学校十大科技进展”评选自 1998 年开展以来,至今已举办 17 届。这项评选活动对提升高等学校科技的整体水平、增强高校的科技创新能力发挥了积极作用,并产生了巨大的社会影响,赢得了较高的声誉。曹院士团队分别在 2000 年、2004 年、2009 年、2014 年共四次获此项殊荣,极大地增强了在高校科研领域的影响力,对于推动实验室依托单位第二军医大学的科研水平及科技创新发挥了积极的作用。

( 本刊编辑部 )