

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.012

· 临床研究 ·

结直肠癌组织中 S6K1 及 4EBP1 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系

张少华, 毕经旺(中国人民解放军济南军区总医院 肿瘤科, 山东 济南 250031)

[摘要] **目的:**探讨结直肠癌组织中 S6 蛋白激酶 1(protein S6 kinase 1, S6K1)和真核翻译起始因子-4E 结合蛋白 1(eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4EBP1)的表达情况及其与结直肠癌患者临床病理参数之间的关系。**方法:**收集济南军区总医院肿瘤科 2007 年 1 月至 2009 年 12 月收治的有完整临床病理资料、经手术切除的 100 例结直肠癌组织与 40 例正常癌旁结直肠黏膜组织、30 例淋巴结转移灶组织、15 例远处转移灶组织,用免疫组化方法检测上述组织中 S6K1 和 4EBP1 蛋白的表达,并分析其与患者临床病理参数之间的关系。**结果:**S6K1 和 4EBP1 蛋白在正常结直肠黏膜组织中的阳性表达率分别为 17.50% (7/40)和 22.50% (9/40),而在结直肠癌组织中的阳性表达率分别为 74.00% (74/100)和 79.00% (79/100),S6K1 和 4EBP1 蛋白在癌和正常结直肠黏膜组织中的阳性表达率间差异均有统计学意义($P < 0.01$);在结直肠癌组织中,S6K1 蛋白的阳性表达与结直肠癌患者的临床分期($r = 0.31, P < 0.01$)及组织分化程度($r = 0.25, P < 0.05$)显著相关。4EBP1 蛋白的阳性表达与结直肠癌患者的临床分期($r = 0.27, P < 0.01$)及组织分化程度($r = 0.22, P < 0.05$)显著相关。S6K1 和 4EBP1 蛋白高表达患者无疾病进展时间(progression free survival, PFS)更短($P < 0.05$),但 S6K1 和 4EBP1 蛋白表达水平对患者的总生存期(overall survival, OS)无影响($P > 0.05$)。S6K1 和 4EBP1 蛋白两者的阳性表达呈正相关($r = 0.25, P < 0.05$)。**结论:**S6K1 及 4EBP1 蛋白在结直肠癌形成过程中有互相促进作用,与结直肠癌的发生发展及预后相关,可作为较为理想的分子靶点和预后评估指标。

[关键词] 结直肠癌;S6 蛋白激酶 1;真核翻译起始因子-4E 结合蛋白 1;免疫组织化学

[中图分类号] R735.3;R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)06-0747-07

Expression of S6K1 and 4EBP1 in colorectal cancer tissues and its association with clinicopathologic characteristics

Zhang Shaohua, Bi Jingwang(Departments of Oncology, The General Hospital of Jinan Military Command Ji'nan of PLA, 250031, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of protein S6 kinase1(S6K1)and eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1(4EBP1)in colorectal cancers and their relationship with clinicopathologic characteristics. **Methods:** The data of 100 patients diagnosed with colorectal cancer from January of 2007 to December of 2009 were collection from the General Hospital of Ji'nan Military Command of PLA. The specimens include 100 colorectal cancer tissues, 40 normal tissues of the incisional edges, 30 metastatic lymph nodes, and 15 distant metastasis cancer tissues. Immunohistochemical S-P method was used to examine the expression of S6K1 and 4EBP1 in these tissues. **Results:** The positive rates of S6K1 and 4EBP1 were 17.50% (7/40) and 22.50% (9/40) respectively in normal colorectal tissues, and they increased significantly to 74.00% (74/100) and 79.00% (79/100) in colorectal cancer tissues. The expression of 4EBP1 in colorectal cancer tissues was associated with its clinical stage and differentiation status ($P < 0.05$). Patients with colorectal cancers expressing high levels of S6K1 and 4EBP1 had shorter progression free survival (PFS) ($P < 0.05$), whereas S6K1 and 4EBP1 expression had no association with overall survival (OS) ($P > 0.05$). Further analysis revealed that there was a direct correlation between the levels of S6K1 and 4EBP1 in colorectal cancer tissues ($r = 0.246, P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of S6K1 and 4EBP1 are related to the development, progress, and prognosis of colorectal cancer. Therefore, they are potential therapeutic targets and informative prognostic biomarkers.

[作者简介] 张少华(1988 -),女,山东省菏泽市人,硕士,住院医师,主要从事恶性肿瘤靶向治疗的研究,E-mail:zhangshaohua1988@sina.cn

[通信作者] 毕经旺(Bi Jingwang, corresponding author),E-mail:jingwangbi@live.cn

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20151216.1254.018.html>

[**Key words**] colorectal cancer; protein S6 kinase 1 (S6K1); 4E binding protein 1 (4EBP1); immunohistochemical [Chin J Cancer Biother, 2015, 22(6): 747-753]

结直肠癌是常见的恶性肿瘤,迫切需要实施有效的预防策略来降低发病率^[1-2]。WHO 的目标是 2025 年 30 ~ 69 岁的人因癌症和其他非传染性疾病的死亡减少 25%^[3],需要有效的治疗策略以提高生存率^[4]。目前磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/the mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号通路倍受关注,该通路整合细胞内外的信号,调控肿瘤细胞代谢、生长、增殖、分化和凋亡^[5-8],促进肿瘤的形成。S6 蛋白激酶 1 (protein S6 kinase 1, S6K1)和真核翻译起始因子-4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4EBP1)作为 mTOR 重要的下游靶点,调控蛋白质的翻译,参与结直肠癌的发生发展^[9-10]。本研究探讨结直肠癌中 mTOR 信号通路下游蛋白 S6K1 和 4EBP1 蛋白的表达情况以及两者与临床病理特征和预后的相关性,为结直肠癌的预后判断和治疗寻求有潜力的靶标。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

1.1.1 标本来源 根据 WHO 结直肠癌诊断标准,随机收集了 100 例济南军区总医院 2007 年 1 月至 2009 年 12 月术后病理诊断为结直肠癌的手术患者的石蜡切块标本,男 56 例、女 44 例,年龄 31 ~ 78 岁,中位年龄 63 岁;其中 I ~ II 期 50 例、III ~ IV 期 50 例。并选取配对的正常黏膜组织 40 例,淋巴结转移灶组织 30 例,远处转移灶组织 15 例。参照 2010 年 WHO 结肠和直肠肿瘤 TNM 分类标准,对术后患者进行病理分期,全部切片均经两位资深病理医师进行病理诊断复查。本实验研究内容及所取标本均取得患者及家属的知情并签字同意,并通过医院伦理委员会的审查。

1.1.2 结直肠癌诊断标准 WHO 将结直肠癌定义为一种结肠或直肠的恶性上皮性肿瘤,在这一部位,只有肿瘤穿透到黏膜下层时才视为恶性。结直肠癌的组织学类型有腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、未分化癌、小细胞癌、类癌。腺癌可再分为乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌。结直肠腺癌的大体类型有:隆起型、溃疡型和浸润型。显微镜下,依照组织的分化程度分为高分化、中分化和低分化 3 级。

1.1.3 纳入及排除标准 纳入标准:(1)术后病理

诊断为结直肠癌的患者;(2)有完善的病历资料;(3)术前均未进行放疗、化疗及免疫等治疗;(4)随访依从性好;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)术前经过任何方式的抗肿瘤治疗;(2)病历资料不全;(3)拒绝参加实验。

1.2 主要试剂

兔抗人 S6K1 多克隆抗体(货号:sc-230)、鼠抗人 4E-BP1 多克隆抗体(货号:sc-9977)购于 Santa Cruz 公司,稀释度均为 1:50。免疫组化 S-P 试剂盒(货号:SP-9000)购于中杉金桥公司。

1.3 免疫组化法检测 S6K1 和 4E-BP1 在结直肠癌组织中的表达

按免疫组化 S-P 试剂盒说明书操作,检测 S6K1 和 4E-BP1 在结直肠癌组织及配对的正常结直肠黏膜组织、淋巴结转移灶组织、远处转移灶组织中的表达。S6K1 和 4EBP1 蛋白在细胞质中出现明显棕黄色颗粒的肿瘤细胞为阳性,以 0.01 mol/L PBS 代替一抗作为阴性对照,染色结果由 2 位病理科医师以双盲的方式评估,不一致者经商讨后得出一致结论。根据 Rojo 等^[11]的研究,组织切片的评分基于染色细胞百分比和染色强度,强度评分定义如下:没有明显染色的细胞为 0 分;染色弱的细胞为 1 分;中间染色强度为 2 分;强染色为 3 分。以染色得分乘以阳性细胞百分比(0% ~ 100%)得出总分,得分范围为 0 ~ 300 分,以 >20 分为阳性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。定性资料两种组织间阳性率比较采用 χ^2 检验;两蛋白表达的相关性分析采用分类变量的关联性分析,两种蛋白表达率与患者总生存期(overall survival, OS)、无疾病进展时间(progression free survival, PFS)间的关系采用 Kaplan-Meier 生存分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 S6K1 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系

S6K1 蛋白在各组织中均有表达,定位于细胞质,呈棕黄色为阳性(图 1)。100 例结直肠癌黏膜组织中 S6K1 蛋白阳性表达率(74.00%)高于 40 例正常结直肠黏膜组织中 S6K1 蛋白阳性表达率(17.50%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。

S6K1 蛋白的表达与肿瘤的组织分化程度相关

($r=0.25, P<0.05$), 分化程度越低, 表达率越高。S6K1 蛋白的表达与肿瘤的临床分期相关($r=0.31, P<0.01$), 分期越晚, 表达率越高。S6K1 蛋白的表达与性别($r=0.11, P>0.05$)、年龄($r=0.04, P>$

0.05)、吸烟(将一生中连续或累积吸烟 6 个月或以上者定义为吸烟)与否($r=0.02, P>0.05$)无明显相关性。

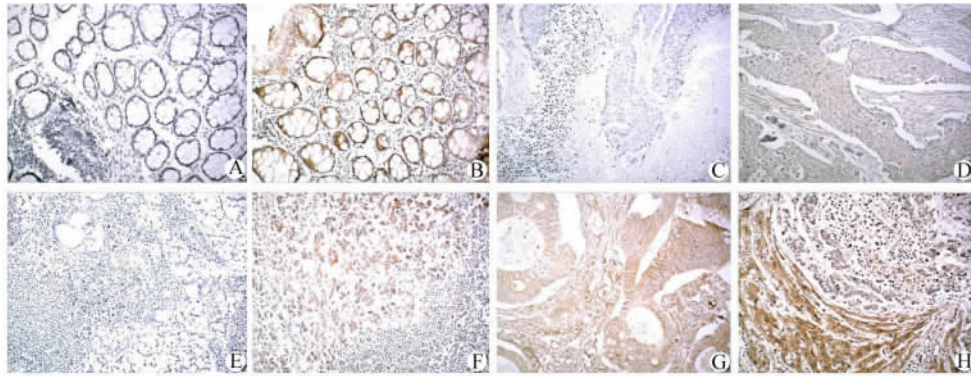


图 1 S6K1 蛋白在不同组织间的表达(×200)

Fig. 1 Expression of S6K1 protein in different tissues(×200)

A: Margin(-); B: Margin(+); C: Cancer(-); D: Cancer(+); E: Lymph node metastasis(-); F: Lymph node metastasis(+); G: Ovarian metastasis(+); H: Liver metastasis(+)

表 1 S6K1 蛋白与临床病理特征的关系

Tab. 1 Relationship between S6K1 and clinicopathological features

Feature	N	S6K1 positive(n[%])	χ^2	P
Classification				
Tumor	100	74 (74.00)		
Normal	40	7 (17.50)	37.407	0.000
Lymph node metastasis	30	24 (80.00)	0.448	0.503
Distant metastases	15	13 (86.67)	1.136	0.286
Differentiation				
Well and modetate	60	39 (65.00)	6.315	0.012
Poor	40	35 (87.50)		
TNM staging				
I - II	55	34 (61.82)	9.427	0.002
III - IV	45	40 (88.89)		
Gender				
Male	56	39 (69.64)	1.256	0.262
Female	44	35 (79.55)		
Age(t/a)				
<60	58	42 (72.41)	0.181	0.671
≥60	42	32 (76.19)		
Smoking				
Yes	41	30 (73.17)	0.025	0.875
No	59	44 (74.57)		

2.2 4EBP1 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系

4EBP1 蛋白在各组织中均有表达,定位于胞质,呈棕黄色为阳性(图 2)。100 例结直肠癌黏膜组织中 S6K1 蛋白阳性表达率(79.00%)高于 40 例正常结直肠黏膜组织中 4EBP1 蛋白阳性表达率(22.50%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。4EBP1

蛋白的表达与肿瘤的组织分化程度相关($r = 0.22, P < 0.05$),分化程度越低,表达率越高。4EBP1 蛋白的表达与肿瘤的临床分期相关($r = 0.27, P < 0.01$),分期越晚,表达率越高。4EBP1 蛋白的表达与性别($r = 0.16, P > 0.05$)、年龄($r = 0.01, P > 0.05$)、吸烟与否($r = 0.02, P > 0.05$)无明显相关性。

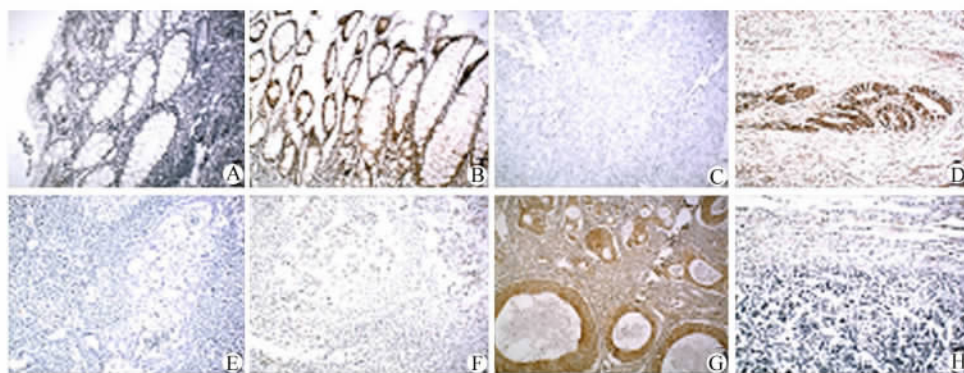


图 2 4EBP1 在不同组织间的表达(×200)

Fig. 2 Expression of S6K1 protein in different tissues(×200)

A: Margin(-); B: Margin(+); C: Cancer(-); D: Cancer(+); E: Lymph node metastasis(-); F: Lymph node metastasis(+); G: Ovarian metastasis(+); H: Liver metastasis(+)

表 2 4EBP1 蛋白的表达及与临床病理特征的关系

Tab. 2 Relationship between 4EBP1 and clinicopathological features

Feature	N	4EBP1 Positive(n[%])	χ^2	P
Classification				
Tumor	100	79 (79.00)		
Normal	40	9 (22.50)	39.066	0.000
Lymph node metastasis	30	25 (83.33)	0.271	0.603
Distant metastases	15	13 (80.00)	0.008	0.929
Differentiation				
Well and modetate	60	43 (71.67)	4.862	0.027
Poor	40	36 (90.00)		
TNM staging				
I - II	55	38 (69.09)	7.234	0.007
III - IV	45	41 (91.11)		
Gender				
Male	56	41 (73.21)	2.568	0.109
Female	44	38 (86.36)		
Age(t/a)				
< 60	58	46 (79.31)	0.008	0.929
≥ 60	42	33 (78.57)		
Smoking				
Yes	41	32 (78.05)	0.038	0.846
No	59	47 (79.66)		

2.3 结直肠癌组织中 S6K1 和 4EBP1 蛋白表达的相关性

S6K1 蛋白阳性表达的 74 例结直肠癌组织中有 63 例 4EBP1 蛋白阳性表达, S6K1 蛋白阴性的 26 例结直肠癌组织中有 10 例 4EBP1 蛋白阴性表达。根据分类变量关联性分析, 结直肠癌组织中 S6K1 与 4EBP1 蛋白的表达呈正相关($r = 0.25, P = 0.011 < 0.05$)。

2.4 S6K1 蛋白表达与结肠癌患者平均 PFS、OS 之

间的关系

S6K1 蛋白表达阳性的结直肠癌患者 PFS 平均值为(44.83 ± 2.76)个月, OS 平均值为(59.28 ± 2.57)个月; S6K1 蛋白表达阴性的结直肠癌患者 PFS 平均值为(54.39 ± 5.49)个月, OS 平均值为(60.42 ± 5.23)个月。如图 3 所示, Kaplan-Meier 生存分析表明, S6K1 蛋白与患者的 PFS 具有相关性($\text{LogRank} = 4.46, P = 0.035 < 0.05$), 但与 OS 无相关关系($\text{LogRank} = 2.48, P = 0.115 > 0.05$)。

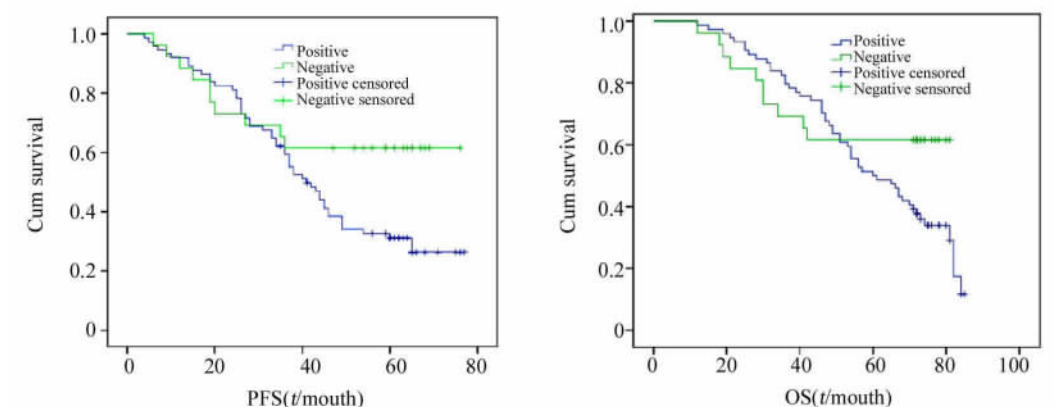


图 3 S6K1 蛋白表达与患者 PFS、OS 之间的关系

Fig. 3 Relationship between S6K1 expression and patients' PFS and OS

2.5 4EBP1 蛋白表达与结肠癌患者平均 PFS、OS 之间的关系

4EBP1 蛋白表达阳性的结直肠癌患者 PFS 平均值为(44.91 ± 2.74)个月, OS 平均值为(58.58 ± 2.57)个月; S6K1 蛋白表达阴性的结直肠癌患者

PFS 平均值为(52.89 ± 5.09)个月, OS 平均值为(62.91 ± 5.42)个月。如图 4 所示, Kaplan-Meier 生存分析表明, 4EBP1 蛋白与患者的 PFS 具有相关性($\text{LogRank} = 4.72, P = 0.030 < 0.05$), 但与 OS 无相关关系($\text{LogRank} = 3.72, P = 0.054 > 0.05$)。

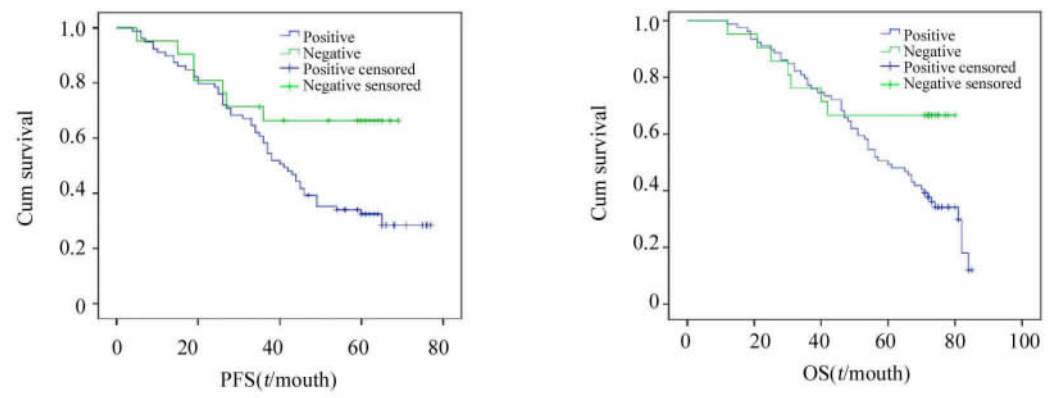


图 4 4EBP1 蛋白表达与患者 PFS、OS 之间的关系

Fig. 4 Relationship between 4EBP1 expression and patients' PFS and OS

3 讨论

结直肠癌是导致癌症死亡的常见肿瘤之一, 虽然由于早期诊断、术后死亡率降低和更加有效的治疗^[12-13], 许多地区的结直肠癌 5 年生存率上升, 部分地区高达 60% 或更多^[14], 但仍需要探索新的治疗策略, 进一步提高患者的生存率。PI3K/Akt/mTOR 信号通路在多种肿瘤中的异常表达^[15-16], 引领分子靶向治疗的发展, 许多临床前及临床试验^[18-19]数据充分证明了靶向治疗的潜力。在营养素、生长因子等信号的作用下, PI3K/Akt/mTOR 通路激活, 有效调控其两个下游分子 S6K1 和 4EBP1 蛋白, 导致 S6K1 及 4EBP1 蛋白的过度磷酸化激活, 调控蛋白质的翻译起始, 参与正常细胞向肿瘤表型的分化增殖, 从而导致血管生成和肿瘤发生^[19]。在人类结直肠癌中, PI3K/Akt/mTOR 信号通路的过度激活促进肿瘤细胞的浸润性生长, 是肿瘤形成过程中的早期事件, 该通路有望成为结直肠癌靶向治疗发展有价值的信号通路。

本研究发现 S6K1 和 4EBP1 蛋白均表达于细胞质, 在结直肠癌黏膜组织中 S6K1 蛋白异常高表达, 这与前人进行的多项研究^[20-22]结果一致, 提示 S6K1 和 4EBP1 蛋白在加速结直肠癌形成过程中发挥了重要作用。S6K1 和 4EBP1 蛋白在结直肠癌黏膜组织中的异常高表达与患者的临床分期和组织分化程度显著相关, 提示 S6K1 和 4EBP1 蛋白对于加速结直肠上皮细胞的恶性转化是至关重要的。Zaytseva 等^[18]发现, S6K1 和 4EBP1 蛋白与结直肠癌患者预后有关。No 等^[21]认为 mTOR 信号通路与卵巢上皮性癌的不良预后相关。参考前人的研究结果^[18, 21, 23], 本课题组认为 S6K1 和 4EBP1 蛋白与结直肠癌患者的高复发风险有关, 有可能成为结直肠癌预后判断的新指标。

临床前或临床研究^[24-30]探索证实, mTOR 信号通路抑制剂最终通过抑制 S6K1 和 4EBP1 蛋白的磷酸化抑制结直肠癌细胞的增殖, 增强晚期远处转移患者对化疗药物的敏感性。目前已经发现, 由于多种信号通路之间存在错综复杂的联系^[31], 靶向药物单药治疗恶性肿瘤患者的疗效是微弱并参差不齐的。为了提高疗效, 联合用药的策略也正在研究中^[32-33]。此外, RNA 干扰技术逐渐被人们所认可, 特异性 RNA 干扰介导的基因沉默技术可以靶向特定的通路分子, 产生抗肿瘤特性^[22-23], 该技术为结直肠癌提供了一个新的治疗策略。

S6K1 和 4EBP1 蛋白的异常激活促进蛋白质翻

译起始, 在结直肠癌形成过程中扮演重要的角色。检测两者在病变组织中的表达情况, 有助于判断结直肠癌患者的复发风险和预后情况。针对 S6K1 和 4EBP1 蛋白设计特异性靶向药物, 或是构建特定靶向的干扰 RNA 来抑制结直肠癌细胞的生长, 成为有效治疗结直肠癌的创新性思路。随着 S6K1 及 4EBP1 蛋白与结直肠癌之间关系的逐渐明朗, 新的治疗策略定会为结直肠癌患者带来福音。

[参考文献]

- [1] Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916): 549-557.
- [2] Cavalli F. An appeal to world leaders: stop cancer now [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 425-426.
- [3] WHO. Prevention and control of noncommunicable diseases: follow-up to the high-level meeting of the united nations general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases (A65/DIV/3): decisions and list of resolutions of the 65th World Health Assembly [C/OL]. WHO(2012-06-05) [2014-04-20]. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_DIV3-en.pdf?ua=1
- [4] Coleman MP. Cancer survival: global surveillance will stimulate health policy and improve equity [J]. *Lancet*, 2014, 383(9916): 564-573.
- [5] Moschetta M, Reale A, Marasco C, et al. Therapeutic targeting of the mTOR-signaling pathway in cancer: benefits and limitations [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(16): 3801-3813.
- [6] Watanabe R, Wei L, Huang J. mTOR signaling, function, novel inhibitors, and therapeutic targets [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(4): 497-500.
- [7] Cheng H, Walls M, Baxi SM, et al. Targeting the mTOR pathway in tumor malignancy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(3): 267-277.
- [8] Willems L, Tamburini J, Chapuis N, et al. PI3K and mTOR signaling pathways in cancer: new data on targeted therapies [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(2): 129-138.
- [9] Thoreen CC, Chantranupong L, Keys HR, et al. A unifying model for mTOR C1-mediated regulation of mRNA translation [J]. *Nature*, 2012, 485(7396): 109-113.
- [10] Populo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-1918.
- [11] Rojo F, Najera L, Lirola J, et al. 4E-binding protein 1, a cell signaling hallmark in breast cancer that correlates with pathologic grade and prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(1): 81-89.
- [12] Chawla N, Butler EN, Lund J, et al. Patterns of colorectal cancer care in Europe, Australia, and New Zealand [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2013, 2013(46): 36-61.
- [13] Innos K, Soplepmann J, Suuroja T, et al. Survival for colon and rectal cancer in Estonia: role of staging and treatment [J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(4): 521-527.
- [14] Claudia A, Hannah KW, Helena C, et al. Global surveillance of

- cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) [J]. Lancet, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [15] Alvarado Y, Mita MM, Vemulapalli S, et al. Clinical activity of mammalian target of rapamycin inhibitors in solid tumors [J]. Target Oncol, 2011, 6(2): 69-94.
- [16] Seront E, Pinto A, Bouzin C, et al. PTEN deficiency is associated with reduced sensitivity to mTOR inhibitor in human bladder cancer through the unhampered feedback loop driving PI3K/Akt activation [J]. Br J Cancer, 2013, 109(6): 1586-1592.
- [17] Don AS, Zheng XF. Recent clinical trials of mTOR-targeted cancer therapies [J]. Rev Recent Clin Trials, 2011, 6(1): 24-35.
- [18] Zaytseva YY, Valentino JD, Gulhati P et al. mTOR inhibitors in cancer therapy [J]. Cancer Lett, 2012, 319(1): 1-7.
- [19] Briest F, Grabowski P. PI3K-AKT-mTOR-signaling and beyond: the complex network in gastroenteropancreatic neuroendocrine [J]. Theranostics, 2014, 4(4): 336-365.
- [20] Populo H, Soares P, Faustino A, et al. mTOR pathway activation in cutaneous melanoma is associated with poorer prognosis characteristics [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2011, 24(1): 254-257.
- [21] No JH, Jeon YT, Park IA, et al. Activation of mTOR signaling pathway associated with adverse prognostic factors of epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2011, 121(1): 8-12.
- [22] Zhang YJ, Dai Q, Sun DF, et al. mTOR signaling pathway is a target for the treatment of colorectal cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(9): 2617-2628.
- [23] 马静, 单美慧, 孙刚, 等. 雷帕霉素靶蛋白及其下游分子 4E 结合蛋白 1 和核糖体 S6 蛋白激酶表达在浸润性乳腺癌中的关系 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(9): 1718-1720.
- [24] Jung KH, Zhang HM, Jeong Y, et al. Suppression of tumor proliferation and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by HS-104, a novel phosphoinositide 3-kinase inhibitor [J]. Cancer Lett, 2013, 328(1): 176-187.
- [25] Chang Z, Shi G, Jin J, et al. Dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 -induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cell lines is enhanced by inhibitors of autophagy [J]. Int J Mol Med, 2013, 31(6): 1449-1456.
- [26] Lee JH, Lee H, Yum SM, et al. IPD-196, a novel phosphatidylinositol 3 -kinase inhibitor with potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2013, 329(1): 99-108.
- [27] Dobbstein M, Moll U. Targeting tumour-supportive cellular machineries in anticancer drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3): 179-196.
- [28] Liu Q, Wang J, Kang SA, et al. Discovery of 9 - (6 -aminopyridin-3 -yl) -1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[h][1,6]naphthyridin-2(1H)-one (Torin2) as a potent, selective and orally available mTOR inhibitor for treatment of cancer [J]. J Med Chem, 2011, 54(5): 1473-1480.
- [29] Liu Q, Xu C, Kirubakaran S, et al. Characterization of Torin2, an ATP-competitive inhibitor of mTOR, ATM and ATR [J]. Cancer Res, 2013, 73(8): 2574-2586.
- [30] Kirstein MM, Boukouris AE, Pouthiraju D, et al. Activity of the mTOR inhibitor RAD001, the dual mTOR and PI3-kinase inhibitor BEZ235 and the PI3-kinase inhibitor BKM120 in hepatocellular carcinoma [J]. Liver Int, 2013, 33(5): 780-793.
- [31] Seto B. Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer [J]. Clin Translational Med, 2012, 1(1): 29-29.
- [32] Zhang YJ, Duan Y, Zheng XF. Targeting the mTOR kinase domain: the second generation of mTOR inhibitors [J]. Drug Discov Today, 2011, 16(7/8): 325-331.
- [33] De P, Miskimins K, Dey N, Leyland-Jones B. Promise of rapalogues versus mTOR kinase inhibitors in subset specific breast cancer: old targets new hope [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(5): 403-412.
- [收稿日期] 2015 - 04 - 23 [修回日期] 2015 - 11 - 26
[本文编辑] 黄静怡

· 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 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号 A° (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 = 10⁻⁵ N); 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 × 10¹⁰ Bq)。

(本刊编辑部)