

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.020

· 临床研究 ·

食管鳞癌组织和引流淋巴结中 IDO 和 BIN1 的表达及其临床意义

韩晓楠, 田志辉, 王佳丽, 王郁, 贾云尧, 刘丽华(河北医科大学第四附属医院生物治疗科, 河北石家庄, 050035)

[摘要] **目的:** 探讨食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者肿瘤组织和引流淋巴结(tumor draining lymph node, TDLN)组织吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和桥接整合因子 1(bridging integrator 1, BIN1)的表达及其在 ESCC 进展中的意义。**方法:** 收集 2013 年 4 月至 2014 年 7 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 71 例 ESCC 患者的肿瘤组织、癌旁组织和 TDLN 标本,其中肿瘤组织以癌旁组织作为对照组,转移淋巴结以未转移淋巴结作为对照组,均采用 Real-time PCR 法和免疫组化法检测 IDO 和 BIN1 表达情况,分析两者表达的相关性及其与患者临床特征的关系。**结果:** 与未转移淋巴结相比,转移淋巴结中 IDO mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著增高(0.47 ± 0.14 vs 0.22 ± 0.09 , $P < 0.01$; 90.91% vs 67.35% , $P = 0.042$),而 BIN1 mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著降低(0.15 ± 0.11 vs 0.35 ± 0.15 , $P < 0.01$; 50.00% vs 77.55% , $P = 0.028$)。与癌旁组织相比,肿瘤组织中 IDO mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著增高(0.51 ± 0.12 vs 0.24 ± 0.11 , $P < 0.01$; 81.69% vs 22.54% , $P < 0.01$),而 BIN1 mRNA 表达水平和蛋白阳性表达率均显著降低(0.17 ± 0.10 vs 0.41 ± 0.14 , $P < 0.01$; 19.72% vs 80.28% , $P = 0.006$)。肿瘤组织和 TDLN 中,IDO 蛋白表达与肿瘤侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关,而 BIN1 蛋白表达与肿瘤分化程度、侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关。**结论:** ESCC 患者肿瘤组织和转移 TDLN 中 IDO 表达水平显著提高、BIN1 表达水平显著降低与患者临床特征密切相关,可能是影响 ESCC 进展的重要因素。

[关键词] 食管鳞癌;肿瘤引流淋巴结;吲哚胺 2,3-双加氧酶;桥接整合因子 1

[中图分类号] R735.1; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)02-0276-06

Expressions of IDO and BIN1 in esophageal squamous cancer tissues and draining lymph nodes and their clinical significances

HAN Xiaonan, TIAN Zhihui, WANG Jiali, WANG Yu, JIA Yunlong, LIU Lihua (Department of Biotherapy, The Fourth Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expressions of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and bridging integrator 1 (BIN1) in tumor tissues and tumor draining lymph nodes (TDLNs) of the patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and their clinical significances. **Methods:** Pathological confirmed tumor tissues, carcinoma adjacent tissues and TDLNs were collected from 71 patients with ESCC who underwent tumor resection in the Department of Thoracic Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University between Apr. 2013 and Jul. 2014. The carcinoma adjacent tissues were set up as the control group for tumor tissue group, while the non-metastatic lymph nodes set up as the control group for metastatic lymph node group. The expression levels of IDO and BIN1 were detected with Real-time PCR and immunohistochemistry assays, and correlation between the two expressions and their relations with clinical characteristics of the patients were analyzed. **Results:** Compared to the non-metastatic group, the expression level of IDO mRNA and positive rate of IDO protein were remarkably higher (0.47 ± 0.14 vs 0.22 ± 0.09 , $P < 0.01$; 90.91% vs 67.35% , $P = 0.042$), while the expression level of BIN1 mRNA and positive rate of BIN1 protein remarkably lower (0.15 ± 0.11 vs 0.35 ± 0.15 , $P < 0.01$; 50.00% vs 77.55% , $P = 0.028$) in metastatic group. In addition, the expression level of IDO mRNA

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. H2012206135);河北省杰出青年基金(No. H2014206320)。Project supported by the Young Scientists Foundation of the National Natural Science Foundation of China (No. H2012206135), and the Foundation for Distinguished Young Scholars of Hebei Province (No. H201406320)

[作者简介] 韩晓楠(1989-),女,河北省石家庄市人,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗基础及临床的研究,E-mail: hanxn1990@163.com

[通信作者] 刘丽华(LIU Lihua, corresponding author),E-mail: lihualiu567@hotmail.com

and positive rate of IDO protein in carcinoma tissues were significantly higher than those in para-carcinoma tissues (0.51 ± 0.12 vs 0.24 ± 0.11 , $P < 0.01$; 81.69% vs 22.54% , $P < 0.01$) while the expression level of *BIN1* mRNA and positive rate of BIN1 protein significantly lower than those in para-carcinoma tissues (0.17 ± 0.10 vs 0.41 ± 0.14 , $P < 0.01$; 19.72% vs 80.28% , $P = 0.006$). In both tumor tissues and TDLNs, the expression of IDO protein was associated with invasion range, lymph node metastasis and clinical stage of the tumors, while the expression of BIN1 protein was associated with degree of differentiation, invasion range, lymph node metastasis and clinical stage of the tumors. **Conclusion:** In ESCC tumor tissues and metastatic TDLNs, the expression level of IDO was significantly up-regulated and the expression level of BIN1 significantly down-regulated, which were closely associated with clinical features of the patients and might be important factors affecting progression of ESCC.

[**Key words**] esophageal squamous cell carcinoma(ESCC); tumor draining lymph node(TDLN); indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO); bridging integrator 1 (BIN1)

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(2): 276-281. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.020]

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是我国最常见的恶性肿瘤之一,其侵袭、转移和耐药等过程与肿瘤微环境的变化密切相关。肿瘤引流淋巴结(tumor draining lymph node, TDLN)是肿瘤微环境的重要组成部分, TDLN 内的 T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞具有强大的抗肿瘤活性,是参与抗肿瘤免疫应答的主要细胞,但在临床上 TDLN 却往往成为了肿瘤转移的中继站,甚至是某些肿瘤的首要转移途径^[1]。目前关于淋巴结转移的原因尚未研究清楚,可能与 TDLN 内抗肿瘤免疫能力的降低有关^[2]。吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是一种能够抑制 T 细胞、NK 细胞增殖与活化的免疫调节酶,在多种肿瘤组织及其 TDLN 中均呈高表达状态,参与肿瘤的免疫逃逸^[3]。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,能够通过抑制 STAT1 和 NF- κ B 途径来下调 IDO 的表达水平^[4],在多种实体肿瘤中均呈低表达甚至表达缺失状态^[5]。目前尚无 IDO 和 BIN1 在 ESCC 表达情况的报道。本实验通过研究 ESCC 患者 TDLN 内 IDO 和 BIN1 的表达水平,分析其与患者临床特征的关系,旨在为进一步研究其在 ESCC 进展中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 4 月至 2014 年 7 月期间在河北医科大学第四医院胸外科行肿瘤切除术的 71 例食管鳞癌患者,其中男性 56 例、女性 15 例,年龄 29 ~ 73 岁,平均年龄(53.8 ± 10.1)岁。每例患者均各取 1 例 TDLN 和肿瘤组织作为实验样本,并取距离癌灶边缘 3 ~ 5 cm 的癌旁组织作为阴性对照。所有

TDLN 均随机取自患者的纵隔内淋巴结。所有患者术前 3 个月内均未行任何抗肿瘤治疗。术中切除的标本一部分置于液氮冻存以提取 RNA 用于 RT-PCR 检测,另一部分石蜡包埋并切片以备免疫组化检测。按 UICC 标准进行 TNM 分期: I 期 18 例, II 期 21 例, III 期 32 例;按 WHO 肿瘤病理学分级标准: 高分化 25 例,中分化 24 例,低分化 22 例。所有标本及临床资料的采集均征得患者同意并签署知情同意书,经医院医学伦理委员会批准。

1.2 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, Taq 酶绿色体系购自美国 Promega 公司, DNA Marker 购自北京康为世纪公司, Real-time PCR 引物由上海英骏生物技术公司合成。用于检测 IDO 表达的正向引物序列为 5'-ATGCAGACTGTGTCTTGGCA-3', 反向引物序列为 5'-GCGCCTTTAGCAAAGTGTCC-3', 目的产物大小为 222 bp; 用于检测 *BIN1* 表达的正向引物序列为 5'-CAAGTCCCCATCTCAGCCAG-3', 反向引物序列为 5'-GGATCACCAGCACCACATCA-3', 目的产物大小为 296 bp; 用于检测 *GAPDH* 表达的正向引物序列为 5'-AATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3', 反向引物序列为 5'-GCGCCCAATACGACCAAATC-3', 目的产物大小为 168 bp。兔抗人 BIN1 多克隆抗体为美国 Proteintech 公司产品, 兔抗人 IDO 多克隆抗体为美国 Abcam 公司产品。SP 试剂盒和 DAB 试剂盒均为北京中山金桥公司产品。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。

1.3 Real-time PCR 检测 IDO 和 BIN1 的表达

按 TRIzol 试剂说明书提取总 RNA, 检测纯度及含量, 参照反转录试剂盒说明书操作, 将 RNA 反转录

为 cDNA。每份 cDNA 均用 PCR 扩增 *IDO* 和 *BIN1* 基因,同时扩增 *GAPDH* 作为内参照。参照 Taq 酶反应体系说明书操作,总反应体系为 20 μ l。取 8 μ l PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶板上电泳,采用 Gel-pro Analysis 3.1 进行照相扫描及灰度分析。用 *IDO*/*GAPDH*、*BIN1*/*GAPDH* 的灰度值的比值表示其 mRNA 的相对表达水平。为行 Real-time 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 95% 以上。

1.4 免疫组化检测 IDO 蛋白和 BIN1 蛋白表达

将石蜡切片常规脱蜡水化,抗原修复后以 H_2O_2 封闭内源性过氧化物酶,加入 IDO(1:300)或 BIN1(1:100)抗体作为一抗并 4 $^{\circ}C$ 过夜,加入二抗工作液和辣根酶标记链霉卵白素工作液,DAB 显色,复染,脱水封片。阴性对照组以 PBS 替代一抗处理,其余步骤同前。每个标本均随机选择 5 个视野($\times 200$)计算阳性细胞百分率,阳性细胞率 $\leq 25\%$ 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。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 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 *t* 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,不同蛋白在同一种组织中表达的关系采用 Spearman 相关性检验,同一种蛋白在不同组织中表达的关系采用 Kappa 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 组织及 TDLN 中 *IDO* mRNA 和 *BIN1* mRNA 的表达

71 例 TDLN 样本中共有 22 例为转移淋巴结,49 例为非转移淋巴结。如图 1 所示,RT-PCR 结果显示,与未转移 TDLN 相比,转移 TDLN 中 *IDO* mRNA 的表达水平显著增高(0.47 ± 0.14 vs 0.22 ± 0.09 , $t = -5.462$, $P < 0.01$),而 *BIN1* mRNA 的表达水平显著降低(0.15 ± 0.11 vs 0.35 ± 0.15 , $t = 4.218$, $P < 0.01$)。与癌旁组织相比,肿瘤组织中 *IDO* mRNA 的表达水平显著增高(0.51 ± 0.12 vs $0.24 \pm$

0.11 , $t = -7.748$, $P < 0.01$),而 *BIN1* mRNA 的表达水平显著降低(0.17 ± 0.10 vs 0.41 ± 0.14 , $t = 5.488$, $P < 0.01$) (图 2)。

2.2 ESCC 患者 TDLN 中 IDO 和 BIN1 蛋白的表达

ESCC 患者 TDLN 中 IDO 蛋白的免疫组化染色见于胞浆,而 BIN1 蛋白的免疫组化染色在淋巴细胞中见于胞浆,在转移的肿瘤细胞中见于细胞核(图 3)。与未转移淋巴结相比,转移淋巴结中 IDO 蛋白的阳性表达率显著提高[90.91% (20/22) vs 67.35% (33/49), $\chi^2 = 4.454$, $P = 0.042$],而 BIN1 蛋白的阳性表达率显著降低[50.00% (11/22) vs 77.55% (38/49), $\chi^2 = 5.839$, $P = 0.028$]。另外,在 TDLN 中,IDO 蛋白与 BIN1 蛋白的表达呈显著负相关关系($r = -0.250$, $P = 0.035$)。

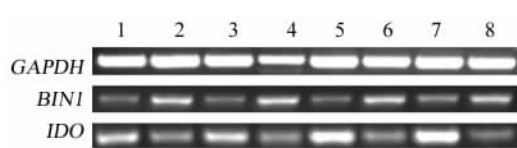


图 1 ESCC 患者 TDLN 中 *BIN1* 和 *IDO* mRNA 的表达

Fig. 1 mRNA expressions of *BIN1* and *IDO* in TDLNs of ESCC patients

Lane 1, 3, 5, 7: Metastatic lymph nodes;
Lane 2, 4, 6, 8: Non-metastatic lymph nodes

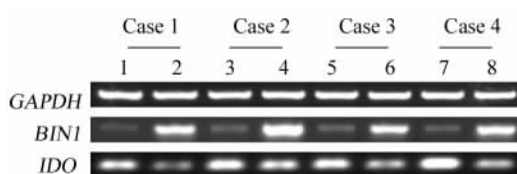


图 2 ESCC 组织和癌旁组织中 *BIN1* 和 *IDO* mRNA 的表达

Fig. 2 mRNA expressions of *BIN1* and *IDO* in tumor tissues and para-carcinoma tissues of ESCC patients

Lane 1, 3, 5, 7: Tumor tissues;
Lane 2, 4, 6, 8: Para-carcinoma tissues

2.3 ESCC 组织和癌旁组织中 IDO 和 BIN1 蛋白的表达

ESCC 患者肿瘤组织和癌旁组织中 IDO 蛋白的免疫组化染色见于细胞质,BIN1 蛋白的免疫组化染色见于细胞核(图 4)。与癌旁组织相比,肿瘤组织中 IDO 蛋白的阳性表达率显著提高[81.69% (58/71) vs 22.54% (16/71), $\chi^2 = 49.779$, $P < 0.01$],而 BIN1 蛋白的阳性表达率显著降低[19.72% (42/71) vs 80.28% (57/71), $\chi^2 = 7.505$, $P = 0.006$]。另外,在肿瘤组织中,IDO 蛋白与 BIN1 蛋白的表达

呈显著负相关关系($r = -0.245, P = 0.039$)。

2.4 IDO 和 BIN1 的表达与患者临床特征的相关性

表 1 所示,ESCC 组织与 TDLN 中 IDO 蛋白的表达呈显著正相关($r = 0.296, P = 0.009$),BIN1 蛋白的表达也呈显著正相关($r = 0.488, P < 0.01$)。

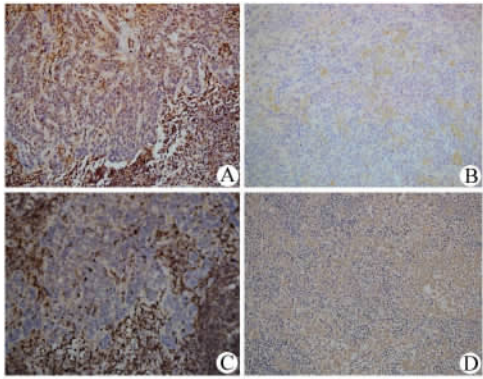


图 3 ESCC 患者 TDLN 中 IDO 和 BIN1 蛋白的表达(S-P, $\times 200$)

Fig. 3 Protein expressions of IDO and BIN1 in TDLNs of ESCC patients (S-P, $\times 200$)

- A: Positive staining of IDO in metastatic lymph nodes;
B: Negative staining of IDO in non-metastatic lymph nodes;
C: Negative staining of BIN1 in metastatic lymph nodes;
D: Positive staining of BIN1 in non-metastatic lymph nodes

表 2 所示,在肿瘤组织中,IDO 的表达与肿瘤侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关,与患者年龄、性

别、肿瘤分化程度不相关;BIN1 的表达与肿瘤分化程度、侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关,与患者年龄、性别不相关。在 TDLN 中,IDO 的表达与肿瘤侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关,与患者年龄、性别、肿瘤分化程度不相关,而 BIN1 的表达与肿瘤分化程度、侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关,与患者年龄、性别不相关。

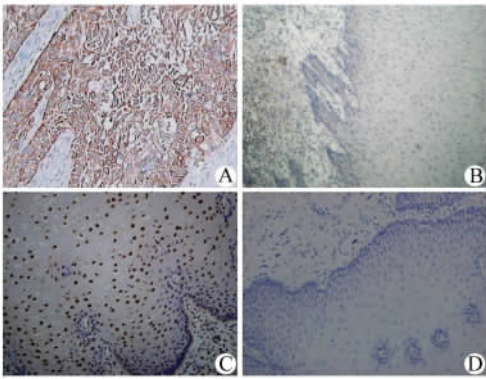


图 4 ESCC 组织和癌旁组织中 IDO 和 BIN1 蛋白的表达(S-P, $\times 200$)

Fig. 4 Protein expressions of IDO and BIN1 in tumor tissues and para-carcinoma tissues of ESCC patients (S-P, $\times 200$)

- A: Positive staining of IDO in tumor tissues;
B: Negative staining of IDO in tumor tissues;
C: Positive staining of BIN1 in para-carcinoma tissues;
D: Negative staining of BIN1 in para-carcinoma tissues

表 1 食管鳞癌患者肿瘤组织与 TDLN 中 IDO 和 BIN1 蛋白表达的相关性

Tab. 1 Correlations of protein expressions of IDO and BIN1 between tumor tissues and TDLNs of ESCC patients

Tumor tissue	TDLN (IDO)			Kappa	P	Tumor tissue	TDLN (BIN1)			Kappa	P
	Positive	Negative	Total				Positive	Negative	Total		
Positive	47	11	58	0.304	<0.01	Positive	38	4	42	0.546	<0.01
Negative	6	7	13			Negative	11	18	29		
Total	53	18	71			Total	49	22	71		

3 讨 论

食管鳞癌是一种恶性程度较高、易向周围组织侵袭的肿瘤,淋巴结转移是其主要转移途径^[1]。ESCC 的进展与肿瘤微环境内多种基因的表达情况密切相关,不同基因的表达状态影响肿瘤的侵袭和转移。研究 ESCC 患者相关基因表达与临床特征的关系,有助于深入了解 ESCC 的进展过程。

IDO 是一种免疫调节酶,能够通过消耗微环境内的色氨酸来抑制 T 细胞、NK 细胞的增殖与活化,同时募集并诱导产生调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)使肿瘤细胞得以逃避免疫系统的攻击^[6]。IDO 主要由树突状细胞和肿瘤细胞表达,IFN- γ 是刺激 DC 表达 IDO 的主要细胞因子,主要途径为 STAT1 和 NF- κ B。研究^[7]表明 IDO 在肿瘤微环境中的表达水平与患者的不良预后有明确的关

系。本研究分析了 ESCC 组织和 TDLN 组织中 IDO 的表达状态。结果显示, 肿瘤组织中 IDO 的表达水平显著高于癌旁组织, 转移淋巴结中 IDO 的表达水平亦显著高于未转移淋巴结。Gao 等^[8]发现在结肠癌转移淋巴结中 IDO 的表达水平显著降低, 与本研究结果有一定差异, 但造成这种差异的原因目前尚不清楚, 可能与肿瘤的病理类型有一定关系。另外, 本研究结果还显示, IDO 在肿瘤组织中的表达与其在 TDLN 组织中的表达呈明显正相关关系, 笔者推

测高表达 IDO 的肿瘤组织可能能够诱导 TDLN 组织高表达 IDO。IDO 表达水平的提高既是肿瘤细胞转移造成的结果, 也是诱导形成前转移环境的因素之一。笔者分析了 ESCC 和 TDLN 组织中, IDO 表达与患者临床特征的关系, 结果发现无论 ESCC 还是 TDLN 组织中 IDO 的表达均与肿瘤侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关, 却与肿瘤分化程度不相关, 这表明 IDO 可能并未影响肿瘤的分化过程。

表 2 食管鳞癌患者 IDO、BIN1 蛋白表达与其临床特征的关系

Tab. 2 Correlations between protein expressions of IDO, BIN1 and clinical features of ESCC patients

Feature	Total <i>N</i>	IDO expression in tumor tissues		BIN1 expression in tumor tissues		IDO expression in TDLN		BIN1 expression in TDLN	
		<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Gender									
Male	56	47	0.452	32	0.567	41	0.745	38	0.763
Female	15	11		10		12		11	
Age (<i>t</i> /a)									
≤60	52	43	0.736	30	0.788	39	0.910	33	0.147
>60	19	15		12		14		16	
Differentiation									
Well	25	18	0.528	20	<0.001	15	0.785	21	<0.01
Moderate	24	20		13		17		16	
Poor	22	20		9		21		12	
Stage									
I + II	39	30	0.01	29	0.007	25	0.030	33	0.002
III	32	28		13		28		16	
Invasion range									
T1 + T2	29	19	0.005	24	0.001	17	0.013	25	0.010
T3	42	39		18		36		24	
Lymph node metastasis									
N0	34	25	<0.01	25	0.029	21	0.028	28	0.023
N1 + N2 + N3	37	33		17		32		21	

正常情况下 IDO 的表达受到机体的严格控制, 它在 ESCC 和 TDLN 组织中的过表达属于异常表达, 但其相关机制在很长一段时间内没有被发现, 直至 Muller 等^[4]通过体外实验证实 BIN1 能够在转录水平抑制 IDO 基因的表达。BIN1 是一种 c-Myc 蛋白的 N 端结合蛋白, 是目前唯一发现的具有抑癌功

能的配体蛋白^[9]。已有研究^[10]证实 BIN1 在乳腺癌、肝癌、膀胱癌和结肠癌等恶性肿瘤组织中都呈低表达或表达缺失状态。本实验将 ESCC 患者 TDLN 作为研究对象, 初步探讨 BIN1 表达水平与 ESCC 发生发展的关系, 结果发现转移淋巴结中 BIN1 的基因和蛋白表达水平均显著降低, 并且与 IDO 的表达

呈显著负相关关系,这初步验证了 Muller 等^[4]在体外实验中得到的结果。结果表明 *BIN1* 作为抑癌基因广泛存在于正常淋巴细胞中,但在转移的肿瘤细胞中表达水平降低甚至缺失,与 *IDO* 表达水平上调密切相关,易于发生免疫逃逸。另外 *BIN1* 在肿瘤细胞和淋巴细胞上的亚细胞表达位点不同。研究者^[11]通过对比扁桃体淋巴细胞和膀胱癌细胞 *BIN1* 表达位点得到了相同的结果,并认为这可能是由于 *BIN1* 存在不同的蛋白亚型。同时 *BIN1* 表达与肿瘤分化程度、侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关;*IDO* 表达与肿瘤侵犯范围、淋巴结转移、临床分期相关,但与分化程度无关。提示这两种基因在 ESCC 进展中均起重要作用。

综上,ESCC 患者 TDLN 内 *BIN1* 的低表达以及 *IDO* 的高表达与临床特征密切相关。*BIN1* 低表达的原因可能由遗传因素引起^[12],也可能是受到过表达的 c-Myc 下调所致^[13]。*BIN1* 表达水平降低可以导致 *IDO* 的表达失控,促进肿瘤的免疫逃逸和血管形成。日后有望从更详细的机制上揭示 *BIN1* 和 *IDO* 与 ESCC 进展的关系,并为 ESCC 的治疗提供新的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] IRINO T, TAKEUCHI H, MATSUDA S, et al. CC-Chemoskine receptor CCR7: a key molecule for lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J/OL]. BMC Cancer, 2014, 14: 291 [2015-11-11]. <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-291>. DOI: 10.1186/1471-2407-14-291.
- [2] SZMURKOWSKI J J, ZAWROCKI A, BIERNAT W. Subtypes of cytotoxic lymphocytes and natrual killer cells infiltrating cancer nests correlate with prognosis in patients with vulvar squamous cell carcinoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(3): 297-303. DOI: 10.1007/s00262-013-1511-x.
- [3] SATO N, SAGA Y, MIZUKAMI H, et al. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation [J]. Oncol Rep, 2012, 28(5): 1574-1578. DOI: 10.3892/or.2012.1984.
- [4] MULLER A J, DUHADAWAY J B, DONOVER P S, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy [J]. Nat Med, 2005, 11(3): 312-319. DOI: 10.1038/nm1196.
- [5] PAN K, LIANG X T, ZHANG H K, et al. Characterization of bridging integrator 1 (BIN1) as a potential tumor suppressor and prognostic marker in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Med, 2012, 18(5): 507-518. DOI: 10.2119/molmed.2011.00319.
- [6] ZOSO A, MAZZA E M, BICCIATO S, et al. Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via Treg-cell expansion [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(11): 3307-3319. DOI: 10.1002/eji.201444522.
- [7] FERNES D M, KEMA I P, BUIST M R, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) metabolic activity is detrimental for cervical cancer patient survival [J/OL]. Oncoimmunology, 2015, 4(2): e981457 [2015-11-07]. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/2162402x.2014.981457>. DOI: 10.4161/2162402x.2014.981457.
- [8] GAO Y F, PENG R Q, LI J, et al. The paradoxical patterns of expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in colon cancer [J/OL]. J Transl Med, 2009, 7: 71 [2015-11-07]. <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-7-71>. DOI: 10.1186/1479-5876-7-71.
- [9] ESMAILZADEH S, HUANG Y, SU M W, et al. BIN1 tumor suppressor regulates Fas/Fas ligand-mediated apoptosis through c-FLIP in cutaneous T-cell lymphoma [J]. Leukemia, 2015, 29(6):1402-1413. DOI: 10.1038/leu.2015.9.
- [10] SAKAMURO D, ELLIOTT K J, WECHSLER-REYA R, et al. BIN1 is a novel MYC-interacting protein with features of a tumour suppressor [J]. Nat Genet, 1996, 14(1): 69-77. DOI: 10.1038/ng0996-69.
- [11] DUHADAWAY J B, LYNCH F J, BRISBAY S, et al. Immunohistochemical analysis of Bin1/Amphiphysin II in human tissues: diverse sites of nuclear expression and losses in prostate cancer [J]. J Cell Biochem, 2003, 88(3): 635-642. DOI: 10.1002/jcb.10380.
- [12] MCKENNA E S, TAMAYO P, CHO Y J, et al. Epigenetic inactivation of the tumor suppressor BIN1 drives proliferation of SNF5-deficient tumors [J]. Cell Cycle, 2012, 11(10): 1956-1965. DOI: 10.4161/cc.20280.
- [13] PYNDIAH S, TANINDA S, AHMED K M, 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. DOI: 10.1126/scisignal.2001556.

[收稿日期] 2015 - 11 - 25

[修回日期] 2016 - 02 - 24

[本文编辑] 党瑞山