

STRAP 异常表达对胃癌细胞分化的作用

肖永彪¹,朱君玲¹,米开热木·麦麦提¹,徐洁²,潘泽民³,任显显³,李冬妹³(1. 新疆喀什地区第一人民医院 消化腹部肿瘤外科,新疆喀什 844000; 2. 新疆医科大学第五附属医院 心内科,新疆乌鲁木齐 830001; 3. 石河子大学医学院 生物化学教研室,新疆石河子 832002)

[摘要] **目的:** 探讨丝苏氨酸激酶受体相关蛋白(serine-threonine kinase receptor-associated protein, STRAP)异常表达对胃癌细胞分化的影响。**方法:** 收集北京大学肿瘤医院消化肿瘤外科于1991年1月至2009年1月手术切除的胃癌标本253例,同时另取103例同批胃癌患者癌旁组织标本作为对照,制备组织芯片。采用免疫组化检测胃癌组织和癌旁组织中STRAP蛋白的表达,分析其表达与胃癌组织细胞分化、临床分期等临床病理因素的关系,采用Kaplan-Meier生存分析探讨STRAP蛋白的异常表达与胃癌患者预后的关系;将STRAP真核表达载体转染胃癌细胞SGC7901,采用Western blotting检测转染后胃癌SGC7901细胞中STRAP蛋白的表达情况,MTT法检测SGC7901细胞的增殖能力,免疫荧光染色法检测胃癌组织细胞分化相关蛋白胃蛋白酶原C(pepsinogen C, PGC)在SGC7901细胞中的表达情况,同时分析碱性磷酸酶(alkaline phosphatases, AKP)在STRAP过量表达细胞中的活性。**结果:** 胃癌组织中STRAP蛋白的阳性表达率明显低于癌旁组织[33.6%(75/223) vs 59.3%(51/86), $P < 0.01$],且其表达水平与胃癌细胞分化程度密切相关($P < 0.05$),STRAP蛋白表达较高的患者预后生存期明显长于低表达患者($P < 0.05$)。胃癌SGC7901细胞过表达STRAP蛋白后,其增殖能力明显减弱($P < 0.05$);胃癌组织细胞分化相关蛋白PGC表达水平显著升高($P < 0.05$),而AKP活性明显下降($P < 0.05$)。**结论:** STRAP蛋白在胃癌组织中的表达水平与胃癌组织细胞分化密切相关,其可能作为分子标志物对胃癌组织细胞分化程度和预后的辅助判断具有良好的临床价值。

[关键词] 胃癌;丝苏氨酸激酶受体相关蛋白;分化;分子标志物

[中图分类号] R735.2;R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0806-07

Effect of abnormal expression of STRAP on differentiation of gastric cancer cells

XIAO Yongbiao¹, ZHU Junling¹, Mikairemu · Maimaiti¹, XU Jie², PAN Zemin³, REN Xianxian³, LI Dongmei³
(1. Department of Digestion and Abdominal Surgery, the 1st People Hospital of Kashi Prefecture, Kashi 844000, Xinjiang, China; 2. Department of Cardiology, the 5th Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumchi 830001, Xinjiang, China; 3. Department of Biochemistry, Medical School of Shihezi University, Shihezi 832002, Xinjiang, China)

[Abstract] **Objective:** To explore effect abnormal expression of serine-threonine kinase receptor-associated protein (STRAP) on differentiation of gastric cancer cells. **Methods:** Two hundred fifty three cases of surgically resected gastric carcinoma specimens in Department of Digestive Tumor Surgery, Tumor Hospital of Peking University during January 1991 to January 2009 were collected. At the same time, 103 cases of carcinoma adjacent tissue from the same lot of the patients with gastric carcinoma were collected as control. Tissue microarrays were prepared. Immuno histochemistry assay was used to detect expressions of STRAP protein in the gastric carcinoma tissues and the carcinoma adjacent tissues, and relationship between expressions of the STRAP protein and clinical pathological factors, namely differentiation of gastric carcinoma cells, clinical staging and so on was analyzed. Relationship between abnormal expression of STRAP protein and prognosis of the patients with gastric carcinoma was analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. STRAP eukaryotic expression vec-

[基金项目] 新疆生产建设兵团应用基础研究资助项目(No. 2015AG015)。Project supported by the Applied Basic Research Program of Xinjiang Production and Construction Corps(No. 2015AG015)

[作者简介] 肖永彪(1977-),男,湖南邵阳人,硕士生,副主任医师,主要从事消化道肿瘤的综合治疗研究,E-mail:26129126@qq.com

[通信作者] 李冬妹(LI Dongmei, corresponding author), E-mail: lidong_abc@126.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20161110.1430.014.html>

tors were transfected into gastric carcinoma SGC7901 line cells. After the transfection, expressions of STRAP protein in the SGC7901 cells were examined by Western blotting, proliferation abilities of the SGC7901 cells were detected by MTT test, expressions of the gastric cancer cell differentiation associated-protein pepsinogen C (PGC) in the SGC7901 cells were checked by immuno fluorescence staining assay. Meanwhile activity of alkaline phosphatases (AKP) in the cells with excessive expression of STRAP was analyzed. **Results:** Positive expression rate of STRAP protein in the gastric carcinoma tissues was obviously lower than that in the carcinoma adjacent tissues (33.6% [75/223] vs 59.3% [51/86], $P < 0.01$), and the expression level of STRAP was closely related to differentiation grade of the gastric carcinoma cells ($P < 0.05$), prognosis survival of the patients with high expression of STRAP protein was evidently longer than that of the patients with low expression of the protein ($P < 0.05$). After overexpression of STRAP protein in the gastric carcinoma SGC7901 cells, proliferation ability of the cells significantly attenuated ($P < 0.05$), expression of the PGC obviously increased ($P < 0.05$), and activity of the AKP evidently decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** There could be a strong link between expression level of STRAP protein in the gastric carcinoma tissues and differentiation of the gastric carcinoma cells, the STRAP protein as a molecular marker might have a good clinical value for differentiation grade of the gastric carcinoma cells and supplementary judgment of prognosis in the patients with gastric carcinoma.

[**Key words**] gastric carcinom; serine-threonine kinase receptor-associated protein (STRAP); differentiation; molecular marker

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 806-812. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.012]

胃癌在全球肿瘤死亡率中居第二位^[1],我国胃癌死亡例数约占世界胃癌死亡例数的44%^[2]。胃癌的发生与饮食、环境及遗传背景等密切相关。由于早期症状不明显,又缺乏有效的早期诊断标志物,很多患者就诊时已经发展到中晚期^[3]。然而胃癌细胞随着分化程度的不同,表现出不同的异质性;细胞分化水平对于胃癌的诊疗起非常重要的指导作用,低分化的IV期胃癌患者5年生存率不足25%,治疗效果差^[4];一些功能蛋白参与了细胞分化的过程,其表达紊乱与细胞的异常分化密切相关^[5]。本课题组在前期研究^[6]中发现,丝苏氨酸激酶受体相关蛋白(serine-threonine kinase receptor-associated protein,STRAP)在胃癌中表达下调。STRAP能够通过Smad7调节TGF-beta通路的活性^[7];TGF-beta与细胞分化密切相关^[8],本研究检测胃癌组织中STRAP蛋白的表达并分析其与胃癌组织细胞分化、临床病理特征及生存的关系,探讨STRAP蛋白的异常表达对胃癌发生发展及预后判断的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集北京大学肿瘤医院消化肿瘤外科于1991年1月至2009年1月手术切除的胃癌标本253例,同时另取同批胃癌患者距离癌灶边缘3~5cm的癌旁组织标本103例作为对照。所有患者术前均未接受放疗,其中男性184例,女性69例;年龄29~76岁,中位年龄61.46岁;病理分期采用UICC的pTNM法,T1~T4、N0~N4、I~IV患者例数见表1。

具有详细随访资料的患者为196例,采用电话和临床随访等方式进行随访,以总生存期(OS)作为观察指标,随访时间从患者开始手术治疗起到死亡止,其中最短3个月,最长90个月,平均27个月。本研究获得我院伦理委员会批准,患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 主要试剂与仪器

一抗兔抗人STRAP抗体为自制抗体^[6]、一抗兔抗人胃蛋白酶原C(Pepsinogen C,PGC)抗体均购自abcam公司,一抗鼠抗人 β -actin抗体购自sigma公司,辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG/HRP、山羊抗小鼠IgG抗体、山羊抗兔IgG(H+L)二抗均购自中杉金桥公司,免疫组化试剂盒购自DAKO公司,pcDNA 3.1-STRAP真核表达载体为中科院基因组研究所馈赠,LipofectamineTM2000购自Invitrogen公司,G418(400 μ g/ml)为Gibco-BRL公司产品,二甲亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)、AKP活性测定试剂盒均购自南京检测生物有限公司。组织阵列仪为美国Beecher公司产品,EL-DOC 2000凝胶成像仪购自美国Bio-Rad公司。

1.3 免疫组化法检测胃癌与癌旁组织芯片中STRAP蛋白的表达

设计阵列草图,根据H-E染色在蜡块上标记取材,采用组织阵列仪,以直径1mm孔径细针在空白蜡块上穿出隧道,空白蜡块中组织条间距为1mm;再从标本蜡块中根据预先确定的取材部位穿取组织条,将组织条精确填入空白蜡块的隧道中,组织条穿刺面直径为1mm,高度为1mm;重复以上步骤,直

至所有样本取完。所用组织石蜡块大小为 26 mm × 22 mm × 10 mm, 每个标本含 2 个重复点阵。将阵列蜡块切片, 厚度为 4 μm, 置于载玻片中备用。

按照免疫组化试剂盒说明书操作, 剔除因高压修复脱片等损坏标本后, 共检测 223 例胃癌组织和 86 例癌旁组织中 STRAP 蛋白的表达; DAB 显色, 苏木精复染后, 镜下观察结果, 根据着色强度和比例计分。着色强度计分: 未染色记为 0; 着色强度较弱记为 1+; 着色适中记为 2+; 着色强记为 3+。根据着色面积所占的比例计分: 未着色记为 0; <20% 记为 1+; 20%~50% 记为 2+; >50% 记为 3+。最后计算着色强度积分与着色面积比例的乘积, <1 判断为阴性, 2~4 为 1+, 5~7 为 2+, 8~9 为 3+。

1.4 细胞培养及 STRAP 真核表达载体转染胃癌 SGC7901 细胞

SGC7901 细胞在含 10% 胎牛血清及 1% 双抗的 DMEM 培养基中常规培养。将胃癌细胞 SGC7901 分别按 2×10^5 个细胞接种至 35 mm 平皿, 加入 1.1 ml 无血清无双抗的 DMEM 培养基, 分别用 200 μl 无血清无双抗的 DMEM 稀释 2 μg 重组质粒 pcDNA3.1-STRAP 和 2 μg 空载质粒, 加入接种 SGC7901 胃癌细胞的培养皿中, 培养 5 h, 用完全培养基替换含有质粒和 Lipo2000 的培养基, 加入含 G418 的培养液进行筛选。转染筛选成功后, 开展后期实验。

1.5 Western blotting 检测转染后胃癌 SGC7901 细胞中 STRAP 的表达

在密度 90% 的细胞中加入 200~300 μl 10 mmol/L SDS 缓冲液, 裂解 15 min, 加入蛋白酶抑制剂 cocktail, 超声、离心, 保留上清液, 紫外分光光度计测定蛋白浓度。定量后行 SDS-PAGE 电泳。以空载体转染的细胞蛋白为对照, β-actin 蛋白为内参, 分离后的蛋白电转至 PVDF 膜上, 加一抗兔抗人 STRAP 抗体 (1:500)、鼠抗人 β-actin 抗体 (1:10 000), 孵育过夜。加辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG/HRP、山羊抗小鼠 IgG 二抗, 孵育 2 h, 发光、显影、定影。用 GEL-DOC 2000 凝胶成像仪软件扫描转化条带灰度值。蛋白相对表达量 = STRAP 目的条带灰度值/β-actin 条带灰度值。实验重复 3 次, 用鉴定后稳定表达 STRAP 的细胞系作为研究对象。

1.6 MTT 法检测 STRAP 转染对胃癌 SGC7901 细胞增殖的影响

取对数生长期转染 STRAP 的细胞, 接种到 96 孔培养板 (1 000 个/孔), 分为 STRAP 过表达组和空载体转染对照组, 每组 4 个复孔, 分别培养 24、

48、72、96 和 120 h, 每孔加入 100 μl MTT (终浓度 5 μg/ml), 在培养箱中继续培养 4 h; 小心吸弃上清液, 每孔加入 100 μl 二甲基亚砷, 在室温下避光水平轻摇 10 min 后酶标仪在 570 nm 下读取光密度 (*D*) 值。实验重复 3 次取平均值。

1.7 免疫荧光染色观察胃癌组织细胞分化相关蛋白 PGC 的表达

将贴壁生长的对数期过表达 STRAP 的胃癌 SGC7901 细胞滴在盖玻片上, 爬片生长 24 h, PBS 洗 3 次; -20 °C 甲醇固定 10 min, PBS 再洗 3 次; 加入 0.5% PBST (triton-X-100) 于 37 °C 孵育 5 min, 加入 2 ml 3% BSA 封闭 30 min, 用 10 mmol/L PBS 稀释一抗兔抗人 PGC 抗体 (1:50), 4 °C 孵育过夜, 罗丹明 (Rhodamine) 标记的二抗 IgG (H+L) (1:50), 37 °C 孵育 1 h, 二氨基苯基吲哚 (4,6-diamidino-2-phenylindole dihydrochloride, DAPI) (1:50) 在同一张片子上染核, 甘油封片, 荧光显微镜下观察测定 PGC 蛋白分子在细胞中的定位和表达量 [罗丹明为红色荧光染料, 荧光显微镜下观察同一张片子中红色荧光 (PGC 蛋白) 和蓝色荧光 (DAPI 染核), 然后用自带软件将红色和蓝色的荧光图像融合形成 merge 图像], 以观察分析 PGC 蛋白的定位和表达情况。

1.8 STRAP 转染后胃癌 SGC7901 细胞中 AKP 的活性检测

将筛选出的稳定过量表达 STRAP 的胃癌 SGC7901 细胞于 60 mm 培养皿中培养, 采用常规胰酶消化制成单细胞悬液, 低速离心 10 min 后加入 0.5 ml PBS 悬浮细胞, 超声破碎细胞。将细胞裂解混合液再低速离心 15 min, 取上清测定浓度。按照 AKP 活性测定试剂盒说明书操作, 将混合液于 520 nm 比色, 空白管调零, 分别测定各管的光密度 (*D*) 值。碱性磷酸酶 (AKP) 活性计算公式: 碱性磷酸酶 (金氏单位 U/100 ml) = [测定管 (*D*) 值/标准管 (*D*)] × 酚含量 (0.005) × 稀释倍数 (100/0.05)。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 生存分析采用 Kaplan-Meier 分析, 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 STRAP 蛋白表达明显下降

免疫组化检测组织芯片中 STRAP 的表达结果 (图 1) 显示, STRAP 蛋白的阳性染色 (棕褐色) 主要定位于细胞质, 从正常胃黏膜到胃癌的恶性病变过

程中,STRAP 蛋白表达下调,癌旁组织的阳性表达率明显强于胃癌组织。与癌旁组织相比,胃癌组织中 STRAP 蛋白的阳性表达率显著降低[33.6%(75/223) vs 59.3%(51/86), $P < 0.01$]。STRAP 蛋白的表达与患者临床病理参数的相关性分析结果(表 1)显示,STRAP 蛋白的表达仅与胃癌组织细胞分化相关($P < 0.01$)。Kaplan-Meier 生存分析(图 2)结果显示,STRAP 表达较高的患者其预后总生存时间明显长于低表达的患者($P < 0.05$),STRAP 表达阴性的胃癌患者的平均生存时间为(55.15 ± 4.05)个月,而 STRAP 表达阳性的患者的平均生存时间为

(68.68 ± 4.20)个月($P < 0.05$)。

2.2 胃癌 SGC7901 细胞过表达 STRAP 蛋白

STRAP 重组载体转染 SGC7901 细胞后,采用 G418 筛选稳定转染的细胞株,以空载体转染组作为对照。提取筛选出的克隆细胞中的蛋白质,采用 Western blotting 鉴定转染效率。检测结果(图 3、4)显示,与空载体转染组相比,STRAP 重组载体转染组 SGC7901 细胞中 STRAP 蛋白的表达水平明显升高[(1.9231 ± 0.0653) vs (0.4451 ± 0.0244), $P < 0.01$]。将鉴定后稳定表达 STRAP 蛋白的细胞系作为研究对象。

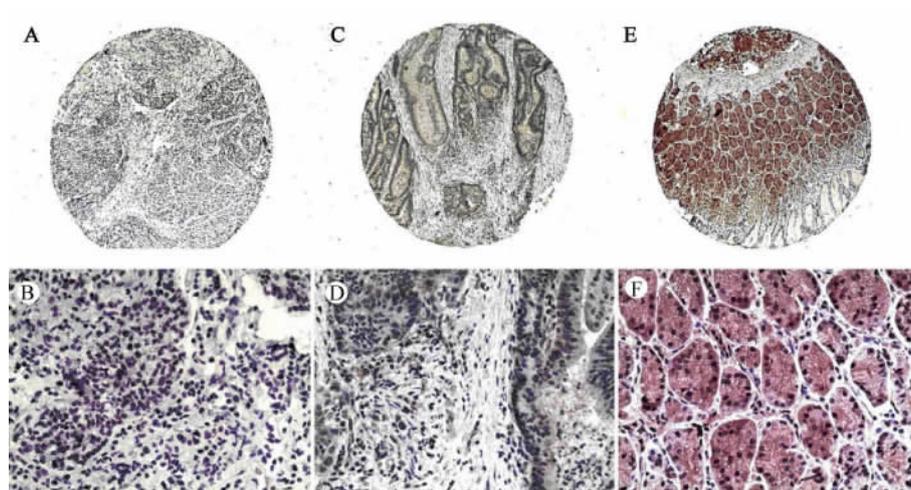


图 1 免疫组织化学法检测 STRAP 蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的表达

Fig. 1 Expression of STRAP protein in GC tissues and para-carcinoma tissues detected by immunohistochemistry assay

A: The expression of STRAP protein in poorly differentiated tissues(×40); B: The expression of STRAP protein in poorly differentiated tissues(×200); C: The expression of STRAP protein in well differentiated tissues(×40); D: The expression of STRAP protein in well differentiated tissues(×200); E: The expression of STRAP protein in normal tissues(×40); F: The expression of STRAP protein in normal tissues(×200)

2.3 过量表达 STRAP 蛋白明显抑制胃癌 SGC7901 细胞的增殖

MTT 法检测结果(图 4)显示,在获得过量表达 STRAP 蛋白的稳定转染胃癌细胞系后,通过 MTT 实验检测不同转染组胃癌细胞的增殖活力。过量表达组的生长曲线显示,转染入 STRAP 的 SGC7901 细胞较空载体转染组各时间点的细胞生长速度明显减慢(均 $P < 0.05$)。结果提示,过量表达 STRAP 后 STRAP 的表达时间延长,SGC7901 细胞生长受到明显抑制。

2.4 过量表达 STRAP 蛋白的胃癌 SGC7901 细胞中 PGC 的表达明显增强

免疫荧光检测胃癌组织细胞分化相关蛋白

PGC 的表达,结果(图 5)显示,PGC 在 STRAP 过表达组中的表达水平明显强于空载体转染对照组($P < 0.05$)。STRAP 转染组细胞排布较为整齐,具有一定的方向性,空载体转染组的细胞排列紊乱无序。

2.5 过表达 STRAP 蛋白的胃癌 SGC7901 细胞中 AKP 的活性明显减弱

AKP 检测结果显示,过表达 STRAP 蛋白的转染组中 AKP 的活性[(77.3 ± 5.8)U/g]显著低于空载体转染的对照组[(91.9 ± 3.5)U/g]($P < 0.05$)。结果提示,过量表达 STRAP 蛋白具有促进胃癌 SGC7901 细胞分化的趋势。

表 1 STRAP 蛋白表达与胃癌患者临床病理特征的关系

Tab.1 Relationship between expression of STRAP protein and clinicopathological features of the patients with gastric cancer

Features	STRAP expression (%)	P
Gender		
Male	69/149(46.3)	0.209
Female	29/65(44.6)	
Age(t/a)		
<60	41/88(46.6)	0.469
≥60	55/122(45.1)	
TNM stage		
I	11/20(55.0)	0.501
II	31/75(41.3)	
III	27/61(44.3)	
IV	27/51(52.9)	
Tumour depth		
T1-T2	25/45(55.6)	0.111
T3-T4	72/164(43.9)	
Lymph node status		
N0	27/51(52.9)	0.681
N1	32/73(43.8)	
N3	29/66(43.9)	
N4	9/17(52.9)	
Distant metastasis		
M0	81/182(44.5)	0.110
M1	16/27(59.3)	
Differentiation		
D1 (well)	9/12(75.0)	0.006
D2 (moderate)	41/74(55.4)	
D3 (poor)	45/120(37.5)	

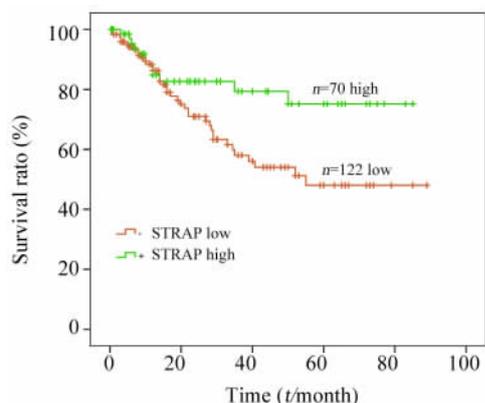


图 2 STRAP 蛋白表达量不同的患者生存曲线
Fig.2 Survival curves of the patients with different expressions of STRAP protein

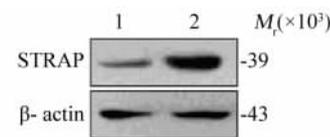


图 3 STRAP 蛋白在 STRAP 转染组胃癌 SGC7901 株细胞中的过表达

Fig.3 Overexpression of STRAP protein in the gastric cancer SGC7901 line cells of the STRAP transfection group

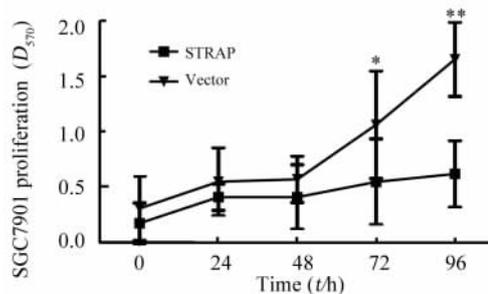


图 4 各转染组胃癌 SGC7901 细胞的增殖能力
Fig.4 Proliferation abilities of the gastric cancer SGC7901 line cells in various transfection groups
STRAP:STRAP transfection group
Vector:Vector transfection group
* P < 0.05, ** P < 0.01 vs vector transfection group

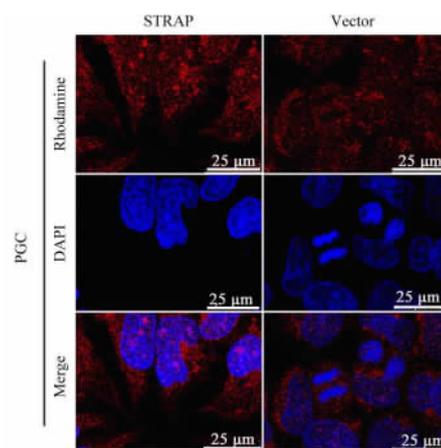


图 5 免疫荧光分析 PGC 在 STRAP 过表达的胃癌 SGC7901 细胞中的表达水平
Fig.5 PGC expression levels in the gastric cancer SGC7901 line cells with overexpression of STRAP analyzed by immunofluorescence assay

3 讨论

STRAP 是 Datta 等^[9]运用酵母双杂交技术从鼠胚胎 cDNA 文库中发现的能与 TβRI 相互作用、富含

WD-40 重复模序的新蛋白,又名 MAWD (MAPK Activator with WD40 repeats, MAWD),其结构中每一个重复序列约有 40 个氨基酸,通常以色-天冬氨酸结尾。STRAP 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶受体相关蛋白,定位于人类基因 12p12.3,全长 21 067 bp,有 10 个外显子。随后发现了 STRAP 招募 Smad7 形成复合体,加强了对 TGF-beta 通路的抑制^[10]。

STRAP 在不同的个体、不同的肿瘤之间表现出异质性。STRAP 在乳腺癌^[11]和肺癌^[12]中表达呈现一定程度的上调;在前列腺癌患者中,通过基因组杂交发现 STRAP 所在的区域存在一定比率的缺失^[13];结肠癌患者有 45.2% (75/166)存在 STRAP 的全部或者部分缺失^[14],且有 STRAP 基因或缺失的患者对 5-氟尿嘧啶辅助治疗的反应不一,其表达情况是对患者进行 5-氟尿嘧啶化疗的重要参考指标。STRAP 在肿瘤中表现出的抑制肿瘤进展的作用可能与激活 P53 有关^[15]。在 HeLa、HCT116 和 MEF 等肿瘤细胞系中,也发现 NM21 和 STRAP 的结合能够提高 p53 的下游基因的转录活性^[16]。在冬凌草甲素抗肝癌的抗肿瘤蛋白谱中也包括 STRAP^[17]。由此可见,STRAP 与肿瘤的关系非常密切。本课题组在前期胃癌的蛋白组学研究中也发现了 STRAP 存在异常的表达,提示其功能与胃癌的发生发展相关^[6]。

本研究通过组织学和体外细胞学实验,初步验证了 STRAP 与胃癌组织细胞分化的相关性,说明了 STRAP 的表达能够影响患者的预后,并且在体外细胞中过量表达 STRAP 能够抑制细胞的增殖。在胃癌组织中,本实验检测到 STRAP 的表达水平下调,这与前期胃癌蛋白组学的研究结果相吻合,在 STRAP 的表达与临床特征的分析中,发现其表达程度的确与分化有着密切关系,其表达随分化程度的降低而降低,Kaplan-Meier 生存分析结果提示 STRAP 表达越低,总生存时间越短,这与低分化患者预后不良的结果也是相吻合的,提示 STRAP 胃癌的发生发展过程中可能发挥抑癌基因的作用。

本实验选择胃蛋白酶原 C (Pepsinogen C, PGC) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatases, AKP) 两个指标进行分化水平的检测,是因为 PGC 是胃组织细胞分化程度的重要标志参数^[18],AKP 活性与胃癌组织细胞分化程度相关,在胃黏膜肠上皮化生和肠型胃癌中 AKP 活性呈不同程度升高,AKP 是胃癌组织细胞分化的一种标志酶,在胃癌细胞中表达水平与分化程度相反^[19-20]。通过体外细胞 PGC 和 AKP 的检测也证实了 STRAP 诱导促进胃癌组织细胞分化,

其作用机制可能涉及到 STRAP 参与的信号通路相关,STRAP 能够调节 TGF-beta 通路的活性,而 TGF-beta 又与细胞分化密切相关,STRAP 可能参与了胃组织细胞分化调节,其表达水平与胃癌患者的预后与分化有关。

综上,STRAP 蛋白在胃癌组织中的表达与胃癌组织细胞分化密切相关,但其确切的机制还需进一步研究探讨,以深入阐明 STRAP 作为分子标志物对胃癌组织细胞分化程度和预后辅助判断所具有的临床价值。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] WANG C, ZHANG J, CAI M, et al. DBGC: a database of human gastric cancer [J/OL]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142591 [2016-02-25]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142591>. DOI: 10.1371/journal.pone.0142591.
- [3] FERRARI F, REIS M A. Study of risk factors for gastric cancer by populational databases analysis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(48): 9383-9391. DOI:10.3748/wjg.v19.i48.9383.
- [4] ELLISON L F, BRYANT H, LOCKWOOD G, et al. Conditional survival analyses across cancer sites [J]. Health Rep, 2011, 22(2): 21-25. http://www.statcan.gc.ca/access_acces/archive.action?loc=pub/82-003-x/2011002/article/11425-eng.pdf&archive=1.
- [5] AMORIM I, TAULESCU M A, DAY M J, et al. Canine gastric pathology: a review [J]. J Comp Pathol, 2016, 154(1): 9-37. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.10.181.
- [6] ZHANG J, Kang B, TAN X, BAI Z, et al. Comparative analysis of the protein profiles from primary gastric tumors and their adjacent regions: MAWBP could be a new protein candidate involved in gastric cancer [J]. J Proteome Res, 2007, 6(11): 4423-4432. DOI: 10.1021/pr0703425.
- [7] REINER J E, DATTA P K. TGF-beta-dependent and -independent roles of STRAP in cancer [J]. Front Biosci, 2011, 16: 105-115.
- [8] OMORI K, HATTORI N, SENOO T, et al. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates transforming growth factor-beta-dependent epithelial mesenchymal transition and differentiation of fibroblasts to myofibroblasts [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148969 [2015-12-28]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148969>. DOI: 10.1371/journal.pone.0148969.
- [9] DATTA P K, CHYTIK A, GORSKA A E et al. Identification of STRAP, a novel WD domain protein in transforming growth factor-beta signaling [J]. J Biol Chem, 1998, 273(52): 34671-34674. DOI:10.1074/jbc.273.52.34671.
- [10] DATTA P K, MOSES H L. STRAP and Smad7 synergize in the inhibition of transforming growth factor beta signaling [J]. Mol Cell

- Biol, 2000, 20(9): 3157-3167. DOI: 10.1128/MCB.20.9.3157-3167.2000.
- [11] MATSUDA S, KATSUMATA R, OKUDA T, et al. Molecular cloning and characterization of human MAWD, a novel protein containing WD-40 repeats frequently overexpressed in breast cancer [J]. Cancer Res, 2000, 60(1): 13-17.
- [12] KIM C J, CHOI B J, SONG J H, et al. Overexpression of serine-threonine receptor kinase-associated protein in colorectal cancers [J]. Pathol Int, 2007, 57(4): 178-182. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02078.x.
- [13] DONG J T. Chromosomal deletions and tumor suppressor genes in prostate cancer [J]. Cancer Metast Rev, 2001, 20(3/4): 173-193. DOI: 10.1023/A:101557525780.
- [14] BUESS M, TERRACCIANO L, REUTER J, et al. STRAP is a strong predictive marker of adjuvant chemotherapy benefit in colorectal cancer [J]. Neoplasia, 2004, 6(6): 813-820. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02078.x.
- [15] JUNG H, SEONG H A, HA H. NM23-H1 tumor suppressor and its interacting partner STRAP activate p53 function [J]. J Biol Chem, 2007, 282(48): 35293-35307. DOI: 10.1074/jbc.M705181200.
- [16] SEONG H A, JUNG H, CHOI H S, et al. Regulation of transforming growth factor-beta signaling and PDK1 kinase activity by physical interaction between PDK1 and serine-threonine kinase receptor-associated protein [J]. J Biol Chem, 2005, 280(52): 42897-42908. DOI: 10.1074/jbc.M507539200.
- [17] WANG H, YE Y, PAN S Y, et al. Proteomic identification of proteins involved in the anticancer activities of oridonin in HepG2 cells [J]. Phytomedicine, 2011, 18(2/3): 163-169. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.06.011.
- [18] KAGEYAMA T. Pepsinogens, progastricsins, and prochymosins: structure, function, evolution, and development [J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(2): 288-306. DOI: 10.1023/13: ABIM.0000010347.49228.09.
- [19] FISHMAN W H. Recent developments in alkaline phosphatase research [J]. Clin Chem, 1992, 38(12): 2484.
- [20] 杨善民. DMSO 对人胃腺癌 MGC80-3 细胞的诱导分化作用 [J]. 实验生物学报, 1994, 27(3): 281-287.
- [收稿日期] 2016-06-28 [修回日期] 2016-10-15
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR)为卫生部下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register),由卫生部中国循证医学中心和四川大学华西医院等于2005年7月25日正式成立并运行。

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由WHO领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

ChiCTR的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予WHO ICTRP全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一注册号的临床试验报告。

ChiCTR接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得WHO ICTRP认证的二级注册机构输送的注册资料,并向WHO ICTRP中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR以卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国Cochrane中心、英国Cochrane中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过ChiCTR检索入口网址www.chictr.org,公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与WHO全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。

(本刊编辑部)