

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00040

· 论 著 ·

F框/WD-40域蛋白7、脂肪酸合成酶和微小染色体维持蛋白7在大肠癌中的表达及临床意义

耿娟娟¹, 王贵吉^{1*}, 裴迎新², 吴晶晶¹, 张文革¹

1. 郑州大学第一附属医院肿瘤科, 郑州 450052

2. 郑州大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 郑州 450001

[摘要] **目的** 研究F框/WD-40域蛋白7(FBXW7)、脂肪酸合成酶(FAS)、微小染色体维持蛋白7(MCM7)在大肠癌中的表达及临床意义。**方法** 应用免疫组织化学法检测FBXW7、FAS、MCM7在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达。**结果** FBXW7在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达率分别为58.2%、75.0%、88.9%,大肠癌与正常黏膜组织之间差异具有统计学意义($P < 0.05$),且与大肠癌的分化程度($\chi^2 = 10.516, P = 0.001$)、淋巴结转移($\chi^2 = 4.489, P = 0.034$)、肿瘤直径($\chi^2 = 9.974, P = 0.002$)有关;FAS在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达率分别为94.3%、75.0%、55.6%,在大肠癌与正常黏膜组织之间的差异具有统计学意义($P < 0.01$),且与患者的年龄相关($\chi^2 = 7.643, P = 0.006$);MCM7在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织的表达率分别为95.8%、66.7%、22.2%,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。FBXW7与FAS、MCM7之间存在负相关关系($r = -0.276, P = 0.008$; $r = -0.443, P = 0.000$),FAS、MCM7之间呈正相关关系($r = 0.228, P = 0.024$)。**结论** FBXW7、FAS、MCM7有可能成为大肠癌早期诊断、判断预后的新指标及治疗靶点。

[关键词] 结直肠癌肿瘤; FBXW7; FAS; MCM7; 免疫组织化学**[中图分类号]** R 735.34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)01-0040-05

Expression of F-box/WD repeat-containing protein 7, fatty acid synthase and minichromosome maintenance protein 7 in colorectal carcinoma and the related clinical significance

GENG Juan-juan¹, WANG Gui-ji^{1*}, PEI Ying-xin², WU Jing-jing¹, ZHANG Wen-ping¹

1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

2. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, Henan, China

[Abstract] **Objective** To study the expression of F-box/WD repeat-containing protein 7 (FBXW7), fatty acid synthase (FAS) and minichromosome maintenance protein 7 (MCM7) in colorectal carcinoma and the related clinical significance. **Methods** Immunohistochemistry method was used to examine the expression of FBXW7, FAS and MCM7 in the colorectal carcinoma, colorectal adenoma and para-carcinoma normal mucosa tissues. **Results** The positive rates of FBXW7 in the colorectal carcinoma, adenoma and normal tissues were 58.2%, 75.0%, and 88.9%, respectively, with significant difference found between the colorectal carcinoma and normal mucosa tissues ($P < 0.05$); and FBXW7 expression was significantly correlated with the differentiation degree ($\chi^2 = 10.516, P = 0.001$), lymphatic metastasis ($\chi^2 = 4.489, P = 0.034$) and the tumor size ($\chi^2 = 9.974, P = 0.002$). The positive rates of FAS in the colorectal carcinoma, adenoma and normal tissue were 94.3%, 75.0%, and 55.6%, respectively, with significant difference found between the colorectal carcinoma and normal mucosa tissues ($P < 0.01$); and FAS expression was significantly correlated with the patient age ($\chi^2 = 7.643, P = 0.006$). The positive rates of MCM7 in the colorectal carcinoma, adenoma and normal tissue were 95.8%, 66.7%, and 22.2%, respectively, with the difference being significant between the three groups ($P < 0.01$). FBXW7 expression was negatively correlated with that of FAS and MCM7 ($r = -0.276, P = 0.008$; $r = -0.443, P = 0.000$), and FAS expression was positively correlated with MCM7 expression ($r = 0.228, P = 0.024$). **Conclusion** FBXW7, FAS and MCM7 might be new markers for early diagnosis and prognosis prediction of colorectal carcinoma; they may also serve as new therapeutic targets for colorectal carcinoma.

[Key words] colorectal neoplasms; FBXW7; FAS; MCM7; immunohistochemistry

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(1): 40-44]

[收稿日期] 2010-09-28**[接受日期]** 2010-12-28**[作者简介]** 耿娟娟, 硕士生. E-mail: daygum911@live.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0371-66295541, E-mail: pyx@zzu.edu.cn

F框/WD-40 域蛋白7(F-box/WD repeat-containing protein 7, FBXW7), 也称 FBW7、hCDC4, 属于 F-box 蛋白, 它是 SCF(SKP1-CUL1-Fbox)泛素连接酶的靶蛋白识别组分。FBXW7 降解包括 Cyclin E、Myc、Notch、Jun、SREBP 等在细胞生长分化中起关键作用的蛋白质, 从而对细胞周期进程、细胞生长和分化起着重要的调节作用^[1-2]。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)是多功能复合酶, 是合成脂肪酸的关键酶, 当内源性脂肪酸合成增加和细胞增殖时, FAS 表达上升^[3]。微小染色体维持蛋白7(minichromosome maintenance protein 7, MCM7)是影响染色体有丝分裂的主要蛋白, 是 MCM 蛋白多聚体的亚单位, 细胞在 G₁ 晚期及 S 期表达 MCM7 mRNA, 在静止期则不表达^[4]。FBXW7 调控蛋白之一 SREBP 的亚型 SREBP-1c 可优先提高 FAS 基因的转录^[5]。Cyclin E 表达至 G₁/S 期交界处达高峰, 而细胞在 G₁ 晚期及 S 期也表达 MCM7 mRNA, Cyclin E 表达失调的细胞同样也表现有复制特有启动因子 MCM7 的缺陷^[3]。本研究通过检测 110 例大肠癌、24 例大肠腺瘤及 18 例癌旁正常组织中 FBXW7、FAS、MCM7 的表达, 探讨其临床意义。

1 材料和方法

1.1 标本来源 选取郑州大学第一附属医院病理科 2009 年 1 月至 2010 年 2 月手术大肠癌石蜡包埋标本 110 例, 其中男性 47 例, 女性 63 例, 年龄 20~82 岁, 平均(54.2±13.6)岁。术前均未行放、化疗及生物靶向治疗等, 术后病理诊断明确。按《全国大肠癌病理研究统一规范》进行组织学分类: 管状腺癌 56 例, 乳头状腺癌 26 例, 黏液腺癌 21 例, 印戒细胞癌 7 例; 肿瘤分级根据 WHO 组织学分级: 高-中分化 84 例, 低-未分化 26 例; 临床分期根据 Ducks 分期: A 期 3 例, B 期 70 例, C 期 20 例, D 期 17 例。大肠腺瘤标本 24 例; 癌旁正常组织标本 18 例, 取自距肿瘤边缘大于 7 cm 的正常组织。

1.2 主要试剂 FBXW7 鼠抗单克隆抗体、MCM7 鼠抗单克隆抗体为美国 Santa Cruz 公司产品, FAS 兔抗单克隆抗体为北京博奥森生物技术有限公司产品。通用型 S-P 试剂盒、DAB 显色试剂盒均来自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 免疫组化 采用 S-P 法, 所用 FBXW7、FAS、MCM7 抗体分别按原液 1:60、1:80、1:100 稀释。试剂使用按说明书操作, 以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定 FBXW7、MCM7 标记以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性细胞, FAS 以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性细胞。选取 5 个高倍镜视野(10×40), 每个视野计数 200 个细胞, FBXW7、FAS 和

MCM7 表达的阳性率按阳性细胞 < 20% 为阴性(-), 20%~49% 为弱阳性(+), 50%~74% 为阳性(++), ≥75% 为强阳性(+++)。

1.5 统计学处理 用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 同一指标在不同临床病理特征间的比较采用 χ^2 检验, 大肠癌组织中 FBXW7、FAS、MCM7 表达的相互关系采用 Spearman 等级相关分析, 检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 FBXW7 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达 FBXW7 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达见图 1 和表 1。经 χ^2 检验, FBXW7 在大肠癌与大肠正常黏膜组织中的表达差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.223, P = 0.013$), 大肠腺瘤与大肠癌、大肠正常黏膜之间的表达差异无统计学意义。FBXW7 在大肠癌不同临床特征中的表达见表 2, 经 χ^2 检验, FBXW7 与大肠癌的分化程度($\chi^2 = 10.516, P = 0.001$)、淋巴结转移情况($\chi^2 = 4.489, P = 0.034$)和肿瘤直径($\chi^2 = 9.974, P = 0.002$)有关, 差异具有统计学意义。

2.2 FAS 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达 FAS 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达见图 1 和表 1。经 χ^2 检验, FAS 在大肠癌、大肠正常黏膜组织中的表达差异有统计学意义($\chi^2 = 22.851, P = 0.000$), 大肠腺瘤与大肠癌、大肠正常黏膜之间的表达差异无统计学意义。FAS 在大肠癌不同临床特征中的表达见表 2。因 FAS 在大肠癌中的表达阳性率高达 90% 以上, 分析其在大肠癌不同临床特征中的表达时, 采用表达 ++/+++ 的组织 and -/+ 的组织进行比较, 发现 FAS 在大肠癌的表达中, 与患者的年龄有关, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.643, P = 0.006$)。

2.3 MCM7 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达 MCM7 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达见图 1 和表 1。经 χ^2 检验, MCM7 在大肠正常组织、腺瘤中表达差异有统计学意义($\chi^2 = 8.145, P = 0.004$), 在大肠癌与大肠正常黏膜组织、腺瘤中的表达差异均有统计学意义($\chi^2 = 61.772, 18.148, P = 0.000$)。MCM7 在大肠癌不同临床特征中的表达见表 2。因 MCM7 在大肠癌中的表达阳性率高达 90% 以上, 分析其在大肠癌不同临床特征中的表达时, 采用表达 ++/+++ 的组织 and -/+ 的组织进行比较。

2.4 FBXW7、FAS、MCM7 在大肠癌中表达的相互关系 Spearman 等级相关分析显示, FBXW7 与 FAS、MCM7 之间呈负相关关系($r = -0.276, P = 0.008; r = -0.443, P = 0.000$), FAS、MCM7 之间呈正相关关系($r = 0.228, P = 0.024$)。

图 1 FBXW7、FAS、MCM7 在大肠癌、腺瘤、正常黏膜组织中的表达

Fig 1 Expression of FBXW7, FAS, MCM7 in colorectal carcinoma, colorectal adenoma and para-carcinoma normal mucosa tissue(S-P)

Original magnification: ×400

表 1 FBXW7、FAS、MCM7 在大肠癌组织、腺瘤和正常组织中的表达

Tab 1 Expression of FBXW7, FAS and MCM7 in colorectal carcinoma, adenoma and normal tissues

Group	n	—	+	++	+++	Positive rate(%)
FBXW7						
Normal	18	2	1	7	8	88.9
Adenoma	24	6	6	3	9	75.0
Carcinoma	110	46	48	14	2	58.2*
FAS						
Normal	18	8	8	2	0	55.6
Adenoma	24	6	6	3	9	75.0
Carcinoma	105	6	38	42	19	94.3**
MCM7						
Normal	18	14	3	1	0	22.2
Adenoma	24	8	7	5	4	66.7**
Carcinoma	96	4	28	28	36	95.8**△△

* P<0.05, ** P<0.01 vs normal group; △△ P<0.01 vs adenoma group

3 讨论

FBXW7 为广泛的抑癌蛋白,FBXW7 表达的缺失能引起与加快癌细胞增殖相关的 Cyclin E、Myc、Aurora-A 蓄积^[6]。FBXW7 大约在 6% 的人类肿瘤中发生突变,胆管癌突变率高达 35%,急性 T 细胞淋巴细胞白血病的突变率为 31%,子宫内膜

癌、结肠癌的突变率为 9%,胃癌的突变率为 6%,并且有 43% 的突变与 2 个高频位点 Arg⁴⁶⁵ 和 Arg⁴⁷⁹ 有关^[7]。神经胶质瘤 U87 细胞高表达 FBXW7 时伴有增殖标记物 PCNA 和 Ki-67 的低表达,在进展期神经胶质瘤中 FBXW7 的缺失导致有丝分裂过程中异倍体的增多^[8]。Lwatukim 等^[9]发现大肠癌组织中 FBXW7 mRNA 的表达明显低于相应正常组织,

表 2 FBXW7、FAS 和 MCM7 在大肠癌不同临床病理特征中的表达

Tab 2 Expression of FBXW7, FAS and MCM7 in colorectal carcinoma tissues of different clinicopathological features

Index	FBXW7				FAS				MCM7			
	<i>n</i>	+++	χ^2	<i>P</i>	<i>n</i>	+++	χ^2	<i>P</i>	<i>n</i>	+++	χ^2	<i>P</i>
Age(year)			0.305	0.581			7.643	0.006			0.527	0.468
<60	66	37			64	44			53	37		
≥60	44	27			41	17			43	27		
Sex			1.434	0.231			0.117	0.732			0.762	0.383
Male	62	33			60	34			54	34		
Female	48	31			45	27			42	30		
Differentiation			10.516	0.001			2.606	0.106			2.250	0.134
Well-moderately	84	56			80	43			72	51		
Poorly	26	8			25	18			24	13		
Depth of tumor invasion			2.539	0.111			0.501	0.479			2.250	0.134
T ₁₋₂	25	18			25	13			24	13		
T ₃₋₄	85	46			80	48			72	51		
Lymph node			4.489	0.034			0.627	0.428			1.749	0.186
N ₀	70	46			67	37			57	41		
N ₁₋₂	40	18			38	24			39	23		
Size <i>d</i> /cm			9.974	0.002			2.249	0.134			0.021	0.885
<5	53	39			53	27			50	33		
≥5	57	25			52	34			46	31		

FBXW7 低表达提示预后不良;在体外,FBXW7 表达的抑制和 FBXW7 的基因突变一致,FBXW7 特有的 Si-RNA 提高了 c-myc、Cyclin E 的表达,并使细胞分裂增殖增加。为进一步深入了解 FBXW7 蛋白水平表达情况,本研究选择了大肠正常黏膜组织、腺瘤和大肠癌组织,用免疫组化的方法进行检测,并结合临床特征进行分析,结果显示:FBXW7 在大肠正常组织、腺瘤、大肠癌中的表达阳性率依次降低(88.9%、75.0%、58.2%),并且与大肠癌的分化程度($\chi^2 = 10.516, P = 0.001$)、淋巴结转移($\chi^2 = 4.489, P = 0.034$)、肿瘤直径($\chi^2 = 9.974, P = 0.002$)有关。并且在 18 例正常组织中,8 例表达为强阳性(++),而在 110 例癌组织中,仅 2 例表达为强阳性(++)。在高-中分化大肠癌组织中的表达阳性率明显高于在低-未分化癌中的表达,淋巴结为 N₀ 的大肠癌组织中的表达阳性率明显高于淋巴结为 N₁₋₂ 的大肠癌组织,肿瘤直径 < 5 cm 的大肠癌组织阳性表达率明显高于直径 ≥ 5 cm 的组织,FBXW7 的表达与癌浸润深度、性别、年龄无关。基于文献报道及本研究结果,提示 FBXW7 与癌组织的恶性程度有关,有可能成为判断大肠癌患者预后的新指标。

FAS 在能量运输和储存、细胞结构、提供激素合成等多个方面发挥关键作用。其较高表达基本集中于:(1)脂质代谢程度高的细胞,如脂肪细胞、肝细胞;(2)对激素敏感的细胞,如乳腺、子宫内膜细胞;(3)处于增殖状态的细胞,如胃十二指肠上皮细胞、结肠上皮细胞^[3]。有研究发现,FAS 在乳腺癌、前

列腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌等激素相关的肿瘤中呈高表达,在前列腺癌中,FAS 通过抑制细胞凋亡途径而发挥致癌基因的作用^[10]。在对人类结肠癌细胞株的研究发现,抑制 FAS 能快速、大量抑制 DNA 复制和使 S 期延迟,表明脂肪酸合成通路及 DNA 的合成与肿瘤细胞的增殖相关。有研究通过放射分析检测大肠癌及大肠正常组织的 FAS 活性,发现其在癌组织中的活性明显高于正常组织,并且在左半结肠的活性高于右半结肠,在男性大肠癌组织中的活性高于女性,而 FAS mRNA 的表达无部位、性别差异^[11]。本研究表明,FAS 在大肠正常组织、大肠腺瘤、大肠癌组织中的表达阳性率依次升高,在大肠癌组织的阳性表达率高达 94.3%,其中阳性(++)、强阳性(+++)分别占 40.0%(42/105)、18.1%(19/105)。而在大肠正常组织的阳性表达率为 55.6%,且没有一例表达为强阳性。FAS 的表达与大肠癌的分化程度、肿瘤直径、性别、淋巴结转移、浸润深度无关,与患者的年龄有关($\chi^2 = 7.643, P = 0.006$)。推测 FAS 可能和肿瘤的恶性程度无关,和正常组织比有较大差异,有助于对大肠癌的诊断。

MCM7 是存在真核生物中的一种高度保守的蛋白质,细胞在 G₁晚期及 S 期表达 MCM7 mRNA,在静止期则不表达,正常组织表达 MCM7 仅局限于正常的增殖细胞区域,恶性肿瘤几乎整个病变区都表达 MCM7^[4]。有研究提示 MCM7 在子宫内膜癌与肿瘤的分化程度、发病年龄有关,分化好的肿瘤及年龄小的患者 MCM7 表达较低^[12]。Nishiharak

等^[13] 研究中, MCM7 在大肠癌表达阳性率为 58.1%, ki-67 阳性表达率为 40.6%, 其中 17.6% 的肿瘤细胞为 MCM7 表达阳性, 而 Ki-67 表达为阴性, 这和肿瘤的远处转移、分期、淋巴结转移相关。Ki-67 是评价肿瘤增殖活性的常用指标之一, 在前列腺正常组织、前列腺上皮内肿瘤、侵袭性的前列腺癌中, MCM7 是较 Ki-67 更能反映细胞增殖活性的指标^[14]。本研究表明, MCM7 与大肠癌的分化程度、肿瘤直径、性别、年龄、淋巴结转移、浸润深度无关, 但 MCM7 在大肠癌的阳性表达率高达 95.8%, 其中阳性(++)、强阳性(+++) 分别占 29.2%(28/96)、37.5%(36/96), 但在正常组织中, 无一例 MCM7 表达为强阳性。由此推测 MCM7 可能与癌细胞增殖活跃有关, MCM7 可特异地反映癌细胞增殖情况。

本研究通过检测 FBXW7、FAS、MCM7 在大肠癌、大肠腺瘤、大肠正常黏膜组织中的表达, 发现其在肿瘤的发生发展过程中可能存在着相互关系。FBXW7 是广泛的抑癌基因, 而且可能在多个方面抑制肿瘤生长, 其中包括调节 SREBPs 和 Cyclin E^[3]。SREBPs 可直接激活与胆固醇、脂肪酸、三酰甘油和磷脂合成、摄取相关的 30 余种基因。哺乳动物基因组编码 3 种 SREBP, 分别为 SREBP-1a、SREBP-1c、SREBP-2。其中 SREBP-1c 优先提高 FAS 基因的转录。在带有 SREBP-1c 转基因的小鼠肝脏中, FAS mRNA 和其比例较正常小鼠提高了 4 倍^[5]。在小鼠肝脏脂质代谢的研究中, FBXW7 缺陷的肝脏中, 大量脂肪合成的转录催化剂 SREBP-1c、碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)和过氧化物酶体增殖活化受体 γ (PPAR γ) mRNA 减少, 而 SREBPs 的下游 FAS mRNA 和硬脂酰辅酶 A 脱氢酶随之增加^[15]。由此推测 FBXW7 可能间接地调控 FAS 的表达, 这可能与 SREBP-1c 有关, FBXW7 表达的降低, 可能会引起 FAS 表达的升高。在许多恶性肿瘤中, Cyclin E 过高表达, 这和癌症的病因学相关, 其中包括 FBXW7, 它在 S 期调控 Cyclin E, 它的突变和等位基因的缺失和许多癌症相关, 而它亦引起 Cyclin E 的异常表达^[4]。在哺乳动物细胞中, Cyclin E 表达升高始于 G₁ 中期, 至 G₁/S 期交界处达高峰, 在 S 期开始下降, 在复制完成降低至最低或测不到, 而细胞在 G₁ 晚期及 S 期也表达 MCM7 mRNA。有研究表明 Cyclin E 表达失调的细胞同样也表现有复制特有启动因子 MCM7、MCM4 的缺陷, 损伤 MCM2、MCM4、MCM7 将会使细胞停留在 S 期, 并和 Cyclin E 的异常表达相关^[4]。说明 Cyclin E 和 MCM7 在细胞周期进程中存在着一定关系。本实验发现 FBXW7 和 MCM7 存在着负相关($r = -0.443, P = 0.000$), 推测

可能与 Cyclin E 有关。

基于上述分析, FBXW7、FAS、MCM7 三者联合检测将有助于大肠癌的早期诊断、预后判断和治疗。

[参考文献]

- [1] Tan Y, Sangfelt O, Spruck C. The Fbxw7/hCdc4 tumor suppressor in human cancer[J]. *Cancer Lett*, 2008, 271: 1-12.
- [2] 解智慧, 孟凡鑫, 于爱鸣. SCF 泛素连接酶靶蛋白识别组分 FBXW7[J]. *生命的化学*, 2008, 25: 610-612.
- [3] 卢辰, 羊惠君, 史恺. 脂肪酸合成酶基因表达调控[J]. *四川解剖学杂*, 2009, 17: 31-35.
- [4] Ekholm-Reed S, Méndez J, Tedesco D, Zetterberg A, Stillman B, Reed S I. Deregulation of cyclin E in human cells interferes with prereplication complex assembly[J]. *J Cell Biol*, 2004, 165: 789-800.
- [5] Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1125-1131.
- [6] Fujii Y, Yada M, Nishiyama M, Kamura T, Takahashi H, Tsunematsu R, et al. Fbxw7 contributes to tumor suppression by targeting multiple proteins for ubiquitin-dependent degradation[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97: 729-736.
- [7] Akhoondi S, Sun D, von der Lehr N, Apostolidou S, Klotz K, Maljukova A, et al. FBXW7/hCDC4 is a general tumor suppressor in human cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 9006-9012.
- [8] Hagedorn M, Delugin M, Abraldes I, Allain N, Belaud-Rotureau M A, Turmo M, et al. FBXW7/hCDC4 controls glioma cell proliferation *in vitro* and is a prognostic marker for survival in glioblastoma patients[J]. *Cell Div*, 2007, 2: 9.
- [9] Iwatsuki M, Mimori K, Ishii H, Yokobori T, Takatsuno Y, Sato T, et al. Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: clinical significance[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1828-1837.
- [10] Migita T, Ruiz S, Fornari A, Fiorentino M, Priolo C, Zadra G, et al. Fatty acid synthase: a metabolic enzyme and candidate oncogene in prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 519-532.
- [11] Notarnicola M, Altomare D F, Calvani M, Orlando A, Bifulco M, D'Attoma B, et al. Fatty acid synthase hyperactivation in human colorectal cancer: relationship with tumor side and sex[J]. *Oncology*, 2006, 71(5-6): 327-332.
- [12] Li S S, Xue W C, Khoo U S, Ngan H Y, Chan K Y, Tam I Y, et al. Replicative MCM7 protein as a proliferation marker in endometrial carcinoma: a tissue microarray and clinicopathological analysis[J]. *Histopathology*, 2005, 46: 307-313.
- [13] Nishihara K, Shomori K, Fujioka S, Tokuyasu N, Inaba A, Osaki M, et al. Minichromosome maintenance protein 7 in colorectal cancer: implication of prognostic significance[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33: 245-251.
- [14] Padmanabhan V, Callas P, Philips G, Trainer T D, Beatty B G. DNA replication regulation protein Mcm7 as a marker of proliferation in prostate cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57: 1057-1062.
- [15] Onoyama I, Suzuki A, Matsumoto A, Tomita K, Katagiri H, Oike Y, et al. Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121: 342-354.