

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00406

· 论 著 ·

## SALL4、Bmi-1 和 $\beta$ -catenin 在食管鳞癌中的表达及其意义

张欣\*, 高远, 邢荣格, 郭效忠, 王秀荣

河北医科大学附属沧州市中心医院病理科, 沧州 061000

**[摘要]** **目的** 探讨 SALL4、Bmi-1 和  $\beta$ -catenin 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组化法检测 70 例正常食管黏膜、70 例异型增生黏膜和 123 例食管鳞癌组织中 SALL4、Bmi-1 和  $\beta$ -catenin 蛋白的表达水平, 分析上述 3 种蛋白与食管鳞癌临床病理特征的关系。**结果** 正常食管黏膜组、异型增生黏膜组和食管鳞癌组中 SALL4、Bmi-1 蛋白的阳性表达率和  $\beta$ -catenin 蛋白的异常表达率均逐渐升高, 食管鳞癌组和异型增生黏膜组 SALL4、Bmi-1 的阳性表达率、 $\beta$ -catenin 蛋白的异常表达率均高于正常食管黏膜组(均  $P < 0.01$ ), 食管鳞癌组 Bmi-1 阳性表达率和  $\beta$ -catenin 蛋白的异常表达率均高于异型增生黏膜组(均  $P < 0.01$ ), 而 SALL4 蛋白的阳性表达率在食管鳞癌组和异型增生黏膜组间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在异型增生黏膜组, Bmi-1 蛋白的阳性表达率随异型增生程度的增高而升高( $P < 0.01$ )。123 例食管鳞癌组中 SALL4 蛋白的表达与临床分期( $P < 0.05$ )、淋巴结转移( $P < 0.01$ )密切相关, Bmi-1 和  $\beta$ -catenin 蛋白的表达与浸润深度、分化程度和淋巴结转移相关(均  $P < 0.05$ )。123 例食管鳞癌组中 SALL4、Bmi-1 和  $\beta$ -catenin 蛋白表达两两正相关(SALL4 和 Bmi-1:  $r = 0.373, P < 0.01$ ; SALL4 和  $\beta$ -catenin:  $r = 0.214, P < 0.05$ ; Bmi-1 和  $\beta$ -catenin:  $r = 0.204, P < 0.05$ )。**结论** SALL4、Bmi-1 和  $\beta$ -catenin 可能参与食管鳞癌的发生、发展, 并在食管鳞癌的浸润和转移中起一定作用; 三者可能通过相应的信号转导通路相互联系。

**[关键词]** 食管肿瘤; 鳞状细胞癌; SALL4; Bmi-1;  $\beta$ -catenin**[中图分类号]** R 735.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2014)04-0406-07

### Expression of SALL4, Bmi-1 and $\beta$ -catenin in esophageal squamous cell carcinoma and the related clinical significance

ZHANG Xin\*, GAO Yuan, XING Rong-ge, GUO Xiao-zhong, WANG Xiu-rong

Department of Pathology, the Central Hospital of Cangzhou, Hebei Medical University, Cangzhou 061000, Hebei, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of SALL4, Bmi-1 and  $\beta$ -catenin in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and the related clinical implications. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect the expression of SALL4, Bmi-1 and  $\beta$ -catenin in 70 normal esophageal mucosa specimens, 70 dysplasia mucosa specimens and 123 ESCC specimens; and the relationship of their expression with the clinicopathological characteristics of ESCC was analyzed. **Results** The positive rates of SALL4, Bmi-1 and the aberrant rate of  $\beta$ -catenin expression gradually increased in order in normal esophageal mucosa, dysplasia mucosa and ESCC groups. The positive rates of SALL4, Bmi-1 and the aberrant rate of  $\beta$ -catenin expression in the dysplasia mucosa and ESCC groups were significantly higher than those in normal esophageal mucosa group ( $P < 0.01$ ); those in ESCC group was significantly higher than those in the dysplasia mucosa ( $P < 0.01$ ); and the positive rates of SALL4 were not significantly different between the dysplasia mucosa and ESCC groups ( $P > 0.05$ ). In the dysplasia mucosa group, the positive rate of Bmi-1 increased along with the degree of dysplasia ( $P < 0.01$ ). In the ESCC cases, the positive rate of Bmi-1 and aberrant rate of  $\beta$ -catenin were correlated with depth of invasion, degree of differentiation and lymph node metastasis of ESCC ( $P < 0.05$ ), and positive rate of SALL4 was correlated with the clinical staging ( $P < 0.05$ ) and lymph node metastasis of ESCC ( $P < 0.01$ ). The expression of SALL4, Bmi-1 and  $\beta$ -catenin in the 123 cases of ESCC were positively correlated with each other (SALL4 and Bmi-1:  $r = 0.373, P < 0.01$ ; SALL4 and  $\beta$ -catenin:  $r = 0.214, P < 0.05$ ; Bmi-1 and  $\beta$ -catenin:  $r = 0.204, P < 0.05$ ). **Conclusion** SALL4, Bmi-1 and  $\beta$ -catenin might be involved in the development, progression, invasion and metastasis of ESCC; and the three of them might interact through corresponding signal pathways.

**[Key words]** esophageal neoplasms; squamous cell carcinoma; SALL4; Bmi-1;  $\beta$ -catenin

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(4): 406-412]

**[收稿日期]** 2013-08-11**[接受日期]** 2014-01-24**[作者简介]** 张欣, 硕士, 主治医师。

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0317-2075552, E-mail: Purple1113@163.com

人类婆罗双树样基因4(SALL4)是新发现的一种原癌基因,近年研究发现,SALL4与许多恶性肿瘤的发生有关,如造血系统恶性肿瘤<sup>[1]</sup>、生殖细胞肿瘤<sup>[2]</sup>、恶性横纹肌肉瘤<sup>[3]</sup>、乳腺癌<sup>[4]</sup>中,均存在SALL4基因的高表达。但SALL4在食管鳞癌中的表达情况尚未见相关报道。有研究表明Bmi-1是SALL4作用的靶基因之一<sup>[5]</sup>,而Bmi-1在胃癌<sup>[6-7]</sup>、肝癌<sup>[8]</sup>、胰腺癌<sup>[9]</sup>等多种消化系统肿瘤中高表达。另外SALL4转录还可有效激活经典的Wnt信号转导通路<sup>[10]</sup>,而 $\beta$ -catenin作为该通路的关键成员,已发现其在结直肠癌<sup>[11]</sup>、胃癌<sup>[12]</sup>、肝癌<sup>[13]</sup>、子宫内膜癌<sup>[14]</sup>中异常表达。本研究通过检测SALL4、Bmi-1和 $\beta$ -catenin蛋白在食管鳞癌中的表达,旨在探讨三者与食管鳞癌的发生、发展及预后的关系,为食管鳞癌的防治提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 病例资料 2010年7月至2012年9月在本院接受手术的123例食管鳞癌患者进入本研究。123例患者中,男性79例,女性44例;年龄38~78岁,中位年龄57岁;病变长度 $\leq 5$  cm者71例, $> 5$  cm者52例。所有入选病例术前均未经过化疗或放疗等抗肿瘤治疗。病理类型:高分化鳞癌11例,中分化鳞癌69例,低分化鳞癌43例;临床分期:依据2009年国际抗癌联盟(UICC)TNM分期标准,I期6例,IIA期41例,IIB期17例,III期54例,IV期5例。留取手术切除癌组织标本,同时留取食管鳞癌标本相应的癌旁黏膜(距离癌灶 $\leq 2$  cm),从中筛选出具有不同程度异型增生的癌旁黏膜70例(轻度异型增生32例,中度异型增生20例,重度异型增生18例),并选取70例切缘正常黏膜(距离癌灶 $\geq 5$  cm)作为对照。所有标本均经病理确诊。

1.2 免疫组化染色检测 SALL4、Bmi-1和 $\beta$ -catenin的表达 所有标本均经10%中性甲醛固定,石蜡包埋,4 $\mu$ m厚度连续切片,分别进行H-E染色和免疫组化染色。鼠抗人SALL4单克隆抗体(1:150)购自美国Abcam公司,鼠抗人Bmi-1单克隆抗体(1:100)购自美国Upstate公司,鼠抗人 $\beta$ -catenin单克隆抗体(1:100)购自美国Santa Cruz生物技术公司。即用型

SP免疫组织化学试剂盒和DAB酶底物显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免疫组化染色按SP试剂盒提供的说明书进行,阳性对照由试剂公司提供,以PBS代替一抗作为阴性对照。

SALL4和Bmi-1蛋白的阳性表达均定位于细胞核。染色结果按阳性细胞着色强度和阳性细胞百分率分别评分。阳性细胞着色强度:无着色计0分,淡棕色计1分,棕黄色计2分,棕褐色计3分;阳性细胞百分率由两位病理医师采用双盲法判定并取平均值,高倍镜下( $\times 400$ )随机取4个不同视野,计数细胞总数及核阳性细胞数,按阳性细胞百分率计分:阳性细胞百分率 $< 5\%$ 计0分,5%~35%计1分,36%~70%计2分, $> 70\%$ 计3分。结果以阳性细胞着色程度评分和阳性细胞百分率评分两项乘积表示,0~1分为阴性(-), $\geq 2$ 为阳性(+) $\beta$ -catenin正常阳性表达定位于细胞膜,每张切片随机选取10个高倍视野,每个视野计数100个细胞,计数阳性细胞百分率。无着色和膜阳性细胞数 $\leq 90\%$ 为表达降低, $> 90\%$ 为表达正常; $> 10\%$ 细胞出现胞质和(或)核表达定为异位表达。表达降低和异位表达皆归为异常表达<sup>[15]</sup>。

1.3 统计学处理 应用SPSS 16.0统计软件进行数据分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验和Fisher确切概率法,关联分析采用Spearman相关分析。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 SALL4蛋白在正常食管黏膜、异型增生黏膜和食管鳞癌中的表达 SALL4蛋白免疫组化阳性表达定位于细胞核,呈棕黄色或棕褐色颗粒状(图1A~1C)。SALL4蛋白在正常食管黏膜、异型增生黏膜和食管鳞癌中的阳性表达率分别为15.7%、54.3%和67.5%,异型增生黏膜组和食管鳞癌组的阳性表达率均明显高于正常食管黏膜组( $P < 0.01$ ),而异型增生黏膜组和食管鳞癌组的阳性表达率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。异型增生黏膜组中,轻度、中度、重度增生SALL4蛋白阳性表达率分别为46.9%、60.0%和61.1%,差异无统计学意义(表2)。

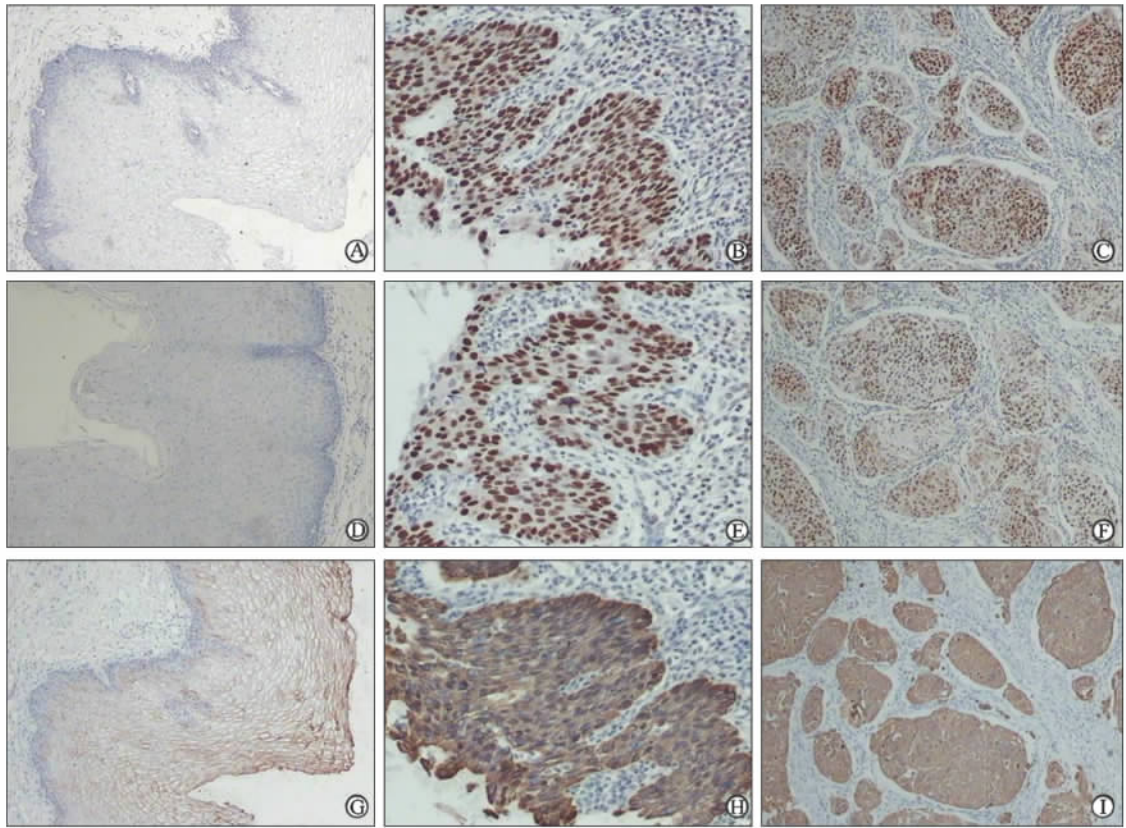


图 1 正常食管黏膜、癌旁黏膜伴重度异型增生及食管鳞癌组织中 SALL4、Bmi-1 和 β-catenin 蛋白的表达 (SP 法)

Fig 1 SALL4, Bmi-1 and β-catenin expression in normal esophageal mucosa, dysplasia mucosa and ESCC tissues (SP)

ESCC; Esophageal squamous cell carcinoma. A; SALL4 in normal esophageal mucosa; B; SALL4 in dysplasia mucosa; C; SALL4 in ESCC; D; Bmi-1 in normal esophageal mucosa; E; Bmi-1 in dysplasia mucosa; F; Bmi-1 in ESCC; G; β-catenin in normal esophageal mucosa; H; β-catenin in dysplasia mucosa; I; β-catenin in ESCC. Original magnification: ×200

表 1 70 例正常食管黏膜、70 例异型增生黏膜和 123 例食管鳞癌中 SALL4、Bmi-1 和 β-catenin 蛋白的表达

Tab 1 Expression of SALL4, Bmi-1 and β-catenin protein in 70 normal esophageal mucosa, 70 dysplasia mucosa and 123 ESCC specimens

Group	N	SALL4			Bmi-1			β-catenin		
		+	-	Positive rate(%)	+	-	Positive rate(%)	Abnormal n	Normal n	Abnormal rate(%)
Normal	70	11	59	15.7	15	55	21.4	5	65	7.1
Dysplasia	70	38	32	54.3**	26	44	37.1**	19	51	27.1**
ESCC	123	83	40	67.5**	78	45	63.4**△△	71	52	57.7**△△

ESCC; Esophageal squamous cell carcinoma. \*\*  $P < 0.01$  vs normal mucosa; △△  $P < 0.01$  vs dysplasia mucosa

表 2 不同程度异型增生黏膜组织中 SALL4、Bmi-1 和 β-catenin 蛋白的不同表达

Tab 2 Different expressions of SALL4, Bmi-1 and β-catenin protein in dysplasia mucosa tissues of different degrees

Degree	N	SALL4			Bmi-1			β-catenin		
		+	-	Positive rate(%)	+	-	Positive rate(%)	Abnormal n	Normal n	Abnormal rate(%)
Low	32	15	17	46.9	7	25	21.9	6	26	18.7
Moderate	20	12	8	60.0	6	14	30.0**	6	14	30.0
High	18	11	7	61.1	13	5	72.2**△△	7	11	38.9

\*\*  $P < 0.01$  vs low degree; △△  $P < 0.01$  vs moderate degree

2.2 Bmi-1蛋白在正常食管黏膜、异型增生黏膜和食管鳞癌中的表达 Bmi-1蛋白免疫组化阳性表达定位于细胞核,呈棕黄色或棕褐色颗粒状(图1D~1F),也有少量为胞质内呈现棕黄色。Bmi-1蛋白在正常食管黏膜、异型增生黏膜和食管鳞癌中的阳性表达率分别为21.4%、37.1%和63.4%,异型增生黏膜组和食管鳞癌组的阳性表达率均明显高于正常食管黏膜组( $P < 0.01$ ),且食管鳞癌组阳性表达率高于异型增生黏膜组( $P < 0.01$ ,表1)。异型增生黏膜轻度、中度、重度组Bmi-1蛋白阳性表达率分别为21.9%、30.0%和72.2%,其阳性表达率随异型增生程度的增高而增高( $P < 0.01$ ,表2)。

2.3  $\beta$ -catenin蛋白在正常食管黏膜、异型增生黏膜和食管鳞癌中的表达  $\beta$ -catenin蛋白在正常食管黏膜阳性表达位于细胞膜(图1G),若细胞核或细胞质出现棕黄色着色则视为 $\beta$ -catenin异常表达。而在食管鳞癌中 $\beta$ -catenin异常表达主要定位于细胞质,呈棕黄色颗粒状(图1I),也有少数胞核内着色, $\beta$ -catenin蛋白在正常食管黏膜、异型增生黏膜和食管鳞癌中的异常表达率分别为7.1%、27.1%和57.7%,异型增生黏膜组和食管鳞癌组的异常表达率均明显高于正常食管黏膜组( $P < 0.01$ ),且食管鳞癌组异常表达率高于异型增生黏膜组( $P < 0.01$ ,表1)。异型增生黏膜轻度、中度、重度组 $\beta$ -catenin蛋白异常表达率分别为18.7%、30.0%和38.9%,组间差异无统计学意义(表2)。

2.4 SALL4、Bmi-1和 $\beta$ -catenin蛋白表达的相互关系 从正常食管黏膜、异型增生黏膜至食管鳞癌组织,SALL4和Bmi-1蛋白共同阳性表达率分别为14.3%(10/70)、34.3%(24/70)和63.4%(78/123),食管鳞癌组明显高于异型增生黏膜组和正常食管黏膜组(均 $P < 0.05$ );SALL4和 $\beta$ -catenin蛋白共同阳性(异常)表达率分别为7.1%(5/70)、25.7%(18/70)和52.8%(65/123),食管鳞癌组明显高于异型增生黏膜组和正常食管黏膜组(均 $P < 0.05$ );Bmi-1和 $\beta$ -catenin蛋白共同阳性(异常)表达率分别为5.7%(4/70)、22.8%(16/70)和56.9%(70/123),逐渐递增,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。123例食管鳞癌组织中,SALL4、Bmi-1和

$\beta$ -catenin蛋白表达两两正相关(SALL4和Bmi-1: $r = 0.373, P < 0.01$ ; SALL4和 $\beta$ -catenin: $r = 0.214, P < 0.05$ ; Bmi-1和 $\beta$ -catenin: $r = 0.204, P < 0.05$ )。

2.5 SALL4、Bmi-1和 $\beta$ -catenin蛋白在食管鳞癌中的表达与临床病理特征的关系 食管鳞癌的各临床病理因素与SALL4、Bmi-1和 $\beta$ -catenin蛋白表达的关系如表3所示,Crosstabs分析及 $\chi^2$ 检验分析得出:食管鳞癌组织中SALL4蛋白的表达与临床分期( $P < 0.05$ )、淋巴结转移( $P < 0.01$ )有关,而与患者性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、浸润深度和远处转移等因素均无关(均 $P > 0.05$ );Bmi-1和 $\beta$ -catenin蛋白的表达均与浸润深度、分化程度、淋巴结转移相关(均 $P < 0.05$ ),而与患者性别、年龄、肿瘤大小、临床分期、远处转移均无关(均 $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

SALL与参与果蝇多种器官发育的果蝇婆罗双树基因*Spalt*为同源基因<sup>[16]</sup>。SALL家族共4个成员,即SALL1~SALL4,SALL4位于人类20号染色体长臂13区<sup>[17]</sup>。SALL4是一种新发现的原癌基因,对维持胚胎干细胞的多能性和自我更新具有重要作用。本研究中,我们观察了SALL4在蛋白水平的表达情况,发现从正常食管黏膜、异型增生黏膜到食管鳞癌组织,SALL4蛋白的阳性表达率明显增高,这与Kobayashi等<sup>[4]</sup>在乳腺癌中得出的结论基本一致,异型增生黏膜组和食管鳞癌组的阳性表达率均明显高于正常食管黏膜组,且SALL4蛋白的表达与临床分期、淋巴结转移有关,提示SALL4可能参与了食管鳞癌的发生和发展,对食管鳞癌的预后评估有一定的参考价值。

Bmi-1基因是PcG(Polycomb group,PcG)家族核心成员之一,属于一种原癌基因。人类Bmi-1基因定位于10号染色体短臂13区,其cDNA长3202bp,开放的阅读框编码一个含326个氨基酸的蛋白质,该蛋白质含有一个位于N末端的环指结构域(ring finger domain,RF)和位于中心保守DNA结合模序螺旋-转角-螺旋-转角(DNA binding helix-turn-helix-turn motif,HTHT)结构域<sup>[18]</sup>,正是这两

个区域对细胞转化和肿瘤形成具有重要作用<sup>[19]</sup>。Tateishi 等<sup>[6]</sup>研究发现 Bmi-1 在胃癌中高表达,并首次提出高表达的 Bmi-1 与胃癌临床病理特征有一定相关性。本研究结果显示,在异型增生黏膜组,随异型增生程度的加重,Bmi-1 的阳性表达率逐渐增高。异型增生黏膜组和食管鳞癌组 Bmi-1 的阳性表达率均明显高于正常食管黏膜组,表明在食管的癌变过程中,Bmi-1 的阳性表达率呈升高趋势,提示 Bmi-1

高表达在食管的癌变过程中起一定作用。黄开红等<sup>[7]</sup>研究发现 Bmi-1 过表达与肿瘤大小、临床分期、浸润深度、淋巴结转移有关,此结果反映了肿瘤局部生长、浸润及淋巴转移的能力,即 Bmi-1 过度表达的恶性肿瘤具有更强的侵袭、转移能力。本研究亦显示,食管鳞癌组织中 Bmi-1 阳性表达率与肿瘤的浸润深度、分化程度、淋巴结转移相关,提示 Bmi-1 可能在食管鳞癌发展、浸润转移过程中起重要作用。

表 3 SALL4、Bmi-1 和  $\beta$ -catenin 蛋白的表达与食管鳞癌患者临床病理特征的关系

Tab 3 Correlation of SALL4, Bmi-1 and  $\beta$ -catenin expression with clinicopathological characteristics of ESCC patients

Characteristics	N	SALL4				Bmi-1				$\beta$ -catenin			
		+	-	$\chi^2$	P	+	-	$\chi^2$	P	Abnormal	Normal	$\chi^2$	P
Gender													
Male	79	51	28	0.860	0.354	54	25	2.323	0.127	45	34	0.052	0.891
Female	44	32	12			24	20			26	18		
Age(year)													
≤57	65	46	19	0.680	0.410	44	21	1.087	0.297	33	32	2.732	0.098
>57	58	37	21			34	24			38	20		
Tumor size d/cm													
≤5	71	44	27	2.322	0.128	42	29	1.313	0.252	37	34	2.167	0.141
>5	52	39	13			36	16			34	18		
Clinical stage													
I	6	1	5	10.037	0.040	2	4	6.406	0.171	3	3	2.641	0.620
II A	41	25	16			24	17			21	20		
II B	17	12	5			10	7			9	8		
III	54	41	13			37	17			34	20		
IV	5	4	1			5	0			4	1		
Distant metastasis													
M <sub>0</sub>	118	79	39	0.372	0.542	73	45	3.007	0.083	67	51	1.060	0.303
M <sub>1</sub>	5	4	1			5	0			4	1		
Invasion stage													
T <sub>1</sub>	9	4	5	5.738	0.125	3	6	8.938	0.030	2	7	9.474	0.024
T <sub>2</sub>	33	21	12			17	16			15	18		
T <sub>3</sub>	64	43	21			44	20			42	22		
T <sub>4</sub>	17	15	2			14	3			12	5		
Differentiation													
Well	11	6	5	4.308	0.116	4	7	7.237	0.027	3	8	6.934	0.031
Moderate	69	43	26			41	28			38	31		
Poor	43	34	9			33	10			30	13		
Lymph node metastasis													
N <sub>0</sub>	52	23	29	22.785	0.000	25	27	9.822	0.020	22	30	9.189	0.027
N <sub>1</sub>	29	24	5			20	9			19	10		
N <sub>2</sub>	37	31	6			29	8			26	11		
N <sub>3</sub>	5	5	0			4	1			4	1		

ESCC: Esophageal squamous cell carcinoma

Wnt 信号通路是调控细胞生长增殖的重要途径之一,其异常激活与肿瘤的发生和发展有密切关系。 $\beta$ -catenin 是一个多功能蛋白,除作为该信号通路中的关键成员参与调节该通路外,还与钙黏蛋白(E-cadherin)结合介导同型细胞间相互黏附。正常细胞中,大部分  $\beta$ -catenin 通过与 E-cadherin 的胞质区连接而定位于细胞膜,少量游离的  $\beta$ -catenin 被 APC/GSK-3 $\beta$ /Axin 复合物磷酸化而降解,使其在胞质中的含量保持在较低水平。正如本实验所示:正常食管黏膜中, $\beta$ -catenin 主要表达在细胞膜,胞质不表达或弱表达。但当 Wnt 通路异常激活时, $\beta$ -catenin 的降解受抑制,使其在胞质中异常蓄积,进而转位入胞核与 DNA 亲和蛋白 TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factor)结合,激活 Wnt 通路的靶基因,导致细胞的增殖,参与肿瘤的形成。本研究显示:异型增生黏膜组和食管鳞癌组  $\beta$ -catenin 的阳性表达率均明显高于正常食管黏膜组,食管鳞癌组阳性表达率高于异型增生黏膜组, $\beta$ -catenin 蛋白的表达与浸润深度、分化程度、淋巴结转移相关,提示  $\beta$ -catenin 的异常表达参与了食管鳞癌的发生,其在胞质的异常蓄积很可能与食管鳞癌进展晚期的淋巴结转移有关。这与杨勇等<sup>[11]</sup>通过蛋白质印迹分析得出“ $\beta$ -catenin在结肠癌组织中均高表达,明显高于癌旁正常组织,且在淋巴结转移组的表达明显高于无淋巴结转移组”的结论基本一致,而本研究发现  $\beta$ -catenin蛋白与临床分期无关,这又与杨勇等<sup>[11]</sup>得出的“ $\beta$ -catenin 蛋白在结肠癌 Dukes C+D 期中的表达明显高于 A+B 期”不同,说明  $\beta$ -catenin 在不同肿瘤中的表达情况可能有差异,也有可能跟标本量、试验方法不同有关。

Yang 等<sup>[5]</sup>研究发现 SALL4 能与 *Bmi-1* 基因的启动子结合启动转录,影响内源性 *Bmi-1* 基因的表达水平,且该反应存在剂量依赖性,并且认为 *Bmi-1* 是 SALL4 的直接靶基因之一。随后张卫平等<sup>[20]</sup>发现 SALL4/*Bmi-1* 基因在骨髓瘤中呈高表达,且杨华强等<sup>[21]</sup>也发现 SALL4 和 *Bmi-1* 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中高表达且呈正相关,这与本研究结果基本一致,同时也印证了 Yang 等<sup>[5]</sup>的观点。另外 SALL4 转录可有效激活经典的 Wnt 信号转导

通路<sup>[10]</sup>,进而影响其靶基因 *c-myc*、*cyclinD1* 的表达,导致肿瘤的发生。本研究结果显示,从正常食管黏膜、异型增生黏膜至食管鳞癌组织,SALL4、*Bmi-1* 的阳性表达率和  $\beta$ -catenin 的异常表达率均逐渐升高;在食管鳞癌中,三者两两正相关,均与淋巴结转移有关,提示三者可能参与了食管鳞癌的发生发展,并在浸润转移过程中起一定作用,可作为判断食管鳞癌预后的有效指标。由此我们推测在食管鳞癌中 SALL4 作为枢纽,影响 *Bmi-1* 和  $\beta$ -catenin 的表达,而 *Bmi-1* 和  $\beta$ -catenin 之间是否存在直接关系以及三者基因水平的表达有待进一步深入研究。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 林江,纪润璧,钱军. 转录因子婆罗双树样基因 4 (SALL4)研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2011,19: 820-823.
- [2] Bai S,Wei S,Ziobar A,Yao Y,Bing Z. SALL4 and SF-1 are sensitive and specific markers for distinguishing granulosa cell tumors from yolk sac tumors[J]. Int J Surg Pathol,2013,21:121-125.
- [3] Deisch J,Raisanen J,Rakheja D. Immunohistochemical expression of embryonic stem cell markers in malignant rhabdoid tumors[J]. Pediatr Dev Pathol,2011,14:353-359.
- [4] Kobayashi D,Kuribayashi K,Tanaka M,Watanabe N. SALL4 is essential for cancer cell proliferation and is overexpressed at early clinical stages in breast cancer [J]. Int J Oncol,2011,38:933-939.
- [5] Yang J,Chai L,Liu F,Fink L M,Lin P,Silberstein L E,et al. *Bmi-1* is a target gene for SALL4 in hematopoietic and leukemic cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2007,104:10494-10499.
- [6] Tateishi K,Ohta M,Kanai F,Guleng B,Tanaka Y,Asaoka Y,et al. Dysregulated expression of stem cell factor *Bmi-1* in precancerous lesions of the gastrointestinal tract[J]. Clin Cancer Res,2006,12:6960-6966.
- [7] 黄开红,刘建化,李学先,宋立兵,曾木圣,郭宝红. *Bmi-1* 在胃癌中的表达及其意义[J]. 中华消化杂志,2007,

- 27:525-528.
- [8] 党 政,宋文杰,胡小军,窦科峰. Bmi1 在肝癌组织中的表达及其与细胞增殖和凋亡的关系[J]. 现代生物医学进展,2011,11:1484-1488.
- [9] Song W, Tao K, Li H, Jin C, Song Z, Li J, et al. Bmi-1 is related to proliferation, survival and poor prognosis in pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101:1754-1760.
- [10] Böhm J, Sustmann C, Wilhelm C, Kohlhase J. SALL4 is directly activated by TCF/LEF in the canonical Wnt signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348:898-907.
- [11] 杨 勇,朱明才,段 亮,周 兰. 结肠癌中 S100A2 的表达及其与 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的相关性[J]. 第三军医大学学报,2012,34:1576-1579.
- [12] Cong N, Du P, Zhang A, Shen F, Su J, Pu P, et al. Down-regulated microRNA-200a promotes EMT and tumor growth through the wnt/ $\beta$ -catenin pathway by targeting the E-cadherin repressors ZEB1/ZEB2 in gastric adenocarcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29:1579-1587.
- [13] Evason K J, Grenert J P, Ferrell L D, Kakar S. A typical hepatocellular adenoma-like neoplasms with  $\beta$ -catenin activation show cytogenetic alterations similar to well-differentiated hepatocellular carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44:750-758.
- [14] van der Zee M, Jia Y, Wang Y, Heijmans-Antonissen C, Ewing P C, Franken P, et al. Alterations in Wnt- $\beta$ -catenin and Pten signalling play distinct roles in endometrial cancer initiation and progression[J]. *J Pathol*, 2013, 230:48-58.
- [15] Pirinen R T, Hirvikoski P, Johansson R T, Hollmén S, Kosma V M. Reduced expression of alpha-catenin, beta-catenin, and gamma-catenin is associated with high cell proliferative activity and poor differentiation in non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2001, 54:391-395.
- [16] de Celis J F, Barrio R. Regulation and function of Splat proteins during animal development[J]. *Int J Dev Biol*, 2009, 53(8-10):1385-1398.
- [17] Kohlhase J, Schubert L, Liebers M, Rauch A, Becker K, Mohammed S N, et al. Mutations at the SALL4 locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okhiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy[J]. *J Med Genet*, 2003, 40:473-478.
- [18] 刘卫红,孟秀香,刘丹丹,单路娟,赵心宇. 反义 Bmi-1 对 Jurkat 细胞的抑制作用[J]. 中华血液学杂志,2005, 26:554-556.
- [19] Gould A. Functions of mammalian polycomb group and trithorax group related genes [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 1997, 7:488-494.
- [20] 张卫平,姚航平,童向民. SALL4/BMI-1 基因在骨髓瘤的表达及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2011, 21:290-292.
- [21] 杨华强,张荣环,宋 斌,张 巍,张 萍. SALL4 和 BMI-1 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 四川医学,2010, 31:288-291.

[本文编辑] 孙 岩