



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.010
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.010
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(1):57-64.

· 基础研究 ·

FK506 结合蛋白 5 在肝细胞癌中的表达及其临床意义

闫亭亭¹, 龙晨², 蔡文武², 王继龙²

(1. 中南大学湘雅公共卫生学院, 湖南长沙 410008; 2. 中南大学湘雅二医院 普通外科, 湖南长沙 410011)

摘要

目的: 探讨 FK506 结合蛋白 5 (FKBP5) 在肝细胞癌 (HCC) 中的表达及临床意义。

方法: 用 qRT-PCR 和 Western blot 法检测 30 对新鲜 HCC 及相应癌旁组织中 FKBP5 mRNA 和蛋白的表达; 免疫组化法检测 107 例 HCC 患者石蜡标本中 FKBP5 的表达, 并分析其与 HCC 临床病理特征及预后的关系。

结果: 30 例新鲜 HCC 标本中, 26 例 (86.7%) HCC 组织 FKBP5 mRNA 的表达水平明显高于相应癌旁组织, HCC 组织中 FKBP5 蛋白表达量明显高于其癌旁组织。石蜡标本分析显示, FKBP5 蛋白在 HCC 组织中的高表达率明显高于癌旁组织 (63.6% vs. 28.0%, $P < 0.001$); FKBP5 的表达水平与肿瘤大小 ($P = 0.009$)、肿瘤个数 ($P = 0.018$)、微血管侵犯 ($P = 0.020$)、TNM 分期 ($P = 0.009$) 和 BCLC 分期 ($P = 0.024$) 有关, 且 FKBP5 高表达患者术后总体生存率和无瘤生存率均明显低于低表达组 (均 $P < 0.001$); FKBP5 高表达是 HCC 患者术后总体生存 ($HR = 1.992$, 95% $CI = 1.127 \sim 3.522$, $P = 0.018$) 和无瘤生存 ($HR = 1.787$, 95% $CI = 1.067 \sim 2.992$, $P = 0.027$) 的独立危险因素。

结论: FKBP5 在 HCC 组织中高表达, 且与患者不良临床病理特征及预后密切相关, 提示其是一个潜在的 HCC 预后分子标志物。

关键词

癌, 肝细胞; 他克莫司结合蛋白质类; 预后
中图分类号: R735.7

Expression of FK506 binding protein 5 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance

YAN Tingting¹, LONG Chen², CAI Wenwu², WANG Jilong²

(1. Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of General Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of FK506 binding protein 5 (FKBP5) in hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical significance.

Methods: The expressions of FKBP5 mRNA and protein in 30 fresh HCC and the adjacent tissue paired samples were determined by RT-PCR and Western blot, respectively. Then, immunohistochemical staining was performed in paraffin-embedded specimens from 107 HCC patients and the relations of FKBP5 expression with clinicopathologic features and prognosis of HCC patients were analyzed.

基金项目: 中南大学研究生自主探索创新项目资助 (2014zzts088)。

收稿日期: 2016-09-11; **修订日期:** 2016-12-13。

作者简介: 闫亭亭, 中南大学湘雅公共卫生学院硕士研究生, 主要从事肿瘤临床及流行病学方面的研究。

通信作者: 王继龙, Email: wangjilong@csu.edu.cn

Results: Of the 30 fresh HCC tissues, 26 samples (86.7%) showed that the FKBP5 mRNA expression level was markedly higher in HCC tissue than that in its adjacent tissue, and FKBP5 protein expression level in HCC tissue was also markedly increased compared with adjacent normal tissue. In the 107 paraffin-embedded specimens, the high expression rate of FKBP5 protein in HCC tissues was significantly higher than that in adjacent tissues (63.6% vs. 28.0%, $P < 0.001$); high FKBP5 expression was significantly associated with tumor size ($P = 0.009$), lesion number ($P = 0.018$), microvascular invasion ($P = 0.020$), TNM stage ($P = 0.009$) and BCLC stage ($P = 0.024$); both overall survival rate and disease-free survival rate in patients with high FKBP5 expression were significantly lower than those in patients with low FKBP5 expression (both $P < 0.001$); high FKBP5 expression was an independent risk factor for either overall survival ($HR = 1.992$, 95% $CI = 1.127 - 3.522$, $P = 0.018$) or disease-free survival ($HR = 1.787$, 95% $CI = 1.067 - 2.992$, $P = 0.027$).

Conclusion: FKBP5 expression is increased in HCC tissue, and its overexpression is associated with unfavorable clinicopathologic features and poor prognosis of HCC patients, suggesting that FKBP5 may be a potential prognostic indicator for HCC.

Key words Carcinoma, Hepatocellular; Tacrolimus Binding Proteins; Prognosis

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是原发性肝癌的主要类型^[1], 其发病率和病死率分别位居全球恶性肿瘤的第5位和第2位^[2-3]。手术切除和肝移植是早期肝癌目前最常见的根治手段^[4-5]。但由于术后较高的复发率和转移率, HCC患者预后依然较差^[6], 术后5年生存率只有24%~50%, 甚至更低^[7-9]。因此, 寻找能够用于预后预测和治疗的分子标志物依然是当前HCC研究的热点和难点。

FK506结合蛋白5 (FK506 binding protein 5, FKBP5), 又称FKBP51 (FK506 binding protein 51), 是亲免疫蛋白家族成员之一^[10], 具有调节多种生物学过程的作用, 如免疫调节、类固醇激素受体活化、细胞生存、蛋白质合成、折叠和运输等^[11]。近年来研究发现, FKBP5在肿瘤发生发展过程中也起着重要作用^[12]。FKBP5在黑色素细胞瘤^[13]、前列腺癌^[14-15]、食管腺癌^[16]、神经胶质瘤^[17]等肿瘤组织中呈高表达, 且与细胞侵袭、转移及肿瘤耐药等密切相关。但也有文献^[18]显示FKBP5在胰腺癌组织中呈低表达。这提示FKBP5在不同肿瘤中的表达具有组织特异性。目前, 尚无文献报道FKBP5在HCC组织中的表达情况。本研究拟采用qRT-PCR、Western blot和免疫组织化学方法, 检测FKBP5在HCC组织中的表达情况, 并分析其与HCC患者临床病理特征及预后的关系, 为正确评估HCC生物学行为和预后提供有用指标。

1 材料与方法

1.1 临床标本

随机选取中南大学湘雅二医院2009年5月—2011年1月期间接受手术切除的HCC患者的石蜡标本107例, 包括HCC组织及相应癌旁组织, 且经病理学检查确诊。所有患者均具有完整的临床病理资料 (表1), 术前未进行放、化疗等辅助治疗。随访的方式主要采取定期复查及电话随访, 随访截止于2015年10月, 中位随访时间为35 (2.0~75.0) 个月。另收集30对HCC及相应的癌旁非肿瘤肝组织 (距肿瘤>2 cm) 新鲜标本, 在手术切除后立即取样, 分别装入冻存管中, 迅速冷冻于液氮并于-80℃冰箱中保存。本研究由中南大学湘雅二医院伦理委员会审核批准, 并经过研究对象或其家属知情同意。

1.2 试剂

RNA提取试剂TRIzol购自美国Invitrogen公司, qRT-PCR反应试剂盒购自TaKaRa生物技术公司, 引物合成由上海生工生物公司完成, FKBP5引物序列上游: TTT GAC TGC AGA GAT GTG GC, 下游: CCT GCC TCT CCA AAA CCA TA; 内参GAPDH引物序列上游: GTC TCC TCT GAC TTC AAC AGC G, 下游: ACC ACC CTG TTG CTG TAG CCA A。RIPA裂解液购自北京康为世纪生物公司, BCA蛋白定量分析试剂盒购自美国

Thermo Scientific公司, PVDF膜购自美国Milipore公司, ECL试剂盒购自江苏碧云天公司。FKBP5一抗为兔抗人多克隆抗体(Santa Cruz), WB工作液浓度1:100, IHC工作液浓度1:50。 β -actin一抗为鼠抗人单克隆抗体(Sigma), WB工作液浓度1:1 000。免疫组织化学二步法检测试剂盒(PV-9000)、进口山羊血清工作液和DAB显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物公司。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR 取新鲜组织50 mg, 采用TRIzol法抽提总RNA, 按照Takara试剂盒逆转录成cDNA。在7300 Real Time PCR System(美国Applied Biosystems公司)上进行荧光实时定量PCR, 设置好反应条件后启动PCR反应, 具体条件为95℃预变性10 min; 95℃变性15 s, 60℃延伸60 s, 共40个循环。每个样本设3个复孔, 分别记录FKBP5和GAPDH的Ct(Cycle threshold)值, 以GAPDH为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算FKBP5在HCC组织中的相对表达水平。

1.3.2 蛋白质提取和Western blot检测 研磨好的新鲜HCC及癌旁组织用RIPA裂解液提取组织总蛋白, BCA法检测蛋白浓度。蛋白样品混合上样缓冲液后100℃变性10 min, 取50 μ g总蛋白上样, 以10%SDS-PAGE胶电泳分离后经电转移槽湿转法转到PVDF膜上; 5%脱脂奶粉封闭30 min; PBST漂洗3次后将PVDF膜置入FKBP5或 β -actin一抗, 4℃过夜; PBST洗膜10 min \times 3次, 置入1:10 000稀释的HRP标记的相应二抗(中杉金桥生物公司)室温孵育30 min, 再次PBST洗涤后ECL化学发光法显影、定影, 曝光摄片。以 β -actin为内参。

1.3.3 免疫组织化学染色及结果判定 4 μ m厚的石蜡组织切片于65℃下烤片30 min, 二甲苯脱蜡15 min \times 2次, 梯度乙醇水化, 抗原修复, 生物标记笔进行组织圈定后滴加3%过氧化氢溶液灭活内源性过氧化物酶活性, PBS浸泡3 min \times 3次; 山羊封闭血清室温封闭30 min, 加一抗工作液4℃过夜; PBS浸泡3 min \times 3次, 滴加即用型二抗, 室温孵育1 h; PBS浸泡3 min \times 3次, DAB显色, 复染, 脱水, 透明, 封片, 最后将切片置于显微镜下观察并拍照。用PBS代替一抗作为阴性对照。结果判定: 采用双盲法阅片, 每张切片选取5个高倍

镜视野, 根据细胞核阳性显色百分比进行评分^[19]。<5%细胞核显色为0分; 5%~30%细胞核显色为1分; 31%~50%细胞核显色为2分; >50%细胞核显色为3分。其中, 0~1分定义为低表达, 2~3分定义为高表达。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。两个样本均数比较采用独立样本 t 检验, FKBP5蛋白表达与临床病理特征的关系采用 χ^2 检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法和log-rank检验, 单因素及多因素生存分析采用Cox比例风险回归模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FKBP5在HCC组织和癌旁组织中的表达

采用qRT-PCR法检测30例HCC及相应癌旁组织中FKBP5 mRNA表达水平, 结果显示, 与癌旁组织比较, FKBP5 mRNA在26例HCC组织中呈高表达, 占86.7%(26/30)(图1A)。与qRT-PCR结果相似, Western blot结果表明FKBP5蛋白在HCC组织中的表达明显高于相应癌旁组织, 典型的Western blot图片见图1B。

为进一步明确FKBP5蛋白在HCC组织中的表达情况, 采用免疫组化法检测107例HCC及相应癌旁组织石蜡切片中FKBP5蛋白的表达水平。FKBP5蛋白主要定位于细胞核, 且与癌旁组织相比, FKBP5在HCC组织中表达明显增高(图1C-D)。FKBP5蛋白在86.0%(92/107)的HCC组织中有表达, 根据免疫组化结果评分标准, 将HCC组织标本分为FKBP5高表达组和低表达组。其中高表达组占63.6%(68/107), 低表达组占36.4%(39/107); 而癌旁组织中FKBP5高表达者仅有30例(28.0%), 其高表达率明显低于HCC组织($P<0.001$)(图1E)。

2.2 FKBP5蛋白表达与HCC患者临床病理特征的关系

分析FKBP5蛋白表达水平与107例HCC患者临床病理特征的关系, 结果显示, FKBP5表达水平与肿瘤大小($P=0.009$)、数量($P=0.018$)、微血管侵犯($P=0.020$)、TNM分期($P=0.009$)以及BCLC分期($P=0.024$)有关, 而与患者

性别、年龄、AFP、HBsAg、肝硬化、包膜、Edmondson-Steiner分级等无关（均 $P>0.05$ ）（表1）。

2.3 FKBP5 表达与 HCC 患者预后的关系

采用Kaplan-Meier生存分析探讨FKBP5表达水平与HCC患者预后的关系，结果显示FKBP5高表达及低表达患者的中位生存时间分别为22.0、48.1个月，FKBP5高表达患者1、3、5年总体生

存率分别为67.1%、32.0%、14.4%，明显低于FKBP5低表达患者（89.6%、63.3%、40.7%），差异具有统计学意义（ $P<0.001$ ）（图2A）。而FKBP5高表达及低表达患者的中位无瘤生存时间分别为15.7和38.0个月，且FKBP5高表达患者1、3、5年无瘤生存率亦明显低于FKBP5低表达患者（57.6% vs. 76.9%、23.1% vs. 51.4%、9.5% vs. 32.7%， $P<0.001$ ）（图2B）。

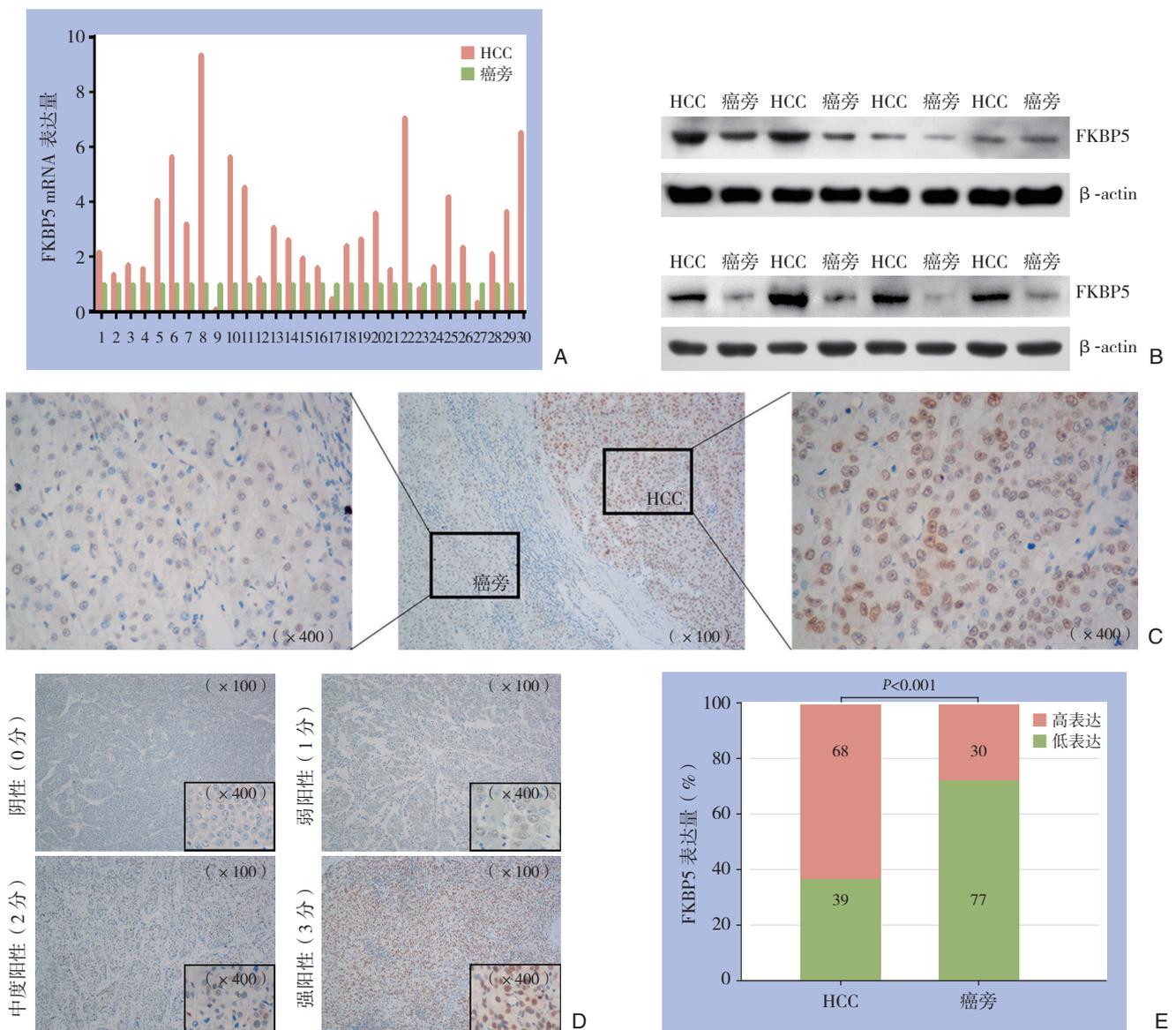


图1 FKBP5在HCC及癌旁组织中的表达检测 A: qRT-PCR检测FKBP5 mRNA表达; B: Western blot检测FKBP5蛋白表达; C: FKBP5在HCC及癌旁组织中的免疫组化染色; D: FKBP5不同表达强度的HCC组织; E: FKBP5在107例HCC及相应癌旁组织中的表达差异比较

Figure 1 Determination of FKBP5 expression in HCC tissues and adjacent non-tumorous tissues A: FKBP5 mRNA expression quantified by qRT-PCR; B: FKBP5 protein expression detected Western blot analysis; C: Immunohistochemical staining for FKBP5 expression in HCC and adjacent non-tumorous tissues; D: HCC tissues with different FKBP5 expression levels; E: Comparison of FKBP5 expression levels between HCC tissue and adjacent tissue non-tumorous tissues

表 1 FKBP5 表达水平与 HCC 患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 1 Relations of FKBP5 expression with clinicopathologic characteristics of HCC patients [n (%)]

临床参数	n	FKBP5 表达		P	临床参数	n	FKBP5 表达		P
		低表达	高表达				低表达	高表达	
性别					肿瘤个数				
女	12	3 (25.0)	9 (75.0)	0.382	单个	58	27 (46.6)	31 (53.4)	0.018
男	95	36 (37.9)	59 (62.1)		多个	49	12 (24.5)	37 (75.5)	
年龄(岁)					包膜				
≤ 50	76	28 (36.8)	48 (63.2)	0.895	有	35	14 (40.0)	21 (60.0)	0.595
> 50	31	11 (35.5)	20 (64.5)		无	72	25 (34.7)	47 (65.3)	
AFP (ng/mL)					微血管侵犯				
≤ 20	27	14 (51.9)	13 (48.1)	0.054	无	64	29 (45.3)	35 (54.7)	0.020
> 20	80	25 (31.2)	55 (68.8)		有	43	10 (23.3)	33 (76.7)	
HBsAg					Edmondson-Steiner 分级				
阴性	26	8 (30.8)	18 (69.2)	0.489	I~II	53	22 (41.5)	31 (58.5)	0.281
阳性	81	31 (38.3)	50 (61.7)		III~IV	54	17 (31.5)	37 (68.5)	
肝硬化					TNM 分期				
无	32	13 (40.6)	19 (59.4)	0.558	I~II	62	29 (46.8)	33 (53.2)	0.009
有	75	26 (34.7)	49 (65.3)		III~IV	45	10 (22.2)	35 (77.8)	
肿瘤大小 (cm)					BCLC 分期				
≤ 5	33	18 (54.5)	15 (45.5)	0.009	0~A	30	16 (53.3)	14 (46.7)	0.024
> 5	74	21 (28.4)	53 (71.6)		B~C	77	23 (29.9)	54 (70.1)	

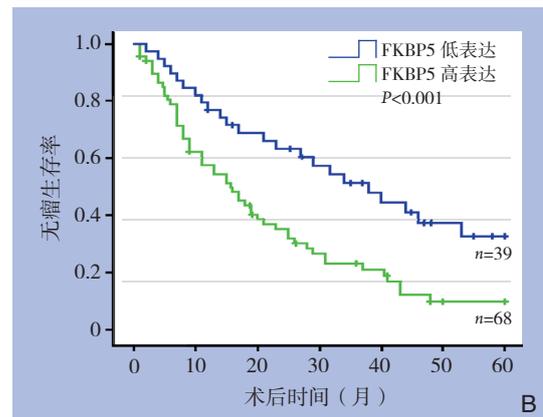
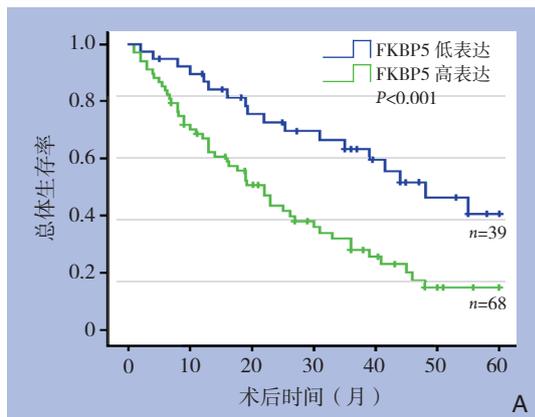


图 2 FKBP5 不同表达水平的 HCC 患者生存情况比较 A: 总体生存曲线; B: 无瘤生存曲线

Figure 2 Comparison of survival conditions between HCC patients with different FKBP5 expression levels A: Overall survival curves; B: Disease-free survival curves

2.4 FKBP5 高表达是 HCC 患者总体生存和无瘤生存的独立危险因素

利用 Cox 比例风险模型进行单、多因素分析, 结果显示 FKBP5 高表达的 HCC 患者死亡 (HR=1.992, 95% CI=1.127~3.522, P=0.018)

或复发 (HR=1.787, 95% CI=1.067~2.992, P=0.027) 风险明显高于 FKBP5 低表达患者; 且 FKBP5 高表达与肝硬化、肿瘤个数、微血管侵犯既是 HCC 患者总体生存的独立危险因素, 也是术后无瘤生存的独立危险因素 (均 P<0.05) (表 2)。

表 2 HCC 患者总体生存和无瘤生存的影响因素分析

Table 2 Analysis of influential factors for overall survival and disease-free survival of HCC patients

临床参数	总体生存			无瘤生存		
	单因素	多因素		单因素	多因素	
	P	HR (95% CI)	P	P	HR (95% CI)	P
性别 (女/男)	0.773	—	—	0.768	—	—
年龄 (≤ 50 岁 / >50 岁)	0.923	—	—	0.437	—	—
AFP (≤ 20 ng/mL / >20 ng/mL)	0.038	—	—	0.068	—	—
HBsAg (阴性 / 阳性)	0.299	—	—	0.395	—	—
肝硬化 (无 / 有)	0.027	1.955 (1.065~3.588)	0.031	0.015	1.956 (1.122~3.409)	0.018
肿瘤大小 (≤ 5 cm / >5 cm)	0.021	—	—	0.007	—	—
肿瘤个数 (单个 / 多个)	0.001	1.859 (1.095~3.158)	0.022	0.001	1.665 (1.016~2.727)	0.043
包膜 (有 / 无)	0.027	—	—	0.004	1.906 (1.112~3.267)	0.019
微血管侵犯 (无 / 有)	0.001	1.887 (1.134~3.142)	0.015	<0.001	1.703 (1.055~2.747)	0.029
Edmondson-Steiner (I~II/III~IV)	0.005	—	—	0.006	—	—
TNM 分期 (I~II/III~IV)	0.012	—	—	0.004	—	—
BCLC 分期 (0~A/B~C)	0.015	—	—	0.001	1.773 (1.023~3.074)	0.041
FKBP5 表达 (低 / 高)	0.001	1.992 (1.127~3.522)	0.018	0.001	1.787 (1.067~2.992)	0.027

3 讨论

FKBP5 是一个大小为 51 kDa 的 FK506 结合蛋白, 属于亲免疫素家族, 参与调节多种生理和病理过程。近年来, 其在肿瘤发生发展过程中的作用日益受到关注。FKBP5 在前列腺癌中能够调节雄激素受体活性, 进而促进前列腺癌发生发展^[14]。在黑色素细胞瘤中, FKBP5 呈高表达, 且与细胞生存、化疗耐药密切相关^[20-21]。同时, FKBP5 能够激活 EMT 相关基因, 维持黑色素瘤细胞干性特征, 促进肿瘤细胞血管生成和转移^[13, 22]。Jiang 等^[17]研究发现 FKBP5 在神经胶质瘤中表达上调, 且与肿瘤分级及预后密切相关, 并且 FKBP5 可通过激活 NF- κ B 通路促进胶质瘤细胞增殖和化疗耐药。此外, 食管癌中 FKBP5 亦呈高表达, 且提示患者预后较差^[16]。以上研究结果均提示 FKBP5 是一个癌基因。但 Pei 等^[18]发现 FKBP5 在胰腺癌标本中表达下调, 并导致 Akt 磷酸化增加, 从而降低基因毒应激导致的细胞死亡。在胰腺癌移植瘤模型中敲除 FKBP5 可促进肿瘤生长, 增强肿瘤细胞对吉西他滨的耐药性^[23]。然而, 目前 FKBP5 在 HCC 中的表达情况及临床意义尚不清楚。

本研究首先采用 qRT-PCR 法检测 30 例新鲜 HCC 标本及相应癌旁组织中 FKBP5 mRNA 表达水平, 结果发现 HCC 组织中 FKBP5 mRNA 表达水平较配对癌旁组织明显上调。随后 Western blot 结果亦证实, 与癌旁组织相比, HCC 组织中 FKBP5 蛋

白表达水平显著增高。进一步采用免疫组织化学法检测发现, FKBP5 蛋白主要定位于细胞核, 其在 HCC 组织中的染色强度明显增高。这些研究结果表明 FKBP5 在 HCC 组织中表达上调, 提示其可能参与 HCC 的发生发展过程, 并发挥促癌作用。这与 FKBP5 在黑色素瘤、前列腺癌、食管腺癌、神经胶质瘤中的研究结果相吻合^[13-17]。

为明确 FKBP5 在 HCC 中的临床意义, 进一步分析了 FKBP5 表达水平与 HCC 患者临床病理特征的关系。结果显示, FKBP5 高表达与肿瘤大小、个数、微血管侵犯、TNM 分期及 BCLC 分期均有关 (均 $P < 0.05$), 而与患者性别、年龄、AFP、HBsAg、肝硬化、包膜、Edmondson-Steiner 分级等无关 (均 $P > 0.05$)。既往研究^[17, 20]显示, FKBP5 具有抑制肿瘤细胞凋亡、促进增殖的作用。而本研究发现 FKBP5 高表达与肿瘤大小密切相关, 肿瘤直径 ≤ 5 cm 组 FKBP5 高表达所占比例显著高于肿瘤直径 > 5 cm 组 (71.6% vs. 45.5%, $P = 0.009$), 间接表明 FKBP5 可能具有促进 HCC 细胞增殖的作用。肿瘤个数、微血管侵犯、TNM 分期和 BCLC 分期在一定程度上可反映肿瘤的侵袭转移潜能^[3, 24], FKBP5 与以上临床病理特征具有显著相关性, 提示 FKBP5 具有促进 HCC 细胞侵袭转移的作用。这与 Romano 等^[13, 22]在黑色素瘤中发现 FKBP5 具有促进黑色素瘤细胞侵袭转移的作用相一致, 但 FKBP5 在 HCC 细胞中的具体生物学作用尚需相关功能实验验证。

本研究重要的发现还包括FKBP5对HCC患者预后的预测价值。Kaplan-Meier法分析显示FKBP5高表达患者的总体生存率和无瘤生存率较表达FKBP5患者显著降低。Cox回归单因素分析表明FKBP5表达水平与患者总体生存和无瘤生存密切相关。多因素分析进一步证实FKBP5高表达是HCC患者术后总体生存和无瘤生存的独立危险因素。这与Smith等^[16]在食管腺癌中的研究结果具有相似性。基于以上结果,FKBP5的表达水平可用作预测HCC患者预后的分子标志物,FKBP5高表达提示患者的预后较差,术后复发风险高。

综上所述,本研究首次证实FKBP5在HCC组织中表达上调,且与HCC患者临床病理特征及不良预后显著相关,提示FKBP5在HCC的发生发展过程中发挥重要作用,可作为HCC患者预后的独立预测指标。后续细胞学和分子生物学研究将有助于揭开FKBP5促进HCC进展的具体作用及机制。

参考文献

- [1] 陶一明,冯铁诚,王志明.原发性肝癌患者TNM分期与术后生存关系:SEER数据库分析[J].中国普通外科杂志,2016,25(7):952-956. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004.
Tao YM, Feng TC, Wang ZM. Association of TNM stage with postoperative survival in patients with primary liver cancer: an analysis of SEER database[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(7):952-956. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.07.004.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
- [3] 汪晋,马金良.肝癌预后相关影响因素[J].中国普通外科杂志,2015,24(2):270-274. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022
Wang J, Ma JL. Prognostic factors in liver cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):270-274. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.022
- [4] Konstantinidis IT, Fong Y. 肝癌在当今时代:移植、消融、开放手术或微创手术?—多学科个性化决定[J].中国普通外科杂志,2015,24(7):920-927. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002.
Konstantinidis IT, Fong Y. Hepatocellular carcinoma in the modern era: transplantation, ablation, open surgery or minimally invasive surgery?—A multidisciplinary personalized decision[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(7):920-927. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2015.07.002.
- [5] De Minicis S, Marzioni M, Benedetti A, et al. 肝细胞癌的新见解:从实验到临床[J].中国普通外科杂志,2015,24(1):1-9. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.001.
De Minicis S, Marzioni M, Benedetti A, et al. New insights in hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(1):1-9. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.001.
- [6] 梁治坤,程凡天,胡走肖,等. miR-150-5p抑制肝癌细胞的迁移和侵袭及其机制[J].中国普通外科杂志,2016,25(8):1175-1179. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.015.
Liang ZK, Cheng FT, Hu ZX, et al. Inhibitory effect of miR-150-5p on migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells and its mechanism[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1175-1179. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.015.
- [7] Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2000, 232(1):10-24.
- [8] Forner A, Llovet J M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2012, 379(9822):1245-1255. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0.
- [9] 周俭,肖永胜.肝癌的转化医学研究——从基础到临床[J].中国普通外科杂志,2016,25(1):1-5. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001.
Zhou J, Xiao YS. Translational medical research of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):1-5. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001.
- [10] Baughman G, Wiederrecht GJ, Campbell NF, et al. FKBP51, a novel T-cell-specific immunophilin capable of calcineurin inhibition[J]. Mol Cell Biol, 1995, 15(8):4395-4402.
- [11] Storer CL, Dickey CA, Galigniana MD, et al. FKBP51 and FKBP52 in signaling and disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(12):481-490. doi: 10.1016/j.tem.2011.08.001.
- [12] Romano S, Sorrentino A, Di Pace AL, et al. The emerging role of large immunophilin FK506 binding protein 51 in cancer[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(35):5424-5429.
- [13] Romano S, Staibano S, Greco A, et al. FK506 binding protein 51 positively regulates melanoma stemness and metastatic potential[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e578. doi: 10.1038/cddis.2013.109.
- [14] Periyasamy S, Hinds T Jr, Shemshedini L, et al. FKBP51 and Cyp40 are positive regulators of androgen-dependent prostate cancer cell growth and the targets of FK506 and cyclosporin A[J]. Oncogene, 2010, 29(11):1691-1701. doi: 10.1038/onc.2009.458.
- [15] Romano S, D'Angelillo A, Staibano S, et al. FK506-binding protein 51 is a possible novel tumoral marker[J]. Cell Death Dis, 2010, 1:e55. doi: 10.1038/cddis.2010.32.
- [16] Smith E, Paletorpe HM, Ruszkiewicz AR, et al. Androgen Receptor and Androgen-Responsive Gene FKBP5 Are Independent

- Prognostic Indicators for Esophageal Adenocarcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(2):433-443.
- [17] Jiang W, Cazacu S, Xiang C, et al. FK506 binding protein mediates glioma cell growth and sensitivity to rapamycin treatment by regulating NF-kappaB signaling pathway[J]. Neoplasia, 2008, 10(3):235-243.
- [18] Pei H, Li L, Fridley BL, et al. FKBP51 affects cancer cell response to chemotherapy by negatively regulating Akt[J]. Cancer Cell, 2009, 16(3):259-266. doi: 10.1016/j.ccr.2009.07.016.
- [19] Yong KJ, Gao C, Lim JS, et al. Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24):2266-2276. doi: 10.1056/NEJMoa1300297.
- [20] Romano S, D'Angelillo A, Pacelli R, et al. Role of FK506-binding protein 51 in the control of apoptosis of irradiated melanoma cells[J]. Cell Death Differ, 2010, 17(1):145-157. doi: 10.1038/cdd.2009.115.
- [21] Romano S, Mallardo M, Romano MF. FKBP51 and the NF-kappaB regulatory pathway in cancer[J]. Curr Opin Pharmacol, 2011, 11(4):288-293. doi: 10.1016/j.coph.2011.04.011.
- [22] Srivastava SK, Bhardwaj A, Arora S, et al. Interleukin-8 is a key mediator of FKBP51-induced melanoma growth, angiogenesis and metastasis[J]. Br J Cancer, 2015, 112(11):1772-1781. doi: 10.1038/bjc.2015.154.
- [23] Hou J, Wang L. FKBP5 as a selection biomarker for gemcitabine and Akt inhibitors in treatment of pancreatic cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(5):e36252. doi: 10.1371/journal.pone.0036252.
- [24] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2002, 35(3):519-524.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 闫亭亭, 龙晨, 蔡文武, 等. FK506结合蛋白5在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(1):57-64. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.010

Cite this article as: Yan TT, Long C, Cai WW, et al. Expression of FK506 binding protein 5 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(1):57-64. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.01.010

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态、病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据 - 数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元/册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://pw.amegroups.com>; <http://www.zpwz.net>

Email: pw@amegroups.com; pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部