

[文章编号] 1000-4718(2009)03-0497-05

# 大肠癌中 Bmi-1 的表达及其临床病理意义\*

林妙霞<sup>1</sup>, 文卓夫<sup>1△</sup>, 冯智英<sup>2</sup>(中山大学附属第三医院<sup>1</sup>消化内科,<sup>2</sup>病理科, 广东 广州 510630)

**[摘要]** **目的:** 研究大肠肿瘤组织中 Bmi-1 蛋白表达情况及其与大肠癌临床病理特征及预后的关系, 并探讨 Bmi-1 蛋白在大肠癌中的表达与 Ki67 蛋白表达的关系。**方法:** 采用免疫组织化学方法分别检测 Bmi-1 蛋白在 60 例大肠癌、30 例大肠腺瘤及 20 例正常大肠黏膜组织 3 组中的表达情况及其与大肠癌临床病理特征及患者生存率的关系, 并探讨大肠癌中 Bmi-1 蛋白表达与 Ki67 蛋白的相关性。应用 SPSS13.0 软件包对结果进行统计学分析。**结果:** Bmi-1 蛋白在大肠癌、大肠腺瘤及正常大肠黏膜组织中的表达率分别为 25.0%、6.7%、0%, Bmi-1 蛋白在大肠癌中表达明显高于腺瘤组及正常组 ( $P < 0.05$ ), 而在腺瘤组及正常组中的表达差异无显著 ( $P > 0.05$ ); Bmi-1 蛋白高表达与有无远处转移及 TNM 分期密切相关 ( $P < 0.05$ ), 而与患者性别、年龄、肿瘤大小、分布部位、分化程度、组织类型及淋巴结转移等临床病理特征无关 ( $P > 0.05$ ); Kaplan-Meier 生存分析显示 Bmi-1 蛋白高表达患者生存率明显低于低表达患者 ( $P < 0.05$ ); 大肠癌中 Bmi-1 蛋白高表达与 Ki67 蛋白表达无相关关系 ( $P > 0.05$ )。**结论:** Bmi-1 蛋白表达与大肠癌的发生、转移及预后关系密切, 可作为评估患者浸润转移及预后的参考指标。

[关键词] 蛋白质 Bmi-1; 蛋白质 Ki67; 结直肠肿瘤

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

## Expression and clinical significance of Bmi-1 in colorectal cancer

LIN Miao-xia<sup>1</sup>, WEN Zhuo-fu<sup>1</sup>, FENG Zhi-ying<sup>2</sup>(<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, <sup>2</sup>Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China. E-mail: wenzfu@163.com)

**[ABSTRACT]** **AIM:** This study was to investigate the expression and significance of Bmi-1 in colorectal carcinoma (CRC), and to explore the effect of Bmi-1 on Ki67 expression in human CRC. **METHODS:** The samples from sixty CRC, thirty adenomas and twenty normal colorectal mucosal tissues were used in this study. The expression of Bmi-1 protein was detected by immunohistochemistry. The clinicopathological features and survival rate of patients were also analyzed. **RESULTS:** The overexpression of Bmi-1 was respectively 25.0%, 6.7% and 0% in CRC and adenomas as well as normal colorectal mucosal tissues. The results showed that the expression of Bim-1 was significantly higher in CRC, compared with that in adenomas and normal colorectal mucosal tissues ( $P < 0.05$ ). The overexpression of Bmi-1 protein in CRC was obviously associated with distant metastasis and TNM stage ( $P < 0.05$ ), but not with gender, age, tumor size, tumor site, histological type, differentiation degree and lymph node metastasis ( $P > 0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed that the overexpression of Bmi-1 reduced significantly survival of CRC patients ( $P < 0.05$ ). No statistical relation between expression of Bmi-1 and Ki67 in CRC was observed. **CONCLUSION:** The overexpression of Bmi-1 protein is significantly correlated with tumorigenesis, metastasis and prognosis of CRC. Bmi-1 might be regarded as a parameter in evaluating prognosis of CRC.

[KEY WORDS] Protein Bmi-1; Protein Ki67; Colorectal neoplasms

Bmi-1 基因为多梳基因 (polycomb group genes, PcG) 家族成员之一, 它首次被提出是 1991 年在转基因鼠的淋巴瘤细胞传代中, 作为一种原癌基因与另一种癌基因 *c-myc* 协同作用引起细胞转化和肿瘤

形成<sup>[1]</sup>。Bmi-1 是一种广泛表达的核蛋白, 目前 Bmi-1 与恶性肿瘤相关性越来越引起人们的关注, 高表达 Bmi-1 的细胞被认为是肿瘤中存在的“癌症干细胞”。文献报道, 多种肿瘤的发生、发展过程均

[收稿日期] 2008-03-05 [修回日期] 2008-09-08

\* [基金项目] 广东省科技攻关资助项目 (No. 2006B35502009)

△ 通讯作者 E-mail: wenzfu@163.com

与 *Bmi-1* 基因表达增强有关,并与肿瘤的预后有关。关于 *Bmi-1* 基因与大肠癌的研究国外文献甚少,国内未见报道。*Ki67* 是一种定位于细胞核、半衰期短、与细胞增殖相关的非组核蛋白<sup>[2]</sup>,大量研究证实,*Ki67* 的表达与细胞增殖密切相关,其表达的高低反映细胞增殖的程度。本研究目的通过应用免疫组化染色的方法,检测大肠肿瘤组织中 *Bmi-1* 蛋白表达水平,及其与大肠癌临床病理特征及患者生存率的关系,并研究二者在大肠癌中表达的相关性。

## 材 料 和 方 法

### 1 材料

收集中山大学附属第三医院 2000 年 1 月至 2004 年 8 月病理科保存的大肠癌石蜡标本 60 例,所有患者标本均再次复习明确病理诊断。60 例大肠癌患者均在我院胃肠外科住院治疗,有完整的临床资料及至少 3 年的随访资料且术前均未接受化疗和放疗。其中男性 40 例,女性 20 例,年龄 19 岁-84 岁,平均年龄(61.37 ± 11.99)岁。肿瘤临床分期参照 2002 年国际抗癌联盟 UICC 公布的恶性肿瘤 TNM 分期标准。对上述大肠癌患者进行逐例随访,主要采用电话随访方式,所有患者均有随访资料,随访时间最短有 36 个月,最长 81 个月。随访结果存活 35 例(其中术后出现转移 6 例),死亡 25 例;满 3 年存活 44 例,死亡 16 例。

### 2 试剂及方法

取组织蜡块连续切片,切片厚度 4 μm,用二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化处理,3% 过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶,PBS 缓冲液(pH = 7.2 - 7.4)洗片,用 EDTA (pH = 8.0) 抗原修复液高压修复抗原,冷却,分别滴加鼠抗人 *Bmi-1* 单克隆抗体(为 1:150 稀释液,Upstate)及鼠抗人 *Ki67* 单克隆抗体工作液(上海长岛公司),37 °C 水浴箱内孵育 1 h,PBS 缓冲液冲洗,加 EnVision™ II 抗,37 °C 水浴箱内孵育 30 min,PBS 缓冲液冲洗,用新鲜配置的 DAB 溶液显色,镜下控制反应时间,自来水终止显色,用 Mayer 浅复染细胞核,梯度乙醇脱水,中性树胶封片,显微镜观察。实验设置阳性和阴性对照,分别用已知阳性组织切片作为阳性对照,用 PBS 代替 2 种 I 抗为阴性对照。

### 3 结果评定标准

*Bmi-1* 蛋白阳性表达主要表现为细胞核内呈现棕黄色或者棕褐色颗粒,也有少量为胞浆内呈现棕黄色。高倍镜下随机取 4 个不同的视野,计数细胞

总数及核阳性细胞数,按阳性细胞所占的百分比计分:阳性细胞率 ≤ 10% 为 1 分,阳性细胞率 > 10% 且 ≤ 50% 为 2 分,阳性细胞率 > 50% 且 ≤ 75% 为 3 分,阳性细胞率 > 75% 为 4 分;同时,根据染色强弱程度也计分:阴性 1 分,弱染色 2 分,中等程度染色 3 分,强染色 4 分。再通过二者的乘积来判断结果: ≤ 4 分为(-); > 4 且 ≤ 8 为(+); > 8 且 ≤ 12 为(++); > 12 为(+++)。仅将(++)和(+++)级考虑为高表达,归为高表达组,将(-)和(+)级考虑为低表达,归为低表达组。

*Ki67* 表达于细胞核,胞核呈现棕黄色或棕褐色颗粒,连续观察 10 个高倍镜视野,每个视野计数 100 个肿瘤细胞,共计 1 000 个细胞,以核阳性细胞数目的百分比评分,阳性细胞计分方法: < 10% 为(+); 10% - 50% 为(++); > 50% 为(+++)。仅将(+++)级考虑为高表达,归为高表达组,将(+)和(++)级考虑为低表达,归为低表达组。以上结果由两位病理科医生在双盲情况下独立观片所得。

### 4 统计学处理

计数资料间差异采用卡方检验,Kaplan - Meier 生存曲线应用 Log - rank 检验,两指标间相关性采用 Spearman 相关分析,统计学处理采用 SPSS13.0 软件包进行。

## 结 果

### 1 *Bmi-1*、*Ki67* 蛋白在大肠组织中的表达

免疫组化分析显示:*Bmi-1* 蛋白阳性表达主要表现为细胞核内呈现棕黄色或者棕褐色颗粒,也有少量为胞浆内呈棕黄色(图 1)。本研究 60 例大肠癌阳性表达率为 51.7% (31/60),其中高表达率有 25.0% (15/60); 30 例大肠腺瘤中阳性表达占 10.0% (3/30),其中高表达有 6.7% (2/30); 20 例正常大肠黏膜中 18 例阴性表达及 2 例弱阳性表达,高表达率为 0%。*Bmi-1* 蛋白在大肠癌中表达明显高于腺瘤组及正常组( $P < 0.05$ ),而在腺瘤组及正常组中的表达差异无显著( $P > 0.05$ )。

免疫组化分析显示:*Ki67* 蛋白表达于细胞核,以胞核呈棕黄色或棕褐色颗粒为阳性表达(图 2)。本研究 60 例大肠癌 *Ki67* 蛋白高表达 11 例,高表达率为 18.3% (11/60); 在 30 例大肠腺瘤中高表达 1 例(为重度不典型增生),高表达率有 3.3% (1/30); 20 例正常大肠黏膜均为低表达。可见 *Ki67* 蛋白在大肠癌中表达明显高于腺瘤组及正常组( $P < 0.05$ ),而在腺瘤组及正常组中的表达差异无显著( $P > 0.05$ )。

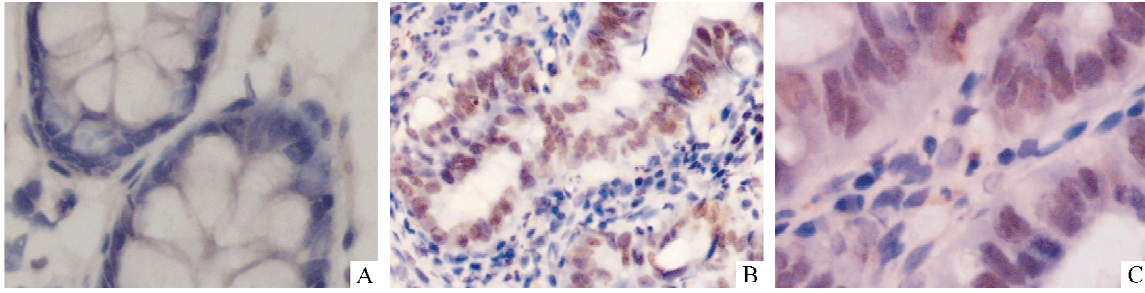


Fig 1 Expression of Bmi - 1 protein in colorectal neoplasm. A: negative expression of Bmi - 1 in normal colorectal tissues; B: intensive positive expression of Bmi - 1 in the nuclei of CRC cells(SP, ×200); C: intensive positive expression of Bmi - 1 in the nuclei of CRC cells(SP, ×400).

图 1 大肠癌中 Bmi - 1 蛋白表达情况

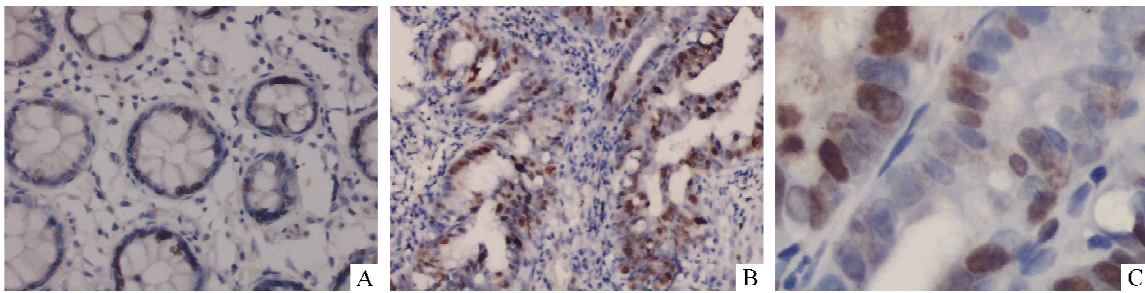


Fig 2 Expression of Ki67 protein in colorectal neoplasm. A: positive expression of Ki67 in normal colorectal tissues; B: intensive positive expression of Ki67 in the nuclei of CRC cells(SP, ×200); C: intensive positive expression of Ki67 in the nuclei of CRC cells(SP, ×400).

图 2 大肠癌中 Ki67 蛋白表达情况

2 Bmi - 1 蛋白表达与大肠癌临床病理特征的关系

大肠癌的各临床病理因素与 Bmi - 1 蛋白的表达关系如表 1 所示。卡方检验得出: Bmi - 1 蛋白高表达与大肠癌有无远处转移及 TNM 分期密切相关, 即 Bmi - 1 蛋白在伴有远处转移的大肠癌患者的表达明显高于无伴有远处转移者 ( $P < 0.01$ ); TNM 分期中的 III/IV 期的患者 Bmi - 1 蛋白表达高于 I/II 期患者 ( $P < 0.05$ ), 但与患者性别、年龄、肿瘤大小、分布部位、分化程度、组织类型、是否淋巴转移无关 ( $P > 0.05$ )。

3 Bmi - 1 蛋白表达与大肠癌患者预后的关系

研究大肠癌 Bmi - 1 蛋白的表达与预后的关系, 利用 Kaplan - Meier 生存曲线作图分析 60 例大肠癌患者 Bmi - 1 蛋白表达与生存率的关系, 再用 Log - Rank 检验两组生存率的统计学意义。结果显示 Bmi - 1 蛋白高表达患者生存率明显低于低表达患者 ( $\chi^2 = 5.929, P < 0.05$ ), 见图 3。

4 大肠癌中 Bmi - 1 蛋白表达与 Ki67 蛋白表达的相关性

Spearman 相关分析结果显示, Bmi - 1 蛋白表达与 Ki67 蛋白表达无明显相关关系 ( $r = 0.224, P > 0.05$ ), 见表 2。

表 1 Bmi - 1 蛋白表达水平与大肠癌各临床病理特征的关系  
Tab 1 Correlation between the clinical pathologic features and the expression of Bmi - 1 protein in CRC

| Variable                | Bmi - 1 expression |      | n  | P       |
|-------------------------|--------------------|------|----|---------|
|                         | Low                | High |    |         |
| Gender                  |                    |      |    |         |
| Male                    | 31                 | 9    | 40 | 0.527   |
| Female                  | 14                 | 6    | 20 |         |
| Age(y)                  |                    |      |    |         |
| <60                     | 14                 | 7    | 21 | 0.274   |
| ≥60                     | 31                 | 8    | 39 |         |
| Tumor size              |                    |      |    |         |
| <5 cm                   | 24                 | 4    | 28 | 0.073   |
| ≥5 cm                   | 21                 | 11   | 32 |         |
| Tumor site              |                    |      |    |         |
| Rectum                  | 8                  | 4    | 12 | 0.456   |
| Colon                   | 37                 | 11   | 48 |         |
| Differentiation degree  |                    |      |    |         |
| High/Moderate           | 14                 | 5    | 19 | 0.873   |
| Low                     | 31                 | 10   | 41 |         |
| Histological type       |                    |      |    |         |
| Adenocarcinoma          | 37                 | 11   | 48 | 0.456   |
| Mucinous adenocarcinoma | 8                  | 4    | 12 |         |
| Lymph node metastasis   |                    |      |    |         |
| Negative                | 31                 | 8    | 39 | 0.274   |
| Positive                | 14                 | 7    | 21 |         |
| Distant metastasis      |                    |      |    |         |
| Negative                | 33                 | 5    | 38 | 0.005** |
| Positive                | 12                 | 10   | 22 |         |
| TNM stage               |                    |      |    |         |
| I/II                    | 25                 | 3    | 28 | 0.017*  |
| III/IV                  | 20                 | 12   | 32 |         |

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ .

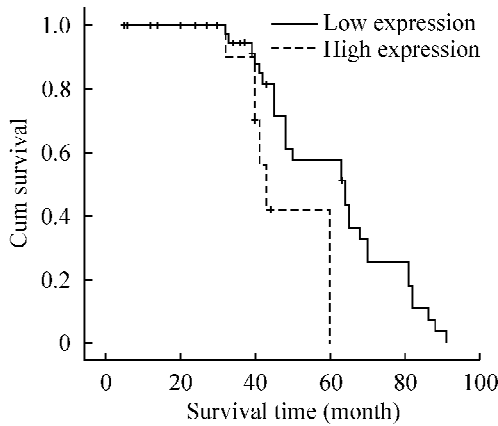


Fig 3 Survival curves of patients with CRC, the patients were subdivided according to Bmi - 1 protein expression.

图3 大肠癌中不同 Bmi - 1 蛋白表达患者 Kaplan - Meier 生存曲线

表2 大肠癌中 Bmi - 1 蛋白表达与 Ki67 蛋白的相关性

Tab 2 Correlation between the expression of Bmi - 1 and Ki67 protein in CRC

|                | Ki67 |     | Sum |
|----------------|------|-----|-----|
|                | High | Low |     |
| Bmi - 1 (High) | 5    | 10  | 15  |
| Bmi - 1 (Low)  | 6    | 39  | 45  |
| Sum            | 11   | 49  | 60  |

$r = 0.224, P > 0.05$ .

## 讨 论

大肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,国内流行病学调查资料显示,其发病率在各种恶性肿瘤中仅次于肺癌及乳腺癌排在第3位,死亡率已居第4位。大肠癌发生、发展及转移的机制尚未完全阐明,主要认为是与腺瘤向腺癌的转化及多种癌基因和抑癌基因联合失调有关<sup>[3]</sup>,是多因素、多步骤逐渐演变而成的复杂过程。人类 Bmi - 1 基因位于第 10 号染色体短臂 13 区(10p13),其结构含有 10 个外显子和 10 个内含子。Bmi - 1 基因编码一种含 326 个氨基酸的核酸蛋白,相对分子量为 44 000 - 46 000。Bmi - 1 蛋白与果蝇 Psc 和 Su(z)2 蛋白结构相似,其氨基端为环指结构域(ring finger domain, RF),中间部分为螺旋 - 转角 - 螺旋 - 转角 - 螺旋 - 转角(H - T - H - T - H - T)结构,是 DNA 结合域,正是这两个区域与细胞转录及肿瘤形成有关。目前研究已证实,Bmi - 1 在多种肿瘤中呈高表达,如 B 细胞非何杰金淋巴瘤、非小细胞型肺癌、乳腺癌及鼻咽癌<sup>[4-7]</sup>。Kim 等<sup>[8]</sup>检测了 51 例结直肠癌及癌旁正常黏膜组织中 Bmi - 1 基因表达,发现结直肠癌 Bmi - 1 mRNA 水平比正常肠黏膜组织高 2 - 3 倍。免疫组

化染色显示,65% (30/46) 的病例 Bmi - 1 蛋白染色呈中等至强阳性,在这些肿瘤中 p16<sup>INK4a</sup> 和 p14<sup>ARF</sup> 表达水平明显下调,并与结直肠癌的发生发展相关,但与预后的关系文中未提及。本实验采用免疫组织化学方法对 60 例大肠癌、30 例大肠腺瘤及 20 例正常大肠黏膜组织中 Bmi - 1 蛋白的表达情况,结果显示 60 例大肠癌组织中 Bmi - 1 蛋白的阳性表达率为 51.7% (31/60),略低于 Kim 等的研究结果。其中高表达率为 25.0% (15/60),这些 Bmi - 1 蛋白高表达的肿瘤细胞呈中至强度染色,主要表现为细胞核内呈现棕黄色或者棕褐色颗粒。而在大肠腺瘤和正常大肠黏膜组织中 Bmi - 1 蛋白的高表达率分别只有 6.7% (2/30)、0% (0/20)。这 2 例 Bmi - 1 蛋白高表达的大肠腺瘤中,1 例为重度不典型增生,1 例出现癌变。经统计学分析,大肠癌组织中 Bmi - 1 蛋白高表达分别与大肠腺瘤、正常大肠黏膜中表达比较,均有显著差异( $P < 0.05$ )。本研究结果显示,Bmi - 1 蛋白表达在正常大肠黏膜、大肠腺瘤及大肠癌组织中呈逐渐上调趋势,大肠癌组织中存在 Bmi - 1 蛋白高表达现象,提示 Bmi - 1 蛋白与大肠癌的发生、发展相关。Bmi - 1 引起肿瘤发生发展的可能机制: Bmi - 1 高表达时,负性调控 p16<sup>INK4a</sup> 蛋白表达,使 p16<sup>INK4a</sup> 蛋白表达下调,促进细胞周期进入 S 期,从而促使细胞的生长和增殖; Bmi - 1 高表达还抑制 p19ARF,阻止细胞周期停滞和细胞凋亡,导致细胞增殖<sup>[9]</sup>。另外,Bmi - 1 改变遗传稳定性,干扰细胞正常活动而发生癌变; Bmi - 1 还可间接激活端粒酶逆转录酶的转录并诱导端粒酶活性,阻止细胞衰老,导致细胞增殖旺盛,肿瘤形成<sup>[10]</sup>。

最近一些研究已证实,Bmi - 1 直接参与肿瘤的发生发展和浸润转移。Silva 等<sup>[11]</sup>研究指出 Bmi - 1 过表达与乳腺癌的某些与预后相关的临床病理特征密切相关,在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用。冯艳等<sup>[12]</sup>研究也发现 Bmi - 1 蛋白过度表达与乳腺癌的淋巴结转移及临床分期密切相关,预示肿瘤具有高度转移潜能,Bmi - 1 可能成为预测乳腺癌转移的新的分子标志物。刘建化等<sup>[13]</sup>研究发现 Bmi - 1 蛋白在胃癌中的阳性表达率为 67.8% (99/146), Bmi - 1 表达与胃癌大小、临床分期、淋巴结转移及浸润深度密切相关( $P < 0.05$ )。本研究发现,Bmi - 1 蛋白高表达率与患者性别、年龄、肿瘤大小、分布部位、分化程度、组织类型及是否淋巴转移无关( $P > 0.05$ ),而与是否远处转移及 TNM 分期密切相关,即 Bmi - 1 蛋白在伴有远处转移的大肠癌患者的表达明显高于无伴有远处转移者( $P < 0.01$ ); TNM 分期中

的Ⅲ/Ⅳ期的患者 Bmi - 1 蛋白表达高于 I/Ⅱ期患者 ( $P < 0.05$ ), 提示大肠癌组织中 Bmi - 1 蛋白高表达是判断大肠癌患者浸润转移的参考指标之一。

关于 Bmi - 1 的表达与肿瘤预后的关系, 目前国内报道较少。Song 等<sup>[7]</sup>对鼻咽癌研究证实, Bmi - 1 阳性者的 5 年生存率明显低于 Bmi - 1 阴性者, 在多因素分析中, Bmi - 1 是影响生存率的因素, 其表达上调是鼻咽癌患者预后不良的标志。黄开红等<sup>[14]</sup>用 RT - PCR 方法测定 42 例胃癌手术切除标本, 结果发现 Bmi - 1 基因 mRNA 表达与胃癌大小、淋巴结转移及浸润深度密切相关 ( $P < 0.05$ ), 并且 Bmi - 1 mRNA 阳性表达者生存率明显低于阴性者, Bmi - 1 mRNA 测定有助于判断肿瘤发展及预后。关于 Bmi - 1 的表达与大肠癌预后的关系, 国内外文献未见报道。本研究通过 Kaplan - Meier 生存曲线分析显示, Bmi - 1 蛋白高表达患者的生存率明显低于 Bmi - 1 低表达患者 ( $\chi^2 = 5.929, P < 0.05$ ), 这与 Song 等<sup>[7]</sup>的研究结果 Bmi - 1 阳性的鼻咽癌患者 5 年生存率明显低于 Bmi - 1 阴性患者一致。本研究结果提示 Bmi - 1 蛋白表达水平越高, 术后生存率越低, 生存曲线分析结果也提示 Bmi - 1 高表达是判断大肠癌患者预后不良的参考指标之一。

恶性肿瘤的发生发展过程是一个多基因、多因子共同作用的结果, 也是肿瘤细胞增殖与凋亡之间的动态平衡失调的结果。Bmi - 1 蛋白通过 p16<sup>INK4a</sup>/细胞周期素 (cyclin) D/Rb 和 p19ARF/MDM2/p53 通路, 可负性调控 p16<sup>INK4a</sup> 和 p19ARF 蛋白的表达, 从而调节细胞的增殖和凋亡<sup>[9]</sup>, 而 Ki67 是反映肿瘤细胞增殖指数的良好分子标记物<sup>[15]</sup>。Bmi - 1 蛋白与 Ki67 蛋白表达可能存在一定的相关性, 在这方面的研究国内外尚未有报道。本研究通过 Spearman 相关分析显示大肠癌中 Bmi - 1 蛋白表达与 Ki67 蛋白表达无显著意义 ( $r = 0.224, P > 0.05$ )。这可能与本研究的样本量较少有关, 若增加样本量可能会提高 Bmi - 1 蛋白表达与 Ki67 蛋白表达的相关度; 也有可能是 Bmi - 1 蛋白对 Ki67 蛋白调控作用有多因素参与, Bmi - 1 蛋白对 Ki67 蛋白是一种间接调控作用。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Haupt Y, Alexander WS, Barri G, et al. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in Emu - myc transgenic mice[J]. Cell, 1991, 65(5):753 - 763.
- [2] Schluter C, Duchrow M, Wohlerberg C, et al. The cell proliferation associated nuclear antigen of antibody ki - 67: A very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle maintaining proteins[J]. J Cell Biol, 1993, 123(3):513 - 522.
- [3] 吕洋, 刘博, 吴靖芳. 大肠癌相关生物标志物的病理学进展[J]. 河北北方学院学报(医学版), 2007, 24(1):80 - 82.
- [4] van - Kemenade FJ, Raaphorst FM, Blokzijl T, et al. Co-expression of Bmi - 1 and EZH2 polycomb - group proteins is associated with cycling cells and degree of malignancy in B - cell non - Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2001, 97(12):3896 - 3901.
- [5] Vonlanthen S, Heighway J, Altermatt HJ, et al. The bmi - 1 oncoprotein is differentially expressed in non - small cell lung cancer and correlates with INK4a - ARF locus expression[J]. Br J Cancer, 2001, 84(10):1372 - 1376.
- [6] Kim JH, Yoon SY, Jeong SH, et al. Overexpression of Bmi - 1 oncoprotein correlates with axillary lymph node metastases in invasive ductal breast cancer[J]. Breast, 2004, 13(5):383 - 388.
- [7] Song LB, Zeng MS, Liao WT, et al. Bmi - 1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(12):6225 - 6232.
- [8] Kim JH, Yoon SY, Kim CN, et al. The Bmi - 1 oncoprotein is overexpressed in human colorectal cancer and correlates with the reduced p16<sup>INK4a</sup>/p14<sup>ARF</sup> proteins[J]. Cancer Lett, 2004, 203(2):217 - 224.
- [9] Park IK, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi - 1, stem cells, and senescence regulation[J]. J Clin Invest, 2004, 113(2):175 - 179.
- [10] Dimri GP, Martinez JL, Jacobs JJ, et al. The Bmi - 1 oncoprotein induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells[J]. Cancer Res, 2002, 62(16):4736 - 4745.
- [11] Silva J, Garcia JM, Pena C, et al. Implication of polycomb members Bmi - 1, Mel - 18, and Hpc - 2 in the regulation of p16<sup>INK4a</sup>, p14<sup>ARF</sup>, h - TERT, and c - Myc expression in primary breast carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(23):6929 - 6936.
- [12] 冯艳, 宋立兵, 郭宝红, 等. Bmi - 1 在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 癌症, 2007, 26(2):154 - 157.
- [13] 刘建化, 黄开红, 李学先, 等. 胃癌患者预后及病理因素与 Bmi - 1 表达的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(10):2018 - 2022.
- [14] 黄开红, 刘建化, 李学先, 等. Bmi - 1 基因过度表达与胃癌分化、转移及预后的关系[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(7):973 - 979.
- [15] Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? [J]. Histopathology, 2002, 40(1):2 - 11.