

# 危险信号分子与原发肝癌的研究进展

周蓉蓉, 范学工

## ■背景资料

危险模式理论及损失相关分子型分子等概念的提出是免疫学基础理论研究领域突破性进展。危险信号分子, 是正常细胞的结构分子, 一旦释放到细胞外, 可触发免疫反应。原发性肝癌的形成是慢性炎症长期作用的结果。以HMGB1, HSPs和S100蛋白等为代表的危险信号分子在慢性炎症和肿瘤微环境中的异常分布, 可以促进肿瘤的发生和进展。

周蓉蓉, 范学工, 中南大学湘雅医院感染病科 湖南省长沙市 410008

范学工, 教授, 主任医师, 主要从事炎症介质在重型肝炎、慢性乙型肝炎及原发性肝癌中的作用相关研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30972621

作者贡献分布: 本文综述由周蓉蓉完成; 范学工审核。

通讯作者: 范学工, 教授, 410008, 湖南省长沙市湘雅路87号, 中南大学湘雅医院感染病科, xgfan@hotmail.com

收稿日期: 2011-03-05 修回日期: 2011-04-21

接受日期: 2011-04-26 在线出版日期: 2011-05-08

## Role of alarmins in the pathogenesis of primary hepatic carcinoma

Rong-Rong Zhou, Xue-Gong Fan

Rong-Rong Zhou, Xue-Gong Fan, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30972621

Correspondence to: Professor Xue-Gong Fan, Department of Infectious Diseases, Xiangya Hospital of Central South University, 87 Xiangya Road, Changsha 410008, Hunan Province, China. xgfan@hotmail.com

Received: 2011-03-05 Revised: 2011-04-21

Accepted: 2011-04-26 Published online: 2011-05-08

## Abstract

Alarmins are a kind of constitutive cellular proteins which are released extracellularly under pathological conditions to signal danger to the host by triggering and mediating inflammatory responses. Persistent release of alarmins (e.g., HMGB1, HSPs and S100) during chronic liver inflammation and in tumor microenvironments plays an important role in the development and progression of liver carcinoma. Alarmins might become novel markers for predicting and monitoring carcinogenesis, metastasis and recurrence of liver carcinoma. Down-regulation of alarmins and blockage of the interaction of alarmins with their receptors represent new promising therapeutic strategies for liver carcinoma.

**Key Words:** Alarmins; Chronic inflammation; Primary hepatic carcinoma

Zhou RR, Fan XG. Role of alarmins in the pathogenesis of primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*

2011; 19(13): 1326-1330

## 摘要

危险信号分子, 是一大类细胞结构蛋白, 病理情况下释放到细胞外, 通过启动和介导炎症反应, 传递着细胞损伤的危险信号。以HMGB1、HSPs和S100为代表的危险信号分子, 在肝脏慢性炎症和肿瘤形成的微环境中持续存在, 在原发性肝癌形成和进展过程中发挥着重要的作用。危险信号分子可以成为新的预测和监测原发性肝癌发生、转移和复发的标志物, 下调这些危险信号分子表达及阻断其与受体结合的措施, 有望成为新的抗肿瘤治疗方法。

**关键词:** 危险信号分子; 慢性炎症; 原发性肝癌

周蓉蓉, 范学工. 危险信号分子与原发肝癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(13): 1326-1330

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1326.asp>

## 0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的肝脏恶性肿瘤, 在世界范围内, 位居癌症相关死亡率的第3位。尤其在亚洲和非洲的部分地区, 估计每年有>680 000的新发病例。目前, 我国原发性肝癌患者数约占全球的55%; 在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌, 位居第二。因此, 肝癌严重威胁我国人民的健康和生命。尽管外科手术切除和肝移植是比较有希望的根治性疗法, 但约有56%的患者在接受手术后1年内发生复发。即使在根治术后, 患者的5年生存率仍然不到5%。因此, HCC患者的预后差。除了缺乏有效的治疗方法以外, HCC较差的预后也与其临床症状出现晚有关, 许多患者在初次诊断时就已经是中、晚期。目前的诊断标志物, 对于预测HCC还不够精准。为了改善患者的预后, 迫切需要更有效的治疗方法和准确、可靠的筛查方法对HCC和高危人群进行筛查。危险信号分子(alarmins), 也称内源性损伤相关分子型(damage-associated molecular pattern, DAMP)分

## ■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院 消化内科

子, 是一个比较新的概念, 随着对其研究的深入, 发现其在慢性炎症和肿瘤性疾病中发挥着重要的作用. 本文主要介绍危险信号分子中的细胞外的高迁移率族蛋白1(high mobility group box protein 1, HMGB1), 如热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs), S100蛋白在原发性肝癌生长和转移, 特别是早期转移中的作用.

## 1 危险信号分子与肿瘤

**1.1 危险信号分子的概念** 1994年, Matzinger提出了危险信号分子及危险模式理论<sup>[1]</sup>. 危险信号分子即内源性DAMP分子包括一些细胞内蛋白、DNA、RNA和核酸. 他们表达于不同的细胞结构中, 在维持正常细胞的稳态中发挥作用. 生理状态下, 他们可以位于胞核和胞质如HMGB1, 胞质如S100蛋白, 外染色体如HSPs. 危险信号分子是正常细胞的成分, 他们或者由坏死细胞被动释放, 或者在细胞受损时由应激状态下的细胞主动分泌<sup>[2]</sup>. 炎症介质在肿瘤的形成和进展中发挥重要作用. 细胞在应激状态, 机体损伤, 炎症, 坏死性细胞死亡等过程中都可以引起危险信号分子的释放, 这些分子通过与模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)结合, 触发免疫反应, 向宿主发出危险信号, 并且启动修复机制. 新近的研究表明, 这些分子在慢性炎症和肿瘤微环境中的异常分布, 可以促进肿瘤的发生和进展<sup>[3]</sup>. 这提示我们, 危险信号分子及其受体可以作为肿瘤治疗的新靶点.

**1.2 炎症诱发肿瘤** 已经证实有15%-20%的人类肿瘤中存在感染和慢性炎症反应, 常见的有: 胃肠道、膀胱和肝脏肿瘤<sup>[4,5]</sup>. 其他引起慢性炎症的情况也预示肿瘤的发生, 如机械、物理、化学损伤和损伤后失调的免疫反应<sup>[6]</sup>. 炎症是对感染和组织损伤的免疫反应, 释放出各种炎症介质组成一个复杂的调节网络, 修复损伤组织, 维持内环境的稳定. 慢性炎症情况下, 在持续分泌的活性氧和含氮的活性分子的作用下, 修复的上皮细胞发生非可塑性增殖, 这样容易使DNA受损, 从而导致基因型的不稳定及携带突变基因细胞的增殖<sup>[7]</sup>. 病毒性肝炎是我国的常见病, 多发病, 国内95%的肝癌患者具有HBV感染的背景, 10%有HCV感染背景, 还有部分患者HBV和HCV重叠感染<sup>[8]</sup>. 而从HBV或HCV感染, 到慢性病毒性肝炎, 到肝癌的形成, 正好诠释了慢性炎症诱发肿瘤的理论.

**1.3 肿瘤引发炎症** 内源性肿瘤相关炎症反应由

肿瘤自身所触发, 不需要前炎症反应<sup>[9]</sup>. 上皮细胞在癌基因活化、肿瘤抑制基因失活或染色体质量排等因素的刺激下, 分泌一些因子, 可以招募炎症细胞到达肿瘤部位, 促成肿瘤微环境的形成. 肿瘤细胞和间质细胞共同组成局部微环境, 后者包括: 巨噬细胞、肥大细胞、内皮细胞、成纤维细胞、DC细胞、NK细胞、T和B淋巴细胞. 在不同类型的肿瘤及肿瘤形成的不同阶段, 这些间质细胞可以促进或抑制肿瘤的生长<sup>[10]</sup>.

## 2 几种常见危险信号分子与HCC

**2.1 HMGB1与HCC** HMGB1是一种重要的细胞因子, 在未成熟细胞和恶性细胞中常高度表达, 且具有多种生物学与病理学作用, 如诱导成年干细胞和胚胎干细胞迁移与增殖, 参与组织再生, 刺激内皮细胞表达细胞内黏附分子-1(inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、E-selectin, 释放组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等. HMGB1与其受体RAGE在多种肿瘤组织, 如前列腺、直肠、颈部、胰腺、甲状腺、胃肠道、乳腺肿瘤, 淋巴瘤等中高表达<sup>[11,12]</sup>. HMGB1与肿瘤的发生、进展密切相关. HMGB1和RAGE的共表达与肿瘤的侵袭深度及淋巴结转移密切相关<sup>[13]</sup>. HMGB1能够在肿瘤血管内皮细胞中过表达, 提示他有助于肿瘤的新生血管形成. 给予HMGB1或RAGE抑制剂, 可明显抑制某些肿瘤细胞的增殖<sup>[14]</sup>.

HCC多数由慢性肝炎经肝硬化转变而来, 即“慢性肝炎-肝硬化-肝癌”三步曲. 在我国人群, HBV和HCV感染是导致慢性肝病和肝硬化的最主要病因. 鉴于原发性肝癌与慢性乙型肝炎的相关性, 我们课题组率先开展了HMGB1在慢性重型乙型肝炎中的作用研究, 发现慢性乙型肝炎患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中HMGB1 mRNA及血清HMGB1蛋白含量明显升高, 与疾病严重程度呈正向相关<sup>[15]</sup>. 在慢性丙型肝炎患者血清中HMGB1蛋白含量也明显升高. 这提示我们在慢性病毒性肝炎到肝癌的过程中, HMGB1可能发挥着重要的作用.

HMGB1与HCC密切相关. Cheng等<sup>[16]</sup>发

**■相关报道**  
Cheng等发现, 肝癌患者血清HMGB1水平显著高于慢性肝炎、肝硬化及健康对照者. 血清HMGB1水平与AFP水平及肿瘤大小正相关.

### ■应用要点

本文进一步揭示危险信号分子在原发性肝癌发生、进展中的作用及其机制,对于开发新的预测和监测原发性肝癌发生、转移和复发的标志物,寻找新的抗肿瘤治疗方法有积极意义。

现,肝癌患者血清HMGB1水平显著高于慢性肝炎、肝硬化及健康对照者。血清HMGB1水平与AFP水平及肿瘤大小正相关。将HCC患者按肿瘤大小分为3组: <3、3-5、>5 cm, 不同组患者血清中HMGB1表达水平分别为 $35.2 \mu\text{g/L} \pm 11.9 \mu\text{g/L}$ ,  $69.3 \mu\text{g/L} \pm 23.1 \mu\text{g/L}$ 和 $122.7 \mu\text{g/L} \pm 48.9 \mu\text{g/L}$ , 各组之间的差异是显著的。而将患者按TNM分期分为: I、II、III和IV期时, 各个分期相对应的血清HMGB1含量分别为 $30.2 \text{ pg/L} \pm 5.9 \text{ pg/L}$ ,  $58.9 \text{ pg/L} \pm 20.0 \text{ pg/L}$ ,  $100.9 \text{ pg/L} \pm 23.4 \text{ pg/L}$ 和 $175.8 \text{ pg/L} \pm 47.6 \text{ pg/L}$ 。在有明显肝外组织或淋巴结转移组中, HMGB1含量是显著增高的。提示HMGB1很可能与HCC的血管浸润, 淋巴结和远处脏器转移密切相关。

我们课题组的研究也证实, 原发性肝癌患者肝癌组织中HMGB1 mRNA及蛋白呈高表达。而能耐受根治性切除手术的原发性肝癌患者血清中HMGB1蛋白浓度及PBMC中HMGB1 mRNA表达水平低。这可能正提示了HMGB1与肝癌早期转移的相关性。进一步的体外实验中, 外源性重组HMGB1能刺激HepG2细胞增殖, 并上调cyclin D1、PCNA mRNA和蛋白的表达。特异性HMGB1中和抗体能逆转HMGB1对HepG2细胞的增殖作用<sup>[17]</sup>。靶向HMGB1的siRNA分子片段可以有效地抑制HepG2的生长并下调cyclin D1、PCNA mRNA和蛋白的表达, 抑制AFP释放, 促进HepG2细胞凋亡, 其作用与下调HMGB1的表达有关<sup>[18]</sup>。

目前的研究结果初步揭示了HMGB1在原发性肝癌中可能发挥的重要作用, HMGB1可以作为一个很有用的评价HH分期和判断预后的指标。阻断HMGB1的合成和释放的措施, 有望成为一种治疗HCC的新方法。但关于HMGB1在HCC肿瘤细胞形成、侵袭、转移等过程中的作用机制, 还知之甚少, 尚有待进一步的研究。

**2.2 HSPs与HCC** HSPs是一组在休克、化学和物理应激情况下高表达的蛋白<sup>[19]</sup>。迄今为止, 已经证实的HSPs超过了40种, 他们共同组成HSPs超家族。HSPs可以分为6个大类, HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40和小分子HSP。在生理情况下HSPs检测不到, 在应激情况下, HSPs的所有亚型可以构成细胞总蛋白5%, 而這些HSPs可以表达于不同的亚细胞组分中<sup>[20]</sup>。在HCC的早期诊断和治疗研究中, HSPs受到了高度关注, 因为他们在正常组织中不表达, 而在HCC时高表达<sup>[21,22]</sup>。

通过基因芯片筛选, 发现在肝脏肿瘤组织中, 有一系列HSPs被诱导表达, 表明他们中的部分可以用于HCC发生的早期诊断。比如通过免疫组织化学, 蛋白印迹和RT-PCR等方法证实了, HSP27、HSP70、GRP78、GRP75在HCC组织中高表达<sup>[21,23]</sup>。在HCC患者中还发现了可溶性HSP27<sup>[24,25]</sup>。有意思的是, 一些HSPs表达水平被证实与HCC患者的临床病理特征直接相关。比如, HSP27和HSP70过表达, 与更差的肿瘤分级直接相关<sup>[26]</sup>。除此以外, 一些临床病理状况, 如肝炎病毒感染, 早期复发, 判断预后等都可以用HSPs作为指标。

有研究证实, 非磷酸化和磷酸化的HSPs与肝癌的不同分期相关。磷酸化是在HSPs中常见的一种转录后修饰, 也是其活性的一个决定因子。在HCC组织中发现磷酸化的HSP27, 而且磷酸化水平与肿瘤大小, 微血管浸润和转移, 肿瘤分期密切相关<sup>[27]</sup>。

HSPs作为HCC早期复发的标志性分子。HSP家族中的GRP75被证实与HCC手术后的早期复发密切相关。在早期复发, 即术后4-12 mo复发的患者中, 其表达升高。GRP75高表达与HCC转移相关, 因此, 提示其可以作为预测HCC早期转移的标志物和判断预后的指标<sup>[24]</sup>。

HSPs作为判断预后的血清学标志物。总的来说, HSPs高表达与HCC较差的预后相关。HSPs高表达患者的5年生存率为24.1%, 显著低于HSP27低表达者的59.3%, 这也说明HSP27的表达可以作为一个强有力的判断生存预后的指标<sup>[28]</sup>。更重要的, 在70例HCC患者的组织标本中, 发现23例的HSP27、HSP70、GRP78表达同时上调, 他们中有80%(18/23)与肿瘤血管浸润和不良预后显著相关<sup>[23,29]</sup>。

目前肿瘤治疗药物的开发非常重视寻找肿瘤形成过程中的关键分子作为靶标。分子伴侣HSPs因其在维持致癌蛋白的结构、稳定性和功能信号通路中的关键作用, 而受到特别关注。如GRP75可以与P53相互作用, 下调P53的活性<sup>[30]</sup>。阻断HSPs的方法有望开发出新的抗肿瘤药物。

**2.3 S100蛋白与原发性肝癌** S100A8/A9蛋白参与了肿瘤的生长和转移的各个方面, 并且与肿瘤的早期转移密切相关<sup>[31,32]</sup>。有报道指出S100A9蛋白在侵袭性HCC中表达明显上调, 结合临床病理资料相关性研究, 结果提示S100A9可能成为一种潜在的、有应用价值的HCC分类、侵袭预测的分子标志物<sup>[33]</sup>。

### 3 结论

危险信号分子在炎症诱发的肿瘤和肿瘤引发的炎症中都发挥着重要作用. HCC的发生正是这样一个炎症诱发肿瘤和肿瘤引发炎症的复杂过程. 危险信号分子中的HMGB1、HSPs、S100在原发性肝癌的发生、侵袭、转移中发挥着重要, 甚至关键性的作用. 虽然目前仍有很多机制尚待进一步研究, 但是我们有理由相信, 这些危险信号分子可以成为新的预测和监测原发性肝癌发生、转移和复发的标志物, 阻断这些危险信号分子的措施, 有望成为新的抗肿瘤治疗方法.

### 4 参考文献

- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991-1045
- Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1-5
- Rock KL, Kono H. The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 99-126
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860-867
- Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 3-10
- Yang GY, Taboada S, Liao J. Inflammatory bowel disease: a model of chronic inflammation-induced cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 511: 193-233
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-435
- 杨秉辉, 丛文铭, 周晓军, 陈孝平, 杨甲梅, 樊嘉, 王建华, 杨仁杰, 李槐, 蒋国梁, 曾昭冲, 陈敏华, 陈敏山, 梁萍, 吕明德, 罗荣城, 刘鲁明, 秦叔逵, 叶胜龙, 吴孟超, 汤钊猷, 孙燕, 管忠震. 原发性肝癌规范化诊治专家共识. *临床肿瘤学杂志* 2009; 14: 259-269
- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789-799
- Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene* 2008; 27: 5904-5912
- Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A, Lotze MT. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2836-2848
- Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 367-388
- Völp K, Brezniceanu ML, Bösser S, Brabletz T, Kirchner T, Göttel D, Joos S, Zörnig M. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with an elevated level of the antiapoptotic c-IAP2 protein in human colon carcinomas. *Gut* 2006; 55: 234-242
- Taguchi A, Blood DC, del Toro G, Canet A, Lee DC, Qu W, Tanji N, Lu Y, Lalla E, Fu C, Hofmann MA, Kislinger T, Ingram M, Lu A, Tanaka H, Hori O, Ogawa S, Stern DM, Schmidt AM. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature* 2000; 405: 354-360
- 刘洪波, 范学工, 黄建军, 李宁, 彭建萍, 李沙陵. 乙型肝炎患者血清高迁移率蛋白-1含量的检测及临床意义. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 812-815
- Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Lu XF, Zhong N, Zhang ZL, Fan W, Li YQ. Serum high mobility group box chromosomal protein 1 is associated with clinicopathologic features in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 446-452
- 贺新春, 范学工, 周蓉蓉. HMGB1对人肝癌细胞株 HepG2体外增殖的影响. *中南大学学报(医学版)* 2010; 35: 451-457
- 贺新春, 范学工, 刘洪波, 周蓉蓉. 小干扰RNA干扰高迁移率蛋白1对HepG2细胞增殖和凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 361-365
- Aufricht C. HSP: helper, suppressor, protector. *Kidney Int* 2004; 65: 739-740
- Sherman M, Multhoff G. Heat shock proteins in cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1113: 192-201
- Didelot C, Lanneau D, Brunet M, Joly AL, De Thonel A, Chiosis G, Garrido C. Anti-cancer therapeutic approaches based on intracellular and extracellular heat shock proteins. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2839-2847
- Lu WJ, Lee NP, Fatima S, Luk JM. Heat shock proteins in cancer: signaling pathways, tumor markers and molecular targets in liver malignancy. *Protein Pept Lett* 2009; 16: 508-516
- Luk JM, Lam CT, Siu AF, Lam BY, Ng IO, Hu MY, Che CM, Fan ST. Proteomic profiling of hepatocellular carcinoma in Chinese cohort reveals heat-shock proteins (Hsp27, Hsp70, GRP78) up-regulation and their associated prognostic values. *Proteomics* 2006; 6: 1049-1057
- Yi X, Luk JM, Lee NP, Peng J, Leng X, Guan XY, Lau GK, Beretta L, Fan ST. Association of mortalin (HSPA9) with liver cancer metastasis and prediction for early tumor recurrence. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 315-325
- Feng JT, Liu YK, Song HY, Dai Z, Qin LX, Almofti MR, Fang CY, Lu HJ, Yang PY, Tang ZY. Heat-shock protein 27: a potential biomarker for hepatocellular carcinoma identified by serum proteome analysis. *Proteomics* 2005; 5: 4581-4588
- Hwang TS, Han HS, Choi HK, Lee YJ, Kim YJ, Han MY, Park YM. Differential, stage-dependent expression of Hsp70, Hsp110 and Bcl-2 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 690-700
- Zhang D, Wong LL, Koay ES. Phosphorylation of Ser78 of Hsp27 correlated with HER-2/neu status and lymph node positivity in breast cancer. *Mol Cancer* 2007; 6: 52
- King KL, Li AF, Chau GY, Chi CW, Wu CW, Huang CL, Lui WY. Prognostic significance of heat shock protein-27 expression in hepatocellular carcinoma and its relation to histologic grading and survival. *Cancer* 2000; 88: 2464-2470
- Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Iizuka N, Toda T, Sakaida I, Okita K, Oka M, Nakamura K. Proteomic profiling of heat shock protein 70 family members as biomarkers for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Proteomics* 2003; 3: 2487-2493
- Kaul SC, Aida S, Yaguchi T, Kaur K, Wadhwa R. Activation of wild type p53 function by its mortalin-binding, cytoplasmically localizing carboxyl terminus peptides. *J Biol Chem* 2005; 280: 39373-39379
- Ghavami S, Rashedi I, Dattilo BM, Eshraghi M, Chazin WJ, Hashemi M, Wesselborg S, Kerkhoff C, Los M. S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP

### 同行评价

本文内容新颖, 能与临床结合, 具有较好的科学价值.

- kinase-dependent pathway. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1484-1492
- 32 Sinha P, Okoro C, Foell D, Freeze HH, Ostrand-Rosenberg S, Srikrishna G. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol* 2008; 181: 4666-4675
- 33 陈滨, 彭民浩, 李佳荃, 蓝柳根, 卢景宁. 钙调蛋白S100A9在肝细胞性肝癌中的表达及其意义. *中国癌症防治杂志* 2010; 2: 172-175

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

# 百世登出版集团推出 12 种开放获取生物医学期刊全部被 PubMed 和 PMC 收录

**本刊讯** 由美国国立医学图书馆(U.S. National Library of Medicine, 简称NLM), 美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, 简称NCBI))和美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, 简称NIH), 共同于2010-2011年, 收录了百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Co., Limited, 简称BPG)出版的12种开放获取生物医学期刊. 12种期刊被NLM, NCBI和NIH共同主办的PubMed Central和PubMed平台, 公开面向全球发布, 读者免费阅读和下载全文. 12种期刊被收录的名称及网址如下:

1 World Journal of Biological Chemistry (世界生物化学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1495/>

2 World Journal of Cardiology (世界心脏病学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1320/>

3 World Journal of Clinical Oncology (世界临床肿瘤学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1494/>

4 World Journal of Diabetes (世界糖尿病杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1498/>

5 World Journal of Gastrointestinal Endoscopy (世界胃肠内镜杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1323/>

6 World Journal of Gastrointestinal Oncology (世界胃肠肿瘤学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1324/>

7 World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology (世界胃肠病理生理学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1496/>

8 World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics (世界胃肠药理学与治疗杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1497/>

9 World Journal of Gastrointestinal Surgery (世界胃肠外科杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1325/>

10 World Journal of Hepatology (世界肝病学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1321/>

11 World Journal of Radiology (世界放射学杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1322/>

12 World Journal of Stem Cells (世界干细胞杂志)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1470/>

(总编辑: 马连生2011-05-30)