

IMP3 在人类肿瘤细胞中的表达及研究现状

张 冉 综述 敖启林 审校

(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029; 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430032)

摘 要 胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(IMP3)是胰岛素样生长因子 RNA 结合蛋白家族中的一种,它在胚胎形成时调节胰岛素样生长因子 II(IGF-II)的转录,主要在胚胎时期和肿瘤组织中表达,现将 IMP3 在人类肿瘤细胞中的表达以及研究现状作一综述。

关键词 胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3; 肿瘤; 标志物

中图分类号: R73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-9760(2012)08-297-05

目前人类恶性肿瘤仍是当今世界上最难攻克疾病之一,它的高死亡率严重威胁着人类的健康,而尽早的诊断和正规的治疗才能提高患者的生存率,改善预后。胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3,IMP3)是一种癌胚蛋白,可以在人类多种肿瘤的细胞质中表达,是肿瘤细胞增殖以及转移的关键因素之一。近几年来,众多学者为研究 IMP3 在肿瘤增殖以及转移中的作用做了大量工作,并取得了重大进展。作者就 IMP3 的结构功能及与肿瘤的关系作一综述。

1 IMP3 的结构及功能

1.1 胰岛素样生长因子 II(insulin-like growth factor II,IGF-II)

人胰岛素样生长因子 II(IGF-II)与人胰岛素原有高度的同源性,是 20 世纪 70 年代末被发现的一种多肽,由 67 个氨基酸组成,其基因全长 30Kb,在人类定位于 11p15.5,主要在肝脏合成。IGF II 的转录由启动因子(P1-P4)调节,其转录产物在胚胎期和成年期特异性表达。IGF-II 作为一种胚胎性生长因子,在胚胎发育和细胞生长等过程中具有重要的促分裂作用。人类肿瘤组织中 IGF-II 高表达可能不仅与 IGF-II 基因的异常表达有关,也与 IGF-II 的 mRNA 结合蛋白 3(IMP3)异常调控有关。

1.2 胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3,IMP3)

胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3(In-

sulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3,IMP3)是一个 580 个氨基酸的癌胚 RNA 结合蛋白,含有 4 个 KH 识别区和 2 个 RNA 识别区。由 7 号染色体短臂 11.5 的 IGF2BP3 基因编码,并由一个 4350bp 的 mRNA(包含有 250bp5' 非翻译区,1740bp 开放阅读区和 2168bp3' 非编码区)转录而成。该蛋白的分子量为 65~70kDa,它在胚胎形成时调节胰岛素样生长因子 II(IGF-II)的转录,能与胰岛素样生长因子 II mRNA leader 3 的 5' 非翻译区结合,参与 IGF-II mRNA 定位、稳定性、反转录和翻译的调节,进而影响 IGF-II 的表达。

2 IMP3 与肿瘤

大量研究证实,IGF-II 蛋白高表达可能不仅与 IGF-II 基因的异常表达有关,也可能与 IGF-II 的 mRNA 结合蛋白 3(IMP3)异常调控有关。mRNA 在细胞核中完成转录和翻译水平调控后,再转到细胞质中执行其正常功能。IMP3 可间接调控 IGF-II 基因表达,而 IGF-II 通过激活和结合 IGF1 受体使酪氨酸激酶氧化磷酸化,氧化磷酸化的 IGF1 受体再将促有丝分裂的信号传到细胞内,促进肿瘤细胞有丝分裂、抑制凋亡^[1]。

Findeis-Hosey JJ 等研究报道小鼠 IMP3 家族基因缺失可使 CD44mRNA 的下调,CD44 是一种细胞黏附分子,能促使 IV 型胶原纤维的降解并与细胞骨架蛋白相结合,CD44 的下调可降低细胞与基质之间的黏附,促进细胞的转移^[2]。因此我们推测 IMP3 还可能间接通过 CD44 等途径参与了肿瘤的浸润和转移。

2.1 舌鳞癌

Li 用免疫组化检测了 67 例舌鳞状细胞癌和

27例口腔白斑中IMP3的表达情况,发现IMP3在舌鳞状癌细胞中的表达与其组织学分级、病理以及临床特征、患者的预后相关;IMP3在舌鳞状癌细胞中阳性表达率为77%(50例/67例)其中弱阳33例(51%)和中度阳性17例(26%)。口腔白斑细胞中IMP3阳性表达率70%,(19例/27例),均为弱阳性,IMP3在鳞状细胞癌中与口腔白斑中的表达有显著差异($P<0.05$),并与淋巴结转移和预后相关($P<0.05$)。研究显示IMP3在舌鳞状细胞癌的发生、发展和转移可能起到重要作用,可以作为舌鳞状细胞癌患者预后的一个新的指标^[3]。

2.2 消化系统肿瘤

食管癌:陈照丽等用免疫组化方法检测100对食管鳞癌和正常食管黏膜中的IMP3蛋白的表达水平,Realtime PCR检测33对食管鳞癌组织和正常食管黏膜中IMP3的mRNA表达水平。结果显示IMP3在癌组织中的表达水平显著高于癌旁正常黏膜组织(17% vs 2%, $P<0.001$),IMP3高表达与食管鳞癌患者预后差之间显著相关($P<0.005$),是影响食管鳞癌的预后因素之一^[4]。Di Lu等用免疫组织化学方法检测正常食管黏膜和食管腺癌中IMP3的表达,IMP3在正常食管黏膜中阳性表达率为2%,在Ⅱ期食管腺癌中的阳性表达率为18.5%,在Ⅲ期为15.6%,正常食管黏膜和食管腺癌中IMP3蛋白的阳性表达率有显著差异,提示IMP3可能参与了食管腺癌的发生发展与食管腺癌的预后相关^[5]。

胃癌:王瑞权^[6]等应用免疫组化方法,观察了65例胃癌及癌旁正常黏膜IMP3与缺氧诱导因子1a(HIF-1a)的表达。结果显示IMP3在胃癌组织的阳性表达率为100%,其中弱阳、中度阳性,强阳性表达分别为13例、29例和23例,而癌旁正常黏膜细胞中,仅有4例呈弱阳性,二者有显著差异($P<0.05$)。IMP3的表达与TNM分期及淋巴结转移相关($P<0.05$),并且HIF-1a与IMP正相关($P<0.05$)。研究结果认为HIF-1a与IMP3与胃癌侵袭转移能力有关。

结直肠腺癌:Ray-Hwang Yuan等用免疫组织化学染色方法对186例结直肠腺癌进行检测,IMP3的阳性表达138例(74%),在周围正常组织中无表达,并与肿瘤的体积和淋巴转移有关,且IMP3阳性表达程度的越高,淋巴转移的风险就越高,其5年生存率就越低,因此认为IMP3的表达

与结直肠癌的预后密切相关^[7]。

胆管癌:Marc-Oliver Riener随机采取197例外科手术切除的肝外胆管标本,其中115例胆管癌组织,11例高度非典型性增生组织,9例低度非典型性增生组织,26例急性炎症组织,36例正常组织,用免疫组化技术检测IMP3在各组织中的表达情况。结果发现IMP3在胆管癌和高度非典型性增生的表达高于其他组,在胆管癌组织中最高,阳性率高达58.3%。通过数据分析,推测IMP3可能是肝外胆管高度非典型性增生的一个重要标志,也是检测胆管癌的一个独立性指标^[8]。

肝癌:Yung-Ming Jeng等用免疫组织化学染色方法检测IMP3和肝癌的关系时,发现肝癌组织中有IMP3的表达,且肝癌的AFP表达越高、分级越高,IMP3表达的水平就越高;而且IMP3在卫星灶中的表达明显高于主体瘤,认为IMP3能促进肝癌细胞增殖和浸润发展,是肝癌复发与预后不良的标志物之一^[9]。

2.3 非小细胞性肺癌

Guido Bellezza等使用免疫组织化学染色方法检测非小细胞性肺癌组织标本151例,共有126例IMP3阳性表达,其中鳞状细胞癌的阳性表达率为75%,支气管肺泡癌的阳性率为25%,且与肿瘤细胞分级和淋巴结转移有关。因此,通过检测IMP3蛋白的表达,对高危患者的预测和治疗有意义^[10]。

2.4 泌尿系统肿瘤

膀胱上皮癌:Sitnikova L等通过免疫组化的方法研究IMP3在214例原发性膀胱尿路上皮癌和28转移性上皮癌中的表达,发现原发性浅表上皮癌中IMP3的阳性表达率为20%(42例/214例),转移性上皮癌的阳性表达率为93%(26例/28例);Kaplan-Meier生存曲线和日志秩检验表明,IMP3表达阳性的患者5年无恶化率和生存率分别为64%和76%,而IMP3表达阴性的患者5年无恶化率和生存率分别为91%和94%,二者均有显著差异($P=0.0002$; $P=0.0067$);有64%的IMP3表达阳性的浅表性膀胱上皮癌发生了转移,而IMP3表达阴性的肿瘤未发现转移,二者差异显著($P=0.0017$),多变量分析显示IMP3表达阳性的肿瘤发生浸润或转移的几率是阴性肿瘤的5倍;因此,研究认为IMP3是原发性膀胱上皮癌的一个独立的预后指标,对识别具有进一步恶化潜能的肿瘤并使患者得到及早的治疗有重大意义^[11]。

前列腺癌: Ikenberg K 等应用免疫组化检测 425 例前列腺癌、51 例癌转移组织以及 31 例正常前列腺组织中 IMP3 的表达,结果显示 IMP3 在前列腺原发癌的阳性表达明显高于正常组织($P < 0.0001$);IMP3 表达和 Gleason 评分仅有微弱的相关性;认为 IMP3 可能在指导前列腺癌新的治疗方法上有重大意义,但尚不能独立作为诊断前列腺癌和预测其预后的生物标志物^[12]。

2.5 妇科肿瘤

葡萄胎: 曹雪霞等应用免疫组织化学 SP 法检测 IMP3 在 40 岁以上葡萄胎及侵蚀性葡萄胎组织中的表达情况,发现血 β -hCG $> 2 \times 10^5$ mIU/ml 者 IMP3 阳性率高,且 IMP3 表达阳性者发展为侵蚀性葡萄胎率高,可以通过检测 IMP3 在葡萄胎的表达情况来判断葡萄胎恶化进展情况,并可把 IMP3 作为检测葡萄胎发生局部转移和或远处转移的新的分子标记物;在侵蚀性葡萄胎中,将化疗前后肿瘤组织 IMP3 的表达做一对比,发现化疗后 IMP3 阳性率较化疗前下降,具有统计学差异($P < 0.05$),研究认为 IMP3 在肿瘤细胞的增殖,分化和转移方面起着重要的作用^[13]。

卵巢癌: Aurelia Noske 等在免疫组织化检测 68 例卵巢癌中 IMP3 的表达,其中 32 例有阳性表达(47%),Western blot 分析显示所有卵巢癌细胞株中,IMP3 表达均为阳性,而交界性肿瘤、良性的卵巢病变及正常卵巢组织表达呈弱阳性或是阴性,单变量 Kaplan-Meie 分析显示 IMP3 在卵巢癌中的表达与预后呈正相关($P = 0.048$),因此研究认为 IMP3 可以在各种亚型的卵巢癌中表达,也是判断预后的一个标志物^[14]。

2.6 乳腺癌

苏鹏等采用组织芯片技术和免疫组化 Elivision 两步法检测乳腺癌标本中 IMP3 的表达。在 214 例乳腺浸润性导管癌中,IMP3 阳性表达率 14.49%(31 例),其中强阳性、中度阳性、弱阳性表达分别为 16 例、6 例和 9 例,其阳性表达与乳腺癌组织学分级、Ki-67 表达相关。三阴性乳腺癌组的 IMP3 阳性表达率为 38.71%(24/62),其中大部分为强阳性表达(16/24);人表皮生长因子受体(HER2)阳性组的阳性表达率为 4.92%(3/61),均为弱阳性表达;雌激素受体(ER)阳性组的阳性表达率为 4.40%(4/91),其中中度阳性表达 2 例,弱阳性 2 例;IMP3 表达明显高于 HER2 阳性组和

ER 阳性组;三阴性组 IMP3 的表达与 HER2 阳性组和 ER 阳性组相比差异均有统计学意义($P < 0.001$);研究显示 IMP3 的表达与乳腺癌组织学级别高、Ki-67 增殖指数高相关,认为 IMP3 与乳腺癌的进展和恶性度相关,并可能作为三阴性乳腺癌病理诊断的一个标志物^[15]。

2.7 内分泌腺肿瘤

甲状腺癌: Asioli S 等通过对低分化甲状腺癌患者研究发现,低分化甲状腺癌死亡的危险性与 IMP3 阳性表达相,IMP3 能为低分化的甲状腺癌不良预后提供依据^[16]。Magdalena Slosar 用免疫组化研究良恶性滤泡样甲状腺腺瘤中 IMP3 的表达情况时,发现所有良性滤泡样甲状腺腺瘤中 IMP3 表达均为阴性(20 例),而滤泡样甲状腺癌 IMP3 阳性表达率 69%(22 例/32 例),其中 7 例为强阳性表达。二者差异显著,所以研究认为 IMP3 对于鉴别良恶性滤泡样甲状腺瘤有一定的意义^[17]。

垂体瘤: Righi A 等使用免疫组化方法研究了 IMP3 在人垂体组织和垂体良、恶性肿瘤中的表达,结果显示垂体组织的垂体前叶细胞有 IMP3 的灶性表达,良性垂体腺瘤和侵袭性垂体腺瘤表达均阳性,无明显差别;而 IMP3 在 PRL-GH-TSH 腺瘤中的表达较其他亚型的腺瘤表达率高^[18]。

2.8 肉瘤

平滑肌肉瘤: Cornejo K 等使用免疫组织化学方法研究 IMP3 在子宫肌瘤和平滑肌肉瘤中发现,平滑肌肉瘤中 IMP3 强阳性表达率高达 52%(43 例/82 例),而在良性子宫肌瘤中均为阴性(0 例/62 例),二者有显著差异,认为 IMP3 可以作为明确恶性平滑肌肉瘤诊断的一个生物标志^[19]。

骨肉瘤: 李康华等应用 SP 免疫组化方法检测骨肉瘤和骨软骨瘤中 IMP3 蛋白的表达时发现,骨肉瘤组织中 IMP3 阳性率为 92.65%(63/68),强阳性、中度阳性、弱阳性、阴性的表达依次为 45.59%(31/68)、22.74%(19/68)、22.06%(15/68)、4.41%(3/68),骨软骨瘤中,IMP3 阳性表达率为 10%(2/20),且均为弱阳性,IMP3 在二者的表达存在显著差异,有统计学意义($P < 0.01$);骨肉瘤中,IMP3 表达与骨肉瘤患者术后 3a 存活率呈负相关($P < 0.01$)。研究认为 IMP3 与骨肉瘤的发生、发展以及预后密切相关,具有重要的临床意义,并可作为骨肉瘤病理诊断的一个新的标记

物^[20]。

2.9 其它

恶性黑色素瘤: Yu L 在研究黑色素细胞病变中发现:几乎所有的良性(8/8)、不典型增生(8/8)和斯皮茨痣(8/9)IMP3 表达为阴性;5/12 黑色素瘤原位癌和 4/15 浅表黑色素瘤 IMP3 表达为阳性;10/20 深层黑色素瘤和 25/52 转移性黑色素瘤 IMP3 染色则为强阳性;IMP3 在非促纤维增生性恶性黑色素瘤(浅表和深部)和良性或不典型增生或斯皮茨痣表达显著不同,差异有统计学意义($P=0.0427$);23 例促纤维增生性恶性黑色素瘤中有 4 例 IMP-3 表达阳性,和深层黑色素瘤 IMP3 阳性表达有显著差异, ($P=0.0109$);10 例非典型斯皮茨肿瘤中 7 例 IMP3 阳性表达,和斯皮茨痣之间的差异有统计学意义 ($P=0.0256$)。因此认为,IMP3 在黑色素细胞恶性病变中,如非促纤维增生性黑色素瘤或非典型斯皮茨肿瘤,具有潜在的诊断价值^[21]。

间皮瘤: Shi M 应用免疫组化检测了 109 病例(45 例间皮瘤,64 例反应性间皮增生)中 IMP3 的表达,结果显示 IMP3 表达于所有类型恶性间皮瘤中,其有 33 例(73%)表达为强阳性,相反,IMP3 在所有的良性反应性间皮增生中均无表达。研究结果提示 IMP3 可以为恶性间皮瘤与良性间皮增生的鉴别提供诊断依据,是诊断恶性间皮瘤的一种新的标志物^[22]。

淋巴瘤: King RL 研究发现 IMP3 在霍奇金淋巴瘤表达的阳性率为 100%(26/26),染色强度均为强阳性,在伯基特淋巴瘤中表达阳性 83.33%(10/12),染色强度均为中度阳性,在滤泡性淋巴瘤中阳性率 80%(12/15),染色强度则为弱阳性到中度阳性;IMP3 在弥漫性低分化大 B 细胞淋巴瘤表达阳性,染色强度弱阳到强阳性,变异较大;而非 B 细胞生发中心的淋巴瘤 IMP3 表达率较低。研究结果认为 IMP3 在以 B 细胞生发中心起源的淋巴瘤中的表达水平并不稳定,可能和淋巴瘤的亚型有关,还需要更进一步研究 IMP3 在淋巴瘤中表达以及临床意义^[23]。

脑膜瘤: Hao S 等用免疫组化方法对 107 例原发性脑膜瘤病例中 IMP3 的表达,并将结果与肿瘤的复发和总生存率的关系进行了调查研究,其中在 13 例复发性脑膜瘤患者中,有 7 例 IMP3 阳性表达,Kaplan-Meier 生存曲线表明,IMP3 表达阳

性的脑膜瘤患者比阴性的患者复发率高,有显著差异($P=0.004$),而且整体存活率低($P<0.001$);IMP3 的阳性患者与阴性患者 5 年无复发和整体存活率之比分别为 0%:89%和 36%:94%。研究证实 IMP3 在脑膜瘤中阳性的表达越高,提示肿瘤复发的风险就越高。因此 IMP3 是脑膜瘤复发一个潜在的独立的预后标志物^[24]。

神经母细胞瘤: Zhu S 等用免疫组化方法研究神经母细胞瘤中 IMP3 的表达时发现,阳性表达率为 57.8%(52 例/90 例),并且与肿瘤细胞的分化级别、MYCN 基因的扩增以及患者的预后差相关;研究发现,当 IMP3 基因下调时,神经母细胞瘤的侵袭性也降低。因此认为 IMP3 是神经母细胞瘤患者预后不佳的指标,并可能为治疗该疾病提供新的思路^[25]。

综上所述,IMP3 与人类肿瘤发生和发展密切相关,并表达于多种恶性肿瘤组织中。IMP3 通过增强 IGF II 的表达而促进肿瘤细胞增殖,并可能间接通过 CD44、基质金属蛋白酶等多种途径参与了人类恶性肿瘤的浸润和转移。所以,我们认为 IMP3 是人类恶性肿瘤的一个特异性标记物,能促进肿瘤细胞增殖与侵袭,是肿瘤预后的一个关键因素。

参考文献:

- [1] Prince SN, Foulstone EJ, Zaccaro OJ, et al. Functional evaluation of novel soluble insulin-like growth factor (IGF)-II specific ligand traps based on modified domain 11 of the human IGF2 receptor[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(2): 607-617.
- [2] Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, et al. IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(4): 477-484.
- [3] Li HG, Han JJ, Huang ZQ, et al. IMP3 is a novel biomarker to predict metastasis and prognosis of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Craniofac Surg*, 2011, 22(6): 2022-2025.
- [4] 陈照丽, 邢学忠, 李宝重, 等. IMP3 在食管鳞癌中高表达是独立预后因素[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(23): 3583-3587.
- [5] Di LU, Poonamvo HR, Peigou GC, et al. An oncofetal protein IMP3 a new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(4): 521-525.
- [6] 王瑞权, 黄志芳, 陈志梅, 等. HIF-1 α 及 IMP3 在胃癌中的表达及意义[J]. *Modern Practical Medicine*, 2011, 23(10): 1183-1185.
- [7] Ray HY, Chi CW, Chia CC, et al. Diffuse expression of RNA-

- binding protein IMP3 predicts high-stage lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(6): 1711-1719.
- [8] Marcoliver R, Florian R, Fritzs C, et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas [J]. *Human Pathology*, 2009, 40(10): 1377-1383.
- [9] Jeng YM, Chang CC, Hu FC, et al. RNA-binding protein insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression promotes tumor invasion and predicts early recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2008, 48 (4): 1118-1127.
- [10] Guido B, Antonio C, Angelo S, et al. IMP3 expression in non small cell lung cancer [J]. *Human Pathology*, 2009, 40 (8): 1205-1210.
- [11] Sitnikova L, Mendese G, Liu Q, et al. IMP3 predicts aggressive superficial urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6): 1701-1706.
- [12] Ikenberg K, Fritzsche FR, Zuerrer-Haerdi U, et al. Insulin-like growth factor II RNA binding protein 3(IMP3) is over-expressed in prostate cancer and correlates with higher Gleason scores [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 341.
- [13] 曹雪霞. IMP3 在 40 岁以上葡萄胎及侵蚀性葡萄胎患者中的表达研究 [D]. 河北: 河北医科大学, 2011.
- [14] Aurekia N, Areeg F, Ralph W, et al. IMP3 Expression in Human Ovarian Cancer is Associated With Improved Survival [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2009, 28 (3): 203-216.
- [15] 苏鹏, 杨其峰, 周志强, 等. 乳腺癌中 IMP3 表达及其与临床病理特征的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(1): 18-21.
- [16] Asioli S, Erickson LA, Righi A. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(9): 1269-1278.
- [17] Slosar M, Vohra P, Prasad M, et al. Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3(IMP3) is differentially expressed in benign and malignant follicular patterned thyroid tumors [J]. *Endocr Pathol*, 2009, 20(3): 149-157.
- [18] Righi A, Zhang S, Jin L, et al. Analysis of IMP3 expression in normal and neoplastic human pituitary tissues [J]. *Endocr Pathol*, 2010, 21(1): 25-31.
- [19] Cornejo K, Shi M, Jiang ZO, et al. Oncofetal protein IMP3: a useful diagnostic biomarker for leiomyosarcoma [J]. *Hum Pathol*, 2012; doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.020.
- [20] 李康华, 黄跃平, 张俊, 等. IMP3 蛋白在骨肉瘤组织中的表达与临床意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(5): 426-427.
- [21] Yu L, Xu H, Wasco MJ, et al. IMP-3 expression in melanocytic lesions [J]. *Cutan Pathol*, 2010, 37(3): 316-322.
- [22] Shi M, Fraire AE, Chu P, et al. Oncofetal protein IMP3, a new diagnostic biomarker to distinguish malignant mesothelioma from reactive mesothelial proliferation [J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(6): 878-882.
- [23] King RL, Pasha T, Rouillet MR, et al. IMP-3 is differentially expressed in normal and neoplastic lymphoid tissue [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(12): 1699-1705.
- [24] Hao S, Smith TW, Chu PG, et al. The oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker to predict aggressive meningioma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, 135(8): 1032-1036.
- [25] Zhu S, Lee JS, Guo F, et al. Activated ALK collaborates with MYCN in neuroblastoma pathogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 362-373.

(收稿日期 2012-07-05)

(上接第 285 页)

而下的互动, 尽力提高教师对规范的认同度。培训制度不能只是向教师提要求, 而要更多地考虑如何让教师在行使权力时, 自觉履行义务和承担责任。

二是关注教师的需求, 形成合理的培训方案。教师的参与应贯穿于整个培训过程, 从目标的确定到课程的规划、实施、评价等各个阶段。培训者应了解教师的需求, 引导教师主动参与培训设计, 形成针对性强的课程内容、多样化的培训方式以及合理的培训方案, 发挥教师的主体性, 提高培训的有效性^[5]。

三是培养教师的反思能力。反思也是教师主动学习的体现。培训中应引导教师反思教学实践, 并发展教师的反思能力, 促使教师主动学习。

参考文献:

- [1] 胡彦, 赵先柱, 陈俊国. 国内外高校教师培训研究对医学助教培训体系构建的启示 [J]. *重庆医学*, 2006, 35(21): 2010-2012.
- [2] 袁贵仁. 落实教育规划纲要 服务医药卫生体制改革开创医学教育发展新局面 [EB/OL]. http://news.xinhuanet.com/edu/2011-12/13/c_122413234.htm. 2012-07-29.
- [3] 胡彦. 高等医学院校医学基础学科助教规范化培训模式的初步研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.
- [4] 汪辉文. 试论医学青年教师成长特点及培养 [J]. *中国高等医学教育*, 2009, (2): 60-61.
- [5] 张雳. 论有效的教师培训原则 [J]. *四川师范大学学报(社会科学版)*, 2008, 35(2): 53-57.

(收稿日期 2012-07-25)