

环境类雌激素双酚 A 通过上调 Snail 蛋白表达促进 MCF-7 乳腺癌细胞迁移

冷彦¹, 吴艺舟², 孙玉洁^{1,2*}

(¹南京医科大学人类功能基因组重点实验室, ²细胞生物学系, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨外源性双酚 A(BPA)调控 MCF-7 乳腺癌细胞迁移的分子机制。方法:通过划痕实验和 Transwell 实验检测 MCF-7 乳腺癌细胞迁移能力,并以黏附实验反向辅助验证;通过质粒转染干扰 Snail 蛋白表达水平,进一步研究外源性 BPA 调控 MCF-7 乳腺癌细胞迁移的分子机制。结果:外源性 BPA 能上调细胞中 Snail 的表达水平,从而下调 E-cadherin 的表达并促进 MCF-7 乳腺癌细胞迁移;siRNA 干扰 Snail 表达后 MCF-7 乳腺癌细胞迁移减慢。此外,BPA 刺激能降低 MCF-7 乳腺癌细胞黏附能力。结论:外源性 BPA 可通过上调 Snail 表达水平,促进 MCF-7 乳腺癌细胞的迁移,为进一步阐明乳腺癌细胞侵袭与转移的分子调控机制提供了新线索。

[关键词] 双酚 A;Snail;E-cadherin;MCF-7 乳腺癌细胞;迁移

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)10-1297-08

doi:10.7655/NYDXBNS20141001

Endocrine disrupting chemicals bisphenol A promoting MCF-7 breast cancer cell migration through upregulating Snail protein expression

Leng Yan¹, Wu Yizhou², Sun Yujie^{1,2*}

(¹Key Laboratory of Human Functional Genomics of Jiangsu Province, ²Department of Cell Biology, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the underlying molecular mechanisms of exogenous bisphenol A (BPA) regulating MCF-7 breast cancer cell migration. **Methods:** The migration of MCF-7 breast cancer cells was detected by wound healing assay and transwell assay, and further confirmed by adhesion assay. Furthermore, the migratory ratio of MCF-7 breast cancer cells was analyzed by knockdown of Snail. **Results:** Exogenous BPA was able to increase the expression of Snail in MCF-7 breast cancer cells and decrease the expression of E-cadherin and thus promote cell migration. Knockdown of Snail was able to retard the MCF-7 breast cancer cell migration. Furthermore, BPA stimulation reduced the adhesion ability of MCF-7 breast cancer cells. **Conclusion:** We demonstrated that exogenous BPA induced MCF-7 breast cancer cell migration by upregulating Snail protein expression. These findings provide a new clue for better understanding the mechanism of breast carcinoma metastasis.

[Key words] BPA; Snail; E-cadherin; MCF-7 breast cancer cells; migration

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(10): 1297-1304]

乳腺癌是一种多样化的疾病,在生物学特征和对治疗的反应方面差异很大^[1]。控制侵袭转移是治疗乳腺癌最主要的一个方面,约 90%的患者都因多脏器转移而死亡,因此阐明乳腺癌细胞迁移的分子机制至关重要^[1-2]。在肿瘤细胞侵袭转移的过程

中,上皮间质样转化(EMT)的发生起了重要的促进作用^[3-5]。已有研究证实,Snail 作为一种重要的锌指结构样转录抑制因子,在肿瘤的发生发展中,作为中心环节参与了调节 EMT 的作用^[6-8]。文献报道,在多种肿瘤组织中均检测到 Snail 高表达^[9-12],并且与肿瘤患者的预后状况直接相关^[6]。E-cadherin 基因(CDH1)编码的 E-钙黏蛋白是一种经典的黏附连接蛋白。有实验证实,在细胞和转基因动物模型中,E-

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81172091)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yujiesun@njmu.edu.cn

cadherin 基因的表达缺失可导致肿瘤细胞侵袭转移能力显著增强;相应地,在体外培养的肿瘤细胞中过表达 E-cadherin 基因,肿瘤细胞的迁移能力降低;因此,E-钙黏蛋白表达水平下调被认为是 EMT 发生的主要标志之一^[13]。此前的报道也证实,在高侵袭性乳腺癌组织中,Snail 蛋白与 E-cadherin 基因上游启动子区的 E-box 元件高度结合,从而下调了 E-钙黏蛋白的表达水平^[14]。

环境类内分泌干扰化合物——双酚 A(BPA),是一种广泛存在于日常用品中的雌激素单体。近年来,研究发现这类环境中的外源性 BPA 不仅广泛存在,并且极低剂量便能对健康产生严重影响,因而引起了科学界的广泛关注^[15]。此外,近年来大量的研究发现 BPA 在乳腺癌的发生发展中发挥重要的调控作用。但是在乳腺癌细胞中,BPA 与 Snail/E-cadherin 经典通路之间是否存在相关性;BPA 对乳腺癌细胞侵袭与转移具有什么样的作用尚不清楚。本文主要研究外源性 BPA 通过 Snail 发挥对 MCF-7 乳腺癌细胞迁移的调控作用,以期进一步阐明乳腺癌细胞转移的分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料

MCF-7 乳腺癌细胞系购自美国模式培养物集存中心(ATCC)。

鼠抗 Snail 单克隆抗体、兔抗 E-cadherin 多克隆抗体、兔抗 GAPDH 多克隆抗体(CST 公司,美国)。HRP 标记的抗兔、抗小鼠 IgG(北京中杉公司),干切片 siRNA-Snail(广州锐博生物科技有限公司)。ECL 发光试剂盒(Amersham 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

MCF-7 乳腺癌细胞使用添加 10%胎牛血清的 MEM 培养基,置于 5%CO₂、饱和湿度的 37℃细胞培养箱中培养。

1.2.2 蛋白提取和 Western blot 实验

裂解细胞前 7 h,在培养皿中加入 40 mmol/L LiCl 和 10 μmol/L MG132。用蛋白裂解液(50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4,1% NP-40,0.25% Nadeoxycholate,150 mmol/L NaCl,1 mmol/L EDTA,1 mmol/L PMSF, protease inhibitor cocktail)裂解 MCF-7 乳腺癌细胞,提取总蛋白,BCA 比色法测定蛋白浓度。取相同量总蛋白行 SDS-PAGE 电泳:90 V 电压 20~30 min 后,120 V 电压约 90 min;250 mA 湿转印 120 min,将蛋白

转印到 PVDF 膜上,膜用 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h。根据实验需要,加入抗 Snail 抗体(1:1 000)、抗 E-cadherin 抗体(1:1 000)或抗 GAPDH 抗体(1:8 000),4℃孵育过夜,次日 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,然后根据其一抗再加入相应的兔二抗(1:3 000)或鼠二抗(1:2 000)室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,加入 ECL 液孵育 5 min 后,利用凝胶电泳成像系统进行读片分析。

1.2.3 小干扰 RNA(siRNA)转染

将细胞以 4×10⁵ 个/孔的密度接种至 6 孔板中,置于 5% CO₂ 细胞培养箱中 37℃培养。待细胞生长至融合度约 50%时,将添加 10%胎牛血清的 MEM 培养基更换为无血清的 MEM 培养基,并立即按转染试剂说明书进行 siRNA 转染。5 μl Lipofectamine 2000 和 5 μl siRNA 分别用无血清 MEM 稀释,柔和混匀,室温放置 20 min。将 siRNA-Lipofectamine 2000 混合物逐滴加入含 1.5 ml 无血清的 MEM 培养基的细胞培养板中并混匀。将培养板置于细胞培养箱中培养 4~6 h 后,将培养液更换成添加 5%胎牛血清的 MEM 无酚红培养基(含按比例配制的胰岛素、谷氨酰胺、NEAA)继续培养 48 h。

1.2.4 划痕实验

将 1×10⁵ 个 MCF-7 乳腺癌细胞接种于 96 孔板,常规培养至形成完全融合的细胞单层。无血清 MEM 培养基中饥饿过夜,在用 10 μl 移液器枪头沿培养板底部作“—”字形划痕后,加入不同浓度的 BPA(用含 10%血清的 MEM 无酚红培养基配制)。倒置显微镜下拍照并确定划痕边缘区域后,置 5% CO₂ 细胞培养箱中 37℃培养 24 h,倒置显微镜再次观察并确定划痕边缘,从而计算出处理前后划痕边缘相对距离的差值,以确定细胞迁移距离的改变。

1.2.5 Transwell 实验

胰酶消化对数生长期细胞,制备细胞悬液,按每孔 100 μl(细胞数约为 5×10⁴ 个)的量,将细胞加入 24 孔板中 Transwell 小室上层,小室下层加入 600 μl 的 MEM 无酚红培养基,37℃,5% CO₂ 条件下孵育 24 h;孵育结束后将 Transwells 小室从 24 孔板中取出,4%多聚甲醛固定细胞 20 min 后,用棉签轻轻擦去上室未迁移细胞,随后用 0.1%结晶紫染色 5 min,清水漂洗 3 次后,倒置显微镜下观察,随机计数 5 个视野的细胞数,取平均值,以确定处理前后细胞迁移能力的改变。

1.2.6 黏附实验

在 24 孔板中铺入浓度为 10 μg/ml 的 I 型鼠尾

胶原(每孔 0.6 μ l 胶原+300 μ l 灭菌水)。放入细胞培养箱,37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 条件下 2 h。将经过预处理的细胞按 1.5×10^4 个/孔接种到铺好胶原的 24 孔板;37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 条件下孵育 3 h。PBS 轻柔洗 2 遍。0.1%结晶紫染色,室温 10 min。倒置显微镜下细胞计数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 q 检验, $P \leq 0.05$ 表示有统计学差异。每组实验独立重复 3 次或以上。

2 结果

2.1 外源性 BPA 促进 MCF-7 乳腺癌细胞迁移

为了确定外源性 BPA 与 MCF-7 乳腺癌细胞迁移的关系,分别用浓度为 1、10 和 100 nmol/L 的 BPA 刺激 MCF-7 乳腺癌细胞。划痕实验(图 1)和 Transwell 实验(图 2)结果均清楚表明,外源性 BPA 能显著促进 MCF-7 乳腺癌细胞迁移。

2.2 外源性 BPA 增强 MCF-7 乳腺癌细胞 Snail 表达水平,促进乳腺癌细胞转移

为了研究外源性 BPA 与细胞内 Snail 表达水平之间的关系,采用 BPA 刺激 MCF-7 乳腺癌细胞,检测细胞中 Snail 及其下游 E-cadherin 表达量的变化。研究结果表明,100 nmol/L BPA 可显著提高 MCF-7 乳腺癌细胞中 Snail 表达量,同时降低了 E-cadherin 的表达量(图 3A)。结合上述细胞迁移实验结果,提示在 MCF-7 乳腺癌细胞中,外源性 BPA 可增强 Snail 表达水平,进而促进细胞迁移能力。

为了进一步验证 BPA 是否通过 Snail 调控 E-cadherin 的表达水平进而促进 MCF-7 乳腺癌细胞迁移,通过瞬时转染 siRNA 干扰 MCF-7 乳腺癌细胞中的 Snail 表达,再给予外源性 BPA 处理,最后检测 E-cadherin 的表达水平及细胞迁移的改变。结果显示,siRNA 干扰 Snail 的表达后,E-cadherin 表达水平增高(图 3A)、MCF-7 乳腺癌细胞迁移显著下降(图 3B);干扰 Snail 表达后再用 BPA 处理,E-cadherin 表达水平(图 3A)及 MCF-7 乳腺癌细胞迁移(图 3B)均未出现明显变化,与推测结果相符。

2.3 外源性 BPA 可通过下调 Snail 抑制 MCF-7 乳腺癌细胞黏附的能力

细胞黏附能力也是影响细胞迁移的重要因素之一,为了更全面地确定外源性 BPA 对 MCF-7 乳腺癌细胞迁移的影响,检测了外源性 BPA 刺激后

MCF-7 乳腺癌细胞黏附能力的改变。结果显示,10 nmol/L 和 100 nmol/L 外源性 BPA 显著地降低了 MCF-7 乳腺癌细胞的黏附能力,差异具有统计学意义(图 4A)。此外,siRNA 干扰 Snail 表达时,MCF-7 乳腺癌细胞黏附性明显增强,与细胞迁移性实验结果相符(图 3);实验结果还表明,siRNA 干扰 Snail 表达可抑制外源性 BPA 引起的细胞黏附性下降的作用(图 4B)。这一结果从反面辅助证实了外源性 BPA 能促进 MCF-7 乳腺癌细胞迁移。

3 讨论

乳腺癌导致的病死率近年来日益增高,这与乳腺癌侵袭转移密切相关。上皮-间充质样转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的发生被认为是促进乳腺癌发生侵袭转移的原因之一。高侵袭和预后差的乳腺癌病例中 EMT 相关的重要指标,如 E-cadherin、 β -catenin 以及 catenin p120 等常呈现病理性的异常变化^[16]。其中,E-cadherin 通常伴随 EMT 相关转录因子的高表达而呈现低表达状态。在具有完整细胞骨架和黏着斑的乳腺癌组织中,CDH1 基因转录水平及其编码的 E-cadherin 的表达水平通常较为稳定,触发 EMT 的细胞因子通常可以抑制 CDH1 基因转录,但 E-cadherin 表达水平并无明显变化,EMT 并不能发生;而在黏着斑稳定性发生改变的乳腺癌细胞中,某些转录因子,如 FOXC1^[17]、RAS 致癌基因或黏附分子 L1^[18]可以激活酪氨酸激酶,促使黏着斑解离,发生 EMT。

研究证实,发生 EMT 的肿瘤细胞中,CDH1 基因表达受到多种转录抑制因子的调节,如 KLF8^[19]、SNAIL 家族成员(Snail/Snail1、Slug/Snail2)^[16]、Zeb 家族成员(Zeb1、2)^[20]以及 bHLH 家族成员 E47。此前的研究发现,SNAIL 家族成员均为锌指样结构分子,广泛存在于已发生 EMT 的间充质样细胞中,调控 EMT 的进程。在 SNAIL 家族中,Snail(Snail1)与 CDH1 基因亲和力较高,与其上游 E-BOX 元件结合,抑制 CDH1 基因的表达。此外,Snail 还能抑制许多其他具有上皮样因子特性的基因表达,如 PTEN、Muc1、Claudin 以及 Occludin^[21],一些参与表达上皮样因子基因的核受体同样受到 Snail 的调控,如 Vitamin D 和 HNF-1 α 受体^[22]。在其他一些研究中也有报道,Snail 除了参与影响乳腺癌细胞 EMT 的发生,同时还具有恢复乳腺癌某些原癌基因特性^[23]的作用,以及抑制部分促凋亡基因的表达,如 PTEN、p53、Bid 和 DFF40^[24-25]从而抗凋亡的作用。

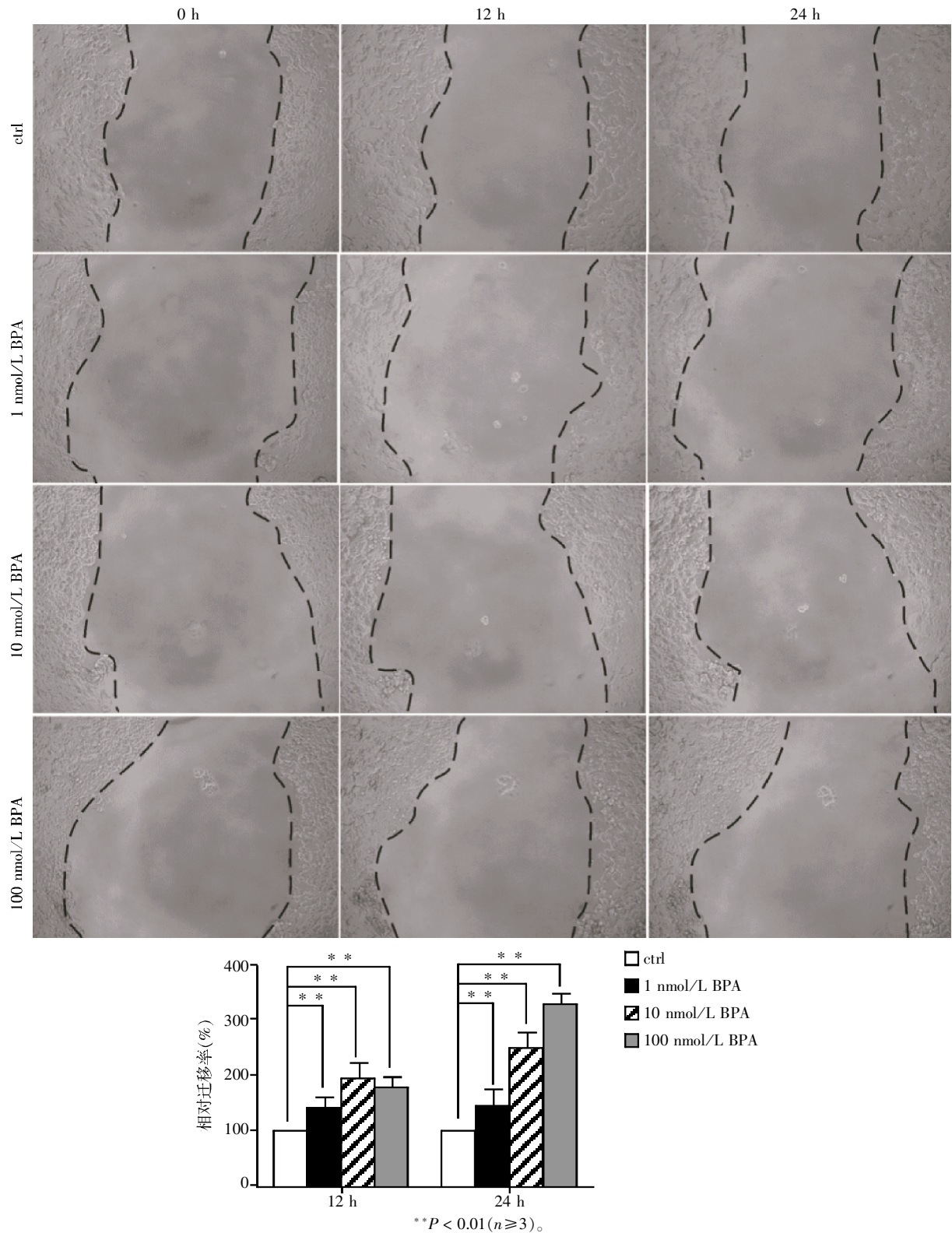
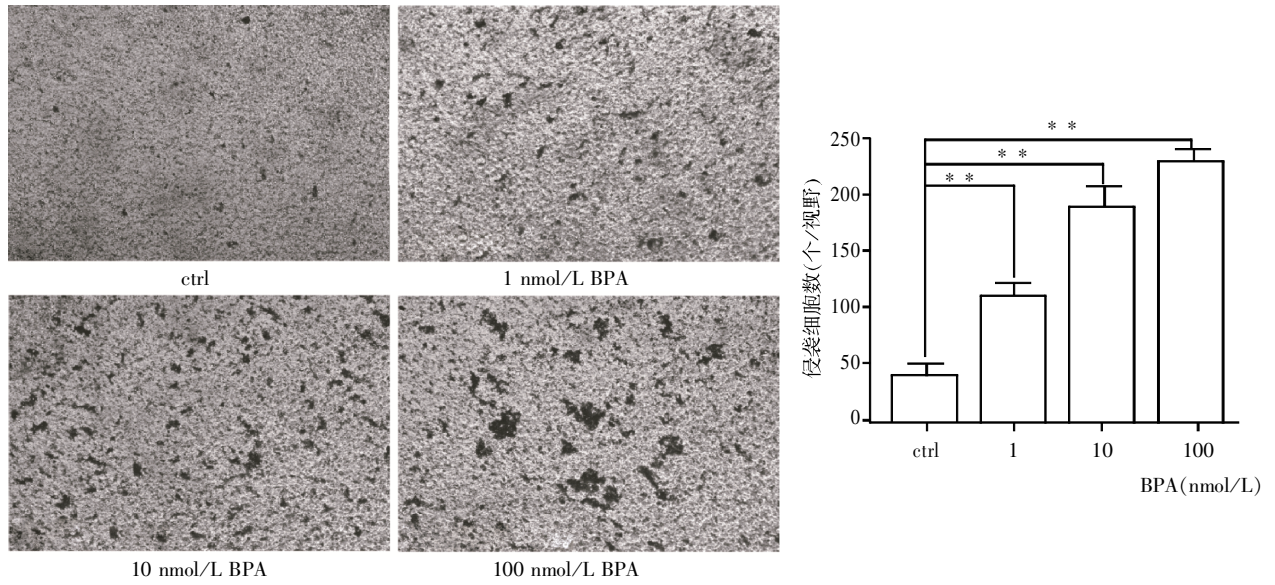


图 1 外源性 BPA 显著促进了 MCF-7 乳腺癌细胞迁移(×100)

Figure 1 Exogenous BPA significantly promoted the MCF-7 breast cancer cell migration(×100)

在乳腺癌细胞系中常可观察到 Sonic Hedgehog^[26]、Wnt^[27]、TGF-β^[28]等信号通路的活化,这些信号通路均受 SNAIL 家族成员的调控,这些研究结果表明 Snail 的表达广泛参与了各种细胞内生理和病

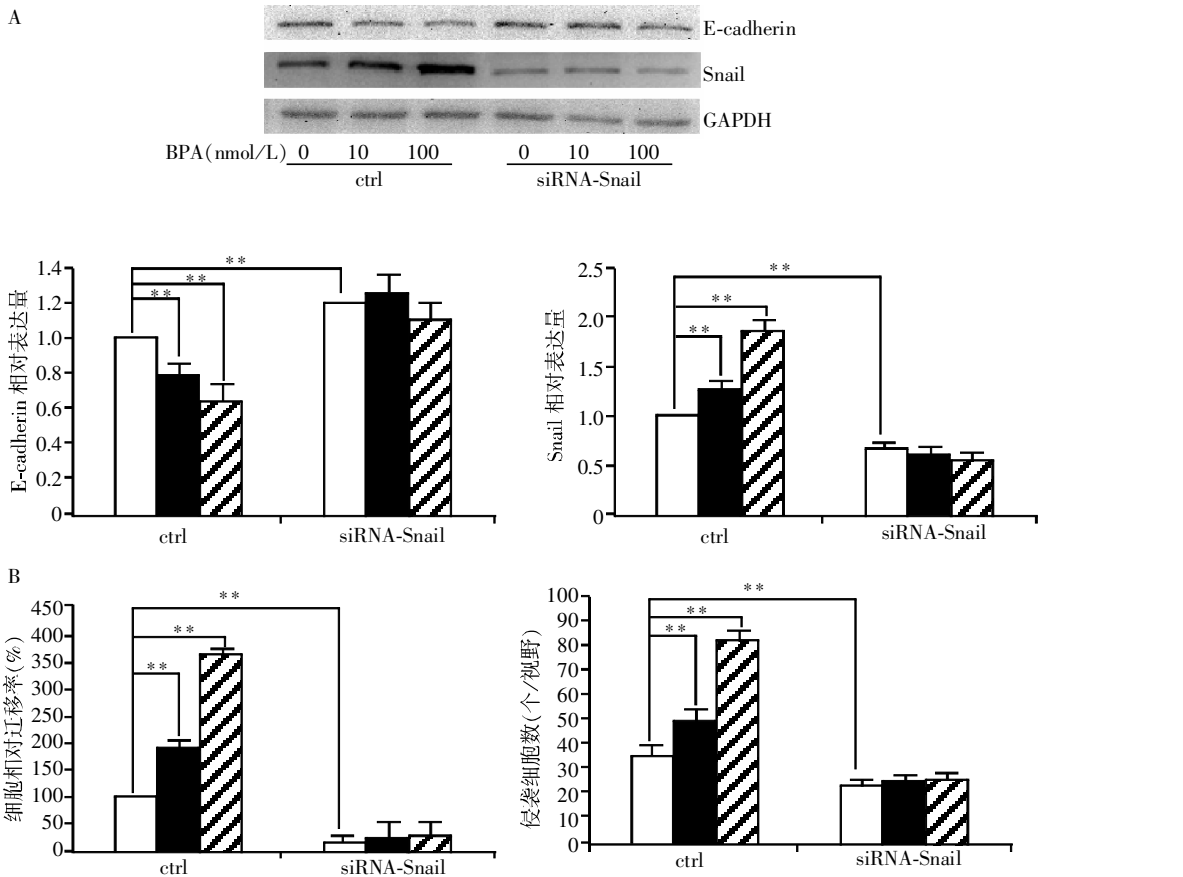
理过程,但对其具体作用及机制知之甚少。相关报道还证实,下调 MTA3 基因的表达水平可以促进 Snail 转录水平的升高^[29],PI3K 和 mTOR 等参与调控 EMT 过程的信号通路也与 Snail 密切相关^[30],表明



** $P < 0.01 (n \geq 3)$ 。

图 2 外源性 BPA 显著促进了 MCF-7 乳腺癌细胞侵袭($\times 100$)

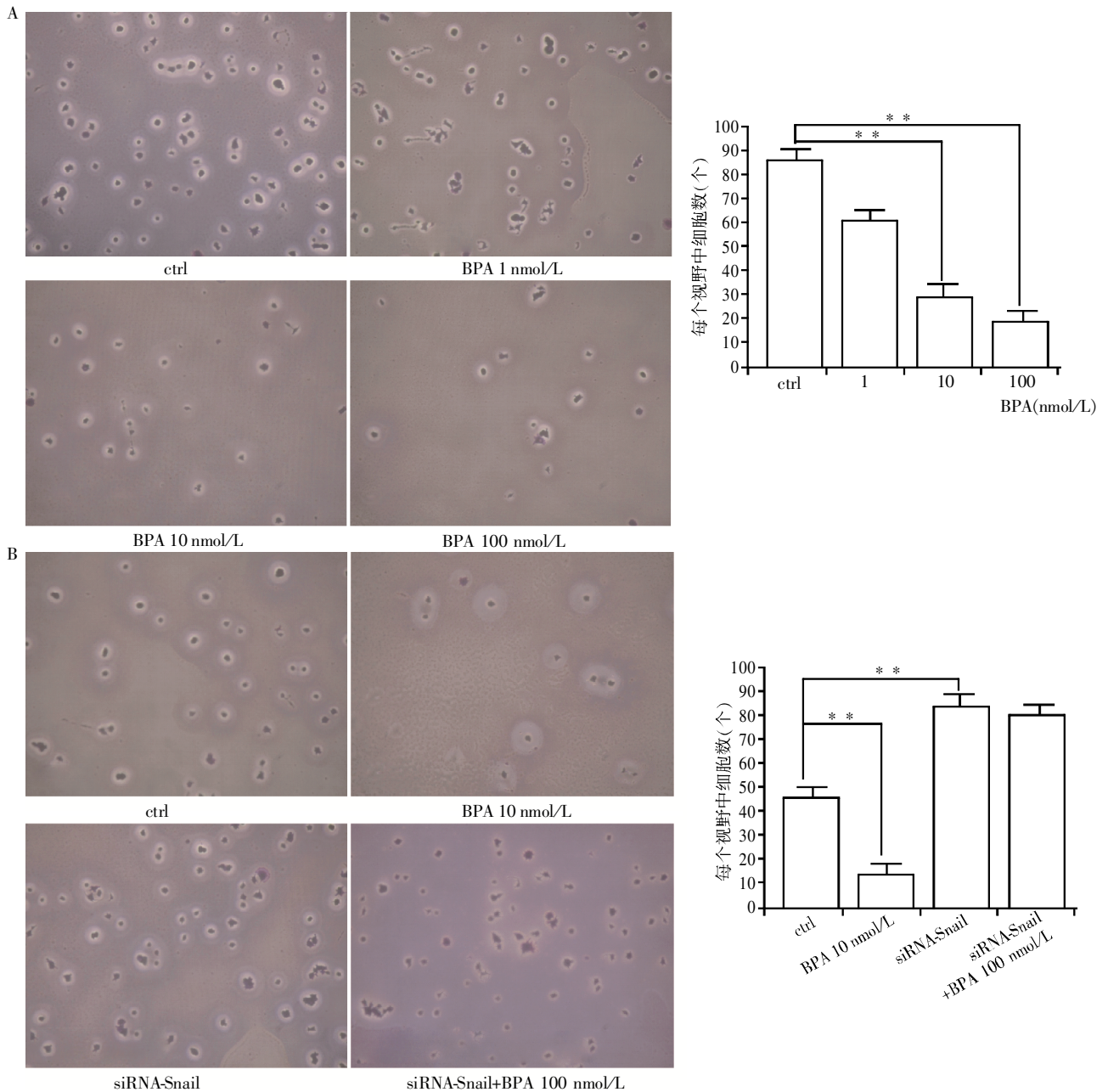
Figure 2 Exogenous BPA significantly promoted the MCF-7 breast cancer cell invasion($\times 100$)



□: BPA 0 nmol/L; ■: BPA 10 nmol/L; ▨: BPA 100 nmol/L。A: 在 MCF-7 乳腺癌细胞中实施 siRNA 干扰后 Snail 表达水平降低; B: siRNA 干扰 Snail 表达后, MCF-7 乳腺癌细胞迁移和侵袭能力减弱; ** $P < 0.01 (n \geq 3)$ 。

图 3 外源性 BPA 诱导 MCF-7 乳腺癌细胞中 Snail 表达量升高, 且 Snail 表达与细胞迁移正相关

Figure 3 Snail expression was reduced by exogenous BPA in MCF-7 breast cancer, and was positively associated with cell migration



A: 外源性 BPA 降低 MCF-7 乳腺癌细胞黏附能力; B: siRNA 干扰 Snail 表达后, MCF-7 乳腺癌细胞黏附增加; ** $P < 0.01 (n \geq 3)$ 。

图 4 外源性 BPA 降低 MCF-7 乳腺癌细胞黏附能力($\times 100$)

Figure 4 Exogenous BPA reduced the MCF-7 breast cancer cell adhesion ability($\times 100$)

Snail 参与了对多种肿瘤细胞迁移的调控。

近年来,环境类干扰化合物 BPA 因其广泛存在且对健康存在多种影响,而引起全世界的关注^[31]。20 世纪 60 年代以来,BPA 就被用于制造塑料(奶瓶、婴儿用的吸口杯、食品和饮料(奶粉)罐内侧涂层,近年来 BPA 更是从矿泉水瓶、医疗器械到食品包装内里,无处不在。已有研究证实,BPA 会导致人和动物神经系统、免疫系统、生殖系统等异常^[32]。与传统的认识不同,即使很低剂量的 BPA 也能使动物产生雌性早熟、精子数下降、前列腺增生等作用,

还可明显增加动物乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和白血病等癌症的发生^[32]。除了与癌症的发生相关,BPA 还被报道参与影响肿瘤侵袭转移。研究发现,浓度为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的 BPA 即能显著促进神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞迁移能力^[33]。而在前列腺癌中,BPA 通过调节与钙离子摄入及癌细胞迁移相关的离子通道蛋白的表达,从而促进前列腺癌 LNCaP 细胞迁移^[34]。而 BPA 与乳腺癌侵袭转移之间的关系尚未有明确报道。

本研究将 BPA、Snail 与乳腺癌 MCF-7 细胞迁移

相联系,通过迁移和黏附实验从正反两面证实了外源性BPA可通过上调EMT重要的调控因子Snail的表达水平、降低细胞E-cadherin的表达、下调细胞的黏附性,从而促进乳腺癌MCF-7细胞迁移。为探索环境类激素化合物对机体的影响以及阐明乳腺癌细胞侵袭与转移的分子机制提供了有意义的线索。

[参考文献]

- [1] Fagan-Solis KD, Schneider SS, Pentecost BT, et al. The RhoA pathway mediates MMP-2 and MMP-9-independent invasive behavior in a triple-negative breast cancer cell line[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(6):1385-1394
- [2] Luga V, Wrana JL. Tumor-stroma interaction: Revealing fibroblast-secreted exosomes as potent regulators of Wnt-planar cell polarity signaling in cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23):6843-6847
- [3] Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology[J]. *Pathology*, 2007, 39(3): 305-318
- [4] Pinto CA, Widodo E, Waltham M, et al. Breast cancer stem cells and epithelial mesenchymal plasticity-Implications for chemoresistance [J]. *Cancer Lett*, 2013, 341(1):56-62
- [5] Fan F, Samuel S, Evans KW, et al. Overexpression of snail induces epithelial-mesenchymal transition and a cancer stem cell-like phenotype in human colorectal cancer cells[J]. *Cancer Med*, 2013, 1(1): 5-16
- [6] Wang Y, Shi J, Chai K, et al. The role of Snail in EMT and tumorigenesis[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13: 963-972
- [7] Emadi Baygi M, Soheili ZS, Schmitz I, et al. Snail regulates cell survival and inhibits cellular senescence in human metastatic prostate cancer cell lines[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2010, 26(6): 553-567
- [8] Nishioka R, Itoh S, Gui T, et al. SNAIL induces epithelial-to-mesenchymal transition in a human pancreatic cancer cell line (BxPC3) and promotes distant metastasis and invasiveness in vivo[J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(2): 149-157
- [9] Haslehurst AM, Koti M, Dharsee M, et al. EMT transcription factors snail and slug directly contribute to cisplatin resistance in ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:91
- [10] Wang H, Wang HS, Zhou BH, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by TNF- α requires AKT/GSK-3 β -mediated stabilization of snail in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56664
- [11] He H, Chen W, Wang X, et al. Snail is an independent prognostic predictor for progression and patient survival of gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(7): 1296-1303
- [12] Blanco MJ, Moreno-Bueno G, Sarrío D, et al. Correlation of snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas[J]. *Oncogene*, 2002, 21(20):3241-3246
- [13] Ohkubo T, Ozawa M. The transcription factor Snail down-regulates the tight junction components independently of E-cadherin downregulation [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(Pt 9):1675-1685
- [14] Batlle E, Sancho E, Francí C, et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(2): 84-89
- [15] Richter CA, Birnbaum LS, Farabolini F, et al. *In vivo* effects of bisphenol A in laboratory rodent studies [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24(2): 199-224
- [16] Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1826:297-311
- [17] Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(6):818-829
- [18] Shtutman M, Levina E, Ohouo P, et al. Cell adhesion molecule L1 disrupts E-cadherin-containing adherens junctions and increases scattering and motility of MCF7 breast carcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(23): 11370-11380
- [19] Wang X, Zheng M, Liu G, et al. Kruppel-like factor 8 induces epithelial to mesenchymal transition and epithelial cell invasion[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15):7184-7193
- [20] Comijn J, Berx G, Vermassen P, et al. The two-handed E box binding zinc finger protein SIP1 downregulates E-cadherin and induces invasion[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(6): 1267-1278
- [21] Bolos V, Peinado H, Perez-Moreno MA, et al. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: a comparison with Snail and E47 repressors [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 3):499-511
- [22] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6):415-428
- [23] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(4):704-715
- [24] Kajita M, McClintock KN, Wade PA. Aberrant expression

- of the transcription factors snail and slug alters the response to genotoxic stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(17): 7559-7566
- [25] Escrivá M, Peiro S, Herranz N, et al. Repression of PTEN phosphatase by Snail1 transcriptional factor during gamma radiation-induced apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(5): 1528-1540
- [26] Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression[J]. *Nature*, 2002, 415(6870): 436-442
- [27] Kenny PA, Enver T, Ashworth A. Receptor and secreted targets of Wnt-1/beta-catenin signalling in mouse mammary epithelial cells[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5(1): 3
- [28] Verrecchia F, Chu ML, Mauviel A. Identification of novel TGF-beta/Smad gene targets in dermal fibroblasts using a combined cDNA microarray/promoter transactivation approach[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(20): 17058-17062
- [29] Fujita N, Jaye DL, Kajita M, et al. MTA3, a Mi-2/NuRD complex subunit, regulates an invasive growth pathway in breast cancer[J]. *Cell*, 2003, 113(2): 207-219
- [30] Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(8): e353-361
- [31] Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, et al. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(1): 75-95
- [32] Huang B, Jiang C, Luo J, et al. Maternal exposure to bisphenol A may increase the risks of Parkinson's disease through down-regulation of fetal IGF-1 expression [J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(3): 245-249
- [33] Zhu H, Zheng J, Xiao X, et al. Environmental endocrine disruptors promote invasion and metastasis of SK-N-SH human neuroblastoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(1): 129-139
- [34] Derouiche S, Warnier M, Mariot P, et al. Bisphenol A stimulates human prostate cancer cell migration via remodelling of calcium signaling[J]. *Springerplus*, 2013, 2(1): 54

[收稿日期] 2014-06-29

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
<http://jnmu.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。