

· 基础研究 ·

## DJ-1 通过促进 EMT 进程增强辐照诱导下食管鳞癌细胞的侵袭性

顾俊杰<sup>1</sup>, 朱彩强<sup>1</sup>, 朱作佺<sup>1</sup>, 孙新臣<sup>1</sup>, 张 姝<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院放疗科, <sup>2</sup>临床研究中心, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探究敲低DJ-1/PARK7表达及联合辐照对食管鳞癌细胞迁移和侵袭能力的影响及分子机制。方法:利用短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)稳定转染食管鳞癌细胞kyse150和kyse450,敲低DJ-1表达。Western blot检测细胞转染效率。Transwell迁移实验检测梯度辐照(0、4、6、8 Gy)下食管鳞癌细胞的迁移能力。将转染空病毒的对照组(shRNA-Control)与DJ-1敲低组(shRNA-DJ-1)细胞进行6 Gy X线辐照,细胞划痕实验及Transwell迁移侵袭实验检测各组食管鳞癌细胞迁移和侵袭能力。Western blot检测上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)途径相关蛋白上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)的表达变化。结果:敲低DJ-1后,食管鳞癌细胞kyse150和kyse450内DJ-1蛋白表达水平明显降低。Transwell迁移实验显示,6 Gy剂量辐照诱导食管鳞癌细胞kyse150和kyse450的迁移能力最强。细胞划痕实验及Transwell迁移侵袭实验显示,在6 Gy辐照条件下敲低DJ-1后kyse150和kyse450细胞迁移和侵袭能力减弱。Western blot显示,敲低DJ-1联合辐照后E-cadherin表达上升,N-cadherin表达下降,MMP2表达下降。结论:敲低DJ-1表达可以降低辐照诱导的食管鳞癌细胞kyse150和kyse450的迁移和侵袭能力,其机制可能与通过上调E-cadherin、下调N-cadherin和MMP2蛋白表达从而抑制细胞EMT进程有关。

**[关键词]** DJ-1;食管鳞癌;辐照;迁移;侵袭

**[中图分类号]** Q279

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1085-07

**doi:**10.7655/NYDXBNS20200802

## DJ-1 enhances the irradiation - induced invasiveness of esophageal squamous cell carcinoma cells by promoting EMT process

GU Junjie<sup>1</sup>, ZHU Caiqiang<sup>1</sup>, ZHU Zuoquan<sup>1</sup>, SUN Xinchen<sup>1</sup>, ZHANG Shu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, <sup>2</sup>Clinical Research Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect and the molecular mechanism of DJ-1/PARK7 on migration and invasion with irradiation of esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** Short hairpin RNA (shRNA) was used to stably transfect esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450 and knockdown the expression of DJ-1 gene. Western blot was used to detect the transfection efficiency of cells. Transwell assay was used to detect the migration ability of esophageal squamous cell carcinoma cells under gradient irradiation (0, 4, 6, 8 Gy). The control group cells transfected with empty virus and the DJ-1 knockdown group cells were irradiated by 6 Gy X-ray. Cell healing assay and Transwell assay were used to analyze the migration and invasion ability of esophageal squamous cell carcinoma cells. Western blot was used to detect the expression changes of epithelial-mesenchymal transition (EMT) pathway related proteins E-cadherin, N-cadherin and matrix metalloproteinase 2 (MMP2). **Results:** After DJ-1 was knocked down, DJ-1 protein expression levels in esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450 were significantly decreased. Transwell assay showed that, induced by 6 Gy radiation, esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450 had the strongest migration ability. According to the cell healing assay and Transwell assay, the migration and invasion of kyse150 and kyse450 cells were reduced after DJ-1 was knocked down. Western blot analysis showed that E-cadherin expression increased, N-cadherin expression and MMP2 expression decreased after DJ-1 was knocked down. **Conclusion:** Knockdown of DJ-1 expression can reduce the irradiation - induced migration and invasion ability of esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450, and the

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81874217, 81672983)

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

mechanism may be related to the inhibition of EMT process by up-regulating E-cadherin, down-regulating N-cadherin and MMP2 protein expression.

[Key words] DJ-1; esophageal squamous carcinoma; irradiation; migration; invasion

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1085-1090, 1104]

食管癌是我国一种常见的消化道恶性肿瘤,其中90%以上是食管鳞状细胞癌。临床诊治患者大多处于中晚期,预后效果很差,5年生存率只有10%~15%<sup>[1-2]</sup>。尽管各种治疗手段近年来发展迅速,但食管鳞癌预后仍不理想。肿瘤细胞的淋巴和血管转移是食管鳞癌预后差的重要原因<sup>[3]</sup>。因此,寻找与食管鳞癌浸润转移相关的分子机制对于提高食管鳞癌的预后尤为重要。

DJ-1/PARK7是由PARK7基因编码的一种高度保守的同源二聚体蛋白,是常染色体隐性早发家族性帕金森病的致病基因之一<sup>[4]</sup>。在肿瘤方面,目前已有研究显示DJ-1在肝癌、胰腺癌、结肠癌等多种肿瘤类型中过表达,与肿瘤转移呈正相关,与患者生存负相关<sup>[5-7]</sup>。DJ-1的下调使多种肿瘤细胞对化疗药物敏感,显示其在肿瘤维持中的重要作用<sup>[8]</sup>。在食管癌方面,胞核高表达DJ-1的食管鳞癌患者术后1年内出现远处转移的比率更高,提示胞核DJ-1的表达可能与食管鳞癌的远处转移潜能有关<sup>[9]</sup>。

放射治疗已经广泛用于食管鳞癌根治性放疗及术后辅助放疗。既往着重于放射治疗与DJ-1在食管鳞癌迁移和侵袭方面的研究很少,本研究旨在阐明辐照下DJ-1与食管鳞癌迁移和侵袭的关系,探究靶向DJ-1联合辐照对食管鳞癌细胞迁移和侵袭能力的影响及其可能的作用机制,为提高食管鳞癌患者放射治疗效果提供参考。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人食管鳞癌细胞株kyse150和kyse450(中国科学院上海生物化学及细胞生物研究所),新生牛血清、RPMI1640培养基、磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)(Gibco公司,美国),慢病毒构建的短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)-DJ-1及对照shRNA-Control(上海吉玛公司),Transwell试剂盒、Matrigel胶(北京康宁公司),PVDF膜(Merck Millipore公司,美国),青霉素、链霉素、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂(南京凯基生物技术股份有限公司),RI-

PA裂解液、嘌呤霉素、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)、胰酶、脱脂奶粉、TBST缓冲液(上海碧云天生物技术有限公司),GAPDH、DJ-1、上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)途径相关蛋白上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)和神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)单克隆抗体(CST公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养与辐照

人食管鳞癌细胞株kyse150和kyse450贴壁培养于含10%新生牛血清的RPMI1640培养基中,青、链霉素终浓度为100 U/mL,细胞培养于37℃含5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中。取对数生长、状态良好的食管鳞癌细胞,胰酶消化后接种于直径10 cm的细胞培养皿中继续培养,2~3 d更换含有血清的培养基。取贴壁培养达到70%~80%的细胞,通过X射线辐射器(Elekta公司,瑞典)给予细胞6 Gy的单剂量照射。

#### 1.2.2 shRNA敲低DJ-1

取对数生长期的kyse150和kyse450细胞,按2×10<sup>5</sup>个/皿接种于中皿中,37℃过夜。待细胞融合度达到50%左右,按照病毒转染步骤进行转染。转染后培养48~72 h,胰酶消化分皿培养贴壁后予嘌呤霉素5、10 μg/mL进行筛选,1周后使用Western blot检测蛋白水平的敲低效果。

#### 1.2.3 细胞侵袭及迁移实验

提前12 h在小室底部添加50 μL稀释好的Matrigel胶(Transwell细胞迁移实验则省去这一步),取对数生长期细胞,辐照组在常温下给予6 Gy单剂量辐照,胰酶消化细胞,用PBS及无血清培养基各洗涤1次,用无血清培养基悬浮细胞,调整细胞浓度为1×10<sup>7</sup>个/mL。在24孔板底部加入600 μL含有10%新生牛血清的培养基,上室加入200 μL的细胞悬液,继续在细胞培养箱中培养48 h后取出上室,用棉签吸干上室培养基,移到预先加入600 μL 4%多聚甲醛的24孔板中,室温固定30 min,取出上室,棉签吸干上室液体,移入预先加入600 μL结晶紫的24

孔板中,室温染色1 h,取出上室,放入PBS中清洗,用棉签小心抹去上室底部膜上的细胞,37℃烘干箱中烘干。显微镜下随机取5个视野计数,统计结果。

#### 1.2.4 细胞划痕实验

取对数生长期细胞消化后,离心1 000 r/min×5 min,弃上清,用含10%FBS的完全培养基重悬细胞,计数细胞,将细胞密度调至 $5 \times 10^5$ 个/mL,将细胞铺板前,在6孔板底部用记号笔画3根平行的线。将细胞悬液加入6孔板,每孔2 mL,使细胞均匀铺开,放入5% CO<sub>2</sub>,37℃孵箱中培养16~24 h,使其形成单层细胞。辐照组给予6 Gy单剂量照射。用200 μL的枪头在单层细胞上划3条平行线,与之前画的3条线重合。用PBS洗3次,加入完全培养基。将清洗后的6孔板放在倒置显微镜下观察并拍照,记录划痕后0、12、24 h的状态。对比前后拍照记录,在相同位置计数迁移距离。

#### 1.2.5 Western blot实验

取贴壁生长达70%~80%的细胞,辐照组给予6 Gy单剂量辐照,培养箱中继续培养24 h。用含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液裂解细胞后提取总蛋白。通过BCA蛋白定量试剂盒定量蛋白浓度。分别取20 μg蛋白,通过SDS-PAGE分离蛋白质并转移至PVDF膜上,5%脱脂奶粉溶液封闭1 h,加一抗4℃过夜,次日TBST缓冲液漂洗3次,每次15 min,加二抗常温孵育1 h后TBST缓冲液漂洗3次,每次10 min。电化学发光液显色后拍照,选用GAPDH为内参。

#### 1.3 统计学方法

使用Prism 7.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。Transwell迁移及侵袭实验中,考虑敲低蛋白及辐照两个处理因素的影响,各组间比较采用双因素方差分析(two-way ANO-

VA)及Tukey多重比较法(Tukey's multiple comparisons test),其余各实验两组间比较采用Student's *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 慢病毒构建的shRNA转染后,食管鳞癌细胞DJ-1蛋白表达明显降低

Western blot检测kyse150及kyse450细胞中shRNA-DJ-1的转染效率。与shRNA-Control相比,shRNA-DJ-1转染后,DJ-1蛋白表达明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),提示shRNA-DJ-1敲低食管鳞癌细胞kyse150和kyse450中DJ-1的表达(图1)。

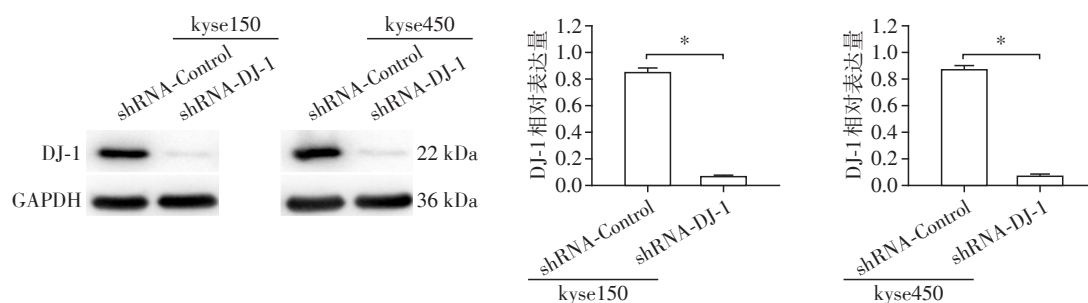
### 2.2 辐照能够诱导食管鳞癌细胞的迁移能力

Transwell迁移实验显示,随着辐照剂量的提高(0、4、6 Gy),食管鳞癌细胞kyse150与kyse450穿过小室的细胞数逐渐增多( $P < 0.01$ ),而辐照剂量提高至8 Gy时,穿过小室的细胞数反而减少( $P < 0.01$ ),说明辐照能够诱导食管鳞癌细胞的迁移,且剂量为6 Gy时辐照诱导的细胞迁移能力最强,而剂量提升至8 Gy时,辐照对细胞的杀伤作用明显,诱导的迁移能力反而下降(图2)。

### 2.3 敲低DJ-1表达降低辐照诱导的食管鳞癌细胞kyse150和kyse450的迁移和侵袭能力

细胞划痕实验显示,单纯辐照组与对照组相比,随着细胞培养时间的延长(12 h、24 h),细胞向划痕处移动更多,说明辐照能够诱导食管鳞癌细胞kyse150、kyse450细胞的迁移。在同样给予6 Gy辐照处理下,敲低DJ-1组较单纯辐照组,随着培养时间的延长(12 h、24 h),细胞向划痕处移动明显减少,说明在辐照条件下,敲低DJ-1降低了食管鳞癌细胞kyse150和kyse450的迁移能力(图3)。

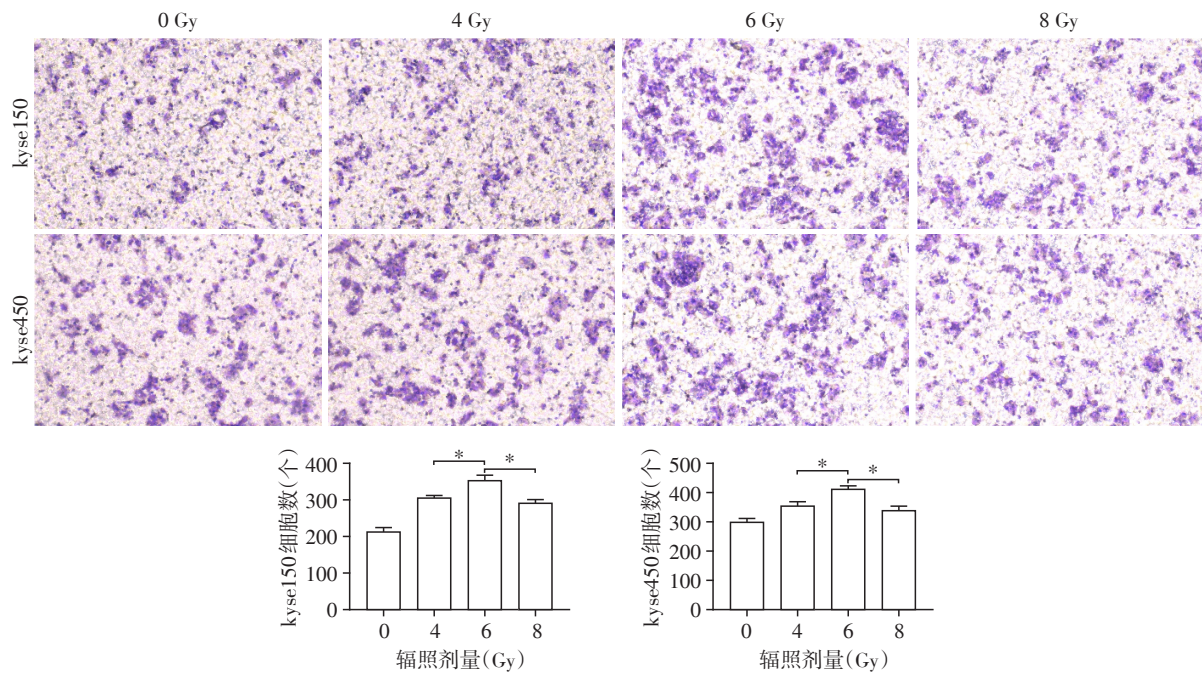
Transwell迁移和侵袭实验显示,与未辐照组比



Western blot检测及定量分析kyse150和kyse450细胞中对照组和敲低组DJ-1的表达。两组比较,\* $P < 0.001$ ( $n=3$ )。

图1 慢病毒构建的shRNA转染食管鳞癌细胞kyse150和kyse450后DJ-1蛋白表达降低

Figure 1 DJ-1 expression was decreased after shRNA constructed by lentivirus transfected in kyse150 and kyse450 cells



Transwell 迁移实验检测食管鳞癌细胞 kyse150 和 kyse450 在辐照剂量梯度(0、4、6、8 Gy)下的迁移能力。两组比较, \* $P < 0.01$  ( $n=5$ )。

图2 辐照能够诱导食管鳞癌细胞 kyse150 和 kyse450 的迁移能力(×200)

Figure 2 Irradiation induced the migration of esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450(×200)

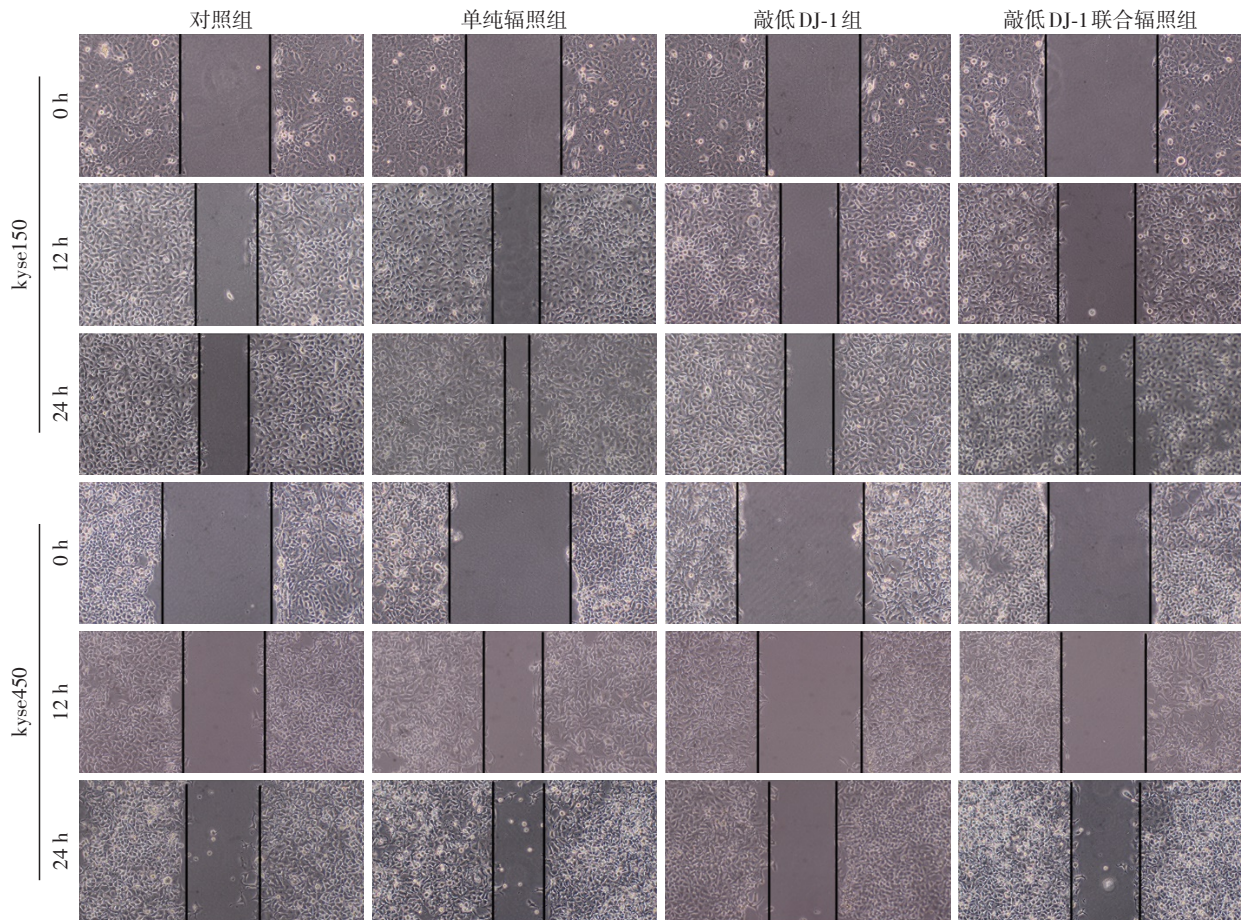


图3 敲低 DJ-1 表达降低食管鳞癌细胞 kyse150 和 kyse450 辐照诱导的迁移能力(细胞划痕实验, ×200)

Figure 3 Knockdown of DJ-1 expression reduced irradiation-induced migration of esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450 (cell healing assay, ×200)

较,单纯辐照组穿过小室的细胞数明显增多,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。在6 Gy辐照下,敲低DJ-1联合辐照组相比单纯辐照组,穿过小室的细胞数明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明敲低DJ-1能够降低食管鳞癌细胞kyse150和kyse450

辐照诱导的迁移和侵袭能力(图4)。

#### 2.4 敲低DJ-1能够抑制辐照诱导的食管鳞癌细胞kyse150、kyse450的EMT进程

进一步用Western blot检测kyse150和kyse450细胞E-cadherin、N-cadherin、MMP2蛋白的表达,结

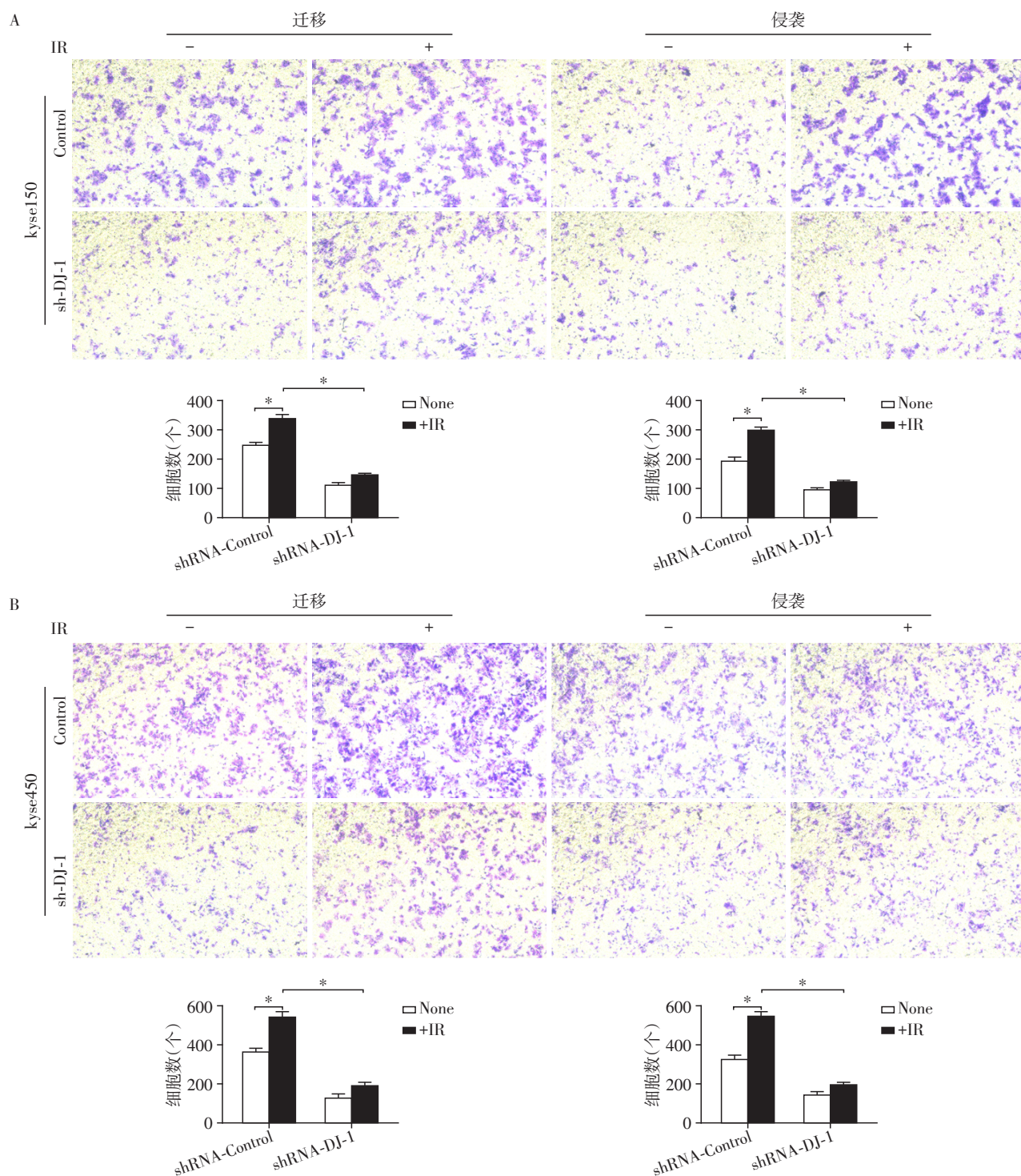


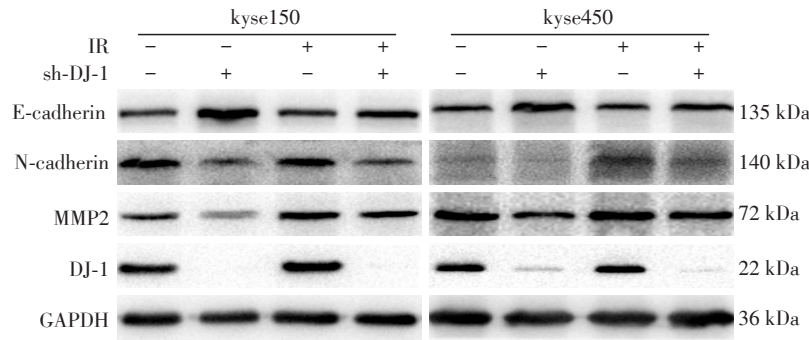
图4 敲低DJ-1表达降低食管鳞癌细胞kyse150(A)和kyse450(B)辐照诱导的迁移和侵袭能力(Transwell实验,×200)  
Figure 4 Knockdown of DJ-1 expression reduced irradiation-induced migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150(A) and kyse450(B) (Transwell assay, ×200)

果显示单纯辐照组与其对照组比较,E-cadherin表达下降,N-cadherin、MMP2表达升高。在6 Gy辐照条件下,敲低DJ-1组与单纯辐照组比较,E-cadherin表达明显升高,N-cadherin、MMP2表达下降,说明辐照能够诱导食管鳞癌细胞kyse150、kyse450的EMT进程,而敲低DJ-1表达能够抑制EMT进程,从而降

低食管鳞癌细胞的迁移侵袭能力(图5)。

### 3 讨论

DJ-1是原核细胞和真核细胞中保守的一种20 kDa蛋白,具有多种生物学功能。在癌细胞中DJ-1已被确定是原发性乳腺癌、非小细胞肺癌<sup>[10]</sup>、卵巢



Western blot 检测食管鳞癌细胞kyse150和kyse450中EMT相关蛋白及MMP2的表达。IR:辐照。

图5 敲低DJ-1抑制辐照诱导的食管鳞癌细胞kyse150、kyse450的EMT进程

Figure 5 Knockdown of DJ-1 reduced irradiation-induced EMT process of esophageal squamous cell carcinoma cells kyse150 and kyse450

癌<sup>[11]</sup>和结直肠癌<sup>[5]</sup>中抑癌基因PTEN的负调节剂。此外,DJ-1在各种类型的癌症(包括非小细胞肺癌<sup>[10]</sup>、卵巢癌<sup>[11]</sup>和结直肠癌<sup>[12]</sup>)中上调并与患者的预后相关,这表明DJ-1是一种致癌基因,并可能成为癌症治疗的潜在靶点<sup>[8]</sup>。

EMT是肿瘤发生恶性进展的重要特征之一,是上皮细胞转化为间充质状态的过程,能够促进多种肿瘤细胞的转移<sup>[13-14]</sup>。有很多研究显示,EMT是食管鳞癌远处转移的重要原因<sup>[15-16]</sup>。钙黏蛋白(cadherin)开关是EMT的一个重要机制,E-cadherin转化为N-cadherin是一种潜在的机制,可以促进肿瘤的进展和转移<sup>[17]</sup>。此外,EMT总是伴随着基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的上调。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和基底膜的降解是肿瘤细胞离开原发灶浸润邻近组织的主要病理过程,MMP可降解多种ECM组分<sup>[18]</sup>。MMP根据其特定的结构域可分为二十余类,MMP2和MMP9因为可以降解各种明胶基质和IV型胶原而与肿瘤的播散和侵袭性密切相关<sup>[19]</sup>。

本研究将DJ-1、辐照与EMT相关蛋白进行关联,发现辐照能够诱导食管鳞癌细胞kyse150、kyse450的侵袭迁移,并上调N-cadherin蛋白、下调E-cadherin的表达,说明辐照能够促进食管鳞癌细胞的EMT进程。而敲低DJ-1联合辐照后上调了kyse150和kyse450细胞中E-cadherin的表达,下调

了N-cadherin的表达,提示DJ-1表达的下调抑制了辐照诱导的EMT。此外,本研究中DJ-1表达降低下调了辐照诱导的kyse150和kyse450细胞中MMP-2的表达,进一步提示DJ-1表达的下调可以抑制食管鳞癌辐照诱导的侵袭性。因此,本研究提示,DJ-1在食管鳞癌中可能具有类似促癌基因的作用,在食管鳞癌的迁移侵袭和发展中起到重要的作用。然而DJ-1是如何影响EMT蛋白表达,其中是否还有其他蛋白发挥作用还尚不可知,仍需进一步研究,以期找出可影响食管鳞癌转移侵袭的作用靶点,为食管鳞癌临床综合治疗提供新的思路。

### [参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Ccancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] PAN R, ZHU M, YU C, et al. Cancer incidence and mortality: a cohort study in China, 2008-2013[J]. Int J Cancer, 2017, 141(7): 1315-1323
- [3] PENNATHUR A, GIBSON M K, JOBE B A, et al. Oesophageal carcinoma[J]. Lancet, 2013, 381(9864): 400-412
- [4] HIJIOKA M, INDEN M, YANAGISAWA D, et al. DJ-1/PARK7: a new therapeutic target for neurodegenerative disorders[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(5): 548-552
- [5] LIN Y, CHEN Q, LIU Q X, et al. High expression of DJ-1 promotes growth and invasion via the PTEN-AKT path-

(下转第1104页)

- fer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke [J]. *Nature*, 2016, 535(7613):551-555
- [8] CHEN W, ZHENG P, TONG W S, et al. Phosphorylation of Cx43 induced by TBI promotes exosome release [J]. *J Neurophysiol*, 2018, 119(1):305-311
- [9] CHEN W, FENG J G, TONG W S. Phosphorylation of astrocytic connexin43 by ERK1/2 impairs blood-brain barrier in acute cerebral ischemia [J]. *Cell Biosci*, 2017, 7:43
- [10] CHEN W, GUO Y J, TONG W S, et al. Cx40 correlated with oxidative stress in brains of TBI rats [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(2):217-224
- [11] WAN Y, HOPPER A K. From powerhouse to processing plant: conserved roles of mitochondria outer membrane protein in tRNA splicing [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(19-20):1309-1314
- [12] LEE S, MIN K T. The interface between ER and mitochondria: molecular compositions and functions [J]. *Mol Cell*, 2018, 41(12):1000-1007
- [13] KIM S N, KWON H J, LEE Y H, et al. Cx43 is required for the maintenance of mitochondria integrity in brown adipose tissue [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7159
- [14] PECORARO M, PINTO A, POPOLO A. Inhibition of Cx43 translocation on mitochondria accelerates CoCl<sub>2</sub>-induced apoptotic response in a chemical model of hypoxia [J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 47:120-128
- [15] FU Y, BASHEER W A, SHAW R M, et al. Cx43 isoform GJA1-20k promotes microtubule dependent mitochondria transport [J]. *Front Physiol*, 2017, 8:905
- [收稿日期] 2019-04-13

(上接第1090页)

- way and predicts a poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3):809-819
- [6] TABATA Y, NAKANISHI Y, HATANAKA K C, et al. DJ-1 is a useful biomarker for invasive extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2018, 76(1):28-36
- [7] DU S L, XU L Y, GAO P, et al. MiR-203 regulates DJ-1 expression and affects proliferation, apoptosis and DDP resistance of pancreatic cancer cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20):8833-8840
- [8] CAO J, LOU S, YING M, et al. DJ-1 as a human oncogene and potential therapeutic target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 93(3):241-250
- [9] YUEN H F, CHAN Y P, LAW S, et al. DJ-1 could predict worse prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(12):3593-3602
- [10] KIM R H, PETERS M, JANG Y, et al. DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(3):263-273
- [11] DAVIDSON B, HADAR R, SCHLOSSBERG A, et al. Expression and clinical role of DJ-1, a negative regulator of PTEN, in ovarian carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(1):87-95
- [12] ZHOU J, LIU H, ZHANG L, et al. DJ-1 promotes colorectal cancer progression through activating PLAGL2/Wnt/BMP4 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9):865
- [13] GIANNELLI G, KOUDELKOVA P, DITURI F, et al. Role of epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4):798-808
- [14] 刘伊扬, 钱健, 徐爱民, 等. 长链非编码 RNA BX357664对肾透明细胞癌细胞上皮间质转化过程的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(1):25-30
- [15] HU X, ZHAI Y, KONG P, et al. FAT1 prevents epithelial mesenchymal transition (EMT) via MAPK/ERK signaling pathway in esophageal squamous cell cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 397:83-93
- [16] WANG G, TANG J, ZHAN W, et al. CBX8 suppresses tumor metastasis via repressing snail in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Theranostics*, 2017, 7(14):3478-3488
- [17] 王冬, 李永君, 丁楠, 等. 调控恶性黑色素瘤细胞上皮-间充质转化的分子网络及机制 [J]. *遗传*, 2015, 37(7):673-682
- [18] JABLONSKA - TRYPUC A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1):177-183
- [19] SHAY G, LYNCH C C, FINGLETON B. Moving targets: emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46:200-206
- [收稿日期] 2019-10-25