

PLAC8 调控肿瘤细胞发生、发展的作用 及其机制的研究进展

石琳钰 杨 蕊 陈始明

摘要 胎盘特异性蛋白 8 (the protein placenta - specific 8, PLAC8), 又被称为 Onzin 和 C15, 是一种富含半胱氨酸的蛋白。PLAC8 与其他蛋白具有很少的序列相似性, 其功能得到越来越广泛的研究, 特别是其调控肿瘤细胞发生、发展的作用。目前研究发现 PLAC8 可以调控肿瘤细胞的细胞凋亡、细胞周期、细胞分化和上皮 - 间质转化及细胞自噬等过程。本文旨在对 PLAC8 在肿瘤发病中的作用及机制进行综述。

关键词 肿瘤 PLAC8 基因 作用机制 综述

中图分类号 R730 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.003

胎盘特异性蛋白 8 (the protein placenta - specific 8, PLAC8, 曾被称为 Onzin 和 C15) 是一个有 115 个氨基酸的蛋白质, 最早发现于人类树突状细胞, 与其他蛋白具有很少的序列相似性^[1,2]。通过基因组学分析发现人 PLAC8 基因位于染色体 4q13 ~ 4q21, 其含有 5 个外显子, 且开放阅读框有 348 个碱基对^[3,4]。但研究者通过 RNA 印迹法却发现 PLAC8 的 mRNA 长度可能有 4400 或 7000 个碱基对。研究发现, PLAC8 蛋白的相对分子质量为 12.4 kDa, 且蛋白中不含信号肽, 而富含半胱氨酸^[4,5]。其中半胱氨酸所占比例超过总氨基酸长度的 10%, 例如, 人的 PLAC8 蛋白中共含 112 个氨基酸, 而半胱氨酸有 15 个; 鼠的 PLAC8 蛋白中共含 115 个氨基酸, 而半胱氨酸有 16 个。Bai 等^[6]研究发现, 大部分的半胱氨酸组成了 1 个 CXXC 结构, 且这个结构非常保守, 含有 3 ~ 4 个分子内二硫键, 是其与底物结合的独特位点。

Bai 等^[6]通过进化分析发现 PLAC8 的氨基酸序列在不同物种中差异很大, 高级物种其同源性可高达 87.8%, 但在两栖类或低等级物种中其同源性却只有 20% ~ 40%。说明 PLAC8 基因在进化早期结构不稳定, 到爬行类时开始逐渐稳定。研究发现, 高级物种所含的 5 个外显子的核苷酸序列很相似, 特别是第 3 个外显子, 含有 115 个核苷酸。但在低级物种中

PLAC8 的核苷酸序列不稳定, 且与物种的进化等级无关^[6]。所以该研究认为 PLAC8 基因从爬行类动物始, 其分子结构越来越稳定, 功能也越来越重要。

国内外研究发现, PLAC8 在多种肿瘤中高表达, 且对这些肿瘤的发生、发展具有促进作用, 例如胰腺癌、结直肠癌、白血病等^[7-9]。也有少量研究发现, PLAC8 可以抑制肿瘤细胞的存活和生长, 例如肝癌等^[10]。而 PLAC8 在不同肿瘤中的作用机制不同, 例如 H - ras 和 P53 突变后的永生化小鼠结肠癌细胞中 PLAC8 的转录水平下调, 敲除这些细胞中的 PLAC8 基因, 建立裸鼠异体移植瘤模型后肿瘤生长减慢^[8]。而在人血白细胞中的研究表明 PLAC8 对于细胞凋亡的影响与 P53 的表达差异并没有关系^[2]。PLAC8 这种特异的分子结构, 肿瘤中差异的表达现象和不同的作用机制可能为肿瘤的治疗提供一个全新而有潜力的研究思路。现结合近年来国内外的研究进展, 就 PLAC8 在肿瘤中的可能作用及其机制做一综述。

一、调控细胞凋亡

众所周知, 细胞程序性死亡是人类机体的正常生理过程, 而这一程序的功能失调是肿瘤发生、发展的一个重要表现形式, 也严重影响了肿瘤治疗的疗效^[11]。近来研究发现 PLAC8 可以通过调节细胞凋亡来影响肿瘤细胞的发生、发展。

Rogulski 等^[12]发现 PLAC8 可能在小鼠的成纤维细胞中作为 c - Myc 的目标基因调控 c - Myc - P53 通路抑制细胞凋亡。研究中证实 PLAC8 通过与 Akt1 和 Mdm2 相互作用下调 P53 的表达水平, 从而促进细胞的增殖和抑制细胞的凋亡。也有研究发现在小鼠

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81172569)

作者单位: 430060 武汉大学第一临床学院 (石琳钰); 430060

武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科 (杨蕊、陈始明)

通讯作者: 陈始明, 副教授, 博士生导师, 电子信箱: shimingchen@

163.com

结肠上皮细胞中 P53 突变和 Ras 激活可以影响 PLAC8 的表达,从而认为 PLAC8 可能是导致细胞恶变的基因网络中的一个重要节点^[8,13,14]。

在 Rogulski 等^[12]发现 PLAC8 可能抑制细胞凋亡促进肿瘤细胞增殖后,有研究发现 PLAC8 与磷脂酰肌醇 1 (PLSCR1) 之间具有相关性,而 PLSCR1 在诱导细胞凋亡中起着重要作用^[7,15]。其可能机制主要表现为 3 个方面:① PLSCR1 是一个 Ca^{2+} 依赖的 II 型膜蛋白,其非棕榈过氧苯甲酰基团可以进入细胞核与染色体 DNA 结合,从而调节转录因子的活性;② PLSCR1 增加拓扑异构酶 II α 的解旋活性来调节基因的转录活性;③ PLSCR1 降低 Bcl-2 (抗凋亡蛋白) 的表达,从而影响细胞凋亡。而 RNA 干扰实验证实 PLAC8 作为 PLSCR1 下游的一个负调控基因,可以从分子水平发挥作用,抑制细胞凋亡,参与调节细胞的生长和增殖过程^[6]。Li 等^[15]发现,若骨髓细胞中无内源性 PLSCR1 表达,其表型与 PLAC8 过表达相仿;当 PLAC8 缺失时,PLSCR1 的表达在 Cos7 细胞、NIH3T3 和 Rat1 等成纤维细胞中并无影响细胞生长或细胞凋亡的作用;而在 PLAC8 同时表达时,PLSCR1 可以发挥促进细胞增殖和提高细胞生存能力的作用。同时还发现在胰腺癌细胞系中敲除 PLSCR1 基因后细胞生长受到抑制,但抑制 PLAC8 后胰腺癌的凋亡水平没有发生改变。所以,PLAC8 与 PLSCR1 的关系及其对细胞凋亡的调控作用可能因细胞系的不同而有不同的作用结果。

然而,也有研究发现,PLAC8 的表达与细胞凋亡并没有一个清晰确定的关系^[2]。Mourtada - Maarabouni 等^[2]研究发现 PLAC8 在人正常上皮细胞系 (HEK293T、MCF-10F) 中起到抗凋亡作用,而在 2 个人白血病细胞系和人正常外周血白细胞系中起到促凋亡作用。研究还发现,PLAC8 对于细胞凋亡迥然相异的作用结果并不能用 P53 的差异表达情况来解释:2 个人白血病细胞系 (CEM-C7、Jurkat) 中表现为突变型 P53,而人外周血白细胞系则表达野生型 P53。

不同于 Rogulski 等^[12]发现的 c - Myc - P53 通路,PI₃K/Akt/GSK3 β 信号通路和 Wnt/ β - catenin 信号通路也可能是 PLAC8 调控细胞凋亡的机制之一。在 Wnt/ β - catenin 信号通路中,Zou 等^[10]研究发现,PLAC8 表达下调不仅在体内或是在体外均表现出促进细胞生存能力、增殖能力和肿瘤的形成能力并缩短患者长期生存时间的作用。

研究发现,PLAC8 过表达后,Huh-7、SMMC-7721 细胞 (人肝癌细胞系) 的增殖能力受到抑制,而抑制 PLAC8 的表达后,细胞增殖能力得到恢复。通过进一步的研究发现,PLAC8 抑制细胞增殖能力可能是通过抑制 p - Rb 和 CCND1 发挥作用。研究中发现,除 c - Myc 及 CCND1 表达被抑制外,p - Akt、p - GSK3 β 和 β - catenin 同样被抑制。众所周知,CCND1 和 c - Myc 是 Wnt/ β - catenin 信号通路的目标基因,而 GSK3 β 是 Akt 下游的影响因子^[16]。所以 Zou 等^[10]认为 PLAC8 通过调控 PI₃K/Akt/GSK3 β 信号通路和 Wnt/ β - catenin 信号通路发挥抑制肝癌细胞发生发展的作用。

microRNAs (miRNA) 是一类长 20 ~ 22 个核苷酸的小非编码 RNA,参与许多生理过程,例如细胞生成、分化、凋亡、增殖等。miR-185-5p 属于 miRNA 中的一种,在许多肿瘤中表达异常,并在肿瘤细胞中起促进肿瘤细胞增殖的作用^[17]。Zou 等^[10]在研究肝癌发生、发展过程中发现,miR-185-5p 显著抑制 PLAC8 的 3' - UTR 野生型,而不影响 3' - UTR 突变型。证实 PLAC8 是 miR-185-5p 的目标基因,其可抑制 PLAC8 的表达并促进肿瘤细胞的生存活性。所以,就现阶段的研究结果来看,PLAC8 对于细胞凋亡的作用及其机制并没有确切的定论,其在不同细胞系和不同肿瘤中的作用结果可能不尽相同。而其与 P53 的关系也有待于开展更多的研究证实。

二、调控上皮 - 间质转化

上皮 - 间质转化 (epithelial - to - mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学机制。EMT 过程中,细胞表面标志物表达下调或者缺失,表面黏附分子减少等,导致癌细胞间的黏附力减弱而迁移力增强,从而脱离原发灶发生局部浸润及远处转移^[18]。EMT 过程中的主要变现为上皮细胞表型 E - cadherin (CDH1) 的表达缺失,相伴随的是 N - cadherin (CDH2) 和间质细胞表型蛋白 vimentin (VIM) 的表达增加^[19,20]。

Li 等^[1]研究 PLAC8 在结直肠癌发病中的作用时发现,PLAC8 过表达后结直肠癌细胞不仅在形态上,而且在分子水平和功能特点上均具有 EMT 的特征。经典的 EMT 过程是 CDH1 表达下调,而 CDH2 和间质细胞表型基因,如 VIM 等表达上调;不同于经典 EMT 过程的是,该研究中发现发生了钙黏蛋白转换,即 PLAC8 过表达抑制细胞表面 CDH1 的表达,但并

不影响 CDH2 的表达,而 p-cadherin (CDH3) 表达明显上调。尽管 CDH3 上调并不是 EMT 的一个经典特点,但 CDH3 在肿瘤细胞中的表达上调促进了肿瘤细胞的运动、迁移及局部浸润功能^[21,22]。其可能的机制为过表达 PLAC8 干扰了 CTNND1 (cyclin D1) 与 CDH1 的结合或促进了 CTNND1 在细胞质中的积累,从而导致 EMT 转化^[23]。

ERK2 激活后,细胞表面的 CDH1 表达降低;而敲除 ERK2 后,细胞表面的 CDH1 恢复表达,同时 CDH3、VIM 和 ZEB2 表达受到抑制^[1]。在 PLAC8 过表达的 HCA-7 (人结肠腺癌细胞) 中 ERK2 的表达明显升高,由此证实 PLAC8 与 EMT 显著相关^[24]; Li 等^[1]进一步证实 PLAC8 主要是通过灭活 DUSP6 (ERK2 磷酸酶) 促进 ERK2 的磷酸化表达增加参与到 EMT 的调控中。p-ERK2 与 EMT 相关主要体现在 ZEB1、ZEB2 和 FRA1 在转录后表达上调^[24]。Li 等^[1]研究发现 PLAC8 过表达并不影响 FRA1 的表达水平。实验中发现 PLAC8 诱导 p-ERK2 表达增加可以激活 CK2 α 激酶,使 CTNNA1 磷酸化,分离了 CTNNA1-CTNNB1 复合体,破坏了胞膜表面 CDH1 的稳定性和胞质积累过程。所以研究认为 PLAC8 通过调控 p-ERK2 的某种机制影响了 CDH1 蛋白复合体的稳定型,从而参与到 EMT 过程。

三、调控细胞自噬

细胞自噬 (autophagy) 是一个自我消化的过程。它使细胞内损伤的细胞器降解为低分子进行循环利用,有助于细胞抵抗氧化和养料胁迫等威胁,所以在肿瘤发生、发展中扮演一个与细胞所处环境相关的角色^[13]。有研究发现自噬在肿瘤发生、发展中具有双重作用,在肿瘤发展早期自噬抑制其进程,在后期则为肿瘤恶变提供所需的养分,从而促进肿瘤的发展^[25]。

现认为细胞自噬具有在某种特定情况下选择性地专一降解某种高分子或者细胞器的特性,所以也被称为选择性自噬。目前研究认为选择性自噬包括 Cvt (cytoplasm-to-vacuole) 途径、线粒体自噬、内质网自噬、过氧化物酶体自噬、核糖体自噬、脂类自噬等。Kinsey 等^[13]在研究胰腺癌的发生、发展中发现 PLAC8 主要定位于溶酶体,可以通过促进溶酶体与自噬体的融合来促进自噬的发生与发展。且发现:①与 ATG5 (对自噬体形成具有重要作用的复合体中的成分) 共价结合的泛素化蛋白 Atg12 的异位表达可以恢复 PLAC8 敲除细胞的肿瘤形成能力,并能促进这

些细胞中自噬体和溶酶体的融合;②显性激活的 Rab7 Q67L (编码 1 个促进自噬体与溶酶体相互融合的 GTP 结合蛋白) 和 Atg12 的表达可以使 PLAC8 在 P53 突变的细胞中表达增加。该结果证实自噬程序的某些因子激活可以弥补敲除的 PLAC8 功能并促进 PLAC8 的表达。同时,研究还发现在胰腺癌中 RAS/P53 的突变可以上调 PLAC8 的表达水平,并发现 PLAC8 通过促使溶酶体与自噬体融合,维持细胞自噬来促进 RAS/P53 突变型肿瘤的生长^[13]。

然而,也有研究发现 PLAC8 并不影响自噬的发生、发展。因为在改变 S2-007 细胞中 PLAC8 表达水平后,蛋白印迹法检测自噬标志物 LC3 表达情况或基因富集分析法检测转录组测序的结果均没有发现任何自噬相关机制因子发生了改变,所以,PLAC8 对于细胞自噬的影响需要更多的研究来证实。

四、调控细胞周期

PLAC8 除前述的众多作用外,它还可以通过调控细胞周期影响肿瘤的发生、发展过程。Kaistha 等发现抑制 PLAC8 的表达后胰腺癌细胞的生长受到明显抑制,且该作用是通过阻遏细胞增殖周期,而不是促进细胞死亡而实现的。该研究进一步通过 RPPA 技术证实在 PLAC8 敲除的细胞中, RB1-P-Ser^{807/811} 蛋白和 RPS6-P-Ser^{235/236} 蛋白明显降低,而这两个蛋白均被认为是细胞生存和增殖的调节中心。敲除 PLAC8 后,发现 cyclin D1 mRNA 水平明显下调,翻译后的 cyclin D1 蛋白也随之明显下调;RB1 上游的抑癌基因 p21 水平也明显下调。而不论是细胞转染法, DNA 合成法还是蛋白印迹法均显示,各细胞系的调亡率未增加,但细胞生长明显受到抑制。所以 Kaistha 等认为 PLAC8 主要是通过影响 Rb 蛋白和 cyclin D1 来调节细胞周期的进程,最终使细胞停留在 G₁ 期。

五、诱导细胞分化

白血病是一种克隆性起源,骨髓造血干细胞突变所引起的造血系统恶性肿瘤。凋亡障碍、细胞分化阻滞和恶性增殖是白血病发病的重要原因之一。在研究白血病发生、发展的过程中发现,PLAC8 对细胞分化具有明显的影响。

佛波酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 是诱导造血细胞分化的经典作用物之一^[9]。Wu 等^[9]证实 PMA 可以明显抑制 PLAC8 在 AML 细胞系中的表达且 PLAC8 是 PMA 诱导 AML 细胞分化的负性调控因子。其利用化学抑制剂或者 RNA 干扰抑制

ERK2 活性后可以明显阻断 PMA 诱导的 PLAC8 下调现象,而化学抑制剂抑制 PKC ϵ 的活性后,其显性失活突变体可以阻断 ERK2 的活性。所以作者认为 PKC ϵ 有助于 ERK2 的活性表达并随后抑制 PLAC8 的表达且 PMA 通过 PKC ϵ - ERK2 信号通路下调 PLAC8 的表达。同时,通过细胞转染技术发现 PLAC8 过表达后可以明显抑制单核细胞系的分化,而抑制 PLAC8 后,PMA 诱导的 CD11b 和 CD14 细胞表达明显增加,证实 PLAC8 负性调控 PMA 诱导的白血细胞中单核细胞的分化功能^[9]。

研究已证实,PU.1 (Spi - 1) 在造血细胞分化中起着重要作用,是血液细胞分化的重要转录因子之一,且 PU.1 功能丧失与白血病的发生显著相关。Wu 等通过蛋白印迹法检测,发现 PLAC8 可以与 PU.1 相互作用并抑制血细胞生成相关的重要转录因子 PU.1 的转录活性参与白血病的发生、发展^[9]。

六、其他作用

在前列腺骨转移的保护机制中,OPG/RANKL/RANK (osteoprotegerin/receptor activator of NF - κ B ligand/RANK) 是一个重要的分子作用靶点。Uehara 等在 OPG 抑制前列腺癌骨转移形成的溶骨性肿瘤生长后,发现不论是体内实验或是体外实验,RBP4 (retinol - binding protein 4) 和 PLAC8 基因表达均上调,证实 RBP4 和 PLAC8 可能是前列腺癌中的一个保护性因子。研究中还发现,同时敲除 RBP4 和 PLAC8 基因后,前列腺癌细胞生长受到抑制;而检测骨转移的前列腺细胞时发现 RBP4 和 PLAC8 的表达增加,认为 RBP4 和 PLAC8 可能是前列腺癌骨转移的一个新的治疗靶点。Grate 等通过微阵列转录数据分析发现,PLAC8 可以作为肝癌的一个肿瘤标志物。但仅在肝癌早期高表达,在肿瘤随后的发展中,其表达水平渐渐受到抑制。

七、展望

随着我国自然环境的恶化和人们平均寿命的延长,肿瘤的发生率越来越高,已成为威胁人类生命的一个重要危险因素。众多研究表明 PLAC8 与多种肿瘤相关,且参与了肿瘤的多个发病过程,如细胞凋亡、细胞周期、细胞分化、上皮 - 间质转化和细胞自噬等,这些机制功能多样,相互交叉,与各种生理病理过程相关,提示 PLAC8 功能可能是复杂多样的。其与肿瘤生理学特性之间的关系在各个研究中表现不同,但其具体机制仍不明确,值得进一步探索和证实。

参考文献

- Li CX, Ma HT, Wang Y, *et al.* Excess PLAC8 promotes an unconventional ERK2 - dependent EMT in colon cancer[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 2172 - 2187
- Mourtada - Maarabouni M, Watson D, Munir M, *et al.* Apoptosis suppression by candidate oncogene PLAC8 is reversed in other cell types[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(1): 80 - 91
- Jimenez - Preitner M, Bemey X, Uldry M, *et al.* PLAC8 is an inducer of C/EBP β required for brown fat differentiation, thermoregulation, and control of body weight[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 658 - 670
- Rissoan MC, Duhen T, Bridon JM, *et al.* Subtractive hybridization reveals the expression of immunoglobulin - like transcript 7, Eph - B1, granzyme B, and 3 novel transcripts in human plasmacytoid dendritic cells[J]. *Blood*, 2002, 100(9): 3295 - 3303
- Ledford JG, Kovarova M, Koller BH. Impaired host defense in mice lacking ONZIN[J]. *J Immunol*, 2007, 178(8): 5132 - 5143
- Bai Y, Gao LL, Pang QX. Advances in gene structure, evolution and function of PLAC8[J]. *Agri Sci Tech*, 2014, 15(3): 329 - 332
- Buchholz M, Braun M, Heidenblut A, *et al.* Transcriptome analysis of microdissected pancreatic intraepithelial neoplastic lesions[J]. *Oncogene*, 2005, 24(44): 6626 - 6636
- McMurray HR, Sampson ER, Compitello G, *et al.* Synergistic response to oncogenic mutations defines gene class critical to cancer phenotype[J]. *Nature*, 2008, 453(7198): 1112 - 1116
- Wu SF, Huang Y, Hou JK, *et al.* The downregulation of onzin expression by PKCepsilon - ERK2 signaling and its potential role in AML cell differentiation[J]. *Leukemia*, 2010, 24(3): 544 - 551
- Zou L, Chai J, Gao Y, *et al.* Down - regulated PLAC8 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation by enhancing PI3K/Akt/GSK3 β /Wnt/ β - catenin signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84(2016): 139 - 146
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646 - 674
- Rogulski K, Li Y, Rothermund K, *et al.* Onzin, a c - Myc - repressed target, promotes survival and transformation by modulating the Akt - Mdm2 - p53 pathway[J]. *Oncogene*, 2005, 24(51): 7524 - 7541
- Kinsey C, Balakrishnan V, O'Dell MR, *et al.* Plac8 links oncogenic mutations to regulation of autophagy and is critical to pancreatic cancer progression[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(4): 1143 - 1155
- Smith B, Land H. Anticancer activity of the cholesterol exporter ABCA1 gene[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(3): 580 - 590
- Li Y, Rogulski K, Zhou Q, *et al.* The negative c - Myc target onzin affects proliferation and apoptosis via its obligate interaction with phospholipid scramblase I[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(9): 3401 - 3413
- Xue Q, Yu C, Wang Y, *et al.* miR - 9 and miR - 124 synergistically affect regulation of dendritic branching via the AKT/GSK3 β pathway by targeting Rap2a[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26781
- Pei K, Zhu JJ, Wang CE, *et al.* MicroRNA - 185 - 5p modulates chemosensitivity of human non - small cell lung cancer to cisplatin via targeting ABCC1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(22): 4697 - 4704

疫治疗方法运用于临床,主要体现在以下两个方面:
①不同个体之间治疗效果差异较大;②对于免疫治疗的疗效评价评估仍有较大的争议,没有形成统一的标准。免疫治疗未来的趋势是精准化治疗、个体化治疗,相信这些问题都会得到进一步解决。

参考文献

- 1 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析[J]. 癌症进展,2013,11(1):89-95
- 2 韩苏军,张思维,陈万青,等. 中国膀胱癌死亡现状及流行趋势分析[J]. 现代泌尿外科杂志,2013,18(3):228-232
- 3 Chou R, Buckley D, Fu R, *et al.* Emerging approaches to diagnosis and treatment of non - muscle - invasive bladder cancer [MD]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015
- 4 Prescott S, Jackson AM, Hawkyard SJ, *et al.* Mechanisms of action of intravesical bacille Calmette - Guérin: local immune mechanisms [J]. Clin Infect Dis, 2000, 31(Suppl 3):S91-93
- 5 Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, *et al.* Immunotherapy for bladder cancer[J]. Res Rep Urol, 2015,7(2):65-79
- 6 Jokisch JF, Karl A, Stief C. Intravesical immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer [J]. Indian J Urol, 2015, 31(4):304-311
- 7 Aldemir M, Canda AE, David E, *et al.* An individual patient data meta - analysis of the long - term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette - Guérin for non - muscle - invasive bladder cancer [J]. Eur Urol, 2009, 56(2):247-256
- 8 曲知专. 沙培林、吡柔比星、丝裂霉素单独膀胱灌注预防表浅膀胱癌术后复发的疗效及副作用比较[D]. 广州:暨南大学,2014
- 9 Wei JA, Zeng X, Han L, *et al.* The regulatory effects of polyporus polysaccharide on the nuclear factor kappa B signal pathway of bladder cancer cells stimulated by Bacillus Calmette - Guerin [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(7):531-536
- 10 赵艳. 菇类多糖提取及性能研究[D]. 石家庄:河北科技大学,2013
- 11 林俊,李萍,陈靠山. 近5年多糖抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国

中药杂志,2013,38(8):1116-1125

- 12 尚庆辉,解玉怀,张桂国,等. 植物多糖的免疫调节作用及其机制研究进展[J]. 动物营养学报,2015,27(1):49-58
- 13 曾星,李彩霞,黄羽,等. 猪苓及猪苓多糖对膀胱癌模型大鼠腹腔巨噬细胞吞噬和表面免疫相关分子表达的影响[J]. 中国免疫学杂志,2011,27(5):414-418
- 14 郭鹏荣,盛玉文,刘奔,等. 灵芝多糖对顺铂抑制荷膀胱癌 T24 细胞裸鼠肿瘤生长及血管生成作用的影响[J]. 解放军医学杂志,2014,39(6):470-474
- 15 陶累累,黄桂春,陈龙邦. 肿瘤过继性细胞免疫治疗增效策略及研究进展[J]. 癌症进展,2014,12(6):522-527
- 16 袁润强,郑少斌,敖道畅. CIK 细胞回输联合沙培林膀胱灌注预防表浅膀胱癌术后复发[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志,2009,3(3):214-217
- 17 杨森,南存金,木海琦,等. 自体 DC - CIK 联合膀胱内吡柔比星灌注治疗对浅表性膀胱癌术后复发和生存的影响[J]. 温州医学院学报,2013,43(11):746-749
- 18 孔君,刘箐,韩跃武,等. 单克隆抗体制备技术的最新进展及应用前景[J]. 免疫学杂志,2011,02:170-173
- 19 李云龙. CPPs - BDI - 1 - 载 MMC 白蛋白纳米微球三联体靶向治疗膀胱肿瘤[D]. 苏州:苏州大学,2012
- 20 李云龙,王伟录,梁东彦,等. CPPs - BDI - 1 - 载吡柔比星白蛋白纳米微球三联体杀伤 EJ 人膀胱癌细胞实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,27:4060-4063
- 21 李云龙,王伟录,王勇,等. CPPs - BDI - 1 - 载螯合白蛋白纳米微球三联体杀伤 EJ 人膀胱癌细胞实验研究[J]. 中国医刊,2014,11:54-56
- 22 李曼曼,柳祖辉,袁玉婷,等. 抗肿瘤疫苗的研究进展[J]. 中国当代医药,2015,28:14-17
- 23 于程程,贾春娥,陈风华,等. 细胞因子在急性放射病治疗中研究进展[J]. 中国职业医学,2012,5:437-439
- 24 姬广辉,杨平. 肿瘤过继性细胞免疫治疗研究进展[J]. 转化医学杂志,2015,4:229-233

(收稿日期:2016-03-12)

(修回日期:2017-01-08)

(上接第10页)

- 18 Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial - to - mesenchymal transition[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 116:317-36
- 19 Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms[J]. Cell, 2011, 147(2):275-292
- 20 Smith SC, Theodorescu D. Learning therapeutic lessons from metastasis suppressor proteins[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(4):253-264
- 21 Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, *et al.* Epithelial E - and P - cadherins: role and clinical significance in cancer[J]. Bioclim Biophys Acta, 2012, 1826(2):297-311
- 22 Mandville JA, Silva Nato B, Vanni AJ, *et al.* P - cadherin as a prognostic indicator and a modulator of migratory behaviour in bladder carcinoma cells[J]. BJU Int, 2008, 102(11):1707-1714

cinoma cells[J]. BJU Int, 2008, 102(11):1707-1714

- 23 Taniuchi K, Nakagawa H, Hosokawa M, *et al.* Overexpressed P - cadherin/CDH3 promotes motility of pancreatic cancer cells by interacting with p120ctn and activating rho - family GTPases[J]. Cancer Res, 2005, 65(8):3092-3099
- 24 Shin S, Dimitri CA, Yoon So, *et al.* ERK2 but not ERK1 induces epithelial - to - mesenchymal transformation via DEF motif - dependent signaling events[J]. Mol Cell, 2010, 38(1):114-127
- 25 Kimmelman AC. The dynamic nature of autophagy in cancer[J]. Genes Dev, 2011, 25(19):1999-2010

(收稿日期:2017-04-01)

(修回日期:2017-04-08)