

· 论 著 ·

[文章编号] 1007-385X(2007)05-0445-05

肿瘤转移抑制基因 *KAI1* 对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭能力的影响

胡春霞, 翁丹卉, 蒋学锋, 朱 涛, 李红雨, 何超蔓, 卢运萍, 王世宣*, 马 丁 (华中科技大学 同济医院 肿瘤生物医学中心, 武汉 430030)

[摘 要] 目的: 探讨肿瘤转移抑制基因 *KAI1* 基因对子宫内膜癌细胞(AN3CA 和 HEC-1- B)增殖及侵袭能力的影响。方法: 脂质体介导 pcDNA3-*KAI1* 质粒转染人子宫内膜癌细胞 AN3CA 和 HEC-1- B, 采用免疫印迹法和流式细胞术检测转染前后肿瘤细胞 *KAI1* 蛋白的表达, MTT 比色法、软琼脂克隆形成实验观察 *KAI1* 基因对肿瘤细胞增殖能力的影响, Transwell 侵袭实验检测转染前后肿瘤细胞侵袭能力的变化。结果: 转染 pcDNA3-*KAI1* 质粒后 AN3CA 和 HEC-1- B 细胞内和细胞表面均可检测到 *KAI1* 蛋白的稳定表达。转染空白质粒组细胞形成克隆数量多体积较大, 细胞克隆形成率为(54.2 ± 3.1)% 和(52.7 ± 4.3)%, 细胞的倍增时间为 21.3 h 和 20.1 h; 基因转染 pcDNA3-*KAI1* 质粒组细胞形成克隆数少体积较小, 细胞克隆形成率为(37.4 ± 5.1)% 和(32.1 ± 3.7)%, 细胞的倍增时间为 43.7 h 和 45.2 h; 两组间细胞增殖能力和克隆形成能力比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。基因转染组细胞的穿膜细胞数为(91 ± 10.7)/HT、(68 ± 10.8)/HT, 而空质粒转染组细胞的穿膜细胞数为(292 ± 11.5)/HT、(219 ± 12.7)/HT, 两组细胞比较, 侵袭能力亦显著下降($P < 0.05$)。结论: 外源性肿瘤转移抑制基因 *KAI1* 有效转染可使子宫内膜癌细胞增殖、侵袭能力均下降, *KAI1* 可能成为子宫内膜癌转移的新治疗靶点。

[关键词] 肿瘤转移抑制基因 *KAI1*; 子宫内膜癌; 肿瘤侵袭; 增殖

[中图分类号] R730.5; R737.33

[文献标志码] A

Influence of metastasis suppressor gene *KAI1* on proliferation and invasion of endometrial carcinoma cells

HU Chun-xia, WENG Dan-hui, JIANG Xue-feng, ZHU Tao, LI Hong-yu, HE Chao-man, LU Yun-ping, WANG Shi-xuan*, MA Ding (Tumor Biomedicine Centre, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] Objective: To investigate the influence of metastasis suppressor gene *KAI1* on the proliferation, invasion and metastasis of endometrial carcinoma cell line AN3CA and HEC-1- B. **Methods:** The *KAI1* cDNA was transfected into human endometrial carcinoma cells AN3CA and HEC-1-B via Lipofectamine 2000. The expression of *KAI1* protein was examined by Western blotting and flow cytometry before and after transfection. The proliferation ability of AN3CA and HEC-1-B cells was observed by MTT assay and anchorage-independent growth assay. The changes of cell invasive ability were studied by transwell assays. **Results:** Stable expression of *KAI1* protein was observed in AN3CA and HEC-1- B cells and on their surface after transfection with pcDNA3-*KAI1* plasmid. Cells transfected with blank plasmid formed more colonies and had a larger size, with the colony forming rates being(54.2 ± 3.1)% for AN3CA cells and (52.7 ± 4.3)% for HEC-1- B cells; the doubling time of AN3CA and HEC-1-B cells were 21.3 h and 20.1 h, respectively. Cells transfected with pcDNA3-*KAI1* formed less colonies and had a smaller size, with the colony forming rates being (37.4 ± 5.1)% for AN3CA cells and (32.1 ± 3.7)% for HEC-1- B cells; the doubling time of AN3CA and HEC-1-B cells were 43.7 h and 45.2 h, respectively. The cell proliferation abilities and colony-forming ability were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The trans-membrane cell numbers in pcDNA3-*KAI1* transfected AN3CA and HEC-1-B cells were (91 ± 10.7)/HT and (68 ± 10.8)/HT, respectively; and in blank plasmid transfected cells were (292 ± 11.5)/HT and

[基金项目] 国家重点基础研究发展(973)规划项目(No. 2002CB513107) ; 国家自然科学基金项目(No. 30528012) ; 海南省教育厅高校科研基金项目(No. Hjkj200747)。Supported by the Major State Basic Research Development Program of China (No. 2002CB513107) ; National Natural Science Foundation of China (No. 30528012) ; the Research Fund of Higher Education of Hainan Ministry of Education (No. Hjkj200747)

[作者简介] 胡春霞(1971-)女, 海南省儋州市人, 硕士, 主要从事妇科肿瘤方面的研究。胡春霞、何超蔓 现在海南医学院附属医院妇产科工作

* Corresponding author. E-mail: wang_shixuan@yahoo. com. cn

(219 + 12.7)/HT, respectively; there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Exogenous metastasis suppressor *KAI1* gene can effectively decrease the proliferation and invasive ability of human endometrial carcinoma cells; *KAI1* might be a potential target for treatment of metastasis of endometrial carcinoma.

[**Key words**] metastasis suppressor gene *KAI1*; endometrial cancer; invasion; proliferation

[Chin J Cancer Biother, 2007, 14(5): 445-449]

子宫内膜癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,近年来发病率在世界范围内呈持续上升趋势,但其发病机制及肿瘤转移的分子基础不甚清楚。致癌过程中一些遗传因素的改变可以造成细胞生长调节失衡,从而引起细胞无限增殖。有侵袭和转移能力的肿瘤细胞时常伴有其他遗传基因的变化,这种变化包括肿瘤转移基因的激活和肿瘤转移抑制基因失活。已经证实转移抑制基因的功能丧失可以引起肿瘤细胞转移的发生,但目前对调控转移的基因改变还知道得很少^[1]。

KAI1 基因定位于人类的染色体 11p11.2 位置, *KAI1* 蛋白有 267 个氨基酸,属 TM4SF(transmembrane 4 superfamily)的一员,是细胞膜蛋白,在大部分上皮细胞的表面表达。*KAI1* 在前列腺癌中首次被确认为肿瘤转移抑制基因,*KAI1* 的失活与一些肿瘤的进展、浸润有关^[2-4]。目前,*KAI1* 基因与妇科恶性肿瘤的关系,尤其是 *KAI1* 基因与子宫内膜癌的相关性报道甚少。本实验采用 pcDNA3-*KAI1* 质粒转染人子宫内膜癌细胞(AN3CA 和 HEC-1-B),研究 *KAI1* 基因对肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的影响,探讨其可能的相关机制,为子宫内膜癌的有效治疗寻找新的靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞系和试剂

人子宫内膜癌细胞株 AN3CA 和 HEC-1-B 购自美国典型生物物种保藏中心(ATCC),由本实验室保存。AN3CA 细胞株来自子宫内膜腺癌淋巴结转移灶,HEC-1-B 细胞株来自中高分化子宫内膜癌标本。含有 *KAI1* 基因的质粒 pcDNA3-*KAI1* 由美国国立医院 Dong 博士惠赠。DMEM/Ham's F12 培养液购自 Gibco BRL 公司;G418、Matrigel、DAPI 购自 Sigma 公司;Lipofectamin 2000 脂质体转染试剂和 Trizol 为 Invitrogen 公司产品;*KAI1* 和 GAPDH 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司;辣根过氧化物酶标记羊抗鼠 IgG 抗体和 FITC 标记羊抗鼠 IgG 购自北京中山试剂公司;胎牛血清购自杭州四季青公司;Western blotting 杂交显影用增强化学发光试剂盒购自 Pierce 公司;预染 DNA 及蛋白质分子量标准购自晶美公司。

1.2 细胞培养

AN3CA 和 HEC-1-B 细胞均置于含 10% 胎牛血清的 DMEM/Ham's F12 培养液中,于 5% CO₂、37 °C 条件下培养、传代。转染后筛选获得的 AN3CA/*KAI1*、AN3CA/Con、HEC-1-B/*KAI1* 和 HEC-1-B/Con 细胞均置于含 300 μg/ml G418、10% 胎牛血清的 DMEM/Ham's F12 培养液中,于 5% CO₂、37 °C 条件下培养、传代。

1.3 人子宫内膜癌细胞 AN3CA 和 HEC-1-B 的质粒转染

用 Lipofectamin 2000 脂质体转染试剂将 pcDNA3-*KAI1* 质粒和 pcDNA3.1 空白质粒转染 AN3CA 细胞和 HEC-1-B 细胞。步骤如下:按合适密度将细胞接种于 6 孔板,当细胞生长至 60% ~ 70% 融合时,按质粒 DNA 6 ~ 10 μg/孔和 Lipofectamin 2000 (6 ~ 10 μl/孔)混合于无血清 DMEM 培养液,加入 6 孔板中;转染 24 h 后,向培养液中加入合适密度的 G418 进行筛选,筛选获得的细胞克隆培养于含 300 μg/ml G418 的 DMEM/Ham's F12 培养液中。转染 pcDNA3-*KAI1* 质粒的细胞分别命名为 AN3CA/K 和 HEC-1-B/K,转染 pcDNA3.1 质粒的细胞分别命名为 AN3CA/Con 和 HEC-1-B/Con。

1.4 Western blotting 检测肿瘤细胞转染后 *KAI1* 蛋白的表达

参照《分子克隆实验指南》^[5]方法提取细胞总蛋白,在 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶上电泳,上样量为 60 μg。电泳完毕后使用 BioRad 转膜仪将样品转移至硝酸纤维素膜。用 5% 脱脂奶室温封闭 1 h,分别加入 *KAI1* 鼠抗人多克隆抗体(1:1 000)、GAPDH 兔抗人多克隆抗体(1:1 000)4 °C 封闭过夜。TBST 漂洗后加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:5 000),增强化学发光试剂盒检测。细胞裂解液配方如下:50 mmol/L Tris, pH 7.4, 150 mmol/L NaCl, 0.5% NP-40, 50 mmol/L NaF, 1 mmol/L Na₃VO₄, 1 mmol/L PMSF, 25 mg/ml 亮氨酸, 25 mg/ml 抑肽酶。

1.5 流式细胞术(FACS)检测肿瘤细胞转染后 *KAI1* 蛋白的表达

细胞经胰酶消化后,用预冷 PBS 洗 2 遍,调整

细胞数量至 $1 \times 10^6/\text{ml}$, *KAI1* 鼠抗人多克隆抗体 4°C 孵育 1 h, 预冷 PBS 洗 2 遍, FITC 标记羊抗鼠 IgG 二抗 4°C 孵育 30 min, 预冷 PBS 洗 2 遍, 上机检测细胞表面 *KAI1* 蛋白表达。

1.6 MTT 法检测 *KAI1* 对肿瘤细胞增殖的影响

取生长状态良好的细胞, 采用一般传代方法进行消化, 制成细胞悬液; 计数, 精确地将细胞分别接种于 96 孔板, 5 000 个/孔, 每组设置 3 复孔。每孔细胞总数要求一致, 加入培养液的量也要一致; 每隔 1 d 用 MTT 比色法对细胞进行计数, 共观察 14 d。MTT 比色法步骤: 到时间点后加入 MTT 溶液 (5 mg/ml), 终质量浓度为 $1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, 作用 4 h 后, 1 000 r/min 离心 10 min, 弃去 MTT, 加入 DMSO 150 μl /孔, 振荡 15 min, 570 nm 读数, 测定 D_{570} 值。绘制细胞的生长曲线。

1.7 软琼脂克隆形成实验检测肿瘤细胞的克隆形成能力

取对数生长期细胞, 用胰酶消化并轻轻吹打, 使之成为单细胞, 作活细胞计数, 调整细胞密度至 $3 \times 10^4/\text{ml}$ 。然后根据实验要求作梯度倍数稀释; 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 制备 0.6% 的低熔点琼脂糖作底层琼脂, 铺入 24 孔板, 置 CO_2 温箱中备用; 按 50/孔、100/孔、200/孔的密度制备细胞悬液, 与含 5% 胎牛血清 DMEM 制备的低熔点琼脂糖充分混匀, 形成 0.4% 琼脂糖, 注入铺有 1.2% 琼脂糖底层平皿中, 逐形成双琼脂层。待上层琼脂凝固后, 置入 37°C 、5% CO_2 温箱中培养 10~14 d; 把平皿放置在倒置显微镜下, 观察细胞克隆数。计算克隆形成率。

1.8 Transwell 侵袭实验检测肿瘤细胞的侵袭能力

Transwell 小室制备: 用 50 mg/L Matrigel 1:8 稀释液包被 Transwell 小室底部膜的上室面, 4°C 风干。制备细胞悬液: 终止消化后离心弃去培养液, 用 PBS 洗 2 遍, 调整细胞密度至 $5 \times 10^5/\text{ml}$ 。取 200 μl 细胞悬液加入 Transwell 小室; 24 孔板下室加入 500 μl 含 5% FBS 的培养液作为趋化剂; 细胞常规培养 24 h; 用甲醇固定细胞, 苏木精染色后在高倍显微镜下计数。

1.9 统计学处理

应用 SPSS 12.0 版统计分析软件包对实验数据 t 检验分析。

2 结果

2.1 转染 *KAI1* cDNA 及筛选稳定细胞株

AN3CA 细胞和 HEC-1-B 细胞均为 *KAI1* 低表达细胞株, 但 AN3CA 转移能力较 HEC-1-B 细胞强。

分别向 AN3CA 细胞和 HEC-1-B 细胞内转染 pcDNA3-*KAI1* 质粒后, 经 G418 筛选, 分别挑选出在基因和蛋白水平高表达 *KAI1* 的单细胞克隆, 命名为 AN3CA/K 和 HEC-1-B/K。分别向 AN3CA 和 HEC-1-B 细胞内转染 pcDNA3.1 空白质粒作为阴性对照组, 经 G418 筛选后, 收集多细胞克隆, 以降低克隆间差异, 分别命名为 AN3CA/Con 和 HEC-1-B/Con。

2.2 肿瘤细胞转染后细胞内和细胞表面 *KAI1* 蛋白的表达

免疫印迹法检测结果见图 1 所示, 经灰度分析, 转染组肿瘤细胞内 *KAI1* 蛋白表达水平较阴性对照组 *KAI1* 蛋白表达水平明显增高, AN3CA/K 组较 AN3CA/Con 蛋白水平升高 3.1 倍, HEC-1-B/K 组较 HEC-1-B/Con 组蛋白水平升高 2.83 倍。

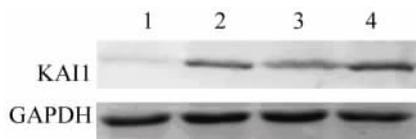


图 1 转染前后肿瘤细胞内 *KAI1* 蛋白的表达

Fig. 1 Expression of *KAI1* protein in tumor cells before and after transfection by Western blotting

1: AN3CA/Con; 2: AN3CA/K;
3: HEC-1-B/Con; 4: HEC-1-B/K

FACS 方法用来检测肿瘤细胞表面 *KAI1* 蛋白表达, 结果见图 2, AN3CA/Con、HEC-1-B/Con、AN3CA/K 和 HEC-1-B/K 各组肿瘤细胞膜 *KAI1* 蛋白的表达平均荧光强度分别为 (3.45 ± 0.89)%、(4.02 ± 0.61)%、(91.33 ± 2.17)% 及 (83.54 ± 3.12)%, AN3CA/Con 与 AN3CA/K 比较及 HEC-1-B/Con 与 HEC-1-B/K 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 *KAI1* 对肿瘤细胞转染前后增殖活性的影响

MTT 比色法绘制细胞生长曲线, 结果 (图 3) 显示, AN3CA/K 较 AN3CA/Con 细胞生长曲线低平, 存在接触性生长抑制。AN3CA/Con 细胞的倍增时间为 21.3 h, AN3CA/K 细胞的为 43.7 h, 转染细胞倍增时间明显延长。在 HEC-1-B/K 和 HEC-1-B/Con 细胞中结果相似, HEC-1-B/Con 细胞倍增时间为 20.1 h, HEC-1-B/K 细胞倍增时间为 45.2 h, 后者明显延长。各组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 *KAI1* 对 AN3CA 和 HEC-1-B 细胞克隆能力的影响

细胞转移能力与细胞在软琼脂内形成克隆的能力有关。KAI1 高表达细胞株 AN3CA/K 和 HEC-1-B/K 克隆形成能力远不如对照组 AN3CA/Con 和 HEC-1-B/Con。AN3CA/Con 和 HEC-1-B/Con 细胞形成克隆数量多体积较大,细胞克隆形成率分别为 $(54.2 \pm 3.1)\%$ 和 $(52.7 \pm 4.3)\%$; AN3CA/K 和 HEC-1-B/K 细胞形成克隆数少体积小,细胞克隆形成率分别为 $(37.4 \pm 5.1)\%$ 和 $(32.1 \pm 3.7)\%$ 。两组细胞克隆形成率比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),详见图 4。

12.7)/HT。两组细胞穿膜细胞数比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

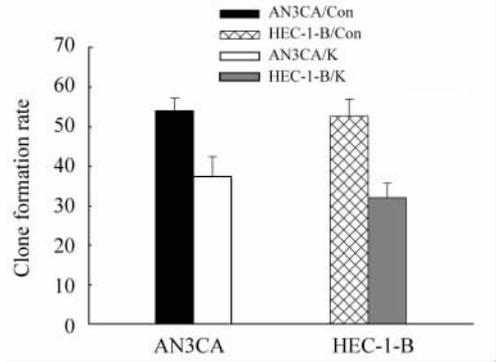
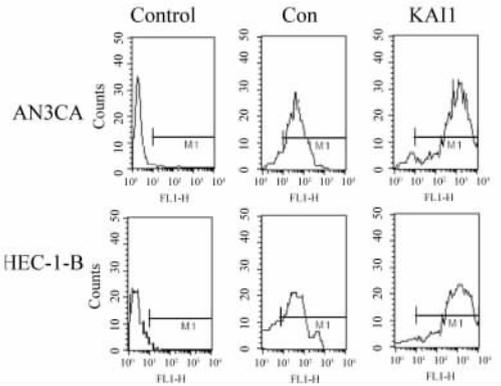


图 4 KAI1 对肿瘤细胞转染前后克隆形成能力的影响
Fig. 4 Effect of pcDNA3-KAI1 transfection on colony-forming ability of cells

* $P < 0.05$ vs AN3CA/K or HEC-1-B/K

图 2 FACS 检测肿瘤细胞表面 KAI1 蛋白的表达
Fig. 2 Expression of KAI1 protein on surface of tumor cells after transfection by FACS

Control: AN3CA cells, HEC-1-B cells;
Con: AN3CA/Con cells, HEC-1-B/Con cells;
KAI1: AN3CA/K cells, HEC-1-B/K cells

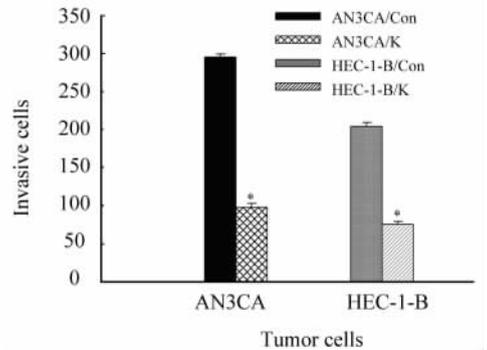


图 5 KAI1 对转染前后肿瘤细胞侵袭能力的影响
Fig. 5 Effect of pcDNA3-KAI1 transfection on cell invasive ability

* $P < 0.05$ vs AN3CA/Con or HEC-1-B/Con

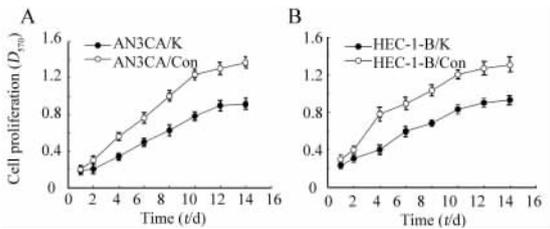


图 3 KAI1 对肿瘤细胞转染前后细胞生长的影响
Fig. 3 Influence of KAI1 on tumor cells proliferation before and after transfection by MTT

A: AN3CA; B: HEC-1-B

2.5 KAI1 对转染前后肿瘤细胞侵袭能力的影响

Transwell 实验结果(图 5)显示,转染组 AN3CA/K 细胞的穿膜细胞数为 $(91 \pm 10.7)/HT$,阴性对照组 AN3CA/Con 细胞的穿膜细胞数为 $(292 \pm 11.5)/HT$ 。在 HEC-1-B 细胞株中,HEC-1-B/K 细胞穿过 Matrigel 的数量亦明显少于 HEC-1-B/Con,前者穿膜细胞数为 $(68 \pm 10.8)/HT$,后者为 $(219 +$

3 讨论

White 等^[2]用 Western 印迹分析 8 种子宫内膜癌细胞株中 KAI1 蛋白的表达情况,并与正常子宫内膜细胞株比较,发现 KAI1 蛋白在其中 7 种癌细胞株中表达下调,提示 KAI1 很可能牵涉到这种肿瘤恶性进展,并在人类子宫内膜癌恶性进展过程中起重要作用。Liu^[6]等人采用免疫组化方法和实时定量 PCR 的方法从组织水平检测子宫内膜增生、子宫内膜癌及转移病灶 KAI1 蛋白的表达,研究表明肿瘤转移抑制基因 KAI1 在子宫内膜癌进展中表达下降。但其可能的分子机制仍不清。

前期研究^[7]中采用免疫组化法检测 76 例 I-IV 期子宫内膜癌组织 KAI1 的阳性表达,结果显示 KAI1 的阳性表达与 FIGO 各分期、子宫旁累及/卵巢/输卵

管扩散以及淋巴结转移相关。子宫内膜癌从早期阶段到进展直至转移的过程中,*KAI1* 表达缺失的频率呈上升趋势。在进展性和转移性内膜癌中大部分显示 *KAI1* 表达缺失,这提示当子宫内膜癌具有侵袭性的潜能时,*KAI1* 表达缺失就会影响到子宫内膜癌的进展,由此推测 *KAI1* 表达缺失可能在内膜癌进展中是个晚期事件。这与 Liu 等^[6]的结果相仿。

肿瘤侵袭、转移是一个极其复杂的多基因调控和多步骤发展过程。它涉及到肿瘤细胞、机体、靶组织的相互影响和作用,还涉及到一系列肿瘤侵袭转移相关基因的结构和(或)功能的变化。肿瘤细胞的转移涉及细胞的增殖、黏附、运动、血管发生以及肿瘤细胞的侵袭等。*KAI1* 是近年来发现的一种肿瘤转移抑制基因,它的功能与信号转导、细胞与细胞之间的作用、细胞与细胞外基质之间的作用、T 细胞的活化与增殖有关。为研究 *KAI1* 表达增强对子宫内膜癌细胞增殖和侵袭转移的影响,本研究采用 MTT、软琼脂克隆形成实验和 Transwell 实验检测 AN3CA 细胞和 HEC-1-B 细胞转染 pcDNA3-*KAI1* 后的活性变化。结果显示,pcDNA3-*KAI1* 转染组和对照质粒 pcDNA3.1 的两组细胞间差异有显著性,前者增殖能力明显下降,穿透人工基底膜的能力也显著降低,由此推测 *KAI1* 可能是子宫内膜癌原发肿瘤生长的负调节因子。这与 Yang 等^[8]的报道一致。目前 *KAI1* 基因表达调控的机制尚不明了,Zhang 等^[9]发现 *KAI1* 基因可通过减少细胞转移的分子开关 p130CAS-CrkII 复合体形成,使细胞移动下降;另外 *KAI1* 基因可通过 Src 依赖性通路诱导同类细胞聚集^[4]。*KAI1* 通过与脉管内皮细胞表面蛋白 DARC 直接相互作用,使肿瘤细胞增殖受到抑制,并通过调控 TBX2 和 p21 而发生肿瘤细胞衰老效应^[10-11]。*KAI1* 基因可能从多个方面抑制肿瘤转移,其具体机制仍有待阐明。

总之,本试验用脂质体转染试剂 Lipofectamine 2000 脂质体法转染 AN3CA 细胞和 HEC-1-B 细胞,外源性增加 *KAI1* 基因表达,结果显示,pcDNA3-*KAI1* 转染组细胞增殖能力和侵袭转移能力均明显下降,提示

KAI1 基因异常表达可能参与子宫内膜癌的转移,*KAI1* 有望成为子宫内膜癌转移的新治疗靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Kauffman EC, Robinson VL, Stadler WM, *et al.* Metastasis suppressor: the evolving role of metastasis suppressor genes for regulating cancer cell growth at the secondary site [J]. *J Urol*, 2003, 169 (3):1122-1134.
- [2] White A, Lamb PW, Barrett JC, *et al.* Frequent downregulation of the KAI1(CD82) metastasis suppressor protein in human cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 1998,16(24): 3143-3149.
- [3] Farhadieh RD, Smees R, Ow K, *et al.* Down-regulation of KAI1/CD82 protein expression in oral cancer correlates with reduced disease free survival and overall patient survival[J]. *Cancer Lett*, 2004, 213(1): 91-98.
- [4] Jee B, Jin K, Hahn JH, *et al.* Metastasis-suppressor KAI1/CD82 induces homotypic aggregation of human prostate cancer cells through Src-dependent pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2003, 35 (1):30-37.
- [5] 萨姆布鲁克 J, 弗里奇 EP, 曼尼阿蒂斯 T. 分子克隆实验指南 [M]. 第 2 版. 北京:科学出版社,1992:872-873.
- [6] Liu FS, Dong JT, Chen JT, *et al.* KAI1 metastasis suppressor protein is down-regulated during the progression of human endometrial cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9 (4): 1393-1398.
- [7] 胡春霞,周金华,蒋学锋,等. 肿瘤转移抑制基因 *KAI1* 在子宫内膜癌原发灶和转移灶组织中的表达及其临床意义[J]. 现代妇产科进展杂志,2007,16(7):492-495.
- [8] Yang X, Wei LL, Tang C, *et al.* Overexpression of KAI1 suppresses *in vitro* invasiveness and *in vivo* metastasis in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(13): 5284-5288.
- [9] Zhang XA, He B, Zhou B, *et al.* Requirement of the p130CAS-Crk coupling for metastasis suppressor KAI1/CD82-mediated inhibition of cell migration[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (29): 27319-27328.
- [10] Bandyopadhyay S, Zhan R, Chaudhuri A, *et al.* Interaction of KAI1 on tumor cells with DARC on vascular endothelium leads to metastasis suppression[J]. *Nat Med*,2006,12(8): 933-938.
- [11] Iizumi M, Bandyopadhyay S, Watabe K, *et al.* Interaction of duffy antigen receptor for chemokines and KAI1: a critical step in metastasis suppression[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1411-1414.

[收稿日期] 2007 - 08 - 20

[修回日期] 2007 - 09 - 16

[本文编辑] 王莹

更正声明

本刊 2007 年 14 卷第 4 期第 368 ~ 372 页孙美丽等作者的论著“紫杉醇 - 奥曲肽耦连药物靶向治疗非小细胞肺癌”,其通讯作者由原王秀问 1 人更改为王秀问和王朴 2 人,论文脚注改成: * Corresponding author. E - mail: wangxw12@ yahoo. com; E - mail: puwang@sdu. edu. cn. 特此更正。