

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.05.008

## FLNA 在鼻咽癌发生中的作用及其可能的分子机制

孙国贵<sup>1</sup>, 张洁<sup>2</sup>, 张钧<sup>3</sup>, 程云杰<sup>3</sup>, 景绍武<sup>3</sup>, 胡万宁<sup>1</sup>(1. 唐山市人民医院 放化疗科, 河北 唐山 063000; 2. 唐山市人民医院 病理科, 河北 唐山 063000; 3. 河北医科大学第四医院 放疗科, 河北 石家庄 050017)

**[摘要]** **目的:**探讨细丝蛋白 A (filamin A, FLNA) 在鼻咽癌中的表达水平及其过表达对鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 细胞生物表型的影响。**方法:**收集 2008 年 1 月至 2008 年 12 月唐山市人民医院病理科活检取得并经病理证实的新鲜 NPC 组织标本 63 例及 21 例距其癌组织边缘 2 cm 以上且镜下未见癌浸润的正常鼻咽组织 (对照组), 采用免疫组织化学及 Western blotting 方法检测 NPC 组织及正常鼻咽组织中 FLNA 及 MMP-9 蛋白的表达。以慢病毒转染建立 FLNA 过量表达的 NPC CNE2 细胞株, 采用 RT-PCR 及 Western blotting 检测转染后 NPC CNE2 细胞株中 FLNA 的表达变化; MTT 法检测 FLNA 蛋白过量表达对 NPC 细胞增殖的影响, Transwell 实验检测 CNE2 细胞的侵袭能力。**结果:**FLNA 蛋白在 NPC 组织中的阳性表达率明显低于正常鼻咽组织 (36.5% vs 66.7%,  $P < 0.05$ ), 其在 NPC 组织的相对表达量较正常鼻咽组织的相对表达量明显降低 [ $(0.378 \pm 0.031)$  vs  $(0.835 \pm 0.078)$ ,  $P < 0.05$ ], FLNA 蛋白的表达水平与 NPC T 分期、有无淋巴结转移、临床分期以及组织分级有关 ( $P < 0.05$ )。FLNA 蛋白高表达的 CNE2 细胞其增殖能力明显减弱、侵袭转移能力明显降低、MMP-9 蛋白表达量明显下调。**结论:**NPC 组织中 FLNA 蛋白表达明显降低可能是鼻咽黏膜恶性转变的重要生物学标志, 对预测 NPC 发生、浸润、转移有重要意义。

**[关键词]** 细丝蛋白 A; 鼻咽肿瘤; 基因转染; 肿瘤转移; MMP-9

**[中图分类号]** R739.63; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2014)05-0526-06

## FLNA suppresses nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and migration partially through an MMP-9-dependent mechanism

Sun Guogui<sup>1</sup>, Zhang Jie<sup>2</sup>, Zhang Jun<sup>3</sup>, Cheng Yunjie<sup>3</sup>, Jing Shaowu<sup>3</sup>, Hu Wanning<sup>1</sup>(1. Departments of Chemoradiotherapy, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China; 2. Departments of Pathology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China; 3. Department of Radiotherapy, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** This study aimed to determine the expression of filamin A (FLNA) in nasopharyngeal carcinoma and evaluate the effect of FLNA overexpression on nasopharyngeal cancer cell proliferation and migration *in vitro*. **Methods:** Fresh nasopharyngeal cancer (NPC,  $n = 63$ ) and non-cancer nasopharyngeal tissue surrounding but at least 2 cm from the tumor proper ( $n = 21$ ) specimens were collected from NPC patients who were treated in the Department of Pathology in Tangshan Municipal People's Hospital between January, 2008 and December, 2008. The presence and quantity of FLNA protein in these specimens was assessed by immunohistochemistry and Western blotting analysis. To evaluate the effect of FLNA on NPC cell proliferation and migration *in vitro* and elucidate the possible underlying mechanisms, nasopharyngeal cancer CNE2 cells were infected with a lentiviral vector carrying the human FLNA gene (pLenti6-FLNA) or a control lentiviral vector and the cell viability, migration capacity and MMP-9 protein content of the vector-infected cells were assessed by MTT assay, Transwell assay and Western blotting analysis respectively. **Result:** FLNA protein was detected positive in 35.6% (23/63) of nasopharyngeal carcinoma specimens and 66.7% (14/21) of non-carcinoma specimens ( $P < 0.05$ ). The relative amount of FLNA protein in nasopharyngeal cancer tissue was significantly lower than in normal nasopharyngeal tissue ( $P < 0.05$ ). The level of FLNA protein was correlated with T stages, lymph node metastasis, clinic stage and histological grade ( $P < 0.05$ ).

**[作者简介]** 孙国贵 (1980 - ), 男, 唐山市人, 博士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤基础及临床研究

**[通信作者]** 孙国贵 (Sun Guogui, Corresponding author), E-mail: guogui\_sun2013@163.com

Overexpression of FLNA resulted in significant decreases in proliferation, migration and invasion, and MMP-9 protein content CNE2 cells in vitro ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** FLNA may be a negative regulator to nasopharyngeal cancer growth and invasion. This negative effect of FLNA is mediated, at least partially, by an MMP-9-dependent mechanism.

[ **Key words** ] filamin A (FLNA); nasopharyngeal carcinoma; gene transfection; tumor metastasis; MMP-2

[ Chin J Cancer Biother, 2014, 21(5): 526-531 ]

在我国,鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)为头颈部肿瘤中最为常见的肿瘤。目前其病因尚不确定,一般认为 NPC 是一种多基因遗传病,它往往涉及多个基因或基因与环境之间的交互作用。因此,分析鼻咽癌的生物学特性,探索其发病病因与治疗的新途径已成为临床关注的问题<sup>[1]</sup>。近年研究<sup>[2-4]</sup>发现,细丝蛋白 A(filamin A, FLNA)在某些肿瘤中表现出的生物学和遗传学特征显示有抑癌基因的特性,由此推测 FLNA 在肿瘤的形成和发展中可能具有重要作用。本课题采用免疫组织化学及 Western blotting 方法检测 FLNA 在鼻咽癌组织中的表达情况,并通过改变 FLNA 表达含量来分析其对鼻咽癌细胞生物学行为的影响,以期 NPC 的发病病因与临床治疗找到新的基因靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象和主要试剂

收集 2008 年 1 月至 2008 年 12 月唐山市人民医院病理科活检取得并经病理证实的新鲜鼻咽癌组织标本 63 例,其中男性 49 例,女性 21 例,患者年龄 24 ~ 78 岁,中位年龄 58 岁。依据 2003 版美国肿瘤联合会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)鼻咽癌 TNM 分期法,分期如下:肿瘤浸润 T1 + T2 者 19 例, T3 + T4 者 44 例;淋巴结转移中 N0 者 16 例, N + 者 47 例;临床分期 I + II 期 15 例, III + IV 期 48 例;组织分级 I 者 11 例, II ~ III 者 52 例。另外采集 21 例 NPC 癌旁正常鼻咽组织(距肿瘤边缘 2 cm 以上并经病理证实为正常鼻咽组织)作为对照,其中男性 13 例,女性 9 例,年龄 26 ~ 73 岁,中位年龄 57 岁。所有患者术前均未经放、化疗,标本均为术后立即取材,于液氮中保存备用。入组患者均签署知情同意书。

FLNA、MMP-9 兔抗人单克隆抗体购自美国 Amcam Inc 公司,  $\beta$ -actin 鼠抗人单克隆抗体购自 Santa Cruz 公司。免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术公司, pMD-18T 质粒购自 TaKaRa 公司, pDONR221、线性 attB 表达克隆、5 × BP Clonase™ Reaction Buffer、BP Clonase™ enzyme mix、5 × LR

Clonase™ Reaction Buffer、LR Clonase™ enzyme mix plenti6/V5-DEST 表达质粒、包装质粒 ViraPower™ Lentiviral Packaging Mix、Opti-MEM、lipofectamine 2000 均购自 Invitrogen 公司, RNA TRIzol 提取试剂盒购自索莱宝公司, Superscript III 逆转录试剂盒购自 Invitrogen 公司。

### 1.2 免疫组化法检测鼻咽癌组织及正常鼻咽组织中 FLNA 蛋白的表达

将 4  $\mu$ m 石蜡切片脱蜡至水, 3% 过氧化氢 10 min 阻断内源性过氧化物酶, 胰酶修复 20 min, 10% 山羊血清室温封闭 20 min, FLNA 抗体(1:100)湿盒中 4 °C 冰箱过夜, 滴加二抗、三抗后室温湿盒内孵育各 20 min, DAB 显色, 苏木精复染, 常规脱水, 封片。结果判定:在显微镜下细胞计数, 每张切片上随机选择 5 个视野, 每个标本计数 3 张切片。FLNA 表达以细胞阳性百分率及细胞染色强度得分之和进行判定。细胞阳性百分率分为 4 个等级: < 5% 计 0 分, 5% ~ 25% 计 1 分, 26% ~ 50% 计 2 分, > 50% 计 3 分; 细胞染色强度评分标准: 无染色计 0 分, 弱染色(浅黄色)计 1 分, 中等染色(黄褐色)计 2 分, 强染色(棕黄色)计 3 分。两项标准相加: 0 分为阴性(-), 1 ~ 6 分为阳性; 阳性包括 1 ~ 2 分为弱阳性(+), 3 ~ 4 分为中等阳性(++), 5 ~ 6 分为强阳性(+++)。以 PBS 替代一抗作为阴性对照。

### 1.3 建立 FLNA 蛋白过量表达的 CNE2 细胞株

人鼻咽癌 CNE2 购自中国医学科学院肿瘤医院。CNE2 细胞置于直径 10 cm 的培养皿中, 用含 10% 胎牛血清的 1640 培养液, 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的饱和湿度培养箱中培养, 细胞融合度达到 60% ~ 70% 时进行实验。设 3 组, 分别加入 1 ml 含有 FLNA 基因的 pLenti6-FLNA 质粒的病毒液及 1 ml 含有 plenti6/V5-DEST 对照质粒的病毒液, 继续培养 24 h, 更换培养基后加入抗生素 Blastidicin(5  $\mu$ g/ml) 进行筛选。10 d 后挑取克隆接种到 24 孔板中, 细胞长满后扩大培养, 筛选出 pLenti6/CNE2、pLenti6-FLNA/CNE2 细胞稳定转染株, 分别命名为 LeEmpty 细胞、LeFLNA 细胞。

### 1.4 RT-PCR 及 Western blotting 检测转染后鼻咽癌

### CNE2 细胞株中 FLNA 蛋白的表达

1.4.1 Western blotting 检测 提取鼻咽癌组织及 CEN2 细胞总蛋白,4 ℃,12 000 × g 离心 20 min,取上清,-20℃备用。BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度,按每孔上样量 50 μg 进行 SDS-PAGE,稳压冰浴电转至硝酸纤维素膜上,5%脱脂牛奶封闭 2 h,一抗孵育 4 ℃过夜(FLNA 1:1 000,MMP-9 1:1 000;β-actin 1:5 000),兔抗人红外荧光标记二抗(1:20 000),Odyssey 双色红外荧光扫描系统进行检测,蛋白相对值 = 蛋白 D 值/GAPDH D 值。

1.4.2 半定量 RT-PCR 检测 按 TRIzol 和反转录试剂说明书要求提取 LeEmpty 细胞、LeFLNA 细胞中总 RNA,反转录成 cDNA,以 cDNA 为模板行 PCR 扩增。FLNA 基因上游引物为 5'- AGCCTC-CACGAGACATCATC-3',下游引物为 5'- CCAGTGT-GTACTCC CCCTTG-3';β-actin 为内参照,上游引物为 5'- ATCGTCCACCG CAAATGCTTCTA-3',下游引物为 5'- AGCCATGCCAAT CTCATC TTGTT3'。PCR 反应条件:预变性 95 ℃ 3 min;变性 95 ℃ 30 s,退火 56 ℃ 30 s,延伸 72 ℃ 45 s,35 个循环。PCR 产物的检测及半定量产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,结果经凝胶成像系统结合 Multi Gauge V 3.1 软件进行光密度分析。

### 1.5 MTT 法检测 FLNA 转染对鼻咽癌组织中 CNE2 细胞增殖能力的影响

取融合度 70% ~ 80% 的 LeEmpty 细胞、LeFLNA 细胞,按 5 000 个/孔细胞、每孔体积 200 μl 接种于 96 孔培养板内。分别于 24、48、72、96 h 分别终止培养,终止培养前 4 h,加入 5 mg/ml MTT 溶液 20 μl,继续培养 4 h,除去每孔中培养基,加入 DMSO 200 μl/孔,振荡至结晶溶解。全自动酶标仪检测各孔吸光度 D 值,检测波长 490 nm,参考波长 620 nm。肿瘤细胞存活率(%) = 实验组 D 值/对照组 D 值 × 100%。

### 1.6 Transwell 法检测 FLNA 转染对 CNE2 细胞侵袭迁移能力的影响

聚碳酸酯微孔滤膜上铺 Matrigel 胶(8.4 g/L) 50 μl,LeEmpty 细胞、LeFLNA 细胞均以无血清培养基制成 1 × 10<sup>6</sup> 个/ml 的细胞悬液,各取 100 μl 移入小室,下室加入 800 μl 10% 1640 完全培养基;培养 18 h 后,用棉签刮除滤膜上室面的细胞,侵袭并黏附至下室面的细胞以 4% 多聚甲醛固定,0.1% 结晶紫染色 20 min。每张膜中央部分和周围部分各随机取 5 个视野,计数每个视野内穿过 8 μm 微孔的细胞数,以每个视野的平均数表示肿瘤细胞的侵袭能

力。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数数据以百分率表示,组织样本间率的比较采用  $\chi^2$  检验,FLNA 蛋白表达量比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),LeEmpty 细胞与 LeFLNA 细胞组间比较采用 Independent-Samples t 或 One-Way ANOVA 检验。各实验均重复 3 次。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FLNA 蛋白在鼻咽癌组织中低表达

免疫组化法检测结果(表 1,图 1)显示:FLNA 主要定位于细胞质,阳性表达主要为染成浅黄色、黄褐色或棕黄色。FLNA 在鼻咽癌组织、正常鼻咽组织的阳性表达率分别为 35.6% (23/63) 及 66.7% (14/21),两组之间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。Western blotting 结果(图 2)显示:FLNA 蛋白在鼻咽癌组织的表达量为  $0.378 \pm 0.031$ ,明显低于正常鼻咽组织  $0.835 \pm 0.078$ ,两组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

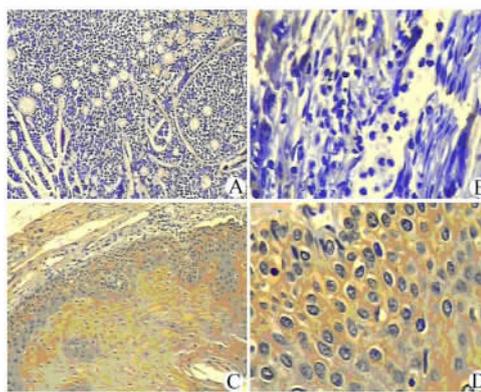


图 1 FLNA 在鼻咽癌组织及正常鼻咽组织中的表达  
Fig.1 Expressions of FLNA in nasopharyngeal cancer tissues and in normal esophageal tissues(SP)

A and B: Nasopharyngeal carcinoma tissues (A × 100, B × 400);  
C and D: Normal nasopharyngeal tissues (C × 100, D × 400)

### 2.2 FLNA 表达与鼻咽癌临床病理参数的关系

临床病理因素分析表明:FLNA 蛋白在鼻咽癌不同 T 分期、有无淋巴结转移、不同临床分期及不同组织分级中的表达差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

表 1 FLNA 在鼻咽癌组织及正常鼻咽组织中的表达

Tab. 1 Expressions of FLNA in nasopharyngeal cancer tissues and in normal nasopharyngeal tissues

Group	N	Expression of FLNA				$\chi^2$	P
		Protein(n)					
		-	+	++	+++		
Normal tissue	21	7	2	5	7	9.277	0.026
Cancer tissue	63	40	9	7	7		

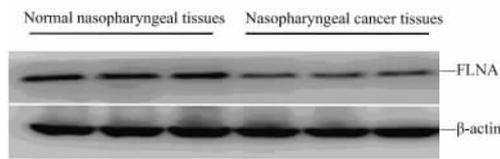


图 2 FLNA 在鼻咽癌组织及正常鼻咽组织中的表达

Fig. 2 Expressions of FLNA in nasopharyngeal cancer tissues and in normal nasopharyngeal tissues

表 2 FLNA 表达与鼻咽癌临床参数的关系(n)

Tab. 2 Relation between FLNA expression and clinic characteristics in nasopharyngeal cancer tissues(n)

Group	Case (N)	Expression of FLNA Protein			$\chi^2$	P
		-	+	~+++		
Tumor invasion						
T1 + T2	19	17	3	5.539	0.019	
T3 + T4	44	24	20			
Lymph node metastasis						
N0	16	14	2	5.333	0.021	
N1 ~ N3	47	26	21			
Clinic stages						
I ~ II	15	13	2	4.562	0.033	
III ~ IV	48	27	21			
Histological grade						
I	11	10	1	4.322	0.038	
II ~ III	52	30	22			

2.3 稳定转染鼻咽癌细胞中 FLNA 过量表达

RT-PCR 结果(图 3A)显示, FLNA mRNA 在 Le-Empty 细胞、LeFLNA 细胞中的相对表达量分别为  $0.258 \pm 0.021$ 、 $0.778 \pm 0.081$ , 两组细胞之间差异具

有统计学意义( $P < 0.05$ )。Western blotting 检测结果(图 3B)显示, FLNA 蛋白相对表达量分别为  $0.331 \pm 0.026$ 、 $0.818 \pm 0.076$ , 两组细胞之间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

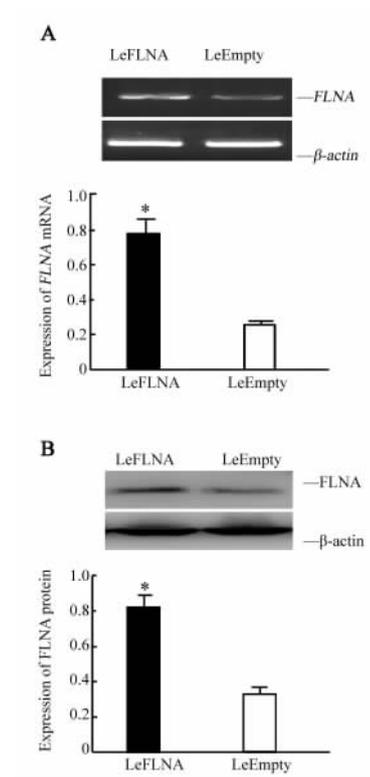


图 3 RT-PCR( A)及 Western blotting( B)

检测 FLNA mRNA 和蛋白的表达

Fig. 3 Expressions of FLNA mRNA and protein detected by RT-PCR( A) and Western blotting( B)

\*  $P < 0.05$  vs LeEmpty

2.4 FLNA 转染对 CNE2 细胞株增殖的影响

MTT 检测结果(图 4)表明, 细胞接种培养 24、48、72、96 h, 与 LeEmpty 细胞的细胞存活率相比, LeFLNA 细胞的存活率明显降低, 两组细胞存活率在各时间点之间比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.5 FLNA 转染对 CNE2 细胞株侵袭转移的影响

Transwell 法检测结果(图 5)表明, LeEmpty 细胞的穿膜细胞数为( $148 \pm 9$ )个, LeFLNA 细胞的穿膜细胞数为( $54 \pm 7$ )个, 两组穿膜细胞数差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.6 FLNA 转染对 MMP-9 蛋白表达的影响

Western blotting 检测结果(图 6)显示, FLNA 转染后, LeEmpty 细胞中 MMP-9 蛋白表达的相对量为  $0.592 \pm 0.066$ , LeFLNA 细胞中 MMP-9 蛋白表达的

相对量为  $0.185 \pm 0.020$ , 两细胞之间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

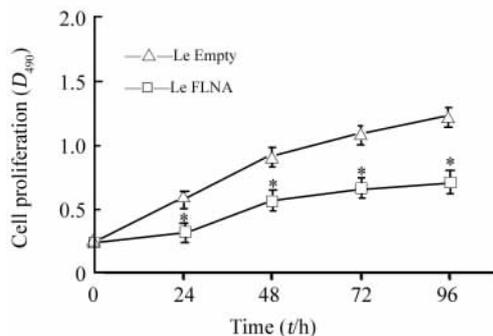


图 4 MTT 检测 FLNA 过表达对 CNE2 细胞增殖的影响

Fig. 4 Effect of FLNA overexpression on CNE2 cells proliferation

\*  $P < 0.05$  vs the LeEmpty cells

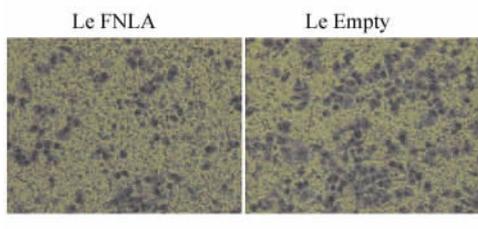


图 5 Transwell 检测 FLNA 过表达对 CNE2 细胞侵袭的影响 (×200)

Fig. 5 Effect of FLNA overexpression on CNE2 cells invasion (×200)

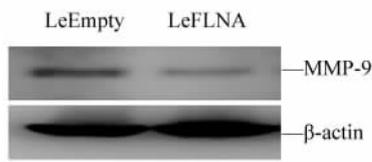


图 6 Western blotting 检测 FLNA 过表达对 CNE2 细胞中 MMP-9 蛋白表达的影响

Fig. 6 Effect of FLNA overexpression on MMP-9 expression in CNE2 cells

\*  $P < 0.05$  vs the LeEmpty cell

### 3 讨论

FLNA 主要分布在细胞质, 具有多种功能, 其 N 末端的肌动蛋白结合结构域能与 ABP 结合, 可交联肌动蛋白形成稳固的细胞骨架, 与细胞运动有关; 其多重  $\beta$  片层结构为蛋白质-蛋白质相互作用提供了平台, 能够与多种具有重要功能的蛋白质相互作用。因此, FLNA 分子作为重要的信号转导支架蛋白参

与细胞增殖、黏附、侵袭等多种行为<sup>[5]</sup>。此外, FLNA 还与其他 ABP 一起影响多种受体在细胞内的表达, 干预多条与肿瘤形成有关的信号转导通路, 在肿瘤的发生发展中至关重要<sup>[6]</sup>。

本研究用免疫组织化学及 Western blotting 技术对鼻咽癌组织及正常鼻咽组织进行 FLNA 定位及定量检测, 结果显示, FLNA mRNA 蛋白与在鼻咽癌组织中的表达水平均显著低于正常鼻咽组织。单因素分析显示, FLNA 蛋白、mRNA 的表达水平与鼻咽癌 T 分期、有无淋巴结转移、临床分期及分化程度有关。这一研究与 FLNA 在正常胃黏膜组织<sup>[7]</sup>、食管黏膜组织<sup>[8]</sup>、结肠组织<sup>[9]</sup>及正常肺组织<sup>[10]</sup>中的阳性表达率高于其相应癌组织阳性表达率的结果一致, 但与 FLNA 在浸润性乳腺癌组织中的表达随着分化程度降低而增高的结果相悖<sup>[11]</sup>。Bedolla 等<sup>[12]</sup>使用免疫组化法检测了不同进展阶段的前列腺癌组织标本 FLNA 蛋白表达情况, 发现与良性前列腺、前列腺上皮内瘤和原位癌组织 FLNA 蛋白表达相比, 转移性前列腺癌细胞质内 FLNA 表达明显减少, 而细胞核内表达明显增多, 并分析这可能与癌细胞恶性程度增加有关。对于这些不同的结果还难以合理解释, 可能是由于 FLNA 对不同部位、不同病理类型的癌细胞存在着不同的作用, 其机制还有待于进一步探讨。

侵袭生长是恶性肿瘤的一个重要特征, 也是肿瘤患者治疗失败甚至死亡的主要原因之一。对细胞外基质的降解是启动肿瘤细胞侵袭的前提条件。MMP 家族是高度保守的一类酶, 主要由内皮细胞、粒细胞及肿瘤细胞等合成和分泌<sup>[13]</sup>。MMP-9 是 MMP 家族中相对分子质量最大的成员, 其主要作用底物是 IV、V 型胶原和明胶。MMP-9 在多种恶性肿瘤组织、培养的肿瘤细胞及癌基因转化细胞中表达增强, 体外侵袭实验证实肿瘤细胞的高侵袭能力与 MMP-9 的表达增强有关<sup>[14-15]</sup>。本实验发现, 高表达 FLNA 的鼻咽癌 CNE2 细胞的增殖能力、侵袭转移明显减弱, MMP-9 蛋白的表达量明显下调。研究<sup>[16]</sup>发现, 黑素瘤细胞 M2 缺乏 FLNA 表达, 亚克隆 M2A7 稳定地表达 FLNA; M2 细胞的 MMP-9 分泌能力及活性均远远强于 M2A7, 因为 FLNA 可通过抑制 Ras/MAPK 细胞外的信号调节激酶(ERK)级联活性而下调 MMP-9 的表达。国内作者研究<sup>[17]</sup>发现, FLNA 能够通过抑制 Ras/MAPKERK 级联反应, 降低 MMP-9 的表达, 最终降低肿瘤细胞的侵袭力。免疫共沉淀实验和体外结合分析表明, FLNA 与胰岛素受体(IR)结合, 能够抑制胰岛素依赖的 MAPK 通路的活

化,且不受胰岛素和细胞松弛素 D 所致的肌动蛋白解聚的影响;利用 FLNA 的 C 末端片段的异常表达阻遏 FLNA 与 IR 结合后,FLNA 对 MAPK 途径的抑制作用消失<sup>[18]</sup>。

本研究结果提示,FLNA 在鼻咽癌组织表达下调,且与鼻咽癌 T 分期、淋巴结转移、临床分期及细胞分化有关。FLNA 可能通过调控 MMP-9 蛋白表达参与鼻咽癌细胞增殖、侵袭转移这一生物学过程。然而,细胞癌变是一个复杂的过程,涉及细胞分裂、信号转导途径、细胞骨架结构等多方面改变,其间涉及到多种细胞因子、多种作用机制的共同作用。FLNA 的功能几乎涉及到上述所有过程,而 FLNA 又是通过何种途径与鼻咽癌的发生和发展相联系的,还有待进一步深入研究。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Lo KW, To KF, Huang DP. Focus on nasopharyngeal carcinoma [ J ]. *Cancer Cell*, 2004, 5( 5 ): 423-428.
- [ 2 ] Zhou X, Boren J, Akyurek LM. Filamins in cardiovascular development [ J ]. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17( 7 ): 222-229.
- [ 3 ] Ai J, Huang H, Lv X, et al. FLNA and PGK1 are two potential markers for progression in hepatocellular carcinoma [ J ]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 27( 3/4 ): 207-216.
- [ 4 ] Stossel TP, Condeelis J, Cooley L, et al. Filamins as integrators of cell mechanics and signalling [ J ]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2( 2 ): 138-145.
- [ 5 ] Roberson SP, Twigg SR, Sutherland-Smith AJ, et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse normal variants in humans [ J ]. *Nat Genet*, 2003, 33( 4 ): 487-491.
- [ 6 ] Keshamouni VG, Michailidis G, Grasso CS, et al. Differential protein expression profiling by iTRAQ-2DLC-MS/MS of lung cancer cells undergoing epithelial-mesenchymal transition reveals a migratory/ invasive phenotype [ J ]. *J Proteome Res*, 2006, 5( 5 ): 1143- 1154.
- [ 7 ] 孙国贵,胡万宁,张钧,等. 细丝蛋白 A 在胃癌组织中的表达及临床意义 [ J ]. *中华全科医学杂志*, 2013, 11( 2 ): 220-222.
- [ 8 ] 张钧,梁健,孙国贵,等. 细丝蛋白 A 及其 mRNA 在食管鳞癌组织中的表达及临床意义 [ J ]. *临床荟萃*, 2011, 26( 8 ): 684-687.
- [ 9 ] 张钧,梁健,孙国贵,等. 直肠癌组织中细丝蛋白 A 的表达及临床意义 [ J ]. *临床荟萃*, 2011, 26( 11 ): 965-967.
- [ 10 ] 翟宏芳,赵刚,孙国贵. 细丝蛋白 A 在肺鳞癌组织中的表达及临床意义 [ J ]. *中国肿瘤*, 2013, 22( 2 ): 130-133.
- [ 11 ] 吴艳萍,李京彬,赵瑞景,等. 细丝蛋白 A 在浸润性乳腺癌中的表达及意义 [ J ]. *肿瘤*, 2009, 29( 7 ): 659-662.
- [ 12 ] Bedolla RG, Wang Y, Asuncion A, et al. Nuclear versus cytoplasmic localization of filamin A in prostate cancer: Immunohistochemical correlation with metastases [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15( 3 ): 788-796.
- [ 13 ] Watanabe H. Extracellular matrix-regulation of cancer invasion and metastasis [ J ]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37( 11 ): 2058-2061.
- [ 14 ] Yu HB, Zhang HF, Li D Y, et al. Matrine inhibits matrix metalloproteinase-9 expression and invasion of human hepatocellular carcinoma cells [ J ]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13( 3 ): 242-250.
- [ 15 ] Zhang M, Zhu G Y, Gao H Y, et al. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric adenocarcinoma [ J ]. *J Surg Oncol*, 2011, 103( 3 ): 243-247.
- [ 16 ] Yang S, Du J, Wang Z, et al. BMP-6 promotes E-cadherin expression through repressing delta EF1 in breast cancer cells [ J ]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 211.
- [ 17 ] Zhu TN, He HJ, Kole S, et al. Filamin A-mediated down-regulation of the exchange factor Ras-GRF1 correlates with decreased matrix metalloproteinase-9 expression in human melanoma cells [ J ]. *J Biol Chem*, 2007, 282( 20 ): 14816-14826.
- [ 18 ] He HJ, Kole S, Kwon YK, et al. Interaction of filamin A with the insulin receptor alters insulin-dependent activation of the mitogen-activated protein kinase pathway [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 29 ): 27096-27104.

[ 收稿日期 ] 2014 - 04 - 21

[ 修回日期 ] 2014 - 07 - 27

[ 本文编辑 ] 阮芳铭

## 本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 .....	封二
德国美天旎生物技术有限公司 .....	封三
碧迪医疗器械有限公司 .....	封四
上海细胞治疗工程技术研究中心有限公司 .....	前插页