

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.11.015

· 临床研究 ·

HOXA10基因在子宫内膜癌组织中的表达及其生物学作用

李建, 周怀君, 孔祥怡, 吴婵, 徐晓峰, 赵建飞(南京大学医学院附属南京鼓楼医院 妇产科, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:**探讨同源框A10(*HOXA10*)基因在子宫内膜癌组织中的表达及其对子宫内膜癌Ishikawa细胞株凋亡、迁移及侵袭的影响。**方法:**收集2012年至2013年在鼓楼医院妇产科子宫内膜癌组织标本21例、正常增殖期子宫内膜组织标本25例,采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)及Western blotting方法检测*HOXA10*在子宫内膜癌组织及正常子宫内膜组织中的表达。将感染复数为5、10、20 MOI的ad-flag-*HOXA10*腺病毒质粒及20 MOI的ad-flag-lacZ腺病毒质粒(对照组)感染人子宫内膜癌Ishikawa细胞株,流式细胞术检测各组细胞凋亡情况。将50 nmol/L的si-*HOXA10*及si-NC质粒转染Ishikawa细胞株,分别为下调组及下调对照组;将20 MOI的ad-flag-*HOXA10*及20 MOI的ad-flag-lacZ腺病毒质粒感染Ishikawa细胞株,分别为上调组及上调对照组;Transwell小室检测各组细胞迁移及侵袭能力。**结果:**在子宫内膜癌组织中*HOXA10* mRNA表达量比正常子宫内膜组织中显著降低[(0.56±0.14) vs (1.36±0.33), $P<0.01$],其蛋白表达量同样显著降低[(1.01±0.25) vs (2.10±0.71), $P<0.01$]。上调*HOXA10*后5、10、20 MOI组细胞的凋亡率明显升高,且大多数处于早期凋亡[(50.92±8.79)%、(55.17±4.07)%、(76.10±3.65)% vs (7.74±0.15)%],均 $P<0.01$ 。下调*HOXA10*表达后迁移细胞数显著增加[(248±25) vs (135±15)个, $P<0.01$],上调*HOXA10*表达后迁移细胞数显著减少[(50±6) vs (100±13)个, $P<0.01$];下调*HOXA10*表达后侵袭细胞数显著增多[(131±18) vs (66±9)个, $P<0.01$],上调*HOXA10*表达后侵袭细胞数显著减少[(34±8) vs (60±4)个, $P<0.01$]。**结论:***HOXA10*基因在子宫内膜癌内膜中表达低于正常内膜,子宫内膜癌Ishikawa细胞株中上调*HOXA10*基因表达能促进细胞凋亡并抑制其迁移和侵袭能力。

[关键词] 子宫内膜癌; Ishikawa细胞株; 同源框A10基因; 凋亡; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.33; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)11-1171-05

Expression of *HOXA10* gene and its biological effects in endometrial carcinoma

LI Jian, ZHOU Huaijun, KONG Xiangyi, WU Chan, XU Xiaofeng, ZHAO Jianfei (Department of Obstetrics and Gynecology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To study the expression of *HOXA10* gene in endometrial carcinoma and its effect on the apoptosis, migration and invasion of Ishikawa cells. **Methods:** Twenty-one cases of endometrial carcinoma tissue samples and 25 cases of normal endometrial tissue samples from patients treated at the Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Drum Tower Hospital from 2012 to 2013 were collected for this study. The mRNA and protein expressions of *HOXA10* in endometrial carcinoma and normal endometrial tissues were separately tested by Realtime-qPCR (qRT-PCR) and Western blotting. Ishikawa cells were infected with adenovirus-flag-*HOXA10* at different multiplicity (5, 10, 20 MOI), and infected by adenovirus-flag-lacZ (20 MOI) as control; And the cell apoptosis was tested by Flow Cytometry. Ishikawa cells were transfected with 50 nmol/L si-*HOXA10* plasmids and 50 nmol/L si-NC plasmids, as down-regulation group and down-regulation control group, respectively. Ishikawa cells were infected with 20 MOI adenovirus-flag-*HOXA10* and 20 MOI adenovirus-flag-lacZ, as up-regulation group and up-regulation control group, respectively. The ability of migration and invasion was detected by transwell assay. **Results:** The results of qRT-PCR and Western blotting showed that the expressions of *HOXA10* mRNA and protein in endometrial carcinoma samples were both significantly lower than normal samples [mRNA: (0.56±0.14) vs (1.36±0.33), $P<0.01$; protein: (1.01±0.25) vs (2.10±0.71), $P<0.001$]. After the up-regulation of *HOXA10* gene in Ishikawa cell line, the cell apoptosis rate in ad-flag-*HOXA10* groups (5, 10, 20 MOI) was significantly raised, and most of which was in the early apoptosis [(50.92±8.79)%, (55.17±4.07)%, (76.10±3.65)% vs (7.74±0.15)%], all $P<0.01$]. The number of migrated cells was markedly up-regulated in si-*HOXA10* group [(248±25) vs (135±15), $P<0.01$] but markedly down-regulated in ad-flag-*HOXA10* group [(50±6) vs (100±13), $P<0.01$]. The number of invasive cells was markedly up-regulated in si-*HOXA10* group [(131±18) vs (66±9), $P<0.01$] but

[基金项目] 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20151096)。Project supported by the National Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20151096)

[作者简介] 李建(1988-),女,硕士生,住院医师,主要从事子宫内膜癌的临床与基础研究, E-mail: lijian880920@163.com

[通信作者] 周怀君,男,博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤的临床与基础研究, E-mail: zhouhj2007@126.com

markedly down-regulated in ad-flag-HOXA10 group [(34±8) vs (60±4), $P<0.01$]. **Conclusions:** Both mRNA and protein expressions of *HOXA10* were down-regulated in endometrial carcinoma samples than in normal endometrium. Up-regulation of *HOXA10* gene in Ishikawa cell line can promote cell apoptosis and inhibit cell migration and invasion.

[Key words] endometrial cancer; Ishikawa cells; *HOXA10*; apoptosis; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(11): 1171-1175. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.11.015]

近年来,子宫内膜癌的发病率越来越高,严重影响女性健康^[1]。同源框A10(*HOXA10*)基因是同源框基因家族中重要的一员,在正常人的子宫内膜腺上皮、间质细胞中均有表达,起到编码转录因子、促进细胞分化和调控胚胎发育的作用^[2-3]。目前研究^[4-6]发现,子宫内膜癌患者内膜中检测到*HOXA10*的异常表达。本研究旨在深入探究子宫内膜癌中*HOXA10*的表达情况、*HOXA10*基因对子宫内膜癌Ishikawa细胞株凋亡及侵袭能力的影响,对以*HOXA10*基因为靶标诊断、治疗子宫内膜癌提供新思路。

1 材料与方法

1.1 临床组织标本与子宫内膜癌细胞株

选取2012年至2013年在鼓楼医院妇产科接受诊断和治疗、资料完整、术前未接受任何相关放疗、经手术病理确诊的21例子宫内膜癌患者为研究对象。患者年龄范围39~66岁,平均年龄(52±6.4)岁;按病理结果分为子宫内膜样腺癌19例,浆液性乳头状癌2例,子宫内膜样腺癌按分化程度分为高分化12例、中分化4例、低分化3例;另取因子宫肌瘤在鼓楼医院妇产科行子宫切除术患者的正常增殖期内膜25例作为对照组,年龄范围33~50岁,平均年龄(39±4.1)岁。本研究所用样本均经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。人子宫内膜癌Ishikawa细胞株均由北京大学医学院惠赠,常规培养液为10%含灭菌胎牛血清的DMEM培养基(GIBCO公司),细胞于5% CO₂、37℃培养箱中体外培养。

1.2 试剂与仪器

总RNA提取试剂盒为TaKaRa公司产品(Prime-Script® RT reagent Kit和SYBR® Premix Ex Taq™ Ki)。HOXA10多克隆抗体为Abcam公司产品。细胞凋亡试剂盒为BD公司的Annexin V-PE Apoptosis Detection Kit I。

1.3 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测HOXA10 mRNA相对表达量

利用总RNA提取试剂盒提取正常子宫内膜与子宫内膜癌组织中总RNA并反转录为cDNA,PCR仪扩增检测。*HOXA10*基因扩增引物序列如下:上游为GCCCTTCCGAGAGCAGCAAAG,下游为AGGTGGACGCTGCGGCTAATCTCTA;内参GAPDH基因引物序列如下:上游为TGAACGGGAAGCT-

CACTGG,下游为TCCACCACCCTGTTGCTGTA。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算组织中*HOXA10*的相对表达量。实验重复3次。

1.4 Western blotting 检测HOXA10蛋白的表达

提取组织总蛋白并通过BCA法进行蛋白定量。随后将蛋白与上样缓冲液混合后煮沸10 min,稀释各组细胞蛋白浓度相同后上样至聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳分离,后将凝胶中蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上,随后将含蛋白的PVDF用5%脱脂奶粉室温封闭1 h,加入HOXA10多克隆抗体(Abcam公司)于4℃孵育过夜,用含Twen20(0.1%)的磷酸盐缓冲液(PBS)洗膜3次(每次6 min)。兔抗人二抗(二抗滴度1:2 500;兔抗人GAPDH一抗滴度1:10 000)室温孵育1 h,PBS洗膜3次(每次6 min)。最后滴加发光液至PVDF膜表面,用ECL发光系统进行结果分析。实验重复3次。

1.5 基因干扰质粒瞬时转染Ishikawa细胞株

接种细胞于6孔板中,细胞密度达到60%~70%时进行瞬时转染。5 μl Lipofectamine™ 2000与DMEM培养基混合,室温孵育5 min。将50 nmol/L的si-HOXA10及50 nmol/L的si-NC质粒5 μl加入上述培养基中,室温孵育20 min。将孵育好的转染混合物均匀滴加到6孔板中,置于37℃、5% CO₂培养箱中培养,24 h后收集细胞提取蛋白及mRNA,检测si-HOXA10的转染效率。

1.6 病毒质粒感染Ishikawa细胞株

将细胞接种于6孔板中,1×10⁹/ml滴度的ad-flag-HOXA10质粒2.5、5、10 μl分别加入培养基中(感染复数为5、10、20 MOI),对照组加入1×10⁹/ml滴度的ad-flag-LacZ质粒10 μl(感染复数为20 MOI),轻摇混匀,置于孵育箱中孵育12 h后换液,24 h后收集细胞提取蛋白及mRNA,流式细胞仪及Transwell侵袭实验进行细胞凋亡及侵袭检测。

1.7 流式细胞术检测Ishikawa细胞株细胞凋亡

将滴度为5、10、20 MOI的ad-flag-HOXA10及20 MOI ad-flag-lacZ感染Ishikawa细胞株24 h后制备单细胞悬液,分别为5 MOI组、10 MOI组、20 MOI组及对照组,以1×Binding Buffer调整细胞密度1×10⁶个/ml。取100 μl细胞悬液置于5 ml流式管中,每管各加入5 μl Annexin V-PE和5 μl 7-AAD。室温避光孵育15 min。每管加入400 μl 1×Binding Buffer,流

式细胞仪检测并进行细胞凋亡分析。实验重复3次。

1.8 Transwell实验检测Ishikawa细胞的迁移和侵袭

将50 nmol/L的si-HOXA10及对照组50 nmol/L的si-NC质粒转染Ishikawa细胞株,分别为干扰组及干扰对照组,将20 MOI的ad-flag-HOXA10腺病毒质粒及对照组20 MOI的ad-flag-lacZ腺病毒质粒感染Ishikawa细胞株,分别为上调组及上调对照组,收集各组细胞,用无血清培养基重悬细胞,调整细胞密度约 3×10^5 /ml。取150 μ l的细胞悬液垂直加入Transwell上室中,下室中加入600 μ l含10%的胎牛血清的DMEM培养液,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的培养箱培养24 h。洗涤擦净上室中的细胞,将小室放入1 ml 10% 甲醇溶液中固定20 min。弃去固定液,待膜室温风干后放入配制好的结晶紫染色液中染色15~30 min,后弃去染色液,用PBS冲洗干净。在400倍光学显微镜下随机选择5个视野,计数每个视野的细胞数目,取其均值。将Matrigel胶垂直加入Transwell小室上室铺匀,置于37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中1 h使Matrigel胶凝固,其余操作同Transwell迁移实验。实验重复3次。

1.9 统计学处理

所有数据均用SPSS 16.0软件进行分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用t检验,多组间资料比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *HOXA10* mRNA在子宫内膜癌中低表达

qRT-PCR检测结果表明,*HOXA10* mRNA在子宫内膜癌组织中相对表达量比正常子宫内膜中显著降低[(0.56 \pm 0.14) vs (1.36 \pm 0.33), $P < 0.01$]。Western blotting检测结果表明,*HOXA10*在子宫内膜癌组织中相对表达量比正常子宫内膜中显著降低[(1.01 \pm 0.25) vs (2.10 \pm 0.71), $P < 0.001$]。

2.2 上调*HOXA10*的表达促进Ishikawa细胞株的凋亡

转染ad-flag-HOXA10腺病毒质粒后,5 MOI组、10 MOI组、20 MOI组细胞凋亡率明显升高,且大多数处于早期凋亡[(50.92 \pm 8.79)%、(55.17 \pm 4.07)%、(76.10 \pm 3.65)% vs (7.74 \pm 0.15)%],均 $P < 0.01$,图1)。

2.3 *HOXA10*的表达对Ishikawa细胞株的迁移及侵袭的影响

转染si-HOXA10后下调组迁移细胞数显著增加[(248 \pm 25) vs (135 \pm 15)个, $P < 0.01$]。感染ad-flag-HOXA10后上调组迁移细胞数显著下降[(50 \pm 6) vs (100 \pm 13)个, $P < 0.01$,图2)。

转染si-HOXA10后下调组侵袭细胞数显著上调[(131 \pm 18) vs (66 \pm 9)个, $P < 0.01$];转染ad-flag-HOXA10后上调组侵袭细胞数显著下降[(34 \pm 8) vs (60 \pm 4)个, $P < 0.01$,图3)。

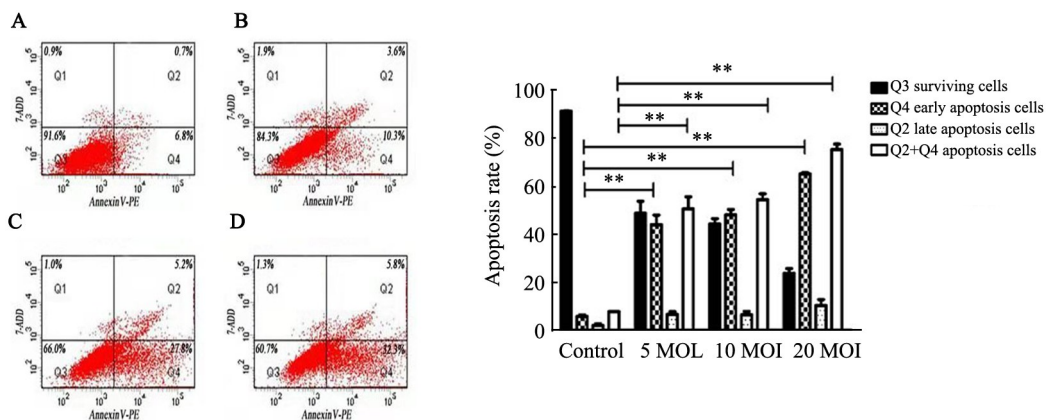


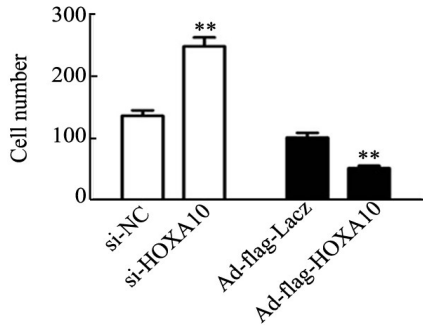
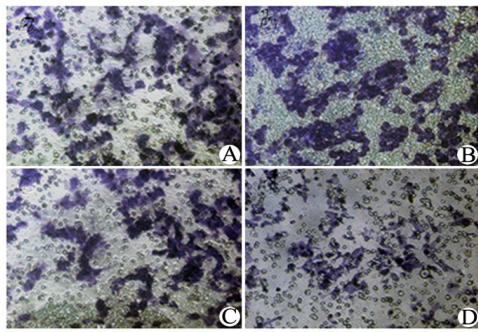
图1 *HOXA10*基因促进子宫内膜癌Ishikawa细胞株的凋亡

Fig. 1 *HOXA10* gene can promote the apoptosis of endometrial cancer Ishikawa cells

3 讨论

*HOXA10*基因是同源框基因家族中重要的一员,在子宫内膜癌^[4-6]、卵巢癌^[7-8]、子宫内膜异位症^[9]、苗勒管发育异常^[10]及不孕症^[11]中均异常表达。子宫

内膜癌组织中*HOXA10*基因启动子甲基化状态明显高于正常组织,提示*HOXA10*基因在子宫内膜癌的发生中可能发挥作用^[12]。LIU等^[14]发现,*HOXA10*基因在子宫内膜癌组织中表达明显升高,抑制*HOXA10*表达能够抑制子宫内膜癌细胞的生长及侵

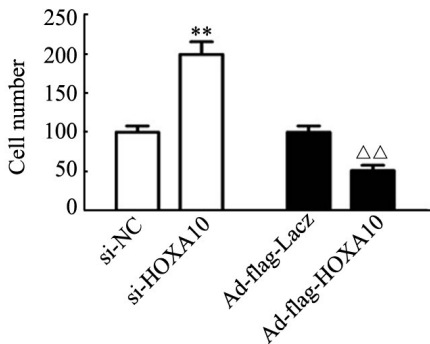
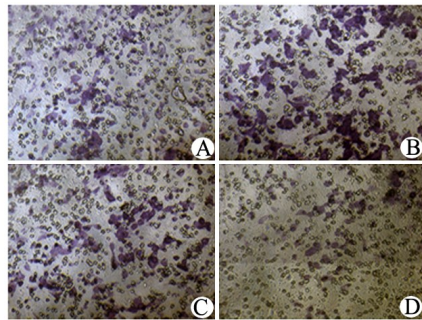


**P<0.01 vs si-NC or Ad-flag-Lacz group

A: si-NC; B: si-HOXA10; C: Ad-flag-Lacz; D: Ad-flag-HOXA10

图2 *HOXA10*基因抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞株的迁移(×400)

Fig.2 *HOXA10* can inhibit the migration of endometrial cancer Ishikawa cells (×400)



**P<0.01 vs si-NC; △△P<0.01 vs Ad-flag-Lacz group

A: si-NC; B: si-HOXA10; C: Ad-flag-Lacz; D: Ad-flag-HOXA10

图3 *HOXA10*基因抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞株的侵袭(×400)

Fig.3 *HOXA10* can inhibit the invasion of endometrial cancer Ishikawa cells(×400)

袭。然而, ZHONG 等^[5]通过免疫组化技术发现, *HOXA10*在正常内膜及增生内膜间的改变无统计学意义,而子宫内膜腺癌中的表达低于正常内膜,且肿瘤组织分级越高, *HOXA10*表达下调越明显。ZHANG 等^[13]亦证实 *HOXA10*在子宫内膜癌中表达降低,且与肿瘤分级有关。本研究应用qRT-PCR及 Western blotting 技术检测发现,在子宫内膜癌组织中 *HOXA10* mRNA 及蛋白水平的表达明显低于正常内膜,这一结果与相关学者提出的 *HOXA10*在子宫内膜癌中低表达的结论一致。

*HOXA10*在肿瘤细胞的凋亡、迁移及侵袭等生物学行为方面发挥至关重要的作用。研究^[7]发现, *HOXA10*可以通过促进卵巢癌 SKOV3 细胞系的侵袭及迁移参与其恶性进展。在乳腺癌中,CTCF 能够下调 *HOXA10*基因的表达,从而减少细胞凋亡及促进细胞转移,进而促进乳腺肿瘤的进展^[14]。在胰腺肿瘤细胞中, *HOXA10*基因通过 TGFbeta2-p38 MAPK 信号通路促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[15]。*HOXA10*基因参与子宫内膜癌细胞增殖、凋亡及侵袭的作用机制受到众多学者的关注。上调 *HOXA10*基因表达后子宫内膜癌细胞增殖活性下降,且发现细胞多阻滞于 G1 期^[13]。miRNA135a 通过抑制 *HOXA10*基因的表达,进而促进子宫内膜癌细胞的侵袭和迁移^[16]。研究^[17]发现上皮间质转化参与肿瘤发展, *HOXA10*参与肿瘤细胞内皮间质转化的机制,子宫内膜癌 SPEC2 和 KLE 细胞株中 *HOXA10*通过下调 *Snail*基因的表达,进而促进上皮细胞黏附分子 E-cadherin 的表达,这可能是 *HOXA10*发挥抑制肿瘤细胞内皮间质转化的机制之一^[18]。

为了验证 *HOXA10*在子宫内膜癌细胞株中的作用,本研究通过流式细胞术、Transwell 小室等实验发现,在子宫内膜癌 Ishikawa 细胞株中上调 *HOXA10*基因的表达能促进肿瘤细胞的凋亡,并抑制其迁移及侵袭能力,干扰 *HOXA10*的表达对肿瘤的行为学有相反的作用。综上所述, *HOXA10*在子宫内膜癌患者中呈低表达状态,而且 *HOXA10*有诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移及侵袭能力的作用,这为 *HOXA10*基因作为子宫内膜癌治疗的新靶点提供实验证据。

[参考文献]

[1] 翟羽, 易龙, 常徽, 等. 肿瘤细胞上皮间质转化表观遗传调控机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(1): 114-118. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.019.
 [2] YAN Q, HUANG C Y, JIANG Y, et al. Calpain7 impairs embryo implantation by downregulating beta 3-integrin expression via degradation of HOXA10[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 291. DOI: 10.1038/s41419-018-0317-3.

- [3] ZHOU Y J, WANG J H, WANG L Q, et al. Effect of beta-cypermethrin exposure on embryo implantation in mice[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 76: 1-11. DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.12.001.
- [4] LIU J H, LI C Y, JIANG Y, et al. Tumor-suppressor role of miR-139-5p in endometrial cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 51. DOI: 10.1186/s12935-018-0545-8.
- [5] ZHONG G, WANG Y, LIU X M. Expression of HOXA10 in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma and regulation by sex hormones in vitro[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(5): 800-805. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31821a2584.
- [6] 沈君菁, 乐珍, 秦逸飞, 等. miR135b 对子宫内膜癌 HOXA10 基因表达的调控作用. *广东医学*, 2017(9):1338-1342. DOI: 10.3969-j.issn.1001-9448.2017.09.010.
- [7] YANG B, LI S Z, MA L, et al. Expression and mechanism of action of miR-196a in epithelial ovarian cancer[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(11): 1105-1110. DOI: 10.1016/j.apjtm.2016.09.002.
- [8] EOH K J, KIM H J, LEE J Y, et al. Dysregulated expression of homeobox family genes may influence survival outcomes of patients with epithelial ovarian cancer: analysis of data from the cancer genome atlas [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70579-70585. DOI: 10.18632/oncotarget.19771.
- [9] JI F, YANG X H, HE Y, et al. Aberrant endometrial DNA methylome of homeobox A10 and catechol-O-methyltransferase in endometriosis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(3): 409-415. DOI: 10.1007/s10815-016-0862-6.
- [10] ZHU Y, LUO MN, HUANG HL, et al. HOXA10, EMX2 and TEN-MOL/L1 expression in the mid-secretory endometrium of infertile women with a Mullerian duct anomaly[J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(4): 388-393. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.01.005.
- [11] KULP J L, MAMILLAPALLI R, TAYLOR, H S. aberrant *hoxa10* methylation in patients with common gynecologic disorders: implications for reproductive outcomes[J]. *Rep Sci*, 2016, 23(4): 455-463. DOI: 10.1177/1933719116630427.
- [12] FAMBRINI M, BUSSANI C, SORBI F, et al. Methylation of the HOXA10 homeobox gene promoter is associated with endometrial cancer: a pilot study[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 33(5): 519-520. DOI: 10.3109/01443615.2013.776027.
- [13] ZHANG L, WAN Y, JIANG Y, et al. Upregulation HOXA10 homeobox gene in endometrial cancer: role in cell cycle regulation. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 52. DOI: 10.1007/s12032-014-0052-2.
- [14] MUSTAFA M, LEE JY, KIM MH. CTCF negatively regulates HOXA10 expression in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 828-834. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.058.
- [15] CUI X P, QIN C K, ZHANG Z H, et al. HOXA10 promotes cell invasion and MMP-3 expression via TGF beta2-mediated activation of the p38 MAPK pathway in pancreatic cancer cells[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(7): 1442-1451. DOI: 10.1007/s10620-014-3033-6.
- [16] 郑轩, 林勤, 鲍伟, 等. HOXA10 在子宫内膜癌中的表达及调控机制探讨[J]. *现代妇产科进展*, 2014, 11: 849-852. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2014.11.001.
- [17] 叶园英, 黄煜, 颜莉莉, 等. 小干扰 RNA 沉默 CXCR4 和 CXCR7 对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(3): 300-305. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.009.
- [18] YOSHIDA H, BROADDUS R, CHENG W J, et al. Deregulation of the HOXA10 homeobox gene in endometrial carcinoma: role in epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2): 889-897. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2828.

[收稿日期] 2018-06-19

[修回日期] 2018-10-18

[本文编辑] 韩丹, 阮芳铭