

# Egfl7 与非小细胞肺癌上皮间质转化关系的研究

刘凤娟<sup>1</sup> 张春玲<sup>2△</sup>

(1 青岛大学医学院第二附属医院 山东 青岛 266042 2 青岛市中心医院呼吸内科 山东 青岛 266042)

**摘要** 目的:研究 Egfl7 与非小细胞肺癌 (NSCLC) 上皮间质转化标志物 E-cadherin, Vimentin 的相关性, 探讨 Egfl7 是否参与 NSCLC 的上皮间质转化(EMT)。方法:分别采用免疫组化法和 RT-PCR 法检测 40 例 NSCLC 组织和 20 例肺癌旁正常肺组织中 Egfl7, E-cadherin 和 Vimentin 蛋白和 mRNA 的表达情况。结果:1). NSCLC 组织中的 Egfl7 蛋白和 mRNA 的表达水平明显高于癌旁正常肺组织, 其差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Egfl7 的表达水平与肺癌的临床分期、及淋巴结转移密切相关 ( $P < 0.05$ )。2). E-cadherin 蛋白和 mRNA 在 NSCLC 组织中的表达明显低于癌旁正常肺组织, 40 例癌组织中 E-cadherin 的表达有转移组明显低于无转移组。3). Vimentin 蛋白和基因在 NSCLC 组织中的表达高于癌旁正常肺组织, 40 例癌组织中 Vimentin 的表达在转移组明显高于无转移组。4). 在 NSCLC 组织中, Egfl7 与 E-cadherin 表达成负相关 ( $r = -0.34, P < 0.05$ ), 而与 Vimentin 表达成正相关 ( $r = 0.297, P < 0.05$ ), E-cadherin 和 Vimentin 的表达无明显相关性 ( $r = 0.0002, P > 0.05$ )。结论: NSCLC 组织中 Egfl7 高表达, Egfl7 可能与 NSCLC 的侵袭性相关, Egfl7 与 E-cadherin 呈负相关, 与 Vimentin 表达成正相关, Egfl7 可能参与了 NSCLC 患者的上皮间质转化 (EMT) 过程, 阻断 Egfl7 信号可能会抑制 NSCLC 患者的 ENT。

**关键词:** 上皮间质转化; 非小细胞肺癌; Egfl7

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)06-1110-05

## Relationship of Egfl7 and Epithelial-Mesenchymal Transition in Patients with Non-small Lung Cancer

LIU Feng-juan<sup>1</sup>, ZHANG Chun-ling<sup>2△</sup>

(1 Qingdao University Medical College, Qingdao 266042, China;

2 Department of Respiratory, Qingdao Central Hospital, Shandong, Qingdao 266042, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the relationship of Egfl7 and E-cadherin, Vimentin in epithelial-mesenchymal transition(EMT) and to investigate whether of Egfl7 involved in EMT progress in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** Forty NSCLC and Twenty normal Pulmonary tissues were obtained Immunohistochemistry and RT-PCR were performed to determine the expressions of Egfl7, E-cadherin and Vimentin protein and mRNA in the NSCLC tissues. To explore the correlation between Egfl7 expression levels and EMT of NSCLC patients. **Results:** 1.The result of Immunohistochemical and RT-PCR analysis indicate the expression level of Egfl7 protein and mRNA were higher in NSCLC tissues than those in normal ( $P < 0.05$ ). Our data also indicate that there is a highly significant correlation of the total Egfl7 protein and mRNA expression levels with clinical degree and Lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). 2.The expression rate of E-cadherin protein and mRNA were significantly lower in NSCLC than those in normal. The expression of E-cadherin in metastasis group of 40 NSCLC was lower than metastases group. 3. The expression rate of Vimentin protein and mRNA were higher in NSCLC than those in normal. The expression of Vimentin in metastasis group of 40 NSCLC was higher than metastases group. 4.The expression of Egfl7 was negatively correlated to that of E-cadherin ( $r = -0.34, P < 0.05$ ), but positively correlated to that of Vimentin ( $r = 0.297, P < 0.05$ ); in addition, the expression of E-cadherin had no correlation with to that of Vimentin ( $r = 0.0002, P > 0.05$ ). **Conclusions:** We firstly demonstrated the high expression of Egfl7 in NSCLC tissues. Egfl7 may be related with aggression of NSCLC; The expression of Egfl7 was negatively correlated to that of E-cadherin, but positively correlated to that of Vimentin. Egfl7 may be involved in EMT progress in the patients with NSCLC, indicating that a blockage of Egfl7 may suppress EMT in NSCLC.

**Key words:** Epithelial-mesenchymal transition; Non-small lung cancer; Egfl7

**Chinese Library Classification:** R734.2 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2012)06-1110-05

Egfl7 是近年来发现的一种新的肿瘤转移相关因子, 是明显增强细胞运动迁移能力的分泌型蛋白, 在胚胎发育过程中主要介导内皮细胞运动并迁移至正确位置形成血管管腔<sup>[1]</sup>。Egfl7 可明显增强细胞运动迁移能力, 是一个重要的运动刺激

作者简介: 刘凤娟(1986-), 女, 硕士研究生, 电话 13869834771,

E-mail: Liufj1986@126.com

△通讯作者: 张春玲, 女, 硕士生导师, 主任医师,

E-mail: jwxqd@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2011-08-20 接受日期: 2011-09-14)

因子<sup>[2]</sup>, 且该蛋白在几种肿瘤细胞系如肝癌、肾癌、乳腺癌及神经恶性胶质瘤中, 表达高度上调, 提示其在肿瘤侵袭转移方面可能存在潜在的重要作用<sup>[3]</sup>。EMT 的发生受多种生长因子调控, HGF, EGF, FGF, TGF- $\beta$  等, 可与上皮细胞表面的相应受体结合, 经不同的信号转导通路, 影响细胞粘附分子和细胞骨架的功能<sup>[4]</sup>, EGF, HGF, IGFs 等通过相关受体酪氨酸蛋白激酶的作用上调 Snail 和 / 或 Snail2 的表达, 促进了 EMT 的发生<sup>[5]</sup>。本文应用免疫组织化学技术和 RT-PCR 方法从蛋白和 mRNA 水平

检测 Egfl7 和 EMT 标志物 E-cadherin ,Vimentin 在肺癌组织中的表达 ,以探讨 Egfl7 与 NSCLC 上皮间质转化的相关性 ,以及 Egfl7 是否参与了 NSCLC 的上皮间质转化(EMT)的发生。

## 1 材料和方法

### 1.1 临床资料

收集青岛大学医学院附属医院胸外科 2008 年 5 月至 2009 年 4 月间因肺癌行肺切除 ,术前未行任何放疗或化疗 ,病理证实为肺鳞癌或腺癌的标本 40 例 ,正常肺组织 20 例。40 例 NSCLC 患者中 ,男 26 例 ,女 14 例 ,年龄 42-74 岁 ,鳞癌 27 例 ,腺癌 13 例 ,有淋巴结转移者 16 例 ,无淋巴结转移者 24 例 ,依据第七版肺癌 TNM 新分期标准 : 期 14 例 , 期 15 例 , 期 11 例。

### 1.2 主要试剂

兔抗人 EGFL7 单克隆抗体(1:500) ,购自美国 santa cruz 公司 ;鼠抗人上皮性钙粘附蛋白单克隆抗体工作液 ,购自北京中杉公司 ;vimentin 单克隆抗体工作液、二抗 PV 6000 显色剂二氨基联苯氨 (DAB) 试剂盒均购自北京中杉生物工程公司 ;RNA 提取试剂盒购自 TaKaRa 公司 ,逆转录试剂盒及 PCR 试剂盒购自 Fermentas 中国公司 ;

### 1.3 主要仪器

水浴箱 ,紫外分光光度计(Beckman 公司 ,美国) ,PCR 仪。

### 1.4 方法

1.4.1 免疫组化检测 具体步骤如下 :石蜡标本行 4 $\mu$ m 厚连续切片 ,放 60℃烤箱过夜 ,二甲苯 5 分钟 $\times$ 2 次脱蜡 ,梯度酒精水化 ,蒸馏水冲洗 ,对切片进行预处理。3%过氧化氢去离子水孵育 10 分钟 ,以阻断内源性过氧化物酶。蒸馏水冲洗 ,EDTA (PH=9.0) 微波热修复 10 分钟 ,自然冷却至室温 ,PBS 冲洗 4

次 ,1.5 分钟 $\times$ 4 次 ,滴加一抗 ,37℃孵育 60 分钟 ,PBS 冲洗 4 次 ,1.5 分钟 $\times$ 4 次 ,滴加 PV 6000 工作液 ,37℃湿盒内孵育 20 分钟 ,PBS 冲洗 ,1.5 分钟 $\times$ 4 次 ,用 DAB 显色 ,自来水充分冲洗 ,复染 ,脱水 ,透明 ,封片。

结果评判 EGFL7 为胞浆染色 ,评分标准参照 Shimizu 方法<sup>[6]</sup>①染色强度 :细胞浆无显色为 0 分 ,胞浆呈云雾状淡黄色为 1 分 ,胞浆呈黄色颗粒状为 2 分 ,胞浆呈均匀深黄色为 3 分。②阳性细胞所占比例 :阳性细胞数  $\leq$ 10%者 ,0 分 ;10%~40%者 ,1 分 ;40%~70%者 ,2 分 ; $>$ 70%者 ,3 分③总积分为着色强度评分与阳性细胞所占比例评分之和(0-6 分) :④总计分 0 分为 - ,1-2 分为 1+ ,3-4 分为 2+ ,5-6 分为 3+ ;再将肺癌组 40 个病例划为低表达组(- 和 1+)及高表达组(2+ 和 3+) ;

E-cadherin 结果评判 :以胞膜和胞浆出现棕黄色颗粒为阳性反应 ,参照 sulzers 法<sup>[7]</sup>阳性细胞  $<$ 10%为阴性 , $>$ 10%为阳性 ;

Vimentin 结果评判 :胞浆染色出现棕黄色为阳性 ,每张切片随机观察 5 个高倍视野 ,计数 500 个细胞中染色阳性的细胞数 ,阳性细胞  $<$ 10%为阴性 , $>$ 10%为阳性。

1.4.2 RT-PCR 检测 取在超低温(-80℃)冰箱中冻存的新鲜肺组织 100mg ,加入 Trizol 提取液(TaKaRa 公司)1ml ,用研磨杵研磨直至成粉末状 ,按其说明书提供的操作步骤提取肺组织的总 RNA。取 5 $\mu$ l 提取的总 RNA ,以 2%琼脂糖凝胶电泳分析总 RNA 的完整性。用紫外分光光度计检测总 RNA A260nm 和 A280nm 波长处吸光值 ,检测其纯度及浓度。根据 Fermentas 中国公司逆转录试剂盒和 RT-PCR 试剂盒使用说明进行逆转录和 PCR 扩增反应。引物由上海生工生物工程技术有限公司设计合成。引物序列及退火温度见表 1。PCR 反应条件为 :95 预变性 5min ,94℃ 变性 30sec ,60℃ 退火 30sec ,68℃ 延伸 30sec ,40 个循环。

表 1 引物序列及退火温度  
Table 1 Primer Sequence and Annealing temperature

| Primer name | Sequence5-3                                  | Annealing temperature | Product length(bp) |
|-------------|----------------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Egfl7       | ATGTGGATGAATGCACTGCT<br>CCAACACTGGCACCAGTAAC | 60                    | 83                 |
| E-cadherin  | TTCTGCTGCTCTTGCTGTTT<br>TGGCTCAAGTCAAAGTCCTG | 59                    | 142                |
| Vimentin    | AGGTGGACCAGCTAACCAAC<br>AGCATCTCCTCCTGCAATTT | 59                    | 103                |
| GAPDH       | GCACCGTCAAGGCTGAGAAC<br>ATGGTGGTGAAGACGCCAGT | 60                    | 105                |

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm S$  表示 ,两组之间比较用单因素方差分析 ,Egfl7 蛋白阳性表达率与肺癌的预后的差异比较采用卡方检验。所有检验均为双侧检验 ,以  $P<0.05$  作为差异具有统计学意义的界值。

## 2 结果

2.1 免疫组化法检测 NSCLC 和癌旁正常肺组织中 Egfl7 , E-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达情况

2.1.1 免疫组化法检测 NSCLC 和癌旁正常肺组织中 Egfl7 的表达情况 结果显示 EGFL7 为胞浆染色(见图 1)。

参照 Shimizu 方法评分标准 ,分为低表达组和高表达组 ,其结果如表 2 所示 :

图 1-1(Fig.1-1)

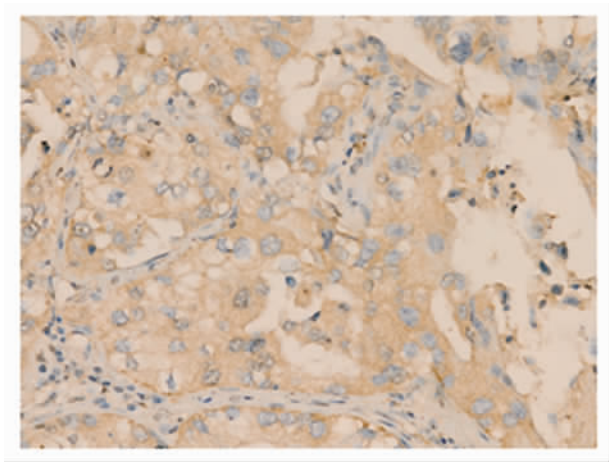


图 1-1 Eglf7 在鳞状细胞肺癌中的表达 20× 10

Fig.1-1 Expression of Eglf7 in the squamous cell carcinoma of the lung 20× 10

图 1-2(Fig.1-2)

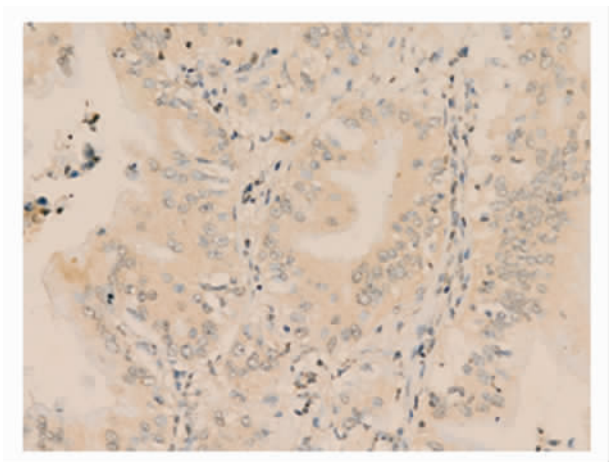


图 1-2 Eglf7 在肺腺癌中的表达 20× 10

Fig.1-2 Expression of Eglf7 in the Adenocarcinoma of the lung 20× 10

表 2 Eglf7 在 NSCLC 和癌旁正常肺组织中的表达  
Table 2 Expression of Eglf 7 in the NSCLC and normal lung tissue

| Tissue type        | Number of cases(n) |                 | Eglf7 | High expression rate | X <sup>2</sup> | P     |
|--------------------|--------------------|-----------------|-------|----------------------|----------------|-------|
|                    | Low expression     | High expression |       |                      |                |       |
| NSCLC tissue       | 40                 | 11              | 29    | 72.5%                | 5.95           | <0.05 |
| Normal lung tissue | 20                 | 12              | 8     | 40.0%                |                |       |

2.1.2 NSCLC 和癌旁正常肺组织内 E-cadherin 的表达情况 结果显示 E-cadherin 免疫组化染色阳性表现为癌细胞胞膜、胞浆有棕黄色颗粒沉积(见图 2)。

参照 sulzers 法 ,分为阴性组和阳性表达组 ,结果如表 3 所

示 :  
2.1.3 NSCLC 和癌旁正常肺组织内 Vimentin 的表达情况 结果显示 Vimentin 免疫组化染色阳性表现为癌细胞胞浆有棕黄色颗粒沉积(见图 3), 其阳性表达结果如表 4 所示。

表 3 E-cadherin 在 NSCLC 和癌旁正常肺组织中的表达  
Table 3 Expression of E-cadherin in the NSCLC and normal lung tissue

| Tissue type        | Number of cases(n) | E-cadherin     |                | Positive rate | X <sup>2</sup> | P     |
|--------------------|--------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|-------|
|                    |                    | Negative cases | Positive cases |               |                |       |
| NSCLC tissue       | 40                 | 19             | 21             | 52.5%         | 4.27           | <0.05 |
| Normal lung tissue | 20                 | 4              | 16             | 80.0%         |                |       |

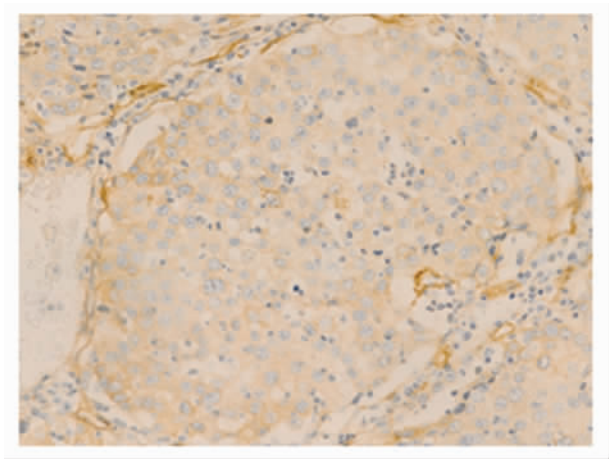


图 2 E-cadherin 在鳞状细胞肺癌中的表达 20× 10

Fig.2 Expression of E-cadherin in the squamous cell carcinoma of the lung 20× 10

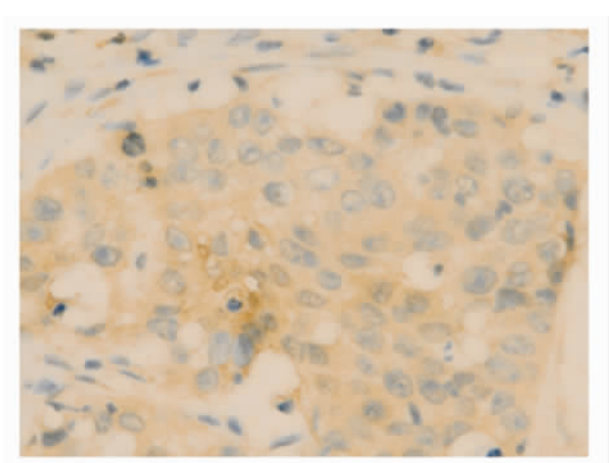


图 3 Vimentin 在鳞状细胞肺癌中的表达 40× 10

Fig.3 Expression of Vimentin in the squamous cell carcinoma of the lung 40× 10

表 4 Vimentin 在 NSCLC 和癌旁正常肺组织中的表达  
Table 4 Expression of Vimentinin the NSCLC and normal lung tissue)

| Tissue type        | Number of cases(n) | Vimentin       |                | Positive rate | X <sup>2</sup> | P     |
|--------------------|--------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|-------|
|                    |                    | Negative cases | Positive cases |               |                |       |
| NSCLC tissue       | 40                 | 21             | 19             | 47.5%         | 13.9           | <0.05 |
| Normal lung tissue | 20                 | 20             | 0              | 0%            |                |       |

2.2 RT-PCR 法检测 NSCLC 和癌旁正常肺组织中 Eglf7 , E-cadherin 和 Vimentin 的 mRNA 表达情况(见表 5) :

表 5 表 5 NSCLC 和癌旁正常肺组织中 Eglf7、E-cadherin 和 Vimentin 的 mRNA 表达情况  
Table5 The mRNA expression of Eglf7, E-cadherin and Vimentin in the NSCLC and normal lung tissue

| Tissue type        | Eglf7mRNA expression of quantity | P      | E-cadherin mRNA expression of quantity | P      | Vimentin mRNA expression of quantity | P      |
|--------------------|----------------------------------|--------|----------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| Normal lung tissue | 3.417± 0.016                     | P<0.05 | 5.748± 0.072                           | P<0.05 | 2.243± 0.072                         | P<0.05 |
| Lung cancer tissue | 6.88± 0.062                      |        | 3.403± 0.181                           |        | 5.812± 0.036                         |        |

2.3 NSCLC 中 Eglf7 ,E-cadherin 和 Vimentin 与肺癌临床病理 特征之间的关系

表 6 40 例 NSCLC 中 Eglf7 ,E-cadherin 和 Vimentin 与肺癌临床病理特征的关系  
Table 6 The association of Eglf7 ,E-cadherin and Vimentin expression with pathological characteristics of NSCLC

| Pathological characteristics |               | Number of cases | Eglf7(High expression | P     | E-cadherin (+) | P     | Vimentin(+) | P     |
|------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|-------|----------------|-------|-------------|-------|
| Gender                       | Male          | 26              | 19                    | >0.05 | 13             | >0.05 | 12          | >0.05 |
|                              | Female        | 14              | 10                    |       | 8              |       | 7           |       |
| Age                          | <60           | 17              | 12                    | >0.05 | 9              | >0.05 | 8           | >0.05 |
|                              | >=60          | 23              | 17                    |       | 12             |       | 11          |       |
| Degree of differentiation    | High-middle   | 23              | 15                    | <0.05 | 15             | <0.05 | 11          | <0.05 |
|                              | Low           | 17              | 14                    |       | 6              |       | 8           |       |
| Pathological type            | Squamous      | 27              | 19                    | >0.05 | 14             | >0.05 | 13          | >0.05 |
|                              | Adenocarinoma | 13              | 10                    |       | 7              |       | 6           |       |
| Lymph node metastasis        | No            | 24              | 16                    | <0.05 | 16             | <0.05 | 8           | <0.05 |
|                              | YES           | 16              | 13                    |       | 5              |       | 11          |       |
| TNM staging                  |               | 29              | 20                    | <0.05 | 12             | >0.05 | 10          | >0.05 |
|                              |               | 11              | 9                     |       | 9              |       | 9           |       |

2.4 Eglf7 ,E-cadherin 和 Vimentin 三者表达的相关性结果

4.2 NSCLC 中 Eglf7 与 Vimentin 表达的相关性(见表 8):

2.4.1 NSCLC 中 Eglf7 ,E-cadherin 表达的相关性(见表 7) :

4.3 NSCLC 中 E-cadherin 与 Vimentin 表达的相关性(见表 9):

表 7 NSCLC 中 Eglf7 ,E-cadherin 表达的相关性  
Table 7 Correlation of the expressions of Eglf7 and E-cadherin in NSCLC

| E-cadherin  | Eglf7          |                 | Total |
|-------------|----------------|-----------------|-------|
|             | Low expression | High expression |       |
| Negative(-) | 2              | 17              | 19    |
| Positive(+) | 9              | 12              | 21    |
| Total       | 11             | 29              | 40    |

注 X<sup>2</sup>=5.230 ,r=-0.34 ,P<0.05,负相关(negative relevant)

### 3 讨论

近几年来 ,EMT 成为研究的热点 ,EMT 是指细胞由上皮表

表 8 NSCLC 中 Eglf7 与 Vimentin 表达的相关性

Table 8 Correlation of the expressions of Eglf7 and Vimentin in NSCLC

| Vimentin    | Eglf7          |                 | Total |
|-------------|----------------|-----------------|-------|
|             | Low expression | High expression |       |
| Negative(-) | 8              | 11              | 21    |
| Positive(+) | 3              | 18              | 19    |
| Total       | 11             | 29              | 40    |

注:  $\chi^2=3.872$   $r=0.297$   $P>0.05$ , 正相关(positive relevant)

表 9 NSCLC 中 E-cadherin 与 Vimentin 表达的相关性

Table 9 Correlation of the expressions of E-cadherin and Vimentin in NSCLC

| E-cadherin  | Vimentin    |             | Total |
|-------------|-------------|-------------|-------|
|             | Negative(-) | Positive(+) |       |
| Negative(-) | 10          | 9           | 19    |
| Positive(+) | 11          | 10          | 21    |
| Total       | 21          | 19          | 40    |

注:  $\chi^2=0.0003$   $r=0.0002$   $P>0.05$ , 无相关(no relevant)

型向间质表型的转变。这种转变在多种动物的胚胎发育过程中扮演着重要的角色。通过这种转变,细胞可以获得更适于在细胞外环境中进行运动和迁移的表型<sup>[8]</sup>。然而,EMT 现象不仅存在于胚胎发育中,大量体内外研究表明:恶性肿瘤细胞向周围组织侵袭和远处器官转移的过程中存在 EMT 现象<sup>[9,10]</sup>。上皮源性肿瘤细胞通过 EMT 过程失去彼此间的连接,并丧失极性,导致细胞形态改变及迁移能力增强,从而获得侵袭和转移能力<sup>[11]</sup>。在 EMT 发生过程中,细胞的 E-cadherin、角蛋白(keratin)等上皮特征性分子表达减少或缺失,波形蛋白(vimentin)、纤维连接蛋白等间质特征性分子表达增加。相应地,细胞形态也发生改变,向间质细胞样转变<sup>[12]</sup>。肿瘤细胞中 EMT 现象的存在,为进一步揭示肿瘤发生、发展的本质提供一个新视角,也为抗肿瘤治疗的分子基础提供了新思路。本文中对于 EMT 的标志物检测结果:E-cadherin 蛋白和 mRNA 在 NSCLC 组织中的表达明显低于癌旁正常肺组织,40 例癌组织中 E-cadherin 的表达有转移组明显低于无转移组,Vimentin 蛋白和基因在 NSCLC 组织中的表达高于癌旁正常肺组织,40 例癌组织中 E-cadherin 的表达在有转移组明显高于无转移组,证明了 NSCLC 中 EMT 的存在,且与 NSCLC 的转移密切相关。

研究发现,EMT 作用于钙粘蛋白,破坏细胞间连接,并受多种生长因子调节<sup>[12]</sup>。如转化生长因子(TGF $\beta$ 3)、肝细胞生长因子、表皮生长因子(EGF)等通过与细胞表面的丝氨酸-苏氨酸或酪氨酸激酶受体结合,经不同的信号转导通路,改变上皮细胞极性、破坏细胞间连接、细胞骨架重构,参与 EMT 调控肿瘤侵袭转移<sup>[13]</sup>。TGF 是促进胰腺癌侵袭转移时发生 EMT 的重要因子之一,此外,EGF 也能通过上皮细胞表面增多的 EGF 受体,从而促进上皮细胞向间充质细胞转变<sup>[14]</sup>。EGFL7 全称是表皮生长因子样结构域 7,是一种内皮细胞特异性分泌因子,Eglf7 拥有两个表皮生长因子样结构域(EGF-like domain)。现有的研究显示,恶性程度越高的肿瘤细胞可更具有相对遗传不稳定性,导

致肿瘤细胞更多不同表型的出现,其中便很可能亦涉及 EGF7 编码基因表达的改变。随后,由此产生的 EGFL7 蛋白以自分泌或者旁分泌的方式参与引起肿瘤细胞的高侵袭转移表型的形成<sup>[15]</sup>。我们推测其可能通过表皮生长因子受体(EGFR)介导 FAK 的磷酸化激活参与 NSCLC 的侵袭和转移过程,在肿瘤生长转移过程中对新生血管的形成起重大作用,阻断肿瘤 EGFL7 的表达可能有助于抑制肿瘤的生长和转移,为肿瘤治疗提供一个新途径。

本实验检测结果显示:NSCLC 组织中的 Eglf7 蛋白和基因的表达水平明显高于肺癌旁正常肺组织,其差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Eglf7 的表达水平与肺癌的临床分期、及淋巴结转移密切相关( $p<0.05$ )。在 NSCLC 组织中,Eglf7 与 E-cadherin 表达成负相关,而与 Vimentin 表达成正相关,证明 Eglf7 可能参与了 NSCLC 患者的上皮间质转化(EMT)过程,且与 NSCLC 的转移密切相关,阻断 Eglf7 信号可能会抑制 NSCLC 患者的 EMT,但 Eglf7 参与 EMT 的作用机制还需要进一步研究和求证,从而找到更好的治疗方法。

#### 参考文献(References)

- [1] Schmidt M, De Maziere A, Smyczek T, et al. The role of Eglf7 in vascular morphogenesis[J]. Novartis Found Symp, 2007,283(1):18-28
- [2] Campagnolo L, LeahyACHitnis S. EGFL7 is a chemoattractant for endothelial cells and is up-regulated in angiogenesis and arterial injury[J]. Am J Pathol, 2005,167(1):275-284
- [3] 桑娜,王宽松,李景和. EGFL7 与肿瘤研究新进展[J]. 现代生物医学进展, 2009,9(23):4556-4559
- [4] Xu Jiangfeng, Luo Gengqiu. Epithelial-mesenchymal transitions and tumor metastasis[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2007,27(5):393-395
- [5] Hugo H, Ackland ML, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression[J]. Journal Cell Physiol, 2007,213:374-383

(下转第 1128 页)

- plication effect of specimen comparison[J]. 2009,27:109-110
- [5] 戴洁,陈亚亮,刘国贞等.微血管铸型法对肝外胆管血液供应的研究[J].首都医科大学学报, 2010,31(6):789-791  
Dai Jie, Chen Ya-liang, Liu Guo-zhen, et al. Study on the Blood Supply to the Extrahepatic Bile Duets with Microvascular Casting Mould [J]. Journal of Capital Medical University, 2010, 31:789-791
- [6] 石小田,易西南,周小兵等.保留脑组织和颅骨的头颈部血管铸型标本的设计与制作[J].中国临床与解剖学杂志, 2008,26(4):464-465  
Shi Xiao-tian, Yi Xi-nan, Zhou Xiao-bing, et al. Designing and making of the head and neck cast specimens remaining brain tissue and blood vessel [J]. Chinese Journal clinical anatomy, 2008, 26:464-465
- [7] 周文逊.心肺联合铸型标本的设计与制作[J].中国医药导报, 2008,7(8):139-140  
Zhou Wen-xun. Designing and making of cardiopulmonary joint molten specimen [J]. China Medical Herald, 2008, 7:139-140
- [8] 苗兰英,白剑,林大勇,等.肺脏支气管铸型标本制备的改良技术[J].局解手术学杂志, 2011,20(1):65  
Miao Lan-ying, Bai Jian, Lin Da-yong, et al. Improved method in making casting mold of bronchopulmonary [J]. Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery, 2011, 20:65
- [9] 李鹏,宋泽龙,刘阳等.家兔全身动脉铸型标本的制作[J].滨州医学院学报, 2010,33(3):196-198  
Li Peng, Song Ze-Long, Liu Yang et al. The production of cast form specimens of rabbit systemic arteries [J]. Journal of Binzhou Medical University, 2010, 33:196-198
- [10] 戴洁,李宁,陈亚亮,等.快速单点注射血管铸型的探究[J].解剖学研究, 2010,32(3):238  
Dai Jie, Li Nin, Chen Ya-liang, et al. Fast single point injection of blood vessel casting explored [J]. Anat Res, 2010, 32:238
- [11] 向长和,饶利兵,谢正兰,等.多位点插管法制作家猪整体动脉铸型标本[J].怀化医学高等专科学校学报, 2010,9(1):32-33  
Xiang Chang-he, Rao Li-bing, Xie Zhen-lan, et al. Many sites intubation legal writer pig overall artery molten specimen [J]. Journals of Huaihua medical college, 2010, 9:32-33
- [12] 王淼,谢正兰,潘爱华,等.不同年龄层次人体动脉系铸型的设计与制作[J].解剖与临床, 2007,12(5):354-355  
Wang Miao, Xie Zhen-lan, Pan Ai-hua, et al. Different ages of human body artery casting on the design and manufacture [J]. Anatomy and clinical magazine, 2007, 12:354-355
- (上接第 1114 页)
- [6] Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical Staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues [J]. Hum Pathol, 1990, 6:607-612
- [7] Sulzer MA, Leers MP, Van Moord JA. Reduced E-cadherin expression is associated with increased lymph node metastasis and unfavorable prognosis in non-small lung cancer [J]. Respir Cri Care Med, 1998, 157:1319-1323
- [8] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression [J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(6):442-454
- [9] Neve RM, Chin K, Fridlyand J, et al. A collection of breast cancer cell lines for the study of functionally distinct cancer subtypes [J]. Cancer Cell, 2006, 10:515-527
- [10] Chunthapong J, Seftor EA, Khalkhali-Ellis Z, et al. Dual roles of E-cadherin in prostate cancer invasion [J]. J Cell Biochem, 2004, 91:649-661
- [11] Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression [J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17(5):548-558
- [12] Dong Jing-yu, Li Qing-chang. Roles of EMT in embryonic development and tumor metastasis [J]. Journal of modern oncology, 2010, 18(2):396-398
- [13] Lu Z, Ghosh S, Wang Z, et al. Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of beta-catenin, and enhanced tumor cell invasion [J]. Cancer Cell, 2003, 4:499-515
- [14] Hugo, HJ, Wafai, R, Blick, T, et al. Staurosporine augments EGF-mediated EMT in PMC42-LA cells through actin depolymerisation, focal contact size reduction and Snail1 induction - A model for cross-modulation [J]. BMC Cancer, 2009, 9: 221-235
- [15] Cheng dongping, yanglianyue. High Expression of EGFL7 Correlates with Poor Prognosis of Hepatocellular Carcinoma [J]. Chinese Academy of Sciences Shanghai Institute of metallurgy, 2007