

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.048

EMT 参与肿瘤侵袭转移的研究进展

刘海霞 陈必良[△] 李 佳 陈嘉彦 梁声茹

(第四军医大学西京医院妇产科 陕西 西安 710032)

摘要: 在癌症类型中, 上皮癌占绝大多数。从良性腺瘤过渡到恶性癌和转移期间, 上皮肿瘤细胞获得去分化、迁移和入侵行为, 同时上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition EMT)伴随着显著的细胞形态学变化、细胞与细胞间及细胞与基质之间的粘附性丢失及重塑、并获得迁徙和侵袭能力。正如完全分化的上皮细胞转换成低分化、迁移和侵入性间质细胞, 其涉及到一个高度的细胞可塑性、大量不同的基因和表观遗传学改变, 因此 EMT 本身是一个多阶段的过程。该综述的目的是系统地总结 EMT 分子机制及 EMT 与肿瘤关系的最新进展。

关键词: 上皮间质转化(EMT); 肿瘤; 侵袭转移

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)14-2790-04

The Research Progress of EMT in Tumor Invasion and Metastasis

LIU Hai-xia, CHEN Bi-liang[△], LI Jia, CHEN Jia-yan, LIANG Sheng-ru

(The fourth military medical university Xijing hospital Gynecology and Obstetrics Department, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Epithelial cancers make up the vast majority of cancer types, and during the transition from benign adenoma to malignant carcinoma and metastasis, epithelial tumor cells acquire a de-differentiated, migratory and invasive behavior. This process of epithelial-mesenchymal transition (EMT) goes along with dramatic changes in cellular morphology, the loss and remodeling of cell-cell and cell-matrix adhesions, and the gain of migratory and invasive capabilities. As fully differentiated epithelial cells convert into poorly differentiated, migratory and invasive mesenchymal cells, EMT itself is a multistage process, involving a high degree of cellular plasticity and a large number of distinct genetic and epigenetic alterations. The aim of this review is to summarize the newest advances of EMT and tumors.

Key words: Epithelial-mesenchymal transition(EMT); Tumor; Invasion and Metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)14-2790-04

前言

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition EMT)就是上皮细胞失去细胞极性、细胞间连接的过程, 此过程改变细胞形态和结构并获得间质细胞的特征, 如成纤维细胞样细胞的形态, 细胞迁移能力和侵袭能力的增强。EMT 在 70 年代末被首次认识为一种特殊的细胞分化过程, 它在正常胚胎发育过程中发生, 但也促成各种病理事件, 因此近年来引起人们更多的关注^[1]。根据功能不同, EMT 被分为 3 种不同的亚型, 1 型辅助胚胎植入, 原肠胚形成, 神经细胞运动; 2 型与治愈, 组织再生, 炎症和纤维化有关以及 3 型表现为已分化上皮细胞转化成可转移的间质细胞癌。间质细胞癌会导致癌侵袭, 系统性癌细胞播散和转移^[2]。

EMT 包括上皮标志丢失, 如紧密连接的 claudins 和 occludins、黏附蛋白 E-cadherin、 α 和 β -catenin 以及细胞角蛋白的丢失, 同时伴随着许多间质性标志表达增加, 如神经钙素、波形蛋白、纤连蛋白、基质金属蛋白、整合素 αv 和 $\beta 1$ 以及平滑肌肌动蛋白^[3]。近来 EMT 在各细胞系的各种实验中, 基因表

达分析实验表明 EMT 期间它们的基因表达是数以百计而不是千计的基因表达改变^[2,4], 引人注意的是大多数实验体系一次“全整的”EMT 标记物表达全部改变至少需要 10 天甚至更长时间。另一方面, 目前我们对 EMT 在恶性肿瘤病人体内进展和转移过程知识是有限的。正如结直肠癌中所观察到的 EMT 可能是暂时的, 细胞在侵袭前失去 E-cadherin 的表达, 并有 β -catenin 在细胞核中定位。但是在转移性肝癌细胞中, 肝癌细胞重新分化成上皮细胞, 并且形态上与早期肿瘤相似, 因此, EMT 在肿瘤患者的发生仍有质疑。EMT 是一种潜在的类似胚胎过程, 其在肿瘤进展过程中可以异常再激活。因为为细胞提供侵袭性和运动性的能力, 它通常被视为转移传播的一个主要的驱动力^[5]。良好的肿瘤标志物监测肿瘤细胞播散转移对我们了解病人病理事件的发生顺序显得尤为重要。

1 EMT 分子机制

参与诱导或调控细胞发生 EMT 的因素众多, 包括 E-cadherin 的丢失、生长因子以及转录因子等的参与。

1.1 EMT 与 E-cadherin 的丢失

细胞之间表现有高度适应性, 通过局部粘附与细胞外基质进行交流, EMT 发生过程中使其失去极性、粘附性和紧密型。最显著的是 E-cadherin 在肿瘤细胞间完整交流过程中起抑制作用 --- 抑制肿瘤细胞移动和侵袭, 并播散转移中起着重要作

作者简介: 刘海霞(1987-), 女, 硕士, 主要研究方向: 妇科肿瘤, 电话 18702914358, E-mail: liuhaixia8701@163.com

[△]通讯作者: 陈必良, E-mail: cblxjh@fmmu.edu.cn

(收稿日期: 2013-09-28 接受日期: 2013-10-23)

用^[3]。Cadherins 一般通过亚细胞分布的变化、平移或转录事件调节 mRNA,通过蛋白质降解调节蛋白水平。在人类各种癌中,E-cadherin 功能丧失导致生产缺陷蛋白,这可能是一个基因突变、翻译后修饰异常(磷酸化或糖基化)或增加蛋白水解作用导致的^[3]。它除了受转录阻遏物 Snail1-2, Zeb1-2 以及 TWIST 的调节,E-cadherin 基因也可以通过沉默甲基化启动序列在转录水平调节。事实上,E-cadherin 是人类癌症标本中最早被高频率鉴别出的甲基化启动子中的基因之一^[3]。

1.2 EMT 与生长因子

在恶性肿瘤进展过程中,可以通过各种刺激物诱导 EMT。EMT 诱导子通过调节细胞迁移在形态发生和器官发生中起着重要作用^[6]。生长因子信号转导途径通过蛋白降解和基因突变使 E-cadherin 功能丢失。在许多肿瘤中,肿瘤相关基质产生各种生长因子、细胞因子,包括肝细胞生长因子、表皮生长因子、血小板起源的生长因子、成纤维细胞生长因子 2、TNF α 、胰岛素样生长因子以及最显著的 TGF β , 这些都可能诱导各种 E-cadherin 基因转录抑制剂的表达,包括 Snail1-2, Zeb1-2, Twist^[3,7]。因此抑制 E-cadherin 的表达,使这些转录行为的转录阻遏物减少,EMT 就发生了。

尽管如此,EMT 的实现需要依靠各种信号转导途径的共同激活,包括作用细胞增殖和存活,EMT 形成过程的 MAPK、PI3K、Wnt/ β -catenin、NF- κ B、Notch 以及 Hippo/Warts 信号途径^[3]。例如,肝细胞生长因子通过 MAPK 信号途径刺激 EMT 发生,导致转录因子 Egr-1 激活,随之 Snail-1 表达并下调 E-cadherin 基因表达。再者,肝细胞生长因子信号也导致基质金属蛋白酶和细胞外基质蛋白表达,通过调整粘附素和钙粘蛋白的功能改变了细胞与细胞外基质间以及细胞间的相互活动。在各种肿瘤转移模型中,MAPK Erk1/2 的激活需要完整的 EMT。另外一个 EMT 诱导因子--纤维母细胞生长因子,通过刺激 MAPK 信号和 TGF β 信号决定上皮细胞的命运^[3]。

Notch 信号协同低氧诱导 EMT。当 HIF-1 α 结合并启动氨酰氧化酶基因时,在 Notch 信号激活的基础上,Notch 在胞内直接结合 Snail-1 启动子并激活 Snail-1 基因表达。脂肪氧化酶进一步稳定 Snail-1 蛋白,然后诱导 EMT。如同 EMT,Hippo/Warts 信号途径转录激活因子 Yap1 or Taz 过表达阻止抑制接触,加速细胞转变^[7]。转录因子 Dlx2 在 TGF- β 诱导 EMT 过程中上调 EGF 的表达,刺激 EGFR 配体细胞调节素的表达,因此保证依靠 EGFR 信号生存的细胞发生 EMT^[8]。总之,各种经典的生长转录因子信号途径在启动和维持 EMT 中起着重要的作用

1.3 EMT 与转录因子

在大多数案例中生长因子诱导许多对 EMT 至关重要的转录因子表达,如 Snail1-2, Zeb1-2, 以及 Twist。有效的基因阻遏物维持上皮细胞的极性以及结构很重要,如 E-cadherin, claudins, occludins 以及 ZO- 家族。Snail-1 是通过依赖于 Smad-3 或 MAPK 方式诱导表达^[3]。Zeb 因子近来被证明通过 miR-200 家族成员发挥抑制效应。这些 miRNAs 在 EMT 期间表达降低,上调表达可阻止 TGF β 诱导的 EMT^[3]。此外,Zeb-2 的活化通过 PRC1 组成的 Cbx4 转录后苏素化破坏。Zeb 蛋白促进 EMT、细胞迁移以及侵袭。许多螺旋结构蛋白也与 EMT 有关,即 E12、E47、Twist1-2 以及 Id1-4。Twist1-2 和转录因子 HLH 家族成员

是中胚层形成的主要调节者,两者的异位表达导致 EMT。许多其他的转录因子参与 EMT 各个阶段的调节。转录因子 Dlx2 在 TGF β 信号诱导 EMT 期间表达上调,并通过直接抑制 TGF β 受体 2 表达以及激活细胞调节素基因表达促进细胞生存,从而刺激 EGFR 介导的细胞增殖和生存^[8]。

2 EMT 与肿瘤侵袭转移

2.1 EMT 与 microRNAs

MiRNAs 高度保守,从更长的初级非编码处理转录物加工成 19-24 个核苷酸的小 RNA 分子,通过与特定的目的 RNA 作用控制基因转录后表达水平。microRNA 可以作为癌基因或肿瘤抑制因子,当上调或下调时,影响肿瘤发生过程。他们也能影响肿瘤细胞对细胞抑制剂或放射治疗的敏感性。许多 microRNA 和目标基因已确定与肿瘤起始、肿瘤增长、肿瘤血管生成以及转移相关。此外,这些靶基因本身机械加工的主要组件包括 Drosha-DGCR8,Dicer-TRBP2,前蛋白^[9]。

在转移中,发现大量的 microRNA 直接调节靶基因的表达,而且这些靶基因在不同阶段转移过程发挥关键作用^[10]。通过 microRNA 进行的复杂的 EMT 调节,最好的例证就是 miR-200 家族 miR-200-a,miR-200 b,miR-200 c,miR - 141 和 miR-429。miR-200 家族减少了转录因子 Zeb1-2 的表达,相反,Zeb1-2 抑制 miR-200 基因簇的表达^[11]。自从 Zeb1-2 成为 EMT 的关键调节物,都是通过抑制 E-cadherin 和其他上皮标记基因来实现的,miR-200 家族成员直接影响上皮与间充质状态的肿瘤细胞,从而发生 EMT、细胞迁移以及侵袭转移。然而,一最近研究报告 miR-200 介导乳房癌细胞系转移增加^[12],这一发现表明 miR-200 家族成员在转移过程中不同阶段的附加功能。此外,notch 配体 Jagged2 可以通过抑制转录因子 GATA3 的表达来提高转移。已证明 GATA3 抑制 miR-200 家族成员,从而促进 EMT。GATA3 和 miR-200 负反馈循环中相互抑制对方,维持组织内稳态^[13]。

miRNA -9 直接抑制 E-cadherin 基因表达,激活 β -catenin 信号,上调表达转移所需的间质和血管生成物^[14]。另一个导致 EMT 的 microRNA 是 miR-155,它的表达是依赖 TGF β 信号的 Smad 诱导,导致 RhoA 表达减少、细胞紧密连接溶解^[15]。此外,转录因子 Twist1 除了诱导 EMT、miR-10b 的表达,还抑制转录因子 HoxD10 的表达,已被证明其抑制转移前 RhoC 基因转录^[16]。

最后,已确定一些额外的 microRNA 直接参与 EMT 的关键转录因子调节,如 Snail-1,Zeb,而其他因子调节各种信号通路促进 EMT。例如,p53 诱导表达 miR-34a 和 miR-192,然后分别抑制 Snail-1, Zeb-2,阻止 EMT^[17]。miR-138 也可以抑制 Zeb-2 对 EMT 的抑制^[18]。此外,虽然 Bmi 被 mir-194 抑制,但 Snail-1 诱导表达阻遏复合物 1 组成部分 Bmi-1 的形成,促进 EMT^[19,20]。APC 是 Wnt 信号通路一个重要的抑制因子,miR-27 直接靶向作用肿瘤抑制物 APC 表达,从而促进 EMT^[21]。相反,miR-34c 直接抑制 Notch-4 表达抵消 EMT^[22]。此外,miR-29a 抑制 tristetrapolin (TTP)。TTP 为一种蛋白质,这种蛋白质与多 AU 的未翻译 RNA3' 端结合后降解。此外,miR-21/31 抑制 T 细胞淋巴瘤入侵以及激活调节 EMT 的 Rac GTPases 的 GEF --Tiam-1

的表达^[23]。

2.2 EMT 与失巢凋亡抵抗

一旦肿瘤细胞脱离肿瘤和进入循环,它们面临着新微环境的挑战--失巢凋亡,换言之就是缺乏细胞粘附诱导细胞凋亡。EMT 期间,从肿瘤脱离的细胞主要通过部分或完全下调粘附连接、紧密连接和桥粒侵入周围的组织,并最终进入血液。显然,从肿瘤上分离的细胞不仅能积极迁移还能在没有从肿瘤的信号暗示的环境中生存^[2]。EMT 的诱导导致失巢凋亡抑制,生成侵袭和转移性癌细胞^[5]。另外,p53 突变通过隐退 p63 提高 TGF β 转移性行为,从而抑制失巢凋亡前功能。

Wnt 信号参与细胞生理学的许多方面,其下调与不同类型的癌症有关。研究发现 Wnt 信号激活/连环蛋白有保护恶性肝细胞抗失巢凋亡,从而利于转移播散。同时,发现在许多实验模型 EMT 中 NF- κ B 转录激活的基本行为与转移相关。在诱导抗凋亡以及通过激活 PI3K/Akt 信号级联放大中,失巢凋亡似乎起着关键作用。最后,HGF/Met 在 EMT 期间通过 ERK 和 AKT 信号相关联而不是 NF- κ B 依赖的机制抑制失巢凋亡^[9]。

2.3 EMT 与“致癌基因成瘾”

如果 EMT 诱导转录因子可以使肿瘤细胞克服致癌基因诱导衰老,他们也可以造成“致癌基因成瘾”。“致癌基因成瘾”概念起源于发现癌症细胞中大量的调节路径下调,细胞严格依赖致癌因素增殖和存活^[9]。有趣的是,肺癌细胞依赖 k-Ras 活动生长,可以失去对 TGF β 介导的 EMT 依赖,在 k-Ras 依赖的细胞敲去 Zeb1 可以恢复该依赖。Snail2 具有类似的效应,这似乎是表达突变体 k-ras 结肠癌细胞生存必要,但对细胞表达野生型 k-ras 却并非如此^[24]。因为 Snail2 激活诱导 Ras 激活通路,内在规避 Ras 上瘾的机制可能与 Snail2 蛋白质稳定和诱导 EMT 有关。采用了负反馈对 NF- κ B 进行了类似的观察,在 MCF-10A 细胞被迫高表达 NF- κ B 亚组 p65 发生 EMT, 结果 zeb1/2 下调,消融 zeb1 或 2 可降低细胞生存能力。值得注意的是,p65 最初对 MCF-10A 细胞的生存能力并非必要,与上述结果相反的是 Ras 被认为是作为一个启动肿瘤生长的主要因素。这些观察认为,建立一个允许 EMT 的细胞环境足以克服主要致癌的事件成瘾性。此外支持该观点的是:对间充质样转换复发性肿瘤频繁观察,EMT 可调节癌基因成瘾性,如在可诱导的 MMTV-Her2/Neu 小鼠模型乳腺肿瘤的回归,潜伏期缺乏 Her2/Neu 表达但高表达 Snail1, 并且 EMT 表型后新的肿瘤出现^[9]。

这些发现支持了这样的观点,即 EMT 有能力克服致癌基因诱导衰老,可从他们最初依赖的致癌因素自由扩散癌细胞。

2.4 EMT 与免疫抑制

实验证据表明,EMT 可以影响免疫抑制,从而影响癌症进展^[9]。例如,从表达 Snail 的 B16-F10 黑色素瘤细胞和脾细胞共培养导致增加在 CD4⁺ 调节 T(TReg)细胞表达,从而支持 TReg 细胞免疫功能抑制。表达 Snail 的黑色素瘤细胞通过增强 TGF、血小板反应蛋白、TReg 细胞的表达部分介导该效应^[25]。体内表达 Snail 抗黑色素瘤免疫治疗,增加转移性传播。该观点是 EMT 促进转移传播另一个机制。

2.5 EMT 与肿瘤干细胞

大量的最近的研究表明,肿瘤增殖和传播的能力依赖于细

胞,被称为癌症干细胞(CSCs)或癌症增殖细胞("CPCs")。CSCs 被认为与人体干细胞拥有基本特征:他们不平衡分裂产生一个干细胞和一个祖细胞(自我更新)。Csc 样细胞已经在许多实体肿瘤中辨别,包括乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、大脑、前列腺癌、肺癌、头颈部肿瘤^[26]。根据癌症组织类型,体干细胞的原始组织表面标记来识别分离。众所周知,许多分子信号通路与正常干细胞体内平衡有关,包括 Wnt, Shh 和 notch 信号,激活癌症发展。因此参与维护 CSCs。事实上,最近的基因表达分析显示体细胞许多基因通常也在 CSCs 表达。

在一个具有开创性的审查,Brabletz 和他的同事推测转移性细胞是否会像 CSCs^[9]。首先,根据转移性细胞的定义能够发起肿瘤重新开始增长。第二,转移性细胞也经历了 EMT 表达过量与干细胞相关的基因。最后,通过增加 ABC 转运蛋白(p 糖蛋白)表达、其他的机制,转移性细胞,经 EMT 发展高耐药和其他诱导细胞凋亡药物,并在体干细胞发现标志。

3 展望

发生 EMT 后,癌细胞迁移和入侵,EMT 显然在转移级联中是一个关键的过程。EMT 可以通过不同的信号通路和调节网络而被诱导。在许多情况下 EMT 与肿瘤细胞、肿瘤微环境阻遏发育过程重叠。尽管我们在理解 EMT 分子机制取得了实质性的进步,但是我们仍然缺乏足够的洞察力来为 EMT 癌症患者贡献力量。希望关于 EMT 和转移的根本分子机制快速进展将为改善诊断、预后以及设计重要的特异性抗转移治疗建立合适的替代标记物开辟新途径。

参考文献(References)

- [1] Hay ED. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo[M]. In: Fleischmajer R, Billingham RE, editors. Epithelial-mesenchymal interactions. Baltimore, MD, USA: Williams & Wilkins Co, 1968:31-55
- [2] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Invest, 2009, 119: 1420-1428
- [3] Neha Tiwari. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells [J]. Seminars in Cancer Biology, 2012, 22: 194-207
- [4] Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9:265-73
- [5] Stephane Ansieau. Failsafe program escape and EMT: A deleterious partnership[J]. Seminars in Cancer Biology, 2011, 21: 392-396
- [6] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009, 139: 871-890
- [7] Zhang H, Liu CY, Zha ZY, et al. TEAD transcription factors mediate the function of TAZ in cell growth and epithelial-mesenchymal transition[J]. J Biol Chem, 2009, 284:13355-13362
- [8] Yilmaz M, Maass D, Tiwari N, et al. Transcription factor Dlx2 protects from TGFbeta-induced cell-cycle arrest and apoptosis [J]. EMBO J, 2011, 30:4489-4499
- [9] Boominathan L. The tumor suppressors p53, p63, and p73 are regulators of microRNA processing complex[J]. PLoS ONE, 2010, 5:e10615
- [10] Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, et al. MicroRNAs-the micro steering wheel of tumour metastases [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9:

- 293-302
- [11] Wellner U, Schubert J, Burk UC, et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1487-1195
- [12] Dykxhoorn DM, Wu Y, Xie H, et al. miR-200 enhances mouse breast cancer cell colonization to form distant metastases [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4: e7181
- [13] Yang Y, Ahn YH, Gibbons DL, et al. The Notch ligand Jagged2 promotes lung adenocarcinoma metastasis through a miR-200-dependent pathway in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121:1373-1385
- [14] Ma L, Young J, Prabhala H, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 247-256
- [15] Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28: 6773-6784
- [16] Kim NH, Kim HS, Li XY, et al. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Cell Biol*, 2011, 195:417-433
- [17] Kim T, Veronese A, Pichiorri F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2 [J]. *J Exp Med*, 2011, 208:875-83
- [18] Liu X, Wang C, Chen Z, et al. MicroRNA-138 suppresses epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma cell lines [J]. *Biochem J*, 2011, 440: 23-31
- [19] Dong P, Kaneuchi M, Watari H, et al. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10:99
- [20] Yang MH, Hsu DS, Wang HW, et al. Bmi1 is essential in Twist1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12:982-992
- [21] Zhang Z, Liu S, Shi R, et al. miR-27 promotes human gastric cancer cell metastasis by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cancer Genet*, 2011, 204: 486-491
- [22] Yu F, Jiao Y, Zhu Y, et al. MiR-34c down-regulation via DNA methylation promotes self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in breast tumor-initiating cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 287: 465-473
- [23] Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 35293-35302
- [24] Wang Y, Ngo VN, Marani M, et al. Critical role for transcriptional repressor Snail2 in transformation by oncogenic RAS in colorectal carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29:4658-4670
- [25] Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15:195-206
- [26] Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15:195-206
-
- (上接第 2775 页)
- [18] Pullerits R, Brissert M, Jonsson IM, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products triggers a proinflammatory cytokine cascade via beta2 integrin Mac-1 [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 3898-3907
- [19] Fang Fang, Lih-Fen Lue, shiqiang Yan, et al. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, A β accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *The FASEB Journal*, 2010, 24: 1043-1055
- [20] Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 112: 405-415
- [21] Mackic JB, Stins M, McComb JG, et al. Human blood-brain barrier receptors for Alzheimer's amyloid-beta 1-40. Asymmetrical binding, endocytosis, and transcytosis at the apical side of brain microvascular endothelial cell monolayer [J]. *Journal of Clin Invest*, 1998, 102: 734-743
- [22] 李梢, 杨宝琴, 王永炎. 新病入络及其证治 [J]. *北京中医药大学学报*, 2004, 21(1):7-10
Li Shao, Yang Bao-qin, Wang Yong-yan. Disease of collaterals and its treatment [J]. *Journal of Beijing University of Chinese Medicine*, 2004, 21(1):7-10
- [23] Yan FL, Zheng Y, Zhao FD. Effects of ginkgo biloba extract Egb761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(5):529-535
- [24] 张忠, 薛卫国, 白丽敏, 等. 益智汤对 APP695 转基因小鼠行为学及脑组织 LRP-1 和 RAGE 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(10):2696-2698
Zhang Zhong, Xue Wei-guo, Bai Li-min, et al. Effects of Yizhi Decoction on ethology and expressions of brain LRP-1 and RAGE in APP695 transgenic mice [J]. *Journal of China traditional Chinese Medicine*, 2012, 27(10):2696-2698