

· 基础研究 ·

## 白介素-17 对大鼠心肌梗死后心室重塑的影响

陈昭喆, 宋亚辉, 谢秀乐, 蔡伦安, 孙向东  
(河南省信阳市中心医院心内科 464000)

**摘要:**目的 探讨大鼠心肌梗死(MI)后白介素-17(IL-17)的表达在 MI 后心室重塑发生中的作用。方法 采用液氮冷冻法建立大鼠 MI 4 周和 8 周模型。将 MI 大鼠随机分为 MI 对照组(C 组)、小鼠同型 IgG 组(G 组)和 IL-17 抗体组(A 组)。每组又随机分为 4 周和 8 周亚组,每个亚组约 8~10 只。另设假手术组 8 只(S 组)。共 54 只。S 组和 C 组分别腹腔注射磷酸盐缓冲液(PBS)(0.8 mL PBS 溶液,并注入 0.2 mL 空气促使液体分散到腹腔内),G 组、A 组分别注射小鼠同型 IgG<sub>1</sub>+PBS 溶液(100 μg IgG<sub>1</sub> 溶于 0.8 mL PBS,同样注入 0.2 mL 空气)、小鼠抗人 IL-17 单克隆抗体+PBS 溶液(100 μg IL-17 抗体溶于 0.8 mL PBS 溶液,同样注入 0.2 mL 空气)。每隔 1 天用药 1 次,连续用药 5 次。应用超声心动图及病理学方法测定胶原的表达以评价大鼠心功能变化和心室重塑的过程,同时用 Western blot 检测 IL-17 蛋白表达水平。结果 超声心动图检测显示大鼠心室重塑模型构建成功。与 S 组比较,MI 组大鼠心肌组织 IL-17 表达显著增加( $P<0.05$ ),与 MI 组比较,A 组 IL-17 表达显著减少( $P<0.05$ ),超声心动图各相关指标明显改善( $P<0.05$ ),I/III 胶原比例较之显著降低( $P<0.05$ )。而 G 组与 C 组相比无明显差异( $P>0.05$ )。结论 MI 后大鼠心肌组织 IL-17 表达明显增加,IL-17 表达可能与 MI 后心室重塑的发生密切相关。

**关键词:**心肌梗死;白介素-17(IL-17);心室重塑

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.019

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)24-2506-04

### The effect of IL-17 expression on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats

Chen Zhaozhe, Song Yahui, Xie Xiule, Cai Lunan, Sun Xiangdong

(Department of Cardiology, Xinyang Central Hospital, Xinyang, Henan 464000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of IL-17 expression on ventricular remodeling with myocardial infarction(MI) in rats. **Methods** Liquid nitrogen cryoinjury method was used to establish myocardial infarction model. The MI models were randomly divided into 3 groups, MI control group(C group), IgG group(G group) and antibody group(A group). Then each group was randomly divided into 2 sub-groups: 4 week and 8 week groups, each sub-group of 8 to 10. Eight rats of sham group underwent sham operation, being killed after 8 w(S group). The first day after operation, PBS solution were intraperitoneally injected to sham group and C group, mouse isotype IgG<sub>1</sub> and PBS to G group, monoclonal human IL-17 antibody and PBS to A group, 5 times every two days. Cardiac function and ventricular remodeling were evaluated by echocardiography and morphological examination. The protein expression of I, III collagen was assessed by the method of immunohistochemical stain. The protein expression of interleukin-17 was examined by Western blot. **Results** Echocardiogram demonstrated that rat models were successfully made. Compared to sham group, expression of IL-17 in myocardium in MI control group, IgG group and antibody group increased obviously at 4 weeks and 8 weeks after operation( $P<0.05$ ) and ventricular remodeling related parameters LVEDD, LVESD, EDV, ESV, LV/BW increased( $P<0.05$ ), LVEF, LVFS decreased( $P<0.05$ ); Compared to MI control group and IgG group, expression of IL-17 in antibody group was lower( $P<0.05$ ), and the parameters improved( $P<0.05$ ). I/III collagen ratio were also significantly decreased in the 4 w, 8 w sub-groups of Antibody group( $P<0.05$ ). While, obvious differences were not found between MI control group and IgG group. **Conclusion** IL-17 expression was significantly increased after MI. There is relationship between a large number of IL-17 expression and ventricular remodeling in rats with MI.

**Key words:** myocardial infarction; interleukin-17(IL-17); ventricular remodeling

Th17 细胞是一种新近发现的介导炎症反应的效应 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞亚型,白介素-17(IL-17)是其最重要和标志性的细胞因子。IL-17 家族在免疫调节和炎症反应、稳定组织器官的内环境及自身免疫性疾病的发生、发展中起关键的作用<sup>[1]</sup>。近来的研究表明 IL-17 在心肌炎等多种心血管疾病中表达增加,在心血管病慢性炎症性过程起到了一定作用。心肌梗死(MI)后的炎症反应是心室重塑发生的机制之一,本文旨在研究 IL-17 在 MI 大鼠心肌中的表达及其在 MI 后心室重塑中的作用。

## 1 材料与方法

**1.1 动物模型的分组及制备** 选用体质量(200±20)g 的

Sprague-Dawley 雄性大鼠 110 只(华中科技大学同济医学院动物实验中心提供),实验动物许可证号:SCXK(鄂)2010-0009。于 2010 年 5~12 月在湖北省生物靶向治疗重点实验室完成,本研究遵循国家实验动物管理条例及国家实验动物管理实施细则。称量大鼠体质量后用 10% 水合氯醛(40 mg/kg)腹腔注射麻醉。同时连接心电图机,用肢体导联进行心电图监测。气管切开后插入静脉输液套管针,连接奥尔科特生物公司 ALC-V8 型小动物呼吸机,潮气量 2~3 mL/100 g,吸呼比 1:3,呼吸频率 60 次/分钟。经左前胸第 3、4 肋间开胸,充分暴露心脏,剥除心包。用已浸入液氮内预冷 5 min 的铜质金属棒(直径 5 mm,温度:-197 ℃)充分接触左室游离壁 15 s,同一

部位反复冷冻 4~5 次,制成 MI 模型。液氮冷冻范围内的心肌明显肿胀、变暗、室壁运动减弱,心电监护示 ST 段抬高至少 0.5 mV,且 30 min 内不回落,表明 MI 模型制备成功,缝合胸腔。术后腹腔内注射青霉素钠  $2 \times 10^5$  U/d,连续 3 d。造模成功 72 只,造模成功率为 65.45%,将大鼠随机分为 MI 对照组(C 组)、小鼠同型 IgG 组(G 组)和 IL-17 抗体组(A 组)。每组又随机分为 2 个亚组:4 周组及 8 周组,C 组至实验终点时分别有 10 只、9 只进入结果分析,G 组至实验终点时分别有 9 只、8 只进入结果分析,A 组至实验终点时分别有 10 只、8 只进入结果分析。另设假手术组 8 只(S 组),大鼠进行以上同样的手术过程,但不冷冻左室游离壁心肌(实验终点为术后第 56 天,至实验终点时仍有 8 只进入结果分析)。全部共 54 只。MI 大鼠各组共死亡 18 只,其中 8 只死于心力衰竭,5 只死于感染,3 只死于心律失常,2 只死于出血,S 组无脱失或死亡。手术后第 1 天开始,根据文献[2]S 组和 C 组分别腹腔注射磷酸盐缓冲液(PBS)(0.8 mL PBS 溶液,并注入 0.2 mL 空气促使液体分散到腹腔内),G 组、A 组分别注射小鼠同型 IgG<sub>1</sub> + PBS 溶液(100  $\mu$ g IgG<sub>1</sub> 溶于 0.8 mL PBS,同样注入 0.2 mL 空气)(美国 R&D 公司)、小鼠抗人 IL-17 单克隆抗体 + PBS 溶液(100  $\mu$ g IL-17 抗体溶于 0.8 mL PBS 溶液,同样注入 0.2 mL 空气)(美国 R&D 公司)。每隔 1 天用药 1 次,连续用药 5 次。在到达各时间点,处死各组大鼠,取出心脏标本,置于 -80  $^{\circ}$ C 冰箱冻存。

**1.2 免疫组织化学方法测定心肌 I/III 胶原比例** 石蜡切片采用链霉卵白素-生物素-辣根过氧化物酶复合物法(SP 法),常规脱蜡至水,3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 灭活内源性过氧化物酶,微波抗原修复后,10% 正常山羊血清(PBS 稀释)封闭,滴加 50 倍稀释的一抗,37  $^{\circ}$ C 孵育 1 h,PBS 冲洗,5 min  $\times$  3 次。滴加生物素标记的二抗;37  $^{\circ}$ C 孵育 15 min;PBS 冲洗,5 min  $\times$  3 次,滴加辣根酶标记的链霉卵白素工作液;滴加 DAB 显色,中性树胶封片,以 PBS 代替一抗作阴性对照,测定非梗死区 I、III 型胶原染色阳性(心肌细胞间隙及血管周围棕色条纹)区域面积,每个心脏标本随机取 8 个高倍视野( $\times 200$ ),胶原含量计为胶原占整个高倍视野中心肌面积的百分率,取其平均值,计算 I/III 胶原比例。

**1.3 Western blot 检测各组心肌组织 IL-17 蛋白质表达** 取左心室游离壁心肌组织(50~100 mg),匀浆后,PBS 洗 3 次,加入适量组织蛋白裂解液,冰上裂解 30 min,4  $^{\circ}$ C 12 000 r/min 离心 15 min,吸取上清液,按照 BCA 蛋白定量试剂盒说明进行蛋白定量测定。在电泳仪上用等量蛋白质样品经 15% SDS-PAGE 分离后,转移于硝酸纤维素膜(PVDF)膜上。1:1 000 的兔抗大鼠 IL-17 多克隆一抗 4  $^{\circ}$ C (美国 Abcam 公司,ab79056)静置孵育过夜,PBS 洗涤 3 次,再以 1:10 000 过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗(武汉飞羿公司)室温孵育 2 h,PBS 充分洗涤后,在暗室用 ECL 试剂盒(美国 PIERCE 公司)发光显影,X 光胶片压片曝光,同时检测 GAPDH(武汉飞羿公司)的表达作为内参对照。图片经光密度图像扫描仪(HP)扫描,使用 Quantity One 程序对条带进行灰度测定。以 S 组条带灰度值为 100%,其他各组条带灰度值与 S 组条带灰度值的比值,即为其相对表达量(%)。

**1.4 超声心动图相关指标** 各组大鼠在手术 4、8 周后进行超声心动图检查。大鼠麻醉后固定,应用美国 GE 公司 Vivid7 型

彩色超声诊断仪,经胸壁高频超声 10 S 探头,频率 11.4 MHz,图像深度 2.0 cm。鼠台向左倾斜 30 $^{\circ}$ ,将探头放置于胸骨左侧,选取标准左室乳头肌短轴切面和长轴切面在二维影像指导下采用 M 型超声测量以下指标:左室舒张期内径(left ventricular end-diastolic dimension,LVEDD)、左室收缩期内径(left ventricular end-systole dimension,LVESD)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shorting,LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、舒张末期容积(end-diastolic volume,EDV)、收缩末期容积(end-systole volume,ESV)。每一测定值均取 3 个连续完整心动周期测量的平均值。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行分析。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。两样本均数的比较采用 *t* 检验,多组间均数的比较用方差分析 *q* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

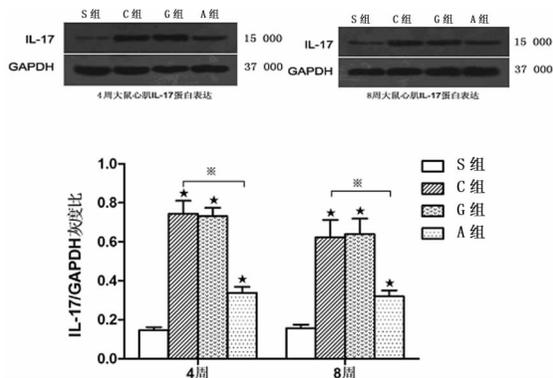
**2.1 免疫组化检测 I/III 胶原比例** 与 S 组相比,MI 各组大鼠心肌组织在 4、8 周时的 I/III 胶原比例均明显高于 S 组( $P < 0.05$ );与 C 组和 G 组相比,A 组在 4、8 周的 I/III 胶原比例明显改善( $P < 0.05$ );而 G 组与 C 组相比无明显变化( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组 I/III 胶原比例

组别	n	I/III 胶原比例
S 组	8	2.24 $\pm$ 0.75
C 组(4 周)	10	4.80 $\pm$ 1.97*
C 组(8 周)	9	4.64 $\pm$ 1.61*
G 组(4 周)	9	4.90 $\pm$ 1.72*
G 组(8 周)	8	4.47 $\pm$ 1.35*
A 组(4 周)	10	2.85 $\pm$ 0.68* $\Delta$
A 组(8 周)	8	2.76 $\pm$ 0.89* $\Delta$

\*:  $P < 0.05$ ,与 S 组比较; $\Delta$ :  $P < 0.05$ ,与 C 组和 G 组比较。

**2.2 Western blot 检测各组大鼠心肌 IL-17 的表达** 与 S 组相比,MI 各组大鼠心肌组织在 4、8 周时的 IL-17 表达水平均明显高于 S 组;与 C 组和 G 组相比,A 组在 4、8 周的 IL-17 表达水平明显低于两组( $P < 0.05$ );而 G 组与 C 组相比无明显变化( $P > 0.05$ )。见图 1。



\*:  $P < 0.05$ ,与 S 组比较;\*:  $P < 0.05$ ,A 组与 C 组比较。

图 1 Western blot 检测各组大鼠心肌 IL-17 的表达

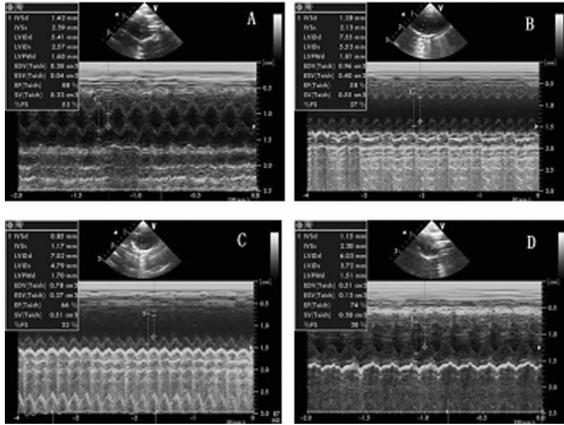
**2.3 超声心动图结果** 超声心动图结果显示大鼠左心室结构和功能呈现动态变化,C 组、G 组、A 组大鼠 LVEDD、LVESD、EDV、ESV 较 S 组均逐渐升高;LVEF、LVFS 较 S 组均有所降

表 2 各组大鼠超声心动图检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEF(%)	LVFS(%)	LVEDV(mL)	LVESV(mL)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)
S组	8	80.1±7.6	51.6±7.1	0.31±0.09	0.08±0.05	2.7±0.9	5.4±1.1
C组(4周)	9	38.5±7.6*	41.5±4.6*	0.72±0.13*	0.31±0.08*	3.1±0.9*	8.7±1.6
C组(8周)	9	34.2±6.4**	33.5±5.4*	1.12±0.24**	0.53±0.09*	4.8±1.1*	9.3±1.9*
G组(4周)	8	39.8±5.5*	40.8±5.4*	0.80±0.16*	0.38±0.12*	3.4±0.9*	8.2±1.7*
G组(8周)	8	35.7±5.6**	42.5±6.2*	1.08±0.22**	0.56±0.13**	4.2±0.8*	9.4±1.6**
A组(4周)	8	48.5±6.7△	47.9±4.1△	0.55±0.14△	0.22±0.10△	1.9±0.6△	5.1±1.4△
A组(8周)	8	52.8±6.1△△	46.5±3.6△	0.61±0.16△△	0.34±0.11△	3.1±0.9△	5.5±1.3△△

\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , 与 S 组比较; △:  $P < 0.05$ , △△:  $P < 0.01$ , 与同期 C 组和 G 组比较。

低( $P < 0.05$ ), 以 8 周最明显, 提示 8 周后构建大鼠 MI 模型成功, 而 S 组各项指标无明显变化。与 C 组相比, A 组大鼠 LVEDD、LVESD、LVEDV、LVESV 降低, 而 LVEF、LVFS 升高, 心功能各项指标均有改善( $P < 0.05$ ), 而 G 组与 C 组相比则未见明显改善( $P > 0.05$ )。8 周的变化趋势较 4 周更显著。见图 2、表 1。



A: S 组; B: C 组; C: G 组; D: A 组。

图 2 8 周各组大鼠超声心动图

### 3 讨论

IL-17 是 Th17 细胞来源的强力炎症前细胞因子, 可调节前炎症因子、趋化因子等的产生及分泌, 在多种自身免疫介导的组织损伤及炎症过程中十分关键。IL-17 主要是通过诱导细胞释放前炎症因子及动员中性粒细胞的细胞因子而发挥作用, 而近来的一些研究证明, IL-17 在多种心血管疾病中如: 自身免疫性心肌炎、病毒性心肌炎、扩张型心肌病、不稳定的冠心病等表达增加, 可能在心血管病慢性炎症性过程起到了一定作用。

本研究发现, 与 S 组相比, C 组、G 组和 IL-17 抗体组 4 周、8 周组大鼠心肌组织中 IL-17 的表达均明显升高( $P < 0.05$ ), 同时超声心动图相关参数明显恶化( $P < 0.05$ ); I/Ⅲ胶原比例均明显高于 S 组( $P < 0.05$ ); 而 MI 大鼠经抗体干预处理后, 心肌组织 IL-17 表达显著减少( $P < 0.05$ ), A 组在 4 周、8 周的 I/Ⅲ胶原比例及超声心动图相关参数明显改善( $P < 0.05$ ), 以上结果提示在 MI 发生、发展中, 心室重塑的发生可能与心肌组织 IL-17 表达有关。MI 的过程是炎症反应的过程, 免疫介导的炎症反应则起到加重心肌损伤和扩大 MI 范围的作用。坏死的心肌组织引起补体的激活、细胞因子的释放、炎症和免

疫细胞的趋化和浸润, 同时也通过病理性自身免疫应答参与了心肌损伤。研究<sup>[3-4]</sup>发现, 炎症性细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、IL-17 等, 在不同大鼠动物模型的血清或组织中水平较正常健康状态都有所升高。MI 后会伴随有一系列细胞因子和黏附分子的表达, TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 和趋化性细胞因子是启动炎症反应的关键细胞因子, 又被称为前炎症细胞因子, 前炎症细胞因子与 MI 后心室重塑的发展有密切关系。在 MI 后梗死区和非梗死区都有炎症细胞浸润, 细胞因子参与的炎症反应被认为是心室重塑形成的必备条件, 心室重塑过程伴有神经-体液和炎症性细胞因子的激活, 同时这些因素的激活又促进心室重塑的发展。

Dolores 等<sup>[5]</sup>认为, IL-17 可能通过自分泌和旁分泌机制影响成纤维细胞的生物学活性, 非免疫性细胞如小鼠心肌成纤维细胞存在低水平的 IL-17 基础分泌, IL-17 通过 IL-17 RA 和 IL-17 RC 依赖方式刺激成纤维细胞的胶原的产生, 心脏成纤维细胞通过刺激产生胶原和其他细胞外基质在心室重塑和纤维化中起一定作用。Feng 等<sup>[2]</sup>研究发现 IL-17 通过 OPG/RANK/RANKL 和 MMP/TIMP 系统参与自身免疫性心脏疾病和非自身免疫性心脏疾病引起的心力衰竭心脏重塑的病理过程, 可能是各种心力衰竭心脏重塑的共同致病因子。Liu 等<sup>[6]</sup>研究发现, IL-17 能显著增加心肌成纤维细胞 MMP-2 和 MMP-9 的表达和中等程度降低 TIMP-1、TIMP-2 的表达, 给予抗 IL-17 抗体后, 心肌成纤维细胞 MMP-2 和 MMP-9 的表达显著减少, 而 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达则升高。Kaliy-amurthi 等<sup>[7]</sup>研究发现人心肌成纤维细胞表达低水平的 MMP-1 mRNA、IL-17 呈时间、剂量依赖性诱导的表达, 由 IL-17 诱导的 MMP-1 mRNA 表达的作用能被 IL-17 或 IL-17R 中和抗体所阻滞。而且除 MMP-1 外, IL-17 尚可诱导 MMP-2、3、9 和 13 的表达, 后者在心肌重塑中起重要作用。因此, IL-17 有可能是通过增加各种 MMPs 包括 MMP-1 的表达在 DCM 中起一定作用, 抑制 IL-17 的表达可能会降低心肌炎症和损伤后的纤维化和重塑。近来的研究发现, IL-17 同 IL-1、TNF- $\alpha$  有协同作用<sup>[8]</sup>, 可以放大加强其致炎效应<sup>[9-10]</sup>, 这可能是 IL-17 导致 MI 后心室重塑的另一机制。联合运用 IL-17 和 TNF- $\alpha$  抑制剂能够更好地控制炎症及增强调节性 T 细胞的功能。本实验研究也发现 IL-17 在 8 周和 4 周的变化趋势与超声心动图相关参数的变化趋势不尽相符, 说明心室重塑除了 IL-17 自身作用外尚有其他机制比如 TNF- $\alpha$  等其它细胞因子的作用因素。

综上所述, MI 后心肌组织大量表达 IL-17 可能与 MI 后心

室重塑的发生有关,抗 IL-17 治疗可能成为心脏重塑治疗的潜在策略和新的靶点,进一步研究 IL-17 的作用可能会发现心室重塑新的发生机制,从而为 MI 后心室重塑的预防和治疗带来新的视角和方法。

#### 参考文献:

- [1] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives apathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(10): 233-240.
- [2] Feng WW, Li WM, Liu W, et al. IL-17 induces myocardial fibrosis and enhances RANKL/OPG and MMP/TIMP signaling in isoproterenol-induced heart failure[J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(3): 212-218.
- [3] Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(13): 3183-3194.
- [4] Hyung WL, Lee J, Peter H, et al. Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells[J]. *Immunol*, 2008, 180: 122-129.
- [5] Dolores MC, Feldman MD, Srinivas M, et al. IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK- and ERK1/2-dependent C/EBP- $\beta$ , NF-KB, and AP-1 activation[J]. *Am J Physiol Heart Circ*

*Physiol*, 2007, 293(6): H3356-H3365.

- [6] Liu W, Feng W, Wang F. Osteoprotegerin/RANK/RANKL axis in cardiac remodeling due to immuno-inflammatory myocardial disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2008, 84(3): 213-217.
- [7] Kaliyamurthi V, Srinivas M, Dolores M. Resveratrol inhibits high glucose-induced PI3K/Akt/ERK-dependent interleukin-17 expression in primary mouse cardiac fibroblasts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(5): H2078-H2087.
- [8] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor beta induces development of the T (H) 17 lineage[J]. *Nature*, 2007, 441(4): 231-234.
- [9] McAllister FA, Henry JL, Kreindler PJ, et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium; implications for airway inflammation in cystic fibrosis[J]. *Immunol*, 2005, 175(1): 404-412.
- [10] Komiyama YS, Nakae T, Matsuki A, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmunity encephalomyelitis[J]. *Immunol*, 2006, 177(1): 566-573.

(收稿日期: 2011-12-08 修回日期: 2012-02-22)

(上接第 2505 页)

信号通路下游靶蛋白(如 CD44、C-MYC、VIMENTIN)的同时,横向的探讨 SOX7 对胃癌细胞凋亡、耐药性和血管生成的作用,并且纵向的对 SOX7 和 TCF/LEF 的关系进行深入探讨,本研究可能为胃癌的诊断和治疗提供一个新的靶点。

#### 参考文献:

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Khan NP, Pandith AA, Hussain MU, et al. Novelty of Axin 2 and lack of Axin 1 gene mutation in colorectal cancer: a study in Kashmiri population[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 355(1/2): 149-155.
- [3] Katoh M. Expression of human SOX7 in normal tissues and tumors[J]. *Int J Mol Med*, 2002, 9(4): 363-368.
- [4] Lu T, Hano H, Meng C, et al. Frequent loss of heterozygosity in two distinct regions, 8p23.1 and 8p22, in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(7): 1090-1097.
- [5] Espada J, Calvo MB, Diaz-Prado S, et al. Wnt signalling and cancer stem cells[J]. *Clin Transl Oncol*, 2009, 11(7): 411-427.
- [6] Wielenga VJ, Smits R, Korinek V, et al. Expression of CD44 in Apc and Tcf mutant mice implies regulation by the WNT pathway[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(2): 515-523.
- [7] Blavier L, Lazaryev A, Dorey F, et al. Matrix metallopro-

teases play an active role in Wnt1-induced mammary tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(5): 2691-2699.

- [8] He TC, Sparks AB, Rago C, et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway[J]. *Science*, 1998, 281(5382): 1509-1512.
- [9] Sinner D, Kordich JJ, Spence JR, et al. Sox17 and Sox4 differentially regulate beta-catenin/T-cell factor activity and proliferation of colon carcinoma cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(22): 7802-7815.
- [10] Zhang Y, Huang S, Dong W, et al. SOX7, down-regulated in colorectal cancer, induces apoptosis and inhibits proliferation of colorectal cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2009, 277(1): 29-37.
- [11] 李斌, 陈武科, 陈鹏, 等. 乳腺癌中 MTA1、MMP-9 表达与临床病理研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(12): 1552-1554.
- [12] Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer[J]. *Oncogene*, 2010, 29(34): 4741-4751.
- [13] Gilles C, Polette M, Mestdagt M, et al. Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2658-2664.
- [14] Pendeville H, Winandy M, Manfroid I, et al. Zebrafish Sox7 and Sox18 function together to control arterial-venous identity[J]. *Dev Biol*, 2008, 317(2): 405-416.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2012-01-06)