

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.008

上皮间质转化标志物 Vimentin 和 E-cadherin 在颅咽管瘤中的表达及其临床意义*

周杰¹, 张超², 潘军³, 陈礼刚¹, 漆松涛^{3△}

(1. 泸州医学院附属医院神经外科, 四川泸州 646000; 2. 中山大学肿瘤防治中心病理科, 广州 510515;

3. 南方医科大学南方医院神经外科, 广州 510515)

摘要:目的 检测颅咽管瘤, 特别是肿瘤正常组织交界处上皮间质转化(EMT)相关蛋白(Vimentin、E-cadherin)表达, 联系临床病理和预后进行相关分析。方法 采用免疫组织化学及免疫荧光双染检测 42 例颅咽管瘤中 Vimentin、E-cadherin 表达, 联系临床病理特征和预后进行相关分析。结果 肿瘤整体和肿瘤正常组织交界处, 釉质上皮型和鳞状乳头型颅咽管瘤两亚型间 Vimentin、E-cadherin 表达均有显著差别。整体范围内, Vimentin 和 E-cadherin 表达与肿瘤复发、术后体质量和下丘脑功能紊乱相关; 肿瘤正常组织交界处, Vimentin 和 E-cadherin 表达与肿瘤复发、术后体质量和下丘脑功能紊乱相关。结论 颅咽管瘤组织中 Vimentin、E-cadherin 表达与肿瘤预后相关; EMT 有可能是影响釉质上皮型颅咽管瘤进程的重要机制之一。

关键词: 颅咽管瘤; 上皮间质转化; Vimentin; E-cadherin

中图分类号: R739.41

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)33-4440-04

Expression and roles of the epithelial mesenchymal transition markers Vimentin and E-cadherin in craniopharyngioma*

Zhou Jie¹, Zhang Chao², Pan Jun³, Chen Ligang¹, Qi Songtao^{3△}

(1. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Pathology, Cancer Center of Sun Yat Sen University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 3. Department of

Neurosurgery, the Affiliated Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

Abstract: **Objective** To assess the different protein expressions of epithelial mesenchymal transition (EMT) markers Vimentin and E-cadherin in craniopharyngioma, especially at the tumour invasive front, and correlate the findings with clinicopathological features and patient outcomes. **Methods** Forty-two craniopharyngiomas were subjected to the detection of Vimentin and E-cadherin by immunohistochemistry and double immunofluorescence staining. The relationships between expression of these markers and various clinico pathological indicators and clinical outcomes of these tumors were analyzed. **Results** There was statistically significant difference in the expression of Vimentin and E-cadherin between adamantinomatous and papillary variants in whole tumor and at the tumor invasive front. The expression of Vimentin and E-cadherin in whole tumor sections were associated with tumor recurrence, postoperative weight and hypothalamic disturbances, and the expression of vimentin and E-cadherin at the tumor invasive front were colligated with tumor recurrence, postoperative weight and hypothalamic disturbances. **Conclusion** Our study exemplifies the potential prognostic implications of Vimentin and E-cadherin expression in craniopharyngioma. EMT may represent a crucial mechanism in the progression of adamantinomatous craniopharyngioma.

Key words: craniopharyngioma; epithelial mesenchymal transition; vimentin; E-cadherin

颅咽管瘤是颅内最常见的上皮来源良性肿瘤之一, 其生物学特性复杂, 术后复发率较高, 预后较差^[1]。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间充质细胞转化的现象, 在上皮源性肿瘤的发生、发展中扮演着至关重要的角色^[2-3]。EMT 促进肿瘤发展通过下调上皮标志物的表达, 如 E-cadherin、Cytokeratins、E-cadherin/ β -catenin 复合体的异常变化; 上调间质标志物表达, 如 Vimentin、Fibronectin、N-cadherin 等^[4]。EMT 相关蛋白 β -catenin 异常表达在釉质上皮型颅咽管瘤发展进程中有着重要作用, 但 EMT 其他重要标志物在颅咽管瘤组织中表达及相互关系, 与该肿瘤临床病理联系及评估预后方面尚不明

确^[5]。本研究通过免疫组织化学及免疫荧光双染检测颅咽管瘤上皮间质转化标志物 E-cadherin 和 Vimentin 的表达, 探讨其与该肿瘤病理生理特性、临床预后的关系, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 收集本院神经外科 2005 年 1 月至 2009 年 1 月手术切除的颅咽管瘤, 并保存有大块标本 42 例, 均经术后病理所证实。其中成釉细胞型(ACP)34 例, 鳞状细胞型(SPCP)8 例分别进行免疫组织化学和免疫荧光双染检测; 鉴于颅咽管瘤起源于拉特克氏囊残存组织或错构的釉质器官, 形态学与牙源性肿瘤或囊肿类似, 本研究采用 3 例牙胚组织作为正常参照(浙江大学附属第二医院神经外科, 徐佳明博士赠予)。

* 基金项目: 广东省自然科学基金重点项目(S2012020010939); 泸州市科技计划项目计划[2013-S-48(26/30)]; 泸州医学院校级基金资助项目(2013ZRZD005)。作者简介: 周杰(1982-), 主治医师, 博士, 主要从事颅底中线肿瘤基础与临床研究。△ 通讯作者, Tel: (020) 61641806; E-mail: nfsjwk@126.com。

1.2 仪器与试剂 小鼠 Vimentin 单克隆抗体(中杉金桥),兔 E-cadherin 多克隆抗体(Cell signaling technology),小鼠 E-cadherin 多克隆抗体(中杉金桥),小鼠二步法免疫组织化学试剂盒(中杉金桥),兔二步法免疫组织化学试剂盒(中杉金桥),TRITC 标记山羊抗小鼠 IgG 试剂盒(中杉金桥),FITC 标记山羊抗兔 IgG 试剂盒(中杉金桥),浓缩型 DAB 试剂盒(中杉金桥),DAPI 染液(Sigma),病理切片机(Leica),BX-51 正置显微镜(Olympus),DP-71 照相系统(Olympus)

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学检测 Vimentin、E-cadherin 在颅咽管瘤中的表达 常规脱蜡,梯度乙醇水化处理,磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗 5 min×3 次,3% H₂O₂ 去离子水孵育 10 min,枸橼酸钠缓冲液(pH 6.0)高压修复,自然冷却,一抗 4 ℃ 孵育过夜(PBS 液取代一抗作阴性对照);去除一抗后,PBS 漂洗 5 min×3 次,滴加二抗,37 ℃ 孵育 30 min,PBS 漂洗 5 min×3 次,滴加 DAB 显色剂,室温下显色,镜下控制显色时间,蒸馏水洗涤终止反应,苏木素复染、脱水、透明、中性树脂封片,显微镜下观察,拍照。免疫组织化学方法结果判断方法参照 Liu 等^[6]的方法。染色强度分数标准:无色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。同样物镜下计数阳性细胞数,阴性为 0 分,1%~10% 为 1 分,11%~50% 为 2 分,51%~80% 为 3 分,>80% 为 4 分。两项得分相乘,0~2 分为低度表达;3~6 分为中度表达;6 分以上为高度表达。

1.3.2 免疫荧光双染检测 Vimentin、E-cadherin 在颅咽管瘤组织中的共定位关系 常规脱蜡,梯度乙醇水化处理,PBS 漂洗 5 min×3 次,3% H₂O₂ 去离子水孵育 10 min,枸橼酸钠缓冲液(pH 6.0)高压修复,自然冷却,同时滴加两种一抗 4 ℃ 孵育过夜;去除一抗后,漂洗 5 min×3 次,同时滴加不同荧光标记二抗,TRITC 标记山羊抗小鼠 IgG 和 IgG FITC 标记山羊抗兔 IgG,室温下避光孵育 60 min,PBS 漂洗 5 min×3 次,滴加 DAPI 显色剂,室温下避光孵育 10 min,PBS 漂洗 5 min,荧光淬灭剂封片,荧光显微镜下观察,拍照。

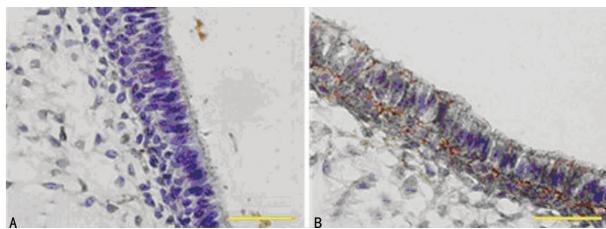
1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,分类变量采用 χ^2 检验或是 Fisher 确切概率法,连续变量采用非参数 Spearman 相关分析;Vimentin、E-cadherin 之间的双变量相关性采用等级相关系数(Spearman 秩相关系数)的非参数方法分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Vimentin、E-cadherin 在正常牙胚组织中的表达 在正常牙胚组织中,Vimentin 在间质细胞中阳性表达,外层釉质细胞未见蛋白表达;外层釉质细胞包膜或细胞质中可见 E-cadherin 呈强阳性表达,见图 1。

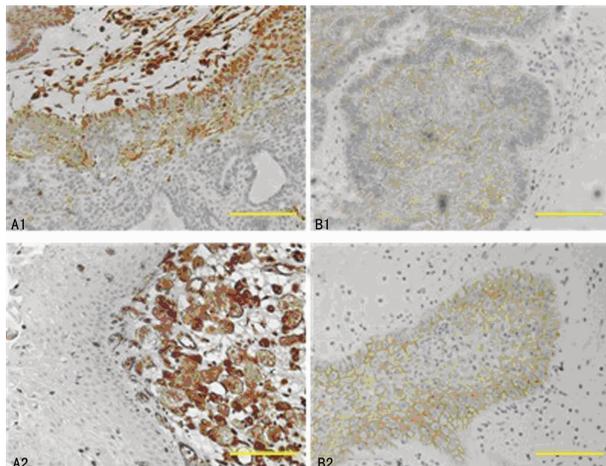
2.2 Vimentin、E-cadherin 在不同亚型颅咽管瘤组织中的表达 免疫组织化学结果显示,44.1%(15/34)的 ACP 组织呈现 Vimentin 阴性或弱阳性,表达部位主要位于外层栅栏状细胞层,中间的星网状细胞层和间质细胞表达较弱或不表达;然而,47.1%(16/34) ACP 周围间质成分和部分指状突起处 Vimentin 呈现强阳性表达。38.2%(13/34)的 ACP 组织呈现阴性或弱阳性的细胞膜 E-cadherin 表达,其余均为中等或强阳性表达。E-cadherin 蛋白表达主要位于肿瘤中间涡旋状细胞团和星网状细胞层,但肿瘤正常组织交界处表达明显降低或缺失。SPCP 组织中未见 Vimentin 在肿瘤细胞中表达,但是少量炎症

细胞或者朗格汉斯细胞蛋白表达呈阳性反应,E-cadherin 在该亚型肿瘤组织中呈现中等或强阳性表达;相对于 ACP 来说,E-cadherin 在 SPCP 组织中间部位和肿瘤边界处并未发现有表达差异,均表达较强见图 2、3。



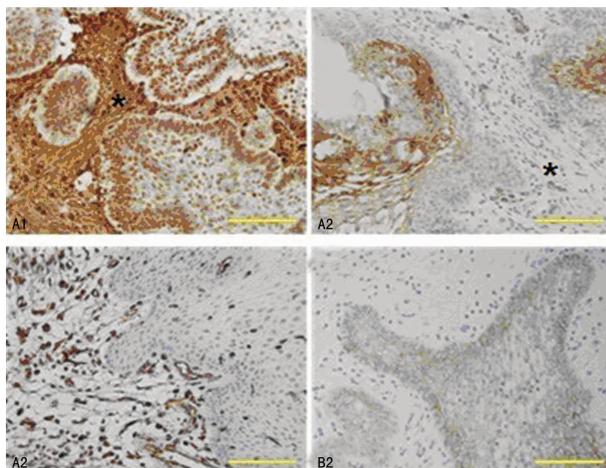
A: Vimentin; B: E-cadherin.

图 1 Vimentin、E-cadherin 在正常牙胚组织中的表达(×1 000,标尺:80 μm)



A1: ACP 组织中 Vimentin 表达; A2: SPCP 组织中 Vimentin 表达; B1: ACP 组织中 E-cadherin 表达; B2: SPCP 组织中 E-cadherin 表达。

图 2 不同亚型颅咽管瘤组织中 Vimentin 和 E-cadherin 的表达情况(A1、B1:×400;A2、B2:×400;标尺:200 μm)



A1: ACP 组织中正常组织交界处细胞处 Vimentin 表达; A2: SPCP 组织中 Vimentin 表达; B1: ACP 组织中正常组织交界处细胞处 E-cadherin 表达; B2: SPCP 组织中 E-cadherin 表达。

图 3 不同亚型颅咽管瘤组织肿瘤与正常组织交界处细胞 Vimentin 和 E-cadherin 的表达情况(A1、B1:×400;A2、B2:×400;标尺:200 μm)

2.3 Vimentin、E-cadherin 与颅咽管瘤预后的相关性分析
 整体上看, Vimentin 和 E-cadherin 表达与颅咽管瘤临床病理相关性, 见表 1。不同年龄、性别组间 Vimentin 和 E-cadherin 表达差异无统计学意义($P>0.05$); Vimentin 表达与肿瘤大小显著相关($\chi^2=13.340, P<0.05$), 但未发现 E-cadherin 表达与肿瘤大小有相关性。Vimentin 表达与病理类型($\chi^2=11.181, P<0.05$)和肿瘤复发显著相关($\chi^2=23.834, P<0.05$), 即 Vimentin 表达弱或阴性者复发率低, 表达强者其复发率高; 同时, 与术后体质量指数(BMI)和下丘脑状态评分(HSS)呈显著正相关($r=0.643, 0.637, P<0.05$)。E-cadherin 表达与病理类型($\chi^2=6.931, P<0.05$)、肿瘤复发显著相关($\chi^2=5.282, P<0.05$), 即 E-cadherin 表达弱或阴性者复发率高, 表达强者其复发率低; 同时, 与术后 BMI 和 HSS 呈显著负相关($r=-0.579, -0.714, P<0.05$), 见表 2。

肿瘤正常组织交界处, Vimentin 和 E-cadherin 表达与颅咽管瘤临床病理相关性, 见表 3。不同年龄、性别、肿瘤大小组间 Vimentin 和 E-cadherin 表达差异无统计学意义($P>0.05$); Vimentin 表达与病理类型($\chi^2=17.393, P<0.05$)、肿瘤复发显著相关($\chi^2=19.782, P<0.05$), 即 Vimentin 表达弱或阴性者复发率低, 表达强者其复发率高; 同时, 与术后 BMI 和 HSS 呈显著正相关($r=0.642, 0.573, P<0.05$)。E-cadherin 表达与病理类型($\chi^2=8.501, P<0.05$)显著相关, E-cadherin 表达与肿瘤复发显著相关($\chi^2=11.475, P<0.05; \chi^2=16.572, P<0.05$), 即 E-cadherin 表达弱或阴性者复发率高, 表达强者其复发率低; 同时, 与术后 BMI($r=-0.540, P<0.01; r=-0.626,$

$P<0.01$)和 HSS($r=-0.540, P<0.01; r=-0.506, P=0.01$)呈显著负相关, 见表 2。

表 1 Vimentin 和 E-cadherin 表达与颅咽管瘤临床病理相关性(n)

临床特征	n	Vimentin			E-cadherin		
		低	中	高	低	中	高
年龄(岁)		$P>0.05$			$P>0.05$		
≤17	17	8	2	7	7	2	8
>17	25	15	3	7	6	7	12
性别		$P>0.05$			$P>0.05$		
男	29	15	4	10	9	6	14
女	13	8	1	4	4	3	6
病理类型		$P<0.05$			$P>0.05$		
釉质上皮型	34	15	5	14	13	7	14
鳞状乳头型	8	8	0	0	0	2	6
大小(cm)		$P<0.05$			$P<0.05$		
≤2	5	5	0	0	6	5	10
2~4	21	10	5	6	0	1	4
>4	16	8	0	8	7	3	6
复发		$P<0.05$			$P<0.05$		
无	29	21	5	3	4	6	19
有	13	2	0	11	9	3	1

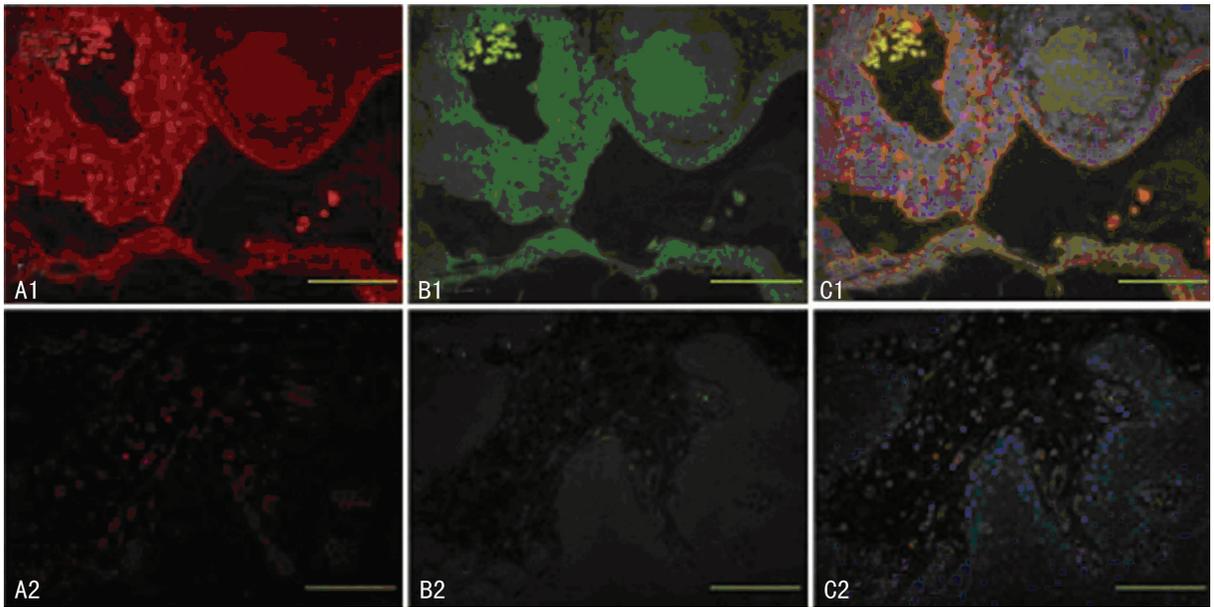


图 4 颅咽管瘤中 Vimentin、E-cadherin 相互关系($\times 400$, 标尺: $200 \mu\text{m}$)
 A1: ACP 组织中 Vimentin 荧光表达; A2: SPCP 组织中 Vimentin 荧光表达; B1: ACP 组织中 E-cadherin 荧光表达; B2: SPCP 组织中 E-cadherin 荧光表达; C1: ACP 组织中 Vimentin 与 E-cadherin 荧光共定位; C2: SPCP 组织中 Vimentin 与 E-cadherin 荧光共定位。

2.4 Vimentin、E-cadherin 表达间的相互关系 颅咽管瘤组织中, Vimentin 与 E-cadherin 表达明显相关($r=-0.817, P<0.00$); 肿瘤与正常组织交界处, Vimentin 与 E-cadherin 表达明显相关($r=-0.704, P<0.01$)。

2.5 Vimentin、E-cadherin 在不同亚型颅咽管瘤组织中的共定位关系 为了进一步明确 Vimentin 和 E-cadherin 在颅咽管瘤中的相互关系, 笔者对两个蛋白定位关系进行了免疫荧光双染检测, 其结果与上述所描述的蛋白相关性结果相同, 见图 4。

表 2 肿瘤和肿瘤正常组织交界处 Vimentin 和 E-cadherin 表达与随访预后的相关性

项目	Vimentin		E-cadherin	
	整体	肿瘤正常组织交界处	整体	肿瘤正常组织交界处
BMI				
<i>r</i>	0.643	0.642	-0.579	-0.540
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HSS				
<i>r</i>	0.637	0.573	-0.714	-0.626
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 肿瘤正常组织交界处 Vimentin 和 E-cadherin 表达与颅咽管瘤临床病理相关性 (n)

临床特征	n	Vimentin			E-cadherin		
		低	中	高	低	中	高
年龄(岁)				<i>P</i> >0.05			<i>P</i> >0.05
≤17	17	5	5	7	8	3	6
>17	25	12	4	9	4	7	14
性别				<i>P</i> >0.05			<i>P</i> >0.05
男	29	13	6	10	4	3	6
女	13	4	3	6	8	7	14
病理类型				<i>P</i> <0.05			<i>P</i> <0.05
釉质上皮型	34	9	9	16	12	9	13
鳞状乳头型	8	8	0	0	0	1	7
大小(cm)				<i>P</i> >0.05			<i>P</i> >0.05
≤2	5	3	2	0	1	0	4
2~4	21	7	6	8	5	7	9
>4	16	7	1	8	6	3	7
复发				<i>P</i> <0.05			<i>P</i> <0.05
无	29	15	9	5	4	7	18
有	13	2	0	11	8	3	2

3 讨 论

EMT 是指上皮细胞在形态学上发生成纤维细胞或间充质细胞表型的转变,并获得迁移能力,上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得是其主要特征^[7]。EMT 在胚胎发育、组织发生等过程中发挥着重要的生理作用。近年来,大量研究证实 EMT 也存在于上皮性肿瘤侵袭转移过程。上皮来源的肿瘤细胞随着上皮性标记物的下降和缺失,间质性标记物的上升,细胞间黏附能力减弱,迁移、侵袭能力增强,促使不具侵袭力或者非转移性的上皮性肿瘤获得侵袭性并最终向远处转移。因此,EMT 机制的异常激活被认为是大部分上皮性肿瘤进展过程的重要步骤之一。

Hölsken 等^[8]曾报道,ACP β-catenin 核转移现象,可作为与 SPCP 的鉴别依据,ACP 与正常组织交界处的肿瘤细胞可能由于发生表型变化导致该型肿瘤向周边迁移、侵袭转移能力增强。

Vimentin 作为中间丝蛋白家族的主要成员,对维持细胞完整性和抵御外界应激的损伤起到了重要作用;E-cadherin 在维持细胞间黏附性、细胞极性及细胞间信息传递方面发挥重要作用。Vimentin 表达升高、E-cadherin 表达降低或缺失是 EMT 最显著的特征,同时也是多种肿瘤转移或预后不良的重要预测指标。本研究检测了不同亚型颅咽管瘤 EMT 相关蛋白 Vimentin、E-cadherin 表达情况,结果发现牙胚组织和 SPCP 肿瘤组织 Vimentin 呈阴性表达,E-cadherin 为强阳性胞膜定位,然而 ACP 组织 Vimentin 呈阳性表达,E-cadherin 表达降低,特别是在肿瘤正常组织交界处蛋白表达量改变更加明显,其蛋白表达的高低不仅与病理分型有关,还与肿瘤复发、患者术后 BMI 和下丘脑功能密切相关,进一步说明了两亚型肿瘤可能存在不同起源和发病机制,EMT 可能在 ACP 的发展进程中起到重要的作用。

笔者^[9-10]及 Mori 等^[11]研究发现,ACP 组织炎症程度可能是决定该肿瘤预后的重要因素之一,IL-6 等炎症因子在不同炎症等级 ACP 组织中差异表达,可能是调控颅咽管瘤炎症的重要炎症因子。而 Sullivan 等^[12]研究发现,外源性 IL-6 可以通过促进肿瘤细胞 E-cadherin 蛋白表达降低,Vimentin、Twist、N-cadherin 等蛋白表达增高,诱导肿瘤细胞出现 EMT,从而促进肿瘤细胞迁移、侵袭能力的提高。但由于颅咽管瘤体外、体内模型尚不成熟,相关研究尚空缺,颅咽管瘤炎症是否通过释放炎症介质促使肿瘤细胞发生 EMT 促进肿瘤发展尚需要进一步研究证实。

综上所述,颅咽管瘤,特别是釉质上皮型肿瘤中存在 EMT 现象,可能是影响该亚型肿瘤发生、发展的重要病理机制之一。肿瘤-正常组织交界处的颅咽管瘤细胞出现 EMT 相关蛋白变化可能会为临床评估患者预后提供有用的信息。

参考文献:

- [1] Müller HL. Childhood craniopharyngioma-current concepts in diagnosis, therapy and follow-up[J]. Nat Rev Endocrinol,2010,6(11):609-618.
- [2] Mandal M, Myers JN, Lippman SM, et al. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous carcinoma[J]. Cancer,2008,112(9):2088-2100.
- [3] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer:parallels between normal development and tumor progression[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia,2010,15(2):117-134.
- [4] Ansieau S,Caron de Fromentel C,Bastid J, et al. Role of the epithelial-mesenchymal transition during tumor progression[J]. Bull Cancer,2010,97(1):7-15.
- [5] Hussain I,Eloy JA,Carmel PW, et al. Molecular oncogenesis of craniopharyngioma: current and future strategies for the development of targeted therapies[J]. J Neurosurg,2013,119(1):106-112.
- [6] Liu LK,Jiang XY,Zhou XX, et al. Upregulation of vimentin and aberrant expression of E-cadherin ? β-catenin complex in oral squamous cell carcinomas:(下转第 4446 页)

静脉血管内皮细胞的作用中,对照组有效杀伤率为(41.13±2.51)%,HHT组的有效杀伤率为(82.20±2.57)%,家蝇胚胎细胞抗菌肽组的有效杀伤率为(36.68±1.86)%。HHT组分别与对照组及家蝇胚胎细胞抗菌蛋白组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),家蝇胚胎细胞抗菌蛋白组与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),结果表明 HHT 对人脐静脉血管内皮细胞具有明显的杀伤作用而家蝇胚胎细胞抗菌蛋白不杀伤人脐静脉血管内皮细胞,而且家蝇胚胎细胞对白血病细胞的杀伤作用还略强于 HHT,对人脐静脉血管内皮细胞的作用略低于对照组,显示家蝇胚胎细胞抗菌蛋白对人体正常细胞可能具有一定的保护作用,关于这点还有待更多的实验数据来证实。采用 MTT 法测定家蝇胚胎细胞抗菌蛋白对 K562 细胞和正常人体细胞的抑制研究发现,低浓度即可抑制 K562 细胞生长,各浓度组对人体正常细胞无抑制。进一步验证家蝇胚胎细胞抗菌蛋白对肿瘤细胞具有选择性杀伤作用。笔者的研究表明,家蝇胚胎细胞抗菌蛋白引起 K562 细胞 G_0/G_1 期百分比的上升,引起 PI 的下降,对 K562 细胞有抑制杀伤作用而对正常人体细胞无抑制作用^[7]。贺莉芳等^[11]利用家蝇幼虫抗菌肽作用于子宫内膜癌细胞 JEC 和黑色素瘤细胞 A375 以及健康人牙周膜细胞,结果显示家蝇幼虫抗菌肽对 JEC 细胞和 A375 细胞具有抑制作用而对牙周膜细胞无抑制作用。程璟侠等^[12]研究发现,家蝇幼虫抗菌肽需要一定的浓度和时间作用才能发挥抑制 K562 细胞生长的最佳活性,表明家蝇抗菌肽可能通过直接杀伤作用抑制 K562 细胞生长。众多研究结果表明,家蝇胚胎细胞抗菌蛋白能有效抑制人体肿瘤细胞的生长,而不损伤正常人体细胞^[13]。这与我们的实验结果相一致。

综上所述,本研究发现家蝇胚胎细胞抗菌蛋白在治疗白血病细胞方面优于传统的化疗药物,提取纯化家蝇胚胎细胞抗菌蛋白并制成相应药剂将有利于促进白血病的治疗,这些将有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] Kantarjian HM, Talpaz M, Santini V, et al. Homoharringtonine: history, current research and future direction [J]. *Cancer*, 2001, 92(6): 1591-1605.
- [2] 李会波, 赛音其木格, 白院生. 高三尖杉酯碱在血液病治疗中的研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2011, 1(43): 63-65.
- [3] Tangr, Faussat AM, Majdak P, et al. Sem-isynthetic homoharringtonine induces apoptosis via inhibition of protein synthesis and triggers rapid myeloid cell leukemia-1 down-regulation in myeloid leukemia cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 723-731.
- [4] 岳俊伊, 张健. 抗菌肽抗结核作用的研究进展[J]. *重庆医学*, 2010, 39(19): 2673-2675.
- [5] 贺莉芳, 万启惠, 刘晖, 等. 家蝇胚胎细胞系的建立及其生物学特性[J]. *昆虫知识*, 2009, 789(5): 788-791.
- [6] 刘晖, 贺莉芳, 万启惠, 等. 脂多糖诱导家蝇胚胎细胞的初步研究[J]. *热带医学杂志*, 2009, 9(1): 13-14.
- [7] 张金花, 贺莉芳, 万启惠, 等. 家蝇胚胎细胞抗菌蛋白对人髓样白血病细胞 K562 抑制作用的研究[J]. *四川医学*, 2012, 12(33): 2062-2064.
- [8] Cohem JJ. Apoptosis[J]. *Immunol Today*, 1993, 14: 126-130.
- [9] Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts[J]. *J Inter Med*, 2003, 54(3): 197-215.
- [10] 韩玉萍, 翟朝阳. 抗菌肽的抗肿瘤作用[J]. *生命的化学*, 2006, 26(2): 181-183.
- [11] 贺莉芳, 万启惠, 刘晖, 等. 家蝇幼虫抗菌蛋白在体外诱导 JEC 凋亡的探讨[J]. *广西医科大学学报*, 2006, 23(6): 923-925.
- [12] 程璟侠, 樊宏英, 赵瑞君. 家蝇幼虫抗菌肽对 K562 细胞膜的质量浓度阈值作用[J]. *中国媒介生物学及控制杂志*, 2012, 1(23): 42-47.
- [13] 万启惠, 贺莉芳, 刘晖, 等. 家蝇幼虫抗菌蛋白对 JEC 和 A375 肿瘤细胞的抑制作用[J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2008, 28(8): 971-974.

(收稿日期: 2014-06-20 修回日期: 2014-08-10)

(上接第 4443 页)

- correlation with the clinicopathological features and patient outcome[J]. *Mod Pathol*, 2009, 23(2): 213-224.
- [7] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
 - [8] Hölsken A, Buchfelder M, Fahlbusch R, et al. Tumour cell migration in adamantinomatous craniopharyngiomas is promoted by activated Wnt-signalling [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(5): 631-639.
 - [9] 周杰, 漆松涛, 潘军, 等. 颅咽管瘤组织炎性与临床预后相关性分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 41(6): 455-457.
 - [10] 周杰, 漆松涛, 潘军, 等. 不同组织炎性釉质上皮型颅咽管

瘤炎症细胞因子表达 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(31): 2499-2502.

- [11] Mori M, Takeshima H, Kuratsu J. Expression of interleukin-6 in human craniopharyngiomas; a possible inducer of tumor-associated inflammation [J]. *Int J Mol Med*, 2004, 14(4): 505-509.
- [12] Sullivan N, Sasser A, Axel AE, et al. Interleukin-6 induces an epithelial mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(33): 2940-2947.

(收稿日期: 2014-06-25 修回日期: 2014-08-15)