

学校编码: 10384  
学号: 21620141152519

分类号\_\_\_\_密级\_\_\_\_  
UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

人 iPS 细胞对人肺腺癌 A549 细胞上皮间充  
质转化过程的研究

The effect of human iPS cells on epithelial mesenchymal  
transition in human lung adenocarcinoma A549 cells

周静燕

指导教师姓名: 彭兴跃教授

专 业 名 称: 细胞生物学

论文提交日期: 2017 年 05 月

论文答辩时间: 2017 年 05 月

学位授予日期: 2017 年 05 月

答辩委员会主席: 章军副教授

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2017 年 05 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
英文缩略词表 .....	IV
<b>第一章 引言.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 肿瘤干细胞和上皮细胞-间充质转化.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 肿瘤干细胞.....	1
1.1.2 上皮细胞-间充质转化.....	2
1.1.3 上皮细胞-间充质转化 8 种相关基因.....	3
1.1.4 肿瘤干细胞和上皮细胞-间充质转化之间的关系.....	4
<b>1.2 肿瘤微环境.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 iPS 细胞.....</b>	<b>5</b>
1.3.1 iPS 细胞简介.....	5
1.3.2 iPS 细胞研究进展.....	6
<b>1.4 干细胞对癌症作用的研究进展.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 本论文的主要工作和意义.....</b>	<b>9</b>
<b>第二章 材料与方法.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 实验材料、试剂和仪器.....</b>	<b>10</b>
2.1.1 主要实验材料.....	10
2.1.2 主要实验试剂.....	10
2.1.3 主要实验仪器.....	11
<b>2.2 实验方法.....</b>	<b>12</b>
2.2.1 人肺腺癌 A549 细胞的培养.....	12
2.2.1.1 人肺腺癌 A549 细胞的复苏.....	12
2.2.1.2 人肺腺癌 A549 细胞的传代培养.....	12
2.2.1.3 人肺腺癌 A549 细胞的冻存.....	13
2.2.2 iPS 细胞的培养.....	14

2.2.2.1 iPS 细胞的复苏.....	14
2.2.2.2 iPS 细胞的传代培养.....	14
2.2.2.3 iPS 细胞的冻存.....	14
2.2.3 人肺腺癌 A549 细胞和 iPS 细胞共培养后形态的变化.....	15
2.2.4 侵袭实验.....	16
2.2.5 凋亡实验.....	16
2.2.6 增殖实验.....	17
2.2.7 实时定量 PCR 实验.....	18
2.2.7.1 iPS 细胞和人肺腺癌 A549 细胞间接共培养体系的建立.....	18
2.2.7.2 人肺腺癌 A549 细胞总 RNA 提取 .....	19
2.2.7.3 人肺腺癌 A549 细胞总 RNA 电泳.....	19
2.2.7.4 人肺腺癌 A549 细胞总 RNA 反转录.....	20
2.2.7.5 人肺腺癌 A549 细胞总 RNA 反转录产物 qPCR .....	20
<b>第三章 实验结果.....</b>	<b>23</b>
3.1 人肺腺癌 A549 细胞的形态特征.....	23
3.2 iPS 细胞的形态特征.....	23
3.3 人肺腺癌 A549 细胞和 iPS 细胞共培养后形态的变化.....	24
3.4 侵袭实验.....	27
3.5 细胞凋亡检测.....	30
3.6 增殖实验.....	34
3.7 实时定量 PCR.....	34
3.7.1 人肺腺癌 A549 细胞总 RNA 电泳图.....	35
3.7.2 人肺腺癌 A549 细胞 8 种基因 mRNA 表达水平变化图.....	35
<b>第四章 讨论.....</b>	<b>40</b>
4.1 人肺腺癌 A549 细胞的优化培养.....	40
4.2 iPS 细胞的优化培养.....	41
4.3 iPS 细胞和人肺腺癌 A549 细胞间接接触共培养.....	43
4.4 人肺腺癌 A549 细胞形态变化.....	44
4.5 人肺腺癌 A549 细胞侵袭能力.....	44

4.6 人肺腺癌 A549 细胞调亡.....	45
4.7 人肺腺癌 A549 细胞增殖能力.....	45
4.8 人肺腺癌 A549 细胞 8 种相关基因表达量变化.....	46
<b>第五章 结论与展望.....</b>	<b>48</b>
5.1 结论.....	48
5.2 展望.....	49
<b>参考文献.....</b>	<b>50</b>
<b>在学期间参与的课题与发表的文章.....</b>	<b>59</b>
<b>致谢.....</b>	<b>60</b>

<b>Abstract in Chinese</b> .....	I
<b>Abstract in English</b> .....	II
<b>Abbreviations</b> .....	IV
<b>Chapter I Introduction</b> .....	1
<b>1.1 Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition</b> .....	1
1.1.1 Cancer stem cells.....	1
1.1.2 Epithelial-mesenchymal transition.....	2
1.1.3 Eight kinds of EMT related gene.....	3
1.1.4 The relationship between CSCs and EMT.....	4
<b>1.2 Tumor microenvironment</b> .....	5
<b>1.3 Induced pluripotent stem cells</b> .....	5
1.3.1 Introduction of Induced pluripotent stem cells.....	5
1.3.2 The current research status of iPS cells.....	6
<b>1.4 The current research status of stem cells in cancer role</b> .....	7
<b>1.5 The main work and significance</b> .....	9
<b>Chapter 2 Materials and methods</b> .....	10
<b>2.1 Experimental materials、 reagent、 instrument</b> .....	10
2.1.1 Experimental materials.....	10
2.1.2 Experimental Reagent .....	10
2.1.3 Experimental instrument.....	11
<b>2.2 Experimental Methods</b> .....	12
2.2.1 Culture of human lung adenocarcinoma A549 cells .....	12
2.2.1.1 Recovery of human lung adenocarcinoma A549 cells.....	12
2.2.1.2 Passaging culture of human lung adenocarcinoma A549 cells.....	12
2.2.1.3 Frozen storage of human lung adenocarcinoma A549 cells .....	13
2.2.2 Culture of iPS cells.....	14
2.2.2.1 Recovery of iPS cells.....	14

2.2.2.2	Passaging culture of iPS cells.....	14
2.2.2.3	Frozen storage of iPS cells.....	14
2.2.3	Effects of iPS cells on the morphology of A549 cells .....	15
2.2.4	Invasion experiment.....	16
2.2.5	Apoptosis experiment.....	16
2.2.6	Proliferation experiment.....	17
2.2.7	Real time quantitative PCR experiment.....	18
2.2.7.1	iPS cells and A549 cells in direct contact co-culture environment.....	18
2.2.7.2	Total RNA isolation of A549 cells.....	19
2.2.7.3	RNA electrophoresis of A549 cells.....	19
2.2.7.4	RNA reverse transcription of A549 cells.....	20
2.2.7.5	qPCR of A549 cells RT products.....	20
<b>Chapter 3 Experimental results.....</b>		<b>23</b>
3.1	The morphology of A549 cells.....	23
3.2	The morphology of Human iPS cells .....	23
3.3	Effects of iPS cells on the morphology of A549 cells.....	24
3.4	Invasion assay.....	27
3.5	Apoptosis detection.....	30
3.6	Proliferation assay.....	34
3.7	Real time quantitative PCR.....	34
3.7.1	Total RNA product of A549 cells .....	35
3.7.2	Changes in eight gene expression quantity of A549 cells .....	35
<b>Chapter 4 Discussion.....</b>		<b>40</b>
4.1	The optimization of A549 cells culture.....	40
4.2	The optimization of iPS cells culture.....	41
4.3	iPS cells and A549 cells direct contact co-culture environment.....	43
4.4	The changes of morphology of A549 cells.....	44
4.5	The invasion ability of A549 cells.....	44
4.6	The apoptosis of A549 cells.....	45



<b>4.7 The proliferation of A549 cells.....</b>	<b>45</b>
<b>4.8 The changes of 8 kinds genes expression of A549 cells.....</b>	<b>46</b>
<b>Chapter 5 Summarization and prospect.....</b>	<b>48</b>
<b>5.1 Summarization.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2 Prospect.....</b>	<b>49</b>
<b>References.....</b>	<b>50</b>
<b>Published papers and participated research projects.....</b>	<b>59</b>
<b>Acknowledgements.....</b>	<b>60</b>

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 摘要

诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)具有多向分化潜能、较强的自我增殖等特点、并且没有免疫排斥和伦理道德等多方面的限制。干细胞疗法是应用于实验或临床医学等许多领域的重要治疗方法,但是干细胞和肿瘤细胞之间的相互关系仍然没有定论。有部分研究表明,干细胞可以促进肿瘤生长和转移<sup>[1-4]</sup>。但是,也有一些研究表明了相反的结果,干细胞抑制了肿瘤生长<sup>[5-8]</sup>。因此,本论文重点针对人 iPS 细胞在人肺腺癌 A549 细胞发生上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中的作用进行研究。

研究目的: 人 iPS 细胞对人肺腺癌 A549 细胞上皮-间充质转化过程的影响。

研究方法: 人 iPS 细胞和人肺腺癌 A549 细胞培养条件的优化,使两者增殖生长状态良好。人 iPS 细胞和人肺腺癌 A549 细胞通过 Transwell 小室间接接触共培养,人 iPS 细胞所分泌的细胞因子就可以通过滤膜渗透到人非小细胞肺腺癌 A549 细胞的微环境中。研究与人 iPS 细胞间接接触共培养的条件下,人非小细胞肺腺癌 A549 细胞的细胞形态、侵袭能力、凋亡、增殖、EMT 相关基因波形蛋白、E-钙黏素、N-钙黏素、Snail、Slug、Twist、MMP-2、MMP-9 mRNA 的表达量。

研究结果和结论:

(1) 与空白对照组和阴性对照组对比,实验组人 iPS 细胞与人肺腺癌 A549 细胞共培养后,人肺腺癌 A549 细胞形态发生了间质样变化,侵袭能力明显增强,凋亡率降低,增殖能力提高。实验组 MMP-9 mRNA 表达量比阴性对照组提高了 6.06 倍,比空白对照组提高了 5.49 倍, MMP-9 mRNA 表达量明显提高。波形蛋白 mRNA 表达量提高, E-钙黏素 mRNA 表达量稍有降低, N-钙黏素、Snail、Slug、Twist、MMP-2 mRNA 表达量的变化不明显。

(2) 结果表明人 iPS 细胞与人肺腺癌 A549 细胞共培养会促进人肺腺癌 A549 细胞发生上皮细胞-间充质转化过程,增强人肺腺癌 A549 细胞运动侵袭能力。

**关键词:** 人诱导多能干细胞; 人肺腺癌 A549 细胞; 上皮-间充质转化

## Abstract

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are associated with the advantages of multi-lineage differentiation and strong self-proliferation. Stem cell therapy is an important treatment that is applied in numerous fields such as experiment or clinical medicine. However, the interaction between stem cells and tumor cells remains unknown. It is indicated in some research that stem cells can promote growth and metastasis of tumor. However, contrary results have also been reported in some studies, which suggest that stem cells inhibit tumor growth. Therefore, this paper focuses on the effect of human iPS cells in the occurrence of epithelial-mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma A549 cells.

**Research objective:** The effect of human iPS cells on epithelial-mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma A549 cells.

**Research methods:** Optimized culture conditions of human iPS cells and human lung adenocarcinoma A549 cells, so that cells had excellent proliferation and growth status. Indirect contact co-culture of human iPS cells and human lung adenocarcinoma A549 cells was carried out using Transwell chamber, cytokines secreted by human iPS cells could permeate into the microenvironment of human lung adenocarcinoma A549 cells through the filter membrane. Research under the conditions of indirect contact co-culture of human iPS cells, changes in morphology, invasion ability, apoptosis and proliferation of human non-small cell lung adenocarcinoma A549 cells, as well as in expression of EMT-related genes vimentin, E-cadherin, N-cadherin, Snail, Slug, Twist, MMP-2 and MMP-9 were studied.

**Research results and conclusion:**

(1) Compared with blank control group and the negative control group, experimental group human iPS cells with human lung adenocarcinoma A549 cells after co-culture, the cellular morphology of human lung adenocarcinoma A549 cells showed mesenchymal-like changes, enhance the invasion ability, reduce the apoptosis rate, improve the proliferation ability, The mRNA expression quantity of MMP-9 in experiment group had increased by 6.06 folds compared with that in

negative control group, while 5.49 folds relative to that in blank control group, and that had significantly increased. The mRNA expression quantities of vimentin increased, mRNA expression quantity of E-cadherin slightly reduced, mRNA expression of the other genes, N-cadherin, Slug, Snail, Twist, MMP-2 the differences were not significant.

(2) The results show that human iPS cells with human lung adenocarcinoma A549 cells after co-culture can promote epithelial-mesenchymal transition in human lung adenocarcinoma A549 cells, and enhance the migration and invasion abilities of human lung adenocarcinoma A549 cells.

**KEY WORDS:** induced pluripotent stem cells; human lung adenocarcinoma A549 cells; epithelial-mesenchymal transition

## 英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
iPS cells	induced pluripotent stemcells	诱导性多能干细胞
CSCs	cancer stem cells	肿瘤干细胞
EMT	epithelial - mesenchymal transition	上皮细胞-间充质转化
MMPs	matrix Metalloproteinases	基质金属蛋白酶
SP	side population	侧群细胞
ALDH	acetaldehyde dehydrogenase	乙醛脱氢酶
SPM	stemness phenotype model	干细胞表型模型
RPE	Retinal pigment epithelium	视网膜色素上皮细胞
PBS	Phosphate Buffered Saline	磷酸缓冲盐
LASCs	Lung adenoma stem cells	肺腺瘤干细胞
MSC	Mesenchymal Stem Cells	间充质干细胞
F-12K	Ham's F-12K (Kaighn's) Medium	F-12K 培养基
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲基亚砷
EDTA	ethylemediaminetetra aceticacid	乙二胺四乙酸
FBS	fetal blood serum	胎牛血清
MEF	Mouse embryonic fibroblasts	小鼠胚胎成纤维细胞
ER	extracellular signal-regulated kinase	细胞外信号调节激酶
FAK	focal adhesion kinase	局部粘着斑激酶
BaP	Benzo A Pyrene	苯并芘
ECT2	epithelial cell carcinoma into protein2 antibodies	上皮细胞癌转化 蛋白 2 抗体
KLF4	transcriptional factor KLF4	核转录因子 KLF4
TGF	Transforming growth factor	转化生长因子
CAE	Carcino Embryonie Antigen	癌胚抗原
EpCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule	上皮细胞黏附分子

## 第一章 引言

工业的高度发达导致的日益严重的环境污染和大气污染以及吸烟人数的不断增加,造成全球肺癌的发病率和死亡率在逐年增加<sup>[9]</sup>。肺癌是临床最常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率近十年来一直高居恶性肿瘤之首位,且在治疗后,可以存活 5 年的只有 15%到 20%<sup>[10, 11]</sup>。肺癌的转移是导致患者死亡的主要原因,大多数肺癌患者并非死于原发癌而是死于转移性癌<sup>[12]</sup>。到目前为止,肺癌的临床治疗依然是科学家需要攻破的难题。

### 1.1 肿瘤干细胞和上皮细胞-间充质转化

#### 1.1.1 肿瘤干细胞

近些年来肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)学说的提出,为治疗恶性肿瘤提供了新的研究方向<sup>[13]</sup>。CSCs 指的是肿瘤组织中可以不断增殖、自我更新、多向分化潜能的一部分特殊细胞,在肿瘤的发生、发展、转移和侵袭起着非常重要的作用<sup>[14, 15]</sup>。根据该学说,CSCs 是肿瘤起始和复发的根源,肺癌有可能是干细胞疾病<sup>[16, 17]</sup>。肺癌的极高死亡率和发病率意味着我们迫切需要研究肺癌肿瘤发生的过程。了解 CSCs 在生物学特征和在肿瘤发生过程中的作用可能有助于明确肺癌治疗失败的原因并且在寻找治疗肺癌的有效方法中至关重要<sup>[18]</sup>。

据报道,最先是在白血病中发现的 CSCs,而现在 CSCs 已经在几乎所有恶性肿瘤包括乳腺癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、肺腺癌、前列腺癌等中被发现<sup>[19-21]</sup>。CSCs 也被称为肿瘤起源细胞,它是有着无限增殖和自我更新能力的一小部分特殊表型的细胞 CSCs 可以不断的分裂分化形成肿瘤。因此,CSCs 在肿瘤的发生和发展过程中起着重要的作用<sup>[22]</sup>。CSCs 是一个新兴的研究领域,使我们对癌症发生,发展和转移有了新的认识。CSCs 理论的提出解释了肿瘤异质性和致癌作用<sup>[23]</sup>。肿瘤可以认为是被 CSCs 驱动生成的不正常的器官。这些可以自我更新的肿瘤细胞有着祖源细胞的特征,启动并维持着肿瘤的生长<sup>[24]</sup>。传统的化疗药物或放疗可以消除大部分的肿瘤细胞,但是却不能根除 CSCs<sup>[25-27]</sup>。在治疗

后, 残余的 CSCs 可以使肿瘤细胞再生, 并且 CSCs 可以在缺氧和营养物质的条件下存活<sup>[28, 29]</sup>, 从而导致肿瘤的复发, 因此 CSCs 被认为是治疗失败的根本原因<sup>[30, 31]</sup>。

目前, 确定和分离 CSCs 主要是依靠细胞表明特殊的分子标记, 尽管有着很多因素影响这些特殊分子标记的表达, 比如细胞的分化状态和所处的微环境。很多 CSCs 分子标记是根据正常的造血干细胞或胚胎干细胞来确定的<sup>[32]</sup>。据报道 CD133, CD166, EpCAM, CD90 和 CD44 是肺癌 CSCs 的分子标记物<sup>[33-35]</sup>。也有报道称, CD90 在神经胶质瘤 CSCs<sup>[36]</sup>、肺癌 CSCs<sup>[37]</sup>和小鼠乳腺癌 CSCs<sup>[38]</sup>中高度表达, 是它们的分子标记物。乙醛脱氢酶(ALDH)认为也是 CSCs 标记物, 它的表达被认为与 CSCs 密切相关<sup>[39]</sup>。有人预计, 这些小分子标记物的发现可以研发出高度特异性的单克隆抗体, 来探索对 CSCs 的靶向治疗<sup>[40, 41]</sup>。

除了利用细胞表明分子标记来区分 CSCs, 在多种肿瘤组织和癌细胞系中也用侧群细胞(SP)来辨别聚集在一起 CSCs 细胞集合<sup>[42]</sup>。SP 细胞的特点是可以被 Hoechst 33342 染料通过 ATP 结合盒转运蛋白而染色<sup>[43]</sup>。据研究, 证明了 SP 细胞存在于人类肺癌细胞系, 富含癌干细胞样细胞<sup>[44]</sup>。据 Han 研究表明, TIMP-2 可以调节 SP 细胞的表型和功能, TIMP-2 可能是人类肺癌细胞中的 SP 抑制基因<sup>[45]</sup>。

CSCs 已被证明可以产生细胞因子,趋化因子,血管生成因子,并在上调癌细胞转移相关信号途径中是必不可少的, 如 hedgehog、NOTCH、Bmi-1、表皮生长因子受体等<sup>[46]</sup>。据报道, 促性腺激素的高表达在肺癌 CSCs 的自我更新能力和干性的维持中起着重要的作用, 并且可能和 JNK 信号通路有关<sup>[47]</sup>。也有研究表明, 通过高通量筛选技术, 确定了盐霉素是一种可以选择性识别 CSCs 的毒性药物<sup>[48]</sup>。

相对于 CSCs 理论, 也有的科学家提出了相反的理论, 比如 stemness phenotype model (SPM)理论。该理论认为, 所有的癌细胞可能都具有干细胞特性, 癌细胞的干性依赖于自身所处的微环境。根据 SPM, 所有的癌细胞都有着潜在的致瘤性且都可以引起肿瘤的复发。因此, 对于临床治疗来说, 所有的癌细胞都需要立即靶向并消灭<sup>[49]</sup>。

### 1.1.2 上皮细胞-间充质转化

上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),指的是上皮细胞在特定条件下转化为具有间质表型细胞的过程。EMT 在肿瘤浸润和转移中发挥了重要作用<sup>[50]</sup>。当 EMT 的过程触发,上皮细胞之间表达的粘附蛋白,如 E-钙黏蛋白表达量会减少,却会表现间充质细胞的特征,如 Vimentin、N-cadherin、MMP-2、MMP-9 等的表达量增加<sup>[51, 52]</sup>。当上皮癌细胞经过 EMT 的过程,细胞的干性、转移性、侵袭性、耐药性、血管生成以及自我更新的能力都会增加<sup>[43, 53-55]</sup>。

了解和控制 EMT 的发生,在肿瘤的转移的治疗中至关重要<sup>[56]</sup>。肿瘤的发生发展是一个多因素,多步骤的过程,肿瘤细胞要突破原病变组织从而入侵到周围组织。肿瘤细胞为了入侵则必须通过基底膜侵袭到相邻的基质。肿瘤细胞与周围间质细胞以及细胞外基质的相互作用是肿瘤恶化的一个主要因素<sup>[57]</sup>。恶性肿瘤细胞的转移和入侵和 ECM 的降解息息相关,这个过程主要是由蛋白酶引发,尤其是基质金属蛋白酶(MMPs),MMP-2 已经被证实可以降解纤连蛋白、IV 型胶原,在肿瘤细胞的侵袭及转移中起着重要的作用<sup>[58]</sup>。因此肿瘤细胞和基质细胞之间的相互作用被认为是治疗干预措施候选目标<sup>[59]</sup>。有研究表明,治疗非小细胞肺癌,CD133/CXCR4/EMT 可能成为预后标记并提供新靶点组合疗法<sup>[60]</sup>。

### 1.1.3 上皮细胞-间充质转化 8 种相关基因

波形蛋白是细胞骨架蛋白,负责维持细胞骨架的完整性,参与调节细胞的运动和增殖,其对肿瘤细胞的侵袭和转移有着重要的影响<sup>[61]</sup>。E-钙黏素是细胞黏附分子,主要分布于上皮细胞中,介导细胞间的黏合连接,维持组织的完整性,抑制细胞迁移和侵袭,是钙黏素家族成员之一。在肿瘤细胞中 E-钙黏素的表达下降或者缺失,肿瘤细胞容易发生侵袭与转移<sup>[62]</sup>。N-钙黏素主要分布于骨骼肌、神经、心脏及成纤维细胞,它的表达和 E-钙黏素的表达相反,在促进肿瘤细胞的侵袭和转移中有着重要作用。Snail 为一种含锌指结构的转录因子,多起负调节作用,抑制 E-钙黏素的转录表达,与肿瘤细胞的上皮间质转化关系密切<sup>[63]</sup>。Slug 基因是 Snail 超家族成员之一,在结肠癌、乳腺癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中高度表达。Twist 基因是碱性螺旋-环-螺旋转录家族的成员,在多种恶性肿瘤中表达<sup>[64]</sup>。据研究,Twist 可以和 E-钙黏素的启动中结合下调其表达,可促进 Snail



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库