

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级

学号: 24520141153545

UDC

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

**COUP-TF2 在膀胱癌中高表达及其在肿瘤  
微环境中作用的研究**

**High expression of COUP - TF2 in bladder cancer and its  
role in tumor microenvironment**

王明山

指导教师姓名: 白培明 教 授

专 业 名 称: 外 科 学

论文提交日期: 2017 年 04 月

论文答辩时间: 2017 年 05 月

学位授予时间: 2017 年 月

答辩委员会主席:

评 阅 人:

2017 年 5 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

## 摘要

### 目的

血管在肿瘤的发生和发展中扮演着必不可少的重要角色。目前在胰腺癌、乳腺癌等多种动物模型当中，都发现鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 2 (Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor 2, COUP-TF2) 表现出促进肿瘤的发展和转移，并促进肿瘤中血管的生成。但是在膀胱癌中还没有研究。因此，我们这个研究的目的是分析 COUP-TF2 蛋白在人膀胱癌组织中的表达，并评估其与肿瘤临床病理特征的关系，以及研究肿瘤微环境对于血管内皮细胞的影响。希望为膀胱癌的诊断和治疗提供新理论和新靶点。

### 方法

首先，我们收集了 35 例临床膀胱组织石蜡标本，包括 27 例膀胱癌和 8 例膀胱正常组织。在组织标本中我们采用免疫组织化学 (Immunohistochemistry, IHC) 检测了 COUP-TF2 蛋白在组织中表达以及组织中 CD34 标记的微血管的数量，并应用了规定的免疫组化评分方法进行评分。

其次，我们还用培养过膀胱癌细胞与膀胱正常细胞的上清液分别去培养了血管内皮细胞 (Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)，然后采用 RealTime-PCR、Western Blot 和 CCK-8 观察膀胱癌的微环境对于 HUVEC 细胞产生的影响。

### 结果

(1) COUP-TF2 既不在膀胱癌细胞中表达，也不在膀胱正常上皮细胞中表达，COUP-TF2 表达在膀胱癌组织的微环境中，主要表达在血管内皮细胞、血管肌层细胞以及间质中，且表达定位在细胞核上。

(2) COUP-TF2 在 74% 的膀胱癌组织中强阳性表达，在 25% 的膀胱正常组织中弱阳性表达。COUP-TF2 在膀胱癌以及膀胱正常组织中的表达有明显差异，具有统计学意义 ( $P=0.032<0.05$ )。

(3) COUP-TF2 蛋白的表达与膀胱癌的病理分级和临床分期呈密切相关，差距具有统计学意义 ( $P=0.033, 0.024<0.05$ )。且微血管密度 (Microvessel

density, MVD) 与膀胱癌的病理分级和临床分期呈密切相关, 具有统计学意义 ( $P=0.001, 0.042<0.05$ )。此外, COUP-TFII 蛋白的表达与 MVD 具有密切相关, 且成正相关 ( $P<0.01$ )。

(4) 用膀胱癌上清液和膀胱正常细胞上清液培养的 HUVEC, 膀胱癌上清液中的 HUVEC 的 COUP-TF2 在 RNA 和蛋白水平都有更高的表达, 并且更能促进 HUVEC 的增殖。

## 结论

COUP-TF2 在膀胱癌中高表达, 在膀胱正常组织中低表达, 与病理分级和临床分期呈正相关。COUP-TF2 在膀胱癌中的表达与微血管密度成正相关, 并且膀胱癌的上清液能导致血管内皮细胞 COUP-TF2 蛋白表达增多, 还促进了血管内皮细胞的增殖。这说明 COUP-TF2 与膀胱癌微环境中的血管细胞的增殖, 和膀胱癌的进展两者都密切相关, 且呈正相关。因此 COUP-TFII 很有可能通过参与血管内皮细胞的增殖来促进膀胱癌的进展。COUP-TF2 有望成为膀胱癌进展的分子标记, 为未来治疗膀胱癌进展的治疗提供新的靶点。

## 关键词

膀胱肿瘤, 鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 2, 临床病理资料, 免疫组化, 血管内皮细胞

## **Abstract**

### **Objection**

Blood vessels play an indispensable role in the development and progression of tumors. At present, Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor 2 (COUP-TF2) has been shown to promote the development and metastasis of tumor in various animal models such as pancreatic cancer and breast cancer. The formation of blood vessels in the tumor. But in bladder cancer has not been studied. Therefore, the purpose of our study was to analyze the expression of COUP-TF2 protein in human bladder cancer and evaluate its relationship with the clinicopathological features of the tumor and to study the effect of tumor microenvironment on vascular endothelial cells. Hoping to provide new theories and new targets for the diagnosis and treatment of bladder cancer.

### **Methods**

First, we collected 35 cases of clinical bladder tissue paraffin specimens, including 27 cases of bladder cancer and 8 cases of bladder normal tissue. In the tissue samples, we used immunohistochemistry IHC to detect the expression of COUP-TF2 protein in tissues and the number of CD34-labeled microvessels in the tissues, and to evaluate the number of microvessels labeled with immunohistochemistry.

Second, we also cultured Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) with cultured supernatant of bladder cancer cells and bladder normal cells, respectively. The effects of microenvironment of bladder cancer on HUVEC cells were observed by RT-PCR, WB and CCK-8.

### **Result**

(1) COUP-TF2 is not expressed in bladder cancer cells and is not expressed in bladder normal epithelial cells. COUP-TF2 express in bladder cancer tissue microenvironment, mainly expressed in vascular endothelial cells, vascular myocytes and interstitial And expressed in the nucleus.

(2) COUP-TF2 was strongly expressed in 74% of bladder cancer tissues and weakly expressed in 25% normal tissues of bladder. The expression of COUP-TF2 in bladder cancer and bladder normal tissues was significantly different ( $P = 0.032 < 0.05$ ).

(3) The expression of COUP-TF2 protein was closely related to the pathological grade and clinical stage of bladder cancer, the difference was statistically significant ( $P = 0.033, 0.024 < 0.05$ ). And microvessel density (MVD) was closely related to the pathological grade and clinical stage of bladder cancer, which was statistically significant ( $P = 0.001, 0.042 < 0.05$ ). In addition, the expression of COUP-TFII protein was closely related to the MVD and was positively correlated ( $P < 0.01$ ).

(4) HUVEC was cultured with bladder cancer supernatant and bladder normal cell supernatant. COUP-TF2 in bladder supernatant has higher expression at both RNA and protein levels and promotes proliferation of HUVEC.

## **Conclusion**

COUP-TF2 is highly expressed in bladder cancer and is low in normal bladder tissue, which is positively correlated with pathological stage and clinical grade. In addition, the expression of COUP-TF2 in bladder cancer is positively correlated with microvessel density, and the supernatant of bladder cancer can lead to higher levels of COUP-TF2 in vascular endothelial cells and promote the proliferation of vascular endothelial cells. This suggests that COUP-TF2 is closely related to both the proliferation of vascular cells in the microenvironment of the bladder cancer and the progression of bladder cancer. So COUP-TFII is likely to participate in the proliferation of vascular endothelial cells to promote the progress of bladder cancer. COUP-TF2 is expected to be a molecular marker for the progression of bladder cancer, providing a new target for future treatment of bladder cancer.

## **Key words**

Bladder neoplasms, COUP-TF2, Clinicopathological data, Immunohistochemistry , Vascular endothelial cells

## 目 录

中文摘要 .....	I
英文摘要 .....	III
<b>第一章 前言 .....</b>	<b>1</b>
1. COUP-TF 的结构及功能 .....	1
2. COUP-TF2 的介绍 .....	1
3. COUP-TF2 在肿瘤微环境中的作用 .....	2
4. COUP-TF2 在各种肿瘤中的表达 .....	3
4.1. COUP-TF2 在乳腺癌中 .....	3
4.2. COUP-TF2 在卵巢癌中 .....	3
4.3. COUP-TF2 在结肠癌中 .....	4
4.4. COUP-TF2 在胰腺癌中 .....	4
4.5. COUP-TF2 在前列腺癌中 .....	5
5. 膀胱癌 .....	5
6. COUP-TF2 与膀胱癌 .....	6
7. 本课题的研究内容和意义 .....	7
<b>第二章 材料和方法 .....</b>	<b>8</b>
1. 材料 .....	8
1.1 主要材料和试剂 .....	8
1.2 实验耗材和设备 .....	11
2. 实验方法 .....	13
2.1 标本收集 .....	错误!未定义书签。
2.2 HE 染色和 IHC 染色 .....	13
2.3 细胞相关实验 .....	15
2.4 荧光定量 PCR 实验 .....	错误!未定义书签。
2.5 蛋白相关实验 .....	20
2.6 CCK-8 实验 .....	23
2.7 统计分析 .....	24
<b>第三章 实验结果与分析 .....</b>	<b>25</b>
1. 膀胱癌中 COUP-TF2 的表达及其与临床病理因素之间的关系 .....	25
2. 膀胱癌 COUP-TF2 的表达与 MVD 的关系 .....	25
3. 不同的上清液培养后 HUVEC 中 COUP-TF2 的表达 .....	29
4. 不同的上清液培养后 HUVEC 细胞的增殖情况 .....	30
<b>第四章 讨论 .....</b>	<b>32</b>
<b>第五章 结论 .....</b>	<b>34</b>

中英文缩略表 .....	35
参考文献 .....	36
附 录 .....	42
致 谢 .....	43
综 述 .....	45

厦门大学博硕士论文摘要库

## Contents

<b>Abstract in Chinese</b> .....	I
<b>Abstract in English</b> .....	III
<b>I Introduction</b> .....	1
<b>1. Structure and function of COUP-TF</b> .....	1
<b>2. Introduction to COUP-TF2</b> .....	1
<b>3. The role of COUP-TF2 in tumor microenvironment</b> .....	2
<b>4. Expression of COUP-TF2 in various tumors</b> .....	3
4.1. COUP-TF2 in breast cancer.....	3
4.2. COUP-TF2 in ovarian cancer .....	3
4.3. COUP-TF2 in colon cancer .....	4
4.4. COUP-TF2 in pancreatic cancer.....	4
4.5. COUP-TF2 in prostate cancer.....	5
<b>5.bladder cancer</b> .....	5
<b>6.COUP-TF2 with bladder cancer</b> .....	6
<b>7.The content and significance of this research</b> .....	7
<b>II Materials and Methods</b> .....	8
1. Materials .....	8
1.1 Main materials and reagents .....	8
1.2 Main consumables and equipments .....	11
2. Experimental methods .....	13
2.1 specimen collection.....	13
2.2 HE staining and IHC staining .....	13
2.3 Cell Related Experiments .....	15
2.4 Fluorescence Quantitative PCR Experiment .....	17
2.5 Protein related experiment .....	20
2.6 CCK-8 Experiment .....	23
2.7 Statistical Analysis .....	24
<b>III Results and Analysis</b> .....	25
1. Expression of COUP-TF2 in bladder cancer and its relationship with clinicopathological factors .....	25
2. The relationship between COUP-TF2 expression and MVD in bladder cancer....	25
3. Expression of COUP-TF2 in HUVEC after culture with different supernatants...	29

4. Proliferation of HUVEC cells after culture with different supernatants.....	30
<b>IV Discussion</b> .....	32
<b>V Conclusion</b> .....	34
<b>English abbreviations</b> .....	35
<b>Reference</b> .....	36
<b>Appendix</b> .....	42
<b>Acknowledgement</b> .....	43
<b>Review</b> .....	45

厦门大学博硕士学位论文摘要

## 第一章 前言

### 1 COUP-TF 的结构及功能

鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 (Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factors, COUP-TFs) 是类固醇激素/甲状腺激素受体超家族中孤儿受体家族的成员, 有两个高度同源的亚型, COUP-TFI 和 COUP-TFII。COUP-TFs 在 1986 年<sup>[1-3]</sup>被发现, 且至今其配体尚未被确认, 所以被称为孤儿核受体。在脊椎动物, 两个 COUP-TF 同系物已确定, COUP-TFI (EAR3)<sup>[4-5]</sup> 和 COUP-TFII (ARP-1)<sup>[6-7]</sup>, 也被称为核受体 2 家庭 1 和 2 (NR2F1 和 2)。COUP-TFs 拥有核受体的经典域结构, 具体而言, 它们包括两个高度保守基序: 一个 DNA 结合域 (DBD) 含有两个锌指 1 和 2, 在配体结合域 (LBD) 有两个高度保守的区域 I 和 II, 其中 COUP-TFI 和 II 在 DBD 内存在 98% 的同源性。此外, COUP-TFI 和 II 分别在高度保守区域 I 和区域 II 共享 96 和 100% 的同源性序列<sup>[8]</sup>, 因此 COUP-TFI 和 II 在许多方面的功能具有相似性, 但还是有很明显的区别的。1986 年发现 COUP-TFs 以来, 大量的研究已经证明其在不同的发育过程中具有至关重要的功能, COUP-TFs 涉及许多重要生命过程, 如器官形成、血管生成、代谢体内平衡、心脏畸形等其他各方面的发展以及疾病当中<sup>[9-11]</sup>。COUP-TFs 在这些发展过程中涉及多种不同的细胞功能, 比如细胞命运的决定, 细胞分化, 细胞存活率和细胞迁移等等。当然 COUP-TFI 和 II 的功能还是有区别的, COUP-TFI 主要表达在中枢和周围神经系统的发展中。

### 2 COUP-TFII 的介绍

鸡卵清蛋白上游启动子转录因子 II (Chicken Ovalbumin Upstream Promoter Transcription Factor II, COUP-TFII) 是一种转录因子, 在器官发育和血管生成的过程中起着重要的作用。近几年来发现 COUP-TFII 能调节多个信号通路来控制肿瘤细胞生长和血管生成以及淋巴管的生成, 编码的蛋白在新生血管以及多种癌症 (乳腺癌<sup>[12-20]</sup>、卵巢癌<sup>[21-23]</sup>、结肠癌<sup>[24]</sup>、胰腺癌<sup>[25-30]</sup>、前列腺癌<sup>[31-35]</sup>等) 的细胞核当中强阳性表达, 能够通过多途径强有力地参与肿瘤和血管淋巴管的发展, 与肿瘤临床分期、病理分级、有无淋巴转移以及癌症预后密切相关, 可能为肿瘤

的预后和转移的判断提供新的指标,为基因治疗提供新的靶向治疗点。COUP-TFI 主要表达在中枢和周围神经系统的发展中。COUP-TFI 和 II 的之间功能区别在于,COUP-TFI 主要表达在中枢和周围神经系统的发展中。而 COUP-TFII 表达在细胞核内,它的功能涉及多方面,包括在器官形成时的血管生成,淋巴管生成,脂肪生成,胃,肢体,骨骼肌,眼,视网膜,小脑发展,女性和男性生殖等多个方面的功能<sup>[36]</sup>。近年来的研究表明,异常表达的 COUP-TFII 在多种疾病的发展中可能发挥关键作用,尤其是在癌症:肺、卵巢、乳腺、结肠、胃、前列腺,胰腺等多种肿瘤中<sup>[12-35]</sup>,且在各种器官间质和血管、脉管系统的发展中被检测到。

### 3 COUP-TFII 在肿瘤微环境的作用

众所周知,血管生成和淋巴管生成和淋巴转移在肿瘤的发展、侵袭和转移过程中是必要的过程。肿瘤的生长和发生转移需要血管和淋巴管提供营养和氧气。如果没有持续的血管形成来提供营养,肿瘤细胞必将凋亡或者坏死。所以,更好地了解肿瘤如何控制血管生成开关的机制将有助于发展新的治疗方法。大量的研究显示,COUP-TFII 在老鼠的正常发展的血管生成和淋巴生成中扮演着重要的角色。在动物实验研究中,发现在成年小鼠当中敲除 COUP-TFII 基因会严重损害新血管生成,在异种移植小鼠模型中抑制肿瘤生长<sup>[21、29、37]</sup>。失活的 COUP-TFII 在多个自发性肿瘤模型中也表现出阻碍肿瘤的发展和转移抑制血管生成,这表明 COUP-TFII 在肿瘤微环境作为主要监管成分在控制血管生成<sup>[21]</sup>。

在具体的调控机制中,COUP-TFII 能调节两大血管生成信号,Ang-1/Tie2 和 VEGF/VEGFR-2。首先,COUP-TFII 能调节细胞外膜中 Ang-1 的表达。Ang-1 是特定的内皮细胞酪氨酸激酶受体和 Tie2 的旁分泌配体<sup>[29]</sup>,而 Ang-1/Tie2 信号在维护血管静止和促进血管生成中扮演突出的角色<sup>[38]</sup>。COUP-TFII 能直接绑定到 Ang-1 的启动子并且增强了 Ang-1 的表达,因此激活 Ang-1/Tie-2 途径促进血管重塑<sup>[29]</sup>。其次,在内皮细胞中 COUP-TFII 抑制了 VEGFR-1 在内皮细胞上的表达<sup>[29]</sup>。VEGFR-1 充当诱饵受体,使 VEGF 从 VEGFR-2 的绑定中隔离开<sup>[39]</sup>。因此,COUP-TFII 可以通过抑制 VEGFR-1 从而增强 VEGF/VEGFR-2 的信号,促进血内皮细胞增殖和发芽。另外,COUP-TFII 还能上调 E2F1 信号和以及下调 Notch 信号<sup>[40、41]</sup>,这些都被证明通过 VEGF/VEGFR 轴调节血管生成<sup>[42、43]</sup>。

在肿瘤微环境, COUP-TFII 和 E2F1、Notch 信号和 VEGF/VEGFR 信号之间可能存在复杂的相互作用网络一起协调血管生成。除了血管生成, COUP-TFII 还能调节肿瘤淋巴管生成、转移。在乳房癌和胰腺癌小鼠模型中, 敲除 COUP-TFII 的表达后淋巴管生成受损和淋巴结转移受到抑制<sup>[37]</sup>。之前的报道表明, 在 119 个乳腺癌肿瘤病人 COUP-TFII 表达水平与淋巴结转移呈正相关<sup>[43]</sup>。COUP-TFII 是中央监管机构对肿瘤血管生成和淋巴转移并且通过调节 VEGF/VEGFR, Ang-1/Tie2 和其他途径参与操纵在肿瘤微环境<sup>[44]</sup>。这些研究表明 COUP-TFII 可以作为一个对抗肿瘤血管生成和淋巴转移的新途径, 能对癌症进展的防治起到积极的作用。

另外, COUP-TFII 除了在调节微环境的血管生成中起作用, 在癌症进展和转移中也起着关键的作用。COUP-TFII 的异常表达已经牵涉于多种人类癌症, 包括乳腺癌, 胰腺癌, 结肠癌, 前列腺癌, 和肺<sup>[34]</sup>。

## 4 COUP-TFII 在各种肿瘤中的表达

### 4.1 COUP-TFII 在乳腺癌中

许多证据表明, COUP-TFII 可能在乳腺癌的发生发展中发挥着重要作用。Nagasaki 等人使用免疫组化染色结果显示, 59% 的 119 例人类乳腺癌病例中 COUP-TFII 的免疫组织化学染色阳性<sup>[45]</sup>, 而且 COUP-TFII 的高表达与预后差和临床结果以及淋巴转移密切相关。此外, COUP-TFII 和 ER $\alpha$  状态之间的正相关关系已被证明<sup>[21, 46]</sup>。其他研究显示, 减少 COUP-TFII 会增加 ER $\alpha$  阳性的浸润性导管癌的肿瘤级别, 表明 COUP-TFII 与肿瘤级别成负性相关<sup>[21]</sup>。对比 COUP-TFII 表达不同的乳腺癌样本可能表明其在不同的乳腺癌发展阶段具有复杂的功能。结合目前的研究结果表明 COUP-TFII 可能参与了乳腺癌的发生和发展, 也许会为乳腺癌治疗提供新思路。

### 4.2 COUP-TFII 在卵巢癌中

免疫组化的研究结果表明, COUP-TFII 在健康卵巢的基质中明显表达, 而卵巢上皮却表达很少或没有表达, COUP-TFII 这种表达模式在卵巢癌中却是相反的, 癌中的卵巢基质表达明显降低和上皮中的表达却很高<sup>[48]</sup>。在细胞系的实验中, 研究发现针对 COUP-TFII 表达建立卵巢癌细胞系能增强卵巢细胞的凋亡并且使其增殖活力增加<sup>[47]</sup>。此外, 研究发现, COUP-TFII 还能调节 NEK2, RAI14 以及参与细胞周期的其它多个基因的表达, 这表明失调的 COUP-TFII 通过潜在途径影响卵巢癌的表达。研究还发现 COUP-TFII 的表达在卵巢的上皮和间质成分中被破坏

并且失调的 COUP-TFII 表达可以通过一些目前未知的通路来调节卵巢上皮细胞的凋亡，而在卵巢癌上皮间质中则未受到影响<sup>[47]</sup>。在卵巢癌当中，COUP-TFII 在卵巢基质中高度表达，卵巢肿瘤上皮细胞中低表达，而这个表达模式在正常卵巢组织确是相反的，另外病人的 COUP-TFII 上皮/基质中表达比率高会减少肿瘤的复发率<sup>[47、50]</sup>。这些结果揭示 COUP-TFII 在卵巢癌中扮演了一个新的角色，其在卵巢的基质和上皮当中具有完全不同的功能，也就是癌基因和抑癌基因，总体上扮演了一个抑制癌症作用的基因。因此，我们认为 COUP-TFII 表达的改变在卵巢癌的发生发展过程中起着重要作用。

#### 4.3 COUP-TFII 在结肠癌中

COUP-TFII 在 95 个结直肠癌患者标本的免疫组化中，COUP-TFII 在超过 57% 的肿瘤样本阳性表达，只有一个正常结肠粘膜中表达 COUP-TFII，并且 COUP-TFII 阳性肿瘤患者有一个更好的整体存活率比 COUP-TFII 阴性肿瘤患者<sup>[49]</sup>，这表明 COUP-TFII 阳性跟肿瘤标本有明显相关性，且有利于结肠癌患者的远期生存，COUP-TFII 在结肠癌中起着抑制癌症的功能。而这也表明了研究 COUP-TFII 在结肠癌中的作用将有利于结肠癌的防治。结合在卵巢癌当中，COUP-TFII 在卵巢基质中高度表达，卵巢肿瘤上皮细胞中低表达，而这个表达模式在正常卵巢组织却是相反的，病人 COUP-TFII 上皮/基质中表达比率高会减少肿瘤的复发率<sup>[47、50]</sup>。从这里我们可以发现，COUP-TFII 在不同的肿瘤的发展当中发挥着不同的作用，分为两种类型：促进和抑制。

#### 4.4 COUP-TFII 在胰腺癌中

Qin 等人发现在成年小鼠 COUP-TFII 的消融会显著损害胰腺癌中血管和淋巴管的生成<sup>[51]</sup>，这表明 COUP-TFII 在调节胰腺癌血管生成方面中对血液内皮细胞起着重要的作用。在血管方面，COUP-TFII 能直接调节外周细胞的 Ang1 表达以调节血管生成<sup>[51]</sup>。在淋巴管方面，COUP-TFII 可能通过 VEGFR3/NRP2 信号的调节和与 Prox1 的相互作用来发挥其在胰腺癌淋巴管生成作用<sup>[51]</sup>，这表明了 COUP-TFII 在病理血管生成和淋巴管生成中起到关键作用，并支持 COUP-TFII 作为肿瘤治疗当中用于抗血管生成治疗的有前途的靶向新目标。

#### 4.5 COUP-TFII 在前列腺癌中

近几年的研究表明，COUP-TFII 能通过直接调节肿瘤生长来促进前列腺癌进展。407 例前列腺组织标本，大约 60% 的癌症组织标本中显示出强烈的癌细胞核

COUP-TFII 染色阳性,而只有 5%的正常前列腺组织中的上皮细胞 COUP-TFII 是阳性的<sup>[52]</sup>。此外,COUP-TFII 的高表达水平与肿瘤根治性前列腺切除术后早期肿瘤的复发有关<sup>[52]</sup>。另外,数据分析表明,在前列腺癌细胞中 COUP-TFII 的表达比例更高,会增加了前列腺癌的转移风险,说明 COUP-TFII 可以促进前列腺肿瘤发生以及增强向淋巴转移的几率<sup>[52-54]</sup>。

最近的研究表明对于抑制前列腺癌进展的机制,是由 PTEN 缺失引起的转化生长因子(TGF)上调形成一个增长障碍作为防御屏障。强调 $\beta$ -转化生长信号可能代表一个侵袭前检查站去防止 PTEN 调节的前列腺肿瘤发生<sup>[55]</sup>。PTEN 丢失可以激活 TGF- $\beta$  信号传导系统和诱导癌前状态的生长障碍来限制前列腺癌的生长<sup>[55]</sup>。COUP-TFII 与 TGF- $\beta$  信号在前列腺肿瘤中是呈负相关关系,但不是在正常前列腺。在 PTEN 基因缺失的小鼠,活动过度的 TGF- $\beta$  信号受到过表达的 COUP-TFII 抑制,而它的增强是由 COUP-TFII 耗尽引起的<sup>[52]</sup>,提示 COUP-TFII 可能会覆盖 TGF- $\beta$  诱导的生长障碍,促进前列腺癌的进展。另外的研究显示,COUP-TFII 与 SMAD4 紧密相关,隔绝 SMAD4 绑定到靶基因的启动子,从而抑制 TGF- $\beta$  信号<sup>[52]</sup>。此外,在缺乏 COUP-TFII 的 PTEN 基因缺失的老鼠中删除 SMAD4 恢复了侵入性肿瘤的增长,表明在缺失 PTEN 基因中从多惰性前列腺肿瘤发展成全面的转移性前列腺癌,COUP-TFII 介导的抑制 TGF- $\beta$  信号传导是非常必要的一环<sup>[52]</sup>。COUP-TFII 在诱导无转移的前列腺癌与 SMAD4 直接相互作用以破坏 TGF- $\beta$  诱导的生长障碍,发展成为转移性多发癌至关重要的作用,增加了恶性进展和产生积极的肿瘤的转移倾向。COUP-TFII 与前列腺癌的发生和进展密切相关,COUP-TFII 有望成为前列腺癌治疗的新靶点。

## 5 膀胱癌

膀胱癌是我国泌尿系统疾病中最常见的恶性肿瘤,具有多中心,易复发,及浸润性生长的特点。膀胱癌在中国男性泌尿生殖系恶性肿瘤发病率排在第 1 位,恶性肿瘤发病率排在第 8 位<sup>[56]</sup>,中国膀胱癌年龄标化发病率在男性和女性分别为 7.37/10 万和 1.98/10 万<sup>[56]</sup>。近 10 年来由于中国人口老龄化加剧、吸烟人群增多、环境污染加重、职业防护不完善等各方面的影响,导致我国发病率呈明显上升趋势<sup>[56]</sup>,这需要引起我们给予足够的重视。在临床应用中,膀胱癌的分期指的是肿瘤浸润深度及转移情况,对于膀胱肿瘤预后的判断以及后续的治疗方案的确

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