

• 综 述 •

肺癌转移相关基因的研究进展

马秀清 综述 陈良安 审核

【关键词】 肿瘤,肺;转移;机制;基因

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】A

【文章编号】 1671-5403(2010)06-0554-05

转移是肺癌的恶性标志和特征,约 90% 的肺癌患者死于转移并发症^[1],因此,了解肺癌转移相关机制十分重要。肺癌转移是一个多因素参与、极其复杂的过程,它涉及到肿瘤细胞间黏附作用的丧失、肿瘤细胞外基质的降解、肿瘤细胞迁移能力的增强、肿瘤新生血管的产生等多种细胞生物学行为,而这些细胞生物学行为多受特定基因的调控。目前已发现数百种基因与肿瘤转移相关,本文就肿瘤转移模式及近年来肺癌转移相关的新基因综述如下。

1 转移的模式

目前认为肿瘤转移存在两种模式,分别为晚期播散和早期播散模式。多年来,传统观念认为转移扩散只是发生在肿瘤恶化的终末阶段,是由于内源性因素和外源性因素对原发性肿瘤的持续刺激,使肿瘤细胞获得足够的能力脱离原发灶,进而发生远处转移。早期播散模式是 Podsypanina 等^[2]提出的新的转移机制。该研究小组将正常表型的小鼠乳腺上皮细胞注射到受

体动物的血液里,发现这些细胞在肺组织中通过基因的变化,即癌基因的激活也能存活,并在新的环境定居、不断增殖(图 1)^[3]。Häsemann 等^[4]研究显示转录因子 Twist 是正常小鼠乳腺细胞癌基因激活的关键,该基因使恶变前的细胞在乳房肿瘤出现之前就转移到了肺和骨髓。Twist 基因主要是通过激活内源性的转移程序促进转移,该程序在胚胎发育过程中发挥其正常的功能,也叫上皮细胞间充质转换,如异常启动该程序,可使细胞的转移侵袭能力增强,从而使肿瘤细胞发生扩散。转移机制的新观念认为在原发性肿瘤形成之前就已经发生了转移,打破了传统对转移的认识,正好解释了传统观念不能解释的问题,如为什么 30% 左右的 I 期非小细胞肺癌患者在手术完全切除后还会发生转移,为什么有的患者发现肿瘤转移灶后很难发现肿瘤原发灶等。早期播散模式的提出也提示先天性因素和后天性因素对肿瘤恶化和转移播散起着不同的作用,不同的转移模式需要不同的治疗方案,才能从根本上阻止肺癌的转移。

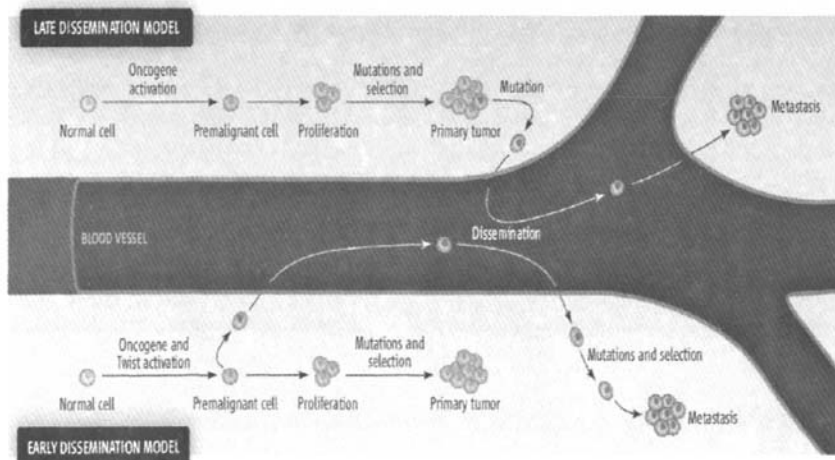


图 1 肿瘤转移模式图

基金项目:军队十一五杰出人才基金(06J019)

作者单位:100853 北京市,解放军总医院呼吸内科

通讯作者:陈良安, Tel:010-55499027, E-mail:chenla301@263.net

2 与肺癌转移相关的黏附分子

肿瘤细胞间的黏附性下降是肺癌转移过程中肿瘤细胞从原发灶脱落的关键环节。其中,黏附分子以配体-受体结合的形式介导细胞与细胞间或细胞与细胞外基质间相互接触、识别、结合、激活和移行,与肺癌转移密不可分。

2.1 上皮钙黏蛋白 上皮钙黏蛋白(E-cadherin, EC)是一种钙依赖性细胞粘附分子,存在于正常上皮细胞中,主要功能是促进同质细胞间的黏附、维持组织结构的完整性。现已证实,在肺癌组织中EC呈低表达,尤其在有淋巴结转移、晚期低分化的肺癌组织中表达降低更明显^[5]。Wang等^[6]研究进一步揭示启动子区5' CpG 岛胞嘧啶甲基化改变是其在肺癌细胞中转录失活和表达下降的主要原因,可见该位点可能成为临床抑制肺癌淋巴结转移的关键。最近有文献报道^[7] EC和肺癌脑转移也存在相关性,但具体作用途径还不清楚。还有研究者发现EC的相互作用蛋白P120-连环蛋白(catenin)(P120ctn)和小片段鸟苷三磷酸酶(small GTPases)在肺癌中也呈异常表达^[2]。P120ctn主要是亚型1和亚型3在肺癌细胞中表达降低^[8],其异常表达可使EC表达重新分布,即正常组织EC胞膜表达,而肺癌组织中主要是胞浆表达,导致EC作用减弱,肿瘤细胞间粘附力下降,进而发生转移。小片段GTP酶包括RhoA、Cdc42和Rac1等,在肺癌组织中表达升高,其中RhoA与肺癌分化程度有关,Rac1则通过与EC/连环蛋白复合物的相互作用,调节肺癌细胞的黏附能力,促进肺癌淋巴结转移。

2.2 整合素 整合素(integrins)是一组细胞表面糖蛋白受体,其配体是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分。所有整合素均是 α 和 β 亚单位通过非共价键组成的异二聚体跨膜黏蛋白。整合素介导的肿瘤细胞黏附作用主要是因为它们能调节尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),识别配体上特殊的氨基酸序列,如玻连蛋白、层黏蛋白、纤连蛋白等,导致ECM水解,促进肿瘤侵袭转移。在肿瘤基因学研究中已证实,不同整合素在肺癌发病及侵袭转移中起不同的作用。

整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 和 $\alpha 5 \beta 1$ 对肺癌细胞的高侵袭性发挥重要的作用^[9,10],它们都可以通过uPAR受体(uPAR)与玻连蛋白结合,激活细胞外纤溶酶原,增加MMP9和MMP1的表达,导致ECM降解,从而实现肺癌细胞向远处隔器官的转移,在这个过程中

$\beta 1$ 亚基起主要作用,可能成为抑制肺癌转移的目的基因。但在表达突变uPAR的细胞系中,如肺癌H1299细胞系(H249A和D262A),整合素如何与玻连蛋白连接还存在分歧。Madsen等^[11]认为两者可直接反应,而Tang等^[9]认为由整合素剪接变异体 $\alpha 5 \beta 1$ 与突变uPAR相互作用使信号向下游传递。此外,不同的整合素亚单位在肺癌细胞转移中起不同的作用。在肺表皮样癌细胞系Calu-1中,整合素亚单位 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 6$ 和 $\beta 1$ 与肿瘤细胞的侵袭转移能力密切相关。在Wright等^[12]的最新研究中, $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 6$ 亚单位主要增加Calu-1细胞在层黏蛋白、IV型胶原、内皮单层细胞及细胞外基质中的运动能力,促进Calu-1细胞的迁移,对其黏附作用无影响,而 $\beta 1$ 亚单位除了调节Calu-1细胞的运动能力,在与层黏蛋白的黏附中也发挥了重要作用。

2.3 选择素 肺癌血源性转移途径中,肿瘤细胞从原发灶脱落进入血液,与血小板或白细胞黏附结合,使其聚集成瘤栓,不仅提高了循环中肿瘤细胞的生存能力,而且便于产生新的转移灶。选择素(selectin)是肺癌细胞与血小板或白细胞黏附的关键,也是肺癌转移的重要基因之一。选择素由植物凝集素样末端和内皮生长因子样结构构成,根据附属调节蛋白的不同可分为P、L、E三种形式。P-选择素贮存于血小板的 α 颗粒和内皮细胞棒状小体,在正常血管内皮上不表达或低表达,但当受到细胞因子介导活化后,在细胞膜上快速而瞬时的表达。目前在肺癌细胞系中已发现肺大细胞癌细胞系H460和肺腺癌细胞系SPC-A-1是通过P-selectin与血小板黏附形成血源性转移的,并且抗凝剂肝素或者肝素衍生物可以有效防止P-选择素与血小板结合,减少肺癌转移的发生^[13]。L-选择素分布在白细胞上,主要功能是使肿瘤细胞结合的白细胞与内皮细胞粘附促进肺癌转移,Läubli等^[14]认为这一过程是L-selectin通过与内皮上的墨角藻糖基转移酶-7依赖的配体相互作用的结果,其作用时间是肿瘤细胞进入血管后12~24h。肝素同样能阻止L-选择素与内皮上配体的结合,但临床上往往错过了最佳治疗时间导致肺癌转移。E-选择素存在于血管内皮细胞内,血清中可溶性的E-选择素高暗示着非小细胞肺癌患者预后差^[15]。

2.4 免疫球蛋白类黏附因子 细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)又称CD54,是免疫球蛋白黏附因子家族成员,其配体是白细胞功能相关抗原-1(LFA-1)。目前,有人发现ICAM-1在白细胞与血管内皮相互作用的过程中可直接与内皮细胞结合,它通过激活ERK1/2信号传

导途径使血管内皮通透性增加,便于肺癌细胞在新的地方定居繁殖^[16]。ICAM-1除介导黏附外,也能从肿瘤细胞表面脱落,进入循环系统形成可溶性分子,协助肿瘤细胞逃逸CTL和NK细胞的免疫监视效应,加快肿瘤的发生与转移。

2.5 与肺癌转移相关的CD黏附分子 CD44是一种分布极为广泛的细胞表面跨膜糖蛋白,属于黏附分子家族,可与透明质酸等配体结合,参与细胞与细胞、细胞与基质之间的黏附,促进肿瘤转移。CD44存在标准型(CD44s)和变异型(CD44v6)。目前已经得到证实,CD44s在肺癌中表达升高与肺癌转移有关^[17],但CD44v6在肺癌的浸润、转移中的作用研究结果不尽相同。有的研究者认为CD44v6主要在肺鳞癌中高表达,并和肺癌的分期、淋巴结转移、微血管的形成有关,有的研究结果则相反^[18,19]。

3 MMP及其调控因子

肺癌转移过程中,肿瘤细胞只有完成了对ECM的降解才能突破后者构成的结构屏障,向周围组织侵袭或进入血循环或淋巴系统引起转移的级联反应。MMP家族中MMP-2、MMP-9均属明胶酶类,是能够降解基膜主要元素Ⅳ型胶原的关键水解酶,对肺癌的转移有举足轻重的作用,其中MMP-9的基因型279RR和肺癌的转移有关。最近研究发现有些基因与肺癌转移的关系正是通过调节MMP2和MMP9的表达来实现的,如Galectin-1(Gal-1)基因通过增加MMP2和MMP9的表达促进肺腺癌的转移^[20],而针对MMP-2、小干扰RNA(MMP2-siRNA)可上调金属蛋白酶组织抑制剂3(TIMP3)的水平,促进肺腺癌的凋亡,抑制肺癌的转移,当MMP2-siRNA联合放疗时可增强放疗的敏感性^[21]。MMP家族的其他成员在肺癌组织中也有不同程度的升高,但它们与转移的具体作用机制目前还不明确。

4 肺癌转移相关的血管内皮生长因子及其受体

内皮细胞的迁移是肺癌转移灶中微血管形成的基础,目前已经发现与肺癌血管生成相关的生长因子有很多种,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最主要的血管生长促进因子,影响肺癌转移的多个方面。VEGF只有与其受体(VEGFR)结合才能发挥作用。VEGFR有3种亚型,其中VEGFR-1激活可促进内皮细胞的迁移和血管通透性增高;VEGFR-2激活可加快内皮细胞的增殖,也有学者认为在某种特定条件下

VEGFR-2也可介导淋巴管的生成^[22];VEGFR-3仅表达于淋巴管内皮细胞,激活可促进淋巴管的增殖。最新研究表明内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)与肺癌微小转移灶中血管的生长密不可分。EPCs表达的整合素 $\alpha 4\beta 1$ 使它能够在血管细胞黏附分子(VCAM-1)阳性的血管中聚集,其表面的VEGFR-2可引起血管增殖的一系列反应。抑制EPCs的转录因子Id1,转移灶中血管生长也同时受到抑制^[23]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是又一个在肺癌转移中发挥着重要作用的因子。目前以EGFR为靶点的抗肿瘤治疗已成为肺癌研究中十分活跃的领域之一,而且针对EGFR的小分子酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼、特罗凯等已在临床上得到广泛的应用。在实际工作中部分肺癌患者对小分子酪氨酸激酶抑制剂并不敏感,仍可形成转移,于是有学者推测肺癌的转移有多条途径,有的途径可绕过EGFR激活下游转移信号。最近,Thomson等^[24]证实了这一途径的存在,当EGFR信号减弱时,具有间充质细胞样表型的NSCLC细胞可发生间充质样改变,并获得异常自分泌血小板源生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)的信号,通过这些受体可激活促进肺癌转移的MEK-ERK和PI3K信号转导途径,因此PDGFR和FGFR也可能成为抑制肺癌转移的新靶点。

5 其他肺癌转移相关的基因

炎症因子与肿瘤的关系近几年受到许多学者的关注。炎症环境可增加肿瘤发生的概率,而肿瘤的产生可刺激炎症细胞释放炎症介质促进肿瘤的转移。肿瘤坏死因子(TNF)- α 不仅能抑制肺癌细胞的凋亡,激活NF- κ B刺激肺癌的增殖,还可以增加血管的渗透性促进肺癌的转移。Kim等^[25]研究显示肺癌细胞中异常表达的细胞外基质蛋白聚糖多能聚糖(versican)直接作用TLR2/TLR6复合物诱导巨噬细胞分泌TNF- α ,因此,多能聚糖、TLR2和TNF- α 在炎症引起肺癌的转移过程中起了重要作用。

LKB1^[26]和乳腺癌转移抑制基因(breast cancer metastasis suppressor 1, BRMS1)是最新发现的抑制肺癌转移的基因。LKB1不但可抑制由Kras基因引起的肺癌,还可以通过抑制NEDD9、VEGFC和CD24的表达减少肺癌的转移。BRMS1是许多实体瘤的转移抑制基因,但其在肺癌转移中的作用

最近才得到证实。研究显示^[27],在高转移肺癌细胞株 H1299 中 BRMS1 表达显著减少,同时在动物肺癌模型中提高 BRMS1 的表达可减少肺癌肝转移的发生,而不影响原发肺肿瘤的生长。

S100 蛋白家族是一类 EF-手性钙结合蛋白,通过对钙离子的调节参与细胞周期活动、细胞分化、肿瘤生长以及细胞外基质分泌活动等过程。目前已发现 S100 家族中 S100P^[28]、S100A2^[29] 和 S100A4(又称 mts1)^[30] 在早期 NSCLC 高表达,降低其表达可减少肺癌的远处转移,其中 S100P 与 S100A2 是早期 NSCLC 转移的两个独立因素,都有可能成为肺癌预后指标。

6 展望

以上简要介绍了近年来肺癌研究领域中的热点转移相关基因,此外还有 nm23、HOXB2、KAI1、CXCR4、MTA1 等基因,在肺癌转移中同样具有极其重要的作用,可见肺癌的侵袭转移是一个多步骤、多因素的复杂过程,涉及多种基因的参与,有时一种基因可能在多个环节发挥作用,多个基因也可能在同一个信号通路上完成同一功能。肺癌转移相关基因的研究可为临床提供有效的诊断和预后指标,有利于早期确定肺癌的分级和分期、尽快采取预防措施,提高患者的生存率和生活质量。随着对肺癌转移研究的深入,将会发现有效的防治肺癌转移的药物,从而改善肺癌治疗效果。

【参考文献】

- [1] Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I, *et al.* A novel lung cancer signature mediates metastatic bone colonization by a dual mechanism[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2275-2285.
- [2] Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, *et al.* Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung [J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1841-1844.
- [3] Klein CA. Cancer. The metastasis cascade[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1785-1787.
- [4] Hüsemann Y, Geigl JB, Schubert F, *et al.* Systemic spread is an early step in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(1): 58-68.
- [5] Liu Y, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Abnormal expression of p120-catenin, E-cadherin, and small GTPases is significantly associated with malignant phenotype of human lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(3): 375-382.
- [6] Wang G, Hu X, Lu C, *et al.* Promoter-hypermethylation associated defective expression of E-cadherin in primary non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2008, 62(2): 162-172.
- [7] Saad AG, Yeap BY, Thunnissen FB, *et al.* Immunohistochemical markers associated with brain metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2008, 113(8): 2129-2138.
- [8] Liu Y, Xu HT, Dai SD, *et al.* Reduction of p120 (ctn) isoforms 1 and 3 is significantly associated with metastatic progression of human lung cancer[J]. *AP-MIS*, 2007, 115(7): 848-856.
- [9] Wei Y, Tang CH, Kim Y, *et al.* Urokinase receptors are required for alpha 5 beta 1 integrin-mediated signaling in tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 3929-3939.
- [10] Tang CH, Hill ML, Brumwell AN, *et al.* Signaling through urokinase and urokinase receptor in lung cancer cells requires interactions with beta 1 integrins [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 22): 3747-3756.
- [11] Madsen CD, Ferraris GM, Andolfo A, *et al.* uPAR-induced cell adhesion and migration: vitronectin provides the key [J]. *J Cell Biol*, 2007, 177(5): 927-939.
- [12] Wright A, Li YH, Zhu C. Integrin dependence of Calu-1 cell motility on endothelial extracellular matrix proteins [J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(6): 970-979.
- [13] Gao Y, Wei M, Zheng S, *et al.* Chemically modified heparin inhibits the *in vitro* adhesion of nonsmall cell lung cancer cells to P-selectin[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(4): 257-364.
- [14] Läubli H, Stevenson JL, Varki A, *et al.* L-selectin facilitation of metastasis involves temporal induction of Fut7-dependent ligands at sites of tumor cell arrest [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1536-1542.
- [15] Guney N, Soyuncu HO, Derin D, *et al.* Serum levels of intercellular adhesion molecule ICAM-1 and E-selectin in advanced stage non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2008, 25(2): 194-200.
- [16] Choi H, Fleming NW, Serikov VB. Contact activation via ICAM-1 induces changes in airway epithelial permeability *in vitro* [J]. *Immunol Invest*, 2007, 36(1): 59-72.
- [17] Kargi HA, Kuyucuoglu MF, Alakavuklar M, *et al.* CD44 expression in metastatic and non-metastatic non-small cell lung cancers [J]. *Cancer Lett*, 1997, 119(1): 27-30.
- [18] Eren B, Sar M, Oz B, *et al.* MMP-2, TIMP-2 and CD44v6 expression in non-small-cell lung carcinomas [J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37(1): 32-39.

(下转第 561 页)

- [15] Fink AS, Wang Y, Mendez T, *et al.* Angiotensin II evokes calcium-mediated signaling events in isolated dog pancreatic epithelial cells[J]. *Pancreas*, 2002, 25(3): 290-295.
- [16] Tsang SW, Cheng CH, Leung PS. The role of the pancreatic renin-angiotensin system in acinar digestive enzyme secretion and in acute pancreatitis[J]. *Regul Pept*, 2004, 119(3): 213-219.
- [17] Habibi J, Whaley-Connell A, Hayden MR, *et al.* Renin inhibition attenuates insulin resistance, oxidative stress, and pancreatic remodeling in the transgenic Ren2 rat[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(11): 5643-5653.
- [18] Leung PS, Carlsson PO. Pancreatic islet renin angiotensin system: its novel roles in islet function and in diabetes mellitus[J]. *Pancreas*, 2005, 30(4): 293-298.
- [19] Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(2): 240-248.
- [20] Fliser D, Schaefer F, Schmid D, *et al.* Angiotensin II affects basal, pulsatile, and glucose-stimulated insulin secretion in humans[J]. *Hypertension*, 1997, 30(5): 1156-1161.
- [21] Chu KY, Leung PS. Angiotensin II type 1 receptor antagonism mediates uncoupling protein 2-driven oxidative stress and ameliorates pancreatic islet beta-cell function in young type 2 diabetic mice[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7): 869-878.
- [22] Wong PF, Lee SS, Cheung WT. Immunohistochemical colocalization of type II angiotensin receptors with somatostatin in rat pancreas[J]. *Regul Pept*, 2004, 117(3): 195-205.
- [23] Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(41): 42351-42354.
- [24] Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, *et al.* Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat[J]. *Diabetes*, 2004, 53(4): 989-997.
- [25] Leung PS. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2007, 24(2): 110-116.

(收稿日期:2009-07-16; 修回日期:2010-02-22)

(上接第 557 页)

- [19] Liu YJ, Yan PS, Li J, *et al.* Expression and significance of CD44s, CD44v6, and nm23 mRNA in human cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(42): 6601-6606.
- [20] Wu MH, Hong TM, Cheng HW, *et al.* Galectin-1-mediated tumor invasion and metastasis, up-regulated matrix metalloproteinase expression, and reorganized actin cytoskeletons[J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(3): 311-318.
- [21] Chetty C, Bhoopathi P, Rao JS, *et al.* Inhibition of matrix metalloproteinase-2 enhances radiosensitivity by abrogating radiation-induced FoxM1-mediated G₂/M arrest in A549 lung cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 124(10): 2468-2477.
- [22] Byrne AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Angiogenic and cell survival functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(4): 777-794.
- [23] Gao D, Nolan DJ, Mellick AS, *et al.* Endothelial progenitor cells control the angiogenic switch in mouse lung metastasis [J]. *Science*, 2008, 319(5860): 195-198.
- [24] Thomson S, Petti F, Sujka-Kwok I, *et al.* Kinase switching in mesenchymal-like non-small cell lung cancer lines contributes to EGFR inhibitor resistance through pathway redundancy[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(8): 843-854.
- [25] Kim S, Takahashi H, Lin WW, *et al.* Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis [J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 102-106.
- [26] Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, *et al.* LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis[J]. *Nature*, 2007, 448(7155): 807-810.
- [27] Smith PW, Liu Y, Siefert SA, *et al.* Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) suppresses metastasis and correlates with improved patient survival in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2009, 276(2): 196-203.
- [28] Bulk E, Hascher A, Liersch R, *et al.* Adjuvant therapy with small hairpin RNA interference prevents non-small cell lung cancer metastasis development in mice[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 1896-1904.
- [29] Bulk E, Sargin B, Krug U, *et al.* S100A2 induces metastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1): 22-29.
- [30] Helfman DM, Kim EJ, Lukanidin E, *et al.* The metastasis associated protein S100A4: role in tumour progression and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(11): 1955-1958.

(收稿日期:2009-06-04; 修回日期:2010-02-16)