

基因及其蛋白在肿瘤中的表达

DOI: 10.11699/cyxb20130809

PTP4A1 在舌鳞癌组织及 TCA8113 细胞中的表达及意义

漆小娟, 季 平, 潘 丽, 时恩来, 徐 望

(重庆医科大学附属口腔医院颌面外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:检测 PTP4A1 基因在舌鳞癌组织及舌鳞癌细胞系 TCA8113 中的表达,并探讨其表达水平与舌鳞癌临床病理参数的关系。**方法:**应用免疫组化 SP 法检测 30 例舌鳞癌和 15 例正常舌组织石蜡包埋组织中 PTP4A1 的表达;对 15 例新鲜舌鳞癌组织进行 real-time PCR,检测 PTP4A1 在舌鳞癌组织、癌旁组织、正常舌组织的表达,此外对 TCA8113 细胞中 PTP4A1 的表达水平也进行了检测。**结果:**免疫组化结果显示,PTP4A1 表达于舌鳞癌组织的细胞质和细胞核,在舌鳞癌组织中呈阳性和强阳性表达,而在正常舌组织中呈阴性和弱阳性表达;PTP4A1 在舌鳞癌的阳性表达率为 83%,显著高于其在正常舌组织中的表达率 33.3%;PTP4A1 在舌鳞癌组织和正常舌组织的表达差异有统计学意义($P=0.001<0.05$);而且 PTP4A1 的表达水平与肿瘤的淋巴转移相关($P=0.014<0.05$),而与病人的性别、年龄、肿瘤的大小、肿瘤的分期分级无明显相关。Real-time PCR 实验结果显示舌鳞癌组织及舌鳞癌细胞系 TCA8113 细胞中的 PTP4A1 的 mRNA 表达水平高于其在癌旁和正常舌组织的表达,癌旁组织的表达高于正常舌组织的表达($P=0.000<0.05$)。**结论:**PTP4A1 基因 mRNA 水平和蛋白水平表达在舌鳞癌组织中表达均较癌旁和正常舌组织高,可能在舌鳞癌的发生发展过程中起着一定作用。

【关键词】人舌鳞状细胞癌;PTP4A1;免疫组织化学;Real-time PCR

【中国图书分类法分类号】R739.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-12-11

作者介绍:漆小娟,Email:529199785@qq.com,

研究方向:口腔头颈部肿瘤临床与基础研究。

通信作者:季 平,Email:jiping_62@hotmail.com。

综上所述,FAK 自磷酸化 Tyr397 形成 FAKpY397,之后以 FAK/Src 复合物的形式彼此激活,进一步启动下游相应细胞信号传导通路,共同参与了 HCC 的侵袭和转移过程。本研究结果也表明 3 个因子彼此之间有很大的相关性。FAK、FAKpY397 和 c-Src 同时发生异常可作为评估 HCC 恶性程度的重要生物学指标,并可作为分子靶向治疗的作用靶点。

参 考 文 献

- [1] Gu J, Tamura M, Pankov R, et al. Shc and FAK differentially regulate cell motility and directionality modulated by PTEN[J]. J Cell Biol, 1999, 146(2): 389-403.
- [2] Hamaguchi M, Matsuyoshi N, Ohnishi Y, et al. p60 v-Src causes tyrosine phosphorylation and inactivation of the N-cadherin-catenin cell adhesion system[J]. Embo J, 1993, 12(1): 307-314.
- [3] Irby R B, Mao W, Coppola D, et al. Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers[J]. Nat Genet, 1999, 21(2): 187-190.
- [4] Lim S T, Chen X L, Lim Y, et al. Nuclear FAK promotes cell proliferation and survival through FERM-enhanced p53 degradation[J]. Mol Cell, 2008, 29(1): 9-22.
- [5] Canel M, Secades P, Garzon-Arango M, et al. Involvement of focal adhesion kinase in cellular invasion of head and neck squamous cell

carcinomas via regulation of MMP-2 expression[J]. Br J Cancer, 2008, 98(7): 1274-1284.

[6] Park J H, Lee B L, Yoon J, et al. Focal adhesion kinase (FAK) gene amplification and its clinical implications in gastric cancer[J]. Hum Pathol, 2010, 41(12): 1664-1673.

[7] Chatzizacharias N A, Giaginis C, Gatzidou E, et al. Expression and clinical significance of FAK and Src proteins in human endometrial adenocarcinoma[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(2): 277-285.

[8] Theocharis S, Kljanienko J, Giaginis C, et al. FAK and Src expression in mobile tongue squamous cell carcinoma: associations with clinicopathological parameters and patients survival[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(8): 1369-1377.

[9] Ilic D, Damsky C H, Yamamoto T. Focal adhesion kinase: at the crossroads of signal transduction[J]. J Cell Sci, 1997, 110(Pt4): 401-407.

[10] Fu Y M, Zhang H, Ding M, et al. Specific amino acid restriction inhibits attachment and spreading of human melanoma via modulation of the integrin/focal adhesion kinase pathway and actin cytoskeleton remodeling[J]. Clin Exp Metastasis, 2004, 21(7): 587-598.

[11] Lai I R, Chu P Y, Lin H S, et al. Phosphorylation of focal adhesion kinase at Tyr397 in gastric carcinomas and its clinical significance[J]. Am J Pathol, 2010, 177(4): 1629-1637.

[12] Chatzizacharias N A, Giaginis C, Zizi-serbetzoglou D, et al. Evaluation of the clinical significance of focal adhesion kinase and SRC expression in human pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Pancreas, 2010, 39(6): 930-936.

(责任编辑:冉明会)

Expressions of PTP4A1 in TCA8113 cell line and tongue squamous cell carcinoma tissues and their clinical significances

QI Xiaojuan, JI Ping, PAN Li, SHI Enlai, XU Wang

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Stomatological Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To investigate PTP4A1 gene expressions in human tongue squamous cancer tissues and TCA8113 cell line and to explore the relationship between PTP4A1 expressions and clinicopathological features of human tongue squamous cancer. **Methods:** Expressions of PTP4A1 in 30 cases of human tongue squamous cell carcinoma and 15 cases of normal tongue mucosa paraffin-embedded specimens were examined by immunohistochemical technology and in 15 freshly-taken tongue squamous tissues and TCA8113 cells by real-time PCR. **Results:** Immunoreactive staining was located in the cytoplasm and cell nucleus of human tongue squamous cancer. Positive rate of PTP4A1 in human tongue squamous cancer was 83%, which was remarkably higher than that in normal tongue tissue 33.3% ($P=0.001<0.05$), with significant differences. Expression of PTP4A1 was closely related with lymphatic metastases ($P=0.014<0.05$), but had no relationship with age, gender, tumor size, and clinical stage. Result of real-time PCR also showed that PTP4A1 mRNA level was higher in human tongue squamous cancer tissues and TCA8113 cells than in para-carcinoma and normal tissues ($P=0.000<0.05$). **Conclusions:** Both PTP4A1 mRNA and protein expressions are higher in human tongue squamous cancer tissues than in para-carcinoma and normal tongue tissues. PTP4A1 expression may play a significant role in human tongue squamous cancer development and metastases.

[Key words] tongue squamous cell carcinoma; PTP4A1; immunohistochemistry; real-time PCR

PTP4A1 基因位于染色体 6q12, 编码蛋白 PTP4A1, 是蛋白酪氨酸磷酸酶家族亚类肝磷酸酶再生生长因子家族 (phosphatase of regenerating liver, PRLs) 中的一员。肝磷酸酶再生生长因子家族具有 3 个成员, 分别是 PTP4A1 (PRL-1)、PTP4A2 (PRL-2)、PTP4A3 (PRL-3), 它们在肿瘤的发生和转移中起着重要作用^[1]。据报道, 该家族蛋白是一种核酸蛋白, 其表达主要与细胞膜相关^[2]。大量文献报道它与肿瘤细胞的移行、侵袭和转移相关^[3]。其异常表达会促进细胞的生长、导致细胞的变异、促使裸鼠的移植瘤生长^[4-5]。目前已经在多种肿瘤和肿瘤细胞系中发现 PRLs 的高表达^[6-9]。对于 PTP4A3 的研究大多与腺癌相关, 而在鳞癌中, 有学者报道食管癌中 PTP4A1 比 PTP4A3 更具有特异性, 其表达水平与食管鳞癌的淋巴转移和肿瘤分期分级呈正相关^[10]。目前, 尚未见 PTP4A1 在舌鳞状细胞癌中表达的相关报道。本实验采用免疫组织化学和 real-time PCR 技术检测舌鳞癌中 PTP4A1 的表达情况, 并结合临床病理指标探讨 PTP4A1 在舌鳞状细胞癌中表达的临床意义。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 标本 30 例舌鳞癌组织石蜡包埋切片来源于重庆医

科大学附属医院 2000 年到 2011 年病理科手术切除标本, 病理切片显示均为鳞状细胞癌, 同时取 15 例相应的癌旁正常组织作为对照组; 15 例新鲜舌鳞癌组织、癌旁组织和正常舌组织取自重庆医科大学附属第一医院和附属口腔医院 2011 年 5 月到 2012 年 4 月的外科手术切除的标本, 所有患者术前均未接受任何放化疗治疗, 病理证实全部为鳞状细胞癌。癌旁组织距癌组织 2~3 mm, 正常舌组织距癌组织 1 cm 外, 所有标本均由临床颌面外科医师切取。30 例病人中, 男性 13 例, 女性 17 例, 年龄 39~83 岁, 平均年龄 52.83 岁。按国际抗癌联盟 TNM 分期标准为 T1、T2、T3、T4 期各 8 例、15 例、5 例、2 例; 有淋巴结转移 14 例, 无淋巴结转移 16 例; I 期 11 例, II 期 7 例, III 期 7 例, IV 期 5 例。15 例新鲜组织标本中癌组织、癌旁组织、正常舌组织均取自同一病人, 术中切除后于 0.5 h 内立即放入液氮罐中, 随后放入 -80 ℃ 冰箱中保存备用。

TCA8113 细胞系购买于重庆医科大学生命科学研究中

心实验室。
1.1.2 试剂和仪器 RNA 裂解液 (百泰克), 一步法逆转录试剂盒 (宝生物), SBGreen 一步法荧光定量试剂盒 (宝生物), 免疫组化试剂盒 (康为世界), DAB 显色液 (北京中杉), PTP4A1 一抗 (Eptomics), 二抗山羊抗兔 (康为世界), 辣根过氧化物酶 (康为世界)。4 ℃ 低温离心机 (HERMLE, 德国, Z233MK-2), 荧光定量 PCR 仪 (BIO-Rad iCycle), 光学显微镜 (莱卡公司, ts-26, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人舌鳞癌细胞系 TCA8113 常规培养于含有 10% 的胎牛血清 RPMI1640 完全培养基内, 置于 37 ℃、

5%CO₂ 的细胞孵育箱中培养。

1.2.2 免疫组织化学 每张片子切 4 μm。参照说明书严格操作,抗体工作浓度为 1:100。采用 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照。先石蜡切片标本常规脱蜡,枸橼酸微波炉中高火修复,一抗 PTP4A1 以 1:100 孵育 4℃ 过夜,二抗山羊抗兔 37℃ 30 min,辣根过氧化物酶 37℃ 20 min,DAB 显色,苏木精复染色后脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。结果判定:PTP4A1 以肿瘤细胞内出现黄色颗粒为阳性表达,按着色强度计分,无色为 0 分,浅黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞百分数分级为:全阴性为 0,≤25%计为 1 分,25%~60%计为 2 分,≥60%为 3 分。两项得分相乘≥3 分计为阳性病例。

1.2.3 组织总 RNA 提取 从-80℃ 冰箱取出标本,每个组织标本取大约 100 mg 于研钵,加液氮碾磨至粉末状,加入 1 ml 裂解液继续碾至透明,转入无酶 EP 管中振荡混匀,室温孵育 5 min 后,4℃ 12 000 r/min 10 min,将上清移入另一个 EP 管内,加 0.2 ml 氯仿剧烈震荡 15 s,室温下孵育 3 min,再 4℃ 12 000 r/min 10 min,小心吸取上清无色的水相转移到新的 EP 管中,再加入一倍体积的 75% 的乙醇,颠倒混匀,一起移入吸附柱中,10 000 r/min 45 s,弃废液,将吸附柱重新套回收集管,再加 500 μl 去蛋白液 12 000 r/min 45 s,弃废液,再加 700 μl 漂洗液 12 000 r/min 60 s,弃废液,再加入 500 μl 漂洗液 12 000 r/min 60 s,弃废液,将吸附柱放回空收集管中 12 000 r/min 2 min 尽量去除漂洗液,取出吸附柱放入一个无酶 EP 管中,根据预期 RNA 产量在吸附柱中间部位加入 20~30 μl 无酶水室温放置 2 min,12 000 r/min 1 min。所提的 RNA 用琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 的完整性,紫外分光光度计检测 RNA 的浓度。将提取得到的 2 μg RNA 按试剂盒所示比例逆转录为 cDNA。逆转录采用的一步法逆转录试剂盒(宝生物),以 20 μl 体系,37℃ 15 min,85℃ 5 s,4℃ 10 min。cDNA -20℃ 保存备用。

1.2.4 Real-time PCR PTP4A1 mRNA 引物序列由成都天泰生物技术有限公司设计合成。并经 GENE BANK,PRIMER BLAST 检索验证。PTP4A1 mRNA 引物序列:上游:5'-GGT-GGAATGAAATACGAAGATGC-3',下游:5'-CAGTTGTTTCT-ATGACCGTTGGA-3',产物长度 522 bp;hGAPDH 作为内参,引物序列:上游:5'-CTTTGGTATCGTGAAGGACTC-3',下游:5'-GTAGAGGCAGGGATGATGTTCT-3',产物长度 132 bp。采用 SYBGreen 荧光法 25 μl 体系,cDNA 模版均为 2 μl。反应条件 95℃ 30 s 先预变性,PCR 反应 40 个循环 95℃ 5 s 和 52℃ 30 s,溶解曲线 65℃ 5 s,95℃ 5 min。

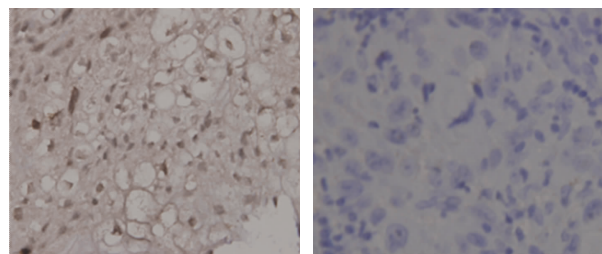
1.3 统计分析

用 SPSS 18.0 统计软件处理所有数据,免疫组化采用四格表卡方检验,real-time PCR 结果采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用随机区组方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 免疫组化检测 PTP4A1 蛋白在舌鳞癌组织、癌旁组织和正常舌组织的表达情况

免疫组织化学实验结果显示,PTP4A1 在舌鳞癌组织中呈强阳性表达,而在正常舌组织中呈阴性或者弱阳性表达(图 1)。



A. 舌鳞癌组织

B. 正常舌组织

图 1 PTP4A1 的表达情况 (SP,400×)

Fig.1 PTP4A1 expressions (SP,400×)

本实验对 30 例舌鳞癌组织切片及 15 例正常舌组织切片的免疫组织化学结果进行四格表的卡方检验: $\chi^2=11.25$, $P=0.001$ (表 1)。结果表明 PTP4A1 蛋白在舌鳞癌组织与正常舌组织中的表达差异有统计学意义,且在舌鳞癌组织中高表达。

表 1 PTP4A1 在舌鳞癌组织和正常舌组织之间的表达差异

Tab.1 Differences in expressions of PTP4A1 in tongue squamous cancer and normal tongue tissues

组织	例数 (n)	PTP4A1 表达		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
舌鳞癌组织	30	25	5	11.25	0.001
正常舌组织	15	5	10		

2.2 PTP4A1 在舌鳞癌组织中的表达和临床病理参数之间的关系分析

免疫组织化学结果显示 PTP4A1 的蛋白水平表达与肿瘤的淋巴转移成正相关,在发生淋巴转移的患者中较未发生淋巴转移的患者中表达更高($P=0.014$),差异有统计学意义。而 PTP4A1 蛋白的表达水平与其他病理参数年龄,性别,分化程度,临床分期无明显相关,表达差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

2.3 Real-time PCR 结果显示 PTP4A1 的表达情况

Real-time PCR 结果显示如图 2 所示。以正常舌组织中 PTP4A1 mRNA 的表达为参照标准,用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 PTP4A1 基因 mRNA 的相对表达量。舌鳞癌组织、癌旁组织、TCA8113 细胞中 PTP4A1 基因 mRNA 的表达量为正常舌组织的(2.979 ± 0.637)、(1.976 ± 0.662)、(2.74 ± 0.395)倍。每例病例中 PTP4A1 基因 mRNA 表达在舌鳞癌组织、癌旁组织的表达水平的均数有统计学意义($P=0.000$),即在舌鳞癌组织、癌旁组织和正常组织中的表达量不同;15 例病例之间 PTP4A1 基因 mRNA 表

达水平的均数有统计学意义 ($P=0.000$), 即不同病例其 PTP4A1 基因 mRNA 表达量不同。

表 2 PTP4A1 在 30 例舌鳞癌中的表达情况与人口学、病理参数的关系

Tab.2 Expressions of PTP4A1 in 30 cases of human tongue squamous cancer and relationship between PTP4A1 and demographic clinicopathological features

临床病理参数	例数 (n)	PTP4A1 表达		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
年龄 (岁)				1.247	0.536
≥60	5	5	0		
≤45~<60	14	11	3		
<45	11	9	2		
性别					0.355 ^a
女	17	13	4		
男	13	12	1		
分化程度				1.008	0.604
高	17	15	2		
中	7	5	2		
低	6	5	1		
分期					0.068 ^a
T1+T2	23	21	2		
T3+T4	7	4	3		
淋巴结转移					0.014 ^a
无	14	9	5		
有	16	16	0		
临床分期					0.364 ^a
I+II	18	16	2		
III+IV	12	9	3		

注: a, 确切概率的 P 值

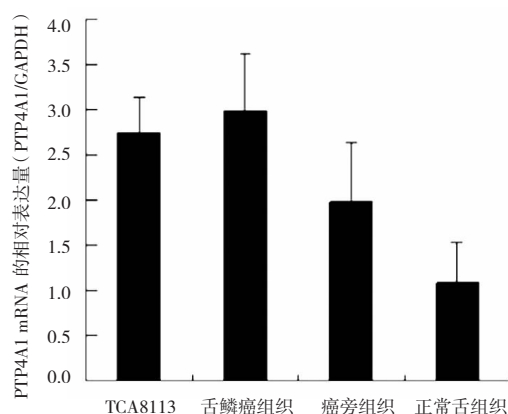


图 2 Real-time PCR 结果图, PTP4A1 mRNA 的相对表达量情况

Fig.2 Results of real-time PCR and relative PTP4A1 mRNA expressions in different groups

3 讨论

舌鳞状细胞癌是口腔的一种多发癌, 近年来总

发病率逐步升高, 主要在亚洲地区多发。是一种多因素疾病。在过去三十年内口腔癌的 5 年生存率保持在 50%~60%^[11]。在常规的体格检查中不易检测出肿瘤, 而一旦确诊为肿瘤时, 患者已经处于临床分级 III、IV 级。在舌鳞癌的治疗中, 发现更高敏感性及特性的肿瘤标志物, 有助于癌症的早期诊断以及后续的特异性靶向治疗。

蛋白酪氨酸磷脂酶在许多生理和病理过程起着重要的作用。它控制着磷酸化和去磷酸化的平衡, 这一平衡维持着机体的正常生理行为。当这一平衡被打破时, 会导致一些炎症性疾病或者肿瘤疾病的发生^[12]。肝磷酸酶再生家族是蛋白酪氨酸磷脂酶家族的一个亚类, 近年来因其在肿瘤的转移侵袭等恶性肿瘤生物学行为中扮演重要角色而受到广泛的关注。有研究报道肝磷酸酶再生家族蛋白具有致癌性, 与肿瘤细胞的抗凋亡、侵袭转移、上皮间质化、血管形成等恶性生物学行为相关。有多篇文献报道, PTP4A3 与多种类型肿瘤的发展、转移相关, 如结肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌以及肝细胞癌等^[13-17]。其中 PTP4A3 的过表达促进结肠癌、胃癌和肝细胞癌的转移^[13, 15, 17]。与 PTP4A3 比较, PTP4A1 和 PTP4A2 的研究相对要少些。有研究发现在 76 种不同的细胞系中, 肿瘤细胞系中 PTP4A1 mRNA 的表达水平明显高于未癌变的细胞。在 6 种恶性黑色素瘤细胞中, 有 5 种都高表达 PTP4A1^[18]。Han 等^[19]应用 cDNA 芯片技术检测到 PTP4A1 在前列腺癌细胞系中高表达。

本研究结果表明, PTP4A1 蛋白在舌鳞癌组织中的表达显著高于正常舌组织中, 进一步分析发现, 在有淋巴转移的患者中, PTP4A1 表达也显著高于未发生淋巴转移的患者, 而其表达水平与患者的性别、年龄、肿瘤大小、临床分期分级等无明显相关性。PTP4A1 的 mRNA 表达水平在舌鳞癌组织和 TCA8113 细胞中的表达均高于在癌旁组织和正常舌组织的表达, 癌旁组织的表达水平高于正常舌组织的表达, 并且差异具有统计学意义。以上结果提示: PTP4A1 可能与舌鳞癌的发生、浸润和转移有关。Luo 等^[20]研究发现 PTP4A1 通过调节信号通路 Src 和 ERK1/2 来增加基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 等促进肿瘤细胞的移行和侵袭能力。Achiwa 和 Lazo^[21]发现敲除小细胞肺癌的 PTP4A1 基因, 会降低 c-src 的表达来降低细胞的增殖能力和黏附能力和侵袭力。Lu 等^[22]也发现 PTP4A1 基因在肝细胞

癌的高表达时会缩短人肝细胞癌患者的生存时间。PTP4A1 在肿瘤发生发展中的分子机制还有待进一步的研究。

肝磷酸酶再生生长因子家族蛋白作为蛋白酪氨酸磷脂酶家族的一大亚类,同蛋白酪氨酸磷脂酶一样广泛参与机体的各种生理和病理行为。本文通过研究 PTP4A1 在舌鳞状癌组织中的表达以及探讨其表达情况与临床病理参数之间的关系。结果表明,PTP4A1 有可能作为舌鳞状细胞癌发生和远期转移的一个分子标志,也可能为舌鳞癌的分子靶向治疗提供一些新的思路。

参 考 文 献

- [1] Stephens B J, Han H, Gokhale V, et al. PRL phosphatases as potential molecular targets in cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(11): 1653–1661.
- [2] Zeng Q, Si X, Horstmann H, et al. Prenylation dependent association of protein tyrosine phosphatases PRL1, 2 and 3 with the plasma membrane and the early endosome[J]. *Biol Chem*, 2000, 275 (28): 21444–21452.
- [3] Zeng Q, Dong J M, Guo K, et al. PRL-3 and PRL-1 promote cell migration, invasion, and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2003, 63 (11): 2716–2722.
- [4] Cates C A, Michael R L, Staybrook K A, et al. Prenylation of oncogenic human PTP(CAAX) protein tyrosine phosphatases[J]. *Cancer Lett*, 1996, 110(1–2): 49–55.
- [5] Diamond R H, Cressman D E, Laz T M, et al. PRL-1, a unique nuclear protein tyrosine phosphatase, affects cell growth[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(6): 3752–3762.
- [6] Polato F, Codegoni A, Fruscio R, et al. PRL-3 phosphatase is implicated in ovarian cancer growth[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(19Pt1): 6835–6839.
- [7] Zhao G P, Zhou Z G, Lei W Z, et al. Expression of phosphatase of regenerating liver-3 mRNA and its clinical implications in human colorectal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2005, 8(3): 237–240.
- [8] Radke I, Gotte M, Kersting C, et al. Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL-1, PRL-2, and PRL-3 in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3): 347–354.
- [9] Miskad U A, Semba S, Kato H, et al. High PRL-3 expression in human gastric cancer is a marker of metastasis and grades of malignancies; an in situ hybridization study[J]. *Virchows Arch*, 2007, 450(3): 303–310.
- [10] Liu Y Q, Li H X, Lou X, et al. Expression of phosphatase of regenerating liver 1 and 3 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(8): 1307–1312.
- [11] Johnson N W, Warnakulasuriya S, Gupta P C, et al. Global oral health inequalities in incidence and outcomes for oral cancer causes and solutions[J]. *Adv Dent Res*, 2011, 23(2): 237–246.
- [12] Alonso A, Sasin J, Bottini N, et al. Protein tyrosine phosphatases in the human genome[J]. *Cell*, 2004, 117(6): 699–711.
- [13] Wang Y, Li Z F, He J, et al. Expression of human phosphatases of regenerating liver (PRLs) in colonic adenocarcinoma and its correlation with lymph node metastasis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(10): 1179–1184.
- [14] Li Z, Zhan W, Wang Z, et al. Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SCG7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(1): 229–237.
- [15] Wang L, Peng L, Dong B, et al. Overexpression of phosphatase of regenerating liver-3 in breast cancer; association with a poor clinical outcome[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(10): 1517–1522.
- [16] Reich R, Hadar S, Davidson B. Expression and clinical role of protein of regenerating Liver (PRL) phosphatases in ovarian carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(2): 1133–1145.
- [17] Bardelli A, Saha S, Sager J A, et al. PRL-3 expression in metastatic cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(15): 5607–5615.
- [18] Wang J, Kirby C E, Herbst R. The tyrosine phosphatase PRL-1 localizes to the endoplasmic reticulum and the mitotic spindle and is required for normal mitosis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(48): 46659–46668.
- [19] Han H, Bearss D J, Browne L W, et al. Identification of differentially expressed genes in pancreatic cancer cells using cDNA microarray[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10): 2890–2896.
- [20] Luo Y, Liang F, Zhang Z Y. PRL-1 promotes cell migration and invasion by increase MMP2 and MMP9 expression through Src and ERK1/2 pathway[J]. *Biochemistry*, 2009, 48(8): 1838–1846.
- [21] Achiwa H, Lazo J S. PRL-1 Tyrosine phosphatase regulates c-src levels, adherence and invasion in human lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(2): 643–650.
- [22] Lu J W, Chang J G, Yeh K T, et al. Increased expression of PRL-1 protein correlates with shortened patient survival in human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(4): 287–293.

(责任编辑: 关蕴良)