

肿瘤诊断与基因治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2014.01.004

VE-cadherin 在不同侵袭性能非小细胞肺癌细胞株的表达及沉默 VE-cadherin 对非小细胞肺癌细胞株侵袭、迁移的影响

顾雪霜, 陶 韬, 陈 虹, 周俊豪, 彭单伊, 张丽君

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨 VE-cadherin 在不同侵袭性能非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞株的表达及沉默 VE-cadherin 对 NSCLC 细胞株侵袭、迁移的影响。**方法:**通过定量 PCR 及 Western blot 检测 VE-cadherin 在高侵袭性能的 NSCLC 细胞株 PG、中度侵袭性能的 NSCLC 细胞株 H1299 及低侵袭性能的 NSCLC 细胞株 PA 中 mRNA 及蛋白的表达;并通过 RNA 干扰沉默 VE-cadherin 的表达来探讨其对 NSCLC 细胞株 PG 侵袭、迁移能力的影响。**结果:**VE-cadherin 在 3 种 NSCLC 细胞株中都有表达,且其 mRNA 及蛋白在 3 种细胞株中的表达强度依次为 PG、H1299、PA, PG 与 H1299 相比较,差异有统计学意义($P=0.000$), PA 与 PG、H1299 相比较,差异均具有统计学意义($P=0.000$);Transwell 小室基质侵袭实验结果显示,干扰组与对照组的侵袭细胞数分别为(34.33 ± 3.06)个和(86.00 ± 7.93)个,组间比较差异有统计学意义($P=0.000$);划痕损伤实验结果显示,对照组与干扰转染组的细胞迁移距离相比,24 h 内没有明显差异($P=0.825$),而 48、72 h 内对照组明显高于干扰转染组,差异具有统计学意义($P=0.000$)。**结论:**VE-cadherin 可能参与 NSCLC 的侵袭和迁移,并在此过程中起重要作用;VE-cadherin 可能会成为治疗 NSCLC 侵袭、血管生成和转移的又一新靶点。

【关键词】非小细胞肺癌;VE-cadherin;侵袭;转移**【中图分类号】**R781.5**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-11

Expression of VE-cadherin in different non-small cell lung cancer cell lines and effects of VE-cadherin silence on the invasion and metastasis of non-small cell lung cancer cell lines

Gu Xueshuang, Tao Tao, Chen Hong, Zhou Junhao, Peng Danyi, Zhang Lijun

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To detect the expression of VE-cadherin in different non-small cell lung cancer cell(NSCLC) lines with distinct invasion performance and to investigate the effects of the VE-cadherin silence on the invasion and metastasis of NSCLC cell lines. **Methods:** Expression of the VE-cadherin mRNA and protein were detected by quantitative PCR and Western blot in NSCLC cell lines with highly invasive, normally and low invasive ability(PG, H1299 and PA). Effects of expression of VE-cadherin on the invasion and metastasis of PG cell line were explored by RNA interference. **Results:** VE-cadherin expressed in 3 kinds of NSCLC cell lines. mRNA and protein expression intensity of VE-cadherin was higher in PG, followed by H1299 and PA cell lines with statistical differences between PG and H1299($P=0.000$) and statistical differences between PA and H1299, PG($P=0.000$). Result of Transwell chamber matrigal invasion assays revealed that the numbers of invasive cells of control group and interference group were 34.33 ± 3.06 and 86.00 ± 7.93 respectively, with statistical differences between groups($P=0.000$). Results of scratch damage experiment showed that the migration abilities between control group and interference group had no obvious differences in the first 24 h($P=0.825$). But after 48 h or 72 h, metastasis distance of control group was farther than that of interference group with statistical differences($P=0.000$). Invasion and metastasis of PG cell were down regulated by the reduction of the expression of VE-cadherin. **Conclusions:** VE-cadherin may play a critical role in the invasion and metastasis of NSCLC and may become a new target in the prevention and treatment of invasion, angiogenesis and metastasis of NSCLC.

【Key words】non-small cell lung cancer; VE-cadherin; invasion; metastasis

作者介绍:顾雪霜, Email: 1095960600@qq.com,

研究方向:肺癌的生物学治疗。

通信作者:陈 虹, Email: hopehong2003@yahoo.com.cn。

基金项目:国家临床重点专科建设资助项目;重庆市自然科学基金

资助项目(编号:CSTC2011jjA10052)。

肺癌是最常见的肺部原发性恶性肿瘤。据统计,全球肺癌发病率及死亡率居癌症首位。目前肺癌的 5 年生存率只有 15%,而 75%~80% 系非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。肿瘤侵袭、转移是其治疗难度大、预后差、死亡率高的一个重要原因。因此,探讨肺癌侵袭转移的机制,寻找预防和治疗肺癌侵袭、转移的新靶点,对降低肺癌患者的死亡率和改善预后,将有十分重要的意义。近年来对肿瘤血管新生的研究表明,血管新生在实体肿瘤的恶变、生长、转移等方面是至关重要的。VE-cadherin 是特异性表达于血管内皮的钙黏蛋白^[1],在多种肿瘤如乳腺癌、结肠癌、骨肉瘤等的血管形成过程中起重要作用^[2-4]。前期初步发现 VE-cadherin 与 NSCLC 的血管生成密切相关(研究成果待发表)。VE-cadherin 是否与 NSCLC 的侵袭、转移相关,并在此过程中发挥重要作用,引起了笔者的极大兴趣,且目前国内外在此方面的研究报道甚少。为此,本研究探讨了 VE-cadherin 在不同侵袭性能的 NSCLC 细胞株 PG(高侵袭性能)、H1299(中等侵袭性能)、PA(低侵袭性能)中的 mRNA 及蛋白表达水平的差异,并通过 RNA 干扰沉默 VE-cadherin 来探讨其对 NSCLC 细胞株 PG 侵袭、迁移能力的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

NSCLC 细胞株 PG、H1299、PA 购自上海生命科学院;胰蛋白酶、胎牛血清、RPMI1640 培养基、青霉素、链霉素均为美国 Gibco 公司产品;兔抗人多克隆抗 VE-cadherin(Abcam 公司);兔抗人 GAPDH 多克隆抗体、Transwell 小室(Corning 公司);Matrigel 基质胶(BD 公司);转染试剂 Lipofectamin RNAiMAX Reagent 和总 RNA 提取试剂 TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司;反转录试剂盒及实时荧光定量 PCR 检测试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;RIPA 裂解液及蛋白酶抑制剂、BCA 蛋白定量检测试剂盒等 Western blot 相关试剂购自碧云天公司;PCR 引物 VE-cadherin 引物:上游 5'-TTTCCAGCA-GCCTTTCTACCA-3',下游 5'-GGAAGAACTGGCCCTTGTC-3',扩增产物 145 bp;GAPDH 引物:上游 5'-ACCTGACCT-GCCGTCTAGAA-3',下游 5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3',扩增产物为 227 bp,由上海生工生物工程技术有限公司合成;靶向 VE-cadherin 的 1 条小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)参考文献[5],其正义链:5'-GGAACCAGA-UGCACAUUGAUU-3',反义链:5'-UCAAUUGUCAUCUGG-UUCCUU-3'和 1 条阴性对照 siRNA,由上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和靶向 VE-cadherin 的 siRNA 转染 人 NSCLC 细胞株 PG、PA 及 H1299 用含 10%FBS 的 RPMI1640 培养基,37℃、5%CO₂ 条件下培养,细胞融合度 80%左右时提取 mRNA 及蛋白;PG 细胞进行转染前 1 d 换取新鲜培养液。采用 RNAiMAX 脂质体转染反转录法,设空白对照组、干扰组、阴性对照组,Optimer 500 μ l, siRNA1.5 μ l, RNAi MAX 5 μ l 混匀,室温静置 20 min 后,每孔加入 2×10^5 个细胞接种于 6 孔板中,6 h 后换液,48 h 后提取 RNA 及蛋白。

1.2.2 Real-time PCR 法检测 VE-cadherin mRNA 表达 转染 48 h 后,采用 Trizol 法提取 RNA,紫外分光光度计测定 A_{260 nm} 和 A_{280 nm},以检验 RNA 含量和纯度,并置于 -70℃ 保存。反转录体系 20 μ l,按照 TaKaRa 反转录试剂盒提供说明书进行。扩增条件:预变性 95℃ 5 min 后,95℃ 10 s,55℃ 30 s,共 40 循环。独立重复实验 3 次。

1.2.3 Western blot 法检测 VE-cadherin 蛋白表达 转染 48 h 后,常规方法提取细胞总蛋白,取蛋白提取物 50 μ g 进行 SDS-PAGE 电泳。在 250 mA 电流下,转膜 100 min,封闭 1 h,兔抗 VE-cadherin(1:1 000 稀释)4℃ 过夜,TBST 洗 5 min $\times$ 5,与二抗在室温下反应 1 h,TBST 洗 5 min $\times$ 5,ECL 法显影。同时,以 GAPDH(1:800 稀释)为对照。将条带结果进行扫描。

1.2.4 Transwell 小室基质侵袭实验 细胞基膜重建侵袭实验在 Transwell 小室中进行,滤膜孔径 8 mm。将 Matrigel 用不含 FBS 的 RPMI1640 培养液按 1:8 稀释后取 60 μ l 加入 Transwell 小室的上室中,室温下干燥 24 h,将小室置入预先加入 500 μ l 含 15%FBS 的 RPMI1640 培养液的 24 孔板内;小室在临用前加用 100 μ l 不含 FBS 的 RPMI1640 培养液进行水化 0.5 h;取转染后继续培养 24 h 的 PG 细胞,以无血清的 RPMI1640 培养液制成 1×10^5 个/ml 的单细胞悬液,取 100 μ l 加入上室内,置 37℃、5%CO₂ 的培养箱内培育 24 h 后取出,以棉签小心刮除滤膜上面的细胞,侵袭并黏附到膜下的细胞以甲醇固定,结晶紫染色计数,每张膜在光学显微镜(100 $\times$)下随机取 5 个视野计数侵袭的细胞数,独立重复实验 3 次,计算平均值。

1.2.5 划痕损伤实验 3×10^5 个细胞接种于 6 孔板中,常规培养,待细胞长满单层,弃去培养液,用 PBS 漂洗 1 次,用灭菌的 200 μ l 移液器枪头在皿底划 5 个宽度 1.2 mm、长度 50 mm 的直线,用 PBS 漂洗 2 次,换不含 FBS 的培养液,置 37℃、5%CO₂ 的培养箱内培养,分别在 24、48、72 h 置于 40 倍的相差倒置显微镜下拍照,在图像分析软件 Scion Imagev4.0.2 界面下,计算划痕两侧细胞迁移距离,实验重复 3 次。

1.3 统计学处理

采用 SAS 8.1 统计软件进行分析,所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。PA、PG、H1299 3 株细胞株 mRNA、蛋白表达水平的差异及不同处理组(干扰组、阴性对照组及空白对照组)VE-cadherin mRNA、蛋白表达水平差异采用单因素方差分析,组间两两比较用 SNK-*q* 法(检验水准为 0.05);干扰组及对照组的侵袭细胞数的差异用独立样本 *t* 检验;不同处

理组细胞各个时间点迁移距离的差异采用两因素 2×3 析因设计的方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 VE-cadherin 在不同侵袭性能 NSCLC 细胞株 mRNA 及蛋白表达水平的差异

VE-cadherin 在 3 种 NSCLC 细胞株中都有表达,且其 mRNA 及蛋白在高侵袭性能的 NSCLC 细胞株 PG 表达最强,其次为中度侵袭性能的 NSCLC 细胞株 H1299, H1299 与 PG 相比,差异具有统计学意义 ($P=0.000$);低侵袭性能的 NSCLC 细胞株 PA 表达最弱,与 PG、H1299 相比,差异具有统计学意义 ($P=0.000$)。图 1 VE-cadherin mRNA 在不同侵袭性能 NSCLC 细胞株 PG、H1299、PA 的表达水平均值依次为 (0.9828 ± 0.0034) 、 (0.5545 ± 0.0046) 、 (0.3297 ± 0.0065) , 3 种细胞株的 mRNA 表达水平差异有统计学意义 ($F=4400.07, P=0.000$), 在检验水准为 0.05 水平上, PG、H1299 与 PA 3 组两两比较,差异均有统计学意义 ($P=0.000$)。图 2 VE-cadherin 蛋白在不同侵袭性能 NSCLC 细胞株 PG、H1299、PA 的蛋白表达水平均值依次为 (0.8713 ± 0.0092) 、 (0.5270 ± 0.0022) 、 (0.3379 ± 0.0505) , 3 种细胞株的蛋白表达水平差异有统计学意义 ($F=1896.482, P=0.000$)。在检验水准为 0.05 水平上, PG、H1299 与 PA 3 组两两比较,差异均有统计学意义 ($P=0.000$)。

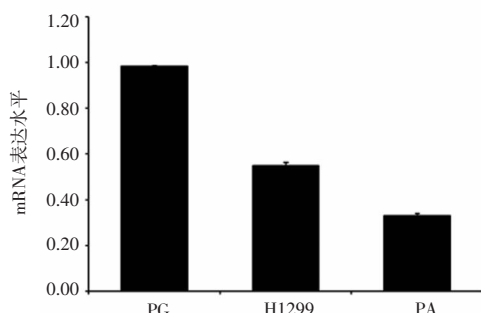
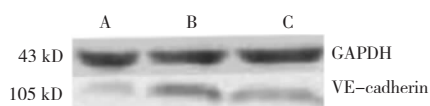


图 1 VE-cadherin mRNA 在不同侵袭性能 NSCLC 细胞株 PG、H1299、PA 的表达水平

Fig.1 Expression of the VE-cadherin mRNA in different non-small cell lung cancer cell lines (PG, H1299, PA) with distinct invasion performances



A. 干扰组; B. 空白对照组; C. 阴性对照组

图 2 VE-cadherin 蛋白在不同侵袭性能 NSCLC 细胞株 PG、H1299、PA 的蛋白表达水平

Fig.2 Expression of VE-cadherin protein in different non-small cell lung cancer cell lines (PG, H1299, PA) with distinct invasion performances

2.2 Real-time PCR 和 Western blot 法检测通过 RNA 干扰后 PG 细胞株中 VE-cadherin 的表达

Real-time PCR 显示,空白对照组、阴性对照组、干扰组的 mRNA 表达水平均值依次为 (0.7149 ± 0.0739) 、 (0.7131 ± 0.0431) 、 (0.2099 ± 0.0056) , 3 组的 mRNA 表达水平差异有统计学意义 ($F=103.593, P=0.000$) (图 3)。Western blot 显示,空白对照组、阴性对照组、干扰组的蛋白表达水平均值依次为 (0.7265 ± 0.0029) 、 (0.7115 ± 0.0070) 、 (0.2980 ± 0.0020) , 3 组的蛋白表达水平差异有统计学意义 ($F=2856.217, P=0.000$)。在检验水准为 0.05 水平上, 3 组两两比较,空白对照组和阴性对照组的 mRNA 及蛋白水平没有明显差异 (mRNA 水平, $P=0.967$; 蛋白水平, $P=0.058$) (图 4); 相对于阴性对照组,干扰组 VE-cadherin 的 mRNA 及蛋白表达明显下调,相对于阴性对照组,干扰组 VE-cadherin 表达下调约 70.6%, 两者的差异具有统计学意义 ($P=0.000$)。

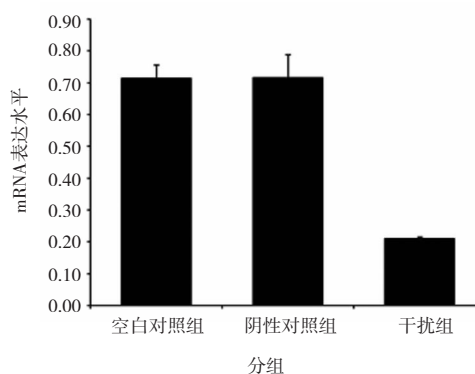
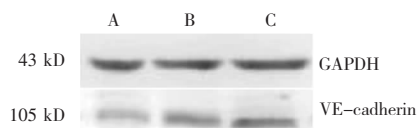


图 3 VE-cadherin mRNA 在空白对照组、干扰组及阴性对照组的表达

Fig.3 Expression of VE-cadherin mRNA in interference group, blank control group and negative control group



A. 干扰组; B. 空白对照组; C. 阴性对照组

图 4 VE-cadherin 蛋白在干扰组、空白对照组及阴性对照组的表达

Fig.4 Expression of VE-cadherin protein in interference group, blank control group and negative control group

2.3 沉默 VE-cadherin 对肺癌细胞株 PG 侵袭性能的影响

Transwell 小室基质侵袭实验结果显示,干扰组与阴性对照组的侵袭细胞数分别为 (34.33 ± 3.06) 个和 (86.00 ± 7.93) 个 (图 5), 组间比较差异有统计学意义 ($t=-10.522, P=0.000$)。

2.4 沉默 VE-cadherin 后对 PG 细胞迁移能力的影响

划痕损伤实验结果显示,干扰组 24、48、72 h 的迁移距离分别为 (890.00 ± 55.67) 、 (1236.67 ± 61.10) 、 (1553.00 ± 50.33) μm , 阴性对照组 24、48、72 h 的迁移距离分别为 $(900.00 \pm$

66.14)、(1 610.00 ± 36.06)、(2 150.00 ± 50.00) μm 。方差分析结果: 总体: $F=239.350, P=0.000$; 时间因素: $F=471.270, P=0.000$; 处理因素: $F=164.250, P=0.000$; 时间因素与处理因素的交互作用: $F=44.980, P=0.000$ 。因为时间因素与处理因素的交互作用有统计学意义, 所以分析时间因素和处理因素的主效应没有太大意义, 应该分析单独效应。固定处理因素在 2 个不同水平(干扰组和阴性对照组), 干扰组在不同时间点迁移距离的差异有统计学意义($F=112.950, P=0.000$), 阴性对照组在不同时间迁移距离的差异有统计学意义($F=403.300, P=0.000$); 阴性对照组与干扰组在不同的时间点上变化不一致, 说明有明显的交互效应存在; 阴性对照组与干扰组的细胞迁移距离相比, 24 h 内没有明显差异($F=0.05, P=0.825$), 48 h 和 72 h 阴性对照组明显高于干扰组, 差异具有统计学意义(48 h, $F=71.510, P=0.000$); 72 h, $F=182.660, P=0.000$)。见图 6。

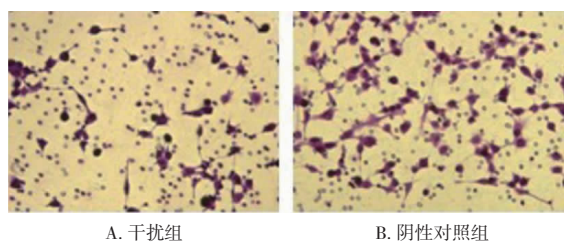


图 5 Transwell 小室侵袭实验后干扰组和阴性对照组 PG 细胞穿过 matrigel 胶情况(100 ×)

Fig.5 NSCLC PG cells permeating matrigel in interference group and negative control group after Transwell invasion assay(100 ×)

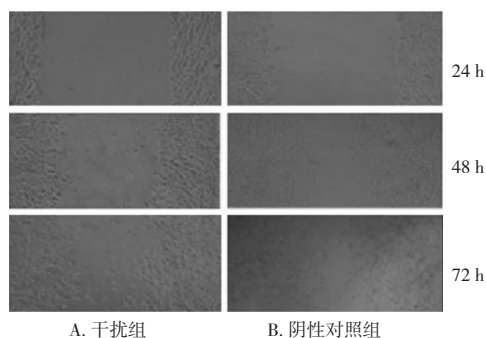


图 6 划痕实验后干扰组和阴性对照组各个不同时间点的迁移距离(100 ×)

Fig.6 Migration distance of human NSCLC PG cells at different time points in interference group and negative control group after scratch damage assay(100 ×)

3 讨论

肿瘤的侵袭、转移是一个复杂的多阶段过程, 在肿瘤发生侵袭转移的多步骤过程中, 无论肿瘤转移的起始或终末阶段, 血管生成均发挥着重要作用。VE-cadherin 基因位于人类 16q22.1, 特异性表达于

血管内皮细胞, 定位于内皮细胞与内皮细胞连接上, 是血管形成过程中必不可少的^[6-7]。新近的研究表明, VE-cadherin 在恶性黑色素瘤、结肠癌等多种肿瘤的血管生成过程中起重要作用。

国内外对 VE-cadherin 在 NSCLC 中的研究甚少。仅 Dome 等^[8]发现, 与健康者相比, NSCLC 患者外周血中 VE-cadherin 的 mRNA 水平并没有显著的增加。本研究前期发现 VE-cadherin 为调控肺癌血管生成的重要细胞因子之一(待发表), 而其对 NSCLC 肿瘤侵袭、转移方面的研究国内外鲜见, 仅 Liao 等^[9]应用 VE-cadherin 的抗体阻断 VE-cadherin 介导的同嗜黏附作用, 可以抑制裸鼠皮下种植的 Lewis 肺癌细胞和人 A431 上皮癌细胞的生长和转移。

因此推测 VE-cadherin 在 NSCLC 侵袭、转移方面起重要作用。为此本研究首先通过探讨 VE-cadherin 在不同侵袭性能 NSCLC 细胞株 mRNA 及蛋白的表达, 结果提示 VE-cadherin 在中度侵袭性能 NSCLC 细胞株 H1299 和低侵袭性能的 PA 与高侵袭性能的 PG 细胞相比, 其 mRNA 及蛋白的表达差别明显。本研究结果表明具有侵袭性能的 NSCLC 细胞株有 VE-cadherin 的表达, 而且其表达强弱与 NSCLC 细胞株的侵袭性能成正相关, VE-cadherin 的表达可能促进了 NSCLC 的侵袭转移。

本研究进一步通过 RNA 干扰技术降低 VE-cadherin 的表达来探讨其对 PG 细胞侵袭、迁移能力的影响, 结果表明阴性对照组比干扰组的侵袭细胞数明显增多。细胞迁移距离在阴性对照组与干扰转染组相比, 24 h 内没有明显差异, 而 48 h 和 72 h 时阴性对照组明显高于干扰转染组。以上结果表明, VE-cadherin 参与 NSCLC 的侵袭和迁移, 在 NSCLC 的侵袭和转移中起重要作用; VE-cadherin 可能会成为治疗 NSCLC 侵袭、血管形成和转移的又一新靶点, 通过 RNA 干扰技术沉默肿瘤细胞中的此基因可能会成为治疗肿瘤的一条新途径。

VE-cadherin 参与 NSCLC 的侵袭、转移具体机制目前尚不明确。P120ctn 为连环蛋白家族(catenin)中最新发现的一员。在钙黏蛋白复合体中, 调节钙黏蛋白的转归, 并通过延长钙黏蛋白的半衰期而控制其细胞表面的数量而影响细胞间黏附的强度及调节细胞信号转导^[10-12]。VE-cadherin 是否通过 P120ctn 介导而影响 NSCLC 的侵袭、转移目前尚不明确, 本课题组拟通过进一步的研究来明确其具体

肿瘤诊断与基因治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2014.01.005

血管内皮钙黏蛋白在非小细胞肺癌中的表达及其意义

周俊豪, 陶 韬, 陈 虹, 顾雪霜, 彭单伊, 张丽君

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的表达及其与临床病理特征之间的关系,并分析其与血管内皮生长因子(vascular endothelial grow factor, VEGF)之间的相关性。**方法:**应用免疫组化 SP 法检测 72 例 NSCLC 组织及相应癌旁正常组织 VE-cadherin 的表达情况;其中 34 例用 qRT-PCR 法检测 mRNA 的表达情况,并以 VEGF 为阳性参照。Western blot 检测肺癌细胞株 A549 和人正常支气管上皮细胞(normal human bronchial epithelial cells, NHBE)中 VE-cadherin 的表达,以及干扰后各细胞株的表达情况。**结果:**72 例 NSCLC 组织癌细胞和 VE-cadherin 的阳性表达率分别为 69.4%、52.8%, 均明显高于对应癌旁正常组织肺泡上皮细胞 0% 和血管内皮细胞 20.8% ($P < 0.05$);有淋巴结转移组中的表达量均明显高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$);Ⅲ、Ⅳ期的阳性表达率均明显高于 I、II 期 ($P < 0.05$)。VEGF 在 NSCLC 组织癌细胞和血管内皮细胞中的阳性表达率分别为 84.7%、62.5%, 均显著高于对应的癌旁正常组织肺泡上皮细胞 16.7% 和血管内皮细胞 29.2% ($P < 0.05$)。经 qRT-PCR 分析, VE-cadherin mRNA 在癌组织和癌旁正常组织中的相对表达量分别为 1.15 ± 0.87 、 0.70 ± 0.57 ; VEGF mRNA 的相对表达量分别为 1.39 ± 1.17 、 0.79 ± 0.65 ($P < 0.05$)。两者在蛋白水平和 mRNA 水平均呈正相关 ($P = 0.001$, $P = 0.008$)。Western blot 结果示在 A549 细胞株中可检测到 VE-cadherin 表达,但在 NHBE 中不表达。siRNA 可降低 VE-cadherin 在 A549 细胞株中的表达。**结论:**VE-cadherin 可能在 NSCLC 血管生成中起重要作用,且可能与 VEGF 具有协同作用, siRNA 可有效抑制 VE-cadherin 在肺癌细胞株 A549 中的表达。

【关键词】非小细胞肺癌;血管内皮钙黏蛋白;血管生成;RNA 干扰

【中图分类号】R734.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-07-08

作者介绍:周俊豪, Email: 540808919@qq.com,

研究方向:肺癌的生物学行为及综合治疗。

通信作者:陈 虹, Email: hopehong2003@yahoo.com.cn。

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(编号: cstc2011jjA10052)。

机制。

参 考 文 献

- [1] Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(2): 223-232.
- [2] Parker BS, Argani P, Cooker BP, et al. Alteration in vascular gene expression in invasive breast carcinoma[J]. Cancer Res, 2004, 64(21): 7857-7866.
- [3] Li H, Shi X, Liu J, et al. The soluble fragment of VE-cadherin inhibits angiogenesis by reducing endothelial cell proliferation and tube capillary formation[J]. Cancer Gene Ther, 2010, 17(10): 700-707.
- [4] Harris ES, Nelson WJ. VE-cadherin: at the front, center, and sides of endothelial cell organization and function[J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(5): 651-658.
- [5] Ha CH, Bennett AM, Jin ZG. A novel role of vascular endothelial cadherin in modulating c-src activation and downstream signaling of vascular endothelial growth factor[J]. J Biol Chem, 2008, 283(11): 7261-

7270.

- [6] Zhang LZ, Mei J, Qian ZK, et al. The Role of VE-cadherin in osteosarcoma Cells[J]. Pathol Oncol Res, 2010, 16(1): 111-117.
- [7] Khanna P, Yunkunis T, Muddana HS, et al. p38 MAP kinase is necessary for melanoma-mediated regulation of VE-cadherin disassembly[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2010, 298(5): C1140-C1150.
- [8] Dome B, Timar J, Dobos J, et al. Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(14): 7341-7347.
- [9] Liao F, Li Y, O'Connor W, et al. Monoclonal antibody to vascular endothelial cadherin is a potent inhibitor of angiogenesis, tumor growth, and metastasis[J]. Cancer Res, 2000, 60(24): 6805-6810.
- [10] Davis MA, Ireton RC, Reynolds AB. A core function for P120-catenin in cadherin turnover[J]. J Cell Biol, 2003, 163(3): 525-534.
- [11] Esser S, Lampugnani MG, Corda M, et al. Vascular endothelial growth factor induce VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells[J]. J Cell Sci, 1998, 111(pt 13): 1853-1865.
- [12] Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the β -arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin[J]. Nat Cell Biol, 2006, 8(11): 1223-1234.

(责任编辑: 冉明会)