

肿 瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001818

T-cadherin 蛋白在急性早幼粒细胞白血病中表达及其临床意义

王 萍

(陆军军医大学第一附属医院(西南医院)血液病中心,重庆 400038)

【摘要】目的:探讨 T-钙黏蛋白(T-cadherin)在急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者中的表达情况及临床意义。**方法:**采用免疫组化法检测并分析 60 例 APL 患者和同期检查健康者 60 例骨髓活检组织中 T-cadherin 蛋白的表达情况,并分析 T-cadherin 蛋白的表达水平与 APL 患者临床病理特征、临床疗效和生存预后的关系。**结果:**T-cadherin 蛋白在 APL 患者中低表达率和高表达率分别是 71.7%和 28.3%;在正常人骨髓活检组织中的低表达率和高表达率分别是 25.0%和 75.0%,2 组间进行比较具有统计学差异($\chi^2=26.162, P=0.000$)。APL 患者骨髓活检组织中 T-cadherin 蛋白的表达与患者危险度分级、早幼粒细胞比例和患者复发有关(均 $P<0.05$),与患者年龄、性别、白细胞计数、血红蛋白计数和血小板计数数目无关(均 $P>0.05$)。采用 Cox 回归模型分析显示,危险度分级、早幼粒细胞比例和 T-cadherin 蛋白低表达是 APL 患者复发的独立危险因素(均 $P<0.05$)。T-cadherin 蛋白低表达组的缓解率和总有效率分别是 62.8%和 69.8%,T-cadherin 蛋白高表达组的缓解率和总有效率分别为 88.2%和 94.1%,两组比较无统计学差异(均 $P>0.05$)。经过 Log-rank 检验显示 APL 患者 T-cadherin 蛋白低表达和 T-cadherin 蛋白高表达的 5 年生存率分别是 53.5%和 82.4%($\chi^2=4.294, P=0.035$)。Kaplan-Meier 生存分析显示 T-cadherin 蛋白低表达 5 年生存率明显低于 T-cadherin 蛋白高表达组($P=0.045$)。**结论:**T-cadherin 蛋白在 APL 患者中呈明显低表达,并与患者危险度分级、早幼粒细胞比例和患者复发有关,可能是生存预后的重要判断因子。

【关键词】急性早幼粒细胞白血病;T-钙黏蛋白;疗效;预后

【中图分类号】R551.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-12-23

Expression and clinical significance of T-cadherin in acute promyelocytic leukemia

Wang Ping

(The Blood Disease Center, the First Affiliated Hospital(Southwest Hospital), Army Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the expression and clinical significance of T-cadherin in patients with acute promyelocytic leukemia(APL). **Methods:** A total of 60 patients with APL and 60 healthy subjects who underwent physical examination were enrolled, and immunohistochemistry was used to measure the expression of T-cadherin in bone marrow biopsy samples. The association of the expression of T-cadherin with clinicopathological features, clinical outcomes, and survival/prognosis was analyzed. **Results:** The low and high expression rates of T-cadherin were 71.7% and 28.3% in APL patients and 25.0% and 75.0% in healthy subjects, and there was a significant difference between the two groups($\chi^2=26.162, P=0.000$). In APL patients, the expression of T-cadherin in bone marrow biopsy samples was associated with risk classification, percentage of promyelocytes, and recurrence(all $P<0.05$) and was not associated with age, sex, white blood cell count, hemoglobin, and platelet count(all $P>0.05$). The multivariate Cox regression analysis showed that risk classification, percentage of promyelocytes, and low expression of T-cadherin were independent factors for recurrence in patients with APL(all $P<0.05$). The low-T-cadherin expression group had a remission rate of 62.8% and an overall response rate of 69.8%, and the high-T-cadherin expression group had a remission rate of 88.2% and an overall response rate of 94.1%; there was no significant difference between the two groups(both $P>0.05$). The log-rank test revealed that the five-year survival rate was 53.5% in APL patients with low expression of T-cadherin and 82.4% in those with high expression($\chi^2=4.294, P=0.035$). The Kaplan-Meier

survival analysis showed that the patients with low expression of T-cadherin had a significantly lower 5-year survival rate than those with high expression($P=0.045$). **Conclusion:** There is low expression of T-cadherin in APL patients, which is associated

作者介绍:王 萍, Email: 512199313@qq.com,

研究方向:血液系统疾病的基础与临床研究。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180705.0902.002.html>

(2018-07-05)

with risk classification, percentage of promyelocytes, and recurrence. Therefore, T-cadherin may be an important predictor for survival/prognosis.

[Key words] acute promyelocytic leukemia; T-cadherin; clinical outcome; prognosis

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是一种急性髓细胞白血病 (acute myelocytic leukemia, AML), 占 AML 的 7%~27%^[1]。临床表现为骨髓或外周血中异常的早幼粒细胞聚集, 血纤蛋白原减少, 易发生严重的出血、凝血并发症, 以致患者早期死亡^[2]。已有学者研究发现初诊时白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、血小板 (blood platelet, PLT) 计数、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 及年龄与预后相关^[3]。APL 是临床上第一个应用诱导分化和针对肿瘤特异性标志分子进行治疗并取得显著疗效的人类恶性肿瘤^[4]。T-cadherin 属于细胞黏附分子 cadherin 超家族的成员之一, 因缺失 cadherin 分子中跨膜区被截短而得名 (又称 CDH13 或 H-cadherin)。近年来, 已经发现 T-cadherin 在多种人类恶性肿瘤, 如肝癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、宫颈癌、乳腺癌中表达均有不同程度的减少^[5-6]。然而国内外尚缺乏 T-cadherin 对 APL 的相关研究。因此, 在本研究中采用免疫组化法检测并分析 60 例 APL 和同期检查健康者 60 例骨髓活检组织中 T-cadherin 蛋白的表达情况, 并分析 T-cadherin 蛋白的表达水平与 APL 患者临床病理特征、临床疗效和生存预后的关系, 为指导 APL 诊断和预后提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 组织标本

选取 2000 年 1 月至 2010 年 1 月在陆军军医大学第一附属医院 (西南医院) 血液病中心住院的 60 例 APL 患者, 其中男 34 例, 女 26 例, 年龄范围 18~80 岁, 发病中位年龄 39 岁, 低危患者 7 例、中危患者 19 例、高危患者 34 例。同时选取经骨髓活检为正常的健康人 60 例作为对照组, 男 37 例, 女 23 例, 年龄范围 18~80 岁, 中位年龄 40 岁。2 组在年龄和性别比较无统计学差异 ($t=0.401, P=0.689; t=0.310, P=0.711$)。诊断标准符合《中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南》(2014 年版), 所有患者均采集骨髓活检后的标本制作石蜡冰冻切片保存, 以供免疫组化使用。

1.2 试验材料与方法

将石蜡冰冻标本进行包埋并制作成 2 μm 厚的连续切片, 其具体免疫组织化学染色步骤参照其说明书进行。其中 SP 染色试剂盒和 DAB 试剂盒购自成都生物制品有限公司, 兔抗人 T-cadherin 单克隆抗体从 Aviva Systems Biology 公司 (重庆) 购买。免疫组化结果判定标准: 采用半定量对 T-cadherin 进行分析, 按阳性细胞的染色强度记分等级为 0 分 (阴性)、1 分 (弱阳性)、2 分 (中度阳性) 和 3 分 (强阳性); 按染色阳性细胞百分比记分等级为 0 分 (阳性细胞 <10%)、1 分 (阳性细胞 10%~25%)、2 分 (阳性细胞 26%~50%)、3 分 (阳性细胞 51%~75%) 和 4 分 (阳性细胞 >75%); 将染色强度和染色百分比相乘得到的分数即为最后染色水平分级, 并将 0~6 分定义为低表达, 7~12 分定义为高表达。所有切片由 2 位病理医生进行双盲阅片, 结果取平均值。

1.3 治疗方法

APL 患者治疗方法分为诱导缓解治疗、巩固治疗、维持治疗、造血干细胞移植及并发症的治疗, 其具体治疗方法参照急性髓性白血病治疗指南^[7]。同时患者的疗效评估参照张之南等主编的第 3 版《血液病诊断及疗效标准》^[8]。近期疗效分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。其中缓解率 = (CR+PR)/样本量 $\times 100\%$, 总有效率 = (CR+PR+SD)/样本量 $\times 100\%$ 。

1.4 分组

将 60 例 APL 患者和 60 例健康人分为试验组和对照组。对 APL 患者 T-cadherin 蛋白的表达情况分为 T-cadherin 蛋白低表达组和 T-cadherin 蛋白高表达组。

1.5 研究内容

观察 T-cadherin 蛋白在 APL 和正常人骨髓活检组织中的表达情况; 分析 T-cadherin 蛋白表达水平与 APL 患者临床病理特征年龄、性别、WBC 数目、血红蛋白 (hemoglobin, HB) 数目、PLT 数目、患者危险度分级、早幼粒细胞比例和患者复发的关系; 并将年龄、性别、WBC、PLT、HB、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、治疗分型和 T-cadherin 蛋白低表达纳入 APL 患者复发的多因素 Cox 回归分析; 观察 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者的临床疗效关系; 同时分析 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者生存预后的关系。APL 一线方案进行诱导治疗、缓解后巩固治疗和维持治疗, 在第 1 年和第 2 年中每 3 个月随访 1 次, 第 3 年以后每 6 个月随访 1 次,

同时以 2 年、3 年和 5 年生存率为预后评价指标,然后绘制 2 组患者的 5 年生存曲线。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对本临床研究的所有数据进行统计和分析,其中对计数资料采用卡方检验,APL 患者复发危险因素行多因素 Cox 模型回归分析,采用 Log-rank 检验 2 组患者的生存率,并采取 Kaplan-Meier 方法绘制 2 组患者生存曲线。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 T-cadherin 蛋白在 APL 和正常人骨髓活检组织中的表达

T-cadherin 蛋白在骨髓活检组织中的表达主要在急性早幼粒细胞膜上,其在 APL 患者中低表达率和高表达率分别是 71.7%和 28.3%;在正常人骨髓活检组织中的低表达率和高表达率分别是 25.0%和 75.0%,2 组间进行比较有统计学差异($\chi^2=26.162, P=0.000$),见表 1。

表 1 T-cadherin 蛋白在 APL 患者和正常人骨髓活检组织中的表达 (n, %)

人群	T-cadherin 蛋白表达		χ^2 值	P 值
	低表达	高表达		
APL (n=60)	43 (71.7)	17 (28.3)	26.162	0.000
正常人 (n=60)	15 (25.0)	45 (75.0)		

2.2 T-cadherin 蛋白表达与 APL 临床病理特征的关系

APL 患者骨髓活检组织中 T-cadherin 蛋白的表达与患者危险度分级、早幼粒细胞比例和患者复发有关(均 $P<0.05$),与患者年龄、性别、WBC、HB 和 PLT 数目无关(均 $P>0.05$),见表 2。

2.3 APL 患者复发与其临床病理特征的关系

以 APL 患者复发情况(复发=1,未复发=0)为因变量,以 APL 患者复发的 8 个临床危险因素为自变量,采用 Cox 回归模型分析影响 APL 患者复发的危险因素。8 个临床危险因素的赋值情况见表 3,结果显示 APL 复发和危险度分级、早幼粒细胞比例和 T-cadherin 蛋白低表达有关(均 $P<0.05$),与患者年龄、性别、WBC 数目、HB 数目和 PLT 数目无关(均 $P>0.05$)。这提示 APL 患者复发的危险因素有危险度分级、早幼粒细胞比例和 T-cadherin 蛋白。见表 4。

2.4 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者的临床疗效关系

T-cadherin 蛋白低表达组的缓解率和总有效率分别是 62.8%和 69.8%,T-cadherin 蛋白高表达组的缓解率和总有效率 88.2%和 94.1%,两组比较无统计学差异(均 $P>0.05$)。见表 5。

2.5 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者生存预后的关系

经过 Log-rank 检验分析显示,APL 患者 T-cadherin 蛋

白低表达和 T-cadherin 蛋白高表达的 2 年生存率分别是 76.7%和 94.1% ($\chi^2=2.246, P=0.112$);3 年生存率分别是 65.1%和 88.2% ($\chi^2=3.207, P=0.066$);5 年生存率分别是 53.5%和 82.4% ($\chi^2=4.294, P=0.035$)。见表 6。同时绘制 Kaplan-Meier 图(图 1),显示 T-cadherin 蛋白低表达 5 年生存率明显低于 T-cadherin 蛋白高表达组($P=0.045$)。

表 2 T-cadherin 蛋白表达与 APL 临床病理特征的关系

病理指标	例数	T-cadherin蛋白表达		χ^2 值	P 值
		(n, %)			
		低表达 (n=43)	高表达 (n=17)		
年龄(岁)				0.823	0.309
≥60	7	4(57.1)	3(42.9)		
<60	53	39(73.6)	14(26.4)		
性别				0.134	0.467
男	34	25(73.5)	9(26.5)		
女	26	18(69.2)	8(30.8)		
WBC				0.014	0.566
≥10×10 ⁹ 个/L	36	26(72.2)	10(27.8)		
< 10×10 ⁹ 个/L	24	17(70.8)	7(29.2)		
HB				0.270	0.428
≥90 g/L	17	13(76.5)	4(23.5)		
< 90 g/L	43	30(69.8)	13(30.2)		
PLT				0.185	0.459
≥40×10 ⁹ 个/L	48	35(72.9)	13(27.1)		
< 40×10 ⁹ 个/L	12	8(66.7)	4(33.3)		
危险度分级				10.189	0.006
高危	34	29(85.3)	5(14.7)		
中危	19	12(63.2)	7(36.8)		
低危	7	2(28.6)	5(71.4)		
早幼粒细胞比例				9.384	0.004
≥70%	42	35(83.3)	7(16.7)		
< 70%	18	8(44.4)	10(55.6)		
复发				4.624	0.028
有	15	14(93.3)	1(6.7)		
无	45	29(64.4)	16(35.6)		

表 3 APL 患者复发影响因素赋值

危险因素	变量名	赋值说明
年龄	X1	≥60 岁=1, <60 岁=0
性别	X2	男=1, 女=0
WBC	X3	<10×10 ⁹ 个/L=1, ≥10×10 ⁹ 个/L=0
HB	X4	<90 g/L=1, ≥90 g/L=0
PLT	X5	<40×10 ⁹ 个/L=1, ≥40×10 ⁹ 个/L=0
危险度分级	X6	高危=1, 中危和低危=0
早幼粒细胞比例	X7	≥70%=1, <70%=0
T-cadherin 蛋白低表达	X8	低表达=1, 高表达=0
患者复发情况	Y	复发=1, 未复发=0

表 4 APL 患者复发与其临床病理特征多因素 Cox 回归分析

危险因素	标准误 (SE)	P 值	RR	95%CI 值
危险度分级	0.304	0.028	1.295	1.102~1.449
早幼粒细胞比例	0.352	0.041	1.194	1.091~1.453
T-cadherin 蛋白低表达	0.193	0.013	1.342	1.148~1.674

表 5 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者的临床疗效关系

	T-cadherin 蛋白表达		χ^2 值	P 值
	低表达 (n=43)	高表达 (n=17)		
CR	17	8		
PR	10	7		
SD	3	1		
PD	13	1		
缓解率 (n, %)	27 (62.8)	15 (88.2)	3.756	0.053
总有效率 (n, %)	30 (69.8)	16 (94.1)	2.792	0.095

表 6 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者生存率 (n, %)

总生存率	T-cadherin 蛋白		χ^2 值	P 值
	低表达 (n=43)	高表达 (n=17)		
2年	33 (76.7)	16 (94.1)	2.246	0.112
3年	28 (65.1)	15 (88.2)	3.207	0.066
5年	23 (53.5)	14 (82.4)	4.294	0.035

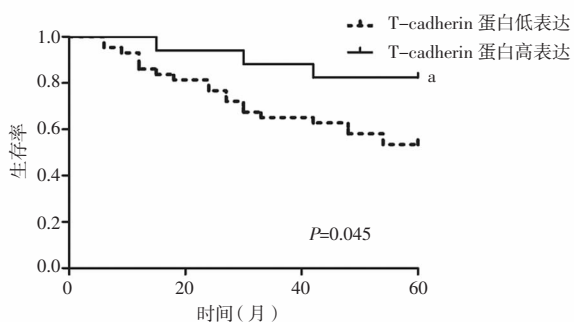
a: 与 T-cadherin 蛋白低表达组相比, $P < 0.05$

图 1 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者生存曲线

3 讨论

APL 是一种病情凶险的急性白血病, 主要以颗粒异常的早幼粒细胞为主, 90% 左右的患者有特征性融合基因 PML/RAR α 和标志性染色体易位 t(15; 17)(q22;q21), 早期多因弥漫性血管内凝血和严重出血死亡^[9]。自采用砷剂和全反式维甲酸广泛应用于临床后, APL 的疗效取得突破性进展, 患者的完

全缓解率、长期生存率以及临床治愈率均明显较传统化疗提高, 因此 APL 成为急性髓性白血病预后较好的亚型之一^[10]。然而仍有 12%~30% 的患者不能长期生存^[9]。目前有研究显示, 年龄、WBC、PLT、骨髓异常早幼粒细胞、染色体核型、免疫表型、DIC 和诱导方案等是影响 APL 长期生存的重要预后因素^[9]。但是在不同的研究中提出了不同的临床预后因素, APL 的预后因素仍未统一^[11]。因此, 本研究采用免疫组化法检测 APL 患者骨髓活检组织中 T-cadherin 蛋白的表达情况, 并分析 T-cadherin 蛋白的表达水平与 APL 患者临床病理特征、临床疗效和生存预后的关系, 为指导 APL 诊断和预后提供理论依据。

T-cadherin 是细胞黏附分子 cadherin 超家族重要成员之一, 其发挥功能主要是调控钙介导的细胞形态及极性形成、细胞粘附、细胞迁移、细胞聚集、细胞识别和细胞信号转导等^[12]。T-cadherin 表达的缺失会使细胞间黏附力减弱, 然后促进肿瘤细胞转移和肿瘤发展及转移呈负相关^[13]。目前, T-cadherin 在多种肿瘤 (胃癌、结直肠癌、鼻咽癌、宫颈癌、肝癌、乳腺癌等) 中呈明显低表达, 并且是肿瘤不良预后的指标^[14]。

目前还未见 APL 和 T-cadherin 蛋白表达的相关报道, 关于 APL 的预后因素也尚未完全明确^[15]。在本研究中, T-cadherin 蛋白在骨髓活检组织中的表达主要在急性早幼粒细胞膜上, 其在 APL 患者中低表达率和高表达率分别是 71.7% 和 28.3%; 在正常人骨髓活检组织中的低表达率和高表达率分别是 25.0% 和 75.0%。这提示在 APL 患者中存在 T-cadherin 蛋白的缺失。同时国内外多项研究也显示 T-cadherin 在胃癌和鼻咽癌等多种肿瘤中表达降低^[16-18]。进一步分析 T-cadherin 蛋白表达与 APL 临床病理特征的关系, 结果显示 T-cadherin 蛋白的表达与患者危险度分级、早幼粒细胞比例和患者复发有关, 与患者年龄、性别、WBC、HB 和 PLT 数目无关。这提示 T-cadherin 表达缺失和疾病的进展有关, 其中 APL 患者复发是疾病进展的重要依据, 在 APL 患者复发的多因素 Cox 回归分析显示 APL 患者复发和危险度分级、早幼粒细胞比例和 T-cadherin 蛋白低表达有关, 说明危险度分级、早幼粒细胞比例和 T-cadherin 蛋白低表达是患者复发的独立危险因素, 这和单因素分析结果相同, 提示 T-cadherin 蛋白和疾病的发生发展密切相关。

探讨 T-cadherin 蛋白表达与 APL 患者的临床疗效结果显示, T-cadherin 蛋白低表达组的缓解率和总有效率分别是 62.8% 和 69.8%, 均低于 T-cadherin 蛋白高表达组的缓解率和总有效率 88.2% 和 94.1%, 然而 2 组比较未见统计学差异。这说明 T-cadherin 蛋白表达可能对治疗效果影响有限, T-cadherin 蛋白低表达患者治疗疗效偏差。此外, 随访 2 年、3 年、5 年显示, APL 患者 T-cadherin 蛋白低表达和 T-cadherin 蛋白高表达的 5 年生存率分别是 53.5% 和 82.4%。Kaplan-Meier 图显示 T-cadherin 蛋白低表达 5 年生存率明显低于 T-cadherin 蛋白高表达组, 说明 T-cadherin 蛋白表达水平和 APL 患者预后明显相关。其主要原因可能是 T-cadherin 基因启动子甲基化影响 T-cadherin 蛋白的表达, 以及 ZEB1、Twist、Snail 等多种转录因子和 Ras/Raf、PI3K/AKT 等多条信号通路会抑制 T-cadherin 转录^[9]。在 T-cadherin 蛋白的表达降低后, 会使得肿瘤间黏附力降低, 导致疾病进展加快。

总之, T-cadherin 蛋白在 APL 患者中呈明显低表达, 并与患者危险度分级、早幼粒细胞比例和患者复发有关, 同时影响患者生存预后。T-cadherin 蛋白可能成为 APL 预后和治疗效果不佳的重要标志物, 为指导 APL 患者的治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues; an overview with emphasis on the myeloid neoplasms[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184(1-2): 16-20.
- [2] Ma Y, Liu L, Jin J, et al. All-trans retinoic acid plus arsenic trioxide versus all-trans retinoic acid plus chemotherapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e158760.
- [3] 龙冰, 朱焕玲, 李建军, 等. 急性早幼粒细胞白血病预后因素分析[J]. *四川医学*, 2010, 31(4): 434-437.
- [4] Chotai PN, Kasangana K, Chandra AB, et al. Recurrent arterial thrombosis as a presenting feature of a variant M3-acute promyelocytic leukemia[J]. *Vasc Specialist Int*, 2016, 32(2): 65-71.
- [5] 李东良, 张志强, 陈少华, 等. T-cadherin 在肝细胞癌中的表达及其与肿瘤复发转移的关系[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(4): 315-318.
- [6] 熊小蔚, 崔明. T-cadherin 与肿瘤[J]. *医学综述*, 2010, 16(8): 1170-1172.
- [7] 卫菊, 王椿. 急性髓性白血病治疗指南[J]. *世界临床药物*, 2004, 25(8): 459-464.
- [8] 张之南, 沈梯. *血液病诊断及疗效标准*[Z]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [9] 岳军峰. 急性早幼粒细胞白血病长期生存预后因素分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2009.
- [10] Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol[J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4298-4302.
- [11] Kimura K, Takeuchi M, Hasegawa N, et al. Severe stomatitis and ileocecal perforation developed after all-trans retinoic acid monotherapy in an HLA-B51-positive patient with acute promyelocytic leukemia[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2016, 57(6): 765-770.
- [12] Wickline ED, Dale IW, Merkel CD, et al. α T-catenin is a constitutive actin-binding α -catenin that directly couples the cadherin-catenin complex to actin filaments[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(30): 15687-15699.
- [13] Wang Z, Wang B, Guo H, et al. Clinicopathological significance and potential drug target of T-cadherin in NSCLC[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 207-216.
- [14] 肖红燕, 庞文燕. T-cadherin 在乳腺癌中的表达及其意义[J]. *哈尔滨医药*, 2014, 34(3): 183-185.
- [15] Ma R, Li T, Cao M, et al. Extracellular DNA traps released by acute promyelocytic leukemia cells through autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2283.
- [16] Frisantiene A, Dasen B, Pfaff D, et al. T-cadherin promotes vascular smooth muscle cell dedifferentiation via a GSK3 β -inactivation dependent mechanism[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(5): 516-530.
- [17] Strale PO, Duchesne L, Peyret G, et al. The formation of ordered nanoclusters controls cadherin anchoring to actin and cell-cell contact fluidity[J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(2): 333-346.
- [18] Zhong YH, Peng H, Cheng HZ, et al. Quantitative assessment of the diagnostic role of CDH13 promoter methylation in lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3): 1139-1143.
- [19] Klezovitch O, Vasioukhin V. Cadherin signaling: keeping cells in touch[J]. *F1000Res*, 2015, 4(F1000 Faculty Rev): 550.

(责任编辑: 张辉洁)