

MTA2 对前列腺癌预后的预测价值及在癌转移过程中的作用^{*}

李转¹ 杜岳峰² 吴东娟¹ 张梦姣¹ 陈利娟¹

(1. 空军军医大学第一附属医院泌尿外科,陕西 西安 710032;2. 西安交通大学第一附属医院泌尿外科,陕西 西安 710061)

【摘要】目的 探讨转移相关蛋白 2(MTA2)对前列腺癌预后的预测价值及在癌转移过程中的作用。**方法** 收集空军军医大学第一附属医院 2018 年 1 月~2020 年 6 月收治的 50 例前列腺癌患者的癌组织及配对癌旁组织样本用于免疫组织化学分析。根据 MTA2 蛋白的表达水平将样本分为两组,染色评分 ≥ 4 为高表达组, < 4 为低表达组。对人前列腺癌细胞系(PC-3)转染 shMTA2(MTA2-shRNA-pLKO.1)来沉默 MTA2 作为 shMTA2 组,转染 Luc-shRNA-pLKO.1 的细胞作为阴性对照组(shNC 组),未转染的细胞作为空白对照组(control 组)。通过 MTT 法检测细胞活力,Transwells 实验进行体外迁移和侵袭分析。通过 qRT-PCR 或 Western Blot 检测细胞中 MTA2、Eotaxin-1、CCR3、p-ERK1/2、t-ERK1/2 和 MMP-3 的表达。**结果** 前列腺癌组织中 MTA2 的染色评分显著高于癌旁组织(5.16 ± 0.87 vs 2.34 ± 0.39 , $t = 9.221$, $P < 0.001$)。低表达组患者中出现淋巴结转移率为 14.29%(2/14),高表达组患者中出现淋巴结转移率为 52.78%(19/36),两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.131$, $P = 0.013$)。与低表达组相比,高表达组患者的生存时间更长($\chi^2 = 4.756$, $P = 0.029$)。与空白对照组相比,shMTA2 组的细胞活力降低了 56.87%($P < 0.001$),细胞迁移数量降低了 65.80%($P < 0.001$),细胞侵袭数量降低了 56.35%($P < 0.001$),Eotaxin-1、CCR3、p-ERK1/2 和 MMP-3 的蛋白相对表达量依次降低了 76.03%、69.12%、72.32% 和 54.67%($P < 0.001$)。**结论** 前列腺癌组织中 MTA2 的表达水平升高且与患者的预后有关,沉默 MTA2 可降低前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力,并抑制 Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3 轴。

【关键词】 转移相关蛋白 2; 前列腺癌; 转移; Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3 轴

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.002

The predictive value of metastasis-associated protein 2 in the prognosis of prostate cancer and its role in cancer metastasis

LI Zhan¹, DU Yuefeng², WU Dongjuan¹, ZHANG Mengjiao¹, CHEN Lijuan¹

(1. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China;

2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

【Abstract】Objective To reveal the predictive value of metastasis-associated protein 2 (MTA2) on the prognosis of prostate cancer and its role in the process of cancer metastasis. **Methods** From January 2018 to June 2020, a total of 50 prostate cancer tissues and paired adjacent tissue samples of The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University were collected for immunohistochemical analysis. The samples were divided into two groups according to the expression of MTA2 protein. The staining score ≥ 4 was high expression, and < 4 was low expression. Human prostate cancer cell line (PC-3) was transfected with shMTA2 (MTA2-shRNA-pLKO.1) to silence MTA2, shNC (Luc-shRNA-pLKO.1) was used as a negative control, and untransfected cells were used as a blank control (Control). Cell viability was detected by the MTT method, and the Transwells experiment was used for in vitro migration and invasion analysis. The expression of MTA2, Eotaxin-1, CCR3, p-ERK1/2, t-ERK1/2 and MMP-3 in cells was detected by qRT-PCR or Western

基金项目:陕西省自然科学基础研究计划项目(2020JM-370)

通信作者:陈利娟, E-mail: 727529178@qq.com

引用本文:李转,杜岳峰,吴东娟,等. MTA2 对前列腺癌预后的预测价值及在癌转移过程中的作用[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 161-167. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.002

Blot. Results The staining score of MTA2 in prostate cancer tissue was significantly higher than that in adjacent tissues (5.16 ± 0.87 vs 2.34 ± 0.39 , $t = 9.221$, $P < 0.001$). There were significant differences in lymph node metastasis between the two groups. 14.29% (2/14) of patients with low MTA2 expression had lymph node metastasis, and 52.78% (19/36) of patients with high MTA2 expression had lymph node metastasis ($\chi^2 = 6.131$, $P = 0.013$). The survival time of patients with low and high expression of MTA2 was significantly different ($\chi^2 = 4.756$, $P = 0.029$). Compared with the control group, the cell viability of the shMTA2 group was reduced by 56.87% ($P < 0.001$), the number of cell migration was reduced by 65.80% ($P < 0.001$), the number of cell invasion was reduced by 56.35% ($P < 0.001$), the relative protein expression of Eotaxin-1, CCR3, p-ERK1/2 and MMP-3 decreased by 76.03%, 69.12%, 72.32% and 54.67% respectively ($P < 0.001$), while the relative protein expression of t-ERK1/2 did not change significantly ($P > 0.05$). **Conclusion** The expression level of MTA2 in prostate cancer tissue is elevated and is related to the prognosis of the patient, silencing MTA2 can reduce the migration and invasion of prostate cancer cells, and inhibit the Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3 axis.

【Key words】 Metastasis-associated protein 2; Prostate cancer; Metastasis; Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3 axis

前列腺癌(Prostatic cancer)位居男性常见肿瘤第二位,也是男性癌症死亡的第二大原因^[1]。由于人口老龄化,前列腺癌的发病率正在增加^[2]。对无症状的男性进行早期检测和治疗可以降低死亡率和提高生活质量。前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA)和前列腺酸性磷酸酶(Prostatic acid phosphatase, PAP)等标志物的筛查明显提高了前列腺癌的早期诊断准确性^[3],然而,这些标志物的诊断价值仍存在争议,因此,需探索新的高效诊断标志物。转移相关蛋白 2 (Metastasis-associated protein 2, MTA2)定位在染色体 11q1213.1 上,表达含 668 个氨基酸的蛋白,分子量是 70kD。MTA2 是 Mi-2/核小体重塑脱乙酰酶复合物的核心成分,在转录水平上精确控制细胞骨架重组。此外,MTA2 与肿瘤进展和转移密切相关^[4]。目前报道 MTA2 在前列腺癌中表达模式的文献鲜少。因此,本研究探讨 MTA2 对前列腺癌预后的预测价值,并探索其在癌转移过程中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料和试剂 MTT(四唑盐)、吉姆萨溶液和 DAP 购自美国 Sigma-Aldrich。RPMI-1640 培养基、胎牛血清(FBS)、青霉素/链霉素和 0.25% 胰蛋白酶购自美国 HyClone。Opti-MEM、TRIzol 购自美国 Invitrogen。抗 MTA2、Eotaxin-1、CCR3、p-ERK1/2、t-ERK1/2、MMP-3 和 β -actin 的一级抗体购自美国 Santa Cruz Biotechnology。辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗购自英国 Abcam。通用型 IHC 试剂盒购自成都正能生物技术有限责任公司。Lipofectamine 2000 购自美国 Life Technologies。GoScript RT Mix、GoTaq Green Master Mix、SYBR Green PCR Master Mix 购自美国 Promega。Transwells 购自美国 Corning。Matrigel 购自美国 BD Biosciences。裂解缓冲液购自德国 Roche。BCA 试剂盒购自上海

碧云天生物技术有限公司。ECL 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 研究对象 收集 2018 年 1 月~2020 年 6 月空军军医大学第一附属医院收治的 50 例前列腺癌组织及配对癌旁组织样本用于免疫组织化学分析。患者术前均未进行治疗。纳入标准:①经病理诊断确诊为原发性前列腺癌。②患者知情同意。③收集样本前 3 个月内患者未进行药物治疗。④患者无心脑血管疾病、精神障碍、免疫系统疾病等。排除标准:①合并其他严重疾病或近期具有药物治疗史的患者。②非原发性前列腺癌患者。③未签订知情同意书的患者。本研究已获得本院伦理审查委员会批准(伦理审批号:201801120008),所有受试者均知情同意。

1.3 免疫组化染色检测 MTA2 蛋白表达水平 组织切片在室温下用二甲苯浸泡两次(10 min)来脱蜡,并使用分级乙醇(100%, 2 min; 100%, 2 min; 95%, 2 min; 90%, 2 min; 80%, 2 min; 70%, 2 min)复水,随后用蒸馏水冲洗。0.01 M 柠檬酸盐缓冲溶液用于抗原修复,微波加热至沸腾 3 min,冷却至室温,然后与 PBS 孵育 15 min。免疫组化染色采用通用型 IHC 试剂盒,包括内源性过氧化物酶封闭液、血清、二抗、链霉亲和素过氧化物酶和 DAB 显色液。组织切片加入 50 μ L 过氧化物酶阻断液阻断内源性过氧化物酶活性,室温孵育 15 min 后,用 PBS 漂洗 3 次,每次 3 min。先用山羊血清封闭 30 min,然后将切片与 MTA2 抗体(1:100)在 4°C 孵育过夜,用 PBS 清洗 3 次,每次 10 min,然后用亲和素偶联的二抗在室温下孵育 30 min。经 PBS 洗涤后,将切片在 50 μ L 链霉亲和素过氧化物酶溶液中室温孵育 15 min,再用 100 μ L DAB 室温浸泡 2 min。用光学显微镜观察 MTA2 蛋白表达的变化。显微镜下观察 5 个代表性区域(放大倍数为 400 \times),计数阳性染色区域的细胞数量,

MTA2 在细胞质和细胞核染色均为阳性。根据染色强度和染色细胞百分比,半定量评价 MTA2 在每个样本中的表达水平。对每个标本进行染色强度评分(阴性=0,弱阳性=1,中等阳性=2,强阳性=3)和染色百分比评分(0~10% = 1, 11%~50% = 2, 50%~75% = 3, 75%~100% = 4)。将强度和百分比相加,计算每个患者的染色评分。根据 MTA2 蛋白的表达将 50 例样本分为两组,染色评分 ≥ 4 为高表达组($n=36$ 例), <4 为低表达组($n=14$ 例)^[5]。

1.4 细胞培养及 shRNA 转染 人前列腺癌细胞系(PC-3)购自美国 ATCC。PC-3 细胞用含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素/链霉素的 RPMI-1640 培养基培养(37°C, 5% CO₂)。shMTA2 (MTA2-shRNA-pLKO.1) 和 shNC (Luc-shRNA-pLKO.1) 质粒均由上海吉凯公司合成。MTA2 靶序列为 5'-AGGGAGTGAGGA GTGAATTAA-3'。转染 MTA2-shRNA-pLKO.1 的细胞作为 shMTA2 组,转染 Luc-shRNA-pLKO.1 的细胞作为 shNC 组,未转染的细胞作为空白对照组(Control 组)。采用 Lipofectamine 2000 进行转染,将质粒和 Lipofectamine 2000 用 Opti-MEM 稀释,然后按照 1:1 的比例混合,室温静置 15 min 后,加入铺板后的 PC-3 细胞中转染细胞 24 h。通过 qRT-PCR 和 Western blot 验证转染效率。

1.5 qRT-PCR 检测 MTA2 的 mRNA 表达水平 使用 TRIzol 提取细胞总 RNA。使用 GoScript RT Mix 将 RNA (1 g) 反转录为 cDNA。使用 GoTaq Green Master Mix 进行 RT-PCR。使用 SYBR Green PCR Master Mix 在美国 Applied Biosystems STEP One Plus 实时荧光定量 PCR 系统上进行 PCR。RT-PCR 引物为 MTA2 (正向: 5'-GTTCTGGCAATACGG CGAGT-3', 反向: 5'-CTTCGGCTGAATGCAAAG A-3') 和 β -actin (正向: 5'-ACTGGAACGGTGAAG GTGAC-3', 反向: 5'-AGAGAAGTGGGGTGCTT TT-3')。内参对照为 β -actin。PCR 反应条件为 95°C 预变性 30 s, 95°C 变性 30 s, 52°C 退火 30 s, 72°C 延伸 90 s, 72°C 延伸 10 min。

1.6 细胞活力检测 将 shNC 和 shMTA2 细胞以 2×10^4 个/孔的密度接种到 24 孔板中, 分别培养 48 h, 根据制造商的说明, 用 MTT 试剂检测细胞活力。使用 BIO-TEK 酶标仪检测 570 nm 处的吸光度。所有实验做 6 个重复。

1.7 体外细胞迁移和侵袭分析 使用 24 孔 Transwells (孔径为 8 μm) 进行体外迁移分析。上室加入 50 μL 无血清培养液和细胞(2×10^4 细胞/孔), 下室加入 35 μL 含 10% 胎牛血清的培养液。37°C 孵育 24 h

后,除去上室中的未迁移细胞,膜下表面用 95% 甲醇固定 10 min, 0.5% 结晶紫染色 30 min。然后在显微镜下对 5 个不同区域的细胞进行计数。上室预先用 5% 的 Matrigel 涂覆用于确定细胞的侵袭力。所有实验做 6 个重复。

1.8 Western Blot 检测蛋白表达水平 将细胞在含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液中裂解, 用 BCA 试剂盒测定蛋白质浓度。将蛋白质样本在 10% SDS-PAGE 上分离并转移至聚偏二氟乙烯膜。封闭后将膜与一抗 MTA2 (1:1000 稀释)、Eotaxin-1 (1:2000 稀释)、CCR3 (1:3000 稀释)、p-ERK1/2 (1:1000 稀释)、t-ERK1/2 (1:1000 稀释)、MMP-3 (1:2000 稀释) 和 β -actin (1:1000 稀释) 在 4°C 下孵育过夜。然后与 HRP 标记的 IgG 二抗 (1:2000 稀释) 在 37°C 孵育 1 h。通过 ECL 试剂盒进行显影。 β -actin 作为内部对照。所有实验做 6 个重复。

1.9 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数数据采用卡方检验, 计量数据采用 t 检验或单因素方差分析及 Tukey 事后检验。生存评估采用 Kaplan-Meier 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTA2 对前列腺癌预后的诊断价值 低表达组和高表达组两组患者的年龄、Gleason 评分和 TNM 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。低表达组患者中出现淋巴结转移率为 14.29% (2/14), 高表达组患者中出现淋巴结转移率为 52.78% (19/36), 两组患者的淋巴结转移情况比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.131$, $P = 0.013$) (见表 1)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 低表达组和高表达组患者的生存时间差异有统计学意义, 低表达组患者的生存时间更长($\chi^2 = 4.756$, $P = 0.029$), 见图 1。

表 1 MTA2 低表达和高表达患者的临床参数

Table 1 Clinical parameters of patients with low and high expression of MTA2

项目	n	MTA2 低表达 (n=14)	MTA2 高表达 (n=36)	χ^2	P
年龄(岁)				0.680	0.410
<60	17	6	11		
≥ 60	33	8	25		
Gleason 评分				0.031	0.860
≤ 7	26	7	19		
> 7	24	7	17		
TNM 评分				2.066	0.151
I ~ II	24	9	15		
III - IV	26	5	21		
淋巴结转移				6.131	0.013
否	29	12	17		
是	21	2	19		

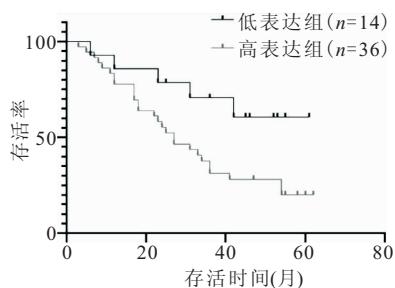


图1 MTA2低表达和高表达患者的Kaplan-Meier生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of patients with low and high expression of MTA2

2.2 MTA2蛋白在前列腺癌组织中高表达 免疫组化

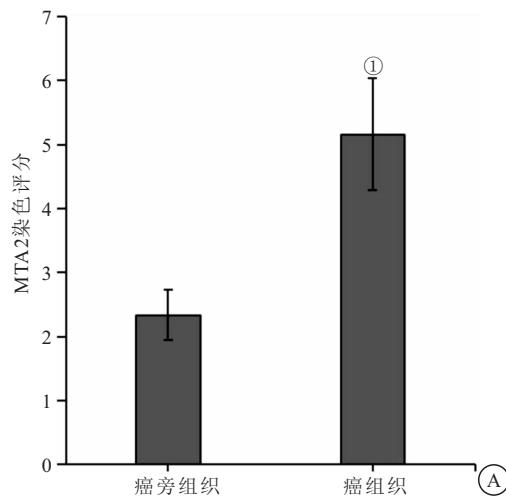


图2 MTA2蛋白在前列腺癌组织中高表达

Figure 2 MTA2 protein is highly expressed in prostate cancer tissues

注:A. MTA2的免疫组化评分;B. 前列腺癌组织和瘤旁组织的MTA2的免疫组化染色。a. 瘤旁组织;b. MTA2染色阴性患者(T=2, N=0, M=0);c. MTA2染色中等阳性患者(T=2, N=0, M=0);d. MTA2染色强阳性患者(T=4, N=1, M=1)。与瘤旁组织比较,①P<0.001

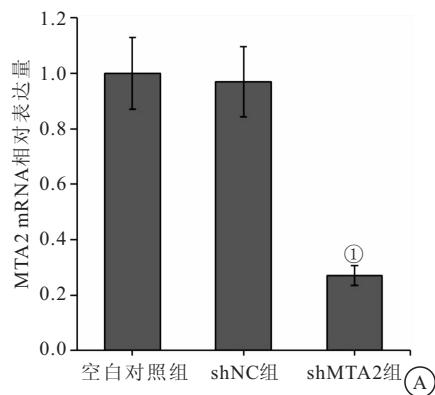


图2 MTA2蛋白在前列腺癌组织中高表达

Figure 2 MTA2 protein is highly expressed in prostate cancer tissues

注:A. MTA2的免疫组化评分;B. 前列腺癌组织和瘤旁组织的MTA2的免疫组化染色。a. 瘤旁组织;b. MTA2染色阴性患者(T=2, N=0, M=0);c. MTA2染色中等阳性患者(T=2, N=0, M=0);d. MTA2染色强阳性患者(T=4, N=1, M=1)。与瘤旁组织比较,①P<0.001

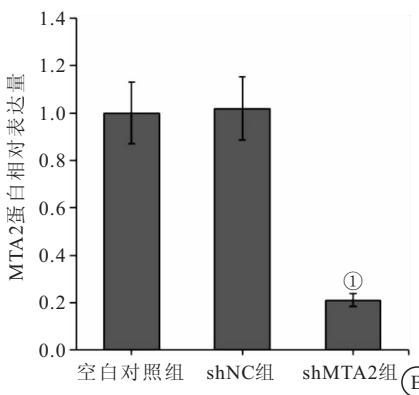


图3 沉默MTA2对PC-3细胞活力的影响

Figure 3 The effect of silencing MTA2 on the viability of PC-3 cells

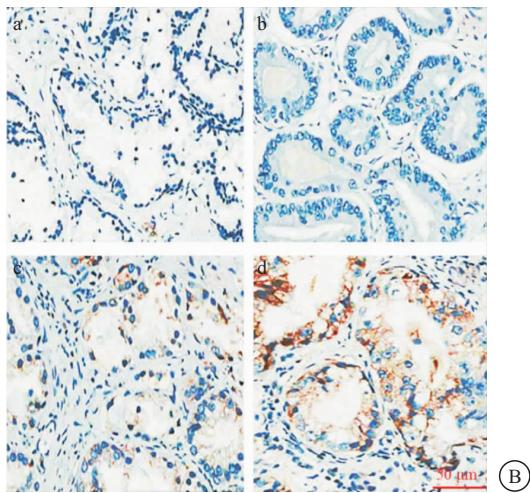
注:A. 转染shMTA2下调了PC-3细胞中MTA2 mRNA水平;B. 转染shMTA2下调了PC-3细胞中MTA2蛋白水平;C. MTT法检测细胞活力。与空白对照组比较,①P<0.001

2.4 沉默MTA2可抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭

Transwells实验结果显示,与空白对照组相比,shMTA2组的细胞迁移数量降低了65.80%,细胞侵

化染色结果显示(见图2A),前列腺患者癌组织中MTA2的染色评分显著高于癌旁组织(5.16 ± 0.87 vs 2.34 ± 0.39 , $t = 9.221$, $P < 0.001$)。MTA2在细胞质和细胞核中均有表达,且病变程度越高,MTA2染色强度越高,见图2B。

2.3 沉默MTA2可抑制前列腺癌细胞的生长 与空白对照组比较,shMTA2组PC-3细胞中MTA2 mRNA和蛋白水平显著降低($P < 0.001$)。MTT实验结果显示,与空白对照组相比,shMTA2组的细胞活力降低了56.87%,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见图3。



袭数量降低了56.35%,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),见图4。

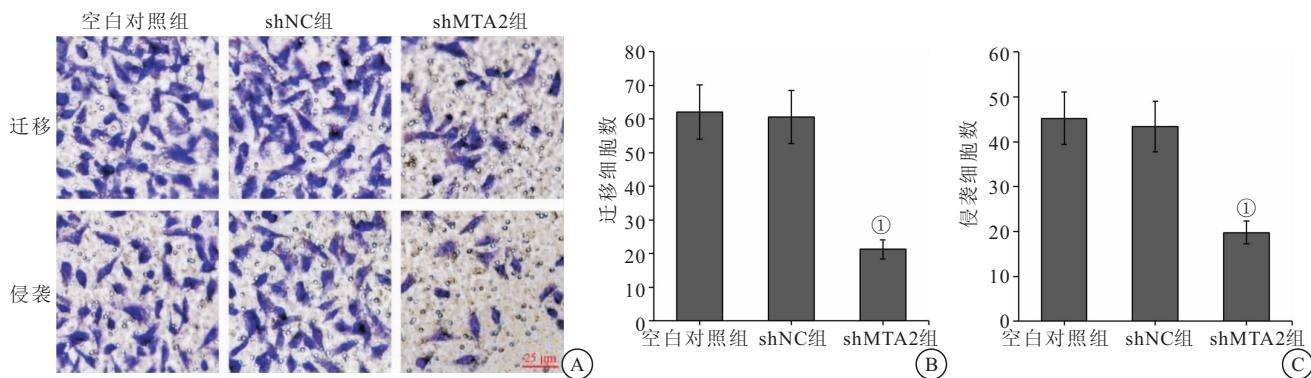


图 4 沉默 MTA2 对 PC-3 细胞迁移和侵袭的影响

Figure 4 The effect of silencing MTA2 on the migration and invasion of PC-3 cells

注: A. Transwells 实验中的迁移和侵袭图像; B、C. 每个视野的迁移和侵袭细胞数。与空白对照组比较, ① $P < 0.001$

2.5 沉默 MTA2 对前列腺癌细胞中 Eotaxin-1/CCR3 轴的影响 Western blot 结果显示, 与空白对照组相比, shMTA2 组的 Eotaxin-1、CCR3、p-ERK1/2 和 MMP-3 的蛋白相对表达量依次降低了 76.03%、

69.12%、72.32% 和 54.67%, 差异有统计学意义($P < 0.001$); t-ERK1/2 的蛋白相对表达量与空白对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 5。

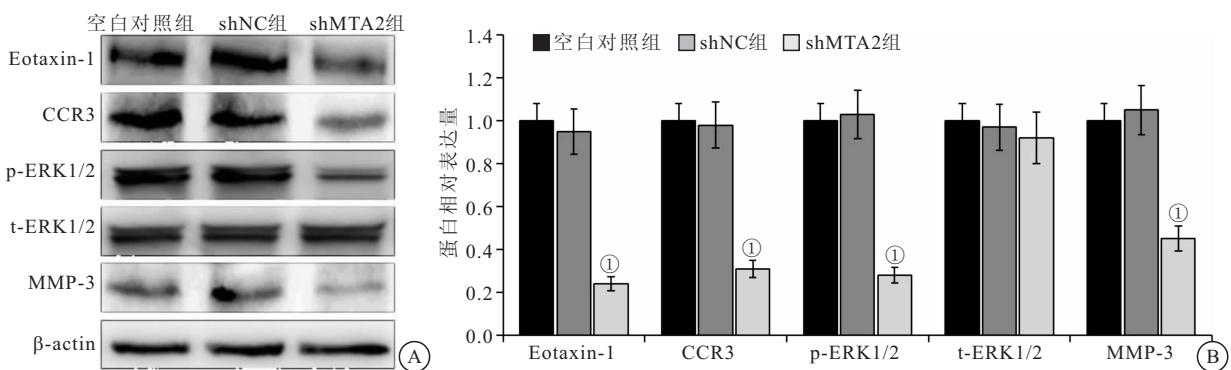


图 5 沉默 MTA2 对 PC-3 细胞中 Eotaxin-1/CCR3 轴相关蛋白表达的影响

Figure 5 The effect of silencing MTA2 on the expression of Eotaxin-1/CCR3 axis-related proteins in PC-3 cells

注: A. Western blot 检测蛋白表达水平; B. Eotaxin-1、CCR3、p-ERK1/2、t-ERK1/2 和 MMP-3 的蛋白相对表达量。与空白对照组比较, ① $P < 0.001$

3 讨论

目前, 其他学者已经在几种人类癌症中观察到 MTA2 过表达, 并且 MTA2 的表达水平与肿瘤侵袭能力、转移和不良预后相关^[6]。在喉鳞状细胞癌中, MTA2 的高表达表达与淋巴结转移、临床分期和肿瘤分化程度相关^[7]。MTA2 在侵袭性肺癌中表达, 其表达增加与预后不良相关^[8]。在膀胱癌中, MTA2 的高表达可增强 T24 细胞增殖、克隆形成、迁移及侵袭^[9]。与这些研究一致, 本研究观察到前列腺癌组织中 MTA2 的表达高于癌旁组织。此外, MTA2 的高表达与淋巴结转移和患者的生存期显著相关。因此, MTA2 过表达有可能成为预测前列腺癌患者预后的致癌因子。

侵袭和转移是癌细胞的特征, 也是影响预后的关键因素。本研究发现沉默 MTA2 可抑制前列腺癌细

胞的生长、迁移和侵袭能力。为了揭示 MTA2 调控前列腺癌细胞侵袭的分子机制, 本研究检测了 PC-3 细胞中基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 的表达变化。已知 MMPs 家族通过降解各种细胞外基质 (ECM) 参与癌细胞的侵袭性, MMPs 降解细胞外基质是肿瘤侵袭和转移的先决条件。MMP 活性失调后, 恶性细胞可以破坏细胞间连接、溶解细胞外基质、破坏基底膜、侵入血管并表现出远处转移^[10-13]。例如, 下调 MMP-3 的表达抑制了宫颈鳞癌细胞的侵袭^[14]。本研究显示, 沉默 MTA2 下调了前列腺癌细胞中 MMP-3 的表达。此外, 众所周知, ERK 通路在一系列肿瘤进展过程中发挥重要作用, 如增殖、侵袭和转移, 并且, MMP-3 的活性受到 ERK 通路的调节^[15-16]。本研究中, 沉默 MTA2 也下调了前列腺癌细胞中 ERK1/2 的活性, 因此, MTA2 对前列腺癌细胞侵袭的调控作用可能是由

ERK1/2-MMP-3 轴介导的。

趋化因子和受体网络在组织修复、免疫调节或造血效应方面发挥作用,然而,它们也调节癌细胞的迁移和侵袭^[17-20]。嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)家族是一组归巢相关的CC趋化细胞因子^[21-23]。Eotaxin参与嗜酸性粒细胞和中性粒细胞等炎性细胞的募集。Eotaxin-1(CCL11)在小鼠过敏性哮喘等多种炎症性疾病中均过表达^[24]。在肿瘤学领域,据报道Eotaxin-1是人非小细胞肺癌中表达异常^[25]。Eotaxin-1主要通过CC趋化因子受体-3(CCR3)发挥作用^[26]。Eotaxin-1和CCR3的相互作用已被证明调控多种癌细胞的存活和转移性^[27]。CCR3作为Eotaxin-1的主要受体,在胶质母细胞瘤中表达上调,并且与不良的总体生存期相关^[28]。本研究显示,沉默MTA2下调了前列腺癌细胞中Eotaxin-1和CCR3的表达。已知CCR3在淋巴瘤细胞中激活ERK通路^[29],Eotaxin-1对人软骨细胞MMP-3的上调依赖于ERK1/2的激活^[30]。Zhu等^[31]研究表明,Eotaxin/CCR3轴促进前列腺癌的侵袭潜能,Eotaxin-1通过CCR3-ERK途径上调MMP-3的表达,促进前列腺癌细胞的侵袭。结合本研究结果,推测在前列腺癌发展过程中,MTA2的异常上调可能通过激活Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3轴促进了癌细胞的侵袭能力,而下调MTA2可能通过抑制该信号轴来抑制前列腺癌细胞的转移。然而,在后续的实验中还需要进一步验证Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3轴在介导MTA2致癌作用中的主要功能和权重。

4 结论

本研究结果提示,MTA2在前列腺癌组织中高表达并且与患者的淋巴结转移和生存期相关。沉默MTA2降低了前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力,并且抑制了Eotaxin-CCR3-ERK1/2-MMP-3轴的激活。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] BELLAMRI M, TURESKY R J. Dietary Carcinogens and DNA Adducts in Prostate Cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1210: 29-55.
- [3] CARLSSON S V, VICKERS A J. Screening for Prostate Cancer [J]. Med Clin North Am, 2020, 104(6): 1051-1062.
- [4] 甄娟, 刘玉东, 宋春红, 等. 卵巢上皮性癌中MTA2的表达及预后价值 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(3): 304-308.
- [5] WANG G H, YAO L, XU H W, et al. Identification of MXRA5 as a novel biomarker in colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2013, 5(2): 544-548.
- [6] 赵岭岭, 李景光, 刘艳彩, 等. MTA2, MMP-7蛋白在结肠癌与癌旁组织中的表达及意义 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 204(3): 56-58.
- [7] 刘玉东, 甄娟, 韩晓丽, 等. 转移相关蛋白2, 锌指转录蛋白与基质金属蛋白酶9在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(9): 507-511.
- [8] ZHANG B, ZHANG H, SHEN G. Metastasis-associated protein 2 (MTA2) promotes the metastasis of non-small-cell lung cancer through the inhibition of the cell adhesion molecule Ep-CAM and E-cadherin [J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(8): 755-766.
- [9] 彭克楠, 赵连梅, 单保恩, 等. 膀胱癌组织中高表达的MTA2促进膀胱癌细胞T24的恶性生物学行为 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(6): 669-675.
- [10] 邓旭, 盛杰霞, 王佳宝, 等. 华蟾酥毒基通过调控基质金属蛋白酶抑制食管癌细胞侵袭转移的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 280(2): 39-42.
- [11] 李艳敏, 吴雪卿, 万华, 等. 乳癌术后方通过SDF-1/CXCR4生物轴对MDA-MB-453乳腺癌细胞增殖和转移的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 113-119.
- [12] 王晓琴, 傅鑫蕾, 马如越, 等. Sema3A通过调控上皮-间质转化/基质金属蛋白酶-2参与上皮性卵巢癌转移 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 6: 428-434.
- [13] 张晶莲, 居兰宁, 倪春艳. 吉西他滨联合西妥昔单抗对三阴乳腺癌细胞转移相关基质金属蛋白酶-9(MMP-9)活性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(14): 1450-1453.
- [14] 肖黎, 张水蓉, 胡萍, 等. miRNA-31靶向基质金属蛋白酶-3基因对宫颈鳞癌侵袭力的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2210-2212.
- [15] KITANAKA N, NAKANO R, SAKAI M, et al. ERK1/ATF-2 signaling axis contributes to interleukin-1β-induced MMP-3 expression in dermal fibroblasts [J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222869.
- [16] WU T J, LIN C Y, TSAI C H, et al. Glucose suppresses IL-1β-induced MMP-1 expression through the FAK, MEK, ERK, and AP-1 signaling pathways [J]. Environ Toxicol, 2018, 33(10): 1061-1068.
- [17] BAKOGIANNIS C, SACHSE M, STAMATELOPOULOS K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis [J]. Cytokine, 2019, 122: 154157.
- [18] HUGHES C E, NIBBS R J B. A guide to chemokines and their receptors [J]. Febs J, 2018, 285(16): 2944-2971.
- [19] MOLLICA POETA V, MASSARA M, CAPUCETTI A, et al. Chemokines and Chemokine Receptors: New Targets for Cancer Immunotherapy [J]. Front Immunol, 2019, 6(10): 379.
- [20] VILGELM A E, RICHMOND A. Chemokines Modulate Immune Surveillance in Tumorigenesis, Metastasis, and Response to Immunotherapy [J]. Front Immunol, 2019, 27(10): 333.
- [21] LI Y, ZHAO Y, QIU C, et al. Role of eotaxin-1/CCL11 in sepsis-induced myocardial injury in elderly patients [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(5): 4463-4473.
- [22] MOHITE S, CORDEIRO T, TANNOUS J, et al. Eotaxin-1/

- CCL11 correlates with left superior temporal gyrus in bipolar disorder: A preliminary report suggesting accelerated brain aging [J]. *J Affect Disord*, 2020, 273: 592-596.
- [23] TEIXEIRA A L, GAMA C S, ROCHA N P, et al. Revisiting the Role of Eotaxin-1/CCL11 in Psychiatric Disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9(6): 241.
- [24] LV J, XIONG Y, LI W, et al. IL-37 inhibits IL-4/IL-13-induced CCL11 production and lung eosinophilia in murine allergic asthma [J]. *Allergy*, 2018, 73(8): 1642-1652.
- [25] CHEN X, JI N, QIN N, et al. 1,6-O,O-Diacetylbritannilactone Inhibits Eotaxin-1 and ALOX15 Expression Through Inactivation of STAT6 in A549 Cells [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1967-1974.
- [26] FILIPPONE R T, ROBINSON A M, JOVANOVSKA V, et al. Targeting eotaxin-1 and CCR3 receptor alleviates enteric neuropathy and colonic dysfunction in TNBS-induced colitis in guinea pigs [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30(11): 13391.
- [27] KORBECKI J, KOJDER K, SIMIŃSKA D, et al. CC Chemo-
- kines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8412.
- [28] TIAN M, CHEN L, MA L, et al. Expression and prognostic significance of CCL11/CCR3 in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32617-32627.
- [29] MIYAGAKI T, SUGAYA M, MURAKAMI T, et al. CCL11-CCR3 interactions promote survival of anaplastic large cell lymphoma cells via ERK1/2 activation [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(6): 2056-2065.
- [30] CHAO P Z, HSIEH M S, CHENG C W, et al. Regulation of MMP-3 expression and secretion by the chemokine eotaxin-1 in human chondrocytes [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 86.
- [31] ZHU F, LIU P, LI J, et al. Eotaxin-1 promotes prostate cancer cell invasion via activation of the CCR3-ERK pathway and up-regulation of MMP-3 expression [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2049-2054.

(收稿日期:2021-06-15;修回日期:2021-08-10;编辑:王小菊)

(上接第 160 页)

- [26] MESSA C, GOODMAN WG, HOH CK, et al. Bone metabolic activity measured with positron emission tomography and [¹⁸F] fluoride ion in renal osteodystrophy: correlation with bone histomorphometry [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1993, 77(4): 949-955.
- [27] FROST M L, COMPSTON J E, GOLDSMITH D, et al. ¹⁸F-fluoride Positron Emission Tomography Measurements of Regional Bone Formation in Hemodialysis Patients with Suspected Adynamic Bone Disease [J]. *Calcified Tissue International*, 2013, 93(5): 436-447.
- [28] AALTONEN L, KOIVUVIITA N, SEPPÄNEN M, et al. Correlation between F-Sodium Fluoride positron emission tomography and bone histomorphometry in dialysis patients [J]. *Bone*, 2020, 134: 115267.
- [29] XIONG L, WU W, CHEN Y, et al. High turnover renal osteodystrophy due to secondary hyperparathyroidism diagnosed by 18 F-Fluorocholine combined with 18 F-NaF PET/CT [J]. *Renal Failure*, 2021, 43(1): 882-885.
- [30] BLAKE G M, SIDDIQUE M, FROST M L, et al. Imaging of Site Specific Bone Turnover in Osteoporosis Using Positron Emission Tomography [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(4): 475-485.
- [31] FROST M L, SIDDIQUE M, BLAKE G M, et al. Differential effects of teriparatide on regional bone formation using (¹⁸F)-fluoride positron emission tomography [J]. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2011, 26(5): 1002-1011.
- [32] G M, PURI T, SIDDIQUE M, et al. Site specific measurements of bone formation using [¹⁸F] sodium fluoride PET/CT [1] Blake Site specific measurements of bone formation using [¹⁸F] sodium fluoride PET/CT [J]. *Quantitative Imaging in Medicine & Surgery*, 2018, 8(1): 47-59.

(收稿日期:2021-12-10;编辑:王小菊)