

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.006

文章编号: 1005-8982 (2019) 17-0029-07

食管鳞状细胞癌的 PTTG1 表达及与上皮间质转化的关系及临床意义

陈瑜¹, 杨金山², 邓略¹

(1. 枣庄矿业集团中心医院, 山东 枣庄 277800; 2. 枣庄市中医医院, 山东 枣庄 277800)

摘要:目的 分析食管鳞状细胞癌 (ESCC) 的垂体瘤转化基因 1 (PTTG1) 表达及与上皮间质转化 (EMT) 的关系及临床意义。**方法** 选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月山东枣庄矿业集团中心医院接受手术治疗的 73 例经病理确诊的 ESCC 患者的手术标本, 取癌旁组织作为对照。采用免疫组织化学法检测组织中 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达, 采用 RNA 干扰技术下调 ESCC Eca109 细胞系中 PTTG1 表达, 采用 Western blotting 检测下调 ESCC 细胞系中 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达, 采用 RT-PCR 检测下调 ESCC Eca109 细胞系中 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 信使 RNA (mRNA) 表达。**结果** 与癌旁组织比较, 癌组织的波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 阳性表达高 ($P < 0.05$), E-钙黏附素阳性表达低 ($P < 0.05$)。E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达与 ESCC 患者的浸润深度、淋巴结转移、肝转移及分期相关 ($P < 0.05$)。PTTG1 表达还与 ESCC 患者的分化程度相关 ($P < 0.05$)。PTTG1 表达下调 ESCC Eca109 细胞系中 E-钙黏附素蛋白及 E-钙黏附素 mRNA 增高 ($P < 0.05$), 波形蛋白、N-钙黏附素、PTTG1 蛋白及波形蛋白、N-钙黏附素、PTTG1 mRNA 均降低 ($P < 0.05$)。**结论** ESCC 肿瘤组织中存在 PTTG1 高表达, 其表达与肿瘤的 EMT 相关。

关键词: 食管肿瘤; 垂体瘤转化基因 1/ 癌基因; 上皮间质转化; E-钙黏附素 / 钙黏蛋白类; 波形蛋白; N-钙黏附素

中图分类号: R735.1

文献标识码: A

Clinical significance of PTTG1 in esophageal squamous cell carcinoma

Yu Chen¹, Jin-shan Yang², Lue Deng¹

(1. Shandong Energy Zaozhuang Mining Group Central Hospital, Zaozhuang, Shandong 277800, China;
2. Zaozhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zaozhuang, Shandong 277800, China)

Abstract: Objective To analyze expression of pituitary tumor-transforming gene 1 (PTTG1) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and the clinical significance in epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Methods** A total of 73 ESCC patients who underwent surgery in our hospital from January 2015 to December 2017 were enrolled. Cancerous tissue as well as para-cancerous tissue were collected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of E-cadherin, Vimentin, N-cadherin and PTTG1 in ESCC tissues. Knock down of PTTG1 in ESCC Eca109 cell lines was achieved by RNA interference (RNAi) technique. **Results** Compared with para-cancerous tissues, expression of Vimentin, N-cadherin and PTTG1 was higher ($P < 0.05$) while expression of E-cadherin was lower ($P < 0.05$) in the ESCC tissues. The expression of the E-cadherin, Vimentin, N-cadherin and

PTTG1 were correlated with the depth of invasion, lymph node metastasis, liver metastasis and staging of ESCC patients ($P < 0.05$). The expression of PTTG1 was correlated with the degree of differentiation of ESCC ($P < 0.05$). Knock down of PTTG1 in Eca109 cell lines induced increased expression of the E-cadherin ($P < 0.05$) and decreased expression of Vimentin and N-cadherin ($P < 0.05$). **Conclusions** Enhanced expression of PTTG1 in ESCC tumor tissues may correlate to the EMT.

Keywords: esophageal neoplasms; pituitary tumor transforming gene 1/oncogene; epithelial-mesenchymal transition; E-cadherin/cadherins; vimentin; N-cadherin

食管癌 (esophageal carcinoma, EC) 是我国最常见且致死率为我国肿瘤第 4 位的恶性肿瘤, 其中 > 90% 为食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。ESCC 常出现侵袭转移, 致使预后不佳, 5 年生存率 < 20%^[1]。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要机制, 上皮细胞通过某种程序转化为具有间质表型细胞, 在该过程中, 上皮细胞间的黏附结构、极性及细胞骨架均发生改变, 不仅增强上皮细胞的抗凋亡能力, 而且上皮细胞的变形、迁移及运动功能也同时加强^[2-3]。垂体瘤转化基因 1 (pituitary tumor-transforming gene 1, PTTG1) 在大多数正常人组织中呈低表达或不表达, 活体或体外研究均展示 PTTG1 的致瘤活性与转化活性, 在 ESCC 的癌组织中也呈高表达^[4-5]。研究显示^[6], PTTG1 在卵巢癌和口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 组织中不仅呈高表达, 且与 EMT 存在相关性, 其中 ESCC 与 OSCC 同属于鳞状细胞癌。PTTG1 在 ESCC 与 EMT 的相关性及 PTTG1 促进肿瘤发展的机制研究较少, 本课题拟分析 PTTG1 在 ESCC 的表达及与 EMT 的相关性, 为 ESCC 的病理研究及放化疗提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2017 年 12 月山东枣庄矿业集团中心医院接受手术治疗的 73 例经病理确诊的 ESCC 患者的手术标本。其中, 男性 35 例, 女性 38 例; 年龄 18 ~ 78 岁, 平均 (60.2 ± 10.2) 岁。同时选取距肿瘤边缘 ≥ 1.5 cm 且镜下确认无癌细胞的组织为癌旁组织。研究经本院医学伦理委员会同意, 所有患者或家属知情并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①经病理确诊的 ESCC 患者; ②年龄 18 ~ 80 岁; ③术前未经放/化疗。排除标准: ①资料

不完整, 未签署知情同意书者; ②哺乳期或怀孕女性。

1.3 细胞及受试试剂

ESCC Eca109 细胞由中国科学院上海生命科学研究院生化所提供, Trizol 试剂、逆转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司, E-钙黏附素兔抗人多克隆抗体 (E-cadherin, 1 : 1 000)、波形蛋白兔抗单克隆抗体 (Vimentin, 1 : 1 000)、N-钙黏附素兔抗单克隆抗体 (N-cadherin, 1 : 1 000) 及 PTTG1 兔抗单克隆抗体 (1 : 1 000) 均购自美国 CST 公司。免疫组织化学染色试剂盒和 DAB 显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司, 胎牛血清和胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司, 脂质体 2000 和二甲亚砜 (dimethyl sulfoxid, DMSO) 购自美国 Invitrogen 公司。

1.4 指标检测

1.4.1 免疫组织化学检测 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达 以 4 μm 连续切片, 烤片, 脱蜡及水化, 阻断内源性过氧化物酶, 微波修复抗原, 血清封闭, 滴加约 50 μl 一抗工作液 (E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素), 阴性对照用 PBS 缓冲液代替, 切片置入冰箱过夜。二抗孵育: 用滴加生物素标记的二抗工作液孵育 20 min。DAB 显色, 复染, 脱水及透明, 封片, 镜下观察, E-钙黏附素主要表达于细胞膜或胞浆, 波形蛋白主要表达于细胞质, N-钙黏附素和 PTTG1 主要表达于细胞膜。免疫组织化学染色结果判定: 所有蛋白呈棕黄色颗粒或浅黄色。按阳性细胞所占比例及着色强度进行结果判定: ①阳性细胞数评分: 0 分为阴性, ≤ 10% 为 1 分, 11% ~ 50% 为 2 分, 51% ~ 75% 为 3 分, > 75% 为 4 分。②着色强度评分: 无着色为 0 分; 浅黄色为 1 分; 黄色为 2 分; 棕黄色为 3 分。阳性细胞数 × 着色强度 < 2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.4.2 PTTG1 对 Eca109 细胞系中 EMT 蛋白表达水平的影响 PTTG1 特异性双链 RNA (PTTG1-siRNA: 5'-GATGACTGAGAAGACTGTT-3') 由生工生物工程 (上海) 股份有限公司设计并合成, 转染

无义 siRNA 为阴性对照 (NS-siRNA : 5'-UUCUCCG AACGU-GUCACGUTT-3')。转染前, 将处于对数生长期的 Eca109 接种至 6 孔板中, 每孔约接种 2×10^5 个细胞。按是否转染及是否制作为脂质体将细胞分为 4 组: 转染 PTTG1 siRNA 组、转染无义 siRNA 组、转染脂质体 2000 组及空白组。转染前 5 h 各组培养基均为不含抗生素及血清的 PRMI 1640 培养基, 按脂质体 2000 转染试剂说明书进行转染为转染 PTTG1 siRNA 组, 转染无义 siRNA 为转染无义 siRNA 组, 单独转染脂质体 2000 和未转染细胞分别为转染脂质体 2000 组及空白组。采用 Western blotting 检测各组 Eca109 细胞系中 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达水平。Alpha view SA 软件分析灰度值, β -actin 为内参。

1.4.3 逆转录聚合酶链反应 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 Eca109 细胞系中 EMT E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 mRNA 的表达 提取各组细胞系的总 RNA, 采用紫外分光光度法检测 RNA 的纯度, 采用 cDNA 逆转录试剂盒将总 RNA 逆转录成 cDNA。RT-PCR 体系为: 正反向引物各 0.5 μ l, CDNA 2 μ l, 荧光染料 10 μ l, 采用灭菌蒸馏水定容至 20 μ l。PCR 的反应程序: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 55 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 共 35 个循环, 以 β -actin 为内参, 各引物序列见表 1。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用单因素方差分

析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验, 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 柱形图采用 Prism 5.0 制作, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌及癌旁组织 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达的比较

癌组织中 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达与癌旁组织比较, 癌组织中波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 阳性表达与癌旁组织比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 癌组织高于癌旁组织。癌组织中 E-钙黏附素阳性表达与癌旁组织比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 癌组织低于癌旁组织。见表 2 和图 1。

2.2 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 与 ESCC 患者临床病理特征的关系

E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 表达与 ESCC 患者的浸润深度、淋巴结转移、肝转移及分期相关 ($P < 0.05$), PTTG1 表达还与 ESCC 患者的分化程度相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 PTTG1 表达下调的 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 蛋白表达水平比较

PTTG1 表达下调的 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 表达水平与转染无义 siRNA 组、转染脂质体 2000 组及空白组比较, 转染 PTTG1 siRNA 组的 E-钙黏附素升高 ($t = 4.076, 4.076$ 和 $3.397, P = 0.010, 0.010$ 和 0.019), 波形蛋白 ($t = 4.648, 6.197$ 和 $6.971, P = 0.010, 0.001$ 和 0.001), N-钙黏附素 ($t = -3.098, 5.477$ 和 $4.648, P = 0.026, 0.003$ 和 0.006) 及 PTTG1 ($t = 6.971, 5.422$ 和 $5.422, P = 0.001, 0.003$ 和 0.003) 均降低。见表 4 和图 2。

2.4 PTTG1 表达下调的 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 mRNA 表达水平比较

PTTG1 表达下调的 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 mRNA 表达水平与转染无义 siRNA 组、转染脂质体 2000 组及空白组比较, 转染 PTTG1 siRNA 组的 E-钙黏附素 mRNA 升高 ($t = 5.422, 5.422$ 和 $4.648, P = 0.003, 0.003$ 和 0.006), 波形蛋白 mRNA ($t = 3.286, 3.286$ 和 $4.382, P = 0.020, 0.020$ 和 0.007), N-钙黏附素 mRNA ($t = 3.464, 2.887$ 和 $2.449, P = 0.018, 0.034$ 和 0.049) 和 PTTG1 mRNA ($t = 4.076, 3.834$ 和 $4.756, P = 0.010, 0.012$ 和 0.005) 均降低。见表 5 和图 3。

表 1 引物序列

基因	引物序列	长度 /bp
E-钙黏附素	正向: 5'-CTCAAAGCCAGAAATCCCA-3'	204
	反向: 5'-CGGTTTCTGTGCACACCTG-3'	
波形蛋白	正向: 5'-TCCGCACATTCGAGCAAAGA-3'	217
	反向: 5'-ATTCAAGTCTCAGGGGCTC-3'	
N-钙黏附素	正向: 5'-GTGCCATTAGCCAAGGGAATTCAGC-3'	400
	反向: 5'-CGCTTCCTGTTCACCTCATAGGAGG-3'	
PTTG1	正向: 5'-TCTGTAAGACCAAGGGAC-3'	609
	反向: 5'-ATCATCTGAGGCAGG-3'	
GAPDH	正向: 5'-GTGAAGTCCGAGTCACGG-3'	258
	反向: 5'-TCCTGGAAGATGCTGATGGG-3'	

表 2 癌及癌旁组织 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 的表达比较 [n=73, 例(%)]

组别	E-钙黏附素		波形蛋白		N-钙黏附素		PTTG1	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织	37 (50.68)	36 (49.32)	34 (46.58)	39 (53.42)	39 (53.42)	34 (46.58)	41 (56.16)	32 (43.84)
癌旁组织	70 (95.89)	3 (4.11)	12 (16.44)	61 (83.56)	14 (19.18)	59 (80.82)	10 (13.70)	63 (86.30)
χ^2 值	39.806		15.362		18.513		28.959	
P 值	0.000		0.000		0.000		0.000	

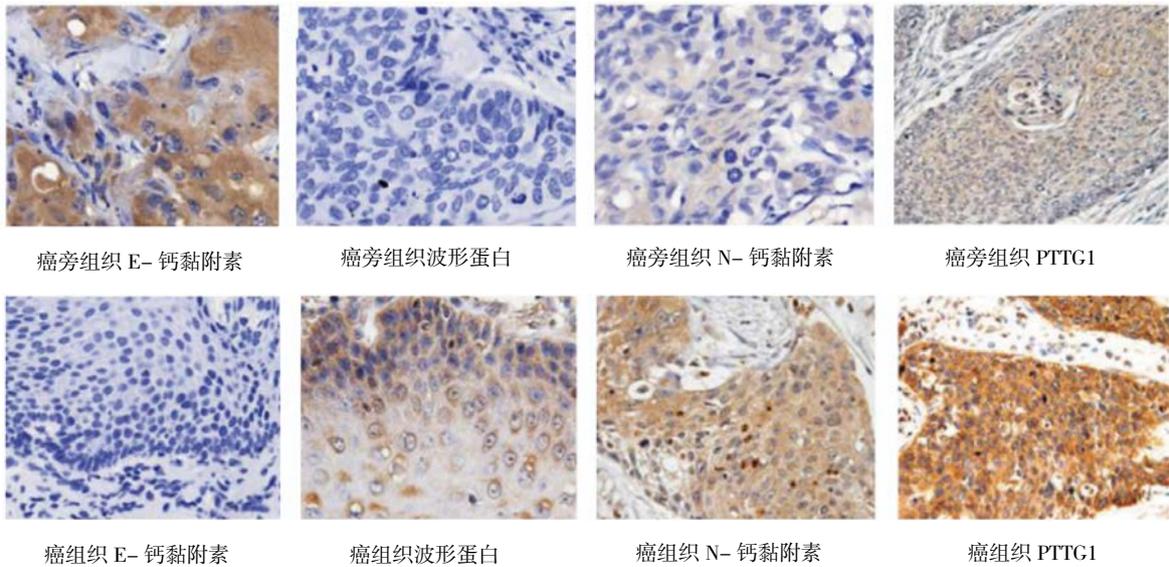


图 1 癌及癌旁组织 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 的表达 (×200)

表 3 ESCC 患者临床病理特征与 E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素及 PTTG1 的关系 例

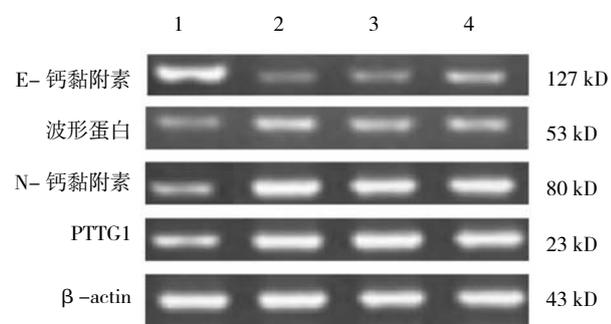
病理参数	n	E-钙黏附素 阳性	χ^2 值	P 值	波形蛋白 阳性	χ^2 值	P 值	N-钙黏附素 阳性	χ^2 值	P 值	PTTG1 阳性	χ^2 值	P 值
性别													
男	35	15	1.648	0.199	16	0.020	0.887	17	0.637	0.425	18	0.613	0.434
女	38	22			18			22			23		
年龄													
18 ~ 50 岁	42	19	1.174	0.056	17	1.479	0.224	20	1.340	0.247	23	0.079	0.779
>50 ~ 78 岁	31	18			17			19			18		
肿瘤直径													
<5 cm	51	28	1.204	0.273	21	1.982	0.159	26	0.406	0.524	28	0.110	0.741
≥ 5 cm	22	9			13			13			13		
分化程度													
高分化	15	10			6			6			5		
中分化	26	12	1.932	0.381	10	2.152	0.341	11	5.398	0.067	12	8.845	0.012
低分化	32	15			18			22			24		

续表 3

病理参数	n	E-钙黏附素 阳性	χ^2 值	P 值	波形蛋白 阳性	χ^2 值	P 值	N-钙黏附素 阳性	χ^2 值	P 值	PTTG1 阳性	χ^2 值	P 值
浸润深度													
T ₁	21	16			7			7			7		
T ₂	34	15	8.220	0.016	14	6.636	0.036	14	21.149	0.000	17	15.684	0.000
T ₃ 、T ₄	18	6			13			18			17		
淋巴结转移													
是	37	12	10.000	0.002	25	13.287	0.000	27	11.522	0.001	26	6.064	0.014
否	36	25			9			12			15		
肝转移													
是	29	10	5.053	0.025	19	6.938	0.008	26	25.382	0.000	27	26.666	0.000
否	44	27			15			13			14		
分期													
I 期	16	13			3			3			2		
II 期	24	14	12.026	0.003	11	7.595	0.022	12	12.786	0.002	13	19.290	0.000
III、IV 期	33	10			20			24			26		

表 4 PTTG1 表达下调的 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	E-钙黏附素	波形蛋白	N-钙黏附素	PTTG1
转染 PTTG1 siRNA 组	0.9 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1
转染无义 siRNA 组	0.3 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.3	1.1 ± 0.3
转染脂质体 2000 组	0.3 ± 0.2	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3
空白组	0.4 ± 0.2	1.2 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3
F 值	2.596	1.597	0.485	5.514
P 值	0.012	0.117	0.629	0.000

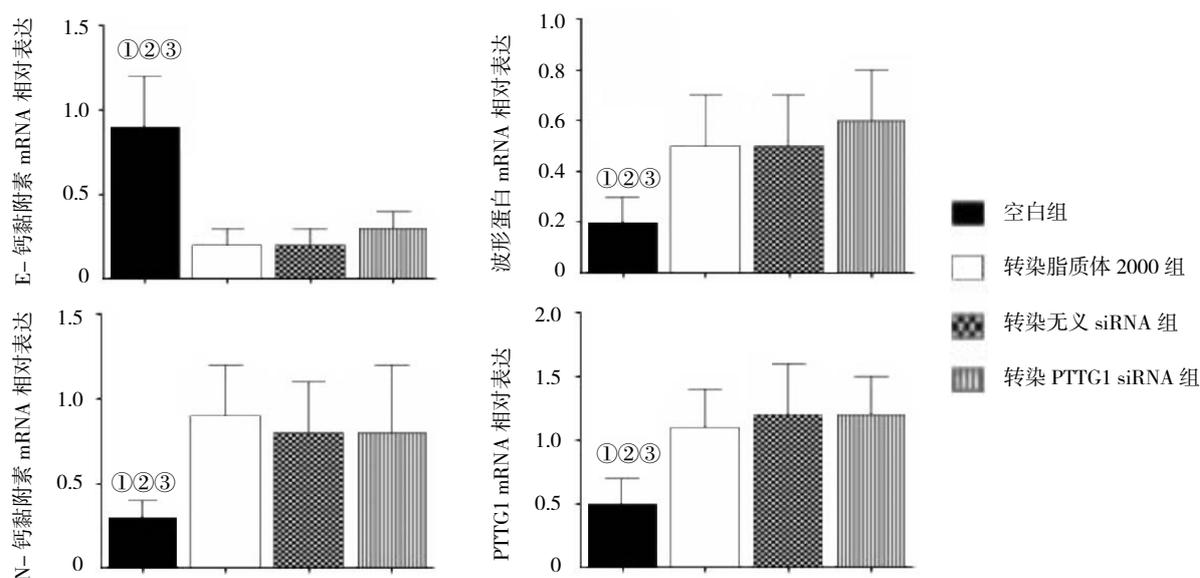


1：空白组；2：转染脂质体 2000 组；3：转染无义 siRNA 组；4：转染 PTTG1 siRNA 组。

图 2 各组 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 蛋白表达水平

表 5 PTTG1 表达下调的 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	E-钙黏附素	波形蛋白	N-钙黏附素	PTTG1
转染 PTTG1 siRNA 组	0.9 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2
转染无义 siRNA 组	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.3
转染脂质体 2000 组	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.3	1.2 ± 0.4
空白组	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.3
F 值	22.667	5.538	5.029	7.158
P 值	0.000	0.006	0.009	0.002



①与转染无义 siRNA 组比较, $P < 0.05$; ②与转染脂质体 2000 组比较, $P < 0.05$; ③与转染 PTTG1 siRNA 组比较, $P < 0.05$ 。

图 3 PTTG1 对 Eca109 细胞系中 EMT 及 PTTG1 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

EMT 参与恶性肿瘤发生、发展过程。E-钙黏附素、波形蛋白、N-钙黏附素是 3 种 EMT 相关的蛋白, E-钙黏附素可维持上皮细胞间紧密连接, 对维持细胞形态具有重要生理意义。E-钙黏附素表达下调或功能缺失可产生缺陷蛋白, 例如基因突变、翻译后修饰异常或上游基因调控异常等。波形蛋白广泛分布在正常细胞间质, 维持细胞和细胞器形态, 参与细胞分裂分化, 促进细胞黏附和信号传导。N-钙黏附素可介导成纤维细胞或神经组织的动态黏附, 有利于细胞移动^[7-9]。本研究显示在 ESCC 癌组织中, 波形蛋白与 N-钙黏附素表达高于癌旁组织, E-钙黏附素表达低于癌旁组织, 3 种 EMT 相关的蛋白 E-钙黏附素表达与 ESCC 患者的浸润深度、淋巴结转移、肝转移及分期相关, 可见检测 EMT 相关蛋白可评估 ESCC 患者的浸润程度、淋巴结/肝转移及分期等病理状况, 为术后的放疗化疗治疗提供参考信息。

PTTG1 具有调节转录、转变有丝分裂 G-M 期、修复 DNA 等多种功能, 在正常组织表达较少或不表达, 但在肾上腺皮质癌、前列腺癌和口腔鳞状细胞癌等恶性肿瘤发现 PTTG1 呈异常高表达, 在肿瘤细胞增殖过程中发挥作用, 与肿瘤侵袭和转移相关^[10-12], 本研究中 PTTG1 高表达与 ESCC 患者的分化程度、浸润深度、淋巴结转移、肝转移及分期相关, 可能机制在于高表达的 PTTG1 可抑制转化生长因子- β (transforming

growth factor- β , TGF- β) 信号通路的调控因子表达, 致使癌细胞无限增殖, PTTG1 高表达的患者预后较差, 因此有研究认为 PTTG1 可作为恶性肿瘤的治疗靶点。

本研究采用 RNAi 技术下调 ESCC Eca109 细胞系中 PTTG1 表达, 结果显示, PTTG1 表达下调的同时, E-钙黏附素蛋白及 E-钙黏附素 mRNA 表达升高, 波形蛋白和 N-钙黏附素蛋白及对应 mRNA 表达降低, 由此可见 PTTG1 与 EMT 的 3 个蛋白及 mRNA 存在关联, PTTG1 或 PTTG1 mRNA 可能参与或影响波形蛋白和 N-钙黏附素蛋白转录, PTTG1 作为致癌基因可通过 EMT 转变来促进肿瘤恶性肿瘤的发生、发展^[13], 类似的研究可见 WENG 等^[14]通过体内外研究均显示, 抑制 PTTG1 表达可抑制 ESCC 的 EMT 病理过程, PTTG1 可作为 ESCC 的基因治疗靶点。但 PTTG1 与 EMT 的 3 个蛋白的确切关系尚不清楚, PTTG1 可能通过影响整合素 $\alpha(V)\beta(3)$ -局部粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 信号通路达到影响 EMT^[15], 且以上几个蛋白与 mRNA 的关系还不止于 mRNA 转录为蛋白的关系, 因此 EMT 的有关机制仍有待于进一步探讨。

综上所述, ESCC 肿瘤组织中存在 PTTG1 高表达, 其表达与肿瘤 EMT 相关, PTTG1 或可作为 ESCC 的治疗靶点。

参考文献:

- [1] YANG X Z, HE Q J, CHENG T T, et al. Predictive value of LINC01133 for unfavorable prognosis was impacted by alcohol

- in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 251-262.
- [2] HONG D, LIU T, HUANG W, et al. Gremlin1 delivered by mesenchymal stromal cells promoted epithelial-mesenchymal transition in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 1785-1799.
- [3] SATO N, FUJISHIMA F, NAKAMURA Y, et al. Myosin 5a regulates tumor migration and epithelial-mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma: utility as a prognostic factor[J]. *Hum Pathol*, 2018, 80(10): 113-122.
- [4] WANG Y, ZANG W, DU Y, et al. MiR-655 up-regulation suppresses cell invasion by targeting pituitary tumor-transforming gene-1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2013, 6(11): 301.
- [5] ZHANG J, YANG Y, CHEN L, et al. Overexpression of pituitary tumor transforming gene (PTTG) is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(3): 435-439.
- [6] 英晓霞, 董会. 口腔鳞状细胞癌中垂体瘤转化基因 1 表达及其对上皮-间质转化的作用研究 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2014, 7(9): 541-544.
- [7] FANG F, CHEN S, MA J, et al. Juglone suppresses epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells via the protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β /Snail signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2579-2584.
- [8] KO J H, NAM D, UM J Y, et al. Bergamottin suppresses metastasis of lung cancer cells through abrogation of diverse oncogenic signaling cascades and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): e1601.
- [9] YAO R R, WANG M M, WANG Y H. Effect of tumor-associated macrophages in promoting epithelial-mesenchymal transition of Hep3B hepatoma cells and related mechanisms[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(4): 305-309.
- [10] ROMERO ARENAS M A, WHITSETT T G, ARONOVA A, et al. Protein expression of PTTG1 as a diagnostic biomarker in adrenocortical carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3): 801-807.
- [11] CAO X L, WEI Y Y, SONG X M, et al. Downregulation of PTTG1 expression inhibits the proliferation and invasiveness and promotes the apoptosis of human prostate cancer LNCaP-AI cells[J]. *Nat J Androl*, 2017, 23(7): 589-597.
- [12] ZHANG E, LIU S, XU Z, et al. Pituitary tumor-transforming gene 1 (PTTG1) is overexpressed in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and promotes migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in SCC15 cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 8801-8811.
- [13] HUANG J L, CAO S W, OU Q S, et al. The long non-coding RNA PTTG3P promotes cell growth and metastasis via up-regulating PTTG1 and activating PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 93-94.
- [14] WANG F, XUAN X Y, LI S L, et al. PTTG1 cooperated with GLI1 leads to epithelial-mesenchymal transition in esophageal squamous cell cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92388-92400.
- [15] 齐文慧, 黄小娟, 王立, 等. 卵巢肿瘤组织中 ILK 和 PTTG 的表达及其与微血管密度的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(6): 610-615.

(张西倩 编辑)