

# 乳腺癌细胞上皮间质转化的分子机制及其防治的研究进展

郭鱼波<sup>1</sup>,王春晖<sup>2</sup>,裴晓华<sup>2</sup>

(1. 北京中医药大学第三附属医院,北京 100029; 2. 北京市房山区中医医院,北京 102488)

**摘要:**上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是恶性肿瘤上皮细胞向间质表型转化的启动过程,可促进恶性肿瘤的侵袭和转移。本文综述了乳腺癌 EMT 的分子标志物包括表面标志物、支架标志物和相关调控因子、相关信号通路及缺氧微环境等。乳腺癌细胞 EMT 会导致内分泌治疗和化疗耐药,机制可能与乳腺癌上皮细胞特性、雌激素受体及乳腺癌干细胞活性改变有关。基础研究表明中医药可逆转乳腺癌 EMT,但是相关临床研究及其作用机制的文献报道较少,尚需进一步探索。明确乳腺癌细胞 EMT 的分子机制,有利于乳腺癌细胞转移和耐药的深入研究,并为临床上乳腺癌的靶向调控及中医药治疗提供新的思路。

**关键词:**乳腺癌转移;上皮间质转化;中医药

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)12-0933-11

**doi:**10.11735/j.issn.1004-0242.2018.12.A008

## Research Progress on Molecular Mechanism of Epithelial-mesenchymal Transition in Breast Cancer Cells and Its Prevention and Treatment

GUO Yu-bo<sup>1</sup>, WANG Chun-hui<sup>2</sup>, PEI Xiao-hua<sup>2</sup>

(1. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Fangshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Beijing 102488, China)

**Abstract:** Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is the initiation process of malignant tumor epithelial cells to mesenchymal phenotype, which can promote the invasion and metastasis of malignant tumors. This article reviews the EMT molecular markers in breast cancer, including surface markers, scaffold markers, related regulatory factors and signaling pathways, and the hypoxic microenvironment. Furthermore, the EMT of breast cancer cells will lead to resistance to endocrine therapy and chemotherapy, in which the changes of breast cancer epithelial cell characteristics, estrogen receptor and breast cancer stem cell activity may be involved. Traditional Chinese Medicine could reverse breast cancer EMT, while clinical research and its mechanism still need further exploration. To clarify the molecular mechanism of EMT may contribute to the further study of metastasis and drug resistance of breast cancer cells, and provide new ideas for the clinically targeted regulation and the treatment with Traditional Chinese Medicine for breast cancer.

**Key words:** breast cancer metastasis; epithelial-mesenchymal transition; traditional Chinese medicine

乳腺癌是危害女性身心健康最常见的恶性肿瘤。乳腺癌发病率增长很快,早期诊断、早期治疗使乳腺癌的治疗疗效明显提高。然而,乳腺癌术后复

发和转移是乳腺癌的主要死因,现如今已成为乳腺癌治疗的重点。上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是乳腺癌细胞获得转移能力的重要机制,可促进恶性肿瘤的侵袭、转移及耐药,在肿瘤的研究中受到越来越多的关注,现对乳腺癌转移过程中 EMT 的分子机制及中医药治疗予以综述。

收稿日期:2018-07-27;修回日期:2018-09-14

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774319);北京中医药大学 2018 年自主选题在读研究生项目(2018-JYBZZ-XS235)

通讯作者:裴晓华, E-mail: Pxx\_127@163.com

# 1 EMT 的概念

1982 年, Garry Greenburg 和 Hay 等通过体外实验研究发现, 晶状体上皮细胞在胶原凝胶中产生伪足而出现间质细胞的状态, EMT 概念由此被提出来<sup>[1]</sup>。EMT 是指上皮细胞通过特定生化程序而暂时、可逆地转变为具有间质表型的生物学过程, 发生于多种生理、病理过程, 可将 EMT 分为 3 型, I 型 EMT 与胚胎发生、器官发育相关; II 型 EMT 与创伤愈合、组织再生和器官纤维化相关; III 型 EMT 与肿瘤侵袭和转移相关<sup>[2]</sup>; 其共同的细胞学机制包括细胞形态改变、极性丧失、粘附性下降、与基底膜的连接离散、细胞迁移能力、侵袭能力、抗凋亡能力增加, 细胞外基质或分解产物增加<sup>[3]</sup>。当上皮细胞间的粘附结构、极性和细胞骨架改变, 组织结构变松散, 立方上皮细胞随即转变成纺锤形的纤维细胞, 获得迁移、运动、抗凋亡、促进免疫抑制和干细胞特征, 并表现出侵袭性。实体肿瘤中央的细胞一般为上皮细胞表型, 周围细胞常呈间质细胞表型, 间质细胞具有较强的运动能力, 使肿瘤细胞在局部浸润, 并侵入血液和淋巴管, 进而转移至靶器官<sup>[4]</sup>。EMT 是肿瘤恶性表型转化的启动过程, 是乳腺癌细胞突破基底膜发生侵袭—转移级联反应的第一步。

## 2 乳腺癌 EMT 相关的分子标志物

### 2.1 乳腺癌细胞 EMT 表面标志物

#### 2.1.1 E-钙黏蛋白(E-cadherin)

乳腺癌中 95% 的癌细胞来源于上皮。在乳腺癌发生过程中, 首先上皮标记蛋白 E-cadherin 表达的缺失被认为是乳腺癌 EMT 发生的关键步骤。E-cadherin 是  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的分布于上皮细胞膜表面的跨膜糖蛋白, 是典型的上皮细胞标志物, 对维持细胞间粘附和个体上皮的完整起关键作用, 是典型的肿瘤浸润抑制基因。当 E-cadherin 表达减少时, 细胞间粘附作用降低, 导致细胞极性降低, 从而使上皮样细胞表型向间质样细胞表型转化发生 EMT, E-cadherin 的表达与肿瘤的浸润、侵袭能力呈负相关。在癌症进展期间, 上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)转变为神经性钙黏附蛋白(N-cadherin), 代表细胞发生了 EMT, 增加了细胞的运动性及侵袭和转移能力, N-cadherin

与 E-cadherin 呈负相关<sup>[5]</sup>。

#### 2.1.2 紧密连接蛋白 1(Claudin-1)和闭锁小带蛋白 1(ZO-1)

紧密连接蛋白 1(Claudin-1): 细胞粘附结构中的紧密连接由咬合蛋白 occludin、闭合蛋白 claudins 和连接粘附分子(junction adhesion molecule, JAMs) 3 种完整的膜蛋白和闭合小带蛋白(ZO-1、ZO-2 和 ZO-3) 等以及外周胞浆蛋白组成<sup>[6]</sup>。其中, Claudin-1 是构成上皮细胞紧密连接链的主要骨架蛋白, 表达于正常乳腺导管上皮细胞。Claudin 家族是由 Tsukahara 等研究成纤维细胞缺失时被发现和分离的, 参与维持紧密连接的选择渗透性和细胞极化, 是有高度组织特异性的跨膜蛋白<sup>[7]</sup>。临床研究表明, 乳腺癌发生时, Claudin-1 和 E-cadherin 表达均降低, 使肿瘤上皮细胞与细胞间相互分离, 运动侵袭力增加, 便于肿瘤细胞 EMT 后发生浸润和转移<sup>[8,9]</sup>。Claudin-1 表达的缺失, 与患者雌激素受体和淋巴结转移相关, 在雌激素受体阴性患者中更为明显<sup>[10]</sup>, 可作为判断乳腺癌转移和预后评估的参考指标之一。连接蛋白 26(Cx26)、连接蛋白 43(Cx43)在乳腺癌中表达降低, 研究表明 Cx26 和 Cx43 与 EMT 状态呈负相关, 可作为乳腺浸润性导管癌中 EMT 发生的有价值的标志物<sup>[11]</sup>。此外, 乳腺浸润性导管癌患者中, 人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)阳性表达可促进乳腺癌细胞 EMT 转换, 降低 E-cadherin 表达, 升高 N-cadherin 表达, 导致上皮细胞丧失粘附性, 获得间质表型特点, 增强乳腺癌的浸润转移能力<sup>[12]</sup>。

闭锁小带蛋白 1(ZO-1): 紧密连接的组装和细胞屏障通透性的维持, 依靠 ZO 蛋白膜相关鸟苷酸激酶 MAGUK 家族的 ZO-1、ZO-2、ZO-3 蛋白<sup>[13]</sup>。临床研究表明, ZO-1 在良性乳腺疾病组织的细胞膜上广泛表达, 而在乳腺癌组织细胞膜的表达明显减少; ZO-1 表达下调与 TNM 分期、腋窝淋巴结转移及 Her-2 表达相关, 可能参与肿瘤细胞的侵袭和转移, 是上皮标志物之一<sup>[14]</sup>。

### 2.2 乳腺癌细胞 EMT 支架标志物

#### 2.2.1 波形蛋白(vimentin)

Vimentin 是一种中间纤维, 维持间质细胞特性, 是间质细胞的标志物, 分布于间叶组织和细胞。细胞粘附分子 E-cadherin 表达减少, 角蛋白为主的细胞

骨架转变为波形蛋白 vimentin 为主的细胞骨架,从而引起细胞形态的变化。在癌症中,间质标记蛋白 vimentin 可使上皮细胞发生“纺锤形”变具有成纤维细胞样的特征,这种形态的转化使肿瘤细胞摆脱细胞间的连接,并获得游走能力,更具侵袭性,被作为细胞发生 EMT 的标志,与细胞侵袭能力成正相关,是 EMT 的晚期事件。EMT 的分子生物学机制是通过下调上皮细胞粘附相关分子,上调间质细胞来源相关分子<sup>[15]</sup>。

## 2.2.2 盘状结构域受体 2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2,DDR2)

DDR2 是反应细胞外基质微环境适应性改变的酪氨酸激酶特殊胶原受体。DDR2 通过结合 I 型或者 X 型胶原,使细胞运动性增加。乳腺癌细胞中的 DDR2 表达上调与其侵袭性增加有关,可作为侵袭性乳腺癌 EMT 的标志物<sup>[2]</sup>。

## 2.2.3 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin, $\alpha$ -SMA)

$\alpha$ -SMA 是 6 个肌动蛋白家族成员中的一个成员,血管平滑肌细胞和肌上皮细胞中发现大量  $\alpha$ -SMA 表达。在胚胎发育及伤口愈合过程中细胞大量表达的  $\alpha$ -SMA 常作为 EMT 的标志物。 $\alpha$ -SMA 在肿瘤新生血管的生成过程中起重要作用,它通过调节相关细胞的增殖活性以及血小板生成素等促血管生成因子的表达,进而直接或间接地促进肿瘤血管的生成,促进肿瘤转移的发生。肿瘤相关成纤维细胞(carcinoma associated fibroblasts, CAFs)是乳腺癌间质中的主要细胞成分, $\alpha$ -SMA 常用作鉴定 CAFs 的表型<sup>[16]</sup>。

## 2.3 乳腺癌 EMT 相关调控因子

### 2.3.1 EMT 相关调控因子(Snail 家族、ZEB 家族、TWIST 等)<sup>[17]</sup>。

Snail 家族:包含 3 个成员 Snail1、2 和 3(也称为 Snail、Slug 和 Smuc),Snail 和 Slug 均可通过与 SIP1 竞争性结合 E-cadherin 基因启动子近端的 E-box 序列,使 E-cadherin 表达下调引起 EMT 的发生。Snail 作为 E-cadherin 抑制剂被广泛认识,调节 EMT 时 Snail1 和 Snail2(Slug) 功能一致。乳腺癌细胞中 miR-34 与 SNAIL 存在双向负调控机制,miR-34 能与 SNAIL1、SNAIL2、ZEB1 的 3'UTR 保守区结合,抑制其 mRNA 翻译,抑制乳腺癌 EMT 的发生;反之,SNAIL 也能抑制 miR-34 启动子,减少 miR-34 表达<sup>[18]</sup>。

当抑癌基因 p53 功能缺失或突变时,可使 miR-34 表达下降,SNAIL 的活性增加,促进乳腺癌 EMT 的发生<sup>[19]</sup>。此外,米旭光等<sup>[20]</sup>研究发现 PAK4(p21 蛋白激活酶 4)在大多数乳腺癌中异常高表达,可通过上调 Slug 促进乳腺癌细胞发生上皮间质转化,下调 E-cadherin 表达,上调 N-cadherin 和 Vimentin 表达。

ZEB 家族:ZEB1/2 通过识别 E-box 序列直接抑制 E-cadherin 转录,在肿瘤的侵袭转移过程中起重要作用。ZEB 家族在诱导乳腺癌细胞发生 EMT 过程中起着重要作用。乳腺癌中 ZEB1 和/或 ZEB2 过表达,可促进肿瘤细胞侵袭、转移和耐药性增强<sup>[21]</sup>。研究表明,经 miRNA/ZEB 通路可抑制乳腺癌 EMT 的发生。Oba 等<sup>[22]</sup>发现了 7 种 miRNAs(miR-200a、miR-200c、miR-183、miR-429、miR-666-5p、miR-141 和 miR-200b)可以通过下调 ZEB2 的表达,从而上调 E-cadherin 的表达,抑制乳腺癌细胞 EMT。此外,肿瘤抑制基因 p53 结合蛋白 1(53BP1)也可以通过调节 miR-200b 和 miR-429 下调靶基因 ZEB1 的表达,上调 E-cadherin 的表达,降低体内外乳腺癌细胞的侵袭和迁移能力<sup>[23]</sup>。

TWIST:是碱性螺旋-环-螺旋结构(basic-helix-loop-helix,bHLH)转录因子,是一种癌基因蛋白,包含 TWIST1/2 两个成员,是生物进化过程中的一个保守转录因子,能促进细胞移动和组织重组,它能与 E-cadherin 启动子区的 E-box 结合,并且抑制 E-cadherin 转录,增强细胞侵袭能力。研究表明乳腺癌中 TWIST 过度表达能够诱导血管形成,并且可以导致 EMT 使乳腺癌细胞由上皮表型转向间质表型,增加乳腺癌细胞的迁移侵袭能力<sup>[5]</sup>。TWIST 是一种抗凋亡因子,能与 p53 启动子上的一个重要反式激活子——同源异型盒基因(HOXA5)结合,减少 TWIST 对抑癌基因 p53 的抑制,协同 p53 促进乳腺癌细胞凋亡,抑制乳腺癌转移;而 p53 发生突变,抑癌作用将会大幅降低;当 HOXA5 缺失时,可使 TWIST 功能活化,促进乳腺癌的发生<sup>[24]</sup>。HOXA5 是 HOX 基因(同源异型盒基因)家族的成员之一,定位于 7 号染色体(7q15.2),参与到造血干细胞和上皮细胞的分化过程,是一种抑癌基因。60%以上乳腺癌患者 HOXA5 表达水平低于正常乳腺组织,HOXA5 可分别通过 p53、Caspase2 和 Caspase8 依赖的途径诱导乳腺癌细胞 MCF-7、Hs578T 发生凋亡<sup>[25]</sup>。过表达

*HOXA5* 能抑制乳腺癌上皮间质转化的作用机制是通过上调 E-cadherin 蛋白表达水平,下调间质标志物 N-cadherin、TWIST1、Slug 蛋白表达水平,促进间质向上皮转化,降低转移能力<sup>[26]</sup>。同时,李斌等<sup>[27]</sup>研究发现,乳腺癌组织的 *TWIST* mRNA 表达与乳腺癌分化程度,淋巴管浸润和 TNM 分期呈明显的相关性,乳腺癌中的 *TWIST* mRNA 表达与突变的 *p53* mRNA 呈正相关,与 E-cadherin 表达呈负相关。鼠双微粒体 2(MDM2) 是肿瘤抑制基因 *p53* 重要的负性调节因子,*MDM2* 过表达后可使乳腺癌细胞上皮标志物 E-cadherin 下调,间质标志物 N-cadherin、Vimentin 上调,并通过上调转录因子 Snail、*TWIST* mRNA 的表达,促进 EMT 的发生<sup>[28]</sup>。据报道,miR-300、miR-129-5p、miR-33b、miR-580、miR-720 下调可使 *TWIST* 表达增加,促进乳腺癌 EMT 的发生,造成乳腺癌患者的不良预后<sup>[18]</sup>。

### 2.3.2 其他因子

FOX(叉头框)家族:FOXC1 过表达可增强基底样乳腺癌细胞的增殖,迁移和 EMT 能力<sup>[29]</sup>。FOXC2 是属于 forkhead 或 winged helix 家族“C”亚族的一个转录因子,是 EMT 中一个重要的调节因子,可以促进 E-cadherin 在乳腺癌细胞质中的重新定位,诱导乳腺癌干细胞 EMT 的多个信号通路,在肿瘤的进展和转移中经常被激活<sup>[30]</sup>。沉默 FOXC2 表达可逆转 TGFβ1 诱导的乳腺癌 MCF-7 细胞 EMT 恢复至上皮表型,上调 E-cad、紧密连接蛋白 1(CLDN1),下调纤维连接蛋白 1(FN1)的表达,降低间质化乳腺癌 MCF-7 细胞的侵袭能力<sup>[31]</sup>。FOX M1 的不同剪接异构体 FOX M1B 和 FOX M1C 具有不同细胞表型特点,过表达 FOX M1B 时具有间质细胞表型,E-cadherin 表达水平显著下调,Vimentin 表达水平显著上调,侵袭力升高;过表达 FOX M1C 具有上皮细胞表型,Vimentin 水平显著下调,E-cadherin 显著上调,侵袭能力降低,能抑制 EMT 的发生<sup>[32]</sup>。FOX D3 具有抑瘤活性,可通过下调 TWIST1、Snail、Slug 和 ZEB1,抑制乳腺癌细胞 EMT<sup>[33]</sup>。

MMP (基质金属蛋白酶):MMPs 与肿瘤的侵袭转移最为密切,能降解细胞外基质成分,并加速基底膜降解和肿瘤血管生成。MMPs 分为能水解胶原的胶原酶(MMP-1、MMP-8 和 MMP-13),能水解明胶的明胶酶(MMP-2 和 MMP-9),能降解广谱 ECM 蛋白的

间质溶解素(MMP-3、MMP-10 和 MMP-11)或基质分解素(MMP-7)<sup>[34]</sup>。据报道,34 例乳腺癌患者癌组织中 MMP2、MMP9 的过度表达,对乳腺癌细胞呈浸润性生长及促进乳腺癌腋窝淋巴结转移起重要作用<sup>[35]</sup>。60 例非特殊性浸润性乳腺导管癌患者,MMP-3 在乳腺癌组织的表达明显高于正常乳腺组织及癌旁组织,与 Vimentin 成正相关,与 claudin-1 成负相关;MMP-3 可能是通过诱导 EMT 的发生,参与乳腺癌的侵袭转移<sup>[36]</sup>。

### 2.4 乳腺癌 EMT 相关信号通路

乳腺癌 EMT 相关的信号通路,目前研究较多的是 TGF-β、NF-κB、Notch、Wnt、PI3K/AKT、MAPK 信号通路<sup>[37]</sup>。TGF-β 信号通路:成纤维细胞分泌的转化生长因子-β(TGF-β),可通过自分泌而作用于肿瘤细胞本身,也可通过旁分泌而调节细胞外基质,导致肿瘤细胞发生 EMT,增强侵袭和转移能力<sup>[38]</sup>,是 EMT 发生的主要诱导因子之一。TGFβ 可通过与其受体结合激活下游 Smad 信号通路,促进 EMT 相关分子的表达<sup>[39]</sup>。TGF-β1 在诱导乳腺癌 MCF-7 细胞发生 EMT 时可增加 p-LIMK、p-cofilin 的表达,使 F-actin 的聚合明显增加,E-cadherin 蛋白水平下调,而 Vimentin 蛋白水平上调,促进 EMT;而当 F-actin 解聚时,可促进 Snail、Smad1/2/3 由细胞核转移至细胞质,逆转 EMT<sup>[40]</sup>。NF-κB 信号通路:炎症性乳腺癌表型通常表现为高活性的 NF-κB 表达,乳腺癌患者 NF-κB 的表达与乳房肿块大小相关,高 NF-κB 表达增加了肿瘤向肺部及脑部转移的几率。在高转移性的人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 miR-146a 和 miR-146b 均负向调控 NF-κB 的活性。miR-155 在乳腺癌中表达上调,是 NF-κB 的转录活性靶标,能够通过下调 IKKs 和其他基因的表达来实现负反馈调节<sup>[41]</sup>。Notch 信号通路:Notch 信号通路可介导 EMT 的发生,参与乳腺癌转移,维持乳腺癌干细胞的表型并提高其对凋亡的耐受性<sup>[42]</sup>。Leong 等<sup>[43]</sup>研究发现,乳腺癌细胞中 Jagged-1 表达增加,当 Notch 与 Jagged-1 结合后,Notch 信号通路被活化,可促进转录因子 slug 表达升高,E-cadherin 降低,促进 EMT 的发生。Wnt 信号通路:细胞质膜上的 β-catenin 对于紧密连接结构和维持细胞结构的稳定性起重要作用<sup>[44]</sup>。研究表明下调 β-catenin 可阻断 Wnt/β-catenin 通路的激活,逆转乳腺癌 MDA-MB-231 细胞

EMT 而促进 MET(间质上皮转化)的表达,从而降低细胞的体外侵袭、迁移能力<sup>[45]</sup>。PI3K/AKT 信号通路:通路激活主要是由于 *PI3K* 基因扩增和(或)AKT 的过度活化,或是通路中调控成分如 PTEN 突变所导致的功能缺失。AKT 具有诱导 EMT 和促进迁移力和侵袭力作用<sup>[46]</sup>。MAPK 信号通路:MAPK 是细胞内重要的信号转导通路之一,其信号转导异常可导致恶性肿瘤快速增殖、无限生长,并参与调控肿瘤细胞的侵袭、转移等生物学效应。据报道 EMT 过程中 JNK/MAPK 信号通路中 p-JNK1/2 表达上升,促进了 LPS 诱导乳腺癌细胞 MCF-7 上皮间质转化的过程;使用 JNK1/2 的特异性阻断剂 SP-600125 后,LPS 诱导的 EMT 过程被中断,E-cadherin 和 N-cadherin 均无明显变化<sup>[47]</sup>。

### 2.5 缺氧微环境对乳腺癌 EMT 的影响

缺氧是多数实质性肿瘤内部微环境的重要特征,是促进肿瘤侵袭转移的重要因素。HIF-1 $\alpha$  是缺氧微环境的核心转录因子。研究表明,乳腺浸润性导管癌患者乳腺癌组织中 HIF-1 $\alpha$  可通过上调 Notch1、Vimentin 的表达,下调 E-cadherin 的表达,促进乳腺浸润性导管癌 EMT 的发生,并促进癌组织的转移<sup>[48]</sup>。地高辛可通过下调 HIF-1 $\alpha$  和 Snail 蛋白表达,抑制缺氧诱导的 MCF-7 细胞上皮间质转化和侵袭<sup>[49]</sup>。可见,缺氧微环境可以促进乳腺癌 EMT 的发生,下调 HIF-1 $\alpha$  可以逆转乳腺癌 EMT 的发生。

## 3 EMT 过程中乳腺癌细胞拮抗内分泌疗法和化学药物治疗的机制

临床上,乳腺癌内分泌治疗和化疗所面临的关键问题是原发性和继发性耐药,这与乳腺癌 EMT 的发生密切相关<sup>[50]</sup>。乳腺癌 EMT 过程中常会产生内分泌治疗和化疗耐药,作用机制如下:

### 3.1 作用于乳腺上皮细胞

据报道,对内分泌治疗耐药的乳腺癌患者容易出现转移,乳腺癌他莫昔芬耐药基因 3(breast cancer antiestrogen resistance 3, *BCAR3*) 不仅可使依赖雌激素的乳腺癌细胞转为不依赖雌激素且对内分泌治疗耐药的乳腺癌细胞,还可诱导乳腺癌上皮间质转化,增强乳腺癌细胞侵袭和转移能力<sup>[51]</sup>。微小 RNA(miRNA)可通过对靶基因的 mRNA 进行特异

性碱基配对,调控靶基因的翻译过程,在转录后调控基因表达。miR-200 是一簇与上皮间质转化(EMT)密切相关的 miRNA 家族,其家族成员包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 及 miR-429,是 EMT 的主要调节分子,并可维持细胞的上皮表型,在乳腺癌中被认为是上皮表型的保护者。据报道,E-cadherin 和 miR-200c 表达下调参与乳腺癌细胞耐药,miR-200c 上调可以逆转乳腺癌阿霉素耐药<sup>[52]</sup>。

### 3.2 作用于 ER(雌激素受体)

雌激素受体包括两种亚型:ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ;ER $\alpha$  过表达会促进乳腺癌细胞增殖,而 ER $\beta$  过表达则有可能抑制乳腺癌细胞增殖。他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,常作为雌激素受体阳性乳腺癌患者术后预防复发的辅助治疗,临床可显著提高患者的生存期,但是易出现耐药。据报道,miR-27b 可以通过结合预测的 HMGB3 3'非翻译区(UTR)结合位点降低 HMGB3 的表达,抑制 ER 阳性乳腺癌细胞上皮间质转化,并增强乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性<sup>[53]</sup>。他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞 miR-375 和 miR-200 上调时,也可以逆转乳腺癌细胞 EMT,增加他莫昔芬敏感性。ER $\beta$  可抑制乳腺癌细胞 EMT 的发生,与内分泌治疗耐药密切相关。李玮妮等<sup>[54]</sup>通过建立慢病毒介导 ER $\beta$  过表达稳定乳腺癌 ZR75-1 细胞株,研究发现过表达 ER $\beta$  能抑制 ER $\alpha$  阳性乳腺癌细胞 EMT,升高 E-cadherin,降低 Snail 和 N-cadherin 表达,作用机制可能与抑制 GSK-3 $\beta$  磷酸化水平有关。宗贝歌等<sup>[55]</sup>通过 siRNA-ER $\beta$ 1 和 ER $\beta$ 1 真核表达质粒转染至乳腺癌 MDA-MB-231 细胞后也发现,ER $\beta$ 1 过表达时可以升高 E-cadherin,降低乳腺癌细胞侵袭力,逆转 EMT 进程;ER $\beta$ 1 降低时,则促进 EMT 进程。魏丽等<sup>[56]</sup>认为 ER $\beta$  能通过下调 p-ERK、p-AKT 抑制耐药基因 *MDR1*、*TOPO II*、*LRP* mRNA 的表达,促进 TAM 对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用,逆转乳腺癌细胞对 TAM 耐药。此外,也有学者通过对 100 例绝经后乳腺癌患者研究发现,ER $\beta$  阳性表达可能导致乳腺癌患者内分泌治疗耐药,与 HER-2 表达成正相关<sup>[57]</sup>。可见,ER $\beta$  与乳腺癌内分泌耐药的关系目前尚无定论,需进行深入研究。CUEDC2(CUE Domain Containing2)是调节细胞周期、生长因子信号通路和炎症反应的多功能蛋白,能通过降低 ER $\alpha$  蛋白的稳定性、促进孕激素诱导的泛

素化和受体的降解、参与调节乳腺肿瘤细胞发生 EMT, 从而促进乳腺癌内分泌治疗的耐药性及乳腺癌的侵袭转移和复发<sup>[58]</sup>。

乳腺癌扩增性抗原 1 (AIB1) 基因属于细胞核激素受体共激活剂 PI60SRC 家族成员, 定位于人染色体 20q12。乳腺癌细胞过度表达的 AIB1 可与表皮生长因子受体家族 (HER2) 共同降低内分泌治疗效果及无病生存期, 而不是仅仅作用于 ER。AIB1 与 E-cadherin 表达呈负相关, 与 N-cadherin 表达呈正相关, 可能参与了浸润性乳腺癌细胞 EMT<sup>[59]</sup>; 过表达 AIB1 可预示乳腺癌的不良临床结果和对内分泌治疗的耐药, 是预测乳腺癌内分泌治疗疗效的预后标志物<sup>[60]</sup>。

### 3.3 促进乳腺癌干细胞耐药

Vermeulen 等<sup>[61]</sup>从“层级模型”发现, 乳腺癌干细胞可能来源于正常乳腺干细胞或祖细胞的恶性转化; 从“随机模型”发现, 乳腺癌干细胞可由已分化及部分分化的乳腺癌细胞通过上皮间质转化过程而来, 亦不能排除由正常体细胞转化而来。干细胞特性的增加使肿瘤细胞对免疫监视和放、化疗耐受, 同时干细胞的自我更新能力和多向分化潜能, 高致瘤率是肿瘤化疗耐药、肿瘤复发和肿瘤侵袭转移的根源, EMT 是肿瘤干细胞侵袭转移的主要因素。CD44s 在分级较高的人乳腺癌中表达上调, 并且与间质细胞标志物 N-cadherin 表达相关。EMT 能诱导乳腺癌产生具有 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>/low 表型的乳腺癌干细胞。乳腺癌中 CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>表型的细胞被认为是富集乳腺癌干细胞的细胞群, 具有更强的侵袭和转移能力, 对常规放化疗具有耐受性。此外, 研究表明, 干细胞标志物乙醛脱氢酶 1 (ALDH1) 与 E-cadherin 呈负相关, 与 N-cadherin 成正相关, EMT 能促使 TNBC 转移肿瘤细胞干细胞化, 从而使乳腺癌细胞发生耐药、复发转移<sup>[62]</sup>。Liu 等<sup>[63]</sup>体内研究发现, 乳腺癌干细胞同时表达 CD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup> 和 ALDH1 表现出极强的成瘤性。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs) 可抑制机体的免疫反应, 形成肿瘤免疫逃逸。同时, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs 可诱导乳腺癌细胞发生 EMT, 增强细胞体外迁移和侵袭能力, 诱导肿瘤细胞获得 ALDH1<sup>+</sup>干样细胞表型和特征, 抵抗放化疗, 促进乳腺癌的转移<sup>[64]</sup>。CAFs (肿瘤相关成纤维细胞) 可以通过分泌 TGF- $\beta$ 、金属蛋白酶、炎症因子、趋

化因子等, 引起上皮间质转化, 增加乳腺癌细胞中干细胞特性<sup>[65]</sup>。此外, 据报道盐霉素能够抑制富集乳腺癌干细胞 (BCSCs) 得到的 MCF-7 MS (MCF-7 球囊) 细胞的增殖, 升高 E-cadherin 的表达, 降低 Snail 的表达, 逆转乳腺癌干细胞 EMT 和耐药的发生<sup>[66]</sup>。

### 3.4 其他因素

肿瘤细胞发生 EMT 进入血管后, 在血流中以循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 形成存在, 细胞获得间质表型, 侵袭和转移力增强, 穿破基底膜, 到达远处器官定植形成转移灶; 同时, CTCs 重新回到原发灶, 可增强原发病灶侵袭和转移的能力, 抵抗化疗药物, 加快疾病进展的速度<sup>[67]</sup>。干细胞和 EMT 标志物经常在乳腺癌患者的 CTC 中共表达, 干细胞样特征的 CTC, 可增加乳腺癌细胞的转移和耐药性<sup>[68]</sup>。乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 是属于 ABC 超家族的跨膜转运蛋白, 最初是从 MCF-7 乳腺癌耐药细胞株克隆出来的。BCRP 与 N-cadherin 表达呈正相关, 与 E-cadherin 表达呈负相关, 可见, EMT 与乳腺癌耐药细胞 BCRP 蛋白高度相关, 可能共同参与乳腺癌细胞的耐药及转移<sup>[69]</sup>。

## 4 中医药逆转乳腺癌 EMT 的实验研究

乳腺癌属于中医“乳岩”、“乳石痈”、“乳栗”、“石奶”等范畴。据报道<sup>[70]</sup>, 中医药可抑制乳腺癌细胞增殖并促进其凋亡, 逆转乳腺癌 EMT, 抑制乳腺癌细胞浸润转移; 增强乳腺癌细胞对内分泌治疗及放化疗的敏感性, 改善多药耐药及 EMT 过程中耐药的产生等。研究发现<sup>[71]</sup>, 氧化苦参碱能抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖, 阻滞乳腺癌细胞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 降低乳腺癌细胞的侵袭能力, 降低 Snail2 mRNA 的表达, 升高 E-cadherin mRNA 的表达, 逆转乳腺癌细胞 EMT, 发挥抗乳腺癌细胞生长和转移的作用。姜黄素可以抑制 LPS 诱导的乳腺癌 MCF-7 细胞 EMT, 升高 E-cadherin, 降低 Vimentin, 降低侵袭力<sup>[72]</sup>。纳米雄黄可上调乳腺癌 MCF-7 细胞 E-cad 的表达、下调 HIF-1 $\alpha$  的表达, 抑制 Snail mRNA 的表达, 逆转乳腺癌 MCF-7 细胞 EMT, 可作为抗乳腺癌转移的有效药物<sup>[73]</sup>。薯蓣皂苷 (2.5  $\mu$ mol/L) 能通过 p38MAPK/FOXO3a 信号通路降低三阴性乳腺癌细胞的侵袭能力, 逆转乳腺癌细胞 EMT 的发生<sup>[74]</sup>。朱智杰等<sup>[75]</sup>通过体外实验

和建立斑马鱼体内乳腺癌移植瘤模型研究发现,隐丹参酮可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭、转移,升高 E-cadherin 的表达,降低 N-cadherin 的表达,逆转乳腺癌细胞 EMT。彭博等<sup>[76]</sup>利用体内实验和体外实验,研究发现筋骨草总环烯醚萜能通过抑制 ERK1/2 MAPK 通路,降低乳腺癌细胞与血管内皮细胞的粘附能力,降低乳腺癌细胞侵袭、迁移能力,增加上皮性标志物 E-cadherin 和 ZO-1 表达,降低间质性标志物 Vimentin 表达,抑制乳腺癌细胞肺转移。天南星多糖可以通过抑制 p-AKT/AKT 信号通路,抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,诱导凋亡,升高 E-cadherin,降低 Vimentin、N-cadherin、纤连蛋白(FN)的表达,逆转 MDA-MB-231 细胞上皮间质转化;天南星多糖联合顺铂时,逆转 EMT 效果更好<sup>[77]</sup>。此外,在临床方面,中医药在乳腺癌术后调理及预防乳腺癌复发转移方面,展现了其独有的魅力,逐渐成为人们关注和研究的热点。

## 5 问题与展望

乳腺癌 EMT 的发生与乳腺癌的复发转移和耐药性密切相关,中医药可明显逆转乳腺癌 EMT。中药活性成分、单味中药及中药复方的研究,为中医药逆转乳腺癌 EMT 的作用机制研究和临床用药提供了更多的方法。虽然研究表明中医药能通过调控 EMT 的上皮标志物、间质标志物、相关转录因子和信号通路等,逆转乳腺癌 EMT 的发生,但是目前中医药逆转乳腺癌 EMT 的研究多限于基础实验,临床上中医药如何调控乳腺癌患者 EMT 的多种影响因素及 EMT 如何导致乳腺癌细胞耐药和复发转移等作用,尚未见相关文献报道。此外,miRNA 的失调在肿瘤恶性转移和进展中,起着至关重要的作用;当 EMT 发生时,miRNA 在乳腺癌中表达失调,抑制 EMT 发挥调节作用的 miRNA 分子下调,并能通过调控 EMT 相关转录因子的表达而实现 EMT。可见,随着 miRNA 的发现及生物芯片和高通量测序的应用,通过 miRNA 来解释乳腺癌的发病机制及乳腺癌 EMT 的作用靶点,已成为人们研究的趋势。中医药是否可通过调控乳腺癌相关 miRNA,从而调控 EMT 相关分子和信号通路,抑制乳腺癌细胞的转移和耐药,提高中医药抗肿瘤转移的临床疗效,目前文献报

道尚少,还需进行深入探索。

## 参考文献:

- [1] Da Z. Molecular mechanism of epithelial-mesenchymal cell transformation and its role in tumor metastasis [J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2011, 9(29): 162-164. [笮正. 上皮—间质细胞转化的分子机制及其在肿瘤转移中的作用[J]. 中外医学研究, 2011, 9(29): 162-164.]
- [2] Zhang X, Li HP. Biomarkers of epithelial mesenchymal transition[J]. International Journal of Respiration, 2012, 32(17): 1358-1361. [张霞, 李惠萍. 上皮间质转化的分子标志物[J]. 国际呼吸杂志, 2012, 32(17): 1358-1361.]
- [3] Boyer B, Maria Vallés A, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(8): 1091-1099.
- [4] Yin XL, Liu ZY. Research progress of epithelial mesenchymal transition in tumor[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(12): 2359-2363. [殷晓丽, 刘兆玉. 上皮间质转化在肿瘤中的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(12): 2359-2363, 2369.]
- [5] Liu F, Shan BE, Geng CZ, et al. Advances of epithelial-mesenchymal transition biomarkers for breast cancer [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2015, 22(12): 1300-1305. [刘飞, 单保恩, 耿翠芝, 等. 乳腺癌上皮间质转化标志物的研究进展 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12): 1300-1305.]
- [6] Lei J, Xia XG. Research progress of tight junction protein claudin[J]. Journal of Luzhou Medical College, 2009, 32(6): 655-657. [雷军, 夏祥国. 紧密连接蛋白 claudin 的研究进展[J]. 泸州医学院学报, 2009, 32(6): 655-657.]
- [7] Yao YQ, Han X, Cao MQ, et al. Expression of tight junction protein Claudin-3 in breast cancer tissues and its clinical significance[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2014, 23(30): 3329-3331. [姚永强, 韩雪, 曹铭谦, 等. 紧密连接蛋白 Claudin-3 在人乳腺癌组织的表达与临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(30): 3329-3331.]
- [8] Zhuang XM, Fan XS, Wu HY, et al. Relations of claudin-1 and E-cadherin with breast cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 21(5): 549-553. [庄晓明, 樊祥山, 吴鸿雁, 等. Claudin-1 及 E-cadherin 与乳腺癌关系的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(5): 549-553.]
- [9] Yang ZQ, Huang YC, Zou TN, et al. Expression and clinical relativity of E-cadherin and Claudin-1 in human breast cancer[J]. Journal of Modern Oncology, 2008, 16(11):

- 1904–1906.[杨庄青, 黄云超, 邹天宁, 等. E-cadherin、claudin-1 联合检测与乳腺癌侵袭转移关系的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(11): 1904–1906.]
- [10] Wu XQ, Zhao SW, Fan QY, et al. Expressions and significances of DEC1 and claudin-1 in breast cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2014, 22(9): 2078–2081.[吴雪琼, 赵思文, 范倩岩, 等. 乳腺癌中 DEC1 与 claudin-1 的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2078–2081.]
- [11] Wang XJ, Zhang SN, Li WT, et al. Expression of Cx26 and Cx43 in breast cancer and relationship with epithelial mesenchymal transition[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2010, 19(13): 1577–1579.[王晓杰, 张式暖, 李文通, 等. Cx26 和 Cx43 在乳腺癌中的表达及与上皮间质转化的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(13): 1577–1579.]
- [12] Lyu JH, Wu ZG, Cai CQ, et al. Study on the effect of Her2 mediating breast cancer cells epithelial mesenchymal transition[J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2014, 21(4): 27–30, 37.[吕俊宏, 吴政光, 蔡长青, 等. Her2 在介导乳腺癌细胞上皮间质转换中的作用研究[J]. 罕少疾病杂志, 2014, 21(4): 27–30, 37.]
- [13] Shen FY, Zhang S. Research progress of tight junction protein ZO-1 PDZ domain[J]. *Journal of Hubei Institute for Nationalities (Medical Edition)*, 2012, 29(3): 62–65.[申发燕, 张声. 紧密连接蛋白 ZO-1 PDZ 结构域的研究进展[J]. 湖北民族学院学报·医学版, 2012, 29(3): 62–65.]
- [14] Xu J, Wang XL, Li SH, et al. Expression of tight junction protein ZO-1 in breast cancer tissues and its significance[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2016, 37(20): 3059–3061.[徐静, 王绪麟, 李思涵, 等. 紧密连接蛋白 ZO-1 在人乳腺癌中的表达及意义[J]. 广东医学, 2016, 37(20): 3059–3061.]
- [15] Zhang T, Han J. Research progress of epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(33): 4722–4725.[张彤, 韩静. 上皮—间质转化在乳腺癌中的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(33): 4722–4725.]
- [16] Wang BX, Xi CF, Kang Y. The latest research progress of effects of carcinoma-associated fibroblasts on breast cancer stem cells and its mechanism [J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2018, 25(1): 108–112.[王碧霄, 席春芳, 康骅. 肿瘤相关成纤维细胞对乳腺癌干细胞的影响及机制研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(1): 108–112.]
- [17] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178–196.
- [18] He SJ, Chen HW, Xiong LX. Effects of MicroRNA on tumor epithelial-mesenchymal transition [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2016, 32 (11): 1197–1205.[何姝瑾, 陈厚文, 熊丽霞. MicroRNA 对 EMT 的调节作用及其与肿瘤侵袭的关系[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(11): 1197–1205.]
- [19] Kim NH, Kim HS, Li XY, et al. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(3): 417–433.
- [20] Mi XG, Li SQ, Liu L, et al. Study of PAK4 induces epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2017, 33(12): 1771–1778.[米旭光, 李首庆, 刘磊, 等. p21 蛋白激活激酶 4 在乳腺癌上皮间质转化中的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(12): 1771–1778.]
- [21] Zhang P, Sun Y, Ma L. ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(4): 481–487.
- [22] Oba S, Mizutani T, Suzuki E, et al. A useful method of identifying of miRNAs which can down-regulate Zeb-2[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 470.
- [23] Kong X, Ding X, Li X, et al. 53BP1 suppresses epithelial-mesenchymal transition by downregulating ZEB1 through microRNA-200b/429 in breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 16(8): 982–989.
- [24] Zhang YJ, Jia XH. HOXA5 gene and tumor [J]. *Journal of International Oncology*, 2011, 38(9): 652–656.[张艳君, 贾秀红. HOXA5 基因与肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(9): 652–656.]
- [25] Pei L, Wang ZQ, He X, et al. The role of homeobox gene HOXA5 in the development of tumors and related diseases [J]. *Women's Health Research*, 2016, 3(21): 5–6.[裴蕾, 王志强, 贺璇, 等. 同源异型盒基因 HOXA5 在肿瘤及其相关疾病发生发展中的作用[J]. 中外女性健康研究, 2016, 3(21): 5–6.]
- [26] Zhang LM, Zhan J, Zhang HQ, et al. Identification of the downstream signaling pathways of HOXA5 in breast cancer cells[J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2015, 46(5): 634–640.[张立美, 战军, 张宏权, 等. 转录因子 HOXA5 在乳腺癌细胞中的下游信号通路[J]. 解剖学报, 2015, 46(5): 634–640.]
- [27] Li B, Dai P. The study on significance of Twist, p53 and E-cadherin mRNA expression in breast cancer[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2012, 10(12): 1861–1862, 1902.[李斌, 戴平. Twist, p53 和 E-cadherin 联合检测在乳腺癌中的意义[J]. 中华全科医学, 2012, 10(12): 1861–1862, 1902.]
- [28] Yan CY, Qiu JR, Lu JL, et al. Influences of MDM2 on epithelial mesenchymal transition of human breast cancer cells and its molecular mechanism[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2014, 19(8): 678–683.[闫彩云, 仇金荣, 卢建磊, 等. MDM2 对人乳腺癌细胞上皮间质转化的影响及

- 其机制研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(8): 678-683.]
- [29] Zuo H, Yang Q. The potential pathway of FOXC1 high expression in regulating the proliferation, migration, cell cycle and epithelial-mesenchymal transition of basal-like breast cancer and in vivo imaging[J]. J BUON, 2018, 23(3): 720-728.
- [30] Wang BW, Zhu MM, Deng WG. The role of FOXC2 in epithelial-mesenchymal transition [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2014, 29(30): 5016-5018.[王秉文, 朱蒙蒙, 邓伟国. FOXC2 在上皮间质转化过程中作用的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(30): 5016-5018.]
- [31] Qu HB, Wu CY, Fan YM, et al. Reverse effect of FOXC2 silencing on epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- $\beta$ 1 in MCF-7 cells[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2013, 29(5): 850-856.[屈洪波, 吴诚义, 范原铭, 等. 沉默 FOXC2 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 MCF-7 细胞上皮-间质转化的逆转作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(5): 850-856.]
- [32] Tan YJ, Chen HX. A preliminary study of transcription factor FOXM1 isoforms in breast cancer EMT process[J]. Journal of Hunan University(Natural Sciences), 2015, 42(12): 100-106.[谭拥军, 陈含笑. 转录因子 FOXM1 剪接异构体在乳腺癌 EMT 过程中的初步研究[J]. 湖南大学学报(自然科学版), 2015, 42(12): 100-106.]
- [33] Chu TL, Zhao HM, Li Y, et al. FoxD3 deficiency promotes breast cancer progression by induction of epithelial-mesenchymal transition[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(2): 580-584.
- [34] Zhao X, Wang YS, Ji AG. Role of matrix metalloproteinases in epithelial-mesenchymal transition of breast cancer[J]. Chemistry of Life, 2011, 31(5): 702-707.[赵欣, 王允山, 吉爱国. 基质金属蛋白酶在乳腺癌上皮间质转化中的作用[J]. 生命的化学, 2011, 31(5): 702-707.]
- [35] Yang M, Hou W, Wang LP, et al. Expression of MMP2 and MMP9 in breast cancer and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2004, 18(5): 520-522.[杨明, 侯巍, 王丽萍, 等. MMP2、MMP9 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2004, 18(5): 520-522.]
- [36] Zhu ZK, Liu ZR, Wu CY. Relationship between MMP-3 over-expression and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer[J]. Life Science Research, 2012, 16(1): 63-67.[朱之坤, 刘志容, 吴诚义. MMP-3 与乳腺癌上皮间质转化的关系及其意义[J]. 生命科学研究, 2012, 16(1): 63-67.]
- [37] Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition[J]. Sci Signal, 2014, 7(344): re8.
- [38] Du YJ, Xiao CY. Molecular mechanism and clinical significance of cell epithelial-mesenchymal transition [J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(24): 3439-3441.[杜义江, 肖长义. 细胞上皮-间质转化发生的分子机制及临床意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(24): 3439-3441.]
- [39] O'Connor JW, Gomez EW. Biomechanics of TGF $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition; implication for fibrosis and cancer[J]. Clin Transl Med, 2014, 3: 23.
- [40] Sun ZL, Li HL, Yin CG. TGF- $\beta$ 1 promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cell line MCF-7 through F-actin polymerization[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2017, 33(5): 735-736.[孙志亮, 李洪利, 尹崇高. TGF- $\beta$ 1 通过 F-actin 聚合促进乳腺癌细胞 MCF-7 发生上皮-间质转化 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(5): 735-736.]
- [41] Bao LH, Fang L. Research progress on NF- $\kappa$ B signaling pathway in breast cancer [J]. Journal of Tongji University (Medical Science), 2017, 38(3): 128-132.[包立豪, 房林. NF- $\kappa$ B 信号通路在乳腺癌发生及发展中作用的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(3): 128-132.]
- [42] Sun JP, Li F, Wan GX, et al. Progress in the relationship between Notch signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition and breast cancer [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2013, 27(7): 625-626.[孙建平, 李锋, 万国兴, 等. Notch 信号通路及上皮间质转化与乳腺癌相关性研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(7): 625-626.]
- [43] Leong KG, Niessen K, Kulic I, et al. Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through slug-induced repression of E-cadherin [J]. J Exp Med, 2007, 204(12): 2935-2948.
- [44] Zhang CY, Lu Y, Li Q, et al. Relationship between epithelial-mesenchymal transition and its related signaling pathways and breast cancer stem cells[J]. Chinese Journal of Breast Disease (Electronic Version), 2015, 9(1): 54-57.[张春影, 卢颖, 李青, 等. 上皮间质转化及其相关信号通路与乳腺癌干细胞的关系[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(1): 54-57.]
- [45] Xu GW, Cao XC. Effects of down-regulated  $\beta$ -catenin on epithelial mesenchymal transition, invasion and migration ability of breast cancer cell line MDA-MB-231 [J]. Tianjin Medical Journal, 2015, 9(43): 981-984.[许光伟, 曹旭晨.  $\beta$ -catenin 下调对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞上皮间质转化及侵袭迁移能力的影响[J]. 天津医药, 2015, 9(43): 981-984.]
- [46] Xu W, Yang Z, Lu N. A new role for the PI3K/Akt signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Adh Migr, 2015, 9(4): 317-324.

- [47] Jin Y, Ma T, Jiang SL. Role of JNK/MAPK in the epithelial-mesenchymal transition of MCF-7 cells induced by LPS[J]. Journal of Modern Oncology, 2014, 22(6):1272-1275.[金一, 马特, 蒋书玲. JNK/MAPK 在 LPS 诱导乳腺癌细胞 MCF-7 上皮间质转化过程中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(6):1272-1275.]
- [48] Sun JH, Wang X. Significance of the expression of HIF-1 $\alpha$ , Notch1 and EMT in breast carcinoma[J]. Journal of Binzhou Medical University, 2014, 37(3):178-181.[孙建华, 王霞. HIF-1 $\alpha$ , Notch1 及上皮间质转化在乳腺癌中的表达及意义[J]. 滨州医学院学报, 2014, 37(3):178-181.]
- [49] Li BH, Yuan L. Effect of digoxin on hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion in human breast carcinoma MCF-7 cells[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2016, 32(5):852-856.[李伯和, 袁磊. 地高辛对缺氧诱导的乳腺癌细胞上皮间质转化和侵袭的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(5):852-856.]
- [50] Huang J, Li H, Ren G. Epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in breast cancer[J]. Int J Oncol, 2015, 47(3):840-848.
- [51] Zhang YJ, Chen HZ, Zhao CL, et al. Breast cancer anti-estrogen resistance-3 regulates breast cancer cell migration and invasion through promotion of epithelial-mesenchymal transition[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2010, 31(4):471-475.[张育军, 陈海珍, 赵春丽, 等. BCAR3 诱导乳腺癌上皮间质转化及与癌细胞迁移、侵袭的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2010, 31(4):471-475.]
- [52] Chen JQ, Wang XJ, Peng JP, et al. The expressions of E-cadherin and miR-200c in drug resistant breast cancer cells MCF-7/ADR and breast cancer tissues[J]. Health Research, 2014, 34(3):256-258, 236.[陈俊青, 王晓稼, 彭佳萍, 等. E-钙黏蛋白与 miR-200c 在 MCF-7/ADR 及乳腺癌组织的表达研究[J]. 健康研究, 2014, 34(3):256-258, 236.]
- [53] Li XN, Wu YM, Liu AH, et al. Regulation mechanism of miR-27b in epithelial-to-mesenchymal transition and Tamoxifen sensitivity of ER positive breast cancer cells[J]. China Medical Herald, 2016, 13(36):58-62.[李秀楠, 吴玉梅, 刘爱蕙, 等. miR-27b 在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞上皮间质转化及他莫昔芬耐药中的调控机制[J]. 中国医药导报, 2016, 13(36):58-62.]
- [54] Li WN, Chen LH, Cheng L, et al. Lentivirus mediated estrogen receptor  $\beta$  overexpression inhibits epithelial-mesenchymal transition associated gene expression in breast cancer cells[J]. Letters in Biotechnology, 2013, 24(5):624-627.[李玮妮, 陈立涵, 程龙, 等. 慢病毒介导雌激素受体  $\beta$  在乳腺癌细胞中的高表达抑制上皮细胞间质转化相关基因的表达[J]. 生物技术通讯, 2013, 24(5):624-627.]
- [55] Zong BG, Zhou Y, Yang XH, et al. ER $\beta$ 1 inhibits epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration of breast cancer cells [J]. Journal of Third Military Medical University, 2014, 36(4):317-320.[宗贝歌, 周艳, 杨新华, 等. ER $\beta$ 1 影响乳腺癌上皮间质转化和侵袭迁移的初步实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(4):317-320.]
- [56] Wei L, Duan HJ, Niu XL, et al. Effects of estrogen receptor  $\beta$  on resistance to tamoxifen-based endocrine therapy of human breast cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2015, 22(1):52-56.[魏丽, 段红洁, 牛秀珑, 等. 雌激素受体  $\beta$  在乳腺癌他莫昔芬内分泌治疗耐药中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(1):52-56.]
- [57] Yan N, Chen D, Feng DC, et al. Relationship between estrogen receptor and the drug resistance to endocrine therapy in breast cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2017, 24(11):1304-1306.[颜宁, 陈迪, 冯得财, 等. 雌激素受体与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(11):1304-1306.]
- [58] Li YS, Tang LN, Zhang HY, et al. CUEDC2 promotes MCF-7 human breast cancer cell metastases by inducing epithelial-mesenchymal transition(EMT)[J]. Journal of Modern Oncology, 2016, 24(11):1681-1683.[李彦姝, 汤丽娜, 张红艳, 等. CUEDC2 通过上皮-间质转化促进人乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭转移[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(11):1681-1683.]
- [59] Zeng HH, Zheng RS, Tao CY. Expressions of AIB1 and epithelial-mesenchymal transition-related proteins in invasive breast cancer and their correlations[J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(3):222-227.[曾会会, 郑荣生, 陶翠云. AIB1 与上皮间质转化相关蛋白在浸润性乳腺癌中的表达及其相关性[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(3):222-227.]
- [60] Pan HY, Li QX. Research progress of AIB1 in breast cancer[J]. Practical Oncology Journal, 2012, 27(1):105-108.[潘海燕, 李庆霞. AIB1 在乳腺癌中的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(1):105-108.]
- [61] Vermeulen L, de Sousaemelo F, Richel DJ, et al. The developing cancer stem-cell model: clinical challenges and opportunities[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(2):e83-e89.
- [62] Yao YF, Gong JP, Qin JW, et al. Expression of ALDH1 and epithelial-mesenchymal transition-related proteins in triple negative breast cancer and their correlations [J]. Journal of Oncology, 2013, 19(5):369-372.[姚宇峰, 龚建平, 秦建伟, 等. ALDH1 和上皮间质转化相关蛋白在三阴性乳腺癌中的表达及其相关性 [J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(5):369-372.]
- [63] Liu S, Cong Y, Wang D, et al. Breast cancer stem cells transition between epithelial and mesenchymal states re-

- fective of their normal counterparts[J]. *Stem Cell Reports*, 2013,2(1):78-91.
- [64] Sun LP,Liu J,Jin H,et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells induce epithelial-mesenchymal transition and increase ALDH1+ cancer stem cell-like cells in breast cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*,2016,43(5):177-182.[孙立平,刘军,金昊,等. CD4~+CD25~+调节性T细胞对乳腺癌细胞上皮间质转化和 ALDH1~+干样细胞的影响[J]. *中国肿瘤临床*,2016,43(5):177-182.]
- [65] Zhang J,Wu AG,Wang MC,et al. Influences of autophagic regulations of carcinoma associated fibroblasts on the EMT process of breast cancer MCF-7 cell line[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*,2017,24(9):589-595.[张健,吴爱国,王梦川,等. 相关成纤维细胞自噬调控对乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*,2017,24(9):589-595.]
- [66] Ma HY,Fu YZ,He M,et al. The study on the role of salinomycin in the proliferation and epithelial-mesenchymal transition of breast cancer MCF-7 mammosphere cells[J]. *Tianjin Medical Journal*,2016,44(6):675-678.[马赫遥,付婴儿,何苗,等. 盐霉素对乳腺癌 MCF-7 球囊细胞增殖与上皮间质转化作用的研究[J]. *天津医药*,2016,44(6):675-678.]
- [67] Zhao LN,Li PF,Cai L,et al. The predictive significance of epithelial mesenchymal transitions in circulating tumor cells on chemotherapy efficacy in metastatic breast cancer [J]. *Chinese Clinical Oncology*,2012,17(11):971-975.[赵丽娜,李鹏飞,蔡莉,等. 转移性乳腺癌循环肿瘤细胞的上皮间质转化水平对化疗疗效的预测意义[J]. *临床肿瘤学杂志*,2012,17(11):971-975.]
- [68] Krawczyk N,Meier-Stiegen F,Banys M,et al. Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in circulating tumor cells of breast cancer patients [J]. *Biomed Res Int*,2014:415721.
- [69] Zeng HH,Zheng RS. Expression of BCRP in invasive breast cancer,and its correlation with the epithelial-mesenchymal transition-related protein [J]. *Journal of Bengbu Medical College*,2016,41(11):1435-1439.[曾会会,郑荣生. BCRP 在浸润性乳腺癌中的表达及其与上皮间质转化相关蛋白的相关性[J]. *蚌埠医学院学报*,2016,41(11):1435-1439.]
- [70] Zhou SY,Zhang SJ,Xu HZ,et al. Research progress of traditional Chinese medicine treatment of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*,2017,23(10):1489-1492.[周思颖,张思杰,徐寒子,等. 中医药治疗乳腺癌进展[J]. *中国中医基础医学杂志*,2017,23(10):1489-1492.]
- [71] Cai JQ,Wei XX,Huang XH,et al. Oxymatrine inhibits invasion and metastasis of triple-negative breast cancer cells by regulating epithelial mesenchymal transition[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*,2018,23(1):13-17.[蔡加琴,魏晓霞,黄旭慧,等. 氧化苦参碱通过调控上皮间质转化抑制三阴性乳腺癌细胞侵袭转移[J]. *中国临床药理学与治疗学*,2018,23(1):13-17.]
- [72] Ji H,Lu GF,Yuan FJ,et al. Curcumin inhibits invasion and metastasis ability of breast cancer cell MCF-7 through EMT program [J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*,2014,17(11):851-856.[吉鸿,卢桂芳,袁甫军,等. 姜黄素通过调控上皮间质转化抑制乳腺癌侵袭转移的体外研究[J]. *中国现代普通外科进展*,2014,17(11):851-856.]
- [73] Li XR,Li HJ,Xu YY. The mechanism of nanometer realgar to inhibit the epithelial mesenchymal transition of breast cancer MCF-7 cells [J]. *World Chinese Medicine*,2016,11(3):495-497.[李秀荣,李慧杰,许艳艳. 纳米雄黄抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化的机制探讨[J]. *世界中医药*,2016,11(3):495-497.]
- [74] Fang R,Zhao JJ,Sheng FF,et al. Dioscin inhibits EMT and invasion of triple negative breast cancer cells via activation of p38MAPK/FOXO3a signaling[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*,2018,40(5):640-647.[方瑞,赵晶晶,盛飞凤,等. 薯蓣皂苷激活 p38MAPK/FOXO3a 信号抑制三阴性乳腺癌细胞上皮-间质转化及侵袭 [J]. *中国细胞生物学学报*,2018,40(5):640-647.]
- [75] Zhu ZJ,Liu ZG,Zhou L,et al. Anti-metastatic effect of cryptotanshinone on MDA-MB-231 breast cancer and its underlying mechanism[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*,2014,20(11):160-165.[朱智杰,刘兆国,周梁,等. 隐丹参酮对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 转移的影响及其分子机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2014,20(11):160-165.]
- [76] Peng B,Yang YF,Wang JJ,et al. Inhibitory effect of ajuga decumbens iridoids on the metastasis of triple negative breast cancer and its related mechanism[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*,2017,52(21):1903-1908.[彭博,杨依靠,王晶晶,等. 筋骨草总环烯醚萜对三阴性乳腺癌转移的抑制作用及其机制研究[J]. *中国药理学杂志*,2017,52(21):1903-1908.]
- [77] Qiu LM,Jiang S. Combined influence of arisaematis rhizoma polysaccharide with cisplatin on the proliferation, apoptosis and epithelial mesenchymal transition of breast carcinoma MDA-MB-231 cells[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*,2016,39(3):630-633.[邱丽敏,姜爽. 天南星多糖联合顺铂对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡及上皮间质转化的影响[J]. *中药材*,2016,39(3):630-633.]