

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.012

· 临床研究 ·

IQGAP1在食管鳞状细胞癌中的表达及其对TE-2细胞恶性生物学行为的影响

陈瑜¹, 宋魏¹, 崔发财², 王佳琪¹, 夏庆欣¹ (1. 郑州大学附属肿瘤医院 病理科, 河南 郑州 450008; 2. 河南省人民医院 检验科, 河南 郑州 450003)

[摘要] **目的:** 探讨具有IQ结构域的GTP激酶活化蛋白1(Ras GTPase-activating-like protein, IQGAP1)在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织与细胞中的表达及其对TE-2细胞增殖及侵袭能力的影响。**方法:** 收集2015年1月至2016年12月郑州大学附属肿瘤医院125例ESCC手术切除的癌及癌旁组织标本, 以及ESCC细胞系TE-2、TE-3、ECA109和正常食管上皮细胞株Het-1A。用免疫组化染色法检测癌组织中IQGAP1的表达, 分析其表达水平与临床病理特征的关系; 用qPCR和Western blotting检测ESCC细胞中IQGAP1 mRNA和蛋白的表达。用si-IQGAP1(阳性转染组)、si-CTRL(阴性对照组)质粒转染TE-2细胞, 用MTT法、Transwell小室法和Western blotting分别检测沉默IQGAP1对TE-2细胞增殖、侵袭能力以及上皮钙黏蛋白和神经钙黏蛋白表达的影响。**结果:** IQGAP1在ESCC组织中的阳性表达率明显高于癌旁组织($P<0.05$), 其高表达与肿瘤分期和分级密切相关(均 $P<0.05$); IQGAP1 mRNA和蛋白在TE-2、TE-3、ECA109细胞中表达水平显著高于Het-1A细胞(均 $P<0.05$)。沉默IQGAP1后, 与阴性对照组和空白组比较, 阳性转染组TE-2细胞中IQGAP1 mRNA及蛋白的表达水平明显下降(均 $P<0.05$); 细胞的增殖和侵袭能力显著降低(均 $P<0.05$), 上皮钙黏蛋白表达水平升高($P<0.05$), 神经钙黏蛋白表达水平下降($P<0.05$)。**结论:** IQGAP1在ESCC组织中高表达, 敲减IQGAP1可抑制ESCC细胞的增殖和侵袭能力, 其在ESCC的发生发展过程中起重要的作用。

[关键词] 食管鳞状细胞癌; TE-2细胞; 具有IQ结构域的GTP激酶活化蛋白1; 小干扰RNA; 增殖; 侵袭

[中图分类号] R735.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0073-06

Expression of IQGAP1 in esophageal squamous cell carcinoma and its effect on malignant biologic behaviors of TE-2 cells

CHEN Yu¹, SONG Wei¹, CUI Facai², WANG Jiaqi¹, XIA Qingxin¹ (1. Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, Henan, China; 2. Clinical Laboratory, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of IQGAP1 (Ras GTPase-activating-like protein containing IQ domain) in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) tissues and cell lines and its effect on the proliferation and invasion of TE-2 cell. **Methods:** Totally 125 pairs of cancer tissues and para-cancerous tissues from ESCC patients, who underwent surgical resection in Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University from January 2015 to December 2016, were included in this study; in addition, ESCC cell lines (TE-2, TE-3, ECA109) and normal esophageal epithelial cell line Het-1A were also collected. The expression of IQGAP1 was detected by immunohistochemical staining and its relationship with clinicopathological features was also analyzed. IQGAP1 mRNA and protein expressions in ESCC cell lines were detected by Real-time quantitative PCR (qPCR) and Western blotting, respectively. TE-2 cells were transfected with si-IQGAP1 (positive transfection group) and si-CTRL (negative control group) plasmids, and the effects of IQGAP1 silencing on the proliferation and invasion of TE-2 cells were detected by MTT and Transwell assay. The expressions of E-cadherin and N-cadherin were detected by Western blotting. **Results:** The positive expression rate of IQGAP1 in ESCC tissues was significantly higher than that in para-cancerous tissues ($P<0.05$), which was closely related to tumor stage and histologic grade (all $P<0.05$). The mRNA and protein expressions of IQGAP1 in TE-2, TE-3 and ECA109 cells were significantly higher than those in Het-1A cells (all $P<0.05$). After

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划资助项目(No.201702246)。Project supported by the Medical Science and Technology Research Foundation in Henan Province(No.201702246)

[作者简介] 陈瑜(1986-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤的个体化诊断及治疗研究, E-mail: cycy1111@126.com

[通信作者] 夏庆欣(XIA Qingxin, corresponding author), 硕士, 主任医师, 主要从事肿瘤的临床病理诊断研究, E-mail: 13838173710@139.com

IQGAP1 was silenced, compared with the negative control group and the blank group, the expression of IQGAP1 mRNA and protein in the positive transfection group significantly decreased (all $P < 0.05$); the proliferation and invasiveness of TE-2 cells significantly decreased (all $P < 0.05$); E-cadherin was up-regulated while N-cadherin was down-regulated (all $P < 0.05$) in the positive interference group. **Conclusion:** IQGAP1 is highly expressed in ESCC tissues, and si-IQGAP1 can inhibit the proliferation and invasion of TE-2 cells, which plays an important role in the occurrence and development of ESCC.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma; TE-2 cell; IQGAP1; siRNA; proliferation; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(1): 73-78. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.012]

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是一种常见的上消化道恶性肿瘤,其发病率和病死率分列中国恶性肿瘤的第3位和第4位^[1]。近年来手术切除与辅助性放化疗相结合的治疗手段在一定程度上改善了ESCC患者的预后效果,但对于确诊时病程已进展至中晚期且伴发淋巴结转移和远处转移的患者,术后5年生存率只有18%~47%^[2],因此迫切需要有效的生物标志物用于ESCC的早期诊断和预测复发转移。具有IQ结构域的GTP激酶活化蛋白1(IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1)是一种含多种结构域的支架蛋白,通过与多种蛋白相结合参与调控细胞间黏附、细胞骨架、定向迁移及转录等基本的细胞活动^[3]。研究^[4-6]发现,IQGAP1过表达与肝细胞癌、胃癌、前列腺癌等肿瘤的发生发展、侵袭转移密切相关,然而IQGAP1表达水平与ESCC的关系研究目前还鲜有报道。本课题通过检测ESCC组织和细胞中IQGAP1 mRNA和蛋白的表达,探讨其表达水平与患者临床病理特征的关系以及沉默IQGAP1对ESCC细胞TE-2增殖和侵袭能力的影响及可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 组织标本

选取2015年1月至2016年12月于郑州大学附属肿瘤医院行ESCC根治术的125例患者的癌及相应癌旁组织标本石蜡切片,其中男性68例、女性57例,年龄42~76岁,中位年龄61岁。所有患者术前均未接受放化疗,术后病理结果均经2名以上病理科医师确认,且都有完整的临床病例资料。

1.2 细胞株及主要试剂

人ESCC细胞系TE-2、TE-3、ECA109以及正常食管上皮细胞株Het-1A购自上海博谷生物公司。细胞用含10%胎牛血清的RPMI1640培养液,置于37℃、5%CO₂的培养箱中培养。

胎牛血清(FBS)、RPMI1640培养基、Transwell小室、RNA提取试剂TRIzol、Real-time PCR试剂盒均购自美国Gibco公司,免疫组织化学试剂盒及DAB显色试剂盒购自福州迈新生物公司,MTT、DMSO购自美国Sigma-Aldrich公司,IQGAP1、神经钙黏蛋白(N-

cadherin)、上皮钙黏蛋白(E-cadherin)和GAPDH抗体均购自美国Santa Cruz公司,转染试剂Lipofectamine™2000购自Invitrogen公司。

1.3 免疫组化染色法检测ESCC组织中IQGAP1表达

ESCC组织石蜡块4 μm连续切片,S-ABC法染色;二甲苯脱蜡,乙醇水化后行抗原修复,4% H₂O₂阻断10 min,5% BSA于37℃封闭1 h,滴加IQGAP1兔抗人多克隆抗体(1:500)4℃过夜。生物素化抗兔二抗(1:300)孵育1 h后,加入新鲜配置的DAB液显色,苏木精复染后树脂封片观察染色情况。光镜下(×200)视野下,随机选择5个视野进行拍照。结果判定参照文献[7]的标准,综合染色强度和阳性细胞数的百分比进行半定量处理:无染色(-)为0分,染色弱(+)为1分,染色强呈棕黄色(++)为2分,染色很强呈深棕色(+++)为3分;阳性细胞数0%~4.9%为0分,5.0%~24.9%为1分,25.0%~49.9%为2分,50.0%~74.9%为3分,≥75.0%为4分。两项计分的乘积<4为IQGAP1蛋白阴性表达,≥4为IQGAP1阳性表达。实验重复3次。

1.4 qPCR法检测ESCC细胞中IQGAP1 mRNA表达

根据TRIzol操作说明书提取细胞总RNA。按照逆转录试剂盒说明书,以提取的总RNA为模板进行逆转录反应,合成cDNA。PCR引物由上海生物工程有限公司设计并合成。引物序列:IQGAP1正义链为5'-AGAACGTGGCTTATGAGTACCT-3';β-actin正义链为5'-CATTAAAGGAGAA GCTGTGCT-3'。PCR反应条件:逆转录反应42℃ 60 min,70℃ 10 min,冰上降温,PCR初始变性95℃ 5 min,然后94℃ 30 s、72℃ 20 s、65℃延伸30 s,共40次循环。采用2^{-ΔΔCt}(RQ)法计算IQGAP1 mRNA的相对含量。实验重复3次。

1.5 细胞转染与分组

将TE-2细胞分为阳性转染组(转染si-IQGAP1)、阴性对照组(转染si-CTRL)和空白组。si-IQGAP1正义链为5'-GCCACUUAAGCAUCAUUATT-3',si-CTRL正义链为5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3',均由上海吉凯基因化学技术有限公司合成。按照转染说明书使用Lipofectamine™ 2000转染

siRNA, 转染后将培养板置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱孵育 24~72 h, 在荧光显微镜下观察阳性转染细胞数并计算细胞转染效率, 确定转染效率最高时间点。

1.6 Western blotting 检测沉默 IQGAP1 对 TE-2 细胞 IQGAP1、上皮钙黏蛋白和神经钙黏蛋白表达的影响

收集细胞并用细胞裂解液裂解提取细胞总蛋白, 取 50 μg 蛋白进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳 1.5 h, 然后将蛋白转移到 PVDF 膜上, 1% BSA 封闭过夜, 加入 IQGAP1(1:5 000)、上皮钙黏蛋白(1:500)、神经钙黏蛋白(1:500)、GAPDH 一抗(1:1 000) 37 °C 孵育 2 h, TBST 漂洗后加入羊抗鼠二抗(1:1 000) 37 °C 孵育 1 h, 将 PVDF 膜浸于 1 ml 显色液中避光约 10 min 后观察结果, 用凝胶图像处理系统分析目标条带灰度值和计算蛋白相对含量。实验重复 3 次。

1.7 MTT 法检测沉默 IQGAP1 对 TE-2 细胞增殖能力的影响

将 200 μl 密度为 5×10⁴/ml 的细胞悬液加入 96 孔板中, 分别于培养 24、48、72 h 后加入 20 μl (5 mg/ml) 的 MTT 液, 继续培养 4 h 后弃去上清液, 加入 200 μl DMSO, 振荡 10 min 使结晶充分溶解, 于酶标仪上测定 490 nm 处的光密度(D)值。实验重复 3 次。

1.8 Transwell 小室法检测沉默 IQGAP1 对 TE-2 细胞侵袭能力的影响

紫外线照射消毒 Transwell 板, 下室加入含趋化因子的细胞培养液, 阳性转染组、阴性对照组及空白组细胞调整密度为 5×10⁴/ml, 接种于含人工基底膜的 Transwell 小室并套入下室, 37 °C 培养箱孵育 24 h。取出上室, 吸弃残液。在上室中添加 70% 甲醛固定 30 min, 常规结晶紫染色, 在高倍镜视野下计数小室面细胞数即为穿透细胞数。实验重复 3 次。

1.9 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间均数差异的比较采用单因素方差分析; 用秩和检验分析 IQGAP1 表达水平与临床病理特征的关系。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IQGAP1 在 ESCC 组织中的表达及其与 ESCC 临床病理特征的关系

免疫组化染色结果(图 1)显示, IQGAP1 定位于肿瘤组织的细胞质内, 被染成深黄色和棕黄色, 而在癌旁组织中不表达或弱阳性表达。125 例 ESCC 组织中 IQGAP1 阳性表达率明显高于癌旁组织($P < 0.01$)。

分析 IQGAP1 表达与 ESCC 患者临床病理特征

的关系(表 1)发现, 其高表达与肿瘤病理分期和组织学分级密切相关(均 $P < 0.05$), 而与性别、年龄、有无淋巴结转移及远处转移无相关性(均 $P > 0.05$)。

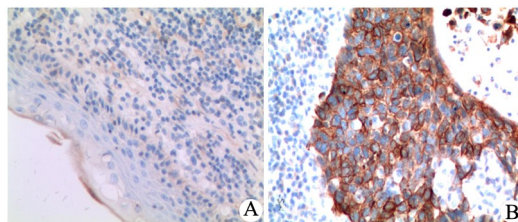


图 1 IQGAP1 在 ESCC 癌组织(A)及癌旁组织(B)的表达(免疫组化染色, ×200)

Fig.1 Expression of IQGAP1 in the cancerous (A) and paracancerous tissues of ESCC patients (Immunohistochemical staining, ×200)

2.2 IQGAP1 mRNA 在 ESCC 细胞中高表达

qPCR 检测结果(图 2)显示, IQGAP1 mRNA 在 TE-2、TE-3、ECA109 细胞中表达水平显著高于 Het-1A 细胞(均 $P < 0.01$), 以 TE-2 细胞表达水平最高($P < 0.01$)。

2.3 沉默 IQGAP1 后 TE-2 细胞 IQGAP1 mRNA 和蛋白表达水平显著下降

qPCR 检测结果(图 3A)显示, 转染 si-IQGAP1 后, 阳性转染组 TE-2 细胞 IQGAP1 mRNA 表达水平显著低于阴性对照组及空白组(均 $P < 0.01$)。Western blotting 检测结果(图 3B)显示, 阳性转染组 TE-2 细胞 IQGAP1 表达水平显著低于阴性对照组及空白组(均 $P < 0.01$)。阴性对照组与空白组细胞 IQGAP1 mRNA 及蛋白表达水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结果表明, si-IQGAP1 成功转染至 TE-2 细胞。

2.4 沉默 IQGAP1 后 TE-2 细胞的增殖能力显著下降

MTT 法检测结果(表 2)显示, 转染 24~72 h 后, 阳性转染组 TE-2 细胞的增殖能力显著低于阴性对照组和空白组(均 $P < 0.05$), 而阴性对照组与空白组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结果表明, 沉默 IQGAP1 表达可显著抑制 ESCC 细胞的增殖能力。

2.5 沉默 IQGAP1 后 TE-2 细胞的侵袭能力显著下降

Transwell 小室法检测结果显示, 阳性转染组细胞的穿膜细胞数明显低于阴性对照组和空白组 [(49.7±6.7) vs (113.7±5.7)、(112.0±12.5) 个, 均 $P < 0.01$], 而阴性对照组和空白组之间穿膜细胞数差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 沉默 IQGAP1 后 TE-2 细胞上皮钙黏蛋白高表达、神经钙黏蛋白低表达

Western blotting 检测结果(图 4)显示, 阳性转染

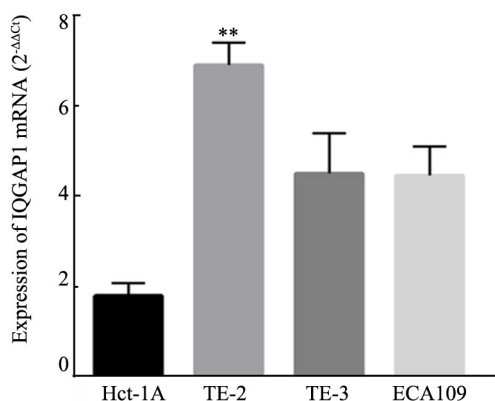
组细胞中上皮钙黏蛋白表达水平显著高于阴性对照组和空白组[(0.58±0.08) vs (0.24±0.04)、(0.23±0.06)],均P<0.01,神经钙黏蛋白表达水平显著低于

阴性对照组和空白组[(0.27±0.04) vs (0.59±0.02)、(0.60±0.02)],均P<0.01,而阴性对照组和空白组之间差异无统计学意义(P>0.05)。

表1 IQGAP1 表达水平与ESCC 患者临床病理特征的关系 [n (%)]

Tab.1 The relationship between IQGAP1 expression and clinicopathological characteristics of ESCC patients[n (%)]

Clinicopathological feature	N	Negative	Positive	P
Tissue sample				<0.001
Para-cancerous tissues	125	98(81.7)	27(18.3)	
Cancerous tissues	125	20(16.0)	105(84.0)	
Gender				0.953
Male	68	11(16.2)	57(83.8)	
Female	57	9(15.8)	48(84.2)	
Age (t/a)				0.753
≤60	54	8(14.8)	46(85.2)	
>60	71	12(16.9)	59(83.1)	
T stage				0.019
T1/T2	49	13(26.5)	36(73.5)	
T3/T4	76	9(11.8)	67(88.2)	
Histological grade				0.035
Well	16	7(43.7)	9(56.3)	
Moderate	46	8(17.4)	38(82.6)	
Poor	63	5(7.9)	58(92.1)	
Lymph node metastasis				0.491
Negative	79	14(17.7)	65(82.3)	
Positive	46	6(13.0)	40(87.0)	
Distant metastasis				0.874
Negative	38	7(18.4)	31(81.6)	
Positive	87	15(17.2)	72(82.8)	



**P<0.01 vs Hct-1A or TE-3 or ECA109 cells

图2 ESCC 细胞中 IQGAP1 mRNA 表达

Fig.2 The expression of IQGAP1 mRNA in ESCC cells

细胞支架蛋白 IQGAP1 含有 4 个 IQ 基序和 1 个 C 端 RasGAP 相关结构域,它们通过与肌动蛋白、细胞骨架蛋白 Cdc42 和 Rac、上皮钙黏蛋白、神经钙黏蛋白、钙调蛋白以及分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路中级联分子等配体相互作用参与调控细胞间黏附和细胞增殖、分化和迁移,进而影响肿瘤发展进程^[7-9]。过表达的 IQGAP1 与 β-catenin 相结合可将其转移到核内,促进其与转录因子的结合活化,从而使癌基因 c-myc 和细胞周期蛋白(cyclin D1)的表达水平升高,促进细胞增殖和分化^[10]。研究^[11]发现, IQGAP1 在甲状腺癌组织中高表达,沉默 IQGAP1 可通过中止 Wnt/β-连接蛋白(β-catenin)信号通路转导抑制肿瘤细胞的增殖和 EMT 进程。过表达的 IQGAP1 通过与 β-连接蛋白相互作用参与调控肝癌细胞的转录活性进而增加肝癌细胞的增殖和侵袭能力,沉默 IQGAP1 会继发 β-连接蛋白表达下调逆转这种现象^[12]。在胰腺癌的研究^[13-14]中也

3 讨论

发现, IQGAP1 存在过表达现象并通过 Cdc42/Rac1 信号通路促进癌细胞的增殖和转移, 且二磷酸酶 (FBP1) 可通过抑制 ERK 激活进而阻止 IQGAP1 与 MAPK 的相互作用从而改善胰腺癌的药物治疗。此

外, 在头颈鳞状细胞癌^[15]、乳腺癌^[16]等肿瘤的研究中也发现 IQGAP1 过表达与肿瘤的分期、淋巴结转移及预后密切相关。

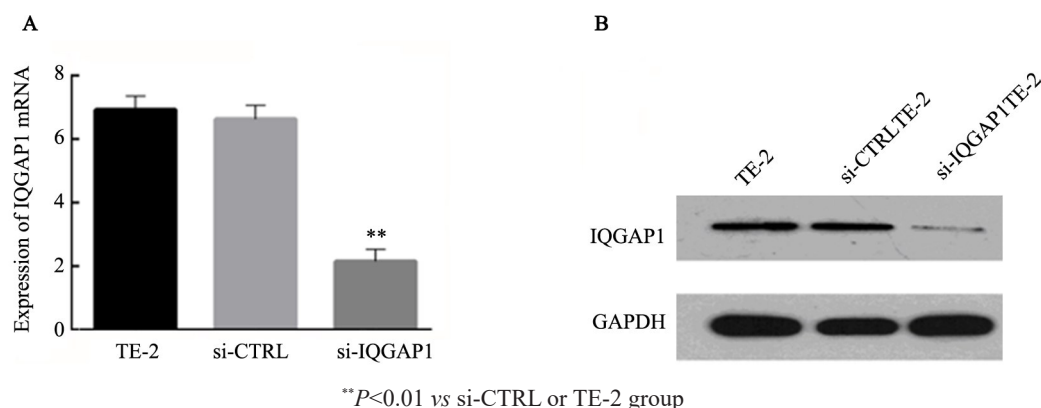


图3 沉默 IQGAP1 后 TE-2 细胞中 IQGAP1 mRNA(A)和蛋白(B)的表达

Fig.3 The expressions of IQGAP1 mRNA (A) and protein (B) in TE-2 cells after IQGAP1 gene silencing

表2 si-IQGAP1 对 TE-2 细胞增殖能力的影响(D_{450})

Tab.2 Effects of si-IQGAP1 on the proliferation capacity of TE-2 cells (D_{450})

Group	Proliferation capacity of cells		
	24 h	48 h	72 h
si-IQGAP1 TE-2	0.27±0.03*	0.34±0.01*	0.39±0.03*
si-CTRL TE-2	0.34±0.01	0.43±0.01	0.60±0.06
TE-2	0.33±0.02	0.44±0.03	0.61±0.03

* $P < 0.05$ vs si-CTRL TE-2 or TE-2 group

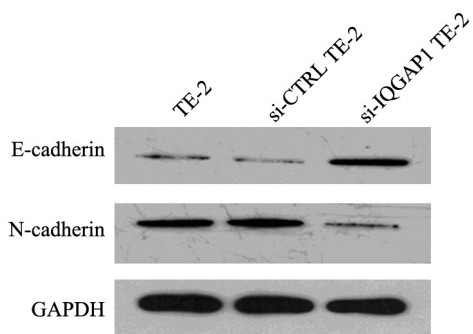


图4 沉默 IQGAP1 后 TE-2 细胞上皮钙黏蛋白和神经钙黏蛋白的表达

Fig.4 Protein expressions of E-cadherin and N-cadherin in TE-2 cells after silencing IQGAP1

为研究 IQGAP1 在 ESCC 中的表达及其对 ESCC 细胞增殖及侵袭能力的影响, 本研究首先通过免疫组化技术检测 IQGAP1 在 ESCC 及癌旁组织中的表达, 结果显示 IQGAP1 在 ESCC 组织的阳性表达率明显高于癌旁组织, 并且其表达水平与 ESCC 分期和病理学分级显著相关。在此基础上, 构建了针对

IQGAP1 的小干扰 RNA 并采用瞬时转染技术敲除 TE-2 细胞中 IQGAP1 的表达, 分别用 MTT 法和 Transwell 小室法检测细胞转染前后增殖及侵袭能力的变化, 结果显示 si-IQGAP1 成功沉默 TE-2 细胞中 IQGAP1 的表达, 细胞的增殖能力及穿膜细胞数在转染 si-IQGAP1 后显著下降, 表明 IQGAP1 下调能明显抑制 TE-2 细胞的增殖及体外侵袭转移能力。

EMT 可促进上皮细胞表型发生改变并获得间充质属性, 增强癌细胞的侵袭迁移能力^[12]。越来越多的研究^[17-18]发现, EMT 在肿瘤的侵袭转移过程中发挥重要作用, 上皮钙黏蛋白和神经钙黏蛋白是 EMT 过程中的关键组件, 前者属于肿瘤抑制基因, 其表达下调使细胞间黏附能力丢失; 而间质相关蛋白神经钙黏蛋白表达上调则促进细胞间黏附并调控细胞迁移和肿瘤侵袭。本研究结果显示, 沉默 IQGAP1 表达可以通过上调上皮钙黏蛋白表达和下调神经钙黏蛋白表达逆转 EMT 过程, 这与 si-IQGAP1 可明显抑制 TE-2 细胞的增殖及体外侵袭迁移能力的结果相一致, 表明 IQGAP1 在 EMT 过程中及癌细胞侵袭转移的肿瘤促进功能上发挥着关键作用, 然而其具体的分子机

制还有待深入研究。

综上所述,本研究结果表明IQGAP1在ESCC组织和细胞中高表达并与肿瘤的分期和分级密切相关,沉默IQGAP1可通过EMT途径抑制人ESCC细胞的增殖和侵袭能力,提示IQGAP1可能在ESCC的发生发展中发挥着重要的作用。

[参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] KAYANI B, ZACHARAKIS E, AHMED K, et al. Lymph node metastases and prognosis in esophageal carcinoma-a systematic review [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(9): 747-753. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.06.018.
- [3] 王夏炜, 曹永倩, 张芮. 支架蛋白IQGAP1与肿瘤研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(20): 1657-1661. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2014.20.019.
- [4] ZOHEIR K M, ABD-RABOU A A, HARISA G I, et al. IQGAP1 gene silencing induces apoptosis and decreases the invasive capacity of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(10): 1-13. DOI: 10.1007/s13277-016-5283-8.
- [5] TAKEMOTO H, DOKI Y, SHIOZAKI H, et al. Localization of IQGAP1 is inversely correlated with intercellular adhesion mediated by E-cadherin in gastric cancers[J]. *Inte J Cancer*, 2001, 91(6): 783-788. DOI: 10.1002/1097-0215.
- [6] MOON H, RUELCKE J E, CHOI E, et al. Diet-induced hypercholesterolemia promotes androgen-independent prostate cancer metastasis via IQGAP1 and caveolin-1[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7438-7453[2018-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4480691/>. DOI: 10.18632/oncotarget.3476.
- [7] MA Y, JIN Z, HUANG J, et al. IQGAP1 plays an important role in the cell proliferation of multiple myeloma via the MAP kinase (ERK) pathway[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 3032-3038. DOI: 10.3892/or.2013.2785.
- [8] HUANG H, HE X. Wnt/ β -catenin signaling: new (and old) players and new insights[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(2): 119-125. DOI: 10.1016/j.ceb.2008.01.009.
- [9] COLIN D, WHITE, MATTEW D, et al. IQGAPs in cancer: a family of scaffold proteins underlying tumorigenesis[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(12): 1817-1824. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.05.007.
- [10] LIU X, WANG L, ZHAO S, et al. β -catenin overexpression in malignant glioma and its role in proliferation and apoptosis in glioblastoma cells[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(2): 608-614. DOI: 10.1007/s12032-010-9476-5.
- [11] SU D Y, LIU Y, SONG T. Knockdown of IQGAP1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition by Wnt/ β -catenin pathway in thyroid cancer[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1549-1559[2018-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5359122/>. DOI: 10.2147/OTT.S128564.
- [12] JIN X, LIU Y, LIU J, et al. The overexpression of IQGAP1 and beta-catenin is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e133770 [2018-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529304/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0133770.
- [13] JIN Y, LV X, ZHOU J, et al. Potential involvement of IQGAP1 in proliferation and metastasis of human pancreatic cancer[J/OL]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21: 1076-1083[2018-07-18]. <https://www.bioscience.org/2016/v21/af/4442/fulltext.htm>. DOI: 10.2741/4422.
- [14] JIN X, PAN Y Q, WANG L G, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase inhibits ERK activation and bypasses gemcitabine resistance in pancreatic cancer by blocking IQGAP1-MAPK interaction[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(16): 4328-4341. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3143.
- [15] ZENG F Y, JIANG W H, ZHAO W, et al. Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1 (IQGAP1) promotes breast cancer proliferation and invasion and correlates with poor clinical outcomes[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 3315-3323[2018-07-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991136/>. DOI: 10.12659/MSM.909916.
- [16] WU C C, LI H, XIAO Y, et al. Over-expression of IQGAP1 indicates poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Histol*, 2018, 49(4): 389-398. DOI: 10.1007/s10735-018-9779-y.
- [17] GUARINO M, TOSONI A, NEBULONI M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(10): 1365-1376. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.020.
- [18] GURZU S, TURDEAN S, KOVECSI A, et al. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: an update[J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(5): 393-404. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.393.

[收稿日期] 2018-07-24

[修回日期] 2018-10-10

[本文编辑] 党瑞山