

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.015

· 临床研究 ·

## 乳腺癌组织和细胞中低表达的 LZTS2 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制癌细胞增殖、迁移和 EMT

张红蕊, 张燕, 李宁, 刘培杰, 徐志巧(开封中心医院 肿瘤诊断治疗中心, 河南 开封 475000)

**[摘要]** **目的:** 探讨亮氨酸拉链肿瘤抑制因子 2 (leucine zipper tumor suppressor 2, LZTS2) 基因在人乳腺癌组织和细胞系中的表达及其对乳腺癌细胞增殖、迁移和 EMT 的影响及其作用机制。 **方法:** 收集 2016 年 1 月至 2016 年 12 月开封中心医院乳腺外科收治的 50 例女性乳腺癌患者的癌及癌旁组织标本和乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-468 以及正常人乳腺上皮细胞株 HBL-100, 用 qPCR 和 Western blotting 检测乳腺癌组织和细胞中 LZTS2 mRNA 和蛋白表达水平。构建 pcDNA-LZTS2 真核表达载体并采用脂质体转染 MCF-7 细胞, 同时转染 pcDNA3.1 作为阴性对照。用 Western blotting 检测转染 48~72 h 后 MCF-7 细胞中 LZTS2 蛋白表达水平; 用 MTT 法、Transwell 小室法检测 LZTS2 过表达对细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 同时用 Western blotting 检测细胞中 EMT 相关蛋白 Cyclin D1、波形蛋白、神经钙黏蛋白、上皮钙黏蛋白以及 PI3K/AKT 信号通路中相关蛋白的表达。 **结果:** 人乳腺癌组织中 LZTS2 mRNA 和蛋白表达水平均明显低于癌旁组织 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞中 LZTS2 mRNA 和蛋白表达水平显著低于乳腺上皮细胞 HBL-100 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与空白对照组和 pcDNA3.1 组相比, pcDNA-LZTS2 组 MCF-7 细胞中 LZTS2 蛋白表达水平明显上调 ( $P < 0.01$ ), 细胞增殖、迁移和侵袭能力显著受到抑制 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 同时过表达 LZTS2 细胞中 Cyclin D1、波形蛋白和神经钙黏蛋白表达水平均明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )、上皮钙黏蛋白表达水平明显升高 (均  $P < 0.01$ ), 显示 LZTS2 过表达通过降低 p-PI3K 和 p-AKT 表达而抑制 PI3K/AKT 信号通路。 **结论:** LZTS2 在乳腺癌中低表达, 过表达 LZTS2 能够抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 可能与抑制细胞 EMT 过程的 PI3K/AKT 信号通路有关。

**[关键词]** 亮氨酸拉链肿瘤抑制因子 2; 乳腺癌; 上皮间质转化; PI3K/AKT 信号通路; 增殖; 迁移; 侵袭

**[中图分类号]** R737.9; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0090-06

## LZTS2 inhibits proliferation, migration and EMT of breast cancer cells by modulating PI3K/AKT signaling pathway

ZHANG Hongrui, ZHANG Yan, LI Ning, LIU Peijie, XU Zhiqiao (Cancer Diagnosis and Treatment Center, Central Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475000, Henan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the expression of leucine zipper tumor suppressor 2 (LZTS2) in human breast cancer tissues and cell lines, and to investigate the effects and mechanisms of LZTS2 over-expression on proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of breast cancer cells. **Methods:** Fifty pairs of cancerous tissues and para-cancerous tissues resected from breast cancer patients in Department of Breast Surgery of Kaifeng Central Hospital from January, 2016 to December, 2016, as well as breast cancer cell lines (MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-468) and normal mammary epithelial HBL-100 cells were collected for this study; and Real-time quantitative PCR (qPCR) and Western blotting were used to determine the mRNA and protein expressions of LZTS2 in collected tissues and cell lines. MCF-7 cells were transfected with pcDNA-LZTS2 or pcDNA3.1 (negative control) using lipofectamine™ 2000, and the protein expression of LZTS2 at 49-72 h after transfection was measured by Western blotting; Then, the effects of LZTS2 over-expression on proliferation, migration and invasion of MCF-7 cells were detected by MTT assay and Transwell assay, respectively; Furthermore, Western blotting was performed to detect the expressions of EMT associated proteins (Cyclin D1, Vimentin, N-cadherin, E-cadherin) and PI3K/AKT signaling pathways-related molecules. **Results:** The mRNA and protein expressions of LZTS2 were down-regulated in breast cancerous tissues and cell lines (MCF-7, MDA-MB-468 and MDA-MB-231) as compared with paired para-cancerous tissues or normal mammary epithelial HBL-100 cells ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Compared with and blank control or pcDNA3.1 group, the protein expression of LZTS2 in MCF-7 cells of pcDNA-LZTS2 group significantly increased ( $P < 0.01$ ), while the proliferation, migration and invasion of MCF-7 cells significantly reduced ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). In addition, forced expression of LZTS2

**[作者简介]** 张红蕊(1984-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的内科及靶向治疗, E-mail: hongrui\_zh@163.com

**[通信作者]** 徐志巧(XU Zhiqiao, corresponding author), 本科, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗及靶向治疗, E-mail: zhiqiao\_xzq@163.com

significantly down-regulated the protein expressions of Cyclin D1, Vimentin and N-cadherin ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ) but up-regulated the expression of E-cadherin in MCF-7 cells ( $P<0.01$ ), indicating LZTS2 over-expression suppressed PI3K/AKT signaling pathway through inhibiting the expression p-PI3K and p-AKT. **Conclusion:** The findings collectively demonstrated that the expression of LZTS2 was decreased in breast cancer, and over-expression of LZTS2 efficiently inhibited the proliferation, migration and invasion of breast cancer cells, which might be related with the suppression of PI3K/AKT signaling pathway involved in EMT.

**[Key words]** leucine zipper tumor suppressor 2 (LZTS2); breast cancer; epithelial-mesenchymal transition (EMT); PI3K/AKT signaling pathway; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(1): 90-95. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.015]

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤,近年来尽管在乳腺癌的诊断和治疗上有了较大进展,但其发病率和晚期患者病死率依旧很高<sup>[1]</sup>。以增强抑癌基因的表达为手段,抑制肿瘤细胞增殖和转移为目的的分子靶向治疗已经成为国内外研究肿瘤治疗的热点<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找调控乳腺癌转移过程中的靶点基因对研究乳腺癌生物学行为以及控制乳腺癌发展具有重要意义。亮氨酸拉链肿瘤抑制因子2(leucine zipper tumor suppressor 2, LZTS2)基因是近年来新发现的肿瘤抑制基因<sup>[4]</sup>,有研究<sup>[5-8]</sup>发现 LZTS2 与多种肿瘤(包括鼻咽癌、胃癌、神经胶质瘤等)的发生密切相关, LZTS2 启动子高甲基化与喉鳞状细胞癌的发生、发展及预后相关。但 LZTS2 在乳腺癌中的表达以及生物学作用尚不明确。本研究通过检测 LZTS2 在人乳腺癌组织和细胞中的表达,观察过表达 LZTS2 对乳腺癌细胞增殖、迁移和 EMT 的影响并探讨其作用机制,以期对乳腺癌的靶向治疗研究提供实验依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 组织标本

收集 2016 年 1 月至 2016 年 12 月河南省开封中心医院乳腺外科收治、经组织活检及病理学检查确诊的 50 例女性乳腺癌患者的癌组织标本,平均年龄( $51.4\pm 2.7$ )岁。所有患者均具有完整临床资料且术前未接受过放疗,经术后病理证实术前诊断。对应癌旁组织取材后,在距癌灶 $>7$  cm 处随机切取乳腺组织  $0.5\text{ cm}\times 0.5\text{ cm}$  大小,并经病理诊断证实为正常腺体组织,作为对照组。实验中标本采集以及临床资料的收集均获得开封中心医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 细胞及主要试剂

人乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-468 和正常人乳腺上皮细胞 HBL-100 均购于中科院上海细胞库。胎牛血清、DMEM 培养液、RPMI 1640 培养液和 RNA 提取试剂盒均购自美国 Gibco 公司,胰蛋白酶消化液和 BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自南京金斯瑞生物有限公司,PCR 有关试剂均购自日本 TaKaRa 公司, Lipofectamine™ 2000 购于 Invitrogen 公司, Matrigel 基质

胶购于购自 OMGA 公司, PVDF 膜购自美国 Milipore 公司,抗 LZTS2、上皮钙黏蛋白(E-cadherin)、神经钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、p-PI3K 和 PI3K、p-AKT 和 AKT 单克隆抗体均购自美国 Sigma 公司。pcDNA-LZTS2 质粒和对照空 pcDNA3.1 质粒由上海生物工程科技有限公司构建。兔抗大鼠  $\beta$ -actin 抗体和辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG 购自上海翊圣生物科技有限公司。

### 1.3 qPCR 检测乳腺癌组织和细胞中 LZTS2 mRNA 表达

分别提取乳腺癌组织、癌旁组织、乳腺癌细胞系和正常乳腺上皮细胞中总 RNA,根据 TaKaRa 公司的 Prime Script RT Reagent Kit 逆转录试剂盒合成 cDNA,采用 cDNA 的第 1 链作为模板进行 PCR 扩增。使用 ABI7500 快速 qPCR 系统。目的基因 LZTS2 mRNA 的表达量检测是以  $\beta$ -actin 内参,用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法分析。PCR 引物由南京金斯瑞生物公司合成,引物序列:LZTS2 F 为 5'-TC-CATTCATGCATCATGAGACACCAC - 3', R 为 5' - TCTGCCAGGCTAGCGTTCATCCAA-3';  $\beta$ -actin F 为 5'-ATAGCACATGAGTGCCTGGATAGCAACGTAC-3', R 为 5'-CACCTTCTACATAGTATGAGCTGCGTGTG-3'。

### 1.4 LZTS2 过表达质粒转染乳腺癌 MCF-7 细胞

人乳腺癌 MCF-7 细胞接种于含有 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中,置于  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下常规培养并传代。当细胞处于对数生长期时,按照 Lipofectamine™ 2000 试剂盒说明书转染不同质粒。根据处理方法不同将细胞分为 3 组:空白对照组(不做处理,正常培养)、pcDNA3.1 组(转染空载体 pcDNA3.1 作为阴性对照组)、pcDNA-LZTS2 组(转染过表达质粒 pcDNA-LZTS2)。转染 48 h 后收集细胞,用作后续实验。

### 1.5 MTT 法检测乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖

将密度为  $5\times 10^4$  个/ml MCF-7 细胞接种于 96 孔板中( $100\text{ }\mu\text{l}$ /孔),每个样品接种 5 个复孔,测定其在培养 0、24、48、72 h 的细胞增殖情况。每组各细胞孔中加入  $20\text{ }\mu\text{l}$  的 MTT 溶液( $5\text{ mg/L}$ ),  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  下培养 4 h,弃去上清后,加  $150\text{ }\mu\text{l}$  的 DMSO 溶液,振荡 10 min 后于酶标仪上测定各孔波长在 490 nm 处的光密度(D)

值。

### 1.6 Transwell 小室法检测乳腺癌 MCF-7 细胞的迁移和侵袭

用不含血清的 DMEM 培养液调整待测细胞密度为  $1 \times 10^5$  个/ml, 在 Transwell 上室内加入 0.5 ml 细胞悬液, 下室加入含有 5% FBS 的 DMEM 培养基 1 ml, 培养 24 h, 去除上室的细胞, 黏附在 Transwell 小室膜下表面细胞用 4% 多聚甲醛溶液固定 15 min, 再用 0.1% 结晶紫染色 40 min, 然后使用 Leica DC 300F 正置显微镜( $\times 200$ )随机选取 6 个视野统计穿膜细胞数, 求其平均值, 分析比较各组细胞迁移能力。另取上述同密度的待测细胞, 进行侵袭能力检测。与迁移试验不同的是, Transwell 侵袭试验需要在接种细胞之前, 用 100  $\mu$ l Matrigel 胶(1 mg/ml)包埋小室 1 h, 其余步骤同 Transwell 迁移实验。

### 1.7 Western blotting 检测乳腺癌细胞中 EMT 和 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的表达

分别提取临床分离乳腺癌组织及癌旁组织、乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-468 和正常乳腺上皮细胞 HBL-100 以及转染空载体和转染过表达 LZTS2 载体的 MCF-7 细胞中总蛋白, 采用 BCA 法检测蛋白浓度, 储存于  $-80^\circ\text{C}$  备用。调整上样量 25  $\mu$ g, 经过 10% SDS-PAGE 后转 PVDF 膜, 采用新鲜配制的含 5% BSA 的 TBST 液室温下封闭 1 h, 分别加

入一抗(LZTS2 1:1 000, Cyclin D1、E-cadherin 1:1 500, N-cadherin 1:2 000, Vimentin 1:1 500, PI3K 1:1 000, p-PI3K 1:1 500, p-AKT 1:1 000, AKT 1:1 500)过夜, TBST 液洗膜 3 次, 每次 5 min, 加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗孵育 1 h, ECL 显影, Band Scan 5.0 凝胶电泳图像分析软件进行条带灰度扫描,  $\beta$ -actin 为内参, 对目的蛋白进行灰度值半定量分析。

### 1.8 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 每个实验重复 3 次。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌组织和细胞中 LZTS2 mRNA 和蛋白低表达

qPCR 和 Western blotting 检测结果(图 1)显示, 在乳腺癌组织中 LZTS2 mRNA 和蛋白的表达水平均显著低于癌旁组织( $t=6.393, P < 0.05; t=13.45, P < 0.01$ ); 乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-468 中 LZTS2 mRNA 和蛋白表达水平也显著低于正常乳腺上皮细胞 HBL-100( $F=92.46, 79.95$ ; 均  $P < 0.01$ )。

Western blotting 检测结果(图 4)还显示, pcDNA-LZTS 转染 MCF-7 细胞中 LZTS2 蛋白表达水平显著高于空白对照组和阴性转染组细胞(均  $P < 0.01$ )

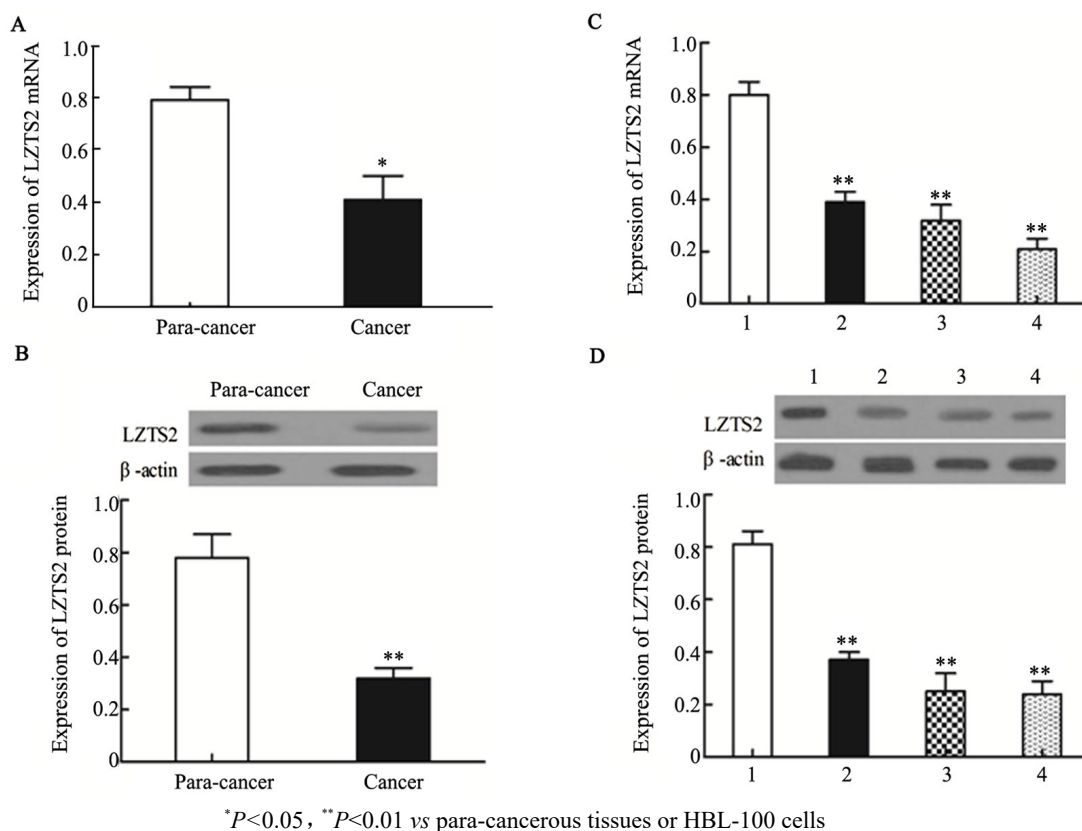


图 1 乳腺癌组织(A、B)和细胞(C、D)中 LZTS2 mRNA 和蛋白的表达

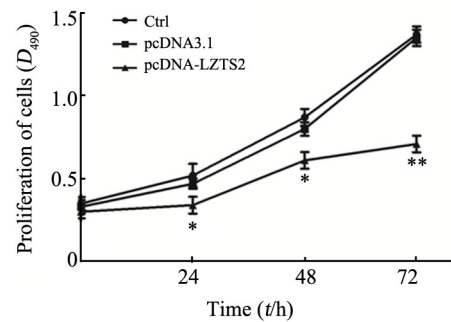
Fig.1 Expression of LZTS2 mRNA and protein in breast cancer tissues (A, B) and cell lines (C, D)

## 2.2 LZTS2 过表达抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖

MTT 法检测结果(图 2)显示,转染 pcDNA-LZTS2 组 MCF-7 细胞在转染 24、48、72 h 后细胞的增殖水平显著低于空白对照组和阴性对照组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

## 2.3 LZTS2 过表达抑制乳腺癌 MCF-7 细胞迁移和侵袭

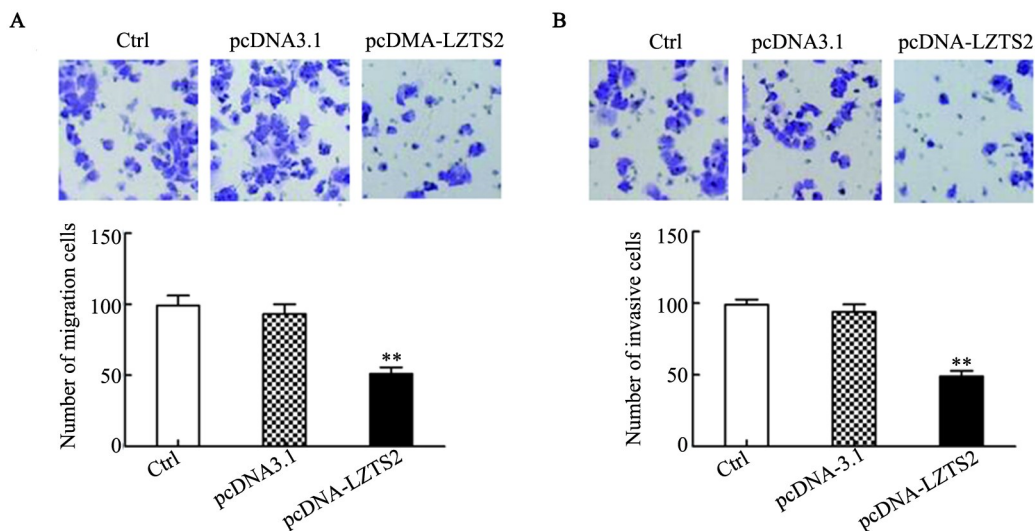
Transwell 小室法检测结果(图 3)显示,转染 pcDNA-LZTS2 组 MCF-7 细胞迁移细胞数明显少于空白对照组和阴性对照组细胞(均  $P < 0.01$ , 图 3A); 细胞侵袭穿膜数也明显少于空白对照组和阴性对照组细胞(均  $P < 0.01$ , 图 3B)。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs Ctrl or pcDNA3.1 group

图 2 LZTS2 过表达对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响

Fig.2 Effect of LZTS2 over-expression on the proliferation of breast cancer MCF-7 cells



\*\* $P < 0.01$  vs Ctrl or pcDNA3.1 group

图 3 LZTS2 过表达对乳腺癌细胞 MCF-7 迁移(A)和侵袭(B)的影响(结晶紫染色,  $\times 200$ )

Fig.3 Effect of LZTS2 over-expression on migration (A) and invasion (B) of breast cancer MCF-7 cells (Crystal violet staining,  $\times 200$ )

## 2.4 LZTS2 过表达对乳腺癌 MCF-7 细胞中 EMT 相关蛋白的影响

Western blotting 检测结果(图 4)显示,转染 pcDNA-LZTS2 组 MCF-7 细胞中 Cyclin D1、波形蛋白和神经钙黏蛋白表达水平明显低于空白对照组和阴性对照组(均  $P < 0.01$ ),而上皮钙黏蛋白表达水平明显高于空白对照组和阴性对照组(均  $P < 0.01$ )。

## 2.5 LZTS2 过表达对乳腺癌 MCF-7 细胞中 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的影响

Western blotting 检测结果(图 4)显示,转染 pcDNA-LZTS2 组 MCF-7 细胞中 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达水平显著低于空白对照组和阴性对照组(均  $P < 0.01$ ),而 PI3K 和 AKT 总蛋白无明显变化(均  $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

LZTS2 是一种新发现的抑癌基因,它与多种细

胞异常增殖和肿瘤的发生、转移密切相关,因此成为近年来癌症靶向治疗关注的热点。LZTS2 在前列腺癌细胞系 PC3-M、PPC1 中均有表达且表达水平并不一致<sup>[9]</sup>;在非小细胞肺癌中 LZTS2 的低表达与肿瘤大小和淋巴结转移密切相关<sup>[7]</sup>;同时, LZTS2 在神经胶质瘤、结肠癌中的低表达能够通过调控 Cyclin D1 和 C-myc 促进肿瘤细胞的增殖<sup>[10]</sup>; LZTS2 启动子高甲基化状态有望成为喉鳞状细胞癌早期诊断和预后评估的生物标志物<sup>[5]</sup>。由此可见, LZTS2 在多种肿瘤的多个过程中均有作用。本研究采用 qPCR 和 Western blotting 分析 LZTS2 mRNA 和蛋白在乳腺癌组织和细胞中的表达情况,结果显示 LZTS2 mRNA 和蛋白在乳腺癌患者癌变组织部位的表达均明显低于癌旁组织(均  $P < 0.05$ );在乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231、MDA-MB-46 中的 LZTS2 mRNA 和蛋白表达均显著低于正常乳腺上皮细胞(均  $P < 0.05$ )。结果

表明,LZTS2也可能参与了乳腺癌的发生过程。

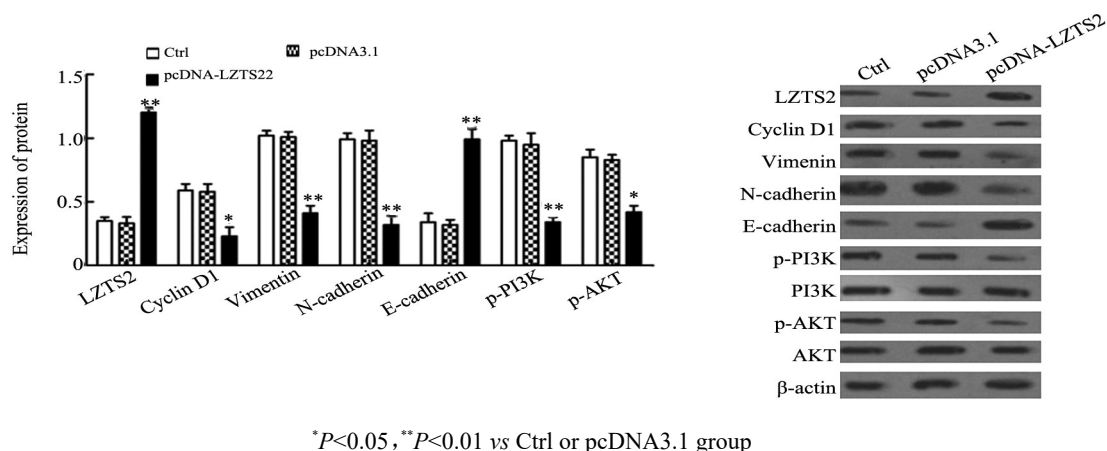


图4 LZTS2过表达对乳腺癌MCF-7细胞中PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达的影响

Fig.4 Effect of LZTS2 over-expression on the expressions of PI3K/AKT signaling pathway related proteins in MCF-7 cells

本研究用pcDNA-LZTS2质粒转染乳腺癌MCF-7细胞,研究LZTS2过表达对乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响并探索可能机制。MTT法检测结果显示,LZTS2过表达明显抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖;同时,Transwell小室法结果显示,LZTS2过表达的MCF-7细胞的迁移和侵袭能力均受到明显抑制(均 $P<0.05$ ),表明LZTS2参与乳腺癌的转移。本研究采用Western blotting探索LZTS2抑制乳腺癌细胞增殖和迁移的分子机制,结果发现,在LZTS2过表达的乳腺癌MCF-7细胞中Cyclin D1、波形蛋白和神经钙黏蛋白的表达水平明显降低,而上皮钙黏蛋白表达水平明显升高。众所周知,EMT能够使肿瘤细胞获得较高的增殖、迁移、侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型,是恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程<sup>[11-12]</sup>。因此,笔者推测LZTS2能够通过抑制EMT过程,从而抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

已有研究<sup>[13-16]</sup>报道,癌细胞中调控EMT的信号通路有多种,包括Notch信号通路、Ras/EMK信号通路、Hedgehog信号通路、Wnt信号通路以及PI3K/AKT信号通路<sup>[17]</sup>。然而,上皮细胞中AKT水平激活能够减少细胞间黏附力,减少细胞极性并且诱导细胞运动,改变上皮细胞和间质细胞标志物的表达和分布,参与肿瘤细胞的EMT<sup>[18]</sup>。本研究发现,LZTS2过表达的乳腺癌MCF-7细胞中p-PI3K和p-AKT蛋白表达水平明显降低,而PI3K和AKT总蛋白量无明显变化,因此LZTS2可能通过抑制PI3K/AKT信号通路激活而抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖和EMT。

综上所述,本研究结果表明LZTS2可能作为重要的抑癌基因参与乳腺癌的发生发展,上调LZTS2表达能够明显抑制乳腺癌细胞的增殖和EMT,这可

能与抑制PI3K/AKT信号通路激活有关。因此,LZTS2有望成为乳腺癌诊断和治疗的新靶点。

[参考文献]

- [1] LI R, LIU H, DILGER J P, et al. Effect of propofol on breast cancer cell, the immune system, and patient outcome[J/OL]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 77[2018-07-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020422/>. DOI:10.1186/s12871-018-0543-3.
- [2] JIA X P, MENG L L, FANG J C, et al. Aberrant expression of miR-142-3p and its target gene HMGA1 and FZD7 in breast cancer and its clinical significance[J]. Clin Lab, 2018, 64(6): 915-921. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.171114.
- [3] 梅虹, 李常恩, 杨梁, 等. 长链非编码RNA LINC01001在乳腺癌中的表达及其对MCF-7细胞增殖的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(2): 158-162. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.02.009.
- [4] YU E J, HOOKER E, JOHNSON D T, et al. LZTS2 and PTEN collaboratively regulate  $\beta$ -catenin in prostatic tumorigenesis[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174357[2018-07-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5360334/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0174357.
- [5] SHEN Z, LIN L, CAO B, et al. A potential biomarker for the diagnosis and prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma[J/OL]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 42[2018-07-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834860/>. DOI:10.1186/s12957-018-1349-y.
- [6] XU S, LI Y, LU Y, et al. LZTS2 inhibits PI3K/AKT activation and radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by interacting with P85[J/OL]. Cancer Lett, 2018,420: 38-48[2018-07-05]. <http://sciendoirect.com/science/journal/03043835>. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.067.
- [7] CUI Q Z, TANG Z P, ZHANG X P, et al. Leucine zipper tumor suppressor 2 inhibits cell proliferation and regulates Lef/Tcf-dependent transcription through Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway in lung cancer [J]. J Histochem Cytochem, 2013, 61(9): 659-670. DOI: 10.1369/0022155413495875.

- [8] JOHNSON D T, LUONG R, LEE S H, et al. Deletion of leucine zipper tumor suppressor 2 (LZTS2) increases susceptibility to tumor development[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6): 3727-3738. DOI:10.1074/jbc.M112.417568.
- [9] SUDO H, MARU Y. LAPSER1/LZTS2: a pluripotent tumor suppressor linked to the inhibition of katanin-mediated microtubule severing[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(16): 2524-2540. DOI: 10.1093/hmg/ddn153.
- [10] KIM J M, SONG J S, CHO H H, et al. Effect of the modulation of leucine zipper tumor suppressor 2 expression on proliferation of various cancer cells functions as a tumor suppressor[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 346(1/2): 125-136. DOI:10.1007/s11010-010-0599-y.
- [11] EXPÓSITO-VILLÉN A, E ARÁNEGA A, FRANCO D. Functional role of non-coding RNAs during epithelial-to-mesenchymal transition[J/OL]. *Noncoding RNA*, 2018, 4(2). pii: E14[2018-07-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027143/>. DOI: 10.3390/ncrna4020014.
- [12] CYPRIAN F S, AL-FARSI H F, VRANIC S, et al. Epstein-Barr virus and human papillomaviruses interactions and their roles in the initiation of epithelial-mesenchymal transition and cancer progression[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8:111[2018-07-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938391/>. DOI: 10.3389/fonc.2018.00111.
- [13] YAO W F, LIU J W, HUANG D S. MiR-200a inhibits cell proliferation and EMT by down-regulating the ASPH expression levels and affecting ERK and PI3K/Akt pathways in human hepatoma cells[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4): 1117-1130[2018-07-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5934571/>.
- [14] HUI L, LI H, LU G, et al. Low dose of bisphenol a modulates ovarian cancer gene expression profile and promotes epithelial to mesenchymal transition via canonical Wnt pathway[J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164(2): 527-538. DOI: 10.1093/toxsci/kfy107.
- [15] HE K, DUAN G, LI Y. Dehydroeffusol inhibits viability and epithelial-mesenchymal transition through the hedgehog and Akt/mTOR signaling pathways in neuroblastoma cells[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 829: 93-101[2018-07-05]. <http://sciencedirect.com/science/journal/00142999>. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.04.012.
- [16] QIU X Y, HU D X, CHEN W Q, et al. PD-L1 confers glioblastoma multiforme malignancy via Ras binding and Ras/Erk/EMT activation[J/OL]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864(5 Pt A): 1754-1769[2018-07-05]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09254439>. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.03.002.
- [17] 赵家义, 韩一平. PI3K-AKT-mTOR 信号通路抑制剂与肿瘤免疫治疗[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(12): 1424-1430. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.12.05.
- [18] LI Z, XU X, LI Y, et al. Synergistic antitumor effect of BKM120 with prima-1Met via inhibiting PI3K/AKT/mTOR and CPSF4/hTERT signaling and reactivating mutant P53[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 1772-1786. DOI:10.1159/000487786.

[收稿日期] 2018-07-07

[修回日期] 2018-11-14

[本文编辑] 党瑞山