

肿瘤相关因子 IL-37、Twist、WWOX、RUNX2 与上皮间充质转化及侵袭转移的研究进展

许锐¹, 房立锐², 张明¹, 王振¹, 杨科², 潘乾藩¹, 高永军^{1*}

(1. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101;

2. 西双版纳自治州人民医院, 云南 西双版纳自治州 666102)

摘要: 癌症患者的死亡与肿瘤的侵袭和转移有很大的相关性。上皮-间充质转化是上皮细胞失去极性和黏附能力, 获得间充质细胞迁移和侵袭特性的生物学过程, 这是肿瘤进展过程中肿瘤侵袭转移的重要前提。肿瘤的发生和发展由多因素、多系统共同作用完成, 本文通过相关因子: IL-37、Twist、WWOX、RUNX2在肿瘤发生发展过程调控EMT和侵袭转移的部分因素及两者的相关性进行综述, 以期能为肿瘤早期诊断、抗肿瘤治疗及预后提供新靶点、新思路。

关键词: 肿瘤; 侵袭; 转移; 上皮-间充质转化

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.031.005

本文引用格式: 许锐,房立锐,张明,等.肿瘤相关因子IL-37、Twist、WWOX、RUNX2与上皮间充质转化及侵袭转移的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(031):29-36.

Advances in the Study of Tumor-associated Factors IL-37, Twist, WWOX, RUNX2 and Epithelial Mesenchymal Transition and Invasive Metastasis

XU Rui¹, FANG Li-rui², ZHANG Ming¹, WANG Zhen¹, YANG Ke², PAN Qian-fan¹, GAO Yong-jun^{1*}

(1. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101;

2. Xishuangbanna Autonomous Prefecture People's Hospital, Xishuangbanna Yunnan 666102)

ABSTRACT: Death of cancer patients is highly correlated with tumor invasion and metastasis. Epithelial-mesenchymal transition is a biological process in which epithelial cells lose their polarity and adhesion ability and acquire the migratory and invasive properties of mesenchymal cells, which is an important prerequisite for tumor invasion and metastasis during tumor progression. The occurrence and development of tumor are accomplished by multiple factors and systems. In this paper, we review some factors and their correlation through related factors:IL-37, Twist, WWOX, RUNX2 in regulating EMT and invasion and metastasis during tumor development, in order to provide new targets and new ideas for early diagnosis, anti-tumor therapy and prognosis of tumor.

KEY WORDS: tumor; invasion; metastasis; epithelial mesenchymal transition

0 引言

肿瘤的侵袭和转移是一个多基因、多机制共同作用的繁琐过程, 主要包括以下步骤: 肿瘤侵袭和转移过程涉及: 上皮-间充质转化 (epithelial- mesenchymal transition,

EMT)、局部侵袭、静脉内渗、循环系统转运、滞留于各种器官的微脉管中、外渗、形成微小转移灶以及显性转移病灶的形成等。在肿瘤进展期间, 上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 赋予癌细胞增加的肿瘤启动和转移潜力^[1]。正常情况下,

基金项目: 云南省卫生健康委员会医学学科带头人培养计划 (D-2018028)。

作者简介: 第一作者: 许锐 (1997-), 男, 汉族, 四川射洪人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事颅底肿瘤相关工作。

通信作者*: 高永军 (1975-), 男, 汉族, 云南昆明人, 硕士生导师, 副教授, 主要从事颅底肿瘤相关工作。

上皮细胞通过各种细胞黏附分子形成极化片层,在这层细胞之下,基底膜将上皮细胞锚定在基质表面,并通过中间丝和半桥粒之间的连接维持顶-基底极性,与基底膜和邻近细胞的黏附是维持上皮表型的关键^[2]。在EMT过程中,细胞失去了上皮特性,表现为细胞紧密连接和黏附性下降,细胞极性丧失,迁移和运动能力增强,穿透基底膜,侵袭固有层等,取而代之的是一种侵袭和迁移的间充质表型,这使得这些细胞在癌症转移时离开组织实质,进入体循环,因此EMT在肿瘤侵袭和转移中起着不可或缺的作用。目前为止研究表明,EMT的明确特征包括①上皮标记物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达或功能丧失;②间充质细胞标记物:纤维连接蛋白(fibronectin)、波形蛋白(vimentin)、纤维细胞特异性蛋白1(FSP-1)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)丰度增加;③紧密连接蛋白和细胞角蛋白的丰度降低^[3-4],其中E-cadherin介导的细胞黏附系统的解除调控与包括乳腺癌、前列腺癌、肝癌、直肠癌等在内的许多癌症的细胞侵袭、血管生成和转移进展密切相关。多种相关因子可导致肿瘤细胞上皮-间充质转化如:IL-37、Twist、WWOX、RUNX2等,它们在肿瘤的侵袭转移中发挥着重要作用,本文就该四种相关因子在不同肿瘤中对EMT及侵袭转移的作用机制展开论述,并探讨肿瘤发生发展过程EMT与侵袭转移的相关性。

1 IL-37调控下肿瘤的EMT及侵袭转移

白细胞介素37(IL-37,原名IL-1F7)是2010年新命名的新型抗炎因子,它位于2号染色体上,被鉴定为编码17-26KD蛋白的6个外显子的抑制剂。最近研究证实,IL-37属于IL-1家族,是IL-1家族的新成员,对多种炎症及免疫相关疾病具有显著的调控作用^[5]。研究

发现,过度表达IL-37可提高上皮细胞标记物E-Catherine的水平,而抑制了EMT转录因子Snail和vimentin的蛋白水平,在IL-37高表达的细胞中,E-cadherin的表达也相对增加,而Snail和vimentin的表达则相对减少,这揭示了IL-37对EMT的调控作用^[6]。相关的研究表明,IL-37可以抑制多种不同肿瘤的进展,包括胆囊癌(gallbladder cancer,GBC)、宫颈癌(Cervical cancer,CC)、原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)、乳腺癌(breast carcinoma,BC)、非小细胞肺腺癌(non-smallcelllungcancer,NSCLC)和纤维肉瘤(fibrosarcoma)等。

GBC是一种胆道系统最常见的恶性肿瘤,在全世界范围内发病率居消化道肿瘤的第六位,但由于胆囊癌早期症状不明显且缺乏常规的敏感筛查测试,导致胆囊癌早期诊断困难,进而肿瘤进展迅速,据报道,超过50%的胆管癌和胆囊癌在晚期才被诊断^[7]。为了提高胆囊癌的诊治率,WU等^[6]通过免疫印迹法检测IL-37在胆囊癌细胞和非肿瘤性人肝内胆管上皮细胞系中的表达,并且通过蛋白免疫印迹法检测vimentin和E-cadherin的表达情况,同时对二者进行比较,结果表明IL-37在胆囊癌的发展过程中发挥抗肿瘤作用,同时IL-37还可通过抑制低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1a, HIF-1a)诱导的EMT,抑制胆囊癌细胞的迁移和侵袭。因此,IL-37有望成为胆囊癌早期诊断的有效策略和治疗靶点。

肝癌是临床中较为常见的癌症,部分学者通过免疫组化分析和体外趋化实验等方法证明IL-37在HCC细胞中的表达可以通过激活微环境中的局部免疫及阻断相关通路信号的传导,从而抑制肿瘤的侵袭和转移^[8-9]。在关于宫颈癌的转移研究中:Wang等^[10]成功将IL-37转染HPV-Hela细胞和HPV-C33A细胞后抑制了宫颈癌的增殖和侵袭,同时信号转导与转录激活因子3(Active Signal Transducer And

Activator Of Transcription 3 ,STAT3) 作为影响肿瘤免疫反应的关键分子之一, 激活的STAT3可以增加细胞增殖、侵袭及凋亡等生物学过程, 并促进了致癌性炎症, 因此, STAT3是将炎症定向到癌症治疗的重要靶点, 他们发现IL-37在mRNA和蛋白质水平上均抑制STAT3的表达且下调STAT3的磷酸化进而影响宫颈癌。IL-37b作为IL-37五种剪切亚型中分子量最大的一个, 研究发现, 将IL-37b基因转入小鼠乳腺癌细胞系4T1, 通过对其机制的研究表明IL-37b能够通过调节肿瘤微环境和影响T细胞活化来发挥抗乳腺肿瘤的作用^[11-12]。综上所述, IL-37可作为抑制肿瘤侵袭转移的有效靶点, 但IL-37在肿瘤中对肿瘤细胞EMT的作用及抑制肿瘤侵袭转移的具体机制尚不清楚, 可能是通过抑制其标志蛋白的表达进一步影响EMT的进程从而抑制其侵袭转移。EMT作为肿瘤侵袭转移过程中的重要前提, 其具体机制有待进一步研究。

2 Twist调控下肿瘤的EMT及侵袭转移

Twist是一种高度保守的碱性螺旋-环-螺旋转录因子家族重要成员, 在肿瘤的发生、侵袭转移、耐药等方面起着重要作用; 其中Twist1是一个含有转录因子的基本螺旋-环-螺旋结构域, 属BHLH家族。Twist1最初在果蝇中被鉴定为一种合子基因, 主要在中胚层来源的组织中表达, 它形成同源或异源二聚体以结合Nde1 E盒元件并激活或抑制其靶基因。Twist1已被证实在多种癌症、肉瘤和血液系统恶性肿瘤的肿瘤发生、转移、血管生成、侵袭、转移和化疗耐药中起着重要作用, 其作为EMT过程的主要调节器之一, 在肿瘤中最关键的病理功能是通过促进EMT促进肿瘤的侵袭和转移^[13-16]。Twist1被多种因子上调, 包括SRC-1、STAT3、MSX2、HIF-1 α 、NF- κ B等, 主要通过招募核小体重构和去乙酰化酶复合物来直接抑制

E-cadherin的表达, 并上调Bmi1、AKT2、YB-1等来促进EMT。Twist1在乳腺癌、原发性肝细胞癌、前列腺癌、胃癌和其他类型的癌症中表达, 其表达通常与浸润性和转移性癌症表型有关^[17]。

当下, 乳腺癌严重威胁着女性健康, Yang等^[18]发现在人类乳腺癌中, 高水平的Twist表达与浸润性小叶癌相关, 浸润性小叶癌是一种高度浸润的肿瘤类型, 与E-cadherin表达缺失有关。他们还将携带Twist-siRNA3的4T1细胞植入BALB/c小鼠乳腺中, 结果表明, Twist表达的缺失减少了肺中转移性结节的数量。

Kwok等人发现在前列腺癌中Twist蛋白水平的增加与Gleason分级呈正相关, 表明Twist蛋白水平在前列腺癌细胞分化中起到了消极作用, 且Twist失活抑制了雄激素非依赖性前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力, 这与诱导E-cadherin的表达以及与间充质向上皮细胞转化相关的形态学和分子变化有关^[19]。此外, 雄激素非依赖性前列腺癌细胞中Twist的下调导致对紫杉醇的敏感性增加, 抑制癌细胞的迁移和侵袭能力。根据现有研究结果, Twist可能是提高雄激素非依赖性转移性前列腺癌治疗效率的新靶点。

消化系统的肿瘤一直是困扰病人及临床医生的重大问题, Luo等人发现Twist可能参与胃癌细胞的侵袭和转移, 主要是通过Wnt信号转导后的EMT来实现的^[20]。研究证实, Twist在人胃癌MKN28细胞中的过度表达增加了Tcf-4/Lef-DNA结合活性, 促进Tcf-4下游靶基因cyclin1和MMP-2的表达, 提示Twist可促进胃癌细胞的迁移、侵袭和转移, 在Wnt/Tcf-4信号转导中起重要作用。在HCC中, E-cadherin表达的缺失与肿瘤的侵袭性、转移和预后有关。Lee等^[21]发现Twist与E-cadherin表达呈负相关, Twist通过抑制E-cadherin启动子在转录水平上抑制E-cadherin的表达, Twist激活可能通过调节EMT的变化来提高HCC细

胞的侵袭力^[22]。

Twist和其他EMT诱导的转录因子如Snail、Slug和SIP一样,使用相似的E-box序列基序结合DNA,抑制E-cadherin, Twist1与E-cadherin启动子区的E-box元件结合并抑制这种细胞-细胞黏附分子的转录表达^[23]。Twist1通过与E-cadherin启动子结合抑制E-cadherin表达来促进EMT的发生。Twist1的上调似乎是从低级别恶性肿瘤细胞到高级恶性肿瘤细胞的EMT中的一个关键事件。Twist1可以作为预测预后不良的有用的诊断或预后因素。Twist1在肿瘤中最关键的病理功能是通过促进EMT、促进肿瘤的侵袭和转移,根据Twist1的这些特性,其可成为肿瘤治疗的潜在靶点,在临床肿瘤治疗中或许具有光明的前景,会给癌症患者带来曙光。

3 WWOX调控下肿瘤的EMT及侵袭转移

含WW结构域的氧化还原酶(WWdomain containing oxidoreductase ,WWOX)是位于人类16号染色体q23.3-24.1区域的抑癌基因,基因包含约1.1 Mbp, WWOX的蛋白有414个氨基酸,含有两个N端WW结构域。由于该基因存在人类最常见的染色体脆性位点FRA16D,瘤细胞中常见WWOX异常表达,进而与许多癌症有关,如大肠癌、乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、前列腺癌等,由于FRA16D位点极易受到DNA损伤,因此在其内观察到高比率的易位、缺失、姐妹染色单体交换增加和其他改变^[24]。目前WWOX已经引起了广泛研究,越来越多的证据表明WWOX改变与肿瘤类型、阶段和侵袭性等显著相关。在大多数研究的癌症类型中,WWOX表达的沉默与更晚期的肿瘤、更高的侵袭性、更差的患者总体生存率有关。

Sun^[25]等人证实210例大肠癌组织中CD133、E-cadherin和WWOX的阳性表达

率分别为61.9%、40.5%和41.9%, CD133、E-cadherin和WWOX的表达与淋巴结转移、肝转移及UICC分期显著相关,研究结果表明,CD133的表达与WWOX和E-cadherin呈负相关,WWOX的表达与E-cadherin呈正相关。

在乳腺癌中WWOX基因位于16q23.3-24.1,这是乳腺癌中常涉及杂合性缺失的染色体区域,在原发性乳腺癌中,相关研究表明WWOX的缺失在乳腺癌的侵袭转移中有着不可忽视的作用^[26]。WWOX可以与多种参与乳腺癌发病机制的蛋白质具有协同作用,包括AP2g、ErbB4、SMAD3和WBP2等^[27]。Aqeilan等人发现转移瘤中的WWOX和ErbB4显著低于其匹配的原发性乳腺肿瘤^[28]。WWOX表达缺失使SMAD3转录活性显著上调,导致与乳腺癌进展相关的多个基因靶点的过度表达。WWOX通过WW结构域1直接结合SMAD3,并通过在细胞质室中隔离该转录因子来抑制其转录活性^[29]。

WWOX基因作为一个重要的抑癌基因,在肿瘤中被证实发挥抗肿瘤的特性。

在人类卵巢癌细胞系中E-cadherin上调,且WWOX高表达,XU等研究发现WWOX可以通过增强Elf5的活性来降低Snail1的活性,从而上调E-cadherin的表达并最终抑制卵巢癌的EMT^[30]。Zheng^[31]等人发现WWOX表达缺失与肺癌和肺癌细胞系的肿瘤侵袭有关,WWOX的表达与肺癌的侵袭性呈负相关,WWOX通过下调RUNX2的表达抑制肺癌的侵袭性表型。WWOX在前列腺癌中发挥抑癌作用的一种机制是与细胞质中的Ap2gamma结合,阻止其与细胞核中的前列腺癌细胞生长的效应器ErbB2启动子区结合^[32-33]。

WWOX在很多肿瘤中被证实发挥抗肿瘤的特性,但WWOX在肿瘤中参与EMT及侵袭转移的机制国内外文献报道较少,其在肿瘤中的作用机制有待进一步研究证实,其机制可为临床各肿瘤的诊疗提供有效手段。

4 RUNX2调控下肿瘤的EMT及侵袭转移

Runx2相关转录因子2 (RUNX2) 属于RUNX家族, 有一个由128个氨基酸组成的DNA结合区, 该结合区与果蝇属的分节基因Runx同源, 因此而被称为Runx结构域Runx2, 在骨肉瘤、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中, Runx2表达明显增加, 并且其异常表达与细胞转化和肿瘤进展关系密切。RUNX2在主要转移到骨的癌症中经常过度表达, 这种转录因子通过增加多种基质金属蛋白酶的表达促进癌细胞转移, 从而导致胶原降解^[34]。研究表明, Runx2与恶性肿瘤发生过程中一些通路的激活关系尤为密切, 而这些通路的激活又是启动恶性肿瘤转移的关键步骤。RUNX2已被证明能促进肿瘤转移, RUNX2先前被报道为骨器官发生过程中刺激VEGFA转录的重要成分; 最近有报道称RUNX2在EMT过程中起着关键作用, 其特征包括通过上调转录因子SOX9和SMAD3, 进而增加迁移、侵袭和转移潜能。Runx2上调了许多具有显著癌症相关功能的基因, 它们包括分泌因子 (CSF2、SDF-1)、蛋白水解酶 (MMP9、CST7)、细胞骨架调节剂 (SDC2、Twinfilin、SH3PXD2A)、细胞内信号分子 (DUSP1、SPHK1、RASD1) 和转录因子 (Sox9、SNAI2、SMAD3) 这些基因在上皮-间质转换和组织侵袭中起着重要作用^[35-38]。

BC是女性常见的恶性肿瘤之一, RUNX2在BC发展中起着至关重要的作用。RUNX2在发育中的乳腺上皮细胞中表达, 并在负责末端芽分化的乳腺干细胞群中富集, 在基底型乳腺癌细胞系中, Runx2作为调节间充质细胞分化成成骨细胞谱系和适当骨骼发育的必需转录因子, 因其在促进溶骨性骨转移的乳腺癌细胞中的表达而广为人知, RUNX2可通过骨桥蛋白、基质金属蛋白酶 (MMP) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的转录激活促进类骨表型和骨转

移^[39]。在BC细胞系MCF7中RUNX2的过表达可以诱导EMT的发生, 其主要依赖于TGF- β 和Wnt的信号通路^[40]。RUNX2的高核表达水平与BC细胞中人表皮生长因子受体2型 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的状态有关, 患者预后差与BC患者RUNX2表达水平高和HER2表达阴性相关^[41]。

除此之外, 相关研究报道, RUNX2通过激活MMP的表达水平, 同时具有促进甲状腺肿瘤细胞的迁移和侵袭潜能^[42-43]。多位学者通过实验证明RUNX2的过度表达通过增加MMP-9显著促进了原发性肝癌细胞的迁移和侵袭且增加EMT, 进而极大地促进了肝癌的侵袭转移^[44-46]。

目前, RUNX2作为有前途的癌症治疗靶点已成为研究热点, RUNX2与多种癌症的增殖、侵袭相关, 尤其是在跟骨转移相关的肿瘤中关系更为密切, 探究RUNX2在肿瘤中的作用机制, 对于提高病人的诊治率有较大的意义, 对于提高病人的生存期可能会发挥不可忽视的作用。

5 结语与展望

EMT是一个上皮细胞失去极性和细胞间黏附连接缺失, 引起细胞骨架的剧烈重塑的复杂过程。细胞骨架组成的改变和细胞极性的改变, 从而形成梭形细胞, 导致EMT的细胞获得间充质成分的表达和迁移表型^[18]。EMT这个复杂的动态过程, 涉及许多相互关联的调控途径以及细胞内和细胞间的信号传导及成分改变。肿瘤细胞发生EMT并促进侵袭转移, 且机制复杂是多基因多通路共同作用的结果, 深入了解肿瘤的发生发展机制, 对肿瘤的诊断和治疗有极大的临床意义。检测肿瘤原癌基因与抑癌基因参与肿瘤侵袭转移的机制, 为肿瘤的早期检测及靶向治疗提供科学依据, 为癌症病人带来生存的曙光。但是在不同肿瘤中其侵袭转移的

机制不同,目前对各种基因及其通路参与肿瘤侵袭转移的机制尚未完全清楚,且基因治疗在临床中的运用相对较少,所以相关机制的研究有待进一步完善。

参考文献

- [1] Dongre A, Weinberg R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. Nature reviews Molecular cell biology,2019,20(2):69-84.
- [2] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. Nature reviews Molecular cell biology,2014,15(3):178-196.
- [3] CHANDRA V, KIM J J, MITTAL B, et al. MicroRNA aberrations:An emerging field for gallbladder cancer management[J]. World J Gastroenterol,2016,22(5):1787-1799.
- [4] BHATIA S, MONKMAN J, TOH A K L, et al. Targeting epithelial-mesenchymal plasticity in cancer:clinical and preclinical advances in therapy and monitoring[J]. Biochem J,2017,474(19):3269-306.
- [5] MOUNTFORD S, RINGLEB A, SCHWAIGER R, et al. Interleukin-37 Inhibits Colon Carcinogenesis During Chronic Colitis[J]. Front Immunol,2019,10(26):32.
- [6] WU T J, XU B, ZHAO G H, et al. IL-37 suppresses migration and invasion of gallbladder cancer cells through inhibition of HIF-1 α induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(23):8179-8185.
- [7] DUSEK L, MUZIK J, KREJCI D. Epidemiology of gallbladder and bile duct malignancies in the Czech Republic[J]. Cas Lek Cesk,2019,158(2):52-56.
- [8] ZHANG Z, ZHANG J, HE P, et al. Interleukin-37 suppresses hepatocellular carcinoma growth through inhibiting M2 polarization of tumor-associated macrophages[J]. Mol Immunol,2020,122:13-20.
- [9] ZHAO J J, PAN Q Z, PAN K, et al. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in hepatocellular carcinoma:role for CD57+ NK cells[J]. Sci Rep,2014,4(51):77.
- [10] WANG S, AN W, YAO Y, et al. Interleukin 37 Expression Inhibits STAT3 to Suppress the Proliferation and Invasion of Human Cervical Cancer Cells[J]. J Cancer,2015,6(10):962-969.
- [11] WANG W Q, ZHAO D, ZHOU Y S, et al. Transfer of the IL-37b gene elicits anti-tumor responses in mice bearing 4T1 breast cancer[J]. Acta Pharmacol Sin,2015,36(4):528-534.
- [12] HENNEGHAN A, WRIGHT M L, BOURNE G, et al. A Cross-Sectional Exploration of Cytokine-Symptom Networks in Breast Cancer Survivors Using Network Analysis[J]. Can J Nurs Res,2020,844562120927535.
- [13] ZHAO Z, RAHMAN M A, CHEN Z G, et al. Multiple biological functions of Twist1 in various cancers[J]. Oncotarget,2017,8(12):20380-20393.
- [14] FAN X, WAARDENBERG A J, DEMUTH M, et al. TWIST1 Homodimers and Heterodimers Orchestrate Lineage-Specific Differentiation[J]. Mol Cell Biol,2020,40(11).
- [15] GOVINDARAJALU G, SELVAM M, PALCHAMY E, et al. N-terminal truncations of human bHLH transcription factor Twist1 leads to the formation of aggresomes[J]. Mol Cell Biochem,2018,439(1-2):75-85.
- [16] LI L, ZHANG F. Novel long noncoding RNA LINC01385 promotes nasopharyngeal carcinoma proliferation via the miR-140-3p/Twist1 signaling pathway[J]. Cell Cycle,2020,19(11):1352-1362.
- [17] QIN Q, XU Y, HE T, et al. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms[J]. Cell Res,2012,22(1):90-106.
- [18] YANG J, MANI S A, DONAHER J L, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. Cell,2004,117(7):927-939.
- [19] KWOK W K, LING M T, LEE T W, et al. Up-regulation of TWIST in prostate cancer and its implication as a therapeutic target[J]. Cancer Res,2005,65(12):5153-5162.

- [20] LUO G Q, LI J H, WEN J F, et al. Effect and mechanism of the Twist gene on invasion and metastasis of gastric carcinoma cells[J]. *World J Gastroenterol*,2008,14(16):2487–2493.
- [21] LEE T K, POON R T, YUEN A P, et al. Twist overexpression correlates with hepatocellular carcinoma metastasis through induction of epithelial–mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*,2006,12(18):5369–5376.
- [22] YIN L C, XIAO G, ZHOU R, et al. MicroRNA–361–5p Inhibits Tumorigenesis and the EMT of HCC by Targeting Twist1[J]. *Biomed Res Int*,2020:8891876.
- [23] KAUFHOLD S, BONAVIDA B. Central role of Snail1 in the regulation of EMT and resistance in cancer:a target for therapeutic intervention[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2014,33:62.
- [24] BARYLA I, STYCZEN–BINKOWSKA E, BEDNAREK A K. Alteration of WWOX in human cancer:a clinical view[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2015,240(3):305–314.
- [25] SUN W, DOU J, ZHANG L, et al. Expression of CD133, E–cadherin and WWOX in colorectal cancer and related analysis[J]. *Pak J Med Sci*,2017,33(2):425–429.
- [26] LI J, LIU J, LI P, et al. The downregulation of WWOX induces epithelial–mesenchymal transition and enhances stemness and chemoresistance in breast cancer[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2018,243(13):1066–1073.
- [27] POSPIECH K, PLUCIENNIK E, BEDNAREK A K. WWOX Tumor Suppressor Gene in Breast Cancer, a Historical Perspective and Future Directions[J]. *Front Oncol*,2018,8:345.
- [28] AQEILAN R I, DONATI V, GAUDIO E, et al. Association of Wwox with ErbB4 in breast cancer[J]. *Cancer Res*,2007,67(19):9330–9336.
- [29] ABU–REMAILEH M, JOY–DODSON E, SCHUELER–FURMAN O, et al. Pleiotropic Functions of Tumor Suppressor WWOX in Normal and Cancer Cells[J]. *J Biol Chem*,2015,290(52):30728–30735.
- [30] XU Y, YAN Y C, HU Y K, et al. WWOX regulates the E1f5/Snail1 pathway to affect epithelial–mesenchymal transition of ovarian carcinoma cells in vitro[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(3):1041–1053.
- [31] ZHENG Q W, ZHOU Y L, YOU Q J, et al. WWOX inhibits the invasion of lung cancer cells by downregulating RUNX2[J]. *Cancer Gene Ther*,2016,23(12):433–438.
- [32] QIN H R, ILIOPOULOS D, SEMBA S, et al. A role for the WWOX gene in prostate cancer[J]. *Cancer Res*,2006,66(13):6477–81.
- [33] SCHROCK M S, HUEBNER K. WWOX:a fragile tumor suppressor[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2015,240(3):296–304.
- [34] YANG Y, BAI Y, HE Y, et al. PTEN Loss Promotes Intratumoral Androgen Synthesis and Tumor Microenvironment Remodeling via Aberrant Activation of RUNX2 in Castration–Resistant Prostate Cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2018,24(4):834–846.
- [35] DEIANA M, DALLE CARBONARE L, SERENA M, et al. A Potential Role of RUNX2– RUNT Domain in Modulating the Expression of Genes Involved in Bone Metastases:An In Vitro Study with Melanoma Cells[J]. *Cells*,2020,9(3):751.
- [36] KIM B, KIM H, JUNG S, et al. A CTGF–RUNX2– RANKL Axis in Breast and Prostate Cancer Cells Promotes Tumor Progression in Bone[J]. *J Bone Miner Res*,2020,35(1):155–166.
- [37] SENBANJO L T, ALJOHANI H, MAJUMDAR S, et al. Characterization of CD44 intracellular domain interaction with RUNX2 in PC3 human prostate cancer cells[J]. *Cell Commun Signal*,2019,17(1):80.
- [38] YANG N, WANG L, CHEN T, et al. ZNF521 which is downregulated by miR–802 suppresses malignant progression of Hepatocellular Carcinoma through regulating Runx2 expression[J]. *J Cancer*,2020,11(19):5831–5839.
- [39] BRUSGARD J L, CHOE M, CHUMSRI S, et al. RUNX2 and TAZ–dependent signaling pathways regulate soluble E–Cadherin levels and



- tumorsphere formation in breast cancer cells[J]. *Oncotarget*,2015,6(29):28132–28150.
- [40]Chimge N, Baniwal S, Luo J, et al. Opposing effects of Runx2 and estradiol on breast cancer cell proliferation:in vitro identification of reciprocally regulated gene signature related to clinical letrozole responsiveness[J]. *Clin Cancer Res*,2012,18(3):901–911.
- [41]Onodera Y, Miki Y, Suzuki T, et al. Runx2 in human breast carcinoma:its potential roles in cancer progression[J]. *Cancer Sci*,2010,101(12):2670–2675.
- [42]KAPTAN E, SANCAR BAS S, SANCAKLI A, et al. Runt-Related Transcription Factor 2 (Runx2) Is Responsible for Galectin-3 Overexpression in Human Thyroid Carcinoma[J]. *J Cell Biochem*,2017,118(11):3911–3919.
- [43]ROSSI T, PISTONI M, SANCISI V, et al. RAIN Is a Novel Enhancer-Associated lncRNA That Controls RUNX2 Expression and Promotes Breast and Thyroid Cancer[J]. *Mol Cancer Res*,2020,18(1):140–152.
- [44]GUAN Y, ZHANG Y, HAO L, et al. CircRNA_102272 Promotes Cisplatin-Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Decreasing MiR-326 Targeting of RUNX2[J]. *Cancer Manag Res*,2020,12(125):27–34.
- [45]CAO Z, SUN B, ZHAO X, et al. Correction:Cao, Z., et al. The Expression and Functional Significance of Runx2 in Hepatocellular Carcinoma:Its Role in Vasculogenic Mimicry and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Int. J. Mol. Sci.* 2017,18,500[J]. *Int J Mol Sci*,2020,22(1):500.
- [46]WANG Q, YU W, HUANG T, et al. RUNX2 promotes hepatocellular carcinoma cell migration and invasion by upregulating MMP9 expression[J]. *Oncol Rep*,2016,36(5):2777–2784.

(上接第 28 页)

- 杂病[J].*中华中医药杂志*,2019,34(10):4474–4478.
- [14]包银兰,林兰,倪青,等.林兰治疗甲亢突眼[J].*长春中医药大学学报*,2021,37(02):300–302.
- [15]韩笑,王秀阁.基于“态靶思维”探讨中医论治甲状腺相关眼病[J].*中国中医眼科杂志*,2022,32(01):53–56.
- [16]郑雅琴,陈继东,曾明星,等.从病证结合角度浅析甲状腺相关眼病的治疗[J].*中医药学报*,2021,49(10):55–59.
- [17]索文栋,周雨桐,李红.基于“五轮学说”辨治甲状腺相关眼病[J].*北京中医药*,2022,41(09):1004–1006.
- [18]李国炜,温小凤,解发良,等.祛痰化痰解毒散结法联合疏肝健脾汤治疗肝脾失调、痰瘀互结证甲亢突眼症临床研究[J].*陕西中医*,2020,41(06):758–761.
- [19]师金娟,冯珍凤,严军.瘰疬1号方治疗活动期Ⅲ级 Graves眼病疗效观察[J].*河南中医*,2020,40(09):1388–1391.
- [20]闵婕,李红.李红运用平目汤治疗非活动期 Graves眼病的经验[J].*西部中医药*,2019,32(01):36–38.
- [21]梁永瑛,朱博畅,应嘉炜,等.张仁针刺治疗甲状腺相关性眼病的临床经验[J].*中国中医眼科杂志*,2020,30(08):576–579.
- [22]王影,庄曾渊,赵子德,等.针刺联合刺络放血治疗甲状腺相关眼病的临床观察[J].*中国中医眼科杂志*,2016,26(03):171–174.
- [23]何金森,庞熠,孙克兴,等.针刺治疗甲亢性眼病的临床研究[J].*福建中医学院学报*,2001(04):23–25.
- [24]张月,陈一兵,王炜,等.疏肝健脾法治疗活动期甲状腺相关眼病的临床观察[J].*中国中医眼科杂志*,2019,29(03):188–191.
- [25]余丹丹,潘研,吕久省,等.泻火平突散治疗急性期甲状腺相关眼病[J].*中医学报*,2019,34(06):1271–1274.
- [26]李红艳,郑鹏飞,闵婕,等.平目颗粒治疗非活动期甲状腺相关眼病合并高血压患者的疗效观察[J].*中国中医基础医学杂志*,2022,28(07):1130–1133.
- [27]杨磊,李良长,吴晓阳,等.熄风缓急方联合眶周注射曲安奈德治疗TAO上睑退缩的临床研究[J].*中国中医眼科杂志*,2019,29(02):115–118.