

# 磷脂酶参与的花生四烯酸 12-LOX 代谢通路在喉鳞状细胞癌中的作用及临床意义

王嘉<sup>1</sup> 李晓明<sup>2</sup> 徐鸥<sup>1</sup> 单春光<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究磷脂酶(PL)C $\gamma$ -2、花生四烯酸(AA)以及脂加氧酶-12(12-LOX)在喉鳞状细胞癌中的表达情况,探讨脂质代谢与喉鳞状细胞癌的关系。方法:选取 30 例喉癌组织以及癌旁组织(均经病理检查为正常组织),以免疫组织化学法(SP 法)检测 PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 的表达,以气相色谱联合质谱法检测 AA 的含量。结果:喉癌组织中 PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 的表达高于正常组织( $P<0.05$ ),而 AA 含量低于正常组织( $P<0.05$ );PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 与喉癌的临床分期、病理分化以及淋巴结转移有密切关系( $P<0.05$ );AA 与喉癌的临床分期、病理分化以及淋巴结转移无关( $P>0.05$ );PLC $\gamma$ -2、AA 以及 12-LOX 与年龄无关( $P>0.05$ )。结论:PLC $\gamma$ -2、AA 和 12-LOX 三者与喉癌关系密切,阻断此通路,可能对喉癌的治疗有一定的意义。

**[关键词]** 喉肿瘤;磷脂酶 C $\gamma$ -2;脂加氧酶-12;花生四烯酸

**[中图分类号]** R739.65 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)24-1355-05

## The role and clinical significance of 12-LOX passway in arachidonic acid metabolism induced by phospholipase C $\gamma$ -2 in laryngeal squamous cell carcinoma

WANG Jia<sup>1</sup> LI Xiaoming<sup>2</sup> XU Ou<sup>1</sup> SHAN Chunguang<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, the Second Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology, the Peace Hospital of Hebei Medical University)

Corresponding author: SHAN Chunguang, E-mail: shanchunguang@163.com

**Abstract Objective:** To explore the expression of phospholipase C $\gamma$ -2 (PLC $\gamma$ -2), lipoxygenase-12 (12-LOX) and arachidonic acid (AA) in laryngeal squamous cell carcinoma and to study the the relationship between lipid metabolism and laryngeal squamous cell carcinoma. **Method:** In 30 cases of carcinoma tissue and peritumoral laryngeal mucosa tissues (confirmed to be normal laryngeal tissues by pathology), immunohistochemical method (Streptavidin-peroxidase method, SP method) was used for the detection of expression of PLC $\gamma$ -2 and 12-LOX, and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) for the content of the arachidonic acid in carcinoma tissue and peritumoral normal laryngeal mucosa tissues. **Result:** The positive rates of PLC $\gamma$ -2 and 12-LOX in carcinoma tissue were higher than in peritumoral normal laryngeal mucosa tissues with statistically significance differences ( $P<0.05$ ). The content of arachidonic acid was lower in carcinoma tissue than in peritumoral normal laryngeal mucosa tissues with statistically significance difference ( $P<0.05$ ). The positive expressions of PLC $\gamma$ -2 and 12-LOX were closely correlated to tm stage, histological differentiation and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). The content of arachidonic acid had no significant correlations with tm stage, histological differentiation and lymph node metastasis ( $P>0.05$ ). Both the expression of PLC $\gamma$ -2 and 12-LOX and the content of arachidonic acid had no statistically significant correlation with age ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** PLC $\gamma$ -2, AA and 12-LOX play important roles in laryngeal squamous cell carcinoma. It may be meaningful to the treatment of laryngeal carcinoma by suppressing this passway.

**Key words** laryngeal neoplasms; phospholipase C $\gamma$ -2; lipoxygenase-12; arachidonic acid

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢通路中比较重要的两条分别是环加氧酶(cyclooxygenase, COX)通路和脂加氧酶(lipoxygenase, LOX)通路。以前,人们研究重点主要集中于 COX 代谢

通路与癌症的关系,而其中一项重要成果就是 COX 的抑制剂可以抑制某些癌症的发展<sup>[1]</sup>,以及 COX 和肿瘤的 TNM 分期有一定程度的关系<sup>[2]</sup>。近几年,研究发现 12-LOX 代谢通路亦与癌症密切相关。本实验以免疫组织化学 SP 法检测喉癌组织和癌旁组织中 PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 的表达,以气相色谱联合质谱方法检测喉癌组织和癌旁组织中

<sup>1</sup> 河北医科大学第二医院耳鼻咽喉科(石家庄,050000)

<sup>2</sup> 白求恩国际和平医院耳鼻咽喉科

通信作者:单春光, E-mail: shanchunguang@163.com

AA 的含量,探讨 PLC $\gamma$ -2 参与的 AA 的 12-LOX 代谢通路在喉鳞状细胞癌中的作用及其临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

标本来源:选取河北医科大学第二医院耳鼻咽喉科 2011-02—2012-05 收治的喉鳞状细胞癌患者共 30 例,全部为男性,年龄 53~70 岁,平均 60.1 岁,其中 53~60 岁 19 例,61~70 岁 11 例。术前均未经放化疗处理。按 2002 年国际抗癌联盟(UICC)标准进行临床特征分期,其中 I~II 期 18 例,III~IV 12 例;按肿瘤分化程度分级,其中高分化 22 例,中低分化 8 例;经病理确认有颈部淋巴结转移 14 例,未转移 16 例。

试剂:一抗 PLC $\gamma$ -2 购自南京巴傲得生物科技有限公司,一抗 12-LOX 购自北京博奥森生物技术有限公司,AA 购自梯希爱化成工业发展有限公司,鼠 Spkit 试剂盒购于北京博奥森生物技术有限公司,DAB 显色试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.2 方法

免疫组织化学 SP 法检测喉癌组织和癌旁组织中 PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 的表达,抗体效价比均为 1:100,以 PBS 液代替一抗作阴性对照。

以气相色谱联合质谱法检测喉癌组织和癌旁组织中 AA 的含量,分析条件:①气相色谱条件:进样量,1  $\mu$ l;进样口温度,270 $^{\circ}$ C;流量,1 ml/min;升温;接口温度,260 $^{\circ}$ C。②MS 条件:离子源温度,200 $^{\circ}$ C;检测质荷比范围,30~600;溶剂延时,5 min;扫描速度,20 张图谱/s。

### 1.3 结果判定

**1.3.1 免疫组织化学法** 以 PBS 代替一抗为阴性对照结果。PLC $\gamma$ -2、12-LOX 阳性染色表现为胞质内出现棕黄色颗粒。参考 Krajewska(1996)等的标准在高倍镜下随机观察 5 个视野,按阳性细胞比例将 0、1%~25%、26%~50%、51%~75%、>76% 分别计 0~4 分;按染色强度将无色、黄色、棕黄色、棕褐色分别计为 0~3 分,最后综合两者得分。0 分为阴性,1~5 分为弱阳性,>6 分为强阳性,弱阳性和强阳性统称为阳性。

**1.3.2 气相色谱联合质谱法** 每个样本表现为一个气相色谱联合质谱总体离子色谱图。经过对比和测定,确定了代表 AA 的色谱峰的保留时间为 18.172 min。利用面积归一法,计算 AA 的浓度。

### 1.4 统计学分析

临床资料采用  $\chi^2$  检验,组间比较采用完全随机设计两均数比较的  $t$  检验。AA 的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PLC $\gamma$ -2 与喉癌的关系

PLC $\gamma$ -2 与喉癌的关系见图 1a、b 和表 1。PLC $\gamma$ -2 阳性表现为细胞核和细胞质着色,阳性细胞呈棕黄色颗粒状或细网状,色泽深浅不等,阴性表现为蓝色颗粒。PLC $\gamma$ -2 在喉癌组织中的表达高于正常组织( $P < 0.05$ ),在 I~II 期中的表达低于 III~IV 期( $P < 0.05$ ),在高分化组中的表达高于中低分化组( $P < 0.05$ ),其表达与年龄无关( $P > 0.05$ )。

表 1 PLC $\gamma$ -2 在喉癌和正常组织中的表达情况

| 例(%)     |    |     |     |    |                     |
|----------|----|-----|-----|----|---------------------|
|          | 例数 | 强阳性 | 弱阳性 | 阴性 | 阳性率/%               |
| 临床分期     |    |     |     |    |                     |
| I~II 期   | 18 | 2   | 3   | 13 | 27.78 <sup>1)</sup> |
| III~IV 期 | 12 | 5   | 4   | 3  | 75.00               |
| 病理分化     |    |     |     |    |                     |
| 高分化      | 22 | 6   | 7   | 9  | 59.09 <sup>2)</sup> |
| 中低分化     | 8  | 1   | 0   | 7  | 12.50               |
| 组织       |    |     |     |    |                     |
| 正常组织     | 30 | 1   | 4   | 25 | 16.67 <sup>3)</sup> |
| 喉癌组织     | 30 | 7   | 7   | 16 | 46.67               |
| 年龄       |    |     |     |    |                     |
| 53~60 岁组 | 19 | 3   | 4   | 12 | 36.84               |
| 61~70 岁组 | 11 | 4   | 3   | 4  | 63.64               |

与 III~IV 期比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与中低分化比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与喉癌组织比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

### 2.2 12-LOX 与喉癌的关系

12-LOX 与喉癌的关系见图 2a、b 和表 2。12-LOX 阳性表现为细胞质着色,阳性细胞呈棕黄色颗粒状或棒状,色泽深浅不等,阴性表现为蓝色颗粒。12-LOX 在喉癌组织中的表达高于正常组织( $P < 0.05$ ),在 I~II 期中的表达低于 III~IV 期( $P < 0.05$ ),在高分化组中的表达低于中低分化组( $P < 0.05$ ),与年龄无关。

### 2.3 PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 与癌旁淋巴结转移

PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 均与癌细胞淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 AA 与喉癌的关系

AA 与喉癌的关系见表 4。AA 在正常组织中的含量高于喉癌组织( $P < 0.05$ ),AA 的含量与癌症的临床分期、病理分化、淋巴结转移和年龄无关( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

PLC $\gamma$ -2 被激活后,与二酰甘油酯酶共同作用于细胞膜中的磷脂,从而生成 AA 和其他产物。而 AA 可被 12-LOX 特异性催化,生成白三烯(leukotriene, LT)、脂氧素等炎性物质。

表 2 12-LOX 在喉癌和正常组织中的表达情况

| 例(%)       |    |     |     |    |                     |
|------------|----|-----|-----|----|---------------------|
|            | 例数 | 强阳性 | 弱阳性 | 阴性 | 阳性率/%               |
| 临床分期       |    |     |     |    |                     |
| I ~ II 期   | 18 | 2   | 2   | 14 | 22.22 <sup>1)</sup> |
| III ~ IV 期 | 12 | 6   | 2   | 4  | 66.67               |
| 病理分化       |    |     |     |    |                     |
| 高分化        | 22 | 3   | 3   | 16 | 27.27 <sup>2)</sup> |
| 中低分化       | 8  | 5   | 1   | 2  | 75.00               |
| 组织         |    |     |     |    |                     |
| 正常组织       | 30 | 1   | 2   | 27 | 10.00 <sup>3)</sup> |
| 喉癌组织       | 30 | 8   | 4   | 18 | 40.00               |
| 年龄         |    |     |     |    |                     |
| 53~60 岁组   | 19 | 6   | 2   | 11 | 42.11               |
| 61~70 岁组   | 11 | 2   | 2   | 7  | 36.36               |

与 III ~ IV 期比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与中低分化比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与喉癌组织比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 3 喉癌淋巴结转移组和未转移组中 PLC $\gamma$ -2 和 12-LOX 表达情况

| 例               |                 |                 |                  |
|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
|                 | 强阳性             | 弱阳性             | 阴性               |
| PLC $\gamma$ -2 |                 |                 |                  |
| 转移组             | 6               | 4               | 4                |
| 未转移组            | 1 <sup>1)</sup> | 3 <sup>1)</sup> | 12 <sup>1)</sup> |
| 12-LOX          |                 |                 |                  |
| 转移组             | 7               | 2               | 5                |
| 未转移组            | 1 <sup>2)</sup> | 2 <sup>2)</sup> | 13 <sup>2)</sup> |

与 PLC $\gamma$ -2 转移组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 12-LOX 转移组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

首先,PLC $\gamma$ -2 可以为细胞提供存活信号<sup>[3]</sup>,抑制细胞凋亡。此外 PLC $\gamma$ -2 可以间接激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC),有证据证明,在其他癌组织中 PKC 几乎均呈现高表达的状态<sup>[4]</sup>。其次,人们发现 PLC $\gamma$ -2 还能诱导细胞分化成熟<sup>[5-6]</sup>。本实验中,高分化鳞状细胞癌中 PLC $\gamma$ -2 表达强于中低分化鳞状细胞癌,也与此相同。再次,多种肌动蛋白结合蛋白可以结合 PLC $\gamma$ -2 的底物磷脂酰

肌醇 4,5 二磷酸 (phosphatidylinositol biphosphate, PIP2),对酶的活性产生竞争性抑制,以至于肌动蛋白的聚合和胞质凝胶化的过程受阻。因此当 PLC $\gamma$ -2 被大量激活后,催化分解 PIP2,使得能与肌动蛋白结合蛋白结合的 PIP2 明显减少,同时亦使细胞骨架发生变化,产生细胞变形、运动<sup>[7]</sup>。本实验中,癌细胞淋巴结转移组的 PLC $\gamma$ -2 表达高于未转移组,也印证了此点。

表 4 AA 在各组中的含量比较

| 组别         | AA 含量                           |
|------------|---------------------------------|
| 临床分期       |                                 |
| I ~ II 期   | 0.191 $\pm$ 0.053               |
| III ~ IV 期 | 0.083 $\pm$ 0.057               |
| 病理分化       |                                 |
| 高分化        | 0.184 $\pm$ 0.016               |
| 中低分化       | 0.049 $\pm$ 0.032               |
| 组织         |                                 |
| 正常组织       | 0.579 $\pm$ 0.095               |
| 喉癌组织       | 0.147 $\pm$ 0.064 <sup>1)</sup> |
| 淋巴结        |                                 |
| 转移组        | 0.138 $\pm$ 0.064               |
| 未转移组       | 0.145 $\pm$ 0.048               |
| 年龄         |                                 |
| 53~60 岁组   | 0.191 $\pm$ 0.043               |
| 61~70 岁组   | 0.158 $\pm$ 0.052               |

与正常组织比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

氧化应激 (oxidative stress, OS) 产生的活性氧可以对细胞和组织造成损伤已达成共识<sup>[8-10]</sup>。所谓 OS 是指机体细胞在受到有害刺激的时候,细胞内氧化与抗氧化的系统失衡,以至于细胞倾向于氧化,产生大量具有氧化性的物质。活性氧攻击染色体,可引起细胞的恶变<sup>[9]</sup>。而细胞恶变后,可以产生更多的活性氧,不断促发正常细胞的恶性化<sup>[10-11]</sup>,形成恶性循环。而 AA 能通过激活谷胱甘肽-过氧化物 (glutathione peroxidase)<sup>[12]</sup>,来抑制细胞内的氧化应激反应。此外,AA 还可以通过以

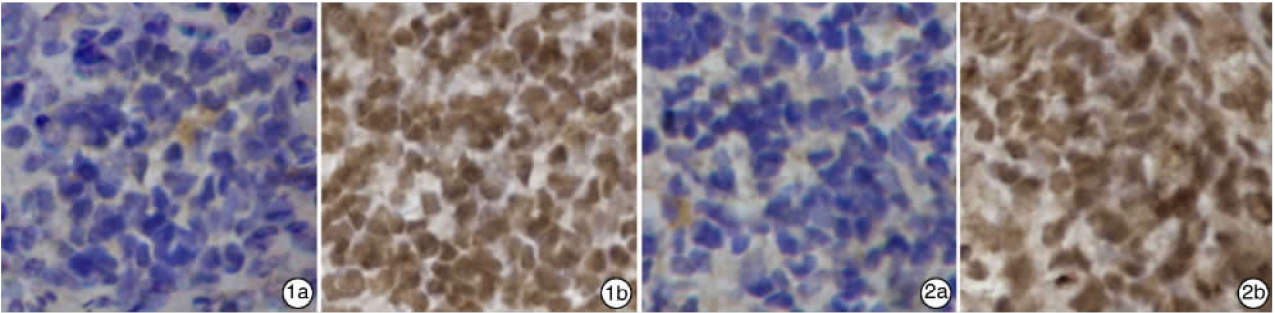


图 1 PLC $\gamma$ -2 在正常组织 (1a) 和喉癌 (1b) 中的表达 (SP $\times$ 200); 图 2 12-LOX 在正常组织 (2a) 和喉癌 (2b) 中的表达 (SP $\times$ 200)

下机制抑制氧化应激:第一,解耦连<sup>[13]</sup>;第二,抑制 NADPH 氧化酶活性<sup>[14]</sup>;第三,抑制诱导型一氧化氮合酶活性<sup>[15]</sup>。本实验中,癌组织中 AA 含量少于正常组织,可能与此有关,而 AA 与喉癌的临床分期、病理分化和淋巴结转移差异无统计学意义可能是因为 AA 还存在 COX 等其他代谢途径,使得癌组织中的 AA 含量普遍过低,与 12-LOX 之间差异无统计学意义。

12-LOX 在人体内呈现低表达状态,但在癌组织中表达相对较强<sup>[16-17]</sup>,而且 Nie 等<sup>[18]</sup>发现,随着癌组织侵犯范围的扩大以及临床分期的增高,12-LOX 的表达水平也随之增高。这都与本实验结果相符。12-LOX 可以促进多种肿瘤细胞的增殖,这可能与 12-LOX 上调血管内皮生长因子的表达有关<sup>[19]</sup>。Winer 等<sup>[20]</sup>研究后发现,12-LOX 在侵袭性高的癌组织里表达较强。本实验中,高分化喉癌中的 12-LOX 表达低于中低分化喉癌,也证明了此点。12-LOX 可以激活 PKC<sup>[21]</sup>,而膜整合蛋白  $\alpha\gamma\beta 3$  和  $\alpha\gamma\beta 5$  介导的癌细胞转移恰恰有赖于 PKC 的激活,同时其还能促进新生血管的形成<sup>[22]</sup>,所以 12-LOX 过度表达可以促进肿瘤细胞的转移。本实验中,淋巴结转移组 12-LOX 表达强于未转移组,也与此相符。

AA 经过 12-LOX 催化,生成 LT 等炎性物质。本实验虽未测定本批标本中的 LT 等炎性物质,但炎症与肿瘤之间的关系一直受到各国学者的高度重视。有资料显示:高达 15% 以上的癌症与炎症有一定程度的关系<sup>[23]</sup>。炎症可以促进肿瘤基质的生成以及新生血管的形成,这些对肿瘤的发生、发展、转移都是十分重要的<sup>[24-27]</sup>。炎症递质还可以损伤 DNA,而慢性炎症会产生局部的免疫抑制,这可能与免疫细胞膜上的  $\zeta$  链表达下调有关<sup>[28]</sup>。

由于 AA 的代谢通路不止 LOX 一条,所以我们发现,单纯阻断其中某一条通路,疗效并不明显,可能是因为另一条通路的代偿。同时阻断两条通路的方法其疗效尚无定论,不过这也为喉癌的治疗提供了一个思路。

#### 参考文献

- [1] 宣卓琦,丁永斌. AA 代谢与肿瘤的研究进展[J]. 西部医学, 2009, 21(10): 1809—1811.
- [2] HERMANOVA M, KARASEK P, TOMASEK J, et al. Comparative analysis of clinicopathological correlations of cyclooxygenase-2 expression in resectable pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 1879—1884.
- [3] ZHANG B, WU Q, YE X F, et al. Roles of PLC-gamma2 and PKCalpha in TPA-induced apoptosis of gastric cancer cells[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9: 2413—2418.
- [4] KIM K M, KANG D W, MOON W S, et al. PKCtheta expression in gastrointestinal stromal tumor[J]. Mod Pathol, 2006, 19: 1480—1486.
- [5] 陈启,白丽. 磷脂酶 C $\gamma 2$  与 B 淋巴细胞[J]. 国际免疫学杂志, 2009, 32 (5): 372—375.
- [6] WEBER M, TREANOR B, DEPOIL D, et al. Phospholipase C-gamma2 and Vav cooperate within signaling microclusters to propagate B cell spreading in response to membranebound antigen[J]. Exp Med, 2008, 205: 853—868.
- [7] 白洁,罗深秋,冀群升. 磷脂酶 C- $\gamma 2$  对鼠成纤维细胞株迁移能力的影响[J]. 生命科学研究, 2001, 5(1): 33—38.
- [8] CAMPOS A C, MOLOGNONI F, MELO F H, et al. Oxidative stress modulates DNA methylation during melanocyte anchorage blockade associated with malignant transformation[J]. Neoplasia, 2007, 9: 1111—1121.
- [9] PEJIC S, KASAPOVIE J, TODOROVIC A, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrium[J]. Biol Res, 2006, 39: 619—629.
- [10] PATEL B P, RAWAL U M, DAVE T K, et al. Lipid peroxidation total antioxidant status, and total thiol levels predict overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Integr Cancer Ther, 2007, 6: 365—372.
- [11] TSAO S M, YIN M C, LIU W H, et al. Oxidant stress and B vitamins status in patients with nonsmall cell lung cancer[J]. Nutr Cancer, 2007, 59: 8—13.
- [12] FREEMAN E J, SHEAKLEY M L, CLEMENTS R J. Angiotensin II dependent growth of vascular smooth muscle cells requires transactivation of the epidermal growth factor receptor via a cytosolic phospholipase A(2) mediated release of arachidonic acid[J]. Arch Biochem, 2010, 498: 50—56.
- [13] SCHÖNFELD P, WOJTCZAK L. Fatty acids decrease mitochondrial generation of reactive oxygen species at the reverse electron transport but increase it at the forward transport[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1767: 1032—1040.
- [14] KEANE D C, TAKAHASHI H K, DHAYAL S, et al. Arachidonic acid actions on functional integrity and attenuation of the negative effects of palmitic acid in a clonal pancreatic  $\beta$ -cell line[J]. Clin Sci(Lond), 2011, 120: 195—206.
- [15] PALOMBA L, CERIONI L, CANTONI O. Arachidonic acid inhibits neuronal nitric oxide synthase elicited by proinflammatory stimuli and promotes astrocyte survival with both exogenous and endogenous peroxynitrite via different mechanisms[J]. J Neurosci Res, 2010, 88: 2459—2468.
- [16] MOHAMMAD A M, ABDEL H A, ABDEL W, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and 12-lipoxygenase in human breast cancer and their relationship with

- HER-2/neu and hormonal receptors; impact on prognosis and therapy[J]. *Indian J Cancer*, 2006, 43: 163—168.
- [17] BEDNAR W, HOLZMANN K, MARIAN B. Assessing 12(S)-lipoxygenase inhibitory activity using colorectal cancer cells overexpressing the enzyme[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45: 508—514.
- [18] NIE D, TANG K, SZEKERES K, et al. Eicosanoid regulation of angiogenesis in human prostate carcinoma and its therapeutic implications[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 905: 165—176.
- [19] NIE D, KRISHNAMOORTHY S, JIN R, et al. Mechanisms regulating tumor angiogenesis by 12-lipoxygenase in prostate cancer cells[J]. *Biol Chem*, 2006, 281: 18601—18609.
- [20] WINER I, NORMOLLE D P, SHUREIQI I, et al. Expression of 12-lipoxygenase as a biomarker for melanoma carcinogenesis[J]. *Melanoma Res*, 2002, 12: 429—434.
- [21] 邓君健, 徐细明. 脂加氧酶在肿瘤中的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(4): 289—293.
- [22] KRISHNAMOORTHY S, JIN R, CAI Y, et al. 12-Lipoxygenase and the regulation of hypoxia-inducible factor in prostate cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316: 1706—1715.
- [23] SUTCLIFFE S, PLATZ E A. Inflammation and prostate cancer: a focus on infections[J]. *Curr Urol Rep*, 2008, 9: 243—249.
- [24] MBEUNKUI F, JOHANN D J. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship[J]. *Cancer Chemother pharmacol*, 2009, 63: 571—582.
- [25] ZHANG X, NIE D, CHAKRABARTY S. Growth factors in tumor microenvironment[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2010, 15: 151—165.
- [26] MALETZKI C, EMMRICH J. Inflammation and immunity in the tumor environment[J]. *Dig Dis*, 2010, 28: 574—578.
- [27] DUAN R D, NILSSON A. Metabolism of sphingolipids in the gut and its relation to inflammation and cancer development[J]. *Prog Lipid Res*, 2009, 48: 62—72.
- [28] BANIYASH M. Chronic inflammation, immunosuppression and cancer. new insights and outlook[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16: 80—88.

(收稿日期: 2013-01-30)

(上接第 1354 页)

- leading to cellular senescence of MCF-7 breast cancer cells[J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138: 1045—1055.
- [2] LIN J, LAI M, HUANG Q, et al. Reactivation of IGFBP7 by DNA demethylation inhibits human colon cancer cell growth in vitro[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7: 1896—1900.
- [3] CHEN Y, PACYNA-GENQELBACH M, YE F, et al. Insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1) has potential tumor-suppressive activity in human lung cancer[J]. *J Pathol*, 2007, 211: 431—438.
- [4] BIRD A. Molecular biology. Methylation talk between histones and DNA[J]. *Science*, 2001, 294: 2113—2115.
- [5] SMITH P, NICHOLSON L J, SYED N, et al. Epigenetic inactivation implies independent functions for insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-related protein 1 and the related IGFBP1 in inhibiting breast cancer phenotypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 4061—4068.
- [6] YAMASHITA S, TSUJINO Y, MORIGUCHI K, et al. Chemical genomic screening for methylation-silenced genes in gastric cancer cell lines using 5-aza-2'-deoxycytidine treatment and oligonucleotide microarray[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97: 64—71.
- [7] MCCAIG C, PERKS C M, HOLLY J M. Intrinsic actions of IGFBP-3 and IGFBP-5 on Hs578T breast cancer epithelial cells: inhibition or accentuation of attachment and survival is dependent upon the presence of fibronectin[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115: 4293—4303.
- [8] DEGEORGES A, WANG F, FRIERSON H F Jr, et al. Human prostate cancer expresses the low affinity insulin-like growth factor binding protein IGFBP-rP1[J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 2787—2790.

(收稿日期: 2013-02-18)