

LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 在鼻咽癌中的表达及其临床意义

赵利容^{1,2} 饶洁¹ 罗泊涛¹ 陈小毅¹

[摘要] 目的:探讨 EBV 编码的潜伏膜蛋白 2A(LMP2A)与上皮-间质转化(EMT)标志物 E-钙粘素(E-Cadherin)和纤维连接蛋白在鼻咽癌(NPC)中的表达及与临床病理学参数的关系。**方法:**采用免疫组织化学 SP 法检测 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 蛋白在 32 例鼻咽黏膜慢性炎、56 例 NPC 和 18 例 NPC 淋巴结转移灶中的表达。**结果:**①LMP2A 在 NPC 及其淋巴结转移灶中的阳性表达率分别为 89.3%(50/56)和 77.8%(14/18),均明显高于鼻咽黏膜慢性炎(37.5%,12/32)(均 $P < 0.01$);E-Cadherin 在 NPC 及其淋巴结转移灶中的正常表达率分别为 33.9%(19/56)和 5.6%(1/18),均明显低于鼻咽黏膜慢性炎(90.6%,29/32)(均 $P < 0.01$);fibronectin 在 NPC 及其淋巴结转移灶中的阳性表达率分别为 83.9%(47/56)和 72.2%(13/18),均明显高于鼻咽黏膜慢性炎(28.1%,9/32)(均 $P < 0.01$)。②NPC 中 LMP2A 与 E-Cadherin 正常表达呈负相关($r = -0.387, P < 0.01$)、与 fibronectin 表达呈正相关($r = 0.421, P < 0.01$)。③LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 表达与 NPC 患者 N 分期和临床分期密切相关(均 $P < 0.05$),与 M 分期无相关性($P > 0.05$);LMP2A、E-Cadherin 表达与 T 分期也密切相关(均 $P < 0.01$)。**结论:**LMP2A、fibronectin 在 NPC 中表达升高,而 E-Cadherin 正常表达则降低;LMP2A 可能通过下调 E-Cadherin 和上调 fibronectin 表达来介导 EMT 促进 NPC 淋巴结转移和恶性进展。

[关键词] 鼻咽肿瘤;潜伏膜蛋白 2A;上皮-间质转化

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.02.010

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Expression of LMP2A, E-Cadherin and fibronectin in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance

ZHAO Lirong^{1,2} RAO Jie¹ LUO Botao¹ CHEN Xiaoyi¹

(¹Department of Pathology, Guangdong Medical College, Zhanjiang, 524023, China;²Yibin Health School)

Corresponding author: LUO Botao, E-mail: jim0120424@21cn.com; CHEN Xiaoyi, E-mail: 18924333954@189.cn

Abstract Objective: To investigate the expression of EBV-encoded latent membrane protein 2A (LMP2A) and epithelial-mesenchymal transformation(EMT) associated markers (E-cadherin and fibronectin) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its clinical significance. **Method:** The expression of LMP2A, E-cadherin and fibronectin proteins in 32 cases of chronic nasopharyngeal inflammation, 56 cases of NPC and 18 cases of NPC lymph node metastasis were examined by immunohistochemical SP method. **Result:** ①The positive rates of LMP2A in NPC and its lymph node metastasis were significantly higher than those of chronic nasopharyngeal inflammation (89.3% vs 37.5% and 77.8% vs 37.5%) respectively (both $P < 0.01$); The normal expression rates of E-cadherin in NPC and its lymph node metastasis were significantly lower than those of chronic nasopharyngeal inflammation (33.9% vs 90.6% and 5.6% vs 90.6%) respectively (both $P < 0.01$); The positive rates of fibronectin in NPC and its lymph node metastasis were significantly higher than those of chronic nasopharyngeal inflammation (83.9% vs 28.1% and 72.2% vs 28.1%) respectively (both $P < 0.01$). ②LMP2A expression were negatively correlated with normal expression of E-cadherin ($r = -0.387, P < 0.01$), and were positively correlated with fibronectin ($r = 0.421, P < 0.01$). ③LMP2A, E-cadherin and fibronectin expression were significantly correlated with N stage and clinical stage (both $P < 0.05$), but the three proteins were not significantly correlated with M stage (both $P > 0.05$). In addition, LMP2A and E-cadherin expression were significantly correlated with T stage (both $P < 0.01$). **Conclusion:** LMP2A and fibronectin expressions were increased in NPC, but normal expression of E-cadherin were decreased. LMP2A may promote lymph node metastasis and malignant progression of NPC by induce EMT through downregulation of E-cadherin and upregulation of fibronectin.

Key words nasopharyngeal neoplasms; EBV-encoded latent membrane protein 2A; epithelial-mesenchymal transformation

¹ 广东医学院病理学教研室(广东湛江,524023)

² 宜宾卫生学校

通信作者:罗泊涛,E-mail:jim0120424@21cn.com;

陈小毅,E-mail:18924333954@189.cn

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种 EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)相关性癌,以我国南方地区尤其是广东省多见,临床上约 60% 的 NPC 患者被发现时已到中晚期,晚期患者放疗后 30%~40% 有远距离转移和复发,远距离转移后,预后差,中位生存时间<12 个月^[1]。放化疗抵抗和侵袭转移一直是制约 NPC 疗效的瓶颈,也是 NPC 防治亟需解决的关键问题之一。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤发生侵袭和转移的重要机制^[2],其异常激活是多种上皮性肿瘤转移过程中的重要步骤^[3]。最近有研究表明外源性表达潜伏膜蛋白 2A (EBV-encoded latent membrane protein 2A, LMP2A)可诱导 NPC 细胞 EMT 和肿瘤干细胞样的自我更新能力^[4],然而,LMP2A 在 NPC 中表达及其临床意义尚不清楚。本研究探讨 LMP2A 与 E-Cadherin 和 fibronectin 在 NPC 中的表达及与临床病理学参数的关系,旨在为 NPC 预后判断和抗转移治疗提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集广东医学院附属医院病理科 2011—2012 年石蜡标本 106 例,其中 32 例鼻咽黏膜慢性炎,56 例 NPC 和 18 例 NPC 淋巴结转移。男 70 例,女 36 例;年龄 17~81 岁,中位年龄 48 岁。本组 NPC 组织学类型均为未分化型非角化性癌,NPC 患者和 NPC 淋巴结转移患者在诊断前均未给予放疗或化疗。收集 NPC 患者临床资料(包括性别、年龄、TNM 分期和临床分期)。

1.2 主要试剂

兔抗人 LMP2A 多克隆抗体购自博奥深生物有限公司,兔抗人 E-Cadherin 多克隆抗体和兔抗人 fibronectin 多克隆抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司;SP 免疫组织化学染色试剂盒为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。

1.3 方法

采用免疫组织化学染色检测。按 SP 法试剂盒操作说明检测石蜡标本中 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 蛋白的表达;LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 一抗的工作浓度分别为 1:200、1:200 和 1:600。每一批实验均设置阳性、阴性和空白对照

组,阳性对照用已知阳性组织切片,阴性对照用已知阴性组织切片,空白对照组用 PBS 代替一抗。

1.4 结果判定

LMP2A 和 fibronectin 表达按染色强度评分:阴性(不着色)、淡黄色、浅褐色和深褐色分别计为 0、1、2 和 3 分;按阳性细胞占所需检测细胞总数中的比例(染色范围)进行评分:0%~25%、26%~50%、51%~75%和 76%~100%分别计为 1、2、3 和 4 分;染色强度计分和染色范围计分相乘后的分数为最终得分,所得分数<4、4~8 和>8 分别判断为阴性、阳性和强阳性。E-Cadherin 正常表达定位于细胞膜且呈连续棕褐色线性分布计 3 分,细胞膜不连续和细胞质染色计 2 分,细胞质染色计 1 分和不着色计 0 分,其中 1 和 2 分为异常表达。免疫组织化学结果判断采用双盲法,由 2 个病理医生独立评估。

1.5 统计学处理

实验资料采用统计学软件 SPSS 17.0 进行统计学分析,计数资料用率或构成比表示,采用卡方检验(χ^2 检验);等级资料采用 Speaman 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 在 NPC 及其淋巴结转移中的表达

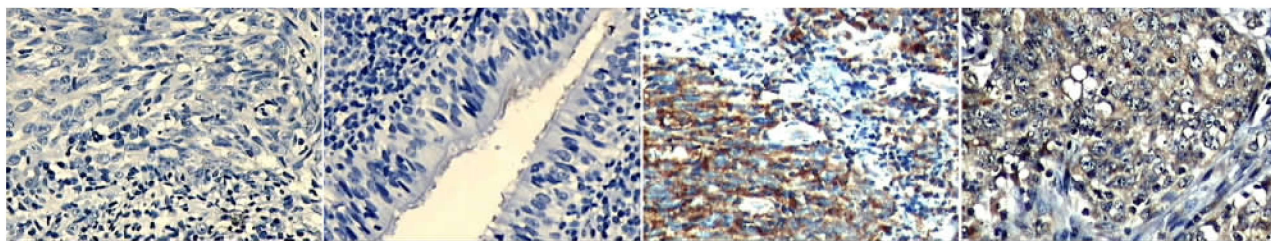
LMP2A 阳性表达定位于胞膜和胞质,见图 1。NPC 及其淋巴结转移灶中 LMP2A 阳性表达率分别为 89.3%和 77.8%,显著高于鼻咽黏膜慢性炎(37.5%,均 $P<0.01$);NPC 与其淋巴结转移灶之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.544, P>0.05$)。见表 1。

E-Cadherin 正常表达定位于胞膜呈连续棕褐色线性分布,异常表达有 2 种方式:一是细胞膜不连续性表达且有胞质表达,二是细胞质表达(图 2);鼻咽黏膜慢性炎中 E-Cadherin 正常表达率显著高于 NPC 和淋巴结转移(均 $P<0.01$);NPC 中 E-Cadherin 正常表达率显著高于 NPC 淋巴结转移($\chi^2 = 5.560, P<0.05$)。NPC 及其淋巴结转移中 E-Cadherin 异常表达率分别为 66.1%和 94.4%。见表 1。

Fibronectin 阳性表达定位于细胞质,见图 3。NPC 和其淋巴结转移中 fibronectin 阳性表达率分

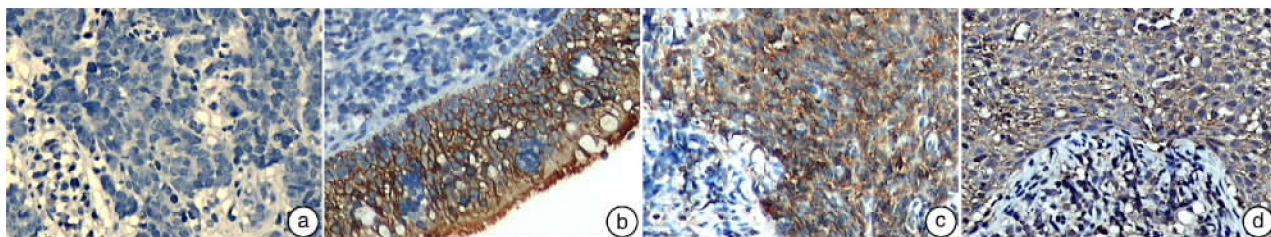
表 1 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 在鼻咽良、恶性病变中的表达 例(%)

组别	例数	LMP2A			E-Cadherin			fibronectin		
		<4	4~8	>8	3	2	1	<4	4~8	>8
鼻咽黏膜慢性炎	32	20 (62.5)	9 (28.1)	3 (9.4)	29(90.6)	3(9.4)	0(0)	23(71.9)	9(28.1)	0(0)
NPC	56	6(10.7)	32(57.1)	18(32.1)	19(33.9)	24(42.9)	13(23.2)	9(16.1)	36(66.1)	11(17.8)
NPC 淋巴结转移	18	4(22.2)	10(55.6)	4(22.2)	1(5.6)	10(55.6)	7(38.8)	6(33.3)	11(61.1)	1(5.6)



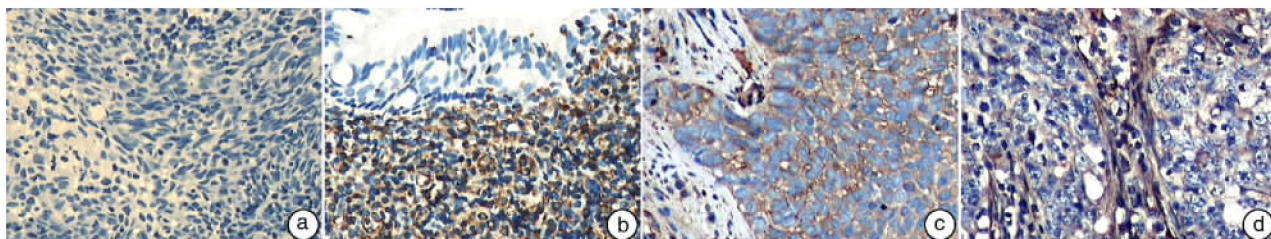
a:PBS 空白对照;b:LMP2A 在鼻咽黏膜上皮中的阴性表达;c:LMP2A 在 NPC 中的阳性表达;d:LMP2A 在 NPC 淋巴结转移灶中的阳性表达。

图 1 LMP2A 在鼻咽良、恶性病变中的表达 (SP×200)



a:PBS 空白对照;b:E-Cadherin 在鼻咽黏膜上皮中的正常表达;c:E-Cadherin 在 NPC 中胞膜不连续及胞质表达;d:E-Cadherin 在 NPC 淋巴结转移灶中胞膜表达减弱且不连续。

图 2 E-Cadherin 在鼻咽良、恶性病变中的表达 (SP×200)



a:PBS 空白对照;b:fibronectin 在鼻咽黏膜上皮中的阴性表达;c:fibronectin 在 NPC 中的阳性表达;d:fibronectin 在 NPC 淋巴结转移灶中的阳性表达。

图 3 Fibronectin 在鼻咽良、恶性病变中的表达 (SP×200)

别为 83.9% 和 66.7%，均显著高于鼻咽黏膜慢性炎症 (28.1%，均 $P < 0.01$)；NPC 与其淋巴结转移之间的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.511, P > 0.05$)。见表 1。

2.2 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 表达之间的关系

对免疫组织化学染色分数进行 Spearman 相关性分析，结果显示：鼻咽黏膜慢性炎症、NPC 和其淋巴结转移中 LMP2A 与 E-Cadherin 正常表达呈负相关 ($r = -0.387, P < 0.01$)，与 fibronectin 表达呈正相关 ($r = 0.421, P < 0.01$)，见表 2。

2.3 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 表达与 NPC 临床病理学参数的关系

LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 蛋白在 NPC 患者 N 分期和临床分期中表达率的差异性均有统计学意义 ($P < 0.05$)；LMP2A 和 E-Cadherin 蛋白在 T 分期中表达率的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而 fibronectin 蛋白表达率的差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)。LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 蛋白在性别、年龄和 M 分期中表达率的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见表 3。

表 2 LMP2A 与 E-Cadherin、fibronectin 在鼻咽良、恶性病变中表达的关系

	LMP2A		
	<4 分	4~8 分	>8 分
E-cadherin(0~2 分)	9	29	19
E-cadherin(3 分)	21	25	3
fibronectin(<4 分)	20	16	2
fibronectin(4~8 分)	10	29	17
fibronectin(>8 分)	0	9	3

3 讨论

NPC 是我国南方地区特别是广东省高发的恶性肿瘤，目前认为鼻咽非角化型鳞癌与 EBV 感染关系密切。研究表明，EB 病毒 LMP2A 在调控细

表 3 LMP2A、E-Cadherin 和 fibronectin 表达与 NPC 临床病理参数之间的关系

临床病理参数	LMP2A		E-Cadherin		fibronectin	
	-	+	正常表达	异常表达	-	+
年龄/岁						
<50	5	19	5	19	6	18
≥50	3	28	9	22	6	25
性别						
男	7	39	10	36	9	37
女	1	8	4	5	3	6
T 分期						
T ₁ -T ₂	7	15	10	12	9	13
T ₃ -T ₄	1	32	4	29	3	30
N 分期						
N ₀ -N ₁	5	10	8	7	7	8
N ₂ -N ₃	3	37	6	34	5	35
M 分期						
无	8	39	10	37	9	38
有	0	8	4	4	3	5
临床分期						
I~II	5	4	5	4	6	3
III~IV	3	43	9	37	6	40

注:56 例 NPC 患者中有 1 例无临床资料。

胞分化、凋亡、增殖、侵袭转移和维持肿瘤干细胞特性等方面均起着重要作用,可参与 Wnt/ β -catenin^[6-7],PI3K /Akt^[8]、MAPK、ERK^[9-11] 和 Hedgehog^[12] 等多条信号通路的调控。然而,LMP2A 在 NPC 临床恶性进展中的作用尚不清楚。本研究结果显示 LMP2A 在 NPC 中的阳性表达率为 89.3%,显著高于鼻咽黏膜慢性炎(37.5%, $P < 0.01$),这与徐洁洁等^[13]报道 LMP2A 在 NPC 中的阳性表达率(90.0%)的结果相一致,LMP2A 阳性表达也与 NPC 患者 T 分期、N 分期和临床分期均密切相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示 LMP2A 参与了 NPC 的恶性进展,而且 LMP2A 表达在 NPC 与其淋巴结转移中差异无统计学意义,则进一步说明了 LMP2A 可能促进了 NPC 淋巴结转移,这为 NPC 侵袭转移的分子机制研究提供了新思路 and 抗转移治疗提供了新靶点。

EMT 是肿瘤侵袭转移的关键环节,赋予肿瘤脱离原发部位和增强瘤细胞浸润基质的能力。在 EMT 过程中上皮表型逐渐被间叶表型所取代,表现为上皮标记物 E-Cadherin 下调和 β -Catenin 从胞膜转位至胞核以及间叶表型标记物如 Vimentin 和 N-Cadherin 上调^[14],其中 E-Cadherin 下调是 EMT 关键的起始步骤^[15]。E-Cadherin 是钙粘素家族的成员之一,广泛分布于各种上皮细胞表面,具有促进上皮细胞间相互黏附,维持上皮组织完整性和极性的作用。E-Cadherin 在细胞内定位异常

能降低肿瘤细胞同质黏附和促进异质黏附,从而使瘤细胞获得侵袭性表型,增强其向邻近组织扩散和淋巴道转移的能力^[16]。本研究中免疫组织化学结果显示 E-Cadherin 正常表达定位于上皮细胞胞膜且呈连续性线状分布,鼻咽黏膜慢性炎中 E-Cadherin 正常表达率为 90.6%,显著高于 NPC(33.9%)和淋巴结转移(5.6%)($P < 0.01$)。NPC 和其淋巴结转移中存在 E-Cadherin 正常表达下调,以淋巴结转移下调尤为明显,且二者之间差异有统计学意义($P < 0.05$),这与 Li 等^[17]报道的结果一致,EMT 上皮标记物 E-Cadherin 下调可能促进了 NPC 淋巴结转移。尽管 NPC 和淋巴结转移中有 E-Cadherin 正常表达下调但并未丧失表达,且转变为细胞膜不连续表达和(或)细胞质异常表达,其异常表达与 NPC 患者 T 分期、N 分期和临床分期均密切相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示 E-Cadherin 异常表达与 NPC 恶性进展尤其是淋巴结转移有关。因此,探讨 NPC 中 E-Cadherin 下调的原因和细胞内定位异常在侵袭转移中的作用及其机制,有可能为抗 NPC 转移治疗提供理论依据。

EMT 间叶表型标记物 fibronectin 是细胞外基质主要的糖蛋白成分,广泛存在于间叶细胞胞质、细胞表面和细胞外的结缔组织和基膜。Fibronectin 通过与细胞外基质之间的相互作用,在细胞黏附、迁移、生长和分化等方面均可发挥重要作用。Fibronectin 在喉癌、舌癌、口腔癌等多种上皮源性恶性肿瘤中表达上调,Takeyama 等^[18]发现 39 例伴有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌者 fibronectin 染色分数 ≥ 5 ,而 20 例无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌其染色分数 < 4 ,结果表明 fibronectin 表达增加与淋巴结转移密切相关。本组 NPC 及其淋巴结转移中也存在 fibronectin 表达增加,其阳性率分别为 83.9%和 66.7%,均显著高于鼻咽黏膜慢性炎(28.1%, $P < 0.01$),提示 EMT 间叶表型标记物 fibronectin 上调可能促进了 NPC 淋巴结转移。临床资料分析结果显示 fibronectin 阳性表达与 NPC 患者 N 分期和临床分期密切相关($P < 0.01$),这与 Ma 等^[19]发现 fibronectin 过表达与 NPC 美国癌症联合会 AJCC 分期 III-IV、疾病特异性生存率、远距离转移生存率和局部复发生存率均密切相关的结果相符合,提示了 fibronectin 过表达与 NPC 临床恶性进展尤其是淋巴结转移有关。

外源性 LMP2A 可诱导 EMT 上皮标记物如 E-Cadherin、 α -Catenin 下调和间叶表型标志物如 fibronectin、vimentin 上调^[20]。本研究中鼻咽良、恶性病变中存在 LMP2A 与 E-Cadherin 正常表达呈负相关($P < 0.01$),与 fibronectin 表达呈正相关($P < 0.01$),提示了 LMP2A 过表达可下调 E-Cadherin 表达和上调 fibronectin 表达,说明了 LMP2A

可能通过诱导 EMT 促进 NPC 侵袭转移。

综上所述,NPC 中 EB 病毒 LMP2A 能下调 E-Cadherin 胞膜正常表达水平和上调 fibronectin 表达从而介导 EMT,且 LMP2A 高表达与 NPC 临床生物学进展密切相关,尤其与淋巴结转移相关。这为 NPC 侵袭转移的分子机制研究提供了新思路,为抗 NPC 转移治疗提供了新靶点。

参考文献

- [1] MA B B, CHAN A T. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103: 22-31.
- [2] THIERY J P, SLEEMAN J P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 131-142.
- [3] LEE J M, DEDHAR S, KALLURI R, et al. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease[J]. *J Cell Biol*, 2006, 172: 973-981.
- [4] NAKAYA T, KIKUCHI Y, KUNITA A, et al. Enrichment of stem-like cell population comprises transformation ability of Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A for non-transformed cells[J]. *Virus Res*, 2013, 174: 108-115.
- [5] 赵水喜,王迎选,崔书祥,等. 442 例鼻咽癌放射治疗疗效观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2004, 31(10): 595-596.
- [6] PACKEISEN J, KORSCHING E, HERBST H, et al. Demystified tissue microarray technology[J]. *Mol Pathol*, 2003, 56: 198-204.
- [7] SILER C A, RAAB-TRAUB N. Rhesus lymphocryptovirus latent membrane protein 2A activates beta-catenin signaling and inhibits differentiation in epithelial cells[J]. *Virology*, 2008, 377: 273-279.
- [8] CHEN J. Roles of the PI3K/Akt pathway in Epstein-Barr virus-induced cancers and therapeutic implications[J]. *World J Virol*, 2012, 1: 154-161.
- [9] LAN Y Y, HSIAO J R, CHANG K C, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A promotes invasion of nasopharyngeal carcinoma cells through ERK/ Fra-1-mediated induction of matrix metalloproteinase 9[J]. *J Virol*, 2012, 86: 6656-6667.
- [10] PANOUSIS C G, ROWE D T. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2 associates with and is a substrate for mitogen-activated protein kinase[J]. *J Virol*, 1997, 71: 4752-4760.
- [11] STEWART S, DAWSON C W, TAKADA K, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A regulates viral and cellular gene expression by modulation of the NF-kappaB transcription factor pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 15730-15735.
- [12] PORT R J, PINHEIRO-MAIA S, HU C, et al. Epstein-Barr virus induction of the Hedgehog signalling pathway imposes a stem cell phenotype on human epithelial cells[J]. *J Pathol*, 2013, 231: 367-377.
- [13] 徐洁洁,姚堃,俞晨杰,等. EB 病毒 LMP2A 在鼻咽癌患者肿瘤组织中的表达及意义[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2005, 19(11): 484-487.
- [14] GUO D, XU B L, ZHANG X H, et al. Cancer stem-like side population cells in the human nasopharyngeal carcinoma cell line cne-2 possess epithelial mesenchymal transition properties in association with metastasis[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28: 241-247.
- [15] THIERY J P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15: 740-746.
- [16] FRIXEN U H, BEHRENS J, SACHS M, et al. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells[J]. *J Cell Biol*, 1991, 113: 173-185.
- [17] LI Z, LIN S X, LIANG H Z. 上皮型钙粘素与 β -链接素在鼻咽原发癌及其淋巴结转移中的表达差异[J]. *中德临床肿瘤学杂志(英文版)*, 2004, 3(3): 156-160.
- [18] TAKEYAMA H, MANOME Y, FUJIOKA K, et al. An extracellular matrix molecule, secreted by the epithelial-mesenchymal transition is associated with lymph Node metastasis of thyroid papillary carcinoma[J]. *Int J Endocrinol Metab*. 2014, 12: e10748.
- [19] MA L J, LEE S W, LIN L C, et al. Fibronectin overexpression is associated with latent membrane protein 1 expression and has independent prognostic value for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 1703-1712.
- [20] KONG Q L, HU L J, CAO J Y, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP2A induces an epithelial-mesenchymal transition and increases the number of side population stem-like cancer cells in nasopharyngeal carcinoma[J]. *PLoS Pathol*, 2010, 6: e1000940.

(收稿日期:2014-04-08)