文章编号:1000-5404(2013)24-2665-06

论著

S100A11表达下调对胃癌MKN-45细胞增殖和侵袭的影响

郭长升[1],韩怀忠[1],徐 琦[1],宋书杰[1],孙立东[1],石 磊[1],盛之玲[2],赵 洁[1] (475003 河南 开封,解放军第155中心医院消化内科[1];450001 郑州,郑州大学基础医学院生理教研室[2])

[摘要] **目的** 研究S100A11表达下调对胃癌细胞增殖、细胞周期和侵袭的影响。**方法** 采用Western blot检测不同胃癌细胞株(MKN-28、SGC-7901和MKN-45)和正常胃黏膜上皮细胞(GES-1)中S100A11蛋白的表达。将S100A11 siRNA和对照siRNA分别转染MKN-45细胞,将细胞分为3组:未处理组、对照siRNA组和S100A11 siRNA组。采用Western blot检测转染前后S100A11蛋白的表达,并利用CCK-8试剂、流式细胞术及Boyden小室分别检测3组细胞的增殖、细胞周期和细胞侵袭能力的变化,最后采用Western blot分析细胞周期和侵袭相关蛋白的表达。**结果** S100A11蛋白在胃癌组织中表达的阳性率(69.81%,37/53)明显高于正常胃黏膜组织(16.98%,9/53)($\chi^2=30.110$, $P=0.000$)。3株胃癌细胞株中S100A11蛋白表达水平显著高于正常胃黏膜上皮细胞($P<0.05$),其中S100A11在MKN-45细胞中的表达水平显著高于MKN-28和SGC-7901($P<0.05$)。S100A11 siRNA能显著下调MKN-45细胞中S100A11蛋白的水平,其表达下调显著抑制细胞的增殖、改变细胞周期分布和降低细胞的侵袭能力。S100A11表达下调能显著降低Cyclin D1、Cdk2和MMP-2蛋白的表达,但增加E-cadherin蛋白的表达水平。**结论** S100A11介导胃癌细胞生物学行为的变化可能与Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin和MMP-2表达变化密切相关,因而抑制S100A11的水平可能是胃癌潜在的分子治疗靶点。

[关键词] 胃癌;S100A11;细胞增殖;细胞周期;细胞侵袭
[中图法分类号] R394.3;R730.23;735.2 [文献标志码] A

Effects of S100A11 expression down-regulation on proliferation and invasion in gastric carcinoma MKN-45 cells

Guo Changsheng[1], Han Huaizhong[1], Xu Qi[1], Song Shujie[1], Sun Lidong[1], Shi Lei[1], Sheng Zhiling[2], Zhao Jie[1] ([1]Department of Gastroenterology, No. 155 Hospital of PLA, Kaifeng, Henan Province, 475003; [2]Department of Physiology, College of Basic Medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, 450001, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effects of S100A11 expression down-regulation on the proliferation, cell cycle and invasion in gastric carcinoma cells. **Methods** Expression of S100A11 protein was examined in 3 gastric carcinoma cell lines (MKN-28, SGC-7901 and MKN-45) and normal gastric mucous epithelial cell GES-1 by Western blotting. S100A11 siRNA and control siRNA were utilized to transfect MKN-45 cells, which were divided into 3 groups, untreated group, control siRNA group and S100A11 siRNA group. Expression of S100A11 protein was investigated after transfection by Western blotting. Subsequently, the changes of cell proliferation, cell cycle and cell invasion were detected by CCK-8 kit, flow cytometry and Boyden chamber assay, respectively. Finally, the expressions of cell cycle- and invasion-related proteins were analyzed by Western blotting. **Results** Positive expression ratio of S100A11 in gastric carcinoma tissues was significantly higher than that in normal gastric mucous epithelial tissues (Chi square = 30.110, $P=0.000$). The levels of S100A11 protein expression in the 3 gastric carcinoma cell lines were significantly higher than that in normal gastric mucous epithelial cells ($P<0.05$). In addition, expression of S100A11 protein in MKN-45 cells was markedly higher than that in MKN-28 and SGC-7901 cells ($P<0.05$). S100A11 siRNA significantly downregulated the level of S100A11 protein in MKN-45 cells, and the downregulation evidently suppressed cell prolifer-

[通信作者] 赵 洁,E-mail:zjie1010@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130923.1505.008.html(2013-09-23)

ation, altered cell cycle distribution and reduced cell invasion ability. Most notably, the downregulation of S100A11 expression significantly evoked the expression decrease of Cyclin D1, Cdk2 and MMP-2 and increase of E-cadherin. **Conclusion** S100A11 mediates the alterations of biological behaviors of gastric carcinoma cells, which may be tightly associated with the expression changes of Cyclin D1, Cdk2, E-cadherin and MMP-2. Thus, S100A11 may be a potential molecular therapy target of gastric carcinoma.

[**Key words**] gastric carcinoma; S100A11; cell proliferation; cell cycle; cell invasion

Corresponding author: Zhao Jie, E-mail: zjie1010@163.com

S100蛋白是一类多基因的钙结合蛋白家族,包含20多个已知的人类家族成员,其中至少16个基因族定位于染色体1q21,被称为表皮分化复合物[1-2]。S100蛋白属于钙离子结合的EF手型基序的超家族,具有形成同二聚体、异二聚体和寡聚体的能力,并牵涉到胞内和胞外的调节作用[3]。S100A11作为S100家族的重要成员之一,参与多种生物学的调控作用,包括酶活性、炎症反应、细胞增殖和凋亡等[4-7]。后来陆续的研究显示,S100A11与肿瘤的发生、发展关系极其密切,在不同的肿瘤中具有不同的作用,在膀胱癌和肾癌中发挥抑制肿瘤的作用[8-9],但在前列腺癌和乳腺癌中具有促进肿瘤的作用[10-11]。尽管目前研究显示S100A11在胃癌组织中呈现高表达[12],但是其详细的生物学作用尚不清楚。因此,本研究首先采用免疫组织化学检测S100A11在胃癌组织和细胞中的表达情况,进一步利用RNA干扰技术下调胃癌细胞中S100A11的表达,研究其表达下调对胃癌细胞增殖、细胞周期和细胞侵袭的影响,初步研究其可能的分子机制。为以S100A11为靶点的胃癌的基因治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 组织、细胞株与试剂

53例胃癌标本及其相对应的53例远端正常胃黏膜组织均从2009年6月至2010年3月医院的手术切除病例中获得,所有的标本均经过病理确诊,并未接收任何放疗、化疗和免疫治疗。胃癌细胞株(MKN-28、SGC-7901和MKN-45)均购自中国科学院上海细胞研究所,正常胃黏膜上皮细胞(GES-1)购自美国ATCC。CCK-8试剂购自中国碧云天生物技术有限公司;细胞裂解液购自宝生物工程(大连)有限公司;Boyden小室购自江苏省海门市麒麟医用仪器厂;RPMI1640、DMEM和胰蛋白酶均购自美国Gibco公司;胎牛血清购自杭州四季青生物工程有限公司;脂质体2000购自美国Invitrogen公司;抗体(S100A11、CyclinD1、Cdk2、E-cadherin、MMP-2和β-actin)、S100A11 siRNA和对照siRNA均购自美国Santa Cruz公司。

1.2 免疫组织化学及染色评估

免疫组织化学主要采用S-P法,S100A11抗体按1∶100进行稀释,经DAB显色,最后苏木精复染。染色步骤严格按说明书进行,以PBS液代替一抗作为阴性对照。染色评估按Liu等[13]的研究进行,染色强度的标准执行如下:1+:弱;2+:中等;3+:强染色;阳性细胞数的标准如下:0:<5%;1:5%~25%;2:>25%~50%;3:>50%~75%;4:>75%。最终评分等于染色强度和平均阳性细胞数比率的乘积,当评分<1定为阴性;其他为阳性。

1.3 细胞培养、转染及分组

SGC-7901、MKN-28及GES-1细胞均置于含10%胎牛血清RPMI1640的培养液中,MKN-45细胞置于含10%胎牛血清的DMEM培养液中,上述细胞均培养在37 ℃、5%的CO_2孵箱中。当细胞达到对数生长期,采用Western blot检测4株细胞中S100A11蛋白的表达。对于S100A11 siRNA和对照siRNA的转染完全按脂质体2000的说明书进行,当MKN-45细胞融合度达90%左右时,将100 nmol/L的S100A11 siRNA和对照siRNA分别转染MKN-45细胞,转染后细胞分3组:未处理组(正常培养的MKN-45细胞);对照siRNA组(将对照siRNA转染正常培养的MKN-45细胞)和S100A11 siRNA组(将S100A11 siRNA转染正常培养的MKN-45细胞)。

1.4 CCK-8测定细胞增殖

将上述3组胃癌MKN-45细胞于2 000 r/min离心收获,计数,按每孔2 000个细胞接种于96孔板,每个时间点(24、48、72 h和96 h)设置5个复孔,在测定生长速率时,将含10% CCK-8的等量新鲜培养基加入检测孔中于37 ℃继续培养2 h,最后采用酶标仪测定450 nm的光密度。

1.5 流式细胞术检测细胞周期

将上述3组胃癌MKN-45细胞于48 h收获,每组细胞数为1×10^6个。利用PBS缓冲液漂洗细胞3次,接着将细胞放置于4 ℃ 70%的冰乙醇中固定30 min,采用预冷的PBS漂洗3次,然后将细胞充分重悬于碘化丙啶(40 μg)和RNaseA(100 μg)的PBS缓冲液中,于37 ℃孵育30 min。最后采用流式细胞仪检测3组MKN-45细胞中的DNA含量。

1.6 细胞侵袭实验

将上述3组胃癌MKN-45细胞于48 h收获,每组细胞数为10^5个。将不同组别的MKN-45细胞重悬于800 μL的含有0.2%的胎牛血清的培养基中,分别接种至Boyden小室的上

层,继续培养 6 h。接着收集滤膜下层的细胞,采用甲醇固定,并通过 HE 染色观察下层细胞的数量,最后计算 30 个视野(×200)滤膜下层的细胞数,评估其穿膜的细胞数量。

1.7 Western blot 分析

将上述 3 组胃癌 MKN-45 细胞于 48 h 收获,提取总蛋白,利用 Bradford 法测定各组蛋白的浓度。将不同组别的 60 μg 总蛋白分别加入上样缓冲液中煮 10 min,采用 10% SDS-PAGE 电泳进行蛋白分离,将 PAGE 胶上的蛋白转移至硝酸纤维素膜(NC)上。将 NC 置于 TBST(含 5% 脱脂奶粉)中室温封闭 2 h,加入一抗(S100A11、Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin、MMP-2 和 β-actin)(按 1∶200 稀释)至 TBST(含 5% 脱脂奶粉)中,于 4 ℃过夜孵育,结束后采用 TBST 洗膜 3 次,每次 5 min,接着加二抗室温孵育 2 h,然后曝光。最后用 Gene Tools 软件分析蛋白相对表达量。

1.8 统计学处理

上述结果均采用统计学软件 SPSS 13.0 分析,数据表示为 $\bar{x} \pm s$,3 组之间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$。

2 结果

2.1 S100A11 蛋白在正常胃黏膜上皮组织和胃癌组织中的表达

S100A11 蛋白主要定位于细胞质中,呈棕黄色(图 1)。S100A11 蛋白在胃癌组织中表达的阳性率(69.81%,37/53)明显高于正常胃黏膜组织(16.98%,9/53),二者表达具有统计学差异($\chi^2 = 30.110$, $P = 0.000$)。

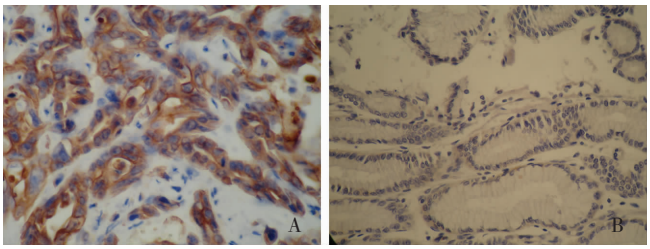


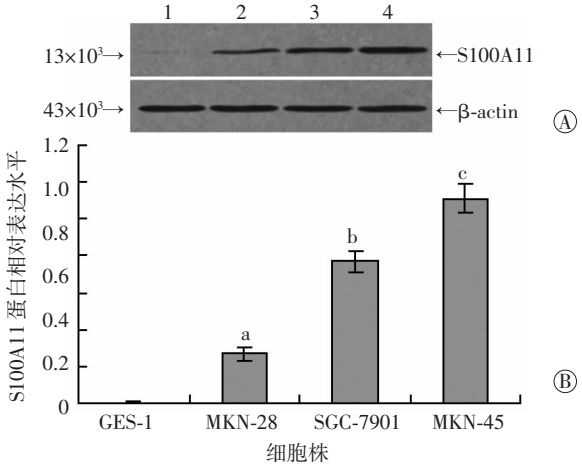
图 1 免疫组织化学检测 S100A11 蛋白在胃癌组织(A)和正常胃黏膜组织(B)中的表达 (S-P×200)

2.2 S100A11 蛋白在正常胃黏膜上皮细胞和胃癌细胞株中的表达

Western blot 结果表明,3 株胃癌细胞中 S100A11 蛋白的表达水平显著高于正常胃黏膜上皮细胞(GES-1)($P < 0.05$)。此外,胃癌 MKN-45 细胞中 S100A11 蛋白的水平显著高于胃癌 MKN-28 和 SGC-7901 细胞($P < 0.05$)(图 2)。

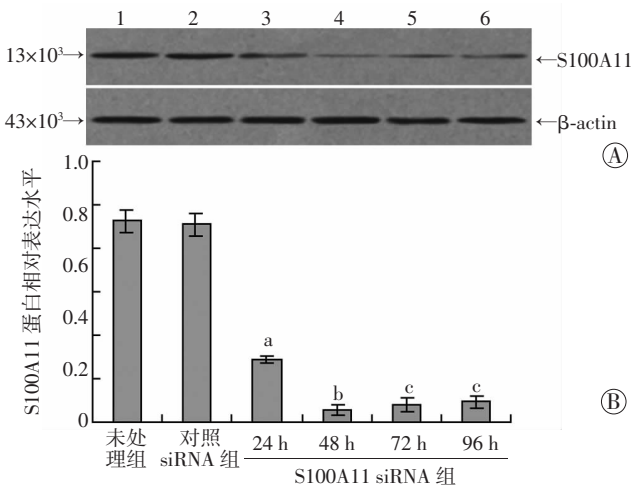
2.3 S100A11 siRNA 显著下调 MKN-45 细胞中 S100A11 蛋白的表达

将 S100A11 siRNA 和对照 siRNA 转染 MKN-45 细胞,于转染后 24、48、72 h 和 96 h 分别收集细胞,并采用 Western blot 检测转染前后 S100A11 蛋白表达变化。结果显示,与未处理组和对照 siRNA 组相比,转染 S100A11 siRNA 后的 24、48、72 h 和 96 h,S100A11 蛋白表达显著下调($P < 0.05$)。此外,转染 48 h 后,S100A11 蛋白表达量最低,显著低于其他各组($P < 0.05$)(图 3)。



A:Western blot 检测正常胃黏膜上皮细胞 GES-1(条带 1)和胃癌 MKN-28(条带 2)、SGC-7901(条带 3)和 MKN-45(条带 4)细胞中 S100A11 蛋白的表达;B:S100A11 在 GES-1、MKN-28、SGC-7901 和 MKN-45 细胞中的相对表达分析 a:$P < 0.05$,与 GES-1 细胞比较;b:$P < 0.05$,与 GES-1 和 MKN-28 细胞比较;c:$P < 0.05$,与 GES-1、MKN-28、SGC-7901 细胞比较

图 2 S100A11 蛋白在正常胃黏膜上皮细胞和胃癌细胞中的表达



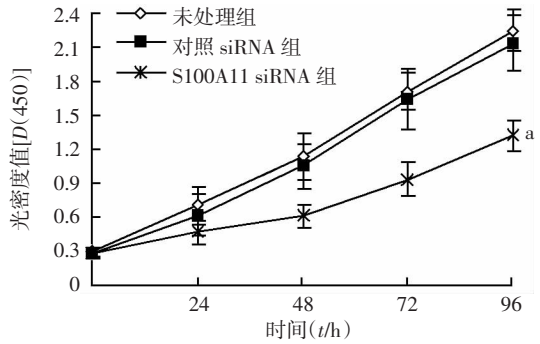
A:Western blot 检测未处理组(条带 1)、对照 siRNA 组(条带 2)及转染后 24、48、72 h 和 96 h 的 S00A11 siRNA 组(条带 3~6)中 MKN-45 细胞中 S100A11 蛋白的表达;B:S100A11 蛋白在转染前后不同时间点相对表达水平;a:$P < 0.05$,与未处理组和对照 siRNA 组比较;b:$P < 0.05$,与未处理组、对照 siRNA 组和转染后 24 h S100A11 siRNA 组比较;c:$P < 0.05$,与其他各转染组比较

图 3 S100A11 siRNA 显著下调 MKN-45 细胞中 S100A11 蛋白的表达

2.4 S100A11 表达下调抑制 MKN-45 细胞的增殖

为了探讨 S100A11 是否影响 MKN-45 细胞的增殖,我们采用 CCK-8 检测转染 S100A11 siRNA 和对照 siRNA 后 MKN-45

细胞增殖的变化。结果表明,与未处理组和对照 siRNA 组相比,S100A11 siRNA 组中胃癌 MKN-45 细胞的增殖在转染后不同时间点(24、48、72 h 和 96 h)均受到明显抑制($P<0.05$)。然而,未处理组和对照 siRNA 组之间 MKN-45 细胞的增殖差异无统计学意义($P>0.05$)(图4)。



a:$P<0.05$,与未处理组和对照 siRNA 组比较

图4 S100A11 表达下调抑制胃癌 MKN-45 细胞的增殖

2.5 S100A11 表达下调改变 MKN-45 细胞周期的分布

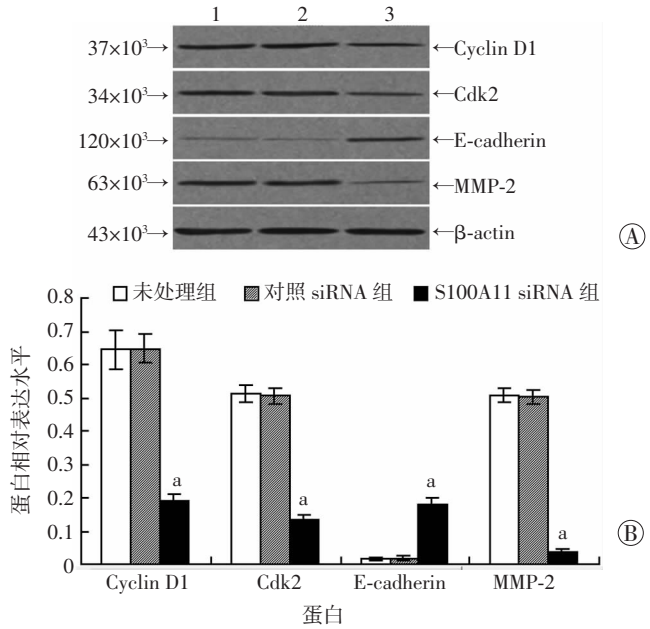
为了进一步研究 S100A11 表达下调对 MKN-45 细胞周期的影响,我们采用流式细胞术检测 S100A11 siRNA 和对照 siRNA 转染后 48 h 细胞周期分布的变化。结果表明,与未处理组和对照 siRNA 组相比,S100A11 siRNA 组中 MKN-45 细胞在 G_0/G_1 期的比率显著高于未处理组和对照 siRNA 组,但是其在 G_2/M 期的比率显著低于未处理组和对照 siRNA 组($P<0.05$)(图5)。

2.6 S100A11 表达下调降低 MKN-45 细胞的侵袭能力

为了检测是否 S100A11 表达下调影响 MKN-45 细胞的侵袭能力,我们采用 Boyden 小室检测转染前后 MKN-45 细胞侵袭能力的变化。结果表明,与未处理组(173.67 ± 12.22)和对照 siRNA 组(167.67 ± 13.05)相比,S100A11 siRNA 组中胃癌 MKN-45 细胞的穿膜数(65.0 ± 8.2)显著降低($F=86.838$,$P<0.05$)。但是未处理组和对照 siRNA 组相比,MKN-45 细胞的穿膜数差异无统计学意义($P>0.05$)。

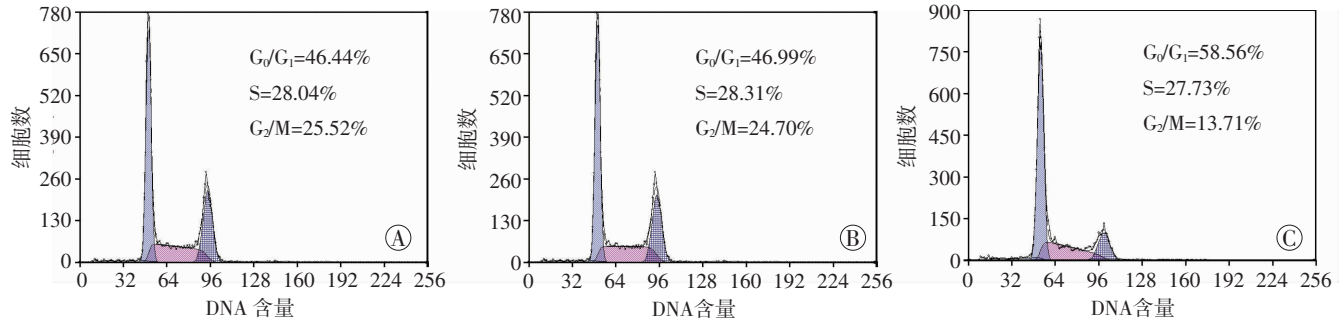
2.7 S100A11 表达下调对 Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin 和 MMP-2 蛋白表达的影响

为了初步探讨 S100A11 表达下调介导增殖抑制、周期分布改变以及侵袭降低的可能的分子机制,我们采用 Western blot 分析了 Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin 和 MMP-2 蛋白的表达。结果显示,S100A11 siRNA 组中 Cyclin D1、Cdk2 和 MMP-2 蛋白的表达均显著低于未处理组和对照 siRNA 组,而 E-cadherin 蛋白的表达反而显著高于未处理组和对照 siRNA 组($P<0.05$)。然而,未处理组和对照 siRNA 组之间相比,上述蛋白表达均无差异($P>0.05$)(图6)。



A:Western blot 检测 3 组 MKN-45 细胞中 Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin 和 MMP-2 蛋白的表达;1:未处理组;2:对照 siRNA 组;3:S100A11 siRNA 组;B:Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin 和 MMP-2 蛋白在 3 组 MKN-45 细胞中的相对表达;a:$P<0.05$,与未处理组和对照siRNA组比较

图6 S100A11 表达下调对 3 组 MKN-45 细胞中 Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin 和 MMP-2 蛋白表达的影响



A:未处理组;B:对照 siRNA 组;C:S100A11 siRNA 组

图5 流式细胞术检测 S100A11 siRNA 转染后 48 h 各组细胞周期的变化

3 讨论

S100A11在肿瘤中的表达模式与肿瘤的类型密切相关,在不同的肿瘤中发挥促癌或抑癌作用。Xiao等[14]研究发现S100A11在胰腺癌组织中阳性表达率为79.49%(62/78)显著高于非肿瘤组织(24.36%,19/78),其高表达与淋巴结转移、组织学分化和不良预后密切相关。另外的证据也支持S100A11的高表达具有促进肿瘤发生的作用,包括胃癌[15]和乳腺癌[10]。然而,一些研究显示S100A11作为抑癌基因,具有抑制肿瘤的作用。Memon等[8]发现S100A11 mRNA在结缔组织浸润性肿瘤(T1)和肌肉浸润性肿瘤(T2~T4)中的表达显著低于浅表性膀胱肿瘤(Ta),提示S100A11的表达在膀胱癌发展的早期阶段被抑制。在本研究中,我们发现胃癌组织中S100A11蛋白表达显著高于正常胃黏膜上皮组织,进一步研究显示,3株胃癌细胞中S100A11蛋白表达均显著高于正常胃黏膜上皮细胞,其中MKN-45细胞中S100A11蛋白表达达到最高,这些结果提示胃癌组织中S100A11蛋白高表达可能在胃癌的发生、发展过程中发挥极其重要的作用。

RNA干扰技术是最近几年研究基因功能最为理想的手段之一。为了研究S100A11在胃癌中的功能,本研究将S100A11 siRNA和对照siRNA转染胃癌MKN-45细胞,采用Western blot检测转染后不同时间点S100A11蛋白表达变化。结果表明,与未处理组和对照siRNA组相比,转染S100A11 siRNA后的24、48、72 h和96 h,胃癌MKN-45细胞中S100A11蛋白表达均显著下调,其中48 h表达量达到最低。这一结果表明S100A11 siRNA能显著下调胃癌细胞中S100A11蛋白的表达,为后续进一步阐明S100A11基因的功能提供了理想的研究平台。

研究显示,S100蛋白具有调控细胞增殖、细胞运动、细胞周期、转录和分化等多种不同的生物学过程[16]。Kobayashi等[17]研究显示,S100A11能增加p21的表达水平,是人类角质形成细胞增殖的负性调节子。此外,S100A11表达下调能在体内外显著抑制肺腺癌细胞A549和LTEP-a-2的增殖[18]。为了进一步探讨S100A11对胃癌细胞增殖的调控作用,我们采用CCK-8检测了转染S100A11后胃癌细胞增殖的变化。我们发现S100A11表达下调显著抑制胃癌MKN-45细胞的增殖,提示S100A11水平的变化能对胃癌细胞的增殖发挥调节作用。进一步流式细胞术的研究结果发现,S100A11表达下调能使MKN-45细胞周期在G_0/G_1期的细胞数的比率大量增加,而S期细胞数的比率与未处理组和对照siRNA组相比无差异。这一结果提示S100A11抑制细胞增殖可能部分原因是使胃癌细胞大多处于G_0/G_1期而发挥抑制作用。为了进一步探讨其可能的分子机制,我们检测了细胞周期相关蛋白的表达,我们发现S100A11表达下调能显著下调细胞周期相关蛋白Cyclin D1和Cdk2的表达,提示S100A11表达下调介导的增殖抑制和细胞周期分布改变可能与Cyclin D1和Cdk2的表达抑制密切相关,然而其确切的分子机制有待进一步探讨。

越来越多的研究证实S100A11与肿瘤的浸润和转移密切相关。S100A11 mRNA和蛋白在65例原发性的非小细胞肺癌和10例对应的局部阳性淋巴结转移的标本中展示出差异表达,并发现S100A11表达上调与阳性淋巴结转移密切相关,提示S100A11可能是促进非小细胞肺癌浸润和转移的重要调控分子[19]。Mori等[20]研究表明,S100A11在淋巴结转移的胃癌组织中表达显著高于无淋巴结转移的组织,提示S100A11可能与胃癌的浸润和转移密切相关。为了进一步从体外分析是否S100A11表达下调影响胃癌细胞的侵袭能力,我们采用Boyden小室检测不同组别的MKN-45细胞的侵袭能力,结果表明,S100A11 siRNA组中MKN-45细胞的穿膜数显著低于未处理组和对照siRNA组,而未处理组和对照siRNA组之间MKN-45细胞的穿膜数无差异,提示S100A11表达下调显著降低胃癌细胞的侵袭能力。此外,研究显示,E-cadherin和MMP-2是两种与肿瘤侵袭转移密切相关的分子标记[21-23],为了初步阐明S100A11表达下调介导胃癌细胞侵袭能力降低的可能的分子机制,我们分析了不同组别的MKN-45细胞中E-cadherin和MMP-2蛋白的表达,结果发现S100A11 siRNA组中E-cadherin蛋白的表达水平显著高于未处理组和对照siRNA组,而MMP-2蛋白的表达水平显著低于未处理组和对照siRNA组,这一结果提示S100A11表达下调介导的胃癌细胞侵袭能力降低可能与E-cadherin和MMP-2表达变化密切相关,然而详细的分子机制尚需进一步阐明。

总之,本研究结果证实了S100A11蛋白在胃癌组织和细胞中呈现高表达,并揭示其表达下调显著抑制胃癌细胞的增殖、改变细胞周期分布和降低细胞侵袭

能力,这可能与细胞周期和侵袭相关分子标记(Cyclin D1、Cdk2、E-cadherin 和 MMP-2)表达的变化密切相关,未来进一步探讨 S100A11 的功能有望为胃癌的分子靶向治疗提供新的实验证据。

参考文献:

[1] Marenholz I, Heizmann C W, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(4): 1111 - 1122.

[2] Schafer B W, Wicki R, Engelkamp D, *et al*. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family[J]. Genomics, 1995, 25(3): 638 - 643.

[3] Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins[J]. Microsc Res Tech, 2003, 60(6): 540 - 551.

[4] Zhao X Q, Naka M, Muneyuki M, *et al*. Ca(2 +)-dependent inhibition of actin-activated myosin ATPase activity by S100C (S100A11), a novel member of the S100 protein family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 267(1): 77 - 79.

[5] Thuny F, Textoris J, Amara A B, *et al*. The gene expression analysis of blood reveals S100A11 and AQP9 as potential biomarkers of infective endocarditis[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31490.

[6] Sakaguchi M, Huh N H. S100A11, a dual growth regulator of epidermal keratinocytes[J]. Amino Acids, 2011, 41(4): 797 - 807.

[7] Makino E, Sakaguchi M, Iwatsuki K, *et al*. Introduction of an N-terminal peptide of S100C/A11 into human cells induces apoptotic cell death[J]. J Mol Med, 2004, 82(9): 612 - 620.

[8] Memon A A, Sorensen B S, Meldgaard P, *et al*. Down-regulation of S100C is associated with bladder cancer progression and poor survival [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(2 Pt 1): 606 - 611.

[9] Kondo A, Sakaguchi M, Makino E, *et al*. Localization of S100C immunoreactivity in various human tissues[J]. Acta Med Okayama, 2002, 56(1): 31 - 34.

[10] Cross S S, Hamdy F C, Deloulme J C, *et al*. Expression of S100 proteins in normal human tissues and common cancers using tissue microarrays: S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 are all overexpressed in common cancers[J]. Histopathology, 2005, 46(3): 256 - 269.

[11] Rehman I, Azzouzi A R, Cross S S, *et al*. Dysregulated expression of S100A11 (calgizzarin) in prostate cancer and precursor lesions[J]. Hum Pathol, 2004, 35(11): 1385 - 1391.

[12] Li M, Zhao Z W, Zhang Y, *et al*. Over-expression of Ephb4 is associated with carcinogenesis of gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(3): 698 - 706.

[13] Liu Y, Li K, Ren Z, *et al*. Clinical implication of elevated human cervical cancer oncogene-1 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Histochem Cytochem, 2012, 60(7): 512 - 520.

[14] Xiao M B, Jiang F, Ni W K, *et al*. High expression of S100A11 in pancreatic adenocarcinoma is an unfavorable prognostic marker[J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 1886 - 1891.

[15] El-Rifai W, Moskaluk C A, Abdrabbo M K, *et al*. Gastric cancers overexpress S100A calcium-binding proteins[J]. Cancer Res, 2002, 62(23): 6823 - 6826.

[16] Heizmann C W, Fritz G, Schafer B W. S100 proteins: structure, functions and pathology[J]. Front Biosci, 2002, 7: d1356 - d1368.

[17] Kobayashi N, Kunieda T, Sakaguchi M, *et al*. Active expression of p21 facilitates differentiation of immortalized human hepatocytes[J]. Transplant Proc, 2003, 35(1): 433 - 434.

[18] Hao J, Wang K, Yue Y, *et al*. Selective expression of S100A11 in lung cancer and its role in regulating proliferation of adenocarcinomas cells[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 359(1/2): 323 - 332.

[19] Tian T, Hao J, Xu A, *et al*. Determination of metastasis-associated proteins in non-small cell lung cancer by comparative proteomic analysis[J]. Cancer Sci, 2007, 98(8): 1265 - 1274.

[20] Mori M, Shimada H, Gunji Y, *et al*. S100A11 gene identified by in-house cDNA microarray as an accurate predictor of lymph node metastases of gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2004, 11(6): 1287 - 1293.

[21] Yuan J, Wu Y, Lu G. alpha-Mangostin suppresses lipopolysaccharide-induced invasion by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and increasing E-cadherin expression through extracellular signal-regulated kinase signaling in pancreatic cancer cells[J]. Oncol Lett, 2013, 5(6): 1958 - 1964.

[22] Canel M, Serrels A, Frame M C, *et al*. E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 2): 393 - 401.

[23] Velinov N, Poptodorov G, Gabrovski N, *et al*. The role of matrixmetalloproteinases in the tumor growth and metastasis[J]. Khirurgiia (Sofiia), 2010(1): 44 - 49.

(收稿:2013-07-22;修回:2013-08-27)

(编辑 王 红)