维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2007)02-0214-04

KAI1/CD82 的肿瘤转移抑制作用

余晓燕 综述,陈鸿雁 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R739.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-10-19

KAI1(Kang ai 1)基因是穿膜四超家族(transmembrane 4 super-family,TM4SF)成员之一,其结构为细胞膜糖蛋白,主要影响细胞间及细胞与细胞外基质的信号传导,参与细胞增生的调节。由于其编码产物与 CD82 完全相同,故又称 KAI1/CD82 基因。研究表明,KAI1/CD8 对多种肿瘤的转移有抑制作用,其表达下调与某些肿瘤的预后有一定的关系。

1 KAI1/CD82 的结构和功能

1.1 KAI1 的结构

1995 年Dong等[1-3]成功地从人前列腺癌杂交细胞 AT6.1 中克隆出转移抑制基因,DNA 序列分析证明 KAI1 与 CD82 基因是相同的,并将其命名为 KAI1/CD82。KAI1/CD82 基因位于人染色体 11P11.2 上,该基因全长约 80kb,含 8kb 的 5' 区域、10 个外显子、9 个内含子和外显子 10 之后的 8kb 的 DNA 序列。编码区在外显子 3~10 之间,其编码的蛋白质是 CD82,属于转 TM4SF 成员之一,在人体的许多组织中表达,其中以前列腺、肺、肝等为多。KAI1 基因的一个显著特点是第 1 内含子较长,达 29kb,几乎相当于其他内含子长度之和。KAI1/CD82 基因的启动子长 735bp,没有发现 TATA 盒和 CAAT 盒。但存在与多种转录因子相结合的位点,包括 9 个 SP1 位点和 AP2 位点。在外显子 1 上游处的 456bp 序列中有 9 个 SP1 结合位点,表明转录因子 SP1 在调控 KAI1/CD82 基因的表达中发挥作用。AP2 特异调控上皮细胞的基因表达,而 KAI1/CD82 中富含 AP2 的结合位点可以说明 KAI1/CD82 蛋白主要表达在上皮而非基质细胞,以及不同器官中其表达量也不同,其次,启动子区域还有 TCF1、MyB 与 MEP1 等的结合位点,提示该基因表达受多种机制的调节。目前研究较多的是 KAI1 与 p53 基因的关系。Mashimo[4]等认为 p53 可直接激活 KAI1;但 Duriez[5]等则认为与 p53 关系不大,值得进一步研究。KAI1/CD82 基因启动子还有一个明显的特点是它的 5/ 端富含 cpG 岛并一直延伸到第 1 外显子和第 1 内含子,长约 1086bp,其中 5 启动子部分占 735bp 外显子 1 占 796bp。另外 272bp 为内含子的一部分。这段 l086bp 的 DNA 中 GC 含量达 68%,在紧接 KA1 基因转录起始点上游的 217bp 区域 G+C 达 80%。Dong 等据此推测 CPG 岛的甲基化可能与 KAI1mRNA 的低表达有关。

作者介绍:余晓燕(1981-),女,硕士,
主要研究方向:头颈部肿瘤。

1.2 KAI1/CD82 的分子生物学特性

CD82 蛋白由 267 个氨基酸组成,为细胞膜糖蛋白,相对分子量为 29.6lKD。属 TM4SF 家族成员。该家族结构的最大特点是由 4 个疏水区域构成的跨膜区 (TM1-TM4)。在 TM1 与 TM2 之间、TM3 与 TM4 之间分别有一个较小与较大的膜外半环样结构 (ED1 含 23 个氰基酸,ED2 含 14 个氨基酸);在 CD82 的细胞外亲水区 -ED2 区有 3 个潜在的糖基结合位点。膜内侧有较短的氨基(含 11 个氨基酸)和羧基尾巴(含 12 个氨基酸);在膜内区有一个 4 个氨基酸的内环。TM4SF 除了 CD82 外,还包括 ME491、CD63、MRP1、CD9、TAPA1、CD81、CD37 和 CD53 等。其中大部分成员已被确定为白细胞表面蛋白。该家族成员与 CD82 一样具有相似的分子结构,在细胞的聚集、粘附、迁移、增殖中均有调节作用。TM4SF 能与各种黏附分子通过配体一受体结合发挥作用。研究发现[6] TM4SF 与 a3fll(一种黏合素)形成复合体,能引起细胞骨架(肌动蛋白)结构的改变,并使 focal adhesion kinase 磷酸化,提示 TM4SF 可能在调节由黏合素介导的信号传导中起重要作用,从而影响细胞的运动。Naotaka[7]等还观察到 CD82 与 LFA-1(一种黏合素)结合,通过 LFA-1/ICAM-1 介导引起 Jurkat 细胞系之间的聚集作用。蛋白激酶 C (Protein kinase C,PKC)和 GTP 酶(GTPases)在生物体内有着广泛而重要的作用,参与细胞的各种生理活动。最近研究发现[8],PKC、p-GTPases 参与 TM4SF 和黏合素分子之间的结合[9],从而在细胞信号传导中发挥作用。除了能和黏合素分子作用外,TM4SF 还可以与其它分子结合,如在 T 细胞中,CD82 与 CD4、CD8 分子结合,在 B 细胞中 CD82 与主要组织相容性复合物(Major histocompatibility complex,MHC)形成复合体。人类白细胞抗原(Human leucocyte antigen,HLA)能保护自体细胞免受自然杀伤细胞(Naturekiller cell,NK)介导的细胞毒性作用。在研究中发现 CD82 能与 HLA-I 重链结合,提示 CD82 可能在 NK 细胞介导的细胞毒效应中起调节作用。同时 TM4SF 各成员之间也可以相互作用形成网络,在细胞的聚集、粘附、迁移等生理及病理活动中发挥作用。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2 KAI1/CD82 的肿瘤抑制作用

KAI1/CD82 分布极其广泛，机体大多数组织均有表达，其中，在前列腺、肺、肝、膀胱、骨髓、胎盘等组织丰度较高，乳腺、胰腺、骨骼肌和胸腺丰度中等，在脑、心脏、卵巢、胃肠道组织中表达较少通过对前列腺癌、肺癌、食管癌、乳腺癌等的研究，发现 KAI1/CD82 的表达与否和肿瘤的转移有关。大多数肿瘤细胞中 KAI1/CD82 表达下降提示肿瘤转移的机率增加。而且通过基因转染的方法将 KAI1 基因转给肿瘤细胞，CD82 重新表达，肿瘤细胞的侵袭力和转移能力均下降，但对原发肿瘤的生长没有影响[3]。种种证据都表明，KAI1/CD82 是一个肿瘤转移抑制基因。最近的研究表明 KAI1/CD82 的转移抑制机制主要有在以下几个方面：

从遗传物质 DNA 复制到蛋白质表达，其中某个环节出现错误，如遗传物质的突变、丢失、复制错误、表达下调等，均可导致基因产物的减少。从 DNA 模板到转录产物 mRNA 这一过程，有许多生物大分子参与，涉及到蛋白质与 DNA、蛋白质与蛋白质之间的相互作用。其中任何一个环节出现问题均可最终导致基因表达下降。通过对 KAI1 基因 5 区的研究[3]，发现其启动子区没有 TATA 盒或 CAAT 盒。在启动子区上游（-892、-868）处发现有两个串联重复的 CAAG（5'-AGGCAAGCTGGGGCAGCTCAAGCCT-3），Yomoyuki[10]证实了 p53 通过与该区域结合，激活 KAI1 基因的表达。由于 p53 失活在许多肿瘤中存在，因此常导致 p53 的转录目的基因 KAI1 的表达下降。这样就将抑癌基因与肿瘤转移抑制基因联系起来了。Mashimo[4]研究组从基因启动子入手，分析了 p53 和 KAI1/CD82 基因表达的关系，发现 p53 对 KAI1/CD82 基因表达有正调控作用，并证实前列腺癌 KAI1/CD82 阳性和 p53 阳性存在的一致性。在研究肺癌细胞系 A549 时也发现[11]，依托泊甙（Etoposide）激活 KAII 基因表达是通过 p53 来介导的。不过最近研究却表明[12]，虽然 KAI1 基因上存在 p53 的结合位点，但在 DNA 损伤后修复的过程中 KAI1/CD82 表达的调控并非通过 p53 途径来介导的。Tsutomu 等[13]进一步研究还发现，肿瘤坏死因子 -α（TNFα）通过核因子—JcB（Nuclear-factor，NF-JcB）介导能促进 KAI1/CEt32 的表达，提示 KAI1/CD82 的表达可能与宿主肿瘤的微环境有关。另外，KAI1/CD82 基因启动子区有丰富的 CpG 岛，如果发生过度甲基化将会导致 KAI1/CD82 基因的失表达。但 Jackson 等[14]对侵袭性膀胱癌组织及有代表性的膀胱癌组织检测，却没发现 CpG 岛过度甲基化的迹象。

KAI1/CD82 的细胞内信号传导通路也受到关注。Zhang 等[15]研究发现一种穿膜蛋白 KASP（KAI1/CD82 相关表面蛋白）与 KAI1/CD82 信号通路有关，KASP 分布于人体多组织，属于免疫球蛋白超家族 EWI2 或 PGRL，协同 KAI1/CD82 抑制肿瘤细胞迁移。另一信号通路 FAK-Lyn-p130CAS-CrkII 和 KAI1/CD82 抑制细胞运动力有关[16]，FAK 即局部黏附激酶，其底物 Lyn 属于 Src 酪氨酸激酶，KAI1/CD82 可以激活 FAK 及 Lyn，FAK-Lyn 抑制 pl30CAS 蛋白，pl30CAS 作为 CrkII 相关底物（Crk-associated substrate），形成 pl30CAS-CrkII 复合物，而此复合物是调节细胞运动力的分子开关。

肿瘤的浸润和转移。其发生主要包括下述几个过程：①细胞间粘连的缺失；②原发肿瘤细胞进入淋巴管或血管；③单个或集聚的肿瘤细胞循环；④基底膜上皮细胞与肿瘤细胞的粘附。在这一过程中，细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间的两种反应起相当重要的作用。Dong 等[2]的研究表明，在正常前列腺组织及良性增生组织中 CD82 分子表现为高表达且定位于浆膜上问质成分不表达。KAI1/CD82 蛋白的、上皮细胞膜定位和广泛的糖基化，提示 KAI1/CD82 蛋白参与细胞与细胞问、细胞与细胞外基质问的反应，KAI1/CD82 蛋白对肿瘤转移的抑制作用可能与其可调节细胞的粘附有关。最近研究[17]发现 CD82 和其它 TM4SF 分子可与整合素形成复合体，从而调节整合素的粘附功能，并影响整合素介导的细胞转移。TM4SF 分子中有些成员如 CD9、CD63、CD82 之间可相互交联，还可与 HLR2DR 复合体和 VLA2β1 组成四分子交联网，促进细胞表面的蛋白定位，这可能在信号传导，细胞粘附及决定细胞运动方式方面起作用。肿瘤细胞表面的粘附受体只有与细胞外基质成分粘附，才能导致肿瘤细胞游离出基底膜，从而发生肿瘤的浸润性生长和远处转移。CD82 及其它分子与整合素结合，可能抑制了整合素的粘附功能，从而抑制肿瘤细胞的运动。表达于 T 细胞和抗原提呈细胞（APC）上的 CD82 在 T 细胞活化时，尤其是在早期，发挥协同刺激分子的重要作用，CD82 在活化 T 细胞和记忆 T 细胞中表达上调，这种上调加强了 T 细胞与 T 细胞间、T 细胞与 APC 细胞间相互作用[18]。T 细胞与 APC 在清除肿瘤细胞中发挥重要的抗瘤免疫作用。CD82 也可能通过这一途径阻止肿瘤细胞的转移。

3 KAI1/CD82 的转移抑制作用与肿瘤

KAI1/CD82 在许多人类肿瘤中都有报道：前列腺癌，非小细胞肺癌，食管鳞癌，喉癌，卵巢上皮癌，子宫内膜癌，宫颈鳞癌，乳腺癌甲状腺癌，胃腺癌，胰腺癌，肝细胞癌，结肠腺癌，神经母细胞瘤，造血母细胞癌，膀胱癌等许多肿瘤都有报道。

Dong 等[1]首先研究 KAI1/CD82 在正常前列腺及转移性人前列腺癌细胞株中的表达，发现 KAI1/CD82 在前者高表达，而在后者表达降低或不表达，认为 KAI1/CD82 的过表达可能限制早期前列腺癌的发展，而它的丢失可能使肿瘤更具有侵袭行为，改变 KAI1/CD82 的表达在前列腺癌和与癌相关的前列腺增生中有改善预后的重要作用。

Adachi 等[19]通过对 151 例非小细胞肺癌患者的研究认为：KAI1/CD82 的表达水平与患者的年龄、性别、组织学类型无显著相关性，但与淋巴结转移、肿瘤的 T 分期和组织分化程度有显著相关性，KAI1/CD82 阳性患者的生存率明显高于

维普资讯 http://www.cqvip.com

KAI1/CD82 阴性者,检测 KAI1/CD82 表达可作为评估非小细胞肺癌转移潜能的指标。

Houle 等[20]研究发现卵巢上皮癌恶性进展和 KAI1/CD82 蛋白下降及细胞内定位改变有关。KAI1/CD82 和肿瘤分级负相关:高分化者高表达,低分化者低表达。其在细胞中的定位改变,高分化者在细胞膜,低分化者在细胞浆,推测卵巢上皮癌在恶性转化过程中,膜表面 KAI1/CD82 丢失使肿瘤细胞丧失其粘附能力。

Schindl 等[21]研究原发浸润性宫颈癌及 CIN Ⅰ-Ⅱ患者,发现 CIN Ⅱ-Ⅲ与浸润癌中 KAI1/CD82 下降无显著差异。认为 KAI1/CD82 下降在宫颈癌发生的早期就起作用,和临床及组织病理参数无关,其表达和宫颈癌预后无关。

Liu 等[22]研究了 143 例内膜肿瘤 KAI1/CD82 蛋白表达,并研究 35 例 mRNA 水平。KAI1/D82 在子宫内膜增生组高表达(18/77),从早期原发性内膜癌到发生转移内膜癌 KAI1/CD82 蛋白下降明显 (27.8%~71.4%); 肿瘤分化越差,KAI1/CD82 蛋白越低; 且 KAI1/CD82 阴性者其生存率比 KAI1/CD82 降低者或阳性者低。

Chen 等[23]用 RT-PCR 和免疫组化法研究 75 例甲状腺癌患者,发现甲状腺癌组织中的 KAI1/CD82 表达比良性甲状腺组织中的表达水平显著下降,转移性瘤组织中 KAI1/CD82 的表达比非转移性瘤组织中的 K-M1/CD82 的表达水平显著下降,KAI1/CD82 表达与肿瘤病理分级、临床分期呈负相关。据此认为检测 KAI1/CD82 可作为甲状腺癌转移潜能的指标。

Imai 等[24]用 RT-PCR 法研究 43 例口腔癌患者,发现 KAI1/CD82 表达阳性率为 58.1%,KAI1/CD82 表达与肿瘤组织恶性度、淋巴结转移呈负相关。据此认为检测 KAI1/CD82 对口腔癌预后的判断是有用的。

Shu Y 等[25]用免疫组化检测喉癌组织切片中的KAI1/CD82 发现,喉癌组中 KAI1/CD82 的表达水平均低于其对照组(均为癌旁切缘非肿瘤组织标本)喉癌原发灶和淋巴结转移灶中 KAI1/CD82 的表达水平有显著差异; 喉癌伴转移患者 KAI1/CD82 表达水平低于不伴转移患者;KAI1/CD82 的表达水平与鼻咽癌患者年龄、性别和喉癌患者年龄、性别、临床分期、分级无显著相关性。

Burchert[26]等通过 FACS 和 RT-PCR 的方法研究 33 例正常供体样本和 98 例白血病患者样本发现 CD82 在绝大多数正常粒细胞和单核细胞中适度表达,但是仅有 30%的外周血淋巴细胞微弱的表达 CD82。同时发现 CD82 在不同类型白血病中的表达也有差异,CD82 在慢性髓细胞样白血病(CML)中过度表达。

Friess,H[27]等通过对手术后的 21 位女性和 18 为男性胰腺癌患者(其中 I 期 3 例,II 期 11 例,III 期 23 例,IV 期 2 例)的研究,其中 20 位出现胰腺淋巴结转移,11 位出现肝转移,用 15 例正常的胰腺组织作为对照。采用 Northern blot 检测 KAI1 mRNA 的表达。研究发现,KAI1 mRNA 在胰腺癌早期的表达水平比正常胰腺组织增高 85%。KAI1 mRNA 在肿瘤组织中的表达水平与肿瘤阶段成负相关。在早期胰腺癌患者,无淋巴结转移或无远处转移灶的患者的 KAI1 mRNA 的表达水平远高于有淋巴结转移或有远处转移灶的患者。淋巴结有转移灶中的仅 30%肿瘤细胞轻到中度的表达了 KAI1 mRNA。远处转移灶中的肿瘤细胞极低的甚至没有表达 KAI1 mRNA。研究表明,KAI1 的表达水平与胰腺癌的转移有密切的关系,其表达缺失加速了胰腺癌的淋巴结转移和远处转移。

Tsutsumi[28]等采用免疫组化的方法,通过对 174 例胃癌患者的研究发现,KAI1 在正常的胃癌上皮中持续高表达,27%的早期胃癌患者 KAI1 阳性。其表达与患者年龄、性别以及肿瘤的位置无显著相关性,与肿瘤的组织学类型,肿瘤分级,有淋巴结及无远处转移有关系。KAI1 表达阴性的患者预后较表达阳性者差。

Amirthavakshmi,S[29]等研究了 KAI1 与视网膜母细胞瘤的关系。研究发现,在 50%的低分化视网膜母细胞瘤中呈阴性反映, 与 KAI1 的表达和分化无统计学上的显著差异,KAI1 在肿瘤的侵袭和转移中起着显著的作用。

SU Jing-shi[30]等采用免疫组化的方法研究了 87 例膀胱癌患者经尿道切除术后获取的标本 (肿瘤的分期和分级为 33 位 PTa 期 54 位 1 期,随访时间为 1 年半 ~6 年半)。研究发现,KAI1 蛋白的表达降低与肿瘤分期无显著关系,但是与肿瘤的大小有明显的关系。KAI1 表达减少组的 5 年复发率为 67.9%明显高于 KAI1 表达阳性组 22.2%。KAI1 蛋白的表达降低是 PT1 期,肿瘤直径 >3cm 并且无蒂的肿瘤复发后独立的预后指标。

Yang GZ[31]等把 KAI1 转染到 LOVO 细胞中,表达稳定后,用动物实验获得生长曲线,并且检测转染后的 LOVO 细胞的黏附性,分离性和侵袭性,与未转染的细胞做对照。研究发现,转染后的 LOVO 细胞生长曲线与未转染的没有显著差别。10,20,30,40min 所测的黏附指数分别为转染组 0.08,0.63,0.83,0.91 未转染组 0.04,0.48,0.71,0.82,其差别有统计学意义。分别培养 5,10,15min 后测得的分离指数分别为转染组 13%,20%,53%,未转染组 11%,28%,60%。5min 和 10min 的差别结果具统计学意义。缓慢的震荡培养 5h 后,转染组的聚合率明显高于未转染组。内皮组织培养后,转染组的侵袭细胞的数量比未转染组的明显减少了。由此可见,KAI1/CD82 基因可以抑制结肠癌细胞的侵袭转移。

Huang CI[32]等通过研究 109 例手术治疗后的乳腺癌患者发现,65%的乳腺癌患者 KAI1/CD82 阴性,KAI1/CD82 阳性的乳腺癌患者的 5 年生存率明显较高。

4 展 望

随着对癌基因、抑癌基因(包括肿瘤转移抑制基因)的深入研究,人们对肿瘤的认识也逐渐加深。KAI1/CD82 作为肿瘤转移抑制基因,其表达水平可作为评估肿瘤细胞的转移潜

维普资讯 http://www.cqvip.com

能、判断预后的一个指标，也为控制肿瘤扩散的治疗提供了新思路，但其基因调控机制、蛋白作用机制及在肿瘤治疗中的应用仍有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Dong JT, Lamb PW, Rinker CW, et al.KAI1, a metastasissuppressor gene for prostate cancer on human chromosome11p11.2[J]. Science, 1995; 268: 884-886.

[2] Dong JT, Suzuki H, Pin SS, et al.Down-regulation of the KAI1 metastsissuppressor gene during the progression of human prostatic cancer infre quently involves gene mutation or allelic loss[J].Cancer Res, 1996; 56(19): 4387-4390.

[3] Dong JT, Isaacs W B, Barrett JC, et al.Genomic organization ofthe human KAI1 metastasis suppressor gene[J].Genomics, 1997; 41: 25-32.

[4] Mashimo T, Watabe M, Hirota S, et al.The expression of the KAI1 gene, a tumor metastasis suppressor, is directly activated by P53[J].Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95(19): 1130-1131.

[5] Duriez C, Falette N, Cortes U, et al.Absence of p53 dependent induction of the metastatic suppressor KAI1 gene after DNA damage [J].Oncogene, 2000; 19 (20): 2461-2464.

[6] Fedor B, Elena O.Characterization of integrin-tetraspaninadhesion complexes: role of tetraspanins in integrin signaling[J].Cell Bio, 1999; 146: 477-492.

[7] Naotaka S, Ken-ichi H, Hironori Y, et al.Verexpression of CD82 on human T cells enhances LFA-1/ICAM-1 mediated cellcelladhesion: functional association between CD82 and LFA-1 inT cell activation[J].Eur J Immunol, 1999; 29: 4081-4091.

[8] Alix D, Michel RP, et al.Rho P-GTPases linkcytoskeletal rearrangements and activation processes induced byvia the tetraspanin CD82 in T lymphocytes [J].Cell Sci, 2002; 115: 433-443.

[9] Cecile LG, Sophie LB, Emmanuel W, et al.The tetraspaninprotein CD82 associates with both free H LA class I heavy chainand heterodimeric 62-microglobulin complexes [J].Immunol, 1997; 158: 2790-2797.

[10] Tomoyuki M, M isako W, Shigeru H, et al.The expression of KAI1 gene, a tumor metastasis suppressor, is directly activatedby P53 [J].Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95: 11307-11311.

[11] Mashimo T, Bandyopadhyay S, Goodarzi G, et al.Activation ofthe tumor metastasis suppressor gene KAI1, by etoposide ismediated by p53 and c-Jun genes[J].Biochem Biophys Res Commun, 2000; 274: 370-376.

[12] Cyril D, Nicole FU, Irich C, et al.Absence of p53-dependentinduction of the metastatic suppressor KAI1 gene after DNA damage [J].Oncogene, 2000; 19: 2461-2464.

[15] Tsutomu S, Naoki N, Masaki H.Transduction of KA11/CD82 cDNA promotes hematogenous spread of human lung cancer cells in natural killer cell-depleted SCID mice[J].Cancer, 2001; 94: 238-243.

[16] Jackson P, Millar D, Kingsley E, et al.Methylation of a CpG island within the promoter region of the KAII/CD82 metastasis supplessorgene is not responsible for down, regulation of KAI1/CD82 expression in invasive cancers or cancer cell lines[J].Cancer Lett, 2000; 157(21): 169-176.

[17] Hang XA, LaBe WS, Charrin S, et al.EWI2/PGRL associates with themetastasis suppressor KAI1/CD82 and inhibits the migration ofprostate cancer cells[J].Cancer Res, 2003; 63(101): 2665-2674.

[18] Zhang XA, He B, Zhou B, et al.Requirement ofthe pl3O-CAs-Crk coucell migration[J].Biol Chem, 2003; 278(29): 27319-27328.

[19] Erditchevski F, Odintsova E.Characterization of integrinte-traspaninadhesion complexes: role of tetraspanins in integrin signaling [J].Cell Bio, 1999; 146(2): 477-492.

[20] Shibagaki N, Hnanda KI, Yamashita H, et al.Overexpression of CD82 on human T cells enhances LFA21/ICAM21 mediated cell adhesion: functional association between CD82 and LFA21 in T cell activation[J].Eur J Immunol, 1999; 29(12): 4081-4091.

[21] Adachi M, Taki T, Leki Y, et al.Correlation of KAI1/CD82 gene Expression with good progn osis in patient with non-small cell lung cancer[J].Cancer Res, 1996; 56: 1751-1755.

[22] Houle CD, Ding XY, Foley JF, et al.Loss of expression and altered localization of KAl1/CD82 and C199 protein are assoc iated with epithelialovarian cancer progression[J].Gynec Oncol, 2002; 86: 69-78.

[23] Schindl M, Birner P, Bachtiary B, et al.The impact of expression ofthe metastasis suppressor protein KAI1/CD82 on prognosis in inva:sive squamous cell cervical cancer[J].Anticancer Res, 2000; 20 (6B): 45516-45517.

[24] Liu FS, Dong JT, Chen JT, et al.KAI1/CD82 metastasis suppressor protein is down regulated during the progresion of human endometrial cancer[J].Clin Cancer Res, 2003; 9(4): 1393-1398.

[25] Chen Z, Mustafa T, Trojanowicz B, et al.CD82 and CD63 in thyroidcancer[J].Mol Med, 2004; 14: 517-527.

[26] Imai Y, Sasaki T, Shinagawa Y, et al.Expression of metastsis suppressorgene(KAI1/CD82) in oral squamous cell carcinoma and its clinco pathological sign ificance[J].Oral Oncol, 2002; 38: 557-561.

[27] Shu Y, Chen HY, Tan, Y.Expression and clinical value of KAI1/CD82 in carcinoma of larynx[J].Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2005; 19(23): 1065-1067.

[28] Burchert Aotter Menssen HD et al. CD82(KAI1), a member of the tetraspan family, is expressed on early haemopoietic progenitor cells and up-regulated in distinct human leukaemias[J].British Journal of Haematology, 1999; 107(3): 494-504.

[29] Friess H, Guo XZ., Berberat P, et al. KAI1 facilitates the formation of metastasis in pancreatic cancer 44.04 [M].Gut, 1997.41 (4S): 76A.

[30] Tsutsumi S, Shimura T, Morinaga N, et al.Loss of KAI1 expres sion in gastric cancer[J].Hepato-Gastroenterology, 2005; 52(61): 281-284.

[31] AmirthaLakshmi S, Pushparaj V, Krishnamurthy, et al.Tetraspanin protein KAI1 expression in retinoblastoma [J].British Journal of Ophthalmology, 2004; 88(4): 593-595.

(下转第 221 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

cells[J].Hypertension,1992;19:753.

[28] Ajagopalan S,Laursen JB,BorthyreA,et al. Role for dothelin-1 intmgiotensin 11 mediated hypertension[J].Hypertension,1997;30:29.

[29] 程 虹,田雪飞,董鸿瑞,等.糖尿病肾病大鼠肾脏内皮素-1与血管紧张素-2交叉作用的初步探讨[J].中华医学杂志,2004;84(3):248-252.

[30] Rrbelink TJ,Bakris GL. The rennin-agiotensin system in diabetic nephropathy:the endothelial connection [J].Miner Electrolyte Metab,1998;24:381.

[31] Rossi GP,Sacchetto A,Cesari M,et al.Interactions between en.dothelin-1 and the rennin-angiotensin-aldosterone system[J].Cardiovase Res,1999;43:300.

[32] 曹翠平,刘国良,温滨红.血管紧张素-2受体拮抗剂对糖尿病肾病患者降钙素基因相关肽、内皮素水平的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2004;20(6):530-531.

[33] D'Usieo L.Structure and function of a small artories insah induced hypertension:effects of chronic ETA receptor-blockade[J].Hypertension,1997;30:995.

[34] Mancla G,Levy BL,Michel JB,et al. Recent advance in ACE inhibition in the meatment and heart failure [J].Am J Cardio,1993;71(17):8.

[35] Unger T,Chung O,Csikes,T,et al Angiocensin receptors [J].Hypentens,1996;14(suppl5):95-103.

(上接第 212 页)

参 考 文 献

[1] Kikuchi M.Lymphadenitis showing focal reticular cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes:a clinicopathological study[J].Nippon Ketsueki Gakkai Zassho,1972;35:379-380.

[2] Fujimoto Y,Kojima Y,Yamaguchi K.Cervical subacute necrotizing lymphadenitis[J].Naika,1972;30:920-927.

[3] 同济医科大学病理学教研室, 中山医科大学病理学教研室,编著.外科病理[M].第 2 版.1999.580.

[4] 王洪霞,李彦民,李双林.细针穿刺细胞学诊断菊池病体会[J].中华医学杂志,2004;4:9.

(上接第 213 页)

禁止站立咳嗽等。(3)心理护理:讲解疾病相关知识及如何配合治疗护理,减轻患者及家属焦虑恐惧心理。(4)指导有效地咳嗽,协助排痰,有利于痰液顺利咳出。(5)对症处理:遵医嘱使用止咳祛痰解痉等药物治疗,并观察药物疗效和副作用。

参 考 文 献

[1] 杨恒艳,张佃珍,刘兰霞,等.咳嗽性晕厥的相关因素分析及护理[J].实用医技杂志,2002;9(9):709.

[2] 余更生,赵学群,张久山.咳嗽晕厥(综合征)13 例临床分析[J].天津医药,2002;30(10):631.

[3] 郝兆魁.咳嗽性晕厥 2 例报告[J].江苏临床医学杂志, 2002; 6(3): 246.

[4] 陈庭富,梁 艳.咳嗽晕厥综合征 10 例[J].现代医药卫生,2002;18(12):1093.

(上接第 217 页)

[32] Jing S,Arima K,Hasegawa M,et al.Decreased expression of KAI1 metastasis suppressor gene is a recurrence predictor in primary pTa and pT1 urothelial bladder carcinoma [J].International Journal of Urology,2004;11(2):74-82.

[33] Yang GZ,Ding YQ,Liu L,et al.Changges of biological characteristics of colon carcinoma cell line LoVo induced by KAI 1/CD82 *transfection*[J].*Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*,2004;33(1):49-52.

[34] Huang CI,Kohno N,Ogawa E,et al.Correlaation of reduction in MPR-1/CD9 and KAI1/CD82 expression with recurrences in breast patiengts[J].Am J Pathol,1998;153(3):973-983.