

Delta-catenin蛋白在乳腺浸润性导管癌中的表达及其与患者预后的关系

孙丽红¹, 康慧卿², 王霞³, 康海燕⁴, 张健², 杨志强⁵, 王洪权⁶,

张朝军⁷, 张俊毅⁸

1. 赤峰学院附属医院检验科, 内蒙古 赤峰 024000 ;
2. 乌海市人民医院病理科, 内蒙古 乌海 016000 ;
3. 乌海市人民医院神经内科, 内蒙古 乌海 016000 ;
4. 乌海市人民医院消化内科, 内蒙古 乌海 016000 ;
5. 浙江省舟山医院呼吸内科, 浙江 舟山 316021 ;
6. 赤峰学院附属医院神经内科, 内蒙古 赤峰 024000 ;
7. 赤峰学院附属医院呼吸内科, 内蒙古 赤峰 024000 ;
8. 赤峰学院附属医院病理科, 内蒙古 赤峰 024000

[摘要] 背景与目的: 作为黏附分子Catenin家族中的一员, Delta-catenin蛋白在众多肿瘤中的表达意义及作用机制尚未明确。本研究探讨了Delta-catenin在乳腺癌中的表达情况及其与患者预后的关系。方法: 应用免疫组化检测92例乳腺癌组织芯片中Delta-catenin的表达及其与患者临床病理因素之间的关系。另选32例冻存的乳腺癌及癌旁正常乳腺组织用于Delta-catenin的mRNA和蛋白检测。结果: 与正常乳腺组织相比, Delta-catenin的mRNA和蛋白在乳腺癌组织中表达显著增高, 且Delta-catenin的表达与乳腺癌的组织学分级及淋巴结转移密切相关($P=0.016$, $P=0.022$)。此外, Kaplan-Meier生存曲线揭示Delta-catenin高表达的患者生存时间显著短于低表达的患者($P=0.015$), 同时Cox多变量分析显示Delta-catenin高表达也是判断患者预后的独立危险因素($P=0.017$)。结论: 作为一个癌蛋白, Delta-catenin在乳腺癌组织中的高表达与患者的不良预后显著相关。

[关键词] Delta-catenin; 乳腺癌; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.06.002

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)06-0409-07

Expression of Delta-catenin protein in breast invasive ductal carcinoma and relationship between its expression and prognosis of patients SUN Lihong¹, KANG Huiqing², WANG Xia³, KANG Haiyan⁴, ZHANG Jian², YANG Zhiqiang⁵, WANG Hongquan⁶, ZHANG Chaojun⁷, ZHANG Junyi⁸ (1.Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia 024000, China; 2.Department of Pathology, People's Hospital of Wuhai City, Wuhai Inner Mongolia 016000, China; 3.Department of Neurology, People's Hospital of Wuhai City, Wuhai Inner Mongolia 016000, China; 4.Department of Gastroenterology, People's Hospital of Wuhai City, Wuhai Inner Mongolia 016000, China; 5.Department of Respiratory, Zhoushan Hospital, Zhoushan Zhejiang 316021, China; 6.Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia 024000, China; 7.Department of Respiratory, the Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia 024000, China; 8.Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia 024000, China)

Correspondence to: ZHANG Junyi E-mail: zhangjunyi77@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金(81201844, 81201853, 81260196); 内蒙古自治区自然科学基金(2012MS1109, 2014MS0869); 内蒙古卫计委医疗卫生科研计划项目(201303156); 浙江省自然科学基金(Y2111209)。

通信作者: 张俊毅 E-mail:zhangjunyi77@sina.com

[Abstract] Background and purpose: As a member of Catenin family, little is known about expressive significance and mechanism of Delta-catenin in numerous tumors. In present study, we investigated the expression of Delta-catenin in breast cancer tissues and its correlation with the prognosis of patients. **Methods:** We examined the expression of Delta-catenin and its correlation with clinicopathological factors of patients by immunohistochemistry in 92 cases of breast cancer tissues with tissue micro-array. The mRNA and protein expression of Delta-catenin were also detected in another 32 cases of frozen paired breast cancer tissues and normal breast tissues. **Results:** Compared with normal breast tissues, the mRNA and protein expression of Delta-catenin were increased in breast cancer tissues, and expression of Delta-catenin was closely associated with histological grade and lymph node metastasis ($P=0.016$ and 0.022 , respectively). Moreover, Kaplan-Meier survival analysis revealed that patients with high Delta-catenin expression had shorter survival than patients with low expression ($P=0.015$), and multivariate Cox analysis revealed that high Delta-catenin expression was also an independent prognostic factor ($P=0.017$). **Conclusion:** Our results suggest that Delta-catenin acts as an oncoprotein when overexpressed in breast cancer, and its expression is associated with poor prognosis of patients.

[Key words] Delta-catenin; Breast cancer; Prognosis

Delta-catenin也称为NPRAP或Neurojungin(基因名称为CTNND2)。作为黏附分子Catenin家族中的一员,除了在神经元突触处发挥重要的生理作用外,其在肿瘤演进过程中所发挥的作用也越来越受到人们的关注。Delta-catenin既可通过其分子结构中的Armadillo序列与E-cadherin的近膜段区域(Juxtamembrane Domain)结合而定位在细胞膜^[1],其入细胞核后也可与Kaiso(一种转录抑制因子)结合并解除后者对下游靶基因的转录抑制^[2]。Delta-catenin的上述功能和家族中的另一个成员—p120ctn(基因名称为CTNND1)的功能相似,而且后者参与了不同肿瘤的侵袭进展^[3-4],因此,可以预测出Delta-catenin在肿瘤的恶性表型中可能也扮演重要角色。

大脑神经系统是最初被发现Delta-catenin表达的地方,因此,很多文献也主要涉及Delta-catenin与神经元突触的形态结构及信号传递方面的内容,而对神经系统以外的器官是否存在Delta-catenin的表达并不清楚,包括在多种肿瘤组织中的表达情况。最早的报道称哺乳动物视网膜的外膜是Delta-catenin在大脑以外组织的表达部位^[5],另外在犬肾小管上皮细胞系MDCK中高表达Delta-catenin可以改变细胞形态,包括诱导层形足板的形成^[1]。此后通过RT-PCR方法在PC12细胞(大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤)中发现有Delta-catenin基因的表达^[6]。Lu

等^[7]报道Delta-catenin表达在一些上皮性肿瘤中是上调的,且通过人类表达序列标签(expressed sequence tag, EST)数据库发现了Delta-catenin基因序列存在于肾脏、卵巢、大脑、乳腺等肿瘤中。该研究结果进一步指出,与良性前列腺增生相比,85%的前列腺癌标本中Delta-catenin的表达是增高的,且Delta-catenin的高表达与前列腺癌的Gleason评分明显相关^[8]。此外,最近的文献也报道了Delta-catenin在肺癌、大脑星形细胞瘤及卵巢癌中的表达明显增高且与患者的不良预后密切相关^[9-12]。然而,在女性发病率居第一位的乳腺癌中Delta-catenin的表达情况及其与患者预后的关系尚不完全明确,仅有的一篇国外文献报道了Delta-catenin在乳腺癌中表达增高,但该研究结果是否可靠仍需要在不同的患者群中验证^[13]。

本研究检测了92例乳腺浸润性导管癌标本中Delta-catenin的表达情况并探讨了它的表达与患者临床病理因素的关系。同时,我们也观察了Delta-catenin的表达与乳腺癌患者预后的关系。该研究为今后深入阐释Delta-catenin在乳腺癌中的作用机制奠定了基础。

1 材料和方法

1.1 组织标本与患者资料

92例乳腺癌标本、28例导管原位癌标本和

23例癌旁正常乳腺组织标本收集自赤峰学院附属医院病理科2007—2010年存档蜡块。所有患者术前均未接受放疗和化疗。患者均为女性,年龄范围34~73岁(中位年龄51岁)。按照WHO制定的乳腺癌组织学分级标准: I级25例, II级47例, III级20例。肿瘤直径<2 cm的41例, ≥2 cm的51例。此外,有淋巴结转移的54例,没有转移的38例(表1)。所有患者均有详实的术后随访资料,其生存时间的计算是从手术日期到由于复发、转移而死亡的日期或到末次随访日期为止,且所有死亡患者的死因均与乳腺癌有关。另收集了32对低温冻存的乳腺癌及癌旁正常乳腺组织用于提取RNA和蛋白。所有标本的使用均征得了伦理委员会同意且患者本人或家属知情。

表1 乳腺癌患者的基本资料

Item	Number
Total number	92
Median age(range)/year	51(34-73)
Histological grade	
I	25
II	47
III	20
Tumor size/cm	41
<2	
≥2	51
Lymph node metastasis	
No	38
Yes	54

1.2 组织芯片的制备

步骤如下: ①供体蜡块的准备: 组织标本蜡块为供体蜡块, 经切片并HE染色后, 在显微镜下选取具有代表性的区域并在蜡块上用记号笔作好标记; ②受体蜡块的准备: 用金属模子制作厚度适宜的受体蜡块, 将其置于45 °C恒温台上适当软化后, 以组织芯片套管打孔针(直径约1.8 mm)在蜡块上均匀打孔, 孔间距约1 mm, 制成组织阵列蜡块模型; ③以打孔针在供体蜡块标记处钻取组织芯条, 放入受体蜡模内相应的孔内, 并对标本编号作好记录; ④将排布好组织芯条的蜡块连同模子一并放入50~52 °C烤箱中烤3 h, 使芯条与周边蜡体紧密融合在一起。待自然冷却后便制成组织芯片蜡块; ⑤组

织芯片蜡块经常规切片、裱片、烤片。留取1张组织芯片切片用作HE染色, 其余用作免疫组织化学检测。

1.3 免疫组织化学染色与结果判定

将组织芯片蜡块制成4 μm厚的切片, 采用免疫组织化学超敏型二步法进行染色。小鼠抗人单克隆抗体Delta-catenin(英国Abcam公司)为1:50稀释。免疫组化检测试剂盒及DAB显色试剂购自北京中杉金桥生物公司。以PBS代替一抗做阴性对照。

细胞质中出现棕色颗粒被认为是阳性信号。染色强度分为4级: 0, 阴性; 1, 弱染色; 2, 中度染色; 3, 强染色。阳性细胞百分数分为5级: 0, absent; 1, 1%~25%; 2, 26%~50%; 3, 51%~75%; 4, ≥76%。每个标本的总分数是由肿瘤细胞染色强度和肿瘤细胞阳性百分数两部分的乘积得出的, 范围是0~12。为了方便统计, 我们把所有患者分为2组: 0~7分为低表达组, 8~12分为高表达组。

1.4 RT-PCR检测

用TRIzol试剂(美国Invitrogen公司)提取总RNA。cDNA合成用的PrimeScript RT-PCR试剂盒购自宝生物工程(大连)有限公司, 并按照厂家说明书操作。PCR所用引物序列如下: Delta-catenin, 5'-TACTCCGCAAGACGACTGACC-3'和5'-CCATCACACTCTCTCATCCTTCTG-3', 30个循环, 产物长度284 bp; β-actin, 5'-AGAGCTACGAGCTGCCTGAC-3'和5'-AGTACTTGCGCTCAGGAGGA-3', 30个循环, 产物长度300 bp。Delta-catenin/β-actin的灰度比值作为Delta-catenin基因的相对表达量。

1.5 蛋白质印迹法(Western blot)检测

用组织裂解液(购自上海碧云天生物技术有限公司)充分裂解冻存的食管癌组织, 收集上清液并进行蛋白定量。等量总蛋白经SDS-PAGE电泳分离后转印至PVDF膜(美国Millipore公司), 再分别与一抗Delta-catenin(1:200)和β-actin(1:200, 美国Santa Cruz公司)4 °C条件下温育过夜。随后PVDF膜与HRP标记山羊抗小鼠二抗(1:5 000, Santa Cruz公司)室温下温育2 h,

再经ECL发光(美国Pierce公司)并曝光胶片(日本富士公司)。Delta-catenin/ β -actin的灰度比值作为Delta-catenin蛋白的相对表达量。

1.6 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。Delta-catenin表达与患者临床病理因素的关系采用卡方检验。患者生存分析采用Kaplan-Meier法, Log-rank检验患者生存率的差别。Cox多因素风险比例模型用作评估影响患者预后的独立危险因子。Wilcoxon符号秩和检验用作比较不同组别之间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与正常乳腺组织相比, Delta-catenin在乳腺癌中的表达显著增高

Delta-catenin在正常乳腺小叶和腺泡细

胞的细胞质中呈现弱的表达, 其高表达率为0%(0/23)。在乳腺癌组织中Delta-catenin的阳性信号也定位于细胞质, 其高表达率为52.2%(48/92), 明显高于正常乳腺组织的表达水平($P < 0.001$)。此外, 在28例导管原位癌标本中Delta-catenin的阳性表达率为32.1%(9/28), 也高于正常乳腺组织的表达率($P < 0.001$, 图1)。Delta-catenin的阳性表达与患者临床病理因素的关系见表2。Delta-catenin在乳腺癌组织学I级的阳性表达率为40.0%(10/25), II级的阳性表达率为53.2%(25/47), III级的阳性率为65.0%(13/20), 且各级之间的阳性率差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。Delta-catenin在有淋巴结转移的患者中的阳性率为61.1%(33/54), 明显高于无淋巴结转移患者的39.5%(15/38, $P < 0.05$)。然而, Delta-catenin的阳性表达与患者年龄、肿瘤直径均无显著相关关系($P > 0.05$)。

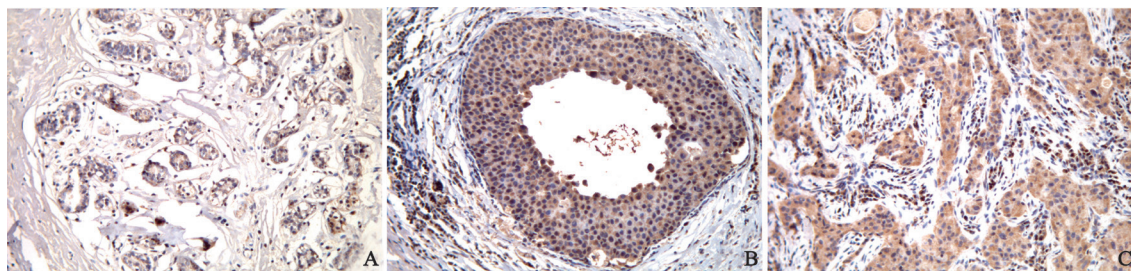


图1 正常乳腺、导管原位癌及乳腺癌中Delta-catenin蛋白的免疫组化染色

Fig. 1 Immunohistochemical staining of Delta-catenin in normal breast tissues, ductal carcinoma *in situ* and breast cancer

(DAB, $\times 200$)

A: Delta-catenin expression in normal breast tissues; B: Delta-catenin expression in ductal carcinoma *in situ*; C: Delta-catenin expression in invasive ductal carcinoma.

表2 Delta-catenin表达与乳腺癌患者临床病理因素的关系

Tab. 2 The relationship between Delta-catenin expression and clinicopathological factors of breast cancer patients				
Clinical parameters	<i>n</i>	Negative expression	Positive expression	<i>P</i> value
Age/year				
< 51	52	26	26	0.361
≥ 51	40	18	22	
Tumor diameter/cm				
< 2	41	21	20	0.327
≥ 2	51	23	28	
Histological grade				
I	25	15	10	0.016
II	47	22	25	
III	20	7	13	
Lymph node metastasis				
No	38	23	15	0.022
Yes	54	21	33	

2.2 Delta-catenin在乳腺癌中的高表达与患者的不良预后相关，并且Delta-catenin的高表达是判断患者预后的独立因子

Kaplan-Meier生存曲线表明，44例Delta-catenin低表达患者的平均生存时间为38.24±1.67个月，而48例Delta-catenin高表达患者的平均生存时间为29.59±1.31个月，Delta-catenin高表达患者的生存时间显著短于低表达的患者(P=0.015，图2)。

Cox多因素风险模型显示，Delta-catenin的高表达也是乳腺癌患者预后的独立危险因素(Risk=1.513，95%CI: 1.081~2.121，P=0.017，表3)。此外，淋巴结转移状态(Risk=1.967，95%CI: 1.377~2.782，P=0.003)和肿瘤的组织学分级(Risk=2.207，95%CI: 1.585~2.902，P<0.001)也是判断食管癌患者预后的独立危险因素，但年龄和肿瘤大小不是独立的危险因素(P=0.598，0.138)。

2.3 Delta-catenin的mRNA与蛋白水平在乳腺癌组织中表达增高

为了验证免疫组化的结果，我们应用RT-

PCR和Western blot检测了32对低温冻存的乳腺癌标本和相应的癌旁正常乳腺组织中Delta-catenin的mRNA与蛋白表达情况。与正常乳腺相比，乳腺癌组织中Delta-catenin的mRNA与蛋白水平明显增高(P<0.05，图3)。

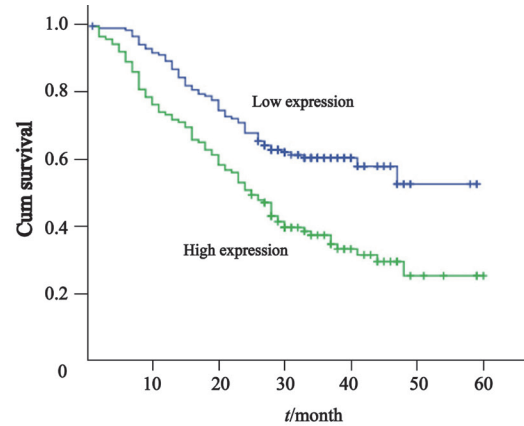


图2 Kaplan-Meier曲线评估Delta-catenin不同表达状态乳腺癌患者的术后生存时间

Fig. 2 Kaplan-Meier curve assess postoperative survival period of patients according to different expression status of Delta-catenin

表3 Cox多变量回归分析对92例乳腺癌患者临床病理参数的风险预测

Tab. 3 Multivariate Cox regression analysis of clinicopathologic factors for risk prediction in 92 patients with breast cancer

Factor	Risk	95%CI	P value
Age	0.677	0.322-1.062	0.598
Tumor size	1.264	0.964-1.826	0.138
Histology grade	2.207	1.585-2.902	< 0.001
Lymph node metastasis	1.967	1.377-2.782	0.003
Delta-catenin high expression	1.513	1.081-2.121	0.017

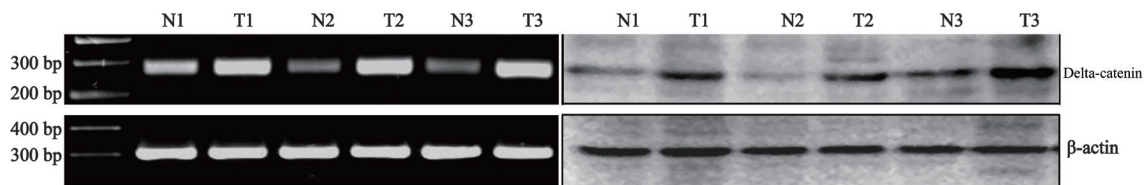


图3 Delta-catenin在乳腺癌组织及相应癌旁正常乳腺组织中mRNA及蛋白的表达

Fig. 3 The mRNA and protein expression of Delta-catenin in matched tumorous (T) and surrounding non-tumorous (N) tissues

3 讨论

除了在前列腺癌中Delta-catenin的蛋白表达增高外，在膀胱癌和宫颈癌中还存在Delta-catenin基因的扩增^[14-15]。然而，在女性死亡

率居首位的乳腺癌中Delta-catenin是否存在类似的表达情况尚未完全明确，仅有的1篇文献报道Delta-catenin在乳腺癌中表达增高(64.06%，82/128)并与患者的不良预后相关，但该结论的可靠性仍需要进一步验证^[13]。本研究通过收

集较大标本乳腺癌患者明确了Delta-catenin在乳腺癌组织中的表达也是增高的, 其高表达率为52.2%(48/92), 而在23例癌旁正常乳腺组织中高表达率为0%(0/23)。此外, Delta-catenin的表达与肿瘤较高的组织学分级($P=0.016$)和淋巴结转移($P=0.022$)密切相关, 而在类似的乳腺癌^[13]和肺癌研究中^[9-10], Delta-catenin的表达与肿瘤的组织学分级没有关系, 但均与淋巴结转移密切相关, 这也提示了Delta-catenin除了在不同的肿瘤中可能存在不同的作用机制外, 尚需通过扩大样本量的方法进一步证实结果的可靠性。比类似的研究更进一步^[13], 本研究借助Cox多因素风险模型显示了Delta-catenin的表达还是判断乳腺癌患者预后的一个独立因素(Risk=1.513, 95%CI: 1.081~2.121, $P=0.017$), 这对于今后把Delta-catenin作为评估患者预后的一个生物标记物以及开发针对Delta-catenin的分子靶向药物具有重要的临床意义。此外, 本研究显示导管原位癌中Delta-catenin的表达也高于癌旁正常乳腺组织(32.1% vs 0%, $P<0.05$), 但低于浸润性乳腺癌组织的表达率(32.1% vs 52.2%, $P<0.05$), 这也说明了随着乳腺上皮组织恶性行为的不断演进, Delta-catenin的阳性表达率也随之增高。为了进一步验证免疫组化的结果, 在冻存的组织中我们也发现Delta-catenin蛋白在乳腺癌组织中表达增高, 而且Delta-catenin的mRNA水平也是增高的, 这可以解释Delta-catenin蛋白表达增高是由于其基因表达的水平增高所致。由此推测Delta-catenin基因水平在肿瘤中的表达增高可能与多种机制有关。有人认为可能与转录激活因子E2F1过表达有关^[16], 还有人认为与转录激活因子E2F1、Pax6及转录抑制因子Hes1的协同表达有关^[17]。但也有人认为在前列腺癌中既没有Delta-catenin基因的扩增, Delta-catenin启动子区CpG岛的甲基化也不是主要的调节因素。然而, 利用SSCP分析观察到Delta-catenin基因的5'非翻译区存在点突变, 且该突变并没有影响Delta-catenin的转录效率, 但促进了Delta-catenin的翻译^[18]。据此我们推测在不同的肿瘤中可能存在不同的促Delta-

catenin表达增加的机制, 但在乳腺癌中存在何种机制还有待深入研究。

本研究进一步对92例乳腺癌患者进行了完整的术后随访, Kaplan-Meier曲线揭示Delta-catenin低表达患者的生存时间显著长于高表达的患者($P=0.015$), 这与我们在肺癌中得出的结论是一致的。这样的结果也更加证明Delta-catenin是一个重要的癌蛋白, 同时它的表达状态也可以为临床提供包括食管癌在内的多种恶性肿瘤患者的预后信息。那么, Delta-catenin促进乳腺癌侵袭转移的机制是什么呢? 有学者发现, Delta-catenin可能通过促进细胞周期蛋白CyclinD1和Cdc34表达、组蛋白H3的磷酸化、凋亡抑制蛋白Bcl-2和survivin的表达而促进前列腺癌细胞的侵袭增殖^[19]。该课题组最新的报道还称, Delta-catenin通过上调HIF-1 α 和VEGF的表达而促进了前列腺癌细胞的血管生成潜能^[20], 同时也伴随 β -catenin和HIF-1 α 入核的增加^[21], 这些均促进了肿瘤细胞的侵袭增殖。但Delta-catenin是否也通过上述途径促进乳腺癌的侵袭进展尚不清楚。

总之, 本研究所提供的Delta-catenin是判断乳腺癌患者预后的一个重要指标。

[参 考 文 献]

- [1] LU Q, PAREDES M, MEDINA M, et al. Delta-catenin, an adhesive junction associated protein which promotes cell scattering [J]. J Cell Biol, 1999, 144(3): 519-532.
- [2] RODOVA M, KELLY K F, VANSANUN M, et al. Regulation of the rapsyn promoter by kaiso and delta-catenin [J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(16): 7188-7196.
- [3] LIU Y, DONG Q Z, ZHAO Y, et al. p120-catenin isoforms 1A and 3A differently affect invasion and proliferation of lung cancer cells [J]. Exp Cell Res, 2009, 315(5): 890-898.
- [4] VAN HENGEL J, VAN ROY F. Diverse functions of p120ctn in tumors [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(1): 78-88.
- [5] PAFFENHOLZ R, KUHN C, GRUND C, et al. The arm-repeat protein NPRAP (neurojungin) is a constituent of the plaques of the outer limiting zone in the retina, defining a novel type of adhering junction [J]. Exp Cell Res, 1999, 250(2): 452-464.
- [6] LU Q, MUKHOPADHYAY N K, GRIFFIN J D, et al. Brain armadillo protein delta-catenin interacts with Abl tyrosine kinase and modulates cellular morphogenesis in response to

- growth factors [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 67(5): 618-624.
- [7] LU Q, ABDUL A, CHEN Y H, et al. δ -Catenin has the potential to promote the proliferation/survival and invasiveness of human cancer cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14: 341a.
- [8] LU Q, DOBBS L J, GREGORY C W, et al. Increased expression of delta-catenin/neural plakophilin-related armadillo protein is associated with the down-regulation and redistribution of E-cadherin and p120ctn in human prostate cancer [J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(10): 1037-1048.
- [9] ZHANG J Y, WANG Y, ZHANG D, et al. Delta-catenin promotes malignant phenotype of non-small cell lung cancer by non-competitive binding to E-cadherin with p120ctn in cytoplasm [J]. *J Pathol*, 2010, 222(1): 76-88.
- [10] ZHANG J Y, LI L, LI X. Expression and clinical significance of delta-catenin protein in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2012, 39(16): 1183-1187.
- [11] WANG M, DONG Q, ZHANG D, et al. Expression of delta-catenin is associated with progression of human astrocytoma [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 514.
- [12] FANG Y, LI Z, WANG X, et al. Expression and biological role of δ -catenin in human ovarian cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(10): 1769-1776.
- [13] ZHANG D, ZHANG J Y, WANG E H. δ -catenin promotes the malignant phenotype in breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014 [Epub ahead of print].
- [14] HUANG F Y, CHIU P M, TAM K F, et al. Semiquantitative fluorescent PCR analysis identifies PRKAA1 on chromosome 5 as a potential candidate cancer gene of cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(1): 219-225.
- [15] ZHENG M, SIMON R, MIRLACHER M, et al. TRIO amplification and abundant mRNA expression is associated with invasive tumor growth and rapid tumor cell proliferation in urinary bladder cancer [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1): 63-69.
- [16] KIM K, OH M, KI H, et al. Identification of E2F1 as a positive transcriptional regulator for delta-catenin [J]. *BBRC*, 2008, 369(2): 414-420.
- [17] LU J P, ZHANG J, KIM K, et al. Human homolog of Drosophila Hairless and enhancer of split1, Hes1, negatively regulates δ -catenin (CTNND2) expression in cooperation with E2F1 in prostate cancer [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 304.
- [18] WANG T, CHEN Y H, HONG H, et al. Increased nucleotide polymorphic changes in the 5' untranslated region of delta-catenin (CTNND2) gene in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28(4): 555-564.
- [19] ZENG Y, ABDALLAH A, LU J P, et al. Delta-catenin promotes prostate cancer cell growth and progression by altering cell cycle and survival gene profiles [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 19.
- [20] HE Y, KIM H, RYU T, et al. δ -catenin overexpression promotes angiogenic potential of CWR22Rv-1 prostate cancer cells via HIF-1 α and VEGF [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(2): 193-199.
- [21] KIM H, HE Y, YANG I, et al. δ -catenin promotes E-cadherin processing and activates β -catenin-mediated signaling: implications on human prostate cancer progression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4): 509-521.

(收稿日期: 2014-10-23 修回日期: 2015-01-13)

《抗癌》杂志2015年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。《抗癌》杂志是供癌症患者及其家属阅读的公益性科普期刊, 树立了为科研服务的思想意识, 坚持以读者为导向, 架起读者和医院之间的桥梁。杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。欢迎广大读者订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期8元, 全年共32元整。征订方式请通过邮局汇款。

通讯地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社。

邮 编: 200032

电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766

电子邮件: anti-cancer@163.com