**参考文献**

[1] 范广勤,袁兆康,郑辉,等. 儿童稀土暴露的健康研究[J]. 卫生研究,2004,33(1):23 - 28.
[2] Feng L,Xiao H,He X,et al. Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum[J]. Toxicol Lett,2006,165:112 - 120.
[3] 郑琳琳,蔡原,于飞,等. 亚慢性镧暴露对仔鼠海马核转录因子 - κB 表达的影响[J]. 中国公共卫生,2015,31(1):92 - 94
[4] 郑琳琳. 镧对大鼠回避学习能力的影响[J]. 辽东学院学报,2015,22(1):54 - 56.
[5] 桂莉,田洪,郑健,等. 高效液相色谱荧光法同时测定小鼠脑组织中 4 种氨基酸类神经递质[J]. 第三军医大学学报,2009,8(8):675 - 678.
[6] 彭瑞玲,潘小川,解清. 稀土矿区婴幼儿与其母亲头发中稀土含量的研究[J]. 中华预防医学杂志,2003,37(1):20 - 22.
[7] Yang J,Liu Q,Zhang L,et al. Lanthanum chloride impairs memory,decreases pCaMK IV,pMAPK and pCREB expression of hippocampus in rats[J]. Toxicol Lett,2009,190(2):208 - 214.
[8] Zheng L,Yang J,Liu Q,et al. Lanthanum chloride impairs spatial learning and memory,downregulates NF-κB signalling pathway in rats[J]. Archives of Toxiclogy,2013,87(12):2105 - 2117.
[9] Krüger K,Repges H,Hippler J,et al. Effects of dimethylarsinic and dimethylarsinous acid on evoked synaptic potentials in hippocampal slices of young and adult rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2007,225:40 - 46.
[10] Scolari MJ,Acosta GB. D-serine:a new word in the glutamatergic neuro-glial language[J]. Amino Acids,2007,33:363 - 374.
[11] Treiman DM. GABA ergic mechanisms in epilepsy[J]. Epilepsia,2001,42:8.
[12] 梁尚栋,李焕英. 牛磺酸在神经系统中的生理作用和病理作用[J]. 国外医学:生理、病理学与临床分册,2002,22(1):76 - 77.
[13] Idrissi AE,Trenkner E. Growth factors and taurine protect against excitotoxicity by stabilizing calcium homeostasis and energy metabolism[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience,1999,19(21):9459 - 9468.


**收稿日期**:2015 - 12 - 08　　(解学魁编辑　张翠校对)

· 实验研究 ·

# 不同乳腺癌细胞体外侵袭力差异及影响因素*

邸大琳[1],王丽娜[1],付晓燕[1],魏兵[1],王会东[2],鞠吉雨[1]

**摘　要:目的**　探讨不同乳腺癌细胞系体外侵袭能力的差异并筛选其影响基因。**方法**　以 2 种常见的乳腺癌细胞系 MCF-7(低转移株)和 MDA-MB-231(高转移株)为研究对象,通过细胞划痕实验、细胞黏附实验以及 Transwell 侵袭实验分析 2 种乳腺癌细胞体外侵袭能力差异,实时荧光定量 PCR 筛选肿瘤侵袭转移相关基因在细胞间的表达差异并采用细胞免疫组化 SP 法进一步确认。**结果**　MDA-MB-231 细胞 24、48 h 的平均迁移距离分别为(218.75 ± 20.16)、(211.50 ± 16.54)μm,明显高于 MCF-7 细胞的迁移距离[分别为(130 ± 29.62)、(119.50 ± 25.65)μm](*P* < 0.01);MDA-MB-231 细胞黏附能力明显高于 MCF-7 细胞;MDA-MB-231 细胞 24 h 平均穿膜细胞数[(57.75 ± 4.19)个]明显多于 MCF-7 细胞[(35.50 ± 4.20)个](*P* < 0.01);实时荧光定量 PCR 结果显示,与 MCF-7 细胞比较,MDA-MB-231 细胞中细胞间黏附分子 1(ICAM-1)及乳腺癌候选抑制蛋白 1(BCSC-1)表达水平[分别为(0.09 ± 0.01)、(0.15 ± 0.03)]均明显降低(*P* < 0.01),而基质金属蛋白酶 14(MMP-14)表达水平(14.43 ± 1.01)明显升高(*P* < 0.01)。细胞免疫组化结果显示,MDA-MB-231 细胞 ICAM-1 以及 BCSC-1 的表达水平明显低于 MCF-7 细胞,而 MMP-14 表达水平明显高于 MCF-7 细胞。**结论**　乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 的体外侵袭能力明显高于 MCF-7 细胞,细胞侵袭力可能与细胞内 ICAM-1、BCSC-1 低表达及 MMP-14 高表达有关。

**关键词**:乳腺癌;侵袭能力;细胞间黏附分子 1(ICAM-1);乳腺癌候选抑制蛋白 1(BCSC-1);基质金属蛋白酶 14(MMP-14)

**中图分类号**:R 737.9　**文献标志码**:A　**文章编号**:1001-0580(2017)03-0460-05　DOI:10.11847/zgggws2017-33-03-31

# Difference in invasive ability *in vitro* of different breast cancer cell lines and its influencing factors

DI Da-lin*, WANG Li-na, FU Xiao-yan, et al (* *Department of Immunology, Weifang Medical University, Weifang, Shandong Province* 261053, China)

**Abstract: Objective**　To investigate the difference in invasion ability *in vitro* of different breast cancer cell lines and to screen genes associated with the difference. **Methods**　Two common breast cancer cell lines (MDA-MB-231 [high metastatic potential] and MCF-7[low metastatic potential]) were used in the study. The invasion ability of the two cell lines was evaluated with wound healing assay, cell adhesion assay, and transwell assay; real-time fluorescence

* **基金项目**:国家自然科学基金(81373185);山东省自然科学基金联合专项(ZR2014HL058);山东省医药卫生科技发展项目(2014WS0462);潍坊医学院公派教师国内访学资金(2015)
**作者单位**:1. 潍坊医学院免疫学教研室,山东 潍坊 261053;2. 潍坊市人民医院乳腺外科
**作者简介**:邸大琳(1977 - ),男,山东五莲人,讲师,硕士,主要从事抗肿瘤免疫研究工作。
**通讯作者**:鞠吉雨,E-mail:jujiyu@163.com;王会东,E-mail:wcd2001001@hotmail.com
**数字出版日期**:2016 - 4 - 27 13:04
**数字出版网址**:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20160427.1304.004.html

quantitative PCR was used to identify gene expressions associated with the invasion ability and cellular immunohistochemistry method was adopted to confirm primary identifications. **Results** The average migration distance of MDA-MB-231 cells at 24 and 48 hours were 218.75 ± 20.16 μm and 211.50 ± 16.54 μm, and significantly higher than those of MCF-7 cells (130 ± 29.62 μm and 119.50 ± 25.65 μm; both $P < 0.01$). Cell adhesion assay revealed that the adhesion ability of MDA-MB-231 cells were higher than that of MCF-7 cells. The average number of MDA-MB-231 cells migrating through the membrane at 24 hours was higher than that of MCF-7 cells (57.75 ± 4.19 vs. 35.50 ± 4.20, $P < 0.01$). The results of real-time fluorescent quantitative PCR showed that the expression levels of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and breast cancer suppressor candidate 1 (BCSC-1) in MDA-MB-231 cells were 0.09 ± 0.01 and 0.15 ± 0.03, significantly lower than those in MCF-7 cells (both $P < 0.01$); but the matrix metalloproteinase 14 (MMP-14) expression level in MDA-MB-231 cells was 14.43 ± 1.01, higher than that in MCF-7 cells ($P < 0.01$). The results of cell immunohistochemistry also demonstrated that ICAM-1 and BCSC-1 were lower expressed and MMP-14 was highly expressed in MDA-MB-231 cells compared to those in MCF-7 cells. **Conclusion** The invasion ability of MDA-MB-231 cells *in vitro* is higher significantly than that of MCF-7 cells, and the ability may be associated with low expression of ICAM-1 and BCSC-1 and high expression of MMP-14.

**Key words**: breast cancer; invasive ability; intercellular adhesion molecule 1; breast cancer suppressor candidate 1; matrix metalloproteinase 14

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,严重威胁女性的健康,根据世界卫生组织(World Health Organization,WHO)公布的最新统计资料显示,乳腺癌目前高居女性恶性肿瘤发病率第 1 位,在总人群恶性肿瘤排列中占据第 4 位,也是中国女性最常见的恶性肿瘤之一[1-2]。虽然近年来针对乳腺癌的诊断和治疗取得明显进展,但每年仍有大量乳腺癌患者最终死于肿瘤的复发和转移。有研究证实,乳腺癌转移患者的 5 年存活率不足 25%[3]。因此,从基因水平和细胞水平探讨乳腺癌细胞的转移机制非常重要。本研究以 2 种不同乳腺癌细胞系 MCF-7(低转移株)和 MDA-MB-231(高转移株)为研究对象,通过细胞划痕实验、细胞黏附实验及 Transwell 侵袭实验比较 2 种乳腺癌细胞体外侵袭能力差异,实时荧光定量 PCR 检测并筛选肿瘤侵袭转移相关基因在 2 种细胞间表达差异。结果报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 乳腺癌细胞株 MCF-7 及 MDA-MB-231 由潍坊医学院免疫学实验室保存;达尔伯克氏必需基本培养基(Dulbecco′s modified Eagle media,DMEM)(美国 Gibco 公司);胎牛血清(美国 Hyclone 公司);Transwell 细胞培养小室(美国 COSTAR 公司),Matrigel 胶(美国 BD 公司);Trizol 试剂、逆转录试剂及实时荧光定量 PCR 试剂(大连宝生物公司);细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1,ICAM-1)抗体(美国 CST 公司),乳腺癌候选抑制蛋白 1(breast cancer suppressor candidate 1,BCSC-1)抗体和基质金属蛋白酶 14(matrix metalloproteinase 14,MMP-14)抗体(美国 Abcam 公司);Substance P(SP)免疫组化试剂盒(北京博奥森公司)。NIS-Elements D 3.2 电子显微镜(日本尼康公司);Bio-Rad iQ5 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);MK3 型酶标仪(美国 Thermo 公司)。

1.2 细胞培养 乳腺癌细胞株 MCF-7 及 MDA-MB-231 于 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 DMEM 培养基中,于 37 ℃、5% $CO_2$ 培养箱中培养,待细胞处于对数生长期时进行后续实验。

1.3 指标与方法

1.3.1 细胞划痕实验 取对数生长期细胞,胰酶消化处理,完全 DMEM 重悬并制成 $1 \times 10^5$ 个/mL 的细胞悬液,每孔 2 mL 接种于 6 孔板中,待细胞长成 80% 汇合度后弃去原培养基,加入无血清 DMEM 培养基继续培养 24 h;200 μL 无菌枪头在 6 孔板中垂直划线并于显微镜下观察 24、48 h 细胞迁移情况,NIS-Elements D 电子显微镜拍照并测量细胞的平均迁移距离(μm)。

1.3.2 细胞黏附能力测定 25 μL/孔 Matrigel 胶包被 96 孔板并 4 ℃过夜,20 μL/孔含 2% 牛血清白蛋白的 DMEM 培养基 37 ℃封阻 2 h,磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline,PBS)冲洗 3 遍。收集对数生长期细胞并调整细胞浓度至 $1 \times 10^5$ 个/mL,100 μL/孔接种于 96 孔板中。培养 2 h 后,对照组每孔加入 20 μL 噻唑蓝(5 mg/mL)继续培养 4 h;实验组洗去未黏附细胞后每孔加入 100 μL DMEM 培养基和 20 μL 噻唑蓝(5 mg/mL)继续培养 4 h。培养结束后对照组和实验组均加入三联液(10% SDS + 5% 异丁醇 + 0.01 mol/L HCl)100 μL/孔过夜,酶标仪 570 nm 测吸光度值(A 值),并比较两种细胞黏附率的差异。细胞黏附率 = 实验组 $A_{570}$/对照组 $A_{570} \times 100\%$。

1.3.3 Transwell 侵袭实验 实验前将 MDA-MB-231 细胞及 MCF-7 细胞于无血清培养基中饥饿 12 h。Matrigel 胶与 DMEM 按 1∶8 比例稀释,

60 μL/孔包被 Transwell 小室的上室面，置于 37 ℃使胶聚合，将含有 20% 血清的 DMEM 培养基加入 Transwell 小室的下室。调细胞密度至 $5 \times 10^5$ 个/mL，100 μL/孔加入 Transwell 小室中，培养 24 h 后取出培养板，弃去小室中培养基，PBS 冲洗 3 遍，预冷甲醇固定 30 min，弃去甲醇，1% 结晶紫染色 30 min，弃去结晶紫，用棉签轻轻擦掉上室中未迁移的细胞，PBS 冲洗掉背景颜色，倒置显微镜下观察细胞迁移情况；每个滤膜随机选取 5 个 200 倍视野，计数透膜细胞数。

1.3.4　实时荧光定量 PCR　采用 Trizol 法提取各组细胞总 RNA，按试剂盒说明将 400 ng RNA 逆转录为 cDNA，取 2 μL cDNA 为模板进行 Real Time PCR 反应，反应体系为 25 μL，反应条件为：94 ℃预变性 1 min；94 ℃ 30 s，55 ℃ 30 s，72 ℃ 45 s 共 40 个循环；72 ℃ 10 min；将待测基因及 β-actin 的 Ct 值代入公式 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 计算各待测基因的表达水平。2 种细胞分别以管家基因（β-actin）为对照，计算出各种基因表达量，然后再相互比较 2 种细胞中各基因表达差异。与肿瘤细胞浸润转移有关的基因：垂体瘤转化基因（pituitary tumor transforming gene，PTTG）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、缺氧诱导因子 1a（hypoxia inducible factor 1，HIF1a）、Ki67、层粘连蛋白（laminin）、骨桥蛋白（osteopontin，OPN）、ICAM-1、BCSC-1、MMP-14、β-肌动蛋白（β-actin）引物见表 1。

**表 1**　Real time PCR 所用引物序列

| 基因 | 引物序列 | 产物长度（bp） |
|---|---|---|
| PTTG | F：5′-ACCCGTGTGGTTGCTAAGG-3′ | |
| | R：5′-ACGTGGTGTTGAAACTTGAGAT-3′ | 90 |
| VEGF | F：5′-CGCAGCTACTGCCATCCAAT-3′ | |
| | R：5′-GTGAGGTTTGATCCGCATAATCT-3′ | 192 |
| HIF1a | F：5′-GGCGCGAACGACAAGAAAAAG-3′ | |
| | R：5′-CCTTATCAAGATGCGAACTCACA-3′ | 154 |
| Ki67 | F：5′-CAAAGAGAGTGTCTATCAGCCG-3′ | |
| | R：5′-ACCAAGTTTTACTACATCTGCCC-3′ | 128 |
| laminin | F：5′-GACAAACTGGTAATGGATTCCGC-3′ | |
| | R：5′-TTCTCTGTGCCGGTAAAAGCC-3′ | 98 |
| OPN | F：5′-CTCCATTGACTCGAACGACTC-3′ | |
| | R：5′-CAGGTCTGCGAAACTTCTTAGAT-3′ | 230 |
| ICAM-1 | F：5′-ATGCCCAGACATCTGTGTCC-3′ | |
| | R：5′-GGGGTCTCTATGCCCAACAA-3′ | 112 |
| BCSC-1 | F：5′-TGCTTCTGCCCCATTGAAGA-3′ | |
| | R：5′-ACTGTGCTGGTCCTTGTGAC-3′ | 175 |
| MMP-14 | F：5′-CATCTGTGACGGGAACTTTGA-3′ | |
| | R：5′-GGCAGTGTTGATGGACGCA-3′ | 163 |
| β-actin | F：5′-CCTAGAAGCATTTGCGGTGG-3′ | |
| | R：5′-GAGCTACGAGCTGCCTGACG-3′ | 416 |

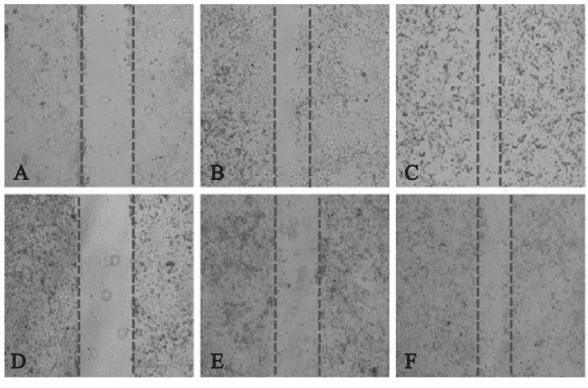
1.3.5　细胞免疫组化　调整细胞浓度至 $1 \times 10^5$ 个/mL 并接种于 6 孔板中进行爬片，24 h 后进行染色。PBS 清洗细胞 3 遍，4% 多聚甲醛固定 15 min，PBS 清洗 3 遍，0.5% Triton X-100 37 ℃温育 20 min，PBS 清洗 3 遍，3% $H_2O_2$ 37 ℃温育 15 min，滴加山羊血清工作液 37 ℃封闭 15 min，滴加一抗（BCSC-1 稀释度 1∶500；ICAM-1 稀释度 1∶200；MMP-14 稀释度 1∶500）并放入湿盒 4 ℃过夜；PBS 清洗 3 遍，滴加生物素化二抗工作液温育 30 min，PBS 洗 3 遍，滴加辣根酶标记卵白素工作液温育 15 min，PBS 洗 3 遍，二氨基联苯胺（diaminobenzidine，DAB）显色 5 min。自来水冲洗，苏木素复染，常规脱水封片。

1.4　统计分析　实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，应用 SPSS 10.0 软件进行统计分析，组间比较采用 Student′s $t$ 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，上述实验均重复 3 遍。

## 2　结　果

2.1　2 种细胞迁移距离比较（图 1）　划痕实验结果显示，MDA-MB-231 细胞 24、48 h 的平均迁移距离分别为（218.75 ± 20.16）、（211.50 ± 16.54）μm；MCF-7 细胞 24、48 h 的平均迁移距离分别为（130 ± 29.62）、（119.50 ± 25.65）μm，MDA-MB-231 细胞平均迁移距离明显长于 MCF-7 细胞，差异有统计学意义（$t = 4.93$、$6.03$，$P < 0.01$）。

2.2　细胞黏附能力测定　2 种细胞的体外黏附能力存在差异，MCF-7 细胞的平均黏附率为（0.35 ± 0.03）%，MDA-MB-231 细胞的平均黏附率为（0.52 ± 0.11）%；MDA-MB-231 细胞的黏附能力明显高于 MCF-7 细胞，（$t = 3.22$，$P < 0.05$）。

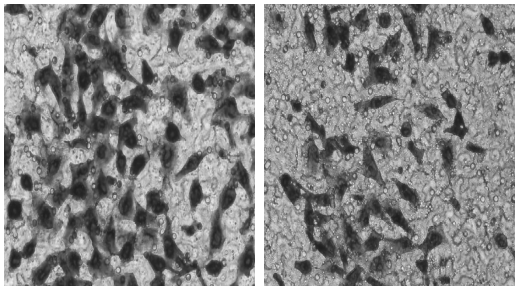



注：A、B、C：MDA-MB-231 细胞分别培养 0、24、48 h；D、E、F：MCF-7 细胞分别培养 0、24、48 h。

**图 1**　2 种乳腺癌细胞迁移距离比较（×40）

2.3　2 种细胞穿膜细胞数比较（图 2）　MDA-MB-231 细胞 24 h 平均穿膜细胞数为（57.75 ± 4.19）

个，MCF-7 细胞 24 h 平均穿膜细胞数为（35.50 ± 4.20）个；MDA-MB-231 细胞的穿膜细胞数量明显多于 MCF-7 细胞（$t = 7.49$，$P < 0.01$）。



MDA-MB-231细胞　　MCF-7细胞

**图 2**　不同乳腺癌细胞 Transwell 侵袭实验（结晶紫染色，×200）

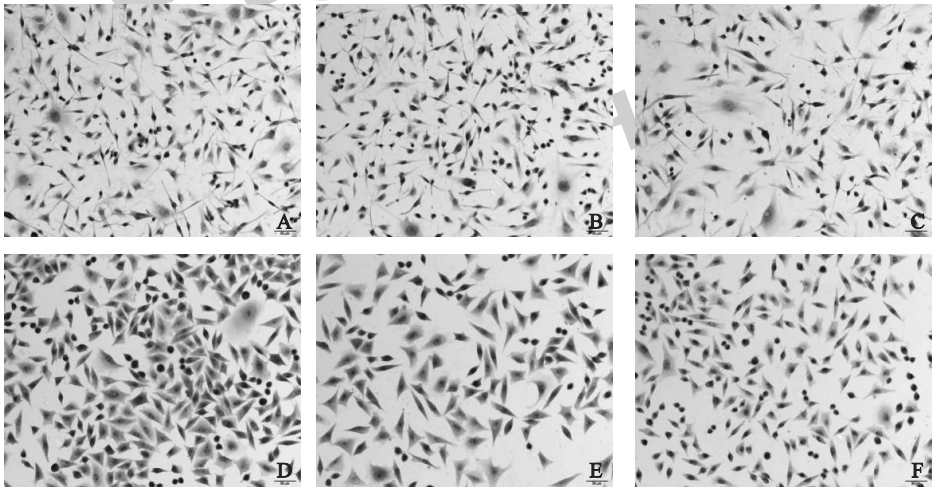
2.4　2 种细胞侵袭转移相关基因表达水平比较（表 2）　MDA-MB-231 细胞中 ICAM-1 及 BCSC-1 表达水平明显低于 MCF-7 细胞（$t = 82.52$、$38.05$，$P < 0.01$）；MDA-MB-231 细胞中 MMP-14 表达水平明显高于 MCF-7 细胞（$t = 23.06$，$P < 0.01$）。

**表 2**　2 种乳腺癌细胞侵袭转移相关基因表达比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

| 待测基因 | MCF-7 细胞 | MDA-MB-231 细胞 |
|---|---|---|
| PTTG | 1.12 ± 0.07 | 1.67 ± 0.76 |
| VEGF | 1.16 ± 0.08 | 1.40 ± 0.24 |
| HIF1a | 1.08 ± 0.09 | 1.19 ± 0.05 |
| Ki67 | 1.11 ± 0.04 | 1.62 ± 0.38 |
| Laminin | 1.13 ± 0.06 | 1.57 ± 0.34 |
| OPN | 1.04 ± 0.03 | 1.38 ± 0.34 |
| ICAM-1 | 1.06 ± 0.02 | 0.09 ± 0.01a |
| BCSC-1 | 1.05 ± 0.02 | 0.15 ± 0.03a |
| MMP-14 | 1.03 ± 0.01 | 14.43 ± 1.01a |

注：与 MCF-7 细胞比较，a $P < 0.01$。

2.5　2 种细胞中 ICAM-1、BCSC-1 及 MMP-14 表达（图 3）　免疫组化结果显示，ICAM-1、BCSC-1 及 MMP-14 在 2 种乳腺癌细胞中均有表达；其中 ICAM-1 和 MMP-14 主要表达于细胞膜上，在胞质中也有表达；BCSC-1 主要集中在细胞质，在细胞核周也有聚集现象；ICAM-1 及 BCSC-1 在 MDA-MB-231 细胞中表达低于 MCF-7 细胞，而 MMP-14 表达水平则高于 MCF-7 细胞。




注：A、B、C：MDA-MB-231 细胞 ICAM-1、BCSC-1、MMP-14 表达；D、E、F：MCF-7 细胞 ICAM-1、BCSC-1、MMP-14 表达。

**图 3**　ICAM－1、BCSC－1 以及 MMP－14 在 2 种乳腺癌细胞中的表达差异（SP，×200）

## 3　讨　论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，发病率近年来在全世界范围内呈上升趋势，严重威胁女性身心健康。在中国，乳腺癌发病率每年以 3% 速度增长[4]。虽然近年来对乳腺癌的治疗有了长足进步，但每年仍有约 30% 的患者死于转移和复发，且乳腺癌一旦复发，患者的中位生存时间不足 2 年。目前认为，肿瘤细胞的浸润和转移是导致病情恶化和患者死亡的关键因素[5]。因此，探讨影响肿瘤细胞浸润和转移的因素，控制和减少乳腺癌的复发，具有重要意义。

MCF-7 及 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株，生物学行为具有较大差异。MCF-7 属上皮细胞型，属低转移株，体外侵袭能力较弱，MDA-MB-231 属于间叶细胞型，属高转移株，体外侵袭能力较强[6]。本研究结果显示，MDA-MB-231 细胞侵袭能力明显高于 MCF-7 细胞；MDA-MB-231 细胞 ICAM-1、BCSC-1 表达水平明显低于 MCF-7 细胞，而 MMP-14 表达水平明显高于 MCF-7 细胞。ICAM-1 作为一种重要的细胞间黏附分子，广泛参与细胞生长、分化、凋亡、血管生成及肿瘤细胞的浸润和转移等过程[7]。目前对 ICAM-1 在肿瘤浸润转移中的具体作用尚存争议。有观点认为，ICAM-1 表达缺失或下调，能够降低肿瘤细胞之间的附着能力，有助于肿瘤细胞脱离癌巢并转移至远端组织，而且低水平的 ICAM-1 能通过减少与其配体分子的结合而逃脱机体杀伤性 T 细胞的识别和杀伤，从而逃脱机体免疫系统的监视，

造成肿瘤的免疫逃逸现象[8-9]。有研究证实 ICAM-1 还可以抑制肿瘤细胞增殖从而发挥抑癌作用[10]。ICAM-1 在乳腺癌、肺癌和胰腺癌等肿瘤中高表达,能够通过促进肿瘤细胞与淋巴管内皮细胞或血管内皮细胞之间的黏附,从而促进肿瘤细胞的侵袭和转移[11]。BCSC-1 是从早期乳腺癌患者中发现的一个抑癌基因,定位于人类染色体 11q23 ~ q24,在乳腺癌、肺癌和食管癌等多种肿瘤中表达均下调或缺失[12-13]。Anghel 等[14]证实 BCSC-1 能够通过下调微小转录因子( microphthalmia transcription factor, MITF)的表达抑制黑色素瘤的细胞增殖。BCSC-1 对人乳腺癌细胞具有抑制性作用,转染 BCSC-1 基因能有效降低人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外侵袭能力[15]。MMP-14 即 MT1 – MMP,是一种膜型基质金属蛋白酶,在多种肿瘤细胞中高表达。MMP-14 不仅能够通过降解胶原、破坏基质膜以及形成浸润性伪足等方式促进肿瘤细胞侵袭转移,还可通过激活其他的 MMPs 如 MMP – 2 和 MMP – 13 进一步扩大其降解细胞外基质能力,高表达 MMP-14 的肿瘤患者一般预后较差[16-18]。MMP-14 在乳腺癌中高表达,通过激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)等信号通路促进肿瘤发展,还可通过浸润性伪足的形成促进肿瘤细胞的浸润与转移[19]。阻断 MMP-14 活性可明显抑制小鼠乳腺癌细胞系 4T1 和 E0771 在小鼠乳腺中的成瘤能力[20]。Mali 等[21]研究肠内酯对乳腺癌细胞的影响中发现,MMP-14 在 MCF-7 细胞中的表达水平低于 MDA-MB-231 细胞。与本研究结果一致。

综上所述,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭能力明显高于 MCF-7 细胞,其机制可能与细胞中 ICAM-1、BCSC-1 低表达、MMP-14 高表达有关。

**参考文献**


[1] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. The updated incidences and mortalities of major cancers in China, 2011[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(3): 1 – 6.

[2] 郑艳敏,沈月平,刘银梅,等. 中国女性乳腺癌危险因素 Meta 分析[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(12): 1645 – 1648.

[3] Hong W, Dong E. The past, present and future of breast cancer research in China[J]. Cancer Letters, 2014, 351(1): 1 – 5.

[4] 杨海英,朱建红,金玉凤. 社区居民乳腺癌患病及危险因素调查[J]. 中国公共卫生管理, 2015(4): 573 – 574.

[5] Ortiz-Martinez F, Sanmartin E, Pomares-Navarro E, et al. Osteopontin regulates VEGFA and ICAM-1 mRNA expression in breast carcinoma[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2015, 143(6): 812 – 822.

[6] 尹玉慧,吕新全,杨建萍,等. 干细胞样细胞在不同乳腺癌细胞系的标记研究[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(23): 4286 – 4289.

[7] Ramos TN, Bullard DC, Barnum SR. ICAM-1: isoforms and phenotypes[J]. The Journal of Immunology, 2014, 192(10): 4469 – 4474.

[8] Jenkinson C, Elliott V, Menon U, et al. Evaluation in pre-diagnosis samples discounts ICAM-1 and TIMP-1 as biomarkers for earlier diagnosis of pancreatic cancer[J]. Journal of Proteomics, 2015, 113: 400 – 402.

[9] Kotteas EA, Boulas P, Gkiozos I, et al. The intercellular cell adhesion molecule-1 ( icam-1) in lung cancer: implications for disease progression and prognosis[J]. Anticancer Res, 2014, 34(9): 4665 – 4672.

[10] Groote MLD, Kazemier HG, Huisman C, et al. Upregulation of endogenous ICAM-1 reduces ovarian cancer cell growth in the absence of immune cells[J]. International Journal of Cancer, 2014, 134(2): 280 – 290.

[11] Haustein M, Ramer R, Linnebacher M, et al. Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1[J]. Biochemical Pharmacology, 2014, 92(2): 312 – 325.

[12] Zhao CL, Yu WJ, Gao ZQ, et al. Association of BCSC-1 with human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Neoplasma, 2015, 62(5): 765 – 769.

[13] Martin ES, Cesari R, Pentimalli F, et al. The BCSC-1 locus at chromosome 11q23-q24 is a candidate tumor suppressor gene [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(20): 11517 – 11522.

[14] Anghel SI, Correarochal R, Budinská E, et al. Breast cancer suppressor candidate-1 ( BCSC-1) is a melanoma tumor suppressor that down regulates MITF[J]. Pigment Cell and Melanoma Research, 2012, 25(4): 482 – 487.

[15] 邸大琳,陈蕾,王丽娜,等. BCSC-1 基因异位表达对 MDA-MB-231 体外侵袭能力影响及其机制的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(6): 415 – 419.

[16] Dong Y, Chen G, Gao M, et al. Increased expression of MMP14 correlates with the poor prognosis of Chinese patients with gastric cancer[J]. Gene, 2015, 563(1): 29 – 34.

[17] Wu KP, Li Q, Lin FX, et al. MT1-MMP is not a good prognosticator of cancer survival: evidence from 11 studies[J]. Tumor Biology, 2014, 35(12): 12489 – 12495.

[18] Williams KC, McNeilly RE, Coppolino MG. SNAP23, syntaxin4, and vesicle-associated membrane protein 7(VAMP7) mediate trafficking of membrane type 1-matrix metalloproteinase(MT1-MMP) during invadopodium formation and tumor cell invasion[J]. Molecular Biology of the Cell, 2014, 25(13): 2061 – 2070.

[19] Rosse C, Lodillinsky C, Fuhrmann L, et al. Control of MT1-MMP transport by atypical PKC during breast-cancer progression [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2014, 111(18): 1872 – 1879.

[20] Ager EI, Kozin SV, Kirkpatrick ND, et al. Blockade of MMP14 activity in murine breast carcinomas: implications for macrophages, vessels, and radiotherapy[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2015, 107(4): v17.

[21] Mali AV, Wagh UV, Hegde MV, et al. In vitro anti-metastatic activity of enterolactone, a mammalian lignan derived from flax lignan, and down-regulation of matrix metalloproteinases in MCF-7 and MDA MB 231 cell lines[J]. Indian Journal of Cancer, 2012, 49(1): 181 – 187.


**收稿日期**: 2015-01-27　　(解学魁编辑　张翠校对)