

文章编号 1006-8147(2020)02-0183-05

综述

## ZIP4 与肿瘤生物学行为的研究进展

朱婷婷 综述,周旋 审校

(天津医科大学肿瘤医院颌面和耳鼻喉肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**摘要** 锌铁调控蛋白(ZIP)4是一种锌离子转运蛋白,不仅参与肠道上皮细胞锌离子的吸收,而且在肿瘤的发生、发展中也起着十分重要的作用。ZIP4的过表达促进了多种上皮源性恶性肿瘤的发生及转移,然而抑制ZIP4的表达可以有效抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。目前研究认为,ZIP4介导的肿瘤侵袭转移主要是通过促进EMT的发生、促进炎症介质的产生、促进血管新生等方式进行,而且ZIP4表达高低与肿瘤化疗耐药具有相关性。

**关键词** 上皮间质转化;锌离子转运蛋白ZIP4;肿瘤发生;转移

**中图分类号** R73

**文献标志码** A

锌是人体必需的微量元素之一,参与生物体内多种生理活动,例如调节酶的活性,参与体内电子传递,调控基因表达等<sup>[1]</sup>。最新研究表明,锌对肿瘤的生长和转移起重要作用,因为锌是许多涉及血管生成、细胞增殖和癌细胞转移的酶的重要组成部分,也是许多金属酶的必要激活剂<sup>[2]</sup>。研究表明,缺锌可引起生物体内细胞凋亡,但高浓度的锌具有细胞毒性,因此机体进化出一套复杂的系统来维持锌浓度的稳态。这一过程主要依赖于两大基因家族编码的蛋白来实现:SLC39编码的锌铁调控蛋白(ZRT, IRT-like protein, ZIP)蛋白家族和SLC30编码的锌转运体(Zn Transporter, ZnT)蛋白家族。两者作用相反,ZIP蛋白家族主要负责将锌离子从细胞外或细胞器(或囊泡)转运至细胞质中;而ZnT蛋白家族则使锌离子自细胞质转运到循环血液或移入细胞器(或囊泡),两者共同维持细胞内外锌离子的稳态<sup>[3]</sup>,这对于维持机体正常生理活动起着至关重要作用。

在ZIP家族的14种跨膜蛋白中,仅发现ZIP4和ZIP5在肠道上皮细胞中有表达。ZIP4主要分布在十二指肠和空肠上皮细胞的顶端膜上,由8个跨膜结构域组成,是锌进入肠道上皮细胞最重要的转运蛋白。ZIP4在肠道上皮细胞中的表达和分布受肠道内锌量调节,当肠道中锌缺乏时,肠道上皮细胞中ZIP4表达量明显增加,并且主要集聚在肠道上皮细胞的顶端膜上;相反,当锌摄入增多时,肠道上皮细胞中ZIP4表达量减少,肠道上皮细胞顶端膜上ZIP4表达量急剧下降,此时ZIP4主要位于细胞质核

周囊泡中<sup>[4]</sup>。有研究表明敲低ZIP4,会降低细胞内锌含量,导致与DNA合成有关的脱氧胸苷激酶活性降低,细胞生长迟缓,免疫反应受损,伤口愈合变慢并阻碍骨骼发育<sup>[2,5]</sup>。

### 1 ZIP4表达紊乱与肿瘤关系密切

大量研究表明ZIP4的异常表达与肿瘤的发生和转移有着密切关系<sup>[6-8]</sup>。Oncomine数据库(<http://www.oncomine.org>)分析了多种恶性肿瘤中ZIP4的表达,在淋巴瘤、胶质瘤、恶性黑色素瘤、胰腺癌、口腔鳞癌、卵巢癌、转移性结肠癌等多种恶性肿瘤中ZIP4表达升高,且与肿瘤的恶性程度、临床分期相关<sup>[9-11]</sup>。但在前列腺癌中ZIP4的表达量较正常组织明显减少,表现为抑癌基因的功能<sup>[12]</sup>。这些结果表明ZIP4表达紊乱是恶性肿瘤的特异性分子标签之一。

### 2 ZIP4与肿瘤细胞周期

来自多个不同研究小组的研究表明,敲低ZIP4可以通过阻滞G<sub>1</sub>/S期的细胞周期进程来抑制肿瘤细胞增殖<sup>[11-14]</sup>。Ishida等<sup>[11]</sup>进行细胞周期分析时发现,敲低ZIP4后,G<sub>1</sub>期细胞数明显多于对照组,证明敲低ZIP4可以使细胞周期被阻滞在G<sub>1</sub>期从而抑制细胞增殖。同时发现,敲低ZIP4后,CDKIs表达升高,细胞周期蛋白D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白E(cyclin E)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK2)、CDK4和CDK6表达减少。有研究显示,ZIP4在胰腺癌中通过激活白细胞介素(IL)-6/信号转导与转录激活因子(STAT)3信号通路来调控肿瘤细胞的生长,其通过CREB引起IL-6表达增加,IL-6又激活STAT3并导致cyclin D1表达增加,进而导致胰腺癌细胞增殖和肿瘤进展。Cyclin D1是G<sub>1</sub>/S期转化的关键细胞周期调控蛋白<sup>[15]</sup>,cyclin D1与CDK(CDK4或CDK6)的结

**基金项目** 国家自然科学基金资助项目编号(81872206,81872495)

**作者简介** 朱婷婷(1993-),女,硕士在读,研究方向:头颈部肿瘤;通信作者:周旋,E-mail:byron2000zhou@sina.com

合导致成视网膜细胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化,E2F被释放、活化,解除了S期所需要基因的转录阻断,细胞由G<sub>1</sub>期向S期转化<sup>[16]</sup>。E2F1的转录靶点包括细胞周期蛋白(如CDC2、CDC25A、cyclin D1和cyclin E)与DNA复制和(或)DNA修复所需的蛋白(如DHFR、DNA聚合酶 $\alpha$ 、RCF3和Rad52E),这些蛋白都是细胞周期G<sub>1</sub>/S期转换至关重要的蛋白<sup>[17]</sup>。因此,敲低ZIP4时,cyclin D1表达会减少,继而影响E2F1的表达,从而导致细胞周期阻滞。

### 3 ZIP4与肿瘤细胞凋亡

多项研究表明减少肿瘤细胞中ZIP4的表达可以通过不同信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞生长<sup>[18]</sup>。生物体内细胞经典的凋亡方式是Bcl-2和caspase通路,最常见的细胞凋亡方式是通过caspase介导的<sup>[19-20]</sup>。Caspase-9是内源性凋亡通路的上游启动子,可诱导下游caspase信号通路级联放大<sup>[21]</sup>。Cui等<sup>[22]</sup>研究发现,在低锌环境中,caspase-9/caspase-7/PARP级联反应可以诱导细胞凋亡,而ZIP4过表达可以抑制caspase-9和caspase-7裂解并阻断凋亡信号转导,进一步抑制PARP的切割,从而减少细胞凋亡。细胞色素C是caspase-9的激活剂,Bax和Bak可以通过线粒体和内质网途径促进细胞凋亡<sup>[23]</sup>。ZIP4过表达时细胞色素C和Bax下调,而ZIP4沉默时细胞色素C和Bax表达升高,而Bak表达没有差异,所以,ZIP4很可能是通过细胞色素C和Bax途径产生对凋亡的抗性。除了由caspase-9诱发的内在信号转导途径外,凋亡信号转导中的其他关键参与者,例如由caspase-8启动的TNF途径<sup>[24]</sup>和由凋亡诱导因子(AIF)介导的半胱天冬酶非依赖途径<sup>[25]</sup>,可能也参与ZIP4介导的细胞凋亡的抗性。在头颈部鳞癌的一项研究中,证实激活的EGFR可以通过IL-6/JAK/STAT3信号通路上调PD-L1的表达。用表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)处理细胞可以下调IL-6/JAK/STAT3途径的活化,进而减少PD-L1的表达,从而促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[26]</sup>。Xu等<sup>[27]</sup>研究表明ZIP4可以抑制凋亡相关蛋白caspase-3、caspase-9、BAX的表达,增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,抑制肝癌细胞凋亡并促进肝癌的进展。因此,降低肿瘤细胞中ZIP4的表达可以诱导肿瘤细胞凋亡。

### 4 ZIP4对肿瘤细胞侵袭转移的影响

ZIP4在肿瘤侵袭转移中起着重要作用。多项研究表明ZIP4在肿瘤组织中的表达高于非肿瘤组织,ZIP4表达与肿瘤迁移、侵袭、复发、Child-Turcotte-Pugh评分、总生存期和无瘤生存期显著相关<sup>[27]</sup>。ZIP4

促进肿瘤侵袭转移主要通过以下几种方式:促进肿瘤细胞发生上皮-间充质转化(EMT),主要包括解除细胞间连接结构,促进细胞肌动蛋白骨架重排,降解细胞外基质等;促进炎症介质的产生,增加血管通透性进而促进肿瘤细胞渗入血管及淋巴管;促进血管新生。

4.1 ZIP4促进肿瘤细胞发生EMT EMT是促进肿瘤细胞侵袭、转移的一个关键因素。EMT的特征是细胞失去连接和细胞极性改变,同时细胞获得间质表型和侵袭能力。E-钙黏蛋白(cadherin)表达的缺失是发生EMT的主要诱因。一些研究表明ZIP4可以通过解除细胞间连接结构,促进细胞肌动蛋白骨架重排,促进细胞外基质的降解等方式,促进EMT的发生,进而促进肿瘤细胞的侵袭、转移。

4.1.1 解除细胞间连接结构 ZO-1和claudin-1是防止癌细胞迁移的重要的细胞间连接蛋白。Liu等<sup>[28]</sup>的最新研究表明,ZIP4在胰腺癌细胞中以ZEB1依赖的方式抑制ZO-1和claudin-1的表达,进而导致FAK和Paxillin的磷酸化,促进肿瘤的迁移和侵袭,而且ZIP4抑制ZO-1和claudin-1的表达是独立于CREB的调控。ZEB1是锌依赖的转录因子,主要通过TGF- $\beta$ 、BMP、NF- $\kappa$ B和Notch等信号通路参与肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[29-30]</sup>。因此,在胰腺癌中阻断ZIP4-ZEB1-ZO-1-claudin-1-FAK-Paxillin信号通路或许能为胰腺癌的治疗提供新的思路。Wu等<sup>[31]</sup>在研究中发现敲低ZIP4后可以诱导更多上皮样表型的表达,如E-钙黏蛋白表达升高,而一些间质表型指标如FSP-1和N-钙黏蛋白表达降低,进而抑制EMT的发生。

4.1.2 抑制肿瘤细胞的转移能力 Zhang等<sup>[32]</sup>在研究胰腺癌时发现,ZIP4/CREB促进miR-373转录并以“单击多靶”的方式调节TP53INP1、LATS2和CD44等基因表达。TP53INP1是促凋亡应激诱导的p53靶基因,其表达增加可以抑制肿瘤细胞生长<sup>[33]</sup>。LATS2是一种丝氨酸-苏氨酸激酶,是在p53介导的CDK通路中起重要作用的肿瘤生长抑制剂<sup>[34]</sup>。CD44是透明质酸的细胞表面受体,并且是乳腺癌、前列腺癌和结肠癌中的已知肿瘤转移抑制因子<sup>[35]</sup>。因此,ZIP4可以通过下调TP53INP1、LATS2和CD44影响胰腺癌细胞增殖、侵袭和转移能力,表明ZIP4-CREB-miR-373信号转导通路可能参与促进胰腺癌细胞生长。

4.1.3 促进肌动蛋白骨架重排 Liu等<sup>[28]</sup>发现ZIP4可导致FAK和paxillin的磷酸化。FAK在整合素和RTK介导的信号转导中起核心作用,并在细胞骨架



变化、板状伪足形成和细胞增殖和运动中起关键作用。Paxillin是细胞外基质(ECM)和肌动蛋白细胞骨架之间联系的桥梁<sup>[14]</sup>,酪氨酸磷酸化对于paxillin促进肿瘤细胞的侵袭性是必需的。因此,ZIP4可以通过促进FAK和paxillin的磷酸化进而促进肌动蛋白骨架重排,促进EMT的发生。本课题组通过比较用不同浓度锌离子处理和过表达ZIP4的Detroit562细胞和Fadu细胞中细胞骨架F-actin形态学改变,发现高浓度锌离子处理组中肿瘤细胞侵袭性伪足数量明显增加,F-actin由原来卷曲型纤维转变为应力型纤维,这提示ZIP4过表达可以促进HNSCC细胞骨架重塑,增加细胞的侵袭能力。

**4.1.4 ZIP4促进ECM的降解** 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases,MMPs)是一组能够降解ECM的锌离子依赖型内肽酶。ECM和基底膜的降解是肿瘤侵袭和转移的关键环节。Zhang等<sup>[36]</sup>研究胰腺癌时发现ZIP4过表达的异种移植瘤中,两种主要的MMP(MMP-2和MMP-9)的表达比载体对照异种移植瘤组明显增加,MMP是在癌细胞侵袭和转移中发挥关键作用的酶,表明ZIP4可能通过MMP途径促进胰腺癌细胞生长和侵袭。Xu等<sup>[27]</sup>在肝癌的研究中也发现ZIP4的过表达导致MMP-2和MMP-9的表达明显增加。因此,ZIP4可以通过促进ECM的降解促进EMT发生。

**4.1.5 ZIP4促进肿瘤细胞获得抗衰老、抗凋亡抗性** Fan等<sup>[37]</sup>在卵巢癌研究中表明敲低ZIP4会降低卵巢癌细胞的失巢凋亡抗性和集落形成活性、球体形成活性和耐药性等肿瘤干细胞相关活性。说明ZIP4可以通过增加肿瘤干细胞相关活性促进EMT发生。

**4.2 促进炎症介质的产生** 在肿瘤侵袭模型中,肿瘤细胞产生的炎症介质IL-1、TNF- $\alpha$ 及IL-6主要是通过NF- $\kappa$ B和STAT3途径促进MMPs表达,影响癌细胞的侵袭性和转移能力。Zhang等<sup>[15]</sup>研究表明ZIP4过表达引起CREB磷酸化,IL-6分泌增加,进而激活STAT3并导致cyclin D1表达增加,导致胰腺癌中细胞增殖和肿瘤进展。Li等<sup>[38]</sup>研究表明在胰腺癌细胞中敲低ZIP4的表达时,NF- $\kappa$ B的活性明显降低,表明NF- $\kappa$ B也可能参与ZIP4沉默诱导的胰腺癌细胞生长抑制。NF- $\kappa$ B是肿瘤相关炎症的重要调节因子之一,可以诱导转录因子snail和Twist转录,进而促进肿瘤细胞的EMT<sup>[39]</sup>。

**4.3 ZIP4促进血管新生** 神经纤毛蛋白(NRPS)是I型跨膜糖蛋白,一些研究表明,NRPS在肿瘤生长和血管生成中起重要作用,并有可能作为预测前列腺癌、乳腺癌和胰腺癌的进展的生物标志物。Zhang

等<sup>[36]</sup>发现ZIP4过表达的胰腺癌异种移植瘤中神经纤毛蛋白-1(NRP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)表达升高,这表明ZIP4介导的胰腺癌细胞生长可能与其促血管新生有关。

## 5 ZIP4与肿瘤细胞化疗耐药

Li等<sup>[38]</sup>研究发现在胰腺癌细胞中敲低ZIP4的表达时,NF- $\kappa$ B的活性明显降低,cyclin D1表达也明显降低,继而导致化疗药物(如顺铂和氟嘧啶)的肿瘤生长抑制作用增强。研究表明NF- $\kappa$ B信号通路与胰腺癌产生化疗耐药性密切相关,其可以通过诱导抗凋亡bcl2蛋白的表达来促进癌细胞产生化疗耐药<sup>[17,20]</sup>。因此,在cyclin D1过表达细胞中观察到NF- $\kappa$ B活化增加可能反过来上调抗细胞凋亡蛋白的表达,最终保护细胞免于凋亡。Biliran等<sup>[40]</sup>研究发现,在Ela-myc胰腺肿瘤细胞系中过表达ZIP4会上调cyclin D1,使得肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性,相反,敲低ZIP4后,cyclin D1表达减少会导致对顺铂诱导的凋亡的敏感性增加。这些研究表明ZIP4影响cyclin D1的表达后,参与了胰腺癌化疗耐药,这也是胰腺癌中ZIP4升高可能会产生不良预后的原因之一。Wu等<sup>[31]</sup>研究也证明了ZIP4增强了非小细胞肺癌细胞对顺铂治疗的抗性。因此,ZIP4可以作为肿瘤化疗耐药的重要预测分子和逆转肿瘤化疗耐药的候选靶点。

## 6 ZIP4与肿瘤患者预后相关

Xu等<sup>[27]</sup>研究表明ZIP4与肿瘤复发、肿瘤大小、TNM分期和CTP评分相关。ZIP4表达高的患者具有更高的复发率和更短的生存时间。因此,ZIP4高表达可以作为肝癌后肝移植总体存活率的独立且有效的预后因素,可以作为一个新的治疗靶点和肝癌后肝移植合适的预后标志物。Lin等<sup>[9]</sup>研究表明与ZIP4表达水平显著相关的基因主要是转录因子如锌指蛋白、DNA或RNA结合蛋白,它们高度参与细胞侵袭和血管生成,并且与患者的生存率呈负相关。ZIP4表达与胶质瘤患者的肿瘤分级和临床结果显著相关,可能成为胶质瘤患者有希望的生物标志物。

综上所述,ZIP4在多种肿瘤细胞的增殖、细胞周期演进与侵袭转移等方面都发挥着重要作用,这使得ZIP4可能具有成为预测肿瘤进展、复发与转移的重要分子标志物的潜能。因此需要进一步研究ZIP4与肿瘤发生、发展的关系以开发新型肿瘤治疗方法。

### 参考文献:

- [1] Mao X Q, Kim B E, Wang F D, et al. A histidine-rich cluster mediates the ubiquitination and degradation of the human Zinc trans-

- porter, hZIP4, and protects against Zinc cytotoxicity[J]. *Biophys J*, 2007, 282(S):63A
- [2] Voelkel-Meiman K, Cheng S Y, Morehouse S J. Synaptonemal complex proteins of budding yeast define reciprocal roles in MutS gamma-mediated crossover formation[J]. *Genetics*, 2016, 203(3):1091
  - [3] Zhang T, Sui D X, Hu J. Structural insights of ZIP4 extracellular domain critical for optimal Zinc transport[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11979
  - [4] Huang D P, Hu Q L, Fang S L, et al. Dosage effect of Zinc glycine chelate on Zinc metabolism and gene expression of Zinc transporter in intestinal segments on rat[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171(2):363
  - [5] Yang J X, Zhang Z C, Zhang Y Q, et al. ZIP4 promotes muscle wasting and cachexia in mice with orthotopic pancreatic tumors by stimulating RAB27B-regulated release of extracellular vesicles from cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(3): 722
  - [6] Cottin S C, Roussel G, Gambling L A, et al. The effect of maternal Iron deficiency on Zinc and Copper levels and on genes of Zinc and Copper metabolism during pregnancy in the rat[J]. *Br J Nutr*, 2019, 121(2):121
  - [7] Gartmann L, Wex T, Gruengreiff K, et al. Expression of zinc transporters ZIP4, ZIP14 and ZnT9 in hepatic carcinogenesis—an immunohistochemical study[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 49: 35
  - [8] Cai Q, Fan Q, Buechlein A, et al. Changes in mRNA/protein expression and signaling pathways in *in vivo* passaged mouse ovarian cancer cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0197404
  - [9] Lin Y, Chen Y, Wang Y Z, et al. ZIP4 is a novel molecular marker for glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(8):1008
  - [10] Yang J, Zhang Y, Cui X, et al. Gene profile identifies Zinc transporters differentially expressed in normal human organs and human pancreatic cancer[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(3): 401
  - [11] Ishida S, Kasamatsu A, Endo-Sakamoto Y A, et al. Novel mechanism of aberrant ZIP4 expression with Zinc supplementation in oral tumorigenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 339
  - [12] Chen Q G, Zhang Z, Yang Q, et al. The role of Zinc transporter ZIP4 in prostate carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(6): 906
  - [13] Kurdzo E L, Obeso D, Chuong H, et al. Meiotic centromere coupling and pairing function by two separate mechanisms in *saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genetics*, 2017, 205(2):657
  - [14] Li Y T, Burridge K. Cell-cycle-dependent regulation of cell adhesions: adhering to the schedule three papers reveal unexpected properties of adhesion structures as cells progress through the cell cycle[J]. *Bioessays*, 2019, 41(1): e1800165
  - [15] Zhang Y, Bharadwaj U, Logsdon C D, et al. ZIP4 regulates pancreatic cancer cell growth by activating IL-6/STAT3 pathway through Zinc finger transcription factor CREB[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5):1423
  - [16] Bertoli C, Skotheim J M, de Bruin R A. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 518
  - [17] Zhang X Q, Feng H, Du J, et al. Aspirin promotes apoptosis and inhibits proliferation by blocking G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> into S phase in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via downregulation of JAK/STAT3 and NF-kappa B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6):3135
  - [18] Vaeth M, Feske S. Ion channelopathies of the immune system[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 52: 39
  - [19] Li Z X, Wang Y Z, Liu X, et al. Interleukin-32 epsilon induces caspase-independent apoptosis mediated by N-Myc interactor in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *FEBS J*, 2019, 286(3): 572
  - [20] Cao P, Feng Y, Deng M, et al. MiR-15b is a key regulator of proliferation and apoptosis of chondrocytes from patients with condylar hyperplasia by targeting IGF1, IGF1R and BCL2[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(2): 336
  - [21] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 742
  - [22] Cui X B, Zhang Y Q, Yang J X, et al. ZIP4 confers resistance to Zinc deficiency-induced apoptosis in pancreatic cancer[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(7): 1180
  - [23] Shankar S, Srivastava R K. Bax and Bak genes are essential for maximum apoptotic response by curcumin, a polyphenolic compound and cancer chemopreventive agent derived from turmeric, *Curcuma longa*[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(6): 1277
  - [24] Qian Q Z, Cao X K, Wang B, et al. TNF-alpha-TNFR signal pathway inhibits autophagy and promotes apoptosis of alveolar macrophages in coal worker's pneumoconiosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):5953
  - [25] Madungwe N B, Feng Y S, Lie M H, et al. Mitochondrial inner membrane protein (mitofilin) knockdown induces cell death by apoptosis via an AIF-PARP-dependent mechanism and cell cycle arrest[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(1): C28
  - [26] Zhang N, Zeng Y Y, Du W W, et al. The EGFR pathway is involved in the regulation of PD-L1 expression via the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1360
  - [27] Xu X, Guo H J, Xie H Y, et al. ZIP4, a novel determinant of tumor invasion in hepatocellular carcinoma, contributes to tumor recurrence after liver transplantation[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(3): 245
  - [28] Liu M Y, Yang J X, Zhang Y Q, et al. ZIP4 promotes pancreatic cancer progression by repressing ZO-1 and claudin-1 through a ZEB1-dependent transcriptional mechanism[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(13): 3186
  - [29] Lehmann W, Mossmann D, Kleemann J, et al. ZEB1 turns into a transcriptional activator by interacting with YAP1 in aggressive cancer types[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10498
  - [30] Kurahara H, Takao S, Maemura K, et al. Epithelial-mesenchymal transition and mesenchymal-epithelial transition via regulation of ZEB-1 and ZEB-2 expression in pancreatic cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(7): 655
  - [31] Wu D M, Liu T, Deng S H, et al. SLC39A4 expression is associated with enhanced cell migration, cisplatin resistance, and poor survival in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7211
  - [32] Zhang Y Q, Yang J X, Cui X B, et al. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(9): 1322
  - [33] Gironella M, Seux M, Xie M J, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its

- restoration inhibits pancreatic tumor development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007,104(41): 16170
- [34] Voorhoeve P M, Le Sage C, Schrier M, et al. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors[J]. *Cell*, 2006,124(6):1169
- [35] Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, et al. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2008,10(2): 202
- [36] Zhang Y, Chen C, Yao Q, et al. ZIP4 upregulates the expression of neuropilin -1, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteases in pancreatic cancer cell lines and xenografts[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(3):236
- [37] Fan Q P, Cai Q C, Li P F, et al.The novel ZIP4 regulation and its role in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2017,8(52): 90090
- [38] Li M, Zhang Y Q, Bharadwaj U, et al. Down-regulation of ZIP4 by RNA interference inhibits pancreatic cancer growth and increases the survival of nude mice with pancreatic cancer xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19): 5993
- [39] Bartis D, Mise N, Mahida R Y, et al.Epithelial -mesenchymal transition in lung development and disease: does it exist and is it important[J]. *Thorax*, 2014, 69(8): 760
- [40] Biliran H, Wang Y, Banerjee X, et al. Overexpression of cyclin D1 promotes tumor cell growth and confers resistance to cisplatin - mediated apoptosis in an elastase -myc transgene -expressing pancreatic tumor cell line[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(16): 6075

(2019-03-03 收稿)

(上接第 170 页)

- [10] Nese N, Martignoni G, Fletcher C D, et al. Pure epithelioid PEComas (so -called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(2): 161
- [11] Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with malignant features: Histological evaluation and novel immunohistochemical findings[J]. *Pathol Int*, 2014, 64(3): 133
- [12] Li W, Guo L, Bi X, et al. Immunohistochemistry of p53 and Ki-67 and p53 mutation analysis in renal epithelioid angiomyolipoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9446
- [13] Ooi S M, Vivian J B, Cohen R J. The use of the Ki-67 marker in the pathological diagnosis of the epithelioid variant of renal angiomyolipoma[J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(3): 559
- [14] Guo B, Song H, Yue J, et al. Malignant renal epithelioid angiomyolipoma: A case report and review of the literature[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 95
- [15] Espinosa M, Roldan-Romero J M, Duran I, et al. Advanced sporadic renal epithelioid angiomyolipoma: case report of an extraordinary response to sirolimus linked to TSC2 mutation[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 561
- [16] Shitara K, Yatabe Y, Mizota A, et al. Dramatic tumor response to everolimus for malignant epithelioid angiomyolipoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(6): 814-816
- [17] 石泓哲, 李长岭, 寿建忠, 等. 肾上皮样血管平滑肌脂肪瘤的诊治[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(3): 207
- [18] Brimo F, Robinson B, Guo C, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with atypia: a series of 40 cases with emphasis on clinicopathologic prognostic indicators of malignancy[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(5): 715
- [19] Zhan R, Li Y Q, Chen C Y, et al. Primary kidney malignant epithelioid angiomyolipoma: Two cases report and review of literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(32): e11805
- [20] Wen J, Li H Z, Ji Z G, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma without obvious local progress in 10 years: a case report and literature review[J]. *Ir J Med Sci*, 2011, 180(2): 557
- [21] Aydin H, Magi-Galluzzi C, Lane B R, et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic study of 194 cases with emphasis on the epithelioid histology and tuberous sclerosis association[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(2): 289

(2019-09-26 收稿)

(上接第 177 页)

- intraocular lens biofilms and fluids after long-term uncomplicated cataract surgery[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016,169(9):46
- [10] Kam J K, Buck D, Dawkins R, et al. Survey of prophylactic intracameral antibiotic use in cataract surgery in an Australian context[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014,42 (4):398
- [11] 罗俊峰,覃佳佳. 我院眼科围术期预防性抗菌药物的应用调查[J]. *临床合理用药*, 2018,1(11): 120
- [12] Relhan N, Albin T A, Pathengay A, et al. Endophthalmitis caused by gram-positive organisms with reduced vancomycin susceptibility: literature review and options for treatment[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(4):446
- [13] 钮心瑜,邱海燕,周虹单,等. 头孢唑啉钠对白内障患者术后眼内感染的预防控制效果分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017,27(6): 1349
- [14] Chen P Q, Han X M, Zhu Y N, et al. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluorometholone 0.1% combined with levofloxacin 0.5% and tobramycin/dexamethasone eye drops after cataract surgery[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(11):1619
- [15] 侯宁. 氨基糖苷类抗菌药物及其临床应用评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2014,14(8):683
- [16] Asencio M A, Huertas M, Carranza R, et al. Impact of changes in anti-biotic prophylaxis on postoperative endophthalmitis in a Spanish hospital[J]. *Ophthalmic Epidemiol*, 2014,21(1):45
- [17] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:8-9

(2019-10-15 收稿)