

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.03.015

## 肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体 4 在结直肠癌组织中的表达及其对侵袭能力的影响\*

任海亮, 李云涛, 张 抒, 龙飞伍, 古建辉  
(四川省成都市第三人医院普外科 610031)

**[摘要]** **目的** 观察肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体 4(ARPC4)在结直肠癌组织、癌旁组织中的表达情况,分析 ARPC4 蛋白的表达变化与结直肠癌患者临床病理指标及预后的关系。**方法** 应用实时荧光定量 PCR 和 Western blot 检测肿瘤组织和癌旁组织中 ARPC4 的 mRNA 及蛋白表达情况,应用免疫组织化学检测 ARPC4 在 110 例结肠癌患者的结肠癌组织和癌旁组织中的表达情况;分析 ARPC4 蛋白的表达与结直肠癌患者临床病理指标及预后的关系。采用 Transwell 法检测结直肠癌细胞系 HCT-8 中 ARPC4 敲降后细胞侵袭能力的变化;应用 Western blot 研究 ARPC4 影响结直肠癌细胞侵袭相关蛋白,分析 ARPC4 影响结直肠癌细胞侵袭能力的分子机制。**结果** 实时荧光定量 PCR 和 Western blot 的结果显示,ARPC4 在结肠癌组织中表达明显高于癌旁组织( $P<0.01$ )。免疫组织化学的结果显示,ARPC4 蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达率明显高于癌旁组织(59% vs. 12%, $P<0.01$ )。ARPC4 蛋白在结直肠癌组织中的表达与肿瘤淋巴结转移、远处转移及病理分期有关( $P<0.05$ )。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,ARPC4 蛋白阳性表达可明显缩短结直肠癌患者术后无瘤生存期( $P=0.010$ )。多因素 Cox 回归分析结果表明,ARPC4 蛋白阳性表达是结直肠癌患者预后不良的独立预测因素( $P=0.035$ )。下调 ARPC4 表达能够抑制 HCT-8 的侵袭,Western blot 结果显示在 HCT-8 中 ARPC4 敲降后,侵袭相关蛋白基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 表达受到抑制。**结论** ARPC4 蛋白在结直肠癌中高表达,并与结直肠癌的转移及预后相关,ARPC4 可能通过 MMP-2 和 MMP-9 影响结直肠癌细胞侵袭。

**[关键词]** 结直肠肿瘤;肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体 4;免疫组织化学;侵袭

**[中图分类号]** R656.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)03-0414-06

### Expression of actin related protein 2/3 complex 4 in colorectal cancer and its effect on invasion ability\*

REN Hailiang, LI Yuntao, ZHANG Shu, LONG Feiwu, GU Jianhui

(Department of General Surgery, Chengdu Municipal Third People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610031, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the expression of actin related protein 2/3 complex 4 (ARPC4) in colorectal cancer (CRC) tissue and paracancerous tissue, and to analyze the relationship between ARPC4 protein expression and clinicopathological parameters and prognosis of colorectal cancer patients. **Methods** Real-time fluorescence quantitative PCR (q-PCR) and western blot were used to detect the expressions of ARPC4 mRNA and protein in tumor tissues and normal paracancerous tissues. Expressions of ARPC4 in colorectal cancer tissue and paracancerous tissue in 110 cases of colorectal cancer was determined by using the immunohistochemistry (IHC) technique. The relationship between ARPC4 expression with clinicopathological indexes and prognosis was analyzed. The Transwell assay was used to detect the cell invasion ability of HCT-8 cell lines after ARPC4 knock down. Western blot was used to detect the expressions of ARPC4 on colorectal cancer cell invasion, and the molecular mechanism of ARPC 4 affecting CRC cell invasion ability was investigated. **Results** The q-PCR and western blot results showed that expression of ARPC4 in CRC tissue was significantly higher than that in adjacent normal tissue ( $P<0.01$ ). The IHC results showed that positive expression rate of ARPC4 protein in CRC tissue was 59%, which was significantly higher than 12% in the paracancerous tissue ( $P<0.01$ ). The expression of ARPC4 protein in CRC tissue was correlated with lymph node metastasis, distal metastasis and pathological stage ( $P<0.05$ ). The Kaplan-Meier survival analysis results revealed that the ARPC4 protein positive expression significantly shortened the postoperative tumor-free survival period ( $P=0.010$ ). The multi-factor Cox regression analysis results showed that the ARPC4 protein positive expression

\* 基金项目:四川省科技厅项目(2014SZ005,2014JY0017,2015JY0095)。 作者简介:任海亮(1982-),主治医师,硕士,主要从事消化道肿瘤方面的研究。

was an independent prognosis factor in the patients with CRC ( $P=0.035$ ). The invasion ability in HCT-8 cells was inhibited through RNAi-mediated ARPC4 downregulation. The western blot analysis showed that MMP-2 and MMP-9 expression was inhibited after ARPC4 knockdown in HCT-8 cells. **Conclusion** ARPC4 protein is highly expressed in CRC, and is associated with metastasis and prognosis. ARPC4 might affect colorectal cancer cell invasion possibly through MMP2 and MMP9.

**[Key words]** colorectal neoplasms; actin related protein 2/3 complex 4; immunohistochemistry; invasion

结直肠癌(CRC)是目前世界上常见的危害严重、高发病率的恶性肿瘤之一,数据统计显示全球每年平均大约有 100 万的结直肠癌新增患者,其病死率高达 50%<sup>[1]</sup>。近年来,我国国民经济水平显著提高,环境和人们日常膳食结构也随之改变,我国的结直肠癌发病率和病死率呈现逐渐上升的趋势,结直肠癌的发病率已高居恶性肿瘤的第 3 位,病死率在所有恶性肿瘤中排第 5 位<sup>[2]</sup>。结直肠癌患者的手术后复发和不可控性转移是导致结直肠癌患者最终死亡的关键因素之一<sup>[3-4]</sup>,因此及早发现和诊断结直肠癌可以为患者提供良好的治疗机会,提高结直肠癌的预后。肌动蛋白相关蛋白 2/3(Arp2/3)复合体(ARPC)4 是 Arp2/3 复合体的一个亚基,相对分子质量为  $20 \times 10^3$ 。Arp2/3 是一个稳定的椭球状复合体,相对分子质量  $220 \times 10^3$ ,由进化上保守的 7 个亚基组成,包括两个肌动蛋白相关蛋白 Arp2 和 Arp3 亚基,以及 5 个附属亚基 ARPC1、ARPC2、ARPC3、ARPC4、ARPC5。ARPC4 与 ARPC2 形成的 C 型结构,作为组成 Arp2/3 复合体的中心,其他亚基互相作用环绕该中心共同构成稳定的 Arp2/3 复合体<sup>[5-6]</sup>。Arp2/3 复合体是一个主要的肌动蛋白组装成核剂,能够促进肌动蛋白单体核化装配形成微丝,在维持细胞形态、构成细胞骨架及运动等多种与肌蛋白相关生理活动中具有重要作用<sup>[7-8]</sup>。杜江等<sup>[9]</sup>研究发现,下调 ARPC5 能够显著抑制肺鳞癌细胞株的增殖、侵袭和转移,而 ARPC4 的相关研究较少,本研究旨在通过免疫组织化学、Western blot、实时荧光定量 PCR 技术检测 ARPC4 在结直肠癌组织和癌旁组织中的表达情况,并结合临床资料探讨 ARPC4 蛋白与结直肠癌各临床病理指标及预后的关系;并进一步在结直肠癌细胞中敲降 ARPC4 基因,用 Transwell 及 Western blot 等手段检测 ARPC4 与结直肠癌侵袭的关系及内在的分子机制,现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集本院 2006—2008 年的新鲜结直肠癌手术标本和癌旁组织 20 例及石蜡包埋结直肠

癌标本 110 例,根据 WHO2004 年的结直肠癌组织学分型标准进行分型,根据国际抗癌联盟 2009 年发布的第 7 版结直肠癌 TNM 分期系统进行分期。其中的临床病理指标判断均由临床专家和病理专家作出。癌旁组织均为距癌肿病灶大于或等于 5 cm 的组织。所有患者术前均未接受过物理治疗或化学药物治疗。本研究已通过医院伦理委员会批准(批准号:伦审-2015-S-12),所有患者均已签署知情同意书。

**1.2 方法**

**1.2.1 主要试剂** 人结直肠癌细胞系 HCT-8 细胞购自上海细胞库;兔抗人 ARPC4 多克隆抗体购自英国 Abcam 公司;兔抗基质金属蛋白酶(MMP)-2 多克隆抗体、兔抗 MMP-9 多克隆抗体、鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)单克隆抗体购自德国 CST 公司;免疫组织化学二抗试剂盒 PV-9000 购自北京中衫金桥生物技术有限公司;反转录试剂盒购自美国 Thermo 公司;Real-time 试剂盒购自美国 Promega 公司。

**1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测 ARPC4 的 mRNA 表达** 按 Trizol 试剂说明书操作,提取总 RNA,通过变性凝胶电泳检测 RNA 纯度和完整性,并逆转录为 cDNA。以合成的 cDNA 为模板,加入相应目的基因的上下游引物(表 1)。实时荧光定量 PCR 染料后,用实时荧光定量 PCR 仪检测(每组设 3 个复孔)。PCR 反应的条件:95 °C 5 min,95 °C 15 s,60 °C 34 s,72 °C 25 s,40 个循环;95 °C 15 s,57 °C 1 min,95 °C 30 s。扩增结束,计算 mRNA 表达相对水平比率,求  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

**1.2.3 Western blot 检测结直肠组织及细胞系中蛋白表达** 按照细胞  $1 \times 10^6$  或  $0.5 \text{ cm}^3$  体积的组织加 100  $\mu\text{L}$  的 RIPA 蛋白裂解液,二喹啉甲酸(BCA)试剂盒测定蛋白水平,并定量。每孔 20  $\mu\text{L}$  总蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳后再将蛋白转到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,用 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入一抗 4 °C 过夜,一抗比例(ARPC4 1 : 1 000,GAPDH 1 : 2 000),二抗室温孵育 2 h,电化学发光(ECL)液化学发光检测。

表 1 实时定量 PCR 引物

基因	检索号	引物序列(5'-3')	引物长度(bp)
ARPC4	NM_001024959.2	F CCAGGAGCTGCGGACTG	117
		R GGCTTGTTGTGTCGTTCCAC	
GAPDH	NM_002046.3	F TCAAGGCTGAGAACGGGAAG	117
		R TGGACTCCACGACGTACTCA	

**1.2.4 免疫组织化学法检测 ARPC4 蛋白的表达** 石蜡包埋结直肠癌标本常规脱蜡,加一抗 4℃过夜。次日滴加 SP 标记的二抗,37℃孵育 1 h,二氨基联苯胺(DAB)显色后苏木精复染,并常规脱水、透明和封片。用磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。染色评判标准以肿瘤细胞细胞膜和细胞质着色为基准,在低倍镜对染色的强度和染色细胞百分比进行评估,计数 20 个高倍视野的免疫组织化学反应着色的细胞,染色强度积分为:无染色 0 分,弱染色 1 分,中等染色 2 分,强染色 3 分;染色面积积分为:着色范围小于或等于 10% 为 0 分, >10%~25% 为 1 分, >25%~50% 为 2 分, >50%~75% 为 3 分, >75% 为 4 分。若两者积分之和大于或等于 3 分则为阳性,低于 3 分则为阴性。免疫组织化学结果由本院病理科两位资深老师各自单独评分,后经汇总,对有差异的评分经复核商讨后得到最终一致结果。

**1.2.5 ARPC4 蛋白表达与结直肠癌各种临床病理指标之间的相关性分析** 收集 110 例石蜡标本患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤细胞分化程度、T 分期、淋巴结转移情况、远处转移情况、临床分期等资料,将相关资料与 ARPC4 蛋白表达情况做相关性分析。

**1.2.6 ARPC4 表达与结直肠癌术后预后关系分析** 对入组的结直肠癌患者进行定期随访,并根据术后 3 年的随访结果分析 ARPC4 表达与结直肠癌患者预后的关系。

**1.2.7 稳定敲降细胞株构建** 构建针对 ARPC4 基因的慢病毒敲降载体和对照载体,靶点序列:5'-AUC-CACUUCAUGGAGGAGAUUGACA-3',对照序列:5'-AUAGCAUAACAUCUAGACACCAAC-3'。取对数期 ARPC4 结肠癌细胞铺 6 孔板,细胞每孔  $1 \times 10^6$ ,感染慢病毒后 12 h 换成新鲜培养基,继续培养。

**1.2.8 细胞侵袭能力的测定** Transwell 上室先加 50  $\mu\text{L}$  1:33 稀释的 Matrigel,于 37℃孵箱中孵育 30 min,小心吸去上清液,待用。用胰酶消化转染慢病毒敲除载体和对照载体的 HCT-8 细胞,每个样品孔按 200  $\mu\text{L}$  无血清 1640 培养基重悬  $2 \times 10^4$  的量收集细

胞,小心加到 Transwell 上室中央,下室添加含 20% 胎牛血清(FBS)的 1640 培养基 900  $\mu\text{L}$ ,加好样品后恒温培养箱中孵育 24 h,棉签小心擦去上室残留的细胞,用 PBS 清洗 3 次,用甲醇 1 mL 固定细胞 20 min,室温吹干,用 0.5% 的结晶紫染色 1 min, PBS 清洗,将上室薄膜用小刀切下,置于载玻片上,固定,封片,显微镜下观察计数。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;变量间的相关性分析采用直线回归相关分析,生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 结直肠癌和癌旁组织中 ARPC4 表达** 选取 20 例结直肠癌组织和癌旁组织进行实时荧光定量 PCR 检测,结果显示,结直肠癌组织 ARPC4 的 mRNA 表达量较癌旁组织明显上调(图 1)。Western blot 检测结果显示 ARPC4 在结直肠癌中的表达水平明显高于癌旁组织,见图 2。

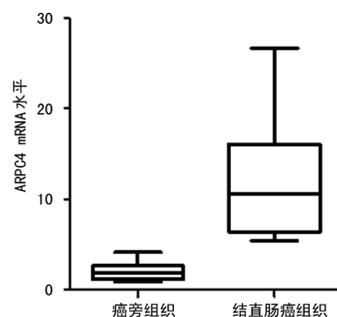
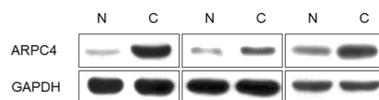
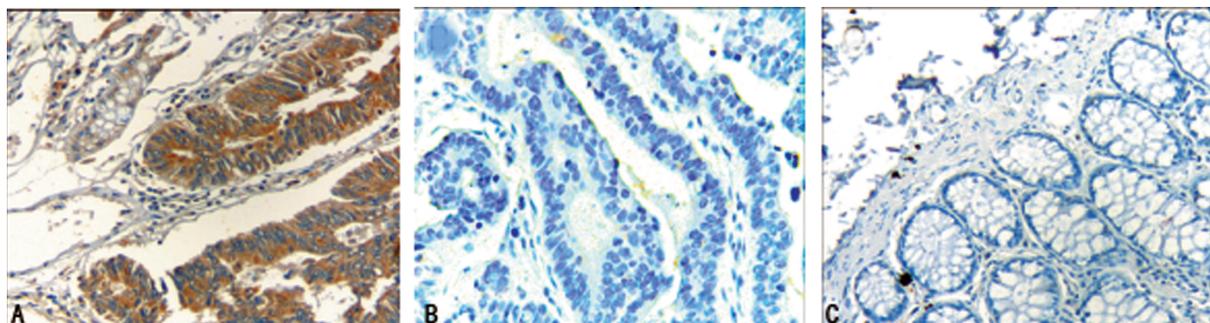


图 1 实时荧光定量 PCR 检测 ARPC4 在结直肠癌组织中的表达



N:癌旁组织;C:结直肠癌组织

图 2 Western blot 检测 ARPC4 在结直肠癌组织中的表达



A:ARPC4 在结直肠癌组织中阳性表达;B:ARPC4 在结直肠癌组织中阴性表达;C:ARPC4 在癌旁组织中阴性表达

图 3 ARPC4 在结直肠癌组织和癌旁正常组织中免疫组织化学结果(SP,  $\times 400$ )

**2.2 ARPC4 在组织中的免疫组织化学结果**

ARPC4 在结直肠癌组织中以阳性表达为主,在癌旁正常组织中以阴性表达为主,且 ARPC4 的表达主要在细胞质中。ARPC4 蛋白在 110 例的结直肠癌组织中的阳性率为 59% (65/110),而在癌旁组织为 12% (13/110),前者明显高于后者 ( $P < 0.01$ ),见图 3。

**2.3 ARPC4 蛋白表达与结直肠癌各种临床病理指标之间的相关性分析** 不同的性别,年龄,肿瘤大小、分化程度和 T 分期的患者结直肠癌组织细胞中 ARPC4 的表达比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ARPC4 的阳性表达率与淋巴结转移、远处转移及临床分期有相关性 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 结直肠癌组织中 ARPC4 蛋白表达与临床病理指标的关系 (n=110)

项目	总量 [n(%)]	ARPC4		P
		阴性表达	阳性表达	
年龄(岁)				0.233
<60	56(51)	26	30	
≥60	54(49)	19	35	
性别				0.887
男	48(44)	20	28	
女	62(56)	25	37	
肿瘤大小(cm)				0.058
<3.5	54(49)	27	27	
≥3.5	56(51)	18	38	
肿瘤细胞分化程度				0.090
高分化/中分化	81(74)	37	44	
低分化	29(26)	8	21	
T 分期				0.283
T1~T2	26(24)	13	13	
T3~T4	84(76)	32	52	
淋巴结转移				0.008
N0	54(49)	29	25	
N1~N2	56(51)	16	40	
远处转移				0.024
M0	99(90)	43	56	
M1	11(10)	1	10	
临床分期				0.001
I~II	54(49)	31	23	
III~IV	56(51)	14	42	

**2.4 ARPC4 表达与结直肠癌术后无瘤生存期的关系**

ARPC4 表达在判断结直肠癌患者预后中的价值见图 4 和表 3。在本研究检测的 110 例患者中,术后 3 年的无瘤生存率为 61% (67/110)。其中,ARPC4 阳性表达患者术后 3 年的无瘤生存率为 51% (33/65),而阴性表达患者的 3 年无瘤生存率为 76% (34/45)。Kaplan-Meier 分析结果显示,ARPC4 表达阳性患者的 3 年无瘤生存时间明显短于 ARPC4 表达阴性患者

( $P = 0.010$ )。Cox 多因素回归分析显示,ARPC4 阳性表达可以作为结直肠癌患者预后不良的独立预测因素 ( $P = 0.035$ )。

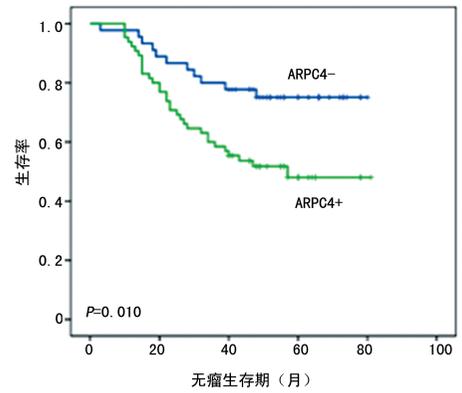
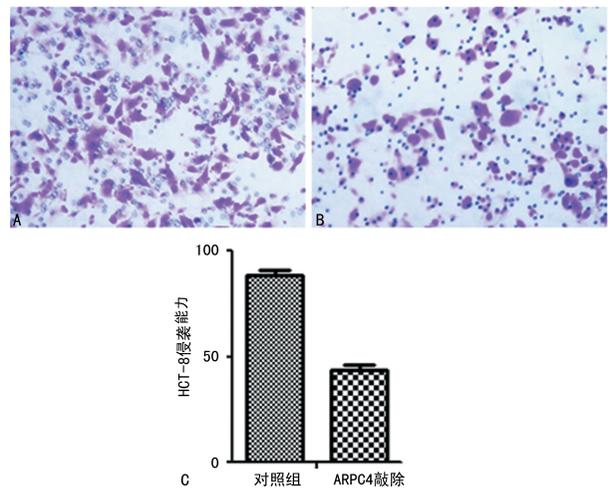


图 4 ARPC4 蛋白表达与结直肠癌患者无瘤生存期的关系

**2.5 ARPC4 对结直肠癌侵袭及相关分子的影响**

结果显示转染敲降载体后 ARPC4 表达水平明显的下调;Transwell 实验结果显示,与对照组相比,ARPC4 敲降后的 HCT-8 细胞的侵袭能力有明显下降(图 5)。Western blot 检测发现,侵袭相关 MMP-2 和 MMP-9 的表达在 ARPC4 敲降的 HCT-8 细胞中均有不同程度的下调,见图 6。



A:对照组 HCT-8 细胞侵袭试验涂片(结晶紫染色,×200);B: ARPC4 敲降的 HCT-8 细胞侵袭试验涂片(结晶紫染色,×200);C:对照组 HCT-8 细胞和 ARPC4 敲降的 HCT-8 细胞侵袭力比较的柱状图

图 5 ARPC4 下调后抑制 HCT-8 细胞的侵袭能力

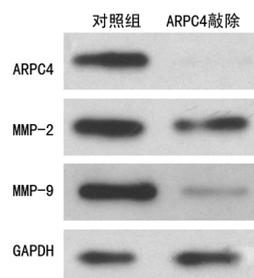


图 6 ARPC4 下调抑制 HCT-8 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 表达

表 3 单因素和多因素 Cox 回归分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.356	0.735~2.500	0.330	1.355	0.693~2.651	0.374
性别	0.947	0.508~1.766	0.864	0.819	0.431~1.555	0.542
部位	1.443	0.767~2.716	0.255	1.204	0.599~2.421	0.602
大小	0.914	0.449~1.860	0.804	0.854	0.369~1.978	0.713
肿瘤细胞分化程度	2.671	1.400~5.094	0.003	2.075	1.039~4.143	0.039
T 分期	4.378	1.352~14.18	0.014	1.611	0.451~5.760	0.463
淋巴结转移	6.397	3.045~13.44	<0.01	4.457	1.966~10.11	<0.01
远处转移	4.058	1.837~8.965	0.001	1.653	0.714~3.825	0.241
临床分期	7.378	3.398~16.02	<0.01	—	—	—
ARPC4 表达程度	2.649	1.427~4.918	0.002	1.996	1.049~3.798	0.035

—:无数据

### 3 讨 论

Arp2/3 复合体能够促进结直肠癌细胞在基质中的运动性,进而为肿瘤细胞的浸润提供更合适的的环境<sup>[10]</sup>。上皮细胞的黏着连接在生理和病理过程中都是极其重要的,通过与肌动蛋白微丝细胞骨架的相互作用来调控, $\beta$ -catenin 与 E-cadherin 结合并形成 catenin/cadherin 复合体,进而维持细胞之间的黏附性,Arp2/3 复合体能够抑制 catenin/cadherin 复合体的形成,从而使得  $\beta$ -catenin 在细胞质内大量聚集,并进一步入核,促进细胞周期相关基因并调节侵袭转移相关基因的转录,促进肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[11-12]</sup>。

ARPC4 是组成 Arp2/3 复合体的亚单位,可以促进微丝合成,参与细胞骨架的重构<sup>[13-14]</sup>,细胞骨架是细胞中的一类蛋白纤维网络体系,主要由微管、微丝和中间纤维组成,参与了细胞运动、细胞增殖与分化等细胞大部分重要的生命活动,因此在肿瘤细胞中细胞骨架的结构及功能的改变将会影响肿瘤的发生和发展<sup>[15-16]</sup>。

胰腺癌细胞中过表达 ARPC4,而敲降胰腺癌细胞系中 Arp2/3 复合体亚基后,细胞的迁移能力受到了抑制。尤其是将 ARPC4 下调后,所有胰腺癌细胞系的迁移能力都表现出明显的下降<sup>[15]</sup>。与该研究类似,本研究发现 ARPC4 表达与结直肠癌淋巴结转移和远处转移有相关性,推测 ARPC4 可能与结直肠癌的侵袭相关,而后续的研究发现,下调 ARPC4 能够明显抑制结直肠癌细胞的侵袭能力。

癌细胞发生侵袭的过程中,细胞外基底膜的改变是重要环节<sup>[17-18]</sup>,癌细胞分泌 MMP-2、MMP-9 等多种蛋白水解酶,降解、侵袭基底膜,使癌细胞能够穿越基底膜脱离原发灶,从而进入血液或淋巴循环发生肿瘤转移<sup>[19]</sup>,因此,降低癌细胞侵袭能力是抑制肿瘤转移的关键。同样的,本研究中,MMP-2、MMP-9 在

ARPC4 敲降后均有明显的下调,说明 ARPC4 可能主要通过 MMP 来影响结直肠癌的侵袭转移。而  $\beta$ -catenin 能够与 MMP 启动子结合,促进 MMP 家族蛋白的表达<sup>[20-21]</sup>。基于此,本课题组推测,ARPC4 可能是通过影响  $\beta$ -catenin/E-cadherin 复合体,激活  $\beta$ -catenin 通路,促进 MMP-2 和 MMP-9 的转录,最终促进结直肠癌的侵袭、转移。

本研究结果表明 ARPC4 在结直肠癌组织中的表达高于癌旁组织,在结直肠癌组织中的阳性表达与肿瘤的淋巴结转移及患者预后不良密切相关,可成为一个新的预测结直肠癌转移及预后的分子标志。

### 参考文献

- [1] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502.
- [2] CHEN W Q, ZHANG S W, HONG-MEI Z, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. Ann Transl Med, 2014, 2(7): 61.
- [3] WATANABE T, ITABASHI M, SHIMADA Y, et al. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2): 207-239.
- [4] CHAU R, JENKINS M A, BUCHANAN D D, et al. Determining the familial risk distribution of colorectal cancer: a data mining approach [J]. Fam Cancer, 2016, 15(2): 241-251.
- [5] SOKOLOVA O S, CHEMERIS A, GUO S Y, et al. Structural basis of Arp2/3 complex inhibition by GMF, coronin, and arpin [J]. J Mol Biol, 2017, 429(2): 237-248.
- [6] RODNICK-SMITH M, LUAN Q, LIU S L, et al. Role and structural mechanism of WASP-triggered conformational changes in branched actin filament nucleation by Arp2/3 complex [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(27): E3834-3843.

- [7] WELCH M D, MULLINS R D. Cellular control of actin nucleation[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2002(18):247-288.
- [8] XU X P, ROUILLER I, SLAUGHTER B D, et al. Three-dimensional reconstructions of Arp2/3 complex with bound nucleation promoting factors[J]. *EMBO J*, 2012, 31(1):236-247.
- [9] 杜江, 张林. 下调肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合体 5 对肺鳞癌细胞株 SK-MES-1 增殖, 侵袭和转移能力的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(7):529-534.
- [10] NEKRASOVA O, HARMON R M, BROUSSARD J A, et al. Desmosomal cadherin association with Tctex-1 and cortactin-Arp2/3 drives perijunctional actin polymerization to promote keratinocyte delamination[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1053.
- [11] COLLINS C, DENISIN A K, PRUITT B L, et al. Changes in E-cadherin rigidity sensing regulate cell adhesion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(29):E5835-5844.
- [12] HAYER A, SHAO L, CHUNG M, et al. Engulfed cadherin fingers are polarized junctional structures between collectively migrating endothelial cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(12):1311-1323.
- [13] RODNICK-SMITH M, LIU S L, BALZER C J, et al. Identification of an ATP-controlled allosteric switch that controls actin filament nucleation by Arp2/3 complex[J]. *Nat Commun*, 2016(7):12226.
- [14] LEE J A, ROBBINS N, XIE J L, et al. Functional genomic analysis of candida albicans adherence reveals a key role for the Arp2/3 complex in cell wall remodelling and biofilm formation[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(11):e1006452.
- [15] RAUHALA H E, TEPPPO S, NIEMELA S, et al. Silencing of the ARP2/3 complex disturbs pancreatic cancer cell migration[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1):45-52.
- [16] KOVACS E M, GOODWIN M, ALI R G, et al. Cadherin-directed actin assembly: e-cadherin physically associates with the Arp2/3 complex to direct actin assembly in nascent adhesive contacts[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(5):379-382.
- [17] HUVENEERS S, OLDENBURG J, SPANJAARD E, et al. Vinculin associates with endothelial VE-cadherin junctions to control force-dependent remodeling[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(5):641-652.
- [18] BUCK K B, SCHAEFER A W, SCHOONDERWOERT V T, et al. Local Arp2/3-dependent actin assembly modulates applied traction force during apcam adhesion site maturation[J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(1):98-110.
- [19] MEDICI D, HAY E D, OLSEN B R. Snail and slug promote epithelial-mesenchymal transition through beta-catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factor-beta3[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(11):4875-4887.
- [20] ROYER P J, HENRIO K, PAIN M, et al. TLR3 promotes MMP-9 production in primary human airway epithelial cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):208.
- [21] PENG K, KOU L, YU L, et al. Histone Demethylase JMJD2D interacts with beta-catenin to induce transcription and activate colorectal cancer cell proliferation and tumor growth in mice[J]. *Gastroenterology*, 2018, S0016-5085(18)35284-3[Epub ahead of print]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30472235>

(收稿日期:2018-08-28 修回日期:2018-10-02)

(上接第 413 页)

- [11] HOROWITZ I N, TAI K. Hypoalbuminemia in critically ill children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(11):1048-1052.
- [12] 中华医学会重症医学分会. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测及支持指南(草案)[J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19(3):129.
- [13] 叶兰. 慢性阻塞性肺疾病的预后与白蛋白的关系[J]. *中国民康医学*, 2013, 25(7):77-78.
- [14] VAN DE B C, RUTTEN E, VAN HELVOORT A, et al. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5):748-758.
- [15] 曹辉, 殷萍萍, 燕丹, 等. 1 839 例人血白蛋白临床使用情况分析[J]. *中国药业*, 2014, 23(21):61-62.
- [16] 景炳文. 急危重病应用人血白蛋白的评价[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(4):196-198.
- [17] 薛萍. 肝硬化上消化道出血检测血清前白蛋白和电解质的价值分析[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(23):5044-5046.

(收稿日期:2018-07-30 修回日期:2018-10-15)