

## · 综述 ·

# Cystatins 与肿瘤发生发展关系的研究现状

闫哲 王欣

近年来,随着对肿瘤发病机制研究的不断深入,学者们发现半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cystatins)家族作为半胱氨酸蛋白酶的内源性抑制剂,与肿瘤的发生、发展、浸润和转移关系非常密切,有可能成为临床诊断和预后检测的分子指标。

1983 年 Anastasi 等<sup>[1]</sup>采用亲和层析的方法首次在鸡蛋清中分离得到了两种不同 pI 值(6.5 和 5.6)的蛋白质,接下来的研究发现,它们对半胱氨酸蛋白酶(cysteineprotease)有抑制作用,因而把它命名为 cystatin。1984 年 Davies 等<sup>[2]</sup>把 cystatin A、cystatin B 分别定位在人体肝脏中性粒细胞和淋巴细胞中;同年 Barrett 等<sup>[3]</sup>在脑垂体瘤患者肿瘤细胞的细胞质中发现 cystatin C。自此以后,cystatin 家族成员陆陆续续在不同的物种中被分离得到,现在已经形成了一个非常庞大的超家族。

cystatins 分为三大超家族:(1)细胞内半胱氨酸蛋白酶抑制剂(stefins),包括 stefin A 和 B 两个成员,主要分布在细胞内;(2)细胞分泌型半胱氨酸蛋白酶抑制剂,包含有半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、D、E/M、F、G(CRES)、S、Sv 和 SA 等成员;(3)血浆中的激肽原(kininogens),包含低分子质量和高分子质量激肽原,主要分布在细胞外和血管内。在这些超家族蛋白质中,一些成员对内质溶酶体半胱氨酸蛋白酶具有很强的抑制作用,而有些成员可能在进化过程中丢失了这一功能。某些成员可能就从未具有此功能。大量研究表明 cystatins 可能是多功能蛋白,在自然界以各种方式发挥着蛋白-蛋白间的调节功能。本文将介绍 cystatins 在肿瘤生长、新生血管形成和转移中的作用。

## 1 半胱氨酸蛋白酶

### 1.1 半胱氨酸蛋白酶的分类

细胞内半胱氨酸蛋白酶共有五类:(1)溶酶体木瓜蛋白酶型半胱氨酸蛋

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺一科 乳腺癌防治教育部重点实验室

通信作者:王欣,E-mail:xinwangse@126.com

白酶,包括组织蛋白酶(cathepsins) B、C、F、H、K、L、M、O、P、R、S、W、X 等;(2)钙蛋白酶,或称钙离子依赖型半胱氨酸蛋白酶;(3)半胱天冬酶,或称半胱氨酸依赖型天冬氨酸内肽酶;(4) legumains,或称半胱氨酸依赖型天门冬酰胺内肽酶;(5) DUBs、UCHs 和 UBPs,或称泛肽加工和再循环内肽酶。这里主要阐述近来研究最多的组织蛋白酶 B(cathepsin B, catB) 和组织蛋白酶 L(cathepsin L, catL)。

### 1.2 catB 和 catL 概述

溶酶体半胱氨酸蛋白酶对细胞外基质成分的降解是肿瘤细胞突破基底膜进而发生侵袭、转移的关键步骤。catB 和 catL 是生物体广泛存在的一种组织蛋白酶,可降解组成基底膜和结缔组织的蛋白质。有研究表明,catB 和 catL 可表达于高转移性癌细胞<sup>[4-10]</sup>。亦有研究表明,乳腺癌患者血浆中 catB 原活性增高。catB 和 catL 不仅存在于溶酶体中,还存在于癌细胞表面<sup>[11]</sup>。它不仅在 pH 中性环境下直接降解纤维黏连蛋白、层黏连蛋白和弹力蛋白,而且激活胶原蛋白水解酶原和尿激酶纤维蛋白酶原活化物<sup>[12]</sup>。catB 和 catL 通过这些机制降解细胞外基质,破坏宿主屏障,在癌发生、发展演变过程中,尤其在浸润和转移中发挥重要作用。

### 1.3 catB 和 catL 与新生血管

肿瘤浸润和转移需新生血管的形成作为前提条件,血管生成与肿瘤生物学行为紧密相关<sup>[13-14]</sup>。目前认为,新生血管形成受很多因素影响,蛋白水解酶在肿瘤的血管生成中起重要作用。肿瘤血管生成的第一步是血管基底膜的降解,然后是内皮细胞向肿瘤细胞区移行。由肿瘤基质中毛细血管和成纤维细胞分泌的 catB 可能参与降解血管基底膜和细胞外基质,促使内皮细胞移行和血管生成。

catB 和 catL 表达的调节不仅仅停留在蛋白水平上,其 mRNA 水平上的增加要比蛋白水平上的增加更多、更稳定<sup>[15]</sup>。乳腺癌组织中 catB mRNA 和蛋白的表达较临近正常组织明显增高<sup>[16]</sup>。在结肠癌及胃癌中 catB 的表达也明显增加,catB 的分泌可能和结肠癌早期浸润和晚期远处转移有关<sup>[17]</sup>。

### 1.4 catB 和 catL 与预后

catB 和 catL 参与肿瘤的浸润和转移,因此它们的表达是否与患者的预后有关,也是研究的热点之一。这对判断患者生存期的长短具有一定的指导意义。catB 和 catL 的过度表达在乳腺癌组织中相一致,与复发和生存密切相关<sup>[18]</sup>。catB 和 catL 可预示乳腺癌的复发风险和预测生存时间。另外一项研究

显示 catB 和 catL 表达水平和组织分级相关,在激素受体阴性的肿瘤中 catB 和 catL 高表达。catB 作为预后指标,预示着复发风险<sup>[19]</sup>。

## 2 cystatins

### 2.1 cystatins 超家族的分类和结构特点

cystatins 是涉及一个半胱氨酸蛋白酶抑制剂的超家族,包括大量同源性蛋白质抑制木瓜蛋白酶家族的蛋白酶<sup>[20]</sup>。人体中 12 种功能性的 cystatins 已有文献描述。它们被分为三种类型,基于独特的结构细节,并可反映它们在体内的分布和生理作用。I 型 cystatins 是拥有 100 个氨基酸的多肽链,不含二硫键和糖基(cystatin A 和 B)。它们主要在细胞内被发现,也可以较高的浓度在体液中出现。II 型包括 cystatins C、D、E/M、F、G (CRES)、S、SN 和 SA,由约 120 个氨基酸组成,位于多肽链的 C 端有两个链内二硫键,也不含糖基。这种类型的 cystatins 广泛分布于各种生物体液中。III 型 cystatins 为激肽原家族,是含有三个串联重复的类 II 型 cystatin 结构域(只有其中的两个结构域能抑制半胱氨酸蛋白酶)的高分子质量蛋白质。激肽原是血浆中的血管内蛋白质。cystatins 参与细胞生存、增殖、分化、转移、浸润和免疫调节。

cystatins 超家族的成员都至少包含一个 cystatin 结构域<sup>[21]</sup>。典型的 cystatin 结构域由大约 100 个氨基酸多肽组成,它们折叠成五股反平行的  $\beta$  折叠,部分环绕中心的  $\alpha$  螺旋。 $\beta$  折叠的末端暴露出第一个  $\beta$  发夹环(包括高度保守的 QVVAG 序列),其两侧分别为 N 端区域(其中甘氨酸 - 11 高度保守)和第二个  $\beta$  发夹环(包括脯氨酸 - 105 和色氨酸 - 106)。这三个区域均为疏水性,共同构成一个楔形结构,与半胱氨酸蛋白酶的活性部位互补,从而发挥抑制作用。

### 2.2 cystatin C

cystatin C 是一种研究得最透彻的 cystatin,是细胞外最丰富的半胱氨酸蛋白酶抑制剂。最初于 1982 年为 Grubb 和 Lofberg 所描述<sup>[20]</sup>。编码 cystatin C 的基因位于第 20 号染色体 cystatin 多基因座上。cystatin C 可由多种组织产生,在体内分布广泛,并在所有种类的体液中均有发现。cystatin C 以微摩尔水平存在于脑脊液和精液中,并以更低的水平存在于血清、唾液和泪液中。正常人类血清 cystatin C 平均浓度大约是 77 nmol/L(或 1.16  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )<sup>[22]</sup>。由于有较高的浓度和很强的抑制半胱氨酸蛋白酶的性质,cystatin C 被认为是一种主要的细胞外半胱氨酸蛋白酶抑制剂。又由于其无处不在的分布(可由多种

组织产生,在体内分布广泛,并在所有种类的体液中均有发现),cystatin C 被描述成“紧急”抑制剂,能够清除任何释放到体液中的半胱氨酸蛋白酶。由于其低分子质量(15 000),cystatin C 可在肾小球滤过体系中被从血清中有效地清除。因为这一特性,cystatin C 可作为肾小球滤过率的临床指标<sup>[23-24]</sup>。

Strojan 等<sup>[25]</sup>发现组织或血清中的 cystatin C 可以预示头颈部肿瘤的预后,高水平 cystatin C 能改善肿瘤患者的生存率。cystatin C 在体外实验中能有效抑制癌细胞降解细胞外基质和浸润,而且 cystatin C 还被提出是转化生长因子  $\beta$  受体拮抗剂<sup>[26]</sup>。有研究指出,特殊的酶-抑制剂复合体表达水平随疾病的进展而变化。肺癌患者血清中 catB 表达水平比非肺癌的肺疾病患者或健康人高,而 catB-cystatin C 复合体表达水平下降。这些结果证明血清 catB 在肺癌进展中摆脱了 cystatin C 的调控。除此之外,其他因素如年龄、临床条件和医疗状况可影响 cystatin C 的表达水平<sup>[22,24]</sup>。而其他半胱氨酸蛋白酶在肿瘤组织中的过表达可与 catB 竞争和 cystatin C 形成复合体<sup>[27-28]</sup>。当 catB 和 catL 同时出现在血清中时,catL 迅速取代可逆的 catB-cystatin C 复合体中的 catB,形成新的 catL-cystatin C 复合体。有文献报道 cystatin C 相对 catB 的表达在乳腺肿瘤组织中明显减少。Yano 等<sup>[16]</sup>研究发现 catB-cystatin C 复合体表达水平的减少预示乳腺癌转移的可能。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基础纤维母细胞生长因子是有效的循环血管生成因子,而 cystatin C 是半胱氨酸蛋白酶最重要的几个细胞外抑制剂之一。因为蛋白酶在肿瘤生长和转移的过程中降解间质结缔组织和基底膜,所以在 cystatin C 和血管生成因子之间的联系是存在的。新生血管在肿瘤的生长和转移中至关重要。这一过程由缺氧刺激产生。一些细胞在缺氧条件下产生 VEGF,VEGF 和它的受体结合后介导内皮细胞移行和增殖,因此过表达的 VEGF 与肿瘤进展和预后差密切相关<sup>[29]</sup>。cystatin C 和光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)结合可以降低肿瘤组织产生的 VEGF<sup>[30]</sup>。动物实验表明肿瘤组大鼠血清中的 VEGF 浓度比健康大鼠要高,仅予以 PDT 治疗,VEGF 浓度轻微下降;当注射 cystatin C 后,大鼠血清 VEGF 浓度显著降低,甚至低于健康大鼠。这就表明,cystatin C 参与了阻止肿瘤新生血管形成的过程。

### 2.3 cystatin M

cystatin M 是一种分泌型蛋白,分子质量约为  $14 \times 10^3$ 。cystatin M 基因全长 cDNA 克隆含有一个编码 149 个氨基酸残基组成的前蛋白开放阅读框架,

其中前 28 个氨基酸残基组成信号肽部分,后 121 个氨基酸残基组成成熟蛋白,定位于人染色体 11q13,与人 cystatins 家族有 35% 的同源性。cystatin M 重组蛋白的研究显示<sup>[31]</sup>:该成熟蛋白氨基酸序列与 cystatins 家族约有 30% 的同源性;在靠近其 C 末端含有 4 个半胱氨酸残基,形成 2 个链内二硫键以稳定其结构;Cystatin M 含有 3 个保守的功能性区域,它们分别是 N 末端的甘氨酸位点、中部的保守性序列 Gln-Xaa-Val-Xaa-Gly,也称为 cystatin 结构域和 C 末端的 Val-Pro-Trp 基序。这 3 个区域形成一个楔型疏水结构,可与溶酶体木瓜蛋白酶型半胱氨酸蛋白酶的 V 形裂隙活性部位互补结合,阻断溶酶体木瓜蛋白酶型半胱氨酸蛋白酶对底物的水解作用,从而有效地发挥其抑制效应。这 3 个保守性区域也是 cystatins 家族有效发挥溶酶体木瓜蛋白酶型半胱氨酸蛋白酶抑制功能所必需的 3 个功能位点。cystatin M 也可通过底物竞争机制与半胱氨酸依赖型天冬氨酸内肽酶形成可逆结合的复合物,抑制半胱氨酸依赖型天冬氨酸内肽酶的活性。氨基酸序列和结构分析表明,cystatin M 与两种半胱氨酸蛋白酶的结合部位互不干扰、互不重叠,可形成木瓜蛋白酶-cystatin M-天冬氨酸内肽酶三联复合物<sup>[32-33]</sup>。

Zhang 等<sup>[34]</sup>提出 cystatin M 是新的乳腺癌抑制因子。他们首先在人乳腺癌细胞株试验中发现 cystatin M 抑制癌细胞增殖、分裂,基质层浸润以及肿瘤细胞和内皮细胞的黏附。后来,又分析了 11 例乳腺癌组织和 4 例正常对照组织,结果发现乳腺癌组织的 cystatin M 明显低于正常对照组织。而且动物试验表明 cystatin M 明显延迟原发肿瘤的发生以及减少肺和肝的远处转移。与 cystatin C 不同的是,cystatin M 在乳腺癌细胞中相对于周边正常组织表达下调,在正常细胞和癌前细胞表达,而在转移乳腺癌细胞株不表达<sup>[35]</sup>。相反的是,cystatin M 在口咽部鳞状细胞转移癌的表达相比较于原发癌表达上调,并通过从肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)介导的凋亡中“挽救”癌细胞来促进转移。Vigneswaran 等<sup>[36]</sup>研究了表达不同水平 cystatin M 的口咽鳞状细胞癌细胞株对 TNF- $\alpha$  所诱导的凋亡敏感性的影响,结果发现,cystatin M 低表达的人口咽鳞状细胞癌原发瘤细胞 MDA-686Tu 对 TNF- $\alpha$  所诱导的凋亡敏感性呈 TNF- $\alpha$  浓度依赖性,随着 TNF- $\alpha$  浓度的增加,其凋亡敏感性增加,而 cystatin M 高水平表达的人口咽鳞状细胞癌原转移瘤细胞 MDA-686Ln 对 TNF- $\alpha$  所诱导的细胞凋亡不敏感,可以抵抗各种浓度 TNF- $\alpha$  所诱导的肿瘤细胞凋亡,差异有显著统计学意义,从而为 cystatin M 的抗凋亡研究提供了有利依据。cystatin M 通过底物竞争机制与 catB 活性部分结合,对 catB 的活性起着负性

调控作用<sup>[37-38]</sup>。将 cystatin M 基因转染高转移性人乳腺癌 MDA-MB-435S 细胞质, cystatin M 的表达可明显抑制肿瘤细胞的体内、外生长和侵袭转移<sup>[39]</sup>。而高侵袭、高转移的肿瘤往往表现为半胱氨酸蛋白酶表达增强, cystatin M 表达下调或酶活力的下降。有研究表明, cystatin M 表达下调与乳腺癌淋巴结转移和临床 TNM 分期显著相关, 而与肿瘤的大小、病理分级、ER 和 PR 状况无关<sup>[40]</sup>。研究显示, 乳腺癌中存在 catB 和 cystatin M 之间的表达失衡, 可能削弱了 cystatin M 对 catB 活性的调控作用, 导致乳腺癌细胞对细胞外基质和基底膜成分的降解作用增强, 促进乳腺癌的侵袭与转移。有研究报道 cystatin M 在皮肤鳞癌基底细胞中减少或缺失<sup>[41]</sup>, 而 Vigneswaran 等<sup>[42]</sup>报道一预试验利用激光捕获微切割技术研究 17 例乳腺癌, 结果未发现转移癌中 cystatin M 减少或缺失。因此, 必须进行大量病例研究以确定 cystatin M 表达和肿瘤分期、间质浸润程度、血管和免疫细胞的联系。

总之, cystatins 调节细胞分化、增殖、生存、分裂和白介素产生, 而且还可能在调节细胞免疫功能上发挥作用。cystatins 在肿瘤生长、浸润和转移过程中的作用机制仍需进一步阐明, 针对溶酶体半胱氨酸蛋白酶为靶向, 或者利用合成性或天然蛋白酶抑制剂, 开发潜在抗癌新药物。未来的研究将阐明蛋白酶-抑制剂复合体的意义, 以寻找新的肿瘤预后指标和开发新的抗癌靶向药物, 为癌症的诊断及预后评估提供试验依据, 为分子靶向治疗奠定基础。

【关键词】 Cystatin C; Cystatin M; Cathepsin B; Cathepsin L; 转移

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] Anastasi A, Brown M A, Kembhavi A A, *et al.* Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteinases: improved purification from egg white, characterization, and detection in chicken serum. *Biochem J*, 1983, 211:129-138.
- [2] Davies M E, Barrett A J. Immunolocalization of human cystatins in neutrophils and lymphocytes. *Histochemistry*, 1984, 80:373-377.
- [3] Barrett A J, Davies M E, Grubb A. The place of human gamma-trace(cystatin C) amongst th cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120:631-636.
- [4] Qian F, Bajkowski A S, Steiner D F, *et al.* Expression of five cathepsins in murine melanomas of varying metastatic potential and normal tissues. *Cancer Res*, 1989, 49:4870-4875.
- [5] Murnane M J, Sheahan K, Ozdemirli M, *et al.* Stage-specific increases in cathepsin B messenger RNA content in human colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 1991, 51:1137-1142.
- [6] Sheahan K, Shuja S, Murnane M J. Cysteine protease activities and tumor development in human colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 1989, 49:3809-3814.
- [7] Moin K, Rozhin J, McKernan T B, *et al.* Enhanced levels of cathepsin B mRNA in murine tumors. *FEBS Lett*, 1989, 244:61-64.

- [8] Sukoh N, Abe S, Nakajima I, *et al.* Immunohistochemical distributions of cathepsin B and basement membrane antigens in human lung adenocarcinoma: association with invasion and metastasis. *Virchows Arch*, 1994, 424:33 – 38.
- [9] Mort J S, Recklies A D, Poole A R. Characterization of a thiol proteinase secreted by malignant human breast tumours. *Biochem Biophys Acta*, 1980, 614:134 – 143.
- [10] Campo E, Munoz J, Miquel R, *et al.* Cathepsin B expression in colorectal carcinomas correlates with tumor progression and shortened patient survival. *Am J Pathol*, 1994, 145:301 – 309.
- [11] Sloane B F. Cathepsin B and cystatins: evidence for a role in cancer progression. *Semin Cancer Biol*, 1990, 1:137 – 152.
- [12] Kobayashi H, Ohi H, Sugimura M, *et al.* Inhibition of in vitro ovarian cancer cell invasion by modulation of urokinase-type plasminogen activator and cathepsin B. *Cancer Res*, 1992, 52:3610 – 3614.
- [13] Sinha A A, Gleason D F, Staley N A, *et al.* Cathepsin B in angiogenesis of human prostate: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic analysis. *Anat Rec*, 1995, 241:353 – 362.
- [14] 古立诚, 肖焕擎, 徐波, 等. VEGF-C 短发夹 RNA 抑制乳腺癌细胞增殖及侵袭能力的实验研究. 中华乳腺病杂志(电子版), 2008, 2:55 – 62.
- [15] Macabeo Ong M, Shiboski C H, Silverman S, *et al.* Quantitative analysis of cathepsin L mRNA and protein expression during oral cancer progression. *Oral Oncol*, 2003, 39:638 – 647.
- [16] Yano M, Hirai K, Naito Z, *et al.* Expression of cathepsin B and cystatin C in human breast cancer. *Surg Today*, 2001, 31:385 – 389.
- [17] Hirai K, Yokoyama M, Asano G, *et al.* Expression of cathepsin B and cystatin C in human colorectal cancer. *Hum Pathol*, 1999, 30:680 – 686.
- [18] Colella R, Casey S F. Decreased activity of cathepsins L + B and decreased invasive ability of PC3 prostate cancer cells. *Biotech Histochem*, 2003, 78:101 – 108.
- [19] Strojjan P, Budihna M, Smid L, *et al.* Prognostic significance of cysteine proteinases cathepsins B and L and their endogenous inhibitors stefins A and B in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*, 2000, 6:1052 – 1062.
- [20] Dubin G. Proteinaceous cysteine protease inhibitors. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62:653 – 669.
- [21] 郑海音, 林建银. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂与免疫调节. 国外医学·免疫学分册, 2005, 28:129 – 132.
- [22] Ishiguro H, Ohkubo I, Mizokami M, *et al.* The use of monoclonal antibodies to define levels of cystatin C in normal human serum. *Hybridoma*, 1989, 8:303 – 313.
- [23] Harmoinen A, Ylinen E, AlaHouhala M, *et al.* Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15:105 – 108.
- [24] Koenig W, Twardella D, Brenner H, *et al.* Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 2005, 51:321 – 327.
- [25] Strojjan P, Oblak I, Svetic B, *et al.* Cysteine proteinase inhibitor cystatin C in squamous cell carcinoma of the head and neck: relation to prognosis. *Br J Cancer*, 2004, 90:1961 – 1968.
- [26] Sokol J P, Neil J R, Schiemann B J, *et al.* The use of cystatin C to inhibit epithelial-mesenchymal transition and morphological transformation stimulated by transforming growth factor-beta. *Breast Cancer Res*, 2005, 7:R844 – 853.
- [27] Chauhan S S, Goldstein L J, Gottesman M M. Expression of cathepsin L in human tumors. *Cancer Res*, 1991, 51:1478 – 1481.
- [28] Santamaria I, Velasco G, Cazorla M, *et al.* Cathepsin L2, a novel human cysteine proteinase produced by breast and colorectal carcinomas. *Cancer Res*, 1998, 58:1624 – 1630.
- [29] 孟令华, 刘巍, 宋丽楠. BCSG1、C-erbB-2、VEGF 表达与乳腺癌临床病理因素相关性研究. 中华乳腺病杂志(电子

- 版), 2007, 1: 82 – 86.
- [30] Zsebik B, Symonowicz K, Saleh Y, *et al.* Photodynamic therapy combined with a cysteine proteinase inhibitor synergistically decrease VEGF production and promote tumour necrosis in a rat mammary carcinoma. *Cell Prolif*, 2007, 40: 38 – 49.
- [31] Ni J, Abrahamson M, Zhang M, *et al.* Cystatin E is a novel human cysteine proteinase inhibitor with structural resemblance to family 2 cystatins. *J Biol Chem*, 1997, 272: 10853 – 10858.
- [32] Cheng T, Hitomi K, van VlijmenWillems I M, *et al.* Cystatin M/E is a high affinity inhibitor of cathepsin V and cathepsin L by a reactive site that is distinct from the legumain-binding site: a novel clue for the role of cystatin M/E in epidermal cornification. *J Biol Chem*, 2006, 281: 15893 – 15899.
- [33] Alvarez Fernandez M, Barrett A J, Gerhartz B, *et al.* Inhibition of mammalian legumain by some cystatins is due to a novel second reactive site. *J Biol Chem*, 1999, 274: 19 195 – 19 203.
- [34] Zhang J, Shridhar R, Dai Q, *et al.* Cystatin m: a novel candidate tumor suppressor gene for breast cancer. *Cancer Res*, 2004, 64: 6957 – 6964.
- [35] Sotiropoulou G, Anisowicz A, Sager R. Identification, cloning, and characterization of cystatin M, a novel cysteine proteinase inhibitor, down-regulated in breast cancer. *J Biol Chem*, 1997, 272: 903 – 910.
- [36] 葛爱敏. Cystatin M 与乳腺癌关系的研究进展. *医学综述*, 2007, 13: 506 – 508.
- [37] Turk V, Bode W. The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases. *FEBS Lett*, 1991, 285: 213 – 219.
- [38] Nishikawa H, Ozaki Y, Nakanishi T, *et al.* The role of cathepsin B and cystatin C in the mechanisms of invasion by ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2004, 92: 881 – 886.
- [39] Shridhar R, Zhang J, Song J, *et al.* Cystatin M suppresses the malignant phenotype of human MDA-MB-435S cells. *Oncogene*, 2004, 23: 2206 – 2215.
- [40] 万榕, 肖志芸, 王海燕, 等. 乳腺癌组织 cystatin M 基因的表达及其临床病理意义. *癌变 · 畸变 · 突变*, 2006, 18: 54 – 57.
- [41] Zeeuwen P L, van Vlijmen Willems I M, Egami H, *et al.* Cystatin M / E expression in inflammatory and neoplastic skin disorders. *Br J Dermatol*, 2002, 147: 87 – 94.
- [42] Vigneswaran N, Wu J, Muller S, *et al.* Expression analysis of cystatin C and M in laser-capture microdissected human breast cancer cells: a preliminary study. *Pathol Res Pract*, 2005, 200: 753 – 762.

(收稿日期: 2008-05-12)

(本文编辑: 罗承丽)

闫哲, 王欣. Cystatins 与肿瘤发生发展关系的研究现状[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(5): 580 – 587.