

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.03.07

## 分泌性白细胞蛋白酶抑制因子在肿瘤中的作用

袁芳, 孔庆宏, 王冠林\*

(昆明理工大学生命科学与技术学院分子药理组, 昆明 650000)

**摘要** 分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)是一个可抑制多种丝氨酸蛋白酶活性的阳离子蛋白质。SLPI羧基端具有抑制糜蛋白酶、胰弹性蛋白酶等抗蛋白酶活性,氨基端的功能尚不清楚,可能具有抗菌、抗真菌、抗病毒、抗炎和免疫调节等活性。近年来研究发现,SLPI在有些癌症,如卵巢癌、肺癌、胃癌、结肠癌中表达升高,但在有些癌症如乳腺癌、前列腺癌、口腔癌中表达降低。目前,尚未完全了解SLPI在调控致癌效应中的作用。本文就SLPI在肿瘤及抗肿瘤中的可能作用及其机制进行综述,为SLPI在抗肿瘤中的应用提供新思路。

**关键词** 分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(SLPI); 肿瘤; 增殖; 迁移; 启动子

**中图分类号** Q2;R73

## Roles of SLPI in Tumorigenesis

YUAN Fang, KONG Qing-Hong, WANG Guan-Lin\*

(Lab of Molecular Pharmacology, Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650000, China)

**Abstract** The secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) is a cationic protein that inhibits the activity of various serine proteases. Its C-terminus possesses the anti-protease activity to inhibit chymotrypsin and elastase, while the function of its N-terminus is enigmatic, though evidence suggests that it might have antibiosis, antifungal, antiviral, anti-inflammation and immunoregulatory roles. Recent researches have discovered that expression levels of SLPI increase in some cases of cancers, including ovarian, lung, gastric and colon cancer, while the expression level decreases in breast, prostate and oral cancer. However, it is still unclear how SLPI regulates tumorigenesis. This review summarizes the probable role and mechanism of SLPI in tumor to explore the potential role of SLPI as a new therapeutic target.

**Key words** secretory leukocyte protease inhibitor(SLPI); tumor; proliferation; migration; promoter

分泌性白细胞蛋白酶抑制因子(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,其分子质量为11.7 kD,由107个氨基酸组成,属于乳清酸性蛋白家族,这个家族的大部分成员编码在染色体20q12~13的单基因位点。SLPI由两个高度同源性的结构域组成,每个结构域含有8个半胱氨酸残基,形成4个二硫键稳定域结构。SLPI的C末端区具有抑制弹性蛋白酶的活性,其N末端区的功能尚不清楚,可能具有抗菌、抗真菌、抗病毒、抗炎和免疫调节等活性<sup>[1]</sup>。

SLPI由呼吸道、消化道和生殖系统内的黏膜上皮细胞产生和分泌<sup>[2,4]</sup>。在感染状态下,它是一个抗炎剂,在组织再生中起作用。另外,SLPI也在细胞增殖、抑制艾滋、抗菌和抗真菌中发挥作用<sup>[5-7]</sup>。目

前在临床中,体内SLPI水平增加主要与肺气肿、囊性纤维化和原发性肺纤维化等疾病有关,并且与HIV、HPV感染致病也有一定关系。SLPI具有抑制

收稿日期: 2017-08-16; 修回日期: 2017-09-14; 接受日期: 2017-09-20  
国家自然科学基金项目(No. 81360162, No. 81260351)和云南省自然科学基金项目(No. 2015FB139, No. 2014DA002)资助

\* 通讯作者 Tel: 0871-65920747; E-mail: glwang83@gmail.com

Received: August 16, 2017; Revised: September 14, 2017; Accepted: September 20, 2017

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81360162, No. 81260351) and Natural Science Foundation of Yunnan Province (No. 2015FB139, No. 2014DA002)

\* Corresponding author Tel: 0871-65920747; E-mail: glwang83@gmail.com

蛋白酶的能力,虽然蛋白酶抑制剂通常被认为能够对抗肿瘤恶化和转移,但是肿瘤中 SLPI 的表达通常与癌症患者的不良预后有关。已有报道显示,SLPI 在许多癌症(肺癌、胃癌、卵巢癌和胰腺癌)中都高表达,但尚未完全了解 SLPI 在调控致癌效用中的潜在机制<sup>[8-11]</sup>。

## 1 分泌性白细胞蛋白酶抑制因子在肿瘤中的表达及角色

### 1.1 SLPI 与卵巢癌

在卵巢癌组织中,SLPI 的表达在 mRNA 和蛋白质水平平均高于正常上皮细胞。研究发现,在卵巢癌中,颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)是一个生存蛋白,SLPI 保护颗粒蛋白前体不受弹性蛋白酶降解,恢复它的生存和增殖功能。用降低 SLPI 表达的抗体处理卵巢癌细胞会减少细胞数量,诱导细胞凋亡,减少颗粒蛋白前体数量<sup>[9]</sup>。另有研究发现,通过激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)通路,弹性蛋白酶抑制剂的表达能被炎性细胞因子上调,并且与总体生存不佳有关,会作为低生存率的决定性因素之一<sup>[12]</sup>。有报道称,SLPI 能够抑制基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)活化和释放所必需的纤溶酶活性从而抑制 MMP-9 的活性,进而促进卵巢癌侵袭,并且这个作用独立于 SLPI 的蛋白酶抑制活性<sup>[13]</sup>。SLPI 可能通过各种方式为卵巢癌提供生存条件。

目前,上皮性卵巢癌的治疗方案包括减瘤术以及随后以紫杉醇和顺铂为基础的化疗方案,然而,治疗后期紫杉醇耐药,卵巢癌复发,患者存活率降低<sup>[14, 15]</sup>。Rasool 等发现,在 A2780-1A9 卵巢癌细胞中,SLPI 的表达比其他紫杉醇耐药亚系 PTX10 和 PTX22 要低,紫杉醇暴露会诱导 SLPI。在卵巢癌细胞中,SLPI 与紫杉醇拮抗,并且是通过激活细胞外调节激酶 1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2),在一定程度上降低紫杉醇药效。人源中和单克隆抗 SLPI 抗体 CR012 和紫杉醇能够显著抑制卵巢癌异种移植瘤增长<sup>[16]</sup>。上述结果说明,不恰当地过度表达 SLPI 会为卵巢癌创造一个促其生存的环境,而 SLPI 抗体也许是一个治疗选择。

### 1.2 SLPI 与肺癌

原发性肺癌患者中的血清 SLPI 水平平均高于健康受试者,并且非小细胞性肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者中的 SLPI 水平要显著高于小细胞性肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者。

SLPI 也可作为一种免组标记物来区分 NSCLC 和小细胞性肺癌<sup>[11]</sup>。对低恶性 Lewis 肺癌 3LL-S 和高恶性 3LL-S-sc 细胞进行分析,识别出了 SLPI 是在 3LL-S-sc 中表达高于 3LL-S 细胞中的基因之一。SLPI 水平提高会增加 3LL-S 细胞的致瘤性和肺移植能力,这种功能依赖于蛋白酶抑制能力<sup>[17]</sup>。在体外,用肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factors- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )处理 3LL-S 细胞会增加 SLPI 表达。但在 TNF- $\alpha$  沉默的细胞中,仍有部分 SLPI 表达,说明 SLPI 的表达仅部分由 TNF- $\alpha$  调控<sup>[18]</sup>。Jan 等发现,在 SLPI 敲除小鼠中,乌拉坦引起的肺肿瘤被显著抑制,并且此种抑制与 NF- $\kappa$ B 活性下降有关,说明 SLPI 以一种 NF- $\kappa$ B 依赖的方式在肺癌的发展中发挥重要的作用<sup>[19]</sup>。

高转移性的癌细胞,在进入肝微循环时,会通过诱导宿主淋巴细胞中 TNF- $\alpha$  的产生而触发快速宿主促炎反应。在鼠 Lewis 肺癌细胞中,通过基因微阵列分析发现,SLPI 表达与肿瘤细胞诱导促炎反应和肝转移的能力呈负相关,与 I 型胰岛素样生长因子受体的表达水平也呈负相关。SLPI 过表达的高转移性亚系细胞导致显著减少的肝转移,而且这种保护作用与肝内 TNF- $\alpha$  和 E 选择素含量的减少有关,提示减弱宿主炎症反应,在预防肝转移中具有治疗潜力<sup>[20]</sup>。

### 1.3 SLPI 与胃癌

在人胃癌组织中,SLPI 的表达量高于癌旁黏膜组织,而且与转移正相关。在胃癌细胞中,SLPI 的 mRNA 和蛋白质都过表达,与淋巴结转移显著相关,而且在 III、IV 期中明显更高,其表达量高于 I、II 期。SLPI 表达较低患者的 5 年生存率明显高于表达高的患者。在 SLPI 过表达的 AZ521 细胞系,迁移和入侵的能力分别增加 4.4~6.9 倍和 3.0~4.1 倍。表明 SLPI 可作为胃癌的一个潜在预后标志物,它促进细胞入侵作用<sup>[10]</sup>。

基质金属蛋白酶 2/9 在高度转移性癌症中过表达,并通过降解胶原促进肿瘤细胞的迁移。Choi 等研究发现,高转移 SNU638 细胞内的 SLPI、基质金属蛋白酶-2 和 MMP-9 mRNA 与蛋白质表达比非转移性 SNU484 细胞中高,加入 SLPI 处理后,SNU484 细胞的迁移和侵袭比 SNU638 细胞的迁移升高。在 SLPI-si RNA 转染 SNU638(si-SLPI/SNU638)中,MMP-2 与 MMP-9 的表达和分泌以及细胞迁移和侵袭率显著降低。在 SNU484 + SLPI 和 SNU638 细胞中检测到强的转录激活因子 ETS 样蛋白 1(ets-like

protein 1, Elk-1) 磷酸化,但在 SNU484 和 si-SLPI/SNU638 细胞中却几乎检测不到。说明 SLPI 是通过 Elk-1 信号增加 MMP-2 和 MMP-9 表达来促进胃癌细胞的转移,表明了 SLPI 作为信号分子而不是蛋白酶抑制剂的作用<sup>[21]</sup>。SLPI 的表达与存活时间、临床分类和肿瘤大小显著相关,抑制 SLPI 能够减少胃癌细胞的增殖,而且 SLPI 能够通过调节细胞凋亡信号通路中的关键蛋白 P53、Bcl-2 和胱天蛋白酶-8 (caspase-8) 来促进胃癌的增殖和转移<sup>[22]</sup>。SLPI 与胃癌的增殖和转移密切相关,也许是一个治疗靶标。

1.4 SLPI 与乳腺癌

在某些乳腺癌中,SLPI 的表达水平下降。Amiano 等研究 SLPI 过表达的乳腺肿瘤细胞免疫疗法,在具有免疫力的小鼠中不会形成肿瘤,能部分抑制 F3 II 细胞诱导的肿瘤生长,并提高小鼠生存率。SLPI 在体外可诱导乳腺肿瘤细胞凋亡,在体内降低乳腺肿瘤的生长<sup>[23, 24]</sup>。在乳腺癌细胞中,上皮钙黏着蛋白(E-cadherin)通过其胞外域参与细胞-细胞黏连,而胞内域与  $\beta$ -联蛋白相互作用,将上皮钙黏着蛋白连接到细胞骨架,并参与信号转导事件。上皮钙黏着蛋白保护乳腺上皮细胞不凋亡的作用已被证明。研究发现,SLPI 表达下调上皮钙黏着蛋白,诱导  $\beta$ -联蛋白再定位,促进凋亡并阻滞细胞周期<sup>[25]</sup>。SLPI 将是乳腺肿瘤一个新的潜在治疗工具。

虽然在乳腺癌中 SLPI 能够抑制肿瘤的增殖,但却促进转移。通过比较小鼠乳腺癌细胞系 4T1 与其高转移性 4T1.2 克隆的分泌蛋白质,发现 4T1.2 细胞和肿瘤内 SLPI 水平都较高,提示 SLPI 会提高乳腺癌细胞系的转移能力<sup>[26]</sup>。癌症转移需要原发性肿瘤细胞具有渗入到淋巴系统或侵入血管的能力。在乳腺肿瘤异质性多克隆小鼠模型中发现,有效进入血管的肿瘤克隆细胞均表达 2 种分泌蛋白质,丝氨酸蛋白酶抑制剂-2 (serpine2) 和 SLPI,这些蛋白质不仅推动血管外网络的形成,并且作为抗凝血剂确保肿瘤的灌注。在肺转移复发的患者中,SERPINE2 和 SLPI 优先过表达,这 2 个分泌蛋白质以及它们促进的表型,在癌症发展中与驱动转移进程广泛相关<sup>[27]</sup>。

1.5 SLPI 与前列腺癌

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是美国男性中最常诊断出的癌症。相反,精囊癌是极其罕见的癌症,尽管它们具有相似的组织学、分泌功能、雄激素依赖性、血液供应和(部分)胚胎起源。利用基因芯片分析前列腺和精囊的基因表达,确定了 SLPI 是表

达显著的基因之一,其在精囊中表达水平最高,正常前列腺中表达水平较低,前列腺癌中表达水平最低。筛选出 SLPI 作为候选前列腺癌基因之一,然而,前列腺癌中 SLPI 的致癌作用尚未研究清楚<sup>[28]</sup>。

前列腺癌会发展为转移性疾病,需要雄激素剥夺治疗,尽管治疗后会有初始响应和缓解,几乎所有的患者都会在 2~3 年内发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)<sup>[29]</sup>。其最终逃避雄激素阻断治疗表明,当癌细胞内雄激素水平下降至极低时,雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的雄激素非依赖性活性或雄激素受体独立通路,会占主导地位。对 2 个微阵列数据集的分析显示,SLPI 在转移性 CRPC 组织中,明显比原发性肿瘤中过表达。血清样本分析发现,SLPI 在转移性 CRPC 中的血清浓度明显升高,并且在雄激素剥夺治疗之后,SLPI 水平也明显升高。确定了 SLPI 作为 CRPC 细胞中不依赖于雄激素的雄激素受体靶基因之一,在雄激素阻断的条件下会上调,并且保护 PGRN 不受弹性蛋白酶分解,作为 CRPC 细胞的一个生存和增殖因子 (Fig. 1)。他们还发现,SLPI 是通过抑制 p53 通路来阻碍 TNF- $\alpha$  诱导的细胞凋亡。上述结果表明,用 SLPI 可作为雄激素受体抑制耐受性的生物标记,也是 CRPC 的药物作用靶点<sup>[30]</sup>。

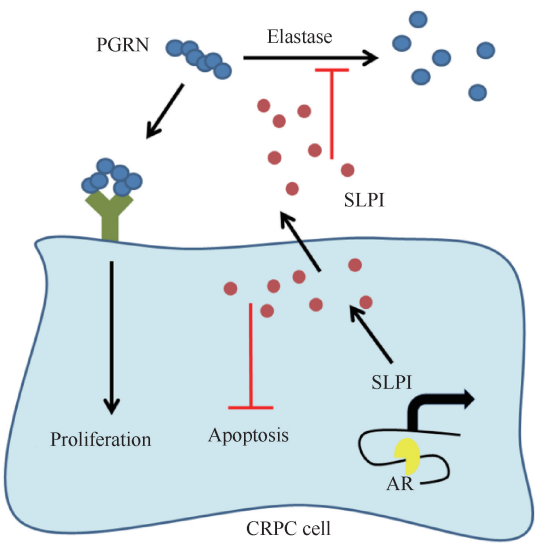


Fig. 1 A mechanistic model of SLPI-mediated CRPC growth Overexpression of SLPI protects the growth factor PGRN from degradation and inhibits CRPC cells from apoptosis<sup>[30]</sup>

1.6 SLPI 与其他肿瘤

Zhang 等利用 SLPI 水平不同的子宫内膜腺癌细胞系证明,SLPI 的表达水平与细胞增殖呈正相



关,它能够激活或抑制与生长调节活性有关的特定基因的表达。SLPI 的靶标包括细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1),它是细胞周期进程的调节器;胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 和转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1),它们均为生长抑制因子;以及赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX),其是肿瘤抑制因子。SLPI 通过诱导 cyclin D1 启动子的转录活性直接增加细胞周期蛋白 D1 的表达,而 IGFBP-3、TGF-β1 和 LOX 的合成是由 SLPI 通过间接机制抑制<sup>[31]</sup>。国内有学者研究发现,在结肠癌患者血清和组织中 SLPI 过表达,并与肿瘤组织分化程度呈负相关,TNM 分期呈正相关,与淋巴转移和远处转移也有关,推测 SLPI 过表达会增加角化细胞生长速度,从而增加肿瘤细胞的增殖。已有研究证实,SLPI 能够促进细胞周期蛋白 D1 表达和真皮多能干细胞增殖。SLPI 可被用于结肠癌分期预测,也可以应用 SLPI 抗体靶向治疗结肠癌<sup>[32, 33]</sup>。Mikami 等发现,牙龈癌 Ca9-22 细胞入侵子宫肌瘤组织,而 SLPI 敲除的 Ca9-22 细胞却无入侵行为,说明 SLPI 对于 Ca9-22 细胞的入侵是必需的,SLPI 敲除的 Ca9-22 细胞内 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 水平降低,明胶酶活性也减少<sup>[34]</sup>;Takamura 等通过比较基因表达谱发现,Ca9-22 细胞表达 SLPI,而结直肠腺癌 HT-29 细胞不表达,并且 HT-29 细胞和 SLPI 敲除的 Ca9-22 细胞比野生型 Ca9-22 细胞的迁移活性更低,表明 SLPI 诱导的细胞迁移,在肿瘤侵袭性和转移潜能中发挥重要作用<sup>[35]</sup>。在胰腺癌中,SLPI 表达升高,SLPI 沉默显著降低细胞生存能力,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,减少细胞迁移和侵袭,SLPI 对于胰腺癌是一个生存和增殖因子<sup>[8, 36]</sup>。

在头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)中,SLPI 高表达。比较转移性和非转移性 HNSCC 在转录和翻译水平的变化,发现转移性 HNSCC 中 SLPI 的 mRNA 和蛋白质水平均受到抑制,表明 SLPI 对 HNSCC 的转移过程有保护作用<sup>[37, 38]</sup>。另有研究表明,在 HNSCC 中,吸烟引起的 SLPI 水平增加会防止人乳头瘤病毒感染和转移<sup>[39, 40]</sup>。在口腔癌变前的病变组织和口腔鳞状细胞癌病变组织中,SLPI 均明显下降,并且在癌变前细胞系中,SLPI 显著降低 NF-κB 的转录活性,从而控制促炎细胞因子的表达,并阻止癌症的发展。在口腔鳞状细胞癌中,SLPI 与膜联蛋白 A2 相互作用

直接抑制纤溶酶激活。SLPI 表达还与淋巴结转移有关,并且阻碍蛋白酶依赖性肿瘤细胞迁移<sup>[41, 42]</sup>。

2 分泌性白细胞蛋白酶抑制因子启动子在治疗癌症中的应用

腺病毒能够在分裂和非分裂细胞中有效进行转导,临床试验已经确定其治疗癌症中的安全性。然而,缺陷是它的非靶向性。就此而言,组织特异性启动子能够有效地指导靶组织的转基因表达,并减少非靶组织中的副作用。SLPI 在许多癌症中都高表达,大量研究表明,SLPI 启动子调控的腺病毒对某些癌症有良好的特异性抗肿瘤作用。

Chen 等发现,喉癌细胞 Hep-2 细胞中的 SLPI 启动子片段,具有很高的效率和特异性,并被用来控制重组活跃胱天蛋白酶-3 (rev Casp3) 的表达。在体外感染腺病毒载体 Ad-SLPI-rev Casp3 显示,rev Casp3 能够在 Hep-2 细胞中特异性表达,引起内源性胱天蛋白酶-3 的有效活化,随后 Hep-2 细胞凋亡。在 Hep-2 裸鼠移植瘤模型中,Ad-SLPI-rev Casp3 显著抑制肿瘤增长,而未见明显的体重减少和肝组织毒性<sup>[43]</sup>。在鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)中,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)过度表达促进癌细胞恶性生长,Chen 等成功构建了 SLPI 启动子调控表达 EGFR microRNA 的腺病毒载体 Ad-SLPI-EGFRmiR,转染鳞状细胞癌细胞 72 h,EGFR 表达显著下调,特异性抑制鳞状细胞癌细胞生长,增加细胞凋亡,并且毒性较低<sup>[44]</sup>。在子宫内膜癌细胞中,Ad-RGD-luc, Ad-SLPI-luc 和 Ad-heparanase-luc 调控更高的报告基因活性。使用含有 RGD 肽的双重靶向病毒来增强转导和特异性启动子(SLPI 或 heparanase 启动子),从而避免不必要的肝表达,是子宫内膜癌基因治疗的一个未来策略<sup>[45]</sup>。在非小细胞性肺癌中,选择性复制的双重表达腺病毒载体 AdSLPI. E1AdB,在体外以剂量依赖的方式显著抑制 NSCLC 细胞的增殖,在体内会明显减少肿瘤生长,诱导坏死和凋亡<sup>[46]</sup>。在卵巢癌中,腺病毒 Ad5/3 SLPI 显示出强大的病毒复制、溶癌作用、体内治疗效果以及相对较低的肝毒性<sup>[47]</sup>。在平滑肌瘤基因治疗中,Ad5-SLPI-luc 比 Ad5-luc 表现出更低的肝细胞转导,是有希望的运载工具<sup>[48]</sup>。以上研究表明,SLPI 作为启动子的特异和有效的凋亡诱导潜力,将使它成为癌症靶向基因治疗的一个新的候选方法,需要进一步系统地研究。

3 问题与展望

SLPI 具有抑制蛋白酶、抗炎、抗细菌、抗真菌、调控细胞增殖等多种活性。在这之前,对于患者风险的临床评估主要集中在 SLPI 抑制蛋白酶的能力上,然而,这种蛋白质在正常和病变组织中的角色显然要复杂得多。SLPI 在有些癌症,如卵巢癌、肺癌、胃癌、结肠癌中表达升高,但在有些癌症如乳腺、前列腺和口腔癌中表达降低。在不同的肿瘤中,SLPI 的作用机制不尽相同( Table 1 ),但是确定的是 SLPI

会保护颗粒蛋白前体促进肿瘤生长,并且与 NF-κB、MMPs 等有关。

在抗肿瘤方面,SLPI 的应用前景主要有:(1) 利用 SLPI siRNA 降低 SLPI 的表达,抑制增殖或转移;(2) 利用 SLPI 抗体进行靶向治疗;(3) 通过含有 SLPI 启动子的腺病毒载体靶向治疗肿瘤。SLPI 在肿瘤中的作用较为复杂,并且作用机制还比较模糊,在抗肿瘤方面 SLPI 具有广阔的研究和应用前景,其作用及相关分子机制仍有待进一步研究。

Table 1 The effect and mechanism of SLPI in different cancers

Cancer	Expression	Major molecular pathways	Effect	Ref
Ovarian	High	Protected PGRN from elastase-mediated degradation, overcomed paclitaxel in part through activation of ERK1/2	Promoted proliferation	[9, 16]
		Inhibited plasmin activity that necessary for MMP-9 activation and release, and inhibited activation of MMP-9	Promoted invasion	[13]
		Regulated in part by TNF-α and related to NF-κB	Promoted proliferation	[18, 19]
Lung	High	Correlated with a decrease in the production of hepatic TNF-α and E-selectin	Inhibited migration	[20]
		Increased MMP-2 and MMP-9 expression through Elk-1 signaling	Promoted migration	[21]
Gastric	High	Regulated P53, Bcl-2 and Caspase-8 expression through apoptosis signaling pathway	Promoted proliferation	[22]
Breast	Low	Associated to a decrease in E-cadherin expression and re-location of β-catenin	Promoted apoptosis	[25]
Prostate	Low	Protected the growth factor PGRN from degradation and prevent TNF-αinduced apoptosis through inhibiting the p53 pathway	Promoted proliferation	[30]
Endometrial	High	Involved the up- and down-regulation, respectively, of positive ( cyclin D1) and negative ( TGF-1, LOX, IGFBP-3) growth-associated factors via direct and indirect mechanisms	Promoted proliferation	[31]
Gingival	High	Promoted invasion in a MMP-2- and MMP-9-dependent manner, identified candidates, including MMP-1 and SNAI2, for key molecules	Promoted invasion	[34]
		Enhanced LCPI expression by upregulating GLI activity through the cAMP signaling pathway	Promoted migration	[35]
Oral	Low	Inhibited NF-κB, inhibited plasminogen activation through its interaction with annexin A2	Inhibited migration	[41, 42]

SNAI2, snail family transcriptional repressor 2. LCPI, lymphocyte cytosolic protein 1. GLI, glioma-associated oncogene family zinc finger. cAMP, cyclic adenosine monophosphate

参考文献 (References)

[ 1 ] Moreau T, Baranger K, DadéS, *et al.* Multifaceted roles of human elafin and secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI), two serine protease inhibitors of the chelonianin family [J]. *Biochimie*, 2008, **90**(2):284-295

[ 2 ] Bergenfeldt M, Nystrom M, Bohe M, *et al.* Localization of immunoreactive secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in intestinal mucosa [J]. *J Gastroenterol*, 1996, **31**(1):18-23

[ 3 ] Novak RM, Donoval BA, Graham PJ, *et al.* Cervicovaginal levels of lactoferrin, secretory leukocyte protease inhibitor, and RANTES and the effects of coexisting vaginoses in human immunodeficiency virus (HIV)-seronegative women with a high risk of heterosexual acquisition of HIV infection [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, **14**(9):1102-1107

[ 4 ] Van Seuningén I, Audie JP, Gosselin B, *et al.* Expression of human mucous proteinase inhibitor in respiratory tract; a study by in situ hybridization [J]. *Histochem Cytochem*, 1995, **43**(6):645-648

[ 5 ] Shugars DC, Wahl SM. The role of the oral environment in HIV-1 transmission [J]. *J Am Dent Assoc*, 1998, **129**(7):851-858

[ 6 ] Mckiernan PJ, McElvaney NG, Greene C M. SLPI and inflammatory lung disease in females [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, **39**(5):1421-1426

[ 7 ] Sallenave JM. Antimicrobial activity of antiproteinases [J]. *Biochem Soc Trans*, 2002, **30**(2):111-115

[ 8 ] Zhang W, Yao JL, Dong SC, *et al.* SLPI knockdown induced pancreatic ductal adenocarcinoma cells proliferation and invasion [J]. *Cancer Cell Int*, 2015, **15**:37

[ 9 ] Simpkins FA, Devoogdt NM, Rasool N, *et al.* The alarm anti-protease, secretory leukocyte protease inhibitor, is a proliferation

- and survival factor for ovarian cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2008, **29**(3):466-472
- [10] Cheng WL, Wang CS, Huang YH, *et al.* Overexpression of a secretory leukocyte protease inhibitor in human gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2008, **123**(8):1787-1796
- [11] Ameshima S, Ishizaki T, Demura Y, *et al.* Increased secretory leukoprotease inhibitor in patients with nonsmall cell lung carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, **89**(7):1448-1456
- [12] Clauss A, Ng V, Liu J, *et al.* Overexpression of elafin in ovarian carcinoma is driven by genomic gains and activation of the nuclear factor kappaB pathway and is associated with poor overall survival [J]. *Neoplasia*, 2010, **12**(2):161-172
- [13] Hoskins E, Rodriguez-Canales J, Hewitt SM, *et al.* Paracrine SLPI secretion upregulates MMP-9 transcription and secretion in ovarian cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, **122**(3):656-662
- [14] Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, *et al.* Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 1992, **10**(11):1748-1753
- [15] du Bois A, Luck HJ, Meier W, *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/ paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **95**(17):1320-1329
- [16] Rasool N, LaRochelle W, Zhong H, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor antagonizes paclitaxel in ovarian cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**(2):600-609
- [17] Devoogdt N, Hassanzadeh Ghassabeh G, Zhang J, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor promotes the tumorigenic and metastatic potential of cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(10):5778-5782
- [18] Devoogdt N, Revets H, Kindt A, *et al.* The tumor-promoting effect of TNF-alpha involves the induction of secretory leukocyte protease inhibitor [J]. *J Immunol*, 2006, **177**(11):8046-8052
- [19] Jan Treda C, Fukuhara T, Suzuki T, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor modulates urethane-induced lung carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2014, **35**(4):896-904
- [20] Wang N, Thuraisingam T, Fallavollita L, *et al.* The secretory leukocyte protease inhibitor is a type 1 insulin-like growth factor receptor-regulated protein that protects against liver metastasis by attenuating the host proinflammatory response [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(6):3062-3070
- [21] Choi BD, Jeong SJ, Wang G, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor is associated with MMP-2 and MMP-9 to promote migration and invasion in SNU638 gastric cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2011, **28**(4):527-534
- [22] Du XY, Liu X, Wang ZJ, *et al.* SLPI promotes the gastric cancer growth and metastasis by regulating the expression of P53, Bcl-2 and Caspase-8 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, **21**(7):1495-1501
- [23] Amiano NO, Costa MJ, Reiteri RM, *et al.* Anti-tumor effect of SLPI on mammary but not colon tumor growth [J]. *J Cell Physiol*, 2013, **228**(2):469-475
- [24] Amiano N, Reiteri RM, Costa MJ, *et al.* Immunotherapy with SLPI over-expressing mammary tumor cells decreases tumor growth [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, **60**(6):895-900
- [25] Rosso M, Lapyckyj L, Amiano N, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) expression downregulates E-cadherin, induces beta-catenin re-localisation and triggers apoptosis-related events in breast cancer cells [J]. *Biol Cell*, 2014, **106**(9):308-322
- [26] Sayers KT, Brooks AD, Sayers TJ, *et al.* Increased secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) production by highly metastatic mouse breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(8):e104223
- [27] Wagenblast E, Soto M, Gutiérrez-Ángel S, *et al.* A model of breast cancer heterogeneity reveals vascular mimicry as a driver of metastasis [J]. *Nature*, 2015, **520**(7547):358-362
- [28] Thompson M, Lapointe J, Choi YL, *et al.* Identification of candidate prostate cancer genes through comparative expression-profiling of seminal vesicle [J]. *Prostate*, 2008, **68**(11):1248-1256
- [29] Bernard B, Sweeney CJ. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer [J]. *Curr Urol Rep*, 2015, **16**(3):14
- [30] Zheng D, Gui B, Gray KP, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor is a survival and proliferation factor for castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2016, **35**(36):4807-4815
- [31] Zhang D, Simmen RC, Michel FJ, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor mediates proliferation of human endometrial epithelial cells by positive and negative regulation of growth-associated genes [J]. *J Biol Chem*, 2002, **277**(33):29999-30009
- [32] 郭久冰, 李国新, 庄建民, 等. 分泌性白细胞蛋白酶抑制因子在结肠癌中的表达及其临床意义 [J]. 南方医科大学学报 (Guo J, Li G, Zhuang J, *et al.* Expression and clinical significance of secretory leukocyte protease inhibitor in colon carcinoma [J]. *J South Med Univ*), 2013, **33**(6):898-901
- [33] Liu G, Yang J, Zhao Y, *et al.* Expression of secretory leukocyte protease inhibitor detected by immunohistochemistry correlating with prognosis and metastasis in colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, **12**:369
- [34] Mikami Y, Fukushima A, Komiyama Y, *et al.* Human uterus myoma and gene expression profiling: A novel in vitro model for studying secretory leukocyte protease inhibitor-mediated tumor invasion [J]. *Cancer Lett*, 2016, **379**(1):84-93
- [35] Takamura T, Suguro H, Mikami Y, *et al.* Comparison of gene expression profiles of gingival carcinoma Ca9-22 cells and colorectal adenocarcinoma HT-29 cells to identify potentially important mediators of SLPI-induced cell migration [J]. *J Oral Sci*, 2017, **59**(2):279-287
- [36] Zuo J, Zhang C, Ren C, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor is a proliferation and survival factor for pancreatic cancer cells [J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, **17**(4):314-321
- [37] Cordes C, Hasler R, Werner C, *et al.* The level of secretory leukocyte protease inhibitor is decreased in metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2011, **39**(1):185-191
- [38] Dasgupta S, Tripathi PK, Qin H, *et al.* Identification of molecular targets for immunotherapy of patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2006, **42**(3):306-316
- [39] Hoffmann M, Quabius ES, Tribius S, *et al.* Human papillomavirus infection in head and neck cancer: the role of the secretory leukocyte protease inhibitor [J]. *Oncol Rep*, 2013, **29**(5):1962-1968
- [40] Quabius ES, Moller P, Haag J, *et al.* The role of the antileukoprotease SLPI in smoking-induced human papillomavirus-independent head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2014, **134**(6):1323-1334
- [41] Wen J, Nikitakis NG, Chaisuparat R, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) expression and tumor invasion in oral squamous cell carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2011, **178**(6):2866-2878
- [42] Yang Y, Rhodus NL, Ondrey FG, *et al.* Quantitative proteomic analysis of oral brush biopsies identifies secretory leukocyte protease inhibitor as a promising, mechanism-based oral cancer biomarker [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(4):e95389
- [43] Chen J, Yang B, Zhang S, *et al.* Antitumor potential of SLPI promoter controlled recombinant caspase-3 expression in laryngeal carcinoma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, **19**(5):328-335
- [44] Chen J, Zhang S, Lin Y, *et al.* Antitumor efficacy of SLPI promoter-controlled expression of artificial microRNA targeting EGFR in a squamous cell carcinoma cell line [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, **23**(4):829-835
- [45] Othman ER, Curiel DT, Hussein M, *et al.* Enhancing adenoviral-mediated gene transfer and expression to endometrial cells [J]. *Reprod Sci*, 2016, **23**(8):1109-1115

[46] Maemondo M, Saijo Y, Narumi K, *et al.* Gene therapy with secretory leukoprotease inhibitor promoter- controlled replication-competent adenovirus for non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2004, **64**(13): 4611-4620

[47] Rein DT, Breidenbach M, Kirby TO, *et al.* A fiber-modified, secretory leukoprotease inhibitor promoter- based conditionally replicating adenovirus for treatment of ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, **11** (3):1327-1335

[48] Hassan MH, Khatoon N, Curiel DT, *et al.* Toward gene therapy of uterine fibroids: targeting modified adenovirus to human leiomyoma cells [J]. Hum Reprod, 2008, **23**(3):514-524

上接 254 页

中国生物化学与分子生物学会 2018 年全国学术会议计划表(续)

	会议名称	内容	时间	规模	地点	联系人	联系方式
13	第十届中国蛋白质组学大会	蛋白质组学学术研讨会	2018. 11. 15-17	1000	广州	徐 平	010-80727777-1314
14	中国生物化学与分子生物学会临床应用生物化学与分子生物学分会学术年会	学会成员及相关专业人员学术交流	2018. 12	100	北京	康熙雄	010-67096881
15	中国生物化学与分子生物学会工业生物化学与分子生物学分会学术研讨会		2018		威海	王凤山	0531-88382589
16	首届精准医学转化学术研讨会	学术研讨	2018		苏州	蒋澄宇	010-65105067
17	中国生物化学与分子生物学会医学生化教学会议	教学研讨交流	2018		哈尔滨	蒋澄宇	010-65105067
18	第三届家族性高胆固醇血症精准医学论坛	家族性高胆固醇血症	2018	200	待定	王绿娅	
19	中国生物化学与分子生物学会生物技术专业委员会学术年会 学术研讨		2018		待定	吕建新	0577-86689805

下转 333 页