

论著·临床研究

血清 Cys C 水平与慢性心力衰竭患者心室重塑的相关性研究*

王 一¹, 贾鹏霞¹, 马雅静^{2△}

(1. 石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院检验科, 新疆石河子 832000)

摘 要:目的 观察慢性心力衰竭(CHF)患者血清胱抑素 C(Cys C)水平的变化与心室重塑的相关性,并探讨其临床意义。方法 将 150 例 CHF 患者(CHF 组)按照美国纽约心脏病协会心功能分级标准(NYHA)进行分级,分为心功能Ⅱ级 50 例、心功能Ⅲ级 50 例、心功能Ⅳ级 50 例,选取非 CHF 患者 50 例作为对照组,分别检测血清 Cys C、血清肌酐(Cr)、血清尿素氮(BUN)及心脏多普勒彩超相关指标,并行相关性分析。结果 不同心功能分级的 CHF 患者 Cys C 水平均比对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$);随着心功能分级的递增,其 Cys C 水平随之增高($P<0.05$)。心脏彩超结果显示:CHF 组左室舒张末内径(LVEDd)、左心室质量指数(LVMI)、左室射血分数(LVEF)指标与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);随着心功能分级的递增,LVEDd、LVMI、LVEF 水平也呈逐级递增趋势($P<0.05$)。Cys C 与 LVEDd、LVMI、LVEF 相关(r 分别是 0.539、0.565、-0.541, $P<0.05$)。结论 CHF 患者 Cys C 与心室重塑密切相关,可以反映 CHF 患者的心功能严重程度,从而尽早对心力衰竭早期明确诊断,及时予以对症支持治疗,改善其预后情况,提高患者生活质量。

关键词:慢性心力衰竭; 胱抑素 C; 心功能分级; 心室重塑

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.005

中图法分类号:R541.6

文章编号:1673-4130(2019)14-1681-05

文献标识码:A

Correlation between serum Cystatin C level and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure*

WANG Yi¹, JIA Pengxia¹, MA Yajing^{2△}

(1. College of Medical, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

Abstract: **Objective** To observe the correlation between the changes of serum Cystatin C (Cys C) and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure (CHF) and explore its clinical significance. **Methods** 150 CHF patients (CHF group) were classified according to the New York Heart Association (NYHA) and divided into grade Ⅱ (50 cases), grade Ⅲ (50 cases) and grade Ⅳ (50 cases). 50 non-CHF patients were used as control group, which were selected to monitor serum Cys C, serum creatinine (Cr), Urea nitrogen (BUN) and related indexes of color Doppler echocardiography. Correlation analysis was performed. **Results** The levels of Cys C in CHF patients with different cardiac function grades were higher than those in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of Cys C increased with the increase of cardiac function grades ($P<0.05$). The results of cardiac ultrasonography showed that the left ventricular end-diastolic meridian (LVEDd), left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) of the CHF group were compared with the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of LVEDd, LVMI and LVEF increased gradually with the increase of cardiac function grading ($P<0.05$). Cys C was related to LVEDd, LVMI and LVEF (r was 0.539, 0.565, -0.541, $P<0.05$). **Conclusion** Cystatin C is closely related to ventricular remodeling in CHF patients, which can reflect the cardiac function of CHF patients, so as to make a definite diagnosis of CHF early, give timely symptomatic support treatment, improve the prognosis and improve the quality of life of CHF patients.

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160348)。

作者简介:王一,女,硕士研究生在读,主要从事临床分子生物学诊断学研究。△ 通信作者, E-mail: mayajing2912@126.com。

本文引用格式:王一,贾鹏霞,马雅静.血清 Cys C 水平与慢性心力衰竭患者心室重塑的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):

Key words: chronic heart failure; Cystatin C; cardiac function classification; ventricular remodeling

慢性心力衰竭(CHF)是指由于各种原因造成心脏结构或功能异常而引起心脏排血量的降低且最终导致周围脏器组织低灌注的心内科常见的一种临床综合征,CHF 是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因^[1-4]。临床表现为不同程度的呼吸困难、乏力、限制运动耐受性和体液潴留的损害,导致肺和周围组织水肿,这两种异常均可影响患者的器官功能和生活质量的下降。心力衰竭发生发展的基础机制是心室重塑,即心肌细胞、非心肌细胞及细胞外基质在基因表达的基础上使心脏的结构、代谢、功能都经历一个改造的过程。胱抑素 C(Cys C)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的其中一员,主要是反映肾功能变化敏感的内源性指标,而近期的研究发现,Cys C 的应用不仅表现在肾脏疾病方面,在糖尿病、肝硬化、肿瘤、心脏等其他疾病领域,也具有一定的应用价值^[5]。本研究主要观察 CHF 患者 Cys C 水平的变化和心脏彩超相关指标,探讨 Cys C 与心室重塑的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月石河子大学医学院第一附属医院心内科收治 CHF 患者 150 例(CHF 组),其中男 97 例,女 53 例,平均年龄为(67.70±10.19)岁。门诊非 CHF 体检者 50 例作为对照组,其中男 23 例,女 27 例,平均年龄为(67.16±10.01)岁,体质指数(BMI)为(24.02±2.96) kg/m²。CHF 诊断标准根据 2016 年欧洲心脏病学会发布的急性心力衰竭诊断与治疗指南^[6]。另外根据美国纽约心脏病协会心功能分级标准(NYHA)进行心功能分级,其中心功能Ⅱ级 50 例,男 33 例,女 17 例,平均年龄为(66.14±10.52)岁,BMI 为(25.44±3.83) kg/m²;心功能Ⅲ级 50 例,男 33 例,女 17 例,平均年龄为(69.86±9.80)岁,BMI 为(24.73±3.44) kg/m²;心功能Ⅳ级 50 例,男 31 例,女 19 例,平均年龄为(67.10±10.04)岁,BMI 为(24.63±4.41) kg/m²。排除恶性肿瘤、严重肝肾功能不全者、严重脑血管疾病、严重感染患者、心肌病、肢体不全及肌肉萎缩、使用多巴酚丁胺或羟苯磺酸钙等影响 Cys C 测定者。两组性别、年龄、BMI 等临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、Cys C 检测 次日晨起采集受试者静脉血 3 mL 置于内含惰性分离胶的金黄色生化管中,4 000 r/min 离心 5 min,置于-70℃冰箱保存,待标本收集完成后,采用贝克曼库尔特 AU5821,SDYFY-JYK-SH-0.01 全自动生化分析仪

测定 BUN、Cr、Cys C 所用试剂为原装配套,仪器的操作严格按照操作规程。

1.2.2 超声心动图检测 采用美国 GE 公司生产的 VIVID E9 多普勒超色超声诊断仪测定左室舒张末内径(LVEDd)、左室后壁厚度(PWT)、室间隔厚度(IVST)、左室射血分数(LVEF),根据美国超声心动图学会(ASE)的建议,所有测量均重复 3 次,由经验丰富的主任或副主任医师操作。

1.2.3 左心室质量指数(LVMI)计算公式 根据 DE-REUX 等^[7]建议公式计算:(1)左心室质量(LVM,g)= $1.04 \times [(LVEDd + LVPWT + IVST)^3 - LVEDd^3] - 14$;(2)体表面积(BSA,m²)= $[0.006 \times \text{身高(cm)} + 0.0128 \times \text{体质量(kg)}] - 0.1529$;(3)LVMI(g/m²)=LVM/BSA。

1.3 统计学处理 所有资料均采用 SPSS17.0 统计软件处理,计数资料用例数表示,采用卡方检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续性计量资料先进行正态分布图与方差齐性检验,正态分布图采用 Kolmogorov-smirnov(K-S)检验, $P<0.05$ 符合正态分布图;方差齐性检验采用 Levene 检验, $P>0.05$ 为方差齐。符合正态分布图且方差齐的计数资料,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析并用 LSD- t 检验;符合正态分布图且方差不齐,采用 Tamhane's (T2) 检验。变量之间相关性分析采用 Spearman 秩相关分析,变量之间相关性用散点图表示。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Cr、BUN、Cys C 水平比较 CHF 组患者血清 Cr、BUN、Cys C 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);随着患者心功能级别的递增,血清 Cr、BUN、Cys C 水平呈上升趋势,但心功能Ⅱ级、心功能Ⅲ级、心功能Ⅳ级的 CHF 患者 Cr、BUN 水平分别与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);心功能Ⅱ级、心功能Ⅲ级、心功能Ⅳ级患者 Cys C 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);CHF 组内不同心功能分级患者的 Cys C 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 各组血清 Cys C、LVEDd、LVMI 和 LVEF 水平比较 CHF 组血清 Cys C、LVEDd、LVMI 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);随着患者心功能级别的递增,血清 Cys C、LVEDd、LVMI 水平随之呈上升趋势。而 CHF 组 LVEF 水平均低于对照组,差异由统计学意义($P<0.05$),随着患者心功能级别的递增,LVEF 随之呈下降趋势。CHF 组内不同心

功能分级患者的 Cys C、LVEDd、LVMI 和 LVEF 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组血清 Cr、BUN、Cys C 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	Cys C(mg/L)
对照组	50	62.56 $\pm$ 12.72	5.13 $\pm$ 1.04	0.82 $\pm$ 1.37
CHF 组	150	86.13 $\pm$ 23.78 [#]	7.79 $\pm$ 2.16 [#]	1.28 $\pm$ 0.43 [#]
心功能Ⅱ级	50	81.04 $\pm$ 22.44 [#]	7.29 $\pm$ 1.81 [#]	1.07 $\pm$ 0.28 [#]
心功能Ⅲ级	50	85.39 $\pm$ 23.90 [#]	7.63 $\pm$ 2.09 [#]	1.24 $\pm$ 0.33 ^{#△}
心功能Ⅳ级	50	91.96 $\pm$ 24.14 [#]	8.44 $\pm$ 2.40 [#]	1.53 $\pm$ 0.50 ^{#△☆}
F		16.703	27.493	39.211

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与心功能Ⅱ级比较,[△] $P<0.05$;与心功能Ⅲ级比较,[☆] $P<0.05$

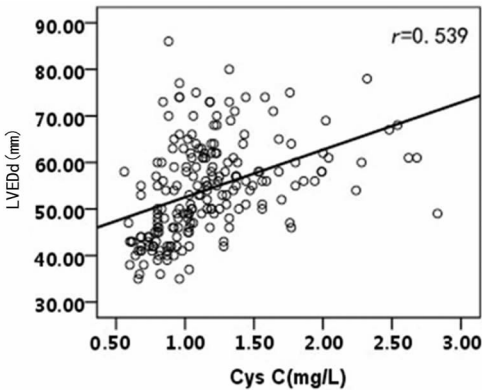


图 1 Cys C 与 LVEDd 的散点图

2.3 全部研究对象血清 Cys C 与 LVEDd、LVMI 和 LVEF 相关性分析 血清 Cys C 与 LVEDd、LVMI

表 2 各组血清 Cys C、LVEDd、LVMI 和 LVEF 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	Cys C(mg/L)	LVEDd(mm)	LVMI(g/m^2)	LVEF(%)
对照组	50	0.82 $\pm$ 1.37	42.84 $\pm$ 3.63	74.30 $\pm$ 14.86	67.80 $\pm$ 5.82
CHF 组	150	1.28 $\pm$ 0.43 [#]	58.01 $\pm$ 8.99 [#]	147.46 $\pm$ 43.40 [#]	39.95 $\pm$ 12.26 [#]
心功能Ⅱ级	50	1.07 $\pm$ 0.28 [#]	53.16 $\pm$ 8.20 [#]	123.80 $\pm$ 30.27 [#]	47.42 $\pm$ 12.33 [#]
心功能Ⅲ级	50	1.24 $\pm$ 0.33 ^{#△}	58.20 $\pm$ 8.63 ^{#△}	147.68 $\pm$ 41.06 ^{#△}	39.28 $\pm$ 10.27 ^{#△}
心功能Ⅳ级	50	1.53 $\pm$ 0.50 ^{#△★}	62.34 $\pm$ 8.06 ^{#△★}	170.90 $\pm$ 44.65 ^{#△★}	33.16 $\pm$ 9.75 ^{#△★}
F		39.211	68.366	70.193	118.017

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与心功能Ⅱ级比较,[△] $P<0.05$;与心功能Ⅲ级比较,[★] $P<0.05$

3 讨 论

心力衰竭是由于心肌梗死、炎症、心肌病、血流动力学负荷过重等原因引起心肌结构和功能的改变,最终导致心室收缩或舒张功能低下。目前研究明确,心室重塑是导致心力衰竭的发生机制^[8]。心室重塑是由于交感神经系统(SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、免疫因子、基质金属蛋白酶系统、内源性激素及遗传因素等一系列复杂的机制单独或共同作用造成心脏大小、表型、结构、功能的变化,这些变化初始目的都是保持有效的心功能,保证人体血液

呈相关(r 分别为 0.539、0.565, $P<0.05$);血清血清 Cys C 与 LVEF 呈负相关($r=-0.541$, $P<0.05$),见图 1~3。

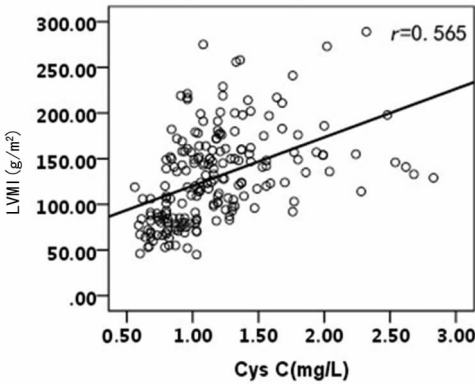


图 2 Cys C 与 LVMI 的散点图

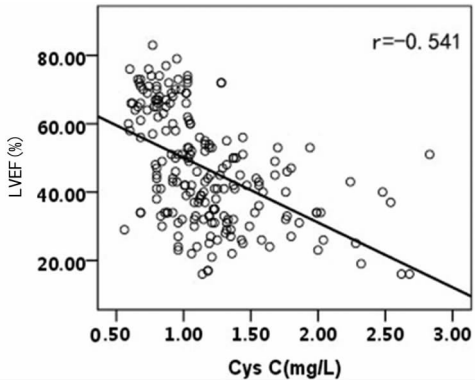


图 3 Cys C 与 LVEF 的散点图

需求,但持续失代偿、恶化最终导致 CHF,因此心室重塑是造成心功能不全及 CHF 的重要原因^[9]。Cys C 表达于所有有核细胞,其产生与释放入血的速率恒定,不受性别、年龄、炎症等因素所影响,在血液中由肾小球滤过,经肾小管完全重吸收被降解,不返回入血^[10],在反映肾小球滤过率中展现诸多优势,但近年来的研究发现,其在糖尿病、腹主动脉瘤、冠状动脉粥样硬化、CHF、高血压、脑梗死、肿瘤等方面也展现出很好的临床应用前景^[11]。SARNAK 等^[12]研究发现,在心脏组织中血清 Cys C 基因也表达

调控,与压力负荷性心肌肥厚存在某种关联性,在压力负荷性心肌肥厚性心室重塑中发现,在心室代偿性肥厚阶段,Cys C 表达增加,而在心室肥厚失代偿肥厚阶段,Cys C 表达水平却将至正常。一方面,半胱氨酸蛋白酶可特异地降解心肌细胞外基质,而 Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的一员,最主要功能是抑制半胱氨酸蛋白酶的活性,参与细胞外基质合成和降解的调控,促进胶原纤维的降解和抑制弹力纤维的破坏,保护细胞不受内源性和(或)外源性蛋白酶水解,与心室重塑密切相关^[13-15],另一方面,当患者出现心力衰竭时,心脏泵血功能减弱,有效循环血量降低,使肾脏灌注不足,通过激活 SNS 和 RAAS 进行代偿,进一步加重了肾脏负担,造成肾功能损伤,血液中的 Cys C 水平增高,打破了半胱氨酸蛋白酶和半胱氨酸蛋白酶抑制剂之间的平衡,增高的半胱氨酸蛋白酶抑制剂降低半胱氨酸蛋白酶的活性,从而机体的胶原蛋白降解减少且生成增多,新生的胶原蛋白堆积在心肌细胞周围,最终导致心室重构^[16]。有研究结果显示,Cys C 水平随着心功能程度的加重而显著增加,且 Cys C 与 CHF 心室重塑呈正相关($r=0.658, P<0.05$),与心功能呈负相关($r=-0.718, P<0.05$)^[17-18]。本研究 CHF 组 Cr、BUN、Cys C 水平均比对照组明显升高,但随着 NHYA 心功能程度增加,CHF 组不同心功能级别间 Cys C 水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明 CHF 与肾功能损伤存在某种联系,但只有 Cys C 在 CHF 心功能不全严重程度有预示作用,本结果与一项研究结果相似,此报告提示 Cys C 较 Cr、BUN 对 CHF 有较好的预测价值,可作为 CHF 不良事件的独立危险因素^[19]。也有研究提出相似结论,高水平 Cys C 组患者心血管事件发生率、住院病死率、3 个月再入院率、3 个月内全因病死率均明显高于健康人群^[20],肾功能作为每年常规体检项目,对于高 Cys C 水平的体检人群可提示其早发现、早干预。在对 Cys C 与心室重塑相关指标(LVEDd、LVMI 和 LVEF)研究发现,CHF 组 Cys C、LVEDd 和 LVMI 等指标均高于对照组,LVEF 低于对照组,并随 NHYA 心功能分级的递增,Cys C、LVEDd 和 LVMI 随之递增,LVEF 随之降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在分析 Cys C 与心脏多普勒超声结果分析直线相关结果显示 Cys C 与 LVEDd、LVMI、LVEF 存在直线相关,其中 Cys C 与 LVEDd 和 LVMI 呈正相关($r=0.565, P<0.05$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.541, P<0.05$),说明 Cys C 与心室重塑相关,可以作为心室重塑的监测指标。近年来,临床上实验室检测中主要通过 B 型利钠肽(BNP)及 B 型利钠肽原 N 端肽(NT-proBNP)作为诊断心力衰竭的指

标,但 BNP、NT-proBNP 是容量依赖性激素,除心力衰竭外,出现血容量增加、水钠潴留等临床症状,均可导致其浓度升高,如库欣综合征、原发性醛固酮增多症等,据调查报告显示,CHF 患病年龄多在中老年期,其中 55 岁以上心脏超声提示左心室功能不全者只占 0.2%~0.8%,其中 50% 无症状,大多数患者只有出现严重的临床表现时才到医院就诊,往往心功能已达中重度期,其生存率及生活质量大幅度下降,吴晓东等^[21]研究指出,在早期心功能不全时,Cys C 比 LVEF、LVEDd、LVMI 等指标在 CHF 中变化更敏感,同时李雷花等^[22]通过 Cys C 和 NT-proBNP 单独或联合检测 CHF 发现,联合检测其灵敏度、特异度、AUC 均高于单独检测结果,提示联合检测可提高 CHF 诊断价值,对于早期临床症状轻微,不被重视的患者,联合检测可早期明确诊断、干预治疗,延缓心室重塑的发展进程,提高患者各方面的生活质量。

4 结 论

CHF 是各类心血管疾病的终末阶段,其预后差、病死率高,治疗的关键是早期发现、早期干预。Cys C 可以用于评估心力衰竭患者的心功能危险程度,Cys C 与 CHF 心室重塑相关,参与了心力衰竭的发生发展。

参考文献

- [1] NEUPANE S, VODNALA D, ROSMAN H. Cracking the code of acute coronary syndrome[J]. J American College Cardiol, 2016, 67(13): 1163.
- [2] 胡良巧, 黄俊, 李寰, 等. 老年急性冠脉综合征合并心房颤动患者冠状动脉介入治疗术后抗栓治疗现状调查[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(1): 99-101.
- [3] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J American College Cardiol, 2014, 64(21): 2246-2280.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [5] 程创业, 张道友. 胱抑素 C 的临床应用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5): 677-679.
- [6] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. J European Heart Failure, 2016, 18(8): 891-975.
- [7] DEREUX R B, SIMONE G, KOREN M J, et al. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension[J]. Hypertens, 1991, 20(4): 603-607.

- [8] BRAUNWALD E, BRISTOW M R. Congestive heart failure: fifty years of progress[J]. *Circulation*, 2000, 102(4): 14-23.
- [9] HUNT S A, BAKER D W, CHIN M H, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult; executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guide)[J]. *J Heart Lung Trans*, 2002, 21(2): 189-203.
- [10] 贺涛, 唐艺加, 李刚, 等. 胱抑素 C 水平与冠心病的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(3): 264-267.
- [11] 王金花, 李建国. 胱抑素 C 的临床应用进展[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(24): 17-26.
- [12] SARNAK M J, KATZ R, STEHMAN-BREEN C O, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(7): 497-505.
- [13] 杨兴虎, 王启贤. Cystatin C 与心血管疾病关系的研究进展[J]. *临床医学*, 2012, 32(12): 105-108.
- [14] SOTO K, CAMPOS P, PINTO I, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury[J]. *Kidney Inter*, 2016, 90(5): 1090-1099.
- [15] 梁继铁, 郭应军. N 末端 B 型利钠肽原和胱抑素 C 联合检测对 II 型心肾综合征的诊断价值[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(2): 175-177.
- [16] SIGRID B, ENDRE W G, ROSTRUP N E, et al. Urine biomarkers give early prediction of acute kidney injury and outcome after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1): 314.
- [17] 赵艳辉, 丛洪良. 心衰患者血清胱抑素 C、嗜铬粒蛋白 A 与心室重构的关系[J]. *天津医科大学学报*, 2015, 21(3): 193.
- [18] 张烁. 慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平与心室重塑的相关性研究[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2014.
- [19] ZAMORA E, JOSEP L, ANTONIO M D, et al. Limited value of cystatin-C over estimated glomerular filtration rate for heart failure risk stratification[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51234.
- [20] 易志刚, 郭文安, 吴娟, 等. 血清胱抑素 C 水平与缺血性心力衰竭患者近期预后之间的相关性[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(35): 42-44.
- [21] 吴晓东, 齐新, 侯文广, 等. 慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化及临床意义[J]. *天津医药*, 2015, 43(10): 1162-1165.
- [22] 李雷花, 孙俊红. 血清 HCY、CysC、NT-proBNP、D-dimer 联合检测在慢性心力衰竭诊断及预后评估中的价值[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(3): 427-430.

(2019-01-06 修回日期: 2019-03-14)

(上接第 1680 页)

- inhibits 17 β -estradiol-induced epithelial-to-mesenchymal transition via β Klotho-related ERK1/2 signaling and AMPK α signaling in endometrial adenocarcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 21315-21331.
- [11] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [12] GUAN X, BIDLACK F B, STOKES N, et al. E-cadherin can replace N-cadherin during secretory-stage enamel development[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102153.
- [13] KOURTIDIS A, LU R, PENCE L J, et al. A central role for cadherin signaling in cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(1): 78-85.
- [14] YUN J A, KIM S H, HONG H K, et al. Loss of E-Cadherin expression is associated with a poor prognosis in stage III colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2014, 86(5/6): 318-328.
- [15] BANERJEE P, SURENDRAN H, CHOWDHURY D R, et al. Metformin mediated reversal of epithelial to mesenchymal transition is triggered by epigenetic changes in E-cadherin promoter[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(12): 1397-1409.
- [16] HAN B, CUI H, KANG L, et al. Metformin inhibits thyroid cancer cell growth, migration, and EMT through the mTOR pathway[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 6295-6304.
- [17] ZHANG Y, FAN Y, HUANG S, et al. Thymoquinone inhibits the metastasis of renal cell cancer cells by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3865-3873.
- [18] DE HERREROS A G, PEIRO S, NASSOUR M, et al. Snail family regulation and epithelial mesenchymal transitions in breast cancer progression[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 135-147.
- [19] LEE J H, KIM J H, KIM J S, et al. AMP-activated protein kinase inhibits TGF- β -, angiotensin II-, aldosterone-, high glucose-, and albumin-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(6): 686-697.

(收稿日期: 2018-12-01 修回日期: 2019-03-28)