

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.06.006

· 基础研究 ·

慢病毒介导 *EGFL7* 沉默对肺癌 A549 细胞体外生物学行为的影响

沈笑春,黄建安(苏州大学附属第一医院呼吸内科,江苏苏州215006)

[摘要] 目的:通过慢病毒介导沉默表皮生长因子样结构域7基因(epidermal growth factor-like domain 7, *EGFL7*)在肺癌A549细胞的表达,探讨*EGFL7*对A549细胞的增殖、凋亡、侵袭和血管生成的影响。方法:利用慢病毒介导靶向*EGFL7*的shRNA(LV-RNAi)转染A549细胞,实验分三组:LV-RNAi组(转染LV-RNAi),LV-NC组(转染空病毒)和对照组(A549细胞)。Real-time PCR和Western blotting分别检测LV-RNAi感染对A549细胞*EGFL7* mRNA和蛋白水平表达的影响,MTT法和流式细胞术分别检测沉默*EGFL7*对A549细胞增殖和凋亡的影响,Transwell侵袭实验和鸡胚绒毛尿囊膜(chick embryo chorio-allantoic membrane, CAM)实验分别检测沉默*EGFL7*对A549细胞侵袭和血管生成能力的影响。结果:慢病毒稳定高效地转染A549细胞, LV-RNAi组细胞内*EGFL7* mRNA[(0.18±0.03) vs (0.98±0.05)、(1.03±0.09),  $P<0.05$ ]和蛋白表达较LV-NC组和对照组显著降低。与LV-NC组及对照组相比,沉默*EGFL7*对LV-RNAi组A549细胞的增殖活力[感染120 h时:(0.73±0.22) vs (0.79±0.08) vs (0.81±0.11),  $P>0.05$ ]与和凋亡率[感染120 h时:(1.92%±0.06) vs (2.11%±0.07) vs (1.85%±0.13),  $P>0.05$ ]均无显著影响;同时, LV-RNAi组A549细胞侵袭入下室细胞数[(61.7±14.5) vs (272.8±21.5)、(286.6±40.0)/mm<sup>2</sup>,  $P<0.05$ ]与血管生成指数[(31.7±4.1) vs (96.3±4.4)、(103.3±6.5),  $P<0.05$ ]均显著减少。结论:沉默*EGFL*基因能够抑制A549细胞侵袭和血管生成能力,但不影响其增殖与凋亡。

[关键词] *EGFL7*; 肺癌; 血管生成; 侵袭; RNA干扰

[中图分类号] R737.2; R730.54 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2013)06-0667-06

Lentivirus mediated silencing of *EGFL7* gene and its effects on biological behavior of human lung carcinoma A549 cells *in vitro*

Shen Xiaochun, Huang Jian'an (Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of epidermal growth factor-like domain 7 (*EGFL7*) on the proliferation, apoptosis, invasion and angiogenesis of lung carcinoma A549 cells through silence *EGFL7* by lentivirus infection. Methods: Lentivirus mediated small hairpin RNA target *EGFL7* (LV-RNAi) were transfected into A549 cells. Three groups were designed in this study: a LV-RNAi group (A549 cells transfected with LV-RNAi), a LV-NC group (A549 cells transfected with the control GFP-lentivirus) and a control group (A549 cells). Real-time PCR and Western blotting were performed to detect the effect of LV-RNAi infection on the expression of *EGFL7* mRNA and protein in A549 cells. MTT assay and flow cytometry were used to analyze the influence of silence *EGFL7* on the growth and apoptosis of A549 cells, respectively. Transwell invasion assay and chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) assay were used to detect the influence of silence *EGFL7* on the angiogenesis and invasion, respectively. Results: Lentivirus infected A549 cells stably and efficiently. Expression of *EGFL7* mRNA [(0.18±0.03) vs [0.98±0.05], [1.03±0.09];  $P<0.05$ ] and pro-

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目资助(No. 30972718),江苏省自然科学基金资助项目(No. BK2012606),江苏省研究生创新工程资助项目(No. CXZZ12\_0837),江苏省属高校自然科学研究面上项目资助(No. 13KJB320019)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30972718), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province(No. BK2012606), the Post-graduate Culture and Innovation Foundation of Jiangsu Province(No. CXZZ12\_0837) and the Natural Science Foundation of Colleges and Universities in Jiangsu Province(No. 13KJB320019)

[作者简介] 沈笑春(1979-),女,江苏省溧阳市人,博士生,主要从事肺癌的基础及临床研究。E-mail: sxcsmile2008@163.com

[通信作者] 黄建安(Huang Jian'an, correspondence author), E-mail: huang\_jian\_an@163.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20131202.1522.006.html>

tein of the LV-RNAi group were significantly reduced compared with that of the LV-NC group and control group. Compared with the LV-NC group and control group, silencing *EGFL7* showed no obvious influence on the proliferation capacity (120 h after infection:  $[0.73 \pm 0.22]$  vs  $[0.79 \pm 0.08]$  vs  $[0.81 \pm 0.11]$ ,  $P > 0.05$ ) and apoptosis rate (120 h after infection:  $[1.92\% \pm 0.06]$  vs  $[2.11\% \pm 0.07]$  vs  $[1.85\% \pm 0.13]$ ,  $P > 0.05$ ) of A549 cells in the LV-RNAi group; meanwhile, the invasion cell number ( $[61.7 \pm 14.5]$  vs  $[272.8 \pm 21.5]$ ,  $[286.6 \pm 40.0]/\text{mm}^2$ ;  $P < 0.05$ ) and the angiogenesis index ( $[31.7 \pm 4.1]$  vs  $[96.3 \pm 4.4]$ ,  $[103.3 \pm 6.5]$ ;  $P < 0.05$ ) were significantly decreased in the LV-RNAi group. **Conclusion:** Silencing *EGFL7* gene may inhibit the invasion ability and the angiogenesis ability of A549 cells without affecting the proliferation and apoptosis.

**[Key words]** epidermal growth factor-like domain 7; lung cancer; angiogenesis; invasion; RNA interference

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(6): 667-672]

肺癌是最常见的恶性肿瘤,其病死率居所有癌症的第一位<sup>[1-3]</sup>。肺癌细胞的转移、侵袭以及癌组织中血管生成促进了肿瘤的进展和复发,生物靶向治疗有望成为治疗肺癌的新手段<sup>[4-5]</sup>。2003 年发现的一种新的类表皮生长因子基因:表皮生长因子样结构域 7 基因(epidermal growth factor-like domain 7, *EGFL7*),其包含两个表皮生长因子(*EGF*)的类似区,编码一个相对分子质量为 30 000 的分泌蛋白,特异性表达于血管内皮<sup>[6-7]</sup>,调节细胞间的黏附,在管腔的形成过程中起着重要作用<sup>[8]</sup>。有研究<sup>[9]</sup>发现,肺癌组织中存在 *EGFL7* 的高表达。本实验旨在探讨靶向调节 *EGFL7* 表达后肺癌 A549 细胞体外生物学行为的改变,以进一步认识 *EGFL7* 在肺癌发生、发展、侵袭和转移中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞株与主要试剂

人肺癌 A549 细胞购自 ATCC。MTT 购自 Sigma 公司,Trizol、M-MLV、Taq DNA 酶聚合酶、dNTPs 和 DNA 标记物均购自 TaKaRa 公司,鼠抗人 *EGFL7* 单抗购自 Santa Cruz 公司,Transwell 侵袭小室购自 Corning 公司,Matrigel、Fibronectin 均购自 BD 公司,种蛋来自苏州太湖鸡场。

### 1.2 慢病毒介导 *EGFL7* 沉默的 A549 细胞的构建

含靶向人 *EGFL7* (GenBank 登录号 NM\_016215)的小发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA)的慢病毒载体(携带绿色荧光蛋白)由上海吉凯基因化学技术有限公司构建并测序证实。携带干扰 RNA 的慢病毒载体或空载体分别与辅助包装质粒共转染 293T 细胞,包装干扰病毒颗粒 LV-RNAi 和空病毒 LV-NC,收获病毒后测定滴度并滴定至  $5 \times 10^9$  TU/ml(转染单元)。将病毒上清液分别加入到 A549 细胞中,感染复数(multiplicity of infection, MOI)为 10,加入感染增强液(enhanced infection so-

lution, ENi.S)和 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的聚凝胺。感染的细胞分别被命名为 LV-RNAi 组和 LV-NC 组,以未感染的 A549 细胞作为对照组。

### 1.3 Real-time PCR 检测 LV-RNAi 感染对 A549 细胞 *EGFL7* mRNA 表达的影响

根据 TRIzol 说明书操作,分别提取 LV-RNAi 组、LV-NC 组和对照组 A549 细胞的总 RNA,紫外分光光度计检测浓度和纯度。按照 M-MLV 操作说明将 RNA 反转录成 cDNA。Real-time PCR 检测 3 组细胞内 *EGFL7* mRNA 的表达,以人肌动蛋白基因作为内参。*EGFL7* (231 bp)引物序列:5'-AGCACC-TACCGAACCATCTA-3' (正义),5'-ATCCACATCT-GACTGGCAAG-3' (反义);肌动蛋白(202 bp)引物序列:5'-GGCGGCACCACCATGTACCCT3' (正义),5'-AGGGGCCGGACTCGTCATACT-3' (反义)。设定两步法程序:预变性 95  $^{\circ}\text{C}$ 、15 s,之后每一步变性 95  $^{\circ}\text{C}$ 、5 s,退火延伸 60  $^{\circ}\text{C}$ 、30 s,共进行 45 个循环。

### 1.4 Western Blotting 检测 LV-RNAi 感染对 A549 细胞 *EGFL7* 蛋白表达的影响

收集 LV-RNAi 组、LV-NC 组和对照组细胞于 5 ml 离心管中,4  $^{\circ}\text{C}$  下 PBS 洗涤 3 次,每  $2 \times 10^7$  个细胞加入 1 ml 细胞裂解液(含 1 mmol/L PMSF 蛋白酶抑制剂)进行充分裂解。4  $^{\circ}\text{C}$ , 13 400  $\times g$  离心 15 min,取总蛋白上清,BCA 试剂盒测定蛋白浓度。将样品经 10% SDS-PAGE 分离,转移到 PVDF 膜上并封闭(1  $\times$  TBS,含 0.5% Tween-20 和 5% BSA),依次加入 *EGFL7* 抗体(1:100 稀释)和  $\beta$ -actin 抗体(1:200 稀释),4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。加入 HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG 抗体,室温下(1:5 000 稀释)杂交 1~2 h。ECL 试剂盒显影。

### 1.5 MTT 法检测沉默 *EGFL7* 对 A549 细胞增殖的影响

取对数生长期的 LV-RNAi 组、LV-NC 组和对照组 A549 细胞接种 96 孔板,每组设三个复孔。在培

养 0、24、48、72、96、120 h 之后,每组细胞分别加入相对质量浓度为 5 mg/ml 的 MTT 溶液( 20 μl/孔 ),在 37 ℃ 下培养 4 h,加入 DMSO 液( 150 μl/孔 ),酶标仪检测各孔 570 nm 处的光密度( *D* )值。取各组平均值绘制细胞生长曲线。

1.6 流式细胞术检测沉默 EGFL7 对 A549 细胞凋亡的影响

取 LV-RNAi 组、LV-NC 组和对照组 A549 细胞,37 ℃ 培养 5 d 后收集细胞。4 ℃ 下用 PBS 洗涤 3 次,避光、室温下加入 5 μl Annexin V-FITC 和 10 μl PI( 20 μg/ml )溶液并混匀。室温避光孵育 15 min,1 h 内对样品进行分析,实验重复 3 次。

1.7 Transwell 实验检测沉默 EGFL7 对 A549 细胞侵袭能力的影响

使用带有滤器的改良 Boyden 小室( 孔径 8 μm ),加入  $2.5 \times 10^4$  个细胞培养 24 h。经甲醇固定和结晶紫染色,侵入滤器下方的细胞随即被染色。随机选取 5 个视野,每个视野的面积约等于 0.3 mm<sup>2</sup>,100 倍显微镜下观察并计数染色细胞,取平均值表示 A549 细胞的侵袭活性。实验重复 3 次。

1.8 鸡胚绒毛尿囊膜( chorioallantoic membrane, CAM )实验检测 EGFL7 对血管生成的影响

选择 10 日龄鸡胚,先在鸡蛋气室侧的外壳上钻一个小洞。第二个孔钻在鸡胚胎血管的上方。在第

一个孔上施加负压导致 CAM 和壳膜分离并产生假气室。在气室表面开窗,暴露下方的 CAM,加入培养 120 h 的各组细胞 100 μl,透明胶带封闭蛋壳开口,置于 38 ℃ 隔水式电热恒温培养箱内孵育 48 h,收获 CAM 组织。将 CAM 舒展平铺于玻片上,晾干、拍照。将照片放大 16 倍后计数血管分支数量。以膜指定区域内可见血管分支点的平均数量作为血管生成指数。实验重复 3 次。

1.9 统计学处理

计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS13.0 统计软件分析,组间均数比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 慢病毒稳定感染 A549 细胞

本研究采用来自人类免疫缺陷病毒-1( HIV-1 )的慢病毒载体系统,其携带针对 EGFL 基因的短发夹 RNA 片段( shRNA ),采用绿色荧光蛋白作为报告基因。A549 细胞暴露在 MOI 为 10 的慢病毒 120 h 后荧光显微镜检查发现,LV-NC 组和 LV-RNAi 组细胞内均见绿荧光表达,在胞质中聚集成团块状、颗粒状,而在对照组未见有荧光表达,表明本研究采用的慢病毒载体系统可高效感染 A549 细胞( 图 1 )。

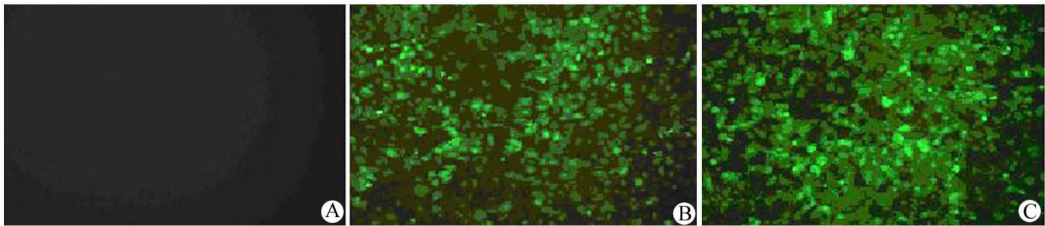


图 1 慢病毒高效转染 A549 细胞( ×100 )

Fig. 1 Lentivirus were effectively transferred into A549 cells( ×100 )

A: Control; A549 cells group; B: LV-NC; A549 infected with LV-NC; C: LV -RNAi; A549 infected with LV-RNAi

2.2 LV-RNAi 感染显著降低 A549 细胞中 EGFL7 mRNA 与蛋白的表达

采用慢病毒感染 A549 细胞 120 h 后,Real-time PCR 检测 EGFL7 mRNA 的表达水平,与 LV-NC 组和 Control 组相比,LV-RNAi 组的 EGFL7 mRNA 表达显著降低[ ( 0.18 ± 0.03 ) vs ( 0.98 ± 0.05 ), ( 1.03 ± 0.09 ),  $P < 0.05$  ],但 LV-NC 组和 Control 组之间无显著差异(  $P > 0.05$  )。Western blotting 检测 EGFL7 蛋白表达,结果( 图 2 )显示,LV-NC 组和 Control 组在相对分子质量约 30 000 处均检测到明

显的 EGFL7 蛋白条带,但在 LV-RNAi 组 EGFL7 呈微弱表达。

2.3 慢病毒介导的 EGFL7 沉默不影响 A549 细胞的增殖和凋亡

MTT 检测结果显示, LV-RNAi 组、LV-NC 组和 Control 组 A549 细胞经慢病毒感染 24、48、72、96 和 120 h 后呈贴壁生长,增殖活跃,生长处于对数期,活力始终没有显著差异[ 120 h 时: ( 0.73 ± 0.22 ) vs ( 0.79 ± 0.08 ) vs ( 0.81 ± 0.11 ),  $P > 0.05$  ]( 图 3 )。流式细胞仪检测结果显示,感染 120 h 后三组细胞

的早期凋亡率均在 2% 左右,组间无明显差异 [ ( 1. 92% ±0. 06 ) vs ( 2. 11% ±0. 07 ) vs ( 1. 85% ± 0. 13 ), $P>0. 05$  ] ( 图 4 )。

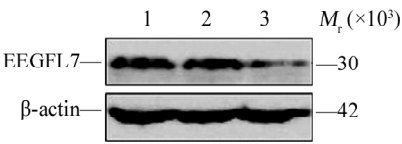


图 2 LV-RNAi 感染显著降低 A549 细胞中 EGFL7 的蛋白表达

Fig. 2 LV-RNAi-infection significantly down-regulated the expression of EGFL-7 in A549 cells  
1:Control; 2:LV-NC; 3: LV-RNAi

2.4 沉默 EGFL7 表达抑制 A549 细胞的侵袭能力  
Transwell 侵袭实验结果( 图 5 )显示,Control 组和 LV-NC 组癌细胞均可侵袭至下室,侵袭入下室细胞数分别为 ( 272. 8 ± 21. 5 )/mm<sup>2</sup> 和 ( 286. 6 ± 40. 0 )/mm<sup>2</sup>; 与 Control 组和 LV-NC 组相比, LV-RNAi 组侵袭入下室的细胞数显著下降,为 ( 61. 7 ± 14. 5 )/mm<sup>2</sup> (  $P<0. 05$  )。

2.5 沉默 EGFL7 表达抑制 A549 细胞的促血管生成能力

镜下观察 CAM 组织的血管形态发现, LV-RNAi 组以粗、中血管为主,新生血管少并且分布稀疏,而 LV-NC 组和 Control 组可见较丰富的血管呈叶脉样,有较多的新生血管及分支出现,部分呈团状。血管分支点计数分析显示,与 Control 组和 LV-NC 组相比, LV-RNAi 组血管生成指数显著减少 [ ( 31. 7 ± 4. 1 ) vs ( 96. 3 ± 4. 4 )、( 103. 3 ± 6. 5 ),  $P<0. 05$  ] ( 图 6 )。

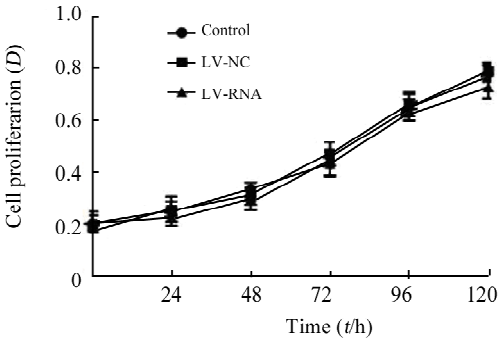


图 3 沉默 EGFL7 不影响 A549 细胞的增殖  
Fig. 3 Silencing of EGFL7 did not affect the proliferation of A549 cells

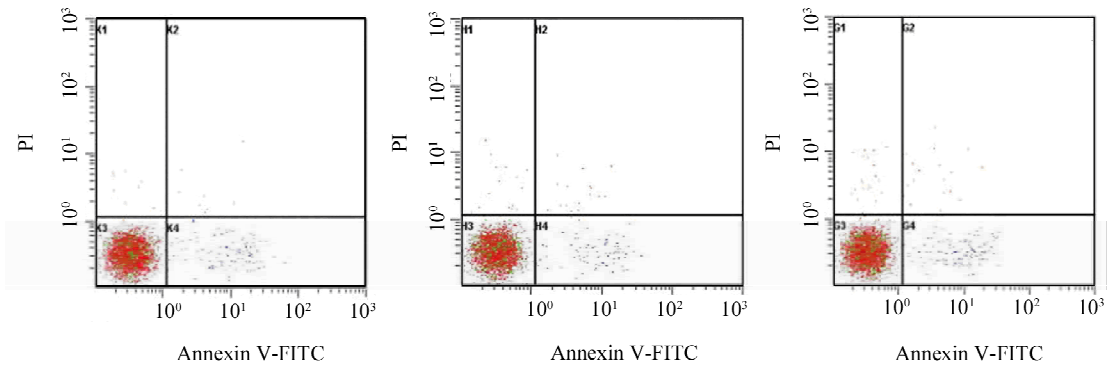


图 4 沉默 EGFL7 不影响 A549 细胞的凋亡  
Fig. 4 Silencing of EGFL7 did not affect the apoptosis of A549 cells

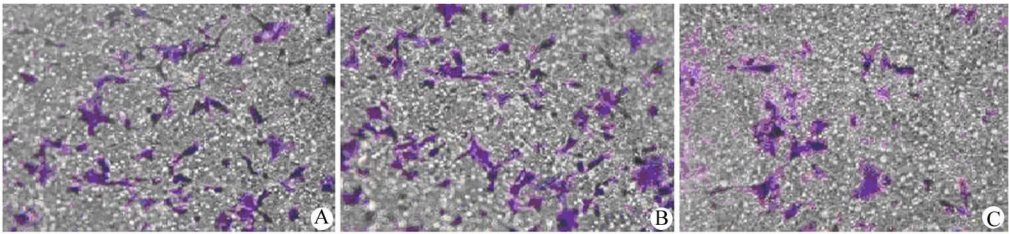


图 5 下调 EGFL7 表达抑制 A549 细胞的侵袭能力( ×100 )  
Fig. 5 Down-regulation of EGFL7 suppressed the invasion of A549 cells( ×100 )  
A: Control; B: LV-NC; C: LV-RNAi



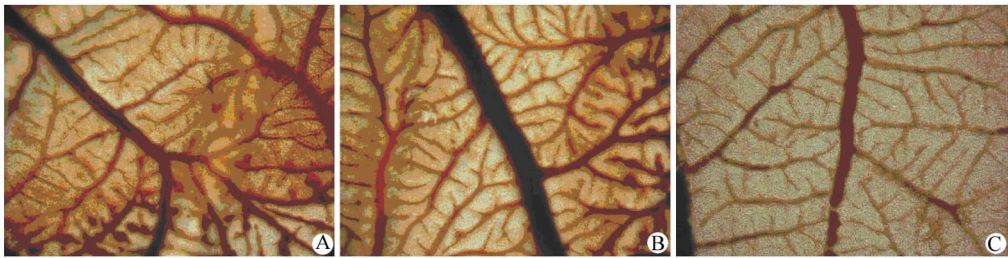


图 6 下调 EGFL7 表达抑制 A549 细胞的促血管生成能力( × 16 )

Fig. 6 Down-regulation of EGFL7 suppressed the angiogenesis of A549 cells( × 16 )

A: Control; B: LV-NC; C: LV-RNAi

3 讨 论

由于传统的治疗方法对于肺癌临床预后的改善尚不能令人满意<sup>[10]</sup>,近年来,分子靶向治疗受到越来越多的关注。EGFL7 作为强效的促血管生成因子,不仅特异表达于血管内皮细胞,而且在多种肿瘤组织和肿瘤细胞中转录激活、表达上调,因此被认为是肿瘤治疗的潜在靶点。因慢病毒载体转染和表达效率较高,且不会诱发细胞分裂,免疫反应微弱,在实际应用中具有一定优势<sup>[11-12]</sup>,本研究将慢病毒载体转染 A549 细胞,结果表明,在转染后第 5 天达到了较高且稳定的基因转染效率。RNA 干扰是靶向调节目的基因的常用手段<sup>[13]</sup>,本研究通过慢病毒介导靶向 EGFL7 的 shRNA 转染 A549 细胞,成功下调了肺癌细胞中 EGFL7 的 mRNA 和蛋白水平的表达。

本研究发现,成功下调 EGFL7 表达后连续培养 120 h, LV-RNAi 组、LV-NC 组和对照组 A549 细胞的细胞活力无明显区别,生长处于对数期,倍增活跃,凋亡率均在 2% 左右,说明在体外环境下,沉默 EGFL7 基因对于肿瘤细胞的增殖与凋亡无明显影响。

新近研究<sup>[14-15]</sup>表明,肿瘤细胞通过自分泌或旁分泌的形式表达 EGFL7 从而刺激周围新生血管生成,同时刺激肿瘤细胞本身的运动迁移能力,参与肿瘤从原发灶向周围的浸润转移。研究<sup>[16]</sup>发现,在人类胶质瘤中存在 EGFL7 的转录激活,且与肿瘤的恶性程度及微血管密度明显相关。同样,对肝细胞肝癌的研究<sup>[17]</sup>发现,EGFL7 存在高表达,并参与了肝癌的侵袭转移。本研究进一步通过 CAM 实验和 Transwell 侵袭实验观察发现,沉默 EGFL7 表达使 A549 细胞的促血管生成能力和侵袭转移能力明显受到抑制,提示 EGFL7 可能参与了肺癌的血管生成、侵袭转移。

实体肿瘤浸润、转移的基础是新生血管的生成。

血管生成调控因子的转录激活使得血管从静止期进入活化期,这一过程称为“血管生成开关”的开放,肺癌的血管生成亦是如此<sup>[18]</sup>。EGFL7 作为特异的内皮标记,其在肿瘤细胞高分泌的状态下与内皮细胞的互动成为研究热点。在血管发育的过程中,内皮细胞的集体迁徙是关键步骤,EGFL7 在调节内皮细胞迁移、运动、小管形成方面的作用强大,对于起始早期血管增生和维持以及延续后期血管结构起重要作用,是强效的促血管生成因子<sup>[19-20]</sup>。结合相关文献研究,本课题组认为,EGFL7 在维持内皮细胞的正常空间结构及其迁徙方向上发挥了重要作用,其能够精确调节内皮细胞之间的空间排列,从而保证内皮细胞按正确的路径迁移,确保最终形成毛细血管样结构。

综上所述,下调 EGFL7 基因的表达对 A549 细胞的增殖和凋亡没有显著影响,但能够抑制 A549 细胞的血管生成和侵袭能力,靶向 EGFL7 的基因治疗有望成为治疗肺癌的一种新的手段,本研究为靶向 EGFL7 的肿瘤治疗奠定了实验基础。EGFL7 与肺癌发生、发展的体内研究及相关机制探讨有待后续实验的进一步完善。

[ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] German RR, Fink AK, Heron M, et al. The accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States [ J ]. Cancer Epidemiol, 2011, 35( 2 ): 126-131.  
[ 2 ] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [ J ]. CA Cancer J Clin, 2010, 60( 5 ): 277-300.  
[ 3 ] Zhu Y, Lv H, Xie Y, et al. Enhanced tumor suppression by an ING4/IL-24 bicistronic adenovirus-mediated gene cotransfer in human non-small cell lung cancer cells [ J ]. Cancer Gene Ther, 2011, 18( 9 ): 627-636.  
[ 4 ] Browner I, Purtell M. Chemotherapy in the older patient with operable non-small cell lung cancer: Neoadjuvant and adjuvant regi-

- mens [ J ]. Thorac Surg Clin, 2009, 19( 3 ): 377-389.
- [ 5 ] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a west Japan thoracic oncology group trial ( WJTOG0203 ) [ J ]. J Clin Oncol, 2010, 28( 5 ): 753-760.
- [ 6 ] Parker L, Schmidt M, Jin S, et al. The endothelial-cell-derived secreted factor EGFL7 regulates vesicular tube formation [ J ]. Nature, 2004, 428( 6984 ): 754-758.
- [ 7 ] Soncin F, Mattot V, Lionneton F, et al. VE-statin, an endothelial repressor of smooth muscles cell migration [ J ]. EMBO J, 2003, 22( 21 ): 5700-5711.
- [ 8 ] Caetano B, Drobecq H, Soncin F. Expression and purification of recombinant vascular endothelial-statin [ J ]. Protein Express Purif, 2006, 46( 1 ): 136-142.
- [ 9 ] Fan C, Yang LY, Wu F, et al. The expression of Egfl7 in human normal tissues and epithelial tumors [ J ]. Int J Biol Markers, 2013, 28( 1 ): 71-83.
- [ 10 ] Ling C, Xie Y, Zhao D, et al. Enhanced radiosensitivity of non-small-cell lung cancer ( NSCLC ) by adenovirus-mediated ING4 gene therapy [ J ]. Cancer Gene Ther, 2012, 19( 10 ): 697-706.
- [ 11 ] Buchschacher GL Jr, Wong-Staal F. Development of lentiviral vectors for gene therapy for human diseases [ J ]. Blood, 2000, 95( 8 ): 2499-2504.
- [ 12 ] Naldini L. A comeback for gene therapy [ J ]. Science, 2009, 326( 5954 ): 805-806.
- [ 13 ] de Groot DJ, van der Deen M, Le TK, et al. Indomethacin induces apoptosis via a MRP1-dependent mechanism in doxorubicin-resistant small-cell lung cancer cells overexpressing MRP1 [ J ]. Br J Cancer, 2007, 97( 8 ): 1077-1083.
- [ 14 ] Azhikina T, Kozlova A, Skvortsov T, et al. Heterogeneity and degree of TIMP4, GATA4, SOX18, and EGFL7 gene promoter methylation in non-small cell lung cancer and surrounding tissues [ J ]. Cancer Genet, 2011, 204( 9 ): 492-500.
- [ 15 ] Philippin-Lauridant G, Baranzelli M, Samson C, et al. Expression of Egfl7 correlates with low-grade invasive lesions in human breast cancer [ J ]. Int J Oncol, 2013, 42( 4 ): 1367-1375.
- [ 16 ] Huang C, Li X, Zhou Y, et al. Expression and clinical significance of EGFL7 in malignant glioma [ J ]. J Cancer Res Clin, 2010, 136( 11 ): 1737-1743.
- [ 17 ] Wu F, Yang L, Li Y, et al. Novel role for epidermal growth factor-like domain 7 in metastasis of human hepatocellular carcinoma [ J ]. Hepatology, 2009, 50( 6 ): 1839-1850.
- [ 18 ] Al-Husein B, Abdalla M, Trepte M, et al. Antiangiogenic therapy for cancer: An update [ J ]. Pharmacotherapy, 2012, 32( 12 ): 1095-1111.
- [ 19 ] Nichol D, Stuhlmann H. EGFL7: A unique angiogenic signaling factor in vascular development and disease [ J ]. Blood, 2012, 119( 6 ): 1345-1352.
- [ 20 ] Junus K, Centlow M, Wikström A, et al. Gene expression profiling of placentae from women with early- and late-onset pre-eclampsia: Down-regulation of the angiogenesis-related genes ACVRL1 and EGFL7 in early-onset disease [ J ]. Mol Hum Reprod, 2012, 18( 3 ): 146-155.
- [ 收稿日期 ] 2013-05-26 [ 修回日期 ] 2013-09-25
- [ 本文编辑 ] 黄静怡

· 简 讯 ·

## 本刊主编曹雪涛院士当选 *Cell* 杂志新一届编委

*Cell* 杂志日前公布新一届编委名单, 编委中第一次出现了中国科学家的名字, 他们是中国医学科学院院长曹雪涛院士和北京大学生命科学院的邓宏魁教授。

*Cell* 杂志与 *Nature* 和 *Science* 杂志并列, 是全世界公认的最权威的顶级学术杂志之一, 刊登过许多重大的生命科学研究成果。其 2012 年的影响因子为 31.957, 高于 *Science* 的 31.027, 表明它受到全球科学家的广泛关注和重视。*Cell* 自 1974 年创刊至今, 一向学术严谨、评审严格, 以发表具有重大意义的原创性科研论文为主而且发表论文系统性非常强而著称, 其编委是生命科学领域的一流科学家, 曹雪涛院士、邓宏魁教授成为 *Cell* 杂志新编委, 从一定程度上表明中国科学家的工作正在逐步得到国际学术界的认可。

2009 年 *Cell* 杂志编委中曾有 4 位海外华裔科学家, 分别是加州大学伯克利分校钱泽南教授、加州大学旧金山分校/伯克利分校联合纳米医学中心主任林温德教授、哈佛大学物理系庄小威教授、耶鲁大学遗传系分子遗传学系副主任许田教授。这四位华裔科学家均是 HHMI 研究员, 其中, 钱泽南教授自 2009 年起任美国休斯医学研究所 HHMI 所长, 庄小威教授是最年轻的美国科学院院士。随着新一届编委名单的公布, *Cell* 杂志编委中华人科学家增至 6 位。

曹雪涛教授于 2005 年当选中国工程院院士, 今年当选德国科学院院士, 目前是中国医学科学院院长、医学免疫学国家重点实验室主任、中国免疫学会理事长、亚洲大洋洲免疫学联盟主席、全球慢性疾病防控联盟候任主席。医学免疫学国家重点实验室在曹院士的带领下, 在天然免疫、免疫调控与免疫治疗方面取得了系列重大成果。曹院士以通讯作者的身份在 *Cell*、*Cancer Cell*、*Nature Immunology* 等 SCI 杂志发表论文 212 篇。培养的 10 名博士生先后获评全国优博论文。曹雪涛院士入选 *Cell* 杂志编委, 充分体现了我国免疫学研究已经受到国际学术界的认可和关注, 提高了我国免疫学学科的国际影响力。

( 本刊编辑部 )