

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.023

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.023>

· 综述 ·

## Artemin 在恶性肿瘤转移中的研究进展

朱梦景 综述 周怀君 审校

(南京医科大学鼓楼临床医学院妇科, 南京 210008)

**[摘要]** 恶性肿瘤是危害人类健康的一大难题, 转移是导致恶性肿瘤具有难治性和致死性的关键因素。Artemin(ARTN)是胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)配体家族(GDNF-family ligands, GFLs)中的一员, 其信号转导主要通过与其受体GFR $\alpha$ 3-RET结合, 形成一个信号复合物调节细胞内信号转导, 影响神经系统发育和细胞内稳态。近年来, 多项研究表明Artemin在呼吸系统肿瘤、消化系统肿瘤等多种恶性肿瘤中具有促进肿瘤细胞侵袭和转移的作用, 与肿瘤的复发转移及预后密切相关。

**[关键词]** Artemin; 恶性肿瘤; 转移

## Emerging insights into the metastatic role of Artemin in malignant tumors

ZHU Mengjing, ZHOU Huaijun

(Department of Gynecology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

**Abstract** Malignant tumor has become a serious problem that threatens human health, and tumor metastasis is one of the key factors leading to disease obstinacy and death. Artemin (ARTN) is a member of the glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family of ligands (GFLs), and the signaling transduction is mainly through the combination with the co-receptor GFR $\alpha$ 3-RET to form a signal complex that regulates intracellular signal transduction and affect the development of the nervous system and cell homeostasis. In recent years, a number of studies have shown that Artemin can promote the invasion and metastasis of tumor cells in a variety of malignant tumors such as respiratory system tumors and digestive system tumors, and is closely related to tumor recurrence, metastasis and prognosis.

**Keywords** Artemin; malignant tumors; metastasis

一直以来恶性肿瘤都是危害人类健康最主要的疾病之一, 肿瘤转移是恶性肿瘤最致命的生物学特性<sup>[1]</sup>。肿瘤一旦发生转移, 手术根治困难, 容

易出现复发和耐药, 极大地增加癌症患者的病死率。肿瘤转移过程复杂, 机制尚未完全阐明, 故其成为肿瘤治疗的重点和难点<sup>[2]</sup>。Artemin(ARTN)

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-05

通信作者 (Corresponding author): 周怀君, Email: zhouhj2007@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81972434)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81972434).

是胶质细胞源性神经营养因子(glia cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)配体家族中的一员, 该家族成员还包括GDNF, Neurturin和Persephin, 对促进中枢和外周神经系统的发育以及维持神经系统的稳态具有重要意义<sup>[3]</sup>。近年来, 研究<sup>[4]</sup>表明: Artemin在恶性肿瘤发展中发挥重要作用, 其作用主要包括促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移, 促使恶性肿瘤对化疗药物的耐药等。

## 1 ARTN 结构与功能

1998年, ARTN以胶质细胞源性神经营养因子配体家族(GDNF-family ligands, GFLs)最新成员的身份被首次报道<sup>[5]</sup>。ARTN又称为Enovin或Neublastin, 与转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族的成员有相似的二聚体结构, 同属于Cystine-Knot蛋白家族<sup>[6]</sup>。ARTN基因位于染色体1P32~33区, 全长3.9 kb, 其一级结构包含7个保守的半胱氨酸序列, 编码的蛋白质由220个氨基酸组成<sup>[5]</sup>。多组序列分析表明: ARTN具有高度保守性, 人类ARTN与小鼠、兔子、猪、黑猩猩以及恒河猴的同源性达到60%~65%, 尤其在羧基末端高达85%~90%。ARTN蛋白是一种分泌性蛋白, 通常以前蛋白的形式出现, 经蛋白水解酶水解后, 才得以发挥其功能<sup>[6]</sup>。ARTN的信号转导主要通过受体GFR $\alpha$ 3(GDNF family receptor alpha-3, GFR $\alpha$ 3)结合形成异源二倍体, 再与跨膜蛋白Ret结合激活Ret受体酪氨酸激酶, 促进细胞内信号转导<sup>[7]</sup>。ARTN依赖RET受体发生一系列下游级联反应, 包括MAPK磷酸化(p-ERK、p-p38以及p-JNK), PI3-AKT以及Src等通路的激活<sup>[8]</sup>。ARTN也可以通过不依赖RET受体的信号通路发挥作用, 例如与GFR $\alpha$ 1结合直接促进ARTN与神经细胞黏附分子(NCAM)相互作用, 或与Syndecan-3结合激活Src信号通路等<sup>[9-10]</sup>。

ARTN基因在人类许多正常组织中都有表达, 包括小脑、食管、胰腺、子宫、直肠等<sup>[11]</sup>。ARTN的功能主要表现在促进神经元生长发育以及调节神经性疼痛。首先, ARTN作为神经营养因子, 可以影响神经组织发育与存活。ARTN参与脊髓损伤后功能的修复, 可能是通过诱导交感神经节神经元的迁移和轴突投射, 促进交感神经节神经元存活、增殖和神经突生长。此外, ARTN还可通过Ret旁分泌途径促进轴突再生和运动神经元存活<sup>[12-13]</sup>。其次, ARTN可能会成为神经病理性疼痛的潜在治疗靶点。例如小分子BT13作为ARTN类似物可以通过选择性激活RET通路治疗神经性

疼痛<sup>[14]</sup>; 在神经损伤性模型中ARTN可以预防和逆转触觉与热敏感的异常反应, 规范各种感觉神经元的表达<sup>[15]</sup>。临床试验<sup>[6,16]</sup>提示: ARTN在坐骨神经痛、腰背痛以及带状疱疹引起的慢性神经痛的治疗中具有一定的疗效。一系列研究<sup>[17-23]</sup>表明: ARTN蛋白促进恶性肿瘤细胞上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 促进癌细胞趋化、黏附和迁移, 在介导肿瘤细胞侵袭、转移过程中具有重要意义。

## 2 ARTN 与肿瘤转移

ARTN在多种恶性肿瘤细胞中高表达, 如喉癌<sup>[17]</sup>、肺癌<sup>[18]</sup>、食管癌<sup>[19]</sup>、胰腺癌<sup>[20]</sup>、肝癌<sup>[21]</sup>、结肠癌<sup>[22]</sup>、乳腺癌<sup>[11]</sup>和子宫内膜癌<sup>[23]</sup>等, 上调ARTN表达肿瘤细胞的转移侵袭能力增强, 下调ARTN表达肿瘤细胞侵袭能力也一致降低。

### 2.1 ARTN 在呼吸系统肿瘤转移中的作用

一项有关喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)的研究<sup>[24]</sup>发现: ARTN在癌组织中表达水平明显高于良性鼻息肉组织, 与不良预后密切相关。ARTN过表达可以促进LSCC细胞Hep-2在体外增殖、侵袭与转移, 被认为是LSCC治疗的潜在靶点<sup>[17]</sup>。代祖建等<sup>[18]</sup>研究发现: ARTN在非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)组织中表达升高, 其表达水平与淋巴结转移、肿瘤分期呈正相关。划痕试验与Transwell试验<sup>[25]</sup>表明过表达ARTN能够促进肺癌细胞NL9980侵袭与转移, 下调ARTN表达导致肺腺癌细胞LTEP- $\alpha$ -2转移与侵袭能力降低。伴有远处转移的肺癌组织标本ARTN及其受体GFR $\alpha$ 3/RET表达水平显著高于没有远处转移的肺癌标本<sup>[26]</sup>。

### 2.2 ARTN 在消化系统肿瘤转移中的作用

胰腺癌在早期就可发生局部浸润与远处转移, 神经浸润转移是其主要特征<sup>[27]</sup>。ARTN在体内和体外均可以促进胰腺腺癌的侵袭性<sup>[20]</sup>。朱栋良等<sup>[28]</sup>研究发现: 与正常组织相比, ARTN及其受体GFR $\alpha$ 3在胰腺癌组织中表达明显升高, 并且在有神经浸润和转移的胰腺癌组织中表达更高。胰腺癌含有丰富的间质, 间质内的神经营养因子GDNF和ARTN为胰腺内神经提供营养, 促进肿瘤与神经相互作用, 从而增加肿瘤扩散途径<sup>[29]</sup>。神经侵袭的生物学行为在结肠癌中也很常见。Liebl等<sup>[22]</sup>研究发现: 尽管ARTN在结肠癌中促神经生长的作用没

有在胰腺癌中的表现明显, 但是其导致的神经侵袭的严重程度与不良预后呈显著相关性。在Zhang等<sup>[30]</sup>的研究中, ARTN在肝癌中的异常增高会导致肿瘤体积增大、治疗后早期出现复发以及患者无病生存时间缩短的情况。上调ARTN表达可以促进肝癌细胞增殖、侵袭与转移, 抑制凋亡, 促进体内肝癌肿块的生长。与肝炎患者或健康体检的正常人相比, 肝癌患者血清中ARTN表达量明显升高, 与预后不良有关<sup>[21]</sup>。Li等<sup>[19]</sup>在实验中证明: ARTN在食管癌细胞系中高表达, 且在体外实验中ARTN能够促进食管癌细胞的迁移与侵袭, 是一种肿瘤转移相关基因。

### 2.3 ARTN在生殖系统肿瘤转移中的作用

多项研究<sup>[11,31]</sup>表明: ARTN在乳腺癌的多种细胞系中都存在高表达, 既能促进雌激素受体阳性乳腺癌细胞散在表型比例增加增强迁移和侵袭能力, 也能导致雌激素受体阴性乳腺癌细胞更容易黏附及穿透内皮细胞屏障进行迁移。ARTN及其受体GFR $\alpha$ 1和GFR $\alpha$ 3在乳腺癌组织中的表达显著升高, 与肿瘤的淋巴转移、较晚的临床分期以及肿瘤的复发、远端转移呈正相关<sup>[32]</sup>。此外, 在乳腺癌中ARTN过表达还可导致对治疗药物产生耐药, 其中雌激素受体阳性乳腺癌对他莫昔芬产生耐药, 雌激素受体阴性乳腺癌对紫杉醇产生耐药, Her-2阳性乳腺癌对曲妥珠单抗产生耐药<sup>[33-35]</sup>。因此, ARTN表达增高的乳腺癌患者更可能会出现肿瘤远处转移, 对治疗药物不敏感, 预后结局不好。体内实验<sup>[11]</sup>发现ARTN表达增高促进肿瘤形成、降低肿瘤分化程度以及诱导肿瘤侵袭行为。有学者<sup>[31]</sup>于BALB/c小鼠尾静脉注射雌激素受体阴性乳腺癌细胞, 发现ARTN过表达组肝转移和肺转移显著高于对照组。在子宫内膜癌的研究<sup>[23]</sup>中, 与正常内膜组织相比, 子宫内膜癌中ARTN蛋白表达明显增高, 与肿瘤分期及浸润相关。上调ARTN蛋白表达水平提高子宫内膜癌细胞的侵袭性, 降低ARTN蛋白表达, 降低子宫内膜癌细胞侵袭性。同样, ARTN也会导致子宫内膜癌患者对化疗药物耐药, 例如对多柔比星和紫杉醇耐药<sup>[36]</sup>。

### 2.4 ARTN在其他系统恶性肿瘤转移中的作用

ARTN在软骨肉瘤组织中高表达, 能够促进软骨肉瘤细胞分泌VEGF, 诱导血管生成, 导致肿瘤对周围组织的浸润和淋巴转移<sup>[37]</sup>。另外, 急性髓系白血病的发生也与ARTN表达相关, 但其作用机制尚不明确<sup>[38]</sup>。

## 3 ARTN促进肿瘤转移的机制

肿瘤转移的主要过程为: 肿瘤细胞发生EMT, 获得侵袭迁移能力, 进而穿越血管壁、淋巴管壁, 侵入血液循环或淋巴循环并随之在体内运转, 最后滞留于靶器官形成转移灶<sup>[39]</sup>。其中, ARTN不仅参与EMT的过程, 促使癌细胞趋化、迁移, 还参与肿瘤新生血管形成, 为转移灶的形成创造条件。

ARTN促进肿瘤转移与多种信号通路相关(表1), 包括磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB; 又称AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activation protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、BCL-2、低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )信号通路和核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)相关信号通路等。

表1 ARTN促进肿瘤转移的分子机制

Table 1 Molecular mechanism of ARTN promoting tumor metastasis

肿瘤类型	分子机制
喉癌	miR-233 <sup>[17]</sup>
非小细胞肺癌	BCL-2 <sup>[26]</sup>
胰腺癌	PI3K/AKT, ERK1/2/NF- $\kappa$ B <sup>[27]</sup>
食管癌	miR-233 <sup>[19]</sup>
肝癌	HIF-1 $\alpha$ <sup>[30]</sup> , MAPK/ERK <sup>[21]</sup>
乳腺癌	BCL-2 <sup>[34]</sup> , AKT/TWIST1 <sup>[31]</sup> , TWIST1/BCL-2 <sup>[33]</sup> , TWIST1-VEGF-A <sup>[40]</sup>
子宫内膜癌	AKT <sup>[23]</sup> , CD24 <sup>[36]</sup>
软骨肉瘤	VEGF <sup>[37]</sup>

### 3.1 ARTN调节上皮间质转化

EMT是促进癌细胞侵袭转移的首要环节, 该过程中上皮细胞失去极性和黏附能力而获得迁移和侵袭性<sup>[41]</sup>。EMT过程被多条信号转导通路调节, 其中Twist-1是最重要的相关转录因子之一。研究<sup>[31]</sup>发现: 雌激素受体阴性乳腺癌细胞中AKT-Twist1-EMT信号通路被激活, 使ARTN与Twist-1相互作用, 导致Twist-1表达增加, 进而促进EMT进程和肿瘤细胞侵袭转移。Twist-1亦是肿瘤细胞获得细胞干性的重要调节者, 肿瘤干细胞也可

发生EMT<sup>[42]</sup>。ARTN通过Twist1-BCL-2通路促进乳腺癌细胞肿瘤干细胞行为, 过表达ARTN的乳腺癌细胞对化疗药物及电离辐射获得性耐受, 这可能与肿瘤干细胞不断分化、自我更新进而促进EMT的发生有关<sup>[35]</sup>。间充质标志性蛋白波形蛋白(Vimentin)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)表达增加、上皮标志性蛋白E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达减少均提示肿瘤细胞EMT的发生, 有助于促进肿瘤转移<sup>[43]</sup>。在晚期子宫内膜癌中, ARTN促使子宫内膜癌细胞CD24表达增加, CD24分子的过度表达促使E-cadherin向N-cadherin转换, 从而提高子宫内膜癌细胞迁移、侵袭能力<sup>[36]</sup>。此外, EMT的发生还与细胞基质降解相关蛋白有关, 其中金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的作用尤为突出, MMPs可降解细胞外基质, 破坏细胞与基质间的黏附, 促进EMT的发生<sup>[43]</sup>。当胰腺癌细胞中ARTN及其受体高表达时, MMP-2产生增多, E-cadherin显著减少<sup>[44]</sup>。ARTN通过上调MMP-9表达提高子宫内膜癌细胞的体外迁移和侵袭能力<sup>[45]</sup>。

### 3.2 ARTN 促进肿瘤血管生成

血管生成是促进癌细胞转移的另一重要环节, 癌灶在靶器官处定植增长需要新生血管提供充足的营养。肿瘤的新生血管是一种异常、无序、急速形成的血管, 它的产生往往是因为促血管生成因子和抗血管生成因子之间失去了平衡<sup>[46]</sup>。有学者<sup>[40]</sup>研究发现: 在乳腺癌细胞中ARTN协同Twist-1表达增加, 激活Twist-1-VEGF-A信号通路, 促进血管生成因子VEGF-A表达, 血管内皮细胞增殖导致新生血管形成, 进而促进肿瘤生长与转移。当然, 除调节VEGF-A外, ARTN还可以调控MMP1和PLAU等促血管生成因子表达, 促进血管生成。同时, 血管生成也与肿瘤的低氧微环境密切相关, HIF-1 $\alpha$ 信号通路是影响肿瘤血管生成最重要的细胞内信号转导通路, 调控VEGF参与血管形成的全过程<sup>[47]</sup>。在肝癌细胞内, ARTN作为低氧反应因子, 通过调节HIF-1 $\alpha$ /ARTN轴促进新生血管形成, 为肝癌细胞的增殖、转移提供必要的养分<sup>[30]</sup>。

### 3.3 ARTN 促进嗜神经侵袭

嗜神经侵袭(perineural invasion, PNI), 又称为肿瘤的神经周围浸润, 与癌症的复发、转移密切相关。胰腺癌的神细胞和血管壁中ARTN及其受体GFR $\alpha$ 3/RET表达水平显著高于正常对照组,

ARTN表达水平与PNI呈正相关。ARTN促进PNI的发生主要通过2种方式: 其一, ARTN与GAP-43相互作用促进神经生长, 大量的神经纤维包绕在癌组织周围, 继而引发PNI; 其二, ARTN激活细胞内途径ERK1/2/Akt, 促使CXCR4表达升高, 胰腺癌细胞侵袭能力增强并沿着胰腺神经扩散<sup>[27]</sup>。Tang等<sup>[26]</sup>构建小鼠肺癌模型, 在ARTN过表达的小鼠肺组织中发现转移结节, 但在对照组中并未发现。随后, 他们对手术切除的小鼠肺组织标本进行病理组织学检测, 发现过表达ARTN的肺癌细胞沿着神经纤维增殖、生长与转移, ARTN可能促进癌细胞神经浸润、转移。

## 4 结语

ARTN参与多种信号转导通路, 影响肿瘤细胞EMT过程和新生血管的生成, 进而促进恶性肿瘤发生神经浸润转移、周围浸润转移、淋巴转移和远处转移等多种形式的肿瘤转移, 在恶性肿瘤转移过程中具有关键性作用。在ARTN的后续研究中, 我们应该着重寻找靶向抑制其各种信号通路的特异性靶点, 为抑制肿瘤转移和治疗肿瘤复发提供新方法。此外, 在乳腺癌<sup>[48]</sup>、肝癌<sup>[21]</sup>等患者血液标本中检测到ARTN含量较正常人高, 且与肿瘤复发转移、不良预后呈正相关, 这可能也是ARTN导致癌症复发和转移的原因, 但具体的机制还有待于进一步探索。

## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
2. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis[J]. Cell, 2017, 168(4): 670-691.
3. Fielder GC, Yang TW, Razdan M, et al. The GDNF family: a role in cancer? [J]. Neoplasia, 2018, 20(1): 99-117.
4. Hezam K, Jiang J, Sun F, et al. Artemin promotes oncogenicity, metastasis and drug resistance in cancer cells[J]. Rev Neurosci, 2018, 29(1): 93-98.
5. Baloh RH, Tansey MG, Lampe PA, et al. Artemin, a novel member of the GDNF ligand family, supports peripheral and central neurons and signals through the GFR $\alpha$ 3-RET receptor complex[J]. Neuron, 1998, 21(6): 1291-1302.
6. Zhu S, Li Y, Bennett S, et al. The role of glial cell line-derived neurotrophic factor family member artemin in neurological disorders

- and cancers[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(7): e12860.
7. Schueler-Furman O, Glick E, Segovia J, et al. Is GAS1 a co-receptor for the GDNF family of ligands?[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27(2): 72-77.
  8. Shin E, Hong SW, Kim SH, et al. Expression of down stream molecules of RET (p-ERK, p-p38 MAPK, p-JNK and p-AKT) in papillary thyroid carcinomas[J]. *Yonsei Med J*, 2004, 45(2): 306-313.
  9. Ilieva M, Nielsen J, Korshunova I, et al. Artemin and an artemin-derived peptide, artemin, induce neuronal survival, and differentiation through Ret and NCAM[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 47.
  10. Bespalov MM, Sidorova YA, Tumova S, et al. Heparan sulfate proteoglycan syndecan-3 is a novel receptor for GDNF, neurturin, and artemin[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(1): 153-169.
  11. Kang J, Perry JK, Pandey V, et al. Artemin is oncogenic for human mammary carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(19): 2034-2045.
  12. Zhou Z, Peng X, Fink DJ, et al. HSV-mediated transfer of artemin overcomes myelin inhibition to improve outcome after spinal cord injury[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(7): 1173-1179.
  13. Huang L, Quan X, Liu Z, et al. c-Jun gene-modified Schwann cells: upregulating multiple neurotrophic factors and promoting neurite outgrowth[J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(7/8): 1409-21.
  14. Sidorova YA, Bespalov MM, Wong AW, et al. A novel small molecule GDNF receptor RET agonist, BT13, promotes neurite growth from sensory neurons in vitro and attenuates experimental neuropathy in the rat[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 365.
  15. Mahato AK, Sidorova YA. Glial cell line-derived neurotrophic factors (GFLs) and small molecules targeting RET receptor for the treatment of pain and Parkinson's disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 382(1):147-160.
  16. Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, et al. Treatment of chronic low back pain—new approaches on the horizon[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1111-1123.
  17. Gao CB, Wang D, Wang Y, et al. Artemin promotes proliferation and metastasis in human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(10): 10413-10418.
  18. 代祖建, 林旭, 叶建刚, 等. Artemin在非小细胞肺癌中的表达及其与侵袭转移的关系[J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(20): 3079-3081.  
DAI Zhujian, LIN Xu, YE Jiangan, et al. Artemin expression in non-small cell lung cancer and its relationship with invasion and metastasis[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2017, 30(20): 3079-3081.
  19. Li S, Li Z, Guo F, et al. miR-223 regulates migration and invasion by targeting Artemin in human esophageal carcinoma[J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1): 24.
  20. Gao L, Bo H, Wang Y, et al. Neurotrophic factor artemin promotes invasiveness and neurotrophic function of pancreatic adenocarcinoma in vivo and in vitro[J]. *Pancreas*, 2015, 44(1): 134-143.
  21. Han Y, Liu Q, Hou J, et al. Tumor-induced generation of splenic erythroblast-like Ter-cells promotes tumor progression[J]. *Cell*, 2018, 173(3): 634-648.e12.
  22. Liebl F, Demir IE, Rosenberg R, et al. The severity of neural invasion is associated with shortened survival in colon cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 50-61.
  23. Pandey V, Qian PX, Kang J, et al. Artemin stimulates oncogenicity and invasiveness of human endometrial carcinoma cells[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(3): 909-920.
  24. Gao C, Cheng X, Li X, et al. Prognostic significance of artemin and GFR $\alpha$ 1 expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3): 818-822.
  25. Song Z, Yang F, Du H, et al. Role of artemin in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(5): 555-562.
  26. Tang JZ, Kong XJ, Kang J, et al. Artemin-stimulated progression of human non-small cell lung carcinoma is mediated by BCL2[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1697-1708.
  27. Wang J, Wang H, Cai J, et al. Artemin regulates CXCR4 expression to induce migration and invasion in pancreatic cancer cells through activation of NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 365(1): 12-23.
  28. 朱栋良, 罗地来, 罗刚, 等. Artemin、GFR $\alpha$ 3在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌神经浸润转移的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(3): 428-431.  
ZHU Dongliang, LUO Dilai, LUO Gang, et al. Artemin and GFR $\alpha$ 3 expressions and their relevance to perineural invasiveness and metastasis of pancreatic carcinoma[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2009, 29(3): 428-431.
  29. Demir IE, Friess H, Ceyhan GO. Nerve-cancer interactions in the stromal biology of pancreatic cancer[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 97.
  30. Zhang M, Zhang W, Wu Z, et al. Artemin is hypoxia responsive and promotes oncogenicity and increased tumor initiating capacity in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 3267-3282.
  31. Banerjee A, Wu ZS, Qian P, et al. ARTEMIN synergizes with TWIST1 to promote metastasis and poor survival outcome in patients with ER negative mammary carcinoma[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6): R112.
  32. Wu ZS, Pandey V, Wu WY, et al. Prognostic significance of the expression of GFR $\alpha$ 1, GFR $\alpha$ 3 and syndecan-3, proteins binding ARTEMIN, in mammary carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 34.
  33. Banerjee A, Qian P, Wu ZS, et al. Artemin stimulates radio- and chemoresistance by promoting TWIST1-BCL-2-dependent cancer stem cell-like behavior in mammary carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42502-42515.
  34. Kang J, Qian PX, Pandey V, et al. Artemin is estrogen regulated and mediates antiestrogen resistance in mammary carcinoma[J]. *Oncogene*,

- 2010, 29(22): 3228-3240.
35. Ding K, Banerjee A, Tan S, et al. Artemin, a member of the glial cell line-derived neurotrophic factor family of ligands, is HER2-regulated and mediates acquired trastuzumab resistance by promoting cancer stem cell-like behavior in mammary carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(23): 16057-16071.
36. Pandey V, Jung Y, Kang J, et al. Artemin reduces sensitivity to doxorubicin and paclitaxel in endometrial carcinoma cells through specific regulation of CD24[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(4): 218-229.
37. 胡军, 丰育来, 周中. Artemin在软骨肉瘤中的表达及其对内皮细胞增殖和迁移的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(1): 62-67.
- HU Jun, FENG Yulai, ZHOU Zhong. Artemin expression in chondrosarcoma and its effect on proliferation and migration of endothelial cells[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2020, 27(1): 62-67.
38. Rudat S, Pfaus A, Cheng YY, et al. RET-mediated autophagy suppression as targetable co-dependence in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2018;32(10): 2189-2202.
39. Riggi N, Aguet M, Stamenkovic I. Cancer metastasis: a reappraisal of its underlying mechanisms and their relevance to treatment[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 117-140.
40. Banerjee A, Wu ZS, Qian PX, et al. ARTEMIN promotes de novo angiogenesis in ER negative mammary carcinoma through activation of TWIST1-VEGF-A signaling[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50098.
41. Byeon HK, Na HJ, Yang YJ, et al. Acquired resistance to BRAF inhibition induces epithelial-to-mesenchymal transition in BRAF (V600E) mutant thyroid cancer by c-Met-mediated AKT activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 596-609.
42. 郭华, 张宁. 上皮间充质转化与肿瘤干细胞的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2013(15): 941-945.
- GUO Hua, ZHANG Ning. Epithelial-mesenchymal transition and stemness of cancer cells[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2013(15): 941-945.
43. Huo FC, Pan Y, Li T, et al. PAK5 promotes the migration and invasion of cervical cancer cells by phosphorylating SATB1[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(6): 994-1006.
44. Meng LX, Chi YH, Wang XX, et al. Neurotrophic artemin promotes motility and invasiveness of MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5): 1793-1797.
45. Wang XH, Liu YN, Tian K, et al. Expression and clinical significance of ARTN and MMP-9 in endometrial carcinoma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4): 879-887.
46. Kickingeder P, Brugnara G, Hansen MB, et al. Noninvasive characterization of tumor angiogenesis and oxygenation in bevacizumab-treated recurrent glioblastoma by using dynamic susceptibility MRI: secondary analysis of the European organization for research and treatment of cancer 26101 trial[J]. *Radiology*, 2020, 297(1): 164-175.
47. 连焯晔, 崔晶. 低氧对肿瘤转移的促进作用[J]. *癌症进展*, 2019, 17(10): 1139-1142.
- LIAN Xuanye, CUI Jing. The promotion effect of hypoxia on tumor metastasis[J]. *Oncology Progress*, 2019, 17(10): 1139-1142.
48. Barron GA, Goua M, Wahle K, et al. Circulating levels of angiogenesis-related growth factors in breast cancer: a study to profile proteins responsible for tubule formation[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1886-1894.

本文引用: 朱梦景, 周怀君. Artemin在恶性肿瘤转移中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(6): 1382-1387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.023

**Cite this article as:** ZHU Mengjing, ZHOU Huaijun. Emerging insights into the metastatic role of Artemin in malignant tumors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1382-1387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.023