

· 论 著 ·

转录因子 AP-2 α 对 HeLa 细胞内 14-3-3 σ 表达的影响*

甘 露¹, 黄明元², 蒙子君¹, 张 哲¹, 罗炳德^{1 Δ}

(1. 南方医科大学公共卫生与热带医学学院预防医学实验教学中心, 广州 510515;

2. 广东医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生教研室, 广东东莞 523808)

摘要:目的 探讨转录因子 AP-2 α 对 HeLa 细胞内 14-3-3 σ 表达的影响。方法 在 HeLa 细胞内过表达 AP-2 α 或干扰 AP-2 α 的表达, 用荧光定量 RT-PCR 和 Western blot 检测 HeLa 细胞 AP-2 α 和 14-3-3 σ 的表达量; 采用计算机软件预测 14-3-3 σ 的启动子区域的转录因子结合位点; 采用双荧光素酶报告基因分析试验验证 AP-2 α 对 14-3-3 σ 启动子转录活性的影响。结果 在 HeLa 细胞内过表达 AP-2 α 后, 14-3-3 σ 的 mRNA 和蛋白表达水平增高, 而用 siRNA 干扰 AP-2 α 后, 14-3-3 σ 的 mRNA 和蛋白表达水平降低; 软件分析结果显示在 14-3-3 σ 启动子区域存在多个潜在的 AP-2 α 结合位点; 双荧光素酶报告基因分析试验证明在 HeLa 细胞内, AP-2 α 增强 14-3-3 σ 启动子的转录活性。结论 AP-2 α 正调控 HeLa 细胞内 14-3-3 σ 的表达, 这种调控作用可能是通过 AP-2 α 增强 14-3-3 σ 启动子的转录活性来完成的。

关键词: AP-2; 14-3-3 σ ; HeLa 细胞; 转录因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)17-1680-04

Effect of transcription factor AP-2 α on expression of 14-3-3 σ in HeLa cells*

Gan Lu¹, Huang Mingyuan², Meng Zijun¹, Zhang Zhe¹, Luo Bingde^{1 Δ}

(1. School of Public Health and Tropical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China;

2. School of Public Health, Guangdong Medical College, Dongguan, Guangdong 523808, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of AP-2 α on the 14-3-3 σ expression in HeLa cells. **Methods** AP-2 α was overexpressed or RNA interfered in HeLa cells. The quantitative RT-PCR and Western blot were performed to examine the expression of AP-2 α and 14-3-3 σ . The transcription factor binding sites in the 14-3-3 σ promoter were predicted by using the computer software. Dual-luciferase reporter assay was used to test the effect of AP-2 α on the transcriptional activity of 14-3-3 σ promoter. **Results** Overexpression of AP-2 α led to the increased mRNA and protein levels of 14-3-3 σ , and the mRNA and protein expression of 14-3-3 σ was decreased when AP-2 α was interfered by siRNA in HeLa cells. The results from the computer software analysis showed the multiple potential AP-2 α binding sites in 14-3-3 σ promoter. Dual-luciferase reporter assay confirmed that AP-2 α enhanced the transcriptional activity of 14-3-3 σ promoter. **Conclusion** AP-2 α positively regulates the 14-3-3 σ expression in HeLa cells probably through enhancing the transcriptional activity of 14-3-3 σ promoter.

Key words: AP-2; 14-3-3 σ ; HeLa cells; transcription factor

14-3-3 σ 是 14-3-3 蛋白家族的一个成员, 它可与多种蛋白结合, 参与细胞信号转导、增殖和死亡调控及细胞的迁移运动等, 在体内发挥重要的生物学功能, 在肿瘤的发生、生长、演化过程中发挥重要作用。研究者发现 14-3-3 σ 在正常皮肤的基底细胞高表达, 在多种上皮来源的肿瘤中发挥了作用^[1-2]。14-3-3 σ 基因受到包括 P53 在内的多种转录因子的直接调控, 14-3-3 σ 蛋白反过来又能与 P53 等转录因子相整合, 影响转录因子发挥作用^[3]。但直至今日, 14-3-3 σ 是否与另一个转录因子激活蛋白 (activator protein-2 α , AP-2 α) 发生相互作用尚未见报道。因此, 本研究对转录因子 AP-2 α 调控 14-3-3 σ 的作用进行了探讨。

1 材料与方 法

1.1 材料 真核表达载体 pCMV-Myc 购自 Clontech 公司, pGL3-Basic 质粒购自 Promega 公司, pMD18-T 载体、限制性内切酶、T₄DNA 连接酶、T₄ 聚合酶购自 NEB 公司, Lipofectamine

2000 转染试剂盒、Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司, 化学合成的 AP-2 α siRNA 和 siRNA control 购自上海吉玛公司。

1.2 细胞培养和转染 人宫颈上皮细胞癌细胞系 HeLa 细胞由本实验室保存, 在含 10% 胎牛血清的高糖型 DMEM 培养基中培养, 培养条件为 37 °C、5% CO₂, 相对湿度 95%。细胞用 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 进行消化传代。细胞转染利用 Invitrogen 公司的 Lipofectamine 2000 试剂盒, 按照试剂盒提供的实验方法进行转染。转染所用的质粒均由本实验室提供。

1.3 载体构建 为获得 AP-2 α 过表达质粒, AP-2 α 全长编码序列由 PCR 扩增得到, T 载体克隆后酶切连入 pCMV-Myc 真核表达载体构建成 pCMV-Myc/AP-2 α , 在细胞转染后表达 Myc/AP-2 α 。进行双荧光素酶报告基因分析试验, 以人血液基因组 DNA 为模板, 通过 PCR 扩增得到人 14-3-3 σ 基因启动子区域 -1 050 ~ +299 总长度为 1 349 bp 的片断, 将该片断经 Xho I / Hind III 酶切位点插入 pGL3-Basic 质粒, 获得 pGL3/14-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31070687); 广东省自然科学基金资助项目 (9451051501002535)。 Δ 通讯作者, Tel: (020) 61648310; E-mail: gw@fimmu.com。

3-3 σ 质粒, PCR 引物为: 5'-CCG CTC GAG TCT GTG AGC CCC GCT GGT AC-3'(sense)和 5'-CCC AAG CTT GTA CTC ACG CAC CTC GGG CC-3'(antisense)。

1.4 荧光定量 RT-PCR HeLa 细胞接种在 6 孔板, 转染细胞后 48 h 收集细胞, 用 Trizol 提取总 RNA, 按 Promega 的反转录试剂盒说明书进行反转录, 用 SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒进行荧光定量 PCR。反应条件为 95 °C 5 min; 95 °C 预变性 15 s, 60 °C 退火 15 s, 72 °C 延伸 32 s; 40 个循环(最后 72 °C 延伸 32 s 收集荧光信号)。PCR 引物为如下: CAC TGT CCT CCC TTA AAA GCA(AP-2 α sense), ATC TGG GCA ACA AAG GAC TA(AP-2 α antisense); GAA CTT TTC CGT CTT CCA CTA C(14-3-3 σ sense), TCC ACA GTG TCA GGT TGT CT(14-3-3 σ antisense); CCT GGA TAC CGC AGC TAG GA(内参照 18s rRNA sense), GCGGCGCAATACGAATGC-CCC(内参照 18s rRNA antisense)。

1.5 Western blot HeLa 细胞接种在 6 孔板, 转染细胞后 48 h 收集细胞, 加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液(pH7.5 的 25 mmol/L Tris-HCl, 137 mmol/L NaCl, 2.7 mmol/L KCl 和 1% Triton X-100)充分裂解, 离心收集上清液。聚丙烯酰胺凝胶垂直电泳分离, 转移蛋白质到聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上, 5% 脱脂奶粉 4 °C 封闭过夜, 用 AP-2 α 和 14-3-3 σ 鼠单克隆抗体(Santa Cruz 公司)室温孵育 1 h, 膜洗 3 次, 辣根过氧化物酶标记的二抗(武汉博士德)室温孵育 1 h, 膜洗 3 次, 增强化学发光法(普利莱基因技术有限公司)显影。

1.6 软件分析 14-3-3 σ 的启动子 应用 UCSC 基因组浏览器查找人 14-3-3 σ 基因的启动子序列并进行转录因子 AP-2 α 的结合位点分析。

1.7 双荧光素酶报告基因分析试验 用 Promega 公司的 Dual-Luciferase Reporter Assay System (E1910)进行样品荧光素酶活性检测, 方法: 转染前 1 d, 细胞以 1×10^4 /cm² 的密度接种于 24 孔板上, 细胞转染 48 h 后加入 PBS 清洗细胞, 再加入 100 μ L 被动裂解缓冲液, 室温轻微振摇 15 min, 收集细胞裂解液。转染 48 h 后加入 PBS 清洗细胞, 再加入 100 μ L PLB, 室温轻微振摇 15 min, 收集细胞裂解液。使用手动的双荧光检测仪(Promega, GloMax 生物发光检测仪)读值。

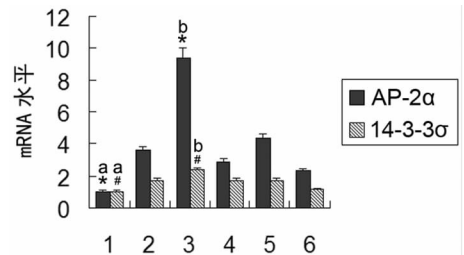
1.8 统计学处理 采用 SPSS12.0 统计软件进行多组均数间比较, 结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐性检验后进行单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AP-2 α 对 14-3-3 σ mRNA 水平的影响 在 HeLa 细胞内转染 pCMV-Myc/AP-2 α 过表达质粒后, 与转染空质粒 pCMV-Myc 相比较, AP-2 α 的 mRNA 水平显著增高, 同时 14-3-3 σ 的 mRNA 水平也上升。当转染 AP-2 α siRNA 干扰 AP-2 α 后, 与转染对照 siRNA 相比, AP-2 α 的 mRNA 水平明显降低, 同时 14-3-3 σ 的 mRNA 水平也降低, 1 组和 2 组相比差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。同时转染 pCMV-Myc/AP-2 α 过表达质粒和 AP-2 α siRNA, 与单独转染 pCMV-Myc/AP-2 α 过表达质粒相比, 结果显示 AP-2 α siRNA 能明显干扰 AP-2 α 的过表达, 同时 14-3-3 σ 的 mRNA 水平也降低, 3 组和 6 组相比差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$), 见图 1。

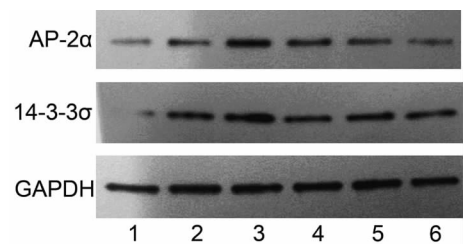
2.2 AP-2 α 对 14-3-3 σ 蛋白水平的影响 在 HeLa 细胞内转

染 pCMV-Myc/AP-2 α 过表达质粒后, 与转染空质粒 pCMV-Myc 相比较, AP-2 α 的蛋白水平显著增高, 同时 14-3-3 σ 的蛋白水平也上升。当转染 AP-2 α siRNA 干扰 AP-2 α 后, 与转染对照 siRNA 相比, AP-2 α 的蛋白水平明显降低, 同时 14-3-3 σ 的蛋白水平也降低。同时转染 pCMV-Myc/AP-2 α 过表达质粒和 AP-2 α siRNA, 与单独转染 pCMV-Myc/AP-2 α 过表达质粒相比, 结果显示 AP-2 α siRNA 能明显干扰 AP-2 α 的过表达, 同时 14-3-3 σ 的蛋白水平也降低, 见图 2。



1: 转染 AP-2 α siRNA; 2: 转染 siRNA control; 3: 转染 pCMV-Myc/AP-2 α ; 4: 转染 pCMV-Myc; 5: 空白对照(培养基中加入同其他组等量的转染试剂, 但没有转染 DNA 或 RNA); 6: 同时转染 pCMV-Myc/AP-2 α 和 AP-2 α siRNA。A: 与 2 组相比, b: 与 4 组或 6 组相比, *: $P < 0.01$, #: $P < 0.05$ (两次独立实验, 每次实验每个样本进行 3 次反应)。

图 1 荧光定量 RT-PCR 结果



1: 转染 AP-2 α siRNA; 2: 转染 siRNA control; 3: 转染 pCMV-Myc/AP-2 α ; 4: 转染 pCMV-Myc; 5: 空白对照(培养基中加入同其他组等量的转染试剂, 但没有转染 DNA 或 RNA); 6: 同时转染 pCMV-Myc/AP-2 α 和 AP-2 α siRNA。

图 2 Western blot 结果

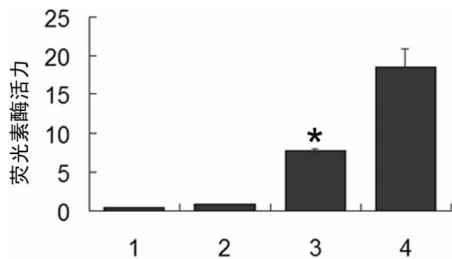
2.3 人 14-3-3 σ 基因启动子软件分析结果 应用 UCSC 基因组浏览器查找人 14-3-3 σ 基因的启动子序列并进行转录因子 AP-2 α 的结合位点分析, 显示了人 14-3-3 σ 基因启动子区域转录起始位点上游 -1 050 bp 至转录起始位点下游 299 bp 共 1 349 bp 长度的基因序列。在这 1 349 bp 的启动子区域预测到有 10 个 AP-2 α 结合位点, 见图 3。

2.4 AP-2 α 对人 14-3-3 σ 基因转录活性的影响 HeLa 细胞被转染以 pGL3-Basic 质粒时, 检测到的荧光素酶活性极低, pGL3-Basic 质粒与 pCMV-Myc/AP-2 α 质粒共转染时, 荧光素酶活性仍然很低, 说明 AP-2 α 蛋白的过表达对 pGL3-Basic 质粒的转录活性没有明显影响。细胞被转染以 pGL3/14-3-3 σ 质粒后, 与对照组 pGL3-Basic 组相比较, 荧光素酶活性显著增高(3 组和 1 组), 说明 14-3-3 σ 启动子在 HeLa 细胞中有很强的转录活性。pGL3/14-3-3 σ 质粒和 pCMV-Myc/AP-2 α 质粒共转染时, 与单独转染 pGL3/14-3-3 σ 质粒相比较, 荧光素酶活性显著增强, 说明 AP-2 α 蛋白可以增强 14-3-3 σ 启动子的转录活性, 见图 4。



A: 人 14-3-3σ 基因启动子序列; B: 预测人 14-3-3σ 基因启动子区域潜在的 AP-2α 结合位点。

图 3 UCSC 基因组浏览器在线分析人 14-3-3σ 基因启动子结果



1: 转染 pGL3-Basic 质粒; 2: 同时转染 pGL3-Basic 质粒和 pCMV-Myc/AP-2α 质粒; 3: 转染 pGL3/14-3-3σ 质粒; 4: 同时转染 pGL3/14-3-3σ 质粒和 pCMV-Myc/AP-2α 质粒; *: $P < 0.01$, 与 1 组和 4 组比较 (两次独立实验, 每次实验每个样本进行 3 次反应)。

图 4 双荧光素酶报告基因分析试验结果

3 讨 论

哺乳动物的 14-3-3 蛋白家族至少有 7 种异构体, 即 β、γ、ε、ζ、η、σ 和 τ, 它们能与磷酸化蛋白相结合, 从而调节细胞活性, 在应激反应后发生的细胞 DNA 损伤——有丝分裂前期的周期阻滞中发挥着重要作用^[4]。14-3-3 家族的成员 σ 在正常皮肤的基底细胞高表达, 是上皮类细胞的标志分子^[5]; 并且已经证实 14-3-3σ 在多种上皮来源的肿瘤中发挥了作用, 通过与 CDC2、cyclinB 结合形成复合物影响细胞周期与细胞凋亡^[6-8]。

有文献报道 14-3-3σ 基因受到包括 P53 在内的多种转录因子的直接调控, 14-3-3σ 蛋白反过来又能与 P53 等转录因子相整合, 通过以下 3 种可能途径影响转录因子发挥作用: (1) 14-3-3σ 蛋白与转录因子相整合影响了转录因子与下游基因的 DNA 结合; (2) 14-3-3σ 蛋白与转录因子相整合影响了转录因子自身的蛋白水解; (3) 14-3-3σ 蛋白与转录因子相整合影响了转录因子与其他蛋白的相互作用^[7,9-10]。但直至今日, 14-3-3σ 是否与另一个转录因子 AP-2 发生相互作用尚未见报道。

AP-2 是一个重要的转录因子家族, 它参与脊椎动物生长发育、细胞周期与细胞凋亡调节, 病理状态下参与肿瘤的发生、发展。哺乳动物 AP-2 家族存在 5 个亚型: AP-2α、AP-2β、AP-2γ、AP-2δ 和 AP-2ε, 其中, AP-2α 与上皮组织关系密切, 在成年小鼠中, AP-2α 的表达主要集中在皮肤、前列腺、胸腺、眼睛和骨骼肌, AP-2β 的表达主要集中在肾脏, AP-2γ 主要在胎盘表达。在正常人上皮组织中, AP-2α 在基底细胞层表达, AP-2γ 在基底细胞、棘细胞和颗粒细胞层表达, 而在上皮内未检测到 AP-2β 的表达^[11]。最近研究发现 AP-2 与乳腺癌^[12-13]、卵巢癌^[14]、肺癌^[15]、睾丸癌^[16]、黑色素瘤^[17] 等上皮来源的肿瘤相关, 并通过调控细胞周期与凋亡途径参与肿瘤发生、发展。以前的研究也证实, AP-2α 能促使宫颈鳞状上皮癌细胞系 HeLa 细胞凋亡^[18]。

由于 AP-2α 与 14-3-3σ 均在正常上皮组织高表达, 它们在上皮来源的肿瘤中发挥了重要作用, 因此, AP-2α 与 14-3-3σ 可能在肿瘤发生、发展中存在密切联系。本研究对 AP-2α 在宫颈癌细胞系 HeLa 细胞中调控 14-3-3σ 的作用进行了初步探讨, 发现 AP-2α 在 HeLa 细胞内正调控 14-3-3σ 的 mRNA 水平和蛋白水平。由于 AP-2α 是转录因子, 通常是通过其蛋白的 DNA 结合域与下游基因启动子区域的 AP-2 结合位点相结合来直接调控下游基因的转录, 因此, 用软件分析了人 14-3-3σ 基因的启动子, 结果发现在人 14-3-3σ 基因启动子区域转录起始位点上游 -1 050 bp 至转录起始位点下游 299 bp 之间, 存在 10 个潜在的 AP-2 结合位点, 双荧光素酶报告基因分析试验结果证实了 AP-2α 可以增强 14-3-3σ 启动子的转录活性。

本研究结果首次证实了 AP-2α 正调控 HeLa 细胞内 14-3-3σ 的表达, 并揭示了这种调控作用可能是通过 AP-2α 增强 14-3-3σ 启动子的转录活性来完成的。为深入探讨 AP-2α 调控 14-3-3σ 的作用奠定了基础, 为阐明 AP-2α 和 14-3-3σ 在上皮肿瘤中的作用提供了新思路。

参考文献:

- [1] Lodygin D, Hermeking H. The role of epigenetic inactivation of 14-3-3sigma in human cancer[J]. Cell Res, 2005, 15(4):237-246.
- [2] Kilani RT, Medina A, Aitken A, et al. Identification of different isoforms of 14-3-3 protein family in human dermal and epidermal layers[J]. Mol Cell Biochem, 2008, 314(1/2):161-169.
- [3] Hermeking H, Benzinger A. 14-3-3 proteins in cell cycle regulation[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(3):183-192.
- [4] van Heusden GP. 14-3-3 Proteins; insights from genome-wide studies in yeast[J]. Genomics, 2009, 94(5):287-293.
- [5] Medina A, Ghaffari A, Kilani RT, et al. The role of stratinin in fibroblast-keratinocyte interaction[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 305(1/2):255-264.
- [6] Xing H, Zhang S, Weinheimer C, et al. 14-3-3 proteins block apoptosis and differentially regulate MAPK cascades[J]. Embo J, 2000, 19(3):349-358.
- [7] Yang HY, Wen YY, Chen CH, et al. 14-3-3 sigma positively regulates p53 and suppresses tumor growth[J]. Mol

Cell Biol, 2003, 23(20):7096-7107.

- [8] Li Z, Liu JY, Zhang JT. 14-3-3sigma, the double-edged sword of human cancers[J]. Am J Transl Res, 2009, 1(4):326-340.
- [9] Rajagopalan S, Sade RS, Townsley FM, et al. Mechanistic differences in the transcriptional activation of p53 by 14-3-3 isoforms[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(3):893-906.
- [10] Muhlmann G, Ofner D, Zitt M, et al. 14-3-3 sigma and p53 expression in gastric cancer and its clinical applications[J]. Dis Markers, 2010, 29(1):21-29.
- [11] Auman HJ, Nottoli T, Lakiza O, et al. Transcription factor AP-2gamma is essential in the extra-embryonic lineages for early postimplantation development[J]. Development, 2002, 129(11):2733-2747.
- [12] Powe DG, Akhtar G, Habashy HO, et al. Investigating AP-2 and YY1 protein expression as a cause of high HER2 gene transcription in breast cancers with discordant HER2 gene amplification[J]. Breast Cancer Res, 2009, 11(6):R90.
- [13] Berlato C, Chan KV, Price AM, et al. Alternative TFAP2A isoforms have distinct activities in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(2):R23.

- [14] Odegaard E, Staff AC, Kaern J, et al. The AP-2gamma transcription factor is upregulated in advanced-stage ovarian carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(3):462-468.
- [15] Khattar NH, Lele SM, Kaetzel CS. Down-regulation of the polymeric immunoglobulin receptor in non-small cell lung carcinoma: correlation with dysregulated expression of the transcription factors USF and AP2[J]. J Biomed Sci, 2005, 12(1):65-77.
- [16] Høi-Hansen CE, Nielsen JE, Almstrup K, et al. Transcription factor AP-2gamma is a developmentally regulated marker of testicular carcinoma in situ and germ cell tumors[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24):8521-8530.
- [17] Braeuer RR, Zigler M, Villares GJ, et al. Transcriptional control of melanoma metastasis: the importance of the tumor microenvironment[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(2):83-88.
- [18] Gan L, Zhu DX, Yang LP, et al. Involvement of transcription factor activator protein-2alpha in doxazosin-induced HeLa cell apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(4):465-472.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2011-12-22)

(上接第 1679 页)

过程。Stat3、Bcl-2、Bax 基因在食管鳞癌的发生、发展中均起一定作用,在食管鳞癌发展中 Stat3 和 Bcl-2 起协同作用,对其进行联合检测,有助于食管癌的早期诊断和预防。

参考文献:

- [1] Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. STAT3 as an Oncogene[J]. Cell, 1999, 98(3):295-303.
- [2] 刘惠民, 吴文新, 张祥宏, 等. Stat3 和 p38 在散发性大肠管状腺瘤癌变过程中的表达及意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(7):168-169.
- [3] 吴文新, 刘惠民, 张祥宏. Stat3 通路相关基因在散发性大肠管状腺瘤癌变中的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(5):388-390.
- [4] 朱雄增. 胃肠道癌前病变和癌的 WHO 诊断新标准[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(2):168-169.
- [5] 贵永贤, 李小环, 赵立群, 等. 食管肿瘤癌变过程中 Stat3 和 Ki67 基因表达变化及意义[J]. 山东医药, 2008, 48(26):29-30.
- [6] 王新华, 李珊珊, 郭燕, 等. 食管鳞癌组织中 STAT3 蛋白的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2005, 45(33):13-14.

- [7] 高远, 轩小燕, 张红燕, 等. STAT3 信号蛋白与食管鳞癌上皮间质转化的关系及其意义[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(5):447-452.
- [8] 李素梅, 钟雪云, 林琛莅, 等. Stat3、CyclinD1 及 Bcl-2 在食管鳞癌组织芯片中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(4):681-684.
- [9] 贵永贤, 李小环, 赵立群, 等. 食管癌变过程中 Stat3 和 CerbB-2 基因表达的动态观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(1):1-4.
- [10] 刘俊茹, 王原, 左连富, 等. COX-2、P-Stat3 及 p-Stat5 在食管癌组织中的表达及其意义[J]. 癌症, 2007, 26(5):458-462.
- [11] 张志红, 胡碧丹, 于敏, 等. 瘦素、STAT3、p-STAT3 和 bcl-2 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤, 2010, 30(6):529-534.
- [12] Brooks C, Dong Z. Regulation of mitochondrial morphological dynamics during apoptosis by Bcl-2 family proteins: a key in Bak[J]. Cell Cycle, 2007, 6(24):3043-3047.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-08)