

- al. DNA methylation in oral squamous cell carcinoma: molecular mechanisms and clinical implications[J]. Oral Dis, 2011, 17(8): 771-778.
- [22] de Freitas Cordeiro-Silva M, Oliveira ZF, de Podestá JR, et al. Methylation analysis of cancer-related genes in non-neoplastic cells from patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(8): 5435-5441.
- [23] Supic G, Kozomara R, Jovic N, et al. Prognostic significance of tumor-related genes hypermethylation detected in cancer-free surgical margins of oral squamous cell carcinomas[J]. Oral Oncol, 2011, 47(8): 702-708.
- [24] 杨类, 薛晓文, 张奕华. DNA 甲基甲基转移酶抑制剂的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 323-327.
- [25] 刘海燕, 袁洪, 黄志军, 等. DNA 甲基化与药物效应的表观遗传药理学研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(2): 142-145.
- [26] Gao Z, Xu Z, Hung MS, et al. Promoter demethylation of WIF-1 by epigallocatechin-3-gallate in lung cancer cells [J]. Anticancer Res, 2009, 29(6): 2025-2030.
- [27] Gu B, Ding Q, Xia G, et al. EGCG inhibits growth and induces apoptosis in renal cell carcinoma through TFPI-2 over expression[J]. Oncol Rep, 2009, 21(3): 635-640.
- [28] 李培坤, 耿小萍, 朱立新. DNA 甲基化抑制剂研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(3): 189-202.
- [29] Plummer R, Vidal L, Griffin M, et al. Phase I study of MG98, an oligonucleotide antisense inhibitor of human DNA methyltransferase 1, given as a 7-day infusion in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(9): 3177-3183.

(收稿日期: 2013-11-08 修回日期: 2014-01-22)

· 综 述 ·

hARD1 与肿瘤细胞凋亡及增殖的相关性研究进展

李春山 综述, 白 松[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院干疗科, 昆明 650032)

关键词: 人停滞缺陷蛋白; 细胞凋亡; 增殖; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.17.048

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)17-2231-03

乙酰化在不同的生物过程中起着重要作用, 如 DNA 修复、蛋白质的稳定性和核转位、蛋白质间的相互作用以及细胞增殖、分化和凋亡等^[1]。在人类约 84% 蛋白质 N-末端存在乙酰化修饰, 其作用对于蛋白质的稳定性和活性产生重大影响^[2]。蛋白质乙酰化由一套范围很广的乙酰基转移酶催化; 其中 N- α -乙酰基转移酶可将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到新生多肽 N 端, 从而使新生多肽带负电荷, 以影响蛋白质的稳定性及活性。相关研究表明 50% 的酵母蛋白和 30% 的哺乳动物蛋白受到 N- α -乙酰化^[3]。

1 人停滞缺陷蛋白 1 (human arrest defective 1, hARD1) 概述

最初在酵母中研究停滞缺陷蛋白 1 (arrest defective 1 ARD1) 发现其具有催化氨基末端 α -乙酰化的作用^[4], 作为 N-乙酰基转移酶 (N-acetyltransferases, NAT) 的 1 个亚基, 与细胞周期的调节密切相关; ARD1 发生异常会使 NATA 功能丧失, 从而导致酵母表现出多种异常表型^[5]; 早期研究表明, ARD1 缺陷的菌株 N 末端为 Ser, Ala, Gly, Thr 的许多蛋白质乙酰化过程出现异常, 因此推测 ARD1 可能是一种新的乙酰基转移酶^[6]。hARD1 基因与酵母 ARD1 基因具有高度同源性, 其蛋白与 N-乙酰基转移酶 (NATH) 结合形成具有乙酰基转移酶活性的复合物, 同时发挥了蛋白质 N 端 α -乙酰化和 ϵ -乙酰化活性^[7]; 该基因定位于人染色体的 xq28 区域, 全长 5 019 bp, 含有 7 个外显子, 编码 235 个氨基酸, 蛋白质相对分子质量预测为 26.5×10^3 ^[8]; 在人类某些肿瘤及其他疾病研究中, hARD1 作为一个 NAT 基因, 近年来逐渐成为研究的热点, 从基因至蛋白水平的研究均有所涉及, 但现有实验结果提

示, hARD1 活性调节的多样性和生物效应的特异性, 以及 hARD1 与人类肿瘤和其他疾病发生、发展过程中的作用机制不明, 尚有待深入研究。

2 hARD1 与细胞凋亡的关系

细胞凋亡是细胞死亡的一种方式, 其诱因很多, 如 DNA 损伤、生长因子撤除、糖皮质激素作用、FasL 以及肿瘤坏死因子 (TNF) 作用、细胞间接触等。其发生的机制极为复杂, 除了涉及诸如凋亡因子、受体、适配蛋白、启动蛋白、效应蛋白、抑制蛋白等多种蛋白的相互作用外, 还与线粒体和内质网等有关。hARD1 作为乙酰化因子在细胞凋亡过程中可能发挥着重要作用。

hARD1 通过与受体相关蛋白 1 (receptor-interacting protein 1, RIP1) 结合从而调节阿霉素诱导的核因子- κ B (NF- κ B) 活性^[9]; 而 (myeloid cell leukemia-1, MCL1) 蛋白作为一种抗凋亡蛋白, 其基因水平的转录激活需要 NF- κ B 亚单位 RelA/p65 的乙酰化调节, Xu 等^[10]通过微阵列技术分析发现, hARD1 对 RelA/p65 翻译后修饰起乙酰化作用, 在人结肠癌和人肺癌组织中 MCL1 和 ARD1 在 mRNA 水平呈正相关。因此, 发现 hARD1 可能通过对 RelA/p65 乙酰化作用从而调节 MCL1 基因转录, 最终达到抑制细胞凋亡的作用。

在柔红霉素 (daunorubicin, DNR) 诱导凋亡的 caspase 途径中发现, hARD1 及 NATH 被裂解, 使得 NAT 活性降低 40% ~ 80%^[11]。Arnesen 等^[5]用 RNA 干扰技术使 hARD1 表达下调亦能诱发细胞凋亡, 同时发现 hARD1 表达下调后细胞对 DNR 诱导细胞凋亡变得更加敏感; Caroline 等^[12]通过沉默

hARD1 发现 caspase-3/7 活性受到明显抑制;因此推测 hARD1 可能通过对 caspase 活性调节从而抑制细胞凋亡。此外,在细胞凋亡研究中发现,C 尾部部分断裂与 caspases 凋亡途径有关,而在 hARD1 中存在一个活动自由的 C 端尾部,但其功能依然未知。

在自由基诱导细胞凋亡通路中黄嘌呤氧化酶(XDH)起介导 O₂ 生成超氧阴离子(O₂⁻)的作用,从而诱导细胞发生凋亡^[13]。有研究发现通过 siRNA 沉默大肠癌细胞 hARD1 后 XDH 显著下调,从而推测 hARD1 可能通过 XDH 的变化调节细胞凋亡。但在这条通路中,沉默 hARD1 后对细胞凋亡调节作用与其他研究结论相反。原因可能在于细胞凋亡存在着促进凋亡和抑制凋亡的复杂调控机制,单个通路的变化不足以决定细胞是否发生凋亡,因此 hARD1 可能通过多个细胞凋亡通路综合效应而发挥其调节作用,但具体机制有待进一步深入研究。

相关研究表明沉默细胞 hARD1 后,能诱导细胞凋亡,如 Fisher 等^[14]用 RNA 干扰技术抑制 Hep-G2 细胞株 hARD1 的表达的实验中证实 hARD1 沉默具有诱导凋亡作用,同时发现 ARD1 沉默导致的基因变化趋势与缺氧条件下基因的变化趋势一致。

综上所述,hARD1 在细胞凋亡不同途径中发挥着不同的作用,推测 hARD1 可能通过多途径综合效应对细胞凋亡调节发挥生物学效应,但其具体的作用机制尚未明确,有待进一步深入研究。

3 hARD1 与细胞增殖的关系

hARD1 在细胞生长和分化中起重要调节作用,研究表明 hARD1 可能在肿瘤进展过程中起重要作用^[15]。因此,目前在研究肿瘤的发生、发展过程中,hARD1 逐渐被认为是一种参与癌症进展的重要分子,但 hARD1 相关酶的调节及生物活性所知甚少。

在肿瘤发生过程中 β-链蛋白(β-catenin)信号通路与活化蛋白-1(activator protein1, AP-1)组件协同作用机制能促进癌症的发展^[16],Seo 等^[17]研究发现,hARD1 自体乙酰化是通过转录因子 β-catenin 和 AP-1 激活调节细胞周期蛋白(cyclinD1)的表达,从而促进肿瘤细胞增殖的效应;并采用液相色谱-串联质谱法和定点突变分析,确定了其自体乙酰化的靶点 K136 残基;在体内,抑制 hARD1 自体乙酰化能显著抑制肿瘤细胞生长,因此推测对 hARD1 乙酰化状态的调控可能将有利于癌症的治疗。

组织缺氧(hypoxia)与细胞代谢紧密相关,组织缺氧可激活缺氧诱导因子 1(HIF-1)转录复合物,该复合物在缺氧条件下对促进肿瘤的存活有重要调节作用^[18]。Fisher 等^[14]研究表明,hARD1 可通过对 HIF-1 乙酰化参与细胞增殖和细胞代谢的调节;通过 RNA 干扰沉默 hARD1 后促红细胞生成素和血管内皮生长因子(VEGF)蛋白水平降低,因此可以推断 hARD1 促进细胞增殖可能与其对促红细胞生成素和血管内皮生长因子的调节有关。hARD1 过表达细胞基因表达谱分析发现 hARD1 具有潜在调节细胞增殖的功能。葡萄糖吸收和利用是缺氧反应的一个标志,RNA 干扰 hARD1 和低氧条件均刺激葡萄糖转运蛋白 3(GLUT3)表达。因此,可以推测低氧环境下 hARD1 的生物学效应对肿瘤的发生起促进作用。

相关研究表明,沉默细胞 hARD1 后,细胞增殖明显减少。如 Lim 等^[19]在肺癌细胞系用 RNA 干扰技术沉默 hARD1 后,

发现细胞增殖被抑制,停留在 G₁ 期;hARD1 敲除后,cyclinD1 基因的启动子被抑制,同时与 cyclinD1 相关的 β-catenin/TCF4 转录活性被抑制;Fisher 等^[14]用 RNA 干扰技术抑制 Hep-G2 细胞株 ARD1 表达结果显示细胞增殖也降低;在 hARD1 移植瘤水平的研究中,Xu 等^[10]在敲除 ARD1 后使裸鼠移植瘤生长受到抑制。

综上所述,hARD1 在促进细胞增殖的过程中通过不同的途径发挥着生物学功能,如自体乙酰化作用、与相关肿瘤因子的相互作用、低氧诱导因子乙酰化、VEGF、促红细胞生成素等;但对于 hARD1 在肿瘤发生、发展过程中是所扮演的角色尚未明确。

4 hARD1 在肿瘤研究中的作用

肿瘤的发生是一个多步骤、多阶段的形成过程,最终使癌细胞获得了一些重要的特征,包括维持细胞增殖的信号转导、逃逸抑癌基因的抑制作用、抵抗细胞死亡或凋亡的能力、获得永生复制、诱导新血管生成、激活浸润和转移、能量代谢的再造程序以及避免免疫系统的破坏等^[20]。hARD1 蛋白在某些肿瘤中的高表达水平与患者的低存活率和肿瘤的侵袭性有关^[21];近年来已发现 hARD1 和人类肿瘤及相关疾病之间有很多的联系,如乳腺癌、甲状腺癌、大肠癌、肝癌、前列腺癌等。

Yu 等^[22]对比多种癌组织 hARD1 的表达,发现在乳腺癌中表达率最高,间接证实 hARD1 与乳腺癌的关系,并成功制备了运用于人乳腺癌病理检测的抗 hARD1 单克隆抗体^[23];同时也通过实验表明 hARD1 的表达与乳腺癌淋巴结转移以及雌激素、孕激素的调节有关^[24];Kuo 等^[25]的研究发现 hARD1 在乳腺癌细胞中活性受到抑制,并通过 mTOR 通路诱导自噬,hARD1 高表达对乳腺癌预后有良好的影响。hARD1 基因水平的高表达,但其分子水平的抑制现象,可能说明在乳腺癌中 hARD1 基因组的稳定性缺失,提示对于保持较高水平 hARD1 的乳腺癌患者预后有益。Zeng 等^[26]通过对人乳腺癌中 hARD1 的基因表达谱分析,也发现 hARD1 高表达对于乳腺癌患者总体预后有益。但能否将 hARD1 作为乳腺癌预后指标以及治疗的一个靶点仍需深入研究证实。

Arnesen 等^[27]研究发现在甲状腺癌中,hARD1 水平降低而 NATH 水平增高,这种 hARD1 与 NATH 表达分离的情况表明 hARD1 可能不依赖于 NATH 而独立发挥作用。Ren 等^[28]研究发现 hARD1 在大肠癌组织中高表达,并指出 hARD1 可能是大肠癌潜在的肿瘤标记物。Arnesen 等^[29]的研究对比了癌与癌周组织 hARD1 表达的差异,结果也发现癌组织表达高。白松等^[30]通过实验发现 hARD1 在大肠腺癌中的表达水平不仅与组织类型有关,还与组织分化类型有关。Midorikawa 等^[31]在用寡核苷酸序列阵列比较分析肝细胞癌高分化和中分化组织后,发现 hARD1 在中分化组明显上调,推测 hARD1 上调可能与肝癌细胞分化有一定关系。

Wang 等^[32]研究表明 hARD1 蛋白在前列腺癌细胞和癌组织中都被上调;hARD1 在雄激素受体(androgen Receptor, AR)表达阳性前列腺癌细胞株中表达较高,在蛋白水平上雄激素-AR 信号转导促进 hARD1 上调,在 AR 阳性的前列腺癌细胞中,hARD1 作为一个癌基因蛋白,促进前列腺癌细胞的生长和增殖以及移植瘤的生长;通过体外和体内实验证明,hARD1 通过与 AR 结合,促进其乙酰化修饰水平,调节靶向基因的转录和报告基因的活性。

在肿瘤的治疗过程中,某些抗癌药物的筛选,主要是通过

诱导癌细胞凋亡和/或减少癌细胞的增殖能力,达到延缓癌组织的发生,最终抵抗疾病,治疗患者。在 hARD1 在肿瘤治疗方面的研究中, Foyn 等^[33]通过运用酶的特异性底物作为引物合成了具有特殊抑制作用的 3 种双底物类似物;相信随着对 hARD1 的深入研究, hARD1 蛋白抑制剂的设计和筛选的探索不断会呈现出潜在的应用价值^[34]。

5 hARD1 面临的问题和展望

hARD1 在细胞生长的多个过程中发挥作用,包括细胞凋亡、增殖、分化、代谢等,其作用可能依赖于蛋白质翻译后的乙酰化修饰。hARD1 与多种基因之间存在错综复杂的调节关系,与肿瘤的发生、发展可能有关。但是,目前许多问题悬而未决,如 hARD1 能否独立发挥某些功能? 那么需要什么条件、是否和细胞处于极端不利环境有关、单独作为乙酰转移酶的相互作用通路又是什么? 是否有某些 hARD1 的变体能同时发挥 N- α -氨基及 ϵ -氨基乙酰化功能? hARD1 在肿瘤的发生、发展中到底扮演什么样的角色? 在不同组织中, hARD1 表达的差异性是否说明它在癌组织中多样性的功能? 在肿瘤治疗上, hARD1 是否能作为一个潜在药物靶点? 此外, hARD1 在细胞凋亡、细胞增殖的作用机制亦不十分清楚; 这些问题将成为今后研究的重点。

参考文献:

- [1] Gioeli D, Paschal BM. Post-translational modification of the androgen receptor[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 352(1):70-78.
- [2] Arnesen T, Van Damme P, Polevoda B, et al. Proteomics analyses reveal the evolutionary conservation and divergence of N-terminal acetyltransferases from yeast and humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(20):8157-8162.
- [3] Polevoda B, Sherman F. N-terminal acetyltransferases and sequence requirements for N-terminal acetylation of eukaryotic proteins[J]. *J Mol Biol*, 2003, 325(4):595-622.
- [4] Driessen HP, de Jong WW, Tesser GL, et al. The mechanism of N-terminal acetylation of proteins[J]. *CRC Crit Rev Biochem*, 1985, 18(4):281-325.
- [5] Arnesen T, Anderson D, Baldersheim C, et al. Identification and characterization of the human ARD1-NATH protein acetyltransferase complex[J]. *Biochem J*, 2005, 386(3):433-443.
- [6] Kuo HP, Hung MC. Arrest-defective-1 protein(ARD1): tumor suppressor or oncoprotein? [J]. *Am J Transl Res*, 2010, 2(1):56-64.
- [7] Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, et al. Regulation and destabilization of HIF-1 α by ARD1-mediated acetylation[J]. *Cell*, 2002, 111(5):709-720.
- [8] Meinnel T, Peynot P, Giglione C. Processed N-termini of mature proteins in higher eukaryotes and their major contribution to dynamic proteomics[J]. *Biochimie*, 2005, 87(8):701-712.
- [9] Park J, Kanayama A, Yamamoto K, et al. ARD1 binding to RIP1 mediates doxorubicin-induced NF- κ B activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(2):291-297.
- [10] Xu H, Jiang B, Meng L, et al. N- α -Acetyltransferase 10 protein inhibits apoptosis through RelA/p65-regulated MCL1 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(6):1193-1202.
- [11] Kong WJ, Zhang S, Guo CK, et al. Effect of methylation-associated silencing of the death-associated protein kinase gene on nasopharyngeal carcinoma[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(3):251-259.
- [12] Caroline HY, Sogah DK, Boyce M, et al. A genome-wide RNAi screen reveals multiple regulators of caspase activation[J]. *J cell boil*, 2007, 179(4):619-626.
- [13] Kalimuthu P, Leimküühler S, Bernhardt PV. Catalytic Electrochemistry of Xanthine Dehydrogenase[J]. *J Phys Chem B*, 2012, 116(38):11600-11607.
- [14] Fisher TS, Etages SD, Hayes L, et al. Analysis of ARD1 function in hypoxia response using retroviral RNA interference[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(18):17749-17757.
- [15] Kalvik T, Arnesen T. Protein N-terminal acetyltransferases in cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 32(3):269-276.
- [16] Toualbi K, Güller MC, Mauriz JL, et al. Physical and functional cooperation between AP-1 and β -catenin for the regulation of TCF dependent genes[J]. *Oncogene*, 2007, 26(24):3492-3502.
- [17] Seo JH, Cha JH, Park JH, et al. Arrest defective 1 auto-acetylation is a critical step in its ability to stimulate cancer cell proliferation[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(11):4422-4432.
- [18] Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression The oncologist[J]. 2004, 9 Suppl 5:S10-17.
- [19] Lim JH, Park JW, Chun YS. Human arrest defective 1 acetylates and activates β -catenin, promoting lung cancer cell proliferation [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(22):10677-10682.
- [20] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [21] Lee CF, Ou DS, Lee SB, et al. hNaa10p contributes to tumorigenesis by facilitating DNMT1-mediated tumor suppressor gene silencing[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(8):2920-2930.
- [22] Yu M, Gong J, Ma M, et al. Immunohistochemical analysis of human arrest-defective-1 expressed in cancers in vivo[J]. *Oncology reports*, 2009, 21(4):909-915.
- [23] 余敏, 王泽华, 龚军丽, 等. 用于人乳腺癌病理检测的抗人 ARD1 单克隆抗体的制备[J]. *生物工程学报*, 2010, 26(1):57-62.
- [24] Wang Z, Gong J, Yu M, et al. Up-regulation of human arrest-defective 1 protein is correlated with metastatic phenotype and poor prognosis in breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(8):1973-1977.
- [25] Kuo HP, Lee DF, Chen CT, et al. ARD1 stabilization of TSC2 suppresses tumorigenesis through the mTOR signaling pathway[J]. *Science signaling*, 2010, 3(108):9.
- [26] Zeng Y, Liu C, Dong B, et al. Inverse correlation between Naa10p and MMP-9 expression and the combined prognostic value in breast cancer patients (下转第 2251 页)

合应用、重视临床实践能力,另一方面又要避免陷入“应试教育”^[9]。医学院校应按照临床医学工作的基本能力要求,纳入医师准入标准,加大教学改革力度,细化实践技能项目,规范操作技术,强化技能考核。如莫春梅等^[10]结合执业医师改革探索《中医内科学》改革,聂景蓉等^[11]探索《诊断学》改革,以及文献^[11-13]探索《针灸学》改革等值得借鉴。医院在学生实习阶段,应结合临床进一步规范和强化学生的实践能力,注意培养学生的整体观念和辩证论治的能力,强化全面系统规范诊疗的意识,尽量避免以点代面,减少漏诊误诊。同时,对刚参加工作的医学毕业生应实施规范化培训。(2)卫生行政部门要健全继续医学教育机制,促进基层医生诊疗水平的提高。要健全继续医学教育机制,加强对农村社区医生的继续教育力度,为基层医疗工作者创造学习提高的机会,如举办培训班和学术交流会等。对跟师学徒者,有必要专门为他们举办学习班,加强“三基”培训,并鼓励其参加学历达标学习,使他们在继承专长的同时,也能规范处理常见病证^[14]。同时,有关部门也要加大对基层医疗机构的监督管理力度,对医务工作者定期进行技术考核或考评,对不符合要求的进行停业整顿,以促进医务人员技术水平的提高。(3)考生要重视医师资格考试,认真复习全面提高技能水平。医师资格考试的主要目的是检测考生的真实水平,促进医师诊疗技术的提高。考试的要求是入门水平、基本要求,但要全面考核。考生要将考试和学习有机地结合起来,要明白学习才是目的,考试只是检测学习效果的一种手段。在复习时,要全面系统,查漏补缺,将自己的知识进行系统化,进一步规范各项诊疗技能,努力提高防病治病的能力。当然,考生也要对考试的内容、方式有所了解,这样才能有的放矢,有针对性地学习提高,并减少失误。考生也可以参加相应的培训班,在有经验的老师系统讲解下进行学习。相信考生通过努力,定能顺利通过考试,早日担负起“健康所系,性命相托”的重任。

参考文献:

[1] 孙鹏,郭永松.对国家医师资格考试通过者与未通过者的

比较研究[J].中国高等医学教育,2010,10(2):4-5.

- [2] 王江红,冯攀.论医师资格考试制度发展趋势对医学教育的导向作用[J].中国卫生法制,2009,17(3):20-23.
- [3] 袁晖,雷军.医学教育改革应适应国家执业资格要求——基于四川省卫生人才建设规划和高等医学教育现状的研究[J].中国卫生事业管理,2012,29(7):529-531.
- [4] 刘子兰,师会军.医师资格考试情况分析[J].中国病案,2012,13(4):35-36.
- [5] 郭永松,孙鹏.对国家医师资格考试情况的抽样调查与分析[J].中国高等医学教育,2010,10(2):1-3+5.
- [6] 周家俊,司徒夏昊,周圆,等.2009年上海地区具有规定学历中医医师资格实践技能考试试卷及成绩分析[J].中西医结合学报,2011,9(7):804-807.
- [7] 林鸿程,陈俊虎,梁馨云,等.临床执业医师资格考试专业成绩与在校成绩相关分析[J].重庆医学,2013,42(17):2044-2046.
- [8] 石云霞,毛广运,余清,等.临床医师资格考试成绩比较分析[J].中国高等医学教育,2011,11(1):34-35+51.
- [9] 戴伯军.医学院校应对执业医师资格考试策略分析[J].解放军医院管理杂志,2010,17(4):392-393.
- [10] 莫春梅,史伟,荣震,等.《中医内科学》毕业考核方案的探索与实践[J].湖南中医杂志,2013,26(5):101-102.
- [11] 聂景蓉,文诗琪,杨丽洁,等.结合执业医师资格考试探索诊断学教学改革[J].卫生职业教育,2011,29(13):49-50.
- [12] 邹燕齐,黄泳.基于中医、中西医执业医师资格考试优化针灸学教学内容[J].卫生职业教育,2013,31(6):60-62.
- [13] 苏绪林,谭工,王家陟,等.高职高专针灸推拿实践教学模式的创新与实践[J].中医教育,2010,29(4):70-72.
- [14] 刘剑锋,宋歌.民间中医药从业人员行医资格政策探讨[J].中国中医药信息杂志,2012,19(9):3-5.

(收稿日期:2013-12-08 修回日期:2014-02-22)

(上接第 2233 页)

[J]. Medical Oncology,2013,30(2):1-11.

- [27] Arnesen T, Gromyko D, Horvli O, et al. Expression of N acetyltransferase human and human Arrest defective 1 proteins in thyroid neoplasms[J]. Thyroid,2005,15(10):1131-1136.
- [28] Ren T, Jiang B, Jin G, et al. Generation of novel monoclonal antibodies and their application for detecting ARD1 expression in colorectal cancer[J]. Cancer letters,2008,264(1):83-92.
- [29] Arnesen T, Kong X, Evjenth R, et al. Interaction between HIF-1 α (ODD) and hARD1 does not induce acetylation and destabilization of HIF-1 α [J]. FEBS Lett,2005,579(28):6428-6432.
- [30] 白松,邵佳发,王维琦,等. hARD1 在人大肠腺癌中的表达及与肿瘤分化的相关性[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(15):1585-1590.

- [31] Midorikawa Y, Tsutsumi S, Taniguchi H, et al. Identification of genes associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma with expression profiling analysis[J]. Jpn J Cancer Res,2002,93(6):636-643.
- [32] Wang Z, Wang Z, Guo J, et al. Inactivation of androgen-induced regulator ARD1 inhibits androgen receptor acetylation and prostate tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109(8):3053-3058.
- [33] Foyn H, Jones JE, Lewallen D, et al. Design, Synthesis, and Kinetic Characterization of Protein N-Terminal Acetyltransferase Inhibitors[J]. ACS Chem Biol,2013,8(6):1121-1127.
- [34] Arnesen T, Thompson PR, Varhaug JE, et al. The protein acetyltransferase ARD1: a novel cancer drug target [J]. Curr Cancer Drug Targets,2008,8(7):545-553.

(收稿日期:2013-11-16 修回日期:2014-01-02)