

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.01.006

· 基础研究 ·

TPX2在舌鳞状细胞癌组织中的表达及其对Cal27细胞增殖和凋亡的影响

尹颂豪¹, 郭伟洪²

1. 东莞市人民医院口腔颌面外科, 广东 东莞(523000); 2. 南方医科大学第一临床医学院, 广东 广州(510515)

【摘要】 目的 研究Xklp2靶蛋白(targeting protein for xenopus kinesin-like protein2, TPX2)在舌鳞状细胞癌组织中的表达及意义,并探讨其在舌鳞癌细胞株Cal27增殖和凋亡过程中的作用。**方法** 收集新鲜的舌鳞状细胞癌组织及其配对癌旁组织30例于液氮中保存,采用荧光定量PCR、免疫印迹western blot方法检测TPX2在舌鳞状细胞癌组织和癌旁组织中mRNA、蛋白水平的表达情况,分析TPX2表达水平与临床病理参数的相关性;进一步用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)敲低舌鳞状细胞癌细胞株Cal27细胞TPX2的表达量,以MTT法、流式细胞术和Western blot法分别检测细胞增殖、凋亡以及凋亡相关蛋白(cleaved caspase 3、caspase 3)表达水平的变化。**结果** 在转录水平,TPX2在30例舌鳞状细胞癌患者癌组织中呈高表达状态,23例患者的癌组织TPX2的表达水平高于其对应的癌旁组织($t = 3.254, P = 0.0029$);在蛋白水平,TPX2在30例舌鳞状细胞癌患者癌组织中呈高表达状态,20例患者的癌组织TPX2的表达水平高于其对应的癌旁组织($t = 2.862, P = 0.0077$),且TPX2的高表达与舌鳞状细胞癌的T分期、淋巴结转移具有相关性;转染TPX2 siRNA 48 h可以抑制Cal27细胞增殖能力,增加凋亡细胞比例($F = 342.9, P < 0.0001$),同时上调Cleaved caspase 3($F = 46.98, P = 0.0014$)、Caspase 3($F = 33.35, P = 0.0027$)相关凋亡蛋白的表达。**结论** TPX2在舌鳞状细胞癌组织中呈高表达,干扰Cal27细胞中TPX2的表达可以抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,提示TPX2可能是舌鳞状细胞癌基因治疗的新靶点之一。

【关键词】 舌鳞状细胞癌; TPX2; 细胞增殖; 凋亡; Cal27细胞

【中图分类号】 R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)01-0031-07

【引用著录格式】 尹颂豪,郭伟洪. TPX2在舌鳞状细胞癌组织中的表达及其对Cal27细胞增殖和凋亡的影响[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(1): 31-37.

Investigation of the expression of TPX2 in tongue squamous cell carcinoma and its effect on Cal27 cell proliferation and apoptosis YIN Songhao¹, GUO Weihong². 1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, People's Hospital, Dongguan 523000, China; 2. Department of First Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: YIN Songhao, Email: yshman@126.com, Tel: 0086-13763112780

【Abstract】 Objective To investigate the expression of targeting protein for xenopus kinesin-like protein2 (TPX2) in tongue squamous cell carcinoma (TSCC) tissues and explore its effect on cell proliferation and apoptosis. **Methods** 30 cases of TSCC tissues, paired normal tissues were collected in Dongguan People's Hospital during 2013-2016. The mRNA and protein expression level of TPX2 was determined by qRT-PCR and western blot, respectively and analyzed The correlation of TPX2 expression level and clinic oopathological parameters. Cal27 cell was transfected with siRNAs to knockdown the expression of TPX2, then cell proliferation, cell apoptosis and related proteins (cleaved caspase 3 and caspase 3) were detected by MTT assay, flow cytometry and western blot. **Results** TPX2 was highly expressed in ($t =$

【收稿日期】 2017-05-16; **【修回日期】** 2017-07-18

【基金项目】 2017年广东省大学生科技创新培育专项资金(pdjh2017a0096)

【通信作者】 尹颂豪, 学士, 主治医师, Email: yshman@126.com

3.254, $P = 0.002\ 9$) tumor tissues at mRNA level compared to adjacent normal parts. In protein level, TPX2 was highly expressed (66.7%) in tumor tissues, TPX2 expression level of 20 case was higher than the corresponding tissue adjacent to carcinoma (20/30, $t = 2.862$, $P = 2.862$), and high expression of TPX2 was related to T staging, lymph node metastasis of tongue cancer. Knockdown TPX2 effectively reduced cell proliferation, increased apoptosis rate ($F = 342.9$, $P < 0.000\ 1$) and upregulated the expression of apoptosis-related proteins cleaved caspase 3 ($F = 46.98$, $P = 0.001\ 4$) and caspase 3 ($F = 33.35$, $P = 0.002\ 7$). **Conclusion** Overexpression of TPX2 was found in TSCC tissues. Silencing of TPX2 might inhibit cell proliferation and promote cell apoptosis. TPX2 could be a new target for gene therapy of TSCC.

【Key words】 TSCC; TPX2; Cell proliferation; Apoptosis; Cal27 cell

舌鳞状细胞癌是常见的口腔恶性肿瘤,约占口腔癌的30%^[1-2]。传统的舌鳞状细胞癌治疗方案,一般通过原发病灶切除及颈部淋巴结清扫术,配合术后放化疗、生物免疫治疗等,但近几十年来,舌鳞状细胞癌患者总的生存率并没有得到显著提高,其5年生存率仍然不足60%^[3]。临床研究表明,舌鳞状细胞癌的复发、转移是影响患者生存预后的重要因素,但机制尚未阐明^[4]。寻找舌鳞状细胞癌的关键标志物不仅有助于深入了解疾病的分子机制,也对其早期诊断、预后判断、靶向治疗和改善患者预后等具有重要临床意义^[5-6]。Xklp2 靶蛋白(targeting protein for xenopus kinesin-like protein2, TPX2)是一种受细胞调控的微管相关蛋白,在有丝分裂纺锤体形成过程中发挥重要作用^[7]。TPX2在宫颈癌、食管癌、肝癌等多种肿瘤中呈高表达,它通过影响细胞周期和凋亡,调节细胞增殖平衡,并参与调节肿瘤的转移复发过程^[8-11]。然而,TPX2在舌鳞状细胞癌中的表达情况及其在舌鳞状细胞癌中起的作用尚未见报道。因此,本研究拟探讨TPX2在舌鳞状细胞癌组织中的表达;同时以小分子RNA干扰舌鳞癌细胞株Cal27中TPX2的表达,检测细胞增殖、凋亡及凋亡相关蛋白变化,探讨TPX2在舌鳞状细胞癌中可能存在的作用,为舌鳞状细胞癌治疗的新靶点提供实验基础。

1 材料和方法

1.1 材料

30例新鲜癌组织和配对的癌旁组织标本选自2013年—2016年在广东东莞市人民医院收治的舌鳞状细胞癌手术患者,所有患者经术后病理学检查确诊为舌鳞状细胞癌,术前均未接受放化疗和其他治疗,收集的癌组织和配对的癌旁组织置于液氮中保存。舌鳞癌细胞株Cal27细胞株购自

中科院上海细胞库。

1.2 实验试剂

总RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒和荧光定量PCR试剂(Takara公司,日本);Lipofectamine3000脂质体转染试剂(Invitrogen公司,美国);DMEM高糖培养液、胎牛血清、胰蛋白酶(Hyclone公司,美国);BCA蛋白定量试剂盒(凯基公司,中国);MTT细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒和Annexin检测试剂盒(凯基公司,中国);TPX2兔多克隆抗体(Abcam公司,美国);兔抗人GAPDH多克隆抗体(Proteintech公司,美国);Cleaved caspase 3、Caspase 3兔多克隆抗体(Cell Signal Technology公司,美国);HRP标记山兔二抗(Abcam公司,美国)。

1.3 荧光定量PCR实验

使用总RNA提取试剂提取舌鳞状细胞癌组织总RNA,经紫外分光光度计测定总RNA浓度后,取1 000 ng总RNA进行逆转录反应得到cDNA。采用SYBRGreenI法进行荧光定量PCR,引物由上海生物工程技术有限公司设计合成,以GAPDH作为内参。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算目的基因的相对表达水平。

荧光定量PCR引物序列如下。TPX2上游引物:5'-TCCTGCCCCGAGTGACTAAGG-3',TPX2下游引物:5'-CTGTTAGGGGTTCGTTTATGGAA-3';GAPDH上游引物:5'-CAGGAGGCATTGCTGATGAT-3';GAPDH下游引物:5'-GAAGGCTGGGGCTCATT-3'。

1.4 细胞培养

Cal27舌鳞状细胞癌细胞购自广州赛库公司。细胞在含10%胎牛血清的DMEM培养基中,置于37℃,体积分数为5%CO₂且湿度饱和的环境下进行培养。

1.5 TPX2靶向siRNA转染试验及分组

由上海吉玛制药技术有限公司设计并合成TPX2靶向siRNA序列,分别为:siRNA-1正向:5'-

GAAUGGAACUGGAGGGCUUTT-3', 反向: 5'-CCC-GAUGGUUCCAUGUUCUTT-3', siRNA-2 正向: 5'-AUGAAAGUUUCUAACAACAAATT-3', 反向: 5'-UUGUUCAUGAGGGCUUCGCTT-3', 阴性对照(Negative control, NC)序列正向: 5'-UUCUCCGAACGU-GUCACGUTT-3', 反向: 5'-ACGUGACACGUUCG-GAGAATT-3'。转染前将处于对数生长期的Cal27细胞按每孔 5×10^4 个接种于6孔板, 常规培养24 h, 待融合度达到70%~80%时, 按照Lipofectamine3000说明书进行转染操作, 将含有siRNA的转染试剂与细胞共孵育6 h后, 置换为含10%胎牛血清的DMEM培养基继续培养至特定时间点。实验设为4组: 分别为siRNA-1组、siRNA-2组、NC组和空白对照组(Blank组)。

1.6 MTT增殖实验

收集转染siRNA后的细胞, 以含10%胎牛血清的DMEM培养基重悬并调整细胞浓度为 2×10^4 个/L, 各组培养孔加入200 μ L细胞悬液, 设6个复孔。分别在转染后的24 h、48 h、72 h和96 h, 每孔加入20 μ L MTT工作液(5 g/L), 继续37 $^{\circ}$ C孵育2 h。弃去上清液, 每孔加入二甲基亚砷(DMSO)200 μ L, 置平板摇床震荡至结晶完全溶解后, 酶标仪测定490 nm波长各孔的吸光度值。实验重复3次, 并绘制细胞生长曲线。

1.7 流式细胞术检测细胞凋亡情况

按照方法1.5对细胞进行转染, 48 h后收集细胞, 按照Annexin V-FITC/PI试剂盒说明书处理细胞, 流式细胞仪上机检测各组凋亡细胞比例。

1.8 Western blot

按照方法1.5对细胞进行转染, 72 h后收集细胞。使用组织、细胞裂解液提取液氮冷冻组织或者细胞的总蛋白, 用BCA法测定蛋白浓度, 调整每孔上样量为20 μ g, 经10% SDS-PAGE凝胶电泳后, 凝胶蛋白转移至硝酸纤维素膜。5%脱脂牛奶封闭后, 以TPX2一抗(1:1 500)、GAPDH一抗(1:3 000), Cleaved caspase 3和Caspase 3(1:1 000)一抗置4 $^{\circ}$ C冰箱孵育过夜。次日, PBST洗涤3次后, 以兔二抗(1:5 000)常温孵育1 h。洗涤3次, ECL化学发光法显像并保存图像。

1.9 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。舌鳞状细胞癌组织和癌旁组织TPX2相对表达水平比较采用配对 t 检验。TPX2表达水平与临床病理参数的相关性分析采用 χ^2 检验。增殖实验多组生

长曲线比较采用多因素方差分析, 其余实验多组数据比较用One-way ANOVA检验, 组间数据比较采用Bonferroni检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$, 采用双侧性检验。

2 结果

2.1 TPX2在人舌鳞状细胞癌组织中的表达

荧光定量PCR实验表明, 30例舌鳞状细胞癌患者组织中, 23例癌组织的TPX2 mRNA相对表达水平高于其配对的癌旁组织(图1a, $t = 3.254$, $P = 0.0029$)。

Western blot实验进一步表明, 30例舌鳞状细胞癌患者组织中, 20例癌组织TPX2蛋白的相对灰度值高于其配对的癌旁组织(图1b, $t = 2.862$, $P = 0.0077$)。

2.2 TPX2表达与临床病理参数的关系

如表1所示, TPX2 mRNA表达在 T_1 、 T_2 与 T_3 、 T_3 组差异有统计学意义($P = 0.010$), 在有无淋巴结转移组间($P = 0.025$)差异有统计学意义, 在性别、年龄及组织分化组别间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

TPX2蛋白表达在 T_1 、 T_2 与 T_3 、 T_3 组差异有统计学意义($P = 0.037$), 在有无淋巴结转移组间($P = 0.001$)差异有统计学意义, 在性别、年龄及组织分化组别间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 TPX2 siRNA对Cal27细胞中TPX2 mRNA和蛋白质表达水平的影响

转染TPX2-siRNA后, TPX2 mRNA在48 h后表达下调($F = 224.8$, $P < 0.0001$)(图2a); TPX2蛋白质在72 h后表达下调($F = 10.69$, $P = 0.0222$)(图2b), 说明TPX2 siRNA能够下调TPX2的表达, 可进行下一步细胞功能实验。

2.4 TPX2对Cal27细胞增殖能力的影响

MTT实验显示, 转染TPX2 siRNA 24 h后Cal27细胞的生长曲线增长减缓(时间因素 $F = 2001$, $P < 0.0001$; 处理因素 $F = 304.5$, $P < 0.0001$)(图3), 证明下调TPX2表达抑制Cal27细胞的增殖能力。

2.5 TPX2对Cal27细胞凋亡的影响

流式细胞仪分析显示, 转染TPX2 siRNA 48 h后, Cal27细胞凋亡的比例增加, 其中siRNA-1组平均增加5.36%, siRNA-2组增加18.35%, 以早期凋亡为主($F = 342.9$, $P < 0.0001$)(图4), 说明TPX2表达下调后可以诱导Cal27细胞发生凋亡, 并可能由此引起Cal27细胞增殖特性的改变。

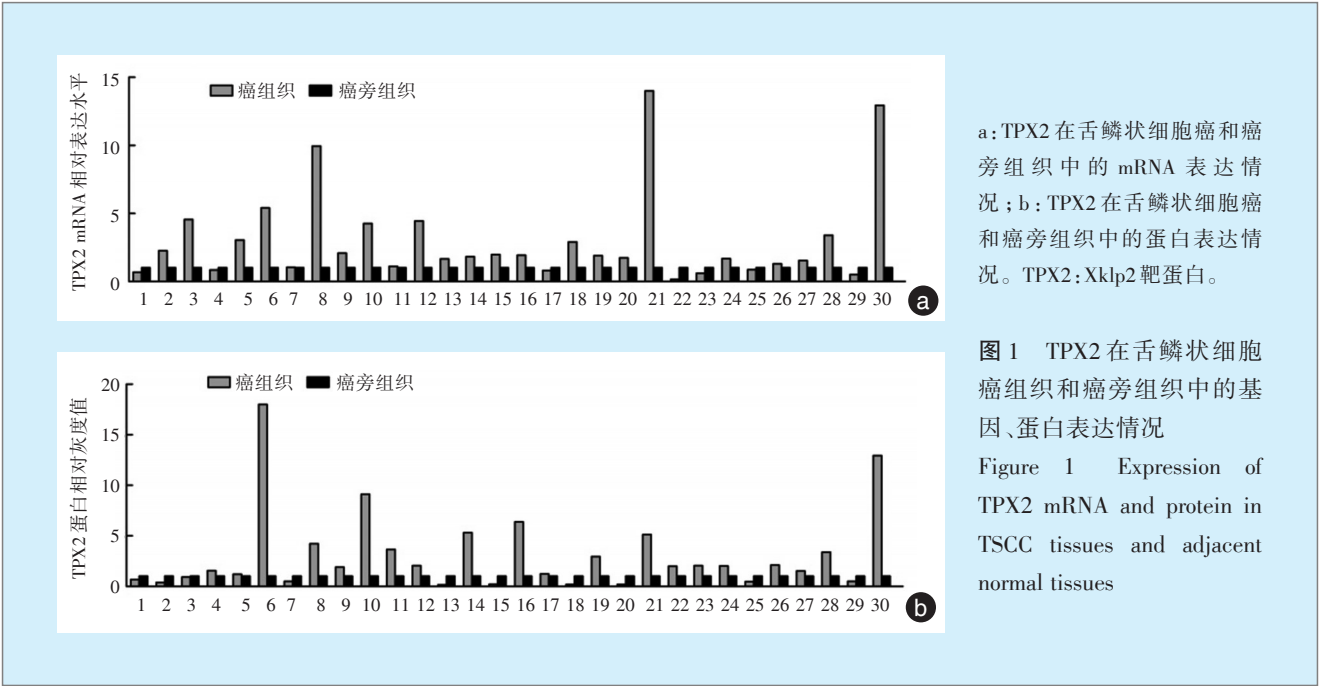


表 1 TPX2 表达与舌鳞状细胞癌患者临床病理参数的关系

Table 1 Correlation between TPX2 expression and clinicopathological parameters of patients with TSCC n

病理参数		n	TPX2mRNA 高表达	χ^2 值	P 值	TPX2 蛋白高表达	χ^2 值	P 值
性别	男	18	14	0.031	0.860	12	0.000	1.000
	女	12	9			8		
年龄	< 60 岁	14	10	0.403	0.526	10	0.268	0.605
	≥60 岁	16	13			10		
组织分化	高中分化	22	17	0.017	0.896	13	2.131	0.144
	低分化	8	6			7		
T 分期	T1, T2	13	7	6.679	0.010	6	4.344	0.037
	T3, T4	17	16			14		
淋巴结转移	有	16	14	5.000	0.025	15	11.317	0.001
	无	14	7			5		

注 TPX2: Xklp2 靶蛋白。

2.6 TPX2 与 Cal27 细胞内凋亡相关蛋白的关系

转染 TPX2 siRNA 72 h 后, Cal27 细胞凋亡相关蛋白 Cleaved caspase 3 ($F = 46.98$, $P = 0.001\ 4$)、Caspase 3 ($F = 33.35$, $P = 0.002\ 7$) 的表达均上调 (图 5)。

3 讨 论

3.1 TPX2 在舌鳞状细胞癌组织中异常表达

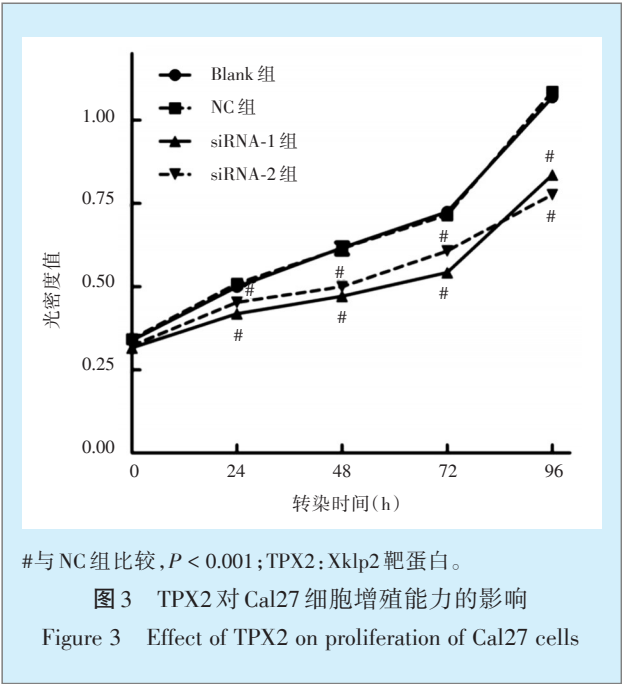
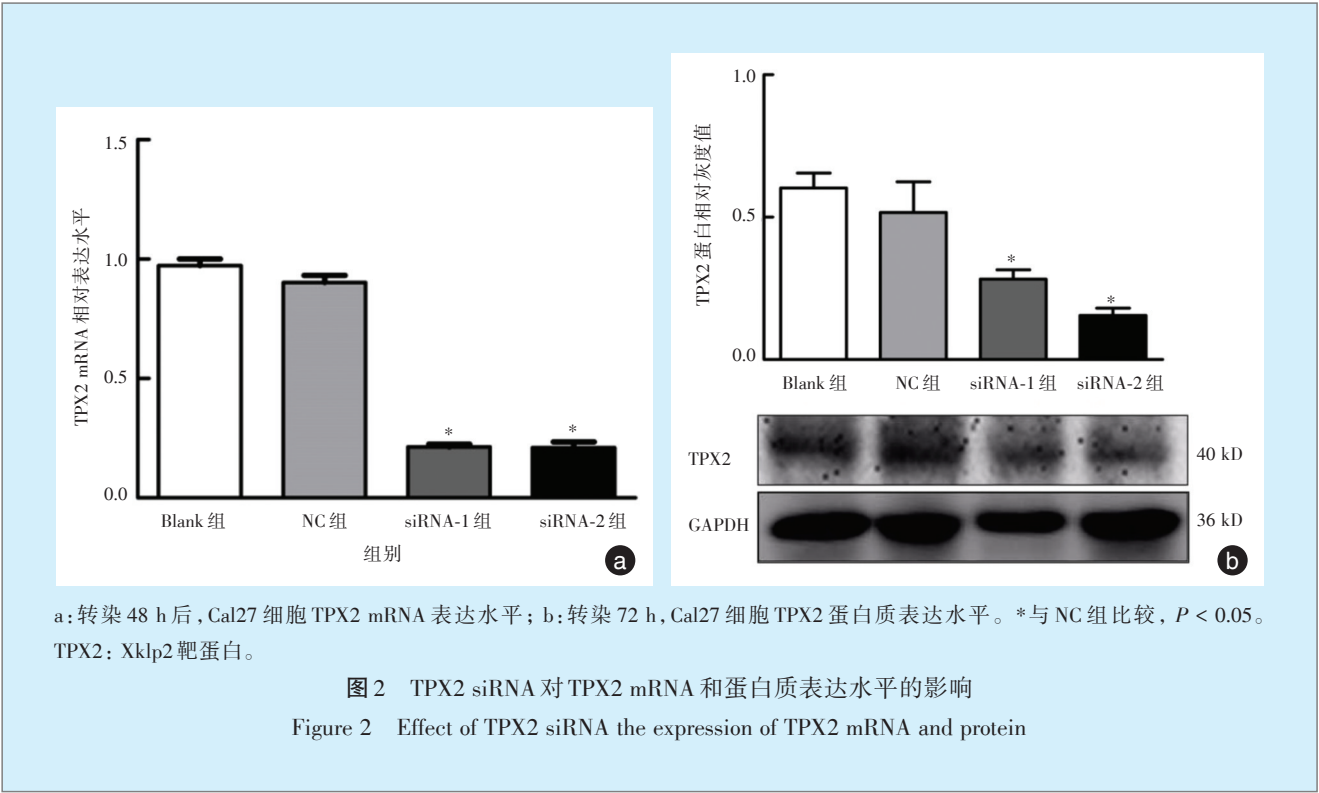
舌鳞状细胞癌是最常见的口腔恶性肿瘤之一, 其高发生率、高转移率及低生存率, 严重威胁国民健康^[12]。舌鳞状细胞癌发生发展是多因素、多阶段的过程, 利用分子生物学技术有助于寻找针对舌鳞状细胞癌预后判断和干预治疗新靶点, 有望为舌鳞状细胞癌的临床新疗法提供新的研究方向^[13]。

近年来, 肿瘤细胞周期的调控因素, 尤其是中心体以及其相关细胞周期相关蛋白的作用, 逐渐受到关注^[14]。TPX2 是目前发现的一个与中心体密切相关蛋白, 肿瘤细胞染色体的基因异常扩增常常伴有 TPX2 的扩增存在; 此外 TPX2 也作为一个微管相关蛋白参与哺乳动物细胞在着丝粒处负责微管的组装和形成, 在纺锤体的组装和形成中发挥重要作用, 其异常表达能够引起细胞周期阻滞, 进而扰乱肿瘤生长^[15]。

本研究发现 TPX2 在舌鳞状细胞癌组织中的表达量, 包括 mRNA 与蛋白质水平均明显高于癌旁组织, 其他恶性肿瘤呈现出 TPX2 高表达的结果相一致, 如非小细胞肺癌^[16]、胰腺导管腺癌^[17]、巨大细胞骨肿瘤、宫颈癌、食管癌、肝癌等多种恶

性肿瘤存在TPX2高表达现象^[18-19]。与此同时,本研究中分析了TPX2的表达情况与临床病理参数的关系,结果提示TPX2蛋白的高表达与舌鳞状细

胞癌患者的T分期、淋巴结转移有关。因此推测TPX2在舌鳞状细胞癌进展过程中可能发挥促癌基因的作用。



3.2 TPX2 通过 Caspase 通路调控舌鳞状细胞癌细胞的生物学功能

研究表明 TPX2 可能调控细胞内 Aurora A 基

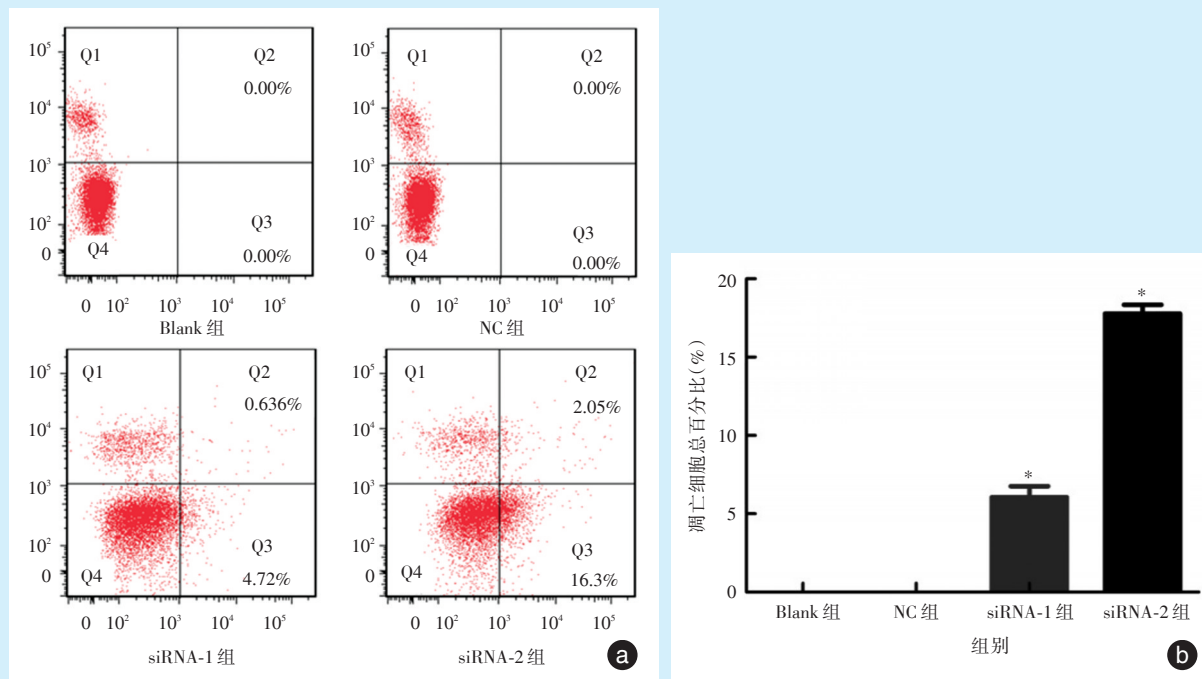
因^[20]、P53 基因、H2AX 基因等,参与 Akt、EMT 等信号通路,调节肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和放疗敏感性等多种生物学行为^[21-23]。

本研究结果提示 Cal27 细胞在 siRNA 转染后,TPX2 的表达量在 mRNA 和蛋白质表达水平均有显著降低。在验证 siRNA 干扰高效率的基础上,敲低 TPX2 的表达后,Cal27 细胞增殖能力显著受抑制,而细胞凋亡比例增高。

细胞凋亡调控失衡参与肿瘤的发生发展,表现为凋亡细胞减少以及促凋亡信号通路受到抑制^[24-25]。

本研究结果提示 TPX2 表达下调后,凋亡相关蛋白 Cleaved caspase 3 和 Caspase 3 表达上调。因此,TPX2 可能通过抑制 Caspase 3 信号分子在舌癌细胞中发挥抗凋亡作用。

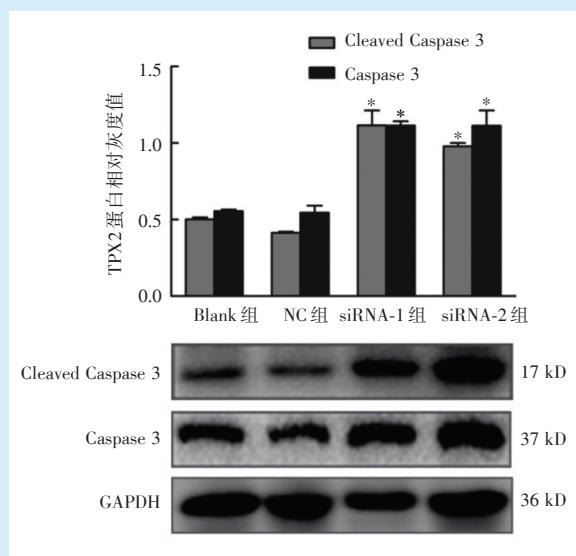
综上所述,本研究表明 TPX2 在舌鳞状细胞癌癌组织中呈高表达状态,并可能通过调控细胞增殖和凋亡过程影响舌鳞状细胞癌的发生发展,有望成为舌鳞状细胞癌治疗的新靶点,对舌鳞状细胞癌的临床干预具有参考意义。



Q1:死亡细胞;Q2:晚期凋亡细胞;Q3:早期凋亡细胞;Q4:活细胞。*与NC组比较, $P < 0.05$ 。TPX2: Xklp2 靶蛋白。

图4 转染TPX2 siRNA 48 h后TPX2对Cal27细胞凋亡比例的影响

Figure 4 Effect of TPX2 on apoptosis of Cal27 cells



*与NC组比较, $P < 0.05$ 。TPX2: Xklp2 靶蛋白。

图5 转染72 h后TPX2对Cal27细胞内凋亡相关蛋白的影响

Figure 5 Effect of TPX2 on apoptosis related proteins in Cal27 cells

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Tertipis N, Hammar U, Nasman A, et al. A model for predicting clinical outcome in patients with human papillomavirus-positive tonsillar and base of tongue cancer[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(12): 1580-1587.
- [4] Upadhyay P, Nair S, Kaur E, et al. Notch pathway activation is essential for maintenance of stem-like cells in early tongue cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 50437-50449.
- [5] Yu X, Li Z. MicroRNA expression and its implications for diagnosis and therapy of tongue squamous cell carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(1): 10-16.
- [6] Fan S, Chen WX, Lv XB, et al. miR-483-5p determines mitochondrial fission and cisplatin sensitivity in tongue squamous cell carcinoma by targeting FIS1[J]. Cancer Lett, 2015, 362(2): 183-191.
- [7] Neumayer G, Belzil C, Gruss OJ, et al. TPX2: of spindle assembly, DNA damage response, and cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71 (16): 3027-3047.
- [8] Liang B, Zheng WJ, Fang L, et al. Overexpressed targeting protein for Xklp2 (TPX2) serves as a promising prognostic marker and therapeutic target for gastric cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17

- (8): 824-832.
- [9] Chang HP, Wang JZ, Tian Y, et al. The TPX2 gene is a promising diagnostic and therapeutic target for cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1353-1359.
- [10] Liang B, Zheng WJ, Fang L, et al. Overexpressed targeting protein for Xklp2 (TPX2) serves as a promising prognostic marker and therapeutic target for gastric cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(8): 824-832.
- [11] Yan L, Li SL, Xu CB, et al. Target protein for Xklp2 (TPX2), a microtubule-related protein, contributes to malignant phenotype in bladder carcinoma[J]. *Tumor Biology*, 2013, 34(6): 4089-4100.
- [12] Zhang P, Zhang L, Liu H, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of tongue squamous cell carcinoma in patients with and without a history of radiation for nasopharyngeal carcinoma: a matched Case-Control study[J]. *Cancer Res Treat*, 2017, 49(3): 695-705.
- [13] Yu JJ, Liu Y, Gong ZJ, et al. Overexpression long non-coding RNA LINC00673 is associated with poor prognosis and promotes invasion and metastasis in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16621-16632.
- [14] Hsu PK, Chen HY, Yeh YC, et al. TPX2 expression is associated with cell proliferation and patient outcome in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(8): 1231-1240.
- [15] Wieczorek M, Bechstedt S, Chaaban S, et al. Microtubule-associated proteins control the kinetics of microtubule nucleation[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7): 907-916.
- [16] 林冬梅, 马莹, 肖汀, 等. TPX2在肺鳞状细胞癌及其癌前病变中的表达和意义[J]. *中华病理学杂志*, 2006, (9): 540-544.
- [17] Warner SL, Stephens BJ, Nwokenkwo SA, et al. Validation of TPX2 as a potential therapeutic target in pancreatic cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(21): 6519-6528.
- [18] Wei P, Zhang N, Xu Y, et al. TPX2 is a novel prognostic marker for the growth and metastasis of colon cancer[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 313.
- [19] Liu QQ, Tu KS, Zhang HY, et al. TPX2 as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology Research*, 2015, 45(8): 906-918.
- [20] Pascreau G, Eckerdt F, Lewellyn AL, et al. Phosphorylation of p53 is regulated by TPX2-Aurora A in xenopus oocytes[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(9): 5497-5505.
- [21] Neumayer G, Helfricht A, Shim SY, et al. Targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2 (TPX2) regulates gamma-Histone 2AX (gamma-H2AX) levels upon ionizing radiation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50): 42206-42222.
- [22] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 1-14.
- [23] Fulda S, Debatin KM. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy[J]. *Cancer J Clin*, 2005, 4(3): 569-576.
- [24] Yang Q, Wang Y, Yang Q, et al. Cuprous oxide nanoparticles trigger ER stress-induced apoptosis by regulating copper trafficking and overcoming resistance to sunitinib therapy in renal cancer[J]. *Biomaterials*, 2017, 146: 72-85.
- [25] Park M, Yoon HJ, Kang MC, et al. MiR-338-5p enhances the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by inducing apoptosis through targeting surviving[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10932.

(编辑 张琳, 曾曙光)

欢迎投稿

欢迎订阅