

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00567

# 大肠癌组织 PBR、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E 的表达及临床意义

## Expression of PBR, p27<sup>Kip1</sup> and Cyclin E proteins in human colorectal cancer tissue and its significance

孟庆凯<sup>1</sup>, 徐惠绵<sup>1</sup>, 王明耀<sup>2</sup>

1. 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科, 沈阳 110001

2. 辽宁省肿瘤医院病理科, 沈阳 110004

**[摘要]** **目的** 观察大肠癌组织及正常结直肠组织标本中外周型苯二氮受体(PBR)、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E 的表达, 探讨大肠癌可能的临床预后影响因素。**方法** 收集 85 例手术治疗大肠癌组织及 15 例正常结直肠组织标本, 进行免疫组化染色, 观察 p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E 蛋白的表达; 收集 40 例大肠癌患者的癌组织及 10 例正常结直肠组织新鲜冰冻标本, 蛋白质印迹分析检测 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白表达, RT-PCR 检测 PBR、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E mRNA 的表达。**结果** 大肠癌组织中 PBR、Cyclin E 高表达, p27<sup>Kip1</sup> 低表达, 且 Cyclin E 与 p27<sup>Kip1</sup> 蛋白表达负相关; Cyclin E 阴性和 p27<sup>Kip1</sup> 阳性患者的 5 年生存率明显增加; p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 的表达进入 Cox 风险比例模型。**结论** 大肠癌组织 PBR、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E 异常表达。

**[关键词]** 结直肠肿瘤; 外周型苯二氮受体; 细胞周期蛋白 E; p27<sup>Kip1</sup>

**[中图分类号]** R 735.34 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2011)05-0567-05

大肠癌位居癌症死亡前列, 其发生率与病死率均呈上升趋势, 在西方国家结直肠癌已经是癌症死亡第二大原因, 其预后与临床病理分期密切相关<sup>[1-3]</sup>。外周苯二氮受体(PBR)的特异性配体可以诱导包括结直肠癌在内的细胞凋亡和细胞周期阻滞<sup>[4-6]</sup>, 在Ⅲ期结直肠癌组织中 PBR 呈强阳性高表达<sup>[7]</sup>, 但确切作用机制尚不清楚。大肠癌组织 PBR 表达与临床预后的相关性尚不明确, 且大肠癌组织中 PBR 表达与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂 p27<sup>Kip1</sup> 及细胞有丝分裂 G<sub>1</sub> 期因子 Cyclin E 表达间的关系也不确切。因此, 本研究观察了大肠癌组织及正常结直肠组织标本中 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 的表达, 并分析其可能的临床意义, 为大肠癌的临床诊断、治疗及预后奠定基础。

### 1 材料和方法

**1.1 主要材料及试剂** 采用随机数字法抽取辽宁省肿瘤医院肿瘤外科 1999 年 1 月至 3 月结直肠癌手术标本 85 例, 大肠癌根治术切除正常大肠黏膜标本(距癌肿边缘 5 cm 以外) 15 例作为对照, 进行免疫组织化学染色。随机选取辽宁省肿瘤医院肿瘤外科 2004 年 12 月至 2005 年 1 月结直肠癌手术标本 40 例、大肠癌根治术切除正常大肠黏膜标本(距癌肿边缘 5 cm 以外) 10 例作为对照。标本于手术后立即 -70℃ 保存备用, 所有患者术前均未进行辅助化疗或放疗, CT 检查未发现其他脏器转移。

鼠抗人 p27<sup>Kip1</sup> 单克隆抗体和鼠抗人 Cyclin E 单克隆抗体均购自武汉博士德生物工程公司。兔抗鼠二抗及 S-P 超敏试剂盒为福州迈新生物技术开发公司产品。DAB 试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 免疫组化染色** 组织标本经石蜡切片、H-E 染色, 结合临床病理报告, 分为高分化癌、中分化癌、低分化癌 3 组。再按 Dukes 分期法分为 A、B、C、D 4 期。用 PBS 代替一抗作阴性对照, 用已知阳性切片作为阳性对照。免疫组化染色按试剂盒说明书进行, 每批均参照 Falleni 等<sup>[8]</sup> 的半定量计数方法进行免疫组化结果分析。

**1.2.2 蛋白质印迹分析检测 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白表达** 取新鲜组织 0.5 g, 考马斯亮蓝法进行蛋白定量, 行 SDS-PAGE, 蛋白质印迹法检测目标蛋白, 采用凝胶成像及分析系统分别测定 PBR、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E 和  $\beta$ -actin 灰度值。

**1.2.3 RT-PCR 检测 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E mRNA 的表达** 取新鲜组织 0.5 g, 提取样本总 RNA, 反转录得到对应的 cDNA 进行 PCR 检测。引物由大连宝生物(TaKaRa)公司设计并合成, 登陆 NCBI GenBank 数据库, 比对验证引物正确无误。引物序列如下: PBR 长度 203 bp, sense: 5'-ACA CTC AAC TAC TGC GTA TGG C-3'; antisense: 5'-CTC TGA AGC TCT GCT GAC CC-3'。p27<sup>Kip1</sup> 长度 193 bp, sense: 5'-CTG GGA AGT GCC ATG AGC AGG-3'; antisense: 5'-TGG TGG TTG TGG TGA CCG TGT-3'。Cyclin E 长度 359 bp, sense: 5'-CTG GAT GTT GAC TGC CTT GA-3'; antisense: 5'-CCG CTG CTC TGC TTC TTA C-3'。 $\beta$ -actin 长度 498 bp, sense: 5'-GTG GGG CGC CCC AGG CAC CA-3'; antisense: 5'-AGA TCA TCT CTG CCT GAG TAT CTT T-3'。PCR 扩增条件: 95℃ 90 s 预变性, 94℃ 45 s 变性, 55℃ 45 s 退火, 72℃ 90 s 复性, 进行 25 个循环后, 72℃ 延伸 10 min, 反应体系中以  $\beta$ -actin 作为内对照。

**[收稿日期]** 2011-03-20 **[接受日期]** 2011-05-12

**[基金项目]** 辽宁省自然科学基金(20092071)。Supported by Natural Science Foundation of Liaoning Province (20092071)。

**[作者简介]** 孟庆凯, 博士生, 副主任医师。E-mail: mqk1971@126.com

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析,采用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率法和配对资料的 Spearman 等级相关分析进行统计学检验,检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

2 结果

2.1 结直肠癌组织免疫组织化学染色结果

2.1.1 p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白在结直肠癌组织和正常组织中的表达 p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白在结直肠癌组织中的阳性表达如图 1 所示。统计结果显示:p27<sup>Kip1</sup> 蛋白在结直肠癌组织中的阳性率为 49.3%,正常组织为 86.7%;Cyclin E 在结直肠癌组织中染色阳性率为 52.9%,正常组织中 Cyclin E 蛋白几乎缺失,仅 1 例正常组织上有散在的低表达。

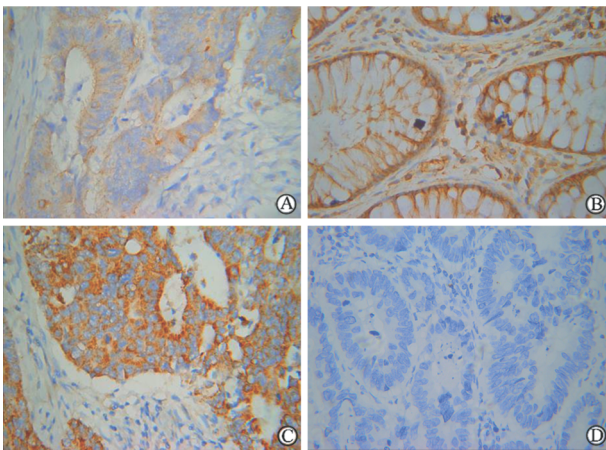


图 1 p27<sup>Kip1</sup> (A、B) 和 Cyclin E 蛋白 (C、D) 在正常组织和大肠癌组织中的表达

A、C: 大肠癌组织; B、D: 正常组织。Original magnification:  $\times 400$

2.1.2 p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白在结直肠癌组织中的表达与临床病理学特征的关系 结果(表 1)表明:p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 阳性表达中 Dukes A、B 期与 C、D 期比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。浆膜浸润组与浆膜未受侵组比较 p27<sup>Kip1</sup> 表达率降低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),而 Cyclin E 表达率有所增高,但无统计学差异;与高分化肿瘤比较,中低分化肿瘤 p27<sup>Kip1</sup> 阳性表达率降低( $P < 0.05$ ),而肿瘤高分化组的 Cyclin E 表达率较低(39.6%),与中低分化肿瘤的 Cyclin E 表达率(75%)二者相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 的表达率与术后远处脏器转移与否密切相关( $P$  均  $< 0.01$ )。p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 表达率在肿瘤大小及年龄、性别方面的差异无统计学意义。

p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 在大肠癌组织中表达的相关性分析采用 Spearman 检验,p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E 间呈负相关( $P = 0.008$ ,  $r = -0.284$ )。p27<sup>Kip1</sup> 阳性表达的患者生存期明显延长,其 60 个月的累积生存率高达 74.4%,而阴性表达患者的累积生存率为 35.5%;Cyclin E 阴性表达患者生存期明显延长,其 60 个月的累积生存率高达 70%,而阳性表达患者的累积生存率为 38.4%(图 2)。

利用 Cox 回归进行影响大肠癌患者预后生存的单因素分析,结果表明:进入 Cox 风险比例模型的预后因素根据相对危险度依次为淋巴结转移与否、浸润浆膜层与否、Cyclin E 和 p27<sup>Kip1</sup> 表达(表 2);按照 Dukes 分期分层后,进入 Cox 风险比例模型的预后因素根据相对危险度依次是:浸润浆膜层与否、Cyclin E 和 p27<sup>Kip1</sup> 表达与否(表 3)。

表 1 p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白阳性表达与临床因素的关系

临床参数	N	p27 <sup>Kip1</sup>		$\chi^2$	P	Cyclin E		$\chi^2$	P
		+	-			+	-		
正常组织	15	13	2	7.15	0.007	1	14	10.991	0.001
大肠癌组织	85	42	43			45	40		
年龄(岁)				0.282	0.595			1.771	0.183
<60	51	24	27			30	21		
$\geq 60$	34	18	16			15	19		
性别				1.797	0.180			0.012	0.912
男性	59	32	27			31	28		
女性	26	10	16			14	12		
Dukes 分期				5.947	0.015			12.285	<0.001
A、B 期	56	33	23			22	34		
C、D 期	29	9	20			23	6		
浸润深度				7.374	0.007			3.239	0.072
未突破浆膜层	38	25	13			16	22		
突破浆膜层	47	17	30			29	18		
组织学类型				4.642	0.031			10.024	0.002
高分化	53	31	22			21	32		
中、低分化	32	11	21			24	8		
肿瘤大小 d/cm				0.962	0.327			0.016	0.898
<5 cm	41	18	23			19	22		
$\geq 5$ cm	44	24	20			21	23		
脏器转移				12.857	<0.001			20.041	<0.001
+	41	12	29			32	9		
-	44	30	14			13	31		

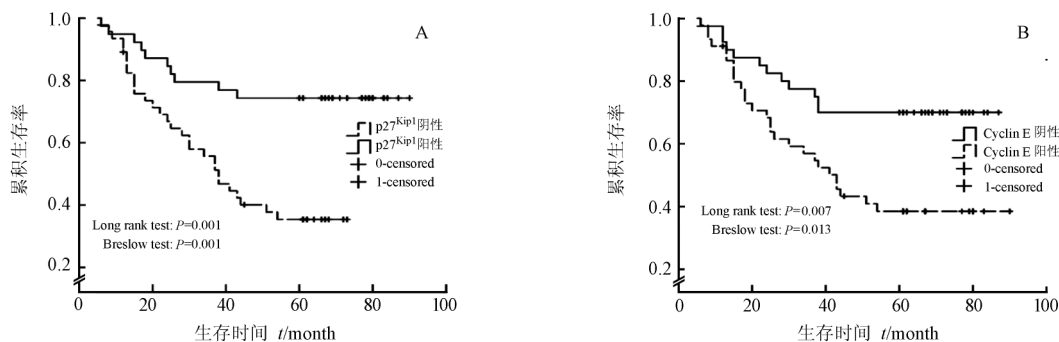


图 2 大肠癌 p27<sup>Kip1</sup> (A)、Cyclin E (B) 表达与生存关系

表 2 进入 Cox 风险比例模型的预后因素 (未按照 Dukes 分期分层)

因素	估计系数	标准误	P 值	相对危险度	95% 置信区间
浸润浆膜层与否	2.440	0.568	<0.001	11.475	3.771-34.919
淋巴结转移与否	3.381	0.557	<0.001	29.395	9.860-87.637
Cyclin E	0.809	0.378	0.032	2.246	1.071-4.711
p27 <sup>Kip1</sup>	-0.948	0.379	0.012	0.388	1.078-3.124

表 3 进入 Cox 风险比例模型的预后因素 (按照 Dukes 分期分层)

因素	估计系数	标准误	P 值	相对危险度	95% 置信区间
浸润浆膜层与否	3.082	0.892	0.001	21.797	3.793-125.244
Cyclin E	0.670	0.378	0.076	1.954	0.932-4.100
p27 <sup>Kip1</sup>	-1.069	0.410	0.009	0.343	0.154-0.767

2.2 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 表达的半定量检测

2.2.1 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白的表达 结果(图 3)表明:正常大肠组织较大肠癌组织具有更高的 p27<sup>Kip1</sup> 蛋白阳性表达率,而 PBR 和 Cyclin E 蛋白表达结果与之相反。

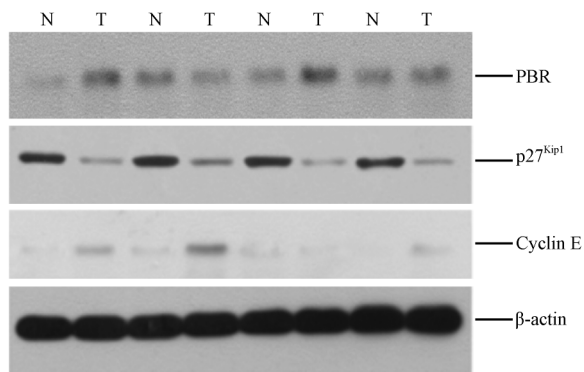


图 3 p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白质印迹分析结果  
N: 正常组织; T: 大肠癌组织

各临床指标与 p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 蛋白表达情况的  $\chi^2$  检验显示:在肿瘤未浸润浆膜层的癌组织中,p27<sup>Kip1</sup> 表达率明显增高,在 Dukes C 期、肿瘤中低分化和浸润浆膜层情况下,Cyclin E 表达率明显增高,与相对应的组别相比,p27<sup>Kip1</sup> 仅在肿瘤浸润浆膜层与否的两组中差异有统计学意义 ( $P <$

0.01),Cyclin E 仅肿瘤浸润浆膜层与否以及肿瘤组织高分化与中低分化间的两组中差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 表达率在年龄、性别、肿瘤大小、Dukes 分期和组织学分化方面的表达差异无统计学意义(表 4)。p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E 在大肠癌组织中表达的相关性采用 Spearman 非参数检验,p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E 之间呈负相关 ( $P < 0.001$ ,  $r = -0.6$ )。

2.2.2 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E mRNA 的表达 结果(图 4)表明:PBR、p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E mRNA 在正常组织中的表达率分别为 50%、90%、40%;在大肠癌组织中的表达率分别为 90% ( $\chi^2 = 8.672$ ,  $P = 0.003$ )、48% ( $\chi^2 = 4.266$ ,  $P = 0.039$ )、58% ( $\chi^2 = 0.986$ ,  $P = 0.321$ )。

各临床指标与 PBR、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E mRNA 表达情况的  $\chi^2$  检验显示:在性别、年龄、淋巴结转移与否、浸润浆膜层与否、Dukes 分期、肿瘤组织分化和肿瘤大小等方面,PBR mRNA 表达差异无统计学意义;而 p27<sup>Kip1</sup> mRNA 在肿瘤浸润浆膜层患者中表达较低(阳性率为 25.3%),在未浸润浆膜层患者中阳性表达率为 76.5%,二者间差异有统计学意义 ( $P = 0.002$ ,  $\chi^2 = 9.950$ );在肿瘤浸润浆膜层及肿瘤组织高分化两组中,Cyclin E mRNA 表达率较高,差异有统计学意义 ( $P = 0.002$ ,  $\chi^2 = 9.950$ ;  $P = 0.046$ ,  $\chi^2 = 4.056$ )。

表 4 p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E 蛋白在正常大肠组织及大肠癌组织中的表达

临床参数分类	N	p27 <sup>Kip1</sup>			$\chi^2$	P	Cyclin E			$\chi^2$	P
		+	-	阳性率(%)			+	-	阳性率(%)		
正常组织	10	9	1	90.0	7.142	0.007	2	8	20.0	3.402	0.065
大肠癌组织	40	17	23	42.5			21	19	52.5		
年龄(岁)					0.017	0.896				1.069	0.301
≥60	16	7	9	43.8			10	6	62.5		
<60	24	10	14	41.7			11	13	45.8		
性别					0.901	0.343				0.025	0.873
男	29	11	18	37.9			15	14	51.7		
女	11	6	5	54.5			6	5	54.5		
肿瘤大小 d/cm					0.017	0.896				0.067	0.796
<5	24	10	14	41.7			13	11	54.2		
≥5	16	7	9	43.8			8	8	50.0		
组织学类型					2.762	0.097				4.043	0.044
高分化	30	15	15	50.0			13	17	43.3		
中、低分化	10	2	8	20.0			8	2	80.0		
浸润深度					13.961	<0.001				6.320	0.012
未突破浆膜层	17	13	4	76.5			5	12	29.4		
突破浆膜层	23	4	19	17.4			16	7	69.6		
淋巴结转移					2.148	0.143				3.480	0.062
+	12	3	9	25.0			9	3	75.0		
-	28	14	14	50.0			12	16	42.9		
Dukes 分期					2.148	0.143				3.480	0.062
A、B期	28	14	14	50.0			12	16	42.9		
C期	12	3	9	25.0			9	3	75.0		

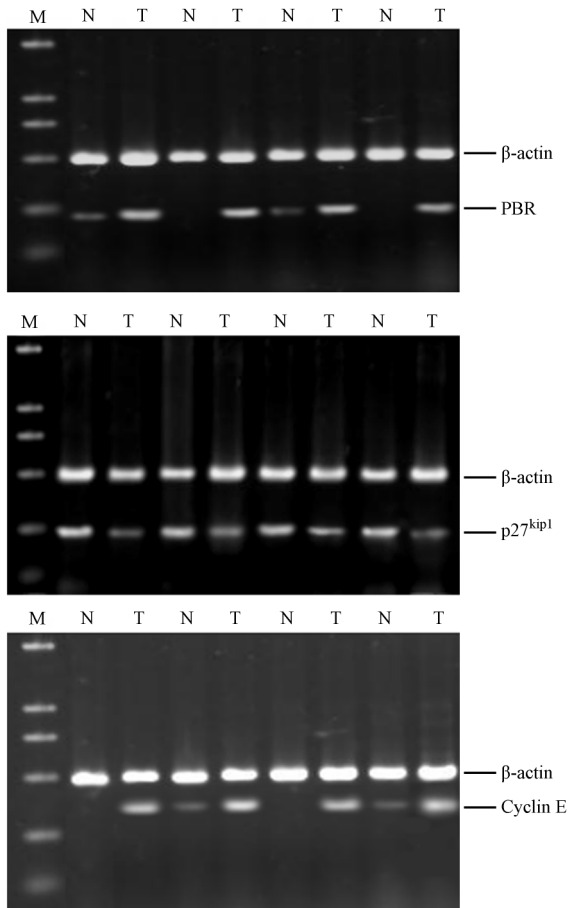


图 4 PBR、p27<sup>Kip1</sup>、Cyclin E 的 PCR 检测结果  
M: Marker; N: 正常组织; T: 大肠癌组织

### 3 讨论

PBR 被认为是与中枢型苯二氮受体(CBR)蛋白不同的另一类苯二氮的结合位点,PBR 富含于产生类固醇的组织中,在人星形细胞瘤中,PBR 的表达与肿瘤恶性程度和细胞增殖率密切相关<sup>[4]</sup>。同时,在人乳腺癌细胞系中,PBR 表达和线粒体密度与细胞的高有丝分裂活性联系紧密<sup>[9]</sup>。另外,近来的研究显示,PBR 在神经胶质细胞瘤和乳腺癌的细胞增殖中发挥作用<sup>[10]</sup>。本实验结果显示,在大肠癌组织中 PBR mRNA 表达明显增高,表达率为 90%,而正常组织的表达率为 50%,两者间的差异具有统计学意义( $\chi^2 = 8.672, P = 0.003$ )。在性别、年龄、淋巴结转移与否、浸润浆膜层与否、Dukes 分期、肿瘤组织分化和肿瘤大小方面,PBR mRNA 表达的差异无统计学意义,这可能与病例数较少(40 例)、PBR 的阳性表达率较高(90%)有关。

Cyclin 同细胞周期的调控密切相关,其中 p27<sup>Kip1</sup> 的研究特别受到重视,它在 G<sub>1</sub> 期对细胞周期蛋白/周期蛋白激酶复合物的调节中起主要作用,p27<sup>Kip1</sup> 广泛抑制各种细胞周期素及依赖性蛋白激酶的活性,使细胞不能通过 G<sub>1</sub> 期,从而实现细胞周期的负调控作用<sup>[11-12]</sup>。另有研究发现 p27<sup>Kip1</sup> 的过表达不仅可使细胞周期停滞,而且可以诱导细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。很多作者认为 p27<sup>Kip1</sup> 蛋白是一种新的肿瘤标志物及肿瘤预后指标<sup>[15-16]</sup>。p27<sup>Kip1</sup> 蛋白是 Cyclin E 的主要调节因子,研究证明这两个蛋白在细胞生长和分化中发挥重要作用,并且关系紧密<sup>[17-18]</sup>。本研究中,p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 在大肠癌组织中表达的相关性分析显示,p27<sup>Kip1</sup> 与 Cyclin E 负相关,同时,p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 表达与否与患者预后明显相关,其中,Cyc-

lin E 阳性表达患者的 5 年累积生存率是 38.4%，而阴性表达患者为 70%；p27<sup>Kip1</sup> 阳性表达患者 5 年累积生存率是 74.4%，而阴性表达患者为 35.5%。进入 Cox 风险比例模型的预后因素根据相对危险度依次是：淋巴结转移与否、浸润浆膜层与否、Cyclin E 和 p27<sup>Kip1</sup> 表达；按照 Dukes 分期分层后，淋巴结转移与否没有进入模型，Cyclin E 表达排在浸润浆膜层与否之后。

本实验观察了结直肠癌组织中 PBR 与有丝分裂 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期关键因子——Cyclin E 和 p27<sup>Kip1</sup> 间的表达关系，采用免疫组化方法检测得出与正常组织比较，大肠癌组织 p27<sup>Kip1</sup> 低表达，而 Cyclin E 蛋白高表达，采用蛋白质印迹和 PCR 法对 PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 的表达进行了检测，发现 PBR 和 Cyclin E 在大肠癌组织中高表达，p27<sup>Kip1</sup> 在大肠癌组织中低表达，与免疫组化结果相一致；同时，PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 与浸润程度、组织分化等病理学特征密切相关，PBR 和 Cyclin E 高表达与肿瘤恶性程度高相关，而 p27<sup>Kip1</sup> 的高表达与肿瘤恶性程度低相关；Cyclin E 和 p27<sup>Kip1</sup> 蛋白表达负相关；Cyclin E 阴性和 p27<sup>Kip1</sup> 阳性患者的 5 年生存率明显增加；p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 的表达进入 Cox 风险比例模型。综上所述，PBR、p27<sup>Kip1</sup> 和 Cyclin E 与大肠癌的发生发展过程密切相关，进一步对其相关调控及作用机制进行深入研究对大肠癌的诊疗具有积极意义。

#### [参考文献]

- [1] Ogino S, Shima K, Baba Y, Nosho K, Irahara N, Kure S, et al. Colorectal cancer expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG, PPARgamma) is associated with good prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136: 1242-1250.
- [2] Ju J. miRNAs as biomarkers in colorectal cancer diagnosis and prognosis[J]. *Bioanalysis*, 2010, 2: 901-906.
- [3] Chan A T, Giovannucci E L. Primary prevention of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138: 2029-2043, e10.
- [4] Decaudin D. Peripheral benzodiazepine receptor and its clinical targeting[J]. *Anticancer Drugs*, 2004, 15: 737-745.
- [5] Li L, Chen T, Stanton J D, Sueyoshi T, Negishi M, Wang H. The peripheral benzodiazepine receptor ligand 1-(2-chlorophenyl-methylpropyl)-3-isoquinoline-carboxamide is a novel antagonist of human constitutive androstane receptor[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74: 443-453.
- [6] Maaser K, Sutter A P, Scherübl H. The peripheral benzodiazepine receptor: a target for innovative diagnostic and therapeutic approaches in gastrointestinal oncology[J]. *Cancer Ther*, 2004, 2: 345-352.
- [7] Maaser K, Grabowski P, Oezdem Y, Krahn A, Heine B, Stein H, et al. Up-regulation of the peripheral benzodiazepine receptor during human colorectal carcinogenesis and tumor spread[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 1751-1756.
- [8] Falleni M, Pellegrini C, Marchetti A, Oprandi B, Buttitta F, Barassi F, et al. Survivin gene expression in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *J Pathol*, 2003, 200: 620-626.
- [9] So E C, Chang Y T, Hsing C H, Poon P W, Leu S F, Huang B M. The effect of midazolam on mouse Leydig cell steroidogenesis and apoptosis[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192: 169-178.
- [10] Veenman L, Levin E, Weisinger G, Leschiner S, Spanier I, Snyder S H, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor density and *in vitro* tumorigenicity of glioma cell lines[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68: 689-698.
- [11] Bhatia B. On the move: p27Kip1 drives cell motility in glioma cells[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9: 1231-1240.
- [12] Khattar E, Kumar V. Mitogenic regulation of p27(Kip1) gene is mediated by AP-1 transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 4554-4561.
- [13] Schreiber M, Muller W J, Singh G, Graham F L. Comparison of the effectiveness of adenovirus vectors expressing cyclin kinase inhibitors p16<sup>INK4A</sup>, p18<sup>INK4C</sup>, p19<sup>INK4D</sup>, p21<sup>WAF1/CIP1</sup> and p27<sup>KIP1</sup> in inducing cell cycle arrest, apoptosis and inhibition of tumorigenicity[J]. *Oncogene*, 1999, 18: 1663-1676.
- [14] Su L, Xu G, Shen J, Tuo Y, Zhang X, Jia S, et al. Anticancer bioactive peptide suppresses human gastric cancer growth through modulation of apoptosis and the cell cycle[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23: 3-9.
- [15] Zheng Y L, Li B S, Rudrabhatla P, Shukla V, Amin N D, Maric D, et al. Phosphorylation of p27Kip1 at Thr187 by cyclin-dependent kinase 5 modulates neural stem cell differentiation[J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21: 3601-3614.
- [16] Alves M K, Lima V P, Andr A R, Ferreira M V, Barros M A, Rabenhorst S H. p27KIP1 expression in gastric cancer: differential pathways in the histological subtypes associated with *Helicobacter pylori* infection[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45: 409-420.
- [17] Park S, Ramnarain D B, Hatanpaa K J, Mickey B E, Saha D, Paulmurugan R, et al. The death domain-containing kinase RIP1 regulates p27 (Kip1) levels through the PI3K-Akt-forkhead pathway[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9: 766-773.
- [18] Mittendorf E A, Liu Y, Tucker S L, McKenzie T, Qiao N, Akli S, et al. A novel interaction between HER2/neu and cyclin E in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2010, 29: 3896-3907.

[本文编辑] 贾泽军