

## 基础研究

DOI:10.11699/cyxb20131125

## P300/CBP 相关因子在肝细胞癌中的表达及临床意义

靳文剑<sup>1</sup>, 张焜和<sup>2</sup>, 陈火国<sup>2</sup>, 罗庆丰<sup>2</sup>

(1. 南昌大学医学院第一临床学院消化系, 南昌 330006; 2. 江西省肿瘤医院老年肿瘤科, 南昌 330029)

**【摘要】目的:**检测 P300/CBP 相关因子(P300/CBP-associated factor, PCAF)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的表达情况, 分析其与肝癌临床病理特征之间的相关性。**方法:**收集 40 例 HCC 及对应癌旁组织, 运用 RT-PCR、免疫组化技术检测 PCAF 在肝癌及对应癌旁组织中的表达情况, 研究 PCAF 蛋白表达与肝癌临床病理特征之间的相关性; 应用 Western blot 技术检测人正常肝细胞 LO2 和肝癌细胞 HepG2 和 SMMC-7721 中 PCAF 蛋白的表达。**结果:**PCAF mRNA 及蛋白在肝癌组织中的表达低于对应的癌旁组织( $P=0.000$ ); PCAF 蛋白低表达与肿瘤肝内转移( $r_s=0.413, P=0.037$ )、门脉侵犯( $r_s=0.589, P=0.011$ )和高 TNM 分期( $r_s=0.513, P=0.029$ )相关; 人肝癌细胞株 HepG2 和 SMMC-7721 中 PCAF 蛋白的表达较正常肝细胞株 LO2 降低( $P=0.000$ )。**结论:**肝癌细胞系及肝癌组织中 PCAF 表达下调, 且 PCAF 的表达下调与肝癌的恶性病理特征相关。

**【关键词】**P300/CBP 相关因子; 肝细胞癌; 组蛋白乙酰化; 临床意义

**【中国图书分类法分类号】**R735.7

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2013-03-07

## Expression of P300/CBP-associated factor in hepatocellular carcinoma and its clinicopathological significance

JIN Wenjian<sup>1</sup>, ZHANG Kunhe<sup>2</sup>, CHEN Huoguo<sup>2</sup>, LUO Qingfeng<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology, the First Clinical College, Medical College Nanchang University;

2. Department of Elderly Oncology, Jiangxi Provincial Tumor Hospital)

**【Abstract】Objective:** To investigate the expression of P300/CBP-associated factor (PCAF) and its correlation with the clinicopathological features in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** Forty samples of surgically resected HCC and adjacent noncancerous tissues were collected. PCAF expression in the samples was detected using RT-PCR and immunohistochemical staining. Correlation between PCAF protein expression and clinicopathological feature was analyzed. PCAF protein expression in normal hepatic cell line (LO2) and HCC cell lines (HepG2 and SMMC-7721) was detected. **Results:** mRNA and protein expression of PCAF in HCC tissues was significantly down-regulated compared with that of adjacent noncancerous tissues ( $P<0.05$ , respectively). Clinicopathological analysis suggested that PCAF protein low-expression was associated with tumor intrahepatic metastasis ( $r_s=0.413, P=0.037$ ), portal vein invasion ( $r_s=0.589, P=0.011$ ) and advanced TNM stage ( $r_s=0.513, P=0.029$ ). Expression of PCAF protein in HCC cell lines HepG2 and SMMC-7721 was significantly lower compared with that in hepatic cell line LO2 ( $P<0.05$ , respectively). **Conclusions:** Expression of PCAF is down-regulated in HCC cell lines and HCC tissues and the low-expression of PCAF is correlated with poor clinicopathological characteristics of HCC.

**【Key words】**P300/CBP-associated factor; hepatocellular carcinoma; histone acetylation; clinical significance

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌, 是一种高度恶性肿瘤, 在 HCC 病理类型中占 80%~90%, 死亡率在所有肿瘤中排第 3 位<sup>[1]</sup>。HCC 恶性程度高, 早期缺乏明显的临床症状, 发病率和转移率较高导致其治疗效果及预后较差<sup>[2]</sup>。因此, 探索研究 HCC 发生的具体机制及其发展的微观过程, 对 HCC 的早期预防、治疗药物的研究及判断病

情发展及预后, 进一步提高我国 HCC 的治疗水平都具有重要意义。P300/CBP 相关因子(P300/CBP-associated factor, PCAF)属于乙酰基转移酶家族成员, 其参与的组蛋白乙酰化是最重要的表观遗传学修饰之一, 与肿瘤的发生有着密切的联系<sup>[3]</sup>。近年来发现 PCAF 在多种肿瘤组织表达降低或不表达, 包括食管鳞状细胞癌、乳腺癌及卵巢癌、胃癌等<sup>[3-4]</sup>, 并且有研究从表观遗传学的角度证实 PCAF 表达缺失或变异和 HCC 的发生有关<sup>[5]</sup>, 但 PCAF 在 HCC 中的表达情况及与 HCC 临床病理特征相关性研究国内

作者介绍: 靳文剑, Email: office@jxgos.com,

研究方向: 肿瘤内科临床。

通信作者: 张焜和, Email: yfyzkh@sina.com。

外尚无公开报道,本实验通过检测 PCAF 在 HCC 及对应癌旁组织中的表达并分析其与 HCC 临床病理特征的相关性,初步探讨 PCAF 在 HCC 发生、发展中的作用,为 HCC 治疗提供新的思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

HCC 及对应癌旁组织来源于江西省肿瘤医院手术切除标本,共 40 例,其中男 33 例,女 7 例,年龄 32~67 岁,平均年龄  $(50.0 \pm 3.5)$  岁。所有患者术前均未行放射、化疗及射频消融治疗,所有组织标本经术后病理学证实为 HCC。所有标本于术中离体 30 min 内取材,1 份立即置入液氮中,  $-80^{\circ}\text{C}$  保存,另 1 份经 10% 福尔马林溶液固定,石蜡包埋、切片备用。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 RT-PCR 检测** 40 例 HCC 及对应癌旁组织中 PCAF mRNA 的表达水平 RNA Fastagen 200 总 RNA 提取试剂盒购于上海飞捷生物技术有限公司,逆转录试剂盒购于 Ferments 公司;PCAF 基因(279 bp)上游引物:5'-TCTTACAGGAGG-AGCTCCGA-3',下游引物:5'-TTAGTGACCGGCTTGGCA-3';GAPDH 基因(142 bp)上游引物 5'-CAAGCTCATTTCCT-GGTATGAC-3';GAPDH 基因下游引物:5'-CAGTGAGGG-TCTCTCTTCTCCT-3',由上海生工生物公司合成。按照 RNA fast 200 试剂说明书步骤提取收集组织中的总 RNA。使用 Ferments 逆转录试剂盒合成 cDNA,按照说明书配制反应液 12  $\mu\text{l}$ ,  $65^{\circ}\text{C}$ , 5 min 反应,冰上冷却后,加相应试剂至 20  $\mu\text{l}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ , 5 min;  $42^{\circ}\text{C}$ , 60 min;  $70^{\circ}\text{C}$ , 5 min。将获得的 cDNA 置于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存备用。PCR 反应体系: dNTP mix 12.5  $\mu\text{l}$ , 上游引物 1  $\mu\text{l}$ , 下游引物 1  $\mu\text{l}$ ,  $\text{dH}_2\text{O}$  9.5  $\mu\text{l}$ , 模板 cDNA 1  $\mu\text{l}$ , PCR 反应条件:  $94^{\circ}\text{C}$  5 min,  $94^{\circ}\text{C}$  30 s,  $60^{\circ}\text{C}$  30 s,  $72^{\circ}\text{C}$  30 s, 35 个循环,  $72^{\circ}\text{C}$  7 min。PCR 产物  $4^{\circ}\text{C}$  保存。取扩增产物 5  $\mu\text{l}$  点样于 20 g/L 的琼脂糖凝胶上进行电泳(95 V)。Gene Genius Gel Imaging System (Syngene, A Division of Synoptics Ltd., Cambridge, UK) 软件系统分析扩增条带,将 PCAF 基因同 GAPDH 基因电泳条带的吸光度值比值计为 PCAF 基因相对表达量。

**1.2.2 免疫组织化学技术检测** 40 例 HCC 及对应癌旁组织中 PCAF 蛋白表达 兔抗人 PCAF 多克隆抗体 (Bioworld Technology, Inc., St. Louis Park, MN, USA), 免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。对石蜡块进行 4  $\mu\text{m}$  连续切片制片。经过脱蜡过程后,枸橼酸盐缓冲液进行热抗原修复, 30 ml/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  灭活内源性过氧化酶, 100 ml/L 山羊血清封闭, 将以 1:100 比例稀释的兔抗人 PCAF 加于标本后, 置于湿盒内  $4^{\circ}\text{C}$  过夜。以 PBS 取代一抗为阴性对照。滴加生物素标记的山羊抗兔工作液,  $37^{\circ}\text{C}$  温箱孵育 20 min。滴加辣根酶标记的链霉卵白素工作液, 孵育 30 min。滴加 DAB 显色, 苏木精轻度复染, 梯度脱水至透明。显微镜下观察、成像系统拍照, 统计分析实验结果。用染色强度联合阳性细胞百分比进行评分, 染色强度分为 4 等级: 0 分, 阴性; 1 分, 弱阳性; 2 分,

中度; 3 分, 强阳性; 阳性细胞百分比分级如下: 阳性细胞  $\leq 5\% = 0$  分,  $6\% \sim 25\% = 1$  分,  $26\% \sim 50\% = 2$  分,  $51\% \sim 75\% = 3$  分,  $> 75\% = 4$  分<sup>[6]</sup>。染色强度和阳性细胞百分比评分相乘  $\geq 1$  分则认为 PCAF 蛋白阳性表达。

**1.2.3 蛋白质提取及 Western blot** 取对数生长期的 LO2、HepG2 和 SMMC-7721 细胞, 弃培养基, 用 0.01 mmol/L 的 PBS 冲洗 3 次后加入 RIPA 裂解液充分裂解, 15 000 r/min 离心 15 min 后取上清, BCA 法测定总蛋白浓度。电泳前将蛋白样品按 5:1 比例加入  $6 \times$  loading buffer, 煮沸 5 min 后即用 12% 聚丙烯酰胺凝胶电泳。  $4^{\circ}\text{C}$  条件下 23 V 电压湿转 12 h。5% 脱脂奶粉 (TBS 溶解) 室温封闭 1 h 后加入 1:1 000 稀释的 PCAF 一抗,  $4^{\circ}\text{C}$  孵育过夜, TBST 漂洗 5 min  $\times 6$  次后加入适当 (1:10 000) 浓度的二抗, 室温孵育 1 h。TBST 漂洗 5 min  $\times 6$  次。暗室内浸入 ECL 液显色, 并使胶片曝光, 全自动 X 光洗片机洗片。运用 Quantity One (Bio-Rad, USA) 软件分析条带灰度值, PCAF 蛋白相对表达量 = 目的条带灰度值 / 内参条带灰度值。每个独立实验重复 6 次。

**1.2.4 细胞培养** 胎牛血清 (四季青, 浙江天杭生物科技有限公司), 改良型 RPMI1640 培养基 (HyClone); 人正常肝细胞系 LO2 及肝癌细胞系 HepG2 和 SMMC-7721 购自于中国科学院生物化学与细胞生物学研究所。人正常肝细胞株 LO2、人肝癌细胞株 HepG2 和 SMMC-7721 培养于含 100 ml/L 胎牛血清的改良型 RPMI1640 培养基中, 置于  $37^{\circ}\text{C}$ 、50 ml/L  $\text{CO}_2$  细胞培养箱中, 饱和湿度下培养。稳定传代 2、3 代后, 取对数生长期细胞进行实验。

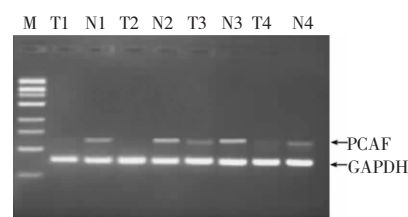
### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 2 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 3 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- $t$  检验; 相关性分析采用 Spearman 相关。  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HCC 及对应癌旁组织中 PCAF mRNA 的表达

采用凝胶成像系统灰度值分析目的条带与相应标本的内参 (GAPDH) 条带亮度比值, PCAF mRNA 在肝癌组织中的表达水平明显低于对应的癌旁组织 [ $(0.69 \pm 0.05)$  vs.  $(0.15 \pm 0.02)$ ,  $t = 22.956$ ,  $P = 0.000$ ,  $n = 40$ ] (图 1)。



T. HCC 组织; N. 癌旁组织; M. 125 bp DNA 梯度

图 1 PCAF 的 RT-PCR 产物电泳图

Fig.1 Electrophoretogram of RT-PCR products of PCAF

## 2.2 HCC 及对应癌旁组织中 PCAF 蛋白的表达

免疫组化染色提示 PCAF 蛋白主要定位在胞质中,表现为棕黄色或棕褐色颗粒,对 2 组切片评分进行统计学分析发现 PCAF 蛋白在 HCC 组织中的表达水平低于对应的癌旁组织[(1.12 ± 0.12) vs. (5.45 ± 0.90);  $t = -11.718$ ,  $P = 0.000$ ,  $n = 40$ ] (图 2)。

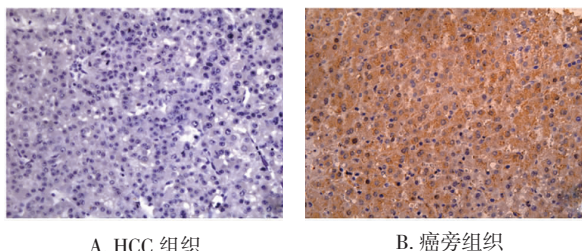


图 2 PCAF 蛋白在组织中的表达 (SP, 400 ×)

Fig.2 Expression of PCAF protein in tissues (SP, 400 ×)

## 2.3 PCAF 蛋白的表达与 HCC 临床病理特征的关系

PCAF 蛋白表达与 HCC 临床病理特征的相关性分析结果见表 1。PCAF 蛋白低表达与肿瘤肝内转移( $r_s = 0.413$ ,  $P = 0.037$ )、门脉侵犯( $r_s = 0.589$ ,  $P = 0.011$ )、高 TNM 分期( $r_s = 0.513$ ,  $P = 0.029$ )呈正相关。PCAF 的低表达与性别、年龄、HBV 感染、血清甲胎蛋白(afalpha-fetoprotein, AFP)水平、肝硬化、肿瘤体积、Edmonson 分级等无相关性。

表 1 PCAF 蛋白表达水平与 HCC 临床病理特征的关系 ( $n = 40$ )

Tab.1 Relationship between PCAF protein expression and clinical pathological features of HCC ( $n = 40$ )

| 临床特征                | 类别       | PCAF 表达水平<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | $r_s$ 值 | $P$ 值              |
|---------------------|----------|----------------------------------|---------|--------------------|
| 性别                  | 男        | 5.50 ± 1.05                      | -0.021  | 0.532              |
|                     | 女        | 5.17 ± 0.98                      |         |                    |
| 年龄(岁)               | ≥ 50     | 5.17 ± 0.98                      | 0.078   | 0.411              |
|                     | < 50     | 5.63 ± 0.82                      |         |                    |
| HBV 感染              | 无        | 5.17 ± 1.09                      | 0.128   | 0.234              |
|                     | 有        | 5.83 ± 0.68                      |         |                    |
| 肝硬化                 | 无        | 5.25 ± 0.88                      | 0.154   | 0.223              |
|                     | 有        | 5.75 ± 0.52                      |         |                    |
| 血清 AFP 值<br>(ng/ml) | ≤ 400    | 5.33 ± 1.54                      | 0.171   | 0.463              |
|                     | > 400    | 5.92 ± 1.32                      |         |                    |
| 肿瘤体积(cm)            | ≤ 5      | 5.42 ± 1.24                      | 0.119   | 0.231              |
|                     | > 5      | 5.83 ± 1.37                      |         |                    |
| 肝内转移                | 无        | 4.25 ± 0.94                      | 0.413   | 0.037 <sup>a</sup> |
|                     | 有        | 6.50 ± 1.05                      |         |                    |
| 门脉侵犯                | 无        | 4.33 ± 0.61                      | 0.589   | 0.011 <sup>a</sup> |
|                     | 有        | 6.42 ± 0.92                      |         |                    |
| Edmonson 分级         | I + II   | 4.92 ± 0.66                      | 0.214   | 0.121              |
|                     | III      | 5.83 ± 1.44                      |         |                    |
| TNM 分期              | I + II   | 4.92 ± 0.69                      | 0.513   | 0.029 <sup>a</sup> |
|                     | III + IV | 6.42 ± 1.11                      |         |                    |

注: a,  $P < 0.05$

## 2.4 细胞系中 PCAF 蛋白的表达

Western blot 检测发现人正常肝细胞系 LO2 中 PCAF 蛋白表达水平( $0.36 \pm 0.05$ )明显高于 HCC 细胞系 HepG2( $0.13 \pm 0.03$ )和 SMMC-7721( $0.07 \pm 0.02$ )中 PCAF 蛋白的表达水平( $n = 6$ , 图 3),各组细胞间比较具有统计学差异( $F = 121.082$ ,  $P = 0.000$ ),各组细胞间两两比较均有统计学差异( $P = 0.000$ )。

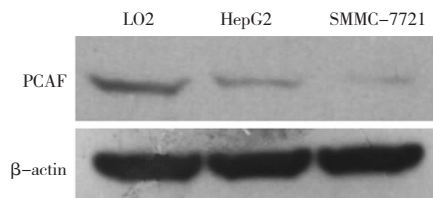


图 3 LO2、HepG2 和 SMMC-7721 细胞中 PCAF 蛋白的表达

Fig.3 Expression of PCAF protein in LO2, HepG2 and SMMC-7721 cells

## 3 讨 论

PCAF 最早由 Yang 等<sup>[7]</sup>从人 cDNA 文库中分离出来,基因定位于 3p24, cDNA 全长 4 508 bp, 基因包含 20 个外显子。由于 PCAF 主要作用于 H3 组蛋白的第 14 位赖氨酸使组蛋白乙酰化的水平发生变化,从而造成 DNA 结构发生变化,对后续转录活动产生影响,与肿瘤的发生产生密切关系<sup>[8]</sup>。此外 PCAF 能够乙酰化如 Smad、c-myc、P53 蛋白等非组蛋白<sup>[4]</sup>,参与细胞分裂增殖、凋亡、DNA 损伤修复等与肿瘤关系密切的病理生理过程。有研究从表观遗传学的角度证实 PCAF 表达缺失或变异和 HCC 的发生有关<sup>[9]</sup>,但尚未见有关 HCC 中 PCAF 表达水平的研究报道。

已有实验证实 PCAF 在多种肿瘤中表达降低或不表达,包括食管鳞状细胞癌、乳腺癌及卵巢癌、胃癌等<sup>[3-4]</sup>。本研究结果显示 PCAF 在 HCC 中的表达趋势与其他肿瘤一致, HCC 组织中 PCAF mRNA 及蛋白的表达水平低于其对应的癌旁组织。而且 PCAF 蛋白表达与 HCC 临床病理资料的相关性分析显示: PCAF 低表达与肿瘤肝内转移、门脉侵犯及高 TNM 分期呈正相关,而与性别、年龄、HBV 感染、血清 AFP 水平、肝硬化、肿瘤体积、Edmonson 分级等无明显相关性,提示 PCAF 的低表达可能在 HCC 发生发展过程中有重要的生物学意义。在体外实验中证实过表达胃癌细胞中的 PCAF,可以抑制胃癌细胞的生长,在某些肿瘤细胞系如 Ovmana、OVI-P、KYSE510 等发现 PCAF 表达降低或不表达<sup>[4]</sup>。本研



究也发现在人正常肝细胞系中 PCAF 蛋白表达水平明显高于 HCC 细胞系中 PCAF 蛋白表达水平。综上所述,HCC 细胞系及肝癌组织中 PCAF 表达下调,且 PCAF 的表达下调与 HCC 的恶性病理特征相关,但由于本研究样本量偏小,该研究结果只是初步结论,仍需增加样本量进一步验证。

目前,PCAF 抑癌作用的具体分子机制仍不清楚。有文献报道 PCAF 的抑癌作用可能是通过对 P53 蛋白的乙酰化实现的<sup>[9]</sup>。PCAF 乙酰化 P53 第 382 位和 320 位的赖氨酸,使 P53 与 DNA 的结合能力增强,修复损伤的 DNA,防止 DNA 发生突变,抑制细胞从 G0 期或 G1 期进入 S 期,从而发挥抑癌的作用<sup>[10]</sup>。此外,PCAF 还能够恢复肿瘤细胞中变异的 P53 的促凋亡作用<sup>[11-12]</sup>从而发挥抑癌的作用。大约 50% 的 HCC 存在 p53 基因突变和缺失,而且 p53 功能缺失与肝癌分化不良、早期复发和生存时间短相关<sup>[13-14]</sup>,因此,p53 突变导致的 HCC 形成可能与 PCAF 在 HCC 中低表达相关。在前列腺癌、膀胱癌和肺癌<sup>[15-16]</sup>的研究中,发现 PCAF 能够促进肿瘤生长、侵袭以及化疗耐药性。这些截然相反研究结果提示 PCAF 可能存在组织特异性,并且在肿瘤发生、发展中的作用较为复杂,需进一步研究其作用机制。

## 参 考 文 献

- [1] 涂康生,杨雪,宋涛,等.原发性肝细胞癌组织中 CIP2A 和 c-myc 蛋白的表达及其意义[J].中国普通外科杂志,2011,20(1):95-98.
- [2] Tu K S,Yang X,Song T,et al.Expression and significance of CIP2A and c-myc protein in primary hepatocellular carcinoma[J].Chinese Journal of General surgery,2011,20(1):95-98.
- [3] 周振宇,高洁,姚英民,等.Fbxw7 在肝癌中的表达及与肝癌细胞增殖相关性研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2012,28(12):1303-1306.
- [4] Zhou Z Y,Gao J,Yao Y M,et al.The expression of Fbxw7 in hepatocellular carcinoma and its correlation with the proliferation of hepatoma cells[J].Journal of Cellular and Molecular Immunology,2012,28(12):1303-1306.
- [5] Zhu C,Qin Y R,Xie D,et al.Characterization of tumor suppressive function of P300/CBP-associated factor at frequently deleted region 3p24 in esophageal squamous cell carcinoma[J].Oncogene,2009,28(31):2821-2828.
- [6] Ying M Z,Wang J J,Li D W,et al.The p300/CBP associated factor:is frequently downregulated in intestinal-type gastric carcinoma and constitutes a biomarker for clinical outcome[J].Cancer Biol Ther,2010,9(4):312-320.
- [7] Akil A,Ezzikouri S,El F A,et al.Associations of genetic variants in the transcriptional coactivators EP300 and PCAF with hepatocellular carcinoma[J].Cancer Epidemiol,2012,36(5):300-305.
- [8] Tu K,Zheng X,Zan X,et al.Evaluation of Fbxw7 expression and its correlation with the expression of c-Myc,cyclin E and p53 in human hepatocellular carcinoma[J].Hepatol Res,2012,42(9):904-910.
- [9] Yang X J,Ogryzko V V,Nishikawa J,et al.A p300/CBP-associated factor that competes with the adenoviral oncoprotein E1A[J].Nature,1996,382(6589):319-324.
- [10] Ozdağ H,Batley S J,Försti A,et al.Mutation analysis of CBP and PCAF reveals rare inactivating mutations in cancer cell lines but not in primary tumours[J].Br J Cancer,2002,487(10):1162-1165.
- [11] Poux A N,Marmorstein R.Molecular basis for Gcn5/PCAF histone acetyltransferase selectivity for histone and nonhistone substrates[J].Biochemistry,2003,42(49):14366-14374.
- [12] Eckner R.p53-dependent growth arrest and induction of p21: a critical role for PCAF-mediated histone acetylation[J].Cell Cycle,2012,11(14):2591-2592.
- [13] Hew H C,Liu H,Miki Y,et al.PKCdelta regulates Mdm2 independently of p53 in the apoptotic response to DNA damage[J].Mol Carcinog,2011,50(9):719-731.
- [14] Perez R E,Knights C D,Sahu G,et al.Restoration of DNA-binding and growth-suppressive activity of mutant forms of p53 via a PCAF-mediated acetylation pathway[J].J Cell Physiol,2010,225(2):394-405.
- [15] Morris S M,Baek J Y,Koszarek A,et al.Transforming growth factor-beta signaling promotes hepatocarcinogenesis induced by p53 loss[J].Hepatology,2012,55(1):121-131.
- [16] 张竞,郑鑫,刘青光,等.GRAMD4 在肝细胞癌中的表达及临床意义[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,29(2):190-193.
- [17] Zhang J,Zheng X,Liu Q G,et al.Expression of GRAMD4 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J].Journal of Cellular and Molecular Immunology,2013,29(2):190-193.
- [18] Hirano G,Izumi H,Kidani A,et al.Enhanced expression of PCAF endows apoptosis resistance in cisplatin-resistant cells[J].Mol Cancer Res,2010,8(6):864-872.
- [19] Shiota M,Yokomizo A,Tada Y,et al.P300/CBP-associated factor regulates Y-box binding protein-1 expression and promotes cancer cell growth,cancer invasion and drug resistance[J].Cancer Sci,2010,101(8):1797-1806.

(责任编辑:冉明会)