

# P53和Bcl-2家族蛋白在胰腺癌中的表达

吴幸, 崔海宁, 明松林, 王正文, 欧树安, 陈兴超, 余壮明

## ■背景资料

Bcl-2家族相关蛋白的抗凋亡和促凋亡成员协同作用, 在胰腺癌的凋亡调控中起着举足轻重的作用; P53是调节Bcl-2家族的主要蛋白, 但p53和bcl-2家族基因的关系目前还不清楚。

吴幸, 崔海宁, 明松林, 王正文, 欧树安, 陈兴超, 余壮明, 海南医学院附属医院普外科 海南省海口市 570102

吴幸, 副教授, 医学硕士, 主要从事外科生物材料研究。

作者贡献分布: 此课题由吴幸、崔海宁及明松林设计; 研究过程由吴幸与崔海宁操作完成; 数据分析由吴幸完成; 本论文写作由吴幸、崔海宁、明松林、王正文、欧树安、陈兴超及余壮明完成。

通讯作者: 吴幸, 570102, 海南省海口市龙华路, 海南医学院附属医院普外科. wohsien@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-11-12 修回日期: 2008-12-17

接受日期: 2008-12-22 在线出版日期: 2009-02-08

## Expression of apoptosis-related Bcl-2-family and P53 in human adenocarcinoma of the pancreas

Xing Wu, Hai-Ning Cui, Song-Lin Ming, Zheng-Wen Wang, Shu-An Ou, Xing-Chao Chen, Zhuang-Ming Yu

Xing Wu, Hai-Ning Cui, Song-Lin Ming, Zheng-Wen Wang, Shu-An Ou, Xing-Chao Chen, Zhuang-Ming Yu, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan Province, China  
Correspondence to: Xing Wu, Department of General Surgery, Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan Province, China. wohsien@yahoo.com.cn

Received: 2008-11-12 Revised: 2008-12-17

Accepted: 2008-12-22 Published online: 2009-02-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationships between P53 and Bcl-2 family (Bcl-2, Bax, Bcl-xL, Bcl-xS) expression and apoptosis in human pancreatic carcinoma (PC).

**METHODS:** The immunohistochemical method was used to detect the expression of P53 protein in a total of 35 patients with PC. The patients were divided into two groups, group 1 with immunonegative P53 (18 cases) and group 2 with immunopositive (17 cases). The expressions of P53, Bcl-2, Bax, Bcl-xL, and Bcl-xS in both groups were detected by Western blot. The apoptosis index (AI) of group 1 was determined by terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated UTP end-labeling (TUNEL).

**RESULTS:** Bcl-2 was remarkably up-regulated

in group 2 but down-regulated in group 1 ( $P = 0.047$ ). Expressions of both Bax and Bcl-xL proteins were up-regulated in those two groups ( $P = 0.274, 0.334$ ). Bcl-xS was remarkably down-regulated in group 2 but up-regulated in group 1 ( $P = 0.01$ ). The AI of both groups were  $12.1 \pm 2.47$  and  $9.1 \pm 1.48$ , respectively ( $P = 0.023$ ), no correlations were found between AI and expression of Bcl-2 family members, but marked correlations were noted between AI and the Bcl-2/Bax ratios ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Bcl-2 family is a group of anti-apoptotic proteins, and Bcl-xS is a pro-apoptotic protein. Both of them are dependent on the regulation of P53 which modulates apoptosis mainly through modifying Bcl-2/Bax ratios.

**Key Words:** Pancreatic carcinoma; P53; Bcl-2; Bax; Bcl-xL; Bcl-xS; Western blot; Terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated UTP end-labeling

Wu X, Cui HN, Ming SL, Wang ZW, Ou SA, Chen XC, Yu ZM. Expression of apoptosis-related Bcl-2-family and P53 in human adenocarcinoma of the pancreas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(4): 368-372

## 摘要

**目的:** 探讨胰腺癌组织(pancreatic carcinoma, PC)中P53和Bcl-2家族(Bcl-2, Bax, Bcl-xL, Bcl-xS)蛋白表达及与细胞凋亡的关系。

**方法:** 免疫组化法检测35例PC中P53蛋白表达, 将PC分为P53阴性表达组(第1组,  $n = 18$ )和P53阳性表达组(第2组,  $n = 17$ ); Western blot检测两组PC中P53, Bcl-2, Bax, Bcl-xL和Bcl-xS蛋白表达, TUNEL法检测第1组中凋亡指数(AI)。

**结果:** Bcl-2蛋白在P53阳性PC表达上调, 而在P53阴性PC表达下调( $P = 0.047$ ); Bax和Bcl-xL蛋白在两组PC中表达都明显上调( $P = 0.274, 0.334$ ); Bcl-xS在P53阳性表达PC明显下调, 在P53阴性表达组明显上调( $P = 0.01$ ); 在P53阴性和阳性表达PC, AI分别为 $12.1 \pm 2.47$ 和 $9.1 \pm 1.48$ ( $P = 0.023$ ); Bcl-2家族各成员表达与AI无

## ■同行评议者

李国威, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

相关性, 而Bcl-2/Bax比率与AI有明显的相关性( $P<0.01$ ).

**结论:** Bcl-2是依赖P53调节的抗凋亡蛋白, Bcl-xS是依赖P53调节的促凋亡蛋白, 而P53主要通过调节Bcl-2/Bax比率发挥凋亡调节作用.

**关键词:** 胰腺肿瘤; P53; Bcl-2; Bax; Bcl-xL; Bcl-xS; 蛋白免疫印迹法; 原位缺口末端标记法

吴幸, 崔海宁, 明松林, 王正文, 欧树安, 陈兴超, 余壮明. P53和Bcl-2家族蛋白在胰腺癌中的表达. 世界华人消化杂志 2009; 17(4): 368-372  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/368.asp>

## 0 引言

胰腺癌是预后最差的消化系统恶性肿瘤, 5年生存率不足1%-5%<sup>[1]</sup>. 凋亡受阻是胰腺肿瘤(pancreatic carcinoma, PC)发生发展的重要因素, 而组成Bcl-2家族相关蛋白在PC的凋亡调节过程中占主要地位<sup>[2-4]</sup>. Bcl-2家族包括凋亡抑制因子(Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1, Bcl-11, Bcl-1, A1)和凋亡促进因子(Bax, Bak, Bcl-xS, Bad, Bid, Bik, Hrk), 两者的比率决定细胞是否能接受凋亡信号<sup>[5]</sup>. 在一定程度上, 细胞凋亡或是凋亡抑制是通过两方面基因的调节实现的<sup>[6-7]</sup>. P53是调节Bcl-2家族的主要蛋白, 而且P53对Bcl-2家族不同蛋白有着不同的调节方式, 由此影响着胰腺癌的生物学行为<sup>[6,8-9]</sup>. 如, 野生型p53能激活Bcl-2家族的bax促凋亡基因, 抑制bcl-2抑凋亡基因. 但是, p53和bcl-2家族基因的关系目前还不清楚. 本试验旨在系统定量的研究Bcl-2家族成员蛋白表达与P53的关系.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集1998-05/2007-05海南医学院普外手术切除的PC组织35例(临床资料完整), 切除组织分为两部分: 一部分进行常规病理和免疫组织化学检测, 另一部分立即放入-70℃液氮中保存备用. 所有患者均为第1次手术, 术前未经任何放、化疗.

### 1.2 方法

**1.2.1 P53免疫组化检测:** 4 μm石蜡切片贴在涂有切片黏合剂的载玻片上, 58℃烤24 h, 常规脱蜡至水, 二甲苯 I, II, III, 无水乙醇, 950、850、750 mL/L乙醇, 各2 min, 水洗2 min; 30 g/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>作用20 min以消除内源性过氧化物酶的活性. 蒸馏水洗涤, 将切片置于10 mmol/L pH6.0柠檬酸

缓冲液中, 120℃微波抗原修复10 min, 室温自然冷却20 min, BPS洗涤3次, 加入阻断血清在正常血清室温下封闭30 min(阻断非特异性结合位点), 擦干组织周围多余水分, 加适当稀释一抗P53(1:100即用型), 4℃过夜; 加入2抗, 室温30 min, PBS洗3 min×3, DBA染色8 min, 自来水洗3 min, 复染(苏木素衬染30 s, 水洗, 盐酸乙醇蓝化2S, 水洗, 微波蓝化), 常规树脂封片; 用已知阳性标本作阳性对照, 用PBS代替一抗, 结果应为阴性, 阳性为细胞核染色棕黄色或棕褐色, 并呈颗粒状, 背景呈紫蓝色. 阳性反应的强度分为阴性( $\leq 20\%$ ), 阳性( $>20\%$ )<sup>[10]</sup>.

**1.2.2 Western blot检测P53, Bcl-2, Bax, Bcl-xL和Bcl-xS蛋白表达:** 将组织切块切成小片, 加入冰冷的裂解液200 μL, 细胞裂解30 min后, 14 000 r/min 4℃离心20 min, BCA进行蛋白定量. 每孔加入30 μg蛋白, 120 g/L SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电转至硝酸纤维素膜, 4℃下脱脂奶封闭后过夜. 将膜在4℃ TBST中晃洗中振洗5 min, 2次, 分别加入不同的一抗和G3PDH, 密封, 温室2 h, 4℃ 3 h, 温室2 h. 含3 mL/L Tween-20的BPS洗涤3次, 加入二抗, 密封, 室温1.5 h, 用PBST液将PVDF膜洗3次, 每次5 min. 在暗室内压胶片曝光, 观察结果并照相. 用Bio-Rad/GS 700凝胶图像处理系统进行分析. 肿瘤组织不同蛋白表达水平用目的条带灰度与内参G3PDH条带的灰度比值定量表示.

**1.2.3 细胞凋亡检测:** 切片脱蜡脱水后加入20 mg/L蛋白激酶K室温孵育15 min, 37℃消化5 min, PBS洗涤1次. 双蒸水洗涤3次, 每次5 min. 加30 g/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 50 μL/片, 室温下浸泡5 min. 双蒸水洗片3次, 每次5 min. 加上Permeabilisation 50 μL/片, 室温3 min. 双蒸水洗片3次, 每次5 min. 切片加入TdT(0.6 μL)和dUTP(1.4 μL), 37℃湿盒中标记60 min. PBS洗片3次, 每次3 min. 加Blocking Reagent 50 μL/片, 37℃, 30 min, 甩片. 加Avidin-HRP工作液50 μL/片, 37℃湿盒中标记60 min. PBS洗片3次, 每次3 min. DAB(现配)显色液50 μL/片, 显微镜下控制显色. PBS洗片终止显色. 苏木素复染, 常规封片. 显微镜下计数500个细胞, 以细胞内出现棕色颗粒着为凋亡阳性细胞, 计算凋亡指数(AI). AI = 凋亡细胞/总数细胞×100%<sup>[10]</sup>.

**统计学处理** 统计学数据采用mean±SD表示, 资料采用 $\chi^2$ 检验和t检验和Pearson相关性,  $P<0.05$ 有统计学意义.

## ■ 研究前沿

凋亡受阻是胰腺癌发病的重要因素, 而P53及Bcl-2家族蛋白在胰腺癌凋亡过程中的相关性有待深入研究.

## ■相关报道

大多数作者研究了Bcl-2家族某些蛋白与胰腺癌之间的关系,但系统定量的研究Bcl-2家族成员蛋白表达与P53的关系少见。

表 1 胰腺癌组织中Bcl-2, Bax, Bcl-xL, Bcl-xS蛋白表达与P53的关系

分组	Ratio $\geq$ 1	Ratio<1	P
Bcl-2			
第1组	5	12	0.047
第2组	15	3	
Bax			
第1组	15	3	0.274
第2组	15	2	
Bcl-2/Bax			
第1组	4	14	0.012
第2组	14	3	
Bcl-xL			
第1组	15	3	0.334
第2组	14	3	
Bcl-xS			
第1组	13	5	0.021
第2组	3	14	
Bcl-xL/Bcl-xS			
第1组	14	4	0.215
第2组	12	5	

表 2 Bcl-2, Bax, Bcl-xL, Bcl-xS蛋白表达与AI的关系

分组	n	AI	P
Bcl-2/G3PDH			
Ratio $\geq$ 1	20	10.36 $\pm$ 2.26	0.056
Ratio<1	15	11.54 $\pm$ 2.54	
Bax/G3PDH			
Ratio $\geq$ 1	30	11.39 $\pm$ 3.82	0.364
Ratio<1	5	10.45 $\pm$ 2.06	
Bcl-xL/G3PDH			
Ratio $\geq$ 1	29	11.18 $\pm$ 3.21	0.173
Ratio<1	6	10.45 $\pm$ 1.36	
Bcl-xS/G3PDH			
Ratio $\geq$ 1	16	12.83 $\pm$ 2.66	0.069
Ratio<1	19	10.00 $\pm$ 2.43	
Bcl-2/Bax			
Ratio $\geq$ 1	18	9.19 $\pm$ 1.87	0.012
Ratio<1	17	13.02 $\pm$ 3.45	
Bcl-xL/Bcl-xS			
Ratio $\geq$ 1	26	11.72 $\pm$ 2.58	0.082
Ratio<1	9	12.51 $\pm$ 3.19	

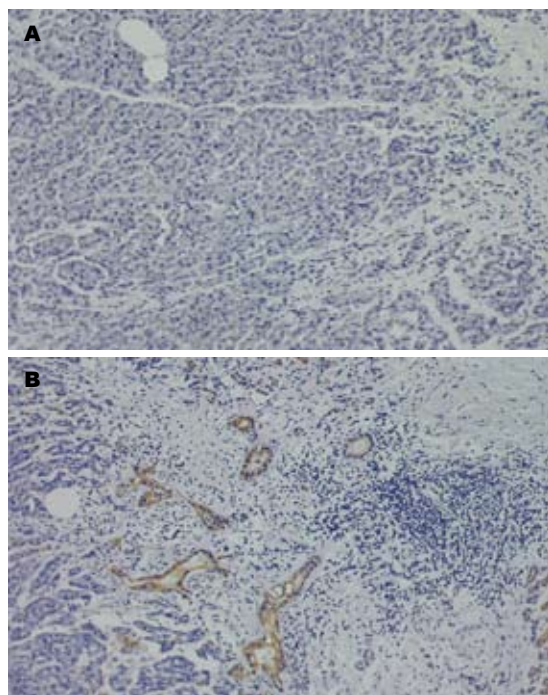


图 1 免疫组织化学法检测P53在胰腺癌组织中的表达。A: P53染色阴性( $\times 100$ ); B: P53染色阳性( $\times 200$ )。

## 2 结果

**2.1 蛋白表达** 35例PC患者中, P53阴性表达18例(第1组), 阳性表达17例(第2组)(图1)。Bcl-2蛋白在第2组中表达上调, 而在第1组中表达下调( $P = 0.047$ ), Bax蛋白在两组中表达都明显上调( $P = 0.274$ ); Bcl-2/Bax比率在第2组(14/17)明显高

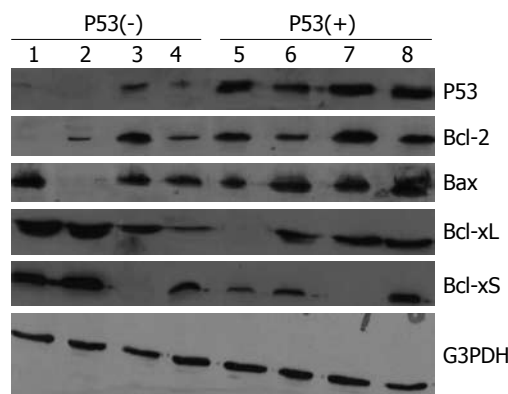


图 2 Western blot检测P53, Bcl-2, Bax, Bcl-xL和Bcl-xS蛋白表达。

于第1组(4/18)( $P = 0.018$ )。Bcl-xL蛋白在两组中表达也明显上调(分别15/17和14/18)( $P > 0.05$ ), 而Bcl-xS在第1组表达上调(13/18), 在第2组表达下调(3/17)( $P < 0.05$ )。Bcl-xL/Bcl-xS在两组都表达上调( $P > 0.05$ )(图2, 表1)。

**2.2 细胞凋亡** 在P53阴性和阳性表达组的PC中, AI分别为12.1  $\pm$  2.47和9.1  $\pm$  1.48, 差异有显著性( $P = 0.023$ ); 在Bcl-2, Bax, Bcl-xL和Bcl-xS高表达组( $\geq 1$ ), AI分别为10.36  $\pm$  2.26, 11.39  $\pm$  3.82, 11.18  $\pm$  3.21, 12.83  $\pm$  2.66, 在Bcl-2, Bax, Bcl-xL和Bcl-xS低表达组( $< 1$ ), AI分别为11.54  $\pm$  2.54, 10.45  $\pm$  2.06, 10.45  $\pm$  1.36, 10.00  $\pm$  2.43, 差异分别无统计学意义( $P > 0.05$ ); 而在Bcl-2/Bax比率 $\geq 1$ 组, AI为9.19  $\pm$  1.87, Bcl-2/Bax比率 $< 1$ 组, AI为



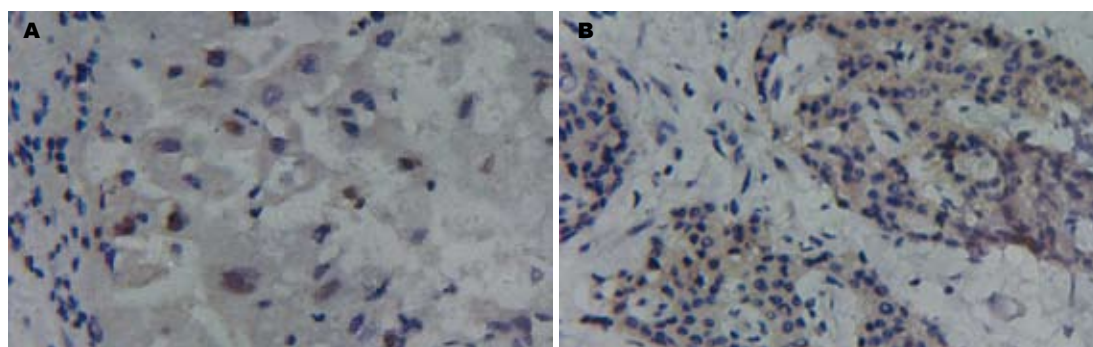


图3 胰腺癌组织中的细胞凋亡(TUNEL). A: P53表达阴性组( $\times 400$ ); B: P53表达阳性组( $\times 200$ ).

13.02 $\pm$ 3.45, 差异有统计学意义( $P = 0.012$ ); Bcl-xL/Bcl-xS比率与AI无相关性( $P > 0.05$ , 图3, 表2).

### 3 讨论

野生型p53(Wt-p53)是转录调节因子, 其在细胞DNA合成、DNA修复和凋亡调节过程中起重要作用<sup>[11]</sup>. 由于Wt-P53蛋白的半衰期短并且含量低微, 因此, 通过免疫染色方法难以检测得到<sup>[7]</sup>. 当p53突变后, 突变p53可与细胞中的某些蛋白结合而积聚在细胞中, 在这种情况下可通过免疫组化方法检测到高水平的突变p53表达<sup>[7]</sup>.

细胞凋亡是由基因调控的主动而有序的自我消亡过程, 大多数情况下, 细胞生死是通过p53依赖或非依赖两条途径进行调节的, 而高效的细胞凋亡必须通过p53途径<sup>[12-13]</sup>. 在本实验中, PC组织中P53阳性表达率为48.6%, AI在P53阴性组明显高于P53阳性组, 说明PC中细胞凋亡是P53依赖性, 这与文献的研究结果相一致<sup>[14-16]</sup>.

P53的凋亡调节作用是通过上调Bax和下调Bcl-2或Bcl-xL等实现的, 通过他们的相互作用调节着细胞线粒体的通透性, 从而影响着下游的促凋亡基因的功能<sup>[6-7, 17-20]</sup>.

我们的研究表明, Bcl-2在P53阳性表达的PC中过度表达, 而在P53阴性表达的PC中明显低表达, 说明Bcl-2是P53依赖性调节, 即P53高表达者对Bcl-2的抑制作用减弱或消失, 而P53丧失者对Bcl-2的抑制作用加强. Bax在P53阴性和阳性组都表达上调, 但差别无统计学意义, 说明Bax是不依赖P53进行调节的. Bcl-xL在P53阳性和阴性表达的肿瘤组织中也都存在明显上调( $P > 0.05$ ), 而Bcl-xS在P53阳性表达的肿瘤组织中下调, 在P53阴性表达肿瘤组织中明显上调( $P < 0.05$ ), 提示Bcl-xS是P53依赖性调节. 研究Bcl-xL/Bcl-xS和Bcl-2/Bax比率发现, 后者在P53阳性和阴性表达组的差异有显著性( $P < 0.05$ ), 说

明Bcl-2/Bax比率是依赖P53进行调节的. 但凋亡检测表明: Bax和Bcl-xL表达与AI无相关性, 尽管Bcl-2低表达组和Bcl-xS高表达组的AI高于Bcl-2高表达组和Bcl-xS低表达组, 差异无显著性. Bcl-xL/Bcl-xS比率在不同AI之间的差异也无统计学意义, 但AI在Bcl-2/Bax高比率组明显低于低比率组( $P < 0.01$ ), 所以Bcl-2/Bax两蛋白之间的比例是决定对细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素<sup>[21-27]</sup>. 因此, 细胞凋亡不是由单一的凋亡相关蛋白决定的, 而是由许多蛋白共同作用的结果<sup>[28-29]</sup>.

总之, Bcl-2和Bcl-xS是受P53依赖性调节的抑凋亡蛋白和促凋亡蛋白, P53主要通过调节Bcl-2/Bax比率发挥凋亡调节作用的.

### 4 参考文献

- 1 Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27
- 2 Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776
- 3 Lutz RJ. Role of the BH3 (Bcl-2 homology 3) domain in the regulation of apoptosis and Bcl-2-related proteins. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 51-56
- 4 Yip KW, Reed JC. Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene* 2008; 27: 6398-6406
- 5 Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, Miyashita T, Wang HG, Reed JC. Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2. *Am J Pathol* 1994; 145: 1323-1336
- 6 Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, Hoffman B, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994; 9: 1799-1805
- 7 Selvakumaran M, Lin HK, Miyashita T, Wang HG, Krajewski S, Reed JC, Hoffman B, Liebermann D. Immediate early up-regulation of bax expression by p53 but not TGF beta 1: a paradigm for distinct apoptotic pathways. *Oncogene* 1994; 9: 1791-1798
- 8 Ogura E, Senzaki H, Yamamoto D, Yoshida R, Takada H, Hioki K, Tsubura A. Prognostic significance of Bcl-2, Bcl-xL/S, Bax and Bak expressions in colorectal carcinomas. *Oncol Rep*

### ■应用要点

本文探讨了P53和Bcl-2家族成员蛋白之间表达的关系以及与细胞凋亡的关系, 为以凋亡为靶点的基因治疗提供理论依据.

# ■同行评价

本研究目的明确,设计技术路线合理,新颖性较好,研究结构有一定理论参考价值。

- 1999; 6: 365-369
- 9 袁荣文, 丁庆, 姜汉英, 覃修福, 邹声泉, 夏穗生. 胰腺癌Bcl-2, P53蛋白表达和细胞凋亡. 世界华人消化杂志 1999; 7: 851-854
- 10 张克君, 李德春, 朱东明. PUMA蛋白在胰腺癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16: 488-492
- 11 张艳, 何凤田. p53基因在肿瘤基因治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 11: 1593-1996
- 12 Clarke AR, Purdie CA, Harrison DJ, Morris RG, Bird CC, Hooper ML, Wyllie AH. Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. *Nature* 1993; 362: 849-852
- 13 Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74: 609-619
- 14 Sato Y, Nio Y, Song MM, Sumi S, Hirahara N, Minari Y, Tamura K. p53 protein expression as prognostic factor in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 2779-2788
- 15 Dergham ST, Dugan MC, Joshi US, Chen YC, Du W, Smith DW, Arlauskas P, Crissman JD, Vaitkevicius VK, Sarkar FH. The clinical significance of p21(WAF1/CIP-1) and p53 expression in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1997; 80: 372-381
- 16 Mäkinen K, Loimas S, Hakala T, Eskelinen M. Tumour suppressor protein (p53), apoptosis inhibiting protein (Bcl-2) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expressions in a rat pancreatic tumour model. *Anticancer Res* 2007; 27: 23-26
- 17 Lee TL, Yeh J, Friedman J, Yan B, Yang X, Yeh NT, Van Waes C, Chen Z. A signal network involving coactivated NF-kappaB and STAT3 and altered p53 modulates BAX/BCL-XL expression and promotes cell survival of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122: 1987-1998
- 18 Wincewicz A, Sulkowska M, Koda M, Sulkowski S. Cumulative expression of HIF-1-alpha, Bax, Bcl-xL and P53 in human colorectal cancer. *Pathology* 2007; 39: 334-338
- 19 Baltaziak M, Duraj E, Koda M, Wincewicz A, Musiatowicz M, Kanczuga-Koda L, Szymanska M, Lesniewicz T, Musiatowicz B. Expression of Bcl-xL, Bax, and p53 in primary tumors and lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1090: 18-25
- 20 Han HS, Park YM, Hwang TS. Differential expression of Bcl-2, Bcl-XL and p53 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1108-1114
- 21 Shinoura N, Yoshida Y, Asai A, Kirino T, Hamada H. Relative level of expression of Bax and Bcl-XL determines the cellular fate of apoptosis/necrosis induced by the overexpression of Bax. *Oncogene* 1999; 18: 5703-5713
- 22 Shinoura N, Hamada H. Gene therapy using an adenovirus vector for apoptosis-related genes is a highly effective therapeutic modality for killing glioma cells. *Curr Gene Ther* 2003; 3: 147-153
- 23 Rezende AC, Vieira AS, Rogério F, Rezende LF, Boschero AC, Negro A, Langone F. Effects of systemic administration of ciliary neurotrophic factor on Bax and Bcl-2 proteins in the lumbar spinal cord of neonatal rats after sciatic nerve transection. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 1024-1028
- 24 Gillardon F, Klimaschewski L, Wickert H, Krajewski S, Reed JC, Zimmermann M. Expression pattern of candidate cell death effector proteins Bax, Bcl-2, Bcl-X, and c-Jun in sensory and motor neurons following sciatic nerve transection in the rat. *Brain Res* 1996; 739: 244-250
- 25 Morissette MC, Vachon-Beaudoin G, Parent J, Chakir J, Milot J. Increased p53 level, Bax/Bcl-x(L) ratio, and TRAIL receptor expression in human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 240-247
- 26 Lee TL, Yeh J, Friedman J, Yan B, Yang X, Yeh NT, Van Waes C, Chen Z. A signal network involving coactivated NF-kappaB and STAT3 and altered p53 modulates BAX/BCL-XL expression and promotes cell survival of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122: 1987-1998
- 27 Sirzén F, Zhivotovsky B, Nilsson A, Bergh J, Lewensohn R. Higher spontaneous apoptotic index in small cell compared with non-small cell lung carcinoma cell lines; lack of correlation with Bcl-2/Bax. *Lung Cancer* 1998; 22: 1-13
- 28 Tang ZY, Wu YL, Gao SL, Shen HW. Effects of the proteasome inhibitor bortezomib on gene expression profiles of pancreatic cancer cells. *J Surg Res* 2008; 145: 111-123
- 29 Cao D, Ashfaq R, Goggins MG, Hruban RH, Kern SE, Iacobuzio-Donahue CA. Differential Expression of Multiple Genes in Association with MADH4/DPC4/SMAD4 Inactivation in Pancreatic Cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 510-517

编辑 李军亮 电编 何基才