

PHB1 mRNA在肝硬化及肝癌组织中的表达

黄东风, 黄介飞, 张弘, 黄小平, 魏群, 李峰

■背景资料

肝硬化和肝癌的发生、发展是一个多步骤演进的过程,了解肝硬化和肝癌发生、发展过程中的分子事件,阐明其复杂的发生机制具有重要的临床意义。抑癌蛋白(prohibitor, PHB)被认为是肿瘤抑制基因,但此观点目前存在较大争议。PHB在肝硬化和肝癌组织的mRNA表达如何,能否成为潜在的诊断标志及治疗靶点,值得我们进一步研究。本研究旨在用RT-PCR方法研究PHB1在肝硬化和肝癌组织中的表达,并初步探讨PHB1与肝硬化和肝癌组织发生、发展的关系。

■同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

黄东风, 黄介飞, 张弘, 黄小平, 魏群, 李峰, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

黄东风, 副主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。

江苏省卫生厅医学科研基金资助项目, No.H200330

作者贡献分布: 张弘与黄东风对此文所作贡献均等; 此课题由黄介飞、张弘、魏群及黄东风设计; 研究过程由黄东风与黄小平操作完成; 数据分析由黄东风完成; 本论文写作由黄东风与张弘完成。

通讯作者: 张弘, 教授, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科。 zhanghong19@163.com

收稿日期: 2013-04-12 修回日期: 2013-07-20

接受日期: 2013-08-13 在线出版日期: 2013-09-28

Expression of PHB1 mRNA in hepatocellular carcinoma and cirrhosis

Dong-Feng Huang, Jie-Fei Huang, Hong Zhang, Xiao-Ping Huang, Qun Wei, Feng Li

Dong-Feng Huang, Jie-Fei Huang, Hong Zhang, Xiao-Ping Huang, Qun Wei, Feng Li, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Medical Research Foundation of Health Department of Jiangsu Province, No. H200330

Correspondence to: Hong Zhang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhanghong19@163.com

Received: 2013-04-12 Revised: 2013-07-20

Accepted: 2013-08-13 Published online: 2013-09-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of prohibitin 1 (PHB1) mRNA in hepatocellular carcinoma and cirrhosis.

METHODS: RT-PCR was used to detect the expression of PHB1 mRNA in 36 specimens of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, or normal liver tissues.

RESULTS: The positive rate of PHB1 mRNA expression showed no significant difference between hepatocellular carcinoma, cirrhosis and normal liver tissues (70%, 84.1% and 100% respectively; all $P > 0.05$). The expression level of PHB1 mRNA was significantly lower in hepatocellular carcinoma and cirrhosis than in normal liver tissues (0.81 ± 0.57 , 1.16 ± 0.58 vs 1.97 ± 1.24 ; both $P < 0.05$).

CONCLUSION: PHB1 may be involved in the development and progression of hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and it may be used as a potential biomarker for diagnosis and target for therapy.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: PHB1 mRNA; Hepatocellular carcinoma; Cirrhosis; RT-PCR

Huang DF, Huang JF, Zhang H, Huang XP, Wei Q, Li F. Expression of PHB1 mRNA in hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(27): 2838-2842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2838.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i27.2838>

摘要

目的: 探讨肝癌组织、肝硬化组织及正常对照组织中抑癌蛋白1(prohibitin1, PHB1)mRNA的表达及关系。

方法: 采用逆转录-聚合酶链反应方法检测36例肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者肝癌组织、癌旁肝硬化组织、非肝癌的肝硬化患者活检组织、肝血管瘤及肝内胆管结石等对照组织中PHB1 mRNA的表达,用捷达801分析软件对结果进行相对定量分析。

结果: 肝癌组织、肝硬化组织对照组PHB1 mRNA表达率分别为70%、84.1%、100%,表达率之间无明显统计学差异($P > 0.05$),肝癌组织、肝硬化组织和对照组PHB1 mRNA表达量分别为 0.81 ± 0.57 、 1.16 ± 0.58 、 1.97 ± 1.24 ;扩增产物表现出表达量的不同,呈现渐变趋势,肝癌组织、肝硬化组织与对照组之间明显统计学差异($P < 0.05$),HCC组织与LC组织比较无统计学差异($P > 0.05$)。

结论: PHB1参与了肝硬化、肝癌的发生发展,可能是肝硬化和肝癌潜在诊断标志物和治疗靶点。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝癌; 肝硬化; PHB1 mRNA; RT-PCR

核心提示: 阻抑蛋白(prohibitin, *PHB*)被认为是肿瘤抑制基因, 但此观点目前存在较大争议, 目前已有胃癌、肝癌、肠癌、乳癌、卵巢癌等肿瘤*PHB*表达改变的报道, 大部分肿瘤组织表达呈下调, 也有部分肿瘤组织呈上调的报道. 本课题组曾利用基因芯片筛选出肝硬化和肝癌组织的下调基因, *PHB*基因表达下调显著, 免疫组织化学检测*PHB*蛋白在肝硬化和肝癌组织中表达的研究, 发现肝硬化和肝癌组织中*PHB*蛋白水平上调. 其在人类肝癌细胞mRNA水平表达如何尚不明确. 本研究应用RT-PCR方法检测*PHB1*基因在肝硬化和肝癌组织中mRNA水平的表达, 发现*PHB1* mRNA在肝硬化和肝癌组织中表达下调.

黄东风, 黄介飞, 张弘, 黄小平, 魏群, 李峰. *PHB1* mRNA在肝硬化及肝癌组织中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(27): 2838-2842 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2838.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i27.2838>

0 引言

肝硬化(liver cirrhosis, LC)尤其是乙型肝炎后肝硬化是肝癌发生重要的一个危险因素. 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上常见、恶性程度高的肿瘤之一. HCC的发生率和死亡率分别居全球恶性肿瘤的第5位和第3位, 居我国恶性肿瘤的第3位和第2位, 我国每年约有11万人死于HCC, 约占全球HCC死亡人数的45%^[1]. HCC进展快、预后差、治疗费用高、早期不易发现. LC和HCC的发生、发展涉及众多基因改变和分子事件, 均存在增殖与凋亡失衡, 及多基因于多阶段异常表达及基因的多效性. LC和HCC的发生、发展是一个多步骤演进的过程, 了解LC和HCC发生、发展过程中的分子事件, 阐明其复杂的发生机制具有重要的临床意义. 阻抑蛋白(prohibitin, *PHB*)被认为是肿瘤抑制基因. *PHB*包括*PHB1*和*PHB2*. 我们曾利用基因芯片筛选出LC和HCC相关基因^[2,3], 发现LC和HCC组织中*PHB1*下调显著. *PHB*在LC和HCC组织的mRNA表达如何, 能否成为潜在的诊断标志及治疗靶点, 值得我们进一步研究. 本研究旨在用RT-PCR方法研究*PHB1*在LC和HCC组织中的表达, 并初步探讨 *PHB1*与LC和HCC发生、发展的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 收集2006-03/2006-11于南通大学附属

医院经手术切除组织或活检组织标本共36例. 取得HCC的肝组织20例(其中高分化HCC 6例, 中分化HCC 11例, 低分化HCC 3例); 远癌的LC组织11例(定义: 距肿瘤边缘 ≥ 4 cm的肝组织), 非HCC的LC患者活检组织8例, 肝血管瘤4例, 肝内胆管结石2例. 其中男性23例, 女性13例. 切下的组织立即置液氮速冻后, 于-80 °C保存备用. 所有病例均据病理学进行分类.

1.2 方法

1.2.1 引物设计与合成: 根据基因芯片技术筛选LC及HCC相关基因差异性表达的芯片结果, 下调基因中*PHB1*作为验证基因^[2,3]. 从GenBank查取基因序列, *PHB2*及 β -actin基因编号分别为gb: NM_002634、gb: 5016088, 以Primer 5.0软件设计*PHB1*及 β -actin的引物各1对, 再经GenBank BLAST进行同源性检测, 其序列如下: *PHB*: 5'-TGGAAGGTTTGCGGATGAGG-3'; 5'-GCAGGCATAGAGCCCGTGAG-3'. β -actin 5'-AAGTACTCCGTGTGGATCGG-3'; 5'-ATGC-TATCACCTCCCCTGTG-3'. 扩增片段大小分别为483、495 bp.

1.2.2 肝组织中总RNA样品的提取(Trizol法): 从-80 °C冰箱中取出肝细胞癌组织和正常肝组织, 解冻后每例组织称取50-100 mg置入匀浆器, 加入1 mL Trizol, 充分匀浆后倒入1.5 mL离心管, 以下步骤按操作说明书操作. 提取后加入适量DEPC水溶解, -20 °C冰箱保存备用.

1.2.3 RT-PCR扩增: 在0.5 mL离心管中按顺序加入10 \times PCR Buffer 5 μ L, MgCl₂ 5 μ L, dNTP(10 U/ μ L)1 μ L; cDNA 1 μ L, Taq酶(1 U/ μ L)1 μ L, 上游引物1 μ L, 下游引物1 μ L, 0.1%DEPC水35 μ L. 置于PCR扩增仪上扩增. 反应条件为预变性92 °C 2 min, 变性92 °C 30 s, 退火55 °C 30 s, 延伸72 °C 30 s, 循环30次, 最后72 °C延伸5 min, 得到最终产物. 取10 μ L PCR产物及上样缓冲液(0.25 g溴酚蓝、30%甘油水溶液100 mL)1 μ L, 混匀后短暂离心, 小心加入1.5%琼脂糖凝胶中, 以120 V电压电泳约30 min后, 于320 nm紫外透射仪下观察电泳结果. 用捷达801分析软件对结果进行分析, 以各样本目的基因平均A值/ β -actin平均A值表示目的基因的相对表达强度.

统计学处理 本研究实验数据采用Stata 7.0统计软件包处理分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 率的比较采用Fisher's确切概率法, *PHB1* mRNA表达的相对定量采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为

■研究前沿

肝硬化和肝癌关系密切, 尤其是乙型肝炎后肝硬化是肝癌发生、发展最重要的一个危险因素. 因此, 探究肝硬化和肝癌发生发展过程中基因表达变化与病程的关系, 阻断肝硬化的发生、发展及早期预测癌仍为医学攻关的一个热点. *PHB*被认为是肿瘤抑制基因, 其在人类肝癌细胞表达如何尚不明确, 目前在肝硬化及肝癌组织中表达报道不多, 本实验用RT-PCR检测*PHB1* mRNA肝硬化及肝癌组织在表达情况.

■相关报道

本课题组曾利用基因芯片筛选出肝硬化和肝癌组织的下调基因, *PHB*基因表达下调显著, 免疫组织化学检测*PHB*蛋白在肝硬化和肝癌组织中表达的研究, 发现肝硬化和肝癌组织中*PHB*蛋白水平上调. 本研究应用RT-PCR方法检测*PHB1*基因在肝硬化和肝癌组织中mRNA水平的表达情况, 发现*PHB1* mRNA在肝硬化和肝癌组织中表达下调.

■创新亮点

*PHB*被认为是肿瘤抑制基因,但此观点目前存在较大争议,其mRNA在人类肝癌细胞的表达如何尚不明确.与部分肿瘤中*PHB*表达上调不同,本研究中*PHB1* mRNA在肝肝硬化及肝癌组织中表达下调.

表 1 PHB mRNA在相应组织中阳性表达率

分组	<i>n</i>	表达	不表达	阳性率(%)	<i>P</i> 值
肝癌组	20	14	6	70.00	0.280
肝硬化组	19	16	3	84.21	0.554
对照组	6	6	0	100.00	

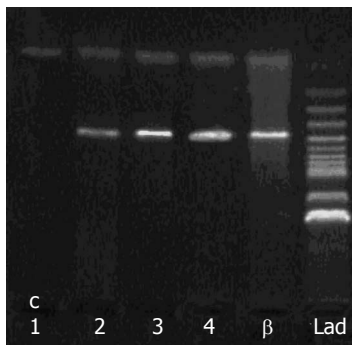


图 1 PHB mRNA的表达. 1: 肝癌组; 2: 肝硬化组; 3: 肝硬化组; 4: 对照组; β: 内参β-actin; Lad: 100 bp DNA ladder.

差异具有统计学意义.

2 结果

利用RT-PCR检测芯片结果中部分基因mRNA的表达情况,将*PHB1*(c)及内参β-actin的RT-PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳后,其条带与100 bp DNA Ladder相比较,结果表明引物有较好的特异性,且其分子量大小与预先设计的相一致.*PHB1* mRNA虽然在LC及HCC与对照组间阳性表达率无明显统计学差异(均 $P>0.05$,表1),但在LC及HCC与对照组间,扩增产物表现出表达量的不同,且呈现渐变趋势,HCC及LC与对照组间表达有一定的渐变趋势(图1).

基因*PHB1*在LC及HCC与对照组间,扩增产物表现出表达量的不同,HCC及LC与对照组间表达有一定的渐变趋势,相应目的基因的mRNA的表达水平在HCC及LC与对照组间有明显统计学差异(均 $P<0.05$)(表2,图2).

3 讨论

HCC是世界上常见、恶性程度高的肿瘤之一.HCC进展快、预后差、治疗费用高、早期不易发现.LC尤其是乙型肝炎后LC是HCC发生重要的一个危险因素.LC和HCC的发生、发展涉及众多基因改变和分子事件,均存在增殖与凋亡失衡,及多基因于多阶段异常表达及基因的多效性^[4].LC和HCC的发生、发展是一个多步骤

表 2 PHB mRNA在相应组织表达的比较

分组	<i>n</i>	mean ± SD	<i>P</i> 值
肝癌组	20	0.81 ± 0.57	0.002
肝硬化组	19	1.16 ± 0.58	0.035
对照组	6	1.97 ± 1.24	

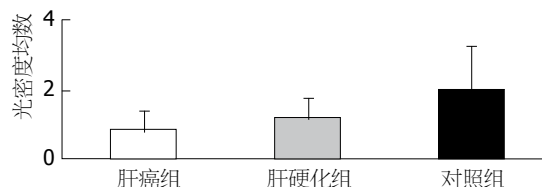


图 2 PHB1光密度均值及标准差. PHB: 阻抑蛋白.

演进的过程,了解LC和HCC发生、发展过程中的分子事件,阐明其复杂的发生机制具有重要的临床意义.我们曾利用基因芯片筛选出LC和HCC相关基因^[2,3],发现LC和HCC组织中*PHB1*基因下调显著.而*PHB*被认为是肿瘤抑制基因.*PHB*是一个具有抗增殖作用的基因,对细胞有抗损伤作用^[5-7].在一些癌症患者中发现存在多态性现象,该基因非翻译区C基因型编码的功能性RNA能阻滞细胞周期,因此被认为是一个候选肿瘤抑制基因,他与癌症的发生、发展以及遗传易感性的关系受到关注.*PHB*在LC和HCC组织的mRNA表达如何,能否成为潜在的诊断标志及治疗靶点,值得我们进一步研究.

*PHB*基因在进化上高度保守,从低等的酵母一直到鼠、人,其氨基酸序列具有高度的同源性.*PHB*基因家族包含*PHB1*和*PHB2*,*PHB1*基因定位于染色体17q21,*PHB2*基因定位于染色体12p13.*PHB1*蛋白和*PHB2*蛋白一起能形成一种高分子量的复合物.*PHB1*与*PHB2*相互依存,同时*PHB1*表达下调,*PHB2*也出现一定程度的减少^[22].*PHB*主要存在于线粒体内膜上,发挥分子伴侣作用,少量存在于细胞核内,具有负性转录调控作用^[8].有研究显示,细胞增殖时*PHB*表达明显降低;细胞分化时*PHB*表达明显升高,抑制细胞增殖^[9].*PHB*与起始转录因子E2F结合形成一种盘曲的结构域,这种结构域本身就可以表现出生长抑制作用^[10],所以*PHB*的调控作用可能是双向的,既能阻止细胞过度增殖,又能维持细胞的生存,推测*PHB*是一个双向调节子.研究^[11]发现*PHB*和*c-Fos*均受*Rb*的调控,在*Rb*过表达的细胞中*PHB*和*c-Fos*的表达受到抑制.*PHB*和抑癌

基因产物Rb在细胞核内存在共定位关系, PHB可通过与Rb作用, 结合E2F的不同部位共同抑制基因的转录, 调节E2F的转录活性, 抑制细胞增殖^[12-14]。还有研究表明, PHB和p53蛋白可以直接相互作用结合并在核内直接参与基因的表达调控。Fusaro等和Rastogi等^[15,16]曾在乳腺癌细胞研究中发现, PHB和p53及E2F1在细胞核内具有共定位关系, 认为PHB激活了p53介导的转录并增加p53与启动子的结合能力; 在接受凋亡信号刺激后, p53-PHB发生了向核周和细胞质中转移的现象。Peng等和Rastogi等^[17-19]研究证实, PHB是维生素D主要靶基因之一, 他可能通过与维生素D受体(VDR)相互作用从而调节VDR介导的增殖抑制作用。PHB还可以通过Rb依赖性的作用增强Rb对E2F的抑制作用。现有研究证明, 在不同环境应激及DNA损伤剂诱导细胞周期停滞, 这种生长停滞与老化相似, 参与炎症、肥胖、癌症等过程。Dart等^[20]用小RNA干扰技术使PHB功能缺失可使细胞老化表型减少, 在体外实验发现异染色质蛋白(HP1 heterochromatin protein 1)家族成员HP1 β 、HP1 γ 结合牢固, HP1 γ 与PHB相互作用对E2F转录活性有较大影响, 促进E2F介导转录及诱导的凋亡。认为PHB还可与P53相互作用, 调节Rb/E2F活性, 促进凋亡。并提出PHB有诱导促进细胞老化, 抑制肿瘤生长的作用。目前已有^[21,22]胃癌、HCC、肠癌、乳癌、卵巢癌等肿瘤PHB表达改变, 大部分肿瘤表达下调的报道。

本研究中, 我们用RT-PCR方法检测了PHB1 mRNA在对照组、LC组、HCC组中的表达, 结果表明, 对照组、LC组和HCC组PHB1 mRNA表达呈逐渐下调的趋势, LC组及HCC组PHB1 mRNA表达下调逐渐明显, 可能对阻滞细胞周期进展及DNA复制有抑制作用减弱, 促进肝内细胞外基质无限沉积, HCC细胞过度增殖。Ko等^[22]在实验中使PHB1缺失, 增殖增加, 使PHB1表达增加, 则凋亡增加, 实验结果表明PHB1至少在正常肝细胞发挥肿瘤抑制作用。我们的实验结果与之一致。另外, PHB1下调也可能使PHB通过与VDR相互作用抑制VDR介导的细胞增殖作用减弱。推测PHB1在LC形成、加重及HCC的发生、发展中可能发挥了重要作用。目前对PHB在不同肿瘤中的差异表达原因尚不清楚, 可能与组织细胞学类型、分期以及PHB不同亚型及其亚细胞定位有关。有观点认为PHB的抑癌或促癌取决

于其在细胞内定的定位, 浆膜表面的促癌, 核内的PHB同时有促进细胞分化和抑制细胞增殖的作用, 因而对细胞代谢、生长、分化、衰老以及凋亡等诸多方面发挥着重要的调控作用。PHB基因既能阻滞细胞周期进展, 还对DNA复制有抑制作用。

在我们的先期研究中, PHB1基因在2例LC和2例HCC共同表达差异基因中是下调基因。推测PHB1 mRNA的表达下调使肝星状细胞及HCC细胞老化表型减少, 凋亡减少, 是其得以永生化的原因之一。PHB1在LC及HCC细胞发挥作用、作用的机制以及PHB1的表达水平是否与功能平行, 有待进一步研究。从本研究结果和已有研究可以推断PHB1可能是诊断LC和HCC有效的检测标志物和治疗LC和HCC有意义的靶点。

4 参考文献

- 1 Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 237-257 [PMID: 18522878]
- 2 张弘, 黄介飞, 黄东风, 华婷琰, 魏群. 肝细胞癌组织中肿瘤相关基因的初步筛选. *中华肝病杂志* 2009; 17: 139-140
- 3 黄东风, 黄介飞, 张弘, 黄晓平, 鲍柏军, 魏群, 华婷琰. 应用基因芯片技术筛选肝硬化相关基因. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3377-3384
- 4 Zhang H, Li F, Huang J, Huang D, Hua TY, Wei Q, Zhang J, Huang H. Screening and validation of tumor-associated genes in human hepatocellular carcinoma tissues. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1048-1053 [PMID: 22281981 DOI: 10.5754/hge11894]
- 5 Theiss AL, Vijay-Kumar M, Obertone TS, Jones DP, Hansen JM, Gewirtz AT, Merlin D, Sitaraman SV. Prohibitin is a novel regulator of antioxidant response that attenuates colonic inflammation in mice. *Gastroenterology* 2009; 137: 199-208, 208. e1-e6 [PMID: 19327358 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.033]
- 6 Lee JH, Nguyen KH, Mishra S, Nyomba BL. Prohibitin is expressed in pancreatic beta-cells and protects against oxidative and proapoptotic effects of ethanol. *FEBS J* 2010; 277: 488-500 [PMID: 20030709 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07505.x]
- 7 Liu X, Ren Z, Zhan R, Wang X, Wang X, Zhang Z, Leng X, Yang Z, Qian L. Prohibitin protects against oxidative stress-induced cell injury in cultured neonatal cardiomyocyte. *Cell Stress Chaperones* 2009; 14: 311-319 [PMID: 18958584 DOI: 10.1007/s12192-008-0086-5]
- 8 Mishra S, Murphy LC, Murphy LJ. The Prohibitins: emerging roles in diverse functions. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 353-363 [PMID: 16796804]
- 9 Nijtmans LG, Artal SM, Grivell LA, Coates PJ. The mitochondrial PHB complex: roles in mitochondrial respiratory complex assembly, ageing and degenerative disease. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 143-155 [PMID: 11852914]
- 10 Sun L, Liu L, Yang XJ, Wu Z. Akt binds prohibitin 2 and relieves its repression of MyoD and muscle

■应用要点
PHB1的表达下调可能与肝硬化、肝癌的发生、发展有关, 有可能成为肝癌的诊断标志物, 靶向治疗的靶点, 有助于改善肝癌患者的预后。

■同行评价

本文通过比较肝癌组织、肝硬化组织和正常肝组织中PHB mRNA表达水平的差异,探讨PHB在肝脏疾病中的作用。PHB和肝癌的发生发展的关系已得到大量的实验证据。本文的价值在于提供了临床证据。

- differentiation. *J Cell Sci* 2004; 117: 3021-3029 [PMID: 15173318]
- 11 Buchmann AM, Swaminathan S, Thimmapaya B. Regulation of cellular genes in a chromosomal context by the retinoblastoma tumor suppressor protein. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 4565-4576 [PMID: 9671466]
- 12 Wang S, Fusaro G, Padmanabhan J, Chellappan SP. Prohibitin co-localizes with Rb in the nucleus and recruits N-CoR and HDAC1 for transcriptional repression. *Oncogene* 2002; 21: 8388-8396 [PMID: 12466959]
- 13 Fusaro G, Wang S, Chellappan S. Differential regulation of Rb family proteins and prohibitin during camptothecin-induced apoptosis. *Oncogene* 2002; 21: 4539-4548 [PMID: 12085232]
- 14 Wang S, Zhang B, Faller DV. Prohibitin requires Brg-1 and Brm for the repression of E2F and cell growth. *EMBO J* 2002; 21: 3019-3028 [PMID: 12065415]
- 15 Fusaro G, Dasgupta P, Rastogi S, Joshi B, Chellappan S. Prohibitin induces the transcriptional activity of p53 and is exported from the nucleus upon apoptotic signaling. *J Biol Chem* 2003; 278: 47853-47861 [PMID: 14500729]
- 16 Rastogi S, Joshi B, Fusaro G, Chellappan S. Camptothecin induces nuclear export of prohibitin preferentially in transformed cells through a CRM-1-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2006; 281: 2951-2959 [PMID: 16319068]
- 17 Peng X, Mehta R, Wang S, Chellappan S, Mehta RG. Prohibitin is a novel target gene of vitamin D involved in its antiproliferative action in breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 7361-7369 [PMID: 16849588]
- 18 Peng X, Mehta RG. Differential expression of prohibitin is correlated with dual action of Vitamin D as a proliferative and antiproliferative hormone in breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 446-450 [PMID: 17207617]
- 19 Rastogi S, Joshi B, Dasgupta P, Morris M, Wright K, Chellappan S. Prohibitin facilitates cellular senescence by recruiting specific corepressors to inhibit E2F target genes. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 4161-4171 [PMID: 16705168]
- 20 Dart DA, Spencer-Dene B, Gamble SC, Waxman J, Bevan CL. Manipulating prohibitin levels provides evidence for an in vivo role in androgen regulation of prostate tumours. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1157-1169 [PMID: 19635783 DOI: 10.1677/ERC-09-0028]
- 21 Liu T, Tang H, Lang Y, Liu M, Li X. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin. *Cancer Lett* 2009; 273: 233-242 [PMID: 18789835 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.08.003]
- 22 Ko KS, Tomasi ML, Iglesias-Ara A, French BA, French SW, Ramani K, Lozano JJ, Oh P, He L, Stiles BL, Li TW, Yang H, Martínez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Liver-specific deletion of prohibitin 1 results in spontaneous liver injury, fibrosis, and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology* 2010; 52: 2096-2108 [PMID: 20890892 DOI: 10.1002/hep.23919]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

