

MCL1 在鼻咽癌中的表达水平及临床意义

郭俊宇 李泽文

摘要 目的 研究髓样细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia-1 protein, MCL1) 在鼻咽癌组织和鼻咽癌细胞中的表达情况,并分析其表达水平与鼻咽癌患者临床预后指标之间的关系。**方法** 运用免疫组化方法检测鼻咽癌组织和正常鼻腔黏膜组织中 MCL1 蛋白的表达差异,并分析 MCL1 表达与鼻咽癌患者临床病理指标之间的关系;运用 Western blot 法检测人鼻咽癌细胞系 CNE2、CNE1 以及人永生化鼻黏膜上皮细胞 NP-69 中 MUC1 蛋白表达情况。**结果** 免疫组化结果显示,鼻咽癌组织中 MCL1 表达阳性率为 58.3% (35/60),在正常鼻腔黏膜组织中 MCL1 阳性表达率 23.8% (5/21),鼻咽癌组织的 MCL1 表达水平显著高于正常鼻腔黏膜组织 ($P < 0.05$); MCL1 的表达水平与鼻咽癌患者的 T 分级、临床分期及淋巴结转移显著相关 ($P < 0.05$),而与患者年龄、性别及分化程度无显著相关性 ($P > 0.05$);同时,MCL1 在鼻咽癌细胞系 CNE2 及 CNE1 中的表达高于 NP69 细胞,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);**结论** MCL1 在鼻咽癌中可能起到促进肿瘤进展的作用,患者的 MCL1 表达水平可能与其预后相关。

关键词 MCL1 基因 鼻咽癌 临床意义

中图分类号 R766.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.042

Expression of MCL1 in Human Nasopharyngeal Carcinoma and Its Clinical Significance. Guo Junyu, Li Zewen. Department of Otolaryngology, Xiaogan Central Hospital, Hubei 432100, China

Abstract Objective To explore the expression of myeloid cell leukemia 1 protein (MCL1) and its clinical significance in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngeal cells. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the MCL1 expression levels of nasopharyngeal carcinoma and normal nasal mucosal tissues, and to analysis the relationship between MCL1 expression and clinic pathological features of patients with nasopharyngeal carcinoma. Western blot was used to analysis the MCL1 expression levels of nasopharyngeal cells CNE2, CNE1 and normal nasal mucosal cell NP-69. **Results** The positive rate of MCL1 in nasopharyngeal carcinoma patients was 58.3% (35/60), and the positive rate of MCL1 in normal patients was 23.8% (5/21). The results showed the expression level of MCL1 in nasopharyngeal carcinoma was significantly higher than normal tissues ($P < 0.05$). MCL1 expression had obvious correlation with clinical stage, T stage and lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma ($P < 0.05$). The expression level of MCL1 in CNE2 and CNE1 cells was significantly higher than in NP-69 cell. **Conclusion** MCL1 is positively expressed in the majority of NPC, and its expression levels may be related to the patient's prognosis.

Key words MCL1 gene; Nasopharyngeal carcinoma; Clinical significance

鼻咽癌是最常见的头颈部恶性肿瘤之一,主要好发于我国南方及东南亚地区,据统计这些地区鼻咽癌每年的发生率可达 15~50 人/10 万,并且在近年来呈现出上升趋势^[1]。I、II 期鼻咽癌患者的预后尚可,5 年总生存率接近 80%,但 III、IV 期鼻咽癌的 5 年生存率仅达 30%~40%^[2]。目前,鼻咽癌的治疗主要以适形放疗为主,放化疗联合的综合治疗,治疗的结果不仅与病理类型、病理分级和临床分期密切相关,还与患者自身状态及相关分子的表达相关^[3]。因此,深入研究鼻咽癌的发病机制,寻找一些新的生

物标志物及靶向治疗方法,对改善鼻咽癌的治疗现状具有重要意义。

髓样细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia-1 protein, MCL1) 是一种抗凋亡蛋白,属于 Bcl-2 凋亡家族成员之一,广泛存在于哺乳动物正常细胞的线粒体中,最早由 Kozopas 等^[9]于 1993 年鉴定分离得到。人 MCL1 基因定位于染色体 1q21,编码蛋白含有 350 个氨基酸残基。在细胞的生长分化中,MCL1 作为必要的抗凋亡调控基因,可通过与抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-X 和促凋亡蛋白如 Bax、Bak、Bid 等协同作用,抑制线粒体释放细胞色素 C,引起线粒体膜的通透性发生改变,从而抑制细胞凋亡^[5]。既往研究表明,MCL1 在维持细胞分化和成熟,以及肿瘤发生、

转移等生理病理过程中可发挥重要作用,在胃癌、胰腺癌等多种肿瘤中,均存在 MCL1 的异常表达^[6,7]。目前关于 MCL1 在鼻咽癌中的研究尚不多见,因此,本研究通过分析 MCL1 在鼻咽癌组织及鼻咽癌细胞系中的表达情况,并分析其表达水平与患者临床病理特征之间的关系,探讨 MCL1 在鼻咽癌发生、发展中的作用,为鼻咽癌的临床研究及防治提供新的思路。

材料与方法

1. 一般资料:鼻咽癌组织芯片购于桂林泛谱生物科技有限公司。组织芯片内径为 2mm,呈 10 × 16 组织微阵列排列,共包括 162 点,81 例,其中包括鼻咽癌组织 60 例,正常鼻腔黏膜组织 21 例。所有鼻咽癌患者均经过临床及病理活检确诊,临床资料完整。60 例鼻咽癌患者中,临床分期 I ~ II 期 20 例,III ~ IV 期 40 例;T₁ + T₂ 期 27 例,T₃ + T₄ 期 33 例;男性患者 41 例,女性患者 19 例;高分化 33 例,中低分化 27 例;不伴颈部淋巴结转移 26 例,伴颈部淋巴结转移 34 例。

2. 实验材料及试剂:人低分化鼻咽癌 CNE2 细胞株,人高分化鼻咽癌细胞株 CNE1 来源于中国科学典型培养物保藏中心,永生化的人鼻咽部上皮细胞 NP-69 来源于湘雅大学细胞库。CNE2 和 CNE1 细胞培养于 RPMI1640 + 10% 胎牛血清的培养基中,NP-69 细胞培养于 K-SFM 无血清培养基中,置于 37℃、5% CO₂ 饱和湿度的孵育箱中进行培养,取处于对数生长期的细胞用于实验。anti-MUC1 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司(货号:ab32087),SP 免疫组化染色试剂盒购自杭州碧云天生物科技有限公司。

3. 免疫组化:(1)染色方法:石蜡组织芯片常规使用梯度二甲苯溶液和乙醇溶液中进行脱蜡,抗原修复液修复,3% H₂O₂ 孵育以消除内源性过氧化物酶的活性;以 5% ~ 10% 正常山羊血清配置的封闭液置的封闭 5 ~ 10min,置于室温孵育约 10min;一抗工作液(工作浓度 1:200)4℃ 孵育过夜;二抗工作液室温下孵育约 15 ~ 30min;PBS 冲洗后,滴加适量的碱性磷酸酶标记的链霉卵白素工作液,室温孵育约 10min;再次 PBS 冲洗,滴加 DBA 显色剂显色 15min;最后冲洗、复染、脱水、封片。染色结束后,置于高倍显微镜下拍照分析。(2)结果评定标准:由两位实验员在临床病理资料双盲的情况下进行分析。每张切片在高倍镜下(×400)随机选择 6 个视野,判断 MCL1 蛋白的表达水平。计数肿瘤细胞总个数及阳性染色细胞个数以综合计算阳性细胞百分率,最终分为阳性细胞百分率与染色强度得分的总和。细胞

染色强度得分标准如下:无着色 0 分,弱着色 1 分(浅黄色),中等着色 2 分(棕黄色),强着色 3 分(黄褐色)。阳性细胞百分率计算方法:阳性细胞 ≤ 5% 记 0 分,阳性细胞 6% ~ 25% 记 1 分,阳性细胞 26% ~ 50% 记 2 分,阳性细胞 > 50% 记 3 分。两项得分相加,判定组化结果:0 分为阴性(-),1 ~ 2 分为弱阳性(+),3 ~ 4 分为中等阳性(++),5 ~ 6 分为强阳性(+++)。

4. Western blot 法:取对数生长期的 CNE2、CNE1 及 NP69 细胞,消化后接种于直径 10cm 培养皿中,待细胞生长至 90% 融合时,用于蛋白提取及免疫蛋白印记实验。使用碧云天公司的细胞蛋白裂解液裂解细胞,提取细胞总蛋白。用 BCA 法测定蛋白浓度,并调整每组蛋白浓度为 5μg/μl。配置 10% SDS-PAGE 凝胶,每组蛋白均上样体积均为 10μl。接通电泳仪电源,调节电压为 100V,至样品和溴酚蓝到达分离胶底部时停止电泳;使用 PVDF 膜进行转膜,调节电流为 200mA,时间为 2h;使用 5% 的脱脂奶粉配置的封闭液进行封闭;加入按规定浓度稀释的一抗(1/1000),4℃ 摇床孵育过夜;PBS 洗涤后避光孵育二抗,再次洗涤后,使用 Odyssey 激光成像系统扫描图像,Quality one 软件半定量分析条带显影。

5. 统计学方法:本研究采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MCL1 蛋白在鼻咽癌组织和正常鼻腔黏膜组织中的表达差异:在高倍显微镜下可见鼻咽癌组织中 MCL1 蛋白呈显著高表达,主要表达部位在细胞质,而在正常鼻腔黏膜组织中不表达或少量表达(图 1)。经过统计分析,在 60 例鼻咽癌组织中,MCL1 蛋白的阳性表达率 58.3% (35/60),其中包含“-”25 例,“+”18 例,“++”10 例,“+++”7 例;在 21 例正常鼻腔黏膜组织中,MCL1 蛋白的阳性表达率 23.8% (5/21),其中包含“-”16 例,“+”3 例,“++”1 例,“+++”1 例;MCL1 蛋白在鼻咽癌组织表达水平显著高于正常鼻腔黏膜组织中,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

2. MCL1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系:进一步分析免疫组化染色结果与患者临床病理资料之间的关系,结果如表 2 所示,可见 MCL1 的表达水平与鼻咽癌患者的年龄、性别及病理分级无统计学意义($P > 0.05$),而与患者 T 分级、临床分期及淋巴结

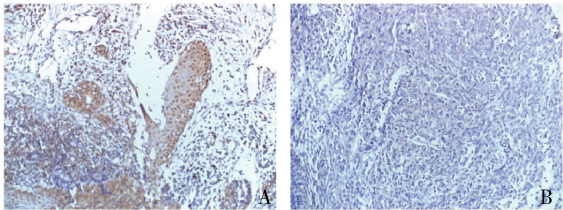


图 1 MCL1 蛋白在鼻咽癌和正常鼻腔黏膜组织中的表达情况

A. 鼻咽癌组织;B. 正常鼻腔黏膜组织

表 1 MCL1 在鼻咽癌组织和正常鼻腔黏膜组织中的表达分布情况

组别	n	-	+	++	+++	P
鼻咽癌	60	25	18	10	7	
正常鼻腔黏膜	21	16	3	1	1	<0.05

表 2 MCL1 蛋白表达与患者临床病理特征的关系

临床资料	n	阴性	阳性	P
性别				0.773
男性	41	15	26	
女性	19	10	9	
年龄(岁)				0.820
≥60	43	18	25	
<60	17	7	10	
T 分级				0.026
T ₁ + T ₂	27	20	7	
T ₃ + T ₄	33	5	28	
临床分期				0.017
I ~ II	20	16	4	
III ~ IV	40	9	31	
病理分级				0.335
高分化	33	19	14	
中 ~ 低分化	27	6	21	
淋巴结转移				0.025
无	26	19	9	
有	34	6	28	

转移显著相关,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。主要表现为 MCL1 在 T₃ + T₄ 级、II ~ IV 期患者中的表达高于 T₁ + T₂ 级、I ~ II 期患者,同时,在伴淋巴结转移的患者中,MCL1 的表达显著高于不伴淋巴结转移患者,说明 MCL1 基因可能促进鼻咽癌患者的肿瘤发生、发展和转移过程。

3. MCL1 蛋白在鼻咽癌细胞系中的表达情况:采用 Western blot 法分别检测 MCL1 蛋白在低分化鼻咽癌细胞系 CNE2,高分化鼻咽癌细胞系 CNE1 以及永生化的正常鼻黏膜上皮细胞 NP69 中的表达情况,结果如图 2 所示。对 MCL1/GAPDH 相对灰度值进行半定量分析,可见 MCL1 蛋白在鼻咽癌细胞系 CNE2 及

CNE1 中的表达高于 NP69 细胞,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

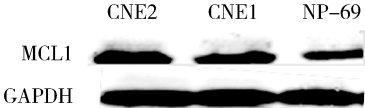


图 2 MCL1 在鼻咽癌细胞系中的表达情况

讨 论

鼻咽癌是我国南方的高发肿瘤之一,具有发生率和病死率高以及预后差等特点。对于鼻咽癌的治疗,强调以适形放疗为主,放化疗联合的综合治疗^[8]。然而由于鼻咽癌的高复发和高转移特点以及头颈部特殊解剖结构的限制,其治疗现状仍不容乐观。国外学者的一项研究综合比较近 5 年来多种肿瘤的 5 年生存率,发现相比于胃癌、肝癌等常见肿瘤治疗现状不断改善的情况,鼻咽癌的 5 年生存率并未得到显著提升^[9]。既往研究表明,鼻咽癌的发生、发展与免疫、炎症、异常增殖等息息相关,然而其具体机制还有待于进一步阐明^[10]。因此,针对鼻咽癌的发病机制开展相关研究,探寻鼻咽癌发病的基因调控及靶向治疗方法,具有重要的临床意义。

随着生活环境的恶化以及食物谱组成等改变,恶性肿瘤发生率在不断提高,国内外研究发现,其原因主要为多种癌基因的异常转录,导致癌基因表达水平升高或抑癌基因的表达水平降低,最终导致正常体细胞向无限分化的恶性肿瘤细胞的转变,肿瘤细胞在体内异常增殖,侵袭转移至邻近和远端器官,最终导致不可逆改变。基因是环境/自身因素变化导致肿瘤发生、发展的中间桥梁,肿瘤的演变,其起始即是基因的异常转录^[11]。线粒体是细胞内的能量工厂,细胞存活所需的能量主要来源于线粒体,同时,线粒体也是决定细胞存活的关键细胞器,多种死亡信号转导通路均作用于线粒体,从而导致细胞线粒体通透性发生改变,促使线粒体释放促细胞凋亡蛋白,同时损害线粒体能量产生相关蛋白。在这一过程中,位于线粒体外的 Bcl-2 家族起着重要的抗凋亡作用。Bcl-2 家族的主要成员为抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-x、MCL1 和促凋亡蛋白 Bax、Bak、Bid 等^[12]。在正常细胞中,肿瘤细胞的线粒体形态及相关的抗凋亡/凋亡蛋白表达水平达到平衡,然而这一平衡在肿瘤细胞中往往出现变化。肿瘤细胞内可能出现多种抗凋亡蛋白的上调,从而导致其异常增殖及凋亡减少,因此发现线粒体相关蛋白的异常表达并研究背后机制,从而寻找相应的治

疗靶点,是当前研究的热点问题。

MCL1 基因位于染色体 1q21,其编码的蛋白含有 350 个氨基酸残基,MCL1 基因在许多正常组织中均有广泛的表达,对维持多种细胞的成熟、存活、分化具有重要的意义,例如 T 细胞,B 细胞和巨噬细胞等细胞的成熟及分化均由 MCL1 介导。既往研究表明,MCL1 表达上调往往与肿瘤的发生息息相关,部分研究者甚至发现超过 85% 的 MCL1 转基因小鼠在两年内发生了 B 细胞淋巴瘤^[13-15]。Hernandez 等^[16]的研究结果提示 MCL1 在结肠癌组织中存在过度表达,并且与结肠癌的发生密切相关。Wertz 等^[17]研究发现在小细胞肺癌中,MCL1 可通过泛素化酶 E3 连接酶 Fbw7 降解,从而抑制肺癌细胞凋亡。此外,部分国外研究还提示 MCL1 与多发性骨髓瘤的复发、慢性粒细胞白血病和结肠癌肝转移的耐药有关^[18-20]。前期关于 MCL1 在肿瘤方面的作用研究主要集中于 MCL1 通过抗凋亡或抑制细胞自杀信号通路阻断肿瘤细胞死亡等途径发挥癌基因的作用,而 Rhonda 等^[21]研究证明 MCL1 也可以定位线粒体膜内,可以帮助生成细胞存活所需的物质,从而维持肿瘤细胞存活。综合以上研究,笔者发现 MCL1 在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用,表现为线粒体外膜上的 MCL1 可以帮助保护细胞免于凋亡,而位于线粒体内的 MCL1 则帮助促进线粒体基质中能量生成,从两方面促进肿瘤演进。尽管目前已有较多研究显示 MCL1 在多种肿瘤中呈高表达,但关于其在鼻咽癌中的作用尚未见报道。

在本研究中,笔者使用免疫组化方法检测 MCL1 蛋白在鼻咽癌组织及正常鼻腔黏膜组织中的表达差异情况。通过免疫组化染色方法,以及对阳性细胞百分率和细胞染色强度两项指标进行评分,笔者发现 MCL1 蛋白在鼻咽癌组织中表达水平较高,而在正常鼻腔黏膜组织中的表达水平较低,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。鼻咽癌组织的 MCL1 蛋白表达阳性率为 58.3% (35/60),显著高于正常鼻腔黏膜组织 23.8% (5/21),MCL1 表达可能和鼻咽癌的发生及发展具有相关性。进一步结合临床资料进行分析,结果显示 MCL1 蛋白的表达水平与鼻咽癌患者的年龄、性别及病理分级无显著相关性($P > 0.05$),而与患者 T 分级、临床分期及淋巴结转移显著相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),综合表现为 MCL1 表达水平越高的鼻咽癌患者,其恶性程度越高,预后越差。同时,与组织学研究结果一致,在鼻咽癌细胞系 CNE2 及 CNE1 中,MCL1 蛋白表达水平显著高于永生化的正

常鼻黏膜上皮细胞 NP69,差异有统计学意义($P < 0.05$)。既往研究提示,MCL1 蛋白在维持细胞存活方面发挥重要作用,因此,鼻咽癌组织中 MCL1 高表达,可能是因为 MCL1 作为癌基因,通过抗凋亡作用促使鼻咽癌细胞存活,然而其是否还能发挥其他作用,如增殖、迁移、侵袭等,还有待于进一步研究来阐明。

综上所述,本研究发现 MCL1 在鼻咽癌组织中表达水平显著高于正常鼻腔黏膜组织,在鼻咽癌细胞中表达水平高于正常鼻黏膜上皮细胞,同时,其表达水平可能与患者的 T 分级、临床分期及淋巴结转移具有正相关性。因此,MCL1 的表达与鼻咽癌的发生、发展密切相关,可能作为鼻咽癌临床诊断和靶向治疗新的生物学标志物。

参考文献

- 1 Wee JT, Ha TC, Loong SL, *et al.* Is nasopharyngeal cancer really a "Cantonese cancer"? [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(5): 517-526
- 2 Sze H, Blanchard P, Ng WT, *et al.* Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma - current recommendation and controversies [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(6): 1107-1122
- 3 Lee AW, Lin JC, Ng WT. Current management of nasopharyngeal cancer [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2012, 22(3): 233-244
- 4 Kozopas KM, Yang T, Buchan HL, *et al.* MCL1, a gene expressed in programmed myeloid cell differentiation, has sequences similarity to BCL2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3516-3520
- 5 Barbara M, Iréna L, Solange D, *et al.* Mcl-1 ubiquitination: unique regulation of an essential survival protein [J]. *Cells*, 2014, 3(2): 418-437
- 6 Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, *et al.* Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(4): 49-63
- 7 Perciavalle RM, Opferman JT, Delving deeper, *et al.* MCL-1's contributions to normal and cancer biology [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(1): 22-29
- 8 Zhang L, Chen QY, Liu H, *et al.* Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7(1): 37-52
- 9 Shaojan L, Jianji P, Lu H, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(4): 1071-1078
- 10 Wang T, Riaz N, Cheng SK, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. *J Radiat Oncol*, 2012, 1(2): 129-146
- 11 Ramakrishna, S, Suresh, B, Baek, K. H, *et al.* The role of deubiquitinating enzymes in apoptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(1): 15-26

(转第 44 页)

中断,也会导致局部组织缺血、缺氧,诱发缺血性损伤。

从出血方式和出血量方面比较,MCAO - HT 模型引起的出血为 tPA 诱导 BBB 通透性增加,而导致的“渗血”,只有少量血液进入脑组织。而 cICH 模型引起的出血为胶原酶破坏小血管壁而导致的“漏血”,大量血液进入脑组织。

笔者认为,MCAO - HT 模型可能更适用于血 - 脑脊液屏障和血管通透性对出血及其诱导脑损伤影响的研究,尤其是脑缺血后使用 tPA 溶栓治疗的使用时间窗口、给药策略等相关的一些研究。而 cICH 模型,由于大量血液成分直接进入脑组织,会诱导强烈的凝血反应、炎性反应、细胞死亡和氧化应激,因此 cICH 模型可能更适宜于研究脑出血后初始脑损伤和一系列的继发脑损伤,筛选出血性脑卒中潜在的治疗药物。

参考文献

- 1 Candelise L, Ciccone A, Motto C. Extraparenchymal bleeding predicts an unfavorable outcome in patients with hemorrhagic transformation[J]. *Stroke*, 2000, 31(7):1785 - 1791
- 2 Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):720 - 731
- 3 Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage[J]. *Lancet*, 2009, 373(9675):1632 - 1644
- 4 Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its sub-

types in Chinese vs white populations: a systematic review[J]. *Neurology*, 2013, 81(3):264 - 272

- 5 Provencio JJ, Da Silva IR, Manno EM. Intracerebral hemorrhage: new challenges and steps forward[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2013, 24(3):349 - 359
- 6 Flower O, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(2):106 - 114
- 7 Rosenberg GA, Mun - Bryce S, Wesley M, *et al.* Collagenase - induced intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Stroke*, 1990, 21(5):801 - 807
- 8 Su EJ, Fredriksson L, Geyer M, *et al.* Activation of PDGF - CC by tissue plasminogen activator impairs blood - brain barrier integrity during ischemic stroke[J]. *Nat Med*, 2008, 14(7):731 - 737
- 9 Wang Y, Zhang Z, Chow N, *et al.* An activated protein C analog with reduced anticoagulant activity extends the therapeutic window of tissue plasminogen activator for ischemic stroke in rodents[J]. *Stroke*, 2012, 43(9):2444 - 2449
- 10 Liu DZ, Ander BP, Xu H, *et al.* Blood - brain barrier breakdown and repair by Src after thrombin - induced injury[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4):526 - 533
- 11 Wagner KR, Sharp FR, Ardizzone TD, *et al.* Heme and iron metabolism: role in cerebral hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(6):629 - 652
- 12 Zazulia AR, Diringer MN, Derdeyn CP, *et al.* Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1999, 30(6):1167 - 1173

(收稿日期:2016 - 05 - 19)

(修回日期:2016 - 05 - 26)

(上接第 168 页)

- 12 Subramaniam D, Natarajan G, Ramalingam S, *et al.* Translation inhibition during cell cycle arrest and apoptosis: Mcl - 1 is a novel target for RNA binding protein CUGBP2[J]. *Am J Physiol Gas - trointest Liver Physiol*, 2008, 294(4):1025 - 1032
- 13 Dzhagalov I, Dunkle A, He YW. The anti - apoptotic Bcl - 2 family member Mcl - 1 promotes T lymphocyte survival at multiple stages[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1):521 - 528
- 14 Akgul C, Kgulc Moulding DA, White MR, *et al.* In vivo localization and stability of human Mcl - 1 using green fluorescent protein(GFP) fusion proteins[J]. *FEBS Lett*, 2000, 478(1 - 2):72 - 76
- 15 Willis SN, Chen L, Dewson G, *et al.* Proapoptotic Bak is sequestered by Mcl - 1 and Bcl - xL, but not Bcl - 2, until displaced by BH3 - only proteins[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(11):1294 - 1305
- 16 Hernandez JM, Farma JM, Coppola D, *et al.* Expression of the anti-apoptotic protein survivin in colon cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10(3):188 - 193
- 17 Wertz IE, Kusam S, Lam C, *et al.* Sensitivity to antitubulin chemo-

therapeutics is regulated by MCL1 and FBW7[J]. *Nature*, 2011, 471:110 - 114

- 18 Tárrega López PJ, Alberio JS, Rodríguez - Montes JA. Primary and secondary prevention of colorectal cancer[J]. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2014, 7:33 - 46
- 19 Townsend KJ, Trusty JL, Traupman MA, *et al.* Expression of the antiapoptotic MCL1 gene product is regulated by a mitogen activated protein kinase - mediated pathway triggered through microtubule disruption and protein kinase C[J]. *Oncogene*, 1998, 17:1223 - 1234
- 20 Eichhorn JM, Alford SE, Sakurikar N, *et al.* Molecular analysis of functional redundancy among anti - apoptotic Bcl - 2 proteins and its role in cancer cell survival[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(2):415 - 424
- 21 Rhonda M, Perciavalle, Daniel P, *et al.* Anti - apoptotic MCL - 1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration[J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(6):575 - 583

(收稿日期:2016 - 03 - 29)

(修回日期:2016 - 04 - 11)