

- BLT2 pathways in asthma [J]. *Semin Immunol*,2017,33: 44 – 51
- 9 Pu S, Ren L, Liu Q, *et al.* Loss of 5 – lipoxygenase activity protects mice against paracetamol – induced liver toxicity [J]. *Br J Pharmacol*,2016,173(1): 66 – 76
 - 10 Brogliato AR, Moor AN, Kesl SL, *et al.* Critical role of 5 – lipoxygenase and heme oxygenase – 1 in wound healing [J]. *J Invest Dermatol*,2014,134(5): 1436 – 1445
 - 11 Porter KM, Kang BY, Adesina SE, *et al.* Chronic hypoxia promotes pulmonary artery endothelial cell proliferation through H2O2 – induced 5 – lipoxygenase [J]. *PLoS One*,2014,9(6): e98532
 - 12 Chen W, Lin YC, Ma XY, *et al.* High concentrations of genistein exhibit pro – oxidant effects in primary muscle cells through mechanisms involving 5 – lipoxygenase – mediated production of reactive oxygen species [J]. *Food Chem Toxicol*,2014,67: 72 – 79
 - 13 Blömer N, Pachel C, Hofmann U, *et al.* 5 – Lipoxygenase facilitates healing after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*,2013,108(4): 367
 - 14 Xiao R, Yoshida N, Higashi Y, *et al.* Retinoic acids exhibit anti – fibrotic activity through the inhibition of 5 – lipoxygenase expression in scleroderma fibroblasts[J]. *J Dermatol*,2011,38(4): 345 – 353
 - 15 Su HH, Lin HT, Suen JL, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor – ligand axis mediates pulmonary fibroblast migration and differentiation through increased arachidonic acid metabolism[J]. *Toxicology*,2016,370: 116 – 126
- (收稿日期:2018 – 05 – 29)
(修回日期:2018 – 05 – 31)

MDR1 基因多态性与胃癌顺铂化疗疗效的相关性

韩忠诚 苏 莹 陆佳伟 冯燕艳 柳 江

摘 要 **目的** 研究多药耐药基因 MDR1 C3435T 基因多态性与胃癌患者对顺铂化疗疗效的关系。**方法** 选取 102 例经病理学确诊的胃癌患者进行顺铂方案的化疗,通过采集患者外周静脉血提取基因组 DNA 并测序分析,检测 MDR1 C3435T 基因多态性并分析基因多态性与患者化疗疗效及生存预后的关系。**结果** 102 例胃癌患者中,MDR1 C3435T C/C 基因型患者 40 例(39.2%),C/T 基因型患者 29 例(28.4%),T/T 基因型患者 33 例(32.4%),其中,C/C 基因型患者的完全缓解率 CR 为 3.9%,部分缓解率 PR 为 23.6%,有效治疗率 CR + PR 为 27.6%,明显高于 C/T(CR = 1%, PR = 2%, CR + PR = 3%)和 T/T(CR = 0, PR = 9.8%, CR + PR = 9.8%)基因型患者。与 MDR1 C3435T C/T 和 T/T 基因型患者相比,C/C 基因型患者的无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)更长(PFS: $P = 0.046$; OS: $P = 0.011$)。Log – rank 和 COX 多因素回归模型证实 MDR1 C3435T 基因多态性是影响顺铂化疗的胃癌患者生存的独立预后因素(PFS: HR = 3.488, $P = 0.005$; OS: HR = 2.418, $P = 0.035$)。**结论** MDR1 基因 C3435T 位点多态性与胃癌患者对顺铂化疗疗效和生存预后相关。

关键词 MDR1 胃癌 基因多态性 顺铂

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.008

Relationship between MDR1 Gene Polymorphism and Chemotherapy Efficacy of Gastric Cancer with Cisplatin. Han Zhongcheng, Su Ying, Lu Jiawei, *et al.* Oncology Department, The Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang 830000, China

Abstract Objective To study the relationship between the polymorphism of MDR1 C3435T gene and the efficacy of cisplatin chemotherapy in patients with gastric cancer. **Methods** Totally 102 patients with gastric cancer confirmed by pathology were treated with cisplatin chemotherapy. The genomic DNA was extracted from peripheral blood of patients and sequenced. The polymorphism of MDR1 C3435T gene was detected and the relationship between gene polymorphism and chemotherapy efficacy and survival prognosis was analyzed. **Results** Among the 102 gastric cancer patients with MDR1 C3435T, 40 cases (39.2%) were C/C genotypes, 29 cases (28.4%) were C/T genotype, 33 cases (32.4%) were T/T genotype. The complete remission rate(CR), partial remission rate(PR), and CR + PR of C/C genotypes were 3.9%, 23.6% and 27.6%, which were higher C/T genotypes(CR = 1%, PR = 2%, CR + PR = 3%) and T/T genotypes(CR = 0, PR = 9.8%, CR + PR = 9.8%). Compared with the MDR1 C3435T C/T and T/T genotype, the progression free survival time (PFS) and the total survival time (OS) of the C/C genotype patients were longer (PFS: $P = 0.046$; OS: $P = 0.011$). Log – rank and COX multivariate regression models confirm that MDR1 C3435T gene polymorphism is an independent prognostic

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660514)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤科(韩忠诚、苏莹、柳江),皮肤科(冯燕艳);215006 苏州大学附属第二医院肿瘤放射治疗科(陆佳伟)

通讯作者:柳江,主任医师,电子信箱:dempseywell@163.com

factor for the survival of patients with cisplatin chemotherapy (PFS: HR = 3.488, $P = 0.005$; OS: HR = 2.418, $P = 0.035$). **Conclusion** The C3435T polymorphism of MDR1 gene is associated with the efficacy and prognosis of cisplatin chemotherapy in gastric cancer patients.

Key words MDR1; Gastric cancer; Gene polymorphism; Cisplatin

胃癌是导致全球癌症患者死亡的第2大常见癌症,具有高发生率和病死率的特征^[1]。迄今为止,顺铂被认为是治疗胃癌的最常见化疗药物之一,其原理是通过生成DNA加合物阻碍DNA复制从而抑制癌细胞的增殖,手术切除后辅助顺铂化疗的治疗方法能够使患者具有更长的存活时间。然而,胃癌患者的化疗耐药现象依然导致患者的差预后,而化疗耐药的主要原因是药物流入和流出细胞膜受到影响^[2,3]。P-glycoprotein蛋白是由MDR1基因编码的一种影响多药耐药性发展的膜结合转运蛋白,是胃肠道抵御口服毒素的首要防线,在癌症治疗过程中能够减少多种化疗药物的胞间浓度从而导致化疗耐药^[4]。研究表明,MDR1基因的多态性能够影响P-glycoprotein的表达水平及功能,且被证实其C3435T基因型的多态性明显影响采用5-FU、奥沙利铂、多西他赛药物化疗的胃癌患者的生存预后^[5-7]。但MDR1基因多态性对顺铂化疗胃癌患者的预后影响鲜见报道,因此,本研究以顺铂治疗的胃癌患者为研究对象,检测MDR1基因C3435T位点的3种单核苷酸多态性(SNPs),结合患者的临床病例特征,探讨MDR1基因多态性与顺铂化疗疗效的关系,为胃癌患者的化疗提供更多的临床依据。

材料与方法

1. 样本资料:收集2013年3月~2015年3月于笔者医院经病理学确诊的胃癌患者共102例。纳入标准:①没有放化疗史;②ECOG行为状态评分范围在0~2分;③化疗前血常规、肾功能、肝功能都在正常值范围内;④KPS评分 ≥ 60 分。所有胃癌患者在化疗前均签署化疗知情同意书,患者的临床和病理学特征统计见表2。

2. 化疗方案及疗效评估:所有患者采用顺铂化疗,浓度为 $20\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注4天后撤掉,并于25天后再次静脉滴注4天,重复4个周期。根据世界卫生组织临床实体肿瘤评估标准RECIST对2周期化疗后的患者进行疗效评估,具体分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、进展(PD)和稳定(SD)。

3. MDR1基因多态性检测:采用含有EDTA的离心管收集化疗前患者的2ml外周静脉血,并置于

-20°C 保存。采用德国Invisorb公司生产的血液DNA提取试剂盒提取患者血淋巴细胞的基因组DNA,并利用PCR联合RFLP技术检测MDR1基因的单核苷酸多态性。PCR扩增的上游引物:5'-TGCTGGTCCTGAAGTTGATCTGTGAAC-3',下游引物:5'-ACATTAGGCAGTCACTCGATGAAGGCA-3'。采用日本东洋纺公司的KOD高保真酶PCR试剂盒,20 μl 反应体系包括:40ng基因组DNA、10 $\times$ 反应缓冲液2 μl 、2mmol/L dNTPs 2 μl 、25mmol/L MgSO_4 、上下游引物各0.5 μl 、KOD高保真酶0.5 μl 、灭菌双蒸水补齐体系至20 μl 。PCR扩增后,采用美国Omega公司的核酸纯化试剂盒回收DNA片段,并送至生工生物工程(上海)股份有限公司测序。MDR1基因的C3435T位点存在3种基因型,分别为C/C、C/T和T/T,根据测序结果对每个患者的MDR1基因型进行统计。

4. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析,MDR1各基因型频率与顺铂疗效和患者临床特征之间的关系采用 χ^2 检验分析。采用Kaplan-Meier方法计算患者的总生存时间(OS)和无进展生存时间(PFS),并用Log-rank和COX回归方法对胃癌患者进行单因素和多因素预后分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MDR1基因的遗传平衡检验:根据测序结果统计102例胃癌患者MDR1 C3435T的3种基因型频率,并采用Hardy-Weinberg定律进行遗传平衡检验。102例胃癌患者中,C/C基因型40例(39.2%),C/T基因型29例(28.4%),T/T基因型33例(32.4%),所有患者达到遗传平衡,具有群体代表性($\chi^2 = 1.656, P = 0.224$)。

2. MDR1基因C3435T多态性与患者临床资料和顺铂化疗疗效的关系:如表1所示,102例胃癌患者经顺铂化疗4个周期后,CR患者5例(4.9%),PR患者36例(35.3%),SD患者41例(40.2%),PD患者20例(19.5%)。采用 χ^2 检验检测患者的临床特征、化疗疗效与MDR1基因型的关系,结果显示C/C基因型患者的化疗有效率(CR+PR)显著高于C/T及T/T基因型($\chi^2 = 31.142, P = 0.000$),而MDR1基因

多态性与患者年龄、性别、分化程度、TNM 分期等因素之间无明显相关。

表 1 胃癌患者的 MDR1 基因多态性与临床病理资料及化疗疗效的关系[n(%)]

组别	n(%)	C/C	C/T	T/T	χ^2	P
年龄(岁)					0.165	0.921
≤55	51(50.0)	21(20.6)	14(13.7)	16(15.7)		
>55	51(50.0)	19(18.6)	15(14.7)	17(16.7)		
性别					2.274	0.321
男性	74(72.5)	28(27.5)	19(18.6)	27(26.4)		
女性	28(27.5)	12(11.7)	10(9.8)	6(6.0)		
分化程度					0.568	0.753
高/中分化	47(46.0)	18(17.6)	15(14.7)	14(13.7)		
低分化	55(54.0)	22(21.6)	14(13.7)	19(18.7)		
TNM 分期					0.473	0.789
I ~ II 期	42(41.2)	15(14.7)	12(11.7)	15(14.7)		
III 期	60(58.8)	25(24.5)	17(16.7)	18(17.6)		
顺铂化疗疗效					31.142	0.000
SD	41(40.2)	8(7.8)	18(17.6)	15(14.8)		
PD	20(19.5)	4(3.9)	8(7.8)	8(7.8)		
CR	5(4.9)	4(3.9)	1(1.0)	0(0)		
PR	36(35.3)	24(23.5)	2(1.9)	10(9.8)		
CR + PR(有效)	41(40.3)	28(27.6)	3(2.9)	10(9.8)		
SD + PD(无效)	61(59.7)	12(11.7)	26(25.4)	23(22.6)		

3. MDR1 基因 C3435T 多态性对顺铂化疗患者的 PFS 和 OS 的影响:对 102 例化疗后的胃癌患者进行 40 个月的随访,如图 1 所示,C/C 基因型患者的 PFS 和 OS 生存时间显著高于 C/T 和 T/T 基因型患者(PFS: $P=0.046$; OS: $P=0.011$)。通过 Log - rank 和 COX 多因素回归模型分析影响患者 PFS 和 OS 的预后因素,结果发现 MDR1 基因的多态性(PFS:

HR = 3. 488, $P=0.005$; OS: HR = 2. 418, $P=0.035$)和 TNM 分期(PFS: HR = 7. 914, $P=0.015$; OS: HR = 1. 925, $P=0.010$)是影响顺铂化疗胃癌患者 PFS 和 OS 的独立预后因素;细胞分化程度影响顺铂化疗胃癌患者的 PFS 和 OS 生存时间,但不是独立预后因素;年龄和性别因素与患者的 PFS 和 OS 无明显相关,见表 2 和表 3。

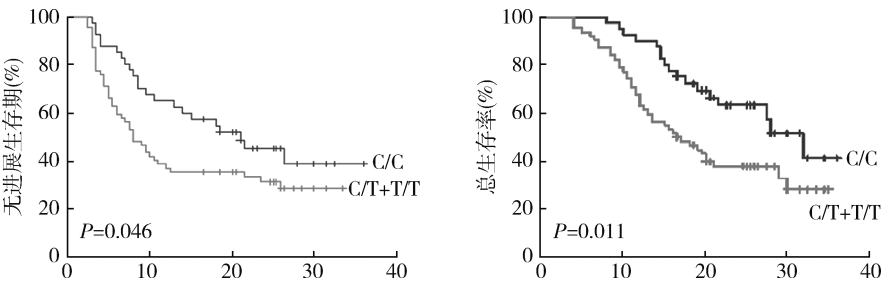


图 1 MDR1 基因 C3435T 多态性与胃癌患者 PFS 和 OS 的关系

讨 论

MDR1 基因多态性被认为能够增强化疗药物从肿瘤细胞中流出,导致血浆浓度降低,从而影响化疗效果。以往的研究发现,MDR1 基因 C3435T 位点的多态性影响多种疾病的治疗效果,如急性髓性白血病、药物反应性癫痫、多发性骨髓瘤、乳腺癌和肺癌等^[8-11]。与 C/C 基因型相比,MDR1 基因 C3435T

位点的 T/T 基因型人群血浆中的 MDR1 表达水平明显降低,而血浆中的地高辛浓度则显著增加^[12]。李英等^[13]发现,MDR1 基因 C3435T 位点的 C/C 基因型患者在经过经 5 - FU/OXA 化疗后,其化疗疗效显著高于 C/T 和 T/T 基因型的胃癌患者,这些研究结论提示 MDR1 基因多态性对化疗药物的敏感度。

表 2 影响顺铂化疗的胃癌患者 PFS 的独立预后因素分析

项目		单因素		多因素	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(岁)	≤55	0.806(0.332~1.122)	0.103	-	-
	>55				
性别	男性	1.226(0.632~2.322)	0.492	-	-
	女性				
分化程度	高/中	2.298(1.532~3.922)	0.018	1.778(0.832~2.222)	0.212
	低				
TNM 分期	I~II	8.408(1.532~55.522)	0.035	7.914(1.532~45.272)	0.015
	III				
MDR1C3435T 多态性	C/C	4.787(1.250~15.721)	0.030	3.488(1.342~5.142)	0.005
	C/T+T/T				

单因素分析 $P<0.1$ 的预后因素纳入多因素分析

表 4 影响顺铂化疗的胃癌患者 OS 的独立预后因素分析

项目		单因素		多因素	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄(岁)	≤55	0.732(0.532~1.1089)	0.127	-	-
	>55				
性别	男性	1.074(0.732~1.322)	0.612	-	-
	女性				
分化程度	高/中	1.698(0.742~2.131)	0.031	1.277(0.592~1.892)	0.407
	低				
TNM 分期	I~II	2.312(1.584~3.376)	0.003	1.925(1.290~2.871)	0.010
	III				
MDR1C3435T 多态性	C/C	3.679(1.581~7.319)	0.02	2.418(1.342~7.112)	0.035
	C/T+T/T				

单因素分析 $P<0.1$ 的预后因素纳入多因素分析

顺铂药物能够通过与细胞核内 DNA 形成加和物从而损伤 DNA 链并导致细胞死亡,而 MDR1 基因多态性影响顺铂药物治疗胃癌的相关研究鲜有报道,本研究通过检测 102 例经顺铂化疗的胃癌患者血液基因组中 MDR1 基因的多态性,发现 MDR1 C3435T 位点 C/C 基因型患者对顺铂具有更好的反应程度,其化疗疗效明显高于 C/T 和 T/T 患者,这与李英等^[15]的研究结果相似。以往研究发现,具有 MDR1 C3435 位点的 C/C 基因型个体相比 C/T 和 T/T 个体拥有更长的总生存时间(OS)和无进展生存时间(PFS)^[14,15]。本研究结果证实接受顺铂化疗的胃癌患者其 C/C 基因型个体的 OS 和 PFS 较 C/T 和 T/T 患者显著增加,而 C/T 和 T/T 患者则无明显差异,这与 Li 等^[16]研究结果一致。为了发现影响顺铂化疗的胃癌患者生存的独立预后因素,本研究分别采用 Log-rank 和 COX 多因素回归模型分析患者的临床资料,结果发现 MDR1 基因多态性、TNM 分期及胃癌细胞分化程度均能影响患者的 OS 和 PFS;MDR1 基因多态性和 TNM 分期是顺铂化疗的胃癌患者的独立

预后因素,提示两者能够直接影响胃癌患者的生存预后,证明 MDR1 基因的多态性对于个体化癌症化疗的应用具有重要的预后价值。

尽管本研究及其他一些报道证实 MDR1 基因的 C/C 基因型对癌症化疗疗效及预后具有显著的预后作用,但仍有一些报道发现其不影响癌症患者的预后甚至导致患者的差预后。Johnatty 等^[15]发现,用紫杉烷/卡铂治疗的卵巢癌患者中 MDR1 C3435T 多态性与 PFS 和 OS 之间没有关联,而具有 MDR1 的 C/C 基因型的多发性骨髓瘤和淋巴细胞白血病的患者拥有更短的生存时间^[8,10]。导致这些有争议的结果的可能原因包括所研究人群的遗传背景,化疗方案的变化,肿瘤部位和肿瘤分期,以及样本量较少等因素。

综上所述,本研究发现 MDR1 基因的 C3435T 位点的多态性与接受顺铂化疗的 102 例胃癌患者的临床预后有关,具体表现为 C/C 基因型患者的化疗疗效增加和 OS 和 PFS 生存期延长,更进一步通过 Log-rank 和 COX 多因素回归模型证实 MDR1 基因多态性是经顺铂化疗的胃癌患者的独立预后因素,为

胃癌的个体化治疗提供一定的理论依据。

参考文献

- Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I, *et al.* Medical management of gastric cancer: a 2017 update [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1):123-133
- Liu Y, Chen H, Zheng P, *et al.* ICG-001 suppresses growth of gastric cancer cells and reduces chemoresistance of cancer stem cell-like population[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 125
- Marin JJ, Al-Abdulla R, Lozano E, *et al.* Mechanisms of resistance to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(3): 318-334
- Su JL, Wang CH, Kang HG, *et al.* Association between MDR1 gene of gastrointestinal tumors, the expression of P-glycoprotein and resistance to chemotherapeutic drugs[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3510-3514
- Fan YF, Zhang W, Zeng L, *et al.* Dacomitinib antagonizes multidrug resistance (MDR) in cancer cells by inhibiting the efflux activity of ABCB1 and ABCG2 transporters [J]. *Cancer Lett*, 2018, 421: 186-198
- Wang C, Xi W, Jiang J, *et al.* Metronomic chemotherapy remodel cancer-associated fibroblasts to decrease chemoresistance of gastric cancer in nude mice[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 7903-7909
- Tang H, Zeng L, Wang J, *et al.* Reversal of 5-fluorouracil resistance by EGCG is mediated by inactivation of TFAP2A/VEGF signaling pathway and down-regulation of MDR-1 and P-gp expression in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82842-82853
- Ramírez-Pacheco A, Moreno-Guerrero S, Alamillo I, *et al.* Mexican childhood acute lymphoblastic leukemia: a pilot study of the MDR1 and MTHFR gene polymorphisms and their associations with clinical outcomes[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(10):

597-602

- Smolarz B, Skalski D, Rysz A, *et al.* Polymorphism of the multidrug resistance 1 gene MDR1, G2677T/A (rs2032582) and the risk of drug-resistant epilepsy in the Polish adult population[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(4): 849-855
- Xiao Z, Yin G, Ni Y, *et al.* MDR1 polymorphisms affect the outcome of Chinese multiple myeloma patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 743-748
- Abuhaliema AM, Yousef AM, Elmadany NN, *et al.* Influence of genotype and haplotype of MDR1 (C3435T, G2677A/T, C1236T) on the incidence of breast cancer - a case-control study in Jordan[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(1): 261-266
- Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 20(6): 391-414
- 李英, 何耿劲, 严鹏伟, 等. MDR1 基因多态性与晚期胃癌化疗敏感性的关系[J]. *江苏医药*, 2016, 42(5):548-551
- Basmaci C, Pehlivan M, Tomatir A, *et al.* Effects of TNF α , NOS3, MDR1 gene polymorphisms on clinical parameters, prognosis and survival of multiple myeloma cases[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3): 1009-1014
- Johnatty SE, Beesley J, Gao B, *et al.* ABCB1 (MDR1) polymorphisms and ovarian cancer progression and survival: a comprehensive analysis from the Ovarian Cancer Association Consortium and The Cancer Genome Atlas[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(1): 8-14
- Li Y, Yan PW, Huang XE, *et al.* MDR1 gene C3435T polymorphism is associated with clinical outcomes in gastric cancer patients treated with postoperative adjuvant chemotherapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(9): 2405-2409

(收稿日期:2018-05-20)

(修回日期:2018-06-14)

(上接第 11 页)

- Gibellini L, Pinti M, Boraldi F, *et al.* Silencing of mitochondrial Lon protease deeply impairs mitochondrial proteome and function in colon cancer cells[J]. *FASEB J*, 2014, 28(12): 5122-5135
- Jorissen RN, Gibbs P, Christie M, *et al.* Metastasis-associated gene expression changes predict poor outcomes in patients with dukes stage B and C colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(24): 7642-7651
- Quiros PM, Espanol Y, Acin-Perez R, *et al.* ATP-dependent Lon protease controls tumor bioenergetics by reprogramming mitochondrial activity[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(2): 542-556
- 金冬林, 王文超, 王军, 等. 大肠癌 LONP1 表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. *现代医学*, 2016, 3: 324-329
- Bogunovic D, O'Neill DW, Belitskaya-Levy I, *et al.* Immune profile and mitotic index of metastatic melanoma lesions enhance clinical staging in predicting patient survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(48): 20429-20434
- Luo B, Wang M, Hou N, *et al.* ATP-dependent Lon protease contributes to helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis[J]. *Neoplasia*, 2016, 18(4): 242-252
- Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: an overview of bacterial virulence factors and pathogenesis[J]. *Biomed J*, 2016, 39(1): 14-23
- Machado AM, Desler C, Boggild S, *et al.* Helicobacter pylori infection affects mitochondrial function and DNA repair, thus, mediating genetic instability in gastric cells[J]. *Mech Ageing Dev*, 2013, 134

(10): 460-466

- Zhang B, Shen XL, Liang R, *et al.* Protective role of the mitochondrial Lon protease 1 in ochratoxin A-induced cytotoxicity in HEK293 cells[J]. *J Proteomics*, 2014, 101: 154-168
- Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets[J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45: e45
- Nie X, Li M, Lu B, *et al.* Down-regulating overexpressed human Lon in cervical cancer suppresses cell proliferation and bioenergetics [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81084
- Bayot A, Gareil M, Chavatte L, *et al.* Effect of Lon protease knock-down on mitochondrial function in HeLa cells[J]. *Biochimie*, 2014, 100: 38-47
- Liu Y, Lan L, Huang K, *et al.* Inhibition of Lon blocks cell proliferation, enhances chemosensitivity by promoting apoptosis and decreases cellular bioenergetics of bladder cancer: potential roles of Lon as a prognostic marker and therapeutic target in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11209-11224
- Bernstein SH, Venkatesh S, Li M, *et al.* The mitochondrial ATP-dependent Lon protease: a novel target in lymphoma death mediated by the synthetic triterpenoid CDDO and its derivatives[J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3321-3329
- Wang HM, Cheng KC, Lin CJ, *et al.* Obtusilactone A and (-)-sesamin induce apoptosis in human lung cancer cells by inhibiting mitochondrial Lon protease and activating DNA damage checkpoints[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12): 2612-2620

(收稿日期:2018-06-07)

(修回日期:2018-06-26)