



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.022

· 继续教育园地 ·

14-3-3 蛋白影响肿瘤放射敏感性的机制研究进展

徐月辰 汪红艳 王凡

[摘要] 14-3-3 蛋白是一组常表达于真核生物中的小分子蛋白质,随着近年来对其功能研究不断加深,相关研究发现其在肿瘤的发生发展及放射敏感性中具有重要意义,其机制可能与 14-3-3 蛋白对 DNA 损伤后修复、细胞周期调控、信号转导等多种途径有关。本文就 14-3-3 蛋白对不同肿瘤放射敏感性的影响进行综述。

[关键词] 14-3-3 蛋白; 肿瘤; 放射敏感性

[中图分类号] R730 **[文献标识码]** A

14-3-3 蛋白首先在牛脑组织中被发现,其存在于所有真核生物中,尤其在哺乳动物的大脑中高度同源。14-3-3 蛋白家族通过与多种不同的蛋白质配体结合而参与多种生物学活动,其可在肿瘤组织中表达,并调控肿瘤的发生和发展^[1]。近期研究结果显示,在不同类型的肿瘤中,14-3-3 蛋白过表达会抑制或促进肿瘤的发生发展,甚至在同一类型的肿瘤中,14-3-3 蛋白对肿瘤组织的发生发展及放射敏感性都有不同的影响,同时 14-3-3 蛋白的不同亚型对不同肿瘤的影响也不尽相同^[2-4]。

一、14-3-3 蛋白及其在肿瘤中的意义

14-3-3 蛋白有 β 、 ε 、 γ 、 η 、 ζ 、 σ 和 θ 七种亚型,包括 48 类 153 种异构体,其分子量约为 25 ~ 30 KD,均存在于人体中并在人体内以某种形式发挥作用^[5]。14-3-3 蛋白在肿瘤中发挥不可或缺的作用,其可与涉及信号转导、细胞周期控制、细胞内运输/靶向、细胞骨架结构、转录、DNA 复制和细胞凋亡的多种蛋白结合,也可作为癌基因或抑癌基因^[6]。

14-3-3 蛋白家族在肿瘤中的作用机制以 14-3-3 σ 蛋白和 14-3-3 ζ 蛋白的研究较多。14-3-3 σ 蛋白最初被命名为人类乳腺上皮标志物 1(HMEM1),并被鉴定为抑癌基因,其表达下调或缺失可促进恶性肿瘤的发展。现如今 14-3-3 σ 蛋白已被发现在多种肿瘤(如皮肤癌、口腔鳞癌、原发性膀胱癌、外阴鳞癌、肝细

基金项目:安徽省高校自然科学研究项目(KJ2016A341);安徽省教学研究项目(2019jyxm0994)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院放疗科

通讯作者:王凡,E-mail:wangfan1965@126.com

- [21] Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109: 60-67.
- [22] Mitsui Y, Miyoshi A, Okamoto K, et al. Different phenotypes of gastric fundic gland polyposis and cancer in patients with familial adenomatous polyposis depending on Helicobacter pylori infection[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(6): 1294-1300.
- [23] Vos S, van der Post RS, Brosens LAA. Gastric Epithelial Polyps: When to Ponder, When to Panic[J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13(3): 431-452.
- [24] Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(17-18): 530-534.
- [25] 邹蕊霞, 褚传莲, 张琳璐, 等. 抗体分型检测对幽门螺杆菌感染的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(14): 65-68.
- [26] Nejati S, Karkhah A, Darvish H, et al. Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders[J]. Microb Pathog, 2018, 117: 43-48.
- [27] 袁林, 丁松泽, 张延瑞, 等. 不同类型幽门螺杆菌在慢性胃病中感染情况及对胃泌素-17 和胃蛋白酶原的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(4): 382-385.
- [28] Fischbach W, Malferttheiner P. Helicobacter pylori infection[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(25): 429-436.
- [29] 宫艳艳, 李连香, 归巧娜. 西安地区体检人群幽门螺杆菌感染及分型状况调查[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 116-118, 128.
- [30] 郭金芝, 汤胜君, 王德录, 等. 幽门螺杆菌分型与上消化道疾病及幽

门螺杆菌根除效果的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(7): 128-131.

- [31] Hu HY, Zhang Q, Chen GY, et al. Risk factors and clinical correlates of neoplastic transformation in gastric hyperplastic polyps in Chinese patients[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2582.
- [32] Cao H, Wang B, Zhang Z, et al. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24121 northern Chinese patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(7): 1175-1180.
- [33] Chmiela M, Karwowska Z, Goneiara W, et al. Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(9): 1521-1540.
- [34] 庞训雷, 李莉, 王艳红, 等. 不同 Hp 分型增生性胃息肉患者血清 PGI、PGII、G17 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2018, 58(24): 67-69.
- [35] 邢军奇, 牟寒霜. 慢性胃炎病情严重程度与幽门螺杆菌抗体分型的相关性[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(25): 96-99.
- [36] 苏莎莎, 徐杰. 胃底腺息肉与幽门螺旋杆菌感染的关系[J]. 医学食疗与健康, 2019(21): 2-3.
- [37] 钱冬梅, 马荣, 常晓红. 血清幽门螺杆菌分型测定在幽门螺杆菌相关性上消化道疾病中的价值[J]. 兵团医学, 2018(3): 53-54.
- [38] Tonkic A, Vukovic J, Vrebalov Cindro P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(17): 530-534.

(收稿日期: 2022-09-28)

(本文编辑: 高婷)

胞癌、结直肠癌及胃癌)细胞中表达下调;相反,在乳腺癌、胃癌和胰腺癌中则经常观察到其高表达,且为患者生存率差的独立危险因素^[7]。因此,14-3-3 σ 蛋白在人类不同种类恶性肿瘤中的生物学作用可能因具体肿瘤类型的不同而异。有关 14-3-3 σ 蛋白影响肿瘤发生机制的研究发现,14-3-3 σ 蛋白与细胞增殖和死亡,特别是细胞凋亡密切相关;14-3-3 σ 蛋白的高表达可降低癌细胞活性,减弱癌细胞增殖能力,同时 14-3-3 σ 蛋白还可通过与磷酸化 Bad 蛋白结合的方式介导肿瘤凋亡^[8]。关于 14-3-3 蛋白家族的另一亚型 14-3-3 ζ 蛋白的研究结论较为一致,均表明该基因表达上调会促进肿瘤的发生发展,甚至侵袭转移,即起到癌基因作用,14-3-3 ζ 蛋白已被发现与多种常见肿瘤的发生发展息息相关,已有研究在肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌及头颈部鳞状细胞癌中发现 14-3-3 ζ 蛋白表达呈阳性^[9-12]。

二、14-3-3 蛋白对不同肿瘤放射敏感性的影响

近年来有关 14-3-3 蛋白对不同肿瘤放射敏感性的影响逐渐被关注和重视,但相关研究并不多,有文献报道 14-3-3 蛋白家族的个别亚型会促进肿瘤组织放射抵抗的发生,针对该现象的机制研究主要集中于 14-3-3 σ 蛋白这一亚型上。

肿瘤的放射治疗抵抗是影响肿瘤治疗效果的重要因素,放射治疗机制是通过诱导 DNA 双链断裂(DSB)从而促使肿瘤细胞凋亡或通过有丝分裂灾难(MC)导致肿瘤细胞死亡而成为恶性肿瘤的常见治疗手段,DNA 损伤修复可被认为是产生电离辐射(IR)抵抗的重要机制。有研究为确定 14-3-3 σ 蛋白在 DNA 损伤和 IR 抵抗中的作用,建立了 MiaPaCa-2/ σ (14-3-3 σ 蛋白高表达)和 BxPC-3/Sh- σ (14-3-3 σ 蛋白低表达)两个肿瘤细胞系,研究者首先通过检查 γ -H2AX(一种 DNA 损伤标记物)来确定 IR 后 10 个 MiaPaCa-2/ σ 细胞系中 IR 诱导的 DNA 损伤在不同时间的积累,结果发现 IR 后 1 小时,14-3-3 σ 蛋白高表达的肿瘤细胞出现 DNA 损伤修复^[13]。进一步的机制研究发现,与其各自的对照细胞相比,在 14-3-3 σ 蛋白高表达的肿瘤细胞系中,聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 1(PARP1)蛋白合成显著增加,而在 14-3-3 σ 蛋白低表达的肿瘤细胞系中,PARP1 蛋白合成明显降低。因此,14-3-3 σ 蛋白可通过上调 PARP1 表达进而有助于修复 DSB。

14-3-3 σ 蛋白是 DNA 损伤后肿瘤细胞周期的重要调节剂,研究发现 14-3-3 σ 蛋白可阻断肿瘤细胞于 G₂/M 期,有助于细胞存活,并有效增强 DNA 损伤修复的能力^[14]。在被 γ 射线或损伤 DNA 的药物诱导后,p53 还可激活 14-3-3 σ 蛋白的表达,导致细胞周期停滞在 G₂/M 检查点。14-3-3 σ 蛋白高表达的肿瘤细胞比 14-3-3 σ 蛋白低表达的肿瘤细胞产生更多 G₂/M 富集,14-3-3 σ 蛋白的低表达则导致 IR 后 24 h 肿瘤细胞在 G₂/M 群体中的积聚明显减少^[15]。缺乏 14-3-3 σ 蛋白的 HCT116 细胞系在破坏 DNA 的药物治疗后进入 MC^[16],细胞周期将不会维持在 G₂/M 检查点,而是进入异常的有丝分裂,从而进一步导致肿瘤治疗的敏感性增加。14-3-3 σ 蛋白造成这种细胞周期停滞的深入机制研究发现,细胞周期监测点激酶(Chk)2 可诱导细胞周期阻滞,Chk2 调控了几个下游效应分子,这些分子是 14-3-3 σ 蛋白的已知配体,且其对 DNA 损伤后的细胞周期进程具有重要

意义^[17-18]。有研究发现 Chk2 表达在 14-3-3 σ 蛋白高表达的细胞中上调,在 14-3-3 σ 蛋白低表达的细胞中下调,因此,除上调 PARP1 表达外,14-3-3 σ 蛋白还可能上调 Chk2 表达^[19]。由此可见,14-3-3 σ 蛋白通过将癌细胞阻滞在 IR 后的 G₂/M 期并通过增加 IR 诱导的 DSB 修复来促进 IR 抵抗,修复活性的提高是由于 14-3-3 σ 蛋白介导 PARP1 表达的上调,促进了 DNA 损伤部位修复 DSB,IR 后 G₂/M 阻滞增加是由于 14-3-3 σ 蛋白诱导的 Chk2 表达,此为 14-3-3 σ 蛋白增强 DNA 损伤修复并导致 IR 抵抗的另一重要机制。

由此可见,14-3-3 蛋白通过多种机制促进肿瘤细胞放射抵抗的发生,虽然近年来关于 14-3-3 蛋白在不同肿瘤放射治疗中意义的研究不多,但这一结论也在其中一些肿瘤疾病中得到了印证。此外也有研究得出了与上述研究不同的结果,本文整理了 14-3-3 蛋白表达在以下几种肿瘤中对于放射治疗的影响。

1. 鼻咽癌:虽然在上述机制研究中显示,14-3-3 σ 蛋白可能会促进放射抵抗的发生,然而 14-3-3 σ 蛋白在鼻咽癌(NPC)放射抵抗中的作用却与上述研究结论不同。Yi 等^[20]采用免疫组化评估了 149 种放射敏感性不同的 NPC 样本中的 4 种蛋白质(14-3-3 σ 、Maspin、RKIP 和 GRP78)的表达,依序进行 logistic 回归分析,以识别 NPC 放射抵抗的独立预测因子并建立风险评分模型,构建了风险评分模型 $Z = -3.189 - 1.478(14-3-3\sigma) - 1.082(\text{Maspin}) - 1.666(\text{RKIP}) + 2.499(\text{GRP78}) + 2.597(\text{TNM 阶段})$,高危评分与 NPC 放射抵抗密切相关,由此推断 14-3-3 σ 蛋白的高表达可能与 NPC 放疗抵抗呈负相关。石慧英^[21]在研究抑癌基因 p53 对 NPC 放射敏感性的影响时,设计了抑制 p53 基因的 CNE2 sip53 细胞株和对照组 CNE2/pSUPE 细胞株,发现接受放射线后 14-3-3 σ 蛋白仅在对照组 CNE2/pSUPE 细胞株中上调,而在 CNE2 sip53 细胞株中无明显变化,由此可见 14-3-3 σ 蛋白参与了 p53 基因诱导的 NPC 放射敏感性变化,从而减弱了放射抵抗的发生。冯雪萍^[22]的研究更加明确地指出,14-3-3 σ 蛋白能够减弱低分化鼻咽鳞癌细胞株(CNE2-IR)的放射抵抗。

2. 骨肉瘤:除 NPC,另有研究发现,14-3-3 σ 蛋白上调了骨肉瘤细胞的放射敏感性。Li 等^[23]在研究骨肉瘤的放射敏感性因素时,发现去甲基化剂 5-Aza-2-脱氧胞苷(5-Aza-Cdr)对人骨肉瘤细胞株放射敏感性的增敏作用通过上调 14-3-3 σ 蛋白水平来实现。5-Aza-Cdr 恢复了细胞 14-3-3 σ 蛋白、Chk2 和死亡相关蛋白激酶(DDAPK)1 的 mRNA 表达,并伴有启动子的去甲基化,通过调控细胞周期提高了骨肉瘤细胞的放射敏感性。

3. 胶质瘤:除 14-3-3 σ 蛋白,14-3-3 η 蛋白同样在放射敏感性中具有重要意义。Park 等^[24]用荧光素酶 shRNA 或靶向 14-3-3 η 蛋白的 shRNA(sh14-3-3 η -179 和-616)转染 HeLa 细胞,然后以不同剂量的放射线照射,观察到在 14-3-3 η 蛋白低表达组中的细胞生存活力较低,这表明 14-3-3 η 蛋白低表达可能具有放射增敏作用;作者进一步研究了放射增敏作用与有丝分裂细胞死亡之间的关系,结果表明,与放疗联合时,14-3-3 η 蛋白低表达的细胞中有丝分裂细胞死亡的增加可导致癌细胞死亡增加。因此,14-3-3 η 蛋白低表达介导的放射增敏作用伴随着 DNA 损伤的增加和有丝分裂细胞的死亡。这种放射增敏作用是由于 14-3-3 η 蛋白低表达导致有丝分裂细胞死亡增加,14-3-3 η 蛋白

可能是克服胶质母细胞瘤放射耐受性的治疗靶标。

4. 肝癌:相关研究显示 14-3-3 ζ 蛋白过表达会促进肿瘤发生发展,而在放射治疗中 14-3-3 ζ 蛋白过表达可导致肝癌放射抵抗的发生^[10]。Lee 等^[25]研究发现,与未接受 IR 的 CD133⁺ 细胞比较,IR 后 CD133⁺ 细胞的 14-3-3 ζ 蛋白表达上调了约 1.5 倍 ($P < 0.05$),未接受 IR 治疗时 CD133⁺ 和 CD133⁻ 细胞间的 14-3-3 ζ 蛋白表达相似,这些结果表明只有当肝癌细胞接受 IR 治疗时,14-3-3 ζ 蛋白才对肝癌干细胞起作用。在 IR 后 96 小时,LV- ζ CD133⁺ 细胞(14-3-3 ζ 蛋白低表达的 LV 细胞系,其 14-3-3 ζ 蛋白表达量下降约 70%)的细胞活力与 LV-NC CD133⁺ 细胞相比显著降低($P < 0.05$),提示 14-3-3 ζ 蛋白低表达可减轻放射抵抗,从而抑制 IR 后 CD133⁺ 肝癌干细胞的细胞活力。由此可见,14-3-3 ζ 蛋白低表达可增强 CD133⁺ 肝癌干细胞的放射敏感性和放射诱导的凋亡,即 14-3-3 ζ 蛋白的表达促进了放射抵抗发生。

5. 膀胱癌:研究发现,与 14-3-3 ζ 蛋白低表达的膀胱癌细胞比较,14-3-3 ζ 蛋白高表达的膀胱癌细胞对环境胁迫诱导的凋亡敏感性较低。为了证实这一观点,Yu 等^[26]通过基因技术在 RT4 细胞(接受 IR 的细胞系)中过表达了 14-3-3 ζ 蛋白,基因转染后 48 h,参与内肽酶介导的细胞凋亡的基因的表达水平下调,14-3-3 ζ 蛋白过表达减慢了 RT4 细胞中 6 Gy 辐射触发的细胞死亡过程。由此可见,与 14-3-3 ζ 蛋白在肝癌中的作用相同,14-3-3 ζ 蛋白也可提高膀胱癌的放疗抵抗。

有关 14-3-3 蛋白在肿瘤放射敏感性中作用的研究有待深入,从以上的文献报道来看,并不足以得出 14-3-3 蛋白在肿瘤放射敏感性中的一致性规律,从已有的研究中可发现 14-3-3 σ 蛋白、14-3-3 ζ 蛋白与 14-3-3 η 蛋白可能促进了大部分肿瘤的放射抵抗,但是在 NPC 和骨肉瘤中,14-3-3 σ 蛋白表达的上调可提高肿瘤放射敏感性。

三、总结

综上所述,14-3-3 ζ 蛋白在不同肿瘤中的作用基本一致,在肿瘤发生发展中 14-3-3 ζ 蛋白作为癌基因促进肿瘤细胞的增殖,其高表达促进肿瘤的侵袭和转移,也促进了放射抵抗的发生,同时预示着患者更差的预后。14-3-3 σ 蛋白在肿瘤中的意义相对复杂,综合大部分研究来看,其虽然作为抑癌基因在大部分肿瘤中低表达,且抑制肿瘤细胞的增殖,然而在某些肿瘤的侵袭和转移中却作为癌基因发挥着促进作用,14-3-3 σ 蛋白可通过增强 DNA 损伤修复的机制导致放射抵抗,但在不同肿瘤类型中,对于肿瘤细胞放射抵抗的影响也有不同。本文所纳入的研究数量仍有不足,主要是针对 14-3-3 σ 和 14-3-3 ζ 两种蛋白的归纳,且未得出 14-3-3 蛋白在肿瘤中作用机制的一致性结论,其在肿瘤放射敏感性中的机制还有待于进一步的深入研究,但 14-3-3 蛋白家族在肿瘤的发生发展和肿瘤细胞的放射抵抗及肿瘤患者预后等多方面仍具有重要意义,可能会影响肿瘤患者的治疗方案,将来可能成为肿瘤治疗的新靶点。

参 考 文 献

[1] 褚明辉,汪发九,赵国芳. 14-3-3 zeta 在人类常见恶性肿瘤中的研究进展现代实用医学[J]. 现代实用医学,2020,32(11):1433-1436.

- [2] Mei J, Liu Y, Xu R, et al. Characterization of the expression and prognostic value of 14-3-3 isoforms in breast cancer[J]. Aging, 2020, 12(19):19597-19617.
- [3] Cho E, Park JY. Emerging roles of 14-3-3 γ in the brain disorder[J]. BMB reports, 2020, 53(10):500-511.
- [4] Ruff SE, Vasilyev N, Nudler E, et al. PIM1 phosphorylation of the androgen receptor and 14-3-3 ζ regulates gene transcription in prostate cancer[J]. Commun Biol, 2021, 4(1):1221.
- [5] Obsilova V, Obsil T. Structural insights into the functional roles of 14-3-3 proteins[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9:1016071.
- [6] Fan X, Cui L, Zeng Y, et al. 14-3-3 Proteins Are on the Crossroads of the Cancer, Aging, and Age-Related Neurodegenerative Disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14):3518.
- [7] Aljabal G, Yap BK. 14-3-3 σ and Its Modulators in Cancer[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(12):441.
- [8] Song J, Liu Y, Liu F, et al. The 14-3-3 σ protein promotes HCC anoikis resistance by inhibiting EGFR degradation and thereby activating the EGFR-dependent ERK1/2 signaling pathway[J]. Theranostics, 2021, 11(3):996-1015.
- [9] Cui J, Song Y, Han X, et al. Targeting 14-3-3 ζ Overcomes Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Adenocarcinoma via BMP2/Smad/ID1 Signaling[J]. Front Oncol, 2020, 10:542007.
- [10] Wei L, Hu N, Ye M, et al. Overexpression of 14-3-3 ζ primes disease recurrence, metastasis and resistance to chemotherapy by inducing epithelial-mesenchymal transition in NSCLC[J]. Aging, 2022, 14(14):5838-5854.
- [11] Lu L, Zhang J, Fan W, et al. Deregulated 14-3-3 ζ and methionine adenosyltransferase α 1 interplay promotes liver cancer tumorigenesis in mice and humans[J]. Oncogene, 2021, 40(39):5866-5879.
- [12] 简如丽, 刘霆. 14-3-3 ζ 蛋白在肝细胞癌发生发展中的作用及研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7):884-889.
- [13] Qin L, Dong Z, Zhang JT. Reversible epigenetic regulation of 14-3-3 sigma expression in acquired gemcitabine resistance by Uhrf1 and DNA methyltransferase 1[J]. Mol Pharmacol, 2014, 86(5):561-569.
- [14] Wu Q, Fan H, Lang R, et al. Overexpression of 14-3-3 σ Modulates Cholangiocarcinoma Cell Survival by PI3K/Akt Signaling[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:3740418.
- [15] Chen Y, Li Z, Dong Z, et al. 14-3-3 σ Contributes to Radioresistance By Regulating DNA Repair and Cell Cycle via PARP1 and CHK2[J]. Mol Cancer Res, 2017, 15(4):418-428.
- [16] Feng J, Leng J, Zhao C, et al. High expression of 14-3-3 σ indicates poor prognosis and progression of lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2022, 24(1):203-203.
- [17] Qu JH, Tarasov KV, Chakir K, et al. Proteomic Landscape and Deduced Functions of the Cardiac 14-3-3 Protein Interactome[J]. Cells, 2022, 11(21):3496.
- [18] Aljabal G, Yap BK. In Silico Studies on GCP-Lys-OMe as a Potential 14-3-3 σ Homodimer Stabilizer[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15(10):1290.
- [19] Chen Y, Li Z, Dong Z, et al. 14-3-3 σ Contributes to Radioresistance By Regulating DNA Repair and Cell Cycle via PARP1 and CHK2[J]. Mol Cancer Res, 2017, 15(4):418-428.
- [20] Yi HM, Yi H, Zhu JF, et al. A five-variable signature predicts radioresistance and prognosis in nasopharyngeal carcinoma patients receiving radical radiotherapy[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3):2941-2949.
- [21] 石慧英. p53 介导鼻咽癌放射生物学效应的蛋白质组学研究[D]. 长沙:中南大学, 2008.
- [22] 冯雪萍. 鼻咽癌放疗抗拒性的蛋白质组学研究[D]. 长沙:中南大学, 2010.
- [23] Li Y, Geng P, Jiang W, et al. Enhancement of radiosensitivity by 5-Aza-CdR through activation of G2/M checkpoint response and apoptosis in osteosarcoma cells[J]. Tumour Biol, 2014, 35(5):4831-4839.
- [24] Park GY, Han JY, Han YK, et al. 14-3-3 eta depletion sensitizes glioblastoma cells to irradiation due to enhanced mitotic cell death[J]. Cancer Gene Ther, 2014, 21(4):158-163.
- [25] Lee YK, Hur W, Lee SW, et al. Knockdown of 14-3-3 ζ enhances radio-sensitivity and radio-induced apoptosis in CD133(+) liver cancer stem cells[J]. Exp Mol Med, 2014, 46(2):e77.
- [26] Yu CC, Li CF, Chen IH, et al. YWHAZ amplification/overexpression defines aggressive bladder cancer and contributes to chemo-/radio-resistance by suppressing caspase-mediated apoptosis[J]. J Pathol, 2019, 248(4):476-487.

(收稿日期:2022-10-24)

(本文编辑:余晓曼)