

天然免疫分子乳铁蛋白抑制鼻咽癌的发生发展*

黄宏斌^{1, 2, 3)} 邓 敏¹⁾ 郑 瑛¹⁾ 马 健^{1, 2)} 张文玲¹⁾ 周艳宏¹⁾
廖前进¹⁾ 熊 炜^{1, 2)} 李小玲^{1, 2)} 曾朝阳^{1, 2)**} 李桂源^{1, 2)**}

⁽¹⁾中南大学肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室及教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078;

⁽²⁾中南大学湘雅三医院疾病基因组研究中心, 湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室, 长沙 410013;

⁽³⁾国防科技大学信息系统工程重点实验室, 长沙 410073)

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00540

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的发病具有明显的区域和人种聚集性, 主要高发于中国南方和东南亚一些国家; 鼻咽癌发病还具有明显的家族聚集性, 有癌家族史的鼻咽癌患者约占 10%, 而且大部分发生在一级亲属中^[1-4]。明显的区域和人群聚集以及高比例的家族性发病提示遗传因素在鼻咽癌的发病过程中具有重要作用^[1]。同时, 鼻咽癌的发病又与环境因素密不可分, EB 病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)感染是鼻咽癌发病过程中比较明确的环境致癌因素之一^[5-8], 绝大多数鼻咽癌患者为 EB 病毒阳性, 体内高滴度的 EB 病毒抗体是鼻咽癌的独立预测指标。但 EB 病毒在人群中广泛感染, 血清学调查显示, 我国 3~5 岁儿童 EB 病毒 VCA-IgG 抗体阳性率超过 90%, 大部分人终生潜伏感染 EB 病毒, 但仅有极少数人癌变, 提示遗传因素与环境因素间存在复杂的相互作用, 深入探讨遗传因素与环境因素间的交互作用机制是鼻咽癌病因发病学研究中的重要科学问题^[1]。

1 乳铁蛋白基因是染色体 3p21 区域鼻咽癌候选抑瘤/易感基因

鼻咽癌具有基因组不稳定的特性, 20 世纪末李桂源课题组利用分布于全基因组的 289 个微卫星多态位点对 97 例鼻咽癌样本进行了全基因组等位基因不平衡(allelic imbalance)扫描, 结合对 42 例鼻咽癌活检标本进行比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH), 发现并验证了染色体 3p、6q、7q、9p、16q 等区域为鼻咽癌基因组中

常见的高频杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)区域^[9], 并对 3 号染色体短臂上的最小共同缺失区进行了精细定位, 确证 3 号染色体短臂缺失是鼻咽癌发病过程中的常见分子事件^[10], 在该染色体区域存在重要的抑瘤基因。随后位于该染色体区域的一些鼻咽癌候选抑瘤基因(tumor suppressor gene, TSG)相继被分离和克隆^[11-14]。

另外 Xiong(熊炜)等^[15]利用 18 个鼻咽癌多发家系, 通过连锁分析(linkage analysis)发现了染色体 3p21 上 13.6 厘摩(centi-Morgan, cM)区域与鼻咽癌发病紧密连锁, 并通过传递不平衡分析进行了验证^[16], 证实该染色体区域存在鼻咽癌的易感基因。2009 年, Mushiroda 等利用最新的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)策略在另一个完全独立的样本——马来西亚华人中重复了该结果, 发现染色体 3p21 区域与鼻咽癌发病紧密关联(association), 表明这个区域中的基因对鼻咽癌的发生至关重要^[17]。同一年, 美国国立癌症研究所 Horwitz 课题组采用连锁分析策略, 在染色体 3p21 区域定位鉴定了家族性霍奇金淋巴瘤的易感基

* 国家自然科学基金(30871282, 30871365, 30971147, 81071756, 81171955, 81172189, 81171930, 81272298, 81272975, 91229122), 湖南省自然科学基金(10JJ7003), 中央高校基本科研业务费专项资金(2011JQ020)和中南大学博士后科学基金资助项目。

** 通讯联系人。Tel: 0731-84805383

曾朝阳。E-mail: zengzhaoyang@xysm.net

李桂源。E-mail: ligy@xysm.net

收稿日期: 2012-11- , 接受日期: 2013-01-13

因^[18], 他们特别提到霍奇金淋巴瘤和鼻咽癌发病都与 EB 病毒有关, 易感基因均定位于染色体 3p21 区域, 表明染色体 3p21 区域可能存在一个或多个与 EB 病毒感染密切相关的肿瘤易感基因 (susceptibility gene).

随后, Zeng(曾朝阳)等采用从表型着手的方式, 利用基因芯片对位于染色体 3p21 区域的所有基因在鼻咽癌和正常鼻咽上皮组织中进行了基因表达谱 (gene expression profile, GEP) 分析^[19-24], 发现乳铁蛋白 (lactoferrin, 别名乳转铁蛋白, lactotransferrin, LTF, NCBI Entrez Gene ID: 4057) 基因在鼻咽癌中表达下调最为显著^[25]. 用自制的含 976 个组织点的组织微阵列^[26-28], 通过免疫组化大样本证实了乳铁蛋白为细胞分泌性蛋白, 在正常鼻咽上皮中高表达, 而在鼻咽癌中表达下调或缺失, 且乳铁蛋白的表达与鼻咽癌的临床分期、转移密切相关, 是重要的鼻咽癌候选抑瘤基因^[25].

另外, Zhou(周艳宏)等^[29]利用关联分析策略^[30-33]在较大样本的鼻咽癌和正常对照人群中对 LTF 基因的单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点进行分析, 发现 LTF 基因中的 SNP 位点 rs2073495 和 rs9110 与鼻咽癌发病密切相关, 且 SNPs 的多态性改变与鼻咽上皮组织中 LTF 基因的表达及乳铁蛋白的分泌密切相关, 提示 LTF 同时也是染色体 3p21 区域鼻咽癌重要的候选易感基因^[29].

2 乳铁蛋白干扰 EB 病毒入侵宿主细胞

乳铁蛋白属于转铁蛋白家族, 是一种非血红素类的铁结合糖蛋白, 主要由黏膜上皮细胞和多形核淋巴细胞产生, 并分泌到乳汁、唾液、泪液、胆汁、胃肠液、气管和鼻咽腔分泌物、生殖道分泌物和血浆中, 其中以乳汁中的含量最高, 约为 1~3.5 g/L, 人初乳中甚至可以达到 7~8 g/L^[34]. 乳铁蛋白的生理功能广泛, 包括维持铁稳态、预防病原微生物感染和抑制过度炎症反应等, 是人体内的天然免疫 (innate immunology) 分子之一^[35-41]. 但乳铁蛋白在鼻咽癌发病过程中的作用及机制研究较少, 我们发现鼻咽癌患者 LTF 的表达下调与其血清中 EB 病毒 VCA-IgA 抗体滴度呈负相关^[42], 推测乳铁蛋白表达缺失或下调增加了 EB 病毒感染的几率.

EB 病毒在人体内主要感染 B 细胞, 通过病毒包膜糖蛋白 gp350 与 B 细胞表面的受体 CD21 分子交互作用, 选择性地黏附到 B 细胞表面, 然后入

侵 B 细胞. 尽管鼻咽癌组织中 EB 病毒呈阳性^[43], 但由于上皮细胞表面没有 CD21 的表达, EB 病毒如何入侵鼻咽上皮, 上皮细胞表面是否存在未鉴定的 EB 病毒受体还不清楚, EB 病毒吸附在 B 细胞表面并通过 B 细胞向上皮细胞传递是 EB 病毒入侵上皮细胞的一种可能的途径^[44]. 在体外, EB 病毒可使 B 细胞永生化, 也能使上皮细胞发生恶性转化^[45-46].

Zheng(郑瑛)等^[47]通过激光共聚焦显微镜观察及免疫共沉淀实验证实乳铁蛋白能与 B 细胞上的 EB 病毒受体 CD21 分子结合, 阻断 B 细胞上的 EB 病毒结合位点, 从而阻止 EB 病毒吸附并进入 B 细胞. 同时, 利用 B 细胞与上皮细胞共培养系统, 发现乳铁蛋白确实可抑制 EB 病毒由 B 细胞向上皮细胞的传递^[47].

3 乳铁蛋白抑制 EB 病毒感染引起的炎症反应

新近研究发现, 除了感染 B 细胞和上皮细胞外, EB 病毒还能感染巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞, 诱导这些细胞产生 IL-8、MCP-1、TNF- α 、IL-6 等炎症因子^[48-51]. 在感染的早期, 这些炎症因子发挥抵抗 EB 病毒感染的作用^[48], 但过度的炎症反应, 特别是长期慢性的非可控性炎症 (nonresolving inflammation) 产生的微环境^[52-54]会对机体局部组织造成损伤, 导致细胞 DNA 断裂, 增加突变的几率, 诱导细胞增殖, 最终有可能导致癌变, 另外炎症因子还可促进肿瘤细胞的生长和转移, 加速肿瘤的进展.

Liao (廖前进) 等^[55]利用细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激巨噬细胞 THP-1^[56]模拟炎症状态, 用 LPS 刺激的巨噬细胞培养基上清 (含多种炎症因子) 处理鼻咽癌细胞, 发现鼻咽癌细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-8 等表达明显上调, 炎症因子通过 TLR 受体激活 NF- κ B 和 STAT3 信号通路, 促进鼻咽癌细胞增殖. 而 TLR 受体^[57-58]及 NF- κ B^[59-60]和 STAT3^[61-62]等通路的活化是炎症反应启动的核心环节.

Zheng(郑瑛)等^[47]则发现 EB 病毒可通过其表面糖蛋白 gp350 与巨噬细胞表面的 TLR2 相互作用激活下游 NF- κ B 通路. 同时 EB 病毒颗粒、EB 病毒 DNA 及其多种编码产物均可被单核 / 巨噬细胞中的 TLR9 识别, 激活下游 NF- κ B 通路, 进而诱导促炎因子 IL-8 和 MCP-1 等的合成和释放. 细胞表

面的 CD14 可同时作为 EB 病毒 DNA 的伴侣和 TLR9 的共受体, 促进 EB 病毒向内体(endosome)的转运, 并提高 TLR9 对配体的识别能力, 从而促进炎症反应. 乳铁蛋白对于这一过程起到明显的抑制作用, 能够降低 TLR9 对 EB 病毒 DNA 的识别能力, 抑制 NF- κ B 通路的激活, 减轻 EB 病毒诱导的炎症反应(郑瑛等, 待发表资料).

4 乳铁蛋白通过多条途径抑制鼻咽癌细胞的增殖和转移

乳铁蛋白作为一个鼻咽上皮分泌性天然免疫分子, 我们已经证实可通过抑制 EB 病毒入侵及其引起的炎症反应, 保护鼻咽上皮免于恶性转化, 是鼻咽癌始动阶段的抑瘤蛋白^[47]. 临床病理资料同时显示乳铁蛋白的表达下调与鼻咽癌的临床分期和转移密切相关^[19-21], 提示乳铁蛋白在鼻咽癌的发展进程中可能也有抑瘤功能. 为此, Zhou(周艳宏)等^[25]在鼻咽癌细胞的培养基中加入不同浓度的重组人乳铁蛋白, 发现乳铁蛋白确实可抑制鼻咽癌细胞的生长, 其机制是通过负调控 MAPK 通路^[63] JNK2 和 ERK 蛋白^[64], 下调细胞周期蛋白 cyclin D1 的表达以及 Rb^[65]的磷酸化水平, 上调细胞周期素激酶抑制蛋白 p21、p27 的表达, 从而使细胞周期阻滞于 G0-G1 期.

Deng(邓敏)等^[66]则通过在鼻咽癌细胞中恢复 LTF 基因的表达, 证实 LTF 可通过 AKT 通路抑制鼻咽癌细胞的增殖与转移. LTF 一方面通过抑制 MAPK 通路, 下调 AP1 转录因子 c-Jun 的表达, 抑制 c-Jun 对 AKT 通路激酶 PDK1 的转录, 从而下调 AKT 通路活性^[66], 另一方面通过结合细胞骨架中间丝蛋白中的角蛋白(keratin)成员 K18, 阻止 K18 与 14-3-3^[67]的结合, 使 14-3-3 聚集于细胞核内, 从而抑制 PI3K/AKT 通路^[68]的活性. 最终 LTF 通过 AKT 通路影响下游的信号途径, 影响鼻咽癌细胞的生长及转移^[66].

5 乳铁蛋白在鼻咽癌防治中的意义

鼻咽部与外界直接相通, 是病原微生物侵入机体的重要门户. 乳铁蛋白作为一个重要的天然免疫分子在正常鼻咽黏膜部位高表达, 并分泌至鼻咽黏膜表面, 是机体抵抗微生物感染第一道防线的重要组成部分^[69]. 同时, 乳铁蛋白在人类乳汁中的含量很高, 对婴幼儿的免疫保护作用 and 营养价值已得到广泛认可, 已被广泛应用到乳制品和其他保健品

中. 我们的研究发现, 乳铁蛋白可直接抵抗 EB 病毒入侵宿主细胞, 并通过抗炎作用抑制微生物感染导致的炎症反应, 保护机体免受过度的炎症反应所带来的损伤^[47]. 这提示我们, 可以将乳铁蛋白作为预防性药物或营养品应用于 EB 病毒感染相关的疾病患者如鼻咽癌患者或其易感人群, 为乳铁蛋白在鼻咽癌等 EB 病毒相关疾病预防和干预中的应用提供新的证据. 乳铁蛋白能抑制鼻咽癌细胞增殖和侵袭转移的功能^[25, 66]使得这种人乳中的天然成分在肿瘤的治疗中也显现出重要的临床价值, 乳铁蛋白安全无毒性的特点为人类肿瘤的治疗提供了新的选择^[70-72].

参 考 文 献

- [1] Zeng Z, Huang H, Zhang W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: advances in genomics and molecular genetics. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(10): 966-975
- [2] Deng M, Tang H, Zhou Y, *et al.* miR-216b suppresses tumor growth and invasion by targeting KRAS in nasopharyngeal carcinoma. *J Cell Sci*, 2011, **124**(Pt 17): 2997-3005
- [3] Li W, Li X, Wang W, *et al.* NOR1 is an HSF1- and NRF1-regulated putative tumor suppressor inactivated by promoter hypermethylation in nasopharyngeal carcinoma. *Carcinogenesis*, 2011, **32**(9): 1305-1314
- [4] Liao Q, Guo X, Li X, *et al.* Prohibitin is an important biomarker for nasopharyngeal carcinoma progression and prognosis. *Eur J Cancer Prev*, 2013, **22**(1): 68-76
- [5] Yu Z, Lu J, Yu H, *et al.* A precise excision of the complete Epstein-Barr virus genome in a plasmid based on a bacterial artificial chromosome. *J Virol Methods*, 2011, **176**(1-2): 103-107
- [6] Lu J H, Tang Y L, Yu H B, *et al.* Epstein-Barr virus facilitates the malignant potential of immortalized epithelial cells: from latent genome to viral production and maintenance. *Lab Invest*, 2010, **90**(2): 196-209
- [7] Li S, Du H, Wang Z, *et al.* Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(4): 524-530
- [8] Zhang Y, Zhao H, He X, *et al.* Effects of Epstein-Barr virus infection on the development of multiple myeloma after liver transplantation. *Sci China Life Sci*, 2012, **55**(8): 735-743
- [9] 李忠花, 王 璐, 张小慧, 等. 比较基因组杂交研究鼻咽癌遗传变异. *中华医学遗传学杂志*, 2001, **18**(5): 338-342
- [10] Li Z, Wang L, Zhang X, *et al.* *Chin J Med Genet*, 2001, **18**(5): 338-342
- [10] Deng L, Jing N, Tan G, *et al.* A common region of allelic loss on chromosome region 3p25.3-26.3 in nasopharyngeal carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 1998, **23**(1): 21-25
- [11] 阳 帅, 胡 华, 邓 敏, 等. 鼻咽癌相关新基因 NPCEDRG 表达对 CNE2 细胞生长的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2010,

- 37(2): 167-174
Yang S, Hu H, Deng M, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2010, 37(2): 167-174
- [12] 李 丽, 贺修胜, 罗 桥, 等. STGC3 基因缺失突变对 CNE2 细胞生长增殖能力的影响. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(3): 248-253
Li L, He X S, Luo Q, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2011, 38(3): 248-253
- [13] 侯德富, 关勇军, 关 瑞, 等. 人 NPCEDRG 基因启动子的克隆及 CCAAT/NFY 结合位点初步分析. 生物化学与生物物理进展, 2011, 38(8): 713-723
Hou D F, Guan Y J, Guan R, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2011, 38(8): 713-723
- [14] 张志伟, 张 琼, 余艳辉, 等. EB 病毒 LMP1-CTAR3 对 NP69 细胞增殖和蛋白质表达的影响. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(5): 580-586
Zhang Z W, Zhang Q, Yu Y H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2009, 36(5): 580-586
- [15] Xiong W, Zeng Z Y, Xia J H, *et al.* A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma. Cancer Res, 2004, 64(6): 1972-1974
- [16] Zeng Z, Zhou Y, Zhang W, *et al.* Family-based association analysis validates chromosome 3p21 as a putative nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus. Genet Med, 2006, 8(3): 156-160
- [17] Ng C C, Yew P Y, Puah S M, *et al.* A genome-wide association study identifies ITGA9 conferring risk of nasopharyngeal carcinoma. J Hum Genet, 2009, 54(7): 392-397
- [18] Salipante S J, Mealiffe M E, Wechsler J, *et al.* Mutations in a gene encoding a midbody kelch protein in familial and sporadic classical Hodgkin lymphoma lead to binucleated cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(35): 14920-14925
- [19] Zeng Z, Zhou Y, Xiong W, *et al.* Analysis of gene expression identifies candidate molecular markers in nasopharyngeal carcinoma using microdissection and cDNA microarray. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(2): 71-81
- [20] Zeng Z Y, Zhou Y H, Zhang W L, *et al.* Gene expression profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals the abnormally regulated Wnt signaling pathway. Hum Pathol, 2007, 38(1): 120-133
- [21] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, *et al.* Identification of candidate molecular markers of nasopharyngeal carcinoma by microarray analysis of subtracted cDNA libraries constructed by suppression subtractive hybridization. Eur J Cancer Prev, 2008, 17(6): 561-571
- [22] Zhang W, Zeng Z, Fan S, *et al.* Evaluation of the prognostic value of TGF-beta superfamily type I receptor and TGF-beta type II receptor expression in nasopharyngeal carcinoma using high-throughput tissue microarrays. J Mol Histol, 2012, 43 (3): 297-306
- [23] 周艳宏, 曾朝阳, 熊 炜, 等. 鼻咽癌组织的显微切割及其 RNA 线性扩增. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(5): 463-467
Zhou Y H, Zeng Z Y, Xiong W, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2005, 32(5): 463-467
- [24] 周艳宏, 张必成, 曾朝阳, 等. 利用 GenMAPP 筛查鼻咽癌差异表达基因. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(12): 1121-1129
Zhou Y H, Zhang B C, Zeng Z Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2005, 32(12): 1121-1129
- [25] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, *et al.* Lactotransferrin: a candidate tumor suppressor-Deficient expression in human nasopharyngeal carcinoma and inhibition of NPC cell proliferation by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway. Int J Cancer, 2008, 123(9): 2065-2072
- [26] 范松青, 张文玲, 熊 炜, 等. 一种组织微阵列供体取样与受体蜡块制作的新器具和新方法. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(5): 474-479
Fan S Q, Zhang W L, Xiong W, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2005, 32(5): 474-479
- [27] 范松青, 张文玲, 周 鸣, 等. NGX6 基因在多种常见癌组织中的原位表达及其临床意义的研究. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(9): 1014-1020
Fan S Q, Zhang W L, Zhou M, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2008, 35(9): 1014-1020
- [28] 范松青, 张文玲, 徐丽娜, 等. 组织微阵列技术研究肿瘤转移相关基因在鼻咽癌中的表达与临床意义. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(5): 616-623
Fan S Q, Zhang W L, Xu L N, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2009, 36(5): 616-623
- [29] Zhou Y, Wang W, Zheng D, *et al.* Risk of nasopharyngeal carcinoma associated with polymorphic lactotransferrin haplotypes. Med Oncol, 2012, 29(3): 1456-1462
- [30] 熊 炜, 曾朝阳, 李小玲, 等. NGX6 基因单核苷酸多态及与鼻咽癌的相关性. 生物化学与生物物理学报, 2002, 34(4): 512-515
Xiong W, Zeng Z Y, Li X L, *et al.* Acta Biochim Biophys Sin, 2002, 34(4): 512-515
- [31] 熊 炜, 曾朝阳, 沈守荣, 等. 泛肽相关蛋白基因 UBAP1 单核苷酸多态及与鼻咽癌的相关研究. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(5): 766-770
Xiong W, Zeng Z Y, Shen S R, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2002, 29(5): 766-770
- [32] 熊 炜, 曾朝阳, 肖炳燊, 等. 一个新硝基还原酶基因 NOR1 编码区单核苷酸多态及与鼻咽癌的关联分析. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(3): 401-405
Xiong W, Zeng Z Y, Xiao B Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2003, 30(3): 401-405
- [33] 黄 坚, 赵艳平, 李 倩, 等. NBS1 基因 SNPs 与中国汉族人群原发性肝癌的遗传易感性. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(7): 678-686
Huang J, Zhao Y P, Li Q, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2012, 39(7): 678-686
- [34] Watanabe T, Nagura H, Watanabe K, *et al.* The binding of human milk lactoferrin to immunoglobulin A. FEBS Lett, 1984, 168 (2): 203-207
- [35] Leng F. Recent progress of immunology research in China. Sci China Life Sci, 2011, 54(11): 1068-1070
- [36] 奇 云, 李大可. 机体的免疫反应是如何被激活的? ——2011 年诺贝尔生理学或医学奖解读. 生物化学与生物物理进展,

- 2011, **38**(10): 900-907
- Qi Y, Li D K. *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(10): 900-907
- [37] 邢雅玲, 郑 洋, 王 凯, 等. 病原 DNA 识别及其诱导天然免疫调节机制研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12): 1099-1105
- Xing Y L, Zheng Y, Wang K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(12): 1099-1105
- [38] 张俊杰, 周克元, 蔡 春. n-3 脂肪酸代谢产物抗炎作用的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(1): 20-27
- Zhang J J, Zhou K Y, Cai C. *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(1): 20-27
- [39] An H, Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling in the innate immunity. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 34-43
- [40] Dai X, Zhang L, Hong T. Host cellular signaling induced by influenza virus. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(1): 68-74
- [41] Zheng D. A highlight of recent advances in immunology. *Sci China Life Sci*, 2012, **54**(12): 1151-1152
- [42] Zhang W, Zeng Z, Zhou Y, *et al.* Identification of aberrant cell cycle regulation in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma by cDNA microarray and gene set enrichment analysis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2009, **41**(5): 414-428
- [43] Fan S Q, Ma J, Zhou J, *et al.* Differential expression of Epstein-Barr virus-encoded RNA and several tumor-related genes in various types of nasopharyngeal epithelial lesions and nasopharyngeal carcinoma using tissue microarray analysis. *Hum Pathol*, 2006, **37**(5): 593-605
- [44] Yang W. Some research advances of immune mechanism during infection in China. *Sci China Life Sci*, 2012, **54**(12): 1153-1155
- [45] Yu H, Lu J, Zuo L, *et al.* Epstein-Barr virus downregulates microRNA 203 through the oncoprotein latent membrane protein 1: a contribution to increased tumor incidence in epithelial cells. *J Virol*, 2012, **86**(6): 3088-3099
- [46] 左埏莲, 卢建红, 俞海波, 等. GFP 示踪观察移植瘤原代培养细胞的生长规律. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(6): 563-567
- Zuo L L, Lu J H, Yu H B, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(6): 563-567
- [47] Zheng Y, Zhang W, Ye Q, *et al.* Inhibition of Epstein-Barr virus infection by lactoferrin. *J Innate Immun*, 2012, **4**(4): 387-398
- [48] Wang Z, Yang S, Zhou L, *et al.* Specific cellular immune responses in mice immunized with DNA, adeno-associated virus and adenoviral vaccines of Epstein-Barr virus-LMP2 alone or in combination. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(3): 263-266
- [49] Wang G, Lu J. Retrovirus-mediated delivery of an IL-4 receptor antagonist inhibits allergic responses in a murine model of asthma. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(10): 1215-1220
- [50] 王 佐, 苏 维, 周晓峰, 等. AMD3100 促进动脉粥样硬化病变与上调炎症因子表达及下调 SDF-1 α /CXCR4 轴有关. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(2): 168-174
- Wang Z, Su W, Zhou X F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(2): 168-174
- [51] 薛 嫵, 刘琳琳, 贺 芬, 等. IL-18 通过 MyD88 依赖信号途径调控 CSF-1 表达. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(4): 311-319
- Xue Y, Liu L L, He F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(4): 311-319
- [52] 赵 岩, 薛 嫵, 姜 雪, 等. 以 MyD88 TIR 二聚化为靶点的抗炎抑制剂筛选模型的建立. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(5): 483-490
- Zhao Y, Xue Y, Jiang X, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(5): 483-490
- [53] 刘志磊, 孙 薇, 贺福初, 等. 肝细胞癌的微环境研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(5): 416-422
- Liu Z L, Sun W, He F C, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(5): 416-422
- [54] Wang Y, Zhang P, Liu Y, *et al.* TRAF-mediated regulation of immune and inflammatory responses. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 159-168
- [55] Liao Q, Guo X, Li X, *et al.* Analysis of the contribution of nasopharyngeal epithelial cancer cells to the induction of a local inflammatory response. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, **138**(1): 57-64
- [56] Liu S, Wang S, Wu Y, *et al.* Production of proinflammatory cytokines in the human THP-1 monocyte cell line following induction by Tp0751, a recombinant protein of *Treponema pallidum*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 229-233
- [57] 范鹏举, 杨兴华, 肖目张, 等. Toll 样受体 4 通过转化生长因子 β 1 参与增生性瘢痕形成的机制研究. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(9): 842-849
- Fan P J, Yang X H, Xiao M Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(9): 842-849
- [58] Sun P, Zhang Q, Han J, *et al.* TLR4 signaling induced TLR2 expression in the process of mimic cerebral ischemia/reperfusion *in vitro*. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 223-228
- [59] Wei Y. NF-kappaB, a hot topic in biochemical and medical studies in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1485-1487
- [60] 王世兵, 雷 文, 徐燕华, 等. 蕈贝素(Embelin)通过阻断 NF- κ B 信号通路抑制肝癌细胞 Bel-7404 生长的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(2): 161-167
- Wang S B, Lei W, Xu Y H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(2): 161-167
- [61] 杨丽萍, 姚咏明, 叶棋脓, 等. 信号转导和转录激活因子 3 调节肿瘤坏死因子 α 表达的结合位点研究. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12): 1145-1152
- Yang L P, Yao Y M, Ye Q N, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(12): 1145-1152
- [62] Matloob A, 潘丽娜, 潘 虹, 等. 胃癌细胞中 SMAD-4 与 TGF- β 通过抑制 RAS/ERK 途径促进 PTEN 表达. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(6): 543-550
- Matloob A, Pan L N, Pan H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(6): 543-550
- [63] Ma L, Tang H, Ren Y, *et al.* p38 α MAP kinase phosphorylates RCAN1 and regulates its interaction with calcineurin. *Sci China Life Sci*, 2012, **55**(7): 559-566
- [64] Liang H, Liu T, Chen F, *et al.* A full-length 3D structure for MAPK/ERK kinase 2 (MEK2). *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(4):

- 336-341
- [65] Rajasekaran R, Sethumadhavan R. Exploring the structural and functional effect of pRB by significant nsSNP in the coding region of RB1 gene causing retinoblastoma. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 234-240
- [66] Deng M, Zhang W, Tang H, *et al.* Lactotransferrin acts as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma by repressing AKT through multiple mechanisms. *Oncogene*, 2012, doi: 10.1038/ onc. 2012.434
- [67] 潘伟男, 李 峰, 毛小环, 等. 14-3-3 参与 apelin-13 促进大鼠血管平滑肌细胞增殖 ERK1/2 信号途径研究. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12): 1153-1161
- Pan W N, Li F, Mao X H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(12): 1153-1161
- [68] Feng S, Wang Y, Wang X, *et al.* Caveolin-1 gene silencing promotes the activation of PI3K/AKT dependent on Eralpha36 and the transformation of MCF10ACE. *Sci China Life Sci*, 2011, **53**(5): 598-605
- [69] Tang H, Fu Y. A new role for T cells in dampening innate inflammatory responses. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(2): 190-194
- [70] 黄宏斌, 梁 芳, 熊 炜, 等. 生物信息学加速开发旧药新用途. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(1): 35-44
- Huang H B, Liang F, Xiong W, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(1): 35-44
- [71] 曹长姝, 沈伟哉, 李药兰, 等. 中药臭灵丹中 3, 5- 二羟基 -6, 7, 3', 4'- 四甲氧基黄酮对人鼻咽癌 CNE 细胞凋亡的影响及机制. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(3): 254-261
- Cao C S, Shen W Z, Li Y L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(3): 254-261
- [72] Liu Q, Zhang X, Zeng Y. Targeted and personalized therapy for cancer: theory and practice in China. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(12): 1081-1084