

PROL4 提高肺癌细胞 LTP-a-2 对化疗药物顺铂的敏感性*

何进军^{1)**} 刘传军^{1)**} 刘丹慧²⁾ 刘吉福³⁾

武珊珊³⁾ 肖雪媛^{1)***} 何大澄^{1)***}

⁽¹⁾ 北京师范大学细胞增殖及调控生物学教育部重点实验室, 北京 100875;

⁽²⁾ 温州医学院浙江省医学遗传学重点实验室, 温州 325035;

⁽³⁾ 北京军区总院心胸外科, 北京 100700)

摘要 PROL4(proline-rich protein 4)是我们筛选发现的一个在肺癌细胞中表达缺失的基因. 为了深入研究其在肺癌中的生物学功能, 构建了 PROL4 表达质粒, 转染肺腺癌 LTP-a-2 细胞, 获得了稳定表达 PROL4 的单克隆细胞株. 与空载对照细胞相比, 过表达 PROL4 的 LTP-a-2 细胞其生长的血清依赖性明显提高, 软琼脂集落形成能力降低, 裸鼠皮下荷瘤生长受到明显抑制. 进一步研究发现, 过表达 PROL4 可明显提高多种肺癌细胞对顺铂的敏感性, 而且这种敏感性的提高与 PROL4 协同顺铂促进细胞凋亡密切相关. 该研究结果为临床上如何提高肺癌的化疗效果提供了重要的实验依据.

关键词 PROL4, 肺癌, 顺铂, 药物敏感性, 凋亡

学科分类号 Q253, Q945.11

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00567

为了筛选与肺癌发生相关的基因, 在前期工作中我们采用 LCM 和 DDRT-PCR 技术从肺癌及其配对的癌旁组织中筛选到了多个差异表达基因. 其中 PROL4 (proline-rich protein 4)在肺鳞癌和肺腺癌细胞中均不表达, 但在正常支气管上皮细胞中高表达. 进一步研究发现 PROL4 在大细胞肺癌和小细胞肺癌中也不表达. 因此, PROL4 在肺癌细胞中的表达缺失可能与肺癌的发生或生长密切相关. PROL4 也称 PRR4, 属 PRPs (proline rich proteins) 家族一员, 最早于 1995 年被发现, 是泪腺分泌的一种富含脯氨酸的蛋白质. 目前的研究表明, PROL4 不仅在泪腺中表达, 而且也在颌下腺、腮腺、舌下腺等腺体前部的浆液型细胞中表达^[1]. 并且 PROL4 在食管鳞细胞癌中表达下调^[2]及在肺组织的黏膜下腺中高表达^[3]. 然而对于 PROL4 的功能研究甚少, 其作用至今仍不明确, 目前广泛推测 PROL4 可能在泪腺和腮腺中具有保护作用. 基于已有文献报道及前期的实验结果, 我们推测

PROL4 具有肿瘤抑制基因的作用. 为了验证这一推测, 本文就 PROL4 对肺癌细胞血清依赖性、非锚定生长以及体内成瘤能力的影响进行了研究, 并在获得实验结果的基础上, 重点对 PROL4 在抗癌药物顺铂杀伤肿瘤细胞中的作用及其作用机理进行了探讨.

1 材料与方法

1.1 材料

LTP-a-2 细胞、NCI-H446 细胞、NCI-H226

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2010CB912203, 2011CB915504, 2011CB710901)和中央高校基本科研业务费专项资金(105566GK)资助项目.

** 共同第一作者.

*** 通讯联系人.

何大澄: Tel: 010-58808439, E-mail: dhe@bnu.edu.cn

肖雪媛: Tel: 010-58809486, E-mail: xyxiao@bnu.edu.cn

收稿日期: 2011-11-30, 接受日期: 2011-12-26

细胞和 pXJ41 质粒均由北京师范大学细胞增殖及调控生物学教育部重点实验室保存。DMEM 培养基、Trizol RNA 提取试剂盒、异硫氰酸胍以及琼脂糖购自 Invitrogen 公司；3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)和碘化丙锭(PI) 购自 Sigma 公司；顺铂购于齐鲁制药厂。裸鼠购于北京维通利华实验动物技术有限公司。12 例病例确诊的配对肺癌组织和癌旁对照肺组织来自北京空军总医院心胸外科。

1.2 细胞血清依赖性检测

将对数生长期细胞用胰酶消化制成一定浓度的细胞悬液，每孔 5 000 个细胞(200 μ l 含 10%新生牛血清 DMEM 培养基)接种入 96 孔板，置于 37℃，5% CO₂ 细胞培养箱内，贴壁 5 h 后换成含 1%血清的培养基。24 h 后，将待检测孔的培养基吸净，加入 100 μ l 新鲜培养基，12 μ l MTT(5 g/L 溶于 PBS，过滤除菌)，于 37℃ 孵育 4 h。加入 100 μ l 裂解液(10% SDS-0.1 mol/L HCl)，14 h 后测量 A₅₇₀ 值。每隔 24 h 测量一次，每次 3 个平行孔，持续 7 天。

1.3 软琼脂集落实验

1.2%低熔点琼脂糖和 2×DMEM 培养基 1 : 1 混合，在 6 孔板中加入 1.4 ml，使底层琼脂糖浓度为 0.6%，室温凝固。将 0.6%琼脂糖溶液与 2×DMEM 培养基 1 : 1 混合，每孔加入 1 ml，使上层琼脂糖终浓度为 0.3%。取对数期生长的细胞，胰酶消化制备单细胞悬液，计数，调整细胞浓度为 1×10⁴ 个/ml。加入 100 μ l 单细胞悬液于上层琼脂糖溶液中，混匀，室温凝固。37℃ 温箱中培养 2~3 周，计数含 50 个细胞以上的克隆。低倍镜下镜检，比较克隆直径和细胞数目。

1.4 裸鼠成瘤性试验

取雄性 4~5 周龄裸鼠，在其腋下两侧各注射肿瘤细胞 5×10⁶ 个/100 μ l，待长出可见小突起后，每 2 天测量一次肿瘤直径。28 天后处死裸鼠，取出肿瘤组织，浸于 10%中性福尔马林溶液。制备石蜡组织切片，H&E 染色观察，同时观察其他器官是否病变。实体瘤体积计算方法：用游标卡尺测量肿瘤的最长直径 L 和最短直径 S ，代入下式计算， $V = (1/6)\pi L \times S^2$ ，其中 V 为肿瘤体积， L 为瘤体的最长直径， S 为瘤体的最短直径^[4]。

1.5 流式细胞术(FCM)

取生长至对数期的细胞，胰酶消化，1 500 r/min 离心 5 min 收集细胞，预冷的 PBS 洗 2 次。0.2 ml PBS 重悬细胞，用注射器注入预冷的 70%乙醇中，-20℃ 固定过夜。1 500 r/min 离心 10 min，弃上清，细胞沉淀用 PBS 洗 2 次。用 0.5 ml PBS 制备成细胞悬液，加入终浓度为 50 mg/L 的 RNase，37℃ 消化 45~60 min。加入终浓度为 65 mg/L 的 PI，4℃ 避光染色 30 min，用 300 目(Φ : 40~50 μ m)尼龙网过滤后，4 h 内在流式细胞仪上检测。

2 结 果

2.1 过表达 PROL4 提高 LTP-a-2 细胞的血清依赖性，并且抑制细胞非锚定生长能力

为了研究 PROL4 在肿瘤细胞中的功能，我们构建并获得了稳定表达 PROL4 的 LTP-a-2-PL 细胞株(A2-PL)及作为空载对照的 LTP-a-2-Neo 细胞株(A2-Neo)(图 1a)。血清依赖性实验表明，在 0.5% 的血清浓度条件下，与空载对照细胞相比，A2-PL 细胞的生长速度明显减慢(图 1b)。软琼脂集落形成实验显示，A2-PL 细胞克隆形成率为 19%，A2-Neo 细胞克隆形成率为 26.5%(图 1c， $t = 0.023 < 0.05$)，但两组细胞所形成的集落大小无明显差异(图 1d)。说明过表达 PROL4 使细胞的非锚定生长能力变弱。

2.2 过表达 PROL4 抑制 LTP-a-2 细胞的体内成瘤能力

为了研究过表达 PROL4 对体内肿瘤细胞生长的影响，我们进行了裸鼠体内成瘤实验。结果显示，实验 A2-PL 组裸鼠皮下肿瘤生长明显比空载对照 A2-Neo 组慢，到第 16、19、22、25 天 A2-PL 组平均荷瘤重量比 A2-Neo 组平均荷瘤重量分别低 32.3%、28.3%、30.0%、34.2%(图 2a, b)。接种 28 天后处死裸鼠，进行荷瘤称重，结果显示 A2-PL 组裸鼠荷瘤平均重量明显低于对照组(图 2c)。为了确认 PROL4 表达水平与荷瘤生长的相关性，我们对肿瘤组织的 PROL4 基因表达进行了检测。结果表明，A2-PL 组裸鼠的肿瘤组织中 PROL4 基因高表达，而在 A2-Neo 组裸鼠的肿瘤组织中没有检测到 PROL4 基因表达(图 2d)。因此可以得到结论：PROL4 基因的表达可以明显抑制 LTP-a-2 细胞的体内成瘤能力。

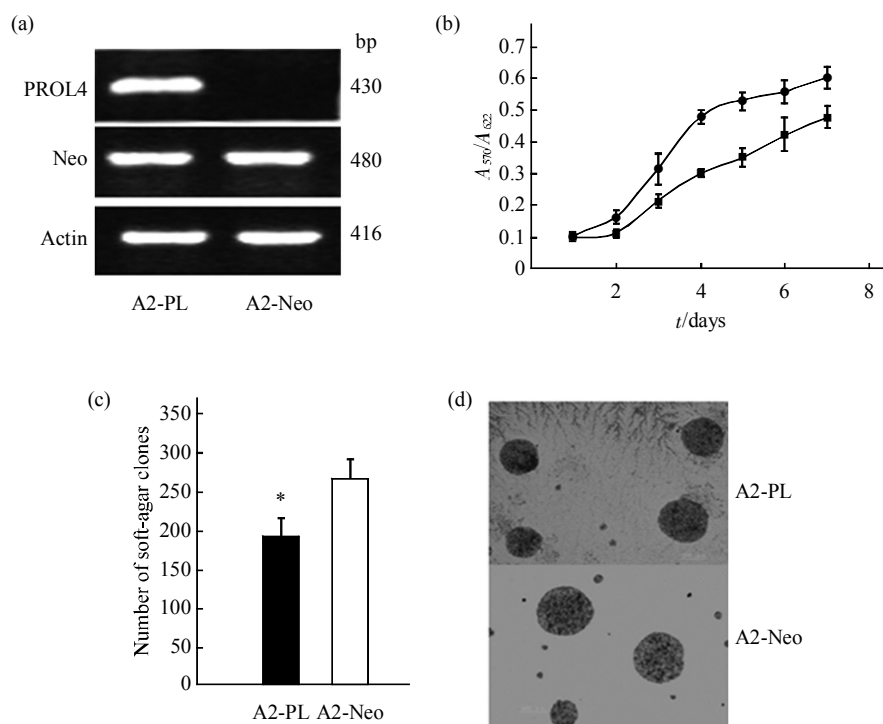


Fig. 1 Overexpression of PROL4 reduced dependence on serum and soft agar colony-forming ability in LTEP-a-2 cells

(a) Validation of single clone by RT-PCR. (b) Growth curves obtained by MTT assay at serum concentration of 0.5%. ■—■: A2-pl; ●—●: A2-Neo. (c) Statistical analysis of cell clone numbers. (d) Shape of cell clones formed by A2-PL and A2-Neo cells. * $P < 0.05$, $n = 6$.

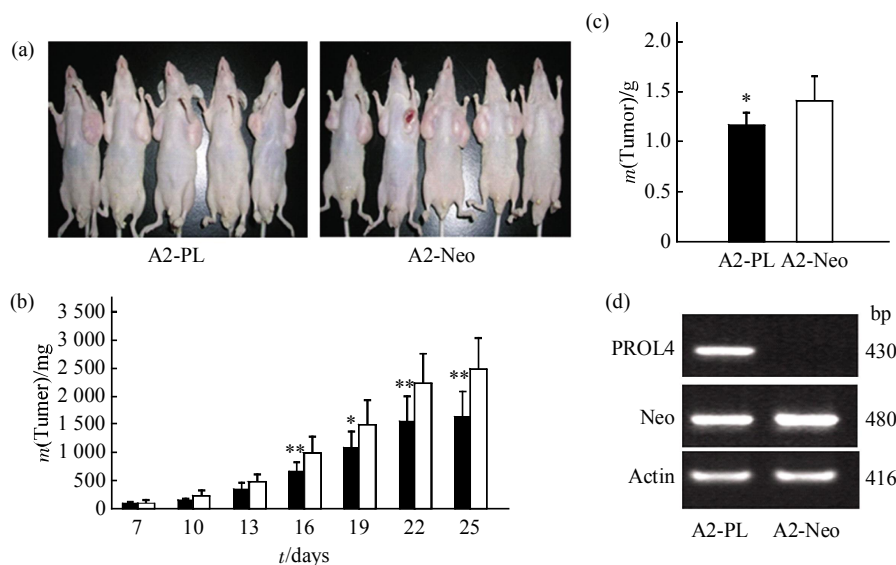


Fig. 2 PROL4 suppressed tumor growth of LTEP-a-2 cells *in vivo*

(a) Tumor growth in nude mice. (b) Bar graph of tumor growth. ■: A2-pl; □: A2-Neo. (c) Average weights of tumor tissue in nude mice. (d) PCR analysis of PROL4 expression in tumor tissues. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 5$.

2.3 PROL4 可引起部分肿瘤相关基因表达的上调或下降

为了探究 PROL4 过表达抑制肺癌细胞生长的分子机制, 我们先后构建了 3 株转入 PROL4 的肺

癌细胞系(A2-PL、H446-PL 和 H226-PL). 然后采用 DDRT-PCR 方法对这些过表达 PROL4 和空载肺癌细胞进行了差异表达基因筛选, 得到了一些表达差异超过 2 倍的候选基因(数据未列出). 我们对其

中 5 个候选基因在 3 个过表达细胞株与对照(转入空载质粒)细胞株以及肿瘤组织(裸鼠成瘤实验)中进行了 mRNA 水平的验证. 结果显示, 在 A2-PL 细胞中与空载对照细胞相比, 有 4 个基因 DLG7、SYN、PNC1 和 Bcl-6 表达下调, 而 SSTR1 基因则表达上调(图 3a). 这 5 个基因在转染 PROL4 的 H446-PL、H226-PL 细胞及肿瘤组织中的表达改变与在上述 A2-PL 细胞中的改变非常相似(SYN 在 H446-PL 细胞及肿瘤组织, BCL6 在 H226-PL 细胞中有少量上调; DLG7 和 BCL6 在 H446-PL 细胞中

变化不明显, 图 3b). 为了确认在肺癌病人体内是否也发生了与上述结果类似的变化, 我们在 12 例配对的肺癌及癌旁组织中进行了检测. 结果显示, DLG7、SYN、PNC1 和 Bcl-6 在肺癌组织中均高表达, 而 SSTR1 则在癌旁组织高表达(图 3c), 这与前面在肺癌细胞系和裸鼠瘤中获得的结果一致. 上述实验表明, 体外肺癌细胞差异基因的表达与肺癌组织很相似, 而转染 PROL4 后其表达式样则趋向与肺癌旁组织一致. 说明 PROL4 是一个与肿瘤抑制相关的基因.

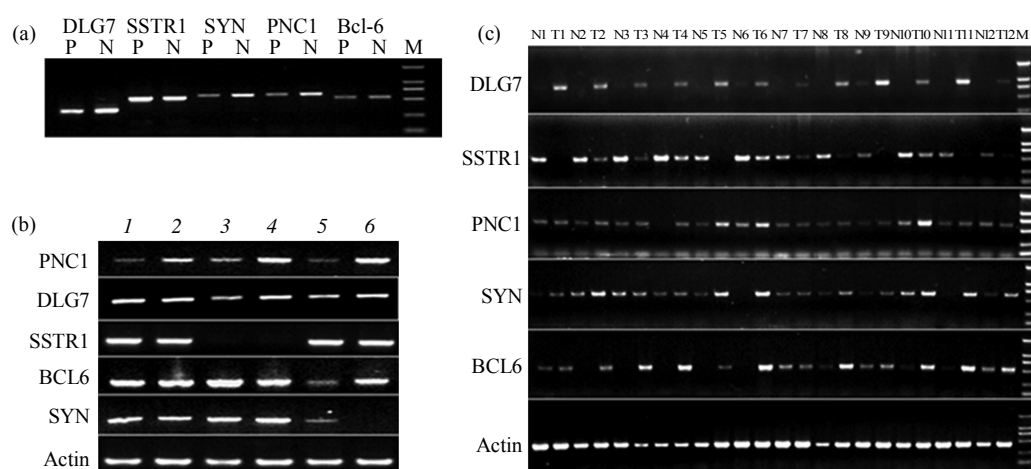


Fig. 3 Regulation of tumor involved genes caused by PROL4

(a) PROL4 caused gene regulations in LTEP-a-2 cells (P represents A2-PL and N represents A2-Neo) and (b) in H446 cells, H226 cells and tumor tissues. 1: H446-PL; 2: H446-Neo; 3: H226-PL; 4: H226-Neo; 5: Tissue-PL; 6: Tissue-Neo. (c) Detection of differential gene expression in couples of lung cancer and adjacent normal tissues. T: Lung cancer tissues; N: Adjacent normal tissues.

2.4 过表达 PROL4 增强顺铂(CDDP)诱导肺癌细胞凋亡的敏感性

由于大部分肿瘤抑制基因都具有提高化疗药物敏感性的作用, 因此我们检测了转染 PROL4 的 LTEP-a-2 细胞对顺铂作用的敏感性. 结果显示, 在不同顺铂处理浓度及作用时间的条件下, A2-PL 细胞的存活率都明显低于对照 A2-Neo 细胞的存活率(图 4a、b). 这说明 PROL4 过表达可增加顺铂诱导体外培养肺癌细胞凋亡的敏感性, 而且这种增强作用与药物剂量和时间呈现正相关性.

为了探明 PROL4 提高顺铂对肿瘤细胞杀伤作用是肺癌细胞特异的, 还是具有普遍的作用, 以及 PROL4 是否对其他化疗药物也具有类似的协同作用. 我们进一步检测了顺铂对过表达 PROL4 肺癌细胞株 NCI-H446 和宫颈癌 HeLa 细胞株的作用,

以及 PROL4 对其他两种化疗药物吉西他滨(GCB)和去甲斑蝥素(NCTD)作用的影响. 结果表明, H446-PL 和 HeLa-PL 细胞对顺铂的敏感性都有所提高(图 4c、d), 与在 A2-PL 细胞中的情况相似; A2-PL 细胞对吉西他滨(GCB)和去甲斑蝥素(NCTD)的敏感性则没有明显变化(数据未列出).

2.5 PROL4 促进顺铂诱导肿瘤细胞凋亡

为了揭示 PROL4 增强顺铂对肿瘤细胞杀伤作用的机理, 我们采用流式细胞技术检测了顺铂对 A2-PL 以及 A2-Neo 细胞诱导凋亡的影响. 结果发现, 在低浓度时 A2-PL 细胞更多处于凋亡早期, 而对照细胞很少发生凋亡; 在高浓度时, A2-PL 细胞大部分进入凋亡晚期, 而 A2-Neo 细胞开始凋亡. 而且在相同浓度下, A2-PL 组细胞的凋亡总数明显高于对照 A2-Neo 组(图 5a~d). 因此,

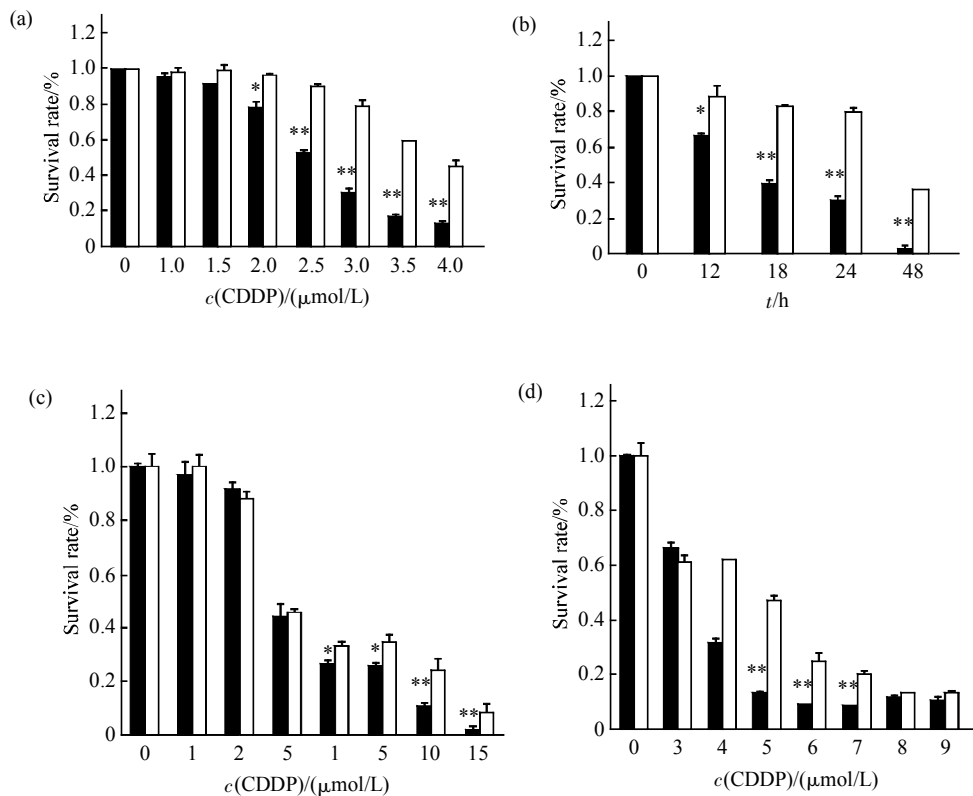


Fig. 4 PROL4 enhanced sensitivity to cisplatin in cancer cells

(a) Histogram of LTEP-a-2 cell survival rate after a cisplatin treatment for 24 h at different concentrations and (b) after treatments of cisplatin at 3 μmol/L for different time. ■ : A2-PL; □ : A2-Neo. (c) Survival rate of PROL4 transfected H446 cells. ■ : H446-PL; □ : H446-Neo. (d) PROL4 transfected HeLa cells after cisplatin treatment for 24h. ■ : HeLa-PL; □ : HeLa-Neo. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, *n* = 4.

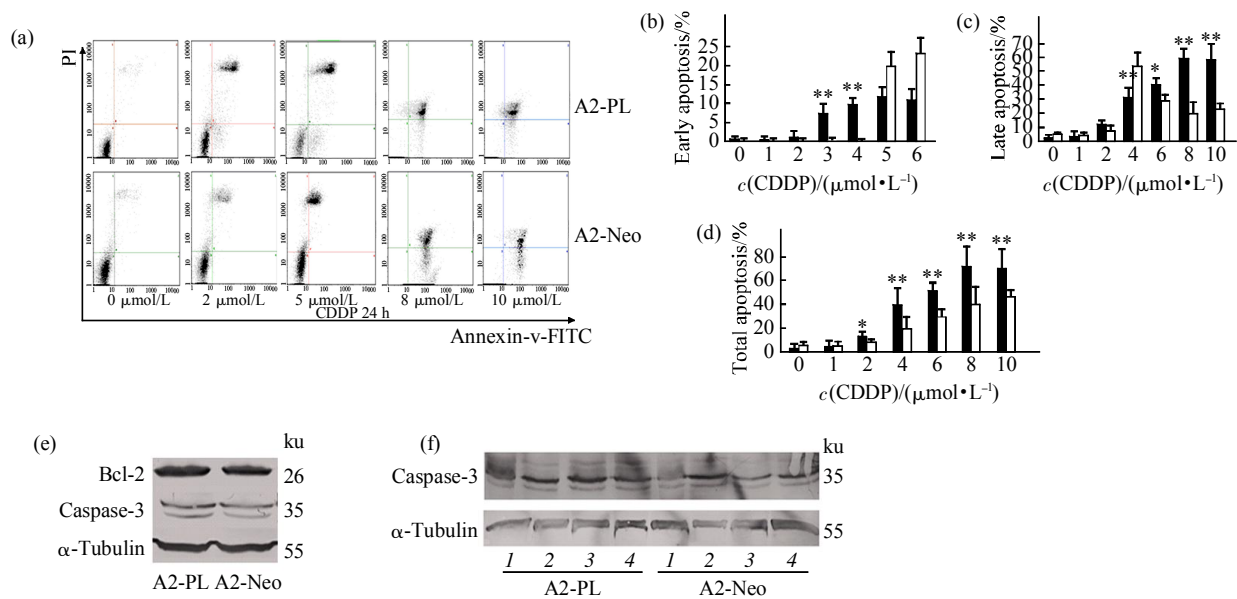


Fig. 5 Influence of PROL4 on cisplatin induced apoptosis

(a) Apoptosis of A2-PL and A2-Neo cells induced by different cisplatin concentrations for 24 h. (b) Bar graph representing early apoptotic cells, (c) late apoptotic cells, and (d) total apoptotic cells in image A. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, *n* = 4. ■ : A2-PL; □ : A2-Neo. (e) Expression of Bcl-2 and Caspase3 in untreated A2-PL and A2-Neo cells. (f) Changes of Caspase3 in cisplatin treated A2-PL and A2-Neo cells. 1: 0 μmol/L; 2: 2 μmol/L; 3: 4 μmol/L; 4: 6 μmol/L.

PROL4 可促进顺铂诱导 LTP-a-2 细胞发生凋亡, 且凋亡率与顺铂处理浓度和作用时间成正相关。

在上述结果的基础上, 为了探究过表达 PROL4 促进顺铂诱导细胞凋亡的分子机制, 我们进一步检测了凋亡相关蛋白(Bcl-2、Caspase3)在 A2-PL 以及 A2-Neo 细胞中的表达变化。结果显示, Bcl-2 和 Caspase3 蛋白的表达在 A2-PL 和对照细胞中没有明显差异(图 5e)。但经过顺铂处理后, 发现 Caspase-3 在 A2-PL 细胞中的表达量明显高于对照 A2-Neo 细胞(图 5f); Bcl-2 的表达在两组细胞之间无明显变化。

3 讨 论

血清依赖性、软琼脂集落形成及裸鼠成瘤实验表明, 过表达 PROL4 能明显降低 LTP-a-2 细胞的恶性程度。而且过表达 PROL4 引起一些促进肿瘤发生及生长的基因(如 DLG7 和 bcl6)表达下调, 进一步表明 PROL4 具有肿瘤抑制基因的作用。

DLG7 是在肝细胞瘤中表达上调的蛋白质(hepatoma up-regulated protein, HURP), 可以被 cdk 1-cyclin B 复合体磷酸化, 是一个潜在的细胞周期调控因子, 在人癌细胞的癌化过程中具有正调节作用^[5-6], 而 Bcl-6 是与 RNA 聚合酶 II 启动子相关的转录负调控因子, 研究表明, 该基因存在于正常皮肤以及表皮肿瘤中, 淋巴瘤的产生通常与其调控失常有关^[7-8]。实验中 DLG7 和 Bcl-6 在肺癌组织中高表达, 与在转染了空载质粒的 LTP-a-2 细胞中表达相似。SSTR1(Somatostatin receptor 1)是生长激素抑制素受体, 是一种 G 蛋白偶联受体, 属于细胞生长负调控因子, 而且它的激活可能导致激素过量分泌, 从而降低垂体腺瘤的生长^[8-10]。在我们的试验中, SSTR1 在 PROL4 过表达的肺癌细胞中明显上调。此外, 在对配对的肺癌及癌旁组织检测中发现, SSTR1 在肺癌组织中低表达, 这与转染了空载质粒的肺癌细胞情况一致。这些结果都表明, PROL4 在肿瘤的发生和发展中具有负调控作用, 可能是一个肿瘤逆转基因或肿瘤抑制基因。

我们还选择一些与肿瘤逆转相关的基因用半定量 PCR 的方法进行了检测。结果显示, 与肿瘤逆转相关的基因 TCTP、SIAH、SIP 及 S100A6 在转染了 PROL4 的细胞中表达没有明显变化, 而表皮血管生长因子在转染了 PROL4 的 LTP-a-2 细胞中表达明显下调(数据未列出)。由此推断, PROL4 抑制肿瘤细胞生长, 主要不是通过诱导逆转实现的,

对血管表皮生长因子的调控可能是过表达 PROL4 抑制肿瘤生长的原因之一。

顺铂是能有效治疗肿瘤的最常用药物之一, 被广泛用于多种肿瘤(比如肺癌)的治疗。但跟其他的化疗药物一样, 顺铂在肿瘤治疗中的最大限制就是肿瘤细胞产生的药物抗性^[11], 因此如何防止细胞产生抗性 or 提高药物敏感性是临床治疗中亟待解决的问题。在我们的实验中, PROL4 可以显著提高肺癌细胞对顺铂的敏感性, 而且对其他组织来源的肿瘤细胞(如 HeLa 细胞)也具有类似的作用, 但 PROL4 并不能提高吉西他滨和去甲斑蝥素对肿瘤细胞的杀伤作用。顺铂的主要作用靶点是 DNA, 可以通过形成 CDDP-DNA 的复合物从而干扰 DNA 复制, 诱导细胞凋亡^[12]。我们的实验结果表明, PROL4 可以促进顺铂诱导肿瘤细胞凋亡, 而且这种促进作用随着提高顺铂的浓度以及延长作用时间变得更加明显。PROL4 促进顺铂诱导肿瘤细胞凋亡的作用可能跟凋亡因子 Caspase-3 表达上调有关。本文的研究结果可以为临床上化疗药物应用提供可资借鉴的有用信息。

参 考 文 献

- [1] Dickinson D P, Thiesse M. A major human lacrimal gland mRNA encodes a new proline-rich protein family member. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, **36**(10): 2020-2031
- [2] Su H, Hu N, Shih J, *et al.* Gene expression analysis of esophageal squamous cell carcinoma reveals consistent molecular profiles related to a family history of upper gastrointestinal cancer. *Cancer Res*, 2003(63): 3872-3876
- [3] Fischer A J, Goss K L, Scheetz T E, *et al.* Differential gene expression in human conducting airway surface epithelia and submucosal glands. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, **40**(2): 189-199
- [4] Wolffe A P, Pruss D. Targeting chromatin disruption: Transcription regulators that acetylate histones. *Cell*, 1996(84): 817-819
- [5] Breuer M, Kolano A, Kwon M, *et al.* HURP permits MTOC sorting for robust meiotic spindle bipolarity, similar to extra centrosome clustering in cancer cells. *J Cell Biol*, 2010, **191**(7): 1251-1260
- [6] Kuo T C, Lu H P, Chao C C. The tyrosine kinase inhibitor sorafenib sensitizes hepatocellular carcinoma cells to taxol by suppressing the HURP protein. *Biochem Pharmacol*, 2011, **82**(2): 184-194
- [7] Bos R, van Diest P J, van der Groep P, *et al.* Protein expression of B-cell lymphoma gene 6 (BCL-6) in invasive breast cancer is associated with cyclin D1 and hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha). *Oncogene*, 2003(22): 8948-8951
- [8] Cletus B, Ramandeep B, Muhammad P, *et al.* Expression of BCL-6 and cyclin D in human colon carcinoma. *FASEB J*, 2011 (Meeting Abstract): 1b315

- [9] Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, *et al.* Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*, 2002(440): 461-475
- [10] Pasquali D, Notaro A, Esposito D, *et al.* Somatostatin receptor genes expression and effects of octreotide on orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy. *Minerva Endocrinol*, 2001(26): 175-179
- [11] Roth A D, Fazio N, Stupp R, *et al.* Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Clin Oncol*, 2007, **25**(22): 3217-3223
- [12] Jamieson E R, Lippard S J. Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev*, 1999, **99**(9): 2467-2498

PROL4 Elevates The Sensitivity of Lung Cancer Cell LTP-a-2 to Cisplatin Treatment*

HE Jin-Jun^{1)**}, LIU Chuan-Jun^{1)**}, LIU Dan-Hui²⁾, LIU Ji-Fu³⁾,
WU Shan-Shan³⁾, XIAO Xue-Yuan^{1)***}, HE Da-Cheng^{1)***}

⁽¹⁾ Key Laboratory of Cell Proliferation and Regulation Biology, Ministry of Education, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

²⁾ Zhejiang Provincial Key Laboratory of Medical Genetics, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;

³⁾ Cardiovascular Surgical of Beijing Military General Hospital, Beijing 100700, China)

Abstract PROL4 (proline-rich protein 4) was screened out in lung cancer cells for its defective expression in our previous study. By transfection of PROL4 into lung adenocarcinoma cell line LTP-a-2, a stable cell strain was acquired. It was shown that in PROL4 expressing cells, compared to the vector control cells, the serum dependence of cell growth was markedly enhanced, soft agar colony-forming ability was suppressed. The tumor growth was also significantly restrained by PROL4 *in vivo* experiments. Furthermore, PROL4 transfected cancer cell strains were found to display an elevated sensitivity to cisplatin treatment than mock-transfectant control cells, and the sensitivity up-regulation was closely related to the rate of cell apoptosis induced by PROL4 and cisplatin cooperately. These results suggest that PROL4 is potentially a new genetic engineering target to enhance the chemotherapeutic effects of cisplatin in lung cancer treatment.

Key words PROL4, lung cancer, cisplatin, drug sensitivity, apoptosis

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00567

*This work was supported by grants from The Major Project of Chinese National Programs for Fundamental Research(2010CB912203, 2011CB915504, 2011CB710901) and The Fundamental Research Funds for The Central Universities(105566GK).

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author.

HE Da-Cheng. Tel: 86-10-58808439, E-mail: dhe@bnu.edu.cn

XIAO Xue-Yuan. Tel: 86-10-58809486, E-mail: xyxiao@bnu.edu.cn

Received: November 30, 2011 Accepted: December 26, 2011