

C57BL/6 哮喘小鼠肾组织瞬时感受器电位 M6 离子通道 mRNA 表达

郭淑芳, 江山平*, 张蔚, 李元广, 林小玲, 刘珊英, 潘秋辉
(中山大学附属第二医院呼吸内科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】观察 C57BL/6 哮喘小鼠肾组织瞬时感受器电位 M6 离子通道(TRPM6) mRNA 的表达,探讨哮喘低镁血症的可能原因。【方法】健康 4~6 周龄清洁级雌性 C57BL/6 小鼠 48 只,体质量(12 ± 2)g,随机数字表法分为哮喘组 and 对照组,每组各 24 只。哮喘组应用卵蛋白(OVA)建立哮喘小鼠模型。第 1 天(1 d)、21 d、34 d 天每组分别随机抽取 8 只检测血浆 Mg^{2+} 、红细胞内 Mg^{2+} 、肾组织 TRPM6 mRNA 的表达。【结果】1 d 血浆 Mg^{2+} 、红细胞内 Mg^{2+} 、肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平哮喘组与对照组之间差异无显著性:[(0.85 ± 0.07 vs. 0.89 ± 0.12) mmol/L, (2.48 ± 0.14 vs. 2.49 ± 0.07) mmol/L, 0.51 ± 0.08 vs. 0.49 ± 0.06 , P 均 > 0.05]; 21 d 哮喘组血浆 Mg^{2+} 、红细胞内 Mg^{2+} 、肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平均显著低于对照组:[(0.84 ± 0.09 vs. 0.95 ± 0.07) mmol/L, (2.39 ± 0.14 vs. 2.44 ± 0.09) mmol/L, 0.32 ± 0.06 vs. 0.52 ± 0.05 , P 均 < 0.05]; 34 d 哮喘组血浆 Mg^{2+} 、红细胞内 Mg^{2+} 、肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平亦显著低于对照组:[(0.67 ± 0.10 vs. 0.94 ± 0.10) mmol/L, (2.17 ± 0.08 vs. 2.43 ± 0.08) mmol/L, 0.24 ± 0.05 vs. 0.53 ± 0.06 , P 均 < 0.05]。肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平与血浆 Mg^{2+} 浓度呈正相关 ($r = 0.630$, $P < 0.001$); 肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平与红细胞内 Mg^{2+} 浓度呈正相关 ($r = 0.715$, $P < 0.001$)。【结论】肾组织 TRPM6 mRNA 的低表达可能是导致 C57BL/6 哮喘小鼠低镁血症的原因。

关键词:哮喘; 镁; 瞬时感受器电位 M6 离子通道

中图分类号:R56.25

文献标识码:A

文章编号:1672-3554(2009)01-0010-05

Expression of TRPM6 mRNA in Renal Tissues of C57BL/6 Asthmatic Mice

GUO Shu-fang, JIANG Shan-ping*, ZHANG Wei, LI Yuan-guang, LIN Xiao-ling,
LIU Shan-ying, PAN Qiu-hui

(Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract:【Objective】To observe the expression of transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6) mRNA in renal tissues of C57BL/6 asthmatic mice and to explore the possible mechanism of hypomagnesemia in asthma.【Methods】Forty-eight healthy C57BL/6 mice, which were 4~6 w old, female, body mass (12 ± 2)g, were randomly divided into asthmatic group and control group with 24 mice in each group. The asthmatic group were sensitized and challenged by ovalbumin. Eight mice were randomly taken out from each group at 1 d, 21 d, 34 d to detect plasma Mg^{2+} , intracellular Mg^{2+} and expression of TRPM6 mRNA in renal tissues.【Results】There were no significant differences in plasma Mg^{2+} , intracellular Mg^{2+} and TRPM6 mRNA expression of renal tissues between asthmatic group and control group at 1 d [(0.85 ± 0.07) vs. (0.89 ± 0.12) mmol/L, (2.48 ± 0.14) vs. (2.49 ± 0.07) mmol/L, 0.51 ± 0.08 vs. 0.49 ± 0.06 , $P > 0.05$, respectively); plasma Mg^{2+} and intracellular Mg^{2+} as well as TRPM6 mRNA of renal tissues in asthmatic group were significantly lower than that of control group at 21 d [(0.84 ± 0.09) vs. (0.95 ± 0.07) mmol/L, (2.39 ± 0.14) vs. (2.44 ± 0.09) mmol/L, 0.32 ± 0.06 vs. 0.52 ± 0.05 , $P < 0.05$, respectively); plasma Mg^{2+} and intracellular Mg^{2+} as well as TRPM6 mRNA of renal tissues in asthmatic group were significantly lower than that of control group at 34 d [(0.67 ± 0.10) vs. (0.94 ± 0.10) mmol/L, (2.17 ± 0.08) vs. (2.43 ± 0.08) mmol/L, 0.24 ± 0.05 vs. 0.53 ± 0.06 , $P < 0.05$, respectively].

收稿日期:2008-09-12

基金项目:广东省自然科学基金(7001620);广东省科技计划项目重大科技专项(002311)

作者简介:郭淑芳, 硕士, 医师, E-mail: guosf933@163.com; * 通讯作者: 江山平, 教授, 博士生导师, E-mail: shanpingjiang@126.com

0.06, $P < 0.05$, respectively). Both plasma Mg^{2+} and intracellular Mg^{2+} were positively correlated with TRPM6 mRNA expression in the renal tissues ($r = 0.630, 0.715$; $P < 0.001$, respectively). 【Conclusion】 Downregulation of TRPM6 mRNA in the renal tissues may provide a molecular mechanism for hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice.

Key words: asthma; magnesium; transient receptor potential melastatin 6 ion channel

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(1):10-14]

慢性哮喘患者和重症哮喘患者常合并低镁血症^[1-3]。瞬时感受器电位 M6 离子通道(transient receptor potential M6 ion channel, TRPM6)是调节镁离子跨膜转运的通道蛋白。TRPM6 属于瞬时感受电流(transient receptor potential, TRP)超家族。根据同源性的不同,TRP 离子通道超家族可分为七个亚族:TRPA、TRPV、TRPC、TRPM、TRPN、TRPP 和 TRPML。TRPM 亚族都具有长的 N 末端和 C 末端,包括 TRPM 1~8 个成员^[4]。2002 年, Walder^[5] 和 Schlingmann^[6] 研究发现 TRPM6 突变会导致低镁继发低钙血症。TRPM6 主要分布于肾、小肠、结肠。TRPM6 在肾远曲小管重吸收镁中起重要作用。慢性哮喘患者和重症哮喘患者常合并低镁血症机制尚不清楚。本文在国内外首次通过研究 C57BL/6 哮喘小鼠肾组织 TRPM6 mRNA 的表达,探求哮喘患者低镁血症的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及处理

健康 4~6 周龄清洁级雌性 C57BL/6 小鼠 48 只,体质量(12 ± 2)g。购自中山大学医学实验动物中心。合格证号:广东省实验动物检测所合格证 2004A085 号。随机数字表分为哮喘组和对照组,每组各 24 只。哮喘组:每只小鼠于第 1,14 天腹腔内注射抗原溶液 0.2 mL[Sigma 公司,含 OVA 50 μ g, AL(OH)₃ 5 mg]以致敏^[7]。对照组:腹腔内注射生理盐水。哮喘组在第 15-21 天每天,第 22-34 天隔天,0.2% OVA 50 μ L 滴鼻激发;对照组予生理盐水 50 μ L 滴鼻。

1.2 标本采集

21 d、34 d 激发后 12 h 内以及 1 d,每组随机各取 8 只,10 g/L 戊巴比妥钠 0.1 mL 腹腔内注射麻醉,剪须,待角膜反射消失后,以无齿镊夹注眼球,快速将眼球连根拔起,使血竖直滴入肝素化的 EP 管。摘除眼球采血后,迅速打开腹腔取肾组织,液氮冻存,用于 mRNA 提取。

1.3 血浆镁、红细胞内镁、肾组织 TRPM6 mRNA 测定

1.3.1 主要仪器 低温高速离心机(日本 UNIVERSAL 公司);UV-2201 型紫外分光光度计(日本 SHIMADZU 公司);GeneAmp2700 型 PCR 仪(美国 PE 公司);凝胶成像系统(美国 BIORAD 公司)。

1.3.2 血浆镁、红细胞内镁浓度测定 血标本在室温下以 2 500 r/min($r = 15$ cm)离心 15 min,取血浆保存待测。以 2 倍体积的生理盐水冲洗沉淀红细胞,2 500 r/min($r = 15$ cm)离心 15 min,反复洗涤红细胞 3 次,最后 1 次离心 40 min。吸取 50 μ L 红细胞,加入 150 μ L 三蒸水,充分震荡,使红细胞在低渗条件下涨破溶解,取上层红细胞内液保存待测^[7]。标本送至中山大学附属第二医院生化检验室以甲基麝香草酚蓝(MTB)法测血浆镁、红细胞内镁浓度。

1.3.3 肾组织 TRPM6 mRNA 测定 取肾组织,按 Trizol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司)说明提取总 mRNA,按转录试剂盒(美国 Fermentas 公司)说明将 2 μ g 总 mRNA 逆转录互补脱氧核糖核酸(cDNA),然后行 PCR 反应。引物序列由上海生物工程公司合成。在 Gene Bank 中查找小鼠 β actin cDNA 序列 NM-007393 设计 β actin 引物。 β actin 上游引物:5-GTTGGTTGGAGCAAACATCC-3,下游引物:5-AAGCAATGCTGTCACCTTCC-3,扩增 232 bp。在 Gene Bank 中查找小鼠 TRPM6 cDNA 序列 NM_153417 设计 TRPM6 引物。TRPM6 上游引物:5-CCACCAATACCCTGGAAGAA-3,下游引物:5-AGGAGTTGCAGCGATGTTTT-3,扩增 225 bp。反应条件: β -actin:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;94 $^{\circ}$ C 30 s;55 $^{\circ}$ C 30 s;72 $^{\circ}$ C 60 s;30 次循环。72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min;TRPM6:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min;94 $^{\circ}$ C 30 s;53 $^{\circ}$ C 30 s;72 $^{\circ}$ C 60 s;30 次循环。72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。2%琼脂糖凝胶电泳分析扩增产物,用 Scion Image 软件对电泳条带进行吸光度(A)扫描,以面积 $\times$ 密度表示条带的丰度,以 TRPM6 与 β -actin 的比值表示 TRPM6 的相对表达水平。

1.4 统计学处理

SPSS13.0 软件进行统计分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。同日哮喘组与对照组间均数比较用 t 检验; 同组不同日间均数间比较用单因素方差分析; 变量间的相关程度用直线相关分析法。

2 结 果

2.1 哮喘小鼠血浆 Mg^{2+} 水平降低

1 d 两组血浆 Mg^{2+} 差异无显著性 ($t = 0.642$, $P = 0.531$); 21 d 和 34 d 哮喘组血浆 Mg^{2+} 均显著低于对照组 (t 分别为 5.85、3.29, P 均 < 0.05)。对照组 1 d、21 d、34 d 血浆 Mg^{2+} 差异无显著性 ($P =$

0.353); 哮喘组 1 d、21 d、34 d 血浆 Mg^{2+} 差异有显著性 ($P = 0.000$); 1 d 和 21 d 哮喘组血浆 Mg^{2+} 差异无显著性 ($P > 0.05$); 34 d 哮喘组血浆 Mg^{2+} 均显著低于 1 d 和 21 d (P 均 < 0.05 ; 表 1)。

2.2 哮喘小鼠红细胞内 Mg^{2+} 水平降低

1 d 两组红细胞内 Mg^{2+} 差异无显著性 ($P = 0.678$); 21 d 和 34 d 哮喘组红细胞内 Mg^{2+} 均显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。对照组 1 d、21 d、34 d 红细胞内 Mg^{2+} 差异无显著性 ($P = 0.55$); 哮喘组 1 d、21 d、34 d 红细胞内 Mg^{2+} 差异有显著性 ($P = 0.000$); 1 d 和 21 d 哮喘组红细胞内 Mg^{2+} 差异无显著性 ($P > 0.05$); 34 d 哮喘组红细胞内 Mg^{2+} 均显著低于 1 d 和 21 d (P 均 < 0.05 ; 表 2)。

表 1 哮喘组和对照组血浆 Mg^{2+} 水平的比较

Table 1 Comparison of plasma Mg^{2+} between asthmatic group and control group ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Group	<i>n</i>	1 d	21 d	34 d	<i>F</i>	<i>P</i>
Asthmatic group	8	$0.85 \pm 0.07^{4)}$	$0.84 \pm 0.09^{1), 4)}$	$0.67 \pm 0.10^{2), 3)}$	11.657	0.000
Control group	8	0.89 ± 0.12	0.95 ± 0.07	0.94 ± 0.10	1.096	0.353
<i>T</i>		0.642	5.85	3.29		
<i>P</i>		0.531	0.000	0.005		

1) Compared with control group at 21 d, $P < 0.05$; 2) compared with control group at 34 d, $P < 0.05$; 3) compared with asthmatic group at 21 d, $P < 0.05$; 4) compared with asthmatic group at 34 d, $P < 0.05$

表 2 哮喘组和对照组红细胞内 Mg^{2+} 水平的比较

Table 2 Comparison of intracellular Mg^{2+} between asthmatic group and control group ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Group	<i>n</i>	1 d	21 d	34 d	<i>F</i>	<i>P</i>
Asthmatic group	8	$2.48 \pm 0.14^{4)}$	$2.39 \pm 0.14^{1), 4)}$	$2.17 \pm 0.08^{2), 3)}$	12.52	0.000
Control group	8	2.49 ± 0.07	2.44 ± 0.09	2.43 ± 0.08	0.616	0.55
<i>T</i>		0.424	4.78	6.421		
<i>P</i>		0.678	0.013	0.011		

1) Compared with control group at 21 d, $P < 0.05$; 2) compared with control group at 34 d, $P < 0.05$; 3) compared with asthmatic group at 21 d, $P < 0.05$; 4) compared with asthmatic group at 34 d, $P < 0.05$

2.3 哮喘小鼠肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平降低

1 d 两组肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平差异无显著性 ($P = 0.597$); 21 d 和 34 d 哮喘组 TRPM6 mRNA 表达水平均显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。对照组 1 d、21 d、34 d 肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平差异无显著性 ($P = 0.391$); 哮喘组 1 d、21 d、34 d 肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平差异有显著性 ($P = 0.000$); 21 d 和 34 d 哮喘组

TRPM6 mRNA 表达水平均显著低于 1 d (P 均 < 0.05); 34 d 哮喘组 TRPM6 mRNA 表达水平显著低于 21 d ($P < 0.05$; 表 3, 图 1)。

2.4 血浆镁、红细胞内镁与肾组织 TRPM6 mRNA 表达相关性

血浆 Mg^{2+} 浓度与肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平呈正相关 ($r = 0.630$, $P < 0.001$)。红细胞内 Mg^{2+} 浓度与肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平呈正相关 ($r = 0.715$, $P < 0.001$)。

表 3 哮喘组和对照组肾组织 TRPM6 mRNA 表达水平的比较

Table 3 Comparison of TRPM6 mRNA of renal tissues between asthmatic group and control group ($\bar{x} \pm s$)						
Group	n	1 d	21 d	34 d	F	P
Asthmatic group	8	$0.51 \pm 0.08^{3),4)}$	$0.32 \pm 0.06^{1),4)}$	$0.24 \pm 0.05^{2),3)}$	38.176	0.000
Control group	8	0.49 ± 0.06	0.52 ± 0.05	0.53 ± 0.06	0.983	0.391
T		0.54	7.402	10.526		
P		0.597	0.000	0.000		

1) Compared with control group at 21 d, $P < 0.05$; 2) compared with control group at 34 d, $P < 0.05$; 3) compared with asthmatic group at 21 d, $P < 0.05$; 4) compared with asthmatic group at 34 d, $P < 0.05$

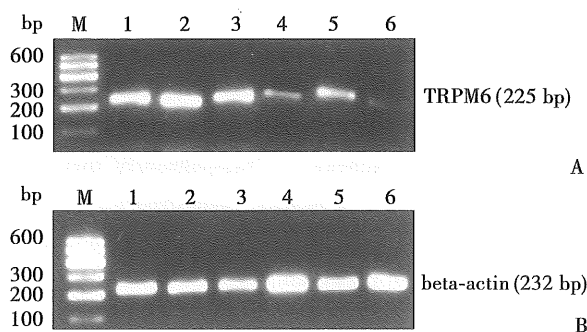


图 1 哮喘小鼠肾组织 TRPM6 mRNA 的表达

Fig.1 Expression of TRPM6 mRNA in renal tissues of asthmatic mice

A: TRPM6; B: beta-actin; M: DNA ladder marker; 1: control group at 1 d; 2: asthmatic group at 1 d; 3: control group at 21 d; 4: asthmatic group at 21 d; 5: control group at 34 d; 6: asthmatic group at 34 d

3 讨论

慢性哮喘患者和重症哮喘患者常合并低镁血症。在一项对 93 例慢性稳定期哮喘患者电解质紊乱的研究中发现:慢性稳定期哮喘患者最常出现低镁血症和低磷血症,其发生率分别为 26.9% 和 15.1%^[1]。Haury^[2]发现有 50% 的重症哮喘患者合并低镁血症。Alamoudi^[3]在慢性稳定期哮喘患者低镁血症与哮喘严重程度,住院频率是否有关的研究中发现:重症哮喘与低镁血症显著相关,吸入 β_2 受体激动剂、糖皮质激素,口服氨茶碱不影响血清镁。哮喘合并低镁血症住院频率为 40%,而血镁正常的哮喘患者住院频率仅为 12%。但慢性哮喘患者和重症哮喘患者合并低镁血症的确切机制未明。

机体镁平衡受小肠的重吸收和肾脏排泄调控。正常情况下,约 80% 的血清镁经肾小球滤过。大部分的滤过镁被肾小管重吸收,其中,近端小管重吸收 25%,髓袢升支粗段约重吸收滤过镁的 65%,近端小管和髓袢升支粗段是通过被动旁路

途径重吸收。其中髓袢升支粗段 Mg^{2+} 的重吸收是通过紧密连接蛋白 paracellin-1。paracellin-1 突变会导致 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 大量丢失。尽管远曲小管重吸收滤过镁的 5% ~ 10%,但却是决定尿镁浓度的重要部位。 Mg^{2+} 在远曲小管顶侧经瞬时感受器电位 M6 离子通道 (TRPM6) 介导的主动跨膜转运途径重吸收, Mg^{2+} 从顶侧到基底外侧的转运机制不清楚,在基底外侧 Mg^{2+} 可能通过 Na^+/Mg^{2+} 转运体至组织间液^[4]。

Groenestege^[8]研究发现:表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 是调节肾脏镁重吸收的镁相关激素 (magnesiotropic hormone)。表皮生长因子前体 (pro-EGF) 突变是导致孤立隐性低镁血症的原因。西妥昔单抗 (Cetuximab), 一种 EGF 受体 (EGFR) 抑制剂,可阻断 EGF 对 TRPM6 的作用。直肠癌的患者服用西妥昔单抗会出现低镁血症。最新研究发现^[9], EGF 与 EGFR 结合后通过激活细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) 上调 TRPM6 的表达,增加 Mg^{2+} 重吸收,导致细胞增殖。

哮喘与肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 密切相关。Peacock^[10]观察到在有气流受限和动脉血氧降低的患者血浆血管紧张素 II 水平增高。血管紧张素 II 水平升高导致肾血管收缩,肾血流灌注减少。在肾缺血性灌注损伤中,肾 EGF mRNA 水平下降,尿 EGF 排泄减少^[11]。使用免疫抑制剂 FK506 (他克莫司) 的病人常合并低镁血症。Nijenhuis^[12]研究发现,用 FK506 处理的大鼠,存在低镁血症,其肾组织 TRPM6 表达下降。认为 TRPM6 低表达是 FK506 引起低镁血症的原因。综上所述,肾缺血性灌注损伤时,EGF 表达水平下降可能引起 TRPM6 低表达,其具体机制尚需进一步研究。

本实验结果提示哮喘小鼠肾组织 TRPM6

mRNA低表达可能是其低镁血症的原因。需进一步研究证实。

参考文献:

- [1] Alamoudi OS. Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma: effect of therapy [J]. *Chest*, 2001, 120(2):431-436.
- [2] Kowal A, Panaszek B, Barg W, et al. The use of magnesium in bronchial asthma: a new approach to an old problem [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2007, 55(1):35-39.
- [3] Alamoudi OS. Hypomagnesaemia in chronic, stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization [J]. *Eur Respir J*, 2000, 16(3):427-431.
- [4] Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(4):F599-605.
- [5] Walder RY, Landau D, Meyer P, et al. Mutation of TRPM6 causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2):171-174.
- [6] Schlingmann KP, Weber S, Peters M, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family [J]. *Nat Genet*, 2002, 31(2):166-170.
- [7] 江山平,郭淑芳,张蔚,等. C57BL/6 支气管哮喘小鼠肺组织瞬时感受器电位 M7 离子通道 mRNA 的表达与 $\beta 2$ 受体低调节的相关性 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(3):299-230.
- [8] Groenestege WM, Thébault S, van der Wijst J, et al. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8):2086-2089.
- [9] Ikari A, Okude C, Sawada H, et al. TRPM6 expression and cell proliferation are up-regulated by phosphorylation of ERK1/2 in renal epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369(4):1129-1133.
- [10] Peacock AJ, Matthews A. Transpulmonary angiotensin II formation and pulmonary haemodynamics in stable hypoxic lung disease: the effect of captopril [J]. *Respir Med*, 1992, 86(1):21-26.
- [11] 朱朝晖,曾甫清,张润清. 尿表皮生长因子与肾脏功能 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 1998, 13(8):373-379.
- [12] Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca (2+) and Mg (2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(3):549-557.

(编辑 张恩健)

(上接第 9 页 from page 9)

- 与滋养细胞肿瘤侵袭相关性研究 [J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(2):171-173.
- [3] 周瑾,梁卫华,李冰,等. 葡萄胎发病新基因 F10 在不同肿瘤组织的表达 [J]. *第一军医大学学报*, 2005, 26(5):596-597.
 - [4] 付欣,周问渠,邢福祺,等. F10 基因与绿色荧光蛋白融合载体的构建和亚细胞定位 [J]. *广州医学院学报*, 2005, 33(5):1-5.
 - [5] 曹晓敏,庞战军,全松,等. F10 基因真核细胞稳定表达系统构建与鉴定 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(1):57-59.
 - [6] 崔艳国,全松,邢福祺. RNAi 下调 F10 基因表达对 KLE 细胞凋亡的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(3):317-319.
 - [7] 崔艳国,全松,邢福祺. F10 下调通过细胞色素 C 促进 KEL 细胞凋亡 [J]. *广东医学*, 2008, 29(4):533-535.
 - [8] Pan D, Yang J, Lu D, et al. Platelet-derived growth factor BB modulates PCNA protein synthesis partially through the transforming growth factor beta signaling pathway in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85(5):606-615.
 - [9] Li C, Chen W, Yu S, et al. The different roles of cyclinD1-CDK4 in STP and mGluR during the postnatal development in mice hippocampus area CA1 [J]. *BMC Dev Biol*, 2007, 30(7):57-59.
 - [10] Deniz K, Yüce I, Cađli S, et al. Expression of PCNA and bcl-2 in basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: a controlled study [J]. *Ear Nose Throat J*, 2008, 87(8):469-473.
 - [11] 顾霞,林汉良,沈艳,等. 转染 survivin 对 HLF 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2006, 27(1):63-66, 71.
 - [12] 翁桂香,徐理华,冯艳,等. 癌基因 Bmi-1 引起中心体扩增的可能机制 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2008, 29(2):131-134.

(编辑 张恩健)