

8-硝基白杨素对溶血性磷脂酰胆碱损伤内皮细胞的保护作用

徐晓东¹, 向永胜¹, 邵玲¹, 邓长金¹, 白军²

(1. 荆门市第一人民医院, 湖北省荆门市 448000; 2. 杭州市红十字会医院, 浙江省杭州市 310003)

[关键词] 8-硝基白杨素; 细胞生长活性; 细胞周期

[摘要] **目的** 研究 8-硝基白杨素(8-NOChR)对溶血性磷脂酰胆碱(LPC)损伤内皮细胞的保护作用及可能机制。**方法** 体外培养人脐静脉内皮细胞(HUVEC), MTT 检测 LPC 对 HUVEC 的损伤作用及不同浓度 8-NOChR 拮抗 LPC 损伤 HUVEC 生长作用; 平皿克隆检测不同浓度的 8-NOChR 拮抗 LPC 抑制 HUVEC 细胞克隆形成; FCM 检测 8-NOChR 调整 LPC 损伤 HUVEC 细胞周期变化; 用 Western blot 检测细胞周期相关蛋白表达。**结果** MTT 提示经 LPC 作用的 HUVEC 生长活性呈时间和浓度依赖性降低, 与 NS 组或 0.1% DMSO 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 与 LPC 组相比较, 8-NOChR 呈浓度依赖性地提高 LPC 损伤的 HUVEC 生长活性($P < 0.05$), 提高细胞克隆形成率($P < 0.05$); 降低 HUVEC G₂/M 期数目($P < 0.05$); 同时 Cyclin A 和 Cyclin B 蛋白激活($P < 0.05$), P53 和 P21 蛋白表达下调($P < 0.05$), 而 CDK1 蛋白表达却不变($P > 0.05$)。**结论** 8-NOChR 拮抗 LPC 损伤的内皮细胞的生长活性, 可能与其激活 Cyclin A 和 Cyclin B, 下调 P53 和 P21 蛋白表达相关。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Protective Effect of 5,7-Dihydroxyl-8-nitro Chrysin on the Growth of Vascular Endothelial Cell Damaged by Lysophosphatidyl Choline

XU Xiao-Dong¹, XIANG Yong-Sheng¹, SHAO Ling¹, DENG Chang-Jin¹, and BAI Jun²

(1. The First People's Hospital of Jingmen City, Jingmen, Hubei 44800, China; 2. Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

[KEY WORDS] 5,7-Dihydroxyl-8-nitro Chrysin; Cell Viability; Cell Cycle

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the protective effect of 5,7-Dihydroxyl-8-nitro chrysin (8-NOChR) on the growth of vascular endothelial cell damaged by lysophosphatidyl choline (LPC) and its possible molecular mechanism.

Methods Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were incubated in vitro, the damaged effect of LPC on HUVEC cells and the rivalry effect of various concentration of 8-NOChR on HUVEC cells induced by LPC were evaluated by MTT assay. The colony formations were detected by plate colony formation assay. Distribution of cell cycle was analyzed by flow cytometry. Western blot assay was used to measure proteins related to cell cycle.

Results MTT showed the viability of HUVEC treated with LPC decreased in a dose and time dependent manner compared with the cells treated with NS group and 0.1% DMSO group ($P < 0.05$), while 8-NOChR could increase the viability and the colony formations of cells treated with LPC in a dose and time-dependent manner compared with the LPC group ($P < 0.05$). FCM indicated the G₂/M accumulation of HUVEC treated with LPC combining 8-NOChR decreased in dose-dependent, and the expression of cyclin A and cyclin B protein were activated ($P < 0.05$), and protein level of P53 and P21 were down-regulated ($P < 0.05$), while the expression of CDK1 protein showed no change with the same treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** 8-NOChR could significantly prevent the damaged HUVEC induced by LPC, which correlated with activation of cyclin A and cyclin B protein and down-regulation of P53 and P21 protein.

黄酮类化合物广泛存在于各种植物中, 具有明显的抗氧化作用及清除自由基作用, 能阻滞低密度

脂蛋白的产生, 并通过释放一氧化氮(NO)使血管松弛和保护内皮血管, 对动脉硬化性疾病有满意

[收稿日期] 2013-12-17

[作者简介] 徐晓东, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管药理学。通讯作者向永胜, 硕士, 主治医师, 研究方向为血液病学研究, E-mail 为 jmsyxxd2013@126.com。邵玲, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管药理学。

的疗效^[1]。8-硝基白杨素(8-NOChR;即5,7-二羟基-8-硝基黄酮,5,7-dihydroxyl-8-nitrio chrysin),是一种具有广泛药理活性的多甲基黄酮类化合物,药理研究表明8-NOChR具有抗肿瘤、抗氧化等作用^[2],而8-NOCHR在心血管方面是否能有治疗作用尚未见文献报道,本研究拟探讨8-NOChR对溶血性磷脂酰胆碱(lysophosphatidyl choline, LPC)损伤的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)生长的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

HUVEC 购自中国典藏,8-NOChR 和金粉蕨素(onychin, ONY)^[3]由湖南师范大学医学院药物工程实验室提取、分离、纯化获得。金粉蕨素 RPMI-1640 (Gibco 公司);新生小牛血清(杭州四季青公司);DMSO(Amresco 公司);MTT 和 LPC(Sigma 公司);兔抗 CDK1 单克隆抗体、鼠抗 Cyclin A 和 Cyclin B 多克隆抗体(Boster 公司);鼠抗 P21 单克隆抗体、鼠抗 P53 单克隆抗体和 actin 抗体(Beyotime 公司)。

1.2 细胞培养

用含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养基,置 37℃、CO₂ 体积分数为 5% 饱和湿度条件下培养。HUVEC 贴壁生长,取对数生长期细胞用于实验^[4]。

1.3 MTT 比色测定 HUVEC 生长作用

HUVEC 以每孔 180 μL(含 5 × 10³ 细胞)接种于 96 孔培养板。培养 24 h,细胞贴壁后分两组即[生理盐水(NS);LPC 2 mg/L;LPC 4 mg/L;LPC 8 mg/L]和[NS;0.1% DMSO;8-NOChR 3 μmol/L + LPC(4 mg/L);8-NOChR 10 μmol/L + LPC(4 mg/L);8-NOChR 30 μmol/L + LPC(4 mg/L);ONY 10 μmol/L + LPC(4 mg/L);LPC 4 mg/L]分别加入 20 μL 含受试物的培养基[其中 NS 组即空白对照组,0.1% DMSO 组即溶媒对照组)。每组设 5 个复孔,分别作用 24、48 和 72 h,每孔加入 MTT(5 g/L)20 μL 继续培养 6 h,吸弃培养基,加入 100 μL DM-SO,振荡 10 min 使紫蓝色沉淀充分溶解,用酶标仪(ELX-800)以 570 nm 波长检测吸光度(A)值,计算相对细胞活性抑制率(IR); $IR = (1 - A_{\text{实验组均值}} / A_{\text{空白对照组均值}}) \times 100\%$ ^[5]。按改良寇氏法求出 IC₅₀ 值。以上实验重复 3 次。

1.4 平皿克隆检测 HUVEC 细胞克隆形成

取对数生长期的 HUVEC 以每孔 2 × 10² 个细胞

接种于 24 孔培养板,培养 4 ~ 6 h 待细胞贴壁后,分别加入不同的受试物[NS;0.1% DMSO;8-NOChR 3 μmol/L + LPC(4 mg/L);8-NOChR 10 μmol/L + LPC(4 mg/L);8-NOChR 30 μmol/L + LPC(4 mg/L);ONY 10 μmol/L + LPC(4 mg/L);LPC 4 mg/L]。继续培养,7 天后终止培养,甲醇固定,Giemsa 染色,显微镜下计数大于 50 个细胞的克隆数,计算集落形成抑制率:集落形成抑制率(%) = (1 - 给药组平均克隆数/对照组平均克隆数) × 100%^[6]。以上实验重复 3 次。

1.5 碘化丙啶染色 FCM 分析 HUVEC 细胞周期变化

取 1% 小牛血清同步化处理 24 h 的 HUVEC,用含受试物(与 1.4 相同)的含 10% 小牛血清的培养基继续培养 48 h,收集细胞,用冰 PBS 洗 2 遍,用 4℃ 的 70% 的乙醇固定 24 h 后,碘化丙啶 4℃ 避光染色,流式细胞仪检测^[7]。以上实验重复 3 次。

1.6 Western blot 检测细胞周期相关蛋白表达

取对数生长期的 HUVEC,用含不同受试物[LPC 4 mg/L;8-NOChR 3 μmol/L + LPC(4 mg/L);8-NOChR 10 μmol/L + LPC(4 mg/L);8-NOChR 30 μmol/L + LPC(4 mg/L)]的 10% 小牛血清的培养基继续培养 48 h,用冰 PBS 洗 3 次,加入细胞裂解液提取蛋白,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,取 30 μg 样品用 SDS-PAGE 电泳分离,然后将蛋白转移至 PVDF 膜上,再用 5% 脱脂牛奶-TBST 室温摇床封闭 2 h,一抗于 37℃ 温育 3 h,二抗于 37℃ 温育 1 h,ECL 发光剂激发荧光,压片显影定影。结果用灰度扫描仪处理分析^[5]。以上实验重复 3 次。

1.7 统计处理

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS13.0 软件行 One-Way ANOVA 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LPC 对 HUVEC 生长增殖的影响

不同浓度的 LPC(2、4、8 mg/L)对 HUVEC 生长抑制作用呈时间和浓度依赖性;随着作用时间的延长,HUVEC 生长抑制程度逐渐增强,与作用前即 0 h 的增殖率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着 LPC 浓度的增大,HUVEC 生长抑制程度逐渐增强,与 NS 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且同一浓度的 LPC 在不同时间(24、48、72 h)对 HUVEC 生长增殖抑制率,组间比较差异有统计学意

义($P < 0.05$);且同一时间不同浓度的 LPC (2、4、8 mg/L)对 HUVEC 生长增殖抑制率,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);4 mg/L LPC 作用 HUVEC 48 h, IC_{50} 为 4.24 mg/L(图 1)。

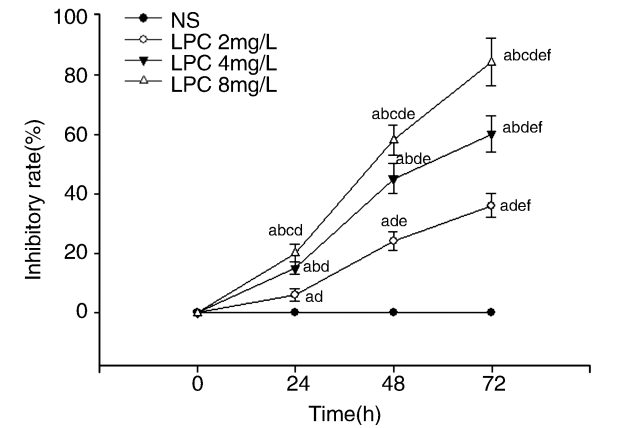


图 1. LPC 对 HUVEC 生长增殖活性的影响 a 为 $P < 0.05$,与 NS 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 LPC 2 mg/L 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 LPC 4 mg/L 组比较;d 为 $P < 0.05$,与 0 h 比较;e 为 $P < 0.05$,与 24 h 比较;f 为 $P < 0.05$,与 48 h 比较。

Figure 1. The effect of LPC on the proliferation of HUVEC

2.2 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 生长增殖的保护作用

同一浓度的 8-NOChR 与 LPC 共同孵育 HUVEC 24 h、48 h 和 72 h 后,与 LPC 组相比,HUVEC 的生长活性明显提高($P < 0.05$);在同一时间段,经不同浓度的 8-NOChR (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$)与 LPC 共同孵育 HUVEC,与 LPC 组相比,HUVEC 的增殖活性明显提高($P < 0.05$);8-NOChR (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$)组或 LPC 组对 HUVEC 的增殖抑制率与 NS 组或 0.1% DMSO 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 0.1% DMSO 组对 HUVEC 的增殖抑制率与 NS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),ONY 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组与 8-NOChR 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组对细胞克隆形成率相当($P > 0.05$;图 2)。

2.3 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞克隆形成的影响

LPC 作用于 HUVEC 7 天后,HUVEC 克隆形成率为 5.8%,与 NS 组 (52.3%) 或 0.1% DMSO 组 (50.1%) 相比,细胞克隆数目明显减少($P < 0.01$);而 0.1% DMSO 组 HUVEC 的克隆形成率与 NS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同浓度的 8-NOChR (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$)与 LPC 共同孵育 HUVEC,HUVEC 克隆形成率分别为 22.1%、29.6% 和 38.2%,与 LPC 组相比,细胞克隆数目显著增加(P

< 0.05),而不同浓度的 8-NOChR + LPC 组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);其中 ONY 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组与 8-NOChR 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组对细胞克隆形成率相当($P > 0.05$;图 3)。

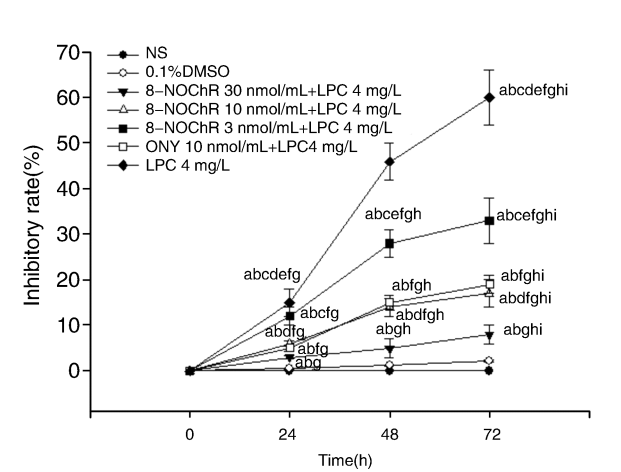


图 2. 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 生长增殖的保护作用 a 为 $P < 0.05$,与 NS 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 0.1% DMSO 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 ONY 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组比较;d 为 $P < 0.05$,与 8-NOChR 3 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组比较;e 为 $P < 0.05$,与 8-NOChR 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组比较;f 为 $P < 0.05$,与 8-NOChR 30 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组比较;g 为 $P < 0.05$,与 0 h 比较;h 为 $P < 0.05$,与 24 h 比较;k 为 $P < 0.05$,与 48 h 比较。

Figure 2. The protective effect of 8-NOChR on the proliferation of HUVEC damaged by LPC

2.4 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞周期的影响

经 LPC 作用 HUVEC 细胞 48 h 后, G_2/M 期细胞比例为 55.0%,与 NS 组 ($G_2/M = 9.2\%$) 或 0.1% DMSO 组 ($G_2/M = 10.8\%$) 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),而 0.1% DMSO 组 G_2/M 期细胞与 NS 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);经不同浓度的 8-NOChR (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$)与 LPC 共同孵育 HUVEC 48 h 后, G_2/M 期细胞比例分别为 44.1%、25.1% 和 20.0%,与 LPC 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且不同浓度 8-NOChR + LPC 组之间比较差异亦有统计学意义($P < 0.05$;图 4)。

2.5 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞周期相关蛋白表达的影响

与 LPC 组比较,不同浓度的 8-NOChR (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$)与 LPC 共同孵育 HUVEC 48 h 后,Cyclin A、Cyclin B 蛋白表达上调,呈剂量依赖性($P < 0.05$),而 P53 和 P21 蛋白表达下调,呈剂量依赖性($P < 0.05$),CDK1 蛋白表达不受影响($P > 0.05$;图 5 和表 1)。

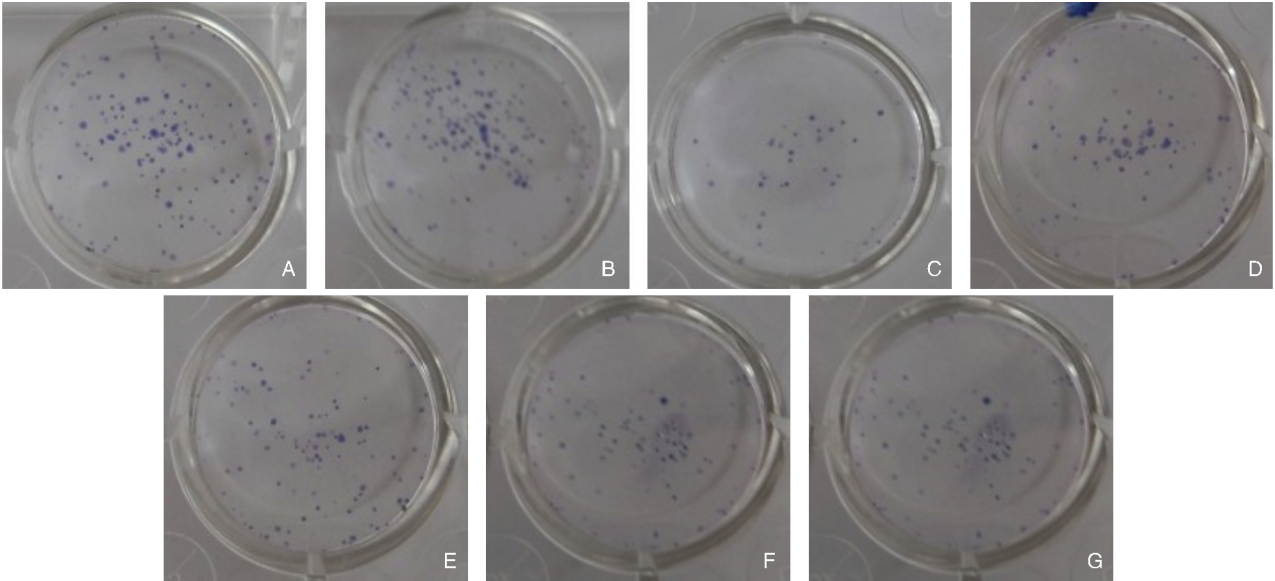


图 3. 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞皿克隆形成率的影响 A 为 NS 组,B 为 0.1% DMSO 组,C 为 8-NOChR 3 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,D 为 8-NOChR 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,E 为 8-NOChR 30 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,F 为 ONY 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,G 为 LPC 4 mg/L 组。

Figure 3. The effect of 8-NOChR on the plate colony formation of HUVEC damaged by LPC

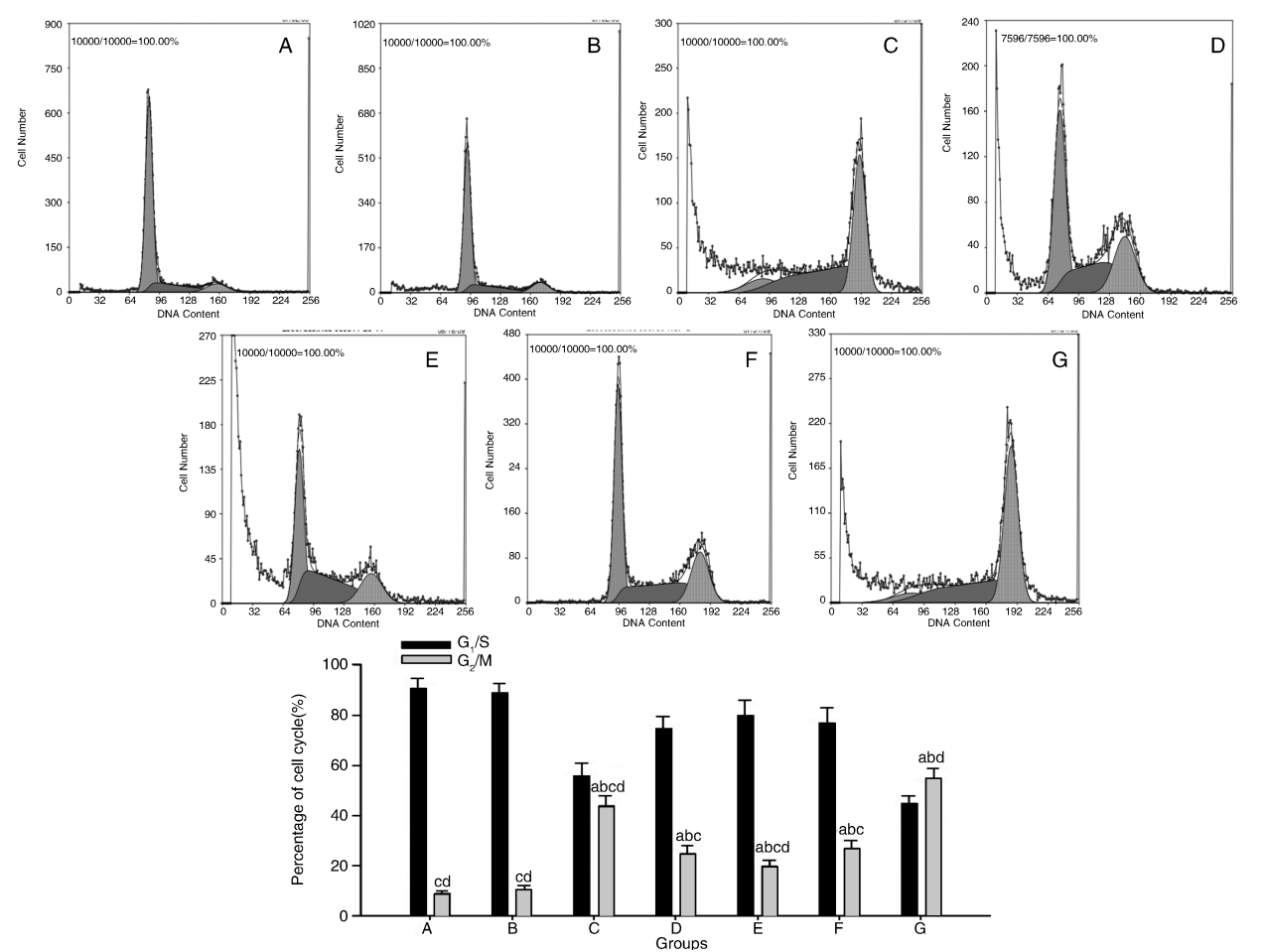


图 4. 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞周期的影响 A 为 NS 组,B 为 0.1% DMSO 组,C 为 8-NOChR 3 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,D 为 8-NOChR 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,E 为 8-NOChR 30 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,F 为 ONY 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组,G 为 LPC 4 mg/L 组。a 为 $P < 0.05$, 与 NS 组比较;b 为 $P < 0.05$,与 0.1% DMSO 组比较;c 为 $P < 0.05$,与 LPC 组比较;d 为 $P < 0.05$,与 ONY 10 $\mu\text{mol/L}$ + LPC 组比较。

Figure 4. The effect of 8-NOChR on the cell cycle of HUVEC damaged by LPC

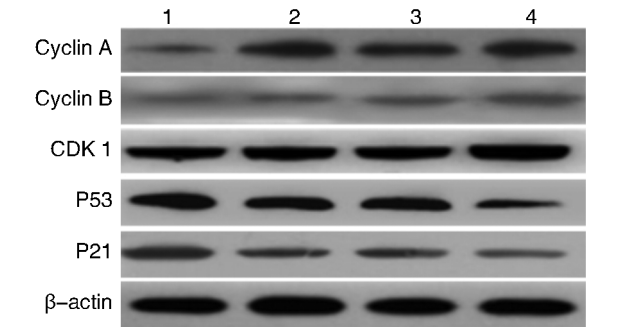


图 5. 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞周期相关蛋白表达的影响 1 为 LPC 4 mg/L 组,2 为 8-NOChR 3 μmol/L + LPC 组,3 为 8-NOChR 10 μmol/L + LPC 组,4 为 8-NOChR 30 μmol/L + LPC 组。

Figure 5. The effect of 8-NOChR on the expression of protein related to cell cycle of HUVEC damaged by LPC

表 1. 8-NOChR 对 LPC 损伤的 HUVEC 细胞周期相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 3$)

分 组	Cyclin A	Cyclin B	CDK1	P53	P21
LPC 4 mg/L 组	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.11	1.00 ± 0.10
8-NOChR 3 μmol/L + LPC 组	4.01 ± 0.23 ^b	1.21 ± 0.13 ^a	0.98 ± 0.08	0.95 ± 0.05	0.61 ± 0.05 ^b
8-NOChR 10 μmol/L + LPC 组	3.92 ± 0.18 ^b	1.45 ± 0.21 ^b	0.97 ± 0.01	0.96 ± 0.11	0.58 ± 0.06 ^b
8-NOChR 30 μmol/L + LPC 组	4.25 ± 0.32 ^b	2.12 ± 0.27 ^b	1.02 ± 0.06	0.52 ± 0.03 ^b	0.45 ± 0.03 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 LPC 4 mg/L 组比较。

细胞的生长增殖,是细胞接收到生长信号后,经历一系列有序事件,使细胞体积增大,染色体复制,产生足够形成两个细胞的物质,然后分裂成两个各含有一套完整的染色体的子代细胞,这就是细胞周期^[3]。细胞周期的进程受一系列蛋白参与和调控的,在细胞周期的不同阶段,参与和调控细胞周期进程的蛋白不尽相同,在 G₂/M 期,参与细胞周期调控的蛋白为 Cyclin A、Cyclin B 以及 CDK1^[5,6,8]。Cyclin A 与 CDK1 结合,或 Cyclin B 与 CDK1 结合才能使细胞实现 G₂/M 期的过度,当细胞受到损害,或染色体不是完全正确的复制,或 Cyclin A、Cyclin B 以及 CDK1 蛋白产生不足,细胞周期便会停滞在 G₂/M 期,表现为生长增殖抑制,如果在允许的时间范围内不能修复,甚至会启动凋亡程序^[9,10]。本研究中,8-NOChR 呈浓度依赖性拮抗 LPC 对 HUVEC 的生长增殖抑制率和提高 HUVEC 的克隆形成率,同时 Cyclin A 和 Cyclin B 蛋白表达增多,提示 8-NOChR 拮抗 LPC 损伤的 HUVEC 的生长活性与其激活 Cyclin A 和 Cyclin B 蛋白有关。

CDK1 的活化是细胞通过 G₂/M 期的关键调控

3 讨 论

黄酮类化合物广泛存在于各种植物中,人类每天都摄入大量的黄酮类物质。研究表明黄酮类化合物不仅有抗炎、抗肿瘤作用,而且还有明显的抗氧化作用及清除自由基作用,能阻滞低密度脂蛋白的产生,并通过释放 NO 使血管松弛和保护内皮血管,对动脉硬化等心脑血管疾病有满意的疗效^[1]。8-NOChR 是一种具有广泛药理活性的多甲基黄酮类化合物,药理学研究表明 8-NOChR 具有抗肿瘤、抗氧化等作用^[2],但 8-NOChR 在心血管方面的效用及其可能机制尚未见文献报道,本研究首次验证 8-NOChR 拮抗 LPC 对 HUVEC 损伤的效用及其可能机制。

因素,在 G₂/M 期,磷酸酶 Cdc25C 被活化,它使 Cyclin-CDK1 复合物中的 CDK1 去除 14 和 15 位氨基酸残基的磷酸基团,Cyclin-CDK1 复合物活化,而其中的 Cyclin B 也被激酶磷酸化而使 Cyclin-CDK1 复合物在核内积聚,并磷酸化底物,如组蛋白 1、转录因子等^[8]。P53 蛋白是一种极其重要的转录因子,它与 G₁ 和 G₂ 细胞停滞都相关, DNA 损伤活化的 CDK2 蛋白能磷酸化 P53,磷酸化的 P53 不能被它的抑制蛋白 HDM2 结合和降解,因此 P53 含量增高,能活化靶基因 p21 转录^[11,12]。P21 是 Cyclin-CDK1 复合物的抑制剂,可使细胞停滞于 G₁ 期和 G₂ 期,同时,P53 也促进 14-3-3 基因表达,促进 Cdc25C 停留于细胞质中^[13]。本研究中,随着 8-NOChR 浓度的增大,LPC 损伤的 HUVEC 的生长增殖活性和克隆形成率呈浓度依赖性增长,同时 P53 和 P21 蛋白表达下调,提示 8-NOChR 拮抗 LPC 损伤的 HUVEC 的生长活性与其下调 P53 和 P21 蛋白相关。

综上所述,8-NOChR 可能通过激活 Cyclin A 和 Cyclin B 蛋白,下调 P53 和 P21 蛋白,使 HUVEC 通过 G₂/M 期,从而拮抗 LPC 对 HUVEC 生长增殖的

抑制作用。这提示 8-NOChR 可能成为一种治疗动脉粥样硬化等心血管疾病的新型化疗药物,具有较大的开发价值。但目前的研究还仅限于体外实验,其在体内对细胞的影响还有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Högner C, Sturm S, Seger C, et al. Development and validation of a rapid ultra-high performance liquid chromatography diode array detector method for *Vitex agnus-castus* [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 927: 181-190.

[2] Ai XH, Zheng X, Tang XQ, et al. Induction of apoptosis of human gastric carcinoma SGC-7901 cell line by 5, 7-dihydroxy-8-nitrochrysin in vitro [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(28): 3 824-828.

[3] 葛越, 蒋金和, 陈业高. 金粉蕨属植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(10): 345-348.

[4] Kewitz S, Staeger MS. Expression and regulation of the endogenous retrovirus 3 in hodgkin's lymphoma cells [J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 179-185.

[5] Kusafuka K, Miki T, Nakajima T. Salivary adenoid cystic carcinoma with an early phase of high-grade transformation: case report with an immunohisto-chemical analysis [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 113-118.

[6] Jeong AL, Yang Y. PP2A function toward mitotic kinases and substrates during the cell cycle [J]. *BMB Rep*, 2013,

46(6): 289-294.

[7] 聂大奥, 赵一俏, 靳文, 等. 外周血 T 细胞亚群构成比例与冠状动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(6): 532-536.

[8] Strack S, Wilson TJ, Cribbs JT. Cyclin-dependent kinases regulate splice-specific targeting of dynamin-related protein 1 to microtubules [J]. *J Cell Biol*, 2013, 201(7): 1 037-051.

[9] Gezginc ST, Celik C, Dogan NU, et al. Expression of cyclin A, cyclin E and p27 in normal, hyperplastic and frankly malignant endometrial samples [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2013, 33(5): 508-511.

[10] Lorca T, Castro A. Deciphering the new role of the great-wall/PP2A pathway in cell cycle control [J]. *Genes Cancer*, 2012, 3(11-12): 712-720.

[11] Rad R, Cadiñanos J, Rad L, et al. A genetic progression model of BrafV600E-induced intestinal tumorigenesis reveals targets for therapeutic intervention [J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 15-29.

[12] 姜怡邓, 杨安宁, 王菊, 等. 高同型半胱氨酸血症对 ApoE^{-/-}鼠心肌酶与 P53 基因的相关性分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(1): 16-21.

[13] Yukl ET, Jensen LM, Davidson VL, et al. Structures of MauG in complex with quinol and quinone MADH [J]. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 2013, 69(7): 738-743.

(此文编辑 许雪梅)