

文章编号 1006-8147(2020)05-0412-07

论 著

# HP1 $\alpha$ (CBX5)对前列腺癌细胞迁移、侵袭和增殖影响的研究

张泗扬,徐勇

(天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科研究所,天津 300211)

**摘要** 目的:探讨 HP1 $\alpha$  在前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 中的表达情况,并研究 HP1 $\alpha$  的表达对 LNCaP 和 PC3 的影响。方法:采用 qPCR 及 Western 印迹检测 HP1 $\alpha$  的表达情况,通过 Transwell 检测细胞的迁移和侵袭能力,CCK-8 和集落形成检测细胞的增殖能力。结果:HP1 $\alpha$  在前列腺癌细胞 C4-2 和 LNCaP 中表达水平最高,PC3 和 DU145 次之,良性前列腺增生的最低( $P<0.05$ );Transwell 显示,与 si-NC 组相比,si-HP1 $\alpha$  组前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的迁移和侵袭能力均降低( $P<0.05$ );CCK-8 和集落形成实验显示敲低 HP1 $\alpha$  后,前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的增殖能力下降( $P<0.05$ );Western 印迹发现 EMT 分子标志物 E-cadherin 的表达增加,而 N-cadherin、Vimentin 等的表达均降低(均  $P<0.05$ )。结论:HP1 $\alpha$  在前列腺癌细胞 LNCaP、C4-2、PC3 和 DU145 中高表达,而降低其表达可以抑制前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的迁移、侵袭、增殖以及上皮-间充质转化(EMT)能力。

**关键词** 前列腺癌;HP1 $\alpha$ ;细胞迁移;侵袭;增殖;EMT

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

## Effect of HP1 $\alpha$ on the migration, invasion and proliferation of prostate cancer cells

ZHANG Si-yang, XU Yong

(Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Institute of Urology, Tianjin 300211, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the expression of HP1 $\alpha$  in prostate cancer cells LNCaP and PC3, and the effect of the expression of HP1 $\alpha$  on LNCaP and PC3. **Methods:** qPCR and Western blot were used to detect the expression of HP1 $\alpha$ , cell migration and invasion were detected by Transwell, and cell proliferation was detected by CCK-8 and colony formation. **Results:** The expression of HP1 $\alpha$  were the highest in C4-2 and LNCaP, followed by PC3 and DU145, and the lowest in BPH ( $P<0.05$ ). Transwell showed that compared with si-NC group, the migration and invasion ability of cells were reduced in si-HP1 $\alpha$  group ( $P<0.05$ ). CCK-8 and colony formation experiments showed that compared with si-NC group the proliferation of cells decreased ( $P<0.05$ ). Western blot showed that the expression of E-cadherin increased, while the expression of N-cadherin and Vimentin decreased (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** HP1 $\alpha$  is highly expressed in prostate cancer cells, and decreased expression can inhibit the migration, invasion, proliferation and EMT of prostate cancer cells.

**Key words** prostate cancer; HP1 $\alpha$ ; cell migration; invasion; proliferation; EMT

前列腺癌是欧美男性最常见的恶性肿瘤之一,据统计其发病率位居男性恶性肿瘤首位,死亡率仅次于肺癌<sup>[1]</sup>,同时也是最常见的引起男性与癌症相关死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。近年来随着普查手段及健康体检技术的普及,前列腺癌的发病率也呈现上升趋势<sup>[3]</sup>。据报道,HP1 $\alpha$  是一种在细胞核内介导癌症相关过程的蛋白质,它参与基因沉默的表观遗传调控<sup>[4]</sup>。然而,最近有研究证实,HP1 $\alpha$  在细胞分化过程中也能激活基因表达并参与染色质堆积和表观遗传的基因调控<sup>[5-6]</sup>。HP1 蛋白在人类男性前列腺发育过程中存在差异性调节<sup>[7]</sup>。有研究表明,HP1 $\alpha$  是 AR 共激活因子,在 AR 信号的反式激活中起关键作用,

并能促进前列腺癌细胞的增殖<sup>[8]</sup>。目前有研究表明,胃癌中 HP1 $\alpha$  表达上调,且 HP1 $\alpha$  的表达与 miR-758-3p 的表达水平呈负相关,体外实验还发现 miR-758-3p 通过靶向 HP1 $\alpha$  的表达来调控胃癌细胞的行为<sup>[9]</sup>。有报道称 HP1 $\alpha$  和 HP1 $\beta$  已被证明与组织特异性转录因子 MyoD 相互作用,并抑制其转录活性和肌肉末端分化<sup>[10]</sup>。上皮-间充质转化(EMT)是前列腺癌的侵袭和迁移中的关键环节,是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间充质细胞转分化的现象,这一概念是 Greenberg<sup>[11]</sup>在 1982 年提出的,他发现晶状体上皮细胞在胶原凝胶中可以形成伪足,转变为间质细胞样形态。其后陆续有报道很多物种的原肠胚形成、神经嵴细胞迁移形成神经管,心瓣膜、颅面结构以及肌肉骨骼系统的形成都有赖于 EMT<sup>[12]</sup>。近年来,EMT 在前列腺癌中的研究越来越

基金项目 天津市教科科研项目资助(2017KJ208)

作者简介 张泗扬(1993-),男,硕士在读,研究方向:泌尿外科;通信

作者:徐勇, E-mail: drxuyong@tmu.edu.cn。

越多,同时其作为一种新的理念来诠释前列腺癌的侵袭、转移等生物学行为而受到广泛关注。在前列腺癌的发展进程中,通过与周围微环境发生作用,然后经过 EMT 使细胞极性发生改变,由上皮细胞向间质细胞转化,从而使肿瘤细胞更容易向骨骼、脑等远处器官转移。上皮向间质的转化可以影响肿瘤的性质<sup>[13]</sup>,此外,EMT 相关因子还可通过金属蛋白酶破坏基底膜促进细胞的侵袭能力<sup>[14]</sup>。神经内分泌型前列腺癌(NEPC)是一种目前无法治愈的致死性前列腺癌亚型,可在持续的激素治疗后发展而来。不幸的是,针对 NEPC 可用的治疗方案很少,迫切需要更有效的治疗方案来应对。前列腺癌转移性疾病是导致患者死亡的主要原因,EMT 在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的发展过程中发挥着关键作用<sup>[15]</sup>。加拿大英属哥伦比亚大学的温哥华前列腺中心的王玉琢教授所领导的研究团队,开发了最新 NEPC 临床前期模型(PDX 模型)<sup>[16]</sup>,为研究 NEPC 的进展提供了前所未有的准确性。使用该模型和先进的基因表达分析方法,该团队发现 HP1 $\alpha$  在 NEPC 发生、发展的早期就已经稳定表达,且在 NEPC 发展过程中持续升高。该团队后又证实在 NCI-H660 NEPC 细胞中沉默 HP1 $\alpha$  后,可抑制增殖,抑制集落形成,诱导细胞死亡,最终导致肿瘤生长停滞。鉴于 HP1 $\alpha$  在前列腺癌中鲜有报道,并在前列腺癌进展过程中发挥着关键作用,本研究拟将其作为前列腺癌侵袭转移的进展过程中的关键蛋白进行研究。

## 1 材料和方法

**1.1 细胞培养及组织** 人前列腺癌细胞系 LNCaP、C4-2、PC3、DU145 和良性前列腺增生细胞系 BHP-1 均由天津市泌尿外科研究所冻存、复苏培养,LNCaP 和 C4-2 为依赖雄激素的前列腺癌细胞系,PC3 是不依赖雄激素的前列腺癌骨转移的细胞系,DU145 则是不依赖雄激素的前列腺癌脑转移的细胞系,BPH-1 是良性前列腺增生细胞。采用含 10% 的胎牛血清(FBS)的 RPMI-1640 培养液在 37℃ 5%CO<sub>2</sub> 条件下培养各细胞系。征得天津医科大学第二医院伦理委员会的同意后,在医院病理科收集 2015—2018 年的前列腺癌组织和前列腺增生组织的病例蜡块各 38 例,将蜡块重新切片后进行免疫组化染色(IHC)处理。病理组织纳入标准:(1)前列腺癌病理蜡块:患者首先行前列腺穿刺活检术,然后确诊前列腺癌,同时术前、术后均未行任何形式的内分泌、放化疗等其他治疗,并且前列腺癌患者自身无其他肿瘤患病史,术后的大病理也同样是前列腺癌。(2)良性前列

腺增生病理蜡块:患者首先行经尿道前列腺电切术,术后确诊为良性前列腺增生。病理组织出现以下情况将不会采纳:(1)前列腺癌患者同时患有其他肿瘤。(2)良性前列腺增生的患者同时伴有前列腺上皮内瘤变。

**1.2 免疫组织化学法检测** 每张切片厚度为 4  $\mu$ m,脱蜡后将切片放于 0.01 mol/L 的 pH 为 6.0~6.5 的枸橼酸盐中,然后将切片放进微波炉中高火加热 8 min 进行抗原修复。再使用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化物酶,使用正常山羊血清工作液封闭非特异性结合位点后,滴加稀释好的 HP1 $\alpha$ (1:100)抗体,4℃过夜。滴加生物素标记的二抗,室温孵育 15 min,用 PBS 洗后,滴加辣根过氧化物酶标记的链卵白素,室温孵育 15 min,DAB 显色及苏木素复染,最后脱水封片。

**1.3 实时定量 PCR(qRT-PCR)** 实验首先使用 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 进行敲低处理,然后使用 TRIzol 试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA)从前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的 si-NC 组和 si-HP1 $\alpha$  组中分别提取总 RNA,再使用 Hi-FiScript 反转录试剂盒将配好的试剂置于反转录机器中,设定参数,进行反转录合成 cDNA。将配制好的混合液体,用无酶枪头加入 48 孔板,再放入已经提前预热好的 qPCR 机器中,设定参数,观察 qPCR 的溶解曲线和扩增曲线,计算实验数据,最后用 GraphPad 软件进行柱状图量化分析结果。

**1.4 Western 印迹实验** 首先使用 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 进行敲低处理,然后对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的 si-NC 组和 si-HP1 $\alpha$  组分别进行贴壁细胞总蛋白的提取,通过 BCA 法测定蛋白质浓度,再进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,最后,采用 ECL 化学发光法对蛋白条带进行成像处理。

**1.5 细胞转染** siRNA 设计 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 对 HP1 $\alpha$  进行敲低,首先进行细胞 6 孔板铺板,次日显微镜下观察 6 孔板中细胞是否铺匀,细胞量达到 50%左右,将罗氏转染试剂与针对 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 以 1:2 的比例配比,然后用无菌的 Optim 转染溶液定容到 515 mL,并且加入到一个孔中,并加入无双抗的培养基定容到 2 mL。轻轻震荡 6 孔板并放入细胞培养箱中,6 h 后进行换液处理。将混有转染试剂的培养液吸出,并添加新的完全培养基,再将 6 孔板放入细胞培养箱中进行正常培养即可。待细胞长满 48 h,就可以进行转染 siRNA 后的细胞蛋白以及 RNA 提取和进行相关的生物学行为验证实验。

**1.6 CCK-8 增殖实验** 细胞增殖采用 CCK-8 试剂进行检测,首先使用 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 进行敲低处理,然后将前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的 si-NC 组和 si-HP1 $\alpha$  组细胞分别进行铺板,每组 6 孔,饥饿过夜,然后采用 10% 血清培养基在 37℃、5%CO<sub>2</sub> 条件下培养,分别于接种 24、48、72 h 后在 450 nm 进行吸光度检测,绘制细胞生长曲线。

**1.7 集落形成实验** 首先使用 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 进行敲低处理,然后将前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的 si-NC 组和 si-HP1 $\alpha$  组的细胞悬液反复吹打,使细胞充分分散,细胞记数,并用培养基调节细胞浓度,按照每皿含 50、100、200 个细胞的浓度分别接种 5 mL 细胞悬液到培养皿中,以十字方向轻轻晃动培养皿,使细胞分散均匀。培养皿置 37℃、5%CO<sub>2</sub> 中培养 2~3 周,中间根据培养液 pH 变化适时更换新鲜培养液。当培养皿中出现肉眼可见克隆时,终止培养,弃去培养液,PBS 液小心浸洗 2 次。甲醇固定 15 min,弃甲醇后用 DAPI 染液染色 10 min,PBS 缓慢洗去染液,拍照记录实验结果。

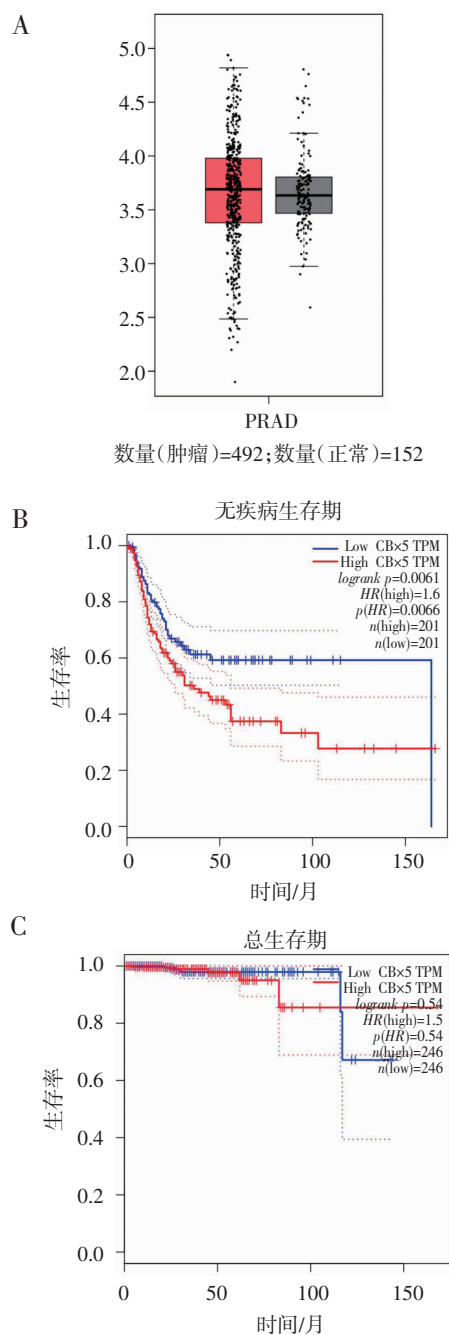
**1.8 细胞侵袭及迁移实验** 首先使用 HP1 $\alpha$  的特异性 siRNA 对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 进行敲低处理,然后采用孔径为 8.0  $\mu$ m 的 transwell 小室,对前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的 si-NC 组和 si-HP1 $\alpha$  组的细胞分别进行体外迁移和侵袭测定。进行侵袭实验时,将密度为  $6 \times 10^4/200 \mu$ L 的细胞接种在无血清培养基中,在室加入 50  $\mu$ L 的基质胶,而 600  $\mu$ L 含有 10% 血清的 1640 培养基加入下腔室。24 h 后,对通过膜的细胞用 DAPI 染色,并在荧光显微镜下计数细胞数。随机选取 5 个视野进行计数并做统计分析<sup>[17]</sup>。对于迁移实验,除了不加入基质胶外,操作流程与侵袭实验相同。

**1.9 统计学处理** 采用 SPSS22 用于统计分析。研究中所有实验至少进行 3 次。所有数据均表示为  $\bar{x} \pm s$ 。选用 *t* 检验用于比较两组之间的差异。多组样本均数的比较采用 One-way ANOVA (单因素方差分析), $P < 0.05$  表示在统计学上具有显著差异。

## 2 结果

**2.1 TCGA 数据库显示 HP1 $\alpha$  在前列腺癌样本中的表达高于正常前列腺** 为了明确 HP1 $\alpha$  是否对前列腺癌的发生或发展产生影响,首先使用 TCGA 数据库对 HP1 $\alpha$  在前列腺癌中的表达进行了预测,结果证实 HP1 $\alpha$  在前列腺癌样本中的表达高于正常前列腺样本(图 1A),且 HP1 $\alpha$  与前列腺癌的无疾病生存

期密切相关(图 1B),结果显示,HP1 $\alpha$  的表达越高,前列腺癌患者的无疾病生存期越短( $P < 0.05$ ),而 HP1 $\alpha$  的表达水平与患者总生存期不具有统计学意义( $P > 0.05$ ,图 1C)。



注:A:HP1 $\alpha$  在前列腺癌样本和正常前列腺样本中的表达;B:HP1 $\alpha$  在前列腺癌中的无疾病生存期;C:HP1 $\alpha$  与总生存期之间的关系

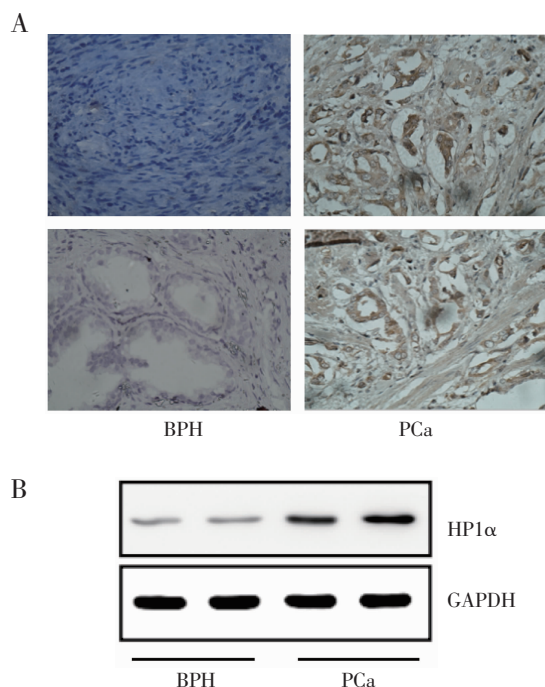
图1 HP1 $\alpha$  的表达在 TCGA 数据库中的情况

Fig 1 Expression of HP1 $\alpha$  in the TCGA database

**2.2 IHC 验证生物信息学的分析结果** 为了检验生物信息学预测结果,对 38 例前列腺癌和良性前列腺增生的病理组织切片进行 IHC 染色分析,发



现相较于良性前列腺增生组织,前列腺癌病理组织切片中 HP1 $\alpha$  的表达阳性率显著增加,如图 2A 所示。然后对前列腺癌和良性前列腺增生组织提取蛋白进行 Western 印迹实验检测 HP1 $\alpha$  的表达水平,结果证实前列腺癌组织中 HP1 $\alpha$  的表达高于前列腺增生组织(图 2B)。



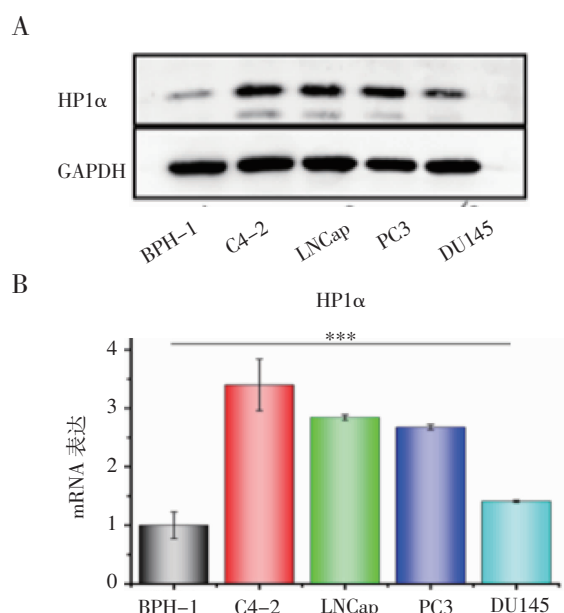
注:A:IHC 验证 HP1 $\alpha$  在组织中的表达情况;B:Western 印迹验证组织中 HP1 $\alpha$  的表达水平

图 2 IHC 和 Western 印迹验证 HP1 $\alpha$  的表达

Fig 2 IHC and Western blot verified the expression of HP1 $\alpha$

**2.3 HP1 $\alpha$  在 4 种前列腺癌细胞系中高表达** 为了进一步了解 HP1 $\alpha$  在前列腺癌中的作用,选用了 4 种不同的前列腺癌细胞系(LNCaP、DU145、PC3、C4-2)和一种良性前列腺增生细胞系(BPH-1)来验证它的表达水平。结果表明 HP1 $\alpha$  在 C4-2 和 LNCaP 中表达量均较高,PC3 和 DU145 次之,而在良性前列腺增生细胞中表达量最低(图 3)。

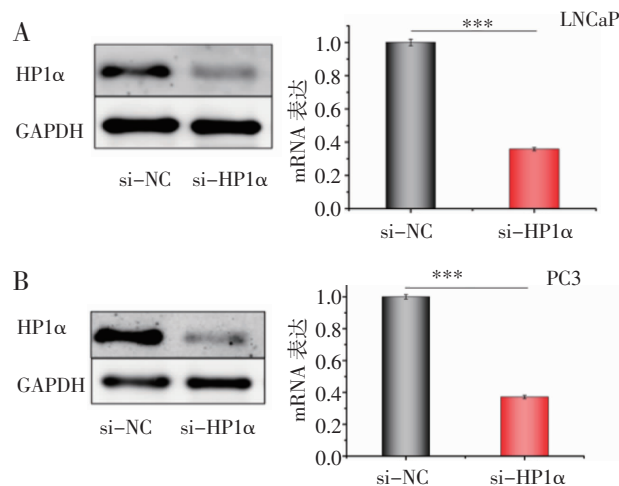
**2.4 验证特异性 siRNA 对 HP1 $\alpha$  的敲低效率** 由于迁移和侵袭是研究中一项重要的观察指标,考虑到 LNCaP 是前列腺癌淋巴结转移类型的细胞,PC3 是前列腺癌骨转移类型的细胞,且这两种细胞系表达量均较高,故选择 LNCaP 和 PC3 作为主要的细胞系进行研究。使用特异性 siRNA 分别在 LNCaP 和 PC3 细胞系中对 HP1 $\alpha$  进行敲低,并且在蛋白水平及 mRNA 水平上分别检测敲低效率。结果表明,在 LNCaP 和 PC3 这两种细胞系中,HP1 $\alpha$  均达到理想的敲低效果(图 4)。



注:A:不同细胞系中 HP1 $\alpha$  蛋白表达水平;B:不同细胞系中 HP1 $\alpha$  的 mRNA 表达水平;\*\*\* $P$ <0.001

图 3 HP1 $\alpha$  在 4 种前列腺癌细胞系和良性前列腺增生细胞系中的表达

Fig 3 Expression of HP1 $\alpha$  in four prostate cancer cell lines and benign prostatic hyperplasia cell lines



注:A:HP1 $\alpha$  在 LNCaP 细胞系中的敲低效率;B:HP1 $\alpha$  在 PC3 细胞系中的敲低效率;\*\*\* $P$ <0.001

图 4 特异性 siRNA 对 HP1 $\alpha$  的敲低效率

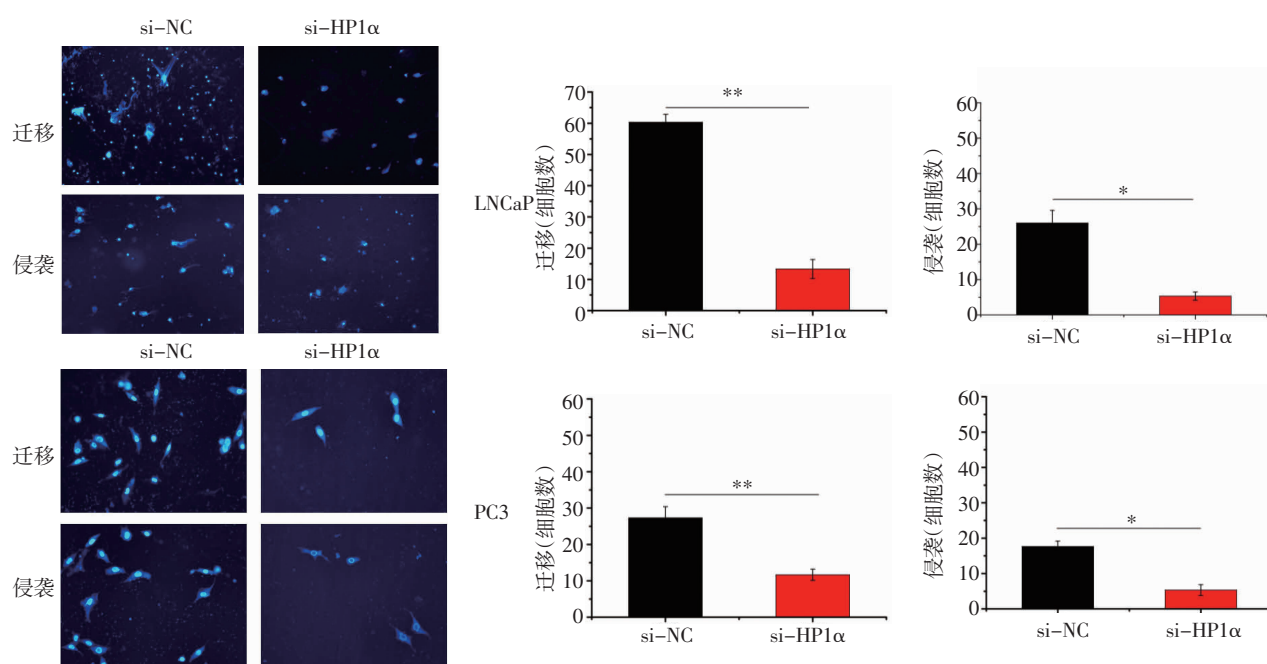
Fig 4 The knockdown efficiency of HP1 $\alpha$  siRNA

**2.5 敲低 HP1 $\alpha$  能够有效抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭** 选用 Transwell 实验来观察 HP1 $\alpha$  被敲低后的前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力,从而评价 HP1 $\alpha$  的生物学功能。Transwell 结果表明,HP1 $\alpha$  被敲低的 LNCaP 和 PC3 细胞均发生了细胞迁移和侵袭能力的降低(图 5)。

**2.6 敲低 HP1 $\alpha$  能够有效抑制前列腺癌细胞的增殖** 采用 CCK-8 和集落形成实验来检测细胞的增殖能力,首先选用 LNCaP 和 PC3 细胞系敲低 HP1 $\alpha$ ,分别在 24、48 及 72 h 通过 CCK-8 实验对细胞数量

进行检测,发现实验组(si-HP1 $\alpha$ )细胞的增殖相较于对照组(si-NC)逐渐减弱,实验结果表明 LNCaP 和 PC3 细胞系在 HP1 $\alpha$  敲低后其增殖能力明显减

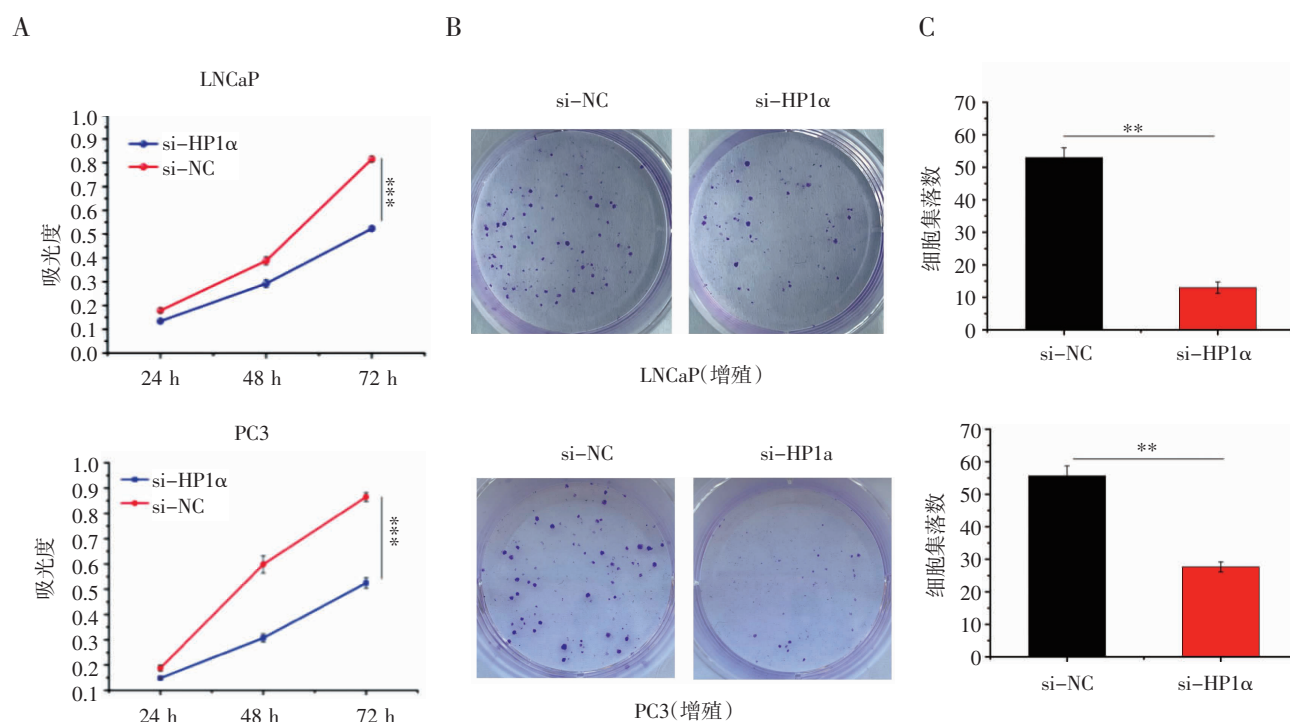
低。之后又采用集落形成实验来再次验证敲低 HP1 $\alpha$  对细胞增殖的影响,结果显示,敲低 HP1 $\alpha$  后 LNCaP 和 PC3 细胞的增殖能力显著降低(图 6)。



注: \* $P < 0.01$ ; \*\* $P < 0.001$

图 5 敲低 HP1 $\alpha$  后前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的迁移和侵袭能力的改变

Fig 5 Changes in LNCaP and PC3 cell migration and invasion capacity after knockdown of HP1 $\alpha$



注: A: CCK-8 实验验证 HP1 $\alpha$  对 LNCaP 和 PC3 细胞增殖能力的影响; B: 集落形成实验验证 HP1 $\alpha$  对 LNCaP 和 PC3 细胞增殖能力的影响;

\*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$

图 6 HP1 $\alpha$  敲低后前列腺癌细胞增殖能力的改变

Fig 6 Changes in cell proliferation after HP1 $\alpha$  knockdown

2.7 HP1 $\alpha$  促进前列腺癌的 EMT 能力 EMT 在前列腺癌的迁移和侵袭中起到重要的作用,选择 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin (波形蛋白)、Twist1、Snail1 和 Zeb1 来作为 EMT 的评价指标。Western 印迹结果显示 PC3 和 LNCaP 细胞中 HP1 $\alpha$  被敲低后 E-cadherin 的表达增加,而其余指标均明显降低(图 7)。实验结果表明敲低 HP1 $\alpha$  能够减弱前列腺癌的 EMT 能力。

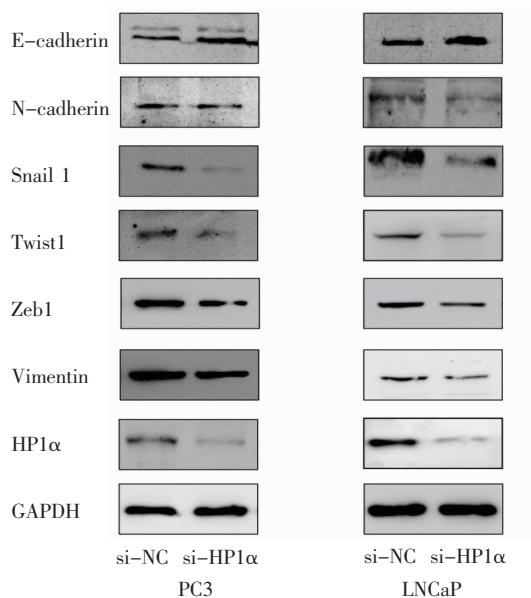


图 7 HP1 $\alpha$  对前列腺癌的上皮-间充质转化能力的影响

Fig 7 Effects of HP1 $\alpha$  on the epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer

### 3 讨论

前列腺癌在最初阶段的症状比较隐蔽,随着时间的推移逐渐发展为去势抵抗性前列腺癌并多伴转移癌,此时前列腺癌的治疗手段就相对较少,患者的生存期也会受到极大影响。因此,对于前列腺癌发生、发展机制的研究迫在眉睫,需要全力研究探索,旨在找到前列腺癌的治疗靶点,为前列腺癌的治疗提供新的方向。本研究中 HP1 $\alpha$  在很多肿瘤中都扮演着很重要的作用,是一种普遍存在的调节细胞周期和增殖<sup>[18]</sup>、凋亡<sup>[19]</sup>和兴奋性毒性神经变性<sup>[20]</sup>等细胞功能的蛋白质。需要指出的是,有研究已表明 mH2A1.2 能够直接与 HP1 $\alpha$  相互作用,使前列腺癌细胞中的 LT $\beta$  基因失活<sup>[21]</sup>。

基于以上的分析,考察了 HP1 $\alpha$  对前列腺癌细胞系(C4-2、LNCaP、PC 以及 DU145)增殖的影响。从当前的研究来看,HP1 $\alpha$  在前列腺癌细胞系中的表达高于良性前列腺增生细胞系,除此之外,笔者还注意到 HP1 $\alpha$  在 C4-2 和 LNCaP 中高度表达。当在 LNCaP 和 PC3 细胞系中敲低 HP1 $\alpha$  时,发现前列腺癌细胞系的迁移、侵袭和增殖能力均发生降低。

而在 HP1 $\alpha$  被敲低后,E-cadherin 的表达增加,其他 EMT 检测指标 N-cadherin、Vimentin (波形蛋白)、Twist1、Snail1 和 Zeb1 均明显降低。然而,关于 HP1 $\alpha$  具体影响前列腺癌进展的机制尚不清楚,还需要进一步研究。

总体来说,现有的数据证实了 HP1 $\alpha$  在 C4-2、LNCaP、PC3 和 DU145 前列腺癌细胞系中高度表达,在一定程度上可以促进前列腺癌的发生和发展,并能增强前列腺癌的 EMT 能力,这些实验结果均表明,HP1 $\alpha$  可以为提高临床病例诊断水平和为前列腺癌肿瘤靶向治疗提供新思路。

### 参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11
- [3] Center M M, Jemal A, Lortet T J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. Eur Urol, 2012, 61(6): 1079
- [4] Zimmermann M T, Williams M M, Klee E W, et al. Modeling post-translational modifications and cancer-associated mutations that impact the heterochromatin protein 1alpha-importin alpha heterodimers[J]. Proteins, 2019, 87(11): 904
- [5] Maeng Y S, Kwon J Y, Kim E K, et al. Heterochromatin protein 1 alpha(HP1alpha: CBX5) is a key regulator in differentiation of endothelial progenitor cells to endothelial cells[J]. Stem Cells, 2015, 33(5):1512
- [6] Vad-nielsen J, Jakobsen K R, Daugaard T F, et al. Regulatory dissection of the CBX5 and hnRNP1 bi-directional promoter in human breast cancer cells reveals novel transcript variants differentially associated with HP1alpha down-regulation in metastatic cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16(16):32
- [7] Shapiro E, Huang H, Ruoff R, et al. The heterochromatin protein 1 family is regulated in prostate development and cancer[J]. J Urol, 2008, 179(6):2435
- [8] Itsumi M, Shiota M, Yokomizo A, et al. Human heterochromatin protein 1 isoforms regulate androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 50(3): 401
- [9] Guo J, Zhang Z, Pan L, et al. Identification of miR-758-3p as potential modulator of CBX5 expression in gastric cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, 17(17):1
- [10] Shiota M, Song Y, Yokomizo A, et al. Human heterochromatin protein 1 isoform HP1beta enhances androgen receptor activity and is implicated in prostate cancer growth[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(2):455
- [11] Greenburg G. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells[J]. J Cell Biol, 95(1):333
- [12] Boyer B, Valles A M, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(8): 1091

(下转第 433 页)

## 参考文献:

- [1] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(17):1230
- [2] Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Med*, 2006, 7(5): 424
- [3] Valipour A. Gender-related differences in the obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Pneumologie*, 2012, 66(10):584
- [4] Basoglu O K, Tasbakan M K. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients[J]. *Sleep Breath*, 2018, 22(1): 241
- [5] Yamakoshi S, Kasai T, Tomita Y, et al. Comparison of clinical features and polysomnographic findings between men and women with sleep apnea[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1):145
- [6] Chen N H, Johns M W, Li H Y, et al. Validation of a Chinese version of the Epworth sleepiness scale[J]. *Qual Life Res*, 2002, 11(8):817
- [7] Liu Y, Su C, Liu R, et al. NREM-AHI greater than REM-AHI versus REM-AHI greater than NREM-AHI in patients with obstructive sleep apnea: clinical and polysomnographic features[J]. *Sleep Breath*, 2011, 15(3): 463
- [8] Bozkurt M K, Oy A, Aydin D, et al. Gender differences in polysomnographic findings in Turkish patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265(7): 821
- [9] Walker R P, Durazo-Arvizu R, Wachter B, et al. Preoperative differences between male and female patients with sleep apnea[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(9):1501
- [10] Zhang Z, Cheng J, Yang W, et al. Gender differences in clinical manifestations and polysomnographic findings in Chinese patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, Published online: 23 October 2019
- [11] Alotair H, Bahammam A. Gender differences in Saudi patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(4): 323
- [12] Shepertycky M R, Banno K, Kryger M H. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2005, 28(3): 309
- [13] Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients[J]. *Respir Med*, 2004, 98(10): 984
- [14] Franklin K A, Sahlin C, Stenlund H, et al. Sleep apnoea is a common occurrence in females[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(3): 610
- [15] Alotair H, Bahammam A. Gender differences in Saudi patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(4): 323
- [16] Campos-Rodríguez F, Martínez-García M A, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(2):115

(2020-03-16 收稿)

(上接第 417 页)

- [13] Thiery J P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6):442
- [14] Di L J, Byun J S, Wong M M, et al. Genome-wide profiles of CtBP link metabolism with genome stability and epithelial reprogramming in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(4):1449
- [15] Nakaya Y, Sheng G. EMT in developmental morphogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2013, 341(1):9
- [16] Xinpei C, Jun H, Yuzhuo W, et al. Heterochromatin protein 1 $\alpha$  mediates development and aggressiveness of neuroendocrine prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(10): 2691
- [17] Monet M, Lehen'kyi V, Gackiere F, et al. Role of cationic channel TRPV2 in promoting prostate cancer migration and progression to androgen resistance[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(3):1225
- [18] Abe H. Xenopus laevis actin-depolymerizing factor/cofilin: a phosphorylation-regulated protein essential for development [J]. *J Cell Biol*, 1996, 132(5): 871
- [19] Zhu B, Fukada K, Zhu H, et al. Prohibitin and cofilin are intracellular effectors of transforming growth factor  $\beta$  signaling in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8640
- [20] Posadas I, Pérez-Martínez F C, Guerra J, et al. Cofilin activation mediates bax translocation to mitochondria during excitotoxic neuronal death[J]. *J Neurochem*, 2012, 120(4): 515
- [21] Kim J M, Shin Y, Lee S, et al. MacroH2A1.2 inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis through cooperation with HP1 $\alpha$  and H1.2[J]. *Oncogene*, 2018, 37(43): 5749

(2020-04-04 收稿)