

非小细胞肺癌组织中 NF-κB 和 CyclinD1 及 p27 表达与患者化疗敏感性\*

黄 虎<sup>1</sup>, 栗 娜<sup>2</sup>, 杨 柳<sup>3</sup>, 王志刚<sup>1\*\*</sup>, 李自健<sup>1</sup>, 姚 杰<sup>1</sup>, 李鸣芳<sup>1</sup>, 詹姗姗<sup>1</sup>  
(1. 中国人民解放军第 161 医院 肿瘤科, 湖北 武汉 430010; 2. 武汉市卫生计生法监督检查总队, 湖北 武汉 430010; 3. 湖北省肿瘤医院 肿瘤科, 湖北 武汉 430079)

[摘 要] 目的: 探讨核转录因子-κB (NF-κB)、细胞周期素 D1 (CyclinD1) 及 p27 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织中的表达、及与患者化疗敏感性及预后的关系。方法: 采用免疫组织化学方法检测 84 例 NSCLC 病理标本中 NF-κB、CyclinD1 和 p27 的表达水平并计算其阳性表达率, 采用 Spearman 法分析 NF-κB、CyclinD1 和 p27 表达水平的相关性, 比较不同 NF-κB、CyclinD1 和 p27 表达水平的 NSCLC 患者的近期和远期疗效; 分析不同 NF-κB、CyclinD1 及 p27 表达水平的 NSCLC 患者中位 OS 及中位 PFS, COX 回归分析影响 NSCLC 预后的因素。结果: NSCLC 组织中 NF-κB 的表达率为 88.1%, CyclinD1 的表达率为 71.4%, p27 的表达率为 32.1%; NF-κB 与 CyclinD1 的表达呈正相关( $r=0.256, P=0.019$ ), CyclinD1 与 p27 的表达呈负相关( $r=-0.730, P=0.000$ ), NF-κB 与 p27 无相关关系( $r=-0.212, P=0.053$ ); NF-κB、CyclinD1 高表达患者的近期总有效率 (CR + PR) 显著低于低表达的患者, p27 高表达患者显著高于低表达患者 ( $P<0.01$ ); NF-κB、CyclinD1 高表达患者的中位 OS 及中位 PFS 显著低于低表达患者, p27 高表达患者显著高于低表达的患者 ( $P<0.01$ ); NF-κB 表达、CyclinD1 表达和 p27 表达是 NSCLC 预后的影响因素。结论: 检测 NF-κB、CyclinD1 和 p27 的表达可作为 NSCLC 患者化疗敏感性及其预后判断的指标。

[关键词] 癌, 非小细胞肺; 核转录因子-κB; 细胞周期素 D1; p27; 抗肿瘤联合化疗方案; 预后

[中图分类号] R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2019)02-0195-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.02.014

Expression of NF-κB, CyclinD1 and p27 in Patients with Non-small Cell Lung Cancer and Chemosensitivity

HUANG Hu<sup>1</sup>, LI Na<sup>2</sup>, YANG Liu<sup>3</sup>, WANG Zhigang<sup>1</sup>, LI Zijian<sup>1</sup>, YAO Jie<sup>1</sup>, LI Mingfang<sup>1</sup>, ZHAN Shanshan<sup>1</sup>  
(1. Oncology Department, PLA No. 161 Hospital, Wuhan 430010, Hubei, China; 2. Wuhan Health and Family Planning Law Enforcement Inspectorate, Wuhan 430010, Hubei, China; 3. Oncology Department, Hubei Tumor Hospital, Wuhan 430079, Hubei, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expression of NF-κB、CyclinD1 and p27 in non-small cell lung cancer ( NSCLC ) and the relationship between chemosensitivity and prognosis in patients with NSCLC. Methods: The expression of NF-κB, CyclinD1 and p27 in 84 cases of NSCLC were detected by immunohistochemical method and the positive expression rate of p27 was calculated. The correlation between NF-κB, CyclinD1 and p27 expression levels was analyzed by Spearman method, and the Short- and long-term outcomes of NF-κB, CyclinD1 and p27 expression levels in patients with NSCLC were compared. Median OS and median PFS in NSCLC patients with different expression levels of NF-κB, CyclinD1 and p27 were analyzed, and prognostic factors of NSCLC were analyzed by Cox regression. Results: The expression rate of NF-κB was 88.1%, the expression rate of CyclinD1 was 71.4%

\*[基金项目] 湖北省卫计委指导性项目 (WJ2017F009); 湖北省科技厅自然科学基金 (2018CFB711); 武汉市解放军第 161 医院“十三五”科研面上项目  
\*\* 通信作者 E-mail: wangzhigang161@gmail.com  
网络出版时间: 2019-02-28 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190228.2130.014.html>

and the expression rate of p27 was 32.1% in NSCLC. The expression of NF- $\kappa$ B and CyclinD1 shown positive correlation ( $r=0.256, P=0.019$ ). The expression of CyclinD1 and p27 shown negative correlation ( $r=-0.730, P=0.000$ ). There was no correlation between NF- $\kappa$ B and p27 ( $r=-0.212, P=0.053$ ). The short-term total effective rate of patients with high expression of NF- $\kappa$ B and CyclinD1 was significantly lower than that of patients with low expression, and patients with high expression of p27 were significantly higher than those with low expression ( $P<0.01$ ). The median OS and median PFS in patients with high expression of NF- $\kappa$ B and CyclinD1 were significantly lower than those in patients with low expression, and patients with high expression of p27 were significantly higher than those with low expression ( $P<0.01$ ). Expression of NF- $\kappa$ B, CyclinD1 and p27 were the prognostic factors of NSCLC. **Conclusion:** Detection of the expression of NF- $\kappa$ B, CyclinD1 and p27 may be used as an index of chemosensitivity and prognosis in NSCLC patients.

[**Key words**] cancer, non-small cell lung; nuclear factor- $\kappa$ B; cyclinD1; p27; antitumor combined chemotherapy regimen; prognosis

肺癌是预后较差的一种常见恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最为常见的一种,化疗是治疗 NSCLC 的主要措施之一,但许多患者化疗效果并不理想,肿瘤细胞耐药是导致化疗失败的最主要原因,如何克服化疗耐药,提供个体化的治疗方案是临床亟待解决的问题<sup>[1-2]</sup>。有研究发现,通过检测各种耐药因子及预后因子,能给患者提供有效的个体化化疗方案,提高患者生存期<sup>[3]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)<sup>[4]</sup>、细胞周期素 D1(CyclinD1)<sup>[5-8]</sup>和 p27<sup>[9-11]</sup>是与 NSCLC 的化疗敏感性有关的预后因子,也可能是 NSCLC 治疗的新靶点<sup>[12-14]</sup>。本研究通过检测 NSCLC 组织中 NF- $\kappa$ B、CyclinD1 及 p27 表达,分析其与铂类为基础的化疗方案疗效及患者预后的关系,为 NSCLC 患者的个体化化疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料、组织标本与试剂

**1.1.1 临床资料** 2007 年 5 月~2015 年 5 月收治的进展期 NSCLC 患者 84 例,男 50 例、女性 34 例,35~74 岁、中位年龄 54 岁,其中鳞癌 39 例、腺癌 40 例、大细胞癌 5 例,按国际抗癌联盟 UICC 推荐的分期标准Ⅲ期 50 例、Ⅳ期 34 例。治疗前均行卡氏(Karnofsky, KPS)评分,所有患者 KPS 评分 $\geq 70$ 分;既往未行化疗,有可测量或可评价的病灶。

**1.1.2 组织标本与试剂** 所有病例样本均经过病理诊断,在化疗前采集组织标本,标本均经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋保存;鼠抗人单克隆抗体 NF- $\kappa$ Bp65(工作浓度为 1:200)、鼠抗人单克隆抗

体 CyclinD1(工作浓度为 1:100)均购自 santa cruz 公司,鼠抗人单克隆抗体 p27 工作液、SP 试剂盒和 DAB 显色试剂盒均购自北京中山金桥生物技术公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 免疫组织化学染色** 所有组织标本经 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋,切片厚度为 4  $\mu$ m,全部切片经微波修复抗原,操作步骤按照 SP 试剂盒说明书进行,具体为抗原修复后分别加入相应一抗和二抗孵育,然后滴加新鲜配制的 DAB 显色液,镜下控制反应时间(2~10 min),清水充分冲洗;最后用苏木素轻度复染(1 min 40 s),清水充分冲洗 10 min;经不同梯度酒精依次脱水,二甲苯透明,干燥后中性树脂封片在显微镜下观察结果。以 PBS 代替一抗作为阴性对照,已知阳性切片作阳性对照。在显微镜下随机选取 5 个高倍视野,各视野计数 100 个肿瘤细胞,计数染色阳性细胞数, NF- $\kappa$ B p65 染色细胞浆呈棕黄色为阳性细胞, CyclinD1 染色胞浆或胞核呈棕黄色为阳性细胞,阳性细胞数 $<50\%$ 定为低表达,阳性细胞数 $>50\%$ 为高表达; p27 染色细胞核呈棕黄色为阳性细胞,阳性细胞数 $<10\%$ 定为低表达,阳性细胞数 $>10\%$ 为高表达。

**1.2.2 化疗方法及效果** 化疗采用 NSCLC 一线化疗方案,所有患者均接受 $>2$ 个周期的化疗,对可测量病灶采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价疗效,观察患者生存期,末次随访患者仍存活则定为截尾值。根据实体瘤的疗效评价标准将化疗效果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及疾病进展(PD),总有效率为  $RR=CR+PR$ ,化疗结

果有效者 1 个月后检查确认;总生存期( OS )为从治疗开始到患者死亡或失访时间,无进展生存期( PFS )为从治疗开始到疾病进展的时间,以月为单位计算。

1.3 观察指标

记录 NSCLC 组织中 NF-κB、CyclinD1 及 p27 的阳性表达率,采用 *Spearman* 法分析 NF-κB、CyclinD1 和 p27 表达水平的相关性,比较不同 NF-κB、CyclinD1 和 p27 表达水平的 NSCLC 患者的近期和远期疗效;分析不同 NF-κB、CyclinD1 及 p27 表达水平的 NSCLC 患者中位 OS 及中位 PFS,COX 回归分析年龄、性别、分期、病理类型、NF-κB 表达、CyclinD1 表达及 p27 表达中影响 NSCLC 预后的因素。

1.4 统计学处理

数据应用 SPSS 19.0 统计软件包处理,计数资料用率(%)表示,数据比较采用 $\chi^2$  检验,不同 NF-

κB、CyclinD1 及 p27 表达水平的 NSCLC 患者中位 OS 及中位 PFS 比较运用 *Kaplan-Meier* 生存分析法,分析采用 *Spearman* 相关分析,影响 NSCLC 预后的因素分析采用 COX 回归分析,以  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学结果

免疫组织化学结果显示,NSCLC 组织中 NF-κB 表达率为 88.1% (74/84),CyclinD1 的表达率为 71.4% (60/84),p27 的表达率为 32.1% (21/84),见图 1。*Spearman* 相关分析结果显示,NF-κB 与 CyclinD1 的表达呈正相关( $r = 0.256, P = 0.019$ ),CyclinD1 与 p27 的表达呈负相关( $r = -0.730, P = 0.000$ ),NF-κB 与 p27 无相关关系( $r = -0.212, P = 0.053$ )。

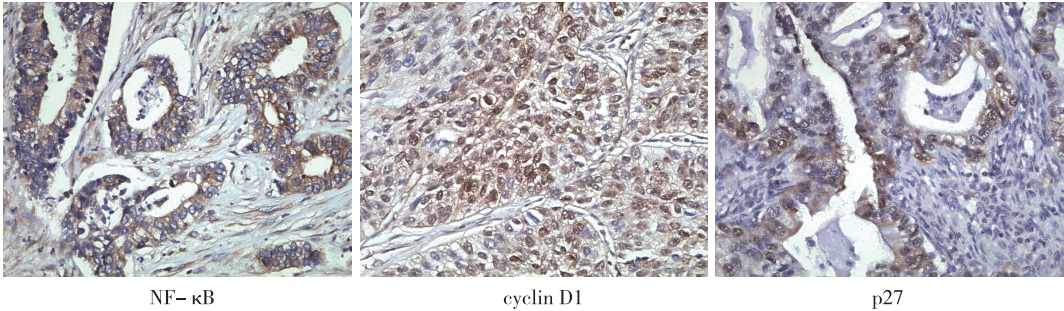


图 1 NF-κB、CyclinD1 及 p27 在 NSCLC 组织中表达( IHC, ×400)  
Fig.1 The high expression of NF-κB, cyclin D1 and p27 in NSCLC

2.2 不同 NF-κB、CyclinD1 及 p27 表达水平 NSCLC 患者的化疗效果

所有患者均完成治疗,均可评价疗效。结果显示,NF-κB、CyclinD1 高表达患者的总有效率( CR

+ PR)显著低于低表达的患者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.95、5.11, P < 0.01$ );p27 高表达患者的总有效率( CR + PR)显著高于低表达患者,差异有统计学意义( $\chi^2 = 15.99, P < 0.01$ );见表 1。

表 1 不同 NF-κB、CyclinD1 及 p27 表达水平 NSCLC 患者的化疗效果(n,%)

Tab.1 Chemotherapeutic effects of NSCLC patients with different NF-κB, CyclinD1 and p27 expression levels

化疗效果	NF-κB		CyclinD1		p27	
	高表达(n = 74)	低表达(n = 10)	高表达(n = 60)	低表达(n = 24)	高表达(n = 21)	低表达(n = 63)
CR	0 (0.0)	2(20.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (9.5)	0 (0.0)
PR	24(32.4)	7(70.0)	19(31.7)	12(50.0)	14(66.7)	17(27.0)
SD	33(44.6)	0 (0.0)	29(48.3)	4(16.7)	2 (9.5)	31(49.2)
PD	17(23.0)	1(10.0)	12(20.0)	6(25.0)	3(14.3)	15(23.8)
总有效率(CR + PR)	24(32.4)	9(90.0)	19(31.7)	14(58.3)	16(76.2)	17(27.0)

2.3 远期生存

84 例患者中,82 例(97.6%)死亡,中位 OS 为 13.6 个月,中位 PFS 为 4.1 个月。NF-κB、Cy-

clinD1 及 p27 不同表达水平患者的中位 OS 和中位 PFS 比较结果显示,NF-κB、CyclinD1 高表达患者的中位 OS 及中位 PFS 显著低于低表达患者,差异

有统计学意义( $P < 0.01$ );p27 高表达患者的中位 OS 及中位 PFS 显著高于低表达的患者,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );见表 2。

表 2 NF-κB、CyclinD1 及 p27 不同表达水平 NSCLC 患者的生存期(月)

Tab.2 Survival time of patients with different expression levels of NF-κB, CyclinD1 and p27

指标	中位 OS		中位 PFS	
	高表达	低表达	高表达	低表达
NF-κB	12.8	20.9 <sup>(1)</sup>	3.4	10.2 <sup>(1)</sup>
CyclinD1	12.6	17.6 <sup>(1)</sup>	3.3	8.4 <sup>(1)</sup>
p27	18.6	12.3 <sup>(1)</sup>	8.4	3.3 <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> 与同指标高表达比较, $P < 0.01$

2.4 影响 NSCLC 预后的因素

将年龄、性别、分期、病理类型、NF-κB 表达、CyclinD1 表达及 p27 表达逐个纳入 COX 回归模型进行单因素分析,结果显示,NF-κB、CyclinD1 和 p27 表达水平是 NSCLC 预后的影响因素,而年龄、性别、分期、病理类型与预后无相关性。见表 3。

表 3 NSCLC 患者生存期单因素 COX 回归分析

Tab.3 Univariate COX regression analysis of survival time in patients with NSCLC

因素	$\beta$	SE	Wald	95% CI	P
年龄	-0.096	0.236	0.166	0.572 ~ 1.443	0.684
性别	0.066	0.225	0.086	0.687 ~ 1.660	0.769
分期	0.304	0.226	1.813	0.871 ~ 2.110	0.178
病理类型	-0.135	0.188	0.518	0.605 ~ 1.262	0.472
NF-κB	-1.600	0.447	12.790	0.084 ~ 0.485	0.000
CyclinD1	-1.154	0.285	16.450	0.181 ~ 0.551	0.000
p27	1.110	0.279	15.790	1.755 ~ 5.245	0.000

3 讨论

细胞周期调控出现异常在恶性肿瘤的发生发展过程中起着重要作用。许多细胞周期调控相关分子不但参与了肿瘤的增殖、侵袭以及转移,还与肿瘤细胞化疗耐药有关<sup>[1]</sup>。肿瘤细胞的耐药性与多种基因的表达异常有着密切的关系<sup>[3]</sup>,在肺癌治疗研究中,细胞周期调控因子已成为判断肺癌化疗敏感性和预后的重要指标。

NF-κB 是一种核转录因子,与抑制蛋白 IκB 组成无活性的 NF-κB/IκB 三聚体形式,在相关因素刺激下 IκB 磷酸化后降解,NF-κB 被激活,其活化物 NF-κBp65 可调控多种基因的表达。NF-κB 在

调控细胞周期和细胞增殖中发挥重要作用,与肿瘤发生发展有密切关系,其调控的靶基因参与了肿瘤的浸润、转移、血管生成和抗凋亡等多个过程<sup>[2-3]</sup>。NSCLC 的化疗可引起 NF-κB 活化,并因此诱导肿瘤抗凋亡或其他的机制从而逃避药物杀伤作用,引起了肿瘤细胞的耐药,NF-κB 高表达的 NSCLC 对化疗敏感性差<sup>[4]</sup>。本研究的结果提示接受化疗的进展期 NSCLC 患者中,NF-κB 低表达者可获得更高的化疗疗效(90%)、更长的 OS(20.9 月)和 PFS(10.2 月),与 NF-κB 高表达者比较  $P < 0.01$ ,这表明 NF-κB 与 NSCLC 化疗耐药有关,也是 NSCLC 预后的预测指标。CyclinD1 在细胞周期中促进 G<sub>1</sub> 期向 S 期转换,多种癌基因可诱导 CyclinD1 的过表达,CyclinD1 的过表达可使细胞持续增殖,促进肿瘤的发生<sup>[5]</sup>。CyclinD1 还与 NSCLC 的化疗敏感性有关,并且是 NSCLC 的预后因子之一<sup>[6-8]</sup>。在其他肿瘤组织中,CyclinD1 的表达水平和化疗效果也有相关性,CyclinD1 阴性的患者化疗有效率明显高于阳性者<sup>[9-10]</sup>。本研究结果显示,CyclinD1 的表达与化疗疗效有关,CyclinD1 低表达者可获得更高的化疗疗效、更长的 OS 及 PFS,与 CyclinD1 高表达者比较  $P < 0.01$ 。提示在化疗前对肺癌组织进行 CyclinD1 表达水平的检测,对于预测患者的化疗疗效具有一定意义。p27 也是细胞周期调控因子,它可以抑制细胞周期蛋白依赖性激酶复合物如 cyclinD/CDK4、6 及 cyclinE/CDK2 等的活性,从而阻断 Rb 磷酸化,使细胞停滞于 G<sub>1</sub> 期<sup>[11]</sup>。p27 蛋白的低表达可以使其抑制功能降低,导致细胞的无限增殖,促进了肿瘤的发生。p27 是判断肿瘤预后的重要指标,在多种肿瘤中 p27 蛋白表达越低预后越差,同时 p27 是多种化疗药物抗肿瘤过程中的关键靶分子,化疗药物诱导肿瘤细胞凋亡过程中 p27 起着重要的作用,其表达异常与多种肿瘤对化疗的耐药有关<sup>[12-14]</sup>。本研究发现,p27 的表达也与 NSCLC 化疗疗效有关,p27 高表达者可获得更高的化疗疗效及更长的 OS 和 PFS,与 p27 低表达者差异具有统计学意义。p27 低表达的患者预后较高表达者更差。

NF-κB、CyclinD1 和 p27 在细胞周期调控过程中相互影响相互作用。NF-κB 可通过间接诱导生存因子或直接激活 CyclinD1 转录来促进细胞从 G<sub>1</sub> 期向 S 期转换。CyclinD1 启动子有两个 κB 位点,可与 NF-κB 结合启动 CyclinD1<sup>[15]</sup>。本研究显示 NF-κB 与 CyclinD1 具有明显的正相关性,进一步



证实了肿瘤细胞中 NF-κB 的活化可激活 CyclinD1 从而导致细胞周期调节失控,细胞生长表现为自主分裂和无限增殖<sup>[16]</sup>。p27 可以抑制 CyclinD1/CDK4、6 的活性,当 p27 蛋白表达减少时,CyclinD1/CDK4、6 复合物的活性增强,细胞无限增殖,促进了肿瘤的发生。Marco 等<sup>[17]</sup>认为 CyclinD1 和 p27 之间存在反馈抑制环路,本研究也支持这一观点,CyclinD1 与 p27 的表达呈明显负相关。NF-κB、CyclinD1 及 p27 蛋白的各种通路,如 MAPK 通路、AKT 通路等可能在 NSCLC 的化疗敏感性中起着重要的作用,深入研究 NF-κB、CyclinD1 和 p27 蛋白及其相关通路对 NSCLC 化疗敏感性的作用机制,将为 NSCLC 的治疗提供新的途径。

综上,化疗是治疗肿瘤的重要手段,但许多肿瘤细胞对化疗的敏感性较低,细胞周期特异性化疗药物也会出现耐药,肿瘤细胞处于不同细胞周期可能是耐药原因之一。而肿瘤治疗强调个体化,多项细胞周期相关基因的检测对于肿瘤个体化治疗具有重要意义,目前肿瘤的靶向治疗位点通常为一个基因,本研究发现同时检测 NF-κB、CyclinD1 和 p27 的表达可作为 NSCLC 患者化疗敏感性及预后判断的指标,这可能成为肿瘤治疗的新途径。

4 参考文献

[1] HALLETT R, HUANG C, MOTAZEDIAN A, et al. Treatment-induced cell cycle kinetics dictate tumor response to chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9): 7040 – 7052.

[2] TANG X, LIU D, SHISHODIA S, et al. Nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) is frequently expressed in lung cancer and preneoplastic lesions[J]. *Cancer*, 2006, 107(11): 2637 – 2646.

[3] MANU K A, SHANMUGAM M K, RAMACHANDRAN L, et al. Isorhamnetin augments the anti-tumor effect of capecitabine through the negative regulation of NF-κB signaling cascade in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(1): 28 – 36.

[4] JIANG N, DONG X P, ZHANG S L, et al. Triptolide reverses the Taxol resistance of lung adenocarcinoma by inhibiting the NF-κB signaling pathway and the expression of NF-κB-regulated drug-resistant genes[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 10(2): 38 – 46.

[5] ZIWEI Y, PAUL M, WEINBERGER, et al. Cyclin D1 is a valuable prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1160 – 1166.

[6] BAHARUDDIN P, SATAR N, FAKIRUDDIN K S, et al. Curcumin improves the efficacy of cisplatin by targeting cancer stem-like cells through p21 and cyclin D1-mediated tumour cell inhibition in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2015, 13(10): 236 – 244.

[7] KIM E S, LEE J J, WISTUBA H. Cotargeting cyclin D1 starts a new chapter in lung cancer prevention and therapy[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(6): 779 – 782.

[8] SEO J H, JEONG E S, LEE K S, et al. Lentivirus-mediated shRNA targeting of cyclin D1 enhances the chemosensitivity of human gastric cancer to 5-fluorouracil[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(6): 2007 – 2014.

[9] BACHER U, KERN W, HAFERLACH C, et al. Cyclin D1 (CCND1) messenger RNA expression as assessed by real-time PCR contributes to diagnosis and follow-up control in patients with mantle cell lymphoma[J]. *Exp Hematol*, 2013, 41(12): 1028 – 1037.

[10] KOTHARI V, MULHERKAR R. Inhibition of cyclin D1 by shRNA is associated with enhanced sensitivity to conventional therapies for head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(1): 121 – 128.

[11] POLYAK K, LEE M, ERDJUMENT B H, et al. Cloning of p27<sup>Kip1</sup>, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals[J]. *Cell*, 1994, 78(1): 59 – 66.

[12] ZHAO Y F, ZHAO J Y, YUE H, et al. FOXD1 promotes breast cancer proliferation and chemotherapeutic drug resistance by targeting p27[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 232 – 237.

[13] HUANG A M, KAO Y T, TOH S, et al. UBE2M-mediated p27 (Kip1) degradation in gemcitabine cytotoxicity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(1): 35 – 42.

[14] ABUKHDEIR A M, PARK B H. P21 and p27: roles in carcinogenesis and drug resistance[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10(2): 119 – 126.

[15] MICHAEL H, DANIEL K, ALEXANDRA E, et al. NF-kappaB function in growth control: regulation of cyclin D1 expression and G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-to-S-Phase transition[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1999, 19(7): 2690 – 2698.

[16] XIE X, XIAO H, DING F, et al. Over-expression of prolyl hydroxylase-1 blocks NF-κB-mediated cyclin D1 expression and proliferation in lung carcinoma cells[J]. *Cancer Genet*, 2014, 207(5): 188 – 194.

[17] MARCO C, HIROFUMI Y, YAO Y, et al. Localization and expression of p27<sup>KIP1</sup> in multistage colorectal carcinogenesis[J]. *Cancer Research*, 1998, 58(11): 114 – 122.

(2018-12-18 收稿,2019-02-05 修回)  
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍