

# The Effects of Various Chemical Factors on Prostate Tumor Cells of Cx43 and the Significance of the Cancer Treatment

Jun Hu<sup>1</sup>, Ting Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Jiangning District, Nanjing Medical University, Nanjing

<sup>2</sup>Department of Cell Biology, Basic Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing

Email: \*[wtdyy1102@hotmail.com](mailto:wtdyy1102@hotmail.com), [1349904327@qq.com](mailto:1349904327@qq.com)

Received: Nov. 30<sup>th</sup>, 2014; revised: Dec. 12<sup>th</sup>, 2014; accepted: Dec. 20<sup>th</sup>, 2014

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Prostate cancer is a common cancer disease within older male populations and its incidence rate increased year by year. The abnormal exception of connexon is one of its pathogenesis. Researches show that Cx43 expression in prostate cancer was effectively lower compared with prostate epithelial, what's more, there existed a gap junctional intercellular communication defects in prostate cancer. So, Cx43 expression defects may significantly affect the prostate cancer process. Researches also show that tea polyphenols substances, selenium substances, hormone-like substances, vitamins, alkaloids, and other chemical substances are also have different levels of effects on the expression of Cx43 in prostate tumor cells. Therefore, they also influenced the development of prostate cancer. So, the following article will mainly state the effecting of variety chemical factors on Cx43 in prostate cancer cells and therapeutic implications.

## Keywords

Connexon 43, Prostate Cancer, Chemical Factors

---

# 多种化学因素对前列腺细胞连接蛋白Cx43的影响及对前列腺肿瘤治疗意义的研究进展

胡君<sup>1</sup>, 王婷<sup>2\*</sup>

\*通讯作者。

<sup>1</sup>南京医科大学江宁校区, 南京

<sup>2</sup>南京医科大学基础医学院, 细胞生物学系, 南京

Email: [\\*wtdyy1102@hotmail.com](mailto:wtdyy1102@hotmail.com), [1349904327@qq.com](mailto:1349904327@qq.com)

收稿日期: 2014年11月30日; 修回日期: 2014年12月12日; 录用日期: 2014年12月20日

## 摘要

前列腺肿瘤(prostate cancer, PCa)作为常见的老年男性肿瘤疾病, 发病率正在逐年上升, 细胞连接蛋白(Connexon, Cx)的表达异常是其发生机制之一。研究表明前列腺肿瘤细胞较前列腺上皮表达Cx43明显降低, 存在细胞间隙连接通讯(GJIC)缺陷, 故Cx43表达缺陷可能在前列腺肿瘤发生发展过程中发挥一定作用。研究发现茶多酚类物质, 含硒类物质、激素类物质、维生素类、生物碱类等多种化学物质都对前列腺肿瘤细胞Cx43的表达有影响, 进而影响前列腺肿瘤发展状况, 故本文将对多种化学因素对前列腺肿瘤细胞连接蛋白Cx43的影响及治疗意义作一综述。

## 关键词

细胞连接蛋白43, 前列腺肿瘤, 化学因素

## 1. Cx43 与前列腺肿瘤(Pca)的关系

### 1.1. 细胞连接蛋白 Cx43 相关介绍

自从发现肿瘤细胞的细胞连接松散甚至消失后, 国内外对于细胞连接蛋白(Cx)的实验日益增多。Cx蛋白是一个较保守的蛋白家族, 至今在人类中已经发现 21 种[1]。Cx43 是最早命名且在间隙连接家族中分布最广的一种间隙连接蛋白。Cx43 基因位于染色体 6q21~6q23.2, 全长 1828 bp, 编码 382 个氨基酸。基因编码的蛋白含有四个跨膜区, 形成两个胞外环和一个胞内环。N 端和 C 端区域均位于细胞浆内[2]。C 端含有 6 个磷酸化位点, 可被多种激素识别。蛋白质磷酸化与真核细胞信号转导通路密切相关, 研究表明不同位点的磷酸化对 Cx43 对 GJIC 通道的通透性及功能有重要作用, 磷酸化可由蛋白激酶 A(PKA)、PKC、PKG、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、酪蛋白激酶(CK1)、蛋白酪氨酸激酶(PTK)等介导。另外, 启动子的甲基化, 多种激素对启动子的活化均可影响 Cx43 的表达[3] [4]。

研究发现 Cx43 有抑癌作用, 主要抑癌机制与细胞间隙连接通讯 GJIC 有关。GJIC 是相邻细胞膜上连接子耦联形成的通讯通道, 每个连接子为 6 个相同的哑铃形细胞连接蛋白 Cx 围绕中央亲水小管呈环形排列构成, 能够在细胞间直接传递离子和分子量小于 1KD 的分子, 它是相邻细胞间普遍存在的直接通讯方式, 参与细胞间的物质交换、信号传递, 内环境的稳定、增殖和分化等多种生理过程, 并且与多种肿瘤的恶性增殖和转化密切相关[5]。许多促癌物质可通过抑制 Cx43 途径使 GJIC 功能的下调, 细胞增殖和凋亡的调控信号传递失控, 肿瘤与正常细胞间通讯连接被阻断, 使肿瘤细胞可以逃避正常细胞对他们的免疫监视和生长控制, 从而诱发肿瘤[6]。

### 1.2. Cx43 与前列腺肿瘤

Cx43 基因被认为是一种区别于 p53 基因的非突变型肿瘤抑制基因。研究表明, 前列腺癌细胞较前列腺上皮表达 Cx43 明显降低, 故 Cx43 表达缺陷可能在前列腺肿瘤发生过程中有一定作用。郑久鸣[7] [8] 等人通过前列腺癌标本和前列腺增生标本中 Cx43 的表达情况得出结论, Cx43 在低中高危组中表达阳性

率分别为 82.35%，55.17%，34.69%，虽然前列腺癌细胞在 mRNA 和蛋白质水平均有 Cx43 的表达，但表达都低于正常细胞且蛋白异常定位于胞浆中而非胞膜上。上调 Cx43 的表达有助于抑制前列腺癌细胞在骨骼中的转移，转录因子 snail-1 和 Cx43 之间的功能连接在前列腺癌转移侵袭过程中起重要作用[9] [10]。Benko 等,发现 Cx43 在人前列腺癌组织中的表达下调与前列腺癌的发生发展转移有关,与病人年龄,PSA, Gleason 等因素无直接关系,故我们可以把 Cx43 作为一种早期诊断和判断其预后的重要参考指标,使前列腺癌早期诊断和预后的临床判断更加符合该肿瘤的生物行为[11] [12]。因此我们认为研究 Cx43 与肿瘤发生发展和治疗的关系有重要意义,促进肿瘤细胞的 Cx43 表达、诱导提高 GJIC 功能已成为肿瘤治疗研究的新方向[13]。

## 2. 多种化学因素对 Cx43 及 PCa 的影响

### 2.1. 茶多酚类物质

茶多酚[14]是茶叶中多酚类物质的总称,是茶叶浸出物中含量最高的抗氧化物质,其抗癌作用一直受到人们的关注。多项细胞和动物研究均表明,茶多酚能够有效地上调 Cx43 的表达,降低肿瘤发生率、抑制肿瘤细胞增殖以及促进肿瘤细胞凋亡。梁鑫[15]等人研究不同浓度的茶多酚溶液对激素依赖性前列腺癌 LNCaP 细胞系和激素非依赖性前列腺癌 DU145 细胞系生长影响发现茶多酚可以抑制前列腺癌细胞的生长,且对激素依赖性前列腺癌作用更大。又有实验研究表明[16]给予转基因前列腺小鼠模型(TRAMP)喂饲绿茶后,其前列腺的形态和生存率均明显优于喂饲水的小鼠。

儿茶素类物质是茶多酚的主体,表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)在茶多酚混合物的比例中占 40%左右,是绿茶抗肿瘤效应的主要活性成分[13] Sukanuma,曹正国等人日前对-前列腺癌裸鼠移植瘤的研究表明,表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)能上调 Cx43 在裸鼠前列腺癌组织中的表达,增强间隙连接通讯功能,抑制前列腺移植瘤生长,诱导癌细胞凋亡,且这些功能呈剂量依赖性[17]。由于大部分肿瘤研究未发现 Cx43 基因突变,故大多数学者认为肿瘤发生可能与 Cx43 基因表达异常有关,很可能是与 Cx43 蛋白的加工修饰有关(特别是磷酸化)。EGCG 能够通过增加 p27 的合成,而 p27 基因过度表达能够作为一种刺激信号引起信号转导中的级联反应,导致效应分子 Cx43 蛋白的酪氨酸残基磷酸化, Cx43 表达上调,重建 GJIC 功能使,上调 SKP2 的表达,抑制肿瘤血管生成等多种机制来抑制肿瘤生长[18] [19]。

### 2.2. 含硒类物质

硒是一种防治癌症的潜在元素,含硒类物质可通过多种作用途径产生抗癌作用,上调 Cx43 的表达是其作用途径之一。研究发现,硒元素在预防前列腺癌向晚期发展具有潜在的重要作用,而对相关的初期和低等级的疾病的作用不明显,并且研究显示,食物中硒的摄入量与前列腺癌呈负关联,对前列腺癌的治疗有重要意义[20]。

相较于无机硒化合物,有机硒化合物副作用更小。有学者研究硒-甲基硒代半胱氨酸(MSC)抗前列腺肿瘤作用结果表明, MSC 可有效诱导前列腺癌细胞 DU145 细胞表达 Cx43,虽不增加 GJIC 功能,但能通过下调 bcl-2,增加半胱氨酸蛋白酶-3 活性,抑制前列腺癌 DU145 细胞生长和增殖,但 MSC 使 Cx43 表达上调的机制仍不明确[21]。另外,甲基硒酸(methylseleninic acid, MSA), BBSKE(1,2-[二(1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮)乙烷]等也能够对前列腺癌 Lncap 细胞起到促凋亡作用[22]。研究表明, BBSKE 可以显著抑制 PC-3 细胞的体外增殖,诱导 PC-3 细胞凋亡。已知 bcl-2 和 Caspase 家族是细胞凋亡发生和调控的两个重要因素,细胞中 bcl-2 和 bax 的比率在决定细胞的存活与凋亡中发挥重要作用。BBSKE 可降低前列腺癌细胞内的 bcl-2, bcl-2 的减少可增加细胞色素 C 的释放,活化 Caspase 家族,增加半胱氨酸蛋白酶-3

的活性, 激活凋亡特异性核酸酶, 降解细胞骨架蛋白, 实现细胞凋亡[23]。

### 2.3. 谷氨酸衍生物

沙利度胺(thalidomide, Thd), 是一种合成谷氨酸衍生物。在流行病学调查中发现, 其具有致胎儿畸型的副作用, 而被全面禁止使用。但在近年来通过多宗国内外的实验研究, 各国学者发现沙利度胺有抑制血管生成以及上调机体免疫功能等抗肿瘤作用, 因此再次成为众多学者研究的热点[24]。

李晓东[25]等人通过对沙利度胺不同浓度组处理 PC-3 细胞的研究发现, THD 可上调前列腺癌 PC-3 细胞 Cx43 基因的 mRNA 及蛋白的表达水平并促进前列腺癌 PC3 细胞的 GJIC 功能, 从而恢复重建细胞监视和调控肿瘤细胞的生长和分化, 表明 Cx43 蛋白有可能是沙利度胺抗肿瘤的靶点之一。沙利度胺调控 Cx43 表达的具体机制复杂, 血管内皮细胞生长因子(VEGF)可通过激活 MAPK 途径诱发 Cx43 的磷酸化, Thd 可能通过抑制肿瘤细胞 VEGF 的合成, 从而减少了通过 MAPK 途径的诱发 CX43 的磷酸化, 以此上调 Cx43 的表达, 重建 GJIC 功能, 恢复或增加正常细胞与肿瘤细胞之间小分子物质交换, 起到细胞监视和调控肿瘤细胞的生长和分化的作用[26]。薛学义[27]等人的实验研究也表明, 沙利度胺能上调 Cx43mRNA 及蛋白的表达水平, 抑制人前列腺癌 PC-3 细胞增殖, 诱导其凋亡, 产生抗肿瘤作用, 且这种抑制作用与其浓度呈正相关。猜测这种效应可能与沙利度胺能抑制血管内皮生长因子(VEGF)的水平, 抑制肿瘤细胞血管生成, 增加前列腺癌细胞株 LNCaP 对肿瘤坏死因子的反应性, 促进肿瘤细胞凋亡及促进免疫因子释放, 提高机体免疫水平等多种机制来发挥抗肿瘤作用。

### 2.4. 激素类物质

激素是调节身体机能的、从自身器官分泌的一系列物质, 很多具有抗癌效应。甲状腺激素与 Cx43 的表达有关, 甲状腺激素的下降可能导致 Cx43 表达水平下调。关于甲状腺素如何导致 Cx43 表达变化的机制尚未明了, 有研究发现大鼠 Cx43 启动子上有与 DR3 型甲状腺激素反应元件结构类似的 DNA 序列, 因此, 笔者推测甲状腺素可能通过激活 Cx43 基因启动子而发挥作用[28]。

雄激素对前列腺细胞 Cx43 的表达也起到重要调控作用。国外最近有实验表明, 阉割的雄鼠体内 Cx43mRNA 和蛋白质在前列腺中的表达均高于正常值, 而进行雄激素替代的小鼠(假去势小鼠)则能恢复正常的 Cx43 水平。并且研究发现 Cx43 蛋白能够影响细胞粘附, 增殖, 分化, 尤其是雄性生殖系统的致癌性转化[29]。其具体作用机制目前还有待进一步研究。

雌激素对治疗激素难治性前列腺癌(HRPC)有较好效果。王建伟等人研究了 32 例激素难治性前列腺癌患者, 结果发现每天口服 2 mg 己烯雌酚治疗激素难治性前列腺癌可使 27.5%的患者前列腺特异抗原(PSA)降低>50%, 24.1%患者 PSA 稳定[31]。其作用机制与雌激素可活化 Cx43 的启动子, 并可通过上调 c-Jun 和 c-Fos mRNA 的表达而间接上调 Cx43 有关[32], 雌激素可在转录、翻译后多个水平上调节 Cx43 的表达及磷酸化状态而影响细胞间隙连接通讯, 进而调节组织细胞群的信号传递及功能活动[30]。

### 2.5. 维生素类

维生素是人和动物为维持正常的生理功能而必须从食物中获得的一类微量有机物质, 很多都具有抗肿瘤效果。维生素 D 在体内以其活性代谢产物 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]发挥抗肿瘤作用。维生素 D 主要通过与其受体(vitamin D receptor, VDR)结合发挥来抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞分化、促进细胞凋亡等功能[33]。Guo 等[34]为研究亚洲人群 VDR TaqI 基因型与前列腺癌遗传易感性的关系, 选取 1441 例病例研究发现: TaqI 基因型多态性可能减少亚洲人群中患前列腺癌的风险。另外, 有研究发现 D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]的浓度在在良性前列腺上皮及前列腺癌患者中与其体内肿瘤抑制 miRNA 表达呈正相关[35]。D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]的目标产物包括 G 蛋白偶联受体、胞内或胞外信号传递基因, 细胞周期调节、代



谢功能因子,胞外基质成分以及黏附分子[36],其可能通过影响以上这些机制及激活 Cx43 基因启动子,上调 Cx43 表达。

单纯疱疹病毒酪氨酸酶/更西洛伟(HSV-TK/GCV)是最常用的自杀基因系统之一。研究发现当只有一部分肿瘤细胞被转染 TK 基因时,在应用 GCV 后却发现周围大量未转染 TK 基因的肿瘤也均被消灭,这称之为旁观者效应[37]。现在研究大多数认为旁观者效应程度与 GJIC 相关,其 GCV 由转染 TK 基因的细胞通过 GJIC 传递到邻近未转染 TK 基因的细胞而发挥毒性作用[38],上调 Cx43 的表达能有效增强 GJIC,发挥抗前列腺肿瘤作用。全反式维甲酸(ATRA)是动物体内维生素 A 的代谢中间产物,有对荷前列腺癌裸鼠模型实验发现,全反式维甲酸(ATRA)可提高 Cx43 的表达量来提高旁观者效应,有利于治疗激素非依赖性前列腺癌[39]。

## 2.6. 黄酮类

芹菜素作为一种低毒,无诱变性的黄酮类物质,其抗肿瘤机制研究已取得重要进展。芹菜素可通过调控肿瘤相关基因,诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡,影响细胞信号传导通路,抑制肿瘤血管形成,抑制肿瘤侵袭和转移相关蛋白的活性及放疗增敏等多种途径发挥抗肿瘤作用[40]。有研究发现,芹菜素 Apigenin 可以上调前列腺癌细胞 PC-3m 细胞 Cx43 的表达,在短时间内就能明显促进 GJIC 功能,发挥抗前列腺癌作用[41]。猜想其作用机制可能与芹菜素改变丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)、酪氨酸磷酸受体通路等的信号转导,激活 Cx43 的表达有关。另外,芹菜素也可通过 p53 依赖途径诱导 p21 表达,抑制 CDK1 活性,将细胞周期阻滞在 G2/M 期,并可激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制 HIF-1 $\alpha$  的释放,降低前列腺癌细胞中 VEGF 基因的转录从而减少了肿瘤细胞的转移[42]。

## 2.7. 生物碱类物质

生物碱(alkaloid)是存在于自然界(主要为植物,但有的也存在于动物)中的一类含氮的碱性有机化合物,有似碱的性质。咖啡因,茶碱,罂粟碱,石蒜碱,荷花碱,小蘖碱,长春新碱、喜树碱、苦参碱、紫杉醇类生物碱等均属于此类,植物生物碱具有来源广泛、高效等优点,因此临床应用前景十分广阔。

最近国外有实验[43]通过构建大鼠前列腺肿瘤模型发现咖啡因,茶碱和罂粟碱在前列腺癌都具有一定的抗癌活性。研究发现这三种化学物质均与癌细胞侵袭蛋白表达的增加相关联,特别是 Cx43 和相关转录因子的表达增加,在所测试的浓度下,这些化合物可逆地延缓前列腺肿瘤细胞的生长,但不抑制它。在体外进行观测的结果也同样表明咖啡因和茶碱等具有温和的抗癌活性。其他生物碱也广泛拥有抗癌活性,刘欣[44]等人通过建立体内绿色荧光蛋白(GFP)标记的人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 PC-3 裸鼠原位移植瘤模型,发现紫杉醇在体内实验中能明显抑制人雄激素非依赖性前列腺癌细胞系 PC-3 的增殖,表明紫杉醇具有抗前列腺肿瘤作用。

生物碱抗癌机制与干扰肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成、多药耐药性、抑制端粒酶活性和诱导自噬等有关,但其上调 Cx43 的机制目前仍不清楚,有待进一步深入研究[45]。

## 2.8. 前景与展望

本文研究了多种化学因素对前列腺肿瘤细胞连接蛋白 Cx43 及对前列腺肿瘤治疗的影响意义,为前列腺肿瘤药物开发及预防治疗提供新思路,启发了其他相关化学物质的思考研究,同时,也为其他肿瘤的防治起到一定的借鉴作用。然而,关于各种化学物质的抗肿瘤作用,目前仍有很多是在动物和细胞水平的研究,缺乏在临床应用方面的资料,其抗肿瘤作用主要是通过大量流行病学资料分析得出,其具体调控细胞连接蛋白 Cx43 及抗肿瘤的机制,包括化学物质作用的具体靶点,导致 Cx43 表达上调、肿瘤细胞凋亡、细胞周期阻滞的完整的信号通路,通路之间的选择性及相关性,引起 Cx43 基因转录和转录后水平

下调的具体机制, Cx43 的表达在抗癌作用中占的比重以及 Cx43 的表达与其他抗癌机制的相互作用等很多方面仍有待进一步研究。今后, 随着对各种化学物质对前列腺肿瘤的预防及治疗方面的深入研究, 抗癌机制及相关细胞连接蛋白 Cx43 方面的问题将会进一步得到阐明, 其研究成果对于前列腺肿瘤的预防治疗也将有重大意义。

## 参考文献 (References)

- [1] 樊智敏, 刘耀等 (2011) Cx43 介导的 GJIC 功能在白血病的研究进展. *国际检验医学杂志*, **32**, 1170-1172, 1175.
- [2] 王杰, 戴佳琳, 胡旭初等 (2013) 人类 Cx43 基因的生物信息学分析及其法医学研究意义. *中国卫生检验杂志*, **3**, 667-669.
- [3] Ai, X. and Pogwizd, S.M. (2005) Connexin 43 downregulation and dephosphorylation in nonischemic heart failure is associated with enhanced colocalized protein phosphatase type 2A. *Circulation Research*, **96**, 54-63.
- [4] 王琪 (2010) 缝隙连接蛋白 43 研究进展. *中西医结合研究*, **2**, 312-316.
- [5] Shi, G. and Willecke, K. (2004) Gap junction and connexin family. *Cardiovascular Research*, **62**, 228-232.
- [6] Zipin-Roitman, A., Meshel, T., Sagi-Assif, O., et al. (2007) CXCL10 promotes invasion-related properties in human colorectal carcinoma cells. *Cancer Research*, **67**, 3396-3405.
- [7] 郑久鸣, 曲宏伟, 姚锦梅等 (2013) 前列腺癌组织中 Cx43 和 Survivin 的表达及相关性研究. *现代泌尿外科杂志*, **18**, 381-383.
- [8] 郑久鸣, 李晓强, 芦占元等 (2012) 间隙连接蛋白 43 在前列腺癌不同预后分组中的表达和临床意义. *现代泌尿外科杂志*, **17**, 578-580.
- [9] Lamiche, C., Clarhaut, J., Strale, P., et al. (2012) The gap junction protein Cx43 is involved in the bone-targeted metastatic behaviour of human prostate cancer cells. *Clinical and Experimental Metastasis*, **29**, 111-122.
- [10] 虞桂芳 (2010) Cx43 在前列腺癌组织和 PC-3 细胞株中的表达及其意义. *咸宁学院学报(医学版)*, **24**, 290-292.
- [11] Petrai, I., Rombouts, K., Lasagni, L., Annunziato, F., Cosmi, L., Romanelli, R.G., et al. (2008) Activation of p38(MAPK) mediates the angiostatic effect of the chemokine receptor CXCR3-B. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **40**, 1764-1774.
- [12] 胡利平, 刘振湘, 白志明, 谈顺 (2014) 间隙连接蛋白家族中 Cx26、Cx32、Cx43 在前列腺癌组织中的表达. *中华男科学杂志*, **1**, 23-29.
- [13] Jiang, Z., Xu, Y. and Cai, S. (2010) CXCL10 expression and prognostic significance in stage II and III colorectal cancer. *Molecular Biology Reports*, **37**, 3029-3036.
- [14] 王婧, 高玉堂 (2011) 茶多酚抗癌的流行病学研究进展. *肿瘤*, **6**, 553-557.
- [15] 梁鑫 (2013) 不同浓度茶多酚对两种前列腺癌细胞系生长的影响及作用机制的研究. 青岛大学, 青岛.
- [16] Adhami, V.M., Siddiqui, A., Sarfaraz, S., Khwaja, S.I., Hafeez, B.B., Ahmad, N. and Mukhtar, H. (2009) Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease. *Clinical Cancer Research*, **15**, 1947-1953.
- [17] Sukanuma, M., Saha, A. and Fujiki, H. (2011) New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs. *Cancer Science*, **102**, 317-323.
- [18] 曹正国, 田超, 蒋茂林, 吴奎, 钟晓键, 黎建欣等 (2011) EGCG 对人前列腺癌裸鼠移植瘤生长和间隙连接蛋白 43 表达的影响. *中国医师杂志*, **10**, 1301-1304.
- [19] Rams, A., Matsushita, T., Charolidi, N., Rothery, S., Dupont, E. and Severs, N.J. (2006) Up-regulation of connexin43 correlates with increased synthetic activity and enhanced contractile differentiation in TGF beta-treated human aortic smooth muscle cells. *European Journal of Cell Biology*, **85**, 375-386.
- [20] 李鹤, 刘浩 (2010) 硒在前列腺癌和结直肠癌防治中的作用. *国外医学(医学地理分册)*, **1**, 52-54.
- [21] 钟明珠, 尧凯, 董培, 郭胜杰, 周芳坚, 韩辉 (2012) 硒-甲基硒代半胱氨酸通过缝隙连接蛋白 43 抑制前列腺癌 DU145 细胞生长的研究. *中华实验外科杂志*, **12**, 2364-2366.
- [22] 刘艳波, 孙媛媛, 徐杰, 焦桥, 费聪聪, 赵晓晖等 (2014) 甲基硒酸对前列腺癌 Lncap 细胞的促凋亡作用. *中国男科学杂志*, **1**, 13-17.
- [23] 师长进, 曾慧慧, 李鸿伟, 杨风光, 武学清, 俞莉章 (2003) 一种新型含硒化合物诱导 PC-3 前列腺癌细胞凋亡及其体内抑瘤作用的研究. *中华医学杂志*, **22**, 1984-1988.

- [24] 杨鑫磊, 宿星, 刘文, 李晶, 巩平 (2012) 沙利度胺在肿瘤治疗中的应用及进展. *中国现代医药杂志*, **1**, 123-125.
- [25] 李晓东 (2011) 沙利度胺对前列腺癌 PC3 细胞侵袭能力和细胞缝隙连接通讯的影响. 福建医科大学, 福州.
- [26] 刘群, 乔颜春, 崔晶, 孙青 (2010) 大肠癌细胞与血管内皮细胞间缝隙连接通讯及 Cx43 蛋白表达的研究. *中华肿瘤防治杂志*, **14**, 1066-1069.
- [27] 薛学义, 李晓东, 许宁, 郑清水, 魏勇, 江涛等 (2012) 沙利度胺对前列腺癌 PC-3 细胞的增殖及细胞缝隙连接通讯的影响. *中国肿瘤临床*, **23**, 1881-1885.
- [28] 徐芳, 邹朝春 (2013) 先天性甲状腺功能减低仔鼠心肌细胞缝隙连接蛋白 43 和 45 的表达变化. *浙江医学*, **17**, 1547-1550.
- [29] Hejmej, A., Górowska, E., Kotula-Balak, M., Chojnacka, K., Zarzycka, M., Zajac, J. and Bilińska, B. (2013) Androgen signaling disruption during fetal and postnatal development affects androgen receptor and connexin 43 expression and distribution in adult boar prostate. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 407678.
- [30] 孙馥箐, 段华 (2013) 雌激素对间隙连接蛋白 43 表达调控机制的研究进展. *妇产与遗传(电子版)*, **3**, 40-43.
- [31] 王建伟, 周利群, 纪世祺, 宋刚, 李学松, 何志嵩 (2011) 雌激素治疗激素难治性前列腺癌的疗效观察. *中华医学杂志*, **32**, 2247-2249.
- [32] 徐娅蓓, 陈国强 (2005) 间隙连接蛋白 43 的表达调控及其功能. *国际病理科学与临床杂志*, **6**, 477-480.
- [33] 袁磊 (2011) “抗炎-抗癌”: 维生素 D 抗肿瘤新机制. *中华医学教育探索杂志*, **8**, 1017-1019.
- [34] Guo, Y.J., Shi, Z.M., Liu, J.D., *et al.* (2012) Meta-analysis of the relation between the VDR gene TaqI polymorphism and genetic susceptibility to prostatecancer in Asian populations. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **9**, 4441.
- [35] Giangreco, A.A., Vaishnav, A., Wagner, D., Finelli, A., Fleshner, N., Van der Kwast, T., *et al.* (2013) Tumor suppressor microRNAs, miR-100 and-125b, are regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D in primary prostate cells and in patient tissue. *Cancer Prevention Research*, **6**, 483-494.
- [36] 王哲, 宋树森, 张晓明 (2013) 维生素 D 受体与肿瘤生长调节. *大家健康(中旬版)*, **10**, 221-222.
- [37] Culver, K.W., Ram, Z., Wallbridge, S., Ishii, H., Oldfield, E.H. and Blaese, R.M. (1992) *In vivo* gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumor. *Science (Washington DC)*, **256**, 1550-1552.
- [38] Mesnil, M. and Yamasaki, H. (2000) Bystander effect in herpes simplex virus-thymidine kinase/ganciclovir cancer gene therapy: Role of gap-junctional intercellular communication. *Cancer Research*, **60**, 3989-3999.
- [39] 陈卫国, 严春寅, 侯建全, 温端改, 浦金贤, 王恒兵 (2008) 全反式维甲酸提高激素非依赖性前列腺癌自杀基因治疗的旁观者效应. *中华男科学杂志*, **2**, 122-125.
- [40] 辛丽丽, 张旭, 龚婕宁 (2013) 芹菜素抗癌机制研究进展. *中国实验方剂学杂志*, **21**, 335-341.
- [41] 邢毅飞, 鲁功成, 肖亚军, 曾甫清, 张齐钧, 熊平, 冯玮 (2002) 单纯疱疹胸苷激酶/更昔洛韦系统杀伤前列腺癌细胞的“旁观者效应”及其调控. *中华医学杂志*, **21**, 1484-1487.
- [42] 李卫林 (2014) 芹菜素抗肿瘤作用及机制研究进展. *中国医药导报*, **21**, 165-168.
- [43] Musialik, E., Ryszawy, D., Madeja, Z. and Korohoda, W. (2013) Morpho-physiological heterogeneity of cells within two rat prostate carcinoma cell lines AT-2 and MAT-LyLu differing in the degree of malignancy observed by cell cloning and the effects of caffeine, theophylline and papaverine upon a proportion of the clones. *Oncology Reports*, **29**, 1789-1796.
- [44] 刘欣, 戴晓冬, 邓国英等 (2014) 紫杉醇抑制前列腺癌增殖的体内实验研究. *中国微生态学杂志*, **10**, 1155-1157.
- [45] 丰晓威, 唐旭东 (2014) 植物生物碱的抗肿瘤机制. *国际肿瘤学杂志*, **4**, 254-258.



汉斯出版社为全球科研工作者搭建开放的网络学术中文交流平台。自2011年创办以来，汉斯一直保持着稳健快速发展。随着国内外知名高校学者的陆续加入，汉斯电子期刊已被450多所大中华地区高校图书馆的电子资源采用，并被中国知网全文收录，被学术界广为认同。

汉斯出版社是国内开源 (Open Access) 电子期刊模式的先行者，其创办的所有期刊全部开放阅读，即读者可以通过互联网免费获取期刊内容，在非商业性使用的前提下，读者不支付任何费用就可引用、复制、传播期刊的部分或全部内容。

