DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.12.012
第26卷第12期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 12
2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004 

文章编号:1000-5404(2004)12-1061-04

论著

# 洛伐他汀对 BRCA1 高表达 MCF-7 乳腺癌细胞周期调控蛋白的影响

罗远琼,糜漫天,张乾勇,韦 娜,余小平 (第三军医大学预防医学系营养卫生学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 探讨胆固醇合成抑制剂洛伐他汀(lovastatin, LOV)对 *BRCA*1 基因高表达 MCF-7 乳腺癌细胞株细胞周期调控蛋白表达的影响。方法 将 *BRCA*1 基因进行扩增、鉴定后,运用脂质体转染 MCF-7 乳腺癌细胞,通过 MTT 比色法检测细胞增殖功能,RT-PCR 方法检测细胞周期调控蛋白 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 的 mRNA 以及 Western blot 检测 cyclinD1、CDK4 蛋白表达水平。结果 LOV 处理后,细胞的增殖能力减弱,cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 mRNA 表达及 cyclinD1、CDK4 蛋白表达均降低,其中,以 *BRCA*1 基因高表达 MCF-7 乳腺癌细胞株经 LOV 处理后变化更为显著。结论 *BRCA*1 基因在 LOV 诱导的细胞周期蛋白抑制中可能起重要作用,其高表达增强了 MCF-7 乳腺癌细胞对 LOV 的敏感性和 LOV 对乳腺癌细胞的增殖抑制作用。

关键词:洛伐他汀;细胞周期调控蛋白;MCF-7 细胞;细胞增殖;乳腺癌
中图法分类号:R394.2;R737.9;R972.6 文献标识码:A

# Effects of lovastatin on the cell cycle regulatory proteins in BRCA1-overexpressing MCF-7 cells and the cell proliferation

LUO Yuan-qiong, MI Man-tian, ZHANG Qian-yong, WEI Na, YU Xiao-ping (Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract**: Objective To study the effects of lovastatin (LOV) on cyclinD1, cyclinD3, CDK2, and CDK4 in BRCA1-overexpressing MCF-7 cells and the cell proliferation. Methods After amplification and identification of *BRCA*1 gene, *BRCA*1 gene was transfected into MCF-7 cells by liposome transfection. The cell proliferation was detected by MTT chromatometry. The mRNA expressions of cyclinD1, cyclinD3, CDK2, and CDK4 and protein expressions of cyclinD1 and CDK4 were analyzed by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western blotting, respectively. Results LOV weakened the proliferative capacity of cells, and decreased the mRNA expressions of cyclinD1, cyclinD3, CDK2, and CDK4 and the protein expressions of cyclinD1 and CDK4 in cells. These changes were more significant in the transfected cells than that in the nontransfected cells. Conclusion *BRCA*1 may play a key role in the inhibition of cell cycle regulatory proteins and the cell proliferation induced by LOV. The overexpression of *BRCA*1 gene may enhance the sensitivity of MCF-7 cells to LOV and the inhibitory effect of LOV on the proliferation of MCF-7 cells.

**Key words**: lovastatin; cell cycle regulatory protein; MCF-7 cell; cell proliferation; breast cancer

人乳腺癌和卵巢癌易感基因 *BRCA*1 (the first familial breast and ovarian cancer susceptibility gene)的突变或低表达是乳腺癌和卵巢癌发病的重要诱因,其具体的分子机制还不清楚[1]。用外源型 *BRCA*1 基因转染 MCF-7 细胞发现,*BRCA*1 能以 p53 非依赖的方式调节很多基因的表达,在细胞周期调控和 DNA 损伤应答信号转导途径中发挥重要的作用,阻滞细胞周期于 $G_1/G_0$ 期[2]。洛伐他汀是羟甲基化戊二酰单酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylgutaryl-CoA, HMG-CoA)还原酶的抑制剂,能抑制胆固醇合成及阻碍甲羟戊酸(mevalonate, MVA)途径,抑制多种肿瘤细胞增殖,诱导其分化成熟或凋亡的发生,是目前治疗高脂血症的首选药物。有研究显示,LOV 能以 p53 非依赖的方式抑制细胞周期于 $G_1/G_0$ 期,调节细胞周期调控蛋白的表达,引起细胞周期调控蛋白生物学特性的改变,但当剂量超过 20 mg/d 时,肌病发生率呈剂量依赖性增高,服用高剂量(40~80 mg/d)的病人较易发生肌病等不良反应[3~7]。近年来我们的研究也发现,LOV 能抑制低浸润性的 MCF-7 乳腺癌细胞增殖,但作用并不十分理想。本研究以外源性野生型 *BRCA*1 基因转染人 MCF-7 乳腺癌细胞,使其该细胞中稳定的高表达,旨在探讨 BRCA1 高表达 MCF-7 乳腺癌细胞对 HMG-CoA 还原酶抑制剂

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30271128)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30271128)
作者简介:罗远琼(1967-),女,四川省眉山市人,硕士研究生,助理研究员,主要从事营养与肿瘤方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68752291
通信作者:糜漫天,电话:(023)68752292
收稿日期:2003-11-12;修回日期:2004-03-19

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

LOV的敏感性，并从细胞周期调控蛋白mRNA和蛋白表达水平方面探讨 *BRCA*1 基因在LOV诱导的细胞周期增殖抑制中的作用及其分子机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

含全长人 *BRCA*1 基因的表达载体 pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 由 Ashok Venkitaraman 教授惠赠，MCF-7 细胞购于上海细胞生物研究所，大肠杆菌(JM109)由本室保存，DMEM 和小牛血清购于Gibco 公司，BRCA1、cyclinD1、CDK4 单克隆抗体购于北京中山生物技术有限公司，脂质体转染试剂盒购于 Roche 公司，洛伐他汀(lovastatin，LOV)德国 Fluka 公司产品，其余所用化学试剂均为分析纯或分子生物学纯级。

### 1.2 脂质体方法转染肿瘤细胞

pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 质粒经扩增、酶切鉴定并测试浓度后，按 DOTAP 脂质体转染试剂盒说明书转染 MCF-7 乳腺癌细胞：用 10 mmol/L HEPES 缓冲液将 5 μg 质粒 DNA 稀释至 50 μl，将 30 μl DOTAP 脂质体稀释至 100 μl，再将他们混合并轻轻摇匀，室温放置 15 min，加入 5 ml 完全培养基即成转染培养基。将 50% 汇片的 MCF-7 细胞去掉培养基，加入含质粒 DNA/脂质体复合物的转染培养基，混匀，37 ℃，5% $CO_2$，饱和湿度培养 8 h(每小时振摇 1 次)，换新鲜培养液持续培养 48 h。将细胞以 1∶3传代，加G418 进行筛选(G418 的终浓度为400 μg/ml)，7 d 左右对照组细胞完全死亡，10 d 后，降低 G418 的浓度为 200 μg/ml，维持筛选 2 周左右，继续培养阳性细胞克隆，并使其稳定传代培养。转染有 pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 的 MCF-7 细胞命名为 MCF-$7^{BRCA1}$。转染后，通过常规 Western blot 鉴定转染是否成功。

### 1.3 细胞培养与分组处理

实验分为对照组(MCF-7，MCF-$7^{BRCA1}$)和 LOV 处理组(MCF-7，MCF-$7^{BRCA1}$)。MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞在含 10% 小牛血清的 DMEM 培养液中，37 ℃，5% $CO_2$ 以及饱和湿度下，常规培养传代。洛伐他汀溶于二甲亚砜，配成 $3.2\times10^4$ μmol/L 浓度，储存于−20 ℃，处理细胞终浓度选为 8 μmol/L。

### 1.4 细胞增殖效应

将对数生长期的 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞以 $5\times10^4$ 个/ml 细胞密度接种于 96 孔培养板中，每孔 200 μl，加处理因素，培养 24、48、72 h，收获细胞前 4 h，每孔加入 15 μl MTT(5 mg/ml)，培养 4 h，去除培养液，加入 200 μl 异丙醇、二甲基亚砜混合液(1∶1，V/V)。室温 30 min 左右，用酶联仪在 492 nm 处测定 *OD* 值。

### 1.5 RT-PCR 分析 cyclinD1、cyclinD3 、CDK2、CDK4 mRNA 表达水平

LOV (终浓度为 8 μmol/L)处理处于对数生长期的 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞 48 h 和 72 h 后，收获各组 $5\times10^6\sim10\times10^6$ 个细胞，用 Tripure 试剂(Roche 集团)提取各组细胞总 RNA，用 Bechkman 紫外分光光度计测定 RNA 含量与纯度。取 3 μg RNA，用 M-MuLV 逆转录酶制 cDNA，取 cDNA 进行 PCR 扩增。cyclin D1 引物为，P1：5′-GAG GAA CAG AAG TGC GAG GA-3′，P2：5′-TCT GGA GAG GAA GCG TGT GA-3′，扩增片段为 501 bp。cyclin D3 引物为，P1：5′-TGT CAG GAG CAG ATC GAAGC-3′，P2：5′-CCT TTA GAA GGC ACT AGA GG-3′，扩增片段为 532 bp。CDK2 引物为，P1：5′- GCT CTC ACT GGC ATT CCT CTT -3′，P2：5′-CGA AAT CCG CTT GTT AGG GT-3′，扩增片段为 546 bp。CDK4 引物为，P1：5′-CTA CCT CTC GAT ATG AGC CAG T-3′，P2：5′-CAT CTG GTA GCT GTA GAT TCT G -3′，扩增片段为 502 bp。β-actin(作为内参照)引物为，P1：5′-GGG TCA GAA GGA TTC CTA TG -3′，P2：5′-GGT CTC AAA CAT GAT CTG GG-3′，扩增片段为 237 bp。反应体系为：总体积 50 μl，其中含 0.2 mmol/L dNTP、0.1 U/μl Taq DNA 聚合酶、1 mmol/L $MgCl_2$、1X 反应缓冲液、0.3 μmol/L 上下游引物各 3 μl、cDNA 模板 3 μl。扩增条件为：94 ℃ 5 min→94 ℃ 30 s；61 ℃ 30 s；72 ℃ 1 min；35 个循环→72 ℃ 10 min。取 5 μl 扩增产物进行 2 % 琼脂糖凝胶电泳，紫外灯下观察拍照。

### 1.6 Western blot 分析 CycinD1、CDK4 蛋白表达

LOV(终浓度为 8 μmol/L)处理对数生长期的 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞 1～3 d 后，冰冷的 PBS 洗涤两遍，用细胞刮轻轻刮取全部细胞入 1.5 ml 离心管，加入 100 μl 预冷至 0 ℃的细胞总蛋白裂解液，冰上放置 30 min，4 ℃、15 000× *g* 离心 15 min，将上清液转移对另一 1.5 ml 离心管中，并用 lowry 法测定含量。参照《分子克隆》所述方法，蛋白提取液经 100 g/L 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺电泳分离胶、46.5 g/L 浓缩胶电泳以及电转移装置 100 mA 转膜(PVDF 膜)后，膜片以 10 g/L BSA 封闭(37 ℃ 1 h，或 4 ℃过夜)，加 1∶250 稀释的一抗，37 ℃孵育 1 h，再先后与生物素酰化的二抗和辣根过氧化酶标记的链酶卵白素反应，最后用 DAB 显色。

### 1.7 统计学分析

所有数据结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示，用 *t* 检验分析差异显著性。

## 2 结果

### 2.1 质粒转染鉴定

pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 质粒扩增、酶切鉴定并测试浓度后转染 MCF-7 乳腺癌细胞，经 Western blot 鉴定结果(图 1)显示，pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 转染的 MCF-7 细胞(命名为 MCF-$7^{BRCA1}$)蛋白表达明显增强，说明 MCF-$7^{BRCA1}$细胞 *BRCA*1 基因高表达，提示 pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 质粒已成功转染 MCF-$7^{BRCA1}$乳腺癌细胞。



1：MCF-7；2：MCF-$7^{BRCA1}$

图 1 质粒转染 **MCF-7** 细胞 **BRCA1** 蛋白表达

**Fig 1 Protein expression of BRCA1 in MCF-7 cells transfected with or without pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1**

### 2.2 LOV 对 *BRCA*1 基因转染 MCF-7 细胞增殖功能的影响

MTT 比色实验结果显示，未经 LOV 处理的转染细胞 MCF-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

$7^{BRCA1}$与未转染细胞 MCF-7 相比 $OD_{492}$值无明显差别。LOV 处理 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞 1～3 d 后, $OD_{492}$值分别比对照组明显下降($P<0.05$), 其中 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞相比, MCF-$7^{BRCA1}$细胞经 LOV 处理后变化更为显著($P<0.01$)(表 1)。

表 1　MTT 法检测 LOV 对 *BRCA1* 基因高表达 MCF-7 细胞增殖功能的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

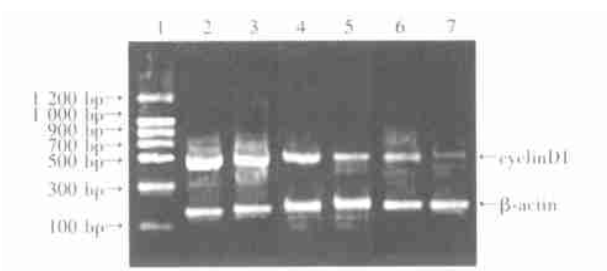
Tab 1　Effects of LOV on the proliferation of *BRCA1* overexpression of MCF-7 cell detected by MTT ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

| Group | 1 d | 2 d | 3 d |
|---|---|---|---|
| MCF-7 | 0.393±0.003 | 0.688±0.016 | 1.088±0.180 |
| MCF-$7^{BRCA1}$ | 0.384±0.005 | 0.676±0.031 | 1.068±0.134 |
| MCF-7+LOV | 0.352±0.002 * | 0.521±0.046 * | 0.735±0.034 * |
| MCF-$7^{BRCA1}$+LOV | 0.267±0.043 ** | 0.309±0.008 ** | 0.447±0.045 ** |

*: $P<0.05$, *vs* MCF-7;　**: $P<0.01$, *vs* MCF-7+LOV

## 2.3　LOV 对 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 基因 mRNA 表达的影响

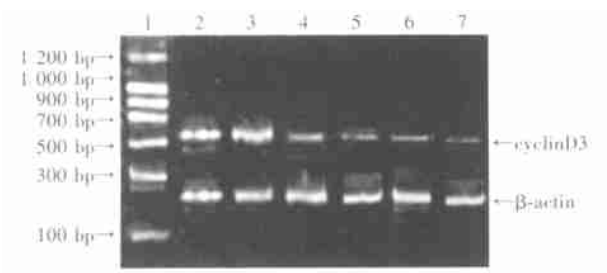
RT-PCR 分析结果显示, 对照组 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 基因 mRNA 表达水平没有明显差异。LOV 处理 1～3 d 后, 处理组 MCF-7 细胞 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 mRNA 表达变化不明显。而 MCF-$7^{BRCA1}$细胞的 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 mRNA 表达水平相对于对照组 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞和处理组 MCF-7 细胞下调效果较显著。且随着作用时间的延长, cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 mRNA 表达水平的下调更加显著(图 2～5)。




1: PCR marker; 2: MCF-7; 3: MCF-$7^{BRCA1}$; 4: MCF-7+LOV at 2 d; 5: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 2 d; 6: MCF-7+LOV at 3 d; 7: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 3 d

图 2　LOV 对 MCF-7 细胞 cyclinD1 mRNA 的影响

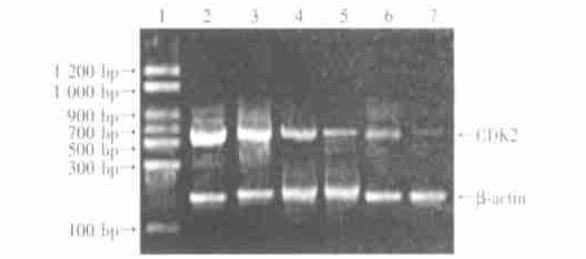
**Fig 2　Effects of LOV on the expression of cyclinD1 mRNA in MCF-7 cells**




1: PCR marker; 2: MCF-7; 3: MCF-$7^{BRCA1}$; 4: MCF-7+LOV at 2 d; 5: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 2 d; 6: MCF-7+LOV at 3 d; 7: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 3 d

图 3　LOV 对对 MCF-7 细胞 cyclinD3 mRNA 的影响

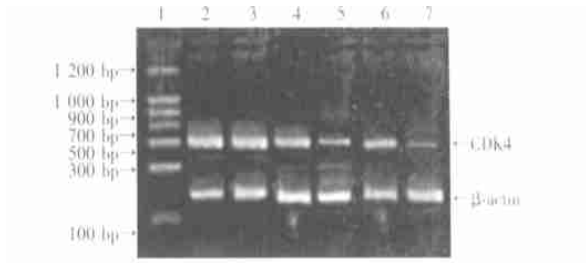
**Fig 3　Effects of LOV on the expression of cyclinD3 mRNA in MCF-7 cells**




1: PCR marker; 2: MCF-7; 3: MCF-$7^{BRCA1}$; 4: MCF-7+LOV at 2 d; 5: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 2 d; 6: MCF-7+LOV at 3 d; 7: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 3 d

图 4　LOV 对 MCF-7 细胞 CDK2 mRNA 的影响

**Fig 4　Effects of LOV on the expression of CDK2 mRNA in MCF-7 cells**



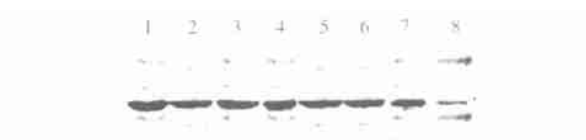

1: PCR marker; 2: MCF-7; 3: MCF-$7^{BRCA1}$; 4: MCF-7+LOV at 2 d; 5: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 2 d; 6: MCF-7+LOV at 3 d; 7: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 3 d

图 5　LOV 对 MCF-7 细胞 CDK4 mRNA 的影响

**Fig 5　Effects of LOV on the expression of CDK4 mRNA in MCF-7 cells**

## 2.4　LOV 对 cycinD1、CDK4 基因蛋白表达的影响

Western blot 结果显示, 对照组 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞 cycinD1、CDK4 蛋白表达无明显差异。LOV 处理后, 处理组 MCF-7 细胞的 cycinD1、CDK4 蛋白表达有轻微下调趋势, 而 MCF-$7^{BRCA1}$细胞的 cycinD1、CDK4 蛋白表达与对照组 MCF-7 和 MCF-$7^{BRCA1}$细胞和处理组 MCF-7 细胞相比较下调效果更为显著。随着作用时间的延长, cycinD1、CDK4 蛋白表达水平下调更加明显(图 6, 7)。




1: MCF-7; 2: MCF-$7^{BRCA1}$; 3: MCF-7+LOV at 2 d; 4: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 2 d; 5: MCF-7; 6: MCF-$7^{BRCA1}$; 7: MCF-7+LOV at 3 d; 8: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 3 d

图 6　LOV 对 MCF-7 细胞 cyclinD1 蛋白表达的影响

**Fig 6　Effects of LOV on the protein expression of cyclinD1 in MCF-7 cells**




1: MCF-7; 2: MCF-$7^{BRCA1}$; 3: MCF-7+LOV at 2 d; 4: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at2 d; 5: MCF-7; 6: MCF-$7^{BRCA1}$; 7: MCF-7+LOV at 3 d; 8: MCF-$7^{BRCA1}$+LOV at 3 d

图 7　LOV 对 MCF-7 细胞 CDK4 蛋白表达的影响

**Fig 7　Effects of LOV on the protein expression of CDK4 in MCF-7 cells**

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

## 3 讨论

哺乳动物细胞周期调控的分子机制涉及到细胞周期素(cyclin)、cyclin 依赖性激酶(CDK)、CDK 抑制物(CKIs)、某些癌基因及抑癌基因的表达产物,它们通过表达水平、磷酸化状态改变以及蛋白质之间的相互作用等多个层次形成级联调控网络,这个调控网络的核心就是CDKs,正向调控因子(即原癌基因 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 等)阻止分化,促使细胞生长;负向调控因子(即抑癌基因 p21、p16、Rb 等)则与正向调控因子相反,调控细胞周期进程[8]。如果把细胞周期比作一台高速旋转的发动机,那么 CDK 便是该发动机的"引擎",cyclin 是"油门",CKI 就是"刹车"了。这三者有机地结合,使细胞分裂得以正常的进行。而启动细胞周期进行细胞增殖,主要调控点在 $G_1$ 期,cyclinD/CDK4、cyclinE/CDK2 为 $G_1$ 期进行的限速步骤,CDK2、CDK4 的激活可产生许多细胞周期相关蛋白,从而启动 $G_1$ 期并进入 S 期[9,10]。人乳腺癌和卵巢癌易感基因 *BRCA*1 能以细胞周期依赖的方式调节细胞周期调控蛋白的表达。研究表明[11],*BRCA*1 基因能与许多抑癌基因相互协调抑制肿瘤的生长,其高表达能降低 cyclinD1 的表达,抑制 CDK2 的活性。Wang 等[1] 通过对 *BRCA*1 基因启动子的研究发现,*BRCA*1 基因是 cyclinD-Rb-E2F 信号转导途径的下游靶基因,受 Rb 的调节;同时又能反馈调节 Rb 的表达。LOV 作为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶强力和高度专一的竞争性抑制剂,已普遍用于临床治疗高胆固醇血症。HMG-CoA 还原酶是细胞内胆固醇和异戊二烯生物合成途径的限速酶,其催化产物甲羟戊酸(MVA)是 HMG-CoA 还原酶作用的产物,是所有类异戊二烯的前体。文献[12~14]资料表明,LOV 能以 p53 非依赖的方式抑制人乳腺癌细胞周期于 $G_1/G_0$ 期,上调细胞周期依赖性激酶抑制剂 p21 活性,降低 cyclin/CDK2、cyclinD/CDK4 的活性,从而阻滞细胞周期于 $G_1/G_0$ 期。近年来研究表明,LOV 能抑制低浸润性的 MCF-7 乳腺癌细胞增殖,但作用并不十分理想。本研究将 pcDNA3-beta-HA-hsBRCA1 表达载体转染 MCF-7 细胞,筛选稳定表达后得到 MCF-7$^{BRCA1}$细胞,其生长特性与未转染细胞无明显差别。细胞经 LOV 处理后,MTT 比色法分析表明,LOV 可抑制 MCF-7 细胞的生长和细胞增殖,尤其对转染 *BRCA*1 基因的 MCF-7$^{BRCA1}$细胞的增殖抑制更显著。说明 LOV 和外源性 *BRCA*1 基因产物能协同抑制肿瘤细胞的增殖。通过 RT-PCR 和 Western blot 等检测方法显示,LOV 处理细胞后,MCF-7 细胞的 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 表达水平有所降低,而 MCF-7$^{BRCA1}$细胞的 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK4 表达水平的下调效果更为显著,表明 BRCA1 在 LOV 诱导的乳腺癌细胞增殖抑制中发挥重要作用。推测可能是 LOV 能与 *BRCA*1 基因能协同作用,提高了乳腺癌细胞对 LOV 的敏感性,从而增强 LOV 的抗肿瘤作用,本研究为治疗乳腺癌提供了实验学基础。

参考文献:


[1] Wang A J, Schneider B R, Kumar A P, *et al*. Regulation of *BRCA*1 expression by the Rb-E2F pathway[J]. J Biol Chem, 2000, 275(6): 4532—4536.

[2] MacLachlan T K, Somasundaram K, Sgagias M, *et al*. *BRCA*1 effects on the cell cycle and the DNA damage response are linked to altered gene expression[J]. J Bio Chem, 2000, 275(4): 2777—2785.

[3] Park H J, Kong D, Iruela Arispe L, *et al*. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA[J]. Circ Res, 2002, 91(2): 143—150.

[4] Fenig E, Szyper Kravitz M, Yerushalmi R, *et al*. Basic fibroblast growth factor mediated growth inhibition in breast cancer cells is independent of ras signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2002, 9(4): 875—877.

[5] Danesh F R, Sadeghi M M, Amro N, *et al*. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells *via* modulation of Rho GTPase/ p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(12): 8301—8305.

[6] Erl W, Hristov M, Neureuter M, *et al*. HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in neointima-derived vascular smooth muscle cells[J]. Atherosclerosis, 2003, 169(2): 251—258.

[7] 韦 娜, 糜漫天, 张乾勇, 等. 洛伐他汀对 MCF-7 细胞核转录因子和细胞周期调控蛋白的影响[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(4): 332—334.

[8] 李 航, 李学旺, 段 琳, 等. 洛伐他汀对肾小球系膜细胞增殖及细胞周期时相的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(1): 63—66.

[9] Bardeleben R, Kaina B, Fritz G. Ultraviolet light-induced apoptotic death is impaired by the HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 307(2): 401—407.

[10] Chan K K, Oza A M, Siu L L. The statins as anticancer agents[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(1): 10—19.

[11] Welcsh P L, Lee M K, Gonzalez Hernandez R M, *et al*. *BRCA*1 transcriptionally regulates genes involved in breast tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(11): 7560—7565.

[12] Mueck A O, Seeger H, Wallwiener D. Effect of statins combined with estradiol on the proliferation of human receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells[J]. Menopause, 2003, 10(4): 332—336.

[13] 周 永, 糜漫天, 朱俊东, 等. Lovastatin 对 MCF-7 乳腺癌细胞增殖功能及间隙连接细胞通讯的影响[J]. 癌症, 2003, 22(3): 257—261.

[14] Seeger H, Wallwiener D, Mueck A O. Statins can inhibit proliferation of human breast cancer cells *in vitro*[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2003, 111(1): 47—48.


(编辑 陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net