

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.012

## ARD1 在鼻咽癌中的表达及临床意义研究\*

贾培荣<sup>1</sup>, 曾妍<sup>2</sup>, 郑军<sup>1</sup>, 杨国军<sup>1</sup>, 徐江<sup>1△</sup>

(1. 石河子大学医学院第一附属医院口腔科, 新疆石河子 832000;

2. 石河子大学医学院生化教研室, 新疆石河子 832000)

**[摘要]** **目的** 检测 ARD1 在鼻咽部炎症组织、鼻咽癌组织及其各亚组之间的表达情况并探讨其临床意义。**方法** 应用免疫组织化学 SP 法检测鼻咽癌组织(56 例)、鼻咽部炎症组织(20 例)中 ARD1 的表达情况, 并分析 ARD1 的表达与年龄、性别、分化程度、临床分期、肿瘤转移等临床参数的相关性。**结果** ARD1 在鼻咽部炎症组织、鼻咽癌组织中的阳性率分别为 10.00%(2/20)、55.35%(31/56), ARD1 在鼻咽癌组织中的表达水平明显高于其在鼻咽部炎症组织中的表达, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); ARD1 的表达与鼻咽癌组织的分化程度相关( $P < 0.05$ ), 在分化差的组织中表达上调; 但与患者年龄、性别、临床分期、肿瘤转移差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** ARD1 在鼻咽癌组织中高表达, 且与肿瘤分化程度密切相关, 提示 ARD1 可能与鼻咽癌的发生发展有关, 但具体如何发挥作用仍需做进一步的深入研究。

**[关键词]** 鼻咽肿瘤; ARD1; 细胞分化; 免疫组织化学**[中图分类号]** R739.63**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0183-03**Study on expression and clinical significance of ARD1 in nasopharyngeal carcinoma\***Jia Peirong<sup>1</sup>, Zeng Yan<sup>2</sup>, Zheng Jun<sup>1</sup>, Yang Guojun<sup>1</sup>, Xu Jiang<sup>1△</sup>

(1. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University,

Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Biochemical Teaching Research Section, Medical

College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

**[Abstract]** **Objective** To detect and explore the expression of ARD1 and its clinical significance in the nasopharyngeal inflammatory tissue, nasopharyngeal carcinoma group and its subgroups. **Methods** Expression of ARD1 in nasopharyngeal carcinoma (56 cases) and nasopharyngeal inflammatory tissue (20 cases) were detected by immunohistochemical staining SP, the correlation between the expression of ARD1 and age, gender, histological grade, TNM clinical stage and tumor metastasis were analysed. **Results** The positive expression rate of ARD1 were 10.00% (2/20), 55.35% (31/56) in the nasopharyngeal inflammatory tissue and nasopharyngeal carcinoma, respectively. The expression level of ARD1 in nasopharyngeal carcinoma was significantly higher than in the nasopharyngeal inflammatory tissue, the difference was significant ( $P < 0.05$ ); expression of ARD1 in the nasopharyngeal carcinoma was correlated with the histological grade of nasopharyngeal carcinoma ( $P < 0.05$ ) and the expression was increased in poor differentiation tissue. But there was no statistical difference between the expression of ARD1 and the patient's age, gender, TNM clinical stage, tumor metastasis ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The expression of ARD1 is high in nasopharyngeal carcinoma, and has a closely correlation with differentiation level of tumor, which suggested that ARD1 may be involved in the the occurrence and development of nasopharyngeal carcinoma. However, further research needs to be done for its mechanism in the nasopharyngeal carcinoma.

**[Key words]** nasopharyngeal neoplasms; ARD1; cell differentiation; immunohistochemistry

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma)是威胁全球人类健康的常见头颈部恶性肿瘤之一。据统计,世界上 80.00%的鼻咽癌发生在中国<sup>[1]</sup>。流行病学相关数据显示其发病具有明显的地域聚集性,高发区主要集中在我国南方 5 省(广东、广西、湖南、福建、江西),有“广东癌”之称。其有起病隐匿,早期临床不易发现,恶性程度高,低分化鳞癌最多见,生长快,易向颈部淋巴结转移和远处转移等临床特点。目前,放射治疗是鼻咽癌的首选治疗手段,但放射治疗后局部复发和远处转移率仍很高,Ⅰ期病例综合治疗后 5 年生存率达 95.00%,Ⅳ期病例仅为 35.00%<sup>[2]</sup>,可见目前鼻咽癌的治疗效果仍不理想。因此,为了进一步提高鼻咽癌患者的诊疗水平,迫切需要寻找鼻咽癌发生、发展和预后相关的分子标志物及新的靶点。据相关文献报

道,ARD1 与人类多种肿瘤具有相关性,如乳腺癌、肺癌、肝癌、直肠癌等<sup>[3-6]</sup>,且其在不同肿瘤组织及肿瘤的不同发展阶段发挥不同作用,成为近年研究的热点,但 ARD1 与鼻咽癌的相关性研究尚未见报道。本课题初步探讨 ARD1 在鼻咽癌中的表达情况及其与组织分化、肿瘤转移、临床分期等临床参数的相关性,以期对鼻咽癌的早期诊断、早期治疗及预后评估的后续研究提供一定的帮助。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集经新疆维吾尔自治区石河子大学医学院第一附属医院耳鼻喉科和石河子人民医院耳鼻喉科 2000~2005 年病理诊断确诊为鼻咽癌患者的临床病例 56 例并有相应蜡块标本、鼻咽部炎症组织 20 例。并对鼻咽癌病例根据临

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81560473);新疆建设兵团博士基金项目(2014BB021);高层次人才启动资金项目(RCXZ201330)。

作者简介:贾培荣(1988—),在读硕士,主要从事头颈部疾病基础与临床研究。△ 通讯作者,E-mail:1437759520@qq.com。

床参数性别、年龄、分化程度、临床分期、是否淋巴结转移进行分组。鼻咽癌病例中,男 39 例,女 17 例;年龄小于 40 岁的 13 例,年龄大于或等于 40 岁 43 例;高分化 3 例,中分化 5 例,低分化 48 例;按照鼻咽癌 TNM 分期标准进行临床分期:Ⅰ期 14 例,Ⅱ期 13 例,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 9 例;有淋巴结转移 42 例,无淋巴结转移 14 例,以上鼻咽癌病例均未进行放射、化学治疗。本课题试验通过医学伦理审批,审批号为 2014LL15。

## 1.2 方法

**1.2.1 主要试剂** 单克隆鼠抗人 ARD1 抗体<sup>[4]</sup>,由北京大学临床肿瘤医院寿成超教授馈赠。免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

**1.2.2 试验方法** 采用免疫组织化学 SP 法。常规将石蜡包埋的组织块连续切片、烤片、脱蜡、脱二甲苯、水化,3% 甲醇过氧化氢中封闭 10 min,微波修复抗原,PBS 振洗,滴加一抗,放入 4℃ 冰箱 24 h。PBS 再次振洗后滴加二抗,37℃ 恒温箱孵育 30 min。第 3 次 PBS 振洗后滴加三抗,在恒温箱中孵育 30 min,DAB 显色,苏木素复染,蒸馏水洗涤,显微镜下观察结果。用 PBS 代替一抗作阴性对照。

**1.2.3 结果判定** ARD1 主要定位于细胞质中,间质无染色。染色评分标准<sup>[7]</sup>以镜下组织细胞质中出现棕黄色染色为阳性指标,综合染色强度和阳性细胞数两个方面考虑,用半定量法进行结果判定。按染色阳性强度评分:无着色、浅、中、深染的棕黄色分别为 0 分、1 分、2 分、3 分。按阳性细胞比例评分,在高倍镜下(×400)选取 5 个阳性细胞数多的视野进行计数,计数阳性细胞及总细胞数,求出阳性细胞占总细胞数的百分比,取其平均值,并进行计分:无细胞染色为 0 分,阳性细胞 1.00%~24.00% 为 1 分,阳性细胞 25.00%~49.00% 为 2 分,阳性细胞 50.00%~74.00% 为 3 分,阳性细胞 75.00%~100.00% 为 4 分。最后着色强度及阳性细胞百分比相乘为所得分数:小于或等于 3 分为(-),4~5 分为(+),6~8 分为(++),9~12 分为(+++)。(一)为阴性表达。(+)、(++、+++))为阳性表达。免疫组织化学结果由石河子大学医学院第一附属医院病理学专家根据病理学判断标准进行赋值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法分别比较 ARD1 在鼻咽癌组织和鼻咽部炎性组织,以及鼻咽癌各亚组(包括组织分化、临床分期、有无淋巴转移及年龄、性别)之间的差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

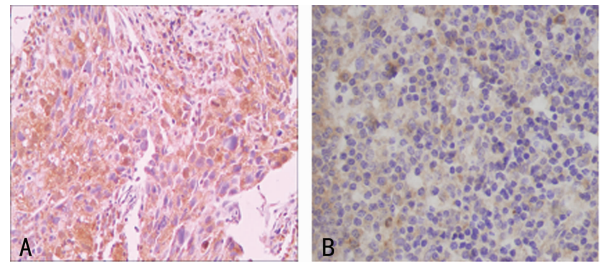
## 2 结果

**2.1 ARD1 在鼻咽部炎性组织、鼻咽癌组织中的表达** 20 例鼻咽部炎性组织中有 2 例(+),阳性率 10.00%;56 例鼻咽癌组织中有 9 例(+),11 例(++),11 例(+++),阳性率为 55.35%(31/56),ARD1 在鼻咽部炎性组织和鼻咽癌组织中表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1 和图 1。ARD1 在鼻咽癌组织中的染色明显,ARD1 在鼻咽部炎性组织中染色不明显。

表 1 ARD1 在鼻咽癌组织和鼻咽部炎性组织中的表达(n)

组别	n	阳性	阴性	$\chi^2$	P
鼻咽癌组织	56	31	25	12.341	0.000
鼻咽部炎性组织	20	2	18		

**2.2 ARD1 的表达强度与临床参数之间的关系** 见表 2。



A、B:ARD1 在鼻咽癌组织和鼻咽部炎性组织中的染色程度(棕色为阳性指标)。

图 1 免疫组织化学 SP 法(×400)

**2.2.1 ARD1 的表达与性别的关系** ARD1 在男性和女性中的阳性率分别为 56.41%(22/39)、52.94%(9/17),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2.2 ARD1 的表达与年龄的关系** ARD1 在小于 40 岁和大于或等于 40 岁中的阳性率分别为 61.54%(8/13)、53.49%(23/43),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2.3 ARD1 的表达与分化程度的关系** 由于临床上鼻咽癌高分化和中分化的病例非常少见,其病理类型大部分为低分化鳞癌,本文未发现高分化癌,进而合并高、中分化组,再与低分化组比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.061, P = 0.024$ )。

**2.2.4 ARD1 的表达与临床分期的关系** ARD1 在Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期的阳性率分别为 57.14%(8/14)、69.23%(9/13)、55.00%(11/20)、33.33%(3/9),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2.5 ARD1 的表达与淋巴结转移的关系** ARD1 在淋巴结转移组和无淋巴结转移组的阳性率分别为 54.76%(23/42)、57.14%(8/14),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 ARD1 的表达与鼻咽癌临床参数的关系[n(%)]

临床参数	n	阳性	阴性	$\chi^2$	P
性别					
男	39	22(56.41)	17(43.59)	0.058	0.810
女	17	9(52.94)	8(47.06)		
年龄(岁)					
<40	13	8(61.54)	5(38.46)	0.262	0.609
≥40	43	23(53.49)	20(46.51)		
分化程度					
高+中	8	1(12.50)	7(87.50)	5.061	0.024
低	48	30(62.50)	18(37.50)		
临床分期					
Ⅰ	14	8(57.14)	6(42.86)	2.798	0.452
Ⅱ	13	9(69.23)	4(30.77)		
Ⅲ	20	11(55.00)	9(45.00)		
Ⅳ	9	3(33.33)	6(66.67)		
淋巴结转移					
是	42	23(54.76)	19(45.24)	0.024	0.877
否	14	8(57.14)	6(42.86)		

$\chi^2, P$  为不同分组阳性率比较所得。

## 3 讨论

ARD1 基因最初在酵母细胞中发现,具有乙酰转移酶的活

性,催化真核细胞内多种蛋白质乙酰化。ARD1 广泛表达于人体多种组织,包括脑、心肌、骨骼肌、肠、脾、肾等<sup>[8]</sup>。ARD1 定位于细胞质及细胞核,以细胞质定位占优势<sup>[9]</sup>。依据目前的文献报道,一方面,ARD1 在人类细胞中可能主要起解除细胞周期阻滞,促进细胞增殖的作用<sup>[10-11]</sup>,而在肿瘤细胞的凋亡过程中起双重作用,即促进或抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[12-13]</sup>,并且还能够促进细胞自噬<sup>[14]</sup>。另一方面,ARD1 还能抑制肿瘤的侵袭和转移。Shin 等<sup>[15]</sup>研究发现,ARD1 通过乙酰化肌球蛋白的轻链激酶(MLCK)并激活  $Ca^{2+}$  信号通道使 MLCK 失活,降低其磷酸化程度,从而降低细胞的运动能力,抑制肿瘤细胞的转移和侵袭。而 Hua 等<sup>[16]</sup>发现,ARD1 通过与 PAK 蛋白交互互因子  $\beta(\beta\text{-PLX})$  的 G 蛋白耦联受体激酶相互作用蛋白(GIT)结合,从而阻断了 GIT-PIX-Paxillin 复合物的形成,导致内源性 CDC42/Rac1 活性降低,细胞运动能力减弱,最终抑制肿瘤细胞的转移和侵袭。

文献报道,ARD1 与人类多种肿瘤具有相关性。早在 2005 年,Arnesen 等<sup>[17]</sup>就发现,在乳腺癌组织中 ARD1 蛋白水平高于癌旁组织。Ren 等<sup>[4]</sup>也证明,在结直肠癌组织中,ARD1 的表达显著高于对应的非癌组织和肠炎组织。2009 年,Yu 等<sup>[8]</sup>检测了多种癌组织中的 ARD1 的表达率:膀胱癌 75.00% (15/20),乳腺癌 62.50% (30/48),宫颈癌 57.14% (8/14)。综合可见 ARD1 在多种癌组织中高表达,但在鳞上皮中的阳性率比腺上皮高,表明 ARD1 的表达高低可能与肿瘤组织类型有关。除此之外,多篇文献报道 ARD1 在癌组织中的表达还与肿瘤的分化程度、淋巴结转移等临床参数相关。Midorikawa 等<sup>[3]</sup>证明,肝癌组织中 ARD1 的表达与鳞状上皮细胞分化呈正相关,细胞分化越成熟,ARD1 表达越强。Wang 等<sup>[5]</sup>发现,ARD1 在前列腺癌及乳腺癌中<sup>[14,19]</sup>均呈高表达,且在乳腺癌患者中,淋巴结转移者表达高于无淋巴结转移者。Hua 等<sup>[16]</sup>也发现,ARD1 在肺癌、胃癌及乳腺癌中高表达,但 ARD1 的表达在淋巴结转移的肿瘤患者中低于无淋巴结转移的患者。另据报道,ARD1 的高表达还与肿瘤的预后有关。大多数的文献表明,ARD1 在癌组织中的高表达预示着预后良好,Shin 等<sup>[15]</sup>发现,乳腺癌中 ARD1 高表达预示肿瘤预后良好,Hua 等<sup>[16]</sup>也表明,ARD1 在肺癌组织中的高表达预示预后良好,但 Lee 等<sup>[6]</sup>发现 ARD1 在肺癌中高表达与预后不良有关。可见目前对于 ARD1 的表达与淋巴结转移、预后的相关性具有争议性。

本研究通过免疫组织化学检测 ARD1 在鼻咽癌中的表达并探讨其临床意义。结果发现,ARD1 在鼻咽癌组织和鼻咽部炎症组织的表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 ARD1 在鼻咽癌组织中高表达,这一结论与上述 Lee 等<sup>[6]</sup>ARD1 与乳腺癌、肺癌的相关性研究报道一致。结果提示 ARD1 可能参与了鼻咽癌的发生过程,但是其在鼻咽癌中表达增加的机制还有待进一步的研究阐明。分析 ARD1 在鼻咽癌组的临床参数中的表达发现,ARD1 的表达与肿瘤的分化程度有关,且细胞分化越差,ARD1 表达率越高。提示 ARD1 可能参与了鼻咽癌的发展过程。但这一结果与 Midorikawa 等<sup>[3]</sup>报道的肝癌组织中 ARD1 的表达与鳞状上皮细胞分化呈正相关,细胞分化越成熟,ARD1 表达越强的结论相反,作者分析可能有以下原因:一方面可能是因为 ARD1 的生物学功能具有双重性,在不同种类肿瘤组织及肿瘤的不同阶段发挥不同的生物学功能,具有不同的临床意义;另一方面也可能与鼻咽癌恶性程度高,大部分病例为低分化,且本课题组试验样本量不足有关。当然也可能

与不同患者群体的异质性、各研究组使用不同的抗原表位的抗体、组化评分具有很强的主观性等原因有关。除此之外,ARD1 在年龄、性别、临床分期、淋巴结是否转移中的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明 ARD1 在鼻咽癌中的表达与年龄、性别、临床分期、淋巴结是否转移无相关性,但 Wang 等<sup>[5]</sup>报道,ARD1 在乳腺癌患者中,淋巴结转移者表达高于无淋巴结转移者,Hua 等<sup>[16]</sup>证实,ARD1 在肺癌、胃癌及乳腺癌中,淋巴结转移者中表达低于无淋巴结转移者。可以看出 ARD1 在肿瘤组织中表达与肿瘤转移之间的关系具有争议性,猜测可能是因为即使是同一肿瘤的不同阶段,ARD1 也可能发挥不同的作用,或者发挥其生物学功能的双重性。

综上所述,ARD1 在鼻咽癌组织中高表达,且与鼻咽癌的分化程度密切相关,在分化差的组织中表达上调,提示 ARD1 可能是通过影响鼻咽癌的组织学分型参与了鼻咽癌的发生发展过程。但是具体如何发挥作用仍需做进一步的深入研究。

## 参考文献

- [1] 肖雪.分泌蛋白 FSTL1 在鼻咽癌中的抑瘤作用及其机制的研究[D].南宁:广西医科大学,2013.
- [2] 蒋家澧.鼻咽癌相关分子机制的最新研究进展[J].中国医药导报,2007,14(29):5-9.
- [3] Midorikawa Y, Tsutsumi S, Taniguchi H, et al. Identification of genes associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma with expression profiling analysis[J]. Jpn J Cancer Res, 2002, 93(6): 636-643.
- [4] Ren T, Jiang B, Jin G, et al. Generation of novel monoclonal antibodies and their application for detecting ARD1 expression in colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2008, 264(1): 83-92.
- [5] Wang Z, Wang Z, Guo J, et al. Inactivation of androgen-induced regulator ARD1 inhibits androgen receptor acetylation and prostate tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(8): 3053-3058.
- [6] Lee CF, Ou DS, Lee SB, et al. hNaa10p contributes to tumorigenesis by facilitating DNMT1-mediated tumor suppressor gene silencing[J]. J Clin Invest, 2010, 120(8): 2920-2930.
- [7] Cao YW, Li WQ, Wan GX, et al. Correlation and prognostic value of SIRT1 and Notch1 signaling in breast cancer. [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2014, 33(1): 1-11.
- [8] Jeong JW, Bae MK, Ahn MY, et al. Regulation and destabilization of HIF-1 $\alpha$  by ARD1-mediated acetylation [J]. Cell, 2002, 111(5): 709-720.
- [9] Arnesen T, Anderson D, Baldersheim C, et al. Identification and characterization of the human ARD1-NATH protein acetyltransferase complex[J]. Biochem J, 2005, 386(Pt 3): 433.
- [10] Arnesen T, Gromyko D, Pendino F, et al. Induction of apoptosis in human cells by RNAi-mediated knockdown of hARD1 and NATH, components of the protein N-alpha-acetyltransferase complex[J]. Oncogene, (下转第 188 页)

能恢复好、并发症少等优点,是一种安全有效的手术方法。本文研究结果显示,3 组患者手术时间、住院时间、骨折愈合时间、术后肩关节 Neer 评分的优良率、并发症发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。相对 B 组和 C 组,A 组患者术中出血量明显减少、切口长度明显缩短( $P<0.05$ )。孙祥水等<sup>[14]</sup>通过回顾性分析 84 例进行肱骨近端骨折手术治疗的大龄患儿的临床资料显示,与切开复位接骨板内固定组和切开复位克氏钉内固定组相比,弹性髓内针逆行髓内固定组在手术切口长度、术中出血量、手术时间上具有显著的优势( $P<0.05$ );但是 3 组患儿在住院时间、骨折愈合时间、术后 Constant 评分上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。该研究表明,弹性髓内针逆行髓内固定手术是临床上治疗大龄儿童肱骨近端骨折的首选治疗方法。

弹性髓内针逆行髓内固定手术、切开复位克氏钉内固定手术、切开复位接骨板内固定手术均能够安全且有效地治疗大龄儿童的肱骨近端骨折。3 种内固定方法手术时间、住院时间、骨折愈合时间、术后肩关节 Neer 评分的优良率与并发症发生率上并无明显差异。但是,在术中出血量与手术切口长度方面,弹性髓内针逆行髓内固定手术方法显著优于切开复位克氏钉内固定手术方法与切开复位接骨板内固定手术方法。

#### 参考文献

- [1] 严辉,刘星,李明,等. 儿童肱骨近端骨折治疗[J]. 重庆医学,2011,40(10):988-989.
- [2] Xie F,Wang S,Jiao Q,et al. Minimally invasive treatment for severely displaced proximal humeral fractures in children using Titanium elastic nails[J]. J Pediatr Orthop, 2011,31(8):839-846.
- [3] Bahrs C,Zipplies S,Ochs BG,et al. Proximal humeral fractures in children and adolescents[J]. J Pediatr Orthop,2009,29(3):238-242.
- [4] Lloyd JM,Craik J,Harvey A. Proximal humerus fracture with a pink,pulseless arm in a teenage boy and literature review[J]. Eur J Trauma Emerg Surg,2010,36(6):593-595.
- [5] Binder H,Schurz M,Aldrian S,et al. Physal injuries of the proximal humerus; long-term results in seventy two patients[J]. Int Orthop,2011,35(10):1497-1502.
- [6] 孙祥水,楼跃,唐凯,等. 弹性髓内针逆行髓内固定治疗大龄儿童肱骨近端骨折[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2013,33(4):537-539.
- [7] 赵学寨. 弹性髓内钉与接骨板治疗大龄儿童肱骨干骨折的对比研究[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(11):948-950.
- [8] 毕波,王小林,邵景范,等. 经皮克氏钉与弹性髓内钉固定治疗儿童严重移位肱骨近端骨折的疗效比较[J]. 中华创伤骨科杂志,2014,16(10):905-907.
- [9] 韦盛旺,赵友明,杨杰,等. 经皮克氏钉固定治疗严重移位儿童肱骨近端骨折[J]. 中国骨伤,2012,25(2):158-161.
- [10] Hutchinson PH,Bae DS,Waters PM. Intramedullary nailing versus percutaneous pin fixation of pediatric proximal humerus fractures: a comparison of complications and early radiographic results[J]. J Pediatr Orthop,2011,31(6):617-622.
- [11] Pahlavan S,Baldwin KD,Pandya NK,et al. Proximal humerus fractures in the pediatric population; a systematic review[J]. J Child Orthop,2011,5(3):187-194.
- [12] 毕波,王小林,明小平,等. 闭合/切开复位钛制弹性髓内钉内固定治疗严重移位的儿童肱骨近端骨折[J]. 骨科,2014,5(3):164-167.
- [13] 王小林,邵景范,杨小进,等. 弹性髓内针固定治疗大龄儿童严重移位肱骨近端骨折[J]. 中国修复重建外科杂志,2014,28(3):345-348.
- [14] 孙祥水,楼跃,范毓华,等. 3 种内固定方法治疗大龄儿童肱骨近端骨折的临床分析[J]. 中华小儿外科杂志,1967,35(1):6-10.

(收稿日期:2015-08-13 修回日期:2015-09-26)

(上接第 185 页)

2006,25(31):4350-4360.

- [11] Fisher TS,Etages SD,Hayes L,et al. Analysis of ARD1 function in hypoxia response using retroviral RNA interference[J]. J Biol Chem,2005,280(18):17749-17757.
- [12] Park J,Kanayama A,Yamamoto K,et al. ARD1 binding to RIP1 mediates doxorubicin-induced NF- $\kappa$ B activation [J]. Biochem Biophys Res Commun,2012,422(2):291-297.
- [13] Arnesen T,Starheim KK, Van Damme P,et al. The chaperone-like protein HYPK acts together with NatA in co-translational N-terminal acetylation and prevention of Huntingtin aggregation[J]. Mol Cell Biol,2010,30(8):1898-1909.
- [14] Wang ZH,Gong JL,Yu M,et al. Up-regulation of human arrest-defective 1 protein is correlated with metastatic phenotype and poor prognosis in breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2011,12(8):1973-1977.
- [15] Shin DH,Chun YS, Lee KH,et al. Arrest defective-1 con-

trols tumor cell behavior by acetylating myosin light chain kinase[J]. PLoS One,2009,4(10):e7451.

- [16] Hua KT,Tan CT,Johansson G,et al. N- $\alpha$ -acetyltransferase 10 protein suppresses cancer cell metastasis by binding PIX proteins and inhibiting Cdc42/Rac1 activity[J]. Cancer Cell,2011,19(2):218-231.
- [17] Arnesen T,Gromyko D,Horvli O,et al. Expression of N-acetyl transferase human and human Arrest defective 1 proteins in thyroid neoplasms[J]. Thyroid,2005,15(10):1131-1136.
- [18] Yu M,Gong J, Ma M,et al. Immunohistochemical analysis of human arrest-defective-1 expressed in cancers in vivo[J]. Oncol Rep,2009,21(4):909-915.
- [19] Yu M, Ma M, Huang C,et al. Correlation of expression of human arrest-defective-1 (hARD1) protein with breast cancer[J]. Cancer Invest,2009,27(10):978-983.

(收稿日期:2015-09-18 修回日期:2015-10-16)