

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.017

· 临床研究 ·

## 广西扶绥县壮族人群 *ATF5* 基因多态性与肝癌家系遗传易感性的关系

魏斐斐<sup>a</sup>, 廖燕<sup>a</sup>, 赵瑞强<sup>b</sup>, 王洪学<sup>a</sup>, 谢裕安<sup>a</sup>(广西医科大学 a. 附属肿瘤医院 实验研究部; b. 生物化学与分子生物学教研室, 广西 南宁 530021)

**[摘要]** **目的:** 探讨广西扶绥县壮族人群 *ATF5* 基因 rs283526 和 rs8647 位点多态性与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)遗传易感性的关系。**方法:** 采用病例-对照研究方法,选择广西扶绥县壮族人群 HCC 家系 79 例(观察组)、正常对照家系 40 例(对照组),运用质谱方法检测 *ATF5* 基因 rs283526 和 rs8647 位点基因型分布频率;应用非条件 Logistic 回归分析不同基因型与 HCC 发病风险的相关性。**结果:** 对照组人群 *ATF5* 基因 rs283526 位点 CT、TT 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 CC 基因型个体的 0.181 倍(95% CI = 0.440-0.736,  $P < 0.05$ )和 0.348 倍(95% CI = 0.151-0.804,  $P < 0.01$ )、rs283526 位点携带 T 等位基因型的个体发生 HCC 的风险是 C 等位基因型个体的 0.405 倍(95% CI = 0.226-0.726,  $P < 0.01$ )。*ATF5* 基因 rs8647 对照组人群 GA、AA 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 GG 基因型个体的 1.022 倍和 1.949 倍,其携带 A 等位基因型的个体发生 HCC 的风险是 G 等位基因型个体的 0.952 倍,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** 广西扶绥县 HCC 家系 *ATF5* 基因 rs283526 多态性与肝癌遗传易感性有相关性,其等位基因 T 是 HCC 的保护因素。

**[关键词]** 肝细胞癌; *ATF5* 基因; 单核苷酸多态性; 家族聚集性; 遗传易感; 广西扶绥县; 壮族人群

**[中图分类号]** R735.7; R730.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2016)06-0835-05

## Relationship between polymorphism of *ATF5* gene and genetic susceptibility to hepatocellular carcinoma in Zhuang population of Fusui County, Guangxi Zhuang Autonomous Region

WEI Feifei<sup>a</sup>, LIAO Yan<sup>a</sup>, ZHAO Ruiqiang<sup>b</sup>, WANG Hongxue<sup>a</sup>, XIE Yu'an<sup>a</sup>( a. Department of Experimental Research, Affiliated Cancer Hospital; b. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China )

**[Abstract]** **Objective:** To explore relationship between polymorphism of rs283526 and rs8647 loci in *ATF5* gene and genetic susceptibility of hepatocellular carcinoma (HCC) in Zhuang population of Fusui County, Guangxi Zhuang Autonomous Region. **Methods:** With case-control study, 79 cases of HCC family (observation group) and 40 cases of normal family (control group) in Zhuang population were selected from Fusui County of Guangxi Zhuang Autonomous Region, mass spectrometry assay was used to examine distribution frequency of rs283526 and rs8647 loci in *ATF5* gene among them. Correlation between various genotypes and onset risk of HCC were analyzed by unconditional Logistic regression method. **Results:** In population of the control group, HCC onset risks of individuals with rs283526 locus CT, TT genotype of *ATF5* gene were 0.181 times ( $P < 0.05$ ) and 0.348 times ( $P < 0.05$ ) of individuals with CC genotype respectively, HCC onset risk of individuals with rs283526 locus T allele genotype was 0.405 times ( $P < 0.01$ ) of individuals with C allele genotype. In control population with rs8647 locus of *ATF5* gene, HCC onset risks of individuals with GA, AA genotype were 1.022 times and 1.949 times, HCC onset risk of individuals with rs8647 A allele genotype was 0.925 times of individuals with G allele genotype, but all the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** There could be correlation between polymorphism of rs283526 locus of *ATF5* gene and genetic susceptibility of HCC in

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目( No. 81260320 )。Project supported by the National Natural Science Foundation of China ( No. 81260320 )

**[作者简介]** 魏斐斐(1987 - ),女,山东潍坊人,博士生,主要从事肿瘤基础及临床研究, E-mail: weifeifei20071@163.com

**[通信作者]** 谢裕安( XIE Yu'an, corresponding author ), E-mail: gxxya@aliyun.com

Fusui Country of Guangxi Zhuang Autonomous Region, T allele genotype of *ATF5* gene might be a protective factor of HCC.

[ **Key words** ] hepatocellular carcinoma ( HCC ); *ATF5* gene; polymorphism of single nucleotide ; family clustering; genetic susceptibility; Fusui Country of Guangxi Zhuang Autonomous Region; Zhuang population

[ Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 835-839. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.017 ]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见和恶性程度最高的肿瘤之一。2012 年世界范围内有 782 500 新增 HCC 病例和 745 500 死亡病例,中国占了新发和死亡病例的 50% 左右<sup>[1]</sup>。HCC 的发病具有明显的家族聚集倾向,遗传因素在家族聚集性 HCC 中具有重要作用<sup>[2]</sup>。除了环境等综合致癌因素外,HCC 的发生和发展很大程度上与个体间基因型的遗传多态性密切相关。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为第 3 代遗传标记,充分反映了个体间的遗传差异,是 HCC 遗传易感性研究的重要物质<sup>[3]</sup>。人转录激活因子 5(activating transcription factor 5', ATF 5)属于转录因子 ATF/CREB 家族<sup>[4]</sup>,是重要的信号转导分子,在细胞的生长、增殖、分化、凋亡等过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。*ATF5* 基因在肿瘤中的作用得到广泛研究<sup>[6]</sup>,提示其与肿瘤关系密切。目前,国内外关于 *ATF* 多态性在疾病中的作用已有报道<sup>[7-8]</sup>,而 *ATF5* 多态性与 HCC 的关系尚未见报道。本研究采用质谱技术对广西扶绥县 HCC 家系与正常对照家系中 *ATF5* 基因 rs283526 和 rs8647 位点基因多态性进行检测与分型,以探讨 *ATF5* 基因多态性与 HCC 遗传易感性的关系,从而为 HCC 的发病机制、诊断及预防提供实验依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用病例-对照研究方法,研究对象均来自具有相似暴露背景的 HCC 高发区广西扶绥县。HCC 家系组(观察组,79 例)由 HCC 患者及 20 个肝癌家系直系亲属组成,其中 HCC 患者 20 例,直系亲属 59 例。HCC 患者为 2003 年 1 月至 2011 年 10 月在广西医科大学附属肿瘤医院进行外科手术治疗的患者,术后均经病理组织学诊断为 HCC,术前未经放射、化学或生物治疗。直系亲属为与 HCC 患者有直接血缘关系未患 HCC 的一级亲属(包括父母、子女、兄弟姐妹)和二级亲属(包括叔伯、堂兄弟、堂姐妹)。经病史采集显示其直系亲属中至少有 1 人确诊为 HCC。79 例中,男 45 例,女 34 例;年龄 16~86 岁,中位年龄 44 岁;HbsAg(+) 50 例;AFP(+) 14

例;吸烟( $\geq 10$  支/d) 19 例;饮酒( $\geq 100$  g/d) 64 例。正常对照家系(对照组,40 例)选择在扶绥县医院进行健康体检的人群,与观察组无血缘关系,体检结果均健康,无肝炎病史、肿瘤病史及遗传病史,其中男 26 例,女 14 例;年龄 16~85 岁,中位年龄 47 岁;吸烟( $\geq 10$  支/d) 15 例;饮酒( $\geq 100$  g/d) 17 例。2 组间年龄、性别、吸烟、饮酒等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究按照国家人类基因组研究伦理准则进行,所有入选者均签署知情同意书,并呈报医院伦理委员会批准。

### 1.2 主要试剂及仪器

PCR 扩增引物、单碱基延伸引物购自深圳华大基因公司;血液/细胞/组织 DNA 提取试剂盒购自北京天根生物科技有限公司, Iplex<sup>®</sup> Gold Reagent Kit 及热启动 Tap 酶为美国 Agena Bioscience 公司产品;质谱系统质谱检测仪(Mass ARRAY Analyzer Compact)及点样仪为美国 Sequenom 公司产品, 384 孔双头 PCR 仪为美国 ABI 公司产品。

### 1.3 DNA 提取

采用基因组 DNA 试剂盒,提取癌组织标本的 DNA。采用血液 DNA 提取试剂盒提取 HCC 患者直系亲属(59 例)及正常对照组(40 例)静脉血液标本的 DNA,检测光密度( $D$ )值为 1.7~2.1 认定 DNA 纯度合格。

### 1.4 *ATF5* 基因型分析

应用 SEQUENOM 实验平台,采用时间飞行质谱技术检测 DNA 的 SNP 位点,采用 TYPER4.0 软件分析,获得分型数据。

1.4.1 引物设计及合成 每个 SNP 位点合成对应 2 条 PCR 扩增引物和 1 条延伸引物。rs283526 扩增引物 1-F: 5'-ACGTTGGATGGTGGTGGTGGTAGTGCCG-3' G, 1-R: 5'-ACGTTGGATGAGCTGGAA-CAGATGGAAGAC-3',延伸引物:5'-GGAGGCTGGTGGGAGG-3';rs8647 扩增引物 1-F:5'-ACGTTGGATGTCATCTTCCCGACTGCAAA-3', 1-R: 5'-ACGTTGGATGCAAAAAGCAGGCTAGGTGAC-3',延伸引物:5'-GCACTGCAAACCTGGC-3'。

1.4.2 SNP 等位基因分析和单个基因型测定 使用热启动 Tap 酶,在 384 孔板上常规扩增待测片段,

然后在 PCR 产物中加入 2  $\mu$ l 碱性酸化酶消化液,以除去未用尽 dNTP,消化反应(37  $^{\circ}$ C 60 min;85  $^{\circ}$ C 10 min)。然后根据 Sequenom 程序进行引物延伸反应和延伸产物纯化反应。用纳升点样仪将纯化后的产物分点在质谱微阵列芯片 SpectroCHIP 上<sup>[9]</sup>。

1.4.3 飞行质谱技术检测 SNP 位点 根据引物延伸反应产物质谱峰的位置确定其分子质量,根据质谱峰的信噪比、峰尖位置、峰宽度等参数判定高质量、中等质量和低质量 3 种分型结果。同一种颜色可以对应 2 或 3 个峰值,分别为 SNP 位点的延伸引物峰及 2 等位基因峰。若该位点属于纯合子,则仅存在 1 个等位基因峰;若为杂合子,则存在 2 个等位基因峰<sup>[9]</sup>。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件,以拟合优度  $\chi^2$  检验法进行对照组基因型分布的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,判断研究对象是否具有人群代表性。用  $\chi^2$  检验和非条件 Logistic 回归分析法计算各种基因型的比值比(OR)及 95% 可信区间(95% CI)。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *ATF5* 基因 SNP 位点基因型状况

基因分型结果(图 1)显示,*ATF5* 基因 rs283526 位点存在 CC、CT、TT 3 种基因型,其中 CC 基因型 10 例、CT 基因型 48 例、TT 基因型 61 例;rs8647 位点存在 GG、GA、AA 3 种基因型,其中 GG 基因型 38 例、GA 基因型 51 例、AA 基因型 30 例。

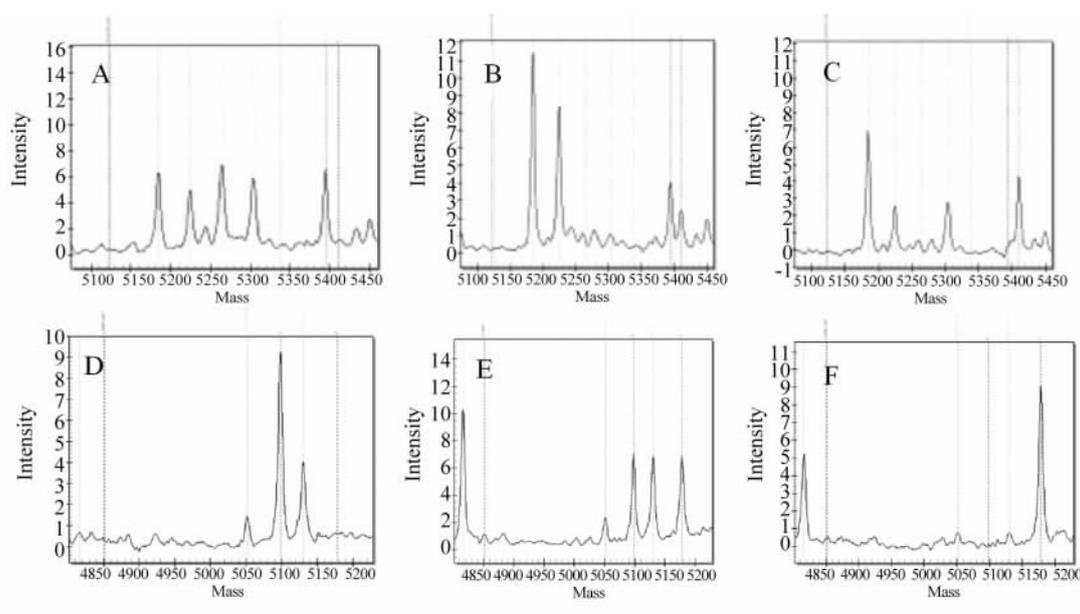


图 1 *ATF5* 基因 rs283526 和 rs8647 SNP 位点的基因分型

Fig. 1 Genotyping of rs283526 and rs8647 SNP loci in *ATF5* gene

A: CC genotype of rs283526; B: CT genotype of rs283526; C: TT genotype of rs283526;

D: GG genotype rs8647; E: GA genotype of rs8647; F: AA genotype of rs8647

### 2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验基因位点

各组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果(表 1)表明,基因型频率的观察值与期望值之间的差异不显著( $P > 0.05$ ),提示其 *ATF5* 基因 rs283526、rs8647 位点基因型频率符合遗传平衡,具有广西壮族人群代表性。

### 2.3 *ATF5* 基因 rs283526 和 rs8647 位点多态性与 HCC 的关系

在 *ATF5* 基因 rs283526 中,对照组人群中携带 T 等位基因型的个体发生 HCC 的风险是 C 等位基因型

个体的 0.405 倍(95% CI = 0.226-0.726,  $P < 0.05$ )。经性别、年龄、吸烟、饮酒、HBsAg、AFP 等混杂因素校正后,差异仍显著( $P < 0.05$ )。对照组人群 CT、TT 基因型个体发生 HCC 的风险分别是 CC 基因型个体的 0.181 倍、0.348 倍( $P < 0.05$ )。但经混杂因素校正后,差异不明显( $P > 0.05$ )(表 2)。在 *ATF5* 基因 rs8647 中,对照组人群携带 A 等位基因型的个体发生 HCC 的风险是 G 等位基因型个体的 0.952 倍,差异不明显( $P > 0.05$ )。对照组人群 GA、AA 基因型个体发生肝癌的风险分别是 GG 基因型个体的 1.022 倍、

1.949 倍,差异不明显(  $P > 0.05$  )( 表 3 )。

表 1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 *ATF5* 基因频率 rs283526 、rs8647 位点基因型

Tab. 1 Genotype frequency of rs283526 and rs8647 gene loci in *ATF5* gene inspected by Hardy-Weinberg genetic equilibrium test

| Genotype | Observed group ( $N = 79$ ) |                | $\chi^2$ | $P$  | Control group ( $N = 40$ ) |                | $\chi^2$ | $P$   |
|----------|-----------------------------|----------------|----------|------|----------------------------|----------------|----------|-------|
|          | Actual value                | Expected value |          |      | Actual value               | Expected value |          |       |
| rs8647   |                             |                |          |      |                            |                |          |       |
| GG       | 23.00                       | 22.33          | 0.09     | 0.96 | 15.00                      | 11.56          | 4.80     | 0.091 |
| GA       | 38.00                       | 39.34          |          |      | 13.00                      | 19.89          |          |       |
| AA       | 18.00                       | 17.33          |          |      | 12.00                      | 8.55           |          |       |
| rs283526 |                             |                |          |      |                            |                |          |       |
| CC       | 4.00                        | 3.87           | 0.01     | 0.99 | 6.00                       | 6.81           | 0.28     | 0.87  |
| CT       | 27.00                       | 27.25          |          |      | 21.00                      | 19.38          |          |       |
| TT       | 48.00                       | 47.88          |          |      | 13.00                      | 13.81          |          |       |

表 2 *ATF5* 基因 rs283526 位点多态性基因型与 HCC 易感性的关系[  $n( \% )$  ]

Tab. 2 Relationship between polymorphic genotype of rs283526 gene locus in *ATF5* gene and susceptibility of HCC [  $n( \% )$  ]

| Genotype and allele | Observed group ( $N = 79$ ) | Control group ( $N = 40$ ) | Before adjusted      |       | After adjusted       |       |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|
|                     |                             |                            | OR1( 95% CI )        | $P$   | OR2( 95% CI )        | $P$   |
| CC                  | 4( 5.06 )                   | 6( 15.00 )                 | 1.000                |       |                      |       |
| CT                  | 27( 34.18 )                 | 21( 52.50 )                | 0.181( 0.440-0.736 ) | 0.017 | 0.107( 0.010-1.118 ) | 0.620 |
| TT                  | 48( 60.76 )                 | 13( 32.50 )                | 0.348( 0.151-0.804 ) | 0.014 | 0.463( 0.154-1.395 ) | 0.171 |
| C                   | 35( 22.15 )                 | 33( 41.25 )                | 1.000                |       |                      |       |
| T                   | 123( 77.85 )                | 47( 58.75 )                | 0.405( 0.226-0.726 ) | 0.002 | 0.457( 0.210-0.992 ) | 0.048 |

OR1: Before adjusted;OR2: After adjusted for sex, age, smoking, drinking, HBsAg and AFP status

表 3 *ATF5* 基因 rs8647 位点多态性基因型与 HCC 易感性的关系[  $n( \% )$  ]

Tab. 3 Relationship between polymorphic genotype of rs8647 gene locus in *ATF5* gene and susceptibility of HCC [  $n( \% )$  ]

| Genotype and allele | Observed group ( $N = 79$ ) | Control group ( $N = 40$ ) | Before adjusted      |       | After adjusted       |       |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|
|                     |                             |                            | OR1( 95% CI )        | $P$   | OR2( 95% CI )        | $P$   |
| GG                  | 23( 29.11 )                 | 15( 37.50 )                | 1.000                |       |                      |       |
| GA                  | 38( 48.10 )                 | 13( 32.50 )                | 1.022( 0.384-2.718 ) | 0.965 | 0.785( 0.211-2.926 ) | 0.718 |
| AA                  | 18( 22.79 )                 | 12( 30.00 )                | 1.949( 0.743-5.112 ) | 0.175 | 1.355( 0.377-4.873 ) | 0.641 |
| G                   | 84( 53.16 )                 | 43( 53.75 )                | 1.000                |       |                      |       |
| A                   | 74( 46.84 )                 | 37( 46.25 )                | 0.952( 0.555-1.633 ) | 0.859 | 0.867( 0.423-1.776 ) | 0.697 |

OR1: Before adjusted;OR2: After adjusted for sex, age, smoking, drinking, HBsAg and AFP status

### 3 讨论

HCC 是常见的消化系统肿瘤。流行病学研究<sup>[1]</sup>表明,个体差异的遗传易感性对于 HCC 的发生具有重要作用。HCC 的家族聚集现象也表明了遗传因素对于 HCC 发生的作用。信号转导转录途径对肿瘤的作用越来越引起人们的重视,有研究<sup>[7-8]</sup>发

现 *ATF4*、*ATF6* 基因多态性与疾病的关系。*ATF5* 基因位于染色体 19q1 3.3',属于转录因子 ATF/CREB 家族成员之一。研究<sup>[10-14]</sup>表明,*ATF5* 在大多数恶性肿瘤组织中表达明显增高,其中包括神经胶质瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胰腺癌、结直肠癌、胃癌和肺癌等。*ATF5* 在肿瘤细胞中的作用机制也得到研究,其可通过促进整合  $\beta 1$  的表达,抑制肌球蛋白

轻链(MRLC)去磷酸化,从而促进肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[6]</sup>;还可通过调节细胞凋亡信号转导途径、抑制 *P53* 基因等,抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[15]</sup>,在正常细胞中却没有明显作用。但 Ghos 等<sup>[16]</sup>发现,在正常肝细胞中 *ATF5* 表达水平很高,在 HCC 细胞中 *ATF5* 表达水平却较低;并发现 *ATF5* 在 HCC 中抑制肿瘤细胞的增殖。在 HCC 术后患者中,HCC 细胞中 *ATF5* 的低表达与肿瘤的侵袭性和临床预后差有关。*ATF5* 在肝癌中的抑癌机制可能与其细胞的 G<sub>2</sub>/M 期阻滞有关。

本研究观察了广西扶绥县 79 例 HCC 家系和 40 例正常对照家系人群 *ATF5* 基因 rs283526 和 rs8647 位点多态性,经 Hardy-Weinberg 平衡定律检验基因型频率达到遗传平衡,说明该研究对象的选择是随机的,具有群体代表性。实验结果表明,*ATF5* 基因 rs283526 位点对照组人群中携带 T 等位基因型个体发生 HCC 的风险是 C 等位基因型个体的 0.405 倍。对照组人群 CT、TT 基因型个体发生肝癌的风险分别是 CC 基因型个体的 0.181 倍、0.348 倍,说明 *ATF5* 基因 rs283526 位点 T 等位基因是 HCC 易感性的保护因素。在 *ATF5* 基因 rs8647 中,G、A 等位基因及 GG、GA、AA 基因型在观察组与对照组中差异不明显。另外,*ATF5* 基因 rs283526 位点基因型经对性别、年龄、吸烟、饮酒、HBsAg、AFP 等混杂因素校正后,基因型 CT、TT 个体在观察组与对照组之间发生 HCC 的风险差异无统计学意义,考虑其结果可能与混杂因素掩盖或是抵消基因型对于 HCC 易感性的保护作用有关;另一方面,也可能与研究样本量较小有关,相关研究结果仍需在大样本中进行验证。

综上所述,本实验初步发现,*ATF5* 基因 rs283526 位点 T 等位基因与肝癌风险之间存在统计学关联,T 等位基因是 HCC 易感性的保护因素。

## [ 参 考 文 献 ]

[ 1 ] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [ J ]. *Cancer J Clin*, 2015, 65( 2 ): 87-108. DOI:10.3322/caac.21262.

[ 2 ] ZHANG C Y, HUANG T R, YU J H, et al. Epidemiological analysis of primary liver cancer in the early 21st century in Guangxi province of China [ J ]. *Chin J Cancer*, 2010, 29( 5 ): 545-550. DOI:10.5732/cjc.009.10510.

[ 3 ] TAYLOR J G, CHOI E H, FOSTER C B, et al. Using genetic variation to study human disease [ J ]. *Trends Mol Med*, 2001, 7( 11 ): 507-512. DOI:10.1016/s1471-4914( 01 )02183-9.

[ 4 ] HAI T, HARTMAN M G. The molecular biology and nomenclature of the activating transcription factor/cAMP responsive element binding family of transcription factors: activating transcription fac-

tor proteins and homeostasis [ J ]. *Gene*, 2001, 273( 1 ): 1-11. DOI:10.1016/s0378-1119( 01 )00551-0.

[ 5 ] PERSENGIEV S P, GREEN M R. The role of ATF/CREB family members in cell growth, survival and apoptosis [ J ]. *Apoptosis*, 2003, 8( 3 ): 225-228. DOI: 10.1023/A:1023633704132.

[ 6 ] ISHIHARA S, YASUDA M, ISHIZU A, et al. Activating transcription factor 5 enhances radioresistance and malignancy in cancer cells [ J ]. *Oncotarget*, 2015, 6( 7 ): 4602-4614. DOI:10.18632/oncotarget.2912.

[ 7 ] THAMEEM F, FAROOK V S, BOGARDUS C, et al. Association of amino acid variants in the activating transcription factor 6 gene ( ATF6 ) on 1q21-q23 with type 2 diabetes in Pima Indians [ J ]. *Diabetes*, 2006, 55( 3 ): 839-842. DOI:10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1002.

[ 8 ] FOUGERAY S, LORIOT M A, NICAUD V, et al. Increased body mass index after kidney transplantation in activating transcription factor 6 single polymorphism gene carriers [ J ]. *Transplant Proc*, 2011, 43( 9 ): 3418-3422. DOI:10.1016/j.transproceed.2011.09.022.

[ 9 ] 赵辉,王威,张清润,等. 高通量飞行时间质谱基因分型方法的研究 [ J ]. *生物化学与生物物理进展*, 2005, 32( 7 ): 667-672. DOI:10.3321/j.issn:1000-3282.2005.07.015.

[ 10 ] MONACO S E, ANGELASTRO J M, SZABOLCS M, et al. The transcription factor ATF5 is widely expressed in carcinomas, and interference with its function selectively kills neoplastic, but not nontransformed, breast cell lines [ J ]. *Int J Cancer*, 2007, 120( 9 ): 1883-1890. DOI:10.1002/ijc.22469.

[ 11 ] KONG X, MENG W, ZHOU Z, et al. Overexpression of activating transcription factor 5 in human rectal cancer [ J ]. *Exp Ther Med*, 2011, 2( 5 ): 827-831. DOI:10.3892/etm.2011.295.

[ 12 ] CHEN A, QIAN D, WANG B, et al. ATF5 is overexpressed in epithelial ovarian carcinomas and interference with its function increases apoptosis through the downregulation of Bcl-2 in SKOV-3 cells [ J ]. *Int J Gynecol Pathol*, 2012, 31( 6 ): 532-537. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31824df26b.

[ 13 ] HU M, WANG B, QIAN D, et al. Interference with ATF5 function enhances the sensitivity of human pancreatic cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis [ J ]. *Anticancer Res*, 2012, 32( 10 ): 4385-4394.

[ 14 ] WANG T, QIAN D, HU M, et al. Human cytomegalovirus inhibits apoptosis by regulating the activating transcription factor 5 signaling pathway in human malignant glioma cells [ J ]. *Oncol Lett*, 2014, 8( 3 ): 1051-1057. DOI:10.3892/ol.2014.2264.

[ 15 ] NISHIOKA T, MIYAI Y, HAGA H, et al. Novel function of transcription factor ATF5: blockade of p53-dependent apoptosis induced by ionizing irradiation [ J ]. *Cell Struct Funct*, 2009, 34( 1 ): 17-22. DOI:10.1247/csf.08041.

[ 16 ] GHO J W, IP W K, CHAN K Y, et al. Re-expression of transcription factor ATF5 in hepatocellular carcinoma induces G2-M arrest [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 16 ): 6743-6751. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6469.

[ 收稿日期 ] 2016-06-13 [ 修回日期 ] 2016-10-20

[ 本文编辑 ] 王映红