

• 临床基础研究/论著 •

ATG5 对甲状腺乳头状癌细胞增殖的影响

李胜, 吕晨曦, 葛承延, 张国安, 李云芳, 董婷婷, 王业全, 崔文

济宁医学院法医学与医学检验学院, 山东 济宁 272067

摘要:目的 通过模拟肿瘤微环境, 观察自噬抑制后自噬相关蛋白 5(ATG5)对甲状腺乳头状癌细胞增殖的影响。方法 蛋白质印迹法和逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)实验检测甲状腺正常细胞系(Nthy-ori-3-1)和甲状腺乳头状癌 K1 细胞中 ATG5 蛋白和 mRNA 表达差异;培养敲除 ATG5 的 shRNA-486 和 shRNA-938 稳转细胞株,细胞计数试剂盒 8(CCK-8)实验和克隆形成实验分别检测在体积分数为 10%血清培养条件下和体积分数为 0.5%血清培养条件下, shRNA-486 和 shRNA-938 与对照组对 K1 细胞增殖的影响。结果 Nthy-ori-3-1 细胞中 ATG5 蛋白表达量为 0.682 ± 0.037 , 低于 K1 细胞的 1.933 ± 0.010 , $t = 32.330$, $P < 0.001$ 。Nthy-ori-3-1 细胞中 ATG5 mRNA 表达量为 0.503 ± 0.017 , 低于 K1 细胞的 0.902 ± 0.016 , $t = 17.140$, $P < 0.001$ 。转染 ATG5-shRNA 后, 对照组 LC3-I/LC3-II 比值 (5.521 ± 0.205) 低于 shRNA-486 敲除组 (14.490 ± 0.512) 和 shRNA-938 敲除组 (9.639 ± 0.558); 对照组 p62 表达量 (1.335 ± 0.075) 低于 shRNA-486 敲除组 (2.593 ± 0.081) 和 shRNA-938 敲除组 (2.830 ± 0.066)。CCK-8 增殖实验中, 在 10%血清培养条件下, 对照组分别与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较, 敲除 ATG5 后促进了 K1 细胞的增殖, 经两因素方差分析, $F_{\text{敲除}} = 38.590$, $P_{\text{敲除}} < 0.001$, $F_{\text{时间}} = 385.300$, $P_{\text{时间}} < 0.001$; 在 0.5%血清培养条件下, 对照组分别与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较, 敲除 ATG5 后抑制了 K1 细胞的增殖, 经两因素方差分析, $F_{\text{敲除}} = 14.730$, $P_{\text{敲除}} = 0.005$, $F_{\text{时间}} = 336.300$, $P_{\text{时间}} < 0.001$ 。克隆形成实验 10 d 后观察发现, 在 10%血清培养条件下, 对照组分别与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较, 敲除 ATG5 后促进了 K1 细胞的增殖; 在 0.5%血清培养条件下, 对照组与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较, 敲除 ATG5 后反而抑制了 K1 细胞的增殖, 经两因素方差分析, $F_{\text{敲除}} = 76.380$, $P_{\text{敲除}} = 0.001$, $F_{\text{血清浓度}} = 1106$, $P_{\text{血清浓度}} = 0.001$ 。结论 自噬对甲状腺癌 K1 细胞增殖的调控受癌细胞所处微环境的影响, 在营养充足时, 阻断自噬抑制了甲状腺癌细胞的增殖; 在营养剥夺时, 阻断自噬促进甲状腺癌细胞的增殖。

关键词: 甲状腺癌; 自噬相关蛋白 5; 增殖; 肿瘤微环境

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-5269(2021)21-1629-06

Effect of ATG5 on the proliferation of papillary thyroid carcinoma

LI Sheng, LYU Chen-xi, GE Cheng-yan, ZHANG Guo-an, LI Yun-fang, DONG Ting-ting, WANG Ye-quan, CUI Wen
Institute of Forensic Medicine and Laboratory Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of autophagy inhibition of ATG5 on the proliferation of papillary thyroid carcinoma cells by simulating tumor microenvironment. **Methods** Western blot and RT-PCR were used to detect the difference of ATG5 protein and mRNA expression between normal thyroid cell line (Nthy-ori-3-1) and papillary thyroid cancer K1 cells. Culture of knockdown ATG5 stable cell line (shRNA-486 and shRNA-938), CCK-8 experiment and clone formation experiments were performed to examine the effect of ATG5 knockdown on K1 cell proliferation, which were compared with control group under 10% serum culture conditions and 0.5% serum culture conditions. **Results** The protein expression level of ATG5 in Nthy-ori-3-1 cells was significantly lower than that in K1 cells (0.682 ± 0.037 vs 1.933 ± 0.010 , $t = 32.330$, $P < 0.001$). The mRNA level of ATG5 in Nthy-ori-3-1 cells was significantly lower than that in K1 cells (0.503 ± 0.017 vs 0.902 ± 0.016 , $t = 17.140$, $P < 0.001$). After transfection of ATG5-shRNA, the LC3-I/LC3-II ratio of the control group (5.521 ± 0.205) was significantly lower than that of the shRNA-486 (14.490 ± 0.512) and shRNA-938 (9.639 ± 0.558) knockout groups; the expression of p62 in the control group (1.335 ± 0.075) was significantly lower than that in the shRNA-486 (2.593 ± 0.081) and shRNA-938 (2.830 ± 0.066) knockout groups. In the CCK-8 proliferation experiment, the control group was compared with the shRNA-486 and shRNA-938 knockout groups under

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2021.21.06

基金项目: 济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2018KJ010); 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2018MS13); 大学生创新训练计划(CX2016034)

第一作者: 李胜, 男, 山东济宁人, 硕士, 主要从事肿瘤病理学的研究工作。

E-mail: lishengjnm@163.com

通信作者: 崔文, 男, 山东济宁人, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事临床病理学、肿瘤病理学的教学和研究工作。

E-mail: cuiwenmd@163.com

10% serum culture conditions, and knockdown of ATG5 promoted the proliferation of K1 cells ($F_{\text{knockout}} = 38.590$, $P_{\text{knockout}} < 0.001$; $F_{\text{time}} = 385.300$, $P_{\text{time}} < 0.001$). In the 0.5% serum culture condition, the control group was compared with the shRNA-486 and shRNA-938 knockout groups, and knockdown of ATG5 inhibited the proliferation of K1 cells ($F_{\text{knockout}} = 14.730$, $P_{\text{knockout}} = 0.005$; $F_{\text{time}} = 336.300$, $P_{\text{time}} < 0.001$). In the colony formation experiment, the control group was compared with the shRNA-486 and shRNA-938 knockout groups under 10% serum culture conditions, and knockdown of ATG5 promoted the proliferation of K1 cells; in the 0.5% serum culture condition, the control group was compared with the shRNA-486 and shRNA-938 knockout groups, and knockdown of ATG5 inhibited the proliferation of K1 cells ($F_{\text{knockout}} = 76.380$, $P_{\text{knockout}} = 0.001$; $F_{\text{serum concentration}} = 1106$, $P_{\text{serum concentration}} = 0.001$). **Conclusions** The regulation of autophagy on the proliferation of thyroid carcinoma K1 cells is affected by the microenvironment of cancer cells. When nutrient is sufficient, the blocking autophagy inhibits the proliferation of thyroid cancer cells. In the case of nutrient deprivation, the blocking autophagy promotes the proliferation of thyroid cancer cells.

Keywords: thyroid cancer; autophagy related gene 5; proliferation; tumor microenvironment

甲状腺癌是一种最常见的内分泌肿瘤之一,在全球范围内发病率持续升高。甲状腺癌分为多种病理类型,其中乳头状甲状腺癌是最常见的类型之一。自噬相关蛋白 5 (autophagy related gene, ATG5) 存在于大部分真核生物中,具有高度的保守性,是一个 E3 泛素连接酶,在自噬体延长过程中起重要作用^[1-3], ATG5 与 ATG12 通过泛素样系统彼此连接,共同促进自噬体的成熟^[4]。自噬是维持机体内环境稳态的一种有效途径^[5-7]。在肿瘤细胞中,自噬被显著上调,用于提供癌细胞的异常增殖所需的营养物质^[8-10]。在肿瘤发生的不同时期,癌细胞所处的微环境不同,自噬抑制后是否都能显著抑制癌细胞的增殖还有待研究。在肿瘤发生前期,肿瘤微环境还未形成,自噬抑制后对癌细胞增殖的影响还未知。本研究采用正常培养[10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)]和营养剥夺培养(0.5% FBS,即血清饥饿)2种细胞培养方式,模拟肿瘤发生前期和后期的微环境,研究自噬抑制后对甲状腺乳头状癌细胞增殖的影响,为癌症治疗提供潜在的药物作用靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞株和主要试剂与仪器

甲状腺乳头状癌细胞系 K1 和甲状腺正常细胞系 Nthy-ori-3-1 购自中国科学院上海细胞库。DMEM 培养基和胎牛血清购自美国 Gibco 公司,细胞裂解液、细胞计数试剂盒 8 (cell counting kit-8, CCK-8) 和 ECL 显色液购自上海碧云天生物技术有限公司, ATG5 抗体购自美国 Abcam 公司, β -actin、羊抗鼠和羊抗兔抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司, TP600 型 PCR 仪购自日本 TaKaRa 公司, BioSens SC 810B 凝胶成像仪购自上海山富科学仪器有限公司, MK3 型酶标仪购自美国 Thermo 公司。

1.2 GEPIA 数据库分析

在 GEPIA 数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 中选择单基因分析模块,在不同肿瘤组织中对

ATG5 进行基因表达量分析。

1.3 细胞培养

将细胞培养于 37℃、体积分数为 5% CO₂ 恒温细胞培养箱中,采用体积分数为 10% 和 0.5% DMEM 血清培养基培养细胞,显微镜观察细胞生长状态。

1.4 ATG5 蛋白和 mRNA 表达水平检测

蛋白表达量检测:用含 10% 血清的 DMEM 培养基培养 K1 和 Nthy-ori-3-1 细胞,待细胞长满整个培养瓶后,弃掉培养液,用预冷的 PBS 洗涤细胞,加入含苯甲磺酰氟的强裂解液裂解细胞,刮下细胞,置于冰上孵育 30 min,超声 5 min×3 次,12 000 r/min 离心 30 min ($r=8.6$ cm),收集上清,取 5 μ L 液体测定蛋白浓度,剩余蛋白上清液加 5×Loading buffer,100℃金属浴煮沸 10 min。配置 10% SDS-PAGE 凝胶,按照蛋白测定的浓度计算上样量,上样后将电压调至 80 V/30 min,然后 120 V/2 h。切下凝胶转印至 PVDF 膜,300 mA 恒流 90 min,质量分数为 5% 脱脂奶粉封闭 1 h。将 PVDF 膜置于一抗(1:1 000)中 4℃孵育过夜, TBST 洗涤 5 min×3 次,然后置于二抗(1:5 000)中孵育 90 min, TBST 洗涤 5 min×3 次,滴加 ECL 工作液后凝胶成像仪曝光。

mRNA 表达水平检测:提取细胞 mRNA,逆转录成 cDNA,设计 ATG5 引物,PCR 扩增,将 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳。

1.5 慢病毒转染细胞

将细胞接种至 24 孔板中,过夜培养,将病毒与培养基按照比例混合,总体积 500 μ L,并加入终浓度 5 μ g/mL 的聚凝胺,弃掉原培养基,加入配置好的病毒转染混合液,37℃培养 48 h,然后加入嘌呤霉素筛选稳转细胞株。其中 ATG5 干扰序列分别为 NC: TTC-TCCGAACGTGTCACGT, shRNA-486: GACGTTG-GTAACTGACAAA, shRNA-938: GACCTTTCAT-TCAGAAGCT。实验分为对照组、shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组。

1.6 细胞增殖实验

将 ATG5 敲除的稳转细胞接种至 96 孔板中(5×10^3 个/孔), 过夜培养, 在 0、24、48 和 72 h 时加入 CCK-8 试剂, 避光培养 1 h 后测定光密度 D 值, 分组同 1.5。

1.7 克隆形成实验

取对数期生长的各组细胞, 将其分别接种至 6 孔板中, 10 d 后弃掉上清液, 用 4% 多聚甲醛固定 20 min, 结晶紫染色 30 min, PBS 洗涤, 显微镜观察并记录细胞克隆个数, 分组同 1.5。

1.8 统计学方法

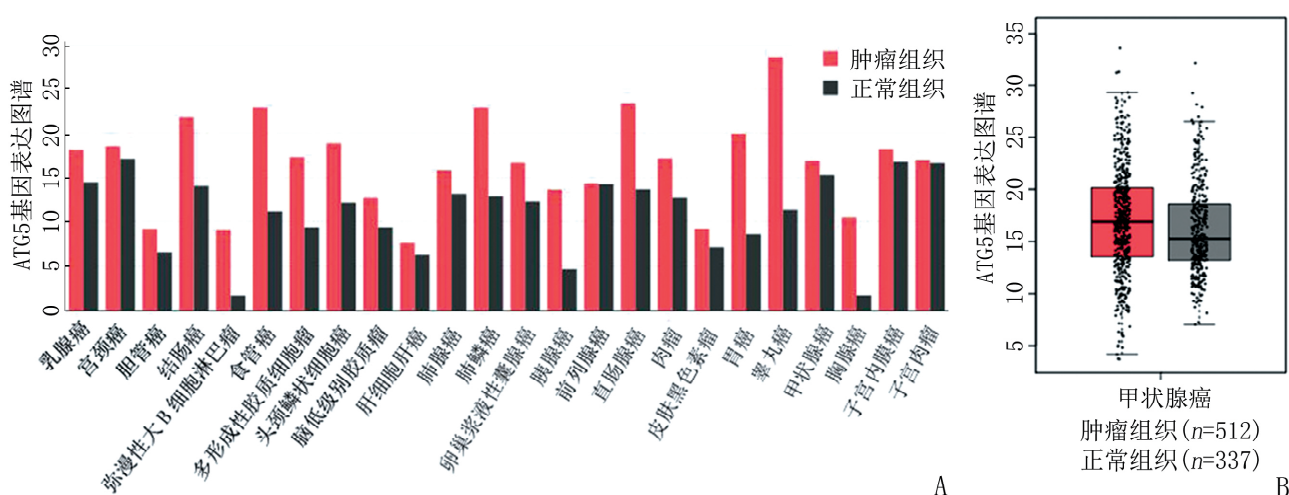
采用 SPSS 19.0 对数据进行统计学分析, 定量资

料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 Shapiro-Wilk 进行正态性检验, Levene 进行方差齐性检验, 符合正态分布并且方差齐。2 组间比较使用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析或双因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双尾)。

2 结果

2.1 不同肿瘤细胞 ATG5 表达差异

GEPIA 数据库查询结果显示, ATG5 在肿瘤细胞中普遍表达, 数据符合正态分布和方差齐, 甲状腺正常组织 ATG5 基因表达(15.280 ± 0.229) 低于肿瘤组织(16.900 ± 0.255), $t=4.731$, $P=0.001$ 。见图 1。



注:A. GEPIA 数据库中 ATG5 在不同肿瘤组织中的表达图谱; B. GEPIA 数据库中 ATG5 在甲状腺正常组织和甲状腺癌组织中基因表达图谱。

图 1 ATG5 在不同肿瘤细胞中的表达

Fig. 1 Expression of ATG5 in different tumor cells

2.2 甲状腺癌细胞中 ATG5 表达量

各组数据经 Shapiro-Wilk 正态性检验符合正态分布, 经 Levene 检验也满足方差齐, 统计结果显示, Nthy-ori-3-1 细胞中 ATG5 蛋白表达量(0.682 ± 0.037) 低于 K1 细胞(1.933 ± 0.010), $t=32.330$, $P<0.001$ 。Nthy-ori-3-1 细胞中 ATG5 的 mRNA 表达量(0.503 ± 0.017) 低于 K1 细胞(0.902 ± 0.016), 差异有统计学意义, $t=17.140$, $P<0.001$ 。见图 2。

2.3 慢病毒干扰 ATG5 表达

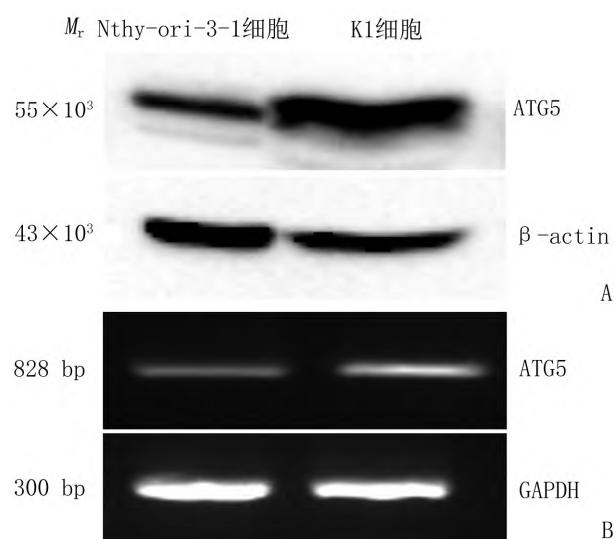
各组数据均符合正态分布和方差齐, 结果显示, 转染 ATG5-shRNA 后, 对照组 ATG5 蛋白表达量(22.500 ± 0.469) 高于 shRNA-486 敲除组(8.566 ± 0.360) 和 shRNA-938 敲除组(7.840 ± 0.294), $F=3293.000$, $P<0.001$, 组间两两比较差异均有统计学意义, 均 $P<0.05$ 。对照组 LC3-I/LC3-II 比值(5.521 ± 0.205) 低于 shRNA-486 敲除组($14.490 \pm$

0.512) 和 shRNA-938 敲除组(9.639 ± 0.558), $F=329.200$, $P<0.001$, 组间两两比较差异均有统计学意义, 均 $P<0.05$ 。对照组 p62 表达量(1.335 ± 0.075) 低于 shRNA-486 敲除组(2.593 ± 0.081) 和 shRNA-938 敲除组(2.830 ± 0.066), $F=508.100$, $P<0.001$, 组间两两比较差异均有统计学意义, 均 $P<0.05$ 。表明敲除 ATG5 后自噬受到显著抑制。见图 3。

2.4 ATG5 缺失对肿瘤细胞增殖的影响

各组数据经 Shapiro-Wilk 正态性检验均符合正态分布(均 $P>0.05$), 经 Levene 检验也满足方差齐($P>0.05$)。CCK-8 增殖实验中, 在 10% 血清培养条件下, 对照组分别与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较, 敲除 ATG5 后促进了 K1 细胞的增殖, 经两因素方差分析, $F_{敲除}=38.590$, $P_{敲除}<0.001$, $F_{时间}=385.300$, $P_{时间}<0.001$; 在 0.5% 血清培养条件下, 对照组分别与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938

敲除组比较,敲除 ATG5 后抑制了 K1 细胞的增殖,经两因素方差分析, $F_{\text{敲除}}=14.730$, $P_{\text{敲除}}=0.005$, $F_{\text{时间}}=336.300$, $P_{\text{时间}}<0.001$ 。克隆形成实验 10 d 后观察发现,在 10% 血清培养条件下,对照组分别与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较,敲除 ATG5 后促进了 K1 细胞的增殖;在 0.5% 血清培养条件下,对照组与 shRNA-486 敲除组和 shRNA-938 敲除组比较,敲除 ATG5 后反而抑制了 K1 细胞的增殖,两因素方差分析, $F_{\text{敲除}}=76.380$, $P_{\text{敲除}}=0.001$, $F_{\text{血清浓度}}=1106$, $P_{\text{血清浓度}}=0.001$ 。见图 4。



注:A. ATG5 蛋白表达;B. ATG5 mRNA 表达。

图 2 甲状腺正常细胞和甲状腺乳头状癌细胞中 ATG5 表达量

Fig. 2 Expression of ATG5 in normal thyroid cells and papillary thyroid cancer cells

3 讨论

ATG5 是一个重要的自噬调节蛋白,在细胞中多与 ATG12 结合参与自噬的调控,ATG5 除了与 ATG12 结合参与自噬外,其单体对癌细胞的增殖也具有影响,并且 ATG5 除了在细胞质中存在,它还能够转位入核。采用依托泊苷或顺铂处理细胞后能够引起 ATG5 单体的表达升高,而 ATG5-ATG12 结合体的蛋白表达量却未见升高,并且在加入依托泊苷或顺铂处理后细胞发生了 DNA 损伤,导致细胞分裂异常^[11]。另外胞质中的 ATG5 能够被钙蛋白酶切割成截断的 ATG5,截断的 ATG5 从细胞质转移到线粒体,触发细胞色素 C 的释放,从而引发细胞凋亡,所以 ATG5 可能是自噬和凋亡转换的重要调控者^[12-14]。总之,ATG5 单体对细胞的增殖具有一定抑制作用。

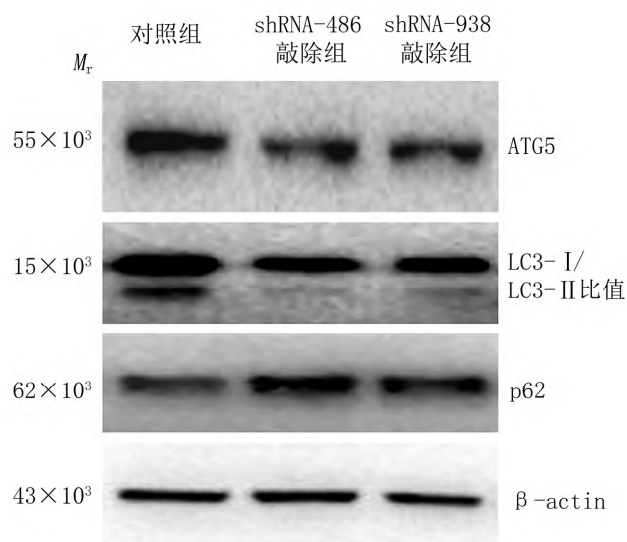


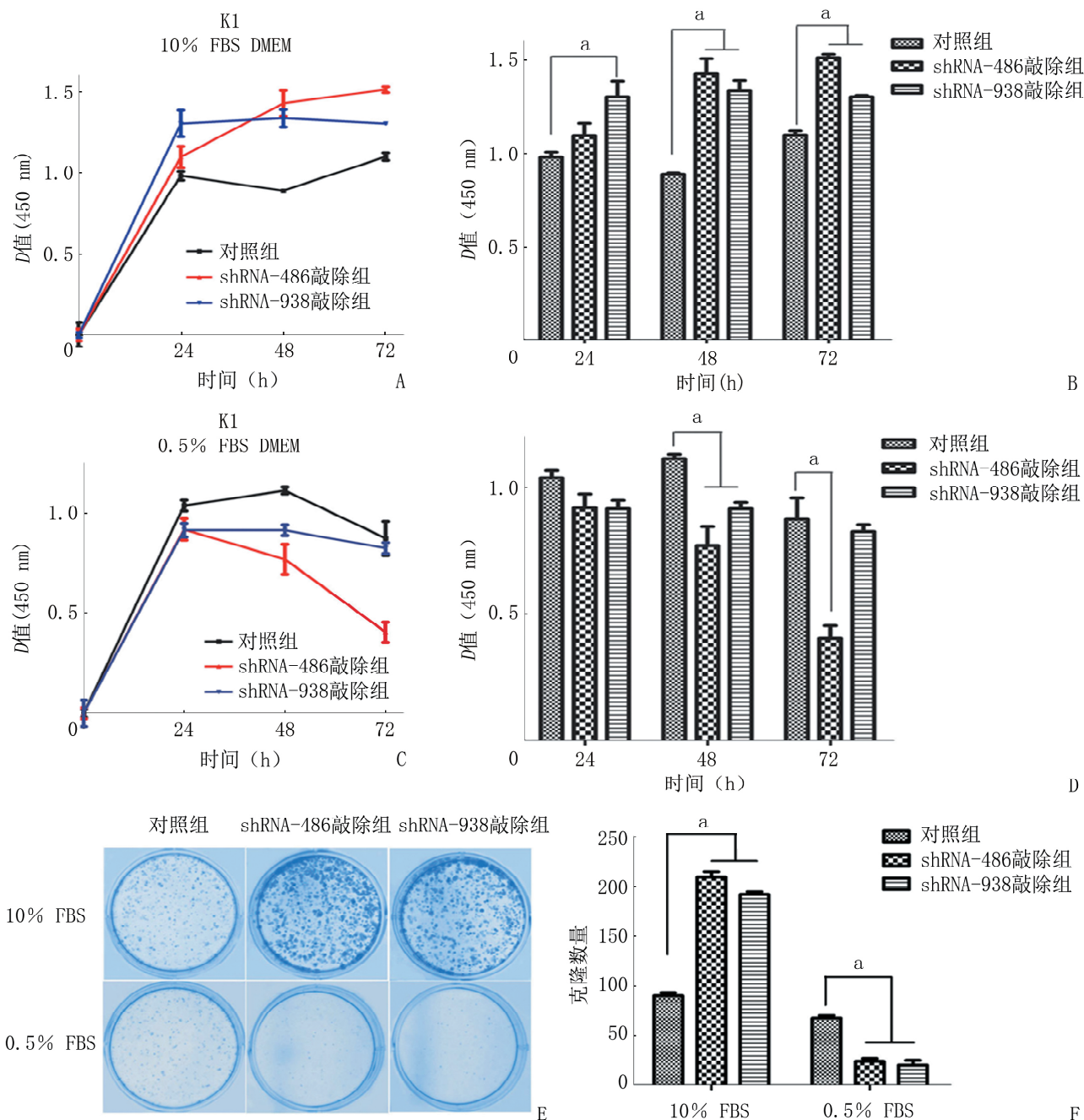
图 3 蛋白质印迹法检测 ATG5 敲除后对自噬的影响

Fig. 3 Western blot detection the knockout efficiency of ATG5 and the effect of knockout on autophagy

与 ATG5 单体对细胞增殖的影响不同,ATG5-ATG12 结合体参与的细胞自噬过程对增殖的影响主要是为细胞代谢提供营养物质。肿瘤生长过程中细胞异常增殖、代谢和血管生成不足,往往导致癌细胞处于饥饿的环境中,自噬作为物质代谢的重要过程,对细胞的增殖具有重要作用^[8]。当自噬受到抑制后,营养物质不能满足癌细胞的代谢需求时,癌细胞的增殖就会受到显著抑制。

本研究表明,在正常培养条件下,敲除 ATG5 后促进了 K1 细胞的增殖,其原因可能是敲除 ATG5 后,ATG5 单体和参与自噬的 ATG5-ATG12 结合体均显著减少,自噬受到显著抑制,但正常培养条件下,细胞并不缺乏营养物质,自噬对癌细胞增殖的影响较弱,主要是 ATG5 单体对细胞增殖的影响,敲除 ATG5 后细胞内单体的含量降低,单体对癌细胞增殖抑制的影响被降低,减弱了 ATG5 单体对 DNA 的损伤,从而促进了 K1 细胞的增殖。而在营养剥夺条件下,营养物质匮乏,自噬的作用对饥饿应激状态下的癌细胞尤为重要,而单体可能会更多地与 ATG12 结合参与自噬过程,其单体的作用减弱,敲除 ATG5 后自噬受到显著抑制,从而抑制 K1 细胞的增殖。

研究表明,ATG5 还参与了机体的其他调控过程,如 ATG5 能够促进外泌体的释放,从而促进肿瘤转移^[15-18];ATG5 参与 STAT3 信号通路的调控,从而缓解肝的缺血再灌注损伤^[13,19];ATG5 还参与细胞死亡的调控过程,外源性高表达 ATG5 能够使肿瘤细胞对抗肿瘤药物更敏感^[20-21]。



注：A、B. 10%FBS 条件下检测细胞增殖；C、D. 0.5%FBS 条件下检测细胞增殖；E、F. 克隆形成实验；FBS. 胎牛血清；* $P<0.001$ 。

图 4 CCK-8 实验和克隆形成实验检测不同培养条件下自噬对 K1 细胞增殖能力的影响

Fig. 4 CCK-8 and clone formation experiments to detect the effects of autophagy on K1 cell proliferation in different culture conditions

本研究发现,ATG5 对 K1 细胞的增殖具有双重作用,即 ATG5 对 K1 细胞增殖的调控受癌细胞所处微环境的影响,在营养充足时,敲除 ATG5 促进 K1 细胞增殖;在营养剥夺时,敲除 ATG5 抑制 K1 细胞增殖。因此,ATG5 作为潜在的药物作用靶点,对癌症的治疗具有重要意义。

参考文献

[1] Zhang J, Wang P, Wan L, et al. The emergence of noncoding

RNAs as Heracles in autophagy[J]. Autophagy, 2017, 13(6): 1004-1024.

[2] Peng X, Wang Y, Li H, et al. ATG5-mediated autophagy suppresses NF- κ B signaling to limit epithelial inflammatory response to kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4): 253.

[3] Hu ZY, Chen B, Zhang JP, et al. Up-regulation of autophagy-related gene 5 (ATG5) protects dopaminergic neurons in a zebrafish model of Parkinson's disease[J]. J Biol Chem, 2017, 292(44): 18062-18074.

[4] Wan X, Serrill JD, Humphreys IR, et al. ATG5 promotes death signaling in response to the cyclic depsipeptides Coibamide A and

- Apratoxin A[J]. Mar Drugs, 2018, 16(3): 77.
- [5] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. Cell, 2019, 176(1-2): 11-42.
- [6] Boland B, Yu WH, Corti O, et al. Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(9): 660-88.
- [7] Scivo A, Bourdenx M, Pampliega O, et al. Selective autophagy as a potential therapeutic target for neurodegenerative disorders [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 802-815.
- [8] Natascha F, Matthias H, Tasnim C, et al. Exosomal secretion of α -synuclein as protective mechanism after upstream blockage of macroautophagy [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(7): 757.
- [9] Jun M, Tomoko N, Yoshitsugu T, et al. Antioxidant role of autophagy in maintaining the integrity of glomerular capillaries [J]. Autophagy, 2018, 14(1): 53-65.
- [10] Lystad AH, Carlsson SR, De La Ballina LR, et al. Distinct functions of ATG16L1 isoforms in membrane binding and LC3B lipidation in autophagy-related processes [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(3): 372-383.
- [11] Maskey D, Yousefi S, Schmid I, et al. ATG5 is induced by DNA-damaging agents and promotes mitotic catastrophe independent of autophagy [J]. Nat Commun, 2013, 4: 2130.
- [12] Shi M, Zhang T, Sun L, et al. Calpain, Atg5 and Bak play important roles in the crosstalk between apoptosis and autophagy induced by influx of extracellular calcium [J]. Apoptosis, 2013, 18(4): 435-451.
- [13] Cha HH, Hwang JR, Kim HY, et al. Autophagy induced by tumor necrosis factor alpha mediates intrinsic apoptosis in trophoblastic cells [J]. Reprod Sci, 2014, 21(5): 612-622.
- [14] 吴玲红, 李红, 国娇, 等. 肝细胞癌组织自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3B 及 p62 表达临床意义 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(8): 539-544.
- [15] Guo H, Sadoul R, Gibbins D. Autophagy-independent effects of autophagy-related-5 (Atg5) on exosome production and metastasis [J/OL]. Mol Cell Onco, 2018, 5(3): e1445941 [2018-04-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6149948/>.
- [16] Fussi N, Hollerhage M, Chakroun T, et al. Exosomal secretion of alpha-synuclein as protective mechanism after upstream blockage of macroautophagy [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(7): 757.
- [17] Yuan X, Du J, Hua S, et al. Suppression of autophagy augments the radiosensitizing effects of STAT3 inhibition on human glioma cells [J]. Exp Cell Res, 2015, 330(2): 267-276.
- [18] 李云芳, 董婷婷, 孔霞, 等. HSP90 α Z 抑制剂 17-AAG 抑制甲状腺癌细胞增殖和迁移机制探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(1): 6-11.
- [19] Han YF, Zhao YB, Li J, et al. Stat3-Atg5 signal axis inducing autophagy to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(4): 3440-3450.
- [20] Delbridge LMD, Mellor KM, Taylor DJ, et al. Myocardial stress and autophagy: mechanisms and potential therapies [J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(7): 412-425.
- [21] Zhang J, Zhang C, Jiang X, et al. Involvement of autophagy in hypoxia-BNIP3 signaling to promote epidermal keratinocyte migration [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 234.

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-12-18 本文编辑: 王海娟

【本文文献著录格式】

李胜, 吕晨曦, 葛承延, 等. ATG5 对甲状腺乳头状癌细胞增殖的影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(21): 1629-1634.

DOI: 10.16073/j.cnki.cjept.2021.21.06

中华肿瘤防治杂志编排规范 摘 要

要求 摘要应具有独立性, 便于读者获取必要的信息; 应着重反映研究中的创新内容和作者的独到观点; 中文摘要应从第三人称角度撰写, 不加评论和解释。新术语或尚无合适汉语译名的术语, 可使用原文或在译名后加括号注明原文。字数以 300 字左右为宜。

格式 论著类文章摘要, 按照结构式摘要撰写。内容包括研究“目的 (Objective)”、“方法 (Methods)”、“结果 (Results)”、“结论 (Conclusion)”四部分。各要素英文小标题应根据实际情况确定单复数。

综述类文章摘要, 其内容应包括综述的主要目的、资料来源、资料选择、数据提炼、数据综合和结论等。可以写成结构式摘要, 也可写成指示性或报道性摘要。