

人防御素 β 在肿瘤发生中的作用及其机制研究进展

郑小卫*, 陈凌亚, 林能明[†](浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4309-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.32

摘要 目的:综述人防御素 β 在肿瘤发生发展中的作用及机制。方法:以“人防御素 β ”“防御素”“肿瘤”“作用机制”等为关键词,查阅1986—2012年间维普、PubMed数据库中的国内外相关文献,总结人防御素 β 与肿瘤的关系、对肿瘤的作用及机制。结果与结论:1986年Lichtenstem A等首先发现防御素能裂解肿瘤细胞,此裂解作用与防御素的浓度密切相关,温度下降或加入血清可抑制防御素的功能;人防御素 β 的表达失调促进肿瘤的发生发展,肿瘤形成后又进一步影响人防御素 β 的表达;人防御素 β 通过细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、趋化免疫细胞、抗血管生成发挥对肿瘤细胞的作用,但作用机制尚未研究透彻,目前多限于体外水平。随着研究的不断深入,防御素可能会成为未来肿瘤治疗领域一类高效低毒的新药物。

关键词 防御素 β ;肿瘤;作用机制;综述

防御素(Defensins)是广泛存在于生物体中的一种富含半胱氨酸的阳离子肽,分子质量为2~6 kD,存在于脊椎动物、无脊椎动物和植物中,在先天免疫与抗细菌、真菌、原虫、病毒中有重要作用^[1]。成熟的防御素包含6个半胱氨酸残基,形成3个分子内二硫键,根据半胱氨酸的位置及二硫键的排列,被分为 α 、 β 、 θ 亚族^[2]。人防御素 β (HBDs)分布广泛,并且可被诱导表达,在很多肿瘤中都存在表达失调的情况。近年的研究发现,人防御素 β 有抗肿瘤作用,其机制主要为细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、增强机体对肿瘤细胞的免疫监视、抗血管生成等,有可能成为肿瘤治疗的有效靶点。笔者以“人防御素 β ”“防御素”“肿瘤”“作用机制”等为关键词,查阅1986—2012年间维普、PubMed数据库中的国内外相关文献,就人防御素 β 在肿瘤发生发展中的作用及机制研究作一综述。

1 人防御素 β

首个人防御素 β 分离于肾透析者血浆,至今已经发现4种人防御素 β :HBD1、HBD2、HBD3、HBD4。HBDs基因簇定位于人第8号染色体的p22~p23区间,主要包括2个外显子,一

个编码富含亮氨酸的信号肽和原片段,一个编码成熟肽。HBDs前体比成熟肽长,带负电荷,而成熟的防御素带正电荷;后者可被其前体的负电荷平衡,而前体帮助防御素正确地折叠^[3]。

HBDs以1-5、2-4和3-6配对的半胱氨酸残基区分,其一级结构是可变的,二级结构和三级结构相对保守,均由3个反向平行的 β 片层和1个N端的 α 螺旋组成。其一级结构见图1^[4]。

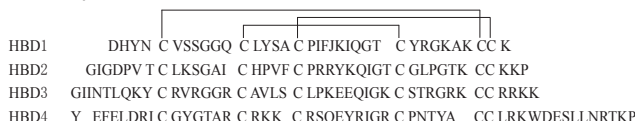


图1 HBDs的一级结构

HBDs由人上皮细胞产生,在人体中既存在固有表达,也可被微生物或脂多糖(LPS)诱导表达,对炎症反应具有双重作用。在无诱导刺激时,HBDs存在基础水平的表达,此时HBDs发挥抗炎作用,维持无炎症的内环境。当受细菌、真菌和病毒等外界因子刺激后,带正电荷的HBDs作为配体通过静

检查法验证时,应当逐日观察,及时发现样品对试验菌微弱的抑菌作用,便于寻求更有效的检验方法,保证对灭菌前微生物污染状况实行有效监控,确保无菌药品的安全有效。

经查阅相关文献并未发现有明确针对冻干制剂过滤除菌前配制液微生物限度的限度规定。为规范冻干制剂生产过程中过滤除菌前产品微生物的质量监控,保证药品质量,本企业制订了注射用泮托拉唑钠过滤除菌前配制液的微生物限度:细菌、霉菌及酵母菌总数应不得过2 CFU/20 ml。验证方法建立后,取3批样品按此方法检验,检查结果均符合规定。由此表明建立的方法有效可行,可用于该品种配制液的微生物限度检查。

参考文献

*药师,硕士。研究方向:肿瘤药理学。电话:0571-88122438。E-mail:tg3333@163.com

[†]通信作者:硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药理学、肿瘤药理与肿瘤个性化药物治疗方案筛选及新药开发。电话:0571-88122501。E-mail:lnm1013@163.com

- [1] 蒋鹏,钱新毅.质子泵抑制药:泮托拉唑[J].医药导报,2003,22(3):1 841.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知[S].2010年版.北京:人民卫生出版社,2010:280-281.
- [3] 国家食品药品监督管理局.药品生产质量管理规范[S].2011-03-01.
- [4] 曹元,梁毅.无菌药品灭菌前微生物控制研究[J].中国药业,2009,18(22):9.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录103-107.
- [6] Ekpe A, Jacobsen T. Effect of various salts on the stability of lansoprazole, omeprazole, and pantoprazole as determined by high-performance liquid chromatography[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(9): 1 057.
- [7] 李军,部敬顺,张鉴.注射用泮托拉唑钠的稳定性考察[J].中国药房,2005,16(21):1 655.

(收稿日期:2013-07-23 修回日期:2013-09-23)

电作用与细菌、真菌和病毒等结合,通过促进细胞因子和趋化因子的表达,抑制中性粒细胞凋亡,放大免疫反应,发挥抗微生物效应^[4]。受HBDs趋化的细胞包括单核细胞、巨噬细胞、未成熟的树突状细胞、中性粒细胞、记忆T细胞、肥大细胞、上皮细胞、内皮细胞和角化细胞,其化学趋化作用主要由趋化因子受体(CCR)2、CCR6等受体介导,通过活化下游信号通路,影响炎症因子和细胞因子的表达^[5-7]。HBDs化学趋化作用靶细胞及其信号通路见表1(表中IRAK1为白介素1受体相关激酶1;MAPK为分裂原激活的蛋白激酶;MyD88为髓样细胞分化因子88;GPCR为G蛋白偶联受体;PLC为磷脂酶c;ROCK为RhoA相关激酶;PI-3K为磷脂酰肌醇3-激酶; $\alpha\text{v}\beta 3$ 为整合素;EGFR为表皮生长因子受体;STAT为信号传导及转录激活因子)。

表1 HBDs化学趋化作用靶细胞及其信号通路

靶细胞	受体/信号级联系统
单核细胞和巨噬细胞	CCR2/IRAK1, p38 MAPK, JUK MAPK, ERK MAPK, MyD88
未成熟的树突状细胞和中性粒细胞	CCR6
记忆T细胞	
肥大细胞	GPCR/PLC, p38 MAPK, JUK MAPK, ERK MAPK
上皮细胞	CCR6/ Ca^{2+} 动员, ROCK, PI-3K
内皮细胞	$\alpha\text{v}\beta 3$
角化细胞	EGFR, STAT1, STAT3

研究表明,HBD2和HBD3在正常生理状态下呈低表达,在微生物刺激下诱导表达;而HBD1呈低表达,在感染或其他刺激时可调节性很小。目前,HBDs体内浓度与炎症关系尚未阐明。HBDs除免疫调节和抗微生物外,还能促进伤口愈合^[8]。

2 HBDs在肿瘤中的表达与调控

在21世纪初,研究逐渐发现很多肿瘤中都存在HBDs的表达改变,提示防御素在肿瘤发生发展中可能扮演了重要的角色。在既往大规模的肾上皮性肿瘤基因表达分析中发现,HBD1蛋白在肾透明细胞癌中表达明显下调,90%的肾癌存在HBD1蛋白表达缺失,82%的前列腺癌存在HBD1蛋白表达缺失或微量表达,而与肿瘤相邻的上皮组织仍存在正常水平的HBD1表达^[9]。基底细胞癌和口腔鳞状细胞癌也存在HBD1蛋白表达的缺失或微量表达^[10-11]。一个可能使HBD1蛋白表达下降的原因是第8号染色体p22~p23的基因重排,这在上述肿瘤中普遍存在。Diamond G等^[12]的研究也发现,口腔癌患者HBD1、HBD2、HBD3的mRNA和蛋白表达与正常对照组比均明显下降。

然而,与这些研究结果相反,也有研究发现在一些肿瘤中存在HBDs的过度表达。Schuetz AN等^[13]研究发现在肾细胞癌中存在HBD1的表达增加,Arimura Y等^[14]研究发现肺癌患者的血清中也存在HBD1和HBD2的高表达。此外,在口腔鳞状细胞癌组织中HBD3蛋白过量表达^[15]。不仅如此,在口腔癌前病变细胞中也存在HBD3过度表达,研究者认为过度表达可能招募巨噬细胞到病变部位,促进口腔癌的进展^[16]。

已有研究表明,HBDs的表达与细胞分化程度和疾病进程有关,同一疾病状态下各种HBDs可能呈现不同程度的表达,而同一种防御素在疾病不同时期表达也可能不同。口腔上皮细胞中存在HBD1的持续表达,而HBD2、HBD3呈诱导表达^[17]。HBD3的表达由表皮生长因子(EGF)通过MAPK激酶信号级联系统调节^[16]。HBD2由促炎因子或细菌产物通过NF- κ b和STATs信号途径调节其表达^[18]。HBD1的表达调控通路尚不明确。Kawsar HI等^[18]的研究还显示,由转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)

诱导的HBD2表达有内皮细胞特异性,因其可诱导人脐静脉内皮细胞表达HBD2,但不能诱导口腔上皮细胞表达HBD2。HBDs的表达由多条信号途径参与调控,并呈一定的细胞类型依赖性。

3 HBDs与肿瘤的相关性及作用机制

3.1 HBDs对肿瘤细胞的作用

Lichtenstem A等^[19]于1986年首先发现,防御素能裂解肿瘤细胞,此裂解作用与防御素的浓度密切相关,温度下降或加入血清可抑制防御素的功能。最近的一项研究表明,HBD2和HBD3在口腔鳞状细胞癌中可能发挥原癌基因作用,而HBD1可能是肿瘤抑制因子^[20]。

前列腺癌常见的基因变化发生在第8号染色体p22-p23区域,一些研究表明此区域内可能存在多个肿瘤抑制基因^[21]。HBD1第8号染色体位置p23.2在前列腺癌中高度缺失,提示其可能起到抑制肿瘤的作用^[21]。这项研究表明,加入HBD1后,口腔鳞状上皮癌细胞株增殖下降,但是加入HBD2和HBD3后,增殖加快。同样,在前列腺癌细胞中,HBD1降低其生长率^[21]。HBD1表达导致晚期前列腺癌细胞株(PC3和DU145)快速死亡,而对正常前列腺上皮细胞系或早期的前列腺癌细胞系无此作用。防御素对肿瘤细胞的杀伤有一定选择性,在相同剂量下,防御素只能杀死肿瘤细胞,对正常细胞无杀伤作用^[22]。

HBDs在肿瘤中究竟扮演什么角色目前仍存在分歧。HBD1在肾细胞癌和前列腺细胞癌中发挥什么作用已经明确,但在口腔鳞状上皮癌细胞中的作用仍需进一步研究。HBDs在口腔鳞状上皮癌细胞中互相矛盾的研究结果可能与肿瘤中变化的炎症因子和细胞因子有关^[11]。

3.2 HBDs与肿瘤发生的相关性

一方面,HBDs的表达失调促进肿瘤的发生发展;同时,肿瘤形成后又进一步影响HBDs的表达。在移行性腺瘤中存在HBD1的表达下降以及HBD1蛋白从细胞质到细胞核的移位^[23],在2008年Wenghoefer M等^[24]就提出了HBD1的细胞核移位可能与肿瘤发生有关。Bose SK等^[25]的研究进一步证实了HBD1的肿瘤抑制作用,癌症的PAX2基因通过其同源结构域与HBD1启动子结合从而抑制HBD1的表达,敲除PAX2基因使HBD1重新表达,可导致前列腺癌细胞凋亡。

单核/巨噬细胞的浸润与肿瘤的发生密切相关,并常常预示着预后不良。研究证实HBD3可以招募单核/巨噬细胞到肿瘤部位,这一作用主要由CCR2受体介导,用CCR2特异性抑制剂人单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)预处理单核细胞后可以抑制HBD3诱导的单核细胞迁移^[26-27]。用HBD3处理人巨噬细胞后,可诱导促肿瘤细胞因子和化学因子白细胞介素(IL)-1 α 、IL-6、IL-8、趋化性细胞因子(CCL)18、CCL24和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的释放,从而促进肿瘤生长^[27]。

3.3 HBDs的抗肿瘤机制

3.3.1 细胞周期阻滞。体外MTT、流氏细胞术、细胞计数研究表明,重组HBD2能抑制人肺癌细胞株A549和人表皮样癌细胞株A431的增殖。外源性的HBD2加入后进入细胞质和细胞核,使细胞周期停滞于G₁/S期,进一步的研究显示HBD2能活化视网膜母细胞瘤蛋白pRB,使细胞周期蛋白Cyclin D1表达下调^[28]。

3.3.2 诱导细胞凋亡。防御素还可以直接诱导肿瘤细胞凋亡。凋亡途径包括外在(细胞质)和内在(线粒体)途径。外在途径是通过肿瘤坏死因子受体超家族成员的死亡因子Fas触发引起;内在途径是引起细胞色素C从线粒体释放并激活死

亡信号。Sun CQ等^[20]发现外源性HBD1可抑制膀胱癌细胞系TSU-PR1增殖,同时利用基因转染技术发现高表达HBD1的肾癌细胞系SW156可诱发Caspase-3介导的凋亡过程。由此他们认为:HBD1基因或许是位于第8条染色体上的候补抑癌基因。Bullard RS等^[21]研究发现,HBD1抑制前列腺癌细胞株DU145和PC3生长,同时也造成了快速的细胞溶解和半胱天冬酶介导的细胞凋亡,所涉及的途径可能包括原癌基因cMYC和转录因子PAX2。

3.3.3 免疫机制。细胞在癌变的过程中会产生一些具有免疫原性的大分子物质,即肿瘤特异性抗原,这些抗原长期刺激机体免疫系统,从而产生免疫耐受,使肿瘤细胞逃脱了免疫系统的监视。研究表明,防御素可以趋化单核细胞、T细胞、未成熟的树突状细胞及有选择地趋化静止的CD4/CD45RO⁺T细胞和CD8⁺T细胞,增强免疫系统对肿瘤抗原的识别,促进体内细胞因子的分泌和活化,引发机体的免疫应答,增强机体对肿瘤细胞的免疫监视^[7]。

3.3.4 抗血管生成。血管生成需要多种生长因子和细胞外基质的参与,包括纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)和它的受体整合蛋白A5B1、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和其受体。研究表明HBD3能通过抑制VEGF抑制肿瘤细胞迁移^[30]。

4 展望

肿瘤的发病率日益增高,目前肿瘤的治疗手段主要是手术、放疗和化疗。手术一般局限于早期患者,放化疗毒副作用大、提高的生存期也很有限,肿瘤治疗领域仍然面临着严重的挑战。

肿瘤研究领域的泰斗Weinberg RA近期在《Cell》的新作指出,肿瘤细胞和正常细胞相比有以下十大特征^[31]:自给自足的生长信号;对抗生长信号不敏感;抵抗细胞死亡;无限复制的能力;持续的血管生成;组织浸润和转移;避免免疫摧毁;促进肿瘤的炎症;细胞能量异常;基因组不稳定和突变。而防御素能抑制炎症、增加免疫作用、抑制细胞增殖并能抑制VEGF,从而对抗肿瘤血管生成。防御素具有良好的应用前景,但也有以下问题有待进一步的研究和解决:(1)对正常细胞的毒性。虽然防御素对肿瘤细胞的杀伤有一定选择性,但其细胞毒性并非对肿瘤细胞所特有。有学者提出,引入对肿瘤有亲和作用的特异载体或许可克服这一缺陷。(2)防御素抗肿瘤的机制尚未研究透彻,目前多限于体外水平,体内和临床试验相对缺乏,药理、药效方面的研究还有待加强。随着研究的不断深入,防御素可能会成为未来肿瘤治疗领域一类高效、低毒的新药物。

参考文献

- [1] Droin N, Hendra JB, Ducoroy P, *et al.* Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules[J]. *J Proteomics*, 2009, 72(6):918.
- [2] Lisitsyn NA, Bukurova YA, Nikitina IG, *et al.* Enteric alpha defensins in norm and pathology[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2012(11):1.
- [3] Arnett E, Seveau S. The multifaceted activities of mammalian defensins[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2011, 17(38):4 254.
- [4] Semple F, Dorin JR. β -Defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more[J]. *J Innate Immun*, 2012, 4(4):337.

- [5] Boniotto M, Jordan WJ, Eskdale J, *et al.* Human beta-defensin 2 induces a vigorous cytokine response in peripheral blood mononuclear cells[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(4):1 433.
- [6] Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, *et al.* Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine LL-31 by human mast cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7):3 526.
- [7] Presicce P, Giannelli S, Taddeo A, *et al.* Human defensins activate monocyte-derived dendritic cells, promote the production of proinflammatory cytokines, and up-regulate the surface expression of CD91[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(4):941.
- [8] Hirsch T, Spielmann M, Zuhaili B, *et al.* Human beta-defensin-3 promotes wound healing in infected diabetic wounds[J]. *J Gene Med*, 2009, 11(3):220.
- [9] Donald CD, Sun CQ, Lim SD, *et al.* Cancer-specific loss of beta-defensin-1 in renal and prostatic carcinomas[J]. *Lab Invest*, 2003, 83(4):501.
- [10] Gambichler T, Skrygan M, Huyn J, *et al.* Pattern of mRNA expression of beta-defensins in basal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2006(6):163.
- [11] Joly S, Compton LM, Pujol C, *et al.* Loss of human beta-defensin 1, 2, and 3 expression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, 24(5):353.
- [12] Diamond G, Ryan L. Beta-defensins: what are they really doing in the oral cavity[J]. *Oral Dis*, 2011, 17(7):628.
- [13] Schuetz AN, Yin-Goen Q, Amin MB, *et al.* Molecular classification of renal tumors by gene expression profiling[J]. *J Mol Diagn*, 2005, 7(2):206.
- [14] Arimura Y, Ashitani J, Yanagi S, *et al.* Elevated serum beta-defensins concentrations in patients with lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(6):4 051.
- [15] Kesting MR, Loeffelbein DJ, Hasler RJ, *et al.* Expression profile of human beta-defensin 3 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(5):575.
- [16] Kawsar HI, Weinberg A, Hirsch SA, *et al.* Over expression of human beta-defensin-3 in oral dysplasia: potential role in macrophage trafficking[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(8):696.
- [17] Pazgier M, Hoover DM, Yang D, *et al.* Human beta-defensins[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(11):1 294.
- [18] Kawsar HI, Ghosh SK, Hirsch SA, *et al.* Expression of human beta-defensin-2 in intratumoral vascular endothelium and in endothelial cells induced by transforming growth factor beta[J]. *Peptides*, 2010, 31(2):195.
- [19] Lichtenstem A, Ganz T, Eselsted M, *et al.* In vitro tumor cell cytotoxicity mediated by peptide defensins of human and rabbit granulocytes[J]. *Blood*, 1986, 68(6):1 407.
- [20] Winter J, Pantelis A, Reich R, *et al.* Human beta-defensin-1, -2, and -3 exhibit opposite effects on oral squamous cell carcinoma cell proliferation[J]. *Cancer Invest*, 2011, 29(3):196.
- [21] Bullard RS, Gibson W, Bose SK, *et al.* Functional analysis of the host defense peptide human beta defensin-1:

从心理学角度分析门诊用药指导平台的建立

姚丽萍*,张淑兰#,甘永祥(新疆生产建设兵团医院药学部,乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4312-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.33

摘要 目的:为医疗机构建立人性化的门诊用药指导平台提供参考。方法:以马斯洛人类需求层次为理论基础,以患者的心理需求为线索,建立门诊用药指导平台。结果与结论:门诊患者具有焦虑、怀疑、自责、绝望等心理,应根据其生理需求、安全需求、社交需求、尊重需求和自我实现需求,建立包含门诊引导人员、单独咨询室、发放用药指导单、急诊窗口等的门诊用药指导平台,以方便患者取药和咨询药品信息,保护患者隐私,保障用药安全,及时处理急诊患者处方并避免患者重复排队,真正做到“想患者所想,急患者所急”。

关键词 门诊患者;心理学;用药指导

Analysis of the Establishment of Consultation Platform for Outpatient Medication from the Perspective of Psychology

YAO Li-ping, ZHANG Shu-lan, GAN Yong-xiang (Dept. of Pharmacy, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for establishing patient-friendly consultation platform for outpatient medication in medical institutions. METHODS: The theory of “Maslow’s hierarchy of needs” was introduced to establish consultation platform for outpatient medication, based on psychological demand of outpatients. RESULTS & CONCLUSIONS: Outpatient have various mentality as anxiety, suspicion, self-accusation and desperation. According to physiological demand, safety requirement, sociality demand, respect demand and self-fulfillment, it is suggested to establish outpatient medication consultation platform, including medication guides, detached consulting room, medication guidance, emergency window so as to get medicine conveniently, protect privacy, guarantee safety of drug use, dispose the prescription of emergency patients timely and avoid repeating queue. “Always put yourself in patient’s shoes” can be achieved authentically.

KEY WORDS Outpatient; Psychology; Medication guidance

- new insight into its potential role in cancer[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(3):839.
- [22] Lapis K. Host defense peptides and peptidomimetics as new weapons for cancer treatment[J]. *Magy Onko*, 2010, 54(1):47.
- [23] Pantelis A, Wenghoefer M, Haas S, *et al.* Down regulation and nuclear localization of human beta-defensin-1 in pleomorphic adenomas of salivary glands[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(6):526.
- [24] Wenghoefer M, Pantelis A, Dommisch H, *et al.* Nuclear hBD-1 accumulation in malignant salivary gland tumours [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:290.
- [25] Bose SK, Gibson W, Bullard RS, *et al.* PAX2 oncogene negatively regulates the expression of the host defense peptide human beta defensin-1 in prostate cancer[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(6):1 140.
- [26] Rohrl J, Yang D, Oppenheim JJ, *et al.* Human beta-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2[J]. *Immunol*, 2010, 184(12):6 688.
- [27] Jin G, Kawsar HI, Hirsch SA, *et al.* An antimicrobial peptide regulates tumor-associated macrophage trafficking via the chemokine receptor CCR2, a model for tumorigenesis[J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(6):e10 993.
- [28] Zhuravel E, Shestakova T, Efanova O, *et al.* Human beta-defensin-2 controls cell cycle in malignant epithelial cells: in vitro study[J]. *Exp Oncol*, 2011, 33(3):114.
- [29] Sun CQ, Arnold R, Fernandez-Golarz C, *et al.* Human beta-defensin-1, a potential chromosome 8p tumor suppressor: control of transcription and induction of apoptosis in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8 542.
- [30] Wang K, Wang JH, Baskaran H, *et al.* Effect of human beta-defensin-3 on head and neck cancer cell migration using micro-fabricated cell islands[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(6):800.
- [31] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646.

(收稿日期:2013-03-12 修回日期:2013-04-16)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0991-2668529。
E-mail:yaoliping0202@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0991-2668520。E-mail:btty2668520@163.com