

HSP27 在卵巢癌顺铂耐药细胞系中的作用

李海燕,王常玉,石 英,翁艳洁,王鸿艳,罗丹枫

Roles of HSP27 in Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer Cells

LI Hai-yan, WANG Chang-yu, SHI Ying, WENG Yan-jie, WANG Hong-yan, LUO Dan-feng

Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding Author: WANG Chang-yu, E-mail: tjwcy@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To investigate the expression and role of HSP27 in Cisplatin-sensitive ovarian cancer cell OV2008 and Cisplatin-resistant ovarian cancer cell CI3K. **Methods** To examine expression of HSP27 gene in OV2008 cells and CI3K cells; siRNA and eukaryotic expression plasmid pEGFP-C1-HSP27 were synthesized and transfected into human ovarian cancer cell by lipo2000, mRNA and protein expressions of HSP27 at different times after transfection were measured by real-time RT-PCR and Western blot, and the drug sensitivity to Cisplatin was detected by MTT and flow cytometry. **Results** (1) The expression of protein and mRNA on HSP27 in CI3K cells were significantly higher than those in OV2008 cells, the differences are significant ($P < 0.05$). (2) Transfection of siRNA 48 h later, the 50% inhibition concentration (IC_{50}) to Cisplatin of CI3K transfected with siRNA was obviously lower than that of empty-vector transfected cells and untransfected cells ($P < 0.05$). Transfection with HSP27 full length plasmid p-HSP27 48 h later, the IC_{50} of OV2008 to Cisplatin was obviously higher than that of empty-vector transfected cells and untransfected cells ($P < 0.05$). (3) Transfection of plasmid siRNA and p-HSP27 48 h, and then treated by Cisplatin 24 h later, the apoptosis rate of CI3K was increased $[(41.42 \pm 0.68)\%]$, compared with empty vector $(28.87 \pm 2.65)\%$ and non-transfected CI3K cells $(26.96 \pm 3.79)\%$ ($P < 0.05$); The apoptosis rate of OV2008 transfected with p-HSP27 $(27.68 \pm 1.64)\%$ was significantly decreased compared with empty vector transfected $(47.52 \pm 3.12)\%$ and non-transfected $(49.32 \pm 2.31)\%$ OV2008 cells ($P < 0.05$). **Conclusion** HSP27 gene expression in CI3K and OV2008 cells could affect sensitivity to Cisplatin, suggesting that HSP27 gene might play an important role on Cisplatin-resistant in ovarian cancer.

Key words: HSP27; Ovarian neoplasm; siRNA; Cisplatin; Drug resistance

摘要:目的 探讨 HSP27 在卵巢癌耐药细胞系及敏感细胞系中的表达及其在卵巢癌顺铂耐药中的作用。**方法** 通过 RT-PCR 及 Western blot 检测卵巢癌细胞株 OV2008 和 CI3K 中 HSP27 mRNA 和蛋白的表达水平;将合成的针对 HSP27 基因的特异性 siRNA 及正义真核表达质粒 pEGFP-C1-HSP27(命名为 p-HSP27),分别转染 CI3K 和 OV2008 细胞。通过 RT-PCR 及 Western blot 检测转染前后 CI3K 及 OV2008 细胞中 HSP27 mRNA 和蛋白表达的变化;MTT 及流式细胞仪分别测定转染前后 CI3K 及 OV2008 细胞对顺铂敏感度的变化。**结果** (1)HSP27 在 CI3K 细胞中的 mRNA 和蛋白表达水平显著高于 OV2008 细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)转染 siRNA 48 h,CI3K 细胞对顺铂的半数抑制浓度(IC_{50})明显低于转染空载体和未转染的 CI3K 细胞($P < 0.05$);转染正义质粒 p-HSP27 48 h,OV2008 细胞对顺铂的 IC_{50} 明显高于转染空载体和未转染的 OV2008 细胞($P < 0.05$);(3)转染 siRNA 及正义质粒 48 h,再用顺铂作用 CI3K 细胞 24 h。转染 siRNA 的 CI3K 细胞的凋亡率比转染空载体和未转染的 CI3K 细胞的凋亡率明显增加,前者明显高于后两者($P < 0.05$);转染正义质粒的 OV2008 细胞的凋亡率比转染空载体和未转染的细胞的凋亡率明显下降,前者明显低于后两者($P < 0.05$)。**结论** CI3K 及 OV2008 细

胞内 HSP27 基因表达的强弱可影响其对顺铂的敏感度,提示 HSP27 可能在卵巢癌顺铂耐药中起重要作用。

关键词: HSP27; 卵巢癌; siRNA; 顺铂; 药物抵抗

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-8578(2011)11-1219-05

收稿日期: 2011-01-05; **修回日期:** 2011-07-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30528012)

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科

通信作者: 王常玉, E-mail: tjwcy@yahoo.com.cn

作者简介: 李海燕 (1982-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事妇科疾病的诊断及治疗

0 引言

铂类药物在卵巢癌的治疗中起重要作用。晚期卵巢癌预后不佳的主要原因是癌细胞对铂类药物的原发和继发性耐药,因此提高卵巢癌患者对顺铂的敏感度,逆转顺铂耐药是卵巢癌治疗中亟待解决的难题。顺铂耐药性产生的确切机制至今不明,以糖蛋白 P-gp、耐药相关蛋白、拓扑异构酶、蛋白激酶 C 的活性、细胞解毒功能及 DNA 损伤修复能力等分子^[1]作为靶点的耐药逆转研究目前仍存在许多难以克服的问题,因此寻找新的耐药分子靶点仍是当前研究的重点。近年来 HSP27 已成为肿瘤化疗耐药中研究的新热点。多项研究发现,在化疗耐受的多种实体瘤组织和细胞中存在 HSP27 表达上调^[2-3]。有研究发现 HSP27 使细胞对柔红霉素、放线菌 D、长春新碱等化疗药物的不良反应减轻,细胞存活数增加^[4],提示 HSP27 可能与化疗耐受相关,目前有关 HSP27 与卵巢癌耐药的关系在国内外尚未有确切的报道。本研究通过检测 HSP27 在 OV2008 及 CI3K 细胞株中的表达,观察封闭 CI3K 细胞中的 HSP27 基因和转染 OV2008 细胞 HSP27 全长正义 cDNA 真核表达载体后这两株细胞对顺铂敏感度的变化,为寻找有效的逆转卵巢癌化疗耐药的靶点提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药物和试剂

人卵巢癌顺铂敏感细胞株 OV2008 及其配对的顺铂耐药细胞株 CI3K 由加拿大渥太华大学妇产科系细胞分子研究中心的 Tsang BK 博士惠赠;顺铂购自南京制药厂;Lipofectamine²⁰⁰⁰ 购自美国 Gibco 公司;四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 购自美国 Sigma 公司;辣根过氧化物酶标记的二抗购自美国 Santa Cruz 公司;抗体 Caspase-8p18、PARP 购自美国 Cell Signaling 公司;兔抗 HSP27 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司;Signal Silence[®] HSP27 siRNA (Human Specific) 及空载体 HK 购自美国 Cell Signaling 公司;HSP27 全长基因的合成及正义全长质粒 pEG-FP-C1-HSP27 的构建由南京金斯特公司完成。

1.2 细胞培养

OV2008 和 CI3K 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 完全培养液在 37℃、5% CO₂、相对湿度 90% 的培养箱中培养,细胞呈贴壁生长。

1.3 RT-PCR 检测 OV2008 和 CI3K 细胞中 HSP27 mRNA 的表达

HSP27 引物序列:上游为 5'-GCAG-GACGAGCATGGCTACA-3',下游为 5'-

CTCGTTGGACTGCG TGG CTA-3';GAPDH 引物序列:上游为 5'-ACGGATTTGGTCGTATT-GGG-3',下游为 5'-TGATTTTGGAGG-GATCTCGC-3',扩增条件:95℃ 预变性 1 min;95℃ 15 s,60℃ 15 s,72℃ 30 s,40 个循环;溶解曲线为 55℃ 30 s,95℃ 30 s,每次在 60℃ 及 72℃ 时同时采集 FAM、HEX 和 ROX 通道的荧光数据。各个基因的表达量均用其相应的 GAPDH 基因的量进行校正。目的基因的拷贝数计算公式: $X = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。 $\Delta\Delta Ct = (Ct, target - Ct, reference) sample - (Ct, target - Ct, reference) normal$ 。每个样本至少重复 3 次。结果采用 Sigma plot 10.0 软件分析。

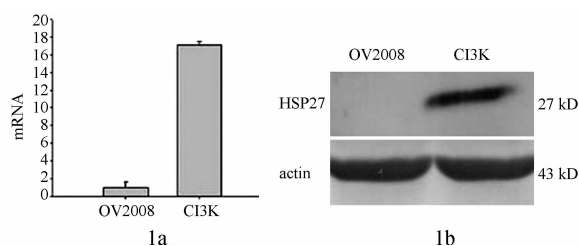
1.4 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件对实验数据进行统计分析。所有实验结果均来自至少 3 组平行或 3 次重复实验,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各实验组与对照组采用方差分析,组间差异显著性检验采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HSP27 mRNA 在 OV2008、CI3K 细胞中的表达

CI3K、OV2008 细胞中 HSP27 mRNA 表达水平分别为:(1.04 ± 0.05)和(0.14 ± 0.02);在蛋白水平的表达分别为:(1.07 ± 0.03)和(0.048 ± 0.05),CI3K 细胞中的 HSP27 在 mRNA 及蛋白水平的表达均显著高于 OV2008 细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



1a: the expression levels of mRNA in OV2008 and CI3K cells; 1b: the expression levels of protein in OV2008 and CI3K cells

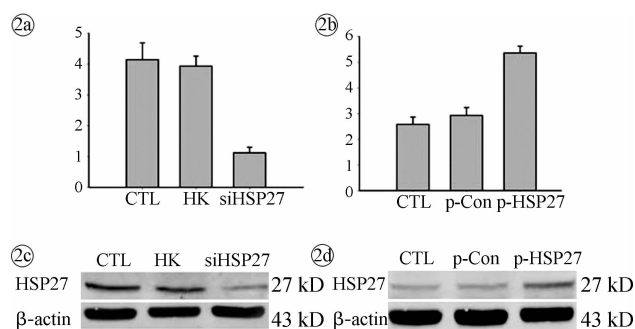
图 1 HSP27 在 OV2008 和 CI3K 细胞中的 mRNA 和蛋白表达水平

Figure 1 The mRNA and protein expression levels of HSP27 in OV2008 and CI3K cells

2.2 siRNA 及正义质粒转染前后 CI3K 及 OV2008 细胞中 HSP27 mRNA 及蛋白的表达

转染 48 h 后,RT-PCR 检测发现,siHSP27/CI3K 中 HSP27 mRNA 的表达强度明显减弱(0.52 ± 0.07),相对转染空载体的 HK/CI3K 细胞(0.98

± 0.02)和未转染的 CI3K (1.01 ± 0.03)细胞,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而转染 p-HSP27 的 OV2008 其 HSP27 mRNA 的表达明显增强 (0.84 ± 0.06),相对转染空载体的 OV2008/p-Con 细胞 (0.45 ± 0.02)和未转染的 OV2008 细胞 (0.41 ± 0.03),差异有统计学意义 ($P < 0.05$);同时,Western blot 检测发现,siHSP27 /CI3K 中 HSP27 蛋白的表达强度明显减弱 (0.57 ± 0.03),相对转染空载体的 HK/CI3K 细胞 (1.00 ± 0.02)和未转染的 CI3K 细胞 (1.03 ± 0.04),差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 OV2008/p-HSP27 中 HSP27 蛋白的表达强度 (0.91 ± 0.12)明显增强,相对转染空载体的 OV2008/p-Con 细胞 (0.51 ± 0.08)和未转染的 OV2008 细胞 (0.54 ± 0.05),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。



2a: the expression levels of HSP27 mRNA in transfected CI3K cells; 2b: the expression levels of HSP27 mRNA in transfected OV2008 cells; 2c: the expression levels of HSP27 protein in transfected CI3K cells; 2d: the expression levels of HSP27 protein in transfected OV2008 cells

图 2 siRNA 及正义质粒转染前后 CI3K 及 OV2008 细胞中 HSP27 mRNA 及蛋白的表达

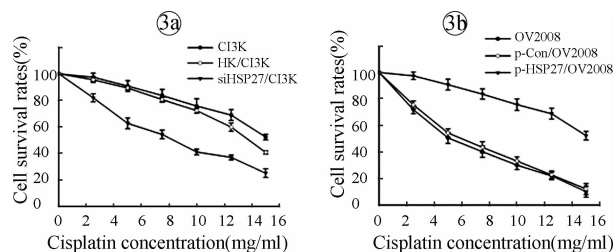
Figure 2 The expression levels of mRNA and protein on HSP27 in transfected CI3K and transfected OV2008 cells

2.3 转染前后 CI3K 及 OV2008 细胞对顺铂敏感度的变化

转染 48 h 后,发现未转染的 CI3K 及 OV2008 细胞对顺铂的 IC_{50} 值分别为 (17.6 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$ 和 (4.2 ± 0.7) $\mu\text{mol/L}$,转染 siRNA 及 p-HSP27 后,其 IC_{50} 值分别为 (7.7 ± 0.3) $\mu\text{mol/L}$ 和 (14.3 ± 0.4) $\mu\text{mol/L}$,转染前后比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);而转染空载体 HK 和 p-Con 的 CI3K 及 OV2008 细胞的 IC_{50} 值分别为 (15.0 ± 0.3) $\mu\text{mol/L}$ 和 (4.7 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$,与未转染的 CI3K 及 OV2008 细胞的 IC_{50} 值 (17.6 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$ 和 (4.2 ± 0.7) $\mu\text{mol/L}$ 比较,差异无统计学意义 ($P < 0.05$),见图 3。

2.4 转染 siHSP27 及 p-HSP27 前后两株细胞凋亡率的变化

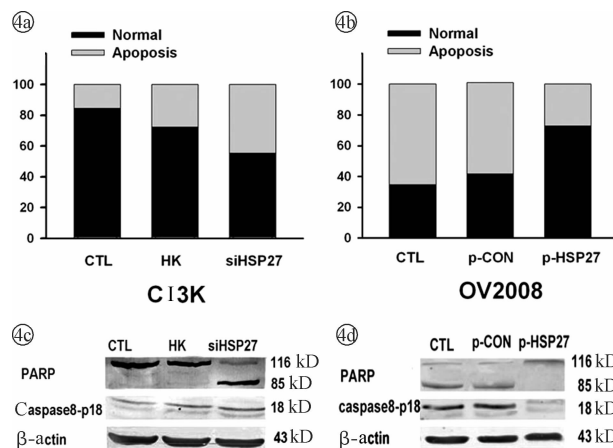
5 $\mu\text{mol/L}$ 顺铂作用 24 h 后,转染 siHSP27 的



3a: the sensitivity to Cisplatin of CI3K cells transfected siHSP27; 3b: the sensitivity to Cisplatin of OV2008 cells transfected p-HSP27

图 3 转染前后 CI3K 及 OV2008 细胞对顺铂敏感度变化
Figure 3 The change of Cisplatin sensitivity on CI3K and OV2008 cells after transfection

CI3K 细胞凋亡率为 (41.42 ± 0.68)% 明显较转染空载体的 (28.87 ± 2.65)% 和未转染的 CI3K 细胞的 (26.96 ± 3.79)% 高,分别比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),而转染空载体和未转染的 CI3K 细胞凋亡率间差异则没有统计学意义 ($P > 0.05$)。Western blot 检测显示,转染 48 h 并用 5 $\mu\text{mol/L}$ Cisplatin 处理 24 h 后,发现转染 HSP27 siRNA 组有明显的 Caspase-8 p18 及 PARP 的活性裂解片段, HK 组和空白对照组则不明显,而 OV2008 细胞转染后与上述结果相反,见图 4。



4a: the apoptosis rate of CI3K cells before and after transfected with siRNA or p-HSP27; 4b: the apoptosis rate of OV2008 cells before and after transfected with siRNA or p-HSP27; 4c: the expression of Caspase-8p18 and PARP in CI3K cells, transfection of plasmid siRNA and p-HSP27 48 h, then treatment with Cisplatin 5 $\mu\text{mol/L}$ that has been incubated for 24 h; 4d: the expression of Caspase-8p18 and PARP in CI3K cells, transfection of plasmid siRNA and p-HSP27 48h, then treatment with Cisplatin 5 $\mu\text{mol/L}$ that has been incubated for 24 h

图 4 转染 siHSP27 及 p-HSP27 前后两株细胞凋亡率的变化

Figure 4 The cells apoptosis rate changer after transfection on siHSP27 and p-HSP27

3 讨论

热休克蛋白 27(heat shock protein 27, HSP27)是人细胞中发现的一种相对分子质量为 27 kD 的 HSP^[5],又名热休克蛋白 B1(heat shock protein B1, HSPB1)、热休克蛋白 25(heat shock protein 25, HSP25),是热休克蛋白家族中的小分子热休克蛋白亚家族(sHSP 亚家族)的重要一员。基因定位在 7q11.23,全长 1 689 bp。其重要的生物学功能是保护细胞免受环境中自由基、热、缺血和毒性物质等各种应激因素导致的损伤,促进蛋白质的正确折叠、组装和纠正蛋白质的错误结构,具有分子伴侣作用^[6-7]。此外,HSP27 也参与细胞的增殖、分化及细胞凋亡的信号转导调节等^[8-9]。HSP27 蛋白自发现以来由于其在恶性肿瘤广泛高表达而备受关注,已有报道 HSP27 在乳腺癌、肾细胞癌、骨肉瘤、子宫内膜癌中高表达,且与肿瘤的恶性程度及临床预后呈正相关^[10-12]。Wu 等^[13]将 HSP27 cDNA 转染小鼠胚胎干细胞,高表达 HSP27 的细胞获得抗顺铂以及镉、砷和汞化合物的能力。Chung 等^[14]研究显示,高表达 HSP27 的肿瘤细胞对阿霉素的抵抗能力增加。Vargas-Roig 等^[15]的研究结果显示,HSP27、HSP70 的高表达确实与药物诱导的乳腺癌患者耐药的发生有关。这些研究显示,HSP27 蛋白的高表达可能参与肿瘤耐药的形成。本研究发现,卵巢癌顺铂敏感细胞株 OV2008 HSP27 mRNA、蛋白表达水平明显低于顺铂耐药细胞株 CI3K,提示 HSP27 蛋白可能参与了卵巢癌细胞顺铂的耐药。

本实验应用 RNA 干扰技术特异性沉默卵巢癌顺铂抵抗细胞 CI3K 中的 HSP27 表达后,发现 HSP27 蛋白的表达明显下降,证实了 RNA 干扰技术能有效地阻断 HSP27 的表达。进一步的研究发现,CI3K 细胞中 HSP27 的基因及蛋白表达下降后,CI3K 细胞对顺铂的敏感度显著增强,顺铂诱导其相应细胞的凋亡率明显增加,这说明降低 HSP27 基因及蛋白的表达在一定程度上逆转了卵巢癌细胞对顺铂的耐受性,增加了卵巢癌细胞对顺铂的敏感度。顺铂敏感细胞株 OV2008 在转染 HSP27 全长正义真核表达质粒后,随着 HSP27 的表达明显上调,OV2008 细胞的凋亡率明显受到抑制,对顺铂的敏感度也显著降低,说明 HSP27 的表达上调在一定程度上增加了卵巢癌细胞对顺铂的耐药性。以上结果表明,卵巢癌细胞中 HSP27 表达的高低与卵巢癌对顺铂的耐药性关系密切,HSP27 表达越高,细胞对顺铂的敏感度越低,反之,HSP27 表达越低,细胞对顺铂的敏感度越高。因而,把 HSP27 基因作为治疗

对顺铂耐药的卵巢癌的新的靶点具有理论价值和实际意义。

尽管目前对卵巢癌顺铂耐药机制研究很多,但尚无明确结论。我们知道顺铂属于细胞毒药物,而细胞毒药物主要是通过诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤生长作用的。目前较为明确的细胞凋亡信号通路主要有两条,即外源性非线粒体通路和内源性线粒体通路。以往的大多研究表明,HSP27 能够特异性地干扰线粒体途径的胱天蛋白酶(Caspase)依赖性细胞死亡^[16],HSP27 能够与 Caspase3 结合,抑制 Caspase9 的活化^[17],而 PARP 为 Caspase3 的底物,激活的 Caspase3 可裂解相应的胞核内底物 PARP 及其他底物,被 Caspase3 裂解后的 PARP 失去了对 DNA 的修复功能,使细胞顺利进入凋亡。Chauhan 等^[18]推测 HSP27 可能是通过抑制内源性的线粒体途径来阻止细胞凋亡的。本实验中,我们发现在 CI3K 细胞中,用 siRNA 封闭 HSP27 基因的表达后,再用顺铂处理其相应细胞,发现 Caspase8 被激活,其功能片段 Caspase8-p18 的活性增强,同时,与凋亡相关的大小为 85 kD 的 PARP 的裂解活性片段也明显增加,CI3K 细胞对顺铂的敏感度增强,细胞的凋亡率增加。反之,在 OV2008 细胞中转染 p-HSP27,上调 HSP27 的表达后,Caspase8-p18 的活性及 PARP 的裂解片段受到抑制,细胞对顺铂的敏感度降低,相应的细胞的凋亡率下降。上述现象说明,在卵巢癌细胞株中,HSP27 可能是通过负性调节 Caspase8 及 PARP 来参与细胞凋亡的。至于有没有细胞色素 C 及 Caspase 的其他成员的参与及其具体的调节方式仍需作进一步的深入研究,只有明确了 HSP27 参与抑制调控细胞凋亡的具体途径,我们才能着手于从哪一环节来干预 HSP27 的表达,才有可能应用于临床,给对顺铂耐药的卵巢癌患者带来希望。

综上所述,HSP27 参与了卵巢癌细胞对顺铂的耐药,在卵巢癌的顺铂耐受中发挥了重要作用,但 HSP27 的功能极为复杂,其确切的作用机制需进一步的研究。随着 HSP27 与卵巢癌细胞耐药机制的深入研究,有望成为逆转卵巢肿瘤耐药的新靶点,以进一步提高铂类化疗药物治疗卵巢癌的疗效。

参考文献:

- [1] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(8):573-584.
- [2] Yamamoto K, Okamoto A, Isonishi S, et al. Heat shock protein 27 was up-regulated in Cisplatin resistant human ovarian tumor cell line and associated with the Cisplatin resistance [J]. Cancer Lett, 2001, 168(2):173-181.

- [3] Yang YX, Xiao ZQ, Chen ZC, et al. Proteome analysis of multidrug resistance in vincristine- resistance human gastric cancer cell line SGC7901/VCR[J]. *Proteomics*, 2006, 6(6): 2009-2021.
- [4] Huot J, Roy G, Lambert H, et al. Increased survival after treatments with anticancer agents of Chinese hamster cells expressing the human Mr 27, 000 heat shock protein[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(19): 5245- 5252.
- [5] Morino M, Tsuzuki T, Ishikawa Y, et al. Specific expression of HSP27 in human tumor cell lines in vitro[J]. *In Vivo*, 1997, 11(2): 179-184.
- [6] Arrigo AP. The cellular "networking" of mammalian Hsp27 and its functions in the control of protein folding, redox state and apoptosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 594: 14-26.
- [7] Arrigo AP. Hsp27: novel regulation of intracellular redox state [J]. *IUBMB Life*, 2001, 52(6): 303-307.
- [8] Ciocca DR, Vargas-Roig LM. Hsp27 as a prognostic and predictive factor in cancer[J]. *Prog Mol Subcell Biol*, 2002, 28: 205-218.
- [9] Latchman DS. HSP27 and cell survival in neurons[J]. *Int J Hyperthermia*, 2005, 21(5): 393-402.
- [10] Ioachim E, Tsanou E, Briasoulis E, et al. Clinicopathological study of the expression of hsp27, pS2, cathepsin D and metal- othionein in primary invasive breast cancer[J]. *Breast*, 2003, 12(2): 111-119.
- [11] Binder RJ, Vatner R, Srivastava P. The heat-shock protein receptors : some answers and more questions[J]. *Tissue Antigens*, 2004, 64(4): 442-451.
- [12] Sun Y, MacRae TH. Small heat shock proteins : molecular structure and chaperone function[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(21): 2460-2476.
- [13] Wu W, Welsh MJ. Expression of the 25-kDa heat-shock protein (HSP27) correlates with resistance to the toxicity of cadmium chloride, mercuric chloride, cis-platinum (II)-diamine dichloride, or sodium arsenite in mouse embryonic stem cells transfected with sense or antisense HSP27 cDNA [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 141(1): 330- 339.
- [14] Chung YM, Park S, Park JK, et al. Establishment and characterization of 5-fluorouracil-resistant gastric cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2000, 159(1): 95-101.
- [15] Vargas-Roig LM, Gago FE, Tello O, et al. Heat shock protein expression and drug resistance in breast cancer patients treated with induction chemotherapy [J]. *Int J Cancer*, 1998, 79(5): 468-475.
- [16] Rocchi P, Jugpal P, So A, et al. Small interference RNA targeting heat-shock protein 27 inhibits the growth of prostatic cell lines and induces apoptosis via caspase-3 activation in vitro [J]. *BJU Int*, 2006, 98(5): 1082-1089.
- [17] Paul C, Manero F, Gonin S, et al. HSP27 as a negative regulator of cytochrome C releases [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(3): 816-834.
- [18] Chauhan D, Li G, Hideshima T, et al. Hsp27 inhibits release of mitochondrial protein Smac in multiple myeloma cells and confers dexamethasone resistance[J]. *Blood*, 2003, 102(9): 3379-3386.

[编辑校对:刘红武]