

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.05.014

SIRT7 研究进展

韩艳艳 综述 于世鹏 审校
(济宁医学院附属医院兖州院区, 济宁 272029)

摘 要 SIRT7 是 Sirtuins 蛋白家族(组蛋白去乙酰化酶类)成员之一,位于 17 号亚染色体(17q25.3)的单拷贝基因。以往研究多集中在 SIRT1 ~ SIRT6,近年来,随着对 SIRT7 研究的不断深入,发现其对特定底物具有脱乙酰化酶活性,可通过多种途径参与基因转录、蛋白质合成、染色体重构及细胞应激等过程的调节。此外, SIRT7 还参与相关疾病及衰老的发生发展过程。本文就近年来 SIRT7 研究进展作一综述。

关键词 SIRT7;催化活性;细胞应激;疾病;衰老

中图分类号:R730.2 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)10-353-05

The recent advance in SIRT7

HAN Yanyan, YU Shipeng
(Yanzhou Hospital of the Affiliated Hospital of Jining Medical University, jining 272029, China)

Abstract: Objective SIRT7 is one member of sirtuins protein family (histone deacetylase complex enzymes), which is a single copy gene located on chromosome 17 (17q25.3). Previous studies mostly focused on SIRT1 ~ SIRT6. In recent years, SIRT7 showed acetylase activity in some studies. And SIRT7 could regulate gene transcription, protein synthesis, chromosome remodeling and cell stress and other processes of regulation through a variety of ways. In addition, it is involved in the regulation of related diseases and the occurrence and development of aging. The present work makes a brief review of the mechanism of SIRT7 involved in the process.

Keywords: SIRT7; Catalytic activity; Cell stress; Disease; Aging

Sirtuins 是一种从细菌到人类高度保守的去乙酰化酶类,人类 Sirtuins 家族成员有 7 个: SIRT1 ~ SIRT7。Sirtuins 蛋白具有催化酶的活性,包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸酶活性(依赖 NAD⁺ 的脱乙酰酶活性)、ADP-核糖基转移酶活性,可能还有脱酰酶的活性^[1]。另外, SIRT7 还介导不同的细胞功能,包括细胞周期、增殖、凋亡、衰老、基因组稳定性和新陈代谢等生理过程^[2]。Sirtuins 蛋白失调会导致机体出现一系列病理变化,如癌症、神经退行性疾病和代谢病。

1 SIRT7 结构、定位及其表达

1.1 结构

SIRT7 基因是位于 17 号亚染色体(17q25.3)的单拷贝基因,其序列跨度 6.2 kb。SIRT7 蛋白由 400 个氨基酸组成^[3]。

1.2 定位

SIRT7 通过两种富含碱性氨基酸的定位信号定位于核仁:一个位于 61 和 75 之间的氨基酸,另一个位于 392 与 400 之间氨基酸的 C 端。在缺乏葡萄糖诱导应激时绿色荧光蛋白标记的 SIRT7 会从核仁到核浆重新分配^[4]。在核糖核酸酶 A 或放线菌素 D(pre-rRNA 合成的抑制剂)治疗时 SIRT7 也重新分配。因此,定位信号以及 RNA 的存在对 SIRT7 在核仁中的定位有重要作用。SIRT7 的亚细胞定位会随着有丝分裂的各个阶段及细胞所处的状态不同而重新分配。

1.3 表达

在小鼠所有组织中 SIRT7 mRNA 都有表达。非增殖性组织如肌肉、心脏和大脑 SIRT7 表达水平低,但在新陈代谢活跃的组织像肝脏、脾脏和睾丸则呈高表达^[5]。但随着年龄的增长, SIRT7 表达水

平会逐渐减少^[6]。

MicroRNA(微小核糖核酸)、mir-125-5-p 和 mir-125 b 被认为是 SIRT7 的内源性调节器^[7],其与 SIRT7 第 3 非编码区 UTR 结合,使 SIRT7 表达水平下调,从而减弱 SIRT7 特定 siRNA 引起的反应^[8]。膀胱癌患者体内 hsa-mir-125 b 表达下调导致 SIRT7 表达水平升高。最近发现 SIRT7 的另外一个调节器 Mybbp1a 可抑制 SIRT7 脱乙酰化酶活性,其机制还需进一步研究。

2 SIRT7 功能

2.1 SIRT7 与催化活性

Sirtuins 蛋白中有催化活性的组氨酸残基是位于 SIRT7 188 位的氨基酸保守序列。而 SIRT7 不是对所有底物都表现出脱乙酰化酶活性。Vakhrusheva 等^[9]发现以 p53-K382/diAc 为底物时 SIRT7 表现出脱乙酰化酶活性。Barker^[10]等认为在体内 p53 不是 SIRT7 的直接底物,其乙酰化作用不受 SIRT7 影响。Michishita 认为 SIRT7 没有脱乙酰酶活性与 p53 肽含乙酰化 K382 以及组蛋白 H4 肽含乙酰化的 K16 残基有关^[11]。Barber 等发现 H3K18 是 SIRT7 表现出脱乙酰化酶活性的特异底物。因为 SIRT7 缺乏 DNA 结合域,其介导 H3K18 脱乙酰化的作用仅限于乙酰化水平启动子的特定基因,Mybbp1a 蛋白通过与 SIRT7 绑定抑制其脱乙酰化酶活性。SIRT7 的另一个底物是 PAF53(RNA 聚合酶的亚基复合体),SIRT7 维持 PAF53 脱去乙酰基的状态,脱去乙酰基的 PAF53 是 rDNA 转录必需的。

核磷蛋白(NPM1)也是 SIRT7 发挥催化活性的底物。体内的 NPM1 乙酰化水平表达会随 SIRT7 的超表达而降低。然而,当 P300(NPM1 已知乙酰转移酶)与 SIRT7 共转染时 SIRT7 才会表现出脱乙酰酶的活性^[12]。最近发现 SIRT7 的一个新底物是 GABP β 1。SIRT7 脱去 GABP- β 1 的 3 个不同赖氨酸残基(K69、K340 和 K369)乙酰基维持其二聚作用能力,敲除 SIRT7 基因的小鼠中 GABP β 1 高度乙酰化,SIRT7 超表达会大大减少 GABP β 1 的乙酰化水平^[13]。就目前研究发现,只有 p53、H3K18、NPM1 和 GABP- β 1 是 SIRT7 表现出脱乙酰酶活性的已知底物。

2.2 SIRT7 与 rDNA 转录

核仁是核糖体 RNA 合成(或 rDNA 转录)和初

期核糖体组装的主要场所。SIRT7 定位于核仁提示 SIRT7 与转录密切相关^[14]。SIRT7 是 RNA 聚合酶 I 复合物的一部分,其通过 UBF(上游绑定因子)介导相互作用。低水平的 SIRT7 使核糖体 RNA 合成速度减慢了约 50%^[15]。Sirtinol 介导的抑制 rDNA 转录,特定作用于 SIRT7。SIRT7 下调时会减少核糖体蛋白 RPA194(最大的 RNA 聚合酶亚基)的表达导致 RNA 聚合酶 I 的表达水平减少^[16],SIRT7 对赖氨酸 PAF53 脱乙酰作用也会影响 rDNA 转录。CBP 或 SIRT7 的减少都会引起核糖体 RNA 前体的合成减少。在应激条件下,SIRT7 从核仁到核浆重新分配,同样抑制 rDNA 转录^[4]。

2.3 SIRT7 与蛋白质合成

Kim 等^[7]首次报道 SIRT7 与蛋白质的合成有关,SIRT7 和 RNA 聚合酶 III 都与 tRNA 和 5s rRNA 的合成有关。然而,SIRT7 超表达不会增加蛋白质合成率。因此,SIRT7 可能间接影响蛋白质的合成。

2.4 SIRT7 与染色体重构

大部分 Sirtuins 蛋白包括 SIRT7 通过组蛋白去乙酰化酶的作用修饰核染色体。研究发现 SIRT7 与 Mybbp1a(B-WICH 复合物的的重要组成部分)相互作用,Mybbp1a 超表达会抑制 SIRT7 介导 H3K18 脱乙酰化酶活性。因此,SIRT7 进行核染色体修饰与 B-WICH 复合物密切相关。

2.5 SIRT7 与细胞应激

最近有报道 SIRT7 在抗应激方面的作用。缺氧、未折叠蛋白质引起的内质网应激,基因组损伤和低葡萄糖诱导的营养应激等表明 SIRT7 对细胞的生存起到了很重要的调节作用。

2.5.1 缺氧应激 SIRT7 在有或无催化活性的条件下都能下调缺氧诱导因子(HIF)。SIRT7 通过羟基化作用于 HIF 介导的蛋白质。相反,低水平的 SIRT7 会增加异位 HIF 的表达及转录活性^[17]。因此,SIRT7 有助于细胞逃避缺氧应激的状态。

2.5.2 低血糖应激 细胞转录翻译过程与能量具有内在联系。AMPK 蛋白激酶就是这样一个传感器分子,在低葡萄糖的条件下切断核糖体蛋白质合成^[18]。低葡萄糖或低能量时体内 SIRT7 在核仁、核浆重新分配,导致 PAF53 被 CBP 高度乙酰化,PAF53 乙酰化使基因启动子无法补充聚合酶 I 导致 DNA 转录过程终止。因此,SIRT7(促进 PAF53

乙酰化)通过传感细胞能量水平(细胞 NAD^+ 水平)终止 rDNA 转录,细胞应激时 SIRT7 能减少自身耗能。

2.5.3 内质网(ER)应激 ER 是蛋白质折叠和分泌的主要场所。ER 应激诱导细胞中未折叠蛋白质的蓄积或钙储备的耗损。ER 应激的特点是内质网中分子伴侣水平增加,未折叠蛋白质的降解和 mRNA 的翻译过程停止,是可逆的适应性反应。Shin 等认为 SIRT7 有减轻 ER 应激的作用。在 ER 应激条件下, X 盒结合蛋白 1(XBP1)导致 SIRT7 转录上调以增加 SIRT7 蛋白质的水平。SIRT7 上调反过来降低 ER 应激反应蛋白质的表达。ER 应激时, SIRT7 通过 MYC 蛋白介导参与核糖体蛋白的转录启动子来下调转录从而抑制核糖体蛋白质的合成(RPS20 RPS14)及 mRNA 的翻译^[19]。因此, SIRT7 在 ER 应激中有很重要的作用。

2.5.4 基因组损伤应激 Sirtuins 蛋白常被认为是基因组的守护者。在不利的条件下酵母 SIRT2 及哺乳动物 SIRT1、SIRT3 和 SIRT6 相互作用维持基因组的完整性^[20], SIRT7 在维持基因组完整性的研究还不是很透彻,但其通过 p53 调节或修复 DNA 损伤有助于维持基因组的稳定性。由于缺乏 SIRT7 会使 p53 高度乙酰化,所以敲除 SIRT7 基因的小鼠其生存能力会下降。在 DNA 损伤的条件下, SIRT7 超表达会抑制压力激活蛋白激酶(SAPK)、p38 和 JNK 的活性,从而发挥对基因组的保护作用。

3 SIRT7 与疾病

SIRT7 与疾病的关系主要来自对敲除 SIRT7 基因小鼠的研究。敲除 SIRT7 基因的小鼠表现出心脏病变和肝功能障碍。

3.1 心脏疾病

Vakhrusheva 等^[9]研究发现敲除 SIRT7 基因有维护心脏健康的作用。基因敲除 SIRT7 后小鼠出现退行性心脏肥大。在基因敲除 SIRT7 早期阶段(3 个月)小鼠未发现心脏重量增加,但从 7 个月开始心肌细胞凋亡数增加。敲除 SIRT7 的小鼠心脏组织学检查显示胶原蛋白 III 和胶原蛋白 VI 的纤维化和内在溶酶体脂褐素沉积。基因敲除 SIRT7 小鼠可见血液中 T 淋巴细胞、粒细胞数及 IL-12、IL-13 明显增加,提示炎症反应增强。这些小鼠血乳酸水平增加提示其活动耐力降低,归因于心肌功

能不全。由于线粒体有氧呼吸复合物 I 和复合物 IV 的数量减少,有氧呼吸减弱导致小鼠心肌功能不全,进一步降低小鼠活动耐力^[21]。

3.2 肝脏疾病

敲除 SIRT7 129Sv 片段的小鼠肝细胞脂质堆积与人类脂肪肝相似,其肝细胞中甘油三酯含量增加 2.5 倍,炎性标记物也增加。由于脂肪生成的基因表达增加导致脂肪含量增加,而脂肪酸氧化酶的表达没有增加。低密度脂蛋白分泌减少导致肝脏脂肪输出受损。因此,删除 SIRT7 基因的小鼠易患肝脂肪变性。基因敲除 SIRT7 小鼠体重正常但出现肝脂肪变性且血浆甘油三酯和游离脂肪酸水平增加。

给予高脂饮食,敲除 SIRT7 基因的小鼠(A 组)较野生型小鼠(B 组)表现出抗体重增加。A 组比 B 组小鼠出现较少的肝脂质蓄积(甘油三酯和胆固醇)。这些老鼠甘油三酯合成相关的基因如 monoacylglycerol(单酰基甘油)O-acyltransferase 1(O-酰基转移酶甾醇)(Mogat1) Cidea Cidec 表达减少。SIRT7 保护 TR4 免受蛋白溶酶体的降解从而调节肝脂质稳态。A 组小鼠 SIRT7 缺乏其抑制 DCAF1/DDB1/CUL4B 复合物泛素化的活性减弱导致 TR4 降解。因此,在高脂饮食时,敲除 TR4 的小鼠会抗肝脂肪变性^[22]。SIRT7 通过联合 SIRT1 并抑制其作用进而促进脂肪生成。缺乏 SIRT7 可减少肝脏中脂肪生成。低水平的 SIRT1 可能会逆转这种表型,促进脂质动员^[23]。综上所述, SIRT7 对肝脏脂质代谢有调节作用可以肯定,但其主要途径仍未达成一致,还需进一步研究。

3.3 恶性肿瘤

一般来说已经很难把 Sirtuins 蛋白作为癌基因或抑癌基因。相反,发现 SIRT7 对目前研究的癌症如甲状腺癌、乳腺癌、膀胱癌、肝癌和结直肠癌均起上调作用,因此,被视为一个潜在的癌基因。SIRT7 水平减少会使这些细胞系减弱其增殖或致癌能力。Barker 等认为 SIRT7 维持癌症表型的表达。还发现 SIRT7 维持 H3K18 脱去乙酰基的状态往往与存活率较低的侵袭性恶性肿瘤有关。SIRT7-ELK4 联合对肿瘤的发生发展十分重要。低水平的 ELK4 使 SIRT7 超表达对肿瘤抑制基因的抑制作用减弱。敲除 SIRT7 的癌细胞中,由于 SIRT7 缺乏的细胞中 H3K18 无法脱乙酰化,使癌变受到抑制,肿瘤体积显著减小。因此, SIRT7 维持癌细胞的致癌特

性^[24]。结直肠癌细胞系中 SIRT7 超表达增加了他们体内及体外循环中的生长率及侵袭性, SIRT7 超表达与预后不良相关。在头颈部鳞状细胞癌中的研究则提示所有 Sirtuins 蛋白包括 SIRT7 在转录水平表达减少^[25]。这可能是由于 SIRT7 一方面通过 H3K18 脱乙酰作用维持其致癌性, 另一方面增强 rDNA 转录活性, 满足核糖体合成的需求以备癌细胞更快的增殖。SIRT7 的致肿瘤性本身似乎并不强大, 仅仅是 SIRT7 自身的超表达并不会造成细胞的致癌性转化。因此, SIRT7 在癌细胞表达增加最有可能是满足核糖体 RNA 及核糖体蛋白生物合成的需求。

4 SIRT7 与衰老

Sirtuins 蛋白家族的最早成员 SIRT2 最初是在长寿的酵母突变体中被发现的。Sirtuins 蛋白也参与了哺乳动物衰老进程。研究显示在哺乳动物中除 SIRT6 外家族中其他成员未发现直接抗老化的作用。敲除 SIRT7 基因的小鼠显示其平均寿命下降约 60%, 主要归因于其心脏缺陷^[26]。最近的研究中发现敲除 SIRT7 基因的老年鼠听力丧失, 因为大脑听觉阈值反应(ABR)声音的频率增加。喜树碱诱导 HEK293FT 细胞衰老导致 SIRT7 表达水平减少, SIRT7 水平减少使 NPM1 乙酰化水平增加又加剧细胞进一步衰老。这些研究表明 SIRT7 水平下降与衰老的发生及寿命有关联。然而, SIRT7 超表达是否可以延缓衰老的发生或老化进程, 仍需进一步研究。

5 结语

近年来, 随着对 SIRT7 的研究增多, 发现其对细胞的各种应激、疾病的调节中有着重要作用。然而 SIRT7 对肝脂肪变性的作用目前尚未能达成共识。SIRT7 可能是促进肿瘤发生, 但以其他致癌基因(如突变 Ras)为背景时, SIRT7 是否还会促进肿瘤的发生研究较少尚需进一步探索。目前虽应用多种蛋白质组学方法研究发现 p53、H3K18、NPM1 和 GABP-β1 是 SIRT7 表现出脱乙酰酶活性的已知底物, 但其他的催化活性研究甚少。相信随着对 SIRT7 研究的不断深入, 上述问题会逐渐被阐述, 有望将 SIRT7 从分子生物水平应用到临床工作中, 成为疾病防治的新靶点。

参考文献:

- [1] Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-238. DOI: 10. 1038/nrm3293.
- [2] Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253-295. DOI: 10. 1146/annurev. pathol. 4. 110807. 092250.
- [3] Voelter-Mahlknecht S, Letzel S, Mahlkecht U. Fluorescence in situ hybridization and chromosomal organization of the human Sirtuin 7 gene[J]. *Int J Oncol*, 2006, 28(4): 899-908. DOI: 10. 3892/ijo. 28. 4. 899.
- [4] Chen S, Seiler J, Santiago-Reichert M, et al. Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7[J]. *Mol Cell*, 2013, 52(3): 303-313. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2013. 10. 010.
- [5] Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(9): 1075-1080. DOI: 10. 1101/gad. 1399706.
- [6] Kiran S, Chatterjee N, Singh S, et al. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal[J]. *FEBS J*, 2013, 280(14): 3451-3466. DOI: 10. 1111/febs. 12346.
- [7] Kim JK, Noh JH, Jung KH, et al. Sirtuin7 oncogenic potential in human hepatocellular carcinoma and its regulation by the tumor suppressors MiR-125a-5p and MiR-125b[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1055-1067. DOI: 10. 1002/hep. 26101.
- [8] Han Y, Liu Y, Zhang H, et al. Hsa-miR-125b suppresses bladder cancer development by down-regulating oncogene SIRT7 and oncogenic long noncoding RNA MAL-AT1[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(23): 3875-3882. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2013. 10. 023.
- [9] Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice[J]. *Circ Res*, 2008, 102(6): 703-710. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 107. 164558.
- [10] Barber M F, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation[J]. *Nature*, 2012, 487(7405): 114-118. DOI: 10. 1038/nature11043.
- [11] Michishita E, Park JY, Burneskis JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins[J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(10): 4623-4635. DOI: 10. 1091/mbc. E05-01-0033.

(下转第 361 页)

Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, 1996, 24: 275-286. DOI: 10. 1007/BF01041113.

- [16] 童林荟. 环糊精化学-基础与应用[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 134, 163-176.
- [17] Hapiot F, Tilloy S, Monflier E. Cyclodextrins as supramo-

lecular hosts for organometallic complexes[J]. Chemical Reviews, 2006, 106 (3): 767-781. DOI: 10. 1021/cr050576c.

(收稿日期 2016-07-15)

(上接第 356 页)

- [12] Lee N, Kim D K, Kim E S, et al. Comparative interactions of SIRT6 and SIRT7: Implication of functional links to aging [J]. Proteomics, 2014, 14 (13): 1610-1622. DOI: 10. 1002/pmic. 201400001.
- [13] Ryu D, Jo YS, Lo Sasso G, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABPβ1 controls mitochondrial function[J]. Cell Metab, 2014, 20 (5): 856-869. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2014. 08. 001.
- [14] Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription [J]. Genes Dev, 2006, 20 (9): 1075-1080. DOI: 10. 1101/gad. 1399706.
- [15] Tsai YC, Greco TM, Cristea IM. Sirtuin 7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis[J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13 (1): 73-83. DOI: 10. 1074/mcp. M113. 031377.
- [16] Tsai YC, Greco TM, Boonmee A, et al. Functional proteomics establishes the interaction of SIRT7 with chromatin remodeling complexes and expands its role in regulation of RNA polymerase I transcription[J]. Mol Cell Proteomics, 2012, 11 (5): 60-76. DOI: 10. 1074/mcp. M111. 015156.
- [17] Hubbi ME, Hu H, Kshitiz, et al. Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (29): 20768-20775. DOI: 10. 1074/jbc. M113. 476903.
- [18] Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8 (10): 774-785. DOI: 10. 1038/nrm2249.
- [19] Shin J, He M, Liu Y, et al. SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease

[J]. Cell Rep, 2013, 5 (3): 654-665. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2013. 10. 007.

- [20] Sundaresan NR, Samant SA, Pillai VB, et al. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70 [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28 (20): 6384-6401. DOI: 10. 1128/MCB. 00426-08.
- [21] Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, et al. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway [J]. Cell Metab, 2014, 19 (4): 712-721. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2014. 03. 006.
- [22] Kang HS, Okamoto K, Kim YS, et al. Nuclear orphan receptor TAK1/TR4-deficient mice are protected against obesity-linked inflammation, hepatic steatosis, and insulin resistance [J]. Diabetes, 2011, 60 (1): 177-188. DOI: 10. 2337/db10-0628.
- [23] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-γ [J]. Nature, 2004, 429 (6993): 771-776. DOI: 10. 1038/nature02583.
- [24] Bosch-Presegué L, Vaquero A. The dual role of sirtuins in cancer [J]. Genes Cancer, 2011, 2 (6): 648-662. DOI: 10. 1177/1947601911417862.
- [25] Yu H, Ye W, Wu J, et al. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20 (13): 3434-3445. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-13-2952.
- [26] Lai CC, Lin PM, Lin SF, et al. Altered expression of SIRT gene family in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2013, 34 (3): 1847-1854. DOI: 10. 1007/s13277-013-0726-y.

(收稿日期 2015-10-03)