

多梳基因 *Bmi-1* 在腹部肿瘤中的研究进展

刘秀荃, 张新宇

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:多梳基因家族是由多种转录抑制子构成的调节基因,它主要和细胞周期及增殖有关。多梳基因 *Bmi-1* 在调节干细胞分裂和增殖等方面起着重要作用。目前发现 *Bmi-1* 基因在多种腹部肿瘤中高表达,可通过干扰 *Bmi-1* 基因表达抑制腹部肿瘤细胞增殖,*Bmi-1* 可能成为腹部肿瘤生物治疗的新靶点。全文就 *Bmi-1* 在腹部肿瘤中的研究进展进行综述。

关键词:*Bmi-1*;多梳基因;腹部肿瘤

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)04-0384-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B019

Research Progress of Polycomb Group *Bmi-1* Gene in Abdominal Tumor

LIU Xiu-quan, ZHANG Xin-yu

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: The comb gene family is a group of regulatory genes consisting of a variety of transcription inhibitors, mainly related to cell cycle and proliferation. *Bmi-1* is one of the genes that play an important role in regulating stem cell division and proliferation. *Bmi-1* gene is highly expressed in many abdominal tumors. This means that the proliferation of abdominal tumor cells can be inhibited if the expression of *Bmi-1* gene is interfered with. Therefore, *Bmi-1* may be a new target for biotherapy of abdominal tumor. Studies on *Bmi-1* gene in abdominal tumors were summarized in this article.

Subject words: *Bmi-1*; polycomb group; abdominal tumor

1991年荷兰学者首次从鼠细胞中找到 *Bmi-1* 基因,其作为一种多梳基因(polycomb group)在细胞增殖和细胞自我更新的调节中发挥重要作用。*Bmi-1* 基因调节与肿瘤的发生、发展以及患者的生存期密切相关,尤其与胃癌、肝癌等腹部疾病联系较为密切,有可能成为腹部肿瘤生物治疗的新靶点。全文对 *Bmi-1* 在腹部肿瘤中的研究进展进行阐述。

1 *Bmi-1* 基因的结构及功能

人体 *Bmi-1* 处在 10 号染色体短臂上(10p13),包括 3199bp mRNA, 10 个外显子, 4.9kb DNA。其开放阅读框编码有 326 个氨基酸,相对分子质量是 $44 \times 10^3 \sim 46 \times 10^3$ 的 Pro,于细胞质、染色质和染色体上表达。

通讯作者:张新宇,主任医师,教授,硕士生导师,博士后;哈尔滨医科大学附属第二医院普外科,黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路 148 号(150086);E-mail: xinyuzhang3052000@yahoo.com.cn
收稿日期:2017-07-01; **修回日期:**2017-10-25

Alkema 等^[1]对鼠和人的 *Bmi-1* 基因进行研究,结果表明:两者核苷酸序列一致性达 86%,编码蛋白的氨基酸序列达 98%。*Bmi-1* 基因蛋白氨基酸序列包括环指结构域和中心保守 DNA 结构域两个重要结构。环指结构域位于 N-末端(RF),于细胞的自我更新和肿瘤发生上和抑癌基因 *C-myc* 共同发挥作用;并且能调节蛋白质泛素化并引起相应生物学效应,参与肿瘤的形成。中心保守 DNA 结构域介导 *Bmi-1* 与 DNA 结合激发端粒酶活性并产生转录抑制效应。相关研究表明:在细胞生存周期的延长及抑制多种抑癌基因表达上不可或缺,移出环指结构域与中心保守 DNA 结构域可致 *Bmi-1* 失活而至细胞早衰^[2]。

2 *Bmi-1*在腹部肿瘤中的研究

腹部肿瘤的发生发展是各种因素综合作用的结果,其中原癌基因的激活或抑癌基因的失活是其发

生的重要因素。目前研究表明,Bmi-1 表达存在于胚胎干细胞和胎盘的癌基因中,其表达水平和腹部肿瘤恶性程度、浸润、转移和预后密切相关,因此,其有望成为腹部肿瘤的临床诊断、生物治疗、判断预后的新指标。

2.1 Bmi-1 与胃癌

目前研究发现,Bmi-1 基因是胃癌发生发展的重要因素之一,并且参与肿瘤分化、浸润和转移机制。Wang 等^[3]研究显示:Bmi-1 可以通过激活 AKT-NF- κ B 途径上调 miR-21 和 miR-34a 表达,来抑制胃癌干细胞负反馈调节。Liu 等^[4] 研究显示:Bmi-1 mRNA 表达与胃癌肿瘤分化、浸润和转移之间呈正相关,与 PTEN、E-cadherin 蛋白水平呈负相关。表明 Bmi-1 高表达可能参与胃癌细胞的转录翻译。Wu 等^[5] 研究发现: microRNA 的表观遗传调控介导 Bmi-1 基因抑制胃癌的发生发展; 异位表达 miR-15a 介导 Bmi-1 基因表达降低,减少胃癌细胞增殖和肿瘤侵袭,显著改善胃癌患者总体预后。Sheng 等^[6]在分析 Bmi-1 表达和胃肿瘤细胞分化、转移、预后之间联系中研究发现,Bmi-1 mRNA 高表达于胃肿瘤细胞,弱表达于邻近正常组织,Bmi-1 mRNA 在相邻的组织中表达远低于胃癌组织;Bmi-1 mRNA 高表达的患者术后 1 年复发率明显高于阴性患者。此研究表明 Bmi-1 在胃癌细胞分化、预测转移、判断预后中有重要的参考价值。Gao 等^[7]分析抑制 Bmi-1 对人类胃癌细胞株 BGC823 凋亡和转移的研究发现,通过降低胃癌 Bmi-1 基因表达,可以使细胞生长变慢,减少细胞侵袭,集落形成减慢,改变细胞的发展过程,被 RNA 干扰的 Bmi-1 基因可以增加细胞凋亡率,有效降低胃癌的转移率。Yuan 等^[8]研究表明,Bmi-1 的高表达与胃癌患者淋巴结转移、远处转移、临床分期、生存期密切相关。上述研究表明 Bmi-1 可能作为胃癌早期诊断、预测转移和判断预后中的一种新的、有效的生物标志物,亦可作为胃癌生物治疗的新靶点。

2.2 Bmi-1 与肝癌

Bmi-1 基因在多种腹部肿瘤干细胞中具有调节代谢和细胞增殖的作用,且其已被证实在多种肝肿瘤中发挥癌基因功能。Li 等^[9]的研究表明:Bmi-1 基因表达在肝癌样本中显著增加,并且 Bmi-1 的表达与肝癌的大小、分期、淋巴结转移呈正相关。因此,Bmi-1 可能参与肝癌的发病机制和转移过程。Yang

等^[10]研究发现,Bmi-1 蛋白表达率在肝癌组织和门静脉癌栓组织中显著高于正常肝组织和癌旁组织,Bmi-1 mRNA 及其蛋白的表达与肿瘤大小、AFP 值及 HBsAg 值无关,和 Edmondson 分级和门静脉癌栓有关,提示 Bmi-1 可能介导了肝癌的发生发展、侵袭以及门静脉癌栓的形成过程;Bmi-1 表达越高患者预后越差。Li 等^[11]研究结果发现,Bmi-1 基因于邻近的非癌肝组织中表达,其表达与肿瘤大小、淋巴结转移、浸润和 TNM 分期相关,Bmi-1 表达可能是预测总体生存率的独立预后指标之一。这表明,Bmi-1 在肝癌侵袭中发挥着至关重要的作用,是肝癌的一个潜在治疗靶点。Yin 等^[12]研究显示:抑制 Bmi-1 表达可增强肝癌细胞对化疗药物 Dox 的敏感性,为肝癌的生物靶向治疗提供了实验证据。Jing 等^[13]在敲除 Bmi-1 基因可以提高 5-Fu 诱导的肝癌细胞凋亡率研究中发现,耗尽 Bmi-1 可以增加细胞凋亡对 5-Fu 的敏感性。研究显示:减少 Bmi-1 表达可以提高肝癌细胞对 5-Fu 诱导细胞凋亡化疗的敏感性。Li 等^[14]研究显示:Bmi-1 表达增加肝癌细胞对阿霉素的敏感性,干扰 Bmi-1 基因表达是提高肝癌化疗效果的潜在策略。上述相关研究发现 Bmi-1 表达与肝癌细胞的分化、侵袭、淋巴结转移及预后密切相关,并且在肝癌治疗中有了新发现,因此,Bmi-1 基因有可能成为肝癌诊断的新指标、临床治疗的新趋势。

2.3 Bmi-1 与胰腺癌

Bmi-1 基因可通过调控 p16、PTEN 基因表达以及 NF- κ B 信号通路,参与胰腺癌的发生、发展及治疗。Li 等^[15]应用半定量 RT-PCR 法检测胰腺癌患者病变组织、邻近正常组织中的 Bmi-1 基因 mRNA 表达情况,结果发现 Bmi-1 基因 mRNA 在胰腺癌中的表达明显升高。Bmi-1 基因 mRNA 的表达与肿瘤分期、淋巴结转移、生存率联系密切,与患者年龄、性别无明显联系。提示 Bmi-1 基因 mRNA 的含量和胰腺癌的发生、发展密切相关。Leng 等^[16]通过靶向下调 Bmi-1 观察人胰腺癌细胞(PANC-1)细胞增殖、p16 启动子甲基化、p16 表达的变化情况,研究显示:反义 Bmi-1 载体可以抑制细胞中靶基因的表达,降低细胞增殖,因此,Bmi-1 可能通过甲基化调控 p16 的表达来促进人胰腺癌细胞的增殖。Proctor 等^[17]在 Bmi-1 增强胰腺癌肿瘤干细胞致癌功能的研究中发现:Bmi-1 在胰腺癌干细胞调控胰腺癌的侵袭性生长中

起关键作用。Wang 等^[18]研究发现 Bmi-1 高表达激活 PI3K/AKT 通路的减低 *PTEN* 基因表达,其负调控是促进胰腺干细胞侵袭和转移的主要机制,表明 Bmi-1 可能成为胰腺癌转移生物治疗的靶基因。吉西他滨作为胰腺癌的标准治疗药物,对胰腺癌患者疗效有限,这可能与 Bmi-1 基因高表达激活多种调控途径,增加多种癌细胞抗凋亡能力有关。Tao 等^[19]研究结果显示:Bmi-1 通过增加氧化应激和抑制 NF- κ B 信号通路,可降低胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性,因此,抑制 Bmi-1 基因表达可能成为提高胰腺癌治疗有效率的一种新途径。上述相关研究表明,Bmi-1 基因与胰腺肿瘤的分期、侵袭、淋巴结转移、生存率联系密切,并且在胰腺癌治疗上有了新突破,因此,Bmi-1 基因有可能成为胰腺癌确诊的新标志物,为提高胰腺癌临床诊疗效果的开辟了新途径。

2.4 Bmi-1 与结直肠癌

在结直肠癌的发生上,Bmi-1 通常有两种方式参与其中,一种是诱导上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),另一种是调控 *p53* 等基因的表达。Zou 等^[20]研究发现 Bmi-1、MEL-18 主要表达于细胞核内及部分细胞质上,在结直肠癌中 Bmi-1 的阳性表达率显著高于正常组织,相反,在结直肠癌组织中 MEL-18 的阳性表达率显著低于正常组织。Bmi-1 在结直肠癌的发生、发展中起重要作用,并与结直肠癌的恶性程度、浸润、转移相关。Bmi-1 基因通过蛋白泛素化作用,对原代人结肠癌细胞的增殖起重要作用^[21]。Kreso 等^[22]研究表明:抑制 Bmi-1 基因能够减低结肠癌细胞自我更新的速度,应用 Bmi-1 基因抑制剂能降低结肠癌的侵袭及转移。He 等^[23]研究发现:Bmi-1、*p53* 在结肠癌组织中呈阳性表达,它与患者的年龄、性别无关,而与分化程度、淋巴结转移及 Duke's 分期密切相关;并且 Bmi-1 和 *p53* 的表达呈正相关。Bmi-1 和 *p53* 可能成为判断结肠癌预后的重要参考指标。Zhe 等^[24]在 Bmi-1 与结直肠癌临床病理特征关系的研究中发现:Bmi-1 mRNA 的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小无关,而与肿瘤转移、浸润深度、Duke 分期等结直肠癌的病理特性显著相关。当前实验各项证据表明:肿瘤干细胞和上皮间质转化是肿瘤转移和复发的关键因素。Zhang 等^[25]研究表明:Bmi-1 基因调控 E-cadherin 下调诱导上皮间质转化加快结肠癌干细胞

侵袭和迁移,因此,Bmi-1 有望成为结肠癌肿瘤治疗的新靶点。以上研究表明,Bmi-1 基因表达与肿瘤增殖、转移、浸润、Duke 分期及预后联系密切,这为 Bmi-1 基因成为结直肠癌生物治疗的新靶点提供了可能。

2.5 Bmi-1 与膀胱癌

Bmi-1 基因可通过调控 *p16*、*PTEN* 基因的表达及 Akt 的修饰参与膀胱癌的发生。Cheng 等^[26]研究发现:Bmi-1 和 miR-218 调控下游靶基因 (*PTEN*) 表达和参与 Akt 的磷酸化,从而抑制膀胱癌增殖、转移。MiR-218/ Bmi-1 轴可成为膀胱癌诊断和治疗的新靶点。Zhu 等^[27]研究发现:抑制 Bmi-1 的表达,可以通过 *p16INK4a/p14ARF* 轨迹阻遏细胞周期的进展,干扰 Bmi-1 基因抑制膀胱癌干细胞致癌性。Bmi-1 可能成为膀胱癌细胞凋亡的潜在治疗靶点。Li 等^[28]研究特异性抑制 Bmi-1 基因表达对膀胱癌 5637 细胞侵袭和转移的影响,结果显示:Bmi-1 shRNA 能够降低膀胱癌 5637 细胞侵袭和转移能力,其通过阻断 TGF- β 1 促进肿瘤细胞侵袭和转移。Zhao 等^[29]的研究在膀胱细胞癌组织中检测 Bmi-1 和 *p16* 基因表达情况,结果表明:Bmi-1、*p16* 基因表达可能与膀胱移行细胞癌的发生、发展有关,其途径可能是 Bmi-1 介导某种机制下调 *p16* 的表达,从而促进膀胱移行细胞癌的发生和发展。上述研究发现,Bmi-1 基因参与了膀胱移行细胞癌的发生、发展过程,干扰 Bmi-1 基因表达可抑制膀胱癌细胞的增殖和转移,阻止癌细胞侵袭,这为 Bmi-1 基因在临床上成为膀胱癌的治疗潜在靶点提供了实验支持。

3 展 望

当前相关研究已证实 Bmi-1 在部分腹部肿瘤中高表达,并且与肿瘤的病理类型、淋巴结转移、临床分期密切相关,提示其在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用,Bmi-1 基因表达强度与预后关系密切。调控 Bmi-1 基因表达作为一种潜在的治疗方法值得深入研究,包括 siRNA 的使用和影响该基因药物的研究。有关研究表明,siRNA 抑制 Bmi-1 的表达后,肿瘤的分化、克隆与转移能力明显降低,并可导致肿瘤细胞的衰老与凋亡,提高对放疗的敏感性^[30-32]。因此,在 Bmi-1 介导肿瘤发生、发展的机制尚不完全

清楚的前提下,进一步探讨 *Bmi-1* 基因在肿瘤干细胞中的表达调节机制,运用可行的实验方法,干扰 *Bmi-1* 基因的表达,减少肿瘤的发生发展,使 *Bmi-1* 基因成为腹部肿瘤临床诊断的新指标、临床治疗的新靶点、影响预后的新参照,从而为腹部肿瘤的研究开辟了新途径。

参考文献:

- [1] Alkema MJ, Wiegant J, Raap AK, et al. Characterization and chromosomal localization of the human proto-oncogene *Bmi-1*[J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 10(2): 1597-1603.
- [2] Song LB, Zeng MS, Liao WT, et al. *Bmi-1* is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 200, 66(12): 6225-6232.
- [3] Wang X, Wang C, Zhang X, et al. *Bmi-1* regulates stem cell-like properties of gastric cancer cells via modulating miRNAs[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 90.
- [4] Liu PW, Lin Y, Chen XY. Expression of B-cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1 mRNA and protein in gastric cancer[J]. 2014, 15(4): 166.
- [5] Wu C, Xiao Z, Li X, et al. Reduction of gastric cancer proliferation and invasion by miR-15a mediated suppression of *Bmi-1* translation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (12): 14522-14536.
- [6] He S, Zeng WZ. Relationship between *Bmi-1* expression and differentiation, metastasis, and clinical prognosis of gastric cancer[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2015, (3): 189-192. [何胜, 曾维政. 胃癌组织中 *Bmi-1* 表达与胃癌分化、转移及临床预后的关系[J]. 现代消化及介入诊疗, 2015, (3): 189-192.]
- [7] Gao FL, Li WS, Liu CL, et al. Silencing *Bmi-1* enhances the senescence and decreases the metastasis of human gastric cancer cells.[J]. *World J Gastroenterology*, 2013, 19 (46): 8764-8769.
- [8] Yuan B, Zhao H, Xue X, et al. Prognostic value and clinicopathological differences of *bmi1* in gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16 (4): 407.
- [9] Li YN, Liu Z, Zhang ML, et al. Overexpression of *Bmi-1* mRNA predicts the progression and metastasis of liver cancer [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2011, 21 (22): 2735-2734. [李毅妮, 刘展, 张明亮, 等. 过表达的 *Bmi-1* mRNA 预测肝癌发病的进展及转移[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(22): 2735-2737.]
- [10] Yang HQ, Chen L, Liang HF, et al. Expression and significance of *Bmi-1* in hepatocellular carcinoma tissue and portal vein tumor thrombus [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2012, 11(2): 168-172. [杨宏强, 陈琳, 梁慧芳, 等. 多梳基因 *Bmi-1* 在肝癌组织和门静脉癌栓组织中的表达及意义 [J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(2): 168-172.]
- [11] Li X, Yang Z, Song W, et al. Overexpression of *Bmi-1* contributes to the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma by increasing the expression of matrix metalloproteinase(MMP)2, MMP-9 and vascular endothelial growth factor via the PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3): 793.
- [12] Yin T, Wei H, Gou S, et al. Cancer stem-like cells enriched in Panc-1 spheres possess increased migration ability and resistance to gemcitabine [J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(3): 1595-1604.
- [13] Jing WU, Dong H U, Zhang R. Depletion of *Bmi-1* enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4): 723-726.
- [14] Li M, Sun HC, Xue P, et al. Inhibition of *Bmi-1* expression increases the sensitivity to doxorubicin in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Tumor*, 2015, 35 (3): 237-245. [李敏, 孙红成, 薛鹏, 等. 抑制 *Bmi-1* 表达可增强人肝癌细胞对多柔比星的敏感性[J]. 肿瘤, 2015, 35(3): 237-245.]
- [15] Li H, He HP, Yu WT, et al. Expression of *Bmi1* gene in pancreatic cancer and its clinical significance [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2015, 19(11): 40-42. [李慧, 贺恒鹏, 于雯婷, 等. *Bmi1* 基因在胰腺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(11): 40-42.]
- [16] Leng ZW, Xia QH, Yin T, et al. B-cell specific moloney leukemia virus insertion site 1 promotes proliferation of pancreatic cancer cells PANC-1 via inhibiting the expression of p16 gene [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2013, 30(1): 20-22. [冷政伟, 夏清华, 殷涛, 等. *Bmi-1* 通过抑制 p16 基因的表达促进人胰腺癌细胞的增殖[J]. 中华实验外科杂志, 2013, 30(1): 20-22.]
- [17] Proctor E, Waghray M, Lee CJ, et al. *Bmi1* enhances tumorigenicity and cancer stem cell function in pancreatic adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55820.
- [18] Wang MC, Jiao M, Wu T, et al. Polycomb complex protein *Bmi-1* promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer stem cells by activating PI3K/AKT signaling, an ex vivo, in vitro, and in vivo study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9586-9599.

- [19] Tao Y, Zhang Z, Cao B, et al. Bmi1 inhibition enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):37192–37204.
- [20] Zou YF, Tian Y, Xu F, et al. Significance of expression of Bmi-1 and Mel-18 in colorectal carcinoma [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2013, 21 (5):394–402. [邹艳芳, 田永, 徐峰. Bmi-1 和 Mel-18 基因在大肠癌组织中的表达及意义[J]. *世界华人消化杂志*, 2013(5):397–402.]
- [21] Yu T, Chen X, Zhang W, et al. Regulation of the potential marker for intestinal cells, BMI1, by β -catenin and the zinc finger protein KLF4: implications for colon cancer[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(6):3760–3768.
- [22] Kreso A, van Galen P, Pedley NM, et al. Self-renewal as therapeutic target in human colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2014, 20(1):29–36.
- [23] He YM, Gao LL, Li H, et al. Expressions of Bmi -1 and p53 and significance in colon cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2017, 25(2):269–272. [贺亚敏, 高丽丽, 李惠, 等. 结肠癌组织中 Bmi-1 和 p53 的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(2):269–272.]
- [24] Huang Z. Correlation between Bmi-1 and clinicopathological features of colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2014, 18 (6):894–899. [黄喆. 大肠癌干细胞基因 Bmi-1 表达与大肠肿瘤组织病理特征的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(6):894–899.]
- [25] Zhang Z, Bu X, Chen H, et al. Bmi-1 promotes the invasion and migration of colon cancer stem cells through the downregulation of E-cadherin [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, 38(4):1199–1207.
- [26] Cheng Y, Yang X, Deng X, et al. MicroRNA-218 inhibits bladder cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting Bmi-1 [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36 (10):8015–8023.
- [27] Zhu D, Wan X, Huang H, et al. Knockdown of Bmi1 inhibits the stemness properties and tumorigenicity of human bladder cancer stem cell-like side population cells[J]. *Oncol Reports*, 2013, 31(2):727–736.
- [28] Li CW, Chang JW, Zhu MY, et al. Mechanism of Bmi-1 shRNA inhibiting metastasis and invasiveness of human bladder carcinoma 5637 cells[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2010, 17(23):1916–1919. [李成文, 畅继武, 朱鸣阳, 等. Bmi-1 shRNA 对膀胱癌 5637 细胞的侵袭和转移抑制及其机制 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(23):1916–1919.]
- [29] Zhao QS, Liu Y, Lu ZP, et al. Expression of Bmi-1 and p16 gene in transitional cell carcinoma of bladder[J]. *Chinese Journal of Postgraduates of Medicine*, 2014, 37(11):4–6. [赵清松, 刘烨, 鹿占鹏, 等. Bmi-1 和 p16 基因在膀胱移行细胞癌中的表达及临床意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(11):4–6.]
- [30] Xu XH, Liu XY, Su J, et al. ShRNA targeting Bmi-1 sensitizes CD44 nasopharyngeal cancer stem-like cells to radiotherapy[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(2):764–770.
- [31] Wu SQ, Xu ZZ, Niu WY, et al. ShRNA-mediated Bmi-1 silencing sensitizes multiple myeloma cells to bortezomib [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(2):616–623.
- [32] Wang G, Liu L, Sharma S, et al. Bmi-1 confers adaptive radioresistance to KYSE-1 50R esophageal carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2):309–314.