

· 基础研究 ·

星形胶质细胞来源的GJA1-20k在氧化应激后参与神经元保护作用的机制

陈伟^{1,2}, 赵麟^{2*}, 刘宁², 郑平³, 任大斌³, 段剑¹, 冯九庚¹¹南昌大学第一附属医院神经外科, 江西 南昌 330008; ²南京医科大学第一附属医院神经外科, 江苏 南京 210029; ³上海健康医学院附属上海浦东新区人民医院神经外科, 上海 201299

[摘要] 目的: 观察星形胶质细胞(astrocyte)通过上调神经元(neuron)内源性缝隙连接蛋白 $\alpha 1$ 截短单体-20k(gap junction protein alpha 1 truncated monomer-20k, GJA1-20k)参与氧化应激损伤后神经保护作用的机制。方法: 采用C57BL/6胎鼠以原代培养法获取神经元及星形胶质细胞, 建立共培养模型, 给予神经元过氧化氢(H_2O_2)损伤, 及星形胶质细胞胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)受体阻滞剂AG1024, 分别设立Neuron组、Neuron+Stress组、Neuron+Astrocyte+Stress组及Neuron+Astrocyte+Stress+AG1024组, 通过Western blot测定神经元GJA1-20k、去磷酸化(non-phosphorylated, NP)-Cx43的表达, 谷氨酸转运酶(glutamate transporter-1, GLT-1)、线粒体功能相关蛋白(PGC-1 α 、mtTFA、Tom20、Cox IV)、凋亡相关蛋白(Bcl-2、Bax、Caspases-9)的变化, 采用酶联免疫荧光分析(ELFA)及ELISA法分别检测氧化应激因子NAPDH氧化酶活性和白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性因子含量的变化, 采用Annexin V-FITC/PI测定神经元凋亡。结果: 星形胶质细胞共培养可明显上调在神经元氧化损伤后内源性GJA1-20k和NP-Cx43表达, 抑制PGC-1 α 、mtTFA、Tom20、Cox IV的下调, 上调凋亡抑制因子Bcl-2表达, 下调凋亡促进因子Bax、Caspase-9表达, 降低NAPDH氧化酶活性, 降低炎性产物IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的水平及抑制神经元的凋亡($P < 0.05$)。在给予AG1024后, 可明显抑制与以上因素相关的星形胶质细胞对神经元的保护作用($P < 0.05$)。结论: 与IGF-1相关的星形胶质细胞对神经元的保护机制可能与增加神经元内源性GJA1-20k的含量及线粒体功能的保护有关。

[关键词] GJA1-20k; 星形胶质细胞; 神经元; 线粒体; 氧化应激**[中图分类号]** Q421**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1098-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200804

Protective effects and mechanism of astrocytic GJA1-20k on neurons in oxidative stress injury

CHEN Wei^{1,2}, ZHAO Lin^{2*}, LIU Ning², ZHENG Ping³, REN Dabin³, DUAN Jian¹, FENG Jiugeng¹¹Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330008; ²Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ³Department of Neurosurgery, the People's Hospital of Shanghai Pudong New Area Affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201299, China

[Abstract] **Objective:** To observe the neuroprotective mechanism of astrocytes after oxidative stress injury by up-regulating endogenous gap junction protein alpha 1 truncated monomer-20k (GJA1-20k) of neurons. **Methods:** Neurons and astrocytes were obtained from C57BL/6 fetal mice by primary culture method, and co-culture model was established. Neurons were injured by hydrogen peroxide (H_2O_2), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor blocker AG1024 was given to astrocytes, respectively. Thus, Neuron+Astrocyte+Stress group and Neuron+Astrocyte+Stress+AG1024 group were established. Meanwhile, Neuron (Neuron alone without treatment) group and Neuron+Stress group (separately cultured Neuron given with H_2O_2) were also set up as control groups. The changes of GJA1-20k, non-phosphorylated (NP)-Cx43, glutamate transporter-1 (GLT-1), mitochondrial function-related proteins (PGC-1 α , mtTFA, Tom20, Cox IV), apoptosis-related proteins (Bcl-2, Bax, Caspases-9) were measured by Western blot. The oxidative stress

[基金项目] 国家自然科学基金(81701231); 上海市自然科学基金(16ZR1431500)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: z_l_nirvana@126.com

factor NADPH oxidase activity, inflammatory factors interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELFA and ELISA, apoptosis of neurons was measured by Annexin V-FITC/PI assay, respectively. **Results:** Astrocytes co-culture significantly up-regulated the expression of endogenous GJA1-20k and NP-Cx43, reversed the down-regulation of PGC-1 α , mtTFA, Tom20 and Cox IV, up-regulated apoptotic inhibitor Bcl-2, down-regulated apoptotic promoter Bax, Caspase-9, and reduced the expression of NADPH oxidase activity and inflammatory products IL-1 β , IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$). The protective effect of astrocytes on neurons was significantly inhibited by AG1024 ($P < 0.05$). **Conclusion:** The protective mechanism of astrocyte on neuron associated with IGF-1 may be related to the increase of endogenous GJA1-20k and protection of mitochondria function in neurons.

[Key words] GJA1-20k; astrocyte; neuron; mitochondria; oxidative stress

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1098-1104]

星形胶质细胞(astrocyte)在损伤后可对神经元(neuron)起着支持及保护作用。我们的前期研究显示,此种保护功能可能和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)相关^[1],但尚未探明具体机制。缝隙连接蛋白(connexin, Cx)在脑损伤过程中起着重要作用。最新研究发现,缝隙连接蛋白 $\alpha 1$ 截短单体-20k(gap junction protein alpha 1 truncated monomer-20k, GJA1-20k)具有线粒体的保护作用,应激状态下在受损的细胞内短暂性增多,进一步转染外源性GJA1-20k后可产生细胞保护作用^[2]。因此我们设想,内源性的IGF-1对神经元的保护机制可能涉及星形胶质细胞与神经元间的GJA1-20k传递。本研究通过调节共培养模型中星形胶质细胞的IGF-1受体功能,观察神经元内的GJA1-20k表达及其对线粒体功能和细胞的保护作用,以探明星形胶质细胞对神经元的保护机制,为颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)后神经功能保护提供有益的补充,同时为寻找新的治疗靶点提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

C57BL/6孕鼠购置于上海毕凯实验动物有限责任公司(沪ICP备05033115),DMEM-F12/Neurobasal/B27(Gibco公司,美国),实验级H₂O₂、IGF-1受体阻滞剂AG1024(Sigma公司,美国),1 μ m孔径Transwell培养皿(Corning公司,美国),RIPA细胞裂解液、Annexin V-FITC/PI(北京索莱宝科技有限公司)。兔抗GJA1-CT、兔抗谷氨酸转运酶(glutamate transporter-1, GLT-1)、兔抗mtTFA、小鼠抗Cox IV、兔抗Bcl-2、小鼠抗Bax、兔抗Caspases-9、小鼠抗GAPDH、辣根过氧化物酶酶标记二抗(Abcam公司,英国),兔抗去磷酸化(non-phosphorylated, NP)-Cx43、兔抗Tom20(Santa Cruz公司,美国),兔抗PGC-1 α

(Novus Biologicals公司,美国)。化学发光试剂盒(北京中杉金桥生物科技),酶联免疫荧光分析(ELFA)、ELISA试剂盒(武汉博士德生物,中国),蛋白电泳仪(Bio-Rad公司,美国),NADPH氧化酶活性试剂盒(上海碧云天),流式细胞仪(Becton公司,美国),M200Pro免疫酶标仪(TECAN公司,奥地利)。

1.2 方法

1.2.1 原代细胞的获取及共培养细胞模型的建立

本实验的动物伦理得到南昌大学第一附属医院、南京医科大学第一附属医院及上海健康医学院附属上海浦东新区人民医院实验动物伦理委员会的同意。将孕15~17 d的C57BL/6孕鼠以断颈法处死,暴露子宫,迅速取出胎鼠,并放入预冷的高糖DMEM+10%的胎牛血清中,在显微镜下分离皮质,将组织剪碎,采用消化法获取神经元原代细胞,分别以1.5 $\times 10^6$ 个细胞接种于左旋多聚赖氨酸包被的6孔板中。以Neurobasal+2%B27+5 mmol/L谷氨酰胺+25 mmol/L氯化钾作为培养基,置于37 $^{\circ}$ C 5% CO₂的培养箱中。5~7 d左右,神经元显露出神经突后,开始准备实验。在实验前1 d,将神经元转入12孔板适配Transwell的上室中,细胞数为0.5 $\times 10^6$ 个,并给予新鲜的Neurobasal培养基。星形胶质细胞也采用消化法获取原代细胞,给予DMEM-F12+10%胎牛血清培养基,以1.25 $\times 10^5$ /孔的密度种植于12孔板中,实验前1 d换新鲜培养基,并将容纳神经元的Transwell小室置入,形成星形胶质细胞及神经元共培养。

1.2.2 实验分组

实验分为4组,①Neuron组,单独培养神经元,并不给予任何干预;②Neuron+Stress组,单独培养神经元,并给予工作浓度为300 μ mol/L的H₂O₂进行氧化损伤;③Neuron+Astrocyte+Stress组,采用Transwell共培养,上室加入工作浓度为300 μ mol/L的H₂O₂;④Neuron+Astrocyte+Stress+AG1024组,在第

3组基础上,同时在Transwell下室加入工作浓度为10 μmol/L的AG1024。每组设3个复孔,实验重复3次。后续实验在完成上述处理4 h后开始。

1.2.3 Western blot 实验

将上室内神经元用预冷的PBS洗涤,加入RIPA裂解缓冲液(含1%的蛋白酶抑制剂混合物),刮取细胞,充分裂解,4℃下20 000 r/min,离心15 min,收集上清液,BCA法测定蛋白浓度。取30 μg总蛋白,采用GJA1-20k(1:500)、NP-Cx43、GLT-1、PGC-1α、mtTFA、Tom20、CoxⅣ、Bcl-2、Bax、Caspases-9(均为1:1 000)及GAPDH(1:2 500)一抗,经常规电泳、转膜及化学显影,测定神经元内源性GJA1-20k、NP-Cx43、GLT-1、线粒体功能相关蛋白(PGC-1α、mtTFA、Tom20、CoxⅣ)及凋亡相关蛋白(Bcl-2、Bax、Caspases-9)的变化。采用Image J 1.36b软件行吸光度分析,蛋白吸光度值/GAPDH为相对含量,以Neuron组目标蛋白/GAPDH为100%,其余组与之进行比较。

1.2.4 ELFA、ELISA 法

与前述获取标本方法一致,严格按照试剂盒的操作说明进行。分别采用ELFA、ELISA法检测氧化应激因子NAPDH氧化酶活性和炎性产物白介素(interleukin, IL)-1β、IL-6和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等的含量。

1.2.5 Annexin V-FITC/PI法测定神经元凋亡

采用消化法收集上室内的神经元,用含有0.1%叠氮钠及1%小牛血清的PBS洗涤2次,收集细胞,采用Annexin V Binding buffer混悬细胞3次,常温离心,弃上清液,采用Annexin V-FITC混匀,低温孵育15 min,再给予PI标记,孵育5 min,补充Binding buffer,在流式细胞仪下检测,资料分析采用Flowjo系统。

1.3 统计学方法

使用SPSS22.0软件进行统计学分析,符合正态分布的连续型变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组样本比较采用方差分析,其中任意两组间比较用LSD-*t*检验比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 星形胶质细胞共培养能显著升高神经元内GJA1-20k和NP-Cx43表达,且与IGF-1相关

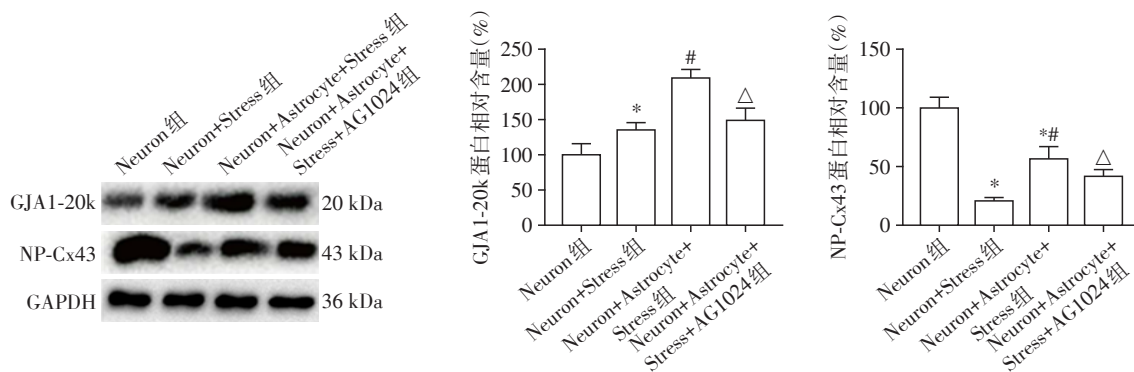
神经元损伤后,Neuron+Stress组内源性GJA1-20k应激性增多,但NP-Cx43明显下降($P < 0.05$);而给予星形胶质细胞共培养后,神经元的GJA1-20k表达则进一步升高($P < 0.05$),同时NP-Cx43较Neuron+Stress组明显升高($P < 0.05$);而给予IGF-1抑制剂AG1024后,此种提升作用明显受到明显抑制($P < 0.05$,图1)。

2.2 星形胶质细胞共培养能显著升高神经元内兴奋性氨基酸转运蛋白GLT-1表达,且与IGF-1相关

Neuron+Stress组较Neuron组的GLT-1表达明显下降($P < 0.05$),当给予星形胶质细胞共培养后,GLT-1表达尽管仍低于Neuron组($P < 0.05$),但较Neuron+Stress组则明显升高($P < 0.05$),且此种效应可被AG1024明显抑制($P < 0.05$,图2)。

2.3 星形胶质细胞共培养能显著升高神经元线粒体功能相关蛋白的表达,且与IGF-1相关

Neuron+Stress组较Neuron组的PGC-1α、mtTFA、Tom20、CoxⅣ表达均明显下降($P < 0.05$),而给予星形胶质细胞共培养后,PGC-1α、mtTFA、Tom20、CoxⅣ表达较Neuron+Stress组明显升高($P < 0.05$),但此种效应在使用AG1024后可被明显抑制($P < 0.05$,图3)。



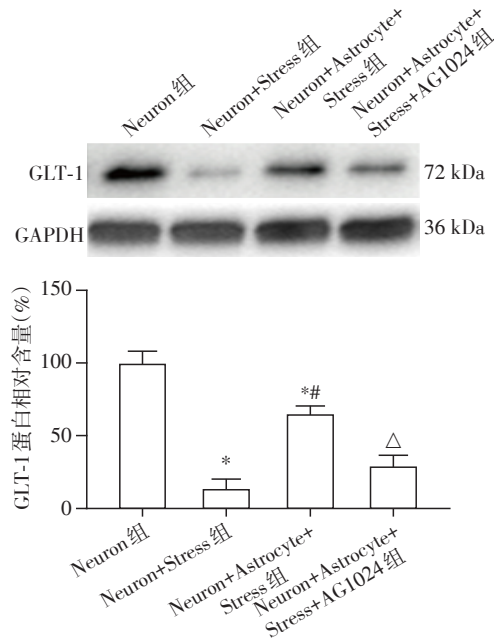
与Neuron组比较,* $P < 0.05$;与Neuron+Stress组比较,# $P < 0.05$;与Neuron+Astrocyte+Stress组比较,[△] $P < 0.05$ ($n=9$)。

图1 神经元内源性GJA1-20k和NP-Cx43表达的变化

Figure 1 Changes in the expression of endogenous GJA1-20k and NP-Cx43 in neurons

2.4 星形胶质细胞共培养能明显上调凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达,下调神经元内凋亡促进蛋白 Bax、Caspases-9 的表达,且与 IGF-1 相关

Neuron+Stress 组较 Neuron 组的 Bcl-2 表达明显



与 Neuron 组比较, * $P < 0.05$; 与 Neuron+Stress 组比较, # $P < 0.05$; 与 Neuron+Astrocyte+Stress 组比较, ^Δ $P < 0.05$ ($n=9$)。

图2 GLT-1 蛋白表达的变化

Figure 2 Change in the expression of GLT-1 in neurons

下降($P < 0.05$), 而 Bax、Caspases-9 表达却明显升高($P < 0.05$); 当给予星形胶质细胞共培养后, Bcl-2 表达较 Neuron+Stress 组表达明显升高($P < 0.05$), 而 Bax、Caspases-9 则表达明显降低($P < 0.05$); 而采用 AG1024 后, 共培养带来的变化受到明显抑制($P < 0.05$, 图4)。

2.5 星形胶质细胞共培养可明显抑制 NAPDH 氧化酶活性, 且与 IGF-1 相关

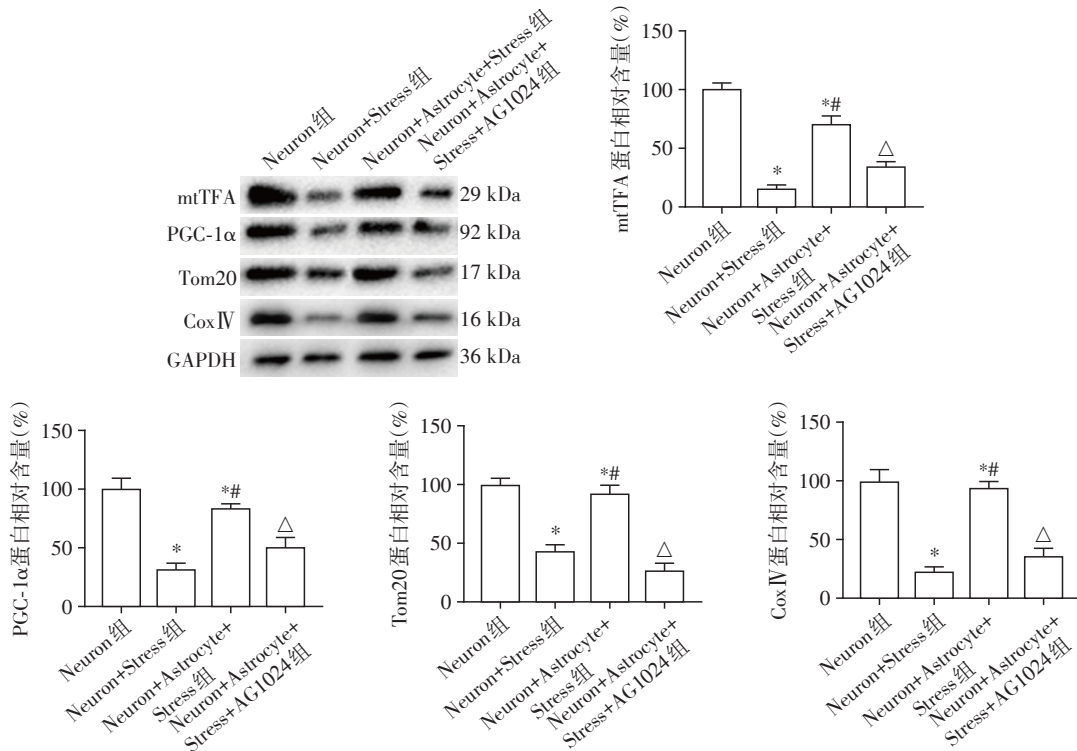
Neuron+Stress 组 NAPDH 氧化酶活性较 Neuron 组明显升高($P < 0.05$), 当给予星形胶质细胞共培养后, 虽然其较 Neuron+Stress 组具有明显下降($P < 0.05$), 且此效应在使用 IGF-1 抑制剂 AG1024 后可被明显抑制(表1)。

2.6 星形胶质细胞共培养可明显降低神经元炎症代谢产物的表达, 且与 IGF-1 相关

Neuron+Stress 组 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 均较 Neuron 组明显升高($P < 0.05$), 当给予星形胶质细胞共培养后, 各炎症代谢产物均较 Neuron+Stress 组明显下调($P < 0.05$), 且此种效应可被 IGF-1 抑制剂 AG1024 明显抑制($P < 0.05$, 表2)。

2.7 星形胶质细胞共培养可明显降低神经元的凋亡率, 且与 IGF-1 相关

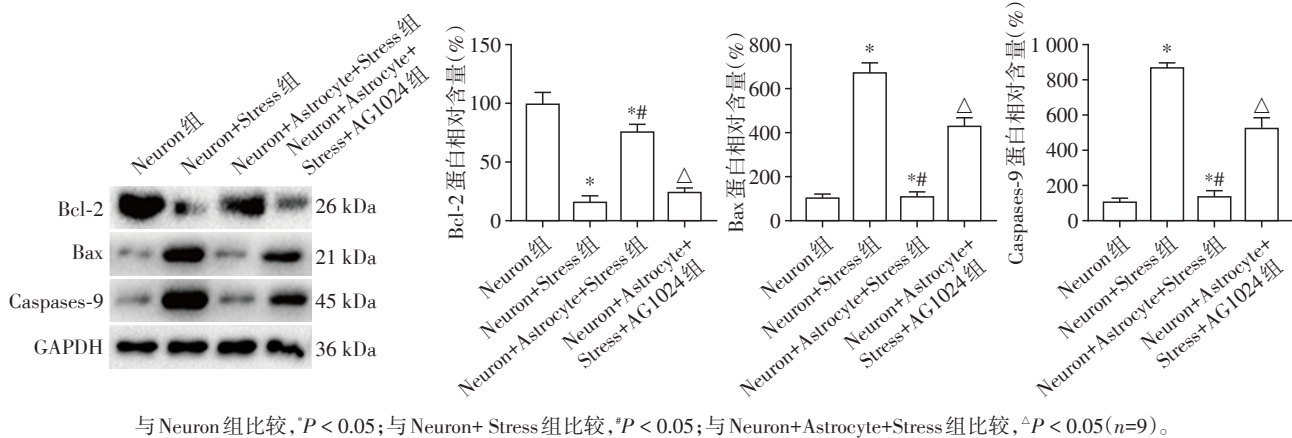
Neuron+Stress 组凋亡率均较 Neuron 组明显升



与 Neuron 组比较, * $P < 0.05$; 与 Neuron+Stress 组比较, # $P < 0.05$; 与 Neuron+Astrocyte+Stress 组比较, ^Δ $P < 0.05$ ($n=9$)。

图3 线粒体形态及功能相关蛋白表达的变化

Figure 3 Changes in the expression of proteins related to mitochondrial morphology and function



与Neuron组比较,* $P < 0.05$;与Neuron+Stress组比较,# $P < 0.05$;与Neuron+Astrocyte+Stress组比较, $\Delta P < 0.05$ ($n=9$)。

图4 凋亡相关蛋白表达的变化

Figure 4 Changes in expression of proteins related to apoptosis

表1 NAPDH氧化酶活性测定

Table 1 NAPDH oxidase activity ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	NAPDH氧化酶活性 (RLU/mg protein/min)
Neuron组	2 625.77 ± 162.24
Neuron+Stress组	3 809.08 ± 180.08*
Neuron+Astrocyte+Stress组	3 002.25 ± 166.78 [#]
Neuron+Astrocyte+Stress+AG1024组	3 523.24 ± 201.05 Δ

与Neuron组比较,* $P < 0.05$;与Neuron+Stress组比较,[#] $P < 0.05$;与Neuron+Astrocyte+Stress组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

高,当给予星形胶质细胞共培养后凋亡率明显下调($P < 0.05$),并接近于Neuron组的水平。采用IGF-1抑制剂AG1024后,此缓解凋亡的效果可被明显抑制($P < 0.05$,图5)。

3 讨论

神经系统中的氧化应激损伤常见于颅脑损伤及脑缺血再灌注损伤等疾病^[3],其具体机制仍未完全明确,临床上也缺乏有效的治疗措施。我们之前

表2 IL-1 β 、IL-6和TNF- α 含量的表达

Table 2 Expression of IL- β , IL-6 and TNF- α

($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
Neuron组	2.45 ± 0.35	2.14 ± 0.33	1.51 ± 0.28
Neuron+Stress组	3.88 ± 0.43*	4.13 ± 0.61*	3.15 ± 0.41*
Neuron+Astrocyte+Stress组	2.79 ± 0.50 [#]	2.67 ± 0.22 [#]	2.01 ± 0.19 [#]
Neuron+Astrocyte+Stress+AG1024组	3.29 ± 0.61 Δ	3.22 ± 0.41 Δ	2.57 ± 0.37 Δ

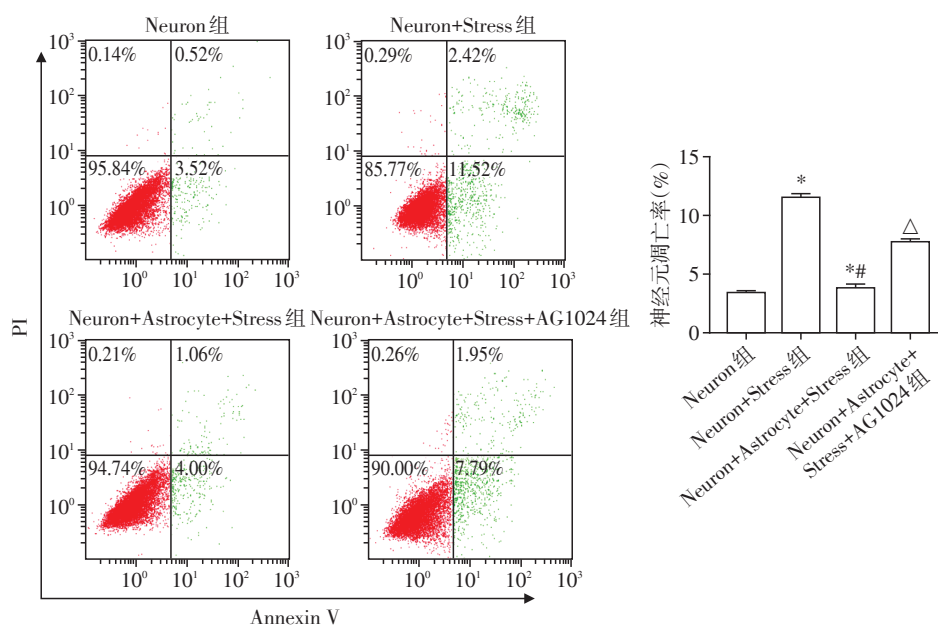
与Neuron组比较,* $P < 0.05$;与Neuron+Stress组比较,[#] $P < 0.05$;与Neuron+Astrocyte+Stress组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

的相关研究显示,抑制皮质组织的NAPDH氧化酶活性、IL-1 β 等炎性代谢产物的增多与脑损伤的缓解密切相关^[4]。

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞类型,除了支持、营养神经元外,还参与调控神经元的功能^[5]。关于此方面的研究较多,Zhang等^[6]指出星形胶质细胞可增强神经元的GLT-1表达,从而达到神经保护的目的;Hayakawa等^[7]发现在脑缺血损伤后,星形胶质细胞和神经元间可通过线粒体传递给神经元保护效应,这研究开创性地指出了星形胶质细胞对神经元可能的保护机制。我们最近的两项研究分别发现,脑损伤后,星形胶质细胞

来源的外泌体释放及被神经元的摄取均增多^[8],同时星形胶质细胞来源的内源性IGF-1可通过缓解神经元的钙超载从而达到神经元保护作用^[1],这提示IGF-1可能通过调节外泌体的功能、释放及被神经元摄取从而产生保护,但目前仍缺少直接的证据以明确以上多因素的相关性。

本研究前期已经证实,Cx43蛋白功能的下降可能是脑损伤发生发展的重要原因之一^[9],而Cx43损伤竞争性抑制所导致的Cx40异常增多则和氧化应激损伤密切相关^[10]。近年来,Cx43的截短单体GJA1-20k引起了我们的重视。Basheer等^[2]指出,在细胞氧化性损伤后,内源性的GJA1-20k生成增多,



与 Neuron 组比较, * $P < 0.05$; 与 Neuron+Stress 组比较, # $P < 0.05$; 与 Neuron+Astrocyte+Stress 组比较, $\Delta P < 0.05$ ($n=9$)。

图5 神经元凋亡率的变化

Figure 5 Changes in the apoptosis rate of neurons

可协助新的Cx43生成及转运至细胞膜上。本实验发现Neuron+Astrocyte+Stress组的GJA1-20k水平较Neuron+Stress组明显升高,而功能性Cx43(NP-Cx43)及GLT-1也呈同一趋势,同时共培养后的氧化应激因子NAPDH氧化酶活性及炎性代谢产物表达降低,这提示IGF-1对神经元的保护机制可能和GJA1-20k增多及其诱导的功能性Cx43增多,竞争性地抑制与氧化应激和炎性因子分泌有关的Cx40蛋白表达有着明显的关系,具有神经元保护作用。

线粒体除了给细胞供能之外,还与细胞凋亡密切相关^[11-12]。Kim等^[13]和Pecoraro等^[14]针对线粒体功能的保护和细胞损伤的相关性研究显示,线粒体膜上功能性Cx43(NP-Cx43)对线粒体形态及功能的稳定和损伤后修复有着重要的意义,Basheer等^[2]和Fu等^[15]指出GJA1-20k更重要的作用是靶向线粒体转移,对于线粒体的稳定性具有保护性作用,可减少氧化应激引起内质网-线粒体功能紊乱。我们之前的实验发现,在给予星形胶质细胞共培养后,可明显缓解神经元内钙超载的情况^[1],可能也与线粒体功能保护有关。在本实验中共培养组线粒体结构相关蛋白CoxIV、Tom20和功能相关蛋白PGC-1 α 、mtTFA均较Neuron+Stress组明显升高,凋亡抑制因子Bcl-2与线粒体相关蛋白表达一致,而凋亡率、凋亡促进因子Bax、Caspases-9的表达则呈相反的变化。这说明于星形胶质细胞可增加神经元线粒体数量并保护其功能,具有抑制凋亡及细胞保护作用。

综上所述,神经系统氧化应激损伤后,星形胶质细胞可能通过增强神经元内源性GJA1-20k的含量,增强对神经元内线粒体形态及功能的保护,抑制神经元凋亡以达到神经元的保护作用。

【参考文献】

- [1] CHEN W, HE B, ZHENG P. Astrocytic IGF-1 prevents excitotoxic downregulation of ADAR1 in calcium dynamics [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 9097-9103
- [2] BASHEER W A, FU Y, SHAW R M, et al. Stress response protein GJA1-20k promotes mitochondria biogenesis, metabolic quiescence, and cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. JCI Insight, 2018, 3(20): e12900
- [3] HUANG R, MA J, LUAN X, et al. Mir-34b protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting keap1 [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(1): 1-19
- [4] CHEN W, GUO Y J, TONG W S, et al. Protective effect of ginsenoside Rb1 on integrity of BBB following cerebral ischemia [J]. Exp Brain Res, 2015, 233(10): 2823-2831
- [5] NARAYANAN S V, PEREZ-PINZON M A. Ischemic preconditioning treatment of astrocytes transfers ischemic tolerance to neuron [J]. Cond Med, 2017, 1(1): 2-8
- [6] ZHANG L N, WANG Q, LI W B, et al. Astrocytes enhance the tolerance of rat cortical neurons to glutamate excitotoxicity [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(3): 1521-1528
- [7] HAYAKAWA K, ESPOSITO E, WANG X H, et al. Trans-

- fer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke [J]. *Nature*, 2016, 535(7613): 551-555
- [8] CHEN W, ZHENG P, TONG W S, et al. Phosphorylation of Cx43 induced by TBI promotes exosome release [J]. *J Neurophysiol*, 2018, 119(1): 305-311
- [9] CHEN W, FENG J G, TONG W S. Phosphorylation of astrocytic connexin43 by ERK1/2 impairs blood-brain barrier in acute cerebral ischemia [J]. *Cell Biosci*, 2017, 7: 43
- [10] CHEN W, GUO Y J, TONG W S, et al. Cx40 correlated with oxidative stress in brains of TBI rats [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(2): 217-224
- [11] WAN Y, HOPPER A K. From powerhouse to processing plant: conserved roles of mitochondria outer membrane protein in tRNA splicing [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(19-20): 1309-1314
- [12] LEE S, MIN K T. The interface between ER and mitochondria: molecular compositions and functions [J]. *Mol Cell*, 2018, 41(12): 1000-1007
- [13] KIM S N, KWON H J, LEE Y H, et al. Cx43 is required for the maintenance of mitochondria integrity in brown adipose tissue [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7159
- [14] PECORARO M, PINTO A, POPOLO A. Inhibition of Cx43 translocation on mitochondria accelerates CoCl₂-induced apoptotic response in a chemical model of hypoxia [J]. *Toxicol In Vitro*, 2018, 47: 120-128
- [15] FU Y, BASHEER W A, SHAW R M, et al. Cx43 isoform GJA1-20k promotes microtubule dependent mitochondria transport [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 905
- [收稿日期] 2019-04-13

(上接第 1090 页)

- way and predicts a poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 809-819
- [6] TABATA Y, NAKANISHI Y, HATANAKA K C, et al. DJ-1 is a useful biomarker for invasive extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2018, 76(1): 28-36
- [7] DU S L, XU L Y, GAO P, et al. MiR-203 regulates DJ-1 expression and affects proliferation, apoptosis and DDP resistance of pancreatic cancer cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(20): 8833-8840
- [8] CAO J, LOU S, YING M, et al. DJ-1 as a human oncogene and potential therapeutic target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 93(3): 241-250
- [9] YUEN H F, CHAN Y P, LAW S, et al. DJ-1 could predict worse prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(12): 3593-3602
- [10] KIM R H, PETERS M, JANG Y, et al. DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(3): 263-273
- [11] DAVIDSON B, HADAR R, SCHLOSSBERG A, et al. Expression and clinical role of DJ-1, a negative regulator of PTEN, in ovarian carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(1): 87-95
- [12] ZHOU J, LIU H, ZHANG L, et al. DJ-1 promotes colorectal cancer progression through activating PLAGL2/Wnt/BMP4 axis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 865
- [13] GIANNELLI G, KOUDELKOVA P, DITURI F, et al. Role of epithelial to mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 798-808
- [14] 刘伊扬, 钱健, 徐爱民, 等. 长链非编码 RNA BX357664 对肾透明细胞癌细胞上皮间质转化过程的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(1): 25-30
- [15] HU X, ZHAI Y, KONG P, et al. FAT1 prevents epithelial mesenchymal transition (EMT) via MAPK/ERK signaling pathway in esophageal squamous cell cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 83-93
- [16] WANG G, TANG J, ZHAN W, et al. CBX8 suppresses tumor metastasis via repressing snail in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Theranostics*, 2017, 7(14): 3478-3488
- [17] 王冬, 李永君, 丁楠, 等. 调控恶性黑色素瘤细胞上皮-间充质转化的分子网络及机制 [J]. *遗传*, 2015, 37(7): 673-682
- [18] JABLONSKA - TRYPUC A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1): 177-183
- [19] SHAY G, LYNCH C C, FINGLETON B. Moving targets: emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 200-206
- [收稿日期] 2019-10-25