

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.09.046

印记基因 DLK1 的研究进展 *

李雅琼¹ 王伟⁵ 黄燕芳⁴ 廖之君⁶ 杨晓煜^{2,3,Δ}

(1 湖北医药学院附属人民医院 甲状腺乳腺血管外科 湖北 十堰 442000; 2 福建医科大学细胞与发育工程研究中心 福建 福州 358000;

3 福建医科大学生殖科学研究院 福建 福州 358000; 4 福建医科大学附属第一医院 福建 福州 358000;

5 湖北医药学院附属人民医院 肝胆胰腺外科 湖北 十堰 442000; 6 福建医科大学生化与分子生物学系 福建 福州 358000)

摘要:在哺乳动物中,有一部分特别的基因,它们由于受到印迹而只表达单一亲本的基因,这种表观遗传的修饰现象就是基因组印记,这有别于经典的孟德尔遗传学定律。DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰,主要的修饰部位发生在 DNA 的 CpG 岛,它参与了细胞分化,基因组稳定性、基因印记等多种细胞生物学过程,基因印记的建立和维持是胚胎正常发育的基础,这一过程的实现有赖于各种 DNA 甲基化转移酶的精确表达和密切的配合。已发现在哺乳动物的基因组中存在着许多的印记基因,DLK1 基因因为父系表达母源沉默的印记基因,它的表达同样受到 DNA 甲基化的调节,它首先在神经母细胞瘤发现并克隆,定位于人类染色体 14q32,属于表皮生长因子样超家族的成员之一,约有 6 个外显子。研究表明,DLK1 基因在胚胎肝、早期肌肉组织以及造血干细胞等组织中均有表达,人 DLK1 基因全长 1557bp,编码序列含有 1152 核苷酸,编码 383 个氨基酸残基,在人、小鼠、绵羊都存在保守序列,它参与多种细胞的增殖、分化并且与相关肿瘤的发生发展有着密切的关系,印迹基因的印迹异常与肿瘤的易感性及发生发展有重要的关系,本文就国内外 DLK1 基因的研究进展做一综述。

关键词:DLK1; GTL2; 印记基因; 基因表达**中图分类号:**Q75, Q78, Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)09-1775-04

The Research Advance on Imprinted Gene DLK1*

LI Ya-qiong^{1,2}, WANG Wei⁵, HUANG Yan-fang⁴, LIAO Zhi-jun⁶, YANG Xiao-yu^{1,2,3,Δ}

(1 People's Hospital of Hubei Medical College Thyroidbreast Vascular Surgery Hubei, Shiyan, 442000, China;

2 Center of Cell and Developmental Biology, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, 358000, China;

3 The Center of Reproductive science research institute, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, 358000, China;

4 The first affiliated hospital of fujian medical university, Fuzhou, Fujian, 358000, China;

5 People's Hospital of Hubei Medical College Hepatobiliary Surgery Hubei, Shiyan, 442000, China;

6 The department of biochemistry and molecular biology, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian, 358000, China)

ABSTRACT: In mammals, there is a small group of special genes, which are imprinted so that only one of the parental alleles is actually expressed in particular cells. This epigenetic modification of phenomenon is named genomic imprinting, which is far different from the classic mendelian inheritance. In this progress, DNA methylation plays a crucial role in various cell biological of processes such as cell differentiation, cell genomic stability and cell imprinting. The development of the gene imprinting and maintain of the gene imprinting are the fundamental of the normal embryonic growth and development. The realization of this process partly depends on the variety of DNA methylation transferases precise expression and close cooperation. DNA methylation, as the most common forms of epigenetic modification, is an important regulation mechanism of genome function. There are a number of genes in our genomes that are subject to genomic imprinting where one parent's copy of the gene is expressed while the other is silent. DLK1 (delta drosophila homolog-like1) gene is a paternal expression and maternal silencing of imprinted gene. It is first identified and cloned in the neuroblastoma genes, which is located in the human chromosome 14q32, belongs to one of the number of (Epidermal Growth Factor) EGF-like superfamily. It has approximately six exons. It also expressed in fetal liver, hemopoietic stem cells and early stage muscular tissues. people's DLK1 gene has 1557bpDNA. It's coding sequence contains 1152 nucleotides, encoding 383 amino acid residues, there are conserved sequences in human, mouse and sheep. It is involved in a variety of cell proliferation, differentiation and with the occurrence of the relevant of tumor development, It is investigated that aberrant imprinting genes are often associated with the susceptibility and development of tumor. In this article, we make a review about the progress of the domestic and foreign research of DLK1 gene.

Key words: DLK1; GTL2; Imprinted gene; Genetic expression

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31071311);福建省杰出青年科学基金项目(2009J06017);

福建省科技厅青年科技人才基金项目(1,097.78C3045)

作者简介:李雅琼(1985-),女,硕士研究生,研究方向:表观遗传学

Δ 通讯作者:杨晓煜(1972-),电话:13067395683, E-mail:yxyfj@163.com

(收稿日期:2013-08-20 接受日期:2013-09-10)

Chinese Library Classification(CLC): Q75, Q78, Q593 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2014)09-1775-04

孟德尔遗传定律认为在二倍体的生物中,来源于父方和母方的一对等位基因,它的遗传性质和表型特征是无差别的,即在等位基因的同位点上,它的作用是无差别的,其在后代中有着相同的遗传特性并且这种遗传特征是可以预测的,但是近年来,越来越多的研究资料表明,胎盘类哺乳动物从父源和母源所获得的两套染色体中,有一部分等位基因只在父方才表达,而在母方的同一基因则保持沉默,也就是说来源于双亲的同源染色体或等位基因的表达存在差异,来源于父源的等位基因不表达称为父源印记,来源于母源的等位基因不表达称为母源印记,这种表现遗传的修饰现象称为基因组印记^[1],大约占基因总量的 0.1%^[2]。

哺乳动物的基因印记的进化大约发生在 1000 万年以前,DLK1(delta drosophila homolog-like1)是印记基因的一种,它是一个父源表达母源沉默的印记基因,首先是在神经母细胞瘤发现并克隆^[3]。有研究表明,它参与了多种细胞的增殖、分化调节,与白血病,肝癌等多种疾病的发生有密切的关系^[4]。本文就对国内外 DLK1 基因的研究进展作一综述。

1 DLK1 基因的结构

DLK1 又称脂肪前体细胞因子 -1, 属于表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)样超家族成员之一。DLK1 与 GTL2 是一对印记基因,人 DLK1 基因(Gene Bank Access No. BC007741)全长 1557bp,编码序列含有 1152 核苷酸,编码 383 个氨基酸残基。DLK1 是父源表达,母源沉默基因;GTL2 是母源表达,父源沉默的基因^[5]。此基因在人、羊、鼠中高度同源。DLK1 位于人染色体 14q32,绵羊 18 号染色体,小鼠 12 号染色体。在小鼠的 12 号染色体上含有 1MbDNA,这一基因簇还含有其它一些印记基因:如父源表达的 Dio3 和 Peg11/Rtl1 印记基因,其表达的是蛋白质;母源表达的 apeg11/aRtl1 和 Meg8/Rian 印记基因,其表达的是非编码的 RNA^[6-8]。在人 14 号染色体上,DLK1 基因目前已知有 3 个差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR),即 DLK1 基因的 3'端 DMR,位于 GTL2 基因上游 15kb 的基因间差异甲基化区(intergenic differentially methylated, IG-DMR),和横跨 GTL2 的启动子和第一外显子的 DMR^[9]。这些甲基化区域调控着基因的印记,从而决定了亲源的等位基因是父源表达还是母源表达。小鼠 DLK1 基因是由父系表达的,编码的 DLK1 蛋白是一种跨膜糖蛋白,有 6 个表皮生长因子样的胞外结构域,与 Delta/Notch 信号转导有关,能够维持细胞的分化和增殖。Notch 配体是一跨膜蛋白,它有 EGF(Epidermal Growth Factor)的胞外重复片段,和 N-端的区域即 DSL 区域,它在 Notch 配体和 Notch 受体间相互作用中发挥着重要的作用,研究表明,DLK1 也含有 6 个 EGF 重复序列,虽然它缺乏 N 端的 DSL 区域以及它的跨膜结构很短,但是他仍然能够调控 Notch 通道^[10]研究表明,DLK1 也能够调节小鼠脂肪细胞 Notch 通道的表达水平,这可能与小鼠的肥胖有关^[11]。能够调节肌细胞和人骨骼肌肝细胞的分化^[12]。

GTL2 基因含有 5 个外显子,有许多小的开放阅读框架和一个能够编码 117 氨基酸残基的长的开放式阅读框架。由于其开放式框架的起始密码子 ATG 周围没有一个坚固的 Kozak 一致性序列,故仅仅产生一个母系表达的非编码 RNA。经研究发现,DLK1/GTL2 的基因结构与位于小鼠 7 号染色体上 IGF2(父源表达、母源沉默),H19(母源表达、父源沉默)的印记基因组 IGF2/H19 十分相似^[13]。DLK1 与 IGF2/IGF2R 非常相似,它们在小鼠中都是由于被去甲基化而受到抑制,从而间接的促进 H19 和 GTL2 基因的表达。

2 DLK1 基因的印记机制

DNA 甲基化作为最常见的表现遗传修饰形式,它参与调控基因的表达和细胞分化的全过程,是调节基因组功能的重要机制之一^[14]。DNA 甲基化通常是由 DNA 甲基化转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)将甲基从 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)转移到胞嘧啶核苷酸的 5 位碳原子来实现的,在哺乳动物中,通常发生在富含胞嘧啶鸟嘌呤(Cytidine-phosphate-guanosine, CpG)的 300-3000bp 的基因片段上。人类基因组中 CpG 双核苷酸的分布是不均一的,在特定的区域内呈现 CpG 双核苷酸的重复序列,被称为 CpG 岛。人类 DNA 甲基化转移酶目前已发现的有 3 种,分别是 DNMT1、DNMT2、DNMT3a 和 DNMT3b。DNMT1 又称维持 DNA 甲基化转移酶,通常仅仅作为起维持基因的甲基化的作用。DNMT2 不具备催化 CpG 位点甲基化的 N 端调节区而无甲基催化功能。DNMT3a 和 DNMT3b 又称重新 DNA 甲基转移酶,可以催化起始甲基化,故真核生物目前实际只存在 2 种甲基转移酶^[15]。

Jennifer 等^[16]用 DNA 微阵列芯片印记研究发现 DLK1 基因在小鼠(Dnmt+/+)卵黄囊胚胎中高表达,而在(Dnmt-/-)卵黄囊胚胎中不表达或仅少量表达,其 RNA 在(Dnmt-)卵黄囊胚胎的中表达量也很少,这说明 DLK1 基因的表达与相关的 DNA 甲基化有关。DNA 的甲基化通常都发生在 CpG 岛上,在人类中 DLK1/GTL2 基因中也含有 CpG 岛,它在人类具有高度的一致性。GTL2 的上游有 3 个富含 CpG 双核苷酸的片段(G1, position 65,973-66,085; G2, position 66,667-66,793; G3, position 67,780-67,926; GenBank accession No. AL117190),它们均被半甲基化,而在 DLK1 启动子上游约 150bp 的区域也发现了 3 个 CpG 岛,其中(D1, position 140,543-140,687; accession No. AL132711)被半甲基化,而其下游的(D2, position 141,101-141,205; D3, position 141,459-141,594; accession No. AL132711)则未被甲基化,它们有着相同的转录方向,并且互为印记,这与 IGF2/H19 极其相似^[17]。

在基因的印记调控中,CTCF 也参与其中。CTCF 即脊椎动物增强子阻遏蛋白,是一普遍存在的蛋白,它能够与未甲基化的 CpG 岛结合,从而调控印记基因的表达。在人 GTL2 的上游有两个 CTCF 结合位点,而在其下游则有两个增强子其一致性序列为 TGTTTGAG(position 78,126 of AL117190)和 TGTC-TGAG(position 79,856 of AL117190),分别位于下游的 8.9

kb 和 10.7 kb, 它包含在 G3 中。对于母系等位基因而言, CpG 岛的去甲基化状态使其能够与 CTCF 结合, CTCF 能够阻断增强子对 DLK1 基因启动子的作用, 从而使 DLK1 不能有效地表达, 而只能表达 GTL2; 而对于父系而言, CpG 岛的甲基化状态使其不能够与 CTCF 结合, CTCF 不能够阻断增强子对 DLK1 基因启动子的表达, 从而只能表达 DLK1。

3 DLK1 与肿瘤

哺乳动物的基因组中, 只有很少的部分属于印记基因。印记基因作为基因组的一部分, 对于维持胚胎细胞的生长、发育及其表观遗传的表达是不可缺少的组成部分。它的印记缺失或印记基因的杂合性缺失, 不仅可影响某些遗传病甚至是肿瘤的发生, 而且影响发病年龄、外显率、表现度和胚胎的发育。DLK1 与肿瘤的关系最早是由 Laborda 等首先提出来的, Dlk1 是父源表达的印迹基因, 影响生物体的表观遗传。Dlk1 基因缺陷将会导致哺乳动物发育畸异常, 靶向敲除小鼠 Dlk1 会导致小鼠生长停滞, 骨骼肌畸形和肥胖。转基因小鼠在肌纤维中异位表达绵羊 Dlk1, 会导致小鼠肌纤维肥大^[8]。Temple 等^[9]现人类单一的父源或母源的 14 号二倍染色体都会导致该位点的印记基因的失调, 在 14 号染色体上有很多印记基因, 它们都受父系差异性甲基化区域(IG-DMR)的调节, 而单一的母源 14 号二倍染色体的病人出现了生长停滞、肌张力减退、脊柱侧弯、小手小脚等表现。

3.1 DLK1 与肝癌

DLK1 与肝母细胞分化的关系非常密切。将小鼠胎肝 DLK1 表达为阳性的细胞分离培养, 发现其有很强的再生能力。再将其注入成年鼠肝内, 发现 DLK1 表达为阳性的细胞仍然能够保持很好的再生能力^[20]。LUO JH 等^[21]发现 DLK1 在肝癌组织中表达, 而在正常肝组织和癌旁组织中不表达。相关的动物研究发现^[22]肝癌细胞的成瘤能力与 DLK1 基因的表达水平成正比; DLK1 表达水平降低, 肝癌细胞的成瘤能力也随之明显降低, 有些甚至消失。更多的研究显示: DLK1(+/-)肝细胞比 DLK1(-/-)肝细胞具有更高的增殖能力, 故认为 DLK1(+/-)肝细胞可能是肝前体细胞。同时也证实了 DLK1 是参与肝脏纤维化的重要因子, 而肝脏组织的纤维化通常是肝癌的早期阶段, 将会不可逆的进展为肝癌。因此认为印记基因 DLK1 在肝癌发生发展中扮演了重要的角色。DLK1 在肝癌中的发生可能与其启动子区域内的异常甲基化有关系, 但是其具体的机制还未进行更加深入的研究。

3.2 DLK1 与肾癌

DLK1 是具有调节脂肪细胞功能分化的抑癌基因, 位于人类 14 号染色体长臂 14q32 上, 属于父源印记, 而人肾癌细胞癌则常常伴随染色体臂 14q32 的缺失。在裸鼠的动物实验中, 如果将 DLK1 重新导入肾癌细胞, 可以发现癌细胞会死亡, 并能够抑制裸鼠体中肿瘤的生长^[23]。邹雪梅等^[24]研究发现 DLK1 在肾癌细胞中的表达水平低于正常组织, 提示 DLK1 可能是位于 14q24 缺失区段的关键基因, 其表达降低可能与癌症发生有关。

3.3 DLK1 与其它癌

在人类的神经母细胞瘤、白血病等恶性肿瘤疾病中, 都发

现了 DLK1 表达水平增高, 此现象提示了 DLK1 在肿瘤发生发展过程的某一环节或几个环节中有着重要的作用。Yin 等^[25]发现 DLK1 在人神经胶质细胞瘤中高表达, 将 DLK1 转染到 DLK1 缺失的神经母细胞瘤中会发现瘤细胞生长加快, 迁徙能力增强, 可推断出 DLK1 在神经胶质瘤的发生发展中起着促进的作用。龙潺等^[26]研究发现在急性淋巴细胞性白血病的病人骨髓细胞中 DLK1 表达水平相对增高, 从而抑制了 Notch 信号转导途径 1, 使得淋巴细胞 T 和 B 母细胞群分化到成熟阶段的过程中受阻, 导致其停留在幼稚细胞阶段而引起白血病。研究表明, 母系表达的 MEG3(maternally expressed gene 3) 在无功能性垂体腺瘤中有选择的丢失, 在一些无功能性垂体腺瘤中 DLK1- MEG3 表达沉默, 而在正常人中 DLK1- MEG3 表达, 提示 DLK1- MEG3 起着抑制无功能性垂体腺瘤发生的作用, 但其具体机制目前不是很清楚^[27]。

4 结语

大量的实验已经验证了 DLK1 可参与多种细胞的分化调节, 包括脂肪细胞、血细胞的生成, 肾上腺素及创伤的修复等, 在多种肿瘤组织中表达水平相对增高, 对肿瘤的发生、发展起非常重要的作用。其与最早发现的印记基因 IGF2/H19 在某种程度上很一致。DLK1 的缺失及表达过度都可能引起相关的印记基因疾病, 但其具体的致病机制还未得到更加深入的探讨。相信随着研究的不断深入, DLK1/GLT2 这一对印记基因在生物体中的印记调控机制能够得到很好的诠释。这将会为肿瘤以及相关疾病的发病机制提供新的研究思路, 也有利于进一步的了解它在正常组织中所发挥的调节作用。

参考文献(References)

- [1] Rand E, Cedar H. Regulation of imprinting: A multi-tiered process[J]. J Cell Biochem, 2003, 88(2):400-407
- [2] Reik W, Dean W. DNA methylation and mammalian epigenetics[J]. Electrophoresis, 2001, 22(14): 2838-2843
- [3] Laborda J, Sausville EA, Hoffman T, et al. DLK, a putative mammalian homeotic gene differentially expressed in small cell lung carcinoma and neuroendocrine tumor cell line[J]. J BioChem, 1993, 268(6): 3817-3820
- [4] Qi X, Chen Z, Liu D, et al. Expression of Dlk1 gene in myelodysplastic syndrome determined by microarray, and its effects on leukemia cells [J]. Int J Mol Med, 2008, 22(1):61-68
- [5] Samulin J, Berg PR, Sundvold H, et al. Expression of DLK1 splice variants during porcine adipocyte development in vitro and in vivo[J]. Animal Genetics, 2008, 40(21):239-241
- [6] Yevtodiyenko A, Carr MS, Patel N, et al. Analysis of candidate imprinted genes linked to Dlk1-Gtl2 using a congenic mouse line[J]. Mamm Genome, 2002, 13(11):633-638
- [7] Hernandez A, Fiering S, Martinez E, et al. The gene locus encoding iodothyronine deiodinase type 3 (Dio3) is imprinted in the fetus and expresses antisense transcripts[J]. Endocrinology, 2002, 143(11): 4483-4486
- [8] Tsai CE, Lin SP, Ito M, et al. Genomic imprinting contributes to thyroid hormone metabolism in the mouse embryo[J]. Curr Biol 2002, 12(14):1221-1226

- [9] Takada S, Tevendale M, Baker J, et al. Delta-like and Gtl2 are reciprocally expressed, differentially methylated linked imprinted genes on mouse chromosome 12[J]. *Curr Biol*, 2000, 10(13):5-8
- [10] Sarah J Bray, Shuji Takada, Emma Harrison, et al. The atypical mammalian ligand Delta-like homologue 1 (Dlk1) can regulate Notch signalling in *Drosophila*[J]. *Developmental Biology*, 2008, 8(11):1186/1471-213X-8-11
- [11] Nueda ML, Baladron V, Sanchez-So Iana B, et al. The EGF-like protein dlk1 inhibits notch signaling and potentiates adipogenesis of mesenchymal cells[J]. *J Mol Biol*, 2007, 36(7): 1281-1293
- [12] Andersen DC, Petersson SJ, Jorgensen LH, et al. Characterization of DLK1+ cells emerging during skeletal muscle re-modeling in response to myositis, myopathies, and acute injury[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6):898-908
- [13] Takada S, Paulsen M, Tevendale M, et al. Epigenetic analysis of the Dlk1-Gtl2 imprinted domain on mouse chromosome 12: implications for imprinting control from comparison with Igf2-H19 [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(1): 77-86
- [14] Nakao M, Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin [J]. *Gene*, 2001, 27(5): 25-31
- [15] Feng J, Zhou Y, Campbell SL, et al. Dnmt1 and Dnmt3a maintain DNA methylation and regulate synaptic function in adult forebrain neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(4): 405-406
- [16] Jennifer V, Schmidt Paul, G Matteson, et al. The Dlk1 and Gtl2 genes are linked and reciprocally imprinted [J]. *genes & development*, 2002, 14(5):1997-2002
- [17] Andrew A, Wylie, Susan K, Murphy, Novel Imprinted DLK1 /GTL2 Domain on Human Chromosome 14 Contains Motifs that Mimic Those Implicated in IGF2/H19 Regulation [J]. *Genome Research*, 2000, 10(7):1711-1718
- [18] Lin SP, Coan P, da Rocha ST, et al. Differential regulation of imprinting in the murine embryo and placenta by the Dlk1-Dio3 imprinting control region[J]. *Development*, 2007, 134(9): 417-426
- [19] I K Temple, V Shrubbs, M Lever, et al. Isolated imprinting mutation of the DLK1/GTL2 locus associated with a clinical presentation of maternal uniparental disomy of chromosome 14 [J]. *J Med Genet*, 2007, 44(3):637-640
- [20] Oertel M, Menthen A, Chen YQ, et al. Purification of fetal liver stem/progenitor cells containing all the repopulation potential for normal adult rat liver[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(3):823-832
- [21] Luo JH, Ren B, Keryanov S, et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas [J]. *Hepatology*, 2006, 44(4):1012-1024
- [22] Huang J, Zhang X, Zhang M. et al. Up-regulation of DLK1 as an Imprinted gene could contribute to human hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(5): 1094-1103
- [23] Kawakami T, Chano T, Minami K, et al. Imprinted DLK1 is a putative tumor suppressor gene and inactivated by epimutation at the region upstream of GTL2 in human renal cell carcinoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(6):821-830
- [24] 邹霜梅, 刘宇, 罗巍, 等. 肾细胞癌组织中 DLK1 蛋白表达及与临床病理学特征的相关性研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2011, 32(6): 368-372
- Zou Shuang-mei, Liu Yu, Luo Wei, et al. Expression of DLK1 protein and its correlation with renal cell carcinoma pathological characteristics [J]. *Chinese journal of urology*, 2011, 32(6): 368-372
- [25] Yin D, Xie D, Sakajiri S, et al. DLK1: increased expression in gliomas and associated with oncogenic activities [J]. *Oncogene*, 2006, 25(13):1852-1861
- [26] 龙潺, 唐雪元, 许诚. DLK1 基因在急性白血病细胞系中的表达及其意义[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(19):3713-3715
- Long Chan, Tang Xue-yuan, Xu Cheng. Expression and significance of DLK1 gene in acute leukemia cell lines [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2009, 9(19):3713-3715
- [27] Pornsuk Cheunsuchon, Zhou Yun-li, Zhang Xun, et al. Silencing of the Imprinted DLK1-MEG3 Locus in Human Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(7):2120-2130

(上接第 1739 页)

- [14] He Yan-xian, Luo Hong-ju, Jiang Ya-wen, et al. Application of quality nursing services in elder wards[J]. *Chinese Journal of Misdiagnos-tics*, 2012, 12(2):438-439
- [15] Schlegel C, Woermann U, Shaha M, et al. Effects of communication training on real practice performance: a role-play module versus a standardized patient module[J]. *J Nurs Educ*, 2012, 51(1):16-22
- [16] Hickson J. New nurses' perceptions of hostility and job satisfaction: Magnet versus non-Magnet[J]. *J Nurs Adm*, 2013, 43(5):293-301
- [17] Allcock M, Campbell MK, Valle CG, et al. Evaluating the dissemination of Body & Soul, an evidence-based fruit and vegetable intake intervention: challenges for dissemination and implementation research[J]. *J Nutr Educ Behav*, 2012, 44(6):530-538
- [18] Deneckere S, Euwema M, Lodewijckx C, et al. Better interprofessional teamwork, higher level of organized care and lower risk of burnout in acute health care teams using care pathways: a cluster randomized controlled trial[J]. *Med Care*, 2013, 51(1):99-107
- [19] Salamonson Y, Halcomb EJ, Andrew S, et al. A comparative study of assessment grading and nursing students' perceptions of quality in sessional and tenured teachers[J]. *J Nurs Scholarsh*, 2010, 42(4):423-429
- [20] Martin AM, Connor-Fenelon M, Lyons R. Non-verbal communication between nurses and people with an intellectual disability: a re-view of the literature[J]. *J Intellect Disabil*, 2010, 14(4):303-314