

基于 Stat3 通路复方蜥蜴散不同微粒组合剂 干预大鼠胃癌前病变的分析

李卫强^{1,2*}, 朱西杰^{1,2}, 蔡根深¹

(1. 宁夏医科大学, 银川 750004; 2. 回医药现代化省部共建教育部重点实验室, 银川 750004)

[摘要] **目的:**研究复方蜥蜴散不同微粒组合剂对胃癌前病变(PLGC)信号传导与转录激活因子(Stat3)通路蛋白表达的影响,探讨其治疗 PLGC 机制。**方法:**将 160 只 SPF 级 SD 雄性大鼠随机分为空白对照组,复方蜥蜴散 80 目组(B, 1.4 g·kg⁻¹), 100 目组(C, 1.4 g·kg⁻¹), 80 目 100 目等量混合高、中、低剂量组(D, E, F, 2.8, 1.4, 0.7 g·kg⁻¹), 模型对照组(E), 维酶素组(H), 除 A 外,均以 0.017 mol·L⁻¹ N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)溶液,按 5 mL·kg⁻¹ 给大鼠 ig, 1 次/d, 连续 24 周, 辅以饥饿失常, 情绪刺激等制作 PLGC 大鼠模型。造模成功后, A 组大鼠仍充足喂食及清洁蒸馏水, B, C, D, E, F 组大鼠分别给予复方蜥蜴散 80 目, 100 目, 80 目 100 目等量混合糊剂高、中、低剂量, 混悬液 10 mL·kg⁻¹ ig, 1 次/d; G 组大鼠给予 0.9% 氯化钠溶液 10 mL·kg⁻¹ ig, 1 次/d; H 组大鼠给予维酶素混悬液(1.0 g·kg⁻¹) ig, 1 次/d。连续 12 周。观察复方蜥蜴散对 PLGC 模型大鼠胃黏膜细胞 Stat3, B 细胞淋巴瘤/白血病 2(Bcl-2)等抗凋亡蛋白影响,通过 Image-Pro Plus 6.0 图像分析系统对免疫组化图像的吸光度进行测算。**结果:**治疗前,各组与空白对照组相比, Stat3, Bcl-2 阳性表达有显著差异(P < 0.01), 各组间无统计学差异。治疗后,各治疗组与模型组比较, Stat3, Bcl-2 阳性表达有显著性差异(P < 0.01), 其中复方蜥蜴散各治疗组与维酶素组比较有差异(P < 0.05), 尤其以复方蜥蜴散 80 目 100 目等量混合 3 个剂量组差异显著(P < 0.01)。而复方蜥蜴散各治疗组间比较, B 组与 C 组无统计学意义, 而与 D, E, F 组比较则有差异(P < 0.05), 复方蜥蜴散 80 目 100 目等量混合 3 个剂量组比较, D, E 组与 F 组比较, P < 0.05。**结论:**复方蜥蜴散不同微粒组合剂可逆转 PLGC 模型大鼠胃黏膜增生肠化, 降低 Stat3, Bcl-2 阳性表达, 调控细胞增殖和凋亡, 且呈剂量相关性, 这可能是复方蜥蜴散不同微粒组合剂干预 PLGC 的分子生物学机制。

[关键词] Stat3 通路; 复方蜥蜴散; 胃癌前病变

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0142-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014130142

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140513.1525.015.html>

[网络出版时间] 2014-05-13 15:25

Intervention of Combined Different Particle of Fufang Xiyi San on Precancerous Lesions in Gastric Cancer Rats Via the Stat3 Pathway

LI Wei-qiang^{1,2*}, ZHU Xi-jie^{1,2}, CAI Gen-shen¹

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Key Laboratory

of Hui Ethnic Medicine Modernization, Ministry of Education, Yinchuan 750004, China)

[Abstract] **Objective:** To study whether the intervention of the combined different particle of Fufang Xiyi San on precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) in rat model is via the signal transducer and activator of transcription (Stat3) pathway. **Method:** One hundred and sixty SPF SD male rats were randomly divided into blank control group 1.4 g·kg⁻¹, complex lizards powder 80 mesh treatment group 1.4 g·kg⁻¹, 100 mesh treatment group (2.8, 1.4, 0.7 g·kg⁻¹), and 80 mesh, 100 mesh mixed high, medium and low dose

[收稿日期] 20140105(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81160482);宁夏自然科学基金项目(NZ11102);宁夏高等学校科研项目(NGY2013067)

[通讯作者] *李卫强, 硕士, 副教授, 副主任医师, 从事中医药治疗脾胃病的临床和实验研究, Tel: 13519590190, E-mail: lwq200309@163.com

treatment group, model control group, Weimeisu treatment group ($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), in addition to the blank control group, $0.017 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) solution was given once daily, a combined method was used to establish PLGC model. After the 24 weeks, the corresponding drugs were given for 12 weeks. The antiapoptotic proteins Stat3 and B cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) were measured. **Result:** Compared with model group after treatment, in each treatment group, Stat3 and Bcl-2 positive expression had a significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** The intervention of the combined different particle of fufang Xiyi san may be related to reducing the Stat3 and Bcl-2 positive expression.

[**Key words**] Stat3 pathway; Fufang Xiyi San; precancerous lesions of gastric cancer

萎缩性胃炎(CAG)伴中度以上肠化生(IM)或异型增生(ATP)被称为胃癌前病变(PLGC)。Correa 提出肠型胃癌发生模式为:正常胃黏膜→浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌。胃黏膜上皮细胞异型增生(dysplasia, Dys)是胃癌形成过程中的一个重要阶段,异型增生癌变率为 4.0% ~ 19.0%^[1,2]。因此,逆转 PLGC 是胃癌二级预防的研究热点。现代医学在 PLGC 治疗上多采用维酶素、 β -胡萝卜素等,效果欠佳,目前仍缺乏有效的临床用药。中医具有较好干预 PLGC 的作用,主要是促进黏膜修复因子和干预细胞凋亡方面研究,但在中药颗粒剂型方面研究较少。我们发现,PLGC 证候以虚实关联证为主,幽门螺杆菌(HP)等湿热疫毒侵袭,气阴不足,毒瘀交阻为主要病理,并结合多年宁夏密点麻蜥对胃黏膜修复的基础及临床研究,以益气养阴、化痰解毒为法,组成复方蜥蜴散不同微粒组合剂治疗 PLGC 取得较好疗效。由于胃癌发生的分子机制十分复杂,目前尚未完全清楚。因此,逆转 PLGC 对胃癌预防就尤为重要。本研究旨在利用免疫组化法观察复方蜥蜴散对 PLGC 大鼠胃黏膜细胞信号转导和转录激活因子(Stat3),B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (Bcl-2)等抗凋亡蛋白的调控作用,探讨该方对 PLGC 的干预机制。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠 160 只,雄性,4 ~ 6 周龄,体重 150 ~ 180 g,由宁夏医科大学实验动物中心提供。动物合格证号 SCXK(宁)2011-0001。SPF 大小鼠生长繁殖饲料,北京科澳协力饲料有限公司,产品批号 12083123。

1.2 药物 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG, 东京化成工业株式会社,批号 A45400A),维酶素(新乡恒久远药业有限公司,批号 20120208),复方蜥蜴散不同微粒组合剂(宁夏密点麻蜥、黄芪、乌梅、白芍、丹参、半枝莲等组成,过 80 目筛和 100 目筛两种微粒混合而成,宁夏医科大学附属回医中医医院制

剂室提供。0.9% 氯化钠溶液(吉林省都邦药业股份有限公司,批号 1208260408)。

1.3 试剂 兔抗大鼠多克隆 Stat3 抗体(批号 B4501),兔抗大鼠多克隆 Bcl-2 抗体(批号 B7001),均为美国 Immunoway 生物技术公司;PV-6001 通用型二步法免疫组化检测试剂盒(批号 K133319E,);ZLI-9018 浓缩型 DAB 显色试剂盒(批号 K135222E)柠檬酸盐缓冲液(ZLI-9064)PBS 磷酸盐缓冲液(ZLI-9062),均为北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.4 仪器 LEICA 2135 型石蜡切片机(上海莱卡公司),BCD-201/HC 型超低温冰箱(广东科龙电器公司),GNP-9080 型隔水式恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司),YJ-1450 型超净工作台(苏州净化设备公司),TOLEDO 型 pH 计(USA),BMJ-III 型病理组织包埋冷冻台(常州中威电子仪器厂),BH2-RFCA 型图像采集系统显微镜(日本 Olympus 公司)。

2 方法

2.1 动物分组 160 只 SPF 级 SD 雄性大鼠,随机分为 8 组,即空白对照组、复方蜥蜴散 80 目组、100 目组、80 目 100 目等量混合高、中、低剂量组、PLGC 模型对照组、维酶素组,编为 A ~ H 组,每组 20 只,相同条件分笼饲养,喂 SPF 大小鼠生长繁殖饲料,自由饮水。

2.2 药物配制 MNNG 溶液:按 $0.017 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 配制。维酶素混悬液:用生理盐水配成 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 混悬液。复方蜥蜴散混悬液:复方蜥蜴散 80 目筛、100 目筛微粒用双蒸水配成 $0.14 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 混悬液,80 目筛 100 目筛 1:1 混合物配成高、中、低剂量($0.28, 0.14, 0.07 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$)装瓶备用。

2.3 造模方法及治疗措施

2.3.1 造模 参考文献[3-7],除空白对照组供应标准颗粒饲料及清洁蒸馏水外,每天以 $0.017 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MNNG 溶液,按 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对大鼠 ig,1 次/d,连续 24 周,辅以饥饿失常法、情绪刺激等。

2.3.2 治疗 B~H 组随机选取 1 只大鼠处死,取胃黏膜做病检,证明符合 PLGC 诊断(见图 1)。造模成功后,A 组充足供食及清洁蒸馏水,B,C,D,E,F 组分别给予复方蜥蜴散 80 目,100 目,80 目 100 目等量混合糊剂高、中、低剂量混悬液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,G 组给予 0.9% 氯化钠溶液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ig,F 组给予 $0.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 维酶素混悬液 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ($1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)ig。连续 12 周。

2.4 标本采集和处理 实验进行至预定阶段(给药 4,8,12 周后各治疗组分别处死 3 只大鼠),大鼠禁食水 24 h 后,用 10% 水合氯醛溶液腹腔注射麻醉大鼠,剖腹,距贲门和幽门 1.5 cm 离断取出全胃。沿胃大弯侧剖开,冰生理盐水冲洗,滤纸吸干,固定于 10% 中性福尔马林溶液,胃体部取 $2 \text{ cm} \times 5 \text{ mm}$ 纵切条状组织,梯度脱水,石蜡包埋。常规 HE 染色做病检,邻近切片做免疫组化染色。

2.5 Stat3, Bcl-2 免疫组化染色步骤 操作步骤按试剂盒说明书进行。用已知阳性切片(由试剂公司提供)做阳性对照,用 PBS 液代替一抗作为阴性对照。

2.6 统计分析

2.6.1 图像采集分析 采用 Image-Pro Plus 6.0 分析系统,每张切片随机选 5 个高倍视野测阳性区域图像平均吸光度(A)。根据 IHC 阳性染色区域不同,通过 RGB 颜色直方图来调节分割范围及阈值,对已分割好图像自动测定阳性区域的 A。

2.6.2 统计学处理 SPSS 18.0 软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据运用完全随机设计资料的方差分析(One-Way ANOVA)进行分析统计,组间比较经方差齐同性检验后采用成组 *t* 检验;多组间比较当各组方差齐时用 LSD 法进行均数间的两两比较,当各组方差不齐时用 Dunnett 法进行均数间的两两比较。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 胃黏膜病理组织学 空白对照组黏膜上皮完整,腺体排列密集,大小形状较一致,胞浆透明或呈小空泡状,腺上皮和腺管分界清楚,肌层较薄,可见少量散在淋巴细胞。模型组造模后,治疗前:黏膜明显变薄,腺体明显减少,肠化生杯状细胞明显增多。腺管密集,大小形状、排列甚不规则;核增大,变椭圆,染色质增多,核浆比值增大。复方蜥蜴散 80 目 $1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 黏膜完整清晰,呈慢性炎症,固有层可见淋巴细胞及浆细胞浸润,黏膜下肌层增厚,可见血管增生。复方蜥蜴散 100 目 $1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 黏膜完整,腺

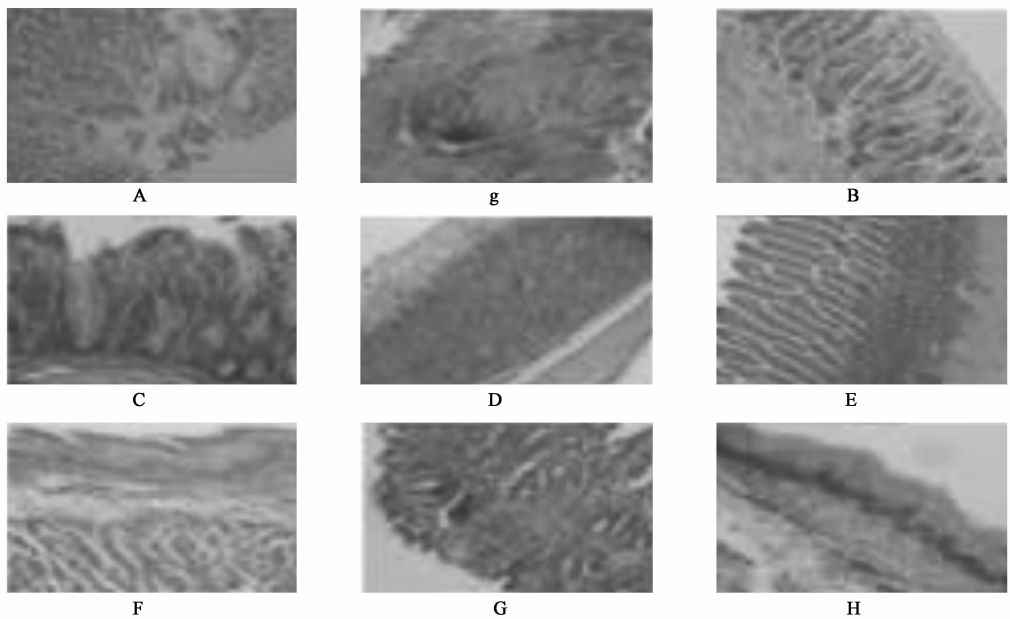
体排列较整齐,浅层有少量炎性细胞浸润。复方蜥蜴散 80 目 100 目混合高、中、低剂量组:黏膜结构较清晰,上皮排列规整,细胞大小形态较一致,腺上皮和腺管分界清楚,胃体部无明显炎细胞浸润。模型组:黏膜明显变薄,腺体减少,萎缩,腺腔增大,固有层有淋巴细胞浸润,肌层增厚,纤维增生明显。基底部分腺体上皮增生,核深染,部分腺体结构不规则,有的出现共壁现象。维酶素 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组:部分黏膜上皮有轻、中度肠化或轻、中度不典型增生。部分腺体结构较紊乱,大小形状欠规则、密集、分支状;核增大、深染、排列较乱,参差不齐,可见核分裂象。见图 1。

3.2 胃黏膜 Stat3, Bcl-2 免疫组化染色形态观察 Stat3 阳性表达主要在胞浆中,部分见于细胞核,阳性部位着棕黄色颗粒,颜色浓淡不一,不均匀性分布于细胞浆部位。Bcl-2 主要定位在核膜胞质面、内质网和线粒体外膜上,呈淡黄色或棕黄色细颗粒状。空白对照组黏膜细胞可见少量棕黄色染色(以 Stat3 为例)。治疗前各造模组均呈阳性或强阳性表达,黏膜细胞可见大量棕黄色染色,着色均匀清晰。B, C, D, E, F 组阳性表达减少,接近正常,黏膜细胞可见少量散在棕黄色细颗粒状染色;PLGC 模型对照组与治疗前相当,仍可见细胞大量棕黄色染色;H 组可见弱阳性表达,细胞呈棕黄色染色。阴性对照片则无阳性着色。见图 2。

3.3 胃黏膜 Stat3, Bcl-2 免疫组化染色阳性统计 治疗前各组与空白对照组相比,Stat3, Bcl-2 阳性表达有显著差异($P < 0.01$),各组间比较,差异无统计学意义。治疗后各治疗组与模型组比较,Stat3, Bcl-2 阳性表达有显著性差异($P < 0.01$),其中复方蜥蜴散各组与维酶素组比较有差异($P < 0.05$),说明复方蜥蜴散对 PLGC 疗效优于维酶素,尤以复方蜥蜴散 80 目 100 目混合治疗高、中剂量组差异最显著($P < 0.01$)。复方蜥蜴散各组间比较,80 目组与 100 目组比较,差异无统计学意义;而与 80 目 100 目混合高、中、低剂量组比较, $P < 0.05$,高、中剂量组与低剂量组比较 $P < 0.05$,说明复方蜥蜴散 80 目 100 目混合高、中剂量对 PLGC 疗效优于单用 80 目或 100 目(见表 1,2)。

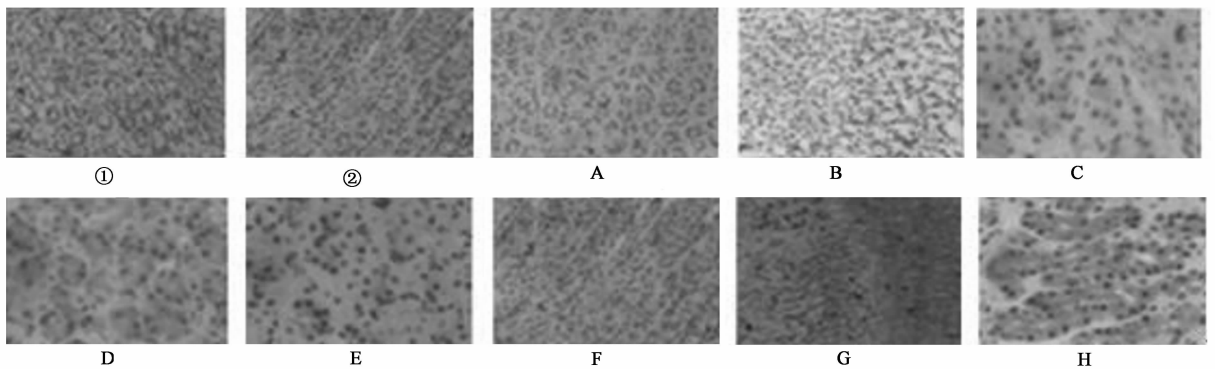
4 讨论

PLGC 属中医学“胃痛”、“胃痞”等范畴,是胃癌二级预防的重要阶段。宁夏为胃癌高发区,尤以回族患者为著,可能与气候较为寒冷、过食烧烤及辛辣刺激食物有关。本病虽病位在胃,但与脾关系密



A. 空白对照组; g. 造模后,治疗前; B. 80 目 $1.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; C. 100 目 $1.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; D. 80 目 100 目混合 $2.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; E. 80 目 100 目混合 $1.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; F. 80 目 100 目混合 $0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; G. 模型对照组; H. 维酶素 $1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组

图 1 不同微粒复方蜥蜴散治疗前后胃黏膜病理变化(HE, $\times 400$)



① 治疗前;② 阴性对照组; A. 空白对照组; B. 80 目 $1.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; C. 100 目 $1.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; D. 80 目 100 目混合 $2.8 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; E. 80 目 100 目混合 $1.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; F. 80 目 100 目混合 $0.7 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组; G. 模型对照组; H. 维酶素 $1.0 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组

图 2 不同微粒复方蜥蜴散治疗前后 Stas3 阳性表达比较(HE, $\times 400$)

切。加之 HP 等湿热毒邪感染,致脾胃虚弱、毒热稽留,耗气伤血,胃腑失养,久则络脉瘀滞而见黏膜肠化、增生,形成 PLGC,故气阴不足、毒瘀交阻是 PLGC 主要病机,并以益气养阴、解毒化瘀为法,创制复方蜥蜴散。

胃黏膜在缺血缺氧条件下,可激活 Stats,引起细胞凋亡增殖失衡,导致癌变。在 Stats 家族中, Stat3 在人类癌症中最常见^[8],参与细胞生长、分化、增生、恶变以及凋亡等,其过度激活可诱发肿瘤。激活 Stat3 可介导下游因子如 Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-2, Fas, Cyclin D1, Survivin 和 c-Myc^[8-13],保护肿瘤细胞

免于凋亡、促进细胞增殖。Bcl-2 是现已证明最重要的抑制肿瘤细胞凋亡基因。

本实验表明,各组中尤以复方蜥蜴散组效果明显,可有效降低 PLGC 大鼠胃黏膜高表达 Stat3, Bcl-2 水平,促进增生肠化的胃黏膜修复,可较好的干预癌变进程。

PLGC 是一个慢性发病及治疗过程,疗程多在 3 月以上。笔者发现,中药汤剂长期使用多因肠道适应性而疗效降低。《临证指南医案》曰:“慢性疾患,以汤剂荡涤,速而不达,乃胃气不受药之故”,“积滞宜温下者,以散剂徐攻,免伤胃气”,“丸剂、膏剂缓

表 1 不同微粒复方蜥蜴散治疗后大鼠胃黏膜 Stat3 阳性表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Stat3/A
空白对照(A)	-	0.210 ± 0.011 ⁴⁾
复方蜥蜴散 80 目(B)	1.4	0.235 ± 0.013 ^{4,5)}
复方蜥蜴散 100 目(C)	1.4	0.235 ± 0.010 ^{4,5)}
复方蜥蜴散 80 目 100 目混合(D)	2.8	0.215 ± 0.009 ^{4,5,6)}
复方蜥蜴散 80 目 100 目混合(E)	1.4	0.216 ± 0.008 ^{2,4,5,6)}
复方蜥蜴散 80 目 100 目混合(F)	0.7	0.224 ± 0.009 ^{4,5)}
PLGC 模型对照(G)	-	0.304 ± 0.024 ¹⁾
维酶素治疗(H)	1.0	0.255 ± 0.017 ⁴⁾

注:与空白对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与复方蜥蜴散 80 目或 100 目 1.4 g·kg⁻¹·d⁻¹组比较²⁾ $P < 0.05$; ³⁾ $P < 0.01$;与 PLGC 模型对照组比较⁴⁾ $P < 0.01$;与维酶素组比较⁵⁾ $P < 0.01$;与复方蜥蜴散 80 目 100 目混合 F 组 0.7 g·kg⁻¹·d⁻¹比较⁶⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 不同微粒复方蜥蜴散治疗后对大鼠胃黏膜 Bcl-2 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	Bcl-2/A
空白对照(A)	-	0.239 ± 0.027 ⁴⁾
复方蜥蜴散 80 目治疗(B)	1.4	0.262 ± 0.019 ⁴⁾
复方蜥蜴散 100 目治疗(C)	1.4	0.262 ± 0.013 ⁴⁾
复方蜥蜴散 80 目 100 目混合(D)	2.8	0.240 ± 0.006 ^{4,5)}
复方蜥蜴散 80 目 100 目混合(E)	1.4	0.241 ± 0.0125 ^{4,5)}
复方蜥蜴散 80 目 100 目混合(F)	0.7	0.253 ± 0.023 ⁴⁾
PLGC 模型对照(G)	-	0.361 ± 0.012 ¹⁾
维酶素治疗(H)	1.0	0.284 ± 0.022 ⁴⁾

图,以保胃气。”研究表明,药物颗粒大小与疗效相关。笔者发现,过 80 和 100 目筛颗粒混合比单用过 80,100 目筛颗粒或其他颗粒混合疗效更好,因机体对不同颗粒大小的药物分解吸收时间不同而呈现一定缓释效应,可延长药效。方中宁夏密点麻蜥解毒散结,活血通络;半枝莲清热解毒,利湿杀“虫”;乌梅、白芍养阴柔肝止痛,健胃生酸助运化;丹参养血活血,化瘀通络;黄芪益气养血,气足则血生。诸药

合用,发挥制酸、敛疮、生肌、止痛之效,则气阴生化有源,黏膜得养,毒瘀得散,肠化增生得消,促进黏膜修复,值得深入研究。

[参考文献]

[1] 萧树东. 消化内科专题讲座[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2005: 55.

[2] 章敏. 中医药对慢性萎缩性胃炎癌前病变的研究进展[J]. 山东中医杂志, 1994, 13(7): 330.

[3] 朱莹莹, 沈洪, 张忠华, 等. 益气 and 胃胶囊对 MNNG 致胃癌前病变大鼠的实验研究[J]. 中医学刊, 2005, 23(12): 2194.

[4] 敖慧, 彭成. 中药治疗胃癌癌前病变的实验研究进展[J]. 四川动物, 2007, 26(1): 198.

[5] 袁红霞, 刘彩梅, 刘清君, 等. 胃癌前病变大鼠模型构建方法的探讨[J]. 实验研究, 2009, 16(19): 9.

[6] 张颜伟, 郭喜军, 赵见文. 胃癌前病变的中医药研究进展[J]. 中医学报, 2012, 27(1): 12.

[7] 谢晶日, 孙芳, 梁国英. 胃癌前病变动物模型的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 30(11): 2377.

[8] Bromberg J F, Wrzeszczynska M H, Devgan G, et al. Stat3 as an oncogene[J]. Cell, 1999, 98(3): 295.

[9] Yu H, Jove R. The stats of cancer——new molecular targets come of age [J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 97.

[10] Bromberg J. Stat Proteins and oncogenesis [J]. J Clin Invest, 2002, 109(9): 1139.

[11] Nadiminty N, Lou W, Lee S O, et al. Stat3 activation of NF- κ B P100 processing involves CBP/P300-mediated acetylation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(19): 7264.

[12] Cory S, Huang D C, Adam J M. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis [J]. Oncogene, 2003, 22(53): 8590.

[13] Kirkin V, Joos S, Zornig M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis [J]. Biochim Bio Phys Acta, 2004, 1644(3): 229.

[责任编辑 聂淑琴]