

一贯煎对肝癌 JAK1/STAT1 信号通路及其下游凋亡相关蛋白表达的影响

谢斌, 谢雄, 饶斌, 朱卫丰, 刘红宁*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:**观察一贯煎对肝癌细胞增殖和 Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导和转录活化蛋白(JAK1/STAT1)信号通路及其下游凋亡相关蛋白原癌基因(C-myc), B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2), p53 表达的影响。**方法:**雄性昆明小鼠 50 只, 随机均分为模型组, 环磷酰胺[CTX, 50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹]组, 一贯煎高、中、低剂量(46, 23, 11.5 g·kg⁻¹·d⁻¹)组。腋下注射 H22 细胞建立小鼠荷瘤模型, 一贯煎高、中、低剂量组造模前两周开始用药, CTX 组造模后开始给药, 模型组造模后灌胃等体积生理盐水, 造模后继续给药 2 周。处死各组小鼠, 取瘤组织称重, 免疫组织化学法检测肿瘤组织 JAK1, STAT1 蛋白磷酸化水平, 蛋白电泳法检测 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白的表达。**结果:**与模型组比较, 一贯煎(46, 23, 11.5 g·kg⁻¹·d⁻¹)及 CTX 均具有显著的抑瘤作用($P < 0.01$); 一贯煎高、中剂量均可明显降低 JAK1 蛋白磷酸化水平($P < 0.05$), 明显提高 STAT1 蛋白磷酸化水平($P < 0.05$); 一贯煎高剂量可明显降低 C-myc 蛋白表达, 并促进 p53 蛋白表达, 一贯煎高、中剂量可明显降低 Bcl-2 蛋白表达($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**一贯煎能抑制肝癌细胞增殖, 其机制可能与控 JAK1/STAT1 磷酸化, 促进其下游 p53 蛋白表达, 抑制其下游 C-myc, Bcl-2 蛋白表达, 从而促进肝癌细胞凋亡有关。

[关键词] 一贯煎; 肝癌; Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导和转录活化蛋白信号通路; 凋亡相关蛋白

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)18-0100-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017180100

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1406.070.html>

[网络出版时间] 2017-04-27 14:06

Effect of Yiguanjian on JAK1/STAT1 Signaling Pathway and Expression of Downstream Apoptosis Related Proteins in Liver Cancer

XIE Bin, XIE Xiong, RAO Bin, ZHU Wei-feng, LIU Hong-ning*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Yiguanjian on growth of liver cancer, Janus protein tyrosine kinase/signal transducers and transcriptional activator proteins (JAK1/STAT1) signaling pathway, as well as the expression of downstream apoptosis related proteins C-myc, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and p53. **Method:** The 50 male KM mice were randomly divided into model group, cyclophosphamide [CTX, 50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹] group, and Yiguanjian high, middle, and low dose groups (46, 23, 11.5 g·kg⁻¹·d⁻¹). H22 tumor cells were injected under armpit to establish tumor-bearing mice models. Treatment began two weeks before modeling in Yiguanjian high, medium and low dose groups. CTX was administrated after modeling and the mice in model group were administrated with the same volume of normal saline after modeling 2 weeks before and after modeling. The mice in various groups were sacrificed, and their tumor tissues were taken and weighed. Then the JAK1 and STAT1 protein phosphorylation levels were detected by immunohistochemistry and C-myc, Bcl-2 and p53 protein expression

[收稿日期] 20170105(025)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260523);江西省教育厅科技项目(GJJ150833);江西省研究生创新基金项目(YC2015-S351)

[第一作者] 谢斌, 博士, 副教授, 从事中医药抗肿瘤研究, Tel:0791-87144970, E-mail:331080826@qq.com

[通讯作者] *刘红宁, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药抗肿瘤研究, Tel:0791-87118857, E-mail:lh0791@139.com

levels were detected by protein electrophoresis. **Result:** As compared with model group, there was a significant inhibition effect on tumors in Yiguanjian high, medium, low dose groups and CTX group ($P < 0.01$); high dose and middle dose Yiguanjian could significantly reduce JAK1 protein phosphorylation level ($P < 0.05$) and significantly increase STAT1 protein phosphorylation level ($P < 0.05$); high dose Yiguanjian could significantly reduce protein expression of C-myc and promote the protein expression of p53 ($P < 0.05$); high and middle dose Yiguanjian could significantly decrease the protein expression of Bcl-2 ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Yiguanjian had obvious antitumor effect probably by regulating JAK1/STAT1 phosphorylation, promoting its downstream p53 protein expression, inhibiting its downstream C-myc, Bcl-2 protein expression, and promoting apoptosis of liver cancer cells.

[**Key words**] Yiguanjian; liver cancer; Janus protein tyrosine kinase/signal transducers and transcriptional activator proteins; apoptosis related proteins

肝癌是外科疾病中的常见病和多发病,其发病率和死亡率位居癌症中第 2 位,我国发病人数居世界首位^[1]。在中医古籍文献中,尚无肝癌这一病名,但类似于其临床表现的疾病记载丰富,如“肝积”、“肥气”、“黄疸”、“积聚”、“胁痛”等。滋阴疏肝名方一贯煎,出自清代医家魏玉璜之《续名医类案·心胃痛门》,因其治疗肝癌效果显著,为当下名家所推崇^[2-3],然目前有关其抑瘤机制研究仅见于其与化疗药物联用下的报道^[4-5],一贯煎单用具体抑瘤机制尚不明确。

肿瘤的特征是增殖与凋亡失去平衡,细胞呈无限增殖状态,且凋亡受到抑制^[6],因此抑制增殖及调控凋亡已成肿瘤的重要研究方向之一。Janus 蛋白酪氨酸激酶(Janus protein tyrosine kinase, JAK)/信号转导和转录活化蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路的过度活化在肝癌的发生和发展中起重要作用,可发挥调控增殖及凋亡作用。STAT1 磷酸化激活后主要发挥触发抗增殖和促凋亡反应的作用^[7],JAK1 活化不仅与肿瘤发生、发展密切相关,亦参与对下游分子 STAT1 的调控作用^[8],二者广泛参与细胞增殖与凋亡等过程。活化 STAT1 抑制癌基因 C-myc 的表达,同时对抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达起到负调控作用^[9]。STAT1 还可以与 p53 蛋白作用,参与调节细胞凋亡和细胞周期^[10]。故本研究通过建立荷瘤小鼠模型,观察一贯煎在体内对肝癌生长的抑制作用,检测其对肝细胞内 JAK1/STAT1 信号通路的调控作用,并检测其对通路下游 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白表达的影响,以期从抑制增殖及调控凋亡角度探索一贯煎的抗肿瘤机制。

1 材料

1.1 瘤株及动物 小鼠 H22 肝癌细胞,由中国

医学科学院肿瘤细胞库提供,编号 KG080。SPF 级雄性昆明种小鼠,体重(20 ± 2) g,由江西中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(赣)2011-0001,本实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准,符合实验动物伦理学指导原则。

1.2 药物及制备 一贯煎药物组成为北沙参 10 g,当归 10 g,麦冬 10 g,地黄 30 g,枸杞子 12 g,川楝子 5 g,购自江西省中医院中药房,中药饮片经江西中医药大学中药鉴定教研室邓可众教授鉴定为正品。将以上中药加 10 倍量的清水浸泡 1 h 后煎煮,水沸后以小火煎 40 min,过滤;第 2 次加 8 倍量的清水煎煮,水沸后小火煎 40 min,过滤,合并滤液,常压浓缩至 33.5 mL(即每 1 mL 药液含生药 2.3 g),冷却后密封,4 ℃ 保存备用。注射用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX, 江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 13111325)0.2 g/瓶。

1.3 试剂 抗兔/鼠通用型免疫组化试剂盒(Dako Denmark A/S 公司,批号 20140425); p-JAK1, p-STAT1 一抗(美国 Bioworld 公司,批号分别为 BS5085, AF3300); C-myc 一抗,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为 10828-1-AP, 10494-1-AP); p53, Bcl-2 一抗(美国 Affbiotech 公司,批号分别为 AF0877, AF6139); 二抗 HRP 标记山羊抗兔(谷歌生物科技有限公司,批号 20140415); BSA 试剂盒(美国 Roche 公司,批号 3200687)。

1.4 仪器 DMI3000B 型倒置显微镜(德国 Leica 公司), RM2016 型切片机(上海徕卡仪器有限公司), DGX-9003B 型烘箱(上海福玛实验设备有限公司), WD-9405A 型脱色摇床(北京六一仪器厂), XSP-C204 型普通光学显微镜(重庆光电仪器有限公司), TGL-16 型高速冷冻离心机(湖南湘仪公司),

PowerPacTW 型电泳仪及转膜仪(美国 Bio-Rad 公司),Fluor Chem M 型凝胶成像系统(美国 PS 公司),7500 型 ABI 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Thermo Fisher 公司)。

2 方法

2.1 造模及给药 将接种 H22 瘤种 7~9 d,腹部隆起明显的腹水瘤小鼠以脱颈法处死,无菌条件下从腹腔抽出瘤液,以无菌生理盐水稀释后,1 500 r·min⁻¹离心 5 min,调整瘤细胞密度为 5×10⁶个/mL,于小鼠右腋下皮下无菌接种,0.2 mL/只。小鼠随机分为模型组、化疗组、一贯煎高、中、低剂量组,每组 10 只。模型组接种 24 h 后,以生理盐水 0.2 mL 灌胃,每天 2 次;化疗组接种 24 h 后,CTX 以 50 mg·kg⁻¹·(2 d⁻¹)腹腔注射;一贯煎高、中、低剂量组造模前两周即开始灌胃给药,给药剂量分别为 46,23,11.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,并于造模后继续给药 2 周。2 周后,处死各组小鼠,取瘤组织称重。

2.2 免疫组织化学法检测肝癌组织 JAK1, STAT1 蛋白磷酸化水平 将造模给药后取得的小鼠瘤组织切片、脱蜡、水化、洗涤、抗原修复、洗涤、灭活酶、洗涤,5% BSA 封闭,加入一抗 p-JAK1 (1:100), p-STAT1 (1:100),4 ℃ 过夜孵育 14 h;第 2 日室温复温 3 h 后;加入二抗,4 ℃ 孵育 50 min;漂洗, DAB 显色;漂洗,苏木素复染,脱水和透明,中性树胶封片。以 LEICA 型倒置显微镜拍照,每张标本按顺序选 5 个视野,Image-Pro Plus 6.0 分析,用积分吸光度 IA 表示蛋白阳性表达相对含量。

2.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白表达 取适量肝癌组织,加入适量含蛋白酶抑制剂(PMSF)及蛋白磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,放冰上裂解 30 min;4 ℃,12 000 r·min⁻¹离心 15 min;取上清液,用 BCA 法测定蛋白浓度。加上样缓冲液,105 ℃ 变性 5 min。蛋白上样,SDS-PAGE 电泳分离蛋白,将蛋白电转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上。5% 脱脂奶粉封闭,加入一抗(p-JAK1, p-STAT1 均为 1:100; C-myc, p53, Bcl-2 均为 1:500),以 GAPDH 为内参(1:1 000),4 ℃ 过夜,洗膜后加入二抗(1:100),室温反应 1 h,洗膜后进行化学发光,显影,定影。采用凝胶成像系统 Fluor Chem M 图像分析软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白灰度值/GAPDH 灰度值表示目的蛋白相对表达量。

2.4 统计方法 采用 SPSS 19.0 统计软件分析处理数据,数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,各组数据间采用单因

素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一贯煎对荷瘤小鼠肝癌实体瘤的影响 与模型组比较,一贯煎高、中、低剂量组及 CTX 组瘤重均显著降低($P < 0.01$);治疗后一贯煎高、中、低剂量组瘤重显著高于 CTX 组($P < 0.01$);一贯煎高剂量组瘤重显著低于一贯煎低剂量组($P < 0.01$)。一贯煎高、中、低剂量均具有较高的抑瘤作用,且呈量效关系。见表 1。

表 1 一贯煎对荷瘤小鼠 H22 肝癌瘤重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effect of Yiguanjian on tumor weight in H22-bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	瘤重/g
模型	-	4.047 ± 0.801
CTX	0.05	0.314 ± 0.089 ¹⁾
一贯煎	46	1.231 ± 0.320 ^{1,2)}
	23	1.856 ± 0.223 ^{1,2)}
	11.5	2.249 ± 0.652 ^{1,2,3)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 CTX 组比较²⁾ $P < 0.01$;与一贯煎高剂量组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

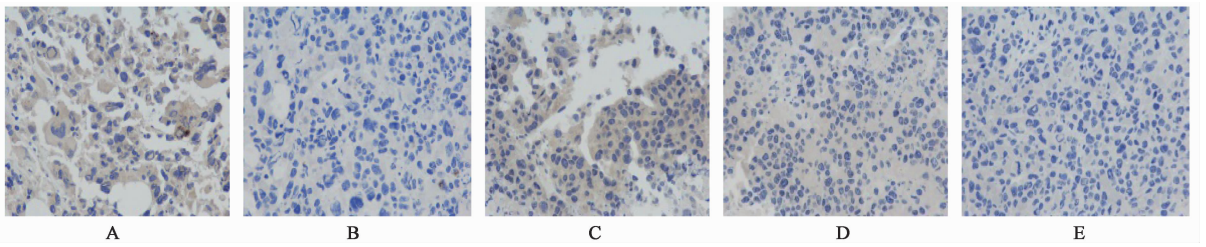
3.2 一贯煎对荷瘤小鼠肝癌组织 p-JAK1, p-STAT1 蛋白的影响 与模型组比较,一贯煎高、中剂量组 p-JAK1 蛋白水平均明显降低($P < 0.05$), p-STAT1 蛋白水平明显升高($P < 0.05$);一贯煎高剂量组 p-STAT1 蛋白水平高于一贯煎中剂量组($P < 0.05$)。见表 2,图 1,2。

表 2 一贯煎对荷瘤小鼠 H22 肝癌组织 JAK1 及 STAT1 蛋白磷酸化的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 2 Effect of Yiguanjian on JAK1 and STAT1 protein phosphorylation levels in H22-bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	p-JAK1	p-STAT1
模型	-	0.205 ± 0.093	0.126 ± 0.061
CTX	0.05	0.162 ± 0.046 ¹⁾	0.128 ± 0.021
一贯煎	46	0.162 ± 0.020 ¹⁾	0.158 ± 0.010 ^{1,2)}
	23	0.173 ± 0.027 ¹⁾	0.148 ± 0.044 ^{1,2,3)}
	11.5	0.189 ± 0.024	0.131 ± 0.055

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$;与 CTX 组比较²⁾ $P < 0.05$;与一贯煎高剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 一贯煎对荷瘤小鼠肝癌组织 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白表达的影响 与模型组比较,一贯煎高、中剂量可降低 Bcl-2 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$);与 CTX 组比较,一贯煎高、中、低剂量均可降低 Bcl-2 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$);一贯煎高剂量组 Bcl-2 蛋白表达低于低剂量组($P < 0.05$)。与模型组比较,一贯煎高剂量可降低 C-myc 蛋白表达($P < 0.05$);



A. 模型组; B. CTX 组; C. 一贯煎低剂量组; D. 一贯煎中剂量组; E. 一贯煎高剂量组(图 2,3 同)

图 1 一贯煎对各组小鼠肝癌组织 JAK1 蛋白磷酸化水平的影响(免疫组织化学, ×400)

Fig. 1 Effect of Yiguanjian on JAK1 protein phosphorylation levels in liver cancer tissues of mice in various groups(IHC, ×400)

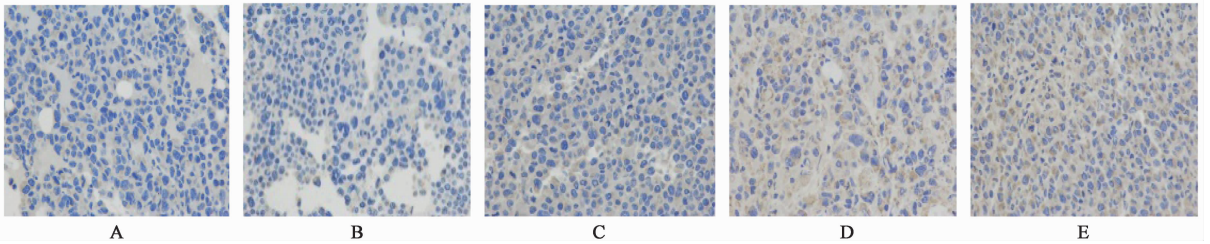


图 2 一贯煎对各组小鼠肝癌组织 STAT1 蛋白磷酸化水平的影响(免疫组织化学, ×400)

Fig. 2 Effect of Yiguanjian on STAT1 protein phosphorylation levels in liver cancer tissues of mice in various groups(IHC, ×400)

与 CTX 组比较, 一贯煎高、中剂量可降低 C-myc 蛋白表达($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较, 一贯煎高剂量可促进 p53 蛋白表达($P < 0.05$); 与 CTX

组比较, 一贯煎高、中剂量均可促进 p53 蛋白表达($P < 0.01$); 一贯煎高剂量组 p53 蛋白表达高于低剂量组($P < 0.01$)。见表 3, 图 3。

表 3 一贯煎对荷瘤小鼠 H22 肝癌组织 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Yiguanjian on Bcl-2, C-myc and p53 protein levels in H22-bearing mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	Bcl-2/GAPDH	C-myc/GAPDH	p53/GAPDH
模型	-	0.843 ± 0.222	0.779 ± 0.225	0.567 ± 0.064
CTX	0.05	1.068 ± 0.195	1.076 ± 0.186	0.260 ± 0.082 ¹⁾
一贯煎	46	0.287 ± 0.054 ^{2,4)}	0.407 ± 0.170 ^{1,4)}	0.922 ± 0.197 ^{1,4)}
	23	0.589 ± 0.137 ^{1,4)}	0.662 ± 0.083 ³⁾	0.668 ± 0.167 ⁴⁾
	11.5	0.693 ± 0.120 ^{3,5)}	0.744 ± 0.264	0.485 ± 0.126 ⁶⁾

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与 CTX 组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与一贯煎高剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ 。

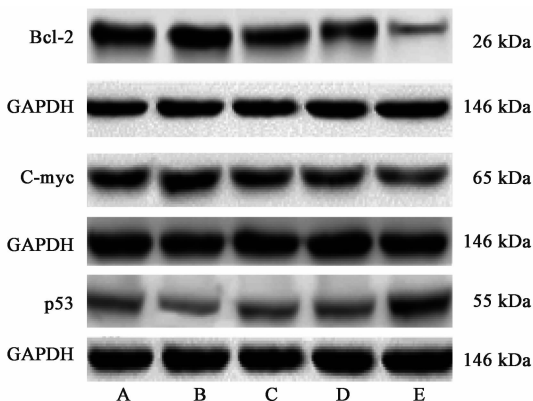


图 3 各组小鼠肝癌组织 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白表达电泳

Fig. 3 Protein electrophoresis of C-myc, Bcl-2 and p53 in liver cancer tissues of mice in various groups

4 讨论

肝癌是常见恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率居高不下不降, 如何提高肝癌的临床治疗效果是当今医学领域迫切需要解决的重大课题之一。中医学在肝癌的治疗上具有十分重要的地位, 滋阴疏肝名方一贯煎, 其滋阴养血而补肝, 疏肝理气以使肝气条畅, 历代名医广用之于肝病治疗, 当下在临床上将其用于肝癌治疗已见报道^[2-3]。本次研究结果显示, 一贯煎高、中、低剂量均具有较高的抑瘤作用, 且具有量效关系, 研究再一次证实一贯煎具有显著的抑瘤效果。

STAT 是细胞内重要的信号转导蛋白和转录因子, 与肿瘤的发生发展密切相关。STAT 信号通路的

过度活化在肝癌的发生和发展中起重要作用,可作为肝癌临床治疗评价的重要生物学指标^[11]。STAT1 是第一个被发现的 STATs 家族成员,STAT1 和 STAT3 在肿瘤发生起相反作用^[12],磷酸化激活后主要发挥触发抗增殖和促凋亡反应的作用,被认为是一种肿瘤抑制因子^[7]。本研究结果显示一贯煎高、中剂量可明显促进 STAT1 蛋白磷酸化表达,表明其可通过 STAT1 蛋白分子触发抗增殖和促凋亡反应。

JAK1 活化不仅本身与肿瘤发生、发展密切相关,其亦参与体内很多细胞因子信号转导,包括对下游分子 STAT 的调控作用,从而广泛参与细胞增殖与凋亡等过程^[8]。研究结果表明一贯煎高、中剂量可通过抑制 JAK1 蛋白磷酸化起抗肿瘤作用,且可参与调控下游 STAT 蛋白。由此可见,一贯煎可通过调控 JAK1/STAT1 信号通路发挥抗癌作用,且该作用呈剂量相关,低剂量则无此效果。

活化的 STAT1 抑制癌基因 C-myc 的表达,同时对抗凋亡基因 Bcl-2 的表达起到负调控作用^[9]。C-myc 通过调节下游基因转录而调节细胞增殖进程,可促进细胞有丝分裂使其无限增殖,一般认为它是细胞从 G₀ 期进入 S 期的驱动因子^[13]。Bcl-2, Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)被认为是目前研究凋亡调节机制中最重要的基因之一,其中 Bcl-2 是重要的凋亡抑制基因,其抑制凋亡作用与线粒体细胞色素 C 相关^[14]。STAT1 还可以与 p53 蛋白作用,参与调节细胞凋亡和细胞周期。STAT1 可与 p53 形成络合物,调节相关凋亡信号转导通路中基因的转录活性。STAT1 还可以作为共活化剂,增强 p53 介导的基因转录活性,加重 DNA 的损伤并促进细胞凋亡^[10]。本研究结果表明,一贯煎高剂量可通过干预 C-myc, Bcl-2, p53 蛋白表达,中剂量尚可抑制 Bcl-2 蛋白表达,从而起到抑制肿瘤增殖及促进癌细胞凋亡的作用。

本研究结果表明,一贯煎具有明显的抑瘤作用,其可显著降低 p-JAK1 蛋白水平及提高 p-STAT1 蛋白水平,并可显著降低 C-myc, Bcl-2 蛋白表达及促进 p53 蛋白表达。表明一贯煎能抑制肝癌细胞增殖,其机制可能与控 JAK1/STAT1 磷酸化,促进其

下游 p53 蛋白表达,抑制其下游 C-myc, Bcl-2 蛋白表达,从而促进肝癌细胞凋亡有关。

[参考文献]

- [1] 梁嵘. 高尔基体糖蛋白 73 对原发性肝癌的诊断价值研究[D]. 南宁:广西医科大学,2012.
- [2] 杨云柯,仇冬则,王国骅,等. 中药加味一贯煎提高原发性肝癌晚期患者生存率的临床研究[J]. 中国临床医学,2011,18(6):818-820.
- [3] 卢义琼,李华波. 加味一贯煎联合经导管肝动脉栓塞术治疗原发性肝癌 42 例临床研究[J]. 中医杂志,2013,54(5):405-408.
- [4] 谢斌,余功,饶斌,等. 一贯煎与环磷酰胺联用对肝癌 VEGF 及 VEGFR2 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(9):2102-2104.
- [5] 谢斌,饶斌,谢雄,等. 一贯煎对荷 H22 肝癌小鼠 AQP9 及 GK 蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报,2016,28(1):71-74.
- [6] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer; the next generation[J]. Cell,2011,144(5):646-674.
- [7] Licht V, Noack K, Schlott B, et al. Caspase-3 and Caspase-6 cleave STAT1 in leukemic cells [J]. Oncotarget,2014,5(8):2305-2317.
- [8] 李丹,李薇,刘念,等. JAK1 在肿瘤发生和发展中作用的研究进展[J]. 吉林医学,2009,30(3):279-280.
- [9] 雷瑞霖. 顺铂调控 STAT1/C-myc 通路抑制 HeLa 细胞增殖[D]. 长沙:中南大学,2014.
- [10] 妥少勇,窦长武,王宏伟,等. STAT1 基因与肿瘤及其放疗关系的研究进展[J]. 临床神经外科杂志,2015,12(5):392-395.
- [11] 张斌,钟德珩,王群伟,等. JAK/STAT 信号通路与肝细胞性肝癌的肿瘤进展和预后的相关性研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,26(4):368-370.
- [12] Avalle L, Pensa S, Regis G, et al. STAT1 and STAT3 in tumorigenesis; a matter of balance [J]. JAKSTAT, 2012,1(2):65-72.
- [13] 陈龙,陈洁平. C-myc 对肿瘤细胞生长抑制基因的转录调控[J]. 中华肿瘤防治杂志,2006,13(22):1752-1754.
- [14] Martinou J C, Youle R J. Mitochondria in apoptosis; Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics [J]. Devel Cell,2011,21(1):92-101.

[责任编辑 张丰丰]