

· 网络药理学 ·

基于“蛋白质相互作用网络-分子对接技术-体外实验”三维模式分析青黛对慢性粒细胞白血病的的作用机制

刘存¹, 刘丽娟², 周超², 庄静², 刘宏³, 孙长岗^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250014; 2. 潍坊市中医院, 山东 潍坊 261041;
3. 青岛海慈医疗集团, 山东 青岛 266033)

[摘要] 目的:在慢性粒细胞白血病(CML)蛋白质相互作用网络构建与分子对接技术指导下体外实验模式构建下,探讨青黛干预 CML K562 细胞的有效分子学机制。方法:使用在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)筛选 CML 相关基因,String 10.0 用于进一步文本挖掘并构建 CML 可视化蛋白质相互作用网络,将互作数据读入 Cytoscape 3.4.0,通过插件 CentiScaPe 2.1 实现网络拓扑分析;青黛活性小分子物质从第三方数据库获取,Chemoffice 8.0 与 Sybyl 8.1 对其再构建、优化,得到青黛小分子配体结构库,通过 Surflex-Dock 模块与受体靶点进行分子对接,打分后得到关键靶标。随后针对其进行实验验证,通过噻唑蓝(MTT)比色法检测空白组(无药血清)与试验组(10%、20%和 30%含药血清)在 24、48、72 h 时对 K562 细胞的增殖抑制率,利用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测两面神激酶(JAK)2 蛋白的表达情况。结果:构建了由 425 个节点(蛋白质)和 2 799 条边(相互作用)组成的蛋白质相互作用网络,分析得出关键靶标 JAK2。研究表明青黛能抑制 K562 细胞的增殖并能降低 JAK2 蛋白的表达。结论:CML 是一个受多基因调控的复杂疾病,JAK2 很可能是其关键节点,而青黛的有效成分靛玉红可通过降低 JAK2 的表达来干预 K562 细胞增殖。

[关键词] 青黛;慢性粒细胞白血病;蛋白质;相互作用网络;分子对接;两面神激酶 2;靛玉红

[中图分类号] R287;C37;R285;R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0206-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210206

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1012.008.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 10:12

Analysis of Mechanism of Indigo Naturalis in Treating Chronic Myelocytic Leukemia Based on Three-dimensional Model of Protein-protein Interaction Network-molecular Docking Technique-in Vitro Experiment

LIU Cun¹, LIU Li-juan², ZHOU Chao², ZHUANG Jing², LIU Hong³, SUN Chang-gang^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China; 2. Weifang Traditional Chinese Hospital, Weifang 261041, China; 3. Qingdao Hiser Medical Group, Qingdao 266033, China)

[Abstract] **Objective:** To study on the effective molecular mechanism of Indigo Naturalis in intervening K562 cell of chronic myelocytic leukemia (CML) under the guidance of protein-protein interaction network, the molecular docking technique and *in vitro* cell experiment. **Method:** CML-related genes were obtained by screening the online mendelian inheritance in man database (OMIM), then String 10.0 was used for text mining and constructing the CML protein-protein interaction network, the interaction data were input in Cytoscape 3.4.0

[收稿日期] 20170617(002)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673799,81473513);山东省中医药科技发展计划项目(2015-435);青岛市民生科技计划项目(16-6-2-7-nsh)

[第一作者] 刘存,在读硕士,从事中医药与恶性肿瘤、血液病的现代网络药理研究,Tel:18763678002,E-mail:18763678002@163.com

[通讯作者] *孙长岗,博士,主任医师,从事恶性肿瘤、血液病的中西医结合研究,Tel:13583690699,E-mail:zhongliuyike@163.com

software and plug-in CentiScaPe 2.1 was used to implement topology analysis. Small active substances of Indigo Naturalis were obtained from a third-party database, which were optimized by Chemoffice 8.0 and Sybyl 8.1, then small molecular ligand library was obtained the molecular docking was carried out by Surflex-Dock module and the target, the key target was received after scoring. After *in vitro* experiment was designed, MTT assay was used to detect the inhibition rate of proliferation of K562 cell in blank group (drug-free serum) and experimental group (10%, 20% and 30% serum contained Indigo Naturalis) at 24, 48, 72 h, while the expression of JAK2 protein was detected by Western blot. **Result:** Protein-protein interaction network of CML was constructed, which consisting of 425 nodes (proteins) and 2 799 sides (interactions), the key gene JAK2 was got by further analyzed. Indigo Naturalis can inhibit the proliferation of K562 cell and reduce the expression of JAK2 protein. **Conclusion:** CML is a complex disease controlled by polygene, JAK2 is likely to be a key node, the mechanism underlying the inhibitory effect of Indigo Naturalis on the proliferation of K562 cell may relate to the down-regulation of JAK2 protein by indirubin.

[**Key words**] Indigo Naturalis; chronic myelocytic leukemia; protein; interaction network; molecular docking; janus kinase 2; indirubin

青黛作为青黄散的重要组成药物,能有效作用于慢性粒细胞白血病(CML),周霁祥教授临床应用青黄散治疗血液病多年,疗效确切^[1-2],但其作用机制尚不明确,值得进一步探究。关于疾病单一靶点的认识观念和药物研究方法已不适用于分析由多基因、多功能蛋白相互作用紊乱而形成的疾病,同样不适宜中药复杂作用机制的研究。如何阐释中药复杂化学体系与病证复杂系统的相互作用是目前中医药研究的重点和难点。随着精准医学的不断进步与生物医学技术的不断创新,网络药理学和分子对接技术为探索中药有效成分协同干预疾病的内在原理和构建中医多靶点精准治疗模式提供了可行的研究策略。

本实验以多学科融合为基础,探索青黛干预 CML 的分子机制。首先构建 CML 蛋白质相互作用网络,通过拓扑分析与分子对接挖掘关键靶标,随后探讨重要靶标两面神激酶(JAK)2 在不同浓度含药血清中的表达水平,发现青黛能有效降低 JAK2 的表达,从而抑制 CML K562 细胞增殖。这是在系统生物学的大背景下,从分子层面阐释中药干预疾病的内在机制的一种尝试。

1 材料

Powerpac HC 型电泳仪及转膜系统(美国 Bio-Rad 公司),3-18KS 型台式低温高速离心机(美国 Sigma 公司),Jipad-24 型微型震荡仪(上海旅派仪器有限公司),Multiskan MK3 型酶标仪(美国 Thermo LabSystems 公司)。青黛 1 kg 购于山东中医药大学第一附属医院,经潍坊市中医院孙长岗教授鉴定为蓼科植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* 的茎叶经加工

制得的干燥粉末、团块;噻唑蓝(MTT),二甲基亚砜(DMSO),蛋白提取试剂盒和兔抗人两面神激酶(JAK)2 单克隆抗体(一抗)(美国 Sigma 公司,批号分别为 M5655,472301,CE0050,J2080);PMI-1640 培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司,批号分别为 21875109,30067334),化学发光试剂(ECL)试剂和辣根过氧化物酶标记的羊抗兔免疫球蛋白(IgG)(二抗)(上海碧云天生物技术有限公司,批号分别为 P0018,A0208),水为蒸馏水。

SD 大鼠 20 只,雌雄各半,体重(160 ± 20) g,SPF 级动物环境,自由饮水、摄食,由山东中医药大学动物中心提供,动物质量合格证号 SCXK(鲁)2014-0006,实验过程中对动物的处置符合美国国立卫生研究院指南的动物伦理学要求。

2 方法

2.1 数据获取 在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)是涵盖关于人类遗传疾病与基因座位等相关信息和文献的中心级数据库^[3],通过登入 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 中 OMIM,搜索栏中输入“chronic myelogenous leukemia”,筛选条件选择“homo sapiens”,可获得与 CML 发生的相关基因,然后选择“send to”以 txt 格式保存数据。

2.2 蛋白质相互作用网络的构建与拓扑属性分析

String 10.0 是一个包含来自 2 000 多个生物体的约 960 万个蛋白质信息的全局资源数据库^[4],被用于 CML 相关基因进一步的文本挖掘。首先登入 String(<https://string-db.org/>),“multiple proteins”选项下导入基因数据,默认所需的相互作用得分 > 0.4

作为用于分析的阈值,排除假阳性信息后构建出蛋白质相互作用网络并实现其可视化。随后 Cytoscape 3.4.0 用于纳入互作数据,并允许可视化分子相互作用网络和基因表达谱的呈现与分析,其插件 CentiScaPe 2.1 用以实现网络数据的拓扑属性分析。

2.3 青黛小分子配体结构库的建立与靶点数据库的构建 从 PubChem 化合物数据库和 TCM Database @ Taiwan 获取青黛的活性小分子^[5-6],以 .sdf 保存,通过软件 ChemOffice 8.0 构建化合物的分子结构,导入 Sybyl 8.1 软件中进行能量优化,加电荷,加氢,Tripos 力场优化结构,采用 Powell 迭代算法处理,迭代终止条件设定为能量梯度 0.209 kJ·mol⁻¹·nm⁻¹,能量收敛限设定 0.02 kJ·mol⁻¹。优化完得到每一个分子的最优构象,以 .mol2 文件保存,作为配体小分子用于对接。蛋白质相互作用网络分析得出的关键靶点的三维晶体结构通过 PDB 结构数据库下载,随后导入 Sybyl 8.1 软件的 Surflex-Dock 模块,除去晶体水分子和其他配体,并加极性氢,加载电荷,构建活性口袋,参数设置阈值设定 0.5,膨胀系数设定 1,其他参数均为默认设置。

2.4 分子对接 输入小分子配体、受体文件,分别进行对接。number of hotspots 设为 10, docking tolerance 设为 0.25,其余参数均为默认设置。以 total score 参数为评价指标,该值越大,配体与受体结合越稳定^[7],并对氢键及其结合部位进行观察、分析。

2.5 青黛药液的制备 称取青黛 1 kg,加 4 倍量 70% 乙醇浸泡 1 h,回流提取 1.5 h,重复 2 次,冷却后过滤,合并滤液,70 °C 减压干燥,得青黛粉末,加生理盐水稀释至生药质量浓度 2 g·mL⁻¹,4 °C 保存备用。

2.6 青黛含药血清的制备 将 20 只 SD 大鼠按随机数字表法分为 2 组(空白组、试验组),禁食 12 h,空白组以水灌胃,试验组以等量 2 g·mL⁻¹ 青黛药液灌胃,每天 2 次,如此反复给药 3 d,于第 4 天首次灌胃 1 h 后腹主动脉采血,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min 后收集并混合血清,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,除菌,分装后置于 -20 °C 冰箱备用。临用前加入 DMEM 培养液,分别配成等量质量分数分别为 10%、20%、30% 的含药血清培养液。

2.7 细胞增殖抑制率的测定 取 2 × 10⁵ 个/mL 的 K562 细胞悬液接种于 96 孔培养板内,每孔 100 μL。设置 A 组(空白组,给予无药血清)和 B、C、D 组(试

验组,分别加予质量分数为 10%、20%、30% 的含药血清培养液),各组剂量相同,每个剂量 5 个复孔,重复 3 次。之后置于 CO₂ 细胞培养箱中无菌培养 24,48,72 h,温度 37 °C,饱和湿度 5%,各孔加入 5 g·L⁻¹ MTT 试剂 20 μL,继续培养 4 h 后弃去上清液,加入 DMSO 100 μL,置于微型震荡仪震荡 10 min。于 490 nm 处测定各孔吸光度 A。按公式增殖抑制率 = (1 - 试验组 A_{平均值}/空白组 A_{平均值}) × 100% 计算细胞增殖抑制率。

2.8 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 分别取不同质量分数青黛含药血清培养液作用后的 K562 细胞,提取细胞总蛋白,将蛋白提取物与缓冲液混匀,置于 100 °C 水浴 7 min 后冷却,采用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),常规转膜,置于 5% 脱脂奶粉中,摇床室温封闭 1 h,加入一抗,摇床 4 °C 过夜。第 2 天加入二抗,室温避光孵育 1 h。以 β-肌动蛋白(β-actin)为内参照,Odyssey 系统用以检测、分析,以目标蛋白显色条带与 β-actin 条带的灰度比值作为目标蛋白的相对表达量。

2.9 统计学分析 数据通过 SPSS 18.0 软件包处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,以 P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 蛋白质相互作用网络 检索 OMIM 发现与 CML 遗传相关的基因信息共 98 条,筛选、去重复后得到 79 个基因。通过 String 对该 79 个基因的全文检索,构建了由 425 个节点(蛋白质)和 2 799 条边(相互作用)组成的蛋白质相互作用网络,见图 1。79 个基因为 ABL2, AKT1, ANPEP, APAF1, AQP5, ASXL1, AURKA, BAX, BCL2, BCL2L1, BCL2L11, BCR, BID, BNIP3, CBL, CBLB, CD27, CDH13, DOK2, EBAG9, EIF2S1, EN2, ETV6, EXOSC5, FLT3, FN1, FUT4, FYN, H2AFX, HES1, HMGA2, HOXA10, HOXA11, HRAS, IDH1, IDH2, IFNA1, IKZF1, JAK2, JUNB, KBTBD11, KIT, LGALS3, LYN, MAP2K7, MCM8, MIR21, MIR328, MME, MMP9, MPL, MTHFR, MUC1, NFKB1, NOTCH1, NOV, NOX1, NTRK1, NUDCD1, PCBP2, PDCD5, PON1, PTPN6, RALA, RBM15, RPS6KB1, ERPINA1, SIGLEC8, SIRT1, SOCS3, SOCS6, SOD2, SPHK1, STAT1, STAT3, STAT5A, TET2, TP53, USP9X。

3.2 拓扑属性分析 Cytoscape 插件 CentiScaPe 用以实现 CML 蛋白质相互作用网络拓扑分析,结果显

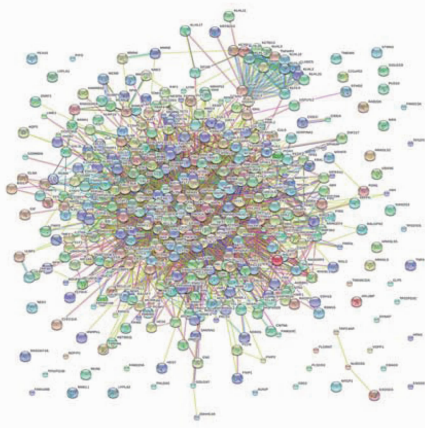


图 1 CML 蛋白质相互作用网络的整体和局部

Fig. 1 Overall and partial of protein-protein interaction network of CML

示 CML 蛋白质相互作用网络是无尺度的网络^[8],即节点的数目会随着网络中节点边数量的增加而减少。在本网络中,当节点连通度 ≥ 30 时,相应的节点数急剧减少,见图 2,故选取 TP53, C-MYC, AKT1, BCL2, JAK2, MAPK3, HRAS, ABL1 作为关键靶点。

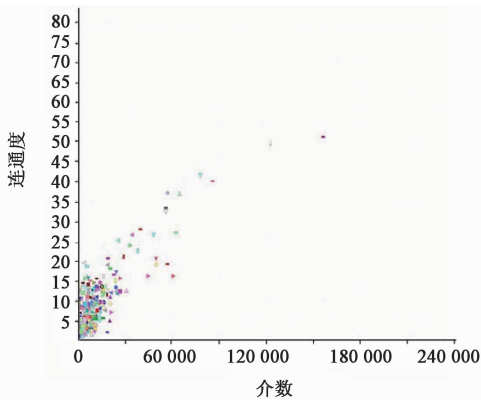


图 2 CML 网络拓扑属性分析

Fig. 2 Analysis on network topology attributes of CML

3.3 分子对接 通过分子对接筛选发现,青黛中的成分靛玉红与 JAK2 结合度最高,见图 3, total score 为 5.835 7,提示靛玉红干预 JAK2 可能在青黛治疗 CML 中起到重要作用。

3.4 青黛含药血清对 K562 细胞增殖的抑制作用 MTT 比色法结果表明青黛能有效抑制 K562 细胞的增殖,且抑制率与药物浓度和时间成正相关,见表 1。

3.5 青黛对 K562 细胞中 JAK2 蛋白表达的影响 Western blot 结果显示, K562 细胞中 JAK2 的表达与青黛含药血清的浓度成反比,即随着药物浓度增加, JAK2 的表达逐渐降低,见图 4。

4 讨论

CML 作为一种造血干细胞克隆性增殖所致的

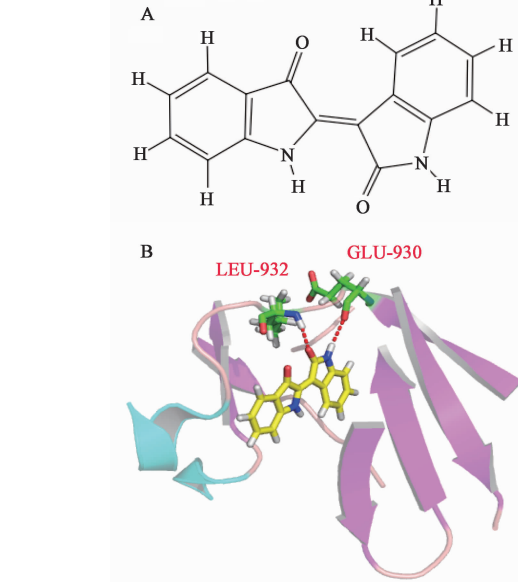


图 3 靛玉红的化学结构 (A) 和靛玉红与 JAK2 的分子对接 (B)

Fig. 3 Chemical structure (A) of indirubin and molecular docking (B) of indirubin and JAK2

恶性骨髓增殖性疾病,因其具备恶性肿瘤高度的异质性和鲜明的分子遗传学特征,目前已成为领域内备受关注的研究热点。传统中医学中“癥瘕”、“积聚”、“痰癖”是对 CML 的临床表现和病因病机最早的记述,其发病机制总体概括为邪毒内蕴,耗伤正气,久而成劳。究其病机,当以邪实为本,进而气血阴阳虚损,具有虚实夹杂,以实为主的特点^[9]。治当以邪实为本,针对髓毒邪毒内踞之主要病机,解毒化痰活络,去其所害,使气血复生。青黛味咸,性寒,归肝、肺、胃经,《本草经疏》谓其“解毒除热,固其所长”,可清热、凉血、解毒,在中医理论体系指导下治疗 CML 可谓方证相对。

以蛋白质为主体的系统研究是后基因组时代网

表 1 不同浓度含药血清对 K562 细胞增殖的抑制作用 (n = 3)

Table 1 Inhibitory effect of drug-serum with different concentration on proliferation of K562 cell (n = 3)

组别	24 h		48 h		72 h	
	$A_{490\text{ nm}} (\bar{x} \pm s)$	抑制率/%	$A_{490\text{ nm}} (\bar{x} \pm s)$	抑制率/%	$A_{490\text{ nm}} (\bar{x} \pm s)$	抑制率/%
A	1.251 ± 0.081	-	1.272 ± 0.071	-	1.401 ± 0.088	-
B	1.054 ± 0.022 ¹⁾	15.75	1.029 ± 0.085 ¹⁾	19.10	1.082 ± 0.012 ¹⁾	22.77
C	0.588 ± 0.036 ²⁾	53.00	0.521 ± 0.073 ²⁾	59.04	0.545 ± 0.022 ²⁾	61.10
D	0.473 ± 0.027 ²⁾	62.19	0.410 ± 0.019 ²⁾	67.77	0.388 ± 0.008 ²⁾	72.31

注: A. 空白组; B. 10% 含药血清组; C. 20% 含药血清组; D. 30% 含药血清组 (图 4 同)。与 A 组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01 (图 4 同)。

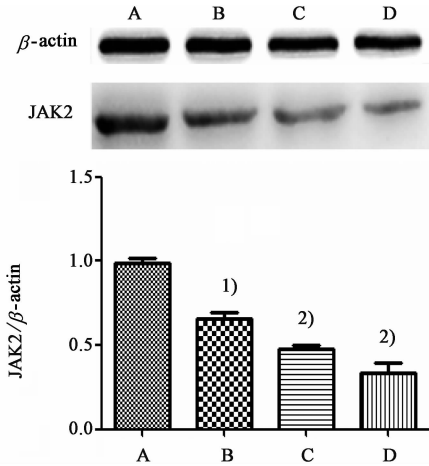


图 4 不同浓度青黛含药血清处理后对 K562 细胞 JAK2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of drug-serum with different concentration on expression of JAK2 protein in K562 cell ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

络药理学研究的重要内容^[10]。蛋白质是生命活动的物质基础与执行者,其功能的实现,如基因表达调控,细胞信号转导,细胞增殖、凋亡、代谢等均取决于蛋白质之间的相互作用。因此,蛋白质相互作用网络的研究和分析是了解细胞乃至疾病的组分、进程和功能的基础。基于某种算法或规则挖掘蛋白质网络关键靶点的拓扑分析,可以找到主导疾病生物行为的关键点,为临床干预疾病寻找新的靶标,也是进一步分析网络复杂数据的重要方法^[11]。基于此,本研究构建了由 425 个节点(蛋白质)和 2 799 条边(相互作用)组成的 CML 蛋白质相互作用网络,拓扑分析得到受体靶标信息,进一步通过分子对接发掘出关键靶标 JAK2,后续将选择 JAK2 作为关键节点开展实验研究。

随着对骨髓增殖性疾病(myeloproliferative diseases, MPD)分子机制的不断研究,蛋白酪氨酸激酶(PTK)信号转导途径的异常活化被逐渐发掘,作为 PTK 重要的信号转导通路 JAK-信号传导及转录激活因子(STAT)中的一员, JAK2 参与了造血细胞

发育、分化和凋亡的调控以及与免疫、炎症产生等有关的多种进程^[12]。生理状态下, JAK-STAT 通路受到正常细胞因子结合后的严格调配,但当 JAK2 突变时,通路的异常活化会导致人类多种肿瘤的发生,尤其以造血系统肿瘤为主^[13]。JAK2 突变主要发生在造血干祖细胞水平^[14],相反在绝大多数的非造血干细胞中并不存在该突变^[15-16]。目前 JAK2 突变的致病机制尚未完全阐明,但 JAK2 的高表达以及 JAK-STAT 信号转导通路的异常激活与 MPD 发生的相关性毋庸置疑,提示对 JAK2 活性的控制对于此类疾病的治疗具有重要意义。

近年来伊马替尼耐药问题成为了阻碍 CML 靶向治疗的又一难题,越来越多的研究也将视线放到了 JAK2 上,虽然目前尚不清楚 JAK2 靶向药物治疗是否会像伊马替尼治疗 CML 一样具有跨时代的成功性,但已有相关研究^[17]发现, JAK2 抑制剂可以通过 SET-PP2A-SHP1 通路导致酪氨酸激酶失活,从而引起伊马替尼耐药细胞的凋亡,对正常造血细胞却无影响。这一发现不仅为 CML 的治疗提供了一种可能的新的治疗方法^[18](尤其是伊马替尼耐药的 CML 治疗),而且揭示了 JAK2 在血液系统肿瘤的重要性,对发生 JAK2 突变的 MPD 等疾病的治疗也有指导作用。

本研究在临床观察肯定青黛独特疗效的前提下,将青黛作用于 CML 的内在分子机制研究运用网络药理学进行分析,最终发现青黛的有效成分靛玉红可通过降低 JAK2 的表达来影响 JAK-STAT 信号传导通路介导的细胞分化、凋亡调控,最终干预 CML 的发生、发展与转归,从内在分子学与药理学角度为青黛干预 CML 提供了理论依据。

[参考文献]

[1] 周霭祥. 我的治病经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1032-1033.
[2] 周霭祥. 青黄散治疗白血病的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(10): 582-583.

- [3] Brown A F, McKie M A. MuStaR and other software for locus-specific mutation databases [J]. Hum Mutat, 2000, 15(1) :76-85.
- [4] Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. Nucleic Acids Res, 2013, doi:10.1093/nar/gks1094.
- [5] WANG Y, Bryant S H, CHEGN T, et al. PubChem BioAssay: 2017 update [J]. Nucleic Acids Res, 2017, doi:10.1093/nar/gkw1118.
- [6] CHEN C Y. TCM Database@ Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [J]. PLoS One, 2011, 6(1) :e15939.
- [7] SUN J, CAI S, YAN N, et al. Docking and 3D-QSAR studies of influenza neuraminidase inhibitors using three-dimensional holographic vector of atomic interaction field analysis [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45 (3) : 1008-1014.
- [8] Burkard T R, Rix U, Breitwieser F P, et al. A computational approach to analyze the mechanism of action of the kinase inhibitor bafetinib [J]. PLoS Comput Biol, 2010, 6(11) :e1001001.
- [9] 周庆兵, 王洪志, 杨秀鹏, 等. 青黄散及健脾补肾方药联合西药治疗骨髓增生异常综合征 107 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(10) :838-841.
- [10] Stelzl U, Worm U, Lalowski M. A human protein-protein interaction network: a resource for annotating the proteome [J]. Cell, 2005, 122(6) :957-968.
- [11] WANG J, ZHONG J, CHEN G, et al. ClusterViz: a cytoscape APP for cluster analysis of biological network [J]. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform, 2015, 12(4) :815-822.
- [12] Kralovics R, Passamonti F, Buser A S, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders [J]. N Engl J Med, 2005, 352(17) :1779-1790.
- [13] 张海艳, 翟晓文. JAK2 基因突变在急性白血病中的研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6) : 644-648.
- [14] Baxter E J, Scott L M, Campbell P J, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders [J]. Lancet, 2005, 365(9464) :1054-1061.
- [15] 潘湘涛, 吴锦昌. JAK2 基因突变与骨髓增殖性疾病 [J]. 中国医学文摘: 内科学, 2006, 27(4) :305-308.
- [16] 李晋, 徐尚福, 金凤, 等. 小柴胡汤下调 JAK2, STAT3 的表达治疗大鼠肝纤维化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18) :118-122.
- [17] Samanta A K, Chakraborty S N, WANG Y, et al. Jak2 inhibition deactivates Lyn kinase through the SET-PP2A-SHP1 pathway, causing apoptosis in drug-resistant cells from chronic myelogenous leukemia patients [J]. Oncogene, 2009, 28(14) :1669-1681.
- [18] 刘丽, 李薇, 刘念, 等. Jak2 基因突变的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(6) :1629-1632.

[责任编辑 刘德文]