

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.03.015

环氧合酶-2 抑制剂塞来昔布诱导人肝癌细胞凋亡及其机制

赵军艳, 李 轩, 谢立群, 郑艳敏(中国人民武装警察部队医学院 附属医院 消化科, 天津 300162)

[摘 要] 目的: 探讨环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布(celecoxib)诱导人肝癌细胞系 SMMC-7721 凋亡的作用及其可能机制。方法: 以 10、25、50、75、100 $\mu\text{mol/L}$ 的塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞, MTT 法检测肿瘤细胞增殖, Hoechst 33342/PI 双染法检测细胞凋亡的形态特征, 流式细胞术检测细胞凋亡率和细胞周期变化。RT-PCR 法检测 *Fas* 和 *Bcl-2* mRNA 的表达, Western blotting 检测细胞 *Fas* 和 *Bcl-2* 蛋白的表达。结果: 塞来昔布以剂量依赖的方式抑制 SMMC-7721 细胞增殖。塞来昔布作用后, SMMC-7721 细胞出现核染色质凝集、核膜破裂等凋亡细胞典型的形态特征。25、50 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 塞来昔布诱导 SMMC-7721 细胞的凋亡率分别为(16.32 \pm 2.32)%、(38.05 \pm 2.47)%、(71.17 \pm 3.19)%, 并使细胞阻滞于 G_0/G_1 期。塞来昔布处理后, SMMC-7721 细胞 *Fas* mRNA 及蛋白表达明显增强($P < 0.01$); *Bcl-2* mRNA 表达无明显变化($P > 0.05$), 高浓度塞来昔布可下调 *Bcl-2* 蛋白表达($P < 0.01$)。结论: 塞来昔布能够抑制 SMMC-7721 细胞增殖并诱导凋亡, 其机制可能与影响凋亡相关基因表达有关。

[关键词] 环氧合酶-2(COX-2); 塞来昔布; 肝肿瘤; SMMC-7721 细胞; 细胞凋亡

[中图分类号] R735.7; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)03-0322-05

COX-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis of hepatoma carcinoma SMMC-7721 cell line and its mechanism

ZHAO Jun-yan, LI Xuan, XIE Li-qun, ZHENG Yan-min (Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of COX-2 inhibitor celecoxib on induction of apoptosis of hepatoma carcinoma SMMC-7721 cell line and the possible mechanism. **Methods:** SMMC-7721 cells were treated with 10, 25, 50, 75 and 100 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib; their proliferation was examined by MTT assay; typical apoptotic morphology was studied by Hoechst 33342/PI double staining; and cell cycle and apoptosis rate were detected by flow cytometry. *Fas* and *Bcl-2* mRNA expressions were examined by RT-PCR, and their protein expressions were detected by Western blotting analysis. **Results:** Celecoxib dose-dependently inhibited the growth of SMMC-7721 cells. SMMC-7721 cells showed typical apoptotic morphology features, such as nuclear chromatin condensation and nuclear membrane rupture, after celecoxib treatment. Apoptotic rates of SMMC-7721 cells treated with 25, 50, and 100 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib were (16.32 \pm 2.32)%, (38.05 \pm 2.47)%, and (71.17 \pm 3.19)%, respectively; celecoxib induced cell cycle arrest of SMMC-7721 cells in G_0/G_1 phase. *Fas* mRNA and protein expressions in celecoxib-treated SMMC-7721 cells were higher than those in the untreated cells ($P < 0.01$); the expression of *Bcl-2* mRNA was not affected by celecoxib stimulation ($P > 0.05$), but *Bcl-2* protein expression was significantly down-regulated ($P < 0.01$). **Conclusion:** Celecoxib can inhibit the proliferation and induce apoptosis of SMMC-7721 cells, possibly by regulating the expression of apoptosis related genes.

[Key words] cyclooxygenase-2(COX-2); celecoxib; live neoplasms; SMMC-7721 cell; cell apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 322-326]

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸合成前列腺素的限速酶。目前发现的环氧合酶主要有两种, 即环氧合酶 1(cyclooxygenase-1, COX-1)和环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)。其中, COX-2 与肿瘤关系密切。COX-2 在肝炎、肝硬化及肝癌组织中均呈高表达, 且 COX-2 与肝癌的分化程度、转移及预后

[基金项目] 武警医学院博士启动基金课题(No. WBS200814)。Project supported by the Doctor Foundation of Chinese People's Armed Police Force (No. WB200814)

[作者简介] 赵军艳(1971 -), 女, 河北省邢台市人, 博士, 主治医师, 主要从事慢性肝病、胃肠动力学方面的研究

[通信作者] 赵军艳(ZHAO Jun-yan, corresponding author), E-mail: zjy327@126.com

均密切相关^[14]。因此,COX-2 可能对肝癌的发生、发展、侵袭和转移具有始动或促进作用,以 COX-2 为靶点的研究可能为临床有效治疗肝癌提供新的方向。本课题通过观察 COX-2 抑制剂塞来昔布(celecoxib)对人肝癌细胞系 SMMC-7721 增殖的抑制和诱导凋亡的作用,初步探讨 COX-2 的抗肝癌作用及其机制,旨在为肝癌的临床治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

人肝细胞癌细胞株 SMMC-7721 购自中国医学科学院基础医学研究所。环氧合酶-2 抑制剂塞来昔布为美国辉瑞公司产品,用二甲基亚砜(DMSO)配成 0.01 mol/L 的储存液(DMSO 终体积分数控制在 < 0.1%), -20 °C 避光保存。培养基 RPMI 1640、噻唑蓝(MTT)、Hoechst 33342、碘化丙啶(PI)和二甲基亚砜均购自 Sigma 公司,TRIzol 为 Invitrogen 公司产品,RT-PCR 试剂盒为大连宝生物公司产品。实验用引物由上海生工公司合成。

1.2 细胞培养

SMMC-7721 细胞培养在含 10% 热灭活小牛血清、100 U/ml 青霉素、100 μg/ml 链霉素的 RPMI 1640 培养液中,于 37 °C、5% CO₂ 的饱和湿度条件下培养,取指数生长期细胞进行实验。

1.3 MTT 法检测塞来昔布对 SMMC-7721 细胞生长的抑制作用

将 SMMC-7721 细胞密度调整至 5×10^4 /ml,接种 96 孔板,每孔 100 μl,培养 24 h 后分别加入塞来昔布,使终浓度分别为 10、25、50、75、100 μmol/L。设对照组(不加药)和空白组(培养液中无细胞),每组设 8 个复孔。在药物作用 24 h 时,加入 MTT(5 mg/ml)20 μl,继续培养 4 h 后离心,弃上清,加 DMSO 150 μl,避光振荡 15 min,在全自动酶标仪上测定 570 nm 处光密度度(D)值。生长抑制率(%) = $[(\text{对照组 } D - \text{实验组 } D) / (\text{对照组 } D - \text{空白组 } D)] \times 100\%$ 。

1.4 流式细胞术检测塞来昔布作用后 SMMC-7721 细胞周期的改变

分别用 25、50、100 μmol/L 塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞 24 h,收集细胞,4 °C、75% 的乙醇固定, -20 °C 冰箱保存。检测前,PBS 洗 3 次,RNA 酶消化,PI 染色,流式细胞仪分析 DNA 含量。计数 10 000 个细胞,进行细胞凋亡和细胞周期分析,检测细胞中 G₀/G₁、S、G₂/M 期细胞百分率,亚 G₁ 峰为凋亡细胞峰。

1.5 Hoechst 33342 /PI 双荧光染色法检测塞来昔布作用后 SMMC-7721 细胞凋亡的形态学改变

25、50、100 μmol/L 塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞 24 h,收集细胞,PBS 洗涤 2 次,移入 Eppendorf 管中,用 200 μl PBS 悬浮细胞,加入 Hoechst 33342/PI 染液(1:1)40 μl,37 °C 染色 8 min,1 000 × g 离心 10 min,弃上清,用 PBS 吹打混匀,涂片,在荧光显微镜下观察并照相。

1.6 RT-PCR 法检测塞来昔布作用后 SMMC-7721 细胞 Fas、Bcl-2 基因的表达

以 β-actin 作为内标;应用 Omega2.0 设计 Fas、Bcl-2 的引物(Fas 上游引物为 5'-GACCCAGAATAC-CAAGTGCAGATGTA-3',下游引物为 5'-CT-GTTTCAGGATTTAA GGTG GGAGATT-3',扩增产物为 296 bp;Bcl-2 上游引物为 5'-CTTCACTTGTGGC-CCAGATAGG-3',下游引物为 5'-GGTGCCACCTGT-GGTCCACCT-3';扩增产物为 450 bp)。以 25、50、100 μmol/L 塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞 24 h,用 TRIzol 法提取细胞总 RNA,以紫外分光光度计测 RNA 的含量和纯度(RNA 在 260 nm 和 280 nm 的光密度比值在 1.8~2.0),以 1% 琼脂糖凝胶电泳鉴定其完整性(28 S 和 18 S RNA 条带比值 ≥ 2.0)。用 1 μg 细胞总 RNA 进行逆转录,条件如下:30 °C、10 min,42 °C、30 min,99 °C、5 min,5 °C、5 min。将上述逆转录产物按 RT-PCR 试剂盒进行扩增反应,循环条件:预变性 94 °C、2 min,变性 94 °C、30 s,退火 58 °C、1 min,延伸 72 °C、1 min。33 个循环后 72 °C 延伸 5 min。PCR 产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳,结果用凝胶自动成像 2000 系统扫描,取其积分值作为量化指标,以特异性基因条带与 β-actin 基因条带的积分比值表示样本的相对量。以 3 次实验结果的均值做统计学分析。

1.7 Western blotting 法检测塞来昔布作用后 SMMC-7721 细胞 Fas、Bcl-2 蛋白的表达

细胞冰上裂解,收集蛋白,变性后 10% SDS-PAGE,转移至硝酸纤维上;用含 5% 脱脂牛奶的 TBST 封闭 1 h,用 β-actin、Fas、Bcl-2 一抗 4 °C 孵育过夜;TBST 洗 3 次,相应的二抗孵育 1 h, TBST 洗 3 次;化学发光法检测蛋白质印迹,薄层扫描仪测定印迹区带的光密度值。取其积分值作为量化指标,以特异性蛋白条带与 β-actin 蛋白条带的密度比值表示各样本的相对量。以 3 次实验结果的均值做统计学分析。

1.8 统计学分析

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS12.0 软件处理,两

样本均数的比较采用 *t* 检验, 多组比较采用单因素方差分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 塞来昔布对 SMMC-7721 细胞生长的抑制作用

10、25、50、75、100 μmol /L 塞来昔布作用 SMMC-7721 细胞 24 h, 对细胞的生长抑制作用呈剂量依赖性, 细胞生长抑制率分别为 (6.98 ± 0.61)%、(32.61 ± 2.42)%、(50.42 ± 4.15)%、(68.14 ± 6.50)% 和 (88.15 ± 7.15)%。塞来昔布作用于 SMMC-7721 细胞 24 h 的半数抑制剂量约为 50 μmol/ L。

2.2 塞来昔布致 SMMC-7721 细胞凋亡的形态特征

经荧光双染法染色后显示, 对照组细胞形态规整, 核较大, 被 Hoechst33342 染成均匀一致蓝色荧光(图 1A)。经 25、50、100 μmol/L 塞来昔布处理的 SMMC-7721 细胞可见下列规律性的变化: 塞来昔布处理 24 h 后, 部分细胞呈现形态不规则、核染色质凝集、核膜破裂等凋亡细胞形态; 随药物浓度增加上述改变更加明显; 另外, 出现了胞膜破裂、染色质凝集的凋亡后期细胞。100 μmol/L 的塞来昔布作用 24 h 后, 可见大量红染的坏死细胞(图 1B)。

2.3 塞来昔布浓度依赖性诱导 SMMC-7721 细胞凋亡和细胞周期阻滞

流式细胞术检测结果(图 2、表 1)显示, 25、50、100 μmol /L 塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞 24 h 即可明显诱导凋亡, 随药物浓度增加, 细胞凋亡率也显著增加; 细胞周期随药物浓度增加也发生明显改变, 其中 G₀/G₁ 期细胞比例明显增加, G₂/M 期细胞比例逐渐减少, 可见细胞被阻滞于 G₀/G₁ 期。

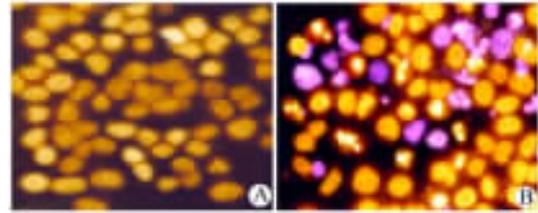


图 1 塞来昔布诱导 SMMC-7721 细胞凋亡的形态特征(×100)

Fig.1 Apoptotic morphology of SMMC-7721 cells induced by celecoxib(×100)

A: Control; B: Celecoxib

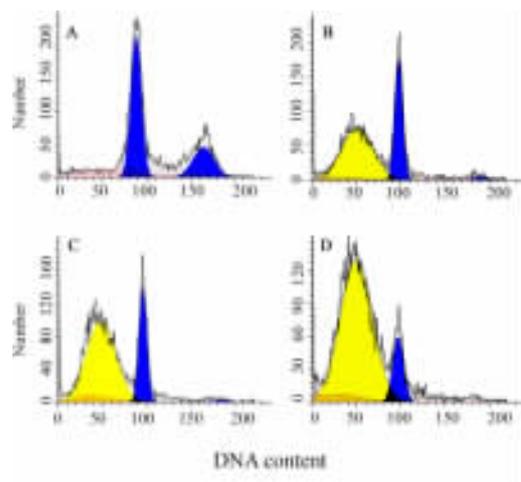


图 2 塞来昔布诱导 SMMC-7721 细胞凋亡

Fig.2 Celecoxib induced apoptosis of SMMC-7721 cells

A: Control; B: 25 μmol/L celecoxib;

C: 50 μmol/L celecoxib; D: 100 μmol/L celecoxib

表 1 塞来昔布诱导 SMMC-7721 细胞凋亡及细胞周期的阻滞(%)

Tab.1 Celecoxib induced apoptosis and cell cycle arrest of SMMC-7721 cells (%)

Celecoxib (c _B /μmol · L ⁻¹)	Cell cycle			Apoptosis
	G ₂ /M	G ₀ /G ₁	S	
0	32.53 ± 2.17	67.84 ± 3.76	1.70 ± 0.64	3.05 ± 0.23
25	18.03 ± 1.19**	77.03 ± 3.47*	3.95 ± 0.27*	16.32 ± 2.32*
50	14.53 ± 2.01**	80.65 ± 4.26**	3.65 ± 0.17*	38.05 ± 2.47**
100	12.21 ± 1.15**	83.83 ± 4.16**	4.15 ± 0.28**	71.17 ± 3.19**

* *P* < 0.05, ** *P* < 0.01 vs 0 μmol/L

2.4 塞来昔布对 SMMC-7721 细胞 *Fas*、*Bcl-2* 基因表达的影响

RT-PCR 结果(图 3、表 2)显示, 不同浓度塞来昔

布作用细胞 24 h 后, *Bcl-2* mRNA 表达强度无明显改变; 25 μmol/L 塞来昔布作用 24 h 后, *Fas* mRNA 表达即显著增加(*P* < 0.01), 且呈浓度依赖性。

2.5 塞来昔布对 SMMC-7721 细胞 Fas、Bcl-2 蛋白表达的影响

Western blotting 结果(图 4、表 3)显示, 25 $\mu\text{mol/L}$ 和 50 $\mu\text{mol/L}$ 塞来昔布作用于 SMMC-7721 细胞 24 h 后, Bcl-2 蛋白表达强度较对照组无明显改变($P > 0.05$), 而 100 $\mu\text{mol/L}$ 塞来昔布可明显降低 Bcl-2 蛋白表达强度($P < 0.01$)。25 $\mu\text{mol/L}$ 、50 $\mu\text{mol/L}$ 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 塞来昔布作用于 SMMC-7721 细胞 24 h 后, Fas 蛋白表达强度较对照组均明显升高($P < 0.01$)。

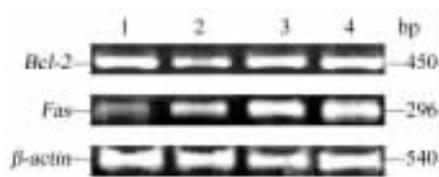


图 3 塞来昔布对 SMMC-7721 细胞 Fas 和 Bcl-2 mRNA 表达的影响

Fig. 3 Effects of celecoxib on Fas and Bcl-2 mRNA expressions in SMMC-7721 cells

1: Control; 2: 25 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib;
3: 50 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib; 4: 100 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib

表 2 塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞 24 h 后 Bcl-2 和 Fas mRNA 的表达

Tab. 2 Bcl-2 and Fas mRNA expressions in SMMC-7721 cells 24 h after celecoxib treatment

Celecoxib ($c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Bcl-2 mRNA	Fas mRNA
0	0.61 \pm 0.06	0.11 \pm 0.01
25	0.65 \pm 0.04	0.49 \pm 0.03*
50	0.61 \pm 0.02	0.87 \pm 0.03**
100	0.62 \pm 0.01	0.91 \pm 0.05**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 0 $\mu\text{mol/L}$

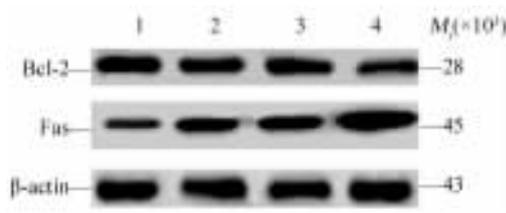


图 4 塞来昔布对 SMMC-7721 细胞 Fas 和 Bcl-2 蛋白表达的影响

Fig. 4 Effects of celecoxib on Fas and Bcl-2 protein expressions in SMMC-7721 cells

1: Control; 2: 25 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib; 3: 50 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib; 4: 100 $\mu\text{mol/L}$ celecoxib

表 3 塞来昔布处理 SMMC-7721 细胞 24 h 后 Fas 和 Bcl-2 蛋白的表达

Tab. 3 Fas and Bcl-2 protein expressions in SMMC-7721 cells 24 h after celecoxib treatment

Celecoxib ($c_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Bcl-2	Fas
0	0.65 \pm 0.07	0.43 \pm 0.05
25	0.55 \pm 0.08	0.85 \pm 0.12**
50	0.60 \pm 0.09	1.01 \pm 0.08**
100	0.37 \pm 0.02**	1.37 \pm 0.05**

** $P < 0.01$ vs 0 $\mu\text{mol/L}$

3 讨论

众多研究表明, COX-2 抑制剂具有抗肿瘤作用, 其具体机制包括抗血小板作用^[2], 抑制肿瘤组织血管生成^[3], 抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[4]等。研究^[14]表明, COX-2 抑制剂以上作用的机制均通过 COX-2 途径来实现。近期研究^[5-7]显示, COX-2 抑制剂对多种人类肿瘤细胞具有抑制增殖和诱导凋亡的作用, 如前列腺癌、胰腺癌细胞、膀胱癌细胞, 但对其分子机制和信号转导途径的研究仍然较少, 值得进一步研究。本实验选用人肝癌细胞系 SMMC-7721 为靶细胞, 探讨了 COX-2 抑制剂塞来昔布对肝癌细胞的作用及其分子机制。

本实验显示, 塞来昔布对 SMMC-7721 具有抑制增殖及诱导凋亡的作用, 25 $\mu\text{mol/L}$ 的塞来昔布作用于 SMMC-7721 后即出现染色体浓集、细胞皱缩、凋亡小体形成等凋亡特征, 且随药物浓度增高, 出现部分细胞坏死, 而细胞增殖率明显下降。为进一步探讨塞来昔布对 SMMC-7721 细胞凋亡的作用机制, 本研究选择了与细胞凋亡密切相关的 Fas 和 Bcl-2 为靶分子, 检测塞来昔布作用后细胞内 Fas 和 Bcl-2 基因表达与蛋白表达的改变。目前认为, 细胞凋亡途径可分为依赖于 caspase 途径和非依赖 caspase 途径^[8], 而前者又分为细胞凋亡的外在途径和细胞凋亡的内在途径^[9]。Fas 又称作 APO-1/CD95, 属 TNF 受体家族, 是细胞最基本的死亡配体之一, 主要介导细胞凋亡的外在途径^[10]。在肿瘤细胞中, Fas 表达下调且对其特异性配体敏感性下降, 使肿瘤细胞得以逃避凋亡程序的启动。Bcl-2 家族是最重要的凋亡调节因子之一, 其中 Bcl-2 是主要的抗凋亡和促

凋亡成员,它通过改变线粒体膜通透性来调节细胞的凋亡。在细胞中 Bcl-2 主要介导细胞凋亡的内在途径,在许多肿瘤细胞呈高表达^[11-12]。本研究发现,利用塞来昔布干预肝癌 SMMC-7721 细胞 24 h 后,细胞内 Fas mRNA 及蛋白表达明显提高,呈浓度依赖性,提示塞来昔布可能通过上调 Fas 蛋白表达,增加细胞对凋亡信号的敏感性,并介导细胞凋亡的外在途径来启动凋亡程序,从而达到其抑制肿瘤细胞增殖的作用。而塞来昔布对 Bcl-2 的影响却与之不同,RT-PCR 实验发现,不同浓度的塞来昔布对 Bcl-2 mRNA 表达无显著影响;Western blotting 结果发现,25 及 50 μmol/L 塞来昔布对 Bcl-2 蛋白表达无明显影响,但 100 μmol/L 的塞来昔布可下调 Bcl-2 蛋白的表达。提示塞来昔布对 Bcl-2 基因表达没有影响,而是通过转录后下调 Bcl-2 蛋白的表达。以上结果说明,塞来昔布可能通过抑制 Bcl-2 蛋白的表达来抑制肝癌细胞的增殖,并减少细胞逃逸凋亡。

本研究显示,塞来昔布可抑制肝癌细胞 SMMC-7721 增殖并诱导其凋亡,其机制可能与上调 *Fas* 基因表达并增强细胞凋亡的外在途径有关,但塞来昔布对肝癌细胞的抑制增殖和促凋亡的作用是否通过其抑制 COX-2 途径来实现,尚待进一步研究。

[参 考 文 献]

[1] 黄新余,王洪成,潘 焯,戚大川,艾开兴,郑 起. 塞来昔布联合卡培他滨对裸鼠人肝癌模型中肿瘤细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中华现代外科学杂志, 2009, 6(10): 577-580.

[2] Ulućkan O, Eagleton MC, Floyd DH, Morgan EA, Hirbe AC, Kramer M, et al. APT102, a novel adpase, cooperates with aspirin to disrupt bone metastasis in mice [J]. J Cell Biochem, 2008, 104(4): 1311-1123.

[3] Kirkpatrick K, Ogunkolade W, Elkak A, Bustin S, Jenkins P, Ghilchik M, et al. The mRNA expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer [J]. Curr Med Res Opin, 2002, 18(4): 237-241.

[4] Ito H, Duxbury M, Benoit E, Clancy TE, Zinner MJ, Ashley SW, et al. Prostaglandin E2 enhances pancreatic cancer invasiveness through an Ets-1-dependent induction of matrix metalloproteinase-2 [J]. Cancer Res, 2004, 64(20): 7439-7446.

[5] Chen PY, Long QC. Effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on biological traits of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(7): 943-949.

[6] Roberts EG, Vona-Davis L, Riggs DR, Jackson BJ, Hohseni H, Kandzari SJ, et al. COX-2 inhibition and cancer: Experimental findings and clinical correlates [J]. W V Med J, 2004, 100(3): 96-101.

[7] 王春荣,林宗明,陈耀武. COX-2 抑制剂对膀胱肿瘤的抑制作用 [J]. 现代泌尿外科杂志. 2009, 14(2): 110-113.

[8] Galluzzi L, Joza N, Tasdemir E, Maiuri MC, Hengartner M, Abrams JM, et al. No death without life: Vital functions of apoptotic effectors [J]. Cell Death Differ, 2008, 15(7): 1113-1123.

[9] Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy [J]. Oncogene, 2006, 25(34): 4798-4811.

[10] Rossi D, Gaidano G. Messengers of cell death: Apoptotic signaling in health and disease [J]. Haematologica, 2003, 88(2): 212-218.

[11] 刘阳云,刘庚勋,李正贤,孙正良,周光华,江 文. PTEN 与 Bcl-2 在鼻咽癌中的表达及意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(20): 115-118.

[12] 乔燕燕,贾崑泽,马秀梅,冯 璞. JAK1、p-STAT3 和 bcl-2 在胃癌中的表达及意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(8): 657-661.

[收稿日期] 2010 - 02 - 05 [修回日期] 2010 - 04 - 14
 [本文编辑] 韩 丹

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二
 德国美天旆生物技术有限公司 封三
 碧迪医疗器械有限公司 封四
 上海先声药业有限公司 前插页 I
 上海医元生物基因发展有限公司 前插页 II