

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.01.008

RNAi 沉默 *STAT3* 对结直肠癌 SW480 细胞的抑制作用及其机制

史娜¹, 于利人², 陈立军¹, 靳秋月¹ (1. 天津武警后勤学院 临床医学系 生物化学与分子生物学教研室, 天津 300309; 2. 天津武警后勤学院 训练部, 天津 300309)

[摘要] 目的: 慢病毒介导 siRNA 沉默结直肠癌 SW480 细胞内信号转导和转录活化因子 3 (signal transducer and activators of transcription 3, *STAT3*) 的表达, 观察其对 SW480 细胞凋亡、侵袭、集落形成及下游信号分子 *Mcl-1*、*caspase3* 表达的影响。方法: 用携带针对 *STAT3* 的 siRNA 的慢病毒 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染 SW480 细胞, Real-time PCR 和 Western blotting 分别检测 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染对 SW480 细胞内 *STAT3*、*Mcl-1* 及 *caspase3* mRNA 和蛋白表达的影响, 流式细胞术检测下调 *STAT3* 表达对 SW480 细胞凋亡的影响。Transwell 实验检测下调 *STAT3* 表达对 SW480 细胞侵袭能力的影响。结果: Lenti-*STAT3*-siRNA 组 SW480 细胞 *STAT3* mRNA 和蛋白的相对表达量较 Lenti-GFP 组和对照组显著降低 (均 $P < 0.05$)。Lenti-*STAT3*-siRNA 组 SW480 细胞集落形成能力受到抑制, 对照组、Lenti-GFP 组和 Lenti-*STAT3*-siRNA 组 SW480 细胞凋亡率分别为 1.32%、4.92% 及 11.9%, Lenti-*STAT3*-siRNA 组 SW480 细胞穿膜细胞数较对照组和 Lenti-GFP 组显著下降 [(178.49 ± 15.42) vs (340.20 ± 41.31), (320.61 ± 13.30) 个, 均 $P < 0.05$]。Lenti-*STAT3*-siRNA 组 *Mcl-1* mRNA 和蛋白的相对表达量显著降低 (均 $P < 0.05$), *caspase3* mRNA 和蛋白的相对表达量显著增加 (均 $P < 0.05$)。结论: 慢病毒 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染能够有效下调结直肠癌细胞 SW480 内 *STAT3* 基因的表达, 促进其凋亡并抑制其侵袭、集落形成能力, 其机制可能与降低 *Mcl-1*、提高 *caspase3* 的表达有关。

[关键词] 结直肠癌; SW480 细胞; *STAT3*; 信号转导通路; 慢病毒表达载体; siRNA

[中图分类号] R735.3; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)01-0044-05

Growth inhibition and underlying mechanisms following siRNA silencing of *STAT3* in colorectal cancer SW480 cells

Shi Na¹, Yu Liren², Chen Lijun¹, Jin Qiuyue¹ (1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Clinical Medicine Faculty, Logistics College of PAPF, Tianjin 300309, China; 2. Department of Training, Logistics College of PAPF, Tianjin 300309, China)

[Abstract] **Objective:** To determine the effect of siRNA silencing of signal transducer and activators of transcription 3 (*STAT3*) gene on proliferation/apoptosis, invasion, colony formation, and *Mcl-1* and *caspase3* expression of colorectal cancer SW480 cells *in vitro*. **Methods:** SW480 cells were infected by a GFP-*STAT3*-siRNA-carrying lentivirus vector or a GFP-carrying control vector. At 72 h after infection, mRNA and protein levels of *STAT3*, *Mcl-1*, and *caspase3* were analyzed by Real-time PCR and Western blotting respectively, apoptosis by flow cytometry, the invasive activity by transwell assays in the infected SW480 cells. **Results:** The colony forming ability of SW480 cells was significantly suppressed after infection with the lentiviral vector carrying GFP-*STAT3*-siRNA as compared to the GFP-carrying control vector ($P < 0.05$). Infection with the lentiviral vector carrying GFP-*STAT3*-siRNA significantly decreased mRNA and protein levels of *STAT3* and *Mcl-1* ($P < 0.05$), significantly increased mRNA and protein levels of *caspase3* ($P < 0.05$), significantly increased the percentage of apoptotic cells (11.9% vs 4.92%, $P < 0.05$), and significantly reduced the invasive activity (178.49 ± 15.42 vs 320.61 ± 13.30, $P < 0.05$) in SW480 cells as compared with the control vector infection. **Conclusion:** Silencing of the *STAT3* gene in colorectal cancer cells promotes apoptosis and inhibits invasion and colony formation,

[基金项目] 天津市科委应用基础及前沿技术研究项目(No. 09JCYBJC11800)。Project supported by the Basic Application and Cutting-edge Technology Research Project of Tianjin (No. 09JCYBJC11800)

[作者简介] 史娜(1981-),女,宁夏银川市人,硕士,主要从事生物化学与分子生物学的教学与科研。E-mail: shina0919@sohu.com

[通信作者] 于利人(Yu Liren, corresponding author), E-mail: Yuliren001_1967@aliyun.com

possibly through modulating the expression of Mcl-1 and caspase3.

[**Key words**] colorectal cancer; SW480 cell; *STAT3*; signal transduction pathway; lentivirus expression vector; siRNA
[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(1): 44-48]

信号转导和转录活化因子(signal transducer and activators of transcription, STAT)通路与肿瘤细胞的增殖、分化以及恶性转化密切相关。STAT3 作为 STAT 转导通路的重要成员,与众多的上游及旁路信号形成网络,作用于下游信号分子,参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭转移等恶性生物学行为^[1-3]。在目前众多的靶向阻断 STAT 信号转导通路的措施中^[4-6], RNAi 技术因兼具特异性与高效性而被广泛应用于多种肿瘤细胞的基因治疗当中^[7-9]。本研究制备 *STAT3*-siRNA(small interfering RNA, siRNA)慢病毒表达载体,并包装成慢病毒颗粒 Lenti-*STAT3*-siRNA,用其感染结直肠癌 SW480 细胞,下调细胞内 *STAT* 的表达,观察其对结直肠癌细胞的恶性生物学行为及下游信号分子表达的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

结直肠癌 SW480 细胞株购自中科院上海细胞研究所。能特异性干扰 *STAT3* 基因的 Lenti-*STAT3*-siRNA 和对照组 Lenti-GFP 为本实验室保存。将携带 *STAT3* 基因特异性的高效干扰序列与能表达 GFP 蛋白的 PLVTHM 质粒连接后,在 293T 细胞中与其他 3 种辅助质粒包装为 *STAT3*-siRNA 慢病毒颗粒(Lenti-*STAT3*-siRNA)。设一空 PLVTHM 质粒,经过同样的过程包装 Lenti-GFP。所有抗体购自 Santa Cruz 公司。胎牛血清和胰蛋白酶购自 Invitrogen 公司。L16、DMEM 干粉购自 Gibco 公司。Real-time PCR 仪购自 Eppendorf 公司。

1.2 慢病毒 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染 SW480 细胞

结直肠癌细胞株 SW480 常规培养于含 10% 胎牛血清的 L16 培养液中,取对数生长期的 SW480 细胞在感染前 1 d 用胰蛋白酶消化传代,使其在感染当天汇合率达到 60% ~ 80%。在 SW480 细胞中加入感染复数(multiplicity of Infection, MOI)为 1 的 Lenti-*STAT3*-siRNA 和 Lenti-GFP 慢病毒,培养 72 h 后通过流式细胞仪进行分选,获得稳定表达的细胞系并进行单克隆培养,两周后观察其克隆形成情况。

1.3 Real-time PCR 检测 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染对 SW480 细胞内 *STAT3*、*Mcl-1* 及 *caspase3* mRNA 表达的影响

按 TRIzol Reagent 说明书的步骤,抽提 Lenti-*STAT3*-siRNA 组、Lenti-GFP 组和对照组 SW480 细胞的总 RNA,并利用一步法逆转录试剂盒,经 RT-PCR 生成相应的 cDNA。以各组 cDNA 作为模板,利用两步法 Real-time PCR,根据相对定量法(mRNA 的相对变化量公式, $\text{Ratio} = 2^{-\Delta\Delta C_t}$)计算目标片段的扩增比例。扩增产物以 2% 琼脂糖凝胶电泳进行观察。各样本重复 3 次,以 18S RNA 作为内参。*STAT3* 的扩增引物序列为: 5'-GAGGACTGAG-CATCGAGCA-3', 5'-CATGTGATCTGACACCCTGAA-3'; Mcl-1 的扩增引物序列为: 5'-GTGGAGTTC-TTC-CACGTACAGGA-3', 5'-AGCAACACCCGCAAAGC-3'; Caspase3 的扩增引物序列为: 5'-GAGTGCTCG-CAGCTCATACCT-3', 5'-CCTCACGGCCTGGGATTT-3'。反应条件为: 95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 55 °C 退火 1 min, 循环 45 次。

1.4 Western blotting 检测 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染对 SW480 细胞内 *STAT3*、*Mcl-1* 及 *caspase3* 蛋白表达的影响

收集 Lenti-*STAT3*-siRNA 组、Lenti-GFP 组和对照组 SW480 细胞,加入裂解液冰浴 30 min,离心后取上清并测定每个蛋白样品的浓度。分别取 50 μg 样品进行 SDS-PAGE,然后转至 PVDF 膜上,加入 5% 脱脂奶粉封闭液,在摇床上缓慢摇动室温封闭 60 min。按比例(1:1 000)加入鼠抗人 *STAT3*、*Mcl-1* 及 *caspase3* 单克隆抗体(一抗) 4 °C 孵育过夜。再加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的兔抗鼠 IgG(二抗), 37 °C 孵育 1 h。ECL 荧光显色后在暗室中进行 X 线曝光,结果用凝胶成像系统拍照,并对条带的信号强度进行半定量分析。

1.5 流式细胞术检测下调 *STAT3* 表达对 SW480 细胞凋亡的影响

收集并计数 Lenti-*STAT3*-siRNA 组、Lenti-GFP 组和对照组 SW480 细胞,每组取 1×10^6 个细胞制成单细胞悬液,加入 2 ml 圆底离心管中, 1 000 × g 离心 5 min,弃上清液。加入 1 ml PBS 离心洗涤 1 次后加入 2 ml 预冷 PFA, 4 °C 固定 30 min 后离心、弃上清液,用 PBS 洗涤 1 次,用 500 μl 含 0.1% RNase A 的 PBS 重悬, 37 °C 孵育 30 min。PBS 洗涤 1 次后用 500 μl 含 50 μg/ml PI 的 PBS 重悬细胞,室温避光孵育 30 min。混匀,过 300 目筛网,置流式管

中,经流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.6 Transwell 实验检测下调 STAT3 表达对 SW480 细胞侵袭能力的影响

用 50 mg/L Matrigel 1:8 稀释液包被 Transwell 小室底部膜的上室面,4 °C 风干后将浓度为 0.5 mg/ml 的胶原涂在膜上备用。取 Lenti-STAT3-siRNA 组、Lenti-GFP 组和对照组 SW480 细胞,制备细胞悬液前先让细胞撤血清饥饿 12~24 h,以去除血清的影响。吸出培养板中残余液体,每孔加入 50 μ l 含 10 mg/ml BSA 的无血清培养液,37 °C 孵育 30 min。消化细胞后离心弃去培养液,用 PBS 洗 1~2 遍,用含 BSA 的无血清培养基重悬。调整细胞密度至 5×10^5 /ml,取细胞悬液 100~200 μ l 加入 Transwell 小室,24 孔板下室加入 500 μ l 含 FBS 培养基,培养细胞 48 h。用 0.1% 结晶紫染色,37 °C 孵育 30 min 后用 PBS 清洗并晾干。小室正置于载玻片上,在倒置显微镜下观察 4 个视野并照相,直接计数穿过膜的细胞数。

1.7 统计学处理

计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS15 软件分析,两组间差异比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 最适滴度慢病毒感染 SW480 细胞后单克隆形成

将经流式细胞术分选的细胞进行单克隆培养,两周后镜下所见的克隆形态表明:感染 Lenti-STAT3-siRNA 慢病毒的细胞集落形成能力受到抑制,培养 72 h 后 Lenti-STAT3-siRNA 组 SW480 细胞呈现的绿色荧光明显少于 Lenti-GFP 组(图 1)。

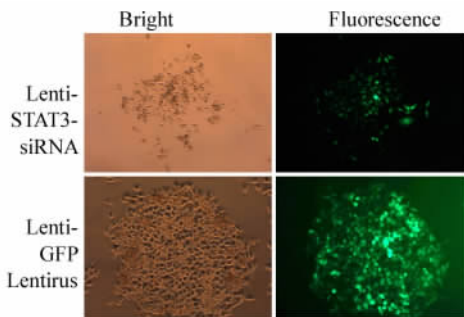


图 1 Lenti-STAT3-siRNA 和 Lenti-GFP 慢病毒感染 SW480 后荧光蛋白的表达($\times 200$)

Fig. 1 Expression of fluorescent protein in SW480 cells infected with Lenti-STAT3-siRNA and Lenti-GFP lentivirus($\times 200$)

2.2 Lenti-STAT3-siRNA 感染影响 SW480 细胞内 STAT3、Mcl-1 及 caspase3 mRNA 的表达

实时荧光定量 PCR 检测结果显示,与 Lenti-GFP 组和 SW480 组相比较,Lenti-STAT3-siRNA 组中 STAT3 mRNA [(0.20 ± 0.02) vs (0.90 ± 0.05) 、 (1.00 ± 0.04)],均 $P < 0.05$] 和 Mcl-1 mRNA [(0.34 ± 0.17) vs (0.74 ± 0.29) 、 (1.00 ± 0.18)],均 $P < 0.05$] 相对表达量显著降低,caspase3 mRNA 相对表达量显著增加 [(3.26 ± 0.27) vs (1.47 ± 0.04) 、 (1.00 ± 0.01)],均 $P < 0.05$]。

2.3 Lenti-STAT3-siRNA 感染影响 SW480 细胞内 STAT3、Mcl-1 及 caspase3 蛋白的表达

与 Lenti-GFP 组和 SW480 组相比较,Lenti-STAT3-siRNA 组中的 STAT3 蛋白 [(0.26 ± 0.01) vs (0.87 ± 0.06) 、 (1.00 ± 0.01)]; $P < 0.05$] 和 Mcl-1 蛋白 [(0.27 ± 0.07) vs (0.87 ± 0.10) 、 (1.00 ± 0.01)]; $P < 0.05$] 的相对表达量明显减低,而 caspase3 蛋白 [(6.05 ± 0.75) vs (1.08 ± 0.07) 、 (1.00 ± 0.01)]; $P < 0.05$] 的相对表达量明显升高(图 2、3)。

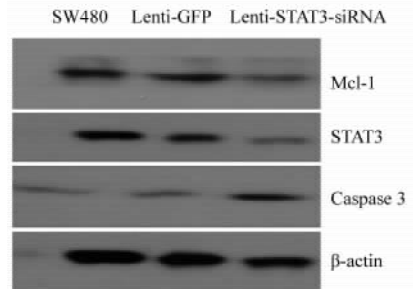


图 2 Lenti-STAT3-siRNA 感染对 SW480 细胞 STAT3、Mcl-1、caspase3 蛋白表达的影响
Fig. 2 Effect of Lenti-STAT3-siRNA infection on the expressions of STAT3, Mcl-1 and caspase3 protein in SW480 cells

2.4 下调 STAT3 表达促进 SW480 细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图 4)显示,48 h 时,对照组、Lenti-GFP 组和 Lenti-STAT3-siRNA 组 SW480 细胞凋亡比率分别为 1.32%、4.92% 及 11.9%。

2.5 下调 STAT3 表达降低 SW480 细胞的侵袭能力

Transwell 实验结果(图 5)显示,Lenti-GFP 组穿膜细胞众多且分布密集,而 Lenti-STAT3-siRNA 组穿膜细胞较少且分布散在。相比于 SW480 组与 Lenti-GFP 组,Lenti-STAT3-siRNA 组穿膜细胞数显著下降 [(178.49 ± 15.42) vs (340.20 ± 41.31)],

(320.61 ± 13.30) 个; 均 $P < 0.05$], 表明 Lenti-*STAT3*-siRNA 慢病毒对 SW480 细胞的侵袭力有抑制作用。

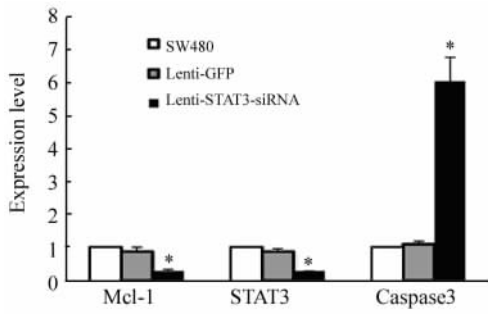


图3 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染后 SW480 细胞中 *STAT3*、*Mcl-1*、*caspase3* 蛋白的表达量
Fig. 3 Statistical analysis of the expressions of *STAT3*, *Mcl-1* and *caspase3* protein in SW480 cells infected with Lenti-*STAT3*-siRNA
* $P < 0.05$ vs SW480 or Lenti-GFP

3 讨论

本研究将干扰 *STAT3* 表达的慢病毒 Lenti-*STAT3*-siRNA 以最适滴度感染 SW480 细胞, 发现

SW480 细胞中 *STAT3* mRNA 和蛋白表达量均显著下降。结果说明, 本研究制备的 *STAT3*-siRNA 慢病毒表达载体能够有效干扰 SW480 细胞株内 *STAT3* 表达。同时, SW480 细胞的恶性生物学行为因为 *STAT3* 表达水平的降低而发生了改变, 细胞的集落形成及侵袭能力均受到显著抑制。为进一步研究其可能的分子机制, 本研究检测了 *STAT3* 下游效应分子 *Mcl-1* 和 *caspase3* 表达水平的变化。

抗凋亡蛋白 *Mcl-1* 属于 *Bcl-2* 家族的成员, 主要定位于线粒体外膜, 通过核内信号途径 JAK/*STAT* 通路、MAPK 通路以及胞质内 PI-3K 等通路调控, 形成异源二聚体中和 *Bcl-2* 家族促凋亡蛋白, 抑制细胞色素 C 释放, 抑制细胞凋亡。另外, 其裂解产物产生的细胞死亡促进蛋白可参与形成正反馈回路, 导致更多的 *caspase* 活化, 启动细胞凋亡。而 *Mcl-1* 的表达受到严密调控, 一旦表达变化会影响到细胞的生存与否^[10-12]。本研究发现, 在 SW480 细胞内, 一旦 *STAT3* 信号通路受到干扰, 势必会下调下游靶基因 *Mcl-1* 的表达, 继而引起 *caspase3* 的活化。而 *caspase* 是细胞凋亡的核心机制, 造成肿瘤细胞外在恶性生物学行为的显著变化^[13-14]。

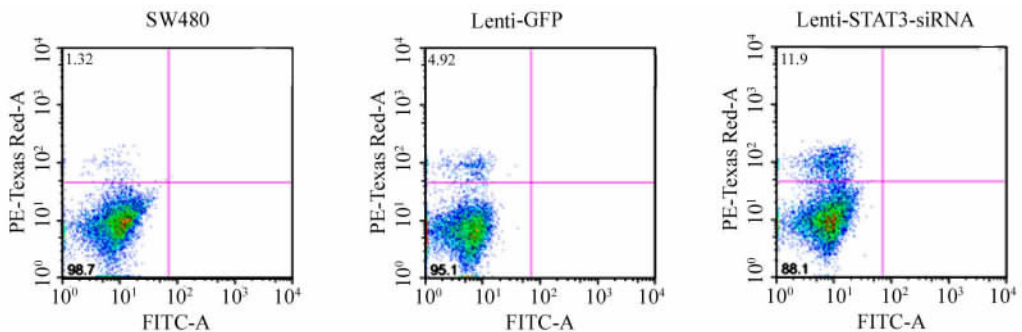


图4 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染 48 h 后 SW480 细胞的凋亡率
Fig. 4 Ratio of apoptosis in SW480 cells infected with Lenti-*STAT3*-siRNA after 48 h

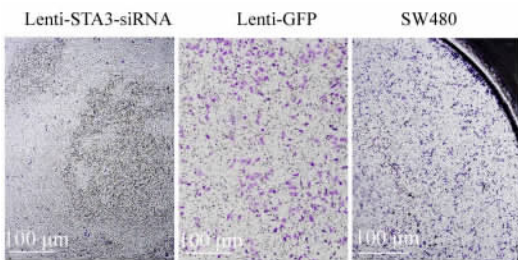


图5 Lenti-*STAT3*-siRNA 感染降低 SW480 细胞的侵袭能力 (×200)
Fig. 5 Lenti-*STAT3*-siRNA infection suppressed invasion ability of SW480 cells (×200)

基质金属蛋白酶 (matrix metallo-proteinase, MMP) 通过降解血管基底膜和细胞外基质促进肿瘤血管内皮细胞的迁移, 从而参与肿瘤血管的生成^[15-17]。*STAT3* 可通过上调 MMP 而促进肿瘤发生发展及侵袭转移^[18-20]。本研究发现, 感染 Lenti-*STAT3*-siRNA 的 SW480 细胞侵袭能力显著下降。由此推断, *STAT3*-siRNA 慢病毒表达载体也能够间接抑制肿瘤细胞侵袭、转移的能力。

由此推断, *STAT3* 在结直肠癌 SW480 细胞的恶变过程中处于较早的触发阶段, 由于 *STAT3* 的异常激活和持续活化进而引起 *Mcl-1* 等下游抗凋亡基因的过量表达, 帮助细胞持续存活并表现出一系列的

恶性生物学行为。本研究制备的 STAT3-siRNA 慢病毒表达载体, 能够有效地干扰 SW480 细胞内 STAT3 表达, 通过下调 STAT 信号转导通路及其下游相关效应分子表达, 抑制 SW480 细胞恶性生物学行为, 为其应用于结直肠癌的基因治疗奠定了实验基础。

[参 考 文 献]

[1] Li L, Fuchs J, Li C, et al. STAT3 signaling pathway is necessary for cell survival and tumorsphere forming capacity in ALDH/CD133 stem cell-like human colon cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 416(3/4): 246-251.

[2] Okamoto W, Okamoto I, Arao T, et al. Differential roles of STAT3 depending on the mechanism of STAT3 activation in gastric cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(3): 407-412.

[3] Badoux X, Bueso-Ramos C, Harris D, et al. Cross-talk between chronic lymphocytic leukemia cells and bone marrow endothelial cells: Role of signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42(12): 1989-2000.

[4] Shi X, Franko B, Frantz C, et al. JSI-124 (cucurbitacin I) inhibits Janus kinase-3/signal transducer and activator of transcription-3 signalling, downregulates nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (ALK), and induces apoptosis in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma cells [J]. *Br J Haematol*, 2006, 135(1): 26-32.

[5] Hiwatashi K, Tamiya T, Hasegawa E, et al. Suppression of SOCS3 in macrophages prevents cancer metastasis by modifying macrophage phase and MCP2/CCL8 induction [J]. *Cancer Lett*, 2011, 308(2): 172-180.

[6] Cai L, Zhang G, Tong X, et al. Growth inhibition of human ovarian cancer cells by blocking STAT3 activation with small interfering RNA [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(1): 73-80.

[7] Liu D, Huang Y, Zeng J, et al. Down-regulation of JAK1 by RNA interference inhibits growth of the lung cancer cell line A549 and interferes with the PI3K/mTOR pathway [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(11): 1629-1640.

[8] 陈立军, 史娜, 靳新月, 等. SATA3-siRNA 对人结肠癌细胞 SW480 的干扰作用 [J]. *武警医学院学报*, 2008, 17(11): 929-934.

[9] Kim C, Shah BP, Subramaniam P, et al. Synergistic induction of apoptosis in brain cancer cells by targeted codelivery of siRNA and anticancer drugs [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(5): 1955-1961.

[10] Zhang H, Guttikonda S, Roberts L, et al. MCL-1 is critical for survival in a subgroup of non-small-cell lung cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1963-1968.

[11] Chen YL, Yan MY, Chien SY, et al. Sann-Joong-Kuey-Jian-Tang inhibits hepatocellular carcinoma Hep-G2 cell proliferation by increasing TNF- α , Caspase-8, Caspase-3 and Bax but by decreasing TCTP and Mcl-1 expression *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1487-1493.

[12] Azijli K, Yuvaraj S, van Roosmalen I, et al. MAPK p38 and JNK have opposing activities on TRAIL-induced apoptosis activation in NSCLC H460 cells that involves RIP1 and caspase-8 and is mediated by Mcl-1 [J]. *Apoptosis*, 2013, 18(7): 851-860.

[13] Wu CY, Tang ZH, Jiang L, et al. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359(1/2): 347-358.

[14] Liu C, Wu X, Luo C, et al. Antisense oligonucleotide targeting Livin induces apoptosis of human bladder cancer cell via a mechanism involving caspase 3 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1): 63.

[15] Wiercinska E, Naber HP, Pardali E, et al. The TGF- β /Smad pathway induces breast cancer cell invasion through the up-regulation of matrix metalloproteinase 2 and 9 in a spheroid invasion model system [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(3): 657-666.

[16] Singh M, Kindelberger D, Nagymanyoki Z, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors and inducer in gestational trophoblastic diseases and normal placenta [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(1): 178-182.

[17] Ma JJ, Kong LM, Liao CG, et al. Suppression of MMP-9 activity by NDRG2 expression inhibits clear cell renal cell carcinoma invasion [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(5): 3306-3313.

[18] Yuan G, Qian L, Shi M, et al. HER2-dependent MMP-7 expression is mediated by activated STAT3 [J]. *Cell Signal*, 2008, 20(7): 1284-1291.

[19] Kotipatruni RR, Nalla AK, Asuthkar S, et al. Apoptosis induced by knockdown of uPAR and MMP-9 is mediated by inactivation of EGFR/STAT3 signaling in medulloblastoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44798.

[20] Cai QW, Li J, Li XQ, et al. Expression of STAT3, MMP-1 and TIMP-1 in gastric cancer and correlation with pathological features [J]. *Mol Med Report*, 2012, 5(6): 1438-1442.

[收稿日期] 2013 - 11 - 20

[修回日期] 2014 - 01 - 10

[本文编辑] 黄静怡

热烈庆贺本刊被评为中国抗癌协会优秀期刊