

lncRNA LUCAT1对膀胱癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究

王辉¹, 田伟², 杨建兵¹, 李占琦¹, 高卫军¹陕西省核工业二一五医院泌尿外科¹、病理科², 陕西 咸阳 712000

【摘要】 目的 探讨lncRNA LUCAT1对膀胱癌细胞的增殖和凋亡的影响以及潜在的作用机制。方法 培养正常膀胱上皮细胞SV-HUC-1和膀胱癌细胞J82、5637、BIU-87,将膀胱癌细胞5637随机分为control组、si-NC组、si-LUCAT1组、pcDNA-NC组、pcDNA-LUCAT1组、si-LUCAT1+anti-miR-NC组、si-LUCAT1+anti-miR-493-5p组。qRT-PCR法检测miR-493-5p和LUCAT1表达水平;Western Blot检测蛋白表达;MTT法检测细胞活性;流式细胞术检测细胞凋亡;双荧光素酶报告实验验证LUCAT1和miR-493-5p的靶向关系。**结果** 与膀胱上皮细胞SV-HUC-1相比,膀胱癌细胞J82、5637、BIU-87中LUCAT1的表达水平明显升高,miR-493-5p表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与si-NC组相比,si-LUCAT1组细胞活性降低,凋亡率升高,CyclinD1表达水平降低,Caspase-3表达水平升高,p-JAK2和p-STAT蛋白的表达水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);miR-493-5p mimics与LUCAT1野生型报告质粒共转染的细胞荧光素酶活性降低,差异有统计学意义($P<0.05$);而miR-493-5p mimics与LUCAT1突变型报告质粒共转染的细胞荧光素酶活性无显著变化,差异无统计学意义($P>0.05$);与si-LUCAT1+anti-miR-NC组相比,si-LUCAT1+anti-miR-493-5p组细胞活性升高,细胞凋亡率降低,Cyclin D1表达水平升高,Caspase-3表达水平降低,p-JAK2和p-STAT蛋白表达水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** lncRNALUCAT1可抑制膀胱癌细胞增殖,促进其凋亡,其机制可能与miR-493-5p及JAK/STAT信号通路有关。

【关键词】 lncRNALUCAT1;miR-493-5p;JAK/STAT信号通路;膀胱癌;增殖;凋亡;作用机制**【中图分类号】** R737.14 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)22-2857-05

Effect of lncRNA LUCAT1 on the proliferation and apoptosis of bladder cancer cells and its mechanism. WANG Hui¹, TIAN Wei², YANG Jian-bin¹, LI Zhan-qi¹, GAO Wei-jun¹. Department of Urology Surgery¹, Department of Pathology², No 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of lncRNA LUCAT1 on the proliferation and apoptosis of bladder cancer cells and its potential mechanism. **Methods** Culture normal bladder epithelial cells SV-HUC-1 and bladder cancer cells J82, 5637, BIU-87, and bladder cancer cells 5637 were randomly divided into the control group, si-NC group, si-LUCAT1 group, pcDNA-NC group, pcDNA-LUCAT1 group, si-LUCAT1+anti-miR-NC group, si-LUCAT1+anti-miR-493-5p group. qRT-PCR method was used to detect the expression of miR-493-5p and LUCAT1; Western blot was used to detect protein expression; MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) method was used to detect cell viability; flow cytometry was used to detect apoptosis; dual luciferase report experiment was used to verify the targeting relationship between LUCAT1 and miR-493-5p. **Results** Compared with bladder epithelial cells SV-HUC-1, the expression level of LUCAT1 in bladder cancer cells J82, 5637, and BIU-87 was significantly increased, and the expression level of miR-493-5p was significantly reduced, with statistically significant differences (all $P<0.05$). Compared with the si-NC group, the cell activity of the si-LUCAT1 group was decreased, the apoptosis rate was increased, the expression level of CyclinD1 was decreased, the expression level of Caspase-3 was increased, and the expression levels of p-JAK2 and p-STAT protein were decreased, with statistically significant differences (all $P<0.05$); the luciferase activity of cells co-transfected with miR-493-5p mimics and LUCAT1 wild-type reporter plasmid was decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the luciferase activity of cells co-transfected with miR-493-5p mimics and LUCAT1 mutant reporter plasmid did not change significantly, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$); compared with the si-LUCAT1+anti-miR-NC group, in the si-LUCAT1+anti-miR-493-5p group, cell viability was increased, cell apoptosis rate was decreased, cyclin D1 expression level was increased, caspase-3 expression level was decreased, and p-JAK2 and p-STAT protein expression levels were increased, with statistically significant differences (all $P<0.05$). **Conclusion** lncRNA LUCAT1 can inhibit the proliferation and promote the apoptosis of bladder cancer cells, and its mechanism may be related to miR-493-5p and JAK/STAT signaling pathway.

【Key words】 lncRNA LUCAT1; miR-493-5p; JAK/STAT signaling pathway; Bladder cancer; Proliferation; Apoptosis; Mechanism

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,传统的手术、化疗治疗手段虽有一定疗效,但仍存在不良反应大、部分患者无法耐受、肿瘤复发率和进展率较高等缺点^[1]。近年来,靶向治疗成为新的治疗方法,相较于传

统化疗,其不仅提高了疗效,还具有明显优势^[2]。研究发现长链非编码RNA(lncRNA)可通过影响肿瘤细胞的生长、浸润和转移促进肿瘤的发生发展,异常表达的lncRNA与膀胱癌的发生发展也密切相关^[3]。作为非

编码 RNA 大家族的 miRNA,其同样也与膀胱癌的进展密切相关,可作为诊断和治疗膀胱癌的新靶点^[4]。研究发现 LUCAT1 在非小细胞肺癌中上调表达,敲低 LUCAT1 可抑制细胞增殖^[5];LUCAT1 通过 miR-200c/ABCB1 调节骨肉瘤中的甲氨蝶呤抗性^[6];上调 lncRNA LUCAT1 能通过调控 miR-181a 的表达促进宫颈癌的增殖、迁移和侵袭^[7]。miR-493-5p 在前列腺癌中表达下调,过表达 miR-493-5p 可抑制前列腺癌细胞的增殖、上皮间质转化(EMT)和迁移侵袭^[8];miR-493-5p 通过靶向 VAMP2 抑制肝癌细胞的增殖和侵袭,并促进细胞凋亡^[9]。而 LUCAT1 和 miR-493-5p 对膀胱癌的发生发展的影响及其在膀胱癌中的作用机制尚不清楚。本实验旨在研究 LUCAT1 和 miR-493-5p 对膀胱癌增殖和凋亡的影响及 LUCAT1 是否通过靶向调节 miR-493-5p 影响其下游的基因进而影响膀胱癌的进展。

1 材料与方法

1.1 材料 膀胱癌细胞 J82、5637、BIU-87 和人正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 均购自上海冠导生物工程有限公司;胎牛血清、RPMI-1640 培养基购自上海恒渡生物科技有限公司;Trizol 试剂、荧光定量 PCR 试剂盒购自上海优宁维生物科技股份有限公司;BCA 试剂盒购自上海榕柏生物技术有限公司;双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自上海群己生物科技股份有限公司;MTT 试剂盒购自上海圻明生物科技股份有限公司;Annexin V-FITC/PI 试剂盒购自上海信帆生物科技股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 膀胱癌细胞 J82、5637、BIU-87 和人正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 在 RPMI-1640 培养基(含 10%胎牛血清)中培养,每天换液一次,取对数生长期细胞进行实验。

1.2.2 细胞转染与分组 取对数生长期膀胱癌细胞 5637,无血清培养 12 h 后转染;将 si-NC、si-LUCAT1、pcDNA-NC 和 pcDNA-LUCAT1 分别转染至膀胱癌细胞 5637 中,记为 si-NC 组、si-LUCAT1 组、pcDNA-NC 组和 pcDNA-LUCAT1 组;未进行任何处理的正常膀胱癌细胞 5637 做为空白对照组(Control);将 si-LUCAT1 分别与 anti-miR-NC 和 anti-miR-493-5p 共同转染至膀胱癌细胞 5637 中,记为 si-LUCAT1+anti-miR-NC 组和 si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 组,转染均按照 Lipofectamine™ 2000 试剂盒进行操作。

1.2.3 qRT-PCR 检测 miR-493-5p 和 LUCAT1 表达水平 收集细胞提取总 RNA,合成 cDNA,按试剂盒说明进行 PCR,以 β -actin 为内参,相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.2.4 Western blot 检测蛋白表达 收集细胞提取总蛋白,BCA 法定量。经 SDS-PAGE、转膜、封闭,加入一抗(1:1 000) 4℃ 孵育过夜,加入二抗(1:2 000) 室温孵育 2 h,显影、定影、成像,检测蛋白条带吸光度,以目的条带和 β -actin 条带的比值作为蛋白表达水平。

1.2.5 MTT 检测细胞活性 收集培养 24 h、48 h、72 h 的细胞,按试剂盒说明进行操作,酶标仪检测 490 nm 处吸光度(OD)值。细胞增殖活力(%)=实验组 OD 值/空白对照组 OD 值 \times 100%。

1.2.6 流式细胞术检测细胞凋亡 收集细胞,漂洗后按试剂盒说明书,先后加入 Annexin V-FITC 和 PI 避光孵育 15 min;上流式细胞仪检测。

1.2.7 荧光素酶报告实验检测 LUCAT1 对 miR-493-5p 的靶向调控 构建有 miR-493-5p 结合位点的 LUCAT1 野生型和突变型荧光素酶表达载体(LUCAT1-WT 和 LUCAT1-MT),将其分别与 miR-NC 和 miR-493-5p 共转染至细胞;按说明书要求检测荧光素酶活性。

1.3 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计学软件分析数据,计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间两两比较采用 *t* 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LUCAT1 和 miR-493-5p 在膀胱癌细胞株和正常膀胱上皮细胞中的表达水平 与正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 相比,膀胱癌细胞 J82、5637、BIU-87 中 LUCAT1 mRNA 的表达水平明显升高,miR-493-5p 的表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 1。选择表达变化最明显的 5637 细胞用做后续试验。

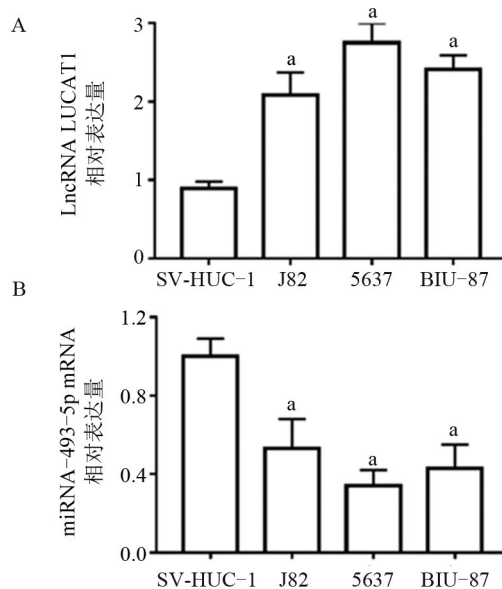


图1 LUCAT1 和 miR-493-5p 在膀胱癌细胞株中的表达水平 注: A, LUCAT1 在膀胱癌细胞株 J82、5637、BIU-87 及正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 中的表达; B, miR-493-5p 在膀胱癌细胞株 J82、5637、BIU-87 及正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 中的表达; 与 SV-HUC-1 相比, $^*P<0.05$ 。

2.2 沉默 LUCAT1 对膀胱癌细胞 5637 增殖和凋亡的影响 与 si-NC 组相比, si-LUCAT1 组膀胱癌细胞 5637 中 LUCAT1 mRNA 的表达水平显著降低,细胞活性明显降低,凋亡率明显升高, CyclinD1 表达水平

明显降低, Caspase-3 表达水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见图 2。

2.3 LUCAT1 和 miR-493-5p 间的相互调控关系 TargetScan 预测显示 LUCAT1 与 miR-493-5p 存在结合位点(图 3A)。荧光素酶报告实验结果(图 3B)显示, 相较于 miR-NC 组, miR-493-5p 组 LUCAT1-WT 膀胱癌细胞 5637 的荧光素酶活性明显降低, 差异有统

计学意义($P < 0.05$), 而 LUCAT1-MT 膀胱癌细胞 5637 的荧光素酶活性差异无统计学意义($P > 0.05$)。相较于 pcDNA-NC 组, pcDNA-LUCAT1 组膀胱癌细胞 5637 中 miR-493-5p 的表达水平明显降低; 相较于 si-NC 组, si-LUCAT1 组膀胱癌细胞 5637 中 miR-493-5p 的表达水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见图 3C。

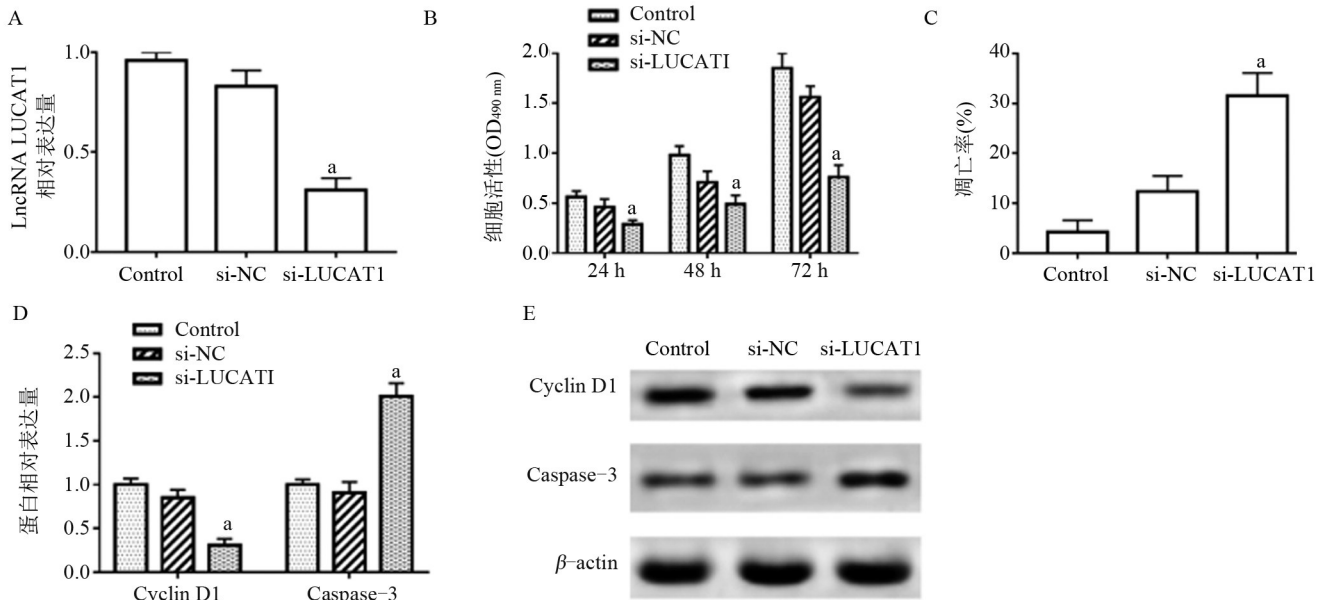


图 2 沉默 LncRNA LUCAT1 对膀胱癌细胞 5637 增殖和凋亡的影响

注: A, 膀胱癌细胞 5637 中 LUCAT1 的沉默效率; B, 转染 si-LUCAT1 的膀胱癌细胞 5637 的增殖; C, 转染 si-LUCAT1 的膀胱癌细胞 5637 的凋亡; D-E, 转染 si-LUCAT1 的膀胱癌细胞 5637 中 Cyclin D1 和 Caspase-3 的表达; 与 si-NC 比较, $^*P < 0.05$ 。

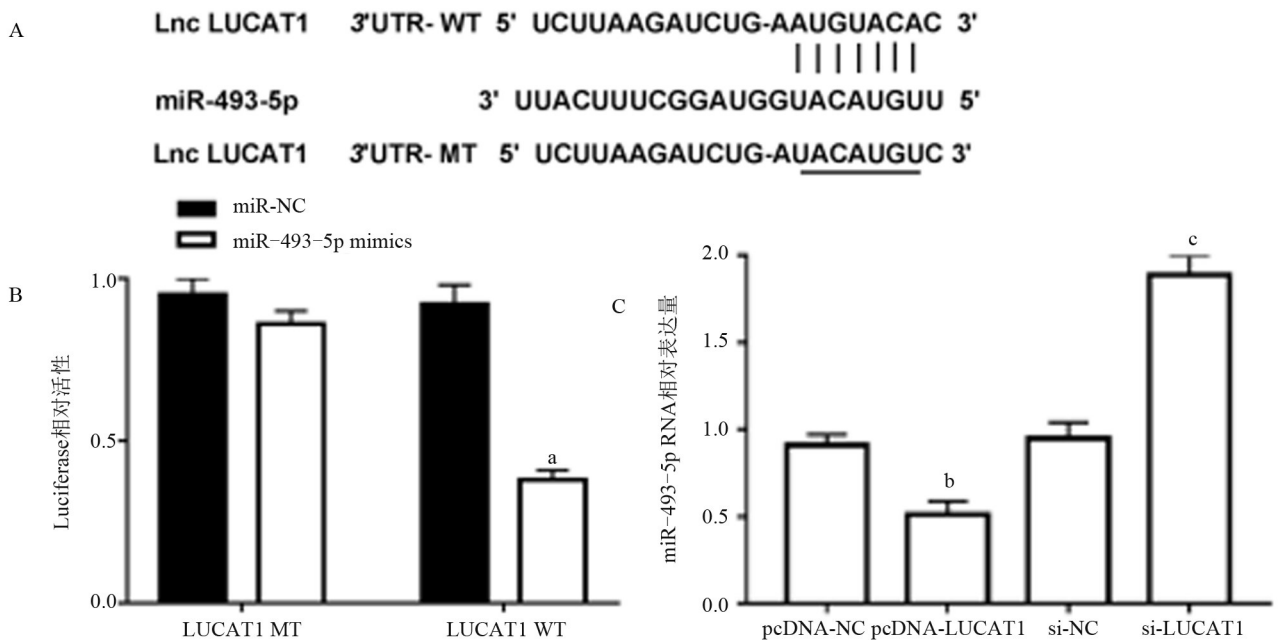


图 3 LUCAT1 和 miR-493-5p 间的调控关系

注: A, TargetScan 数据库预测到 LUCAT1 与 miR-493-5p 存在结合位点; B, 同时转染 miR-493-5p 和 LUCAT1-MT 或同时转染 miR-493-5p 和 LUCAT1-WT 膀胱癌细胞 5637 中荧光素酶活性; C, 转染 pcDNA-LUCAT1 或 si-LUCAT1 膀胱癌细胞 5637 中 miR-493-5p 的表达。与 miR-NC 相比, $^*P < 0.05$; 与 sh-NC 比较, $^bP < 0.05$; 与 si-NC 比较, $^cP < 0.05$ 。

2.4 抑制 miR-493-5p 表达逆转沉默 LUCAT1 对膀胱癌细胞 5637 增殖和凋亡的影响 与 si-LUCAT1+

anti-miR-NC 组相比, si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 组膀胱癌细胞 5637 细胞活性明显升高, 细胞凋亡率明显

降低, Cyclin D1 蛋白的表达水平明显升高, Caspase-3 蛋白的表达水平明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见图 4。

2.5 抑制 miR-493-5p 表达逆转沉默 LUCAT1 对 JAK/STAT 信号通路的影响 与 si-NC 组相比,

si-LUCAT1 组膀胱癌细胞 5637 中 p-JAK2、p-STAT 蛋白的表达水平明显降低, 与 si-LUCAT1+anti-miR-NC 组相比, si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 组膀胱癌细胞 p-JAK2、p-STAT 蛋白的表达水平明显升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见图 5。

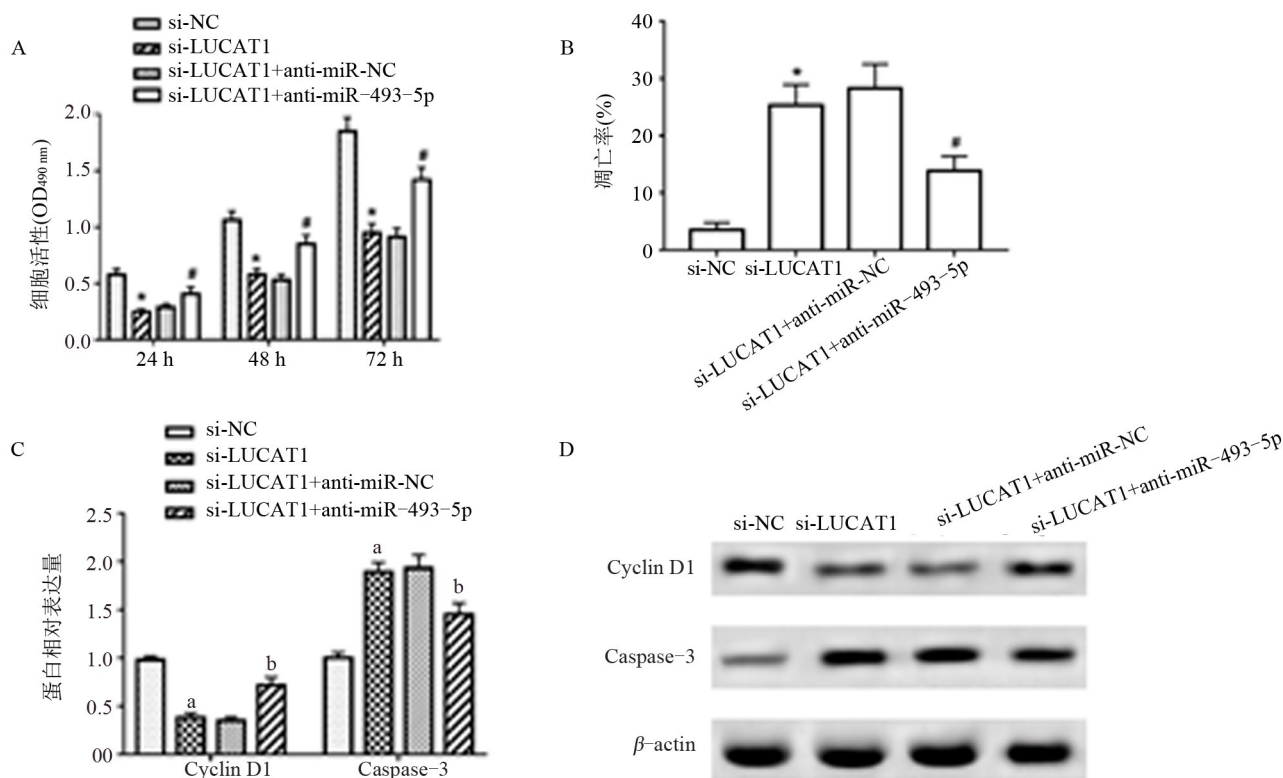


图 4 抑制 miR-493-5p 表达逆转沉默 LUCAT1 对膀胱癌细胞 5637 增殖和凋亡的影响

注: A, 转染 si-LUCAT1 或者 si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 的膀胱癌细胞 5637 的增殖; B, 转染 si-LUCAT1 或者 si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 的膀胱癌细胞 5637 的凋亡; C~D, 转染 si-LUCAT1 或者 si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 的膀胱癌细胞 5637 中 CyclinD1 和 Caspase-3 的表达; 与 si-NC 比较, $^*P < 0.05$; 与 si-LUCAT1+anti-miR-NC 比较, $^bP < 0.05$ 。

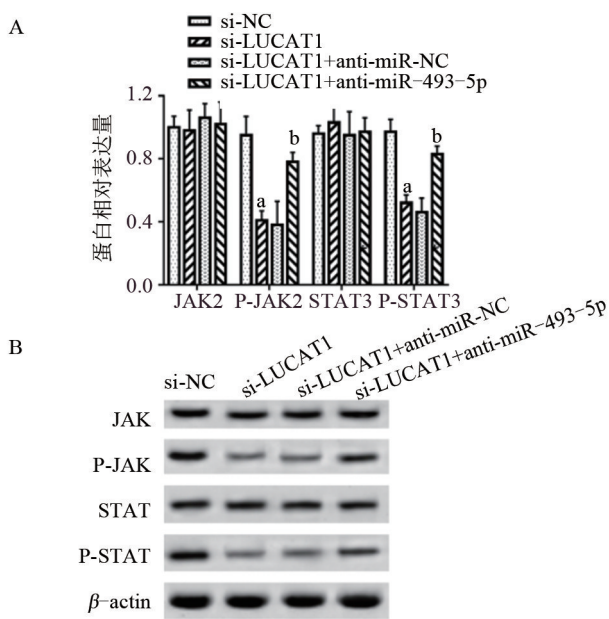


图 5 抑制 miR-493-5p 表达逆转沉默 LUCAT1 对 JAK/STAT 信号通路的影响

注: A~B, 转染 si-LUCAT1 或者 si-LUCAT1+anti-miR-493-5p 的膀胱癌细胞 5637 中 JAK2、p-JAK2、STAT3 和 p-STAT3 的表达。与 si-NC 相比, $^*P < 0.05$; 与 si-LUCAT1+anti-miR-NC 相比, $^bP < 0.05$ 。

3 讨论

膀胱癌是我国发病率和死亡率最高的泌尿生殖系统肿瘤, 严重威胁着人们的健康; 靶向治疗作为一种新的治疗模式, 有望应用在膀胱癌的治疗中^[10]。近年来研究发现 lncRNA 在膀胱癌的发生发展中扮演重要角色, lncRNA LUCAT1 是一种不良的预后因子, 可在体外和体内促进肾癌细胞增殖^[11]; lncRNA LUCAT1 还能促进胃癌细胞的侵袭和迁移能力^[12]。LUCAT1 在透明细胞肾细胞癌中上调表达, 并且与其不良预后显著相关; LUCAT1 通过 AKT / GSK-3 β 信号传导途径促进透明细胞肾细胞癌的增殖和侵袭^[13]。此外, LUCAT1 在食管鳞状细胞癌中也上调表达, LUCAT1 敲低可减少 KYSE-30 细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[14]。敲除 lncRNA LUCAT1 通过调节 miR-375 能抑制神经胶质瘤细胞的活力和侵袭^[15]。本实验结果表明, lncRNA LUCAT1 在膀胱癌细胞中同样高表达, 沉默 LUCAT1 可抑制膀胱癌 5637 细胞增殖, 促进细胞凋亡。

lncRNA 和 miRNA 两者一般通过相互作用参与表观遗传、转录及转录后调控, 进而参与恶性肿瘤的发生

发展^[16]。本实验发现 LUCAT1 靶向负调控 miR-493-5p 的表达。研究报道 miR-493-5p 高表达与非小细胞肺癌的临床预后呈正相关^[17]。miR-493-5p 通过靶向 FUT4 可减弱人乳腺癌的侵袭性和致瘤性^[18]；miR-493-5p 可通过 AKT/GSK-3 β /Snail 信号传导抑制前列腺癌的上皮-间质化^[19]。本实验研究结果发现，miR-493-5p 在膀胱癌细胞中低表达；且抑制 miR-493-5p 表达能逆转沉默 LUCAT1 对膀胱癌细胞 5637 的增殖抑制和凋亡促进的作用，还逆转了沉默 LUCAT1 对 JAK2/STAT 信号通路的抑制作用。

STAT3 是细胞内重要的转录因子，JAK 磷酸化能激活 STAT3，JAK/STAT 信号通路在肿瘤的发生发展、侵袭、转移起着关键作用，JAK2/STAT3 是其中重要的一个重要信号通路，阻断该信号通路可以抑制肿瘤细胞的生长和诱导凋亡^[20]。研究发现 miR-153 可通过 JAK/STAT 信号通路可调控膀胱癌细胞的侵袭和迁移能力^[21]；白藜芦醇通过下调 p-STAT3 的表达来抑制 JAK/STAT3 信号通路，从而抑制膀胱癌细胞的生长^[22]；白花蛇舌草也能通过 JAK2/STAT3 通路诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡^[23]。本实验中，沉默 LUCAT1 会抑制 Cyclin D1、p-JAK2、p-STAT 蛋白的表达，即抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活，miR-493-5p 抑制表达会逆转沉默 LUCAT1 对 JAK2/STAT 信号通路的抑制作用。

综上所述，沉默 lncRNA LUCAT1 可抑制膀胱癌细胞增殖，促进细胞凋亡，其机制可能与上调 miR-493-5p 及抑制 JAK2/STAT 信号通路有关，将为膀胱癌的预防和治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] 殷小涛, 高江平. 膀胱肿瘤靶向治疗现状及研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(1): 75-78.
- [2] 庞亮, 刘光明, 姚世杰. 晚期膀胱癌治疗的新药物研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(24): 4829-4834.
- [3] 何俊, 丁明霞, 王海峰, 等. 膀胱癌中相关 lncRNA 研究进展[J]. 医学与哲学, 2017, 38(11): 57-60.
- [4] 王杰, 陈红微, 田小柯, 等. miRNA 和膀胱癌发生发展的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1257-1261.
- [5] SUN Y, JIN S D, ZHU Q, et al. Long non-coding RNA LUCAT1 is associated with poor prognosis in human non-small cell lung cancer and regulates cell proliferation via epigenetically repressing p21 and p57 expression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28297-28311.
- [6] HAN Z, SHI L. Long non-coding RNA LUCAT1 modulates methotrexate resistance in osteosarcoma via miR-200c/ABC1 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 495(1): 947-953.
- [7] ZHANG L, LIU SK, SONG L, et al. SP1-induced up-regulation of lncRNA LUCAT1 promotes proliferation, migration and invasion of cervical cancer by sponging miR-181a [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 556-564.
- [8] 谢波. miR-493-5p 在前列腺癌中的抑癌作用及其分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [9] WANG G, FANG X, HAN M, et al. MicroRNA-493-5p promotes apoptosis and suppresses proliferation and invasion in liver cancer cells by targeting VAMP2 [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1740-1748.
- [10] 杨玉帛. 膀胱癌靶向治疗研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(2): 274-278.
- [11] XIAO H, LIN B, WEN X, et al. Long non-coding RNA Lucat1 is a poor prognostic factor and demonstrates malignant biological behavior in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113622-113634.
- [12] 于贵林, 林杰, 赵国华, 等. 长链非编码 RNA lucat1 对胃癌细胞侵袭和迁移能力的影响及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 23-26.
- [13] ZHENG Z, ZHAO F, ZHU D, et al. Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in clear cell renal cell carcinoma through AKT/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 891-904.
- [14] YOON JH, YOU BH, CHAN HP, et al. The long noncoding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by controlling ubiquitination and stability of DNA methyltransferase 1 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2018, 417: 47-57.
- [15] GAO YS, LIU XZ, ZHANG YG, et al. Knockdown of long non-coding RNA LUCAT1 inhibits cell viability and invasion by regulating miR-375 in glioma [J]. *Oncol Res*, 2017, 26(2): 307-313.
- [16] 赵志国, 张力平. miRNA 和 lncRNA 相互作用与恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(18): 176-179.
- [17] LIANG Z, KONG R, HE Z, et al. High expression of miR-493-5p positively correlates with clinical prognosis of non small cell lung cancer by targeting oncogene ITGB1 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47389-47399.
- [18] ZHAO L, FENG X, SONG X, et al. miR-493-5p attenuates the invasiveness and tumorigenicity in human breast cancer by targeting FUT4 [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 1007-1015.
- [19] WANG S, WANG X, LI J, et al. c-Met, CREB1 and EGFR are involved in miR-493-5p inhibition of EMT via AKT/GSK-3 β /Snail signaling in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82303-82313.
- [20] 张锦锦, 唐慧. JAK/STAT3 信号通路调控肿瘤及其相关生物功能的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(10): 1456-1460.
- [21] 李冠军, 亚国伟, 唐正严, 等. miR-153 靶向 PRDM2 基因并通过 JAK/STAT 信号通路影响膀胱癌的侵袭和迁移[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 58-63.
- [22] 王金鹏. 白藜芦醇调节膀胱癌中 ARHI 的表达及其对 JAK-STAT3 信号通路的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [23] 南锡浩, 于峰, 田河, 等. 白花蛇舌草通过 JAK2/STAT3 通路途径诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡机制[J]. 中国处方药, 2018, 16(3): 31-32.

(收稿日期: 2020-06-12)