

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.002

❖ 基础研究 ❖

miR-124 通过靶向 STAT3 表达抑制食管癌的机制研究

王元锦^{1,2}, 张昊²

(1. 徐州医科大学徐州临床学院, 江苏 徐州 221004; 2. 徐州市肿瘤医院心胸外科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】目的: 探讨 miR-124 通过靶向转录激活因子 3 (STAT3) 表达抑制食管癌的机制。**方法:** 将培养转染后 EC9706 细胞分为 miR-NC 组、miR-124-mimics 组、anti-miR-NC 组、anti-miR-124 组、miR-124 + pGL3-Basic 组、miR-124 + pGL3-Basic-STAT3 组、anti-miR-124 + pGL3-Basic 组、anti-miR-124 + pGL3-Basic-STAT3 组, 未转染 EC9706 细胞为对照组, 每组细胞各 9 株。采用流式细胞术、MTT 法、免疫印迹 (Western blot)、Transwell 小室实验分别检验各组细胞的凋亡率、细胞增殖及 STAT3、B 淋巴细胞瘤因子 2 XL (Bcl-xL)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (Caspase-3) 的表达量及细胞迁移及侵袭能力; 双荧光素报告基因检测验证 miR-124 与 STAT3 的靶向关系。**结果:** 与人正常食管上皮细胞相比, 食管癌 Eca-109、EC-1、EC9706 细胞中 miR-124 表达下调 ($P < 0.05$), STAT3 mRNA 及蛋白表达升高 ($P < 0.05$); 过表达 miR-124 可抑制癌细胞活力、迁移及侵袭能力 ($P < 0.05$), 上调细胞凋亡相关蛋白表达 ($P < 0.05$), 并靶向抑制 STAT3 的表达 ($P < 0.05$); 过表达 STAT3 可部分逆转 miR-124 作用 ($P < 0.05$), 促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭 ($P < 0.05$), 抑制癌细胞凋亡 ($P < 0.05$)。 **结论:** miR-124 可靶向调控 STAT3 的表达, 进而抑制食管癌细胞的增殖、迁移、侵袭及促进食管癌细胞凋亡。

【关键词】 食管癌; miR-124; 转录激活因子 3; 分子机制; 靶基因

【中图分类号】 R33; R571 **【文献标志码】** A

Mechanism of miR-124 inhibiting esophageal cancer by targeting STAT3

WANG Yuan-jin^{1,2}, ZHANG Hao²

(1. Xuzhou Clinical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To explore the mechanism of miR-124 inhibiting esophageal cancer by signal transducer and activator of transcription 3, STAT3. **Methods:** EC9706 cells transfected in culture were divided into miR-NC group, miR-124-mimics group, anti-miR-NC group, anti-miR-124 group, miR-124 + pGL3-Basic group, miR-124 + pGL3-Basic-STAT3 group, anti-miR-124 + pGL3-Basic group, anti-miR-124 + pGL3-Basic-STAT3 group, the non transfected EC9706 cells were used as the control group, with 9 cells in each group. The apoptosis rate, cell proliferation, STAT3, B-lymphocyte tumor factor 2 XL (Bcl-xL), Bcl-2-related X protein (Bax), expression of cysteine-containing aspartate proteolytic enzyme 3 (Caspase-3) and the ability of cell migration and invasion were examined by flow cytometry, MTT method, Western blot, and Transwell chamber experiments, and double fluorescein reporter gene detection was used to verify the targeting relationship between miR-124 and STAT3. **Results:** Compared with normal human esophageal epithelial cells, the expression of miR-124 in esophageal cancer Eca-109, EC-1, and EC9706 cells was down-regulated, and the STAT3 mRNA and protein were both highly expressed ($P < 0.05$). Overexpression of miR-124 could significantly inhibit cancer cells vitality, migration and invasion ability, up-regulate the expression level of apoptosis-inducing related proteins, and target to inhibit STAT3 ($P < 0.05$). Overexpression of STAT3 could partially reverse the effect of miR-124, promote the proliferation, migration and invasion of cancer cells, and inhibit cancer cell apoptosis ($P < 0.05$). **Conclusion:** miR-124 can target and inhibit STAT3 in esophageal cancer, thereby inhibiting the proliferation, migration, invasion and inducing apoptosis of esophageal cancer cells.

【Key words】 Esophageal cancer; miR-124; STAT3; Molecular mechanism; Target gene

食管癌病因复杂, 与日常饮食及生活方式息息相关, 发病率和死亡率在世界范围内稳步上升, 且缺乏国际公认的标准防治方案^[1-2]。近年来大量研究报道 microRNAs (miRNAs) 在基因表达调控中的影

响, 尤其对肿瘤细胞的调控作用受到学者的广泛关注。研究^[3]表明, miR-124 与食管鳞状细胞癌的发生及进展相关, 通过上调基因 pri-miR-124-1 的 rs531564 GG 多态性, 可降低老年人食管癌的患病

基金项目: 江苏省卫生健康委员会科研项目 (H2017083)

作者简介: 王元锦 (1989 -), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: xiawaainiqiu@126.com

通讯作者: 张昊。E-mail: zhanghao@zshmu.edu.cn

风险,抑制肿瘤增长,但对食管癌细胞的作用靶点研究尚不完善。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 可通过靶向多种基因参与细胞增殖、凋亡等多种生理过程。相关研究^[4]证实,食管癌细胞中 STAT3 被激活后可通过上调 Oct-1,促进食管上皮细胞内肿瘤的形成。据此推测 miR-124 可能对食管癌肿瘤具有抑制作用,而 STAT3 可能参与介导该过程。本研究旨在通过探讨 miR-124 与 STAT3 的靶向关系,分析 miR-124 对食管癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

杜氏细胞培养基 (DMEM)、Opti-MEN 减血清培养基 (Hyclone 公司); miR-124-mimics、miR-NC、anti-NC、anti-miR-124、anti-miR-NC (GenePharma 公司); qRT-PCR 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司); MTT 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司, 20181116); 膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素-碘化丙啶 (V-FITC/P1) 凋亡检测试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司); pGL3-Basic 质粒载体 (上海康朗生物科技有限公司); 双荧光素酶报告基因、miR-124 表达检测试剂盒 (上海碧云天研究所); B 淋巴细胞瘤因子 2XL (Bcl-xL)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (Caspase-3) 的第一抗体 (Santa Cruz 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、转染及分组 在 37 °C、CO₂ 体积分数为 5% 的培养培中,采用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养人食管癌细胞 Eca-109、EC-1、EC9706 和人食管黏膜上皮细胞 Het-1A。取对数生长期 EC9706 细胞,待细胞生长至 70% 融合度时将培养基更换为 Opti-MEM 减血清培养基,参照 Lipofectamine2000 转染试剂转染至 EC9706 细胞,并依据转染剂不同分为 miR-NC 组、miR-124-mimics 组、anti-miR-NC 组、anti-miR-124 组、miR-124 + pGL3-Basic 组、miR-124 + pGL3-Basic-STAT3 组、anti-miR-124 + pGL3-Basic 组及 anti-miR-124 + pGL3-Basic-STAT3 组;未经转染的 EC9706 细胞设为对照组,每组细胞各 9 株。

1.2.2 qRT-PCR 检测细胞中 miR-124、STAT3 表达量^[5-6] 收集 Het-1A、Eca-109、EC-1、EC9706 细胞及转染后的各组 EC9706 细胞,采用 TRIzol 法提取上述细胞中的总 RNA,检验 RNA 浓度及纯度;依据试剂盒说明逆转录合成 cDNA,反应体系 5 μL (5 ×

Prime Script RT Master MiX 2 μL, RNase-free ddH₂O 3 μL), 轻柔混匀后加入 DNA 扩增仪中,反应条件为:37 °C 15 min 反转录,85 °C 5 s 反转录酶失活后,4 °C 保存。采用 qRT-PCR 试剂盒对 cDNA 中的 miR124、STAT3 进行荧光定量 PCR,反应体系 (20 μL): SYBR Premix Ex Taq II (2 ×) 10 μL、PCR 正反向引物 (10 μM) 各 0.8 μL、ROX Reference Dye (50 ×) 0.4 μL、cDNA 2 μL、灭菌蒸馏水 6 μL。反应条件:95 °C 120 s → 95 °C 45 s → 60 °C 30 s → 70 °C 45 s,共 40 次循环。以 U6 或 β-actin 为内参,以 2^{-ΔΔCt} 计算 miR-124、STAT3 的表达量。见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列 (5'-3')	产物长度 (bp)
miR-124	F: 5'-GGACTTCTTCATTACACCG-3'	22
	R: 5'-GACCACTGAGGTTAGAGCCA-3'	
STAT3	F: 5'-GAAGGACATCAGCGTAAGA-3'	150
	R: 5'-AGATAGACCAGTGGAGACAC-3'	
U6	F: 5'-CTCGCTTCGGCAGCATATACT-3'	30
	R: 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTG-3'	
β-actin	F: 5'-ATG GAT GAC GAT ATC GCT G-3'	382
	R: 5'-ATG AGG TAG TCT GTC AGG-3'	

1.2.3 Western blot (WB) 检测各组 EC9706 细胞中 STAT3、Bcl-xL、Bax、Caspase-3 的相对表达量 收集各组 EC9706 细胞,加入 RIPA 蛋白裂解使其充分裂解后,提取细胞中的总蛋白;将蛋白质置于在 100 °C 沸水中变性 10 min,取上清液进行蛋白电泳上样;采用转膜仪将上样蛋白转移到 PVDF 膜上,转膜完成后用 5% 脱脂牛奶封闭处理 2 h,而后在一抗 (包括 STAT3、Bcl-xL、Bax、Caspase-3) 溶液中以 4 °C 处理过夜;次日取膜洗净后置于二抗溶液中,37 °C 孵育 2 h;最后在凝胶仪中曝光得到蛋白条带。采用 Image J 图像软件分析各蛋白条带的灰度值。以 β-actin 为内参,目标蛋白与 β-actin 条带灰度值的比值表示目标蛋白的相对表达水平。

1.2.4 MTT 检测细胞增殖 EC9706 细胞 2.5 × 10⁴ 个/mL 接种在 96 孔板,100 μL/孔;加 20 μL MTT 溶液,连续培养 4 h,结束后弃上清,加入 DMSO 150 μL/孔,检测各孔 OD 值。

1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡率 收集各组 EC9706 细胞,将细胞接种在 6 孔板内,严格按照 V-FITC/P1 凋亡试剂盒说明书操作,加入缓冲液重悬细胞、加入 Annexin V-FITC 及 P1 避光孵与 15 min,结束后置于流式细胞仪检测细胞凋亡情况。凋亡率 (%) = 早期凋亡 (%) + 晚期凋亡 (%)

1.2.6 Transwell 实验测定细胞迁移及侵袭 细胞

迁移实验:50 mg/L Matrigel 1:8 稀释液包被 Transwell 小室底部膜的上室内,4 °C 风干。吸取培养板中残液,每孔加入 50 μ L 含 10 g/LBSA 的无血清培养液,37 °C,30 min。细胞撤血清饥饿 12 ~ 24 h;消化细胞终止后离心弃去培养液,PBS 冲洗 1 ~ 2 遍后用 BSA 无血清培养基重悬,调整细胞密度至 $1 \sim 10 \times 10^5$ 。取上述各组细胞混悬液 200 μ L 加入 Transwell 下层小室,常规培养 12 ~ 48 h。去除小室上层液体,棉签轻拭去剩余 Matrigel 胶及未穿膜细胞,将碳酸酯膜从室基切下,苏木素染色后,在光学显微镜下观测穿膜细胞数,随机取 5 个视野拍照并计数每个视野下,穿出膜的细胞数,取其均值纳入统计。

细胞侵袭实验:Transwell 小室上室使用稀释的 Matrigel 基质胶(100 μ L),包被 5 h。后续按照 EC9706 细胞迁移测定的步骤检测侵袭细胞数。

1.2.7 双荧光素酶报告基因检测 miR-124 与 STAT3 的靶向关系 Target-Scan 预测 miR-124 与 STAT3 之间的结合位点,将 STAT3 3' UTR-WT(含 STAT3 3' UTR 片段)和 STAT3 3' UTR-MUT(含 STAT3 3' UTR 片段突变体)克隆至 pGL3-Basic 载体

荧光素酶后的区域,建立荧光素酶报告质粒。再将已载入基因片段的 pGL3-Basic 与脂质体混合分别与 miR-NC、miR-124、anti-miR-NC、anti-miR-124 共同转染至 EC9706 细胞。严格遵从双荧光素酶报告基因测试试剂盒说明书操作,最终结果以海參荧光素酶荧光强度与萤火虫荧光素酶荧光强度比值为细胞荧光活性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间采用成组 *t* 检验,多组间采用方差分析;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 正常食管上皮细胞和食管癌细胞中 miR-124、STAT3 mRNA 及 STAT3 蛋白表达比较

qRT-PCR 检验发现,与人正常食管上皮细胞相比,食管癌 Eca-109、EC-1、EC9706 细胞中 miR-124 表达下调($P < 0.05$),STAT3 mRNA 及蛋白高表达($P < 0.05$)。见图 1。

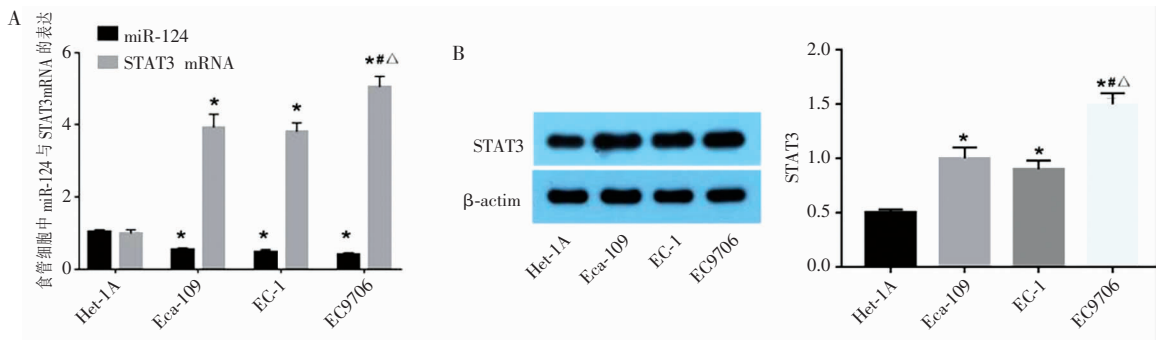


图1 正常食管上皮细胞和食管癌细胞中 miR-124、STAT3 mRNA 及 STAT3 蛋白表达比较

A. 正常食管上皮细胞和食管癌细胞中 miR-124、STAT3 mRNA 表达;B. 食管细胞中 STAT3 蛋白表达。* $P < 0.05$,与 Het-1A 细胞相比;# $P < 0.05$,与 Eca-109 细胞相比; $\Delta P < 0.05$,与 Ec-1 细胞相比。

2.2 过表达 miR-124 对食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭、增殖及凋亡的影响

对照组、miR-NC 组、miR-124 组细胞活力、迁移细胞数、侵袭细胞数及 Bcl-xL 蛋白表达量依次降低($P < 0.05$);细胞凋亡率、Bax、Caspase-3 蛋白表达量依次升高($P < 0.05$)。见表 2 及图 2。

2.3 过表达 STAT3 对食管癌细胞的影响

与 miR-124 + pGL3-Basic 组比较,miR-124 + pGL3-Basic + STAT3 组细胞活力、迁移、侵袭能力及 Bcl-xL 表达水平均升高($P < 0.05$);细胞凋亡率、Bax、Caspase-3 水平下降($P < 0.05$)。见图 3 及表 3。

表 2 过表达 miR-124 对食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭、增殖及凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	miR-124	Bcl-xL	Bax	Caspase-3	细胞凋亡率(%)	细胞活力(%)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)
对照组	0.98 \pm 0.07	0.97 \pm 0.05	0.41 \pm 0.06	0.23 \pm 0.04	2.64 \pm 0.33	101.22 \pm 5.19	290.54 \pm 16.77	129.06 \pm 8.39
miR-NC 组	0.39 \pm 0.02*	0.99 \pm 0.06	0.57 \pm 0.05*	0.54 \pm 0.07*	3.14 \pm 0.66*	97.31 \pm 6.27	263.05 \pm 18.01*	116.33 \pm 10.01*
miR-124 组	2.27 \pm 0.16**	0.49 \pm 0.07**	1.28 \pm 0.13**	1.33 \pm 0.20**	16.74 \pm 2.08**	61.05 \pm 5.33**	116.29 \pm 8.33**	60.20 \pm 5.54**

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与 miR-NC 组相比。

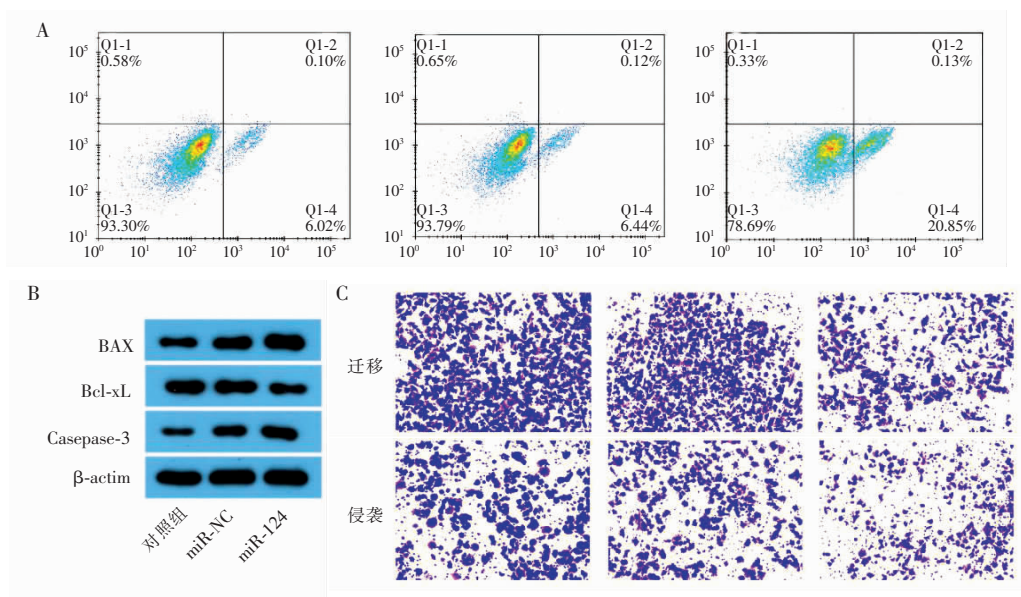


图 2 过表达 miR-124 食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭、增殖及凋亡的影响

A. 过表达 miR-124 对食管癌 EC9706 细胞凋亡的影响; B. 细胞凋亡相关蛋白表达量; C. 过表达 miR-124 对食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭的影响。

表 3 过表达 STAT3 对食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭、增殖及凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	STAT3	miR-124	Bcl-xL	Bax	Caspase-3	细胞凋亡率 (%)	细胞活力 (%)	迁移细胞数 (个)	侵袭细胞数 (个)
miR-124 + pGL3-Basic 组	0.39 ± 0.05	2.27 ± 0.16	0.49 ± 0.07	1.28 ± 0.13	1.33 ± 0.20	15.50 ± 1.34	95.24 ± 8.41	116.25 ± 15.37	52.09 ± 6.77
miR-124 + pGL3-Basic + STAT3 组	2.11 ± 0.16 *	2.33 ± 0.12	0.83 ± 0.04 *	0.98 ± 0.10 *	0.99 ± 0.14 *	7.08 ± 1.14 *	140.03 ± 13.88 *	198.17 ± 13.04 *	84.05 ± 7.31 *

* $P < 0.05$, 与 miR-124 + pGL3-Basic 组相比。

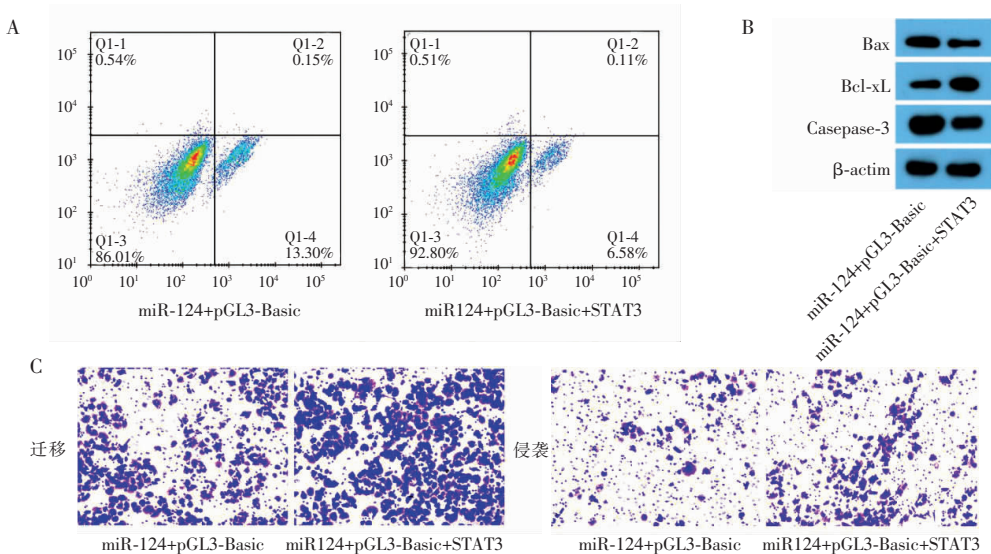


图 3 过表达 STAT3 食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭、增殖及凋亡的影响

A. 过表达 STAT3 对食管癌 EC9706 细胞凋亡的影响; B. WB 检测细胞凋亡相关蛋白表达量; C. 过表达 STAT3 对食管癌 EC9706 细胞迁移、侵袭的影响。

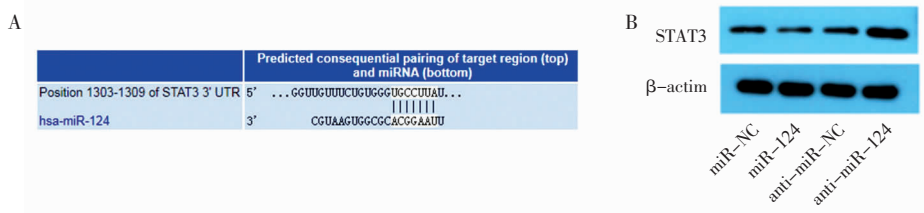


图 4 miR-124 靶向调控 STAT3 表达

A. Target-Scan 预测 miR-124 与 STAT3 之间的结合位点; B. WB 检测 STAT3 蛋白表达量。

2.4 miR-124 与 STAT3 的靶向关系

miR-124 过表达可降低 STAT3-WT 荧光素酶活性,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对 STAT3-MUT 荧光素酶活性无影响($P > 0.05$);与 miR-NC 组比较,miR-124 组细胞中 STAT3 蛋白水平降低($P < 0.05$),与 anti-miR-NC 组比较,anti-miR-124 组细胞中 STAT3 蛋白水平升高($P < 0.05$)。见图 4 及表 4。

表 4 miR-124 靶向调控 STAT3 表达($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	荧光活性		STAT3 蛋白
	STAT3-WT	STAT3-MUT	
miR-NC 组	1.03 ± 0.08	1.10 ± 0.05	0.62 ± 0.05
miR-124 组	0.52 ± 0.04*	1.12 ± 0.08	0.26 ± 0.05*
anti-miR-NC 组	1.02 ± 0.06	1.09 ± 0.05	0.60 ± 0.04
anti-miR-124 组	1.24 ± 0.09	1.11 ± 0.07	1.26 ± 0.08#

* $P < 0.05$,与 miR-NC 相比;# $P < 0.05$,与 anti-miR-NC 组相比。

3 讨论

尽管随着对肿瘤研究不断的深入,但食管癌仍然是跨学科肿瘤学的重要挑战^[7]。近年来,miRNA 在人类疾病发生及进展中的作用已被广泛研究,并逐渐成为肿瘤疾病的新生标志物。有研究证实了 miR-124 在宫颈癌、膀胱癌、乳腺癌等肿瘤中的调控作用^[8-10],但在食管癌中的表达及功能研究尚少。有国外研究^[11]显示,miR-124 在肿瘤细胞中的表达量不足 67%,且 miR-124 下调与 TNM 高分级肿瘤发生位置呈负调控关系。与此相关的另一体内实验^[12]表明,将 miR-124 模拟物直接注射到食管癌模型小鼠的肿瘤中,最终注射有 miR-124 模拟物小鼠的肿瘤平均重量更低、体积更小。本研究发现,食管癌细胞中 miR-124 均表达下调($P < 0.05$),与上述研究吻合。此外,过表达 miR-124 癌细胞活性下降,细胞迁移及侵袭能力减弱,而细胞凋亡率上升,促进凋亡程序的 Bax 及 Caspase-3 的蛋白表达上调,而相反抑制作用的 Bcl-xL 蛋白水平降低(均 $P < 0.05$),表明 miR-124 可能发挥抑制食管癌细胞迁移、侵袭及细胞活力,诱导癌细胞凋亡。

为进一步探讨 miR-124 抑制食管癌细胞相关恶性表型的综合生物功能,通过查阅文献资料及搜索基因配对数据库发现,STAT3 可能与上述过程相关。STAT3 参与了包括细胞增殖、存活、分化及血管形成等重要生物学过程^[12-13]。此前研究^[14]已证实,STAT3 主要通过磷酸化完成瞬时激活,将转录信号从质膜上的细胞因子和生长因子受体传递到细胞

核,在正常细胞中 STAT3 的表达及活性极度抑制;但在癌细胞组织中被大量激活、扩增,并在多层面发挥介导肿瘤细胞的免疫抑制作用^[15-17]。因此,STAT3 被认为是肿瘤治疗的潜在靶点。食管癌细胞中 STAT3 蛋白及其 mRNA 水平均升高($P < 0.05$);在进一步研究 miR-124 与 STAT3 关系中发现,在 anti-miR-124 组中 STAT3 表达上调,而过表达 miR-124 组中 STAT3 表达抑制(均 $P < 0.05$);STAT3 过表达中 miR-124 水平受到抑制,同时逆转了 miR-124 诱导细胞凋亡的作用,促进了癌细胞的活力,增加细胞迁移及侵袭能力(均 $P < 0.05$),且 STAT3 与 miR-124 存在靶向关系。虽然本研究并未探讨 STAT3 在食管癌细胞中的具体作用,但一项类似的研究^[18]指出,STAT3 通过改变 Erk 和 Akt 激活来影响癌细胞增殖和集落的形成,且可独立于 Oct-1 调节癌细胞的迁移和侵袭;同时可与 Oct-1 结合,抑制癌细胞的凋亡。可见,miR-124 下调可能有助于上调 STAT3 的表达水平,进而促进食管癌的发生及进展。

综上,miR-124 可靶向调控 STAT3 的表达,进而抑制食管癌细胞的增殖、迁移、侵袭及促进食管癌细胞凋亡。

参考文献

- [1] 侯安兴,陈飞,杨劲松,等.不同手术入路途径对胸中段老年食管癌患者 VEGF-HIF α -PTEN 表达水平及肿瘤转移的影响[J].中南医学科学杂志,2020,48(2):214-217.
- [2] Lin K, Wu Y, Shen W. Interaction of total N-nitroso compounds in environment and in vivo on risk of esophageal cancer in the coastal area[J]. Environ Int, 2009, 35(2): 376-381.
- [3] Zhang J, Huang X, Xiao J, et al. Pri-miR-124 rs531564 and pri-miR-34b/crs4938723 polymorphisms are associated with decreased risk of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100055.
- [4] Wang Z, Zhu S, Shen M, et al. STAT3 is involved in esophageal carcinogenesis through regulation of Oct-1 [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(3): 678-688.
- [5] 吴凯,任强. MiR-338-3p 通过靶向 WNK1 影响食管癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 85-92.
- [6] Jiang S, Li C, McRae G, et al. MeCP2 reinforces STAT3 signaling and the generation of effector CD4+ T cells by promoting miR-124-mediated suppression of SOCS5 [J]. Sci Signal, 2014, 7(316): ra25.
- [7] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma [J]. Lancet, 2013, 381(9864): 400-412.

(下转第 159 页)