

异常黑胆质型肝癌病证动物模型肝硬化期肝脏中p53、p21、STAT3和Cyclin D1基因的表达

热斯拉特·艾力木, 热沙来提·阿不都瓦衣特, 哈木拉提·吾甫尔, 王延蛟, 阿尤甫江·阿布都热依木, 依马木·麦麦提依明, 斯坎德尔·白克力

热斯拉特·艾力木, 王延蛟, 依马木·麦麦提依明, 斯坎德尔·白克力, 新疆医科大学基础医学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
热沙来提·阿不都瓦衣特, 新疆医科大学第一附属医院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
哈木拉提·吾甫尔, 阿尤甫江·阿布都热依木, 新疆医科大学维吾尔医学院 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830011
热斯拉特·艾力木, 在读硕士, 主要从事维吾尔医药的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81160545
作者贡献分布: 斯坎德尔·白克力主持课题、结果分析及修改论文; 热斯拉特·艾力木参与建立动物模型, 免疫组织化学实验与撰写论文; 热沙来提·阿不都瓦衣特参与建立动物模型与撰写论文; 哈木拉提·吾甫尔进行指导与结果分析; 王延蛟、阿尤甫江·阿布都热依木及依马木·麦麦提依明参与建立动物模型。
通讯作者: 斯坎德尔·白克力, 教授, 830011, 新疆乌鲁木齐市新医路8号, 新疆医科大学基础医学院。ikdbakri@163.com
收稿日期: 2014-04-15 修回日期: 2014-05-10
接受日期: 2014-05-19 在线出版日期: 2014-07-28

Expression of p53, p21, STAT3 and Cyclin D1 in cirrhosis phase of hepatocarcinoma in a rat model carrying abnormal savda

Helim·Resalat, Abduwayit·Resalat, Upur·Halmurat, Yan-Jiao Wang, Abdurhem·Ayupjan, Mamtimin·Imam, Bakri·Iskandar

Helim·Resalat, Yan-Jiao Wang, Mamtimin·Imam, Bakri·Iskandar, College of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Abduwayit·Resalat, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Upur·Halmurat, Abdurhem·Ayupjan, Department of Uyghur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160545
Correspondence to: Bakri·Iskandar, Professor, Xinjiang Medical University of Basic Medical Sciences, 8 Xinyi Road, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ikdbakri@163.com
Received: 2014-04-15 Revised: 2014-05-10
Accepted: 2014-05-19 Published online: 2014-07-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of cell-cycle related proteins p53, p21, STAT3 and Cyclin D1

in the cirrhosis phase of hepatocarcinoma in a rat model carrying abnormal savda.

METHODS: According to the theory of Uyghur medicine, a rat model of abnormal savda was created, and on this basis, DEN was used to induce cirrhosis to result in a rat model of hepatocarcinoma carrying abnormal savda. Liver specimens were taken to detect the expression of p53, p21, STAT3 and Cyclin D1 by immunohistochemistry.

RESULTS: Compared with normal control rats, the expression levels of p53, p21, STAT3 and Cyclin D1 were significantly up-regulated in rats with simple hepatocellular carcinoma and those with hepatocarcinoma carrying abnormal savda ($P < 0.01$). Compared with rats with simple hepatocellular carcinoma, the expression levels of p53, p21, STAT3 and Cyclin D1 were significantly higher in rats with hepatocarcinoma carrying abnormal savda ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Abnormal savda may up-regulate the expression of p53, p21, STAT3 and Cyclin D1 and affect cell cycle progression, thus accelerates the occurrence and development of hepatocirrhosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Abnormal savda; Animal model; p53; p21; STAT3; Cyclin D1; Gene expression

Helim·Resalat, Abduwayit·Resalat, Upur·Halmurat, Wang YJ, Abdurhem·Ayupjan, Mamtimin·Imam, Bakri·Iskandar. Expression of p53, p21, STAT3 and Cyclin D1 in cirrhosis phase of hepatocarcinoma in a rat model carrying abnormal savda. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3083-3088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3083.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3083>

摘要

目的: 探讨细胞周期调控相关蛋白p53、p21、

背景资料
细胞周期调控相关基因表达水平的研究在肝硬化和肝癌发生中具有重要意义,但在异常黑胆质型肝癌病证研究中尚未见报道。

同行评议者
高英堂, 研究员, 天津市第三中心医院

研究前沿
前期研究中发现,异常黑胆质证在二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导的异常黑胆质型肝癌病证模型中促进和加快肝硬化的发生发展过程,但其作用机制尚不清楚。

信号转导子和转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)和细胞周期蛋白1(Cyclin D1)的表达在异常黑胆质型肝癌病证动物模型肝硬化期的发生发展中的作用。

方法: 根据维吾尔医学理论,在异常黑胆质载体大鼠模型的基础上,用二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine)诱发建立维吾尔医异常黑胆质型肝癌病证模型肝脏标本用免疫组织化学法检测*p53*、*p21*、*STAT3*和*Cyclin D1*等基因的表达水平。

结果: *p53*、*p21*、*STAT3*和*Cyclin D1*等基因的表达水平与对照组相比,对照肝癌组和异常黑胆质型肝癌病证组均上调,差异具有统计学意义($P<0.01$);与对照肝癌组相比异常黑胆质型肝癌病证组上调,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 异常黑胆质体液可能通过上调*p53*、*p21*、*STAT3*和*Cyclin D1*等基因的表达水平影响细胞周期调控,从而促进异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化的发生和发展。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 异常黑胆质; 动物模型; *p53*; *p21*; *STAT3*; *Cyclin D1*; 基因表达

核心提示: 维吾尔医学认为异常黑胆质证是肿瘤、高血压、哮喘、糖尿病等复杂性疾病发生发展过程中的共同病理生理学基础,异常黑胆质型体液与肿瘤密切相关。本文研究结果提示异常黑胆质体液可能通过上调*p53*、*p21*、信号转导子和转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3)和细胞周期蛋白1等基因的表达水平影响细胞周期调控,从而促进异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化的发生和发展。

热斯拉特·艾力木, 热沙来提·阿不都瓦衣特, 哈木拉提·吾甫尔, 王延蛟, 阿尤甫江·阿布都热依木, 依马木·麦麦提依明, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质型肝癌病证动物模型肝硬化期肝脏中*p53*、*p21*、*STAT3*和*Cyclin D1*基因的表达. 世界华人消化杂志 2014; 22(21): 3083-3087 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3083.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3083>

0 引言

原发性肝癌是全球癌症相关性死亡的主要原因之一,占恶性肿瘤死亡原因的第4位,占男性恶

性肿瘤死亡原因的第3位^[1],严重威胁着人类健康。其发病过程较为复杂,其详细的机制尚待研究。维吾尔医学认为异常黑胆质证是肿瘤、高血压、哮喘、糖尿病等复杂性疾病发生发展过程中的共同病理生理学基础^[2]。维吾尔医学临床研究发现异常黑胆质型肿瘤在恶性肿瘤中占72%^[3],可见异常黑胆质型体液与肿瘤密切相关。在动物模型形态学等前期研究中发现,异常黑胆质证在二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导的异常黑胆质型肝癌病证模型中促进和加快肝硬化的发生发展过程^[4],但其作用机制尚不清楚。本研究通过检测细胞周期调控相关基因*p53*、*p21*、信号转导子和转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, *STAT3*)和细胞周期蛋白1(*Cyclin D1*)等基因在模型动物肝脏组织中的表达水平,探讨上述基因在异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化期发生发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂ Wistar大鼠36只,体质量150 g±30 g,由新疆医科大学实验动物中心提供。在普通鼠饲料中按每kg 7:3的比例加入芫荽子和大麦(两者等比例混合),制成颗粒状干饲料,委托新疆维吾尔自治区医学试验动物中心加工。RQH-350型人工气候箱, JXDT-1型小鼠跳台仪器(上海精宏实验设备有限公司), BS-110型电子天平(北京赛多科斯特平有限公司)。鼠抗*p53*、*p21*单克隆抗体购自博士德生物有限公司; *STAT3*、*Cyclin D1*单克隆抗体购自美国Cell Signaling公司购买; SP9000通用二抗试剂盒和DAB显色剂均购自北京中杉生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及喂养: 选取♂ Wistar大鼠36只,体质量150 g±30 g,稳定饲养3 d后,分成以下处理: (1)实验组(异常黑胆质型肝癌组12只): 按照文献[5-7]建立维吾尔医学异常黑胆质证载体大鼠模型。均给予用灭菌食用水配制浓度0.1 mg/mL的DEN溶液以诱发肝癌,自由饮用,每天更换1次,连续饮用15 wk停药。采用异常黑胆质证造模复合因素第2周强度维持异常黑胆质证; (2)对照组(24只): 正常对照组(12只),整个实验过程中均饮用灭菌食用水; 对照肝癌组(模型对照肝癌组12只),用灭菌食用水配制浓度0.1 mg/mL的DEN溶液,自由饮用,每天更换1次,连续饮用

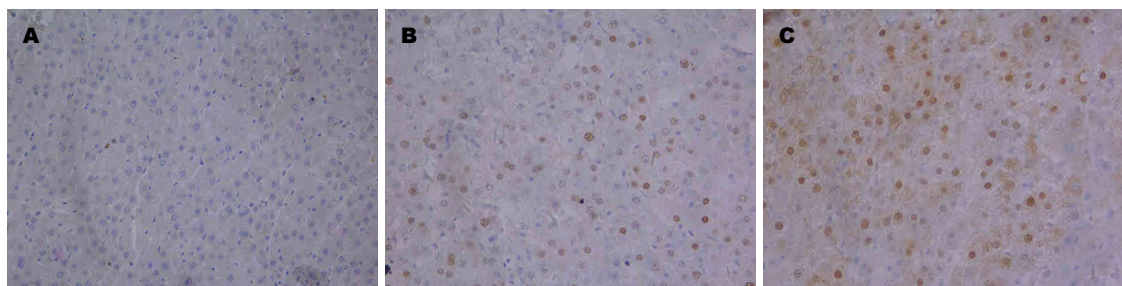


图 1 p53基因免疫组织化学法检测结果(SP法×400)。A: p53对照组. 蓝色为阴性细胞, 棕色为阳性细胞; B: p53对照肝癌组. 蓝色为阴性细胞, 棕色为阳性细胞p53着色在细胞核; C: p53异常肝癌组. 蓝色为阴性细胞, 棕色为阳性细胞。

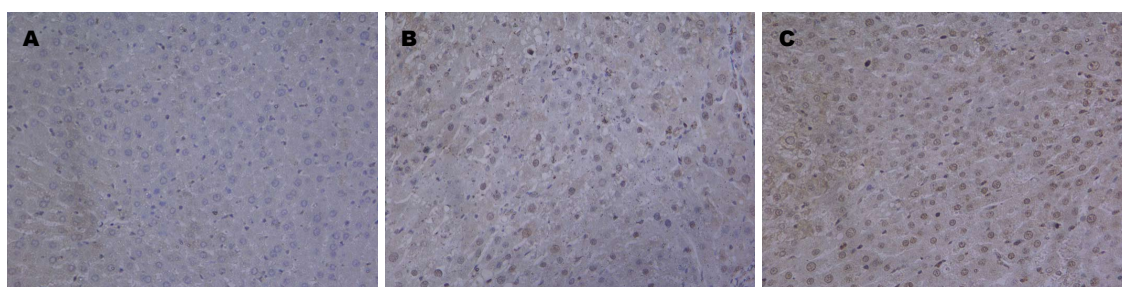


图 2 p21免疫组织化学结果(SP×400)。A: p21对照组. 蓝色为阴性细胞, 棕色为阳性细胞; B: p21对照肝癌组. 蓝色为阴性细胞, 棕色为阳性细胞p21着色在细胞核; C: p21异常肝癌组. 蓝色为阴性细胞, 棕色为阳性细胞。

相关报道
国内外有关于细胞周期调控相关基因p53、p21、转录活化因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)和细胞周期蛋白1(Cyclin D1)在肝硬化和肝癌发生、发展的相关报道。DEN是建立诱发性肝癌动物模型中广泛应用的致癌物。异常黑胆质证是肿瘤、高血压、哮喘、糖尿病等复杂性疾病发生发展过程中的共同病理生理学基础。维吾尔医学临床研究发现异常黑胆质型肿瘤在恶性肿瘤中占72%。

15 wk停药。对照组在室温下 $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, 相对湿度60%-80%, 用普通鼠饲料饲养, 未受任何刺激。实验组和对照组15 wk时处死所有动物, 并立即取出肝脏组织切片成小片部分用40 g/L甲醛固定, 部分在 -80°C 保存备用。

1.2.2 免疫组织化学: 免疫组织化学法来检测p53、p21、STAT3和Cyclin D1基因的表达水平: 组织通过包埋, 切成免疫组织化学石蜡切片。石蜡切片经过脱蜡脱水, 柠檬酸组织抗体修复, 内源性过氧化物酶的消除, 一抗孵育(p53 1:150, p21 1:200; STAT3 1:150; Cyclin D1 1:50比例稀释), 二抗孵育, 辣根酶标记的链霉卵白素工作液, DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片, 光镜观察。每组试验均以PBS代替一抗作为阴性对照。在高倍镜下选择10个有代表性高倍镜视野拍照, 并采用image-pro-plus软件检测光密度和(I4 SUM)值。

统计学处理 用SPSS17.0数据分析软件行单因素方差分析(独立样本t检验)数据mean±SD表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 p53基因表达水平 正常对照组p53蛋白表达均为阴性。对照肝癌组和异常黑胆质型肝癌组p53蛋白阳性表达定位在细胞核, 阳性表达细胞

颜色为棕黄色颗粒状, 细胞染色强度明显高于背景(图1)。

2.2 p21蛋白表达水平 正常对照组p21蛋白表达均为阴性。对照肝癌组和异常黑胆质型肝癌组p21蛋白阳性表达定位在细胞核, 阳性表达细胞颜色为棕黄色颗粒状, 细胞染色强度明显高于背景(图2)。

2.3 STAT3蛋白表达水平 正常对照组STAT3表达均为阴性。对照肝癌组和异常黑胆质型肝癌组STAT3阳性表达定位在细胞质, 阳性表达细胞颜色为棕黄色颗粒状, 细胞染色强度明显高于背景(图3)。

2.4 Cyclin D1蛋白表达水平 正常对照组Cyclin D1表达均为阴性。对照肝癌组和异常黑胆质型肝癌组Cyclin D1阳性表达定位在细胞核, 阳性表达细胞颜色为棕黄色颗粒状, 细胞染色强度明显高于背景(图4)。

3 讨论

维吾尔医学理论核心的体液论认为, 异常黑胆质作为胆液质、黏液质、血液质及黑胆质等各种体液“燃烧”的最终产物和表现形式, 其分量重、质地稠, 在组织中容易形成沉淀和刺激, 引起肿瘤等复杂性疾病^[8]。异常黑胆质即是致病因素, 又是病理产物, 反映疾病发生和发展过程

创新盘点

本文以维吾尔医学异常黑胆质型肝炎病证模型肝硬化期大鼠肝脏标本为研究对象,应用免疫组织化学方法检测 $p53$ 、 $p21$ 、 $STAT3$ 和 $Cyclin D1$ 等细胞周期调控相关基因的表达水平,探讨异常黑胆质液体在异常黑胆质型肝炎病证模型肝硬化的发生和发展中的作用。

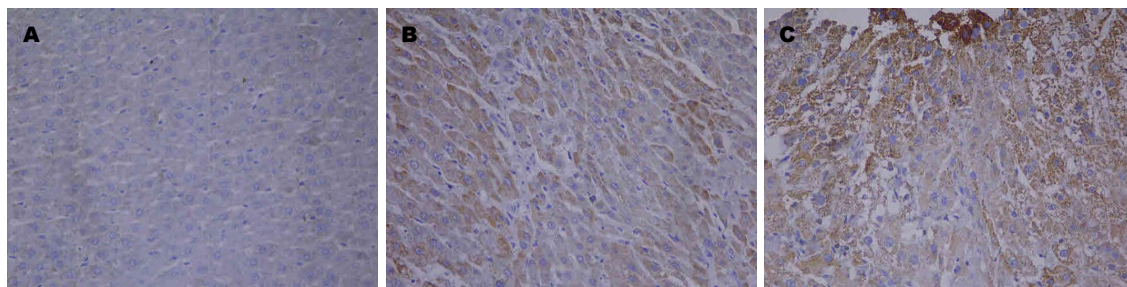


图3 STAT3免疫组织化学结果(SP法 $\times 400$)。A: STAT3对照组。蓝色为阴性细胞,棕色为阳性细胞;B: STAT3对照肝癌组。蓝色为阴性细胞,棕色为阳性细胞;C: STAT3肝癌组。蓝色为阴性细胞,棕色为阳性细胞。

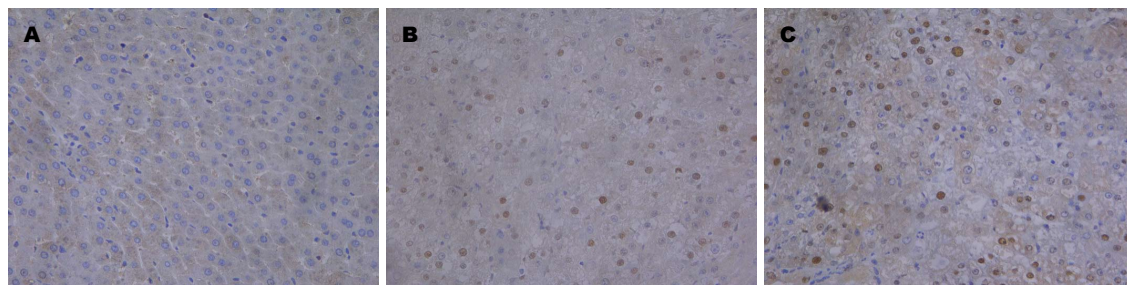


图4 Cyclin D1免疫组织化学结果(SP法 $\times 400$)。A: Cyclin D1对照组。蓝色为阴性细胞,棕色为阳性细胞;B: Cyclin D1对照肝癌组。蓝色为阴性细胞,棕色为阳性细胞;C: Cyclin D1肝癌组。蓝色为阴性细胞,棕色为阳性细胞。

中的病理生理状态^[2]。DEN诱发大鼠肝癌模型是实验性肝癌研究应用最为广泛的动物模型之一。80%以上的肝癌发生在肝硬化的基础上。前期研究中建立维吾尔医异常黑胆质型肝炎病证模型至大鼠发生肝硬化,在动态观察动物模型肝脏组织的病理结果中发现^[9]肝细胞通过损伤、增生、纤维化、假小叶形成、最终发生肝硬化,但与模型对照肝癌组相比,异常黑胆质型肝炎病证模型组肝硬化程度严重、速度快;也检测了动物模型血清免疫和内分泌相关指标,结果发现^[10]相关血清指标在异常黑胆质型肝炎病证模型组与模型对照肝癌组差异有统计学意义,提示异常黑胆质液体促进在异常黑胆质型肝炎病证模型中肝硬化的发生过程,但其作用机制尚不清楚。

肝癌是多基因参与的,多阶段的复杂过程,与多种癌基因的激活和抑癌基因的失活,表达水平的改变等变化有关,尤其是细胞周期调控相关基因表达水平的改变起重要作用。本研究在异常黑胆质载体大鼠模型的基础上,用DEN诱发建立维吾尔医异常黑胆质型肝炎病证模型大鼠发生肝硬化,各组肝脏标本用免疫组织化学法检测细胞周期调控相关的 $p53$ 、 $p21$ 、 $STAT3$ 和 $Cyclin D1$ 等基因的表达水平。上述基因在对照肝癌组,尤其是异常黑胆质型肝炎病证

硬化期的表达水平均升高,与对照组相比具有显著性差异($P<0.01$);与对照肝癌组相比异常黑胆质型肝炎病证组也具有统计学意义($P<0.05$)。我们认为异常黑胆质液体可能通过 $p53$ 、 $p21$ 、 $STAT3$ 和 $Cyclin D1$ 等细胞周期调控相关基因的表达水平的升高而促进异常黑胆质型肝炎病证模型肝硬化的发生和发展。

$p53$ 基因与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因。野生型 $p53$ (wt- $p53$)具有抑癌的功能,他通过调节转录因子以抑制细胞从 G_1 期转化为S期而阻止了肿瘤的发生,当其发生突变后,即变成突变型(mt- $p53$) $p53$ 基因,后者会刺激和促进癌细胞的生长^[11],由抑癌基因转变为癌基因。廖湘晖等^[12]用免疫组织化学方法检测 $p53$ 在肝癌组织中的表达,发现从正常组,肝硬化组到肝癌组逐渐增高的趋势。 $p21$ 是一种重要的抑癌基因^[13],通过抑制Cyclin依赖蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)来控制细胞从G期进入S期,抑制DNA的合成,使细胞停止分化。当 $p21$ 表达异常时,细胞分化增殖调控异常,从而可导致癌症的发生。 $p21$ 蛋白在正常组织中未激活,因而表达量少,而在肿瘤及癌旁组织中表达率高。曹岩等^[14]转染外源 $p21$ 基因联合化疗药物可使肝癌细胞株SMMC-7721细胞周期阻滞于 G_1 期,并可抑制肿瘤细胞的增殖。 $STAT3$ 是重要的癌基因之一^[15],

在许多恶性肿瘤中STAT3的异常表达与肿瘤的发生、发展及转移有关。STAT3在许多肿瘤中处于持续性激活状态, 表达水平明显增强, 具有促进肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡, 促进侵袭转移及免疫逃逸等作用^[16,17]。苟泽鹏等^[18]发现STAT3在肝癌中的过表达是肝癌患者生存的危险因素, 随着STAT3表达的升高, 患者生存时间明显下降。Cyclin D1是STAT3的一个下游靶基因, 其作为细胞周期核因子, 通过限制细胞生长的G₁/S检控点促进肿瘤发生。肝细胞癌变过程中Cyclin D1的表达至肝癌早期达到高峰, 然后逐渐下降, 即至肝癌晚期发生Cyclin D1的下调^[19,20], 提示Cyclin D1过表达是肝癌发生的早期事件。

有研究显示G₁/S期相关的调控通路发生异常时, 对肿瘤的发生和发展具有重要作用^[21]。在细胞周期调控过程中, p53蛋白发挥重要作用的重要效应是上调下游基因p21的表达^[22]。在p21基因编码区上游2.4 kb和大约8 kb处有2个p53的结合区, 其中激活的p53基因在p21基因上游2.4 kb处表达, 主要发挥抑制p21、Cyclin、CDK, 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)四聚体的功能。此四聚体是使增殖信号大量活化, 导致细胞异化和恶变的主要环节。p21表达产物p21WAF1蛋白作为一种CDK抑制剂, 结合位于G₁期和S期的Cyclin-CDK复合体, 能够阻滞细胞周期于G₁期, 抑制细胞增殖^[23-26]。目前研究表明, p53与STAT3在有些细胞中具有相互调节的作用: 一方面STAT3与p53启动子结合抑制p53基因转录, 抑制p53基因介导的肿瘤细胞凋亡作用; 另一方面p53可以明显的减少STAT3的磷酸化及其与DNA结合的活性, 抑制STAT3依赖的基因转录的活性^[27,28]。

总之, 在前期工作中发现异常黑胆质型肝癌病症模型组肝硬化程度比对照肝癌组严重。本研究中, 细胞周期调控相关基因p53、p21、STAT3和Cyclin D1在异常黑胆质型肝癌病症模型组肝脏中的表达水平上调, 并与对照肝癌组相比, 差异有统计学意义, 提示p53、p21、STAT3和Cyclin D1基因可能通过影响细胞周期的调控, 在异常黑胆质型肝癌病症模型中促进肝硬化的发生和发展。

4 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/

- caac.20107]
- 2 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医气质体液论及其现代研究. 第1版. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 44-52
- 3 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 玛依努尔·艾力, 阿依努尔·买提斯迪克, 张建清. 恶性肿瘤的维医分型及其神经内分泌免疫网络紊乱研究. *中国中医基础医学杂志* 2008; 14: 119-121
- 4 玉苏甫·吐尔逊, 斯坎德尔·白克力, 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都卡德尔·库尔班, 阿布力孜·阿卜杜扎依尔, 阿地里江·阿布力米提. 异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化期的肝脏形态学研究. *科技导报* 2010; 28: 82-88
- 5 哈木拉提·吾甫尔, 阿依努尔·买提斯迪克, 努尔买买提·艾买提, 阿迪力·阿布力米提. 异常黑胆质证载体动物模型的建立及其自然恢复反证. *新疆医科大学学报* 2006; 29: 910-914
- 6 Palermo-Neto J, de Oliveira Massoco C, Robespierre de Souza W. Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 43-54 [PMID: 12615049]
- 7 Beaufour CC, Ballon N, Le Bihan C, Hamon M, Thiébot MH. Effects of chronic antidepressants in an operant conflict procedure of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62: 591-599 [PMID: 10208363]
- 8 努尔买买提·艾买提, 哈木拉提·吾甫尔, 阿迪力, 阿依努尔·买提斯迪克. 异常黑胆质载体动物模型免疫学本质的研究. *中国中医基础医学杂志* 2006; 12: 903-907
- 9 阿布力孜·阿卜杜扎依, 哈木拉提·吾甫尔, 玉苏甫·吐尔逊, 阿不都卡德尔·库尔班, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化期的肝脏形态学的影响. *科技导报* 2011; 29: 68-73
- 10 张有辉, 玉苏甫·吐尔逊, 哈木拉提·吾甫尔, 阿不都卡德尔·库尔班, 阿布力孜·阿卜杜扎依尔, 斯坎德尔·白克力. 异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化期免疫、内分泌紊乱状态. *科技导报* 2010; 28: 39-42
- 11 王子锡. P53基因在肝癌发生中的作用新进展. *右江医学* 2010; 38: 215-217
- 12 廖湘晖, 姚伟红, 官成浓. 肝细胞肝癌中Numb蛋白与p53蛋白的表达及相关性. *医学信息* 2010; 23: 1228-1230
- 13 胡焱, 陈忠, 吴嘉, 张勇, 徐华, 杨为民, 叶章群. 小分子双链RNA对人类细胞中抑癌基因p21表达的上调作用. *华中科技大学学报(医学版)* 2012; 41: 660-664
- 14 曹岩, 郑永洁, 郑永晨, 黄颖. p21基因转染人肝癌SMC-7721细胞对化疗药物敏感性的研究. *中国老年学杂志* 2006; 26: 1221-1223
- 15 Zhang X, Yue P, Fletcher S, Zhao W, Gunning PT, Turkson J. A novel small-molecule disrupts Stat3 SH2 domain-phosphotyrosine interactions and Stat3-dependent tumor processes. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 1398-1409 [PMID: 20067773 DOI: 10.1016/j.bcp.2010.01.001]
- 16 李宝杰, 王新红, 曲波. 肝细胞癌变过程中Cyclin D1的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1682-1685
- 17 王晓玲. D类细胞周期素在细胞周期中的作用. *国外医学分子生物学分册* 2002; 24: 44-46
- 18 苟泽鹏, 王德盛, 周亮, 张勇, 祝普利, 卢鹏, 孙伟. STAT3蛋白在肝癌组织中的表达及临床意义. *临床肝胆病杂志* 2013; 29: 520-524
- 19 卫莹, 周颖, 李敏, 彭程, 冯定庆, 吴大宝, 肖卫华, 凌斌. 信号转导和转录激活因子3在子宫颈脱落细胞的

应用要点
本研究结果显示异常黑胆质体液可能通过上调p53、p21、STAT3和Cyclin D1基因的表达水平影响细胞周期调控, 从而促进异常黑胆质型肝癌病证模型肝硬化的发生和发展。为异常黑胆质型肝癌的发病机制和维吾尔医药异常黑胆质成熟剂抗肝癌作用的进一步研究提供实验依据。

同行评价
本文具有一定的
科学价值, 有一定
指导意义.

- 20 表达及临床意义. 现代妇产科进展 2009; 18: 504-506
Groner B, Luckas P, Borghouts C. The function of Stat3 in tumor cells and their microenvironment. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19: 341-350 [PMID: 18621135 DOI: 10.1016/j.semcdb]
- 21 邓文广. 血浆中MicroRNA-122表达量与肝癌手术前后肝损伤的相关性. 中国当代医药 2013; 20: 98-99
- 22 Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 400-414 [PMID: 19440234 DOI: 10.1038/nrc2657]
- 23 Gartel AL. p21(WAF1/CIP1) and cancer: a shifting paradigm? *Biofactors* 2009; 35: 161-164 [PMID: 19449443 DOI: 10.1002/biof.26]
- 24 Fotadar R, Bendjennat M, Fotadar A. Functional analysis of CDK inhibitor p21WAF1. *Methods Mol Biol* 2004; 281: 55-71 [PMID: 15220521]
- 25 Helt CE, Staversky RJ, Lee YJ, Bambara RA, Keng PC, O'Reilly MA. The Cdk and PCNA domains on p21Cip1 both function to inhibit G1/S progression during hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L506-L513 [PMID: 12936910 DOI: 10.1152/ajplung.00243.2003]
- 26 Hohla F, Buchholz S, Schally AV, Seitz S, Rick FG, Szalontay L, Varga JL, Zarandi M, Halmos G, Vidaurre I, Krishan A, Kurtoglu M, Chandna S, Aigner E, Datz C. GHRH antagonist causes DNA damage leading to p21 mediated cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 3149-3156 [PMID: 19755849 DOI: 10.4161/cc.8.19.9698]
- 27 Niu G, Wright KL, Ma Y, Wright GM, Huang M, Irby R, Briggs J, Karras J, Cress WD, Pardoll D, Jove R, Chen J, Yu H. Role of Stat3 in regulating p53 expression and function. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7432-7440 [PMID: 16107692 DOI: 10.1128/MC.B.25.17.7432-7440.2005]
- 28 Lin J, Tang H, Jin X, Jia G, Hsieh JT. p53 regulates Stat3 phosphorylation and DNA binding activity in human prostate cancer cells expressing constitutively active Stat3. *Oncogene* 2002; 21: 3082-3088 [PMID: 12082540 DOI: 10.1038/sj.onc.1205426]

编辑 田滢 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)