

# TGF- $\beta$ 1 通过 JAK2/STAT3 信号对胃癌细胞侵袭和转移的影响\*

王卉卉<sup>1</sup> 张炜宇<sup>2</sup> 李爱英<sup>1</sup> 刘颖<sup>1</sup>

(1. 南京市江宁医院肿瘤内科, 江苏 南京 211100; 2. 东南大学附属中大医院普外科, 江苏 南京 210009)

**【摘要】** 目的 探讨 TGF- $\beta$ 1 通过 JAK2/STAT3 信号对胃癌细胞侵袭和转移的影响。方法 将 10% FBS/F12 配制成的 0  $\mu$ g/L(0  $\mu$ g/L 组)、1.0  $\mu$ g/L(1.0  $\mu$ g/L 组)、10  $\mu$ g/L(10  $\mu$ g/L 组)、50  $\mu$ g/L(50  $\mu$ g/L 组)四种浓度的 TGF- $\beta$ 1 加入 BGC-823 细胞中,根据 HE 染色观察细胞的形态,RT-PCR、Western blot 法检测 JAK2、STAT3 表达与蛋白的变化。流式细胞术、细胞克隆实验检测细胞凋亡情况,细胞克隆情况。结果 在 0  $\mu$ g/L 组中,细胞核呈椭圆形,形状规则,且细胞排列松散。随着 TGF- $\beta$ 1 浓度增加,细胞开始逐渐增多,细胞多为圆形,多个细胞聚集,出现巨核细胞或多核细胞,50  $\mu$ g/L 组与其他组相比细胞数量最多( $P < 0.05$ )。经 0、1.0、10、50  $\mu$ g/L 的 TGF- $\beta$ 1 处理后细胞中 JAK2 与 STAT3 的表达水平,发现 0  $\mu$ g/L 组 JAK2、STAT3 表达最低( $P < 0.05$ ),随着 TGF- $\beta$ 1 的浓度增加,JAK2、STAT3 表达也增加( $P < 0.05$ )。0  $\mu$ g/L 组 JAK2 与 STAT3 蛋白表达最低,50  $\mu$ g/L 组 JAK2 与 STAT3 蛋白表达最高,随着 TGF- $\beta$ 1 浓度增加 JAK2 与 STAT3 蛋白也明显上升,蛋白表达与浓度成正比( $P < 0.05$ )。不同浓度 TGF- $\beta$ 1 处理后,0  $\mu$ g/L 组细胞凋亡最多,50  $\mu$ g/L 组细胞凋亡最少,随浓度增加依次减少( $P < 0.05$ )。细胞克隆实验检测发现在 0  $\mu$ g/L 组 BGC-823 的单克隆群数最少,而 50  $\mu$ g/L 组细胞单克隆群数显著增加,随着 TGF- $\beta$ 1 浓度增加 BGC-823 单克隆形成率有上升趋势( $P < 0.05$ )。结论 TGF- $\beta$ 1 通过活化 JAK2/STAT3 信号传输路径,增强胃癌细胞的浸润和转移。

**【关键词】** 胃癌; TGF- $\beta$ 1; JAK2/STAT3 信号; BGC-823 细胞; 侵袭; 转移

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.009

## Effect of TGF- $\beta$ 1 on invasion and metastasis of gastric cancer cells by JAK2/STAT3 signal

WANG Huihui<sup>1</sup>, ZHANG Weiyu<sup>2</sup>, LI Aiyong<sup>1</sup>, LIU Ying<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing 211100, China;

2. Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of TGF- $\beta$ 1 on the invasion and metastasis of gastric cancer cells through JAK2/STAT3 signaling. **Methods** TGF- $\beta$ 1 at 0  $\mu$ g/L, 1.0  $\mu$ g/L, 10  $\mu$ g/L, and 50  $\mu$ g/L was added to BGC-823 cells by 10% FBS/F12. HE staining was used to observe cell morphology. RT-PCR and Western blot were used to detect the expression of JAK2/STAT3 as well as protein changes. Flow cytometry was used to detect apoptotic changes and cloning ability of cells. **Results** In the 0  $\mu$ g/L group, the nucleus was elliptical, the shape was regular, and the cells were loosely arranged. As the concentration of TGF- $\beta$ 1 increased, the cells began to increase gradually, the cells were mostly round, multiple cells aggregated, and megakaryocytes or multinucleated cells appeared. The 50  $\mu$ g/L group had the largest number of cells compared with the other groups. After treatment with 0  $\mu$ g/L, 1.0  $\mu$ g/L, 10  $\mu$ g/L, 50  $\mu$ g/L TGF- $\beta$ 1, the expression levels of JAK2 and STAT3 were found to be the lowest in the 0  $\mu$ g/L group, with the concentration of TGF- $\beta$ 1. The expression of JAK2 and STAT3 increased, and JAK2 was (0.618 $\pm$ 0.114, 0.637 $\pm$ 0.177, 0.919 $\pm$ 0.351, 1.268 $\pm$ 0.278), and STAT3 was (0.624 $\pm$ 0.121, 0.647 $\pm$ 0.162, 0.981 $\pm$ 0.174, 1.297 $\pm$ 0.264) ( $P < 0.05$ ).

基金项目:江苏省卫生厅科研项目(P201920)

通信作者:张炜宇, E-mail: zhangwy10@126.com

引用本文:王卉卉,张炜宇,李爱英,等. TGF- $\beta$ 1 通过 JAK2/STAT3 信号对胃癌细胞侵袭和转移的影响等[J]. 西部医学, 2022, 34(2): 200-204.

210. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.009

The expression of JAK2 and STAT3 protein was the lowest in 0 $\mu$ g/L group, and the expression of JAK2 and STAT3 protein was the highest in 50 $\mu$ g/L group. The expression of JAK2 and STAT3 protein increased with the increase of TGF- $\beta$ 1 concentration, and the protein expression was proportional to the concentration ( $P < 0.05$ ). After treatment with different concentrations of TGF- $\beta$ 1, the apoptosis was the most in the 0 $\mu$ g/L group, and the apoptosis was the lowest in the 50 $\mu$ g/L group, which decreased with the increase of the concentration. The apoptotic rate was (2.48 $\pm$ 0.21, 2.31 $\pm$ 0.19, 1.21 $\pm$ 0.11, 0.818 $\pm$ 0.08) ( $P < 0.05$ ). The cell clone assay showed that the number of monoclonal clones of BGC-823 was the lowest in the 0 $\mu$ g/L group, while the number of monoclonal clones in the 50 $\mu$ g/L group increased significantly. With the increase of TGF- $\beta$ 1 concentration, the monoclonal formation rate of BGC-823 increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TGF- $\beta$ 1 enhances the invasion and metastasis of gastric cancer cells by activating JAK2/STAT3 signaling pathway.

**【Key words】** Gastric cancer; TGF- $\beta$ 1; JAK2/STAT3 signal; BGC-823 cells

胃癌作为一种早期症状不明确的恶性肿瘤,患者在治疗后还会有复发和转移的风险,也是造成死亡的主要因素,大多数情况下都是在 50~60 岁之间发生<sup>[1-2]</sup>。胃癌患者患病初期不具有明显症状,病情处于潜伏期时,患者为对身体的微小反应未重视,以至于失去诊断的最佳时期,发现时通常已经处于发展状态,开始向周围组织转移<sup>[3]</sup>。胃癌临床治疗基于外科,通过化学疗法、放射疗法、生物学疗法等综合治疗来进行辅助,但效果不理想易复发<sup>[4]</sup>。近几年研究表明,作为调节细胞增殖及分化的重要因素,胃癌的浸润及转移受到 TGF- $\beta$ 1 的表达的间接影响。TGF- $\beta$ 1 参与了许多生理学和病理学过程,可引起细胞外矩阵和基底膜的分解,从而促进癌细胞的转移和迁徙能力<sup>[5-6]</sup>。JAK2/STAT3 信号传输路径与血液肿瘤、乳腺癌、前列腺癌等恶性肿瘤的病因有关, JAK2/STAT3 信号传递路径异常活跃,抑制这一通路将成为肿瘤治疗的新目标<sup>[7-8]</sup>。STAT3 在恶性肿瘤中主要表现为持续的酪氨酸氧化状态,下游靶基因失调由 STAT3 过度活化造成,引起不被控制的细胞增殖,阻碍肿瘤细胞的凋亡<sup>[9]</sup>。癌细胞增值肿瘤微血管生成,参与肿瘤的免疫回避,并抑制免疫功能,致使癌细胞侵袭、转移致其他脏器。本研究探讨 TGF- $\beta$ 1 通过 JAK2/STAT3 信号对胃癌细胞侵袭和转移的影响,现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器 Trizol 试剂(浙江 AMEKO), 逆转录试剂盒(武汉赛维尔), RT-PCR 试剂盒、流式细胞(上海优予, BCA 蛋白浓度测定试剂盒、RPMI-1640 培养基(上海一研)。

1.2 细胞处理及分组 准备含 10% 牛胎血清的 RPMI-1640 培养基,向培养基中加入处理后的 BGC-823 细胞和 1% 氰基链霉素, 2~3 d 的传代培养,在 37 $^{\circ}$ C, CO<sub>2</sub> 5% 的条件下培养,细胞生长至 80%~90%,离心 5 min,调整细胞浓度 1 $\times$ 10<sup>4</sup>/mL, 24 h 后

按 1:5 接种到培养瓶。弃去培养基,加入由 10% FBS/F12 配制成的 0  $\mu$ g/L (0  $\mu$ g/L 组)、1.0  $\mu$ g/L (1.0  $\mu$ g/L 组)、10  $\mu$ g/L (10  $\mu$ g/L 组)、50  $\mu$ g/L (50  $\mu$ g/L 组)四种浓度的 TGF- $\beta$ 1 反应 12 h。

1.3 细胞形态学观察 选择不同浓度 TGF- $\beta$ 1 处理后的 BGC-823 细胞,做成细胞涂片标本,二甲苯脱蜡时间 15 min,用乙醇脱色,用苏木素-伊红(HE)染色,染色后乙醇脱水,每张涂片随机选择视野,置于显微镜(400 $\times$ )下观察 BGC-823 细胞形态。

1.4 RT-PCR 法检测细胞中 JAK2/STAT3 的表达

Trizol 法提取经过处理的 BGC-823 细胞的总 RNA,将提取出的总 RNA 反转录成 cDNA,此过程遵照说明书进行,用 DNA 荧光染料 SYBR Green I 对 JAK2/STAT3 表达水平进行检测,内参为  $\beta$ -actin。在 60 $^{\circ}$ C 环境下 10 min、95 $^{\circ}$ C 和 72 $^{\circ}$ C 环境下各 30 s、95 $^{\circ}$ C 环境下 5 min,循环次数以 40 为准,实验次数至少 3 次,取基因相对表达量进行分析,引物序列,见表 1。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 PCR primer sequence

引物	RT	序列
JAK2	F	5'-TTGAAGACCGGGATCCTACACA-3'
	R	5'-AGGGTCATACCGGCACATCTC-3'
STAT3	F	5'-GCAGCTGACTACACTGGCAGAGA-3'
	R	5'-ATTGTCCAGCCAGACCAGAA-3'
$\beta$ -actin	F	5'-GAGAGGGAAATCGTGCCTGAC-3'
	R	5'-GACGTAGCACAGCTTCTCCTTAATG-3'

1.5 Westernblot 检测细胞中 JAK2/STAT3 蛋白 裂解经过处理的 BGC-823 细胞,提取组织中的总蛋白质浓度,用 100 V SDS-PAGE 电泳总蛋白质,用 Bradford 法定量蛋白质样本,转印到 PVDF 膜上,10% 山羊血清封闭 0.5 h。4 $^{\circ}$ C 一抗过夜孵育,二抗室温孵育 1 h,室温洗膜 3 次,GAPDH 做内参,用 Quantity one 4.0 软件分析 JAK2/STAT3 蛋白表达。

1.6 流式细胞术检测 BGC-823 凋亡情况 将 TGF-

β1 梳理后的 BGC-823 细胞置入孔板中进行培养,浓度为  $2 \times 10^6$  细胞/mL,培养时间为 24 h,培养完成后采用 0.25% 胰蛋白酶进行消化,再用 70% 乙醇固定,4℃ 环境下静置 1 d,离心 5 min,弃去上清液,用 PBS 洗涤 5 min,重复三次,室温 37℃,避开光照进行染色,时长 30 min,用流式细胞仪分析细胞凋亡程度。

1.7 细胞克隆测定 BGC-823 细胞存活率 不同浓度 TGF-β1 处理的细胞种植到含 10 mL 培养液的培养皿中,37℃ 环境下培养,孵育 14 d 细胞克隆成功,用 4% 多聚甲醛固定细胞 15 min,加入结晶紫染色液,染色时长 20 min,计数细胞克隆数,对各组细胞存活率进行计算。[克隆形成率(%)=(形成的细胞克隆数/接种细胞数)×100%]

1.8 统计学分析 用 SPSS 19.0 软件对用 RT-PCR、Western blot 检测出的细胞中 JAK2/STAT3 的表达和蛋白水平以及流式细胞术、细胞克隆实验得出细胞凋亡情况,细胞克隆情况进行分析,用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素分析或 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 染色 0 μg/L 组中,细胞核呈椭圆形,形状规则,且细胞排列松散,随着 TGF-β1 浓度增加,细胞开始逐渐增多,细胞多为圆形,多个细胞聚集,出现巨核细胞或多核细胞,50 μg/L 组与其他组相比细胞数量最多( $P < 0.05$ ),见图 1。

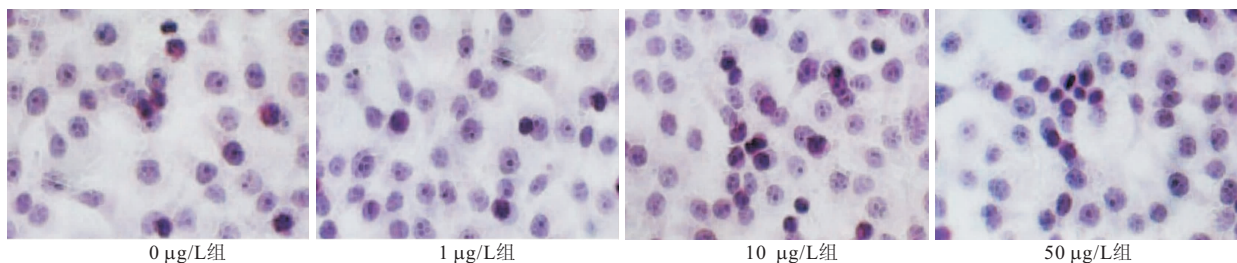


图 1 HE 染色结果

Figure 1 HE staining results

2.2 BGC-823 细胞中 JAK2 与 STAT3 的表达情况

RT-PCR 法用于检测经 0、1.0、10、50 μg/L 的 TGF-β1 处理后细胞中 JAK2 与 STAT3 的表达水平,发现 0 μg/L 组 JAK2、STAT3 表达最低,随着 TGF-β1 的浓度增加 JAK2、STAT3 表达也增加,JAK2 依

次为  $0.618 \pm 0.114$ 、 $0.637 \pm 0.177$ 、 $0.919 \pm 0.351$ 、 $1.268 \pm 0.278$ ,STAT 3 依次为  $0.624 \pm 0.121$ 、 $0.647 \pm 0.162$ 、 $0.981 \pm 0.174$ 、 $1.297 \pm 0.264$ (均  $P < 0.05$ ),见图 2。

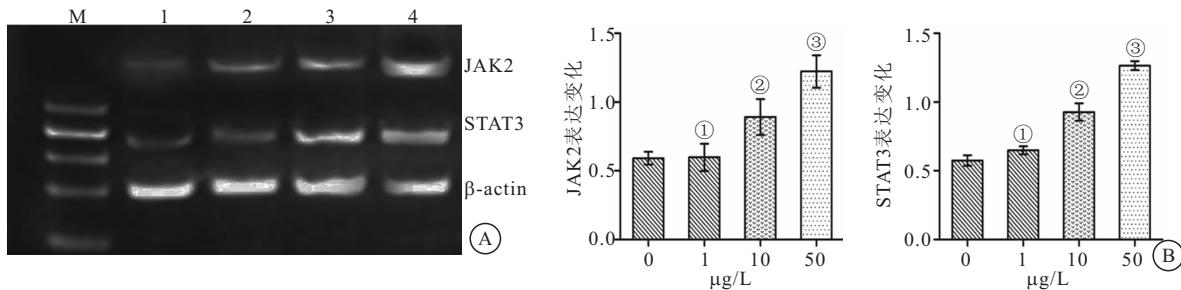


图 2 各组细胞胃癌 JAK2 与 STAT3mRNA 的表达情况

Figure 2 Expression of JAK2 and STAT3mRNA in gastric cancer cells of each group

注:A.JAK2 与 STAT3 的表达电泳图;B.各组 JAK2 与 STAT3 表达比较。1 为 0 μg/L TGF-β1;2 为 1.0 μg/L;3 为 10 μg/L;4 为 50 μg/L TGF-β1。与 0 μg/L 组相比,① $P < 0.05$ ;与 1 μg/L 组相比,② $P < 0.05$ ;与 10 μg/L 组相比,③ $P < 0.05$

2.3 JAK2 与 STAT3 蛋白表达 0 μg/L 组 JAK2 与 STAT3 蛋白表达最低 ( $P < 0.05$ ),50 μg/L 组 JAK2 与 STAT3 蛋白表达最高 ( $P < 0.05$ ),随着 TGF-β1 浓度增加 JAK2 与 STAT3 蛋白也明显上升,蛋白表达与浓度成正比(均  $P < 0.05$ ),见图 3。

经不同浓度 TGF-β1 处理后,0 μg/L 组细胞凋亡最多,50 μg/L 组细胞凋亡最少,随浓度增加依次减少,凋亡率分别为  $2.48 \pm 0.21$ 、 $2.31 \pm 0.19 \pm 0.11$ 、 $0.818 \pm 0.08$ (均  $P < 0.05$ ),见图 4。

2.4 BGC-823 细胞凋亡变化 流式细胞术检测发现

2.5 细胞克隆测定细胞 BGC-823 细胞的克隆能力 细胞克隆实验检测发现在 0 μg/L 组 BGC-823 的单克

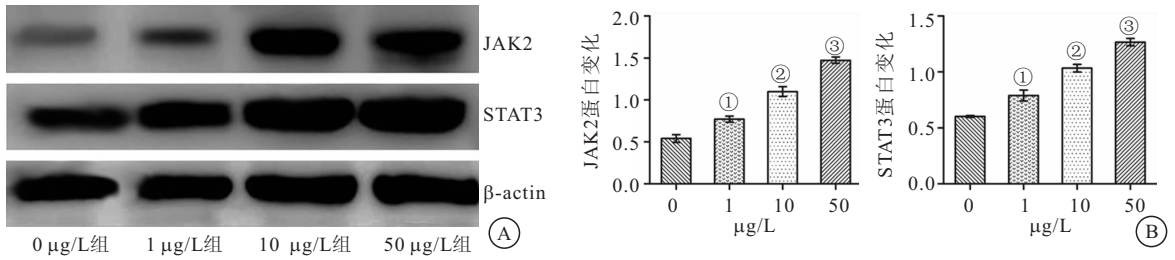


图 3 各组细胞胃癌 JAK2 与 STAT3 蛋白的表达情况

Figure 3 Expression of JAK2 and STAT3 proteins in each group

注: A. JAK2 与 STAT3 的蛋白表达情况; B. 各组蛋白比较。与 0 μg/L 组相比, ① $P < 0.05$ ; 与 1 μg/L 组相比, ② $P < 0.05$ ; 与 10 μg/L 组相比, ③ $P < 0.05$

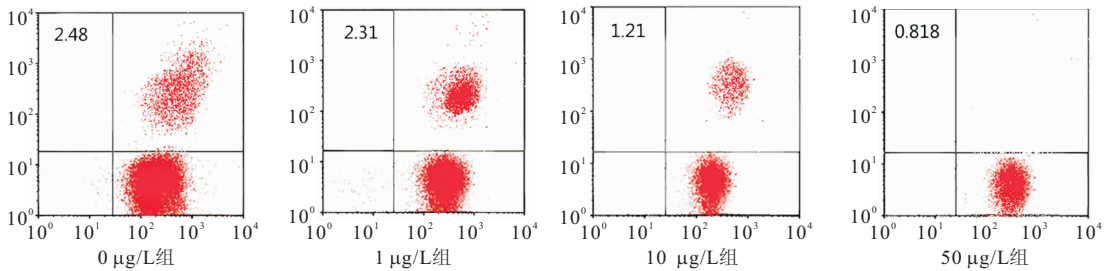


图 4 BGC-823 细胞凋亡变化

Figure 4 Apoptosis of BGC-823 cells

隆群数最少( $P < 0.05$ ), 而 50 μg/L 组细胞单克隆群数显著增加( $P < 0.05$ ), 随着 TGF-β1 浓度增加 BGC-

823 单克隆形成率有上升趋势(均  $P < 0.05$ ), 见图 5。

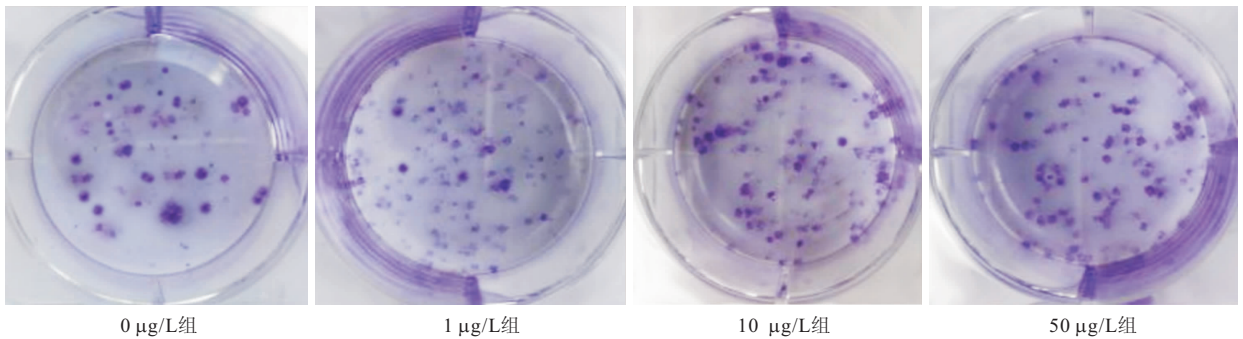


图 5 BGC-823 细胞的克隆能力

Figure 5 Cloning ability of BGC-823 cells

### 3 讨论

胃癌是常见的临床消化系统肿瘤, 近年来发病率有所下降, 但发病率和死亡率依然占世界全身性恶性肿瘤的 8% 和 10%<sup>[1]</sup>。胃癌的早期诊断能减缓病情进展, 加之有效的治疗方法也是改善患者预后的重要手段, 据统计, 早期胃癌如果能得到针对性治疗, 可将患者 5 年生存率提升至 90% 或以上<sup>[11]</sup>。但即使是发达国家, 被确诊的患者 50% 以上都进入了疾病发展期, 手术完全消除病变和转移的可能性在 50% 以下<sup>[12]</sup>。胃癌的病因是相当复杂的病理学过程, 包括多个基因和分子信号传输路径, 与胃癌有关的许多因子被发现了, 但对胃癌的目标疗法起决定性的作用并不多<sup>[13]</sup>。

根据病因和目标疗法的研究基础。JAK2/STAT3 信号通路和 TGF-β1 以及一些炎症关联因子慢慢地被用于胃癌的治疗<sup>[14]</sup>。

通过观察 HE 染色、细胞凋亡变化、克隆能力发现 0 μg/L 组细胞核呈椭圆形, 形状较规则, 细胞排列松散, 随着 TGF-β1 浓度增加, 细胞开始逐渐增多, 呈圆形型排列紧密, 多个细胞聚集, 有巨核细胞或多核细胞出现, 50 μg/L 组与其他组相比细胞数量最多。流式细胞术检测发现经不同浓度 TGF-β1 处理后, 0 μg/L 组细胞凋亡最多, 50 μg/L 组细胞凋亡最少, 随浓度增加依次减少, 细胞克隆实验检测发现在 0 μg/L 组 BGC-823 的单克隆群数最少, 而 50 μg/L 组细胞单

克隆群数显著增加,随着 TGF- $\beta$ 1 浓度增加 BGC-823 单克隆形成率有上升趋势。研究显示,TGF- $\beta$ 1 是具有 25 kd 分子量的二本链多肽,可促进细胞增殖,调节细胞分化,并且促进细胞外矩阵合成的作用<sup>[15]</sup>。有研究表明,TGF- $\beta$ 1 在很多的肿瘤中出现过表达,并且在肿瘤细胞的 EMT 进行的诱导中发挥重要的作用,TGF- $\beta$ 1 活性得到抑制可使肿瘤体积减少<sup>[16]</sup>。有研究显示,TGF- $\beta$ 1 及其关联 TGF- $\beta$  信号传输路径,在胰腺癌等其他恶性肿瘤的发张过程中也有 TGF- $\beta$ 1 参与<sup>[17]</sup>,国内外的多的研究显示,TGF- $\beta$ 1/2 可作为恶性肿瘤的预后指标使用<sup>[18]</sup>。相关研究显示,TGF- $\beta$ 1 的负调节可以对向肿瘤关联成纤维细胞的分化产生抑制作用,并且可以阻碍肿瘤增生的微小环境的形成<sup>[19]</sup>,这与本文研究相符。

通过检测 JAK2/STAT3 表达情况和蛋白变化发现,RT-PCR 法用于检测经 0、1.0、10、50  $\mu$ g/L 的 TGF- $\beta$ 1 处理后细胞中 JAK2 与 STAT3 的表达水平,发现 0  $\mu$ g/L 组 JAK2、STAT3 表达最低,随着 TGF- $\beta$ 1 的浓度增加 JAK2、STAT3 表达也增加。Western-blot 检测结果显示 0  $\mu$ g/L 组 JAK2 与 STAT3 蛋白表达最低,50  $\mu$ g/L 组 JAK2 与 STAT3 蛋白表达最高,随着 TGF- $\beta$ 1 浓度增加 JAK2 与 STAT3 蛋白也明显上升,蛋白表达与浓度成正比。有研究证实,STAT3 蛋白是一种异常活跃的转录因子<sup>[20]</sup>,通过与 JAK2 激酶反应增加活性使自己磷酸化,特定靶基因因受到磷酸化的 STAT3 影响,开始转录功能,并诱导相关蛋白,影响细胞增殖、分化和凋亡<sup>[21-22]</sup>。有研究显示,JAK2 / STAT3 是 VEGF 基因的直接转录活性因子,根据 p53 的作用机制调节 HIF-1 活性<sup>[23]</sup>。有研究显示,JAK2/STAT3 可以促进肿瘤细胞 VEGF 的形成,促进血管新生血管内皮细胞游走和细胞管结构的形成。

#### 4 结论

本研究结果显示,TGF- $\beta$ 1 通过活化 JAK2/STAT3 信号传输路径,可增强胃癌细胞的浸润和转移。

#### 【参考文献】

[1] ISHIGURO T, FUKUCHI M, KUMAGAI Y, *et al.* Clinicopathological Study of Perforated Gastric Cancer Treated with Surgery[J]. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy*, 2018, 45 (2):309-311.

[2] KAICHUN L I, PING L I, ONCOLOGY D O. Option of drugs for treatment of advanced gastric cancer[J]. *Pharmaceutical Care & Research*, 2018, 18(1):1-5.

[3] NISHI M, YOSHIKAWA K, HIGASHIJIMA J, *et al.* The Impact of Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) Expression on Stage III Gas-

tric Cancer[J]. *Anticancer Research*, 2018, 38(6):3387-3392.

[4] YEN E Y, MIAW S C, YU J S, *et al.* Exosomal TGF- $\beta$ 1 is correlated with lymphatic metastasis of gastric cancers[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2017, 7(11):2199.

[5] ISHIMOTO T, MIYAKE K, YASHIRO M, *et al.* Abstract 4340: RHBDF2 in stromal fibroblasts mediates TGF- $\beta$  signaling and enhances gastric cancer cell invasion via intercellular crosstalk[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13):4340-4340.

[6] YOU J, LI M, HU C. P2. 02-008 Snail-Expression Cancer-Associated Fibroblast Induce Epithelial-Mesenchymal Transition of Lung Cancer Cells through miR-33b[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12(11):2101.

[7] ZUO X L, CHEN Z Q, WANG J F, *et al.* miR-337-3p suppresses the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells through targeting JAK2[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2018, 8(4):662-674.

[8] KATO H M. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ $\beta$ -catenin signaling activation (Review)[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 42(2):713-725.

[9] ANANIEV J, MANOLOVA I, ALEKSANDROVA E, *et al.* Impact of TGF- $\beta$ 1 expression and -509C>T polymorphism in the TGF- $\beta$ 1 gene on the progression and survival of gastric cancer [J]. *Polish Journal of Pathology*, 2017, 68(3):234-240.

[10] JIN J, GUO Q, XIE J, *et al.* Combination of MEK Inhibitor and the JAK2-STAT 3 Pathway Inhibition for the Therapy of Colon Cancer [J]. *Pathology & Oncology Research*, 2019, 25(2):769-775.

[11] SAITO H, FUSHIDA S, HARADA S, *et al.* Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression, fibrosis, and control of gastric cancer: inhibition of growth and fibrosis by tranilast[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1):55-67.

[12] CHENG J Z, CHEN J J, XUE K, *et al.* Clinicopathologic and prognostic significance of VEGF, JAK2 and STAT3 in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Cell International*, 2018, 18(1):110.

[13] SU C, WANG W, WANG C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(5):7000-7006.

[14] SONG Q, LIU B, LI X, *et al.* MiR-26a-5p potentiates metastasis of human lung cancer cells by regulating ITG $\beta$ 8-JAK2/STAT3 axis[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2018, 501(2):494.

[15] KIM M, CHOI K S, SUH M, *et al.* Risky Lifestyle Behaviors Among Gastric Cancer Survivors Compared with Matched Non-cancer Controls: Results from Baseline Result of Community Based Cohort Study[J]. *Cancer Research & Treatment*, 2018, 50 (3):738-747.

[16] WU J, CHEN S, LIU H, *et al.* Tunicamycin specifically aggravates ER stress and overcomes chemoresistance in multidrug-resistant gastric cancer cells by inhibiting N-glycosylation [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37 (1):272.

疾病腹膜透析患者临床特点及心血管疾病患病率和危险因素的对分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(12): 903-910.

[3] 葛均波, 霍勇, 高秀芳, 等. 改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(3): 231-238.

[4] 符武岛, 李伟, 曾敏, 等. 血清胱抑素 C 水平与女性无慢性肾脏疾病患者冠状动脉钙化的相关性探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(05): 425-429.

[5] 郭楚楚, 夏薇薇, 张爱华. 硫酸吡嗪酮在终末期肾病心血管并发症中的研究进展[J]. 生理学报, 2018, 70(6): 657-662.

[6] 白运焕, 杨媛媛, 蒋亚芬, 等. 慢性肾病患者血尿酸吡嗪酮浓度与心血管疾病相关指标的关系分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1141-1143.

[7] 潘海林, 李锋进, 郭凯. 血清硫酸吡嗪酮水平与冠心病严重程度的关系研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 385-389.

[8] MARIKO TANI, SARASA TANAKA, KANA TAKAMIYA, *et al.* Effects of dietary fiber on vascular calcification by repetitive diet-induced fluctuations in plasma phosphorus in early-stage chronic kidney disease rats[J]. J Clin Biochem Nutr, 2020, 67(3): 283-289.

[9] TSUNG JEN LIN, BANG GEE HSU, JI HUNG WANG, *et al.* Serum indoxyl sulfate as a potential biomarker of aortic arterial stiffness in coronary artery disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(12): 2320-2327.

[10] QIN Q J, CUI L Q, ZHOU Z G, *et al.* Inhibition of microRNA-141-3p Reduces Hypoxia-Induced Apoptosis in H9c2 Rat Cardiomyocytes by Activating the RP105-Dependent PI3K/AKT Signaling Pathway[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7016-7025.

[11] GAO Z G, GAO Q, XIAODONG L V. MicroRNA-668-3p Protects Against Oxygen-Glucose Deprivation in a Rat H9c2 Cardiomyocyte Model of Ischemia-Reperfusion Injury by Targeting the Stromal Cell-Derived Factor-1 (SDF-1)/CXCR4 Signaling Pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e919601.

[12] 汤亚东, 赵玉娟. miRNA 在急性心肌梗死及治疗中的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(09): 1150-1152.

[13] 马明仁, 王菲, 胡威, 等. miR-144 在心血管系统疾病中的研究进

展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(8): 888-892.

[14] QIN D Z, WANG X H, LI Y L T, *et al.* MicroRNA-223-5p and -3p Cooperatively Suppress Necroptosis in Ischemic/Reperfused Hearts[J]. J Biol Chem, 2016, 291(38): 20247-20259.

[15] HIDEKI FUJII, YURIKO YONEKURA, YUSUKE YAMASHITA, *et al.* Anti-oxidative effect of AST-120 on kidney injury after myocardial infarction[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(8): 1302-1313.

[16] HÜSEYİN ALŦUG ÇAKMAK, MEHMET DEMİR. MicroRNA and Cardiovascular Diseases[J]. Balkan Med J, 2020, 37(2): 60-71.

[17] KAREN V SWANSON, MENG DENG, JENNY P Y TING. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.

[18] QI HE, ZHENYU LI, CHANGCHANG MENG, *et al.* Parkin-Dependent Mitophagy is Required for the Inhibition of ATF4 on NLRP3 Inflammasome Activation in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats[J]. Cells, 2019, 8(8): 897.

[19] WAN Z F, FAN Y, LIU X J, *et al.* NLRP3 inflammasome promotes diabetes-induced endothelial inflammation and atherosclerosis[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 20(12): 1931-1942.

[20] LIMING MAO, ATSUSHI KITANI, WARREN STROBER, *et al.* The Role of NLRP3 and IL-1 $\beta$  in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2566.

[21] MATTHEW S J MANGAN, EDWARD J OLHAVA, WILLIAM R ROUSH, *et al.* Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(9): 688.

[22] MUHAMMAD HAMMADAH, SAMAAH SULLIVAN, BRAD PEARCE, *et al.* Inflammatory response to mental stress and mental stress induced myocardial ischemia[J]. Brain Behav Immun, 2018, 68: 90-97.

[23] STEFANO TOLDO, CARLO MARCHETTI, ADOLFO G MAURO, *et al.* Inhibition of the NLRP3 inflammasome limits the inflammatory injury following myocardial ischemia-reperfusion in the mouse[J]. Int J Cardiol, 2016, 209: 215-220.

(收稿日期: 2021-01-27; 修回日期: 2021-09-10; 编辑: 王小菊)

(上接第 204 页)

[17] LI H, LU H, LV M, *et al.* Parthenolide facilitates apoptosis and reverses drug-resistance of human gastric carcinoma cells by inhibiting the STAT3 signaling pathway[J]. Oncology Letters, 2018, 15(3): 3572-3579.

[18] 杨邦敏, 刘芳, 夏红, 等. DADS 通过 Rac1/LIMK1/cofilin1 通路增强沉默 LIMK1 抑制人胃癌 BGC823 细胞迁移侵袭[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3): 238-243.

[19] DING W, ZENG T, TAO W, *et al.* Effect of lenalidomide on the human gastric cancer cell line SGC7901/vincristine Notch signaling[J]. Journal of Cancer Research & Therapeutics, 2018, 14(8): 237.

[20] SONG Q, LIU B, LI X, *et al.* MiR-26a-5p potentiates metastasis of human lung cancer cells by regulating ITG $\beta$ 8-JAK2/STAT3

axis[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2018, 501(2): 494.

[21] CHEN L, LU Z, YANG Y, *et al.* Effects of purified Omphalia lapidescens protein on metastasis, cell cycle, apoptosis and the JAK-STAT signaling pathway in SGC-7901 human gastric cells[J]. Oncology Letters, 2018, 15(4): 4161-4170.

[22] 周湘华, 赵其辉, 张志伟. miR-924 靶向 TGM2 抑制胃癌 MGC803 细胞增殖[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(3): 244-249.

[23] KUANG S, SIMA Z, LIU J, *et al.* Synthesis of Biotinylated 2-methoxystypandrone and Identification of JAK2 and IKK as its Targets[J]. Anti-cancer agents in medicinal chemistry, 2018, 18(3): 422.

(收稿日期: 2021-01-20; 修回日期: 2021-06-20; 编辑: 王小菊)