

# SOCS3 在肝胆管肿瘤中作用的研究

杨松林 邹浩 张小文

**摘要** 近年来恶性肿瘤的发生率呈逐年上升趋势,其病死率居高不下,恶性肿瘤发生、发展的分子机制越来越受到重视, JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路可能对恶性肿瘤的侵袭和转移起关键作用,本文就 SOCS3 在肝胆管肿瘤中的作用做一综述。

**关键词** SOCS3 JAK2/STAT3 肝细胞癌 胆管癌

**中图分类号** R73

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.004

目前恶性肿瘤的发生率呈逐年上升趋势,恶性肿瘤发生、发展的分子机制越来越受到重视,恶性肿瘤中细胞过度增殖的状态与细胞周期、细胞增殖等生长调控有关的分子物质密切相关。越来越多的研究证实 Janus 激酶/信号转导因子和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 细胞信号转导途径通路在各种恶性肿瘤发生、发展起重要作用。近年来,发现一类与细胞信号转导有关的因子,名为细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 通过负调控 JAK、STAT 蛋白的活化时间和强度对细胞因子信号转导进行准确调节而影响肿瘤发展<sup>[1]</sup>。

SOCS 蛋白是 1997 年发现的细胞信号通路负性调控因子。SOCS 是一个大家族,其成员包括 SOCS-1~7 和细胞因子诱导的含 SH2 结构的蛋白(cytokine inducible SH2 containing protein, CIS)。SOCSs 家族是细胞因子信号转导的重要负调控因子,是 JAK/STAT 通路的重要细胞因子信号转导抑制剂。JAK/STAT 通路的激活导致酪氨酸磷酸化的 STAT3, STATs 不仅作为转录诱导因子,而且通过表观遗传修饰影响基因表达,诱导上皮间质转化,生成促肿瘤发生的微环境,促进肿瘤干细胞的自我更新和分化,促使肿瘤侵袭转移。参与肿瘤的发生、发展过程,包括增殖、分化、凋亡、对细胞毒性药物的敏感度调节、血管生成、免疫细胞的募集和转移,使得 JAK/STAT 通路成为肿瘤药物开发和癌症治疗的热门靶点<sup>[2]</sup>。

研究报道,SOCS3 的启动子甲基化可以作为一些

肿瘤的诊断和预后的潜在生物标志物<sup>[3]</sup>。启动子甲基化引起的 IL-6/JAK/STAT3 信号通路中最重要的负调控因子 SOCS3 的沉默促进了细胞增殖、抗凋亡、迁移和侵袭,参与了许多癌症的癌变过程<sup>[4]</sup>。在多种癌症中,包括骨髓瘤、黑色素瘤、膀胱癌、肝癌、胃癌和结肠直肠癌等,已发现与 SOCS 蛋白沉默相关的高甲基化<sup>[5]</sup>。近年来在其功能以及临床研究等方面都取得了新的进展。本文就 SOCS3 在肝胆系统肿瘤中的作用研究做一综述。

## 一、SOCS3 与肝细胞癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内临床疗效较差的最常见的癌症之一,在国内肝癌是第 4 位最常见的癌症,也是男性和女性癌症相关死亡的第三大原因,其主要的治疗手段是手术治疗,但由于肝细胞癌早期诊断困难,晚期诊断导致失去了手术治疗的最佳时机及机会<sup>[6]</sup>。尽管近年来诊断和治疗技术不断进展,但肝癌患者的临床预后仍然很差<sup>[7]</sup>。

最近的研究表明 DNA 甲基化是肝脏癌变的主要分子机制之一。越来越多的证据显示, HCC 肿瘤表现出与主要危险因素和肿瘤进展相关的特异性 DNA 甲基化特征<sup>[8]</sup>。IL-6/JAK/STAT3 是炎症相关的信号通路,在肝癌发生过程中起重要作用<sup>[9]</sup>。细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3)是该信号转导通路的负调控因子,它抑制 STAT3 的活化和下游靶基因的表达,从而抑制细胞恶性转化,促进细胞凋亡<sup>[10]</sup>。肝癌的发生、发展与慢性炎症密切相关,炎症相关信号通路 JAK/STAT 通路在这一进程中发挥着重要的作用<sup>[11]</sup>。HCC 的发生、发展中,常发现 SOCS3 沉默,而 JAK/STAT 信号通路持续性激活<sup>[12]</sup>。SOCS3 沉默是一个重要的预测因子或不良的生存状态,提示 SOCS3 可能在限制晚期肝癌进展中起特殊作用<sup>[13]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760430);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目[2018FE001(-232)]

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰二科

通讯作者:张小文,电子邮箱:909996247@qq.com

Wei 等<sup>[14]</sup>开展的研究对大量肝脏疾病标本中的组织 SOCS3 和相应的循环 DNA 的启动子甲基化状态进行了研究,并对其临床意义进行了分析。研究发现,SOCS3 在任何良性肝病和正常肝组织中均未甲基化,其甲基化开始出现在肝硬化中,然后从非肿瘤组织逐渐增加到 HCC 组织,SOCS3 的异常甲基化倾向于在肝癌发生过程中积累。循环 DNA 中 SOCS3 甲基化状态与组织 DNA 一致,SOCS3 在血浆游离 DNA 中的甲基化状态可以正确地反映组织 DNA,并作为慢性肝病监测的无创性潜在生物学标志物,可作为筛选肝癌高危个体的有效无创分子标志物,并预测肝癌患者在部分肝切除术后早期肿瘤复发。

另外,肝细胞癌患者由于晚期诊断,许多患者失去了肿瘤切除的时机。经动脉化疗栓塞(TACE)是一种新的动脉内导管化疗方法,它选择性地将细胞毒性药物与动脉栓塞结合在肿瘤床上。对于那些失去手术治疗时机的患者,TACE 目前被认为是标准治疗的一部分<sup>[15]</sup>。在接受 TACE 治疗的 HCC 患者中,SOCS 蛋白家族中的 SOCS3 有着独特作用。研究发现 SOCS3 甲基化状态与 TACE 应答和预后密切相关,在 SOCS3 甲基化患者对 TACE 治疗反应差。目前认为 SOCS3 通过 JAK 信号转导、转录激活因子、NF- $\kappa$ B 和黏着斑激酶(FAK)信号通路抑制细胞因子信号转导。SOCS3 甲基化沉默通过促进 JAK/STAT 和 FAK 信号转导促进细胞生长和细胞运动<sup>[16]</sup>。Jiang 等<sup>[17]</sup>开展的研究中,肝癌组织中 SOCS3 mRNA 的表达水平明显低于癌旁组织,65.8% 的肿瘤组织呈高甲基化状态,与肿瘤分级、TNM 分期、远处转移、AFP 水平增高、治疗反应差有关。肝癌细胞中 SOCS3 的甲基化可能通过上调细胞因子信号通路和抗凋亡作用而导致癌细胞存活,进而导致 TACE 治疗的不良反应。SOCS3 甲基化状态与 TACE 治疗反应以及 HCC 患者的生存密切相关,提示 SOCS3 甲基化状态可作为预测肝癌患者 TACE 治疗反应和预后的标志物,对接受 TACE 的 HCC 患者的生存率有很强的相关性,提示 SOCS3 甲基化状态可用于肝癌患者 TACE 的预后判断,有助于新技术的临床应用。

HCC 是一种复杂的异质性肿瘤,其发病机制可能涉及不同的环境和遗传因素。遗传因素可能在肝癌的发病机制中起着关键作用,HCC 的分子发病机制包括一个多步骤的过程,是各种异常基因和表观遗传变化的积累。其中基因多态性参与多种肿瘤的发生、发展过程,SOCS3 基因定位于染色体 17q24c17q25,

Jiang 等<sup>[17]</sup>研究发现 3 个基因多态性,包括 RS469170、RS80648、RS12953258,RS469170 的 HCC 保护性等位基因 A 与较高的 SOCS 表达相关,在肝癌患者中发现 SOCS3 表达减少,认为 A/G 等位基因可能通过影响转录因子结合而影响 SOCS3 的表达,SOCS3 基因 RS469170A > G 多态性可能与 HCC 的发病有重要的关系。

He 等<sup>[12]</sup>通过细胞学实验研究发现肝癌细胞系中印记位点结合因子(BORIS)在肝癌作为一个表观遗传调控因子,可特异性结合在 SOCS3 启动子区,通过改变 SOCS3 基因近端启动子区 DNA 甲基化和组蛋白甲基化修饰来调控该基因的表达,进而影响 HCC 的发生、发展进程。

## 二、SOCS3 与胆管癌

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是肝细胞癌后位居第 2 位的常见的原发性肝胆恶性肿瘤,多发生在 40 岁以上成人,男性略高于女性<sup>[18]</sup>。按所发生的部位可分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma)两大类。

胆管癌来源于胆管上皮细胞或肝祖细胞。流行病学研究表明,CCA 的发生率在全球范围内呈上升趋势,约占消化道恶性肿瘤的 3%。CCA 是一种侵袭性肿瘤,导致转移性播散,预后差。目前,CCA 治疗如化学治疗和放射治疗的疗效是有限的。唯一的治疗方法是手术干预,但胆管癌术后 5 年生存率不足 5%,且大多数患者被诊断时已失去最佳手术时机<sup>[19]</sup>。因此,发现有效的生物标志物预测预后,以确定 CCA 肿瘤发展和进展的分子机制,显得尤为迫切。

慢性胆管炎症是 CCA 的一个确定的危险因素,在慢性炎症期间,JAK/STAT 通路通过调节各种重要的过程,包括先天和适应性免疫功能和胚胎发育,以及细胞增殖、分化和凋亡<sup>[20]</sup>。在 CCA 和其他癌症的炎性环境中发挥着不可或缺的作用,相关研究表明 JAK/STAT 通路在调节人胆管上皮细胞迁移中的关键作用<sup>[21]</sup>。

白细胞介素-6(IL-6)是由多种细胞类型包括自分泌和旁分泌的胆管细胞在肝脏中产生的主要促炎细胞因子之一。对于胆管癌生物学,IL-6 是关键的生长因子<sup>[21]</sup>。CCA 患者恶性胆管细胞和血清中 IL-6 表达上调有关<sup>[22]</sup>。IL-6 通过激活 JAK/STAT 信号参与促进人胆管上皮细胞的增殖和迁移。而 SOCS3 作为负反馈调节器,通过人的 CCA 细胞系中

的经典反馈回路来控制 JAK/STAT 通路与细胞增殖和迁移的关系。有研究表明,SOCS3 的表达在 CCA 细胞缺乏白细胞介素-6(IL-6)刺激的情况下,可以减少肿瘤转移、上皮间质转化(EMT)标记和 STAT3 活化的表达。而 SOCS3 的高表达可以减少 C6 细胞中 IL-6 刺激的肿瘤转移、EMT 标记和 STAT3 活化<sup>[23]</sup>。

由于启动子甲基化的表观遗传机制,SOCS3 的下调已被认为是肿瘤增殖和迁移的关键因素,通过启动子甲基化降低 SOCSs 蛋白的表达有助于 STAT3 在肿瘤中的持续酪氨酸磷酸化。SOCS3 表达的缺失在多种恶性肿瘤中已有报道<sup>[24]</sup>。在胆管癌中的作用机制在以前的研究中也得到证实。

SOCS3 作为经典反馈回路的一部分,SOCS3 表达通过抑制其磷酸化与 STAT 活化竞争,其磷酸化是通过刺激细胞因子或生长因子介导的。再者,SOCS3 结合细胞因子受体,含有 JAK-近端位点,导致 JAK 抑制。此外,SOCS3 在 STAT3 活化和慢性炎症过程中起负调节作用。在肝脏、肺和鳞状头颈部肿瘤以及一些血液系统恶性肿瘤中,SOCS3 作为经典的肿瘤抑制因子发挥作用。

A20 又称肿瘤坏死因子诱导的蛋白 3(TNFAIP3),是一种锌指蛋白,在炎症和免疫调节中起着关键性的负作用。最近发现在肝再生和修复中,A20 最有可能以 miR203 依赖的方式通过降低 SOCS3 表达增加 JAK/STAT3 增殖信号。

SOCS3 在调节炎症过程中 JAK/STAT 信号在 CCA 的发展中起着重要的作用,从而预测 CCA 患者的预后。而 A20 通过上调 miR203 水平调节 JAK/STAT 通路,降低 SOCS3 mRNA 的表达。研究表明 SOCS3 和 A20 可以作为 CCA 的预后生物标志物,与 SOCS3 水平高的患者比较,低 SOCS3 水平的患者总生存率明显差,而高 A20 水平的患者比低 A20 水平的患者的总生存率更差。A20 和 SOCS3 在 CCA 中作为一种新的预后生物标志物提供了重要的信息,并且可以被认为是未来 CCA 治疗的新的治疗靶点。

### 三、展 望

SOCSs 家族是细胞因子信号转导抑制因子,可以抑制多种信号通路的活性。SOCS3 作为 JAK2/STAT3 信号通路的负性调控因子对肿瘤的侵袭和转移起重要作用。目前的研究显示 SOCS3 在多种肿瘤中普遍呈现高甲基化的状态,表达降低,导致其对 JAK/STAT 信号通路的抑制作用消失,STAT 持续被磷酸化激活,从而导致肿瘤的发生,高表达 SOCS3 是

一个良好的预后因素,与肿瘤体积和转移呈负相关。近年来的研究发现 JAK2/STAT3/SOCS3 在人类多种恶性肿瘤发生、发展过程中起重要作用,可能作为一种非侵入性的潜在生物标志物进行肝胆管恶性肿瘤的监测、预警以及恶性程度和不良预后判断,靶向药物潜在治疗靶点,进一步研究 SOCS3 在肝胆管系统肿瘤中的作用机制,提高肝胆管恶性肿瘤的诊治水平,改善肝胆管肿瘤的治疗及预后,对肝胆管系统肿瘤治疗将具有重要意义。

### 参 考 文 献

- 1 牛艳珍,陈显,久王军. STAT3 通路及肿瘤关系的研究进展[J]. 医学研究杂志,2018,47(3):9-16
- 2 Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects[J]. *Drugs*,2017,77(5):521-546
- 3 Bouzid A, Smeti I, Dhoubil L, et al. Down-expression of P2RX2, KCNQ5, ERBB3 and SOCS3 through DNA hypermethylation in elderly women with presbycusis[J]. *Biomarkers*,2018,23(4):347-356
- 4 Huang L, Hu B, Ni J, et al. Transcriptional repression of SOCS3 mediated by IL-6/STAT3 signaling via DNMT1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2016,35(27):1-15
- 5 Boosani CS, Agrawal DK. Methylation and miRNA-mediated epigenetic regulation of SOCS3[J]. *Mol Biol Rep*,2015,42(4):853-872
- 6 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(2):115-132
- 7 Perini MV, Starkey G, Fink MA, et al. From minimal to maximal surgery in the treatment of hepatocarcinoma: a review[J]. *World J Hepatol*,2015,7(1):93-100
- 8 Bhat V, Srinathan S, Pasini E, et al. Epigenetic basis of hepatocellular carcinoma: a network-based integrative meta-analysis[J]. *World J Hepatol*,2018,10(1):155-165
- 9 Zhang J, Pan YF, Ding ZW, et al. RMP promotes venous metastases of hepatocellular carcinoma through promoting IL-6 transcription[J]. *Oncogene*,2015,34(12):1575-1583
- 10 Deng J, Jiao X, Liu H, et al. Lymph node metastasis is mediated by suppressor of cytokine signaling-3 in gastric cancer[J]. *Tumour Biol*,2013,34(6):3627-3636
- 11 Takeda H, Takai A, Inuzuka T, et al. Genetic basis of hepatitis virus-associated hepatocellular carcinoma: linkage between infection, inflammation, and tumorigenesis[J]. *Gastroenterol*,2017,52(1):26-38
- 12 He JY, Liu QY, Wei L, et al. BORIS regulates SOCS3 expression through epigenetic mechanisms in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban*,2018,49(1):1-7
- 13 Wei RC, Cao X, Gui JH, et al. Augmenting the antitumor effect of trail by SOCS3 with double-regulated replicating oncolytic adenovirus in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Gene Ther*,2011,22(9):1109-1119

- a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (38): 16050 - 16055
- 10 Clarke G, Grenham S, Scully P, *et al.* The microbiome - gut - brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex - dependent manner [J]. *Mol Psychiatr*, 2013, 18 (6): 666 - 673
  - 11 Benakis C, Brea D, Caballero S, *et al.* Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma$   $\delta$ T cells [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (5): 516 - 523
  - 12 Yin J, Liao SX, He Y, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine - N - oxide level in patients with large - artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (11): e002699
  - 13 Singh V, Roth S, Llovera G, *et al.* Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke [J]. *J Neurosci*, 2016, 36 (28): 7428 - 7440
  - 14 游超, 曾秀丽, 高徐璇, 等. 脑梗死患者肠道菌群紊乱与恢复研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44 (3): 149 - 154
  - 15 Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertension*, 2015, 24 (5): 403 - 409
  - 16 Holmes E, Loo RL, Stalder J, *et al.* Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure [J]. *Nature*, 2008, 453 (7193): 396 - 400
  - 17 Khalesi S, Sun J, Buys N, *et al.* Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta - analysis of randomized, controlled trials [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (4): 897 - 903
  - 18 Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (6): 1331 - 1340
  - 19 Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, *et al.* Hypertension - linked pathophysiological alterations in the gut [J]. *Circulat Res*, 2017, 120 (2): 312 - 323
  - 20 Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, *et al.* The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 108
  - 21 Yadav H, Lee JH, Lloyd J, *et al.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate - induced GLP - 1 hormone secretion [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (35): 25088 - 25097
  - 22 De Vadder F, Kovatcheva datchary P, Goncalves D, *et al.* Microbiota - generated metabolites promote metabolic benefits via gut - brain neural circuits [J]. *Cell*, 2014, 156 (1 - 2): 84 - 96
  - 23 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 913 - 916
  - 24 Membrez M, Blancher F, Jaquet M, *et al.* Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice [J]. *FASEB J*, 2008, 22 (7): 2416 - 2426
  - 25 Sun J, Wang F, Ling Z, *et al.* Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota [J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 180 - 188
  - 26 Li DY, Tang WHW. Gut microbiota and atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19 (10): 39
  - 27 Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease [J]. *Nature*, 2011, 472 (7341): 57 - 63
  - 28 Liu TX, Niu HT, Zhang SY. Intestinal microbiota metabolism and atherosclerosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (20): 2805 - 2811
  - 29 Koren O, Spor A, Felin J, *et al.* Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (Suppl 1): 4592 - 4598
  - 30 Chang CJ, Lin CS, Lu CC, *et al.* Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 (4): 7489 (收稿日期: 2018 - 06 - 11)  
(修回日期: 2018 - 07 - 16)

(上接第 15 页)

- 14 Wei L, Huang Y, Zhao R, *et al.* Detection of promoter methylation status of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in tissue and plasma from Chinese patients with different hepatic diseases [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18 (1): 79 - 87
- 15 Gao ZH, Bai DS, Jiang GQ, *et al.* Review of preoperative transarterial chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7 (1): 40 - 43
- 16 Lindemann C, Hackmann O, Delic S, *et al.* SOCS3 promoter methylation is mutually exclusive to EGFR amplification in gliomas and promotes glioma cell invasion through STAT3 and FAK activation [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122 (2): 241 - 251
- 17 Jiang BG, Wang N, Huang J, *et al.* Tumor SOCS3 methylation status predicts the treatment response to TACE and prognosis in HCC patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (17): 28621 - 28627
- 18 Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29 (2): 221 - 232
- 19 张升涛, 刘斌, 常琦, 等. 肝门部胆管癌中 CD133 的表达及 RNA 干扰抑制对胆管癌细胞增殖的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29 (11): 1206 - 1209
- 20 Qin H, Bukley JA, Li X, *et al.* Inhibition of the JAK/STAT pathway protects against  $\alpha$  - synuclein - induced neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration [J]. *Neurosci*, 2016, 36 (38): 5144 - 5199
- 21 Sriraksa R, Limpiboon T. TRAIL in combination with subtoxic 5 - FU effectively inhibit cell proliferation and induce apoptosis in cholangiocarcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16 (16): 6991 - 6996
- 22 Zhu HQ, Han C, Lu DD, *et al.* miR - 17 - 92 cluster promotes cholangiocarcinoma growth: evidence for PTEN as downstream target and IL - 6/Stat3 as upstream activator [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 184 (10): 2828 - 2839
- 23 Zhou QX, Jiang XM, Wang ZD, *et al.* Enhanced expression of suppressor of cytokine signaling 3 inhibits the IL - 6 - induced epithelial - to - mesenchymal transition and cholangiocarcinoma cell metastasis [J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (4): 105 - 115
- 24 Kim MH, Kim MS, Kim W, *et al.* Suppressor of cytokine signaling (SOCS) genes are silenced by DNA hypermethylation and histone deacetylation and regulate response to radiotherapy in cervical cancer cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): 1 - 14 (收稿日期: 2018 - 07 - 14)  
(修回日期: 2018 - 07 - 20)