

白藜芦醇对血管平滑肌细胞增殖以及 STAT3 信号通路的作用

李永光 赵雨 赵丽杰 周慧轩 刘向东 张庆勇 沈成兴 魏盟

摘要 **目的** 探讨白藜芦醇对血管平滑肌细胞增殖以及 STAT3 信号通路的作用及机制。**方法** 利用组织块法培养原代血管平滑肌细胞,该研究将血管平滑肌细胞分为4组:正常对照组(control组),DMSO组,白藜芦醇低浓度组(Resv 1 μ mol/L),白藜芦醇高浓度组(Resv 100 μ mol/L)。经白藜芦醇孵育24h后,分别利用蛋白免疫印迹及反转录PCR方法检测STAT3及STAT3相关基因的表达变化。**结果** 白藜芦醇高浓度组(Resv 100 μ mol/L)较对照组抑制了血管平滑肌细胞增殖,同时抑制和血管平滑肌细胞增殖相关的STAT3-Tyr705磷酸化,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时受STAT3调控的基因cyclinB1, Bcl-2下调,而SOCS3上调,结果与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖,可能是通过调节STAT3以及STAT3相关的信号通路起作用。

关键词 白藜芦醇 增殖 STAT3 血管平滑肌细胞

中图分类号 R3;R9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.05.019

Effects of Resveratrol on the Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and the STAT3 Signaling Pathway. Li Yongguang, Zhao Yu, Zhao Lijie, et al. Department of Cardiovascular Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To investigate the effect and mechanism of resveratrol on vascular smooth muscle cell proliferation and the STAT3 signaling pathway. **Methods** The primary vascular smooth muscle cells were cultured by tissue mass method. The smooth muscle cells were divided into 4 groups: the control group (control group), the DMSO group (DMSO), the low concentration group of resveratrol (Resv 1 μ mol/L), the high concentration group of resveratrol (Resv 100 μ mol/L). After incubated by resveratrol for 24h, the expression of STAT3 and STAT3 related genes were detected by Western blot and reverse transcription PCR respectively. **Results** To the control group, the high concentration group of resveratrol (Resv 100 μ mol/L) inhibited the proliferation of vascular smooth muscle cells and inhibited the STAT3-Tyr705 and the results were statistically significant ($P < 0.05$). At the same time, the genes cyclinB1 and Bcl-2 which related to STAT3, were down regulated, while the gene SOCS3 was upregulated, the results were statistically significant compared with those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Resveratrol inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells, possibly by regulating STAT3 and STAT3 related signaling pathways.

Key words Resveratrol; Proliferation; STAT3; Vascular smooth muscle cells

高血压是一个重要的公共健康问题,它与心血管疾病风险密切相关,可以诱导血管平滑肌细胞增殖及迁移^[1]。而血管平滑肌细胞(VSMCs)的增殖在血管变化(包括血管重塑)中起到了重要作用。虽然针对

血管平滑肌细胞增殖研究的药物不断进展,但仍是临床上一个主要挑战。在这种情况下,信号转导和转录激活因子(STAT3)得到了不断研究,它是一种潜在的治疗血管平滑肌细胞增殖的药物。在VSMCs中STAT3信号通路的激活促进了VSMCs的增殖^[2]。

STAT3,作为STAT 7个家族成员中的一个转录因子,可以受到众多细胞因子,生长因子以及激素调节,其中包括IL-6、表皮生长因子(EGF)和瘦素的调节^[3,4]。当受到外界刺激时,STAT3可以通过非酪氨酸激酶受体,如JAK2和Src激活,同时也可以受到Sirt1和其他小分子调控,如细胞因子抑制信号3(SOCS3)调控,然后活化的STAT3形成二聚体,转运

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81771496);上海交通大学医学院科技创新项目自然科学基金青年项目(16XJ21006)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心血管内科(李永光、赵雨、赵丽杰、刘向东、张庆勇、沈成兴、魏盟);210029 南京医科大学江苏省人民医院麻醉科(周慧轩)(李永光、赵雨为共同第一作者)

通讯作者:沈成兴,电子信箱:shencx@sju.edu.cn;魏盟,电子信箱:weimeng_sju6h@163.com

到细胞核,并在核内调节靶基因的转录和表达^[5]。STAT3 参与生理反应和病理的变化,如血管狭窄和动脉壁的增厚,血管平滑肌细胞 STAT3 受到外界影响因素而激活,从而影响细胞增殖及凋亡,大量的研究证明 STAT3 具有促增殖功能。其中 STAT3 在肺动脉高压中活化,另外,凝血酶和 IFN- γ 通过 STAT3 信号通路调控平滑肌细胞增殖,同时参与调控平滑肌细胞增殖相关的基因 cyclin B1 以及存活因子(Bcl-2)表达^[5,6]。因此 STAT3 目前被认为是 VSMCs 抗增殖的潜在的分子靶点。

白藜芦醇是在葡萄和其他食物中发现的一种多酚类二苯乙烯衍生物,其表现出抑制增殖作用。在肿瘤研究中,白藜芦醇拮抗增殖作用主要是通过抑制 STAT3 信号通路来起作用^[7,8]。除了白藜芦醇在肿瘤中的功能,白藜芦醇具有多种生物学性质,包括拮抗增殖、炎症、细胞肥大以及分化^[9]。然而,白藜芦醇在平滑肌中的作用以及和 STAT3 在其中增殖方面扮演的角色还没有被研究。在本研究中,评估了血管平滑肌细胞中,白藜芦醇的抗增殖作用以及和 STAT3 信号通路的分子机制。

材料与与方法

1. 试剂:白藜芦醇和 MTT 购自美国 Sigma 公司。抗体 STAT3, P-STAT3(Tyr705)购自美国 Cell Signaling Technology 公司。抗体 GAPDH 购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司。二抗购自 Biosynthesis Biotechnology 公司。青霉素、链霉素、DMEM 以及胎牛血清购自美国 Gibco 公司。

2. 细胞及处理条件:血管平滑肌细胞保持在高浓度葡萄糖(4.5g/L), L-谷氨酰胺和丙酮酸钠的 DMEM/F12 中,其中含有 10% 胎牛血清,100 单位/毫升青霉素-链霉素。原代主动脉血管平滑肌细胞通过体外生长方法获得。主动脉从 10~12 周龄的 Wistar 大鼠获得。在无菌条件下取出 Wistar 大鼠主动脉降段,用 D-Hanks 液洗去血污;分离中膜和外膜,并将其平铺于平皿上,用刀切碎成 1mm³ 小块;然后接种于培养瓶中,加入含有 20% 的胎牛血清的 DMEM-F12 的培养液,置于 37℃ 恒温箱中;每 3 天换液 1 次,待细胞从组织块爬出后,移弃组织块;VSMCs 传至第 6~10 代时用于实验。在处理之前,将细胞血清饥饿 24h,并以 5×10⁵ 细胞密度接种于 6 孔板中。进而研究白藜芦醇对血管平滑肌细胞功能的影响。VSMCs 分为实验组和对照组,对照组以无 DMSO 及白藜芦醇组作为对照。加入白藜芦醇实验

浓度,培养 24h,然后收集细胞,并利用反转录聚合酶链反应(实时定量 PCR)和免疫印迹分析方法途径检测细胞增殖和细胞信号的变化。

3. 蛋白免疫印迹:Western blot 法免疫印迹分析根据之前的步骤稍作修改^[10]。蛋白通过 SDS-PAGE 分离并转移到硝酸纤维素膜(Novex, 美国 Invitrogen 公司),然后利用 5% 脱脂牛奶,室温封闭 1h。待封闭结束以后,膜利用抗体 STAT3, P-STAT3 Tyr705(Tyr705),和 GAPDH(美国 Santa Cruz 公司)。待孵育结束,利用二抗孵育结合。然后印迹利用增强化学发光检测试剂(美国 Thermo Scientific 公司)检测,然后条带利用 Quantity One 软件定量分析(美国 BioRad 公司)。

4. 反转录 PCR 分析:血管平滑肌细胞利用白藜芦醇(1 μ mol/L 和 100 μ mol/L)处理 24h 后,提取总 RNA。利用 TRIzol[®] 试剂(美国 Life Technologies 公司),并根据说明书进行提取。RNA 利用分光光度计在 260nm 处进行定量分析,并根据 A_{260/280} 的比值确定,其纯度通过在变性琼脂糖凝胶中评估。cDNA 合成根据制造商的说明书进行。合成 cDNA 后,PCR 反应包括 32 个循环:95℃,30s,退火温度为 56℃ 30s,72℃,30s;最后一个周期在 72℃ 延长 5min。最后 PCR 产物通过电泳在 2% 的琼脂糖凝胶并通过溴化乙锭染色显现。每个样品重复 3 次,至少有 3 个反应用于计算。基因引物序列表参见表 1,另外, β -actin 作为内参。吸光度用凝胶成像 3.74 系统检测相对表达。

表 1 本研究中使用的寡核苷酸引物序列

名称		序列(5'→3')	产物大小(bp)
cyclinB1	F	TAGGTGTGGCCAGCCAGAGGT	158
	R	ACTGCCACAGGCACACGCTT	
Bcl-2	F	AGAGAGGCCGCCCTCGATCTG	105
	R	GGCCGGGATCATGCCGACCTG	
SOCS3	F	TCTTTACCACCGACGGAACC	191
	R	TGACCCTTGACAGCTCTTCCG	
actin	F	GCGTCCACCCGCGAGTACAA	118
	R	ACATGCCGGAGCCGTTGCTG	

F. 正向引物;R. 反向引物

5. 细胞增殖检测:利用 MTT 方法检测细胞增殖。血管平滑肌细胞以 1×10⁴ 个细胞/孔接种于 96 孔细胞培养板中,血清饥饿 24h。然后加入白藜芦醇处理 24h,再加入含有 MTT 的磷酸盐缓冲液进去,MTT 最终浓度是 0.5mg/ml,然后 37℃,孵育 4h。最后将培养基轻轻吸弃,并每孔中加入 DMSO 150 μ l。然后将

板放在摇床上摇晃 10min,使产物最终溶解。利用含有 DMSO 孔作为空白对照,然后利用分光光度计(美国 BioTek 公司),测量 490nm 处的吸光度值。

6. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据处理,实验数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)。采用 *t* 检验进行成对比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

MTT 法用来检测血管平滑肌细胞增殖能力。在血清饥饿 24h 后,依据实验条件,利用不同浓度的白藜芦醇(1、100 $\mu\text{mol/L}$)加入平滑肌细胞中进行孵育 24h,然后 MTT 法来检测分析。和对照组比较,白藜芦醇组(100 $\mu\text{mol/L}$)处理可以抑制血管平滑肌细胞增殖($P < 0.05$,图 1)。

为进一步研究白藜芦醇对 STAT3 信号通路的调控作用,经过不同浓度的白藜芦醇(1、100 $\mu\text{mol/L}$)处理 24h 后,利用蛋白免疫印迹方法检测 STAT3 及

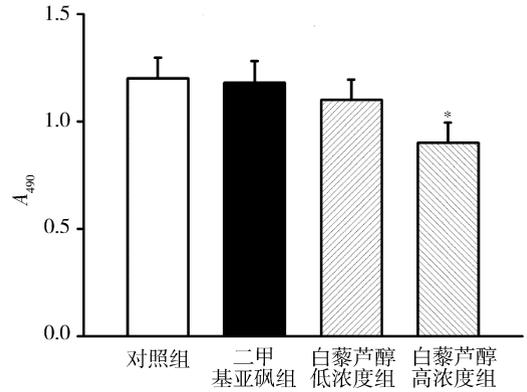


图 1 不同浓度白藜芦醇对平滑肌细胞增殖的作用
与对照组比较, * $P < 0.05$

STAT3 - Tyr705 磷酸化改变情况,其中 STAT3 - Tyr705 磷酸化参与血管平滑肌细胞增殖。和对照组比较,白藜芦醇(1、100 $\mu\text{mol/L}$)可抑制 STAT3 - Tyr705 磷酸化,其中高浓度白藜芦醇组抑制作用更明显($P < 0.05$,图 2)。

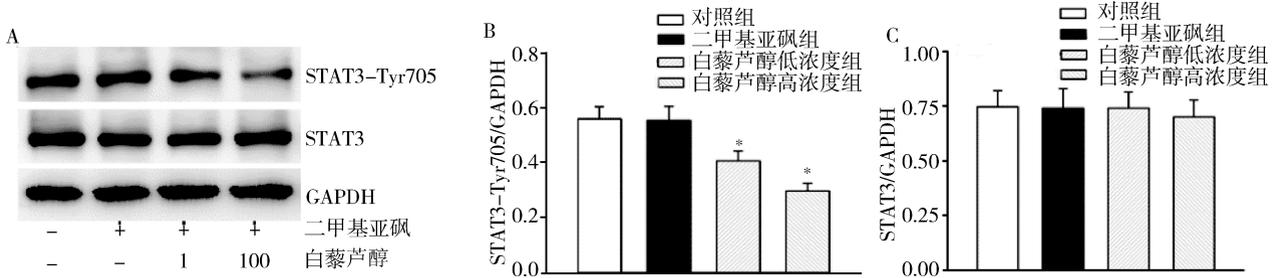


图 2 白藜芦醇对 STAT3 信号通路的作用

A. 不同浓度的白藜芦醇对 P-STAT3 信号通路的作用;B. STAT3 - Tyr705 与 GAPDH 比较;C. STAT3 与 GAPDH 比较;
与对照组比较, * $P < 0.05$

同时为进一步了解 STAT3 - Tyr705 相关下游基因的改变情况,对和细胞增殖相关的 cyclinB1、Bcl - 2 进行研究,研究显示经过白藜芦醇处理 24h 后的血管平滑肌细胞下游基因 cyclinB1、Bcl - 2 实验组较对照组明显下调($P < 0.05$,图 3A)。此外,STAT3 相关的基因 SOCS3(负反馈抑制 STAT3 磷酸化)也得到了研究,转录水平研究提示 SOCS3 在白藜芦醇高浓度处理组(100 $\mu\text{mol/L}$)较对照组明显升高,而低浓度组差异并无统计学意义($P < 0.05$,图 3B)。

讨 论

体外研究证明白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖,同时探讨研究其分子机制。白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞增殖,同时抑制 STAT3 的转录活性以及相关靶基因。该研究证明 STAT3 可能是白藜芦醇的一个靶点。因此本研究结果表明白藜芦醇可能通过抑

制 STAT3 活性来起作用。该研究证明白藜芦醇抑制 p - STAT3 信号通路,同时抑制 VSMCs 增殖。

白藜芦醇是一种天然多酚,是植物自然产生的一种抗毒素。白藜芦醇具有多种益处,预防癌症,保护心血管,拮抗炎症以及抗糖尿病作用^[11]。而其拮抗增殖活性是通过抑制 NF - κ B、ER 以及 Cx43 磷酸化来起作用^[12,13]。然而白藜芦醇的抗增殖功能不能仅仅从这几个转录因子就解释清楚,其抗增殖作用机制依然需要进一步阐述和证明。在本项研究中白藜芦醇抑制 VSMCs 增殖。进一步证明了在 VSMCs 中 STAT3 是白藜芦醇调控的靶基因。白藜芦醇抑制 STAT3 磷酸化,可能是通过调控 SOCS3 的表达来起作用。因此笔者的研究证明,在 VSMCs 中 STAT3 是白藜芦醇调控的一个新靶点。

在 VSMCs 中作用于 STAT3 活性的因子有很多是

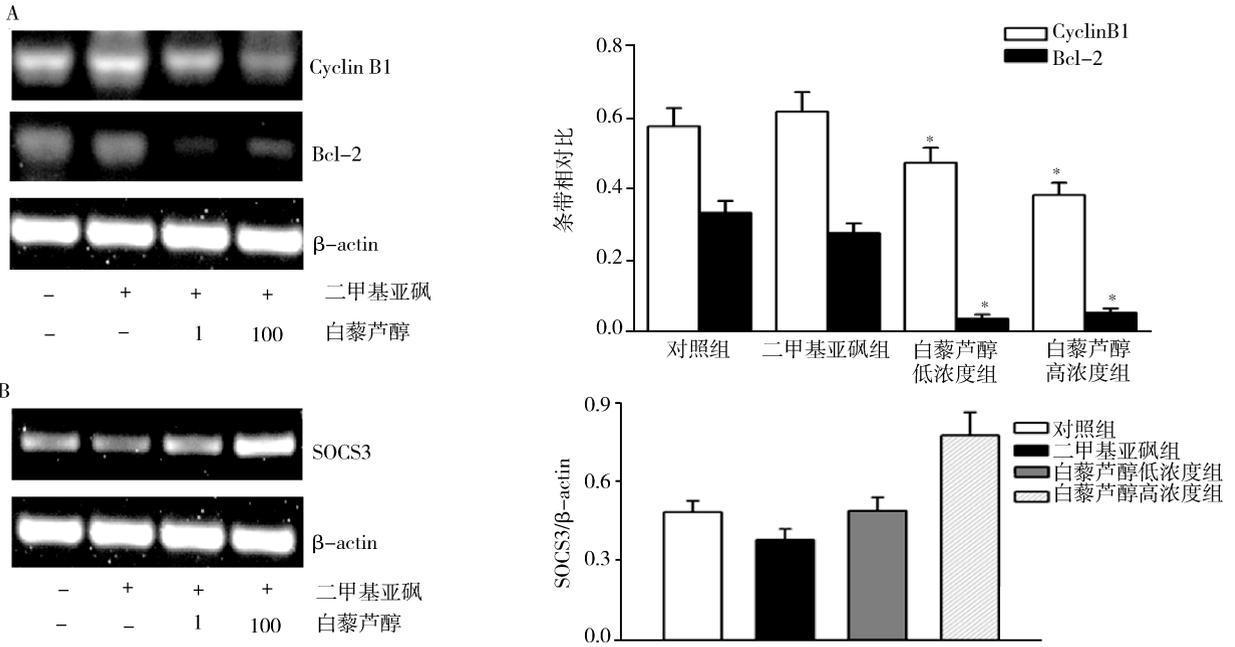


图3 白藜芦醇对 STAT3 下游信号通路的调控

A. 下游基因 cyclinB1 及 Bcl-2 的作用。利用反转录 PCR 检测 STAT3 相关的靶基因 cyclinB1 和 Bcl-2

其中 β-actin 作为内参;B. 下游基因 SOCS3 的作用。显示和 STAT3 相关的靶基因 SOCS3,其中 β-actin 作为内参,与对照组比较,* P < 0.05

通过抑制或者激活 STAT3 上游信号分子来起作用,如 Src、JAK2^[14,15]。这些信号分子导致的细胞增殖是通过 STAT3 下游靶基因来起作用的。STAT3 已经证明是一个拮抗增殖的靶点。在该研究中,白藜芦醇可以抑制 STAT3 磷酸化,同时上调 SOCS3,因此在 VSMCs 中,白藜芦醇抑制 STAT3 磷酸化以及其下游靶基因,可能是通过上调 SOCS3 反馈抑制 STAT3 磷酸化来起作用。该机制在 VSMCs 中首次发现。另外白藜芦醇和 STAT3 的关系以及在 VSMCs 中的作用在心血管疾病中十分重要,因此需要进行更深入研究,从而证明白藜芦醇对 STAT3 的作用是通过 SOCS3 反馈调节来起作用。

近年来研究人员对中草药的抗增殖以及抗炎作用进行了评估,这些药物包括姜黄素、茶多酚、维生素 E 以及白藜芦醇^[16,17]。天然化合物因为其生长抑制以及在炎症中的作用变得越来越有吸引力。因此研究白藜芦醇在 VSMCs 中的作用显得越来越重要。近年来研究显示,STAT3 在增殖以及细胞活性方面起到了重要作用,包括抗凋亡分子如 Bcl-2 和 survivin。并通过下调相关基因 Nox1、Nox4 和 MCP-1 基因,从而调控血管平滑肌细胞增生^[18]。因此抑制 STAT3 活性可以抑制血管平滑肌细胞增殖。然而尽管如此,在血管平滑肌细胞中白藜芦醇对 p-STAT3 作用尚未被报道。在该研究中,白藜芦醇抑制 p-

STAT3 信号通路同时作用于 SOCS3,并伴随着 VSMCs 细胞增殖抑制。p-STAT3 信号通路的机制说明白藜芦醇这种天然化合物是一种有前途的拮抗增殖的试剂。由于白藜芦醇的抑制浓度(100μmol/L)偏高,因此在防治高血压平滑肌细胞增殖中,需要更深入的研究。

总之,体外研究证明白藜芦醇在 VSMCs 中具有拮抗增殖作用,其活性是部分通过调控 STAT3 活性以及其相关的靶基因来起作用的。同时研究显示白藜芦醇对 STAT3 上游调节信号通路作用非常复杂,因此白藜芦醇在 VSMCs 中的拮抗增殖作用需要开展进一步研究。

参考文献

- 1 Kika TM, Eira FB, Aembe PK, et al. Uncontrolled hypertension among patients managed in primary healthcare facilities in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo [J]. Cardiovasc J Afr, 2016, 27 (6):361-366
- 2 Calvier L, Chouvarine P, Legchenko E, et al. Hansmann G. PPARγ links BMP2 and TGFβ1 pathways in vascular smooth muscle cells, regulating cell proliferation and glucose metabolism [J]. Cell Metab, 2017, 25(5):1118-1134
- 3 Li S, Priceman SJ, Xin H, et al. Icaritin inhibits JAK/STAT3 signaling and growth of renal cell carcinoma [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81657
- 4 Ou Y, Ma L, Dong L, et al. Migfilin protein promotes migration and invasion in human glioma through epidermal growth factor receptor -

- mediated phospholipase C - gamma and STAT3 protein signaling pathways[J]. *J Biol Chem*,2012,287(39):32394-32405
- 5 Chu Q, Shen D, He L, *et al.* Prognostic significance of SOCS3 and its biological function in colorectal cancer[J]. *Gene*,2017, 627: 114-122
 - 6 Singh NK, Wang D, Kundumani - Sridharan V, *et al.* 15 - Lipoxygenase - 1 - enhanced Src - Janus kinase 2 - signal transducer and activator of transcription 3 stimulation and monocyte chemoattractant protein - 1 expression require redox - sensitive activation of epidermal growth factor receptor in vascular wall remodeling[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(25):22478-22488
 - 7 Lv L, Zhang J, Zhang L, *et al.* Essential role of Pin1 via STAT3 signalling and mitochondria - dependent pathways in restenosis in type 2 diabetes[J]. *J Cell Mol Med*,2013, 17(8):989-1005
 - 8 Li X, Wang D, Zhao QC, *et al.* Resveratrol inhibited non - small cell lung cancer through inhibiting STAT - 3 signaling[J]. *Am J Med Sci*,2016, 352(5):524-530
 - 9 Yu W, Fu YC, Wang W. Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease[J]. *J Cell Biochem*,2012, 113(3):752-759
 - 10 Guo R, Li W, Liu B, *et al.* Resveratrol protects vascular smooth muscle cells against high glucose - induced oxidative stress and cell proliferation in vitro[J]. *Med Sci Monit Basic Res*,2014, 20:82-92
 - 11 Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, *et al.* Resveratrol supplementation; where are we now and where should we go? [J]. *Ageing Res Rev*,2015, 21:1-15
 - 12 Ekshyyan VP, Hebert VY, Khandelwal A, *et al.* Resveratrol inhibits rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation via estrogen recep-
tor dependent nitric oxide production[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50(1):83-93
 - 13 Shi Y,Hou X,Zhang X,*et al.* Inhibition of oxidized - phospholipid - induced vascular smooth muscle cell proliferation by resveratrol is associated with reducing Cx43 phosphorylation[J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(44):10534-10541
 - 14 Potula HS, Wang D, Quyen DV, *et al.* Src - dependent STAT - 3 - mediated expression of monocyte chemoattractant protein - 1 is required for 15(S) - hydroxyeicosatetraenoic acid - induced vascular smooth muscle cell migration[J]. *J Biol Chem*,2009, 284(45): 31142-31155
 - 15 Lee KS, Park JH, Lee S, *et al.* HB - EGF induces delayed STAT3 activation via NF - kappaB mediated IL - 6 secretion in vascular smooth muscle cell[J]. *Biochim Biophys Acta*,2007, 1773(11): 1637-1644
 - 16 Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod - induced psoriasis - like inflammation by inhibiting IL - 1beta and IL - 6 production in mice[J]. *PLoS One*,2013, 8(6):e67078
 - 17 Morley S, Thakur V, Danielpour D, *et al.* Tocopherol transfer protein sensitizes prostate cancer cells to vitamin E[J]. *J Biol Chem*,2010, 285(46):35578-35589
 - 18 Paulin R, Courboulin A, Meloche J, *et al.* Signal transducers and activators of transcription - 3/pim1 axis plays a critical role in the pathogenesis of human pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2011, 123(11):1205-1215

(收稿日期:2018-06-04)

(修回日期:2018-07-09)

(上接第76页)

- 5 KCC. 8 - Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G - T and A - C substitutions[J]. *J Biol Chem*, 1992, 1(267):166-172
- 6 Maki H, Sekiguchi M. MutT protein specifically hydrolyses a potent mutagenic substrate for DNA synthesis [J]. *Nature*, 1992, 355(6357):273-275
- 7 Taddei F, Hayakawa H, Bouton M, *et al.* Counteraction by MutT protein of transcriptional errors caused by oxidative damage[J]. *Science*, 1997, 278(5335):128-130
- 8 Borrego S, Vazquez A, Dasi F, *et al.* Oxidative stress and DNA damage in human gastric carcinoma: 8 - Oxo - 7'8 - dihydro - 2' - deoxyguanosine (8 - oxo - dG) as a possible tumor marker[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2):3467-3486
- 9 CHK. Overexpression of hMTH1 mRNA: a molecular marker of oxidative stress in lung cancer cells[J]. *FEBS Letters*, 1998, 1(429):17-20
- 10 Akiyama S, Saeki H, Nakashima Y, *et al.* Prognostic impact of MutT homolog - 1 expression on esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Medicine*,2017, 6(1):258-266
- 11 Morak M, Massdorf T, Sykora H, *et al.* First evidence for digenic inheritance in hereditary colorectal cancer by mutations in the base excision repair genes[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(7):1046-1055
- 12 Coskun E, Jaruga P, Jemth AS, *et al.* Addiction to MTH1 protein results in intense expression in human breast cancer tissue as measured by liquid chromatography - isotope - dilution tandem mass spectrometry[J]. *DNA Repair*, 2015, 33:101-110
- 13 Takama F, Kanuma T, Wang D, *et al.* Mutation analysis of the hMTH1 gene in sporadic human ovarian cancer[J]. *Int J Oncol*, 2000, 17(3):467-471
- 14 Hori M, Satou K, Harashima H, *et al.* Suppression of mutagenesis by 8 - hydroxy - 2' - deoxyguanosine 5' - triphosphate (7,8 - dihydro - 8 - oxo - 2' - deoxyguanosine 5' - triphosphate) by human MTH1, MTH2, and NUDT5[J]. *Free Radical Biol Med*, 2010, 48(9):1197-1201
- 15 Gad H, Koolmeister T, Jemth AS, *et al.* MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool[J]. *Nature*, 2014, 508(7495):215-221
- 16 Rajalingam K, Schreck R, Rapp UR, *et al.* Ras oncogenes and their downstream targets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(8):1177-1195
- 17 Patel A, Burton DG, Halvorsen K, *et al.* MutT Homolog 1 (MTH1) maintains multiple KRAS - driven pro - malignant pathways[J]. *Oncogene*, 2015, 34(20):2586-2596

(收稿日期:2018-08-03)

(修回日期:2018-09-09)