

• 基础研究 •

UBE2T通过JAK-STAT通路促进甲状腺乳头状癌细胞增殖

张丽君, 李琳, 斯岩, 沈美萍*

南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探讨泛素结合酶E2T(ubiquitin-binding enzyme E2T, UBE2T)在人甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中的表达情况及其对患者预后的影响, 同时探讨UBE2T在PTC细胞中的功能, 旨在识别其可能的调控机制, 为未来PTC的靶向治疗策略提供理论依据。方法: 采用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库, 系统分析UBE2T在PTC中的表达及其与患者预后的关系。通过Western blot技术检测UBE2T在甲状腺肿瘤组织和癌旁正常组织中的表达。在PTC细胞系(TPC-1、KTC-1)中进行UBE2T敲减实验, 借助CCK-8、平板克隆、划痕和Transwell实验评估细胞增殖、迁移和侵袭能力, 并通过Western blot检测相关蛋白水平的变化。结果: TCGA数据库生物信息学分析表明, PTC组织中UBE2T显著升高, 且其表达与患者无疾病间隔、淋巴结转移相关($P < 0.01$)。UBE2T敲减导致TPC-1和KTC-1细胞增殖活力显著下降, 同时抑制细胞迁移和侵袭, 诱导STAT磷酸化下调。敲减UBE2T的细胞系加入STAT激活剂后, 细胞增殖显著提高。结论: 敲减UBE2T能抑制PTC细胞系TPC-1和KTC-1的增殖、迁移和侵袭, UBE2T通过调控JAK-STAT信号通路促进细胞增殖, 提示UBE2T有可能成为PTC的治疗靶点。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 泛素结合酶 E2T; JAK-STAT 通路**[中图分类号]** R736.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)06-762-07**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240139

UBE2T enhances the proliferation of papillary thyroid carcinoma cells through the JAK-STAT pathway

ZHANG Lijun, LI Lin, SI Yan, SHEN Meiping*

Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the expression of ubiquitin-binding enzyme E2T(UBE2T) in papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues and its effect on patient prognoses. Additionally, the effects of UBE2T on PTC cell function were explored, aiming to identify potential regulatory pathways and provide theoretical foundations for future targeted therapies. **Methods:** By using The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, the UBE2T expression in PTC tissues and its association with patient prognosis were systematically analyzed. The UBE2T expression in tumor tissues and adjacent normal tissues of thyroid were assessed by Western blot. UBE2T knockdown experiments were performed in PTC cell lines (TPC-1 and KTC-1). Cell proliferation, migration, and invasion abilities were evaluated by using CCK-8 and colony formation, wound healing and Transwell assays, respectively, with Western blot measuring protein levels. **Results:** The TCGA analysis revealed significantly elevated UBE2T expression levels in PTC tissues, correlated with disease-free interval and lymph node metastasis ($P < 0.01$). The UBE2T knockdown led to decreased proliferation, migration, and invasion ability in TPC-1 and KTC-1 cells, accompanied by the reduced STAT phosphorylation levels. The proliferation of UBE2T-knockdown cells significantly increased when treated with a STAT activator. **Conclusion:** The UBE2T knockdown suppresses the proliferation, migration, and invasion of PTC cell lines, suggesting UBE2T as a potential therapeutic target for PTC by modulating the JAK-STAT signaling pathway.

[Key words] papillary thyroid carcinoma; ubiquitin-binding enzyme E2T; JAK/STAT pathway

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(06): 762-768]

[基金项目] 江苏省科教能力提升工程(江苏省医学重点学科ZDXK202222)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shenmeiping@jsph.org.cn

甲状腺癌是内分泌系统最常见恶性肿瘤之一^[1],近20年全球绝大多数国家及地区的甲状腺癌发病率均呈现出暴发式增长,已跃升为恶性肿瘤第8位、女性第4位高发的肿瘤^[2-3]。根据2022年国家癌症中心发布的报告,我国甲状腺癌发病率从1990年的1.40/10万上升至2016年的14.65/10万,增长了近10倍,其病死率也呈缓慢上升趋势^[4]。人甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌最常见的亚型,约占所有甲状腺癌的90%^[5]。PTC生长较缓慢,总体预后较好,但30%~80%的PTC患者在确诊时即存在颈部淋巴结转移^[6]。PTC复发率为10%~35%,其中80%的患者在术后10年内复发。各种异常改变的基因和异常激活的通路相互影响,构成复杂的网络共同影响甲状腺癌的发生发展^[7]。因此,进一步探究与其发生发展相关的功能基因,寻找新的潜在诊断和治疗靶点有重要的临床意义。

蛋白质翻译后修饰是调控蛋白功能的关键步骤,包括泛素化、过硫化、甲基化、乙酰化和脂质化等^[8]。泛素化通过泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome, UPS)在细胞增殖、凋亡、周期阻滞、DNA复制及修复等多个生物过程中发挥重要作用^[9-10]。泛素级联反应分为三步:泛素激活酶E1在ATP供能下活化泛素分子,活化的泛素分子传递至泛素结合酶E2的半胱氨酸巯基,最终由泛素连接酶E3特异性识别并连接到靶蛋白上^[11]。其中,泛素结合酶E2是底物识别和泛素级联反应的关键决定因素^[12]。

泛素结合酶E2T(ubiquitin-binding enzyme E2T, UBE2T)属于泛素结合酶E2家族,在泛素级联反应的第二步发挥作用。越来越多的证据表明^[13],UBE2T在多种癌症中高度表达,如宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食管癌、肺癌、胰腺癌等^[14-16],并通过多条途径促进肿瘤的增殖、迁移和侵袭,这提示靶向UBE2T可能是一种有前景的肿瘤治疗方法,然而,UBE2T在甲状腺癌中的表达及其生物学分子机制仍不清楚。本研究探讨了UBE2T在PTC中的表达及其对患者预后的影响,以及UBE2T在PTC细胞中的功能及其可能的调控机制,为PTC的治疗提供新的研究方向。

1 材料和方法

1.1 材料

本研究所用的6对PTC组织及配对的癌旁正常组织样本均来自2022年1月—2023年12月在南京医科大学第一附属医院因PTC而手术的患者。

本研究经医院伦理委员会批准(伦理号:2023-SR-425),所有参与者均签署书面知情同意书。正常甲状腺细胞系Nthyori 3-1和PTC细胞系TPC-1、KTC-1、B-CPAP、IHH4由本实验室保存。

RPMI-1640培养基、胎牛血清(Gibco公司,美国);CCK-8试剂盒(K1018, ApexBio公司,美国);Lipo8000(C0533, 杭州碧云天公司);UBE2T单克隆抗体(MA5-25226, 上海赛默飞公司);STAT3单克隆抗体(4904T)、磷酸化STAT3抗体(9134T)(Cell Signaling Technology公司,美国);GAPDH(60004-1-Ig, Proteintech公司,美国);羊抗兔二抗(A0208)、羊抗鼠二抗(A0216)(杭州碧云天公司),STAT3激活剂Colivelin(HY-P1 061A, MCE公司,美国);sh-UBE2T及对照sh-Vehicle质粒由上海吉凯基因公司设计合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

细胞均使用含有10%胎牛血清、1%青霉素和链霉素的RPMI-1640完全培养基,放入5%CO₂、37℃恒温培养箱中培养,2~3 d换液,使细胞维持在对数生长期。

1.2.2 质粒转染

收集处于对数生长期的细胞,使细胞浓度达到 6×10^4 个/mL,按2 mL/孔将细胞铺于6孔板中,待次日细胞密度达到80%~90%时使用Lipo8000按照说明书进行质粒转染。

1.2.3 细胞克隆形成实验

将细胞按照 2×10^5 个/孔数铺于6孔板中,贴壁后分别转染质粒。48 h后收集对数生长期细胞,使用细胞计数板计数后,每孔接种约400个细胞。放入培养箱中培养14 d,视情况换液,14 d后用3%多聚甲醛固定,结晶紫染色,拍照计数。

1.2.4 CCK-8

将细胞按照每孔100 μ L、 2×10^3 个细胞铺于96孔板中,5%CO₂、37℃恒温培养箱中培养24 h后,每孔加入10 μ L CCK-8溶液,培养箱孵育1.5 h,测定450 nm吸光度。

1.2.5 Western blot

提取PTC组织或细胞的总蛋白,用10% SDS-PAGE胶进行蛋白分离,并转移到PVDF膜上,用5%脱脂奶粉溶液封闭1.5 h,加入相应抗体4℃孵育过夜。第2天使用TBST洗涤膜3次,每次10 min。室温孵育二抗2 h, TBST清洗膜3次,每次10 min,最后曝光。

1.2.6 Transwell 实验

每孔 2×10^5 个细胞铺于 6 孔板中,贴壁后分别转染质粒。48 h 后收集对数生长期细胞,使用细胞计数板计数后,无血清培养基重悬细胞,调整细胞浓度为 1×10^5 个/mL,混匀。下室加入 500 μ L 全培养基,上室加入 200 μ L 细胞悬液(侵袭实验需在 Transwell 上方小室中加基质胶),放入 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱,TPC-1 细胞培养 24 h、KTC-1 细胞培养 18 h。取出小室,PBS 清洗 2 遍,4% 多聚甲醛固定 15 min,0.1% 结晶紫染色 20 min,去除未与细胞结合的结晶紫及小室上侧未迁移的细胞,然后在显微镜下观察计数。

1.2.7 划痕实验

在 6 孔板的底部平均划 3 条横线,随后按照 2×10^5 个/孔细胞铺于 6 孔板中,贴壁后分别转染质粒。48 h 后用 20 μ L 的枪头在 6 孔板中划 2 条竖线。用 PBS 洗去漂浮的细胞,观察 12~48 h,记录划痕愈合情况。

1.2.8 生物信息学分析

从 UCSC 癌症浏览器 (<https://xenabrowser.net/datapages/>) 获取 TCGA-THCA 数据集的基因表达数据。使用 R 软件(版本 4.2.1)进行配对样本 *t* 检验。通过 R 软件包 survival 中的 survfit 函数分析两组无疾病间隔(disease-free interval, DFI)的差异,并使用 Logrank 检验评估不同组样本之间 DFI 差异的显著性。使用非配对的 Student's *t* 检验进行淋巴结无转移(N0)与淋巴结转移(N1)组间的差异显著性分析。使用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)软件(3.0 版本, <http://software.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>)按照 UBE2T 的表达水平高低排序,前 50% 为高表达组,后 50% 为低表达组,以评估相关途径和分子机制。

1.3 统计学方法

实验数据通过 Graphpad Prism 9.0 统计软件进行分析并制图。两组间的比较使用 Student's *t* 检验,ANOVA 单因素方差分析用于多组间的比较。每组实验均重复 3 次, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UBE2T 在 PTC 组织和细胞系中表达水平升高

在对 TCGA 数据库中 PTC 组织及其相应癌旁正常组织的 RNAseq 数据进行差异分析,生物信息学分析结果表明相比癌旁正常组织,PTC 中 UBE2T 的表达量显著升高(图 1A, $P < 0.001$)。通过 Western blot 检测发现,与癌旁正常组织及甲状腺正常细胞

相比,在 PTC 组织(图 1B)和 PTC 细胞株(图 1C)中,UBE2T 蛋白表达水平均显著升高($P < 0.01$)。

2.2 UBE2T 表达水平升高与 PTC 预后不良及淋巴结转移相关

利用 TCGA-THCA 数据库,对 UBE2T 表达与患者临床病理特征进行深入分析。结果表明,UBE2T 高表达与患者 DFI 缩短显著相关,高表达组的 DFI 明显更短[图 1D, HR=3.43, 95% CI: 1.43~8.21, $P < 0.05$]。此外,还观察到淋巴结转移组(N1)的 UBE2T 表达水平比淋巴结无转移组(N0)更高,差异有统计学意义(图 1E, $P < 0.01$)。

2.3 敲减 UBE2T 抑制 PTC 细胞增殖、迁移、侵袭

采用 2 种 PTC 细胞 TPC-1 和 KTC-1,转染质粒进行 UBE2T 敲减,Western blot 验证敲减效果,结果显示与对照组相比,UBE2T 的表达显著降低,差异均有统计学意义(图 2A)。

利用 CCK-8 法检测 UBE2T 敲减后对细胞增殖的影响,结果表明,敲减 UBE2T 能显著抑制 TPC-1 和 KTC-1 的增殖活力(图 2B, $P < 0.001$)。同时,验证了敲减 UBE2T 能显著抑制 PTC 细胞的集落形成能力(图 2C, $P < 0.01$)。

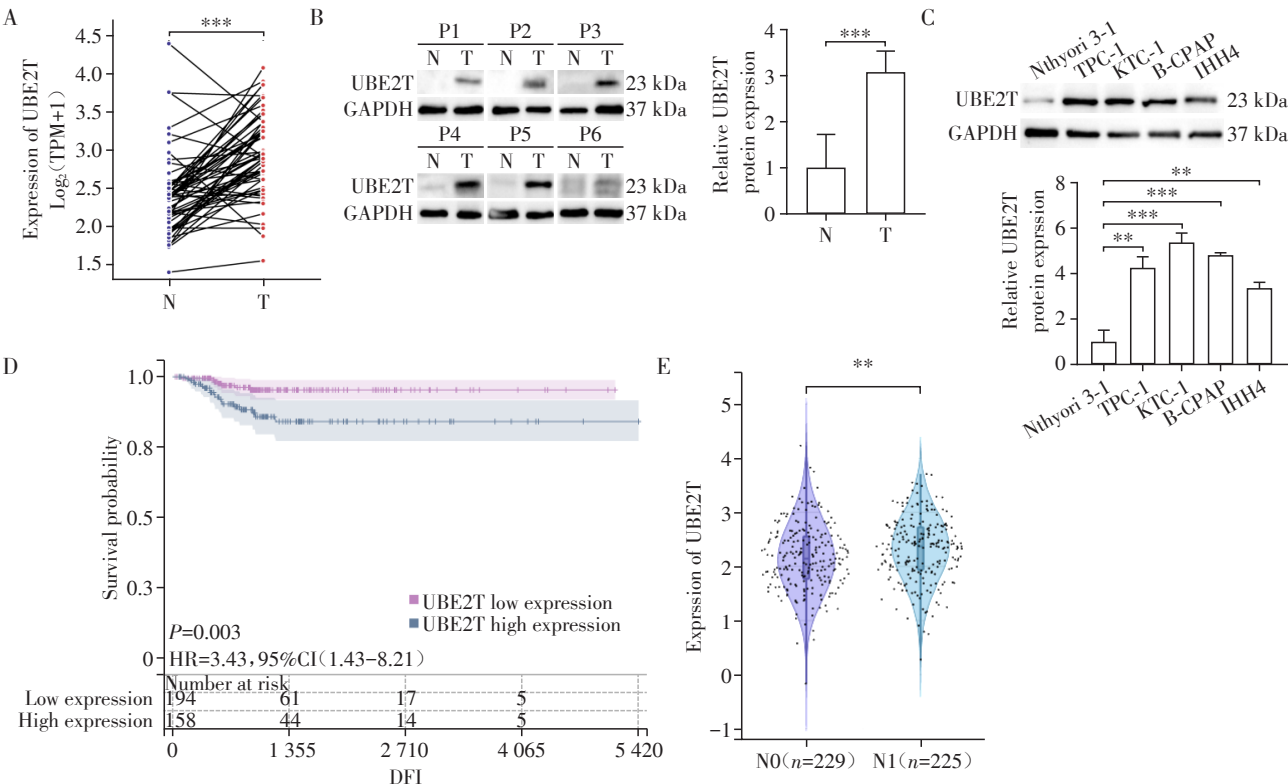
划痕实验进一步探究 UBE2T 对 PTC 细胞迁移和侵袭的影响。结果显示,UBE2T 敲减后划痕愈合速度较为缓慢,提示 UBE2T 敲减可抑制 PTC 细胞的迁移($P < 0.001$, 图 3A; $P < 0.01$, 图 3B)。Transwell 实验验证,发现 UBE2T 敲减后,TPC-1 和 KTC-1 细胞的迁移和侵袭数目明显减少(图 3C、D, $P < 0.01$),进一步说明 UBE2T 敲减可以抑制 PTC 细胞的迁移和侵袭。

2.4 UBE2T 参与 JAK-STAT 信号通路

为了进一步探究 UBE2T 促进 PTC 细胞增殖迁移侵袭的机制,根据 TCGA-THCA 样本中 UBE2T 的表达水平将样本分为 UBE2T 高表达组和 UBE2T 低表达组,并进行了 GSEA,结果显示 UBE2T 参与了 JAK-STAT 信号通路(图 4A)。接着,在 TPC-1 和 KTC-1 细胞中敲减 UBE2T 后,检测了 STAT3 的磷酸化水平。Western blot 结果显示,相比对照组,敲减 UBE2T 后 STAT3 磷酸化水平显著下调(图 4B, $P < 0.001$),提示 UBE2T 可能通过调控 JAK-STAT 信号通路促进 PTC 细胞的增殖、迁移和侵袭。

2.5 UBE2T 通过激活 JAK-STAT 信号通路促进 PTC 细胞增殖

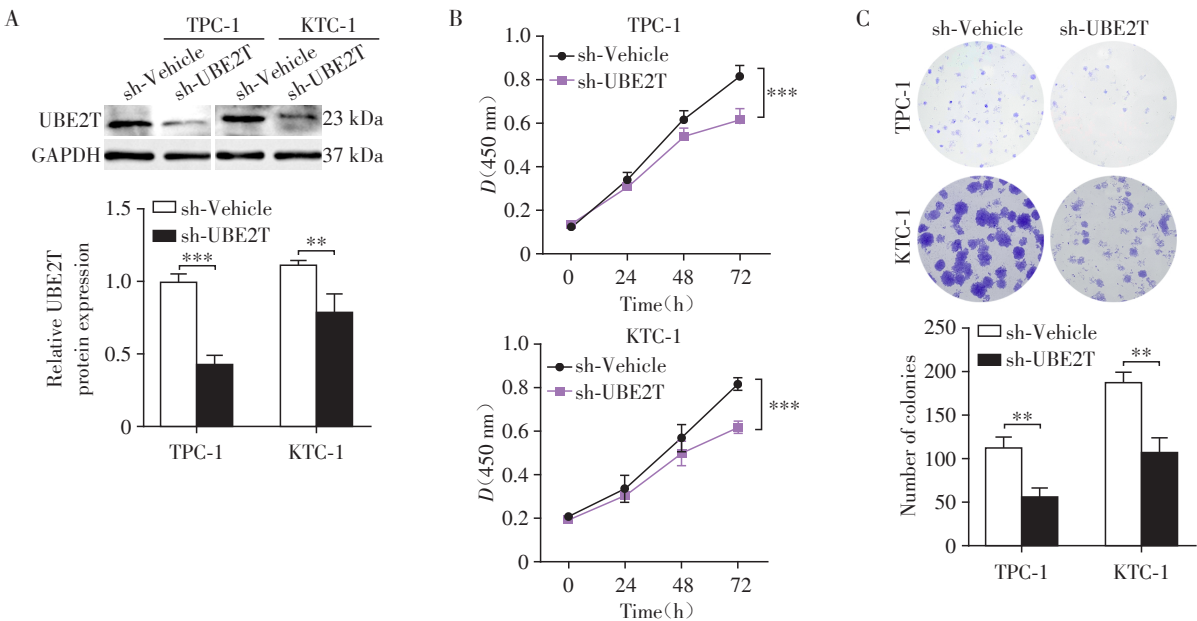
进一步使用 STAT3 激活剂 Colivelin 来探究 STAT3 在 UBE2T 介导的 PTC 细胞功能变化中的关



A: The analysis of UBE2T expression in paired samples from the TCGA-THCA dataset. B: The expression levels of UBE2T in PTC tissue samples were detected by Western blot ($n=6$). N: Adjacent normal tissue; T: Tumor. C: The expression of UBE2T in normal thyroid cells and PTC cell lines ($n=3$). D: Bioinformatics analysis predicting the association between UBE2T expression levels and disease-free interval (DFI) in patients with PTC. E: Bioinformatics analysis predicting the association between UBE2T expression levels and lymph node metastasis in patients with PTC through THCA database. N0: PTC without lymph node metastasis; N1: PTC with lymph node metastasis. $^{**}P < 0.01$ and $^{***}P < 0.001$.

图1 UBE2T在PTC中的表达及其与临床特征的关联

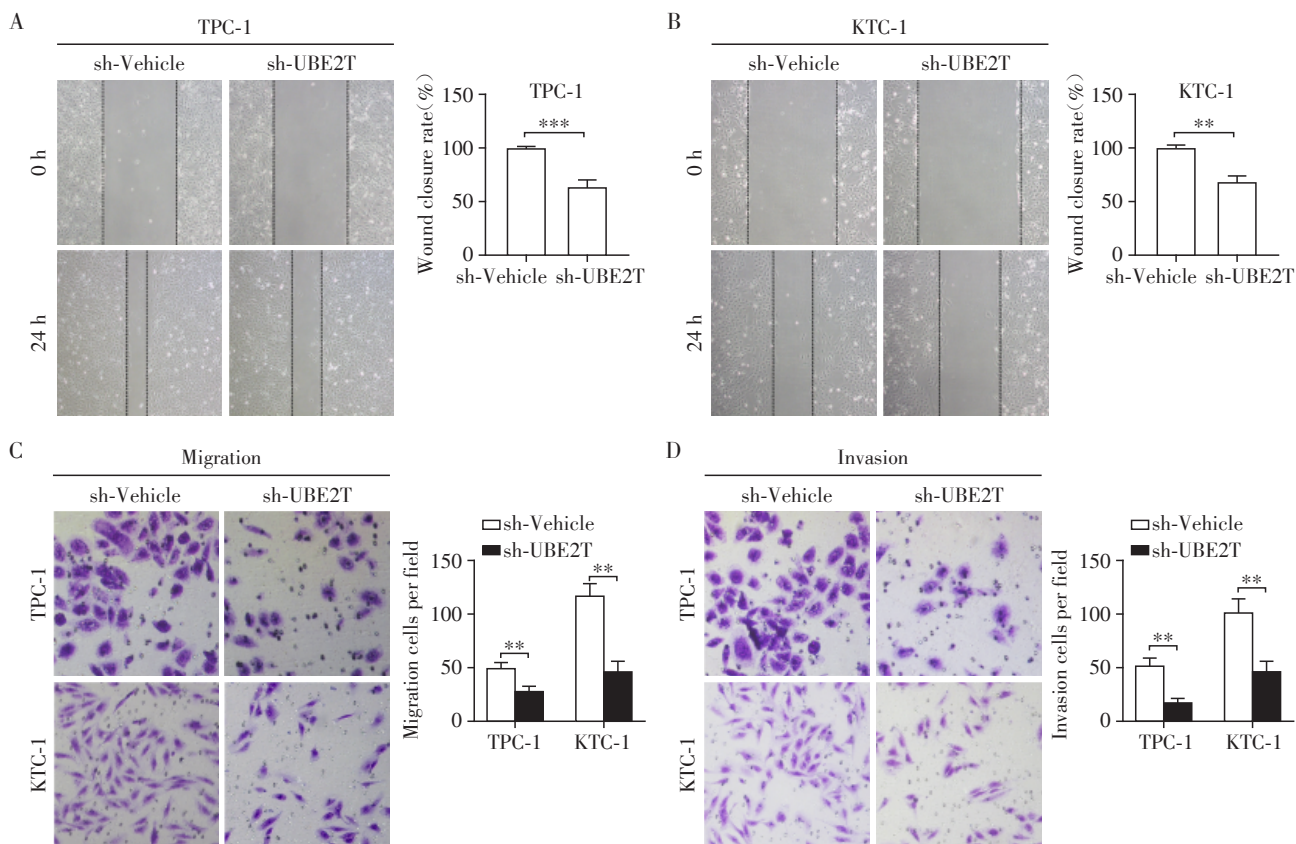
Figure 1 The expression of UBE2T in PTC samples and its association with clinical features



A: The validation of UBE2T knockdown efficiency by using Western blot. B: The assessment of the proliferative ability of PTC cells after UBE2T knockdown by using CCK-8 assay. C: The colony formation assay was used to evaluate the clonogenic potential of PTC cells after UBE2T knockdown. $^{**}P < 0.01$ and $^{***}P < 0.001$ ($n=3$).

图2 敲减UBE2T抑制PTC细胞增殖

Figure 2 The inhibition of PTC cell proliferation after UBE2T knockdown



A: The wound healing assay was used to assess the migration ability of TPC-1 cells after UBE2T knockdown($\times 40$). B: The wound healing assay was used to evaluate the migration capability of KTC-1 cells after UBE2T knockdown($\times 40$). C, D: Transwell assays was used to investigate the migration (C) and invasion (D) abilities of PTC cells after UBE2T knockdown($\times 100$). $**P < 0.01$ and $***P < 0.001$ ($n=3$).

图3 敲减UBE2T抑制PTC细胞迁移、侵袭

Figure 3 The inhibition of PTC cell invasion and migration after UBE2T knockdown

键作用。CCK-8、平板克隆实验的结果显示Colivelin逆转了敲减UBE2T引起的细胞增殖活力的降低(图4C, $P < 0.001$, $P < 0.01$),以及对集落形成能力的抑制(图4D, $P < 0.05$)。然而,对敲减UBE2T细胞TPC-1和KTC-1的迁移和侵袭能力,Colivelin并未表现出明显作用(图4E~H, $P > 0.05$)。综上所述,本研究支持UBE2T通过激活JAK-STAT信号通路促进PTC增殖的假设。

3 讨论

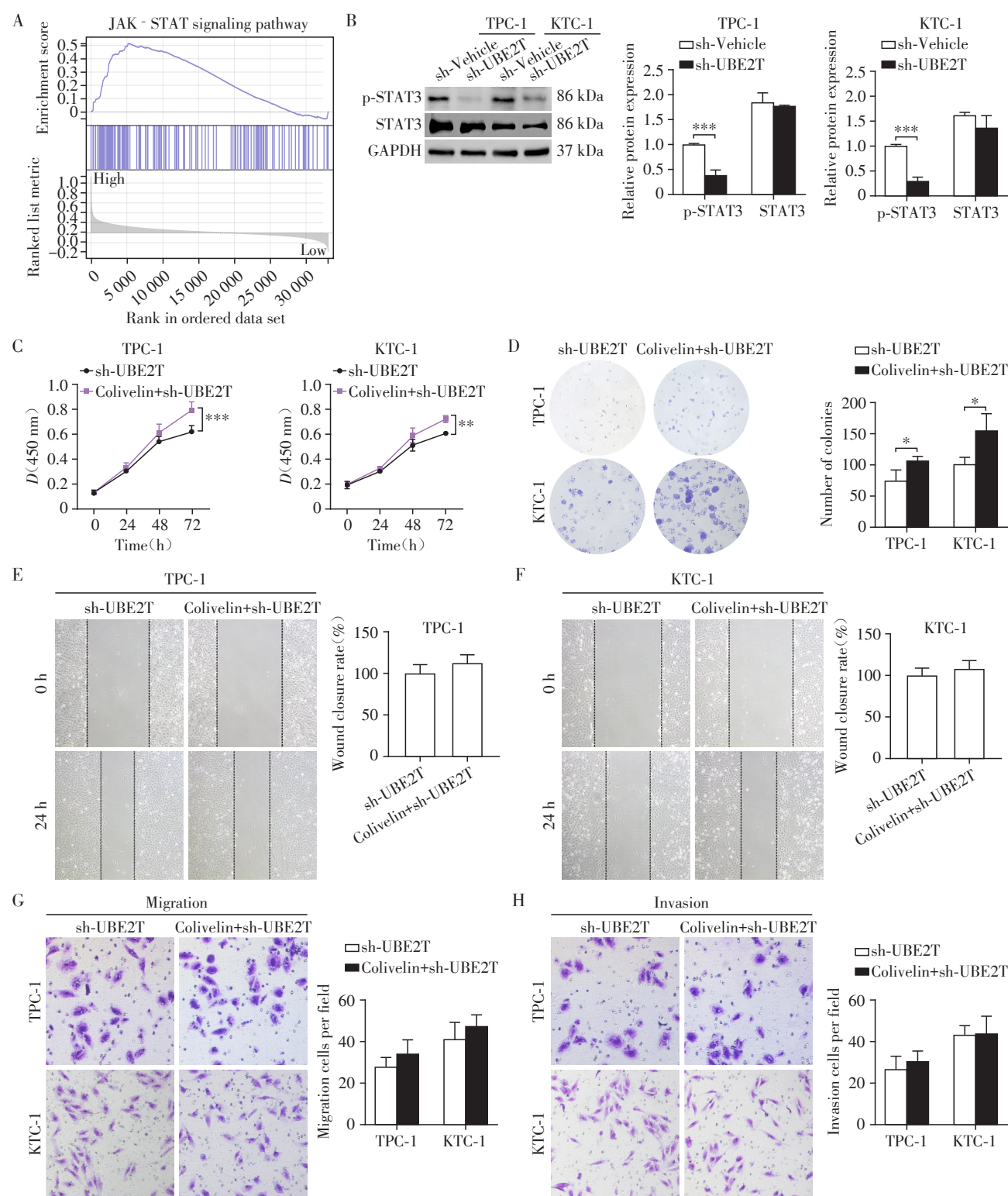
近10年来,甲状腺癌的发病率呈迅速增长趋势。尽管甲状腺癌总体预后较好,其复发率仍可为10%~35%,其中80%的患者在术后10年内复发。因此,探索肿瘤复发转移的潜在分子机制对发现新的治疗靶点并改善甲状腺癌患者的预后具有重要意义。

本研究重点探讨了UBE2T在PTC中的作用。通过生物信息学分析,发现PTC组织中UBE2T的高表达与淋巴结转移相关,并与患者的DFI呈负相关,

提示UBE2T可能参与了PTC的发生和发展。通过Western blot验证,与癌旁正常组织相比,PTC组织中UBE2T蛋白的表达水平明显升高。敲减UBE2T可以抑制PTC细胞TPC-1和KTC-1的增殖、迁移和侵袭。

为进一步揭示UBE2T改变PTC细胞生物学功能的具体机制,进行了GSEA,结果提示UBE2T参与JAK-STAT信号通路。Western blot发现敲减PTC细胞UBE2T后,STAT3的磷酸化水平下调。

JAK-STAT信号转导通路在动物中高度保守,能够高效地将胞外信号从跨膜受体传递到细胞核,进而在细胞分化、代谢、生存、稳态和免疫反应中发挥调节作用^[17]。细胞因子与受体结合后,JAK被激活并磷酸化,从而创建对接位点,招募细胞质的STAT结合。活化的磷酸化STAT能够通过分子间相互作用形成同源或异源二聚化,然后转位到细胞核,结合DNA调控元件,诱导基因转录。已有研究表明,JAK-STAT信号的异常激活已在多种免疫介



A: The gene set enrichment analysis (GSEA) of UBE2T in the TCGA dataset(normalized enrichment score=1.83, $P < 0.01$, false discovery rate=0.02). B: The results of Western blot analysis and quantivication to assess changes in phosphorylation levels of PTC cells(TPC-1 and KTC-1) after UBE2T knockdown. C: The CCK-8 assay was used to evaluate the proliferative ability of sh-UBE2T cells(TPC-1 and KTC-1) treated with Colivelin. D: The colony formation assay was used to measure the clonogenic potential of sh-UBE2T cells(TPC-1 and KTC-1) treated with Colivelin. E, F: The wound healing assay was used to evaluate the migration abilities of sh-UBE2T cells treated with Colivelin(E: TPC-1; F: KTC-1; $\times 40$). G, H: The transwell assay was used to evaluate the migration(G) and invasion(H) abilities of sh-UBE2T cells(TPC-1 and KTC-1) treated with Colivelin($\times 100$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ ($n=3$).

图4 UBE2T通过激活JAK-STAT信号通路促进PTC细胞增殖

Figure 4 The promotion of PTC cell proliferation by UBE2T through activation of the JAK-STAT signaling pathway

导的疾病和肿瘤中被发现,包括黑色素瘤、头颈部恶性肿瘤、肺癌、胰腺癌和前列腺癌等^[18-21]。

为了进一步探讨 UBE2T 对甲状腺细胞癌变中 STAT3 的关键作用,使用 STAT3 激活剂 Colivelin 处理敲减 UBE2T 后的 PTC 细胞。CCK-8 和平板克隆实验观察到 Colivelin 可以逆转敲减 UBE2T 对 PTC 细胞增殖活力和集落形成能力的抑制作用。然而,Colivelin 对敲减 UBE2T 细胞的迁移和侵袭能力无明显作用。由此,证实了 UBE2T 通过调控 JAK-STAT 信号通路促进 PTC 细胞增殖,但 UBE2T 促进 PTC 细胞迁移和侵袭的具体机制还需要进一步深入研究。

综上所述,本研究发现敲减 UBE2T 能抑制 PTC 细胞 TPC-1 和 KTC-1 的增殖、迁移和侵袭,UBE2T 通过调控 JAK-STAT 信号通路促进 PTC 细胞增殖,提示 UBE2T 有可能成为治疗 PTC 的潜在靶点。

[参考文献]

- [1] CHEN D W, HAYMART M R. Disparities research in thyroid cancer: challenges and strategies for improvement[J]. *Thyroid*, 2020, 30(9): 1231-1235
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [3] SUN D Q, CAO M M, LI H, et al. Cancer burden and trends in China: a review and comparison with Japan and South Korea[J]. *Clin J Cancer Res*, 2020, 32(2): 129-139
- [4] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2022, 42(12): 1343-1357
- [6] 徐震纲, 刘绍严. 分化型甲状腺癌颈侧区淋巴结清扫专家共识(2017版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(9): 985-991
- [7] 童厚超, 斯岩, 张浩, 等. MiR-590-3p 对甲状腺乳头状癌的抑制作用研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(6): 873-879
- [8] LIN H N, CAROLL K S. Introduction: posttranslational protein modification[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(3): 887-888
- [9] COCKRAM P E, KIST M, PRAKASH S, et al. Ubiquitination in the regulation of inflammatory cell death and cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 591-605
- [10] ZHOU X F, SUN S C. Targeting ubiquitin signaling for cancer immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 16
- [11] CHANG S C, DING J L. Ubiquitination and SUMOylation in the chronic inflammatory tumor microenvironment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(2): 165-175
- [12] STEWART M D, RITTERHOFF T, KLEVIT R E, et al. E2 enzymes: more than just middle men[J]. *Cell Res*, 2016, 26(4): 423-440
- [13] ZOU R Y, XU H Y, LI F F, et al. Increased expression of UBE2T predicting poor survival of epithelial ovarian cancer: based on comprehensive analysis of UBE2s, clinical samples, and the GEO database[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(1): 36-60
- [14] 郑志刚, 华清泉, 陈锋. UBE2T 基因表达对鼻咽癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(10): 1579-1582
- [15] WU M Q, LI X L, HUANG W W, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) promotes colorectal cancer progression by facilitating ubiquitination and degradation of p53[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101493
- [16] 吴新军, 陈炳合, 李帅超, 等. UBE2T 调控三阴性乳腺癌增殖、迁移和侵袭等生物学行为的实验研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(10): 870-875
- [17] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 311-328
- [18] LEE S O, LOU W, QURESHI K M, et al. RNA interference targeting Stat3 inhibits growth and induces apoptosis of human prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2004, 60(4): 303-309
- [19] MIRTITI T, LEIBY B E, ABDULGHANI J, et al. Nuclear Stat5a/b predicts early recurrence and prostate cancer-specific death in patients treated by radical prostatectomy[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(3): 310-319
- [20] OWEN K L, BROCKWELL N K, PARKER B S. JAK-STAT signaling: a double-edged sword of immune regulation and cancer progression[J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 2002
- [21] SPIOTTO M T, CHUNG T D. STAT3 mediates IL-6-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2000, 42(3): 186-195

[收稿日期] 2024-02-06

(本文编辑: 陈汐敏)