

## PI3K-AKT 信号通路对人肝癌 Huh-7 细胞乳酸和乙酰化修饰水平及细胞生长的影响

崔 畅<sup>1</sup>, 龚颖芸<sup>1</sup>, 肖正睿<sup>1</sup>, 戴启盈<sup>1</sup>, 冷 静<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学病理系, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨 PI3K/Akt 信号通路对人肝细胞癌 Huh-7 细胞乙酰化及糖酵解的影响及机制。方法:体外培养 Huh-7 细胞株,应用不同浓度的 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 与 mTOR 抑制剂雷帕霉素分别进行干预;乳酸试剂盒法检测乳酸水平;Western blot 法检测肿瘤细胞中三磷酸腺苷柠檬酸盐裂解酶(adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL)表达水平与乙酰化修饰水平;WST 法检测细胞增殖水平。结果:①LY294002 干预组的乳酸水平低于 DMSO 对照组,下降 66.15%,细胞内 ACL 的表达水平下降 20.84%,乙酰化水平在多位点表达水平下降( $P < 0.01, n = 3$ );②雷帕霉素干预组的乳酸水平低于 DMSO 对照组,下降 90.16%,细胞内 ACL 的表达水平下降 64.16%,乙酰化水平在多个位点表现出不同水平的下降( $P < 0.01, n = 3$ );③以 DMSO 干预作为对照,20 mmol/L 的 LY294002 和 20  $\mu$ g/L 的雷帕霉素分别作用 24 h 后,对 Huh-7 细胞的增殖抑制率分别为 24.78%和 20.67%( $P < 0.01, n = 3$ )。结论:Huh-7 细胞中活化的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能通过提高 ACL 的表达,上调细胞内乙酰化的修饰水平,从而增加肿瘤细胞的糖酵解,促进肿瘤细胞的生长。

**[关键词]** PI3K/Akt; mTOR; 肝细胞癌; 糖酵解; 乙酰化

**[中图分类号]** R735.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)05-557-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20140505

## Depression of acetylation by PI3K-Akt inhibitors reverses glycolytic phenotype and cellular proliferation in Huh-7 cells

Cui Chang<sup>1</sup>, Gong Yingyun<sup>1</sup>, Xiao Zhengrui<sup>1</sup>, Dai Qiyang<sup>1</sup>, Leng Jing<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>The First School of Clinical Medicine, NJMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Pathology, NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the role of PI3K/Akt signal pathway in acetylation and aerobic glycolysis in Huh-7 cells. **Methods:** We treated Huh-7 cells with LY294002 (PI3K/Akt inhibitor) and rapamycin (mTOR inhibitor). DMSO treatment was set as negative control. Lactate concentrations were measured by lactate kits. The expression of ACL and acetylation was measured by Western blots. Cell viability was determined by WST assay. **Results:** ①Under LY294002, lactate concentrations decreased by 66.15%. Expression levels of ACL declined by 20.84%. Acetylation levels decreased at several sites ( $P < 0.01, n = 3$ ). ②Under rapamycin, lactate concentrations decreased significantly by 90.16%. Expression levels of ACL declined by 64.16%. Acetylation levels were down-regulated variously at different sites ( $P < 0.01, n = 3$ ). ③After 24 h culture with 20mmol/L LY294002 or 20  $\mu$ g/L rapamycin, the cell growth inhibition ratio reached to 24.78% and 20.67%, respectively ( $P < 0.01, n = 3$ ). **Conclusion:** PI3K/Akt/mTOR signal pathway promotes the aerobic glycolysis of cancer cells by up-regulating the expression of ACL genes and the levels of acetylation, which may contribute to the tumor growth.

**[Key words]** PI3K/Akt; mTOR; hepatic carcinoma; aerobic glycolysis; acetylation

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(05):557-562]

**[基金项目]** 大学生创新创业训练计划重点项目(2012JSS P1TP1008)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lengjing@njmu.edu.cn

恶性肿瘤作为全球三大死亡原因之一,严重影响人类健康、威胁人类生命。蛋白翻译后修饰是肿瘤研究中一个备受关注的领域,研究证实肿瘤细胞中组蛋白的赖氨酸乙酰化修饰异常会促进细胞增

殖<sup>[1]</sup>;而非组蛋白乙酰化修饰异常则可促进细胞糖酵解,为肿瘤细胞提供能量和生物合成的原料<sup>[2]</sup>,并促进微血管的生长<sup>[3]</sup>。

PI3K/Akt mTOR 信号通路与细胞增殖密切相关,其下游调控的三磷酸腺苷柠檬酸盐裂解酶(adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL)可影响细胞中乙酰化修饰的水平。目前从能量代谢角度研究肿瘤生长的较少,PI3K/Akt 信号通路对肿瘤细胞乙酰化的调控机制尚不清楚。本研究选取具有很强的糖酵解表型的人肝癌 Huh-7 细胞株作为研究对象<sup>[4]</sup>,分别用 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 和 mTOR 抑制剂雷帕霉素处理 Huh-7 细胞,观察其乳酸代谢水平、乙酰化修饰水平及细胞增殖情况,旨在探讨 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路对人肝癌 Huh-7 细胞中 ACL 的表达、乙酰化修饰及肿瘤细胞能量代谢的影响,为阐明肝癌的发病机制和发现治疗靶点提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人肝细胞癌 Huh-7 细胞株(American Type Culture Collection 公司,美国),DMEM 培养基(Invitrogen 公司,美国),小牛血清(杭州四季青公司),LY294002、雷帕霉素、兔抗人赖氨酸乙酰化抗体、兔抗人磷酸化 ACL(Ser455)抗体(Cell Signaling Technology 公司,美国),鼠抗人  $\beta$ -actin 单克隆抗体(博士德公司,武汉),兔抗鼠二抗(Dako 公司,丹麦),羊抗兔二抗(联科公司,中国),乳酸测试盒(南京建成生物工程研究所),CCK-8 细胞增殖检测试剂盒(日本同仁化学研究所)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

肝细胞癌 Huh-7 细胞株置于含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中,于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 孵箱中常规培养,0.125%胰酶+0.020%EDTA 消化传代,6 孔板每孔接种  $2 \times 10^5$  个细胞,96 孔板每孔接种  $5 \times 10^3$  个细胞,贴壁 24 h 后用于实验。

#### 1.2.2 不同药物处理肝细胞癌 Huh-7 细胞株

在研究 LY294002 对 Huh-7 细胞乳酸代谢水平的影响时,以 DMSO 作为对照组,实验组分别用 5、10、20 和 40 mmol/L 的 LY294002 处理,作用 48 h 后进行乳酸水平检测。根据实验结果,设立实验组选用一定的有效浓度培养细胞,24 h 后检测细胞增殖情况。另设实验组,用相同的药物浓度处理 48 h

研究 LY294002 对 Huh-7 细胞 ACL 表达水平及乙酰化水平的影响。

在研究雷帕霉素对 Huh-7 细胞乳酸代谢水平的影响时,以 DMSO 作为对照组,实验组分别用 5、10、20 和 40  $\mu$ g/L 的雷帕霉素处理,作用 48 h 后进行乳酸水平检测。设置实验组选用一定的有效浓度处理细胞 24 h 后检测细胞增殖情况。另设实验组用相同的药物浓度处理细胞 48 h,研究雷帕霉素对 Huh-7 细胞 ACL 表达水平及乙酰化水平的影响。

#### 1.2.3 乳酸测定

细胞接种于 96 孔板 24 h 贴壁后,加用药物作用 48 h,吸取上清作为样本,根据乳酸测试盒说明书操作检测乳酸浓度。

#### 1.2.4 蛋白质印迹免疫分析检测 Huh-7 细胞 ACL 表达水平及乙酰化水平

根据乳酸测定结果,选择合适的有效药物浓度处理肝癌 Huh-7 细胞 48 h 后,细胞刮匙收集细胞,加入适量细胞裂解液冰上作用 30 min,冰浴下超声粉碎,15 000 g,4℃离心 15 min。取上清,用 Bradford 方法定量蛋白浓度。取 30  $\mu$ g 上述蛋白在 10%聚丙烯酰胺凝胶中电泳分离,电转至硝酸纤维素膜,封闭 2 h,一抗 4℃孵育过夜,PBS 洗涤后二抗孵育 2 h,ECL 显色系统检测 ACL 的表达水平和赖氨酸乙酰化修饰水平,以  $\beta$ -actin 为内参照。用 Image J 软件分析印迹条带灰度,并作差异分析。

#### 1.2.5 细胞增殖情况测定

96 孔板每孔种细胞 100  $\mu$ l,待细胞贴壁后,以 DMSO 为对照,加入上述蛋白质印迹实验中相同的药物处理 24 h,弃培养上清液后,加入 100  $\mu$ l 无血清 DMEM 和 10  $\mu$ l Cell Counting Kit-8 试剂,于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 孵箱中培养 1 h 后,使用分光光度计测量 450 nm 下的吸光度,分析细胞的增殖能力。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析,数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用 *t* 检验法分析, $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。每组实验独立重复 3 次或以上。

## 2 结果

### 2.1 LY294002 及雷帕霉素对 Huh-7 细胞乳酸代谢有抑制作用

以 DMSO 为对照,实验组用 5、10、20 和 40 mmol/L 的 LY294002 或 5、10、20 和 40  $\mu$ g/L 的雷帕霉素处理 48 h 后,乳酸试剂盒测定显示实验组培养液上清乳酸浓度较对照组有明显降低,差异有统

计学意义( $P < 0.01, n = 3$ ),且呈浓度依赖性(图 1)。说明 LY294002 及雷帕霉素对 Huh-7 细胞乳酸代谢有抑制作用,其中 40 mmol/L LY294002 和 40  $\mu\text{g/L}$  雷帕霉素分别使培养上清液中的乳酸含量下降了 66.15%和 90.16%。

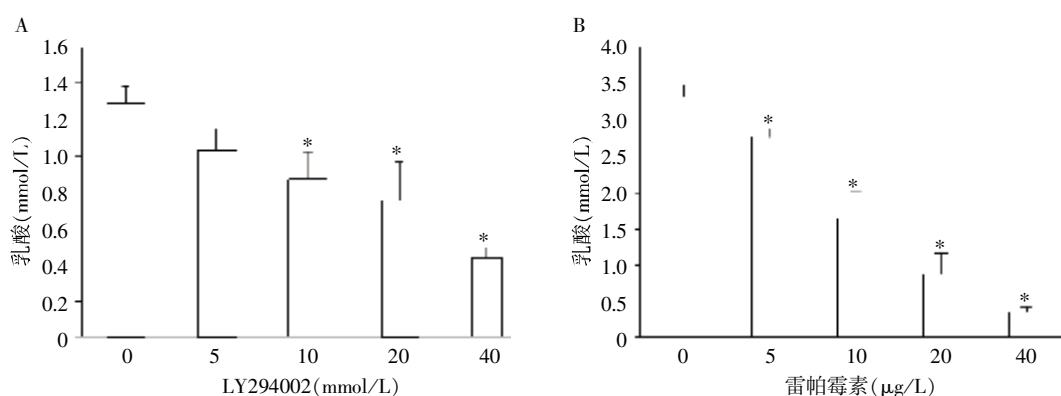
### 2.2 LY294002 及雷帕霉素抑制 Huh-7 细胞中 ACL 的表达

以 DMSO 作为对照组,实验组分别用 20 mmol/L 的 LY294002 和 20  $\mu\text{g/L}$  的雷帕霉素作用 48 h 后,Western blot 实验观察到 ACL 的表达水平分别下降

20.84%和 64.16% ( $P < 0.01, n = 3$ , 图 2)。说明 LY294002 及雷帕霉素均能明显抑制 Huh-7 细胞中 ACL 的表达。

### 2.3 LY294002 及雷帕霉素调节 Huh-7 细胞乙酰化修饰水平

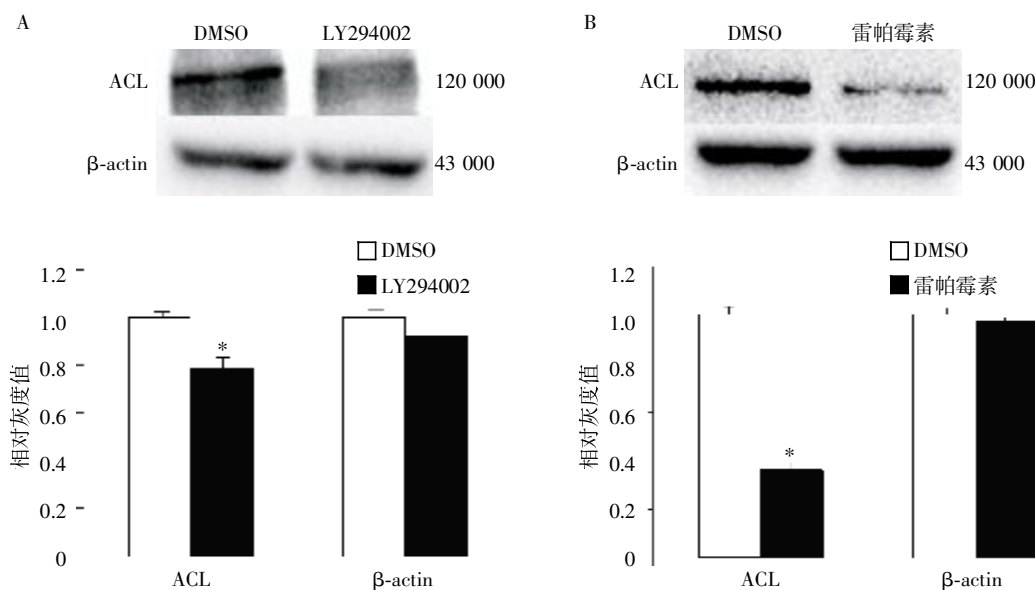
Huh-7 细胞中全蛋白乙酰化修饰水平较高。以 DMSO 作为对照组,实验组分别用 20 mmol/L 的 LY294002 和 20  $\mu\text{g/L}$  的雷帕霉素作用 48 h 后,Western blot 实验观察到蛋白多位点乙酰化水平有不同程度的降低 ( $P < 0.01, n = 3$ , 图 3)。说明



A: 培养的 Huh-7 细胞予 5、10、20、40 mmol/L LY294002 处理 48 h, 10、20、40 mmol/L LY294002 使培养上清液中的乳酸含量依次较对照组下降了 32.31%、41.54%、66.15%; B: 培养的 Huh-7 细胞予 5、10、20、40  $\mu\text{g/L}$  雷帕霉素处理 48 h, 使培养上清液中的乳酸含量依次较对照组下降了 16.39%、50.82%、73.77%、90.16%。与对照组比较,  $*P < 0.01, n = 3$ 。

图 1 LY294002 及雷帕霉素对 Huh-7 细胞乳酸代谢的抑制作用

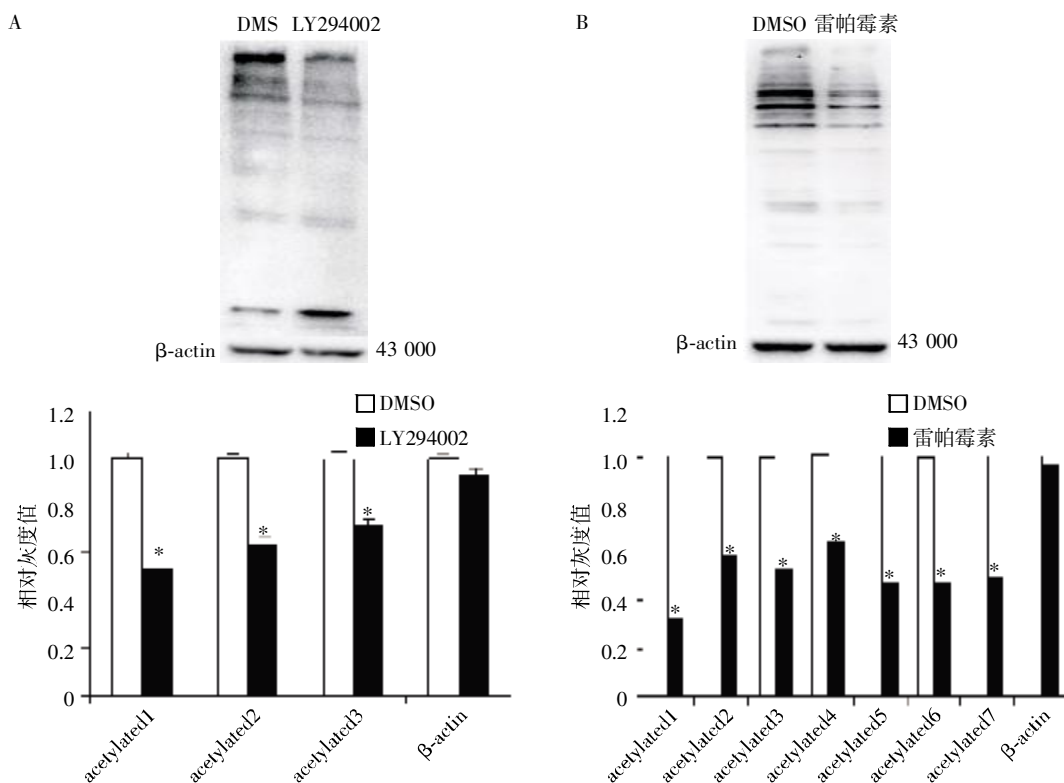
Figure 1 Inhibition on the lactate concentrations of Huh-7 cells by LY294002 and rapamycin



A: 培养的 Huh-7 细胞予 20 mmol/L LY294002 处理 48 h, 使 Huh-7 细胞中 ACL 的表达水平下降 20.84%; B: 培养的 Huh-7 细胞予 20  $\mu\text{g/L}$  雷帕霉素处理 48 h, 使 Huh-7 细胞中 ACL 的表达水平下降 64.16%。与对照组比较,  $*P < 0.01, n = 3$ 。

图 2 Western blot 检测 LY294002 及雷帕霉素抑制 Huh-7 细胞 ACL 的表达

Figure 2 Effects of LY294002 and rapamycin on the expressions of ACL in Huh-7 cells detected by Western blot



A: 培养的 Huh-7 细胞予 20 mmol/L LY294002 处理 48 h, 使蛋白乙酰化水平在多位点下降 46.49%、35.15%和 27.26%, 有 1 个位点上升 116.74%;B: 培养的 Huh-7 细胞予 20 μg/L 雷帕霉素处理 48 h, 使蛋白乙酰化水平在多位点下降 67.50%、40.35%、46.66%、35.66%、52.08%、52.22%和 49.81%。与对照组比较, \* $P < 0.01, n = 3$ 。

图3 Western blot 检测 LY294002 及雷帕霉素调节 Huh-7 细胞乙酰化修饰水平

Figure 3 Effects of LY294002 and Rapamycin on the expressions of acetylation in Huh-7 cells detected by Western blot

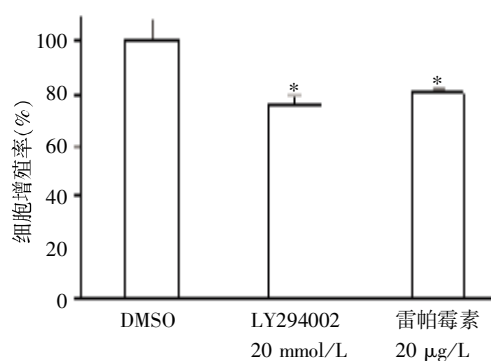
LY294002 及雷帕霉素能明显下调 Huh-7 细胞中多位点的乙酰化修饰水平。

#### 2.4 LY294002 及雷帕霉素抑制 Huh-7 细胞增殖

以 DMSO 作为对照组, 实验组分别用 20 mmol/L 的 LY294002 和 20 μg/L 的雷帕霉素作用 24 h, WST 法检测细胞的增殖能力。结果显示实验组较对照组细胞增殖率分别为 75.22% 和 79.33%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01, n = 3$ , 图 4), 20 mmol/L LY294002 和 20 μg/L 的雷帕霉素对 Huh-7 细胞的增殖有抑制作用。

### 3 讨论

肿瘤细胞具有独特的能量代谢方式, 即在有氧条件下仍以糖酵解为主要方式进行供能。糖酵解较氧化磷酸化消耗更多的葡萄糖并产生大量乳酸, 在为肿瘤细胞提供能量的同时, 还提供了大量生物合成的原料<sup>[2]</sup>, 并且可以诱导血管内皮生长因子的表达, 促进微血管的生成。多方研究证实肿瘤细胞中的代谢与增殖之间有很大关联, 找到针对肿瘤代谢



培养的 Huh-7 细胞分别给予 20 mmol/L LY294002 和 20 μg/L 雷帕霉素处理 24 h, 较对照组细胞增殖率分别为 75.22% 和 79.33%。与对照组比较, \* $P < 0.01, n = 3$ 。

图4 LY294002 及雷帕霉素抑制 Huh-7 细胞增殖

Figure 4 Inhibition on the proliferation of Huh-7 cells by LY294002 and rapamycin

的靶点将可能有效抑制肿瘤的增殖。赖氨酸乙酰化作为一种翻译后修饰在肿瘤细胞中呈现异常改变, 一方面, 肿瘤细胞组蛋白异常的乙酰化修饰可上调癌基因的表达, 促进肿瘤中细胞中的增殖<sup>[1]</sup>; 另一方

面,肿瘤细胞中非组蛋白乙酰化修饰的异常可促进肿瘤细胞的糖酵解<sup>[5]</sup>。

人们在对卵巢癌、甲状腺癌的信号通路的研究中发现,活化的磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)可以传递一个有丝分裂原信号给蛋白激酶 B (PKB 或 Akt),活化的 Akt 可直接磷酸化激活 mTOR<sup>[6]</sup>。而活化的 mTOR 可形成复合物 mTORC1,提高 ACL 的翻译效率,上调细胞中 ACL 的水平<sup>[7]</sup>。人们在对细胞糖代谢的研究中发现,糖代谢的中间产物柠檬酸盐(citrate)可被 ACL 裂解,生成乙酰辅酶 A(acetyl-CoA)<sup>[8]</sup>。乙酰辅酶 A 可诱导己糖激酶等酶类发生乙酰化修饰,进而调控细胞的糖酵解<sup>[9]</sup>。这些结果证明 PI3K/Akt 信号通路可以促进肿瘤的发生发展,但目前 PI3K/Akt 信号通路对肿瘤细胞乙酰化的调控机制尚不清楚,其对肿瘤细胞代谢的影响亦不明确。

PI3K 信号参与增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节。近年来发现,IA 型 PI3K 和其下游分子 Akt 所组成的信号通路是人类肿瘤的发生发展密切相关。该通路调节肿瘤细胞的增殖和存活,其活性异常不仅能导致细胞恶性转化,而且与肿瘤细胞的迁移、黏附、肿瘤血管新生以及细胞外基质的降解等相关<sup>[10]</sup>。原发性肝癌是目前最常见的恶性肿瘤之一,具有很强的糖酵解表型<sup>[4]</sup>,预后极差,因此本研究选择人肝癌 Huh-7 细胞株作为研究对象。为了研究 PI3K/Akt 的作用,选用能使 Akt/PKB 失活的 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002,以一定的浓度梯度处理 Huh-7 细胞 48 h 后,观察到细胞上清液中乳酸的含量下降,而且具有浓度依赖性。这说明抑制 PI3K/Akt 信号通路能在一定程度上抑制肿瘤细胞的糖酵解。

PI3K/Akt 信号通路可被多种跨膜受体和配体结合所产生的细胞增殖信号所激活。生长因子受体和配体结合后,经过一系列信号转导,使 Akt 2 个位点同时被磷酸化成为活化状态后将信号传递给诸多下游底物,从而控制转录、翻译、细胞周期、凋亡等生物学效应<sup>[11]</sup>。mTOR 是 Akt 信号转导的重要下游靶点之一。本研究使用不同浓度的 mTOR 抑制剂雷帕霉素处理 Huh-7 细胞 48 h,观察到细胞上清液中乳酸含量的下降,而且具有浓度依赖性。表明抑制 mTOR 能够抑制肿瘤细胞的糖酵解。

活化的 mTORC1 可通过磷酸化蛋白翻译过程中的某些因子参与多项细胞功能,其中最主要的是 4EBP1 和 P70S6K。其中 4EBP1 (eIF4E-binding protein 1)的 mRNA 中含有从 DNA 中转录得到的遗传

信息,是蛋白质生物合成的模板。mTOR 信号通路通过磷酸化 4EBP1,促使翻译起始复合物的形成,提高翻译的效率<sup>[12]</sup>。P70S6k 的高度磷酸化能催化 40S 核糖体蛋白 S6 在 G1 期高度磷酸化,在很大程度上调解蛋白质的合成。研究表明活化的 mTOR 信号通路可以促进 ACL 的蛋白翻译,上调细胞中 ACL 表达水平<sup>[13]</sup>。本研究发现抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能降低细胞中 ACL 的表达。ACL 可以分解柠檬酸盐产生大量乙酰辅酶 A,同时多量的乙酰辅酶 A 可诱导己糖激酶等酶类发生乙酰化修饰,进而上调细胞的糖酵解。本研究发现抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能下调细胞中乙酰化的修饰水平,以上研究结果提示 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肿瘤细胞乙酰化修饰的调节上具有重要作用。

赖氨酸的乙酰化修饰不仅可以发生在组蛋白调控基因的表达,而且可以作用于非组蛋白调节肿瘤细胞的代谢,多个功能蛋白修饰调节的共同作用将最终表现为促进或抑制肿瘤的生长,在不同肿瘤中具有差异性<sup>[14-16]</sup>。本研究结果发现,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可明显抑制肝癌细胞 Huh-7 细胞系的增殖。近期研究还显示,使用 ACL 的抑制剂可以明显抑制肿瘤的生长,促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[15]</sup>。本研究在具有较强糖酵解表型的 Huh-7 肝癌细胞中观察到 PI3K/Akt/mTOR 信号通路能通过提高 ACL 的表达,上调肿瘤细胞中乙酰化的修饰水平,从而增加肿瘤细胞的糖酵解,促进肿瘤细胞的生长。下一步研究亟待明确不同蛋白位点乙酰化修饰的生物学意义,并且在关注糖代谢的同时,将脂代谢、氨基酸代谢等纳入研究范围中,综合考虑肿瘤能量代谢对其生长的作用,为肿瘤的靶向治疗提供更充实的理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Dang W,Steffen KK,Perry R,et al. Histone H4 lysine-16 acetylation regulates cellular lifespan[J]. Nature,2009,459 (7248):802-807
- [2] Gatenby RA,Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? [J] Nat Rev Cancer,2004,4 (11):891-899
- [3] Beckert S,Farrah F,Aslam RS,et al. Lactate stimulates endothelial cell migration [J]. Wound Repair Regen, 2006,14(3):321-324
- [4] Hamaguchi T,Iizuka N,Tsunedomi R,et al. Glycolysis module activated by hypoxia-inducible factor 1alpha is related to the aggressive phenotype of hepatocellular car-

cinoma[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(4):725-731

[5] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. *J Gen Physiol*, 1927, 8(6):519-530

[6] 方海生, 马 晔, 刘 柳, 等. LY294002 抑制 PI3K-Akt 信号通路对人甲状腺癌细胞的影响[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2011, 31(6):789-793

[7] Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3):224-236

[8] Muñoz-Pinedo C, El Mjiyad N, Ricci JE. Cancer metabolism: current perspectives and future directions[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3:e248

[9] Wang Q, Zhang Y, Yang C, et al. Acetylation of metabolic enzymes coordinates carbon source utilization and metabolic flux[J]. *Science*, 2010, 327 (5968):1004-1007

[10] Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(3):187-198

[11] Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(12):988-1004

[12] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1):21-35

[13] Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3):224-236

[14] Lv L, Li D, Zhao D, et al. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(6):719-730

[15] Zhao D, Zou SW, Liu Y, et al. Lysine-5 acetylation negatively regulates lactate dehydrogenase A and is decreased in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(4):464-476

[16] Jin H, Liang L, Liu L, et al. HDAC inhibitor DWP0016 activates p53 transcription and acetylation to inhibit cell growth in U251 glioblastoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(7):1498-1509

[收稿日期] 2013-08-13

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。