

结直肠癌中 *K-ras* 基因突变与 TAK1、MAP4K2 蛋白表达的相关性研究*

马其钊¹, 杨以文², 马岩林¹, 廖诗平³, 郑焱江³, 张 姝², 曹悦岩², 张 霁², 王玉芳^{1△}

1. 四川大学华西基础医学与法医学院 病理生理学教研室(成都 610041);
2. 四川大学华西基础医学与法医学院 法医物证学教研室(成都 610041);
3. 四川大学华西基础医学与法医学院 机能学实验室(成都 610041)

【摘要】 目的 分析 *K-ras* 基因突变、转化生长因子激酶 1(TAK1)蛋白和 MAP4K2 蛋白的表达与结直肠癌临床病理特征的关系,并分析 *K-ras* 基因突变与 TAK1、MAP4K2 蛋白表达的相关性。方法 应用 DNA 测序法检测 76 例结直肠癌样本中 *K-ras* 基因突变情况,应用免疫组化法检测样本中 TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达情况。结果 76 例结直肠癌中,*K-ras* 基因突变率为 32.89%(25 例),*K-ras* 基因突变与肿瘤分化程度有关($P<0.05$),与浸润深度、是否有淋巴结转移无关;TAK1 阳性率为 48.68%,MAP4K2 阳性率为 46.05%,TAK1 蛋白表达和 MAP4K2 蛋白表达均与肿瘤分化程度、是否有淋巴结转移有关($P<0.05$),与浸润深度无关。在 76 例结直肠癌中,*K-ras* 基因突变与 TAK1 蛋白表达、MAP4K2 蛋白表达均无相关性($P>0.05$),TAK1 蛋白表达与 MAP4K2 蛋白表达之间无相关性;在 25 例 *K-ras* 基因突变的结直肠癌中,TAK1 蛋白表达与 MAP4K2 蛋白表达之间呈正相关($r=0.402, P<0.028$)。结论 *K-ras* 基因突变、TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达均与结直肠癌的肿瘤分化程度有关,与浸润深度无关;在 *K-ras* 基因突变的结直肠癌中,TAK1 蛋白表达与 MAP4K2 蛋白表达之间呈正相关。

【关键词】 结直肠癌 *K-ras* TAK1 MAP4K2

Correlation of *K-ras* Gene Mutations with the Protein Expressions of TAK1 and MAP4K2 in Colorectal Cancer MA Qi-zhao¹, YANG Yi-wen², MA Yan-lin¹, LIAO Shi-ping³, ZHENG Yan-jiang³, ZHANG Shu², CAO Yue-yan², ZHANG Ji², WANG Yu-fang^{1△}. 1. Department of Pathophysiology, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Forensic Genetics, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Functional Laboratory, West China School of Basic Medical Sciences & Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: wangyufang@scu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation of *K-ras* gene mutations with the protein expressions of transforming growth factor- β activating kinase 1 (TAK1) protein and mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2 (MAP4K2) protein in colorectal cancer. **Methods** *K-ras* gene mutations were detected by DNA sequencing analysis, and the expressions of TAK1 protein and MAP4K2 protein were detected by immunohistochemical method in 76 cases of colorectal cancer tissues. **Results** In 76 cases of colorectal cancer tissues, the mutation rate of *K-ras* gene was 32.89% (25 cases), and *K-ras* gene mutations were correlated with the degrees of cell differentiation ($P<0.05$). The positive rates of TAK1 protein and MAP4K2 protein were 48.68% and 46.05%, respectively. The protein expressions of TAK1 and MAP4K2 were positively correlated with the degrees of cell differentiation and lymph node metastases, respectively ($P<0.05$). There was no correlation between *K-ras* gene mutation and either TAK1 protein or MAP4K2 protein expression ($P>0.05$). In 25 cases of colorectal cancer with *K-ras* mutation, the expression of TAK1 protein was positively correlated with the expression of MAP4K2 protein ($P<0.05$). **Conclusion** *K-ras* gene mutation, TAK1 and MAP4K2 protein expressions were related to the degree of differentiation of colorectal cancer, but not to the depth of invasion. In colorectal cancer with *K-ras* gene mutation, the expression of TAK1 protein was positively correlated with the expression of MAP4K2 protein.

【Key words】 Colorectal cancer *K-ras* TAK1 MAP4K2

* 国家自然科学基金(No. 81471551 和 No. 81630054)资助

△ 通信作者, E-mail: wangyufang@scu.edu.cn

原癌基因 *K-ras* 是表皮生长因子(EGFR)下游信号通路中的重要分子,其在结直肠癌的发病机制和治疗方面起着关键作用。研究表明,*K-ras* 基因突变发生在 30%~50% 的结直肠癌中^[1],突变位点常位于第 12、13、61 和 146 号密码子。研究显示,*K-ras* 突变型结直肠癌患者不能从 EGFR 抑制剂治疗中受益,而野生型 *K-ras* 基因患者能从 EGFR 抑制剂治疗中获得满意的疗效^[2]。

K-ras 基因突变可以激活转化生长因子- β (TGF- β)和骨形态发生蛋白-7(BMP-7),进而激活转化生长因子激酶 1(TAK1)信号通路^[3-4]。*K-ras* 基因突变还可以激活加速纤维肉瘤基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAF)-有丝分裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)-有丝分裂原活化激酶活化蛋白激酶(MAPK)信号通路。MAP4K2(GCK)分子属于 Ser/Thr 蛋白激酶,是 MAPK 的上游信号分子。TAK1 和 MAP4K2 在肿瘤的生长、分化、侵袭及转移方面均发挥着重要的作用^[5-6]。

TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达以及 *K-ras* 基因突变在结直肠癌的发生、浸润和转移过程中均起到重要作用,但目前有关 TAK1 和 MAP4K2 在结直肠癌组织中相关性的研究尚未有报道。本研究通过免疫组化方法检测了 76 例结直肠癌样本中 TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达情况,并结合癌组织中 *K-ras* 基因突变检测,探讨 *K-ras* 基因突变与上述蛋白表达的关系,进而分析它们在结直肠癌发生、发展中的作用,为结直肠癌预后预测寻找可能的新靶点。

1 材料与方法

1.1 结直肠癌样本

收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月四川大学华西医院手术切除、临床及病理资料完整的结直肠癌石蜡包埋组织 76 例,其中男性 49 例,女性 27 例;年龄 34~86 岁,中位年龄 66 岁,年龄 \leq 60 岁 32 例, $>$ 60 岁 44 例。所有患者术前均未接受任何放、化疗及靶向治疗,所有标本均经两位病理医师复阅确诊,并按 WHO 消化系统肿瘤分类标准确定病理分级及分期。浸润深度:T1 8 例,T2 16 例,T3 24 例,T4 28 例;细胞分化程度:高分化 22 例,中分化 31 例,低分化 23 例;有淋巴结转移 30 例,无淋巴结转移 46 例。本研究经医院医学伦理委员会批准(批准号 JJ2014008),所有标本采集前均与患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DNA 的提取、扩增及 *K-ras* 基因测序 10 μ m 厚石蜡切片常规脱蜡水化,提取癌组织 DNA (TIANGEN, 北京)。纯化、定量(NanoDrop, ND-2000 UV-Vis Spectrophotometer),并调整 DNA 浓度,-20 $^{\circ}$ C 保存备用。*K-ras* 基因扩增,产物纯化,在自动化基因分析仪(ABI-3730 DNA Sequencer)上进行测序,检测第 12、13、61 及 146 位密码子 *K-ras* 基因突变情况。PCR 反应条件:94 $^{\circ}$ C, 5 min; 95 $^{\circ}$ C, 30 s, 60 $^{\circ}$ C, 30 s, 72 $^{\circ}$ C, 30 s, 30 个循环后 72 $^{\circ}$ C, 10 min。引物序列见表 1。

表 1 *K-ras* 突变位点检测引物序列

Table 1 Primer sequence of *K-ras* gene

<i>K-ras</i> condon	Primer sequence	Primer length/bp
12/13	F:5'-AGGCCTGCTGAAAATGACTG-3' R:5'-TCAAAGAATGTCCTGCACCA-3'	172
61	F:5'-CCAGACTGTGTTTCTCCCTTC-3' R:5'-AAAAGAAAGCCCTCCCCAGT-3'	154
146	F:5'-CAGGCTCAGGACTTAGCAAGA-3' R:5'-TTGAGAGGGCATTGCTTCTT-3'	256

1.2.2 免疫组化 采用免疫组化方法检测 TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达情况^[7]。实验用鼠抗人 TAK1(sc-166562, 200 μ g/mL, 稀释比例 1:500)和 MAP4K2(sc-55496, 200 μ g/mL, 稀释比例 1:500)单克隆抗体均购自 Santa Cruz Biotechnology。阴性对照以 PBS 代替一抗。

1.2.3 免疫组化结果判定 结果判定由两位病理医师独立阅片,每张切片随机选择 5 个高倍视野(\times 400)进行观察,每个视野随机计数 100 个细胞,分别按照着色程度及阳性细胞百分比进行评分。①按照着色程度评分:未着色为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,深褐色为 3 分。②按照阳性细胞百分比进行评分:无阳性细胞为 0 分,阳性细胞数 $<$ 10%为 1 分,10%~50%为 2 分, $>$ 50%为 3 分。染色指数(staining index, SI)为两项评分结果相乘。结果判定标准:SI $<$ 4 分为阴性, \geq 4 分为阳性。

1.2.4 统计学方法 结直肠癌中 *K-ras* 基因突变, TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达与临床病理指标的关系采用 χ^2 检验,结直肠癌中 *K-ras* 基因突变和 TAK1 蛋白表达或 MAP4K2 蛋白表达, TAK1 蛋白表达与 MAP4K2 蛋白表达之间的相关性均采用 Spearman 相关分析。 $P<$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织中 *K-ras* 基因突变

在 76 例结直肠癌组织中, *K-ras* 基因突变 25 例, 突变率为 32.89%, 均为点突变, 突变位点分别位于 12 位密码子(其中 GGT-GAT 6 例, GGT-

GTT 4 例, GTT-AGT 1 例); 13 位密码子(其中 GGC-GAC 6 例, GGT-CGC 1 例); 61 位密码子(其中 CAA-CAT 4 例, CAA-CGA 3 例)(图 1)。

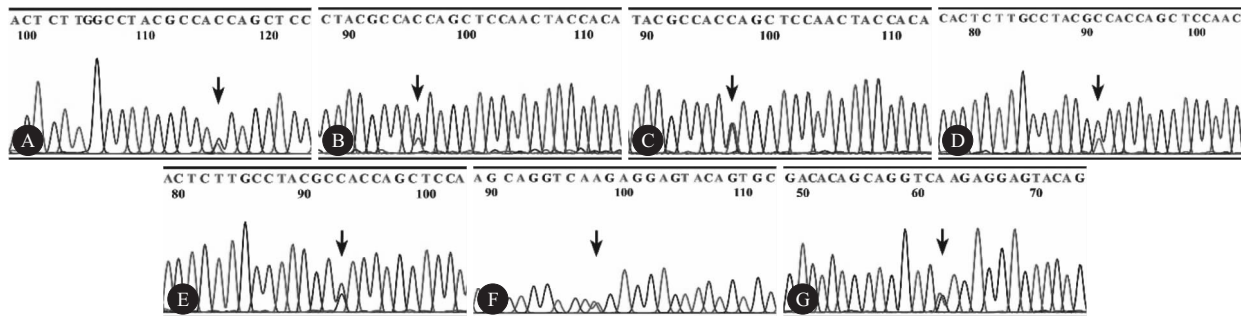


图 1 结直肠癌中 *K-ras* 基因序列分析图

Fig 1 Sequence analysis of *K-ras* gene in CRC

A: Condon 12 point mutation (GGT-GAT); B: Condon 12 point mutation (GGT-GTT); C: Condon 12 point mutation (GGT-AGT); D: Condon 13 point mutation (GGC-GAC); E: Condon 13 point mutation (GGC-CGC); F: Condon 61 point mutation (CAA-CAT); G: Condon 61 point mutation (CAA-CGA)

2.2 结直肠癌组织中 *K-ras* 基因突变与临床病理特征的关系

K-ras 基因突变与结直肠癌的分化程度有关 ($P < 0.05$), 分化程度越高其阳性率越高, 而与患者性别、年龄、肿瘤浸润深度及是否有淋巴结转移无关 ($P > 0.05$) (表 2)。

分化程度越低或有淋巴结转移者其阳性率越高, 而与患者性别、年龄及肿瘤浸润深度无关(表 3、图 2)。

2.4 结直肠癌组织中 *K-ras* 基因突变与 TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达的关系

51 例 *K-ras* 基因未突变的结直肠癌组织中, TAK1 阳性者 25 例, 占 49.02%; MAP4K2 阳性者 24 例, 占 47.05%; 25 例 *K-ras* 突变的结直肠癌组织中, TAK1 阳性者 12 例, 占 48.00%; MAP4K2 阳性者 10 例, 占 40.00%。经 Spearman 相关系数分析显示, 76 例结直肠癌组织中, *K-ras* 基因突变与 TAK1 或 MAP4K2 蛋白表达之间无相关性 ($P > 0.05$)。

2.5 结直肠癌组织中 TAK1 与 MAP4K2 蛋白表达的关系

76 例结直肠癌组织中, TAK1 和 MAP4K2 表达同时为阳性者 21 例, 同时为阴性者 25 例, TAK1 表达阳性而 MAP4K2 表达阴性者 16 例, TAK1 表达阴性而 MAP4K2 表达阳性者 14 例。经 Spearman 相关系数分析显示, 76 例结直肠癌组织中 TAK1 蛋白表达与 MAP4K2 蛋白表达无关 ($P > 0.05$)。25 例 *K-ras* 突变的结直肠癌组织中, TAK1 和 MAP4K2 表达同时为阳性者 8 例, 同时为阴性者 10 例, TAK1 表达阳性而 MAP4K2 表达阴性者 4 例, TAK1 表达阴性而 MAP4K2 表达阳性者 3 例。经 Spearman 相关系数分析显示, *K-ras* 突变的结直肠癌组织中 TAK1 蛋白表达与 MAP4K2 蛋白表达呈正相关 ($r = 0.402, P < 0.05$)。

表 2 结直肠癌中 *K-ras* 基因突变与临床病理特征的关系
Table 2 Relationship between *K-ras* gene mutations and clinicopathological parameters in CRC patients

Parameter	n	<i>K-ras</i> gene mutation/case (%)		χ^2	P
		-	+		
Age/yr.				0.680	0.795
≤60	32	22 (68.75)	10 (31.25)		
>60	44	29 (65.91)	15 (34.09)		
Sex				2.531	0.112
Male	49	36 (73.47)	13 (26.53)		
Female	27	15 (55.56)	12 (44.44)		
Depth of invasion				1.764	0.623
T1	8	4 (50.00)	4 (50.00)		
T2	16	12 (75.00)	4 (25.00)		
T3	24	17 (70.83)	7 (29.17)		
T4	28	18 (64.29)	10 (35.71)		
Tumor differentiation				6.649	0.036
High	22	10 (45.45)	12 (54.55)		
Moderate	31	24 (77.42)	7 (22.58)		
Poor	23	17 (73.91)	6 (26.09)		
Lymphatic metastasis				0.188	0.664
Positive	30	21 (70.00)	9 (30.00)		
Negative	46	30 (65.22)	16 (34.78)		

2.3 结直肠癌组织中 TAK1 和 MAP4K2 蛋白表达与临床病理特征的关系

TAK1 和 MAP4K2 蛋白的阳性表达均与肿瘤的分化程度及是否有淋巴结转移有关 ($P < 0.05$),

表3 结直肠癌中 TAK1 蛋白和 MAP4K2 蛋白表达与临床病理特征的关系

Table 3 Relationship between the expressions of TAK1 protein and MAP4K2 protein and the clinicopathological parameters in CRC patients

Parameter	n	TAK1 protein/ case (%)		χ^2	P	MAP4K2 protein/ case (%)		χ^2	P
		-	+			-	+		
Age/yr.				0.072	0.788			0.118	0.731
≤60	32	17 (53.12)	15 (46.88)			18 (56.25)	14 (43.75)		
>60	44	22 (50.00)	22 (50.00)			23 (52.27)	21 (47.73)		
Sex				1.875	0.171			0.044	0.835
Male	49	28 (57.14)	21 (42.86)			26 (53.06)	23 (46.94)		
Female	27	11 (40.74)	16 (59.26)			15 (55.56)	12 (44.44)		
Depth of invasion				5.654	0.130			4.052	0.256
T1	8	6 (75.00)	2 (25.00)			7 (87.50)	1 (12.50)		
T2	16	11 (68.75)	5 (31.25)			8 (50.00)	8 (50.00)		
T3	24	11 (45.83)	13 (54.17)			12 (50.00)	12 (50.00)		
T4	28	11 (39.29)	17 (60.71)			14 (50.00)	14 (50.00)		
Tumor differentiation				8.930	0.012			14.074	0.001
High	22	15 (68.18)	7 (31.82)			18 (81.82)	4 (18.18)		
Moderate	31	18 (58.06)	13 (41.94)			17 (54.84)	14 (45.16)		
Poor	23	6 (26.09)	17 (73.91)			6 (26.09)	17 (73.91)		
Lymphatic metastasis				6.416	0.011			8.478	0.004
Positive	30	10 (33.33)	20 (66.67)			10 (33.33)	20 (66.67)		
Negative	46	29 (63.04)	17 (36.96)			31 (67.39)	15 (32.61)		

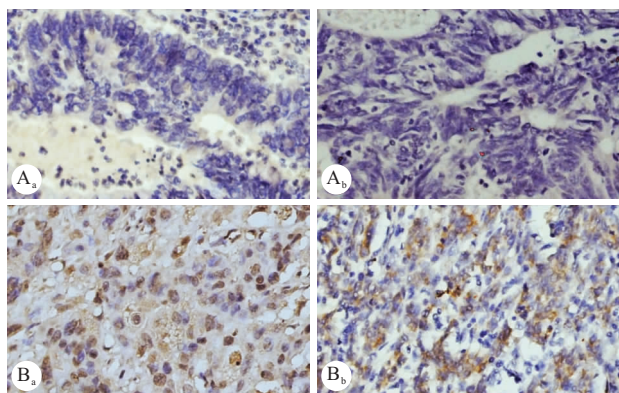


图2 结直肠癌中 MAP4K2(a)和 TAK1(b)蛋白表达情况。Envision 二步法 ×400

Fig 2 Expressions of MAP4K2(a) and TAK1(b) proteins in CRC. Envision ×400

A: High tumor differentiation and negative lymphatic metastasis; B: Poor tumor differentiation and positive lymphatic metastasis

3 讨论

结直肠癌是在遗传和环境等多种因素作用下发生的消化系统恶性肿瘤。多种信号通路参与了结直肠癌的发生发展过程,包括 Wnt- β catenin 信号通路、MAPK/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路和 P53 信号通路。研究表明,频繁的基因突变: *K-ras*、*B-raf*、*N-ras* (MAP4K2/ERK 信号通路),

PIK3CA(PI3K/Akt 信号通路), *TP53*(P53 信号通路)和 *APC*(Wnt- β catenin 信号通路)可以调节上述信号通路,导致结直肠癌的发生^[8]。

K-ras 是 RAS 家族中最常发生突变的基因,发生在 30% ~ 50% 的结直肠癌中^[1]。*KRAS* 是 EGFR 信号通路中的节点蛋白,存在于 EGFR 下游信号通路中,其发生基因突变对肿瘤细胞起到诱导作用,使肿瘤细胞无限制增殖,并可以摆脱正常 EGFR 信号通路的调控。本研究结果显示,76 例结直肠癌中有 25 例存在 *K-ras* 基因突变(占 32.89%),与以往研究结果一致^[9-11]。关于结直肠癌中 *K-ras* 基因突变与临床病理特征的关系,各研究结果不尽相同。有研究表明,*K-ras* 基因突变与结直肠癌分化程度相关^[10]。也有研究表明,*K-ras* 基因突变与结直肠癌分化程度和是否有淋巴结转移相关^[12]。本研究结果显示,结直肠癌中 *K-ras* 基因突变与肿瘤分化程度有相关性,而与患者年龄、性别、肿瘤浸润深度及是否有淋巴结转移无关,但因样本数量有限,*K-ras* 基因突变与结直肠癌的浸润深度、分化程度和是否有淋巴结转移的关系还需进一步的研究。

KRAS 蛋白下游分子 TAK1 和 MAPKs,在结直肠癌的发生、发展、侵袭及转移过程中发挥着重要的作用^[3,13],RNA 干扰(RNAi)介导的 TAK1 沉默和 TAK1 抑制剂均可诱导 *K-ras* 突变的结直肠癌

细胞凋亡。有研究表明,MAP4K2 的抑制可以增强 *K-ras* 突变的细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的敏感性,MAP4K2 也可以使黑色素瘤细胞免于 UV 诱导的凋亡^[14-15]。然而,目前未见有关 TAK1 和 MAP4K2 在结直肠癌组织中相关性的报道。本研究结果显示,*K-ras* 基因突变与结直肠癌的分化程度有关,TAK1 蛋白表达和 MAP4K2 蛋白表达均与结直肠癌的分化程度及是否有淋巴结转移相关。进一步分析发现,*K-ras* 基因突变与 TAK1 蛋白表达、MAP4K2 蛋白表达均无相关性;但在 *K-ras* 突变的结直肠癌中发现,TAK1 蛋白和 MAP4K2 蛋白表达呈正相关性。因此,有必要进一步研究在 *K-ras* 基因突变的结直肠癌中 TAK1 蛋白和 MAP4K2 蛋白表达存在相关性的机制及其在结直肠癌分化、转移过程中发挥的作用。

综上所述,*K-ras* 基因突变, TAK1 蛋白表达和 MAP4K2 蛋白表达与结直肠癌临床病理特征之间存在一定的相关性,特别是在 *K-ras* 突变的结直肠癌中,TAK1 蛋白和 MAP4K2 蛋白表达呈正相关性。本研究结果为探讨结直肠癌的发病机制、早期发现与诊断、临床合理选择靶向药物及治疗效果判断提供了科学依据;同时,共同靶向抑制 TAK1 和 MAP4K2 为治疗 *K-ras* 基因突变的结直肠癌提供了一个可行的治疗思路。

参 考 文 献

- [1] DE ROOCK W, DE VRIENDT V, NORMANNO N, *et al.* *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *PTEN* mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol*,2011,12(6):594-603.
- [2] HERREROS-VILLANUEVA M, CHEN CC, YUAN SS, *et al.* *KRAS* mutations: analytical considerations. *Clin Chim Acta*,2014,431:211-220[2018-01-10]. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.049>.
- [3] SINGH A, SWEENEY MF, YU M, *et al.* TAK1 inhibition promotes apoptosis in *KRAS*-dependent colon cancers. *Cell*, 2012,148(4):639-650.
- [4] MCNEW KL, WHIPPLE WJ, MEHTA AK, *et al.* MEK and TAK1 regulate apoptosis in colon cancer cells with *KRAS*-dependent activation of proinflammatory signaling. *Mol Cancer Res*,2016,14(12):1204-1216.
- [5] CHEN YR, TAN TH. The c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptotic signaling (review). *Int J Oncol*,2000,16(4):651-662.
- [6] KYRIAKIS JM, AVRUCH J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation;a 10-year update. *Physiol Rev*,2012,92(2):689-737.
- [7] LIAO WT, WANG X, XU LH, *et al.* Centromere protein H is a novel prognostic marker for human nonsmall cell lung cancer progression and overall patient survival. *Cancer*,2009,115(7):1507-1517.
- [8] JAUHRI M, BHATNAGAR A, GUPTA S, *et al.* Prevalence and coexistence of *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *NRAS*, *TP53*, and *APC* mutations in Indian colorectal cancer patients: next-generation sequencing-based cohort study. *Tumour Biol*,2017,39(2):1010428317692265.
- [9] LI ZZ, BAI L, WANG F, *et al.* Comparison of *KRAS* mutation status between primary tumor and metastasis in Chinese colorectal cancer patients. *Med Oncol*,2016,33(7):71.
- [10] YUNXIA Z, JUN C, GUANSHAN Z, *et al.* Mutations in epidermal growth factor receptor and *K-ras* in Chinese patients with colorectal cancer. *BMC Med Genet*,2010,11:34.
- [11] JIANG Y, KIMCHI ET, STAVELEY-O'CARROLL KF, *et al.* Assessment of *K-ras* mutation:a step toward personalized medicine for patients with colorectal cancer. *Cancer*,2009,115(16):3609-3617.
- [12] CHANG YS, YEH KT, CHANG TJ, *et al.* Fast simultaneous detection of *K-RAS* mutations in colorectal cancer. *BMC Cancer*,2009,9:179.
- [13] DAHABREH IJ, TERASAWA T, CASTALDI PJ, *et al.* Systematic review: anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by *KRAS* mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med*,2011,154(1):37-49.
- [14] IVANOV VN, KEHRL JH, RONAI Z. Role of TRAF2/GCK in melanoma sensitivity to UV-induced apoptosis. *Oncogene*,2000,19(7):933-942.
- [15] DU J, WANG Y, CHEN D, *et al.* BAY61-3606 potentiates the anti-tumor effects of TRAIL against colon cancer through up-regulating DR4 and down-regulating NF-kappaB. *Cancer Lett*,2016,383(2):145-153.

(2018-07-15 收稿,2018-10-13 修回)

编辑 余琳