

## 基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002679

## 过表达细胞因子信号转导抑制因子 2 调控 JAK2/STAT3 通路抑制直肠癌细胞活性和移植瘤生长

彭胜建<sup>1</sup>, 丁美胜<sup>1</sup>, 赵世明<sup>1</sup>, 范新宇<sup>1</sup>, 陈 银<sup>1</sup>, 方锡才<sup>1</sup>, 应月强<sup>2</sup>

(1. 宣城市人民医院肛肠科, 宣城 242000; 2. 安徽皖南医学院第二附属医院普外科, 芜湖 241000)

**【摘要】目的:**探究细胞因子信号转导抑制因子 2(suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2)过表达对直肠癌细胞生长、运动和 JAK2/STAT3 通路的影响。**方法:**HCT8 细胞分为对照组、pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组,根据组别转染 pcDNA 空载体或 pcDNA-SOCS2 重组表达载体,RT-PCR 检测 SOCS2 基因表达,BrdU 染色检测细胞增殖,流式细胞术检测细胞凋亡,Transwell 检测细胞侵袭,Western blot 检测细胞 SOCS2、上皮钙黏蛋白、波形蛋白、纤连蛋白表达以及 JAK2 和 STAT3 的磷酸化。另设 BALB/c nu/nu 裸鼠分为对照组、pcDNA-SOCS2 组,建立 HCT8 皮下移植瘤模型,称取移植瘤质量,免疫组化检测 Ki-67 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)平均光密度,Western blot 检测瘤组织 JAK2 和 STAT3 磷酸化。**结果:**离体实验中,RT-PCR 结果显示,与对照组( $1.00 \pm 0.00$ )比较,pcDNA-SOCS2 组细胞 SOCS2 mRNA 水平( $4.70 \pm 0.27$ )明显升高( $P=0.000$ )。Western blot 结果显示,pcDNA-SOCS2 组细胞 SOCS2 蛋白表达( $0.130 \pm 0.020$ )较对照组( $0.010 \pm 0.005$ )明显上调( $P=0.000$ )。BrdU 阳性百分比明显降低( $P=0.000$ );流式细胞术结果显示,pcDNA-SOCS2 组[( $35.0 \pm 5.0$ )%]HCT8 细胞凋亡率较对照组[( $6.0 \pm 3.4$ )%]明显升高( $P=0.000$ )。Transwell 分析结果显示,pcDNA-SOCS2 组( $89.0 \pm 10.0$ )HCT8 细胞侵袭数目较对照组( $87.0 \pm 13.0$ )明显减少( $P=0.000$ )。Western blot 结果显示,pcDNA-SOCS2 组 HCT8 细胞中上皮钙黏蛋白水平( $0.120 \pm 0.030$ )较对照组( $0.010 \pm 0.004$ )明显升高( $P=0.000$ ),同时波形蛋白水平( $0.008 \pm 0.004$ )和纤连蛋白水平( $0.010 \pm 0.005$ )较对照组( $0.170 \pm 0.024$ ,  $0.070 \pm 0.020$ )明显降低( $P=0.000$ ),JAK2 和 STAT3 磷酸化水平降低( $P=0.000$ )。在体实验中,pcDNA-SOCS2 组瘤体质量( $0.14 \pm 0.06$ )较对照组( $0.45 \pm 0.08$ )明显减轻( $P=0.000$ )。免疫组化结果显示,pcDNA-SOCS2 组 Ki-67 和 VEGF 平均光密度( $17.0 \pm 6.0$ ,  $7.0 \pm 6.0$ )较对照组( $52.0 \pm 9.0$ ,  $43.0 \pm 9.0$ )明显降低( $P=0.000$ ),瘤体 JAK2 和 STAT3 磷酸化水平明显下调( $P=0.000$ )。**结论:**SOCS2 过表达可抑制直肠癌 HCT8 细胞的增殖和运动能力并促进其凋亡,这一作用与 JAK2/STAT3 通路有关。

**【关键词】**直肠癌;细胞因子信号转导抑制因子 2;细胞增殖;凋亡;JAK2/STAT3 通路

**【中图分类号】**R735.3

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2020-06-03

## Overexpression of SOCS2 on inhibition of rectal cancer cell growth activity and xenograft tumor growth by JAK2/STAT3 pathway

Peng Shengjian<sup>1</sup>, Ding Meisheng<sup>1</sup>, Zhao Shiming<sup>1</sup>, Fan Xinyu<sup>1</sup>, Chen Yin<sup>1</sup>, Fang Xicai<sup>1</sup>, Ying Yueqiang<sup>2</sup>

(1. Anorectal Department, The People's Hospital of Xuancheng City;

2. General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical College)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of suppressor of cytokine signaling 2(SOCS2) overexpression on the growth, movement and JAK2/STAT3 pathway of rectal cancer cells. **Methods:** HCT8 cells were divided into control group, pcDNA group and pcDNA-SOCS2 group, transfected with pcDNA empty vector or pcDNA-SOCS2 group recombinant expression vector according to different groups. SOCS2 gene expression was detected by RT-PCR, cell proliferation was detected by BrdU staining, flow cytometry was used to detect apoptosis, Transwell method was used to detect cell invasion, and Western blot was used to detect SOCS2, E-cadherin, vimentin, fibronectin protein expression, and phosphorylation of JAK2 and STAT3. In addition, BALB/c nu/nu nude mice were divided into control group and pcDNA-SOCS2 group. HCT8 subcutaneous xenograft model was established, and the weight of xenograft tumor was weighed. The average optical density of Ki-67 and vascular endothelial growth factor(VEGF) was measured by immunohistochemistry, and the Western blot was used to detect the phosphorylation of JAK2 and STAT3 in tumor tissues. **Results:** In the *ex-vivo* experiment, the RT-PCR results showed that compared with the control group ( $1.00 \pm 0.00$ ), the SOCS2 mRNA level ( $4.70 \pm 0.27$ ) of the

作者介绍: 彭胜建, Email: psj960116@126.com,

研究方向: 肛肠方向。

基金项目: 2019 年安徽省重点研究与开发计划立项资助项目(编号: 201904a07020021)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201030.1523.002.html>  
(2020-10-30)

pcDNA-SOCS2 group was significantly increased ( $P=0.000$ ). Western blot results showed that the expression of SOCS2 protein in the pcDNA-SOCS2 group ( $0.130 \pm 0.020$ ) was significantly up-regulated ( $P=0.000$ ) compared with that in the control group ( $0.010 \pm 0.005$ ). The percentage of BrdU positive was significantly reduced ( $P=0.000$ ); flow cytometry results showed that

the apoptosis rate of HCT8 cells in the pcDNA-SOCS2 group  $[(35.0 \pm 5.0)\%]$  was significantly higher than that in the control group  $[(6.0 \pm 3.4)\%, P=0.000]$ . Transwell analysis results showed that the number of HCT8 cell invasions in the pcDNA-SOCS2 group  $(89.0 \pm 10.0)$  was significantly lower than that of the control group  $(87.0 \pm 13.0, P=0.000)$ . Western blot results showed that the E-cadherin protein level  $(0.120 \pm 0.030)$  of HCT8 cells in the pcDNA-SOCS2 group was significantly increased compared to the control group  $(0.010 \pm 0.004, P=0.000)$ , while the Vimentin protein level  $(0.008 \pm 0.004)$  and Fibronectin protein level  $(0.010 \pm 0.005)$  were significantly reduced compared to the control group  $(0.170 \pm 0.024, 0.070 \pm 0.020), P=0.000$ , the phosphorylation level of JAK2 and STAT3 decreased  $(P=0.000)$ . In the *in-vivo* experiment, the tumor weight in the pcDNA-SOCS2 group  $(0.14 \pm 0.06)$  was significantly less than that in the control group  $(0.45 \pm 0.08, P=0.000)$ . The results of immunohistochemistry showed that the average optical density of Ki-67 and VEGF in the pcDNA-SOCS2 group  $(17.0 \pm 6.0, 7.0 \pm 6.0)$  was significantly lower than that in the control group  $(52.0 \pm 9.0, 43.0 \pm 9.0, P=0.000)$ , and the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 tumor bodies were significantly down-regulated  $(P=0.000)$ . **Conclusion:** The overexpression of SOCS2 can inhibit the proliferation and exercise ability of rectal cancer HCT8 cells and promote the apoptosis, which is related to JAK2/STAT3 pathway.

**[Key words]** rectal cancer; suppressor of cytokine signaling 2; cell proliferation; apoptosis; JAK2/STAT3 pathway

直肠癌是全球最常见的四大癌症之一。尽管与西方国家相比,直肠癌不是那么普遍,然而其发病率依然很高<sup>[1-2]</sup>。目前的研究认为,直肠癌的发病率与环境因素有关,水污染、化肥和农药的大量使用、长期吸烟等均是诱发直肠癌的致病因素<sup>[3-4]</sup>。对于低危早期直肠癌患者,手术切除是最为公认的治疗方法,局部晚期直肠癌患者通常还会接受辅助化疗、放疗综合治疗。肿瘤细胞的增殖和转移是影响患者治疗与预后的关键因素,而直肠癌增殖转移过程的机制尚有很多空白需要进一步研究<sup>[5-6]</sup>。细胞因子信号转导抑制因子 2(suppressor of cytokine signalling 2, SOCS2)是 SOCS 家族成员之一,参与生长代谢、骨形成、机体免疫、肿瘤发生等一系列生理病理过程的调控<sup>[7]</sup>。Slattery ML 等<sup>[8]</sup>通过基于人群的病例对照研究,初步阐释了 SOCS2 可能与结肠直肠癌存在相关性。Letellier E 等<sup>[9]</sup>发现结直肠癌患者肿瘤组织中 SOCS2 的 mRNA 和蛋白表达相较于正常黏膜组织均明显下调。然而 SOCS2 在直肠癌中的作用和机制尚缺乏深入研究。本研究通过培养人直肠癌细胞 HCT8 并转染 pcDNA-SOCS2 过表达载体,同时建立裸鼠皮下移植瘤模型,探究 SOCS2 对直肠癌细胞生长、运动的影响,以及对酪氨酸蛋白激酶 2/signal transducer and transcription activator 3, JAK2/STAT3)通路的调控作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

RPMI1650 培养基、10%胎牛血清(美国 Gibco 公司), Lipofectamine 2000 试剂(美国 Thermo Fisher 公司), TRIzol 提取液、RIPA 提取液、BCA 试剂盒、ECL 显色液、BrdU 和

Hoechst 染色液(上海碧云天生物技术有限公司), Annexin V-FITC、PI 染色液(美国 Sigma-Aldrich 公司), 结晶紫(北京索莱宝), 实验所用引物(上海生工生物), 一抗、HRP 标记二抗(英国 Abcam)。

### 1.2 细胞培养及分组

人直肠癌细胞 HCT8 购自中国科学院上海细胞库, 采用 10%胎牛血清, 100 U/mL 青霉素、100  $\mu$ g/mL 链霉素 RPMI1640 培养基与 5%CO<sub>2</sub>、37℃环境培养。将细胞分为对照组、pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组, 其中 pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组分别转染 pcDNA 空载和 pcDNA-SOCS2 过表达载体, 所有操作遵照 Lipofectamin 2000 操作说明书进行。

### 1.3 裸鼠皮下移植瘤建立

20 只鼠龄 4~6 周、体质量 18~20 g 的 SPF 级 BALB/c nu/nu 裸鼠由安徽医科大学实验动物中心提供[SCXK(皖)2017-001], 饲养于皖南医学院[SYXK(皖)2018-004], 于恒温恒湿、12 h 昼夜交替的环境下适应性饲养 1 周, 期间自由饮食, 所接触的水、食物和器材均保持无菌。对裸鼠左腋皮下使用络合碘消毒, PBS 缓冲液悬浮对数生长期的各组 HCT8 细胞株,  $1 \times 10^6$  个/只进行接种。连续饲养 30 d 后处理各组裸鼠, 取肿瘤用于后续实验。

### 1.4 RT-PCR 检测基因表达

TRIzol 试剂提取肿瘤细胞和组织中总 RNA, 反转合成 cDNA 后进行 PCR 反应, 条件为 95℃ 3 min, 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 35 个循环。

### 1.5 Western blot 检测蛋白表达

RIPA 试剂抽提肿瘤细胞和组织中总蛋白, BCA 定量, 每孔 20  $\mu$ g 点样, SDS-PAGE 分离并转膜至 PVDF 膜, 5%脱脂牛奶封闭 PVDF 膜后加入适量一抗 4℃孵育过夜, 第 2 天加适量二抗室温孵育 2 h, ECL 显色液显色, 凝胶成像仪进行相对定量。

### 1.6 BrdU 检测细胞增殖

取对数生长期的细胞接种于 6 孔板中, 每孔  $1 \times 10^5$  个细胞, BrdU 37℃孵育 40 min, PBS 洗涤后甲醇固定 10 min, 空气干燥, 0.3% 过氧化氢-甲醇灭活内源性氧化酶 30 min, 5%山羊血清封闭, 甲酰胺条件下 100℃变性核酸 5 min, PBS

洗涤后加入适量 BrdU 单抗孵育, Hoechst 染液衬染, 显微镜下随机取 6 个视野观察, 统计 BrdU 阳性细胞在总细胞中所占比例。

### 1.7 流式细胞术检测细胞凋亡

结合缓冲液悬浮细胞, 加入 Annexin V-FITC 试剂, 轻轻混匀, 避光孵育 10 min, 离心弃上清, 结合液重悬细胞, 适量 PI 染色液混匀, 流式细胞仪检测细胞凋亡。

### 1.8 Transwell 检测细胞侵袭

基质胶加入 Transwell 小室, 37℃ 待其凝固, 上室加无血清培养基, 下室加完全培养基, 细胞接种于上室并按照规定条件培养 48 h, 洗掉未过膜的细胞并通过 4% 多聚甲醛固定剩余细胞, 1% 结晶紫染色, 显微镜下随机取 6 个视野, 统计视野中的细胞数目。

### 1.9 免疫组化检测 Ki-67 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 平均光密度

肿瘤组织石蜡包埋切片后, 60℃ 恒温箱烘烤 2 h, 二甲苯脱蜡, 乙醇梯度水化切片, 3% 过氧化氢消除内源过氧化物酶活性, PBS 缓冲液中进行抗原修复, 山羊血清封闭 15 min, 适量一抗 4℃ 孵育过夜, PBS 清洗后采用适量二抗室温孵育 2 h, PBS 清洗后 DAB 显色液显色, 苏木精复染, 之后脱水、透明、封片, 显微镜下随机取 6 个视野拍照, Image Plus 图像分析软件分析平均光密度用于表示阳性物质相对含量。

### 1.10 统计学处理

采用 Graphpad Prism 5.0 分析处理数据。采用 student's *t* 检验进行 2 组比较。计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 SOCS2 过表达细胞验证

以对照组 HCT8 细胞中 SOCS2 的 mRNA 表达量作为参照 ( $1.00 \pm 0.00$ ), pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组 HCT8 细胞 SOCS2 mRNA 表达量分别为  $0.99 \pm 0.04$ 、 $4.70 \pm 0.27$ , 方差分析 3 组 SOCS2 mRNA 表达量的差异具有统计学意义 ( $F=1106.000$ ,  $P=0.000$ )。两两比较结果显示, pcDNA-SOCS2 组 SOCS2 mRNA 表达量较对照组明显增加 ( $P=0.000$ ), pcDNA 组与对照组没有统计学差异 ( $P=0.554$ )。对照组、pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组 SOCS2 蛋白表达量分别为  $0.010 \pm 0.005$ 、 $0.009 \pm$

$0.004$  和  $0.130 \pm 0.020$ , 方差分析显示方差齐 ( $F=197.600$ ,  $P=0.000$ )。与对照组相比, pcDNA-SOCS2 组 SOCS2 蛋白表达量明显上调 ( $P=0.000$ ), pcDNA 组无统计学差异 ( $P=0.710$ ) (图 1)。

### 2.2 SOCS2 过表达对细胞增殖和凋亡的影响

HCT8 细胞 BrdU 阳性百分比各组间存在统计学差异 ( $F=107.100$ ,  $P=0.000$ ), *t* 检验分析得出, 与对照组 [ $(58.0 \pm 8.0)\%$ ] 比较, pcDNA 组 HCT8 细胞 BrdU 阳性百分比 [ $(61.0 \pm 7.0)\%$ ] 无统计学差异 ( $P=0.505$ ), pcDNA-SOCS2 组细胞 BrdU 阳性百分比 [ $(8.0 \pm 6.0)\%$ ] 明显降低 ( $P=0.000$ ) (图 2A、B)。对照组、pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组 HCT8 细胞凋亡率分别为  $(6.0 \pm 3.4)\%$ 、 $(5.3 \pm 3.0)\%$  和  $(35.0 \pm 5.0)\%$ , 3 组细胞凋亡率存在统计学差异 ( $F=113.500$ ,  $P=0.000$ )。两两比较结果显示, 与对照组比较, pcDNA 组 HCT8 细胞凋亡率无统计学差异 ( $P=0.713$ ), pcDNA-SOCS2 组细胞凋亡率明显升高 ( $P=0.000$ ) (图 2C、D)。

### 2.3 SOCS2 过表达对细胞侵袭和上皮间质转化标志物表达的影响

对照组、pcDNA 组和 pcDNA-SOCS2 组 HCT8 细胞侵袭数目分别为  $87.0 \pm 13.0$ 、 $89.0 \pm 10.0$  和  $26.0 \pm 8.0$ , 各组间 HCT8 细胞侵袭数目差异存在统计学意义 ( $F=69.320$ ,  $P=0.000$ )。t 检验分析得出, 与对照组比较, pcDNA 组 HCT8 细胞侵袭数目无统计学差异 ( $P=0.771$ ), pcDNA-SOCS2 组细胞侵袭数目明显减少 ( $P=0.000$ ); 各组间 HCT8 细胞中 E 钙黏蛋白、波形蛋白和纤连蛋白表达量均具有统计学差异 ( $F=73.590$ 、 $201.800$ 、 $23.430$ , 均  $P=0.000$ )。两两比较结果显示, 与对照组比较, pcDNA-SOCS2 组 E 钙黏蛋白水平明显上调 ( $P=0.000$ ), 波形蛋白、纤连蛋白水平明显下调 (均  $P=0.000$ ), pcDNA 组各蛋白水平无明显差异 ( $P>0.05$ ) (图 3)。

### 2.4 SOCS2 过表达对 JAK2/STAT3 通路磷酸化的影响

HCT8 细胞 JAK2 和 STAT3 磷酸化水平各组间差异具有统计学意义 ( $F=108.500$ 、 $25.690$ , 均  $P=0.000$ )。两两比较结果显示, pcDNA-SOCS2 组 HCT8 细胞 JAK2 和 STAT3 磷酸化水平较对照组明显降低 ( $P=0.000$ 、 $0.000$ ), pcDNA 组和对照组比较无统计学差异 ( $P>0.05$ ) (图 4)。

### 2.5 SOCS2 对 HCT8 裸鼠皮下移植瘤的影响

与对照组比较, pcDNA-SOCS2 组裸鼠皮下移植瘤质量明显降低 ( $P=0.000$ ), 肿瘤组织中 Ki-67 和 VEGF 平均光密度明显降低 ( $P=0.000$ ), JAK2 和 STAT3 磷酸化水平明显降低 ( $P=0.000$ ) (图 5)。



A. RT-PCR 检测 SOCS2 mRNA 表达

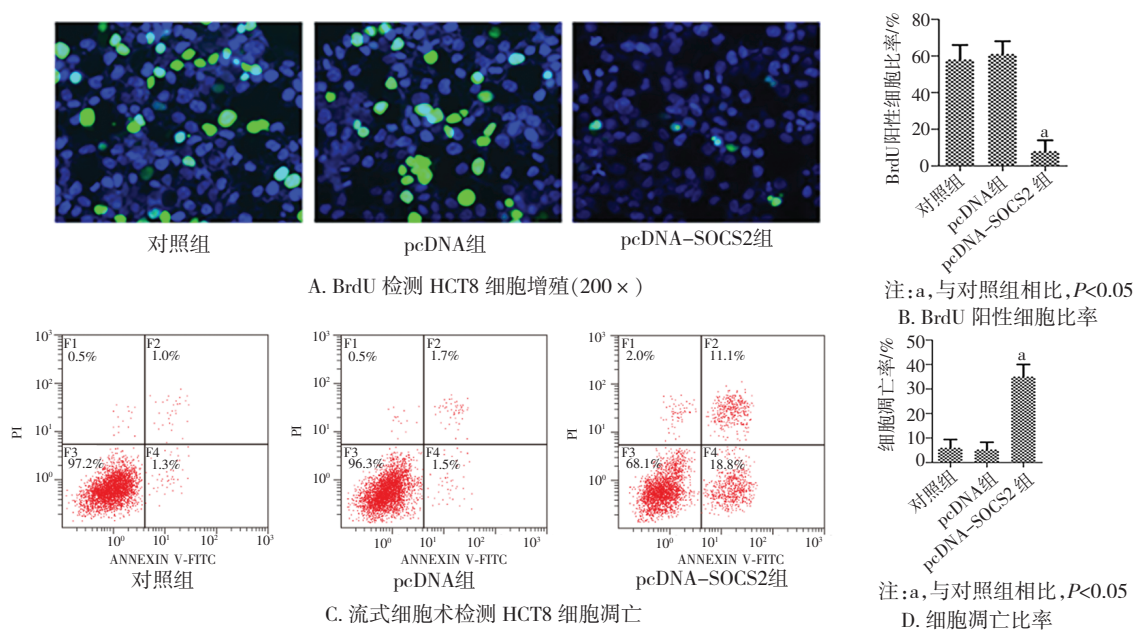
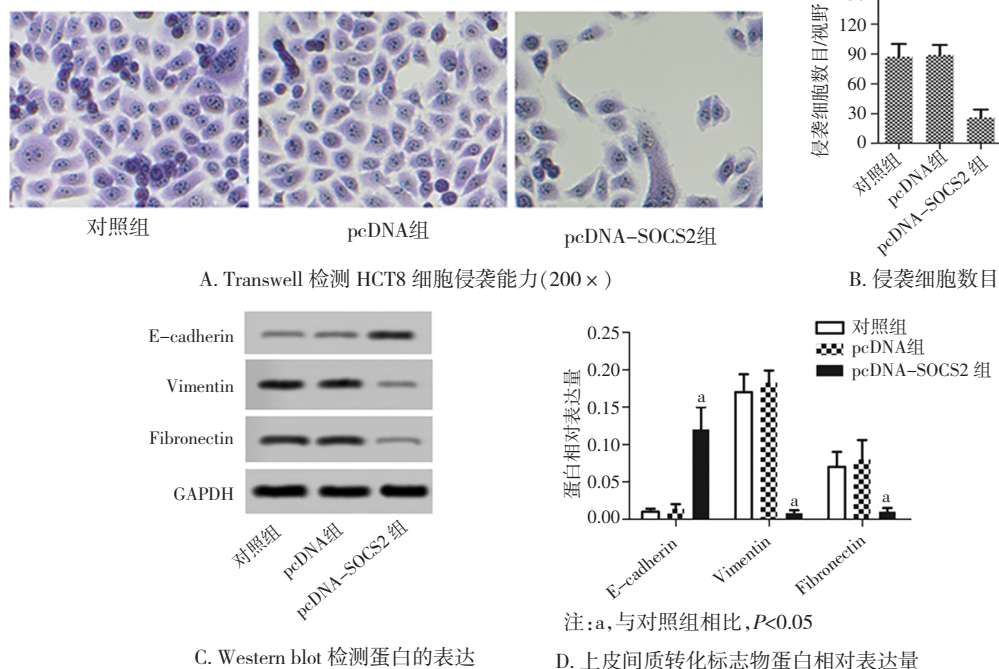
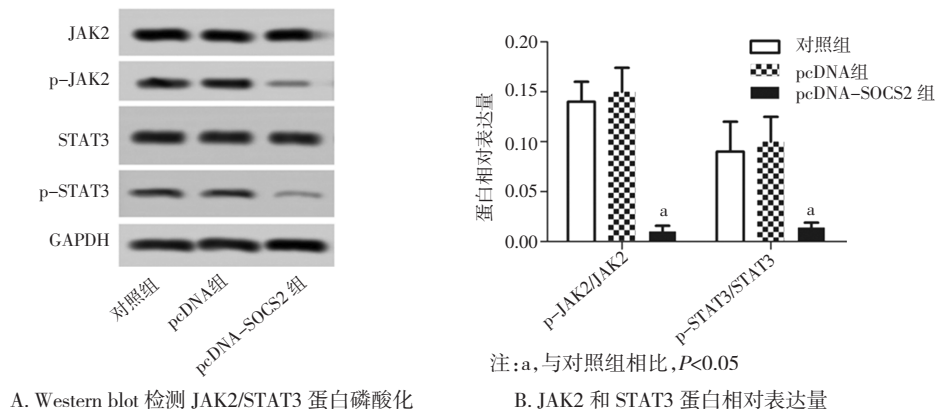
B. Western blot 检测 SOCS2 蛋白表达

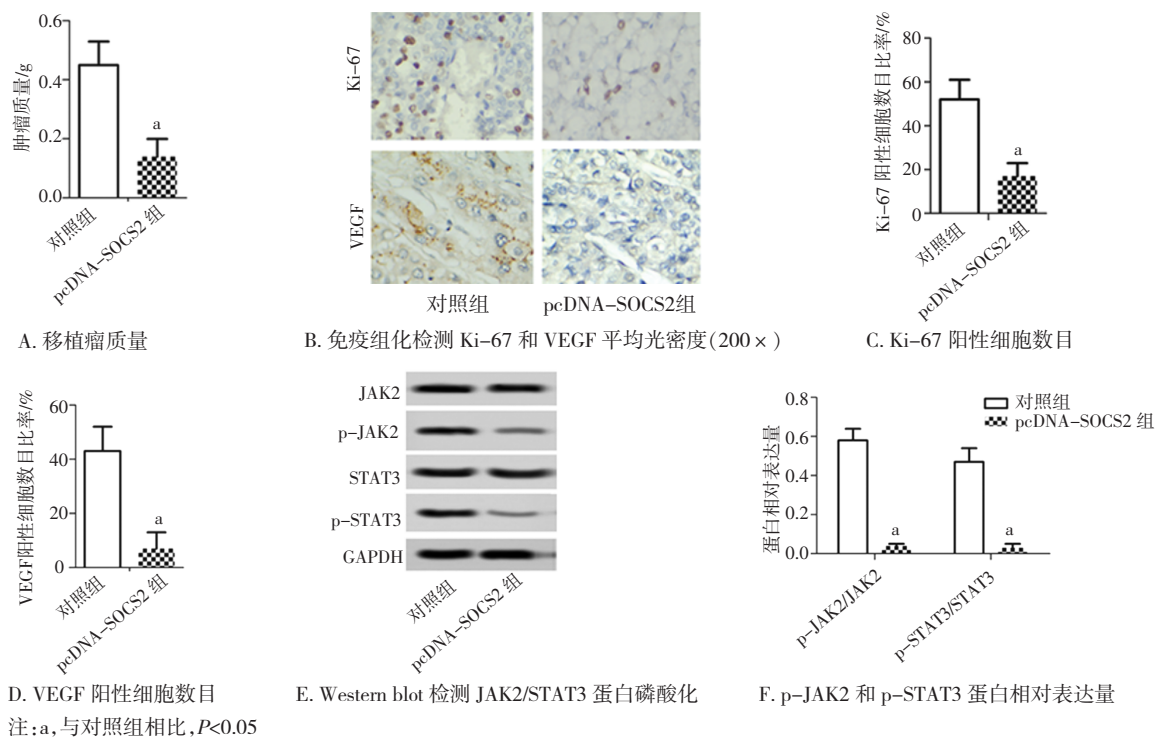
C. SOCS2 蛋白相对表达量

注: a, 与对照组相比,  $P<0.05$

图 1 RT-PCR 和 Western blot 检测 SOCS2 mRNA 和蛋白表达 ( $n=6$ )



图 2 BrdU 和流式细胞术检测细胞增殖和凋亡 (  $n=6$  )图 3 Transwell 检测细胞侵袭和 Western blot 检测上皮间质转化标志分子的表达 (  $n=6$  )图 4 Western blot 检测 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白的表达 (  $n=6$  )

图5 SOCS2对HCT8裸鼠皮下移植瘤的影响( $n=6$ )

### 3 讨论

SOCS家族蛋白是构成调节细胞因子信号转导经典负反馈系统的重要成员,其中SOCS2是生长激素(growth hormone, GH)/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号通路的负调节剂<sup>[10]</sup>。大量研究表明,SOCS2与肿瘤的发生关系密切。Das R等<sup>[11]</sup>发现miR-194可通过靶向抑制SOCS2而促进前列腺癌转移;Cui ML等<sup>[12]</sup>证实SOCS2在肝细胞癌中发挥肿瘤转移抑制作用。然而在直肠癌中,SOCS2的作用还缺乏进一步证据支持。为了验证SOCS2在直肠癌中的调控作用,本研究首先构建了SOCS2过表达细胞株,之后检测了SOCS2过表达对HCT8细胞增殖和凋亡及移植瘤形成的影响,结果显示SOCS2过表达株较对照细胞株而言细胞增殖水平下降,细胞凋亡率升高,细胞侵袭能力减弱,肿瘤质量减小。细胞增殖分化异常、不受控制的生长、规避凋亡调控的能力、浸润和转移性是肿瘤细胞的重要生物学特征<sup>[13]</sup>。同时,研究发现SOCS2过表达株中E钙黏蛋白水平升高,波形蛋白和纤连蛋白水平下降。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞经过一系列改变转化为间充质细胞形态的过程,是肿瘤细胞获取

运动能力的重要生物学过程。E钙黏蛋白是上皮细胞形态的主要组分,波形蛋白和纤连蛋白是间质细胞形态的主要组分,三者常作为EMT的分子标志物<sup>[14-15]</sup>。此外,在裸鼠移植瘤中也可检测到Ki-67和VEGF平均光密度下降。Ki-67是一种细胞增殖标记物,与RNA转录密切相关,VEGF是参与肿瘤微血管形成的关键因子,其表达量变化可反映肿瘤的迁移过程<sup>[16-17]</sup>。以上结果表明,SOCS2通过对HCT8细胞增殖、凋亡及运动等多个方面调控发挥肿瘤抑制作用。

JAK激酶(just another kinase, JAK)/信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路是一类与多种炎症细胞因子信号转导相关的通路,其中JAK2/STAT3是目前研究较多的一种,通过炎症细胞因子受体接受膜外刺激信号,使得JAK2激酶C端酪氨酸残基磷酸化,进而磷酸化STAT3形成二聚体,进入细胞核调控下游基因表达<sup>[18-19]</sup>。JAK2/STAT3与包括直肠癌在内的多种癌症的生长和转移过程都有重要联系。Park SY等<sup>[20]</sup>研究表明,JAK2/STAT/CCND2通路促进结直肠癌干细胞的持久性及抗辐射性;Zhang XC等<sup>[21]</sup>研究表明,人结直肠癌来源的间充质干细胞通过IL-6/JAK2/STAT3信号传导促进癌症进展。SOCS2是JAK/STAT通路的抑制因子,其表达受JAK/STAT通路调控激活,并对该通路发挥负反馈调节<sup>[22]</sup>。本研究检测

了 SOCS2 过表达对 HCT8 细胞和移植瘤组织中 JAK2/STAT3 通路的影响,发现 SOCS2 过表达明显降低 JAK2 和 STAT3 磷酸化水平,这一结果说明 SOCS2 对直肠癌细胞生长、运动的调控作用与 JAK2/STAT3 通路有关。

综上所述,本研究证实 SOCS2 可抑制直肠癌细胞 HCT8 的增殖,同时促进其细胞凋亡,抑制细胞侵袭及 EMT 过程,SOCS2 对 HCT8 细胞及肿瘤的调控作用与 JAK2/STAT3 通路激活的抑制有关。本研究初步探索了 SOCS2 对直肠癌生长和运动的调控机制,后期计划通过实验进一步验证 SOCS2 在 JAK2/STAT3 通路抑制中扮演的角色,并探索其他可能存在的调控通路。

## 参 考 文 献

- [1] São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, et al. New strategies in rectal cancer[J]. Surg Clin North Am, 2017, 97(3): 587–604.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87–108.
- [3] Deng YH. Rectal cancer in Asian vs. Western countries: why the variation in incidence? [J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18(10): 64.
- [4] 王慧中, 杨琼, 李伟玉, 等. 吸烟与男性肠癌相关性的回顾性分析[J]. 岭南现代临床外科, 2018, 18(1): 52–56.
- Wang HZ, Yang Q, Li WY, et al. A retrospective study of the correlation between smoking and male colorectal carcinogenesis by location[J]. Lingnan Mod Clin Surg, 2018, 18(1): 52–56.
- [5] Lawson EH, Melvin JC, Geltzeiler CB, et al. Advances in the management of rectal cancer[J]. Curr Probl Surg, 2019, 56(11): 100648.
- [6] 潘勇, 贾贵清, 王凯. AS-miR-21 对直肠癌 HT29 细胞系增殖、侵袭与迁移的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(6): 702–706.
- Pan Y, Jia GQ, Wang K. Effects of AS-miR-21 on proliferation, invasion and migration of HT29 cell lines in rectal cancer[J]. Chin J Immunol, 2019, 35(6): 702–706.
- [7] Letellier E, Haan S. SOCS2: physiological and pathological functions[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2016, 8(1): 189–204.
- [8] Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, et al. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer[J]. Mol Carcinog, 2013, 52(2): 155–166.
- [9] Letellier E, Schmitz M, Baig K, et al. Identification of SOCS2 and SOCS6 as biomarkers in human colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 111(4): 726–735.
- [10] Dobie R, Ahmed SF, Staines KA, et al. Increased linear bone growth by GH in the absence of SOCS2 is independent of IGF-1[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(11): 2796–2806.
- [11] Das R, Gregory PA, Fernandes RC, et al. MicroRNA-194 promotes prostate cancer metastasis by inhibiting SOCS2[J]. Cancer Res, 2017, 77(4): 1021–1034.
- [12] Cui ML, Sun J, Hou JJ, et al. The suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) inhibits tumor metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biol, 2016, 37(10): 13521–13531.
- [13] Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD, et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(6): 349–358.
- [14] 金鑫, 钱军, 喻大军, 等. FOXC-2, YB-1 在胃癌组织中的表达及在侵袭转移中的作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(2): 215–220.
- Jin X, Qian J, Yu DJ, et al. Expression of FOXC-2 and YB-1 in gastric carcinoma and its role in invasion and metastasis[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2018, 49(2): 215–220.
- [15] Chen HF, Pan JW, Zhang LD, et al. Downregulation of estrogen-related receptor alpha inhibits human cutaneous squamous cell carcinoma cell proliferation and migration by regulating EMT via fibronectin and STAT3 signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 825: 133–142.
- [16] 席婕, 戴皓, 刘晖, 等. miR-10b 调控 PLK1 蛋白对鼻咽癌细胞恶性生物学行为的作用[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(2): 29–33.
- Xi J, Dai H, Liu H, et al. miR-10b regulates the malignant biological behavior of nasopharyngeal carcinoma cells by PLK1 protein[J]. Med Pharmac J Chin People's Lib Army, 2019, 31(2): 29–33.
- [17] 邢海霞, 赵明燕, 郭勇. 乳腺癌患者血清性激素、IGF-1、VEGF 和组织 LOX 水平与淋巴结转移的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(2): 122–127.
- Xing HX, Zhao MY, Guo Y. Correlation between serum sex hormones, IGF-1, VEGF and tissue LOX levels and lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. J Mol Diagn Ther, 2019, 11(2): 122–127.
- [18] Yu X, Li Z, Wan QL, et al. Inhibition of JAK2/STAT3 signaling suppresses bone marrow stromal cells proliferation and osteogenic differentiation, and impairs bone defect healing[J]. Biol Chem, 2018, 399(11): 1313–1323.
- [19] 李云祥, 李进铭, 魏强, 等. 激酶抑制剂 WP1066 对前列腺基质细胞 JAK2/STAT3 影响的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(1): 65–68.
- Li YX, Li JM, Wei Q, et al. Study of kinase inhibitor WP1066 on the STAT3/JAK2 of prostate stromal cells[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2018, 49(1): 65–68.
- [20] Park SY, Lee CJ, Choi JH, et al. The JAK2/STAT3/CCND2 axis promotes colorectal cancer stem cell persistence and radioresistance[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 399.
- [21] Zhang XC, Hu FY, Li G, et al. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 25.
- [22] Uen YH, Fang CL, Lin CC, et al. Ceramide synthase 6 predicts the prognosis of human gastric cancer: it functions as an oncoprotein by dysregulating the SOCS2/JAK2/STAT3 pathway[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(12): 1675–1689.

(责任编辑: 周一青)